ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 3
表目次 3
略語及び定義一覧 4
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 序文 5
2.7.1.1.2 製剤開発 5
2.7.1.1.3 測定法 6
2.7.1.1.3.1 FIX 活性 6
2.7.1.1.3.1.1 凝固一段法 7
2.7.1.1.3.1.2 発色性合成基質法 9
2.7.1.1.3.2 ノナコグ ベータ ペゴル測定用 ELISA 9
2.7.1.1.3.3 測定法のバリデーション 11
2.7.1.1.3.4 免疫原性測定法 12
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.1.3.1 凝固一段法と発色性合成基質法の比較 14
2.7.1.3.2 治験用製剤と市販用製剤の比較 14
2.7.1.3.3 3 ロットの比較 16
2.7.1.3.4 全試験で使用した FIX 活性測定法の規格 18
2.7.1.4 投与後モニタリング 20
参考文献 21

2.7.1.5 付録
付録 I 解析結果

図目次

ページ

図 2.7.1.3-1　凝固一段法〔検量線試料：製剤固有の標準物質（PSS）〕及び発色性合成基質法〔検量線試料：正常ヒト血漿（NHP）〕のブランドアルトマンプロット（3747 試験及び 3774 試験）.....14
図 2.7.1.3-2　治験用製剤及び市販用製剤（40 IU/kg）投与前の FIX 活性（凝固一段法）（3774 試験）.....15
図 2.7.1.3-3　40 IU/kg（ALDP003 と YLDP019）及び 10 IU/kg（ALDP002）の単回投与後の薬物動態の個別プロファイル（凝固一段法）（3747 試験）.....18

表目次

ページ

表 2.7.1.1-1　ノナコグ ベータ ペゴル治験用製剤の組成.....6
表 2.7.1.1-2　臨床試験で使用した FIX 測定法の主なバリデーションパラメータ.....11
表 2.7.1.3-1　40 IU/kg に標準化した単回投与後の薬物動態の統計解析（ALDP002、ALDP003 及び YLDP019）（3747 試験）.....17
表 2.7.1.3-2　全試験で使用した FIX 活性測定法の規格.....19

表 2.7.1.1-1　ノナコグ ベータ ペゴル治験用製剤の組成.....6
表 2.7.1.1-2　臨床試験で使用した FIX 測定法の主なバリデーションパラメータ.....11
表 2.7.1.3-1　40 IU/kg に標準化した単回投与後の薬物動態の統計解析（ALDP002、ALDP003 及び YLDP019）（3747 試験）.....17
表 2.7.1.3-2　全試験で使用した FIX 活性測定法の規格.....19

略語及び定義一覧

aPTT	:	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
AUC	:	area under the plasma activity curve: from 0h (administration) to amount of hours post-dose or infinity〔時間 0（投与時）から投与後の規定時までの又は無限大までの血漿中活性－時間曲線下面積〕
BU	:	Bethesda unit（ベセスダ単位）
CHO	:	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
ELISA	:	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫吸着測定法）
FIX(a)	:	coagulation factor IX (activated)〔（活性型）血液凝固第 IX 因子〕
FVIII	:	coagulation factor VIII（血液凝固第 VIII 因子）
FX(a)	:	coagulation factor X (activated)〔（活性型）血液凝固第 X 因子〕
FXIa	:	coagulation factor XI activated（活性型血液凝固第 XI 因子）
IU	:	international units（国際単位）
JP	:	Japanese Pharmacopoeia（日本薬局方）
kDa	:	kiloDalton（キロダルトン）
LLOQ	:	lower limit of quantification（定量下限値）
MASAC	:	Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation (USA)〔米国血友病協会の医学及び科学諮問委員会（米国）〕
M	:	Module 〔例：3747 試験（M 5.3.3.5）〕
NHP	:	normal human plasma（正常ヒト血漿）
ノナコグ ベータ ペゴル（nonacog beta pegol）	:	PEGylated recombinant human coagulation factor IX（PEG 化遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子）
pdFIX	:	plasma-derived coagulation factor IX（血漿由来血液凝固第 IX 因子）
PEG	:	polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
Ph. Eur.	:	European Pharmacopoeia（欧州薬局方）
PK	:	pharmacokinetic（薬物動態）
PSS	:	product specific standard（製剤固有の標準物質）
QC	:	quality control（品質管理）
q.s.	:	quantum satis (amount needed)〔適量（必要量）〕
rFIX	:	recombinant coagulation factor IX（遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子）
$t_{1/2}$	:	terminal half-life（終末相の半減期）
U	:	units（単位）
USP	:	United States Pharmacopeia（米国薬局方）

臨床試験の表記：

本臨床概要では、個々の臨床試験（NN7999-xxxx）を「xxxx 試験」と表記する（例：「NN7999-3747」の場合「3747 試験」と表記する）。

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 序文

ノボ ノルディスク社では、成人及び小児の血友病 B 患者に対する出血時治療、手術時の治療及び予防治療を目的としたノナコグ ベータ ペゴルを開発している。ノナコグ ベータ ペゴルは製造時に血清を用いない遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子（rFIX）製剤であり、活性化ペプチドに 40 キロダルトン（kDa）のポリエチレングリコール（PEG）分子が共有結合している。PEG 化により、血漿中半減期（$t_{1/2}$）が長い分子となる。患者の損傷部位で活性化が起きると、PEG 分子が結合した活性化ペプチドが開裂し、活性型 rFIX（rFIXa）となって血中を循環する。ノナコグ ベータ ペゴルは血清及び他の動物由来成分を含まない培地で培養されたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞内で産生される。投与経路は、現在市販されている血液凝固第 IX 因子（FIX）製剤と同様、静脈内投与である。

製剤開発の過程を 2.7.1.1.2、臨床試験で使用された測定法を 2.7.1.1.3、ロット及び測定法に関連する結果の比較及び解析を 2.7.1.3、投与後のモニタリングを 2.7.1.4 に示す。

2.7.1.1.2 製剤開発

ノナコグ ベータ ペゴルの治験用製剤（表示含有量：500、1000 又は 2000 IU/バイアル）は、単回使用バイアル入り凍結乾燥粉末であり、10 mmol/L ヒスチジン溶液 4.2 mL で溶解して静注に用いる。臨床試験では 500 又は 2000 IU/バイアルを使用した。溶解後の液体は無色澄明であり、目視で確認できるような異物は含まれない。

第 1 相試験で使用された製剤には、保存中の酸化を防止するために抗酸化剤として知られる L-メチオニンが添加されたが、その後の研究でノナコグ ベータ ペゴルは酸化を受けにくいことが明らかになったため、第 3 相試験で使用された製剤からはメチオニンが除かれた。第 1 相試験で使用された治験用製剤は注射用水で溶解するものであったが、第 3 相試験で使用された治験用製剤及び市販用製剤は 10 mmol/L のヒスチジン溶液で溶解する。第 3 相試験で使用された治験用製剤は、市販用製剤と同一の製剤処方である。凍結乾燥前及び溶解後のノナコグ ベータ ペゴル治験用製剤の組成を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　　ノナコグ ベータ ペゴル治験用製剤の組成

Strength	**500 IU**	**1000 IU**	**2000 IU**	**500 IU**	**1000 IU**	**2000 IU**	**Reference to standards**	**Function**
Component	**Quantity per mL before lyophilisation**			**Quantity per mL after reconstitution**				
Nonacog beta pegol	125 IU (0.82 mg)	250 IU (1.64 mg)	500 IU (3.29 mg)	125 IU (0.82 mg)	250 IU (1.64 mg)	500 IU (3.29 mg)	Novo Nordisk A/S	
Excipient								
Sodium Chloride	2.34 mg			2.34 mg			Ph. Eur., USP, JP	Tonicity agent
Histidine	1.55 mg			3.10 mg[a]			Ph. Eur., USP, JP	Buffer
Sucrose	10 mg			10 mg			Ph. Eur., USP, JP	Stabiliser
Mannitol	25 mg			25 mg			Ph. Eur., USP, JP	Bulking agent
Polysorbate 80	0.05 mg			0.05 mg			Ph. Eur., USP, JP	Surfactant
Water for Injection	To final volume			To final volume			Ph. Eur., USP, JP	Solvent
Sodium hydroxide	q.s. [b]			q.s.[c]			Novo Nordisk A/S	pH adjustment
Hydrochloric acid	q.s.[b]			q.s.[c]			Novo Nordisk A/S	pH adjustment

Abbreviations: IU = international units; JP = Japanese Pharmacopeia; Ph. Eur. = European Pharmacopeia; q.s. = quantum satis (amount needed); USP = United States Pharmacopeia.
[a] The amount of histidine originates from the formulation (1.55 mg) and from the histidine solution used for reconstitution (1.55 mg).
[b] pH is 6.8 prior to lyophilisation.
[c] pH is 6.4 when reconstituted in histidine solution.

ノナコグ ベータ ペゴルの治験用製剤の保存期間中の安定性は、長期安定性試験及び加速安定性試験で確認されている。安定性に関するデータの概要は Module 2.3 に示す。

第 3 相試験で使用された治験用製剤から市販用製剤への変更点は、原薬及び製剤両方の製造工程を商業用施設に移管したこと、ならびに出発物質である[redacted] の供給元を変更したことである。これらの変更については、物理化学的及び *in vitro* の同等性／同質性試験によって治験用製剤と市販用製剤が同等／同質であることが示されている（詳細は Module 3.2.S.2.6 を参照）。

小児試験（3774 試験）の延長期間において、市販用製剤が用いられた（詳細は 2.7.1.3.2 を参照）。

2.7.1.1.3　　測定法

2.7.1.1.3.1　　FIX 活性

血漿中 FIX 活性の測定は、診断時及び投与後の薬物動態評価のために用いられる。診断時に血漿中 FIX 活性レベルを測定することで診断を確定し、血友病の重症度を決定する。初期診断後の血漿中 FIX 活性レベルの測定は、一般的に適切な治療法を確定するために行われる。血友病治療施設の血友病患者は、主に出血の頻度や関節の状態といった臨床転帰に基づいて治療管理を行っている。

投与量の調節は主に治療の臨床転帰に基づいて行われ、凝固因子活性レベルの測定値は参考情報として用いられる。通常、血漿中 FIX 活性レベルは侵襲的処置（外科手術等）の際にモニタリングされ、定期的なフォローアップ来院（現在の治療ガイドライン[1]では、成人患者は少なくとも年 1 回、小児患者は少なくとも半年に 1 回を推奨）及び不定期の来院（出血エピソードや他の医学的事象のための来院等）の際に測定されている。

現在は、活性に基づいて薬物動態特性を評価するのが一般的である。ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態パラメータは、FIX 製剤の臨床的有効性のサロゲートマーカーである FIX 活性の測定値に基づいている。臨床試験での血漿中 FIX 活性レベルは以下の方法を用いて測定された：

- 凝固一段法：ノナコグ ベータ ペゴルの製剤固有の標準物質（PSS）を検量線試料とした、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）〔米国の中央検査機関（Esoterix CTS Coagulation）で測定〕に基づく。
- 発色性合成基質法：正常ヒト血漿（NHP）を検量線試料とした、発色基質の FXa 開裂による発色（デンマークのノボ ノルディスク社で測定）に基づく。

FIX 活性測定では、凝固の開始又は特定の FIX 活性化因子への曝露に応じて生成された FIXa の量を測定する。FIX 活性測定で得られた活性は、血漿中 FIX 濃度を直接反映している。

凝固一段法は凝血塊形成までの時間により FIX 活性を測定するのに対し、発色性合成基質法は生成された FXa の量で FIX 活性を測定する。これら 2 つの活性測定法については、以下の 2.7.1.1.3.1.1（凝固一段法）及び 2.7.1.1.3.1.2（発色性合成基質法）で簡潔に記載する。

凝固一段法及び発色性合成基質法のいずれにおいても、ノナコグ ベータ ペゴルの活性は IU（国際単位）、血漿中 FIX 活性は IU/mL（血漿中 FIX の国際標準[2]の単位）で示す。手術試験（3773 試験）のみ各試験実施医療機関での測定を必須とした。凝固一段法が主要な測定法として選択され、発色性合成基質法は補足的な目的にのみ使用された。

臨床試験のバイオアナリティカルレポートは Module 5 の治験総括報告書に含まれている：ヒトへの初回投与試験〔第 1 相、3639 試験（M 5.3.3.2）〕、主要試験〔第 3a 相、3747 試験（M 5.3.5.2）〕、手術試験〔第 3a 相、3773 試験（M 5.3.5.2）〕、小児試験〔第 3a 相の主要期間、3774 試験（M 5.3.5.2）〕及び継続試験〔第 3b 相、3775 試験（M 5.3.5.2）〕。

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムの概要を Module 2.7.4、表 2.7.4.1-1 に示す。

2.7.1.1.3.1.1　凝固一段法

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験において主要な測定法として、凝固一段法が使用された。本測定法は、その簡便さ及び自動化の容易さから、世界中の臨床検査機関で最も広く用いられており、FIX 力価の測定法として欧州薬局方に収載されている[3]。

凝固一段法は aPTT に基づく活性測定法である。本測定法では、FIX を欠損しているが、正常な凝固のために必要な他のすべての凝固因子を含む血漿を用いて、検体の aPTT 依存性の凝固時間の短縮能を測定する。FIX が律速因子になるため、凝固時間は検体中の FIX 濃度に依存する。本測定法は、凝固反応過程の開始からフィブリン塊の形成までの時間を測定する。フィブリン塊の形成（光学濃度として測定される濁り）までの測定時間は FIX 活性に反比例する。

多くの aPTT 試薬が市販されているが、試薬は主に各測定施設で使用されている測定機器に基づいて選択される。凝固一段法は、aPTT 試薬、測定機器、較正方法及び使用される凝固因子欠損血漿の組み合わせが多岐に渡るために、同一検査室内及び検査室間のばらつきがかなり大きいことがよく知られている。aPTT に基づく測定では、測定範囲の下限近くの凝固因子活性レベルを測定する場合にばらつきがより大きくなる[4]。

また、ノナコグ ベータ ペゴルの活性化ペプチド中の N-グリカンに結合した PEG 分子は一部の aPTT 試薬に干渉し、凝固時間の延長又は短縮を引き起こし、FIX 活性の過小評価又は過大評価につながることがある。PEG 分子の aPTT 試薬への干渉について、血友病 B 患者の血漿にノナコグ ベータ ペゴルを添加した試料を用いて *in vitro* で評価した（M 5.3.1.4、Feasibility Study を参照）。その結果、検量線試料として NHP を使用した場合、ノナコグ ベータ ペゴルの活性が設定された活性レベル（濃度）の半分以下から約 5 倍以上にまで変動することが示された。一方、非 PEG 化の rFIX 製剤及びベネフィクス®はどちらも同様の活性レベルを示し、予測された回収率の範囲内であった。PEG 化したベネフィクス®でみられたばらつきがノナコグ ベータ ペゴルと同様であったことから、この大きなばらつきが 40 kDa の PEG の存在に起因するものであることが示された（M 5.3.1.4、Feasibility Study を参照）。異なる aPTT 試薬を用いた場合にノナコグ ベータ ペゴルの活性が大きく異なる原因を調べるために、メカニズムを検討する複数の試験を行った。これらの試験により、シリカを含有する試薬を使用した場合、PEG 部分を介してノナコグ ベータ ペゴルがシリカ粒子の表面に吸着することで、接触相において早期に FIXa への変換が起こり、ノナコグ ベータ ペゴルの FIX 活性が過大評価されることが示された（詳細は Module 2.6.2.3.3.1.3 を参照）。

これらのデータに基づいて、第 3 相試験で測定に用いた aPTT 試薬は第 1 相試験で用いたものから変更した（表 2.7.1.3-2）。この試薬の変更によって半減期の推定値及び用量線形性に影響を及ぼすことはなかった。しかしながら、第 1 相試験及び第 3 相試験で測定された FIX 活性レベルを直接比較することはできない。

血漿中 FIX 活性の単位 U/mL と IU/mL の取扱い

ガイドライン[5]に従ってバリデート及び較正された測定法であれば製品の力価を IU で記載できるという新たな推奨[5,6]を受けて、ノナコグ ベータ ペゴルの力価の測定に関する方針を 2013 年 11 月に更新した。力価は、FIX 濃縮製剤に対する第 4 次国際標準物質を用い、SynthAFax を aPTT 試薬とした適切な

凝固一段法で測定した。それに基づくと、ノナコグ ベータ ペゴルの 1 単位（U）は 1 FIX 国際単位（IU）に相当する。

完了した臨床試験では、ノナコグ ベータ ペゴルを検量線試料として FIX 活性を測定し、その測定値を U/mL 単位で報告している（表 2.7.1.3-2 を参照）。ノナコグ ベータ ペゴルの 1 U は FIX 活性 1 IU に相当するため、本臨床概要では血漿中 FIX 活性の単位を IU/mL で示す。

2.7.1.1.3.1.2　発色性合成基質法

発色性合成基質法は 2 段階の活性測定法である。ヒト血漿検体（試験検体）を、FXIa、FX、FVIII、トロンビン、リン脂質及びカルシウムと共にインキュベートし、試験検体中に存在する FIX を FIXa に活性化する。FIXa はトロンビンで活性化された FVIII、リン脂質及びカルシウムと酵素複合体を形成し、FX を FXa に活性化する。生成された FXa は合成基質を加水分解し、p-ニトロアニリンを遊離させる。この p-ニトロアニリンを比色定量することで活性が測定できる。したがって、試験検体中の FIXa の量と生成された FXa との間には直接的な関係が存在する。

発色性合成基質法は血漿中濃度が低い場合でも正確で再現性が高いという点で優れている。一般的に、現在利用可能な凝固一段法は、FIX 活性の測定法として限界があることが知られている [5,7]。

現在、EU で承認されている 2 つの FIX 発色性合成基質法〔Biophen®（Hyphen Biomed/Sysmex）及び Rox FIX（Rossix AB、スウェーデン）〕について検討した。ノナコグ ベータ ペゴル、ベネフィクス®及び血漿由来 FIX 製剤である MonoNine®を FIX 欠損血漿に添加し、2 つの FIX 発色性合成基質法キットを用いて活性を測定した。どちらの発色性合成基質法キットでも、また異なる FIX 製剤でも同様の結果が得られたことから、発色性合成基質法では PEG 化の干渉が認められないことが示された（M 5.3.1.4、212257 を参照）。

主要試験（3747 試験）及び小児試験（3774 試験）では、NHP を検量線試料として用いた発色性合成基質法を採用した（表 2.7.1.1-2）。

2.7.1.1.3.2　ノナコグ ベータ ペゴル測定用 ELISA

PEG 及び FIX に対する標的抗体を用いた酵素免疫吸着測定法（ELISA）により血漿中ノナコグ ベータ ペゴル濃度を測定した。1 つの抗体が FIX 上のエピトープを認識し、もう 1 つの抗体がノナコグ ベータ ペゴルにのみ存在する PEG 上のエピトープを認識した。このため、本測定法は PEG が存在するノナコグ ベータ分子に特異的である。

第 1 相試験（3639 試験）では、ノナコグ ベータ ペゴル濃度は ng/mL で報告されたが、得られたデータが予め規定された再現性の許容範囲内ではなかったため、このデータは無効（invalid）とみなされた。

主要試験（3747 試験）では、ノナコグ ベータ ペゴル測定用 ELISA は探索的目的で使用された。薬物動態セッションに組み入れられた患者 1 人につき 3 検体（投与前 1 検体及び投与後 2 検体）しか分析しなかったため、薬物動態パラメータの算出は行わなかった。

ELISA 測定の結果及びバイオアナリティカルレポートは、Module 5〔3639 試験（M 5.3.3.2）及び 3747 試験（M 5.3.5.2）〕に含まれている。

2.7.1.1.3.3 測定法のバリデーション

FIX 測定法の主なバリデーションパラメータを表 2.7.1.1-2 に示す。バリデーションに関する報告書は、M 5.3.1.4 を参照のこと。

表 2.7.1.1-2 臨床試験で使用した FIX 測定法の主なバリデーションパラメータ

Assay	Applied in trial	Drug	Calibrator	LLOQ	Precision (%CV QC's)	Accuracy (%RE QC's)	Site of analysis	Cross-reference
Chromogenic assay	3747, 3774	nonacog beta pegol	NHP	0.01 U/mL	<20%	<20%	NN	M 5.3.1.4, 212257
One-stage clotting assay	3639, 3747, 3773, 3774, 3775	nonacog beta pegol	nonacog beta pegol	0.009 U/mL	<15%	<20%	Esoterix CTS (US)	M 5.3.1.4, 209195 (Trial 3639), M 5.3.1.4, 215296 (Trial 3639), M 5.3.1.4, 210475 (Phase 3)
	3639	pdFIX	NHP	0.01 U/mL				M 5.3.1.4, 209197
	3639	BeneFIX®	BeneFIX®	0.011 U/mL				M 5.3.1.4, 209196
ELISA	3639[a], 3747	nonacog beta pegol	nonacog beta pegol	15.0 ng/mL	<20%	<25%	NN	M 5.3.1.4, 209409, M 5.3.1.4, 211144, and M 5.3.1.4, 211306 M 5.3.1.4, 210374 (Trial 3639), M 5.3.1.4, 213041 (Trial 3747)

LLOQ: Lower limit of quantification, CV: Coefficient of variation, QC: Quality controls, RE: Relative error, NHP: normal human plasma, NN: Novo Nordisk, Denmark.
Trial IDs: 3639 (phase 1 trial), 3747 (pivotal trial), 3773 (surgery trial), 3774 (paediatric trial), 3775 (extension trial for 3747 and 3773).
[a]The results from the nonacog beta pegol ELISA in phase 1 (Trial 3639) were deemed invalid.

治療歴のない患者を対象とした進行中の試験（3895 試験）では、NHP を検量線試料とする凝固一段法を用いた（LLOQ：0.01 IU/mL）。

2.7.1.1.3.4　免疫原性測定法

FIX の中和抗体は、ヒトクエン酸加血漿中の aPTT を測定する凝固一段法に基づく、ベセスダ法を改良したナイメゲン変法によって測定した。第 1 相試験（3639 試験）では、このナイメゲン変法による測定をノボ ノルディスク社で実施した。その後の臨床開発プログラムにおいて、高レベルの残存第 IX 因子活性下でも中和抗体を測定することができる heat/cold 式のナイメゲン変法をバリデートし、中和抗体を測定するための追加測定法として使用した〔要約は Immunogenicity report（M 5.3.5.3）Section 3.6.1、詳細は M 5.3.1.4、211024 Heat を参照のこと〕。

ブリッジング ELISA はノナコグ ベータ ペゴルに対する抗体の測定に使用され、ガイドライン[8,9,10]に従ってバリデートされた。PEG 分子に対する抗体は、ノナコグ ベータ ペゴル結合抗体の間接的な評価としてスクリーニングした。

ノナコグ ベータ ペゴルの投与に伴って重度のアレルギー反応が生じた場合に、ImmunoCAP 法を用いてノナコグ ベータ ペゴル及び rFIX に対する IgE 抗体を定量した。この測定法は、ELISA のウェルの壁面を高い結合力を有するストレプトアビジンコートキャップに置き換えた点以外は ELISA 直接法と同じであった。

ノナコグ ベータ ペゴルの遺伝子組換え第 IX 因子部分は CHO 細胞で産生された。CHO 宿主細胞由来タンパク（HCP）に対する抗体は ELISA 直接法で測定し、ガイドラインに従ってバリデートした。

ループス凝固因子、抗マウス IgG 及びトリプターゼの測定を含む免疫原性測定の詳細は、Immunogenicity report（M 5.3.5.3）Section 3.3 を参照のこと。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムでは、バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は実施されていない。

使用された血漿中 FIX 活性測定法（凝固一段法及び発色性合成基質法）及び薬物動態データに関する情報を含む、臨床試験ごとの重要な特徴及び結果を Module 2.7.2.1.3 及び Module 2.7.2.3.1 に示す。

詳細は Module 2.7.6（個々の試験のまとめ）、個々の治験総括報告書は M 5.3.3.2 及び M 5.3.5.2 に示す。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 凝固一段法と発色性合成基質法の比較

PSS を検量線試料とした凝固一段法による測定結果と NHP を検量線試料とした発色性合成基質法による測定結果を、主要試験（3747 試験）及び小児試験（3774 試験）において比較したところ、これらの 2 つの測定法で得られた測定値の間に高い相関がみられ、系統的な違いは認められなかった（図 2.7.1.3-1 を参照）。

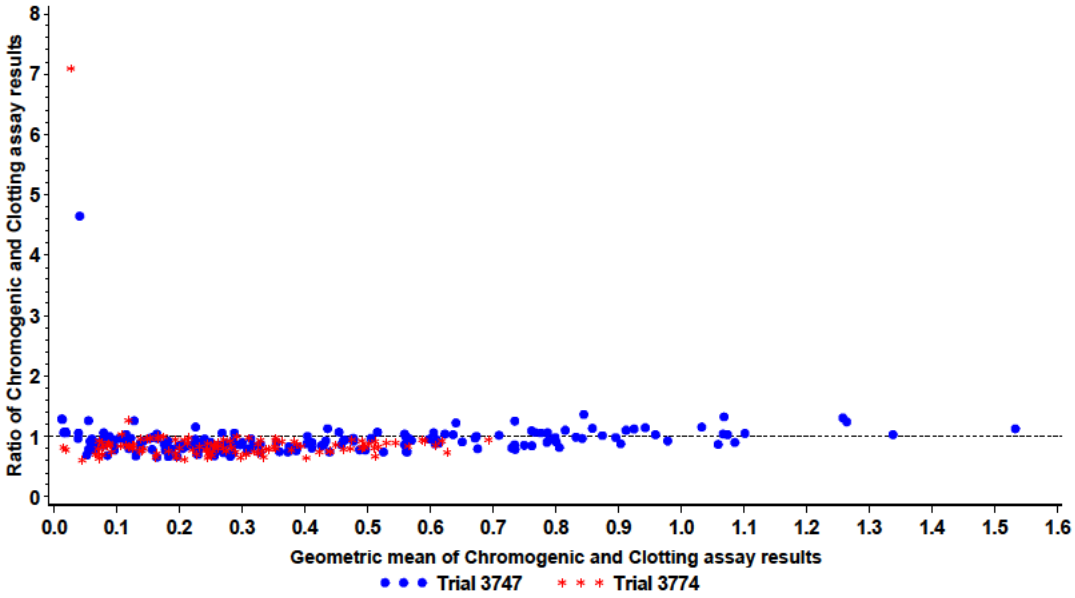


図 2.7.1.3-1 凝固一段法〔検量線試料：製剤固有の標準物質（PSS）〕及び発色性合成基質法〔検量線試料：正常ヒト血漿（NHP）〕のブランドアルトマンプロット（3747 試験及び 3774 試験）

また、NHP を検量線試料とした凝固一段法をバリデートした。その結果、NHP 及び PSS を検量線試料とした凝固一段法で測定された FIX 活性間の相関は許容範囲内であることが示された。本測定法は、治療歴のない患者を対象とした進行中の試験（3895 試験）で使用されている（M 5.3.1.4、213181）。

2.7.1.3.2 治験用製剤と市販用製剤の比較

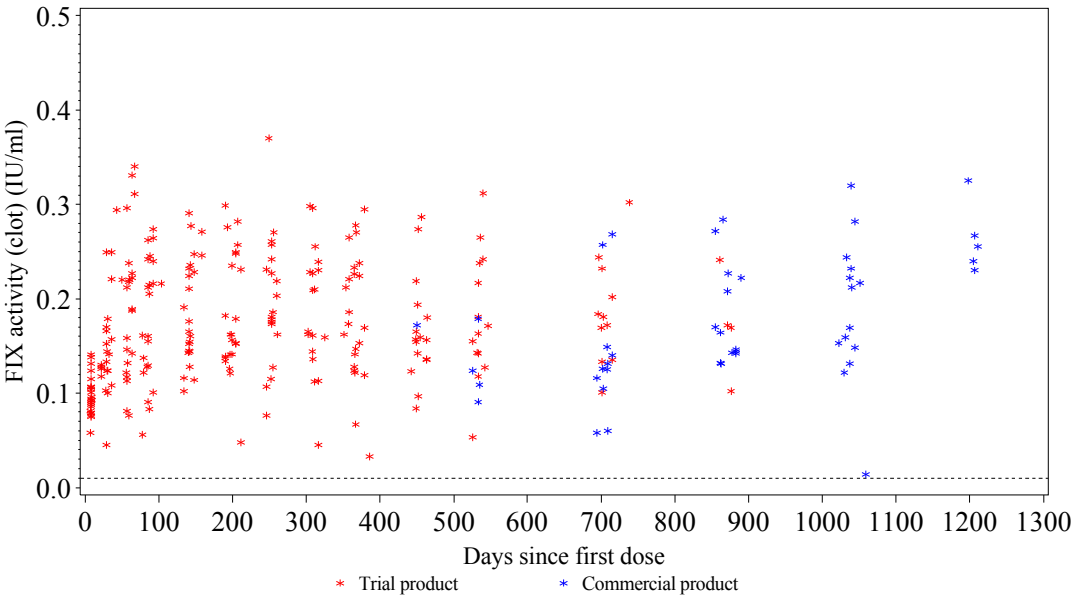
2.7.1.1.2 で述べたように、製造工程の変更があったものの、物理化学的及び *in vitro* の同等性／同質性試験によって治験用製剤と市販用製剤が同等／同質であることが示されている（詳細は M 3.2.S.2.6 を参照）。市販用製剤への臨床使用に関する情報は、小児試験の延長期間において得られた〔3774 試験-EXT, Appendix 16.1.1 （M 5.3.5.2）〕。

小児試験（3774 試験）の延長期間において、患者は治験用製剤から市販用製剤への切り替えを行った。3774 試験は、小児血友病 B 患者を対象とした予防治療及び出血エピソードの治療におけるノナコグ ベータ ペゴルの有効性、安全性及び薬物動態を評価する、多施設共同、非盲検、非対照試験である。現在本試験の延長期間が進行中であり、FIX 活性レベルは試験の主要期間と同一の測定法でモニタリングされている（表 2.7.1.1-2 を参照）。

3774 試験のデザインの詳細については、3774 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.1.1 を参照のこと。

結果

主要期間及び延長期間を通して、治験用製剤又は市販用製剤の投与前に測定された FIX 活性トラフレベルは同様の範囲内にあった（図 2.7.1.3-2 を参照）。延長期間中において、市販用製剤に切り替えた来院は患者ごとに異なることから、これ以上の解析を行っていない。



--- indicate LLoQ of 0.010 IU/ml

図 2.7.1.3-2　　治験用製剤及び市販用製剤（40 IU/kg）投与前の FIX 活性（凝固一段法）（3774 試験）

市販用製剤の有効性と安全性の評価については Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 を参照のこと。治験用製剤への曝露の詳細については Module 2.7.4、表 2.7.4.1-4 を参照のこと。

2.7.1.3.3　　3 ロットの比較

FIX 製剤に関する EMA ガイドライン[2]に基づき、治療歴のある（曝露日数 150 日超）血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）12 例以上において、ノナコグ ベータ ペゴルの異なる 3 ロット以上の薬物動態プロファイルを記録した。また、含量規格が異なる FIX 製剤を市販する場合は、最低濃度及び最高濃度における薬物動態を検討する必要がある。

単回投与後及び定常状態での薬物動態を検討した主要試験（3747 試験）において、3 ロットにおけるノナコグ ベータ ペゴルの FIX 活性及び薬物動態特性を評価した。試験デザインの詳細は 3747 試験（M 5.3.5.2）Section 9.1 を参照のこと。2.7.1.1.3.1.1 で述べたように、血漿検体中の FIX 活性は凝固一段法を用いて分析した。2000 IU/バイアル製剤の 2 ロット及び 500 IU/バイアル製剤の 1 ロットを評価した。2000 IU/バイアルは 40 IU/kg 投与の評価に使用され、500 IU/バイアルは 10 IU/kg 投与の評価のために使用された。患者は特定のロットに割り当てられ、単回投与時及び定常状態での薬物動態セッションにおいて同一ロットの投与を受けた。患者がセッションの間の期間に別ロットの投与を受けたため、定常状態での薬物動態データはロットの比較に使用しなかった。

13 例が 3 ロットいずれかの単回投与後に薬物動態セッションを受けた。ロット ALDP003 及び YLDP019（いずれも 2000 IU/バイアル）の投与を受けた患者の薬物動態プロファイルは同程度であった（図 2.7.1.3-3 を参照）。

この 3 ロットの比較は 2 段階に分けて行われた。まず、40 IU/kg 単回投与後の薬物動態エンドポイントに基づき、2000 IU/バイアルの 2 ロット（ALDP003 及び YLDP019）が同様であることが示された（薬物動態は付録 I、表 2.7.1.5-4、統計解析は付録 I、表 2.7.1.5-6 を参照）。実投与量による薬物動態プロファイルの調整は行わなかった。

次に、ALDP003 及び YLDP019、ならびに 40 IU/kg に標準化した 10 IU/kg 投与の 1 ロット（500 IU/バイアル、ALDP002）の薬物動態パラメータを比較した。3 ロットの同一性に対する F-test の p 値が統計的有意差の閾値（0.05）を超えたため、この分析ではロット間で同様であることが確認された（薬物動態パラメータは付録 I、表 2.7.1.5-5、統計解析は表 2.7.1.3-1 を参照）。

表 2.7.1.3-1　40 IU/kg に標準化した単回投与後の薬物動態の統計解析（ALDP002、ALDP003 及び YLDP019）（3747 試験）

	N	Estimate	90% CI	P-value (F-test)
Incremental Recovery, IR ((IU/mL)/(IU/kg))				
Least-squares estimate				
Lot ALDP002 of 500 IU/vial	4	0.02		
Lot ALDP003 of 2000 IU/vial	4	0.02		
Lot YLDP019 of 2000 IU/vial	5	0.02		
Treatment ratio				
ALDP002 / ALDP003		1.13	[0.90 ; 1.42]	
ALDP002 / YLDP019		1.04	[0.84 ; 1.30]	
ALDP003 / YLDP019		0.92	[0.74 ; 1.15]	
F-test for homogeneity of lot ALDP002, ALDP003 and YLDP019				0.6374
AUC_168 normalised to 40 IU/kg				
Least-squares estimate				
Lot ALDP002 of 500 IU/vial	3	64.72		
Lot ALDP003 of 2000 IU/vial	4	57.76		
Lot YLDP019 of 2000 IU/vial	5	65.27		
Treatment ratio				
ALDP002 / ALDP003		1.12	[0.87 ; 1.45]	
ALDP002 / YLDP019		0.99	[0.78 ; 1.27]	
ALDP003 / YLDP019		0.89	[0.71 ; 1.11]	
F-test for homogeneity of lot ALDP002, ALDP003 and YLDP019				0.5870
AUC_0_inf normalised to 40 IU/kg				
Least-squares estimate				
Lot ALDP002 of 500 IU/vial	3	88.71		
Lot ALDP003 of 2000 IU/vial	4	73.79		
Lot YLDP019 of 2000 IU/vial	5	91.35		
Treatment ratio				
ALDP002 / ALDP003		1.20	[0.89 ; 1.62]	
ALDP002 / YLDP019		0.97	[0.73 ; 1.29]	
ALDP003 / YLDP019		0.81	[0.62 ; 1.05]	
F-test for homogeneity of lot ALDP002, ALDP003 and YLDP019				0.3397
Terminal half-life, t½ (h)				
Least-squares estimate				
Lot ALDP002 of 500 IU/vial	3	92.78		
Lot ALDP003 of 2000 IU/vial	4	75.79		
Lot YLDP019 of 2000 IU/vial	5	93.35		
Treatment ratio				
ALDP002 / ALDP003		1.22	[0.93 ; 1.61]	
ALDP002 / YLDP019		0.99	[0.76 ; 1.29]	
ALDP003 / YLDP019		0.81	[0.64 ; 1.03]	
F-test for homogeneity of lot ALDP002, ALDP003 and YLDP019				0.2821
Clearance (mL/h/kg) not adjusted for potency				
Least-squares estimate				
Lot ALDP002 of 500 IU/vial	3	0.45		
Lot ALDP003 of 2000 IU/vial	4	0.54		
Lot YLDP019 of 2000 IU/vial	5	0.44		
Treatment ratio				
ALDP002 / ALDP003		0.83	[0.62 ; 1.12]	
ALDP002 / YLDP019		1.03	[0.77 ; 1.37]	
ALDP003 / YLDP019		1.24	[0.95 ; 1.61]	
F-test for homogeneity of lot ALDP002, ALDP003 and YLDP019				0.3397

Least-square means and ratio are estimated on log transformed data in a model with lots as fixed effect. Variation due to subjects is pooled with the residual error variation. IR not adjusted for potency. N: Number of observations, CI: Confidence interval, P-value (F-test): A P-value < 0.05 indicates evidence of differences of the effect of the lots. Statistical analysis of pharmacokinetic after single dosing, normalised to 40 IU/kg (ALDP002, ALDP003 and YLDP019) – Trial 3747 (one-stage clotting assay).

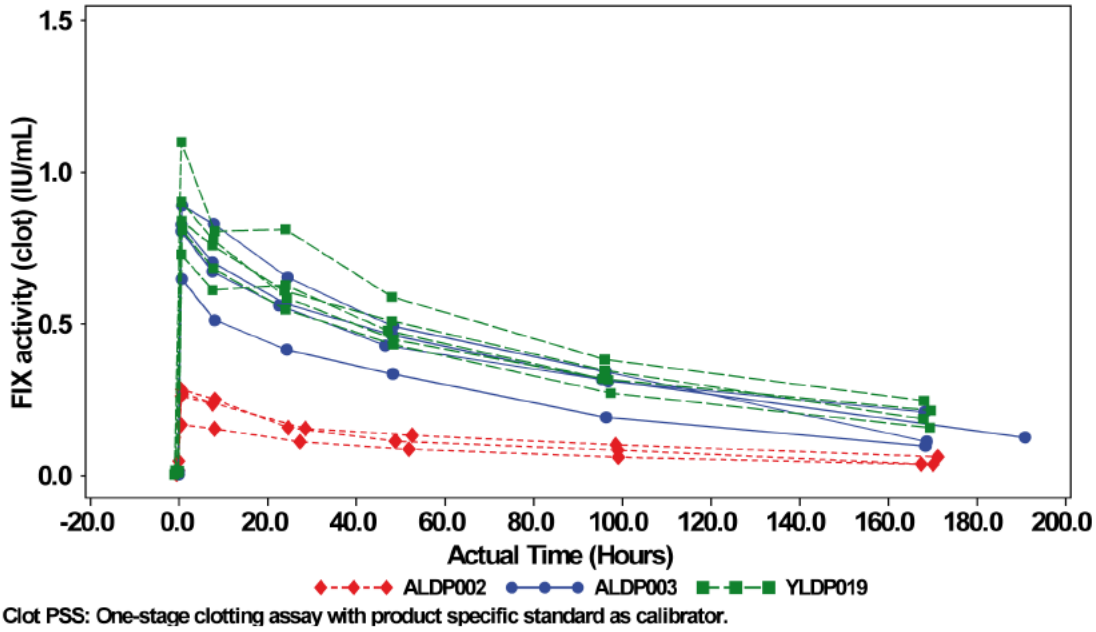


図 2.7.1.3-3　　40 IU/kg（ALDP003 と YLDP019）及び 10 IU/kg（ALDP002）の単回投与後の薬物動態の個別プロファイル（凝固一段法）（3747 試験）

結論として、用量の差を調整するとノナコグ ベータ ペゴルの 3 ロット間の薬物動態に差は認められなかった。また、2000 IU/バイアルの 2 ロット間、500 IU/バイアルの 1 ロットと 2000 IU/バイアルの 2 ロット間のいずれにおいても、用量により標準化した AUC、$t_{1/2}$、回収率及びクリアランスについて差は認められなかった。単回投与時の FIX 活性の評価から、ロット間のばらつきが許容範囲内であることが示された。

2.7.1.3.4　　全試験で使用した FIX 活性測定法の規格

3639 試験、3747 試験、3773 試験、3774 試験及び 3775 試験において、PEG による干渉を補正するための検量線試料として、製剤固有の標準物質（PSS：ノナコグ ベータ ペゴル）を使用した（表 2.7.1.3-2）。治療歴のない患者を対象とした進行中の試験（3895 試験）では、新ガイドライン[5]に従って NHP を検量線試料として導入した。これは aPTT 試薬である SynthAFax に対してわずかな PEG 干渉が示されたためである（M 5.3.1.4、Feasibility Study）。主要試験（3747 試験）で得られたいくつかの検体を PSS 及び NHP を検量線試料として分析した。この結果に基づいて、治療歴のない患者を対象とした 3895 試験では NHP を検量線試料として導入した（M 5.3.1.4、213181）。

表 2.7.1.3-2　　全試験で使用した FIX 活性測定法の規格

Trial ID (phase)	**3639 (phase 1 PK)**	**3747[a] (phase 3 pivotal)**	**3774 (phase 3 paediatric)**
aPTT reagent (manufacturer)	TriniCLOT aPTT (SB)	SynthAFax (IL)	SynthAFax (IL)
Calibrator	nonacog beta pegol	nonacog beta pegol	nonacog beta pegol

aPTT: activated partial thromboplastin time, PK: Pharmacokinetic, IL: Instrumentation Laboratory, SB: Stago BNL
[a] Also applies to Trial 3773 (phase 3 surgery trial) and Trial 3775 (phase 3 pivotal extension trial).

2.7.1.4 投与後モニタリング

試験の結果から、PEG が血友病 B に使用される凝固一段法に干渉することが示されている。すべてではないものの多くのシリカ系試薬がノナコグ ベータ ペゴル活性の過大評価をもたらすため、シリカ系試薬の使用は避けるべきである。一方、発色性合成基質法では PEG の干渉が認められなかった（M 5.3.1.4、212257）。

ノナコグ ベータ ペゴルを添加した血友病 B 患者の血漿を使用して測定法の検討を行ったところ、臨床現場におけるノナコグ ベータ ペゴル投与後のモニタリングには、特定の aPTT 試薬及び発色性合成基質法が使用できることが示された。当該検討では、発色性合成基質法のキットとして ROX FACTOR IX 及び BIOPHEN Factor IX を使用し、凝固一段法の aPTT 試薬として STA®-Cephascreen®を選択した（M 5.3.1.4、215177）。

3 つの検査機関と 3 つの試薬メーカーが当該検討に参加した。3 つの検査機関からそれぞれの試薬に関するデータが得られた。臨床的に適切な濃度のノナコグ ベータ ペゴルが添加された血漿検体を使用した。添加された血漿検体中と臨床検体中のノナコグ ベータ ペゴルの FIX 活性を比較した以前の検討結果から、臨床検体ではなく添加された血漿検体を使用することが妥当と判断された（M 5.3.1.4、213181）。

測定パラメータとして、*in vitro* 回収率（正確度）、同一測定内及び測定間精度、並行性（希釈完全性）、試薬頑健性及び試薬安定性を評価した。すべての測定で様々な測定機器及び検量線用血漿試料を使用した。

概してこの検討では、STA®-Cephascreen®を aPTT 試薬として使用した凝固一段法、ROX FACTOR IX 及び BIOPHEN Factor IX を使用した発色性合成基質法が、ヒトクエン酸加血漿中のノナコグ ベータ ペゴル測定に適していると結論づけられた。

詳細な方法論と結果は、報告書を参照のこと（M 5.3.1.4、215177）。

参考文献

1 Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19(1):e1-47.

2 EMA/CHMP/BPWP/144552/2009. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products (final). 2011.

3 Gray E, Pickering W, Hockley J, Rigsby P, Weinstein M, Terao E et al. Collaborative study for the establishment of replacement batches for human coagulation factor IX concentrate reference standards. Pharmeuropa bio/the Biological Standardisation Programme, EDQM 2008; 2008(1):19-30.

4 Viuff D, Barrowcliffe T, Saugstrup T, Ezban M, Lillicrap D. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance. Haemophilia 2011; 17(4):695-702.

5 Hubbard AR, Dodt J, Lee T, Mertens K, Seitz R, Srivastava A et al. Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates. J Thromb Haemost 2013; 11(5):988-989.

6 EMA. Guideline on the declaration of the quantitative composition/ labelling of biological medicinal products that contain modified proteins as active substances. CHMP/BWP/85290. 2012.

7 MASAC Recommendations, National Hemophilia Foundation. National Hemophilia Foundation and Medical and Scientific Advisory Council (MASAC). Masac statement regarding use of various clotting factor assays to monitor factor replacement therapy. MASAC document #228. 5 Jun 2014.

8 Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods 2004; 289(1-2):1-16.

9 Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal 2008; 48(5):1267-1281.

10 EMEA/CHMP/BMWP. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. CHMP/BMWP/14327/2006.

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.1.5 生物薬剤学試験及び関連する分析法

付録 I　解析結果

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

2.7.1.5-1. 40 IU/kg（ALDP003、YLDP019）及び 10 IU/kg（ALDP002）の単回投与後の薬物動態の個別プロファイル（凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）.....3

2.7.1.5-2. 40 IU/kg（ALDP003、YLDP019）及び 10 IU/kg（ALDP002）の単回投与後の薬物動態の個別プロファイル〔正常ヒト血漿（NHP）による発色性合成基質法〕－最大の解析対象集団（3747 試験）.....4

2.7.1.5-3. 凝固一段法〔検量線試料：製品固有の標準物質（PSS）〕及び発色性合成基質法〔検量線試料：正常ヒト血漿（NHP）〕のブランドアルトマンプロット（3747 試験及び 3774 試験）.....5

2.7.1.5-4. 40 IU/kg（ALDP003 及び YLDP019）単回投与後の薬物動態エンドポイント（凝固一段法）（3747 試験）.....6

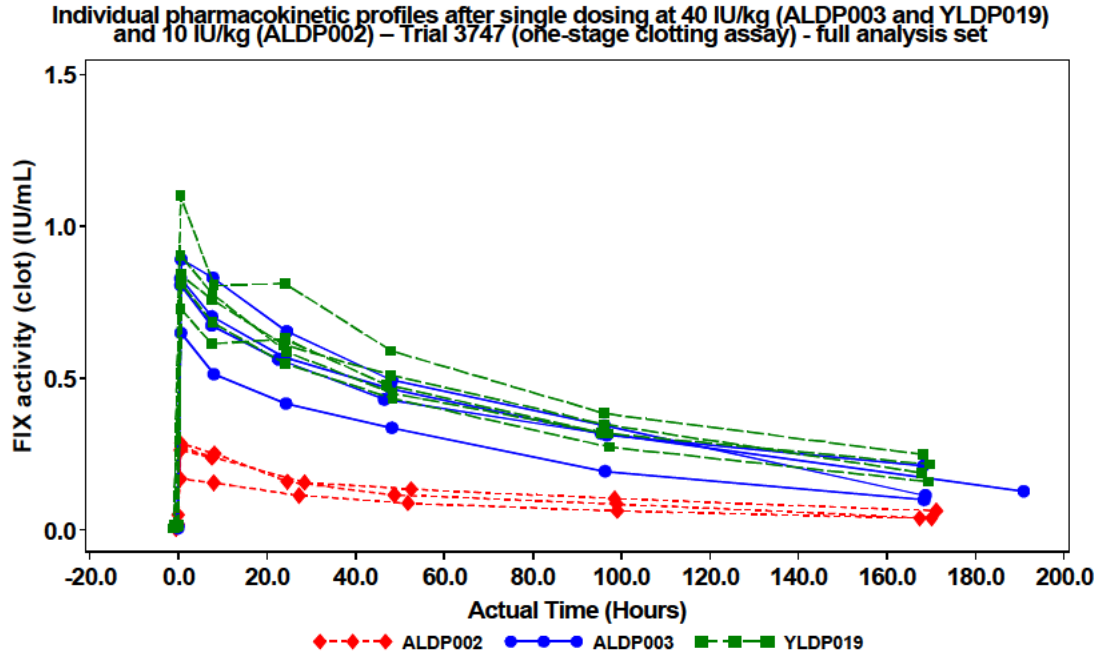
2.7.1.5-5. 40 IU/kg に標準化した単回投与後の薬物動態（ALDP002、ALDP003 及び YLDP019）（凝固一段法）（3747 試験）.....7

2.7.1.5-6. 40 IU/kg（ALDP003 及び YLDP019）単回投与後の薬物動態の統計解析（凝固一段法）（3747 試験）.....8

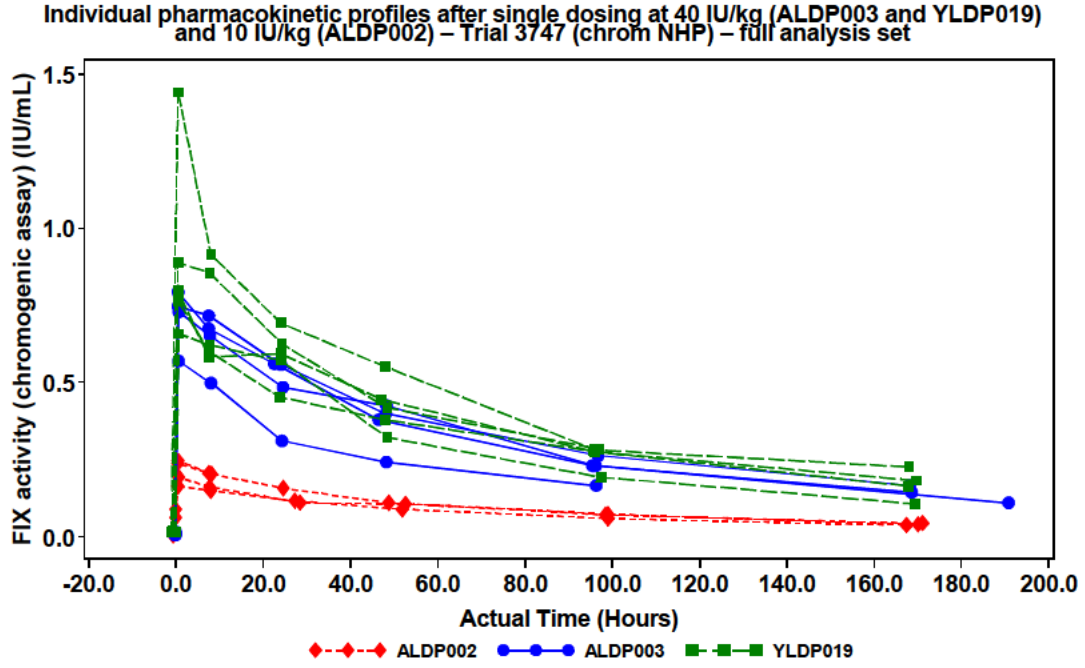
2.7.1.5-7. 40 IU/kg に標準化した単回投与後の薬物動態の統計解析（ALDP002、ALDP003 及び YLDP019）（凝固一段法）（3747 試験）.....10

2.7.1.5-8. 治験用製剤及び市販用製剤（40 IU/kg）投与前の FIX 活性（凝固一段法）（3774 試験）.....12

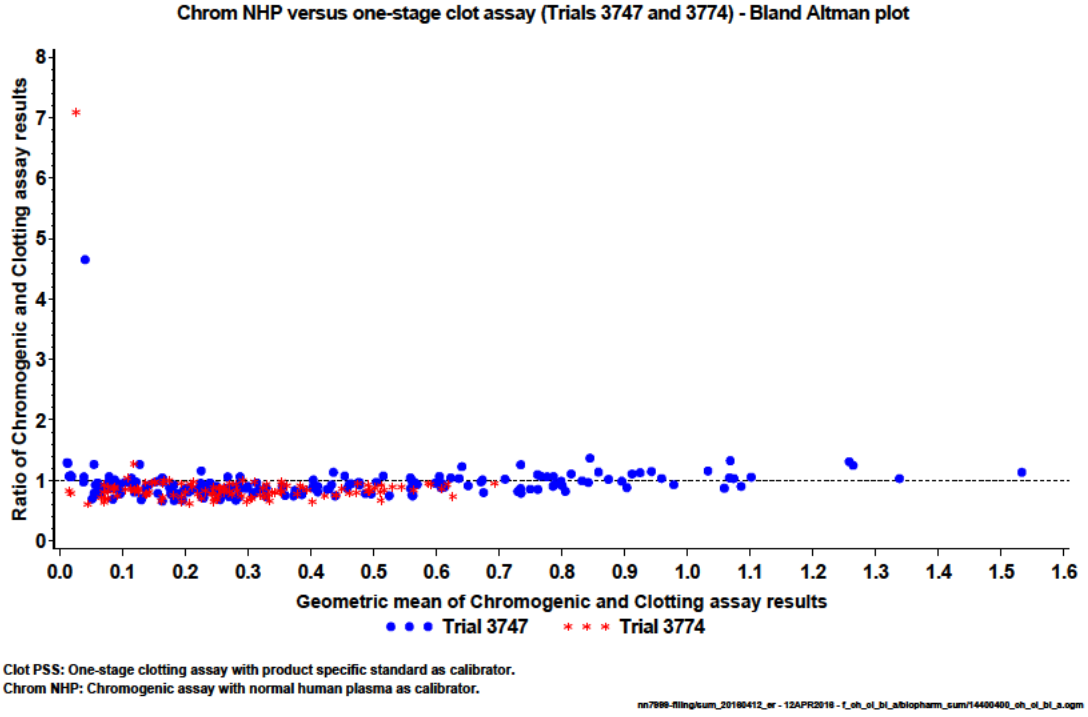
2.7.1.5-9. 治験用製剤及び市販用製剤（40 IU/kg）投与前の FIX 活性（NHP による発色性合成基質法）（3774 試験）.....13



2.7.1.5-1. 40 IU/kg（ALDP003、YLDP019）及び 10 IU/kg（ALDP002）の単回投与後の薬物動態の個別プロファイル（凝固一段法）ー最大の解析対象集団（3747 試験）



2.7.1.5-2. 40 IU/kg（ALDP003、YLDP019）及び 10 IU/kg（ALDP002）の単回投与後の薬物動態の個別プロファイル〔正常ヒト血漿（NHP）による発色性合成基質法〕ー最大の解析対象集団（3747 試験）



2.7.1.5-3. 凝固一段法〔検量線試料：製品固有の標準物質（PSS）〕及び発色性合成基質法〔検量線試料：正常ヒト血漿（NHP）〕のブランドアルトマンプロット（3747 試験及び 3774 試験）

2.7.1.5-4. 40 IU/kg（ALDP003 及び YLDP019）単回投与後の薬物動態エンドポイント（凝固一段法）（3747 試験）

		ALDP003	YLDP019	Total
Number of patients		4	5	9
Incremental Recovery ((IU/mL)/(IU/kg)) not adjusted for potency	N	4	5	9
	Mean (SD)	0.019 (0.003)	0.021 (0.003)	0.020 (0.003)
	Median	0.020	0.020	0.020
	Min ; Max	0.015 ; 0.021	0.017 ; 0.026	0.015 ; 0.026
	CV%	14.5	16.2	15.1
	Geometric Mean	0.019	0.020	0.020
AUC (0-168) (IU*h/mL)	N	4	5	9
	Mean (SD)	60.71 (11.15)	69.20 (8.858)	65.43 (10.29)
	Median	64.53	66.91	66.21
	Min ; Max	44.46 ; 69.31	60.41 ; 83.60	44.46 ; 83.60
	CV%	20.4	12.3	16.9
	Geometric Mean	59.84	68.78	64.65
AUC (0-inf) (IU*h/mL)	N	4	5	9
	Mean (SD)	78.17 (18.29)	97.06 (14.12)	88.66 (18.01)
	Median	79.79	93.09	92.77
	Min ; Max	54.30 ; 98.80	79.96 ; 118.4	54.30 ; 118.4
	CV%	25.4	14.4	22.3
	Geometric Mean	76.44	96.26	86.89
Terminal half-life, t½ (h)	N	4	5	9
	Mean (SD)	77.98 (21.78)	93.82 (10.50)	86.78 (17.40)
	Median	74.55	95.96	84.30
	Min ; Max	55.84 ; 107.0	83.04 ; 108.6	55.84 ; 108.6
	CV%	27.9	11.1	21.8
	Geometric Mean	75.79	93.35	85.09
Clearance (mL/h/kg) not adjusted for potency	N	4	5	9
	Mean (SD)	0.556 (0.151)	0.441 (0.060)	0.492 (0.118)
	Median	0.517	0.451	0.454
	Min ; Max	0.419 ; 0.772	0.356 ; 0.523	0.356 ; 0.772
	CV%	26.0	14.0	21.9
	Geometric Mean	0.542	0.438	0.481

N: Number of patients, SD: Standard deviation, CV% Coefficient of variation in percent
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_lot_fix_sum_ana/biopharm_sum/14400500_sum_2lot_fix_cl.

2.7.1.5-5. 40 IU/kg に標準化した単回投与後の薬物動態（ALDP002、ALDP003 及び YLDP019）（凝固一段法）（3747 試験）

		ALDP002	ALDP003	YLDP019	Total
Number of patients		4	4	5	13
Incremental Recovery ((IU/mL)/(IU/kg)) not adjusted for potency	N	4	4	5	13
	Mean (SD)	0.022 (0.004)	0.019 (0.003)	0.021 (0.003)	0.020 (0.003)
	Median	0.023	0.020	0.020	0.020
	Min ; Max	0.015 ; 0.026	0.015 ; 0.021	0.017 ; 0.026	0.015 ; 0.026
	CV%	23.1	14.5	16.2	17.3
	Geometric Mean	0.021	0.019	0.020	0.020
AUC_168 norm to 40 IU/kg	N	3	4	5	12
	Mean (SD)	65.91 (14.93)	58.65 (11.05)	65.66 (8.275)	63.39 (10.54)
	Median	68.39	62.58	62.79	63.35
	Min ; Max	49.89 ; 79.45	42.45 ; 67.00	57.74 ; 79.30	42.45 ; 79.45
	CV%	24.1	21.1	12.1	17.7
	Geometric Mean	64.72	57.76	65.27	62.53
AUC_0_inf norm to 40 IU/kg	N	3	4	5	12
	Mean (SD)	90.77 (24.28)	75.53 (17.95)	92.08 (13.12)	86.23 (17.90)
	Median	84.09	77.45	88.74	86.07
	Min ; Max	70.53 ; 117.7	51.85 ; 95.38	76.43 ; 112.3	51.85 ; 117.7
	CV%	26.5	26.0	14.0	22.0
	Geometric Mean	88.71	73.79	91.35	84.45
Terminal half-life, t½ (h)	N	3	4	5	12
	Mean (SD)	93.90 (17.28)	77.98 (21.78)	93.82 (10.50)	88.56 (16.88)
	Median	98.68	74.55	95.96	90.13
	Min ; Max	74.73 ; 108.3	55.84 ; 107.0	83.04 ; 108.6	55.84 ; 108.6
	CV%	19.5	27.9	11.1	20.7
	Geometric Mean	92.78	75.79	93.35	86.95
Clearance (mL/h/kg) not adjusted for potency	N	3	4	5	12
	Mean (SD)	0.461 (0.114)	0.556 (0.151)	0.441 (0.060)	0.484 (0.113)
	Median	0.476	0.517	0.451	0.465
	Min ; Max	0.340 ; 0.567	0.419 ; 0.772	0.356 ; 0.523	0.340 ; 0.772
	CV%	26.5	26.0	14.0	22.0
	Geometric Mean	0.451	0.542	0.438	0.474

N: Number of patients, SD: Standard deviation, CV% Coefficient of variation in percent, norm: normalised

2.7.1.5-6. 40 IU/kg（ALDP003 及び YLDP019）単回投与後の薬物動態の統計解析（凝固一段法）（3747 試験）

	N	Estimate	90% CI	P-value (F-test)
Incremental Recovery ((IU/mL)/(IU/kg)) not adjusted for potency				
Least-squares estimate				
Lot ALDP003 of 2000 IU/vial	4	0.02		
Lot YLDP019 of 2000 IU/vial	5	0.02		
Treatment ratio				
ALDP003 / YLDP019		0.92	[0.76 ; 1.12]	
F-test for homogeneity of lot ALDP003 and YLDP019				0.4710
AUC (0-168) (IU*h/mL)				
Least-squares estimate				
Lot ALDP003 of 2000 IU/vial	4	59.84		
Lot YLDP019 of 2000 IU/vial	5	68.78		
Treatment ratio				
ALDP003 / YLDP019		0.87	[0.71 ; 1.07]	
F-test for homogeneity of lot ALDP003 and YLDP019				0.2403
AUC (0-inf) (IU*h/mL)				
Least-squares estimate				
Lot ALDP003 of 2000 IU/vial	4	76.44		
Lot YLDP019 of 2000 IU/vial	5	96.26		
Treatment ratio				
ALDP003 / YLDP019		0.79	[0.62 ; 1.02]	
F-test for homogeneity of lot ALDP003 and YLDP019				0.1231
Terminal half-life, t½ (h)				
Least-squares estimate				
Lot ALDP003 of 2000 IU/vial	4	75.79		
Lot YLDP019 of 2000 IU/vial	5	93.35		
Treatment ratio				
ALDP003 / YLDP019		0.81	[0.63 ; 1.04]	
F-test for homogeneity of lot ALDP003 and YLDP019				0.1607

*) Least-square means and ratio are estimated on log transformed data in a model with lots as fixed effect.
Variation due to subjects is pooled with the residual error variation.
N: Number of observations, CI: Confidence interval,
P-value (F-test): A P-value < 0.05 indicates evidence of differences of the effect of the lots.

Statistical analysis of pharmacokinetic after single dosing at 40 IU/kg (ALDP003 and YLDP019) - Trial 3747 (one-stage clotting assay)

Continue.....

	N	Estimate	90% CI	P-value (F-test)
Clearance (mL/h/kg) not adjusted for potency				
Least-squares estimate				
Lot ALDP003 of 2000 IU/vial	4	0.54		
Lot YLDP019 of 2000 IU/vial	5	0.44		
Treatment ratio				
ALDP003 / YLDP019		1.24	[0.96 ; 1.59]	
F-test for homogeneity of lot ALDP003 and YLDP019				0.1516

*) Least-square means and ratio are estimated on log transformed data in a model with lots as fixed effect.
Variation due to subjects is pooled with the residual error variation.
N: Number of observations, CI: Confidence interval,
P-value (F-test): A P-value < 0.05 indicates evidence of differences of the effect of the lots.

2.7.1.5-7. 40 IU/kg に標準化した単回投与後の薬物動態の統計解析（ALDP002、ALDP003 及び YLDP019）（凝固一段法）（3747 試験）

	N	Estimate	90% CI	P-value (F-test)
Incremental Recovery ((IU/mL)/(IU/kg)) not adjusted for potency				
Least-squares estimate				
Lot ALDP002 of 500 IU/vial	4	0.02		
Lot ALDP003 of 2000 IU/vial	4	0.02		
Lot YLDP019 of 2000 IU/vial	5	0.02		
Treatment ratio				
ALDP002 / ALDP003		1.13	[0.90 ; 1.42]	
ALDP002 / YLDP019		1.04	[0.84 ; 1.30]	
ALDP003 / YLDP019		0.92	[0.74 ; 1.15]	
F-test for homogeneity of lot ALDP002, ALDP003 and YLDP019				0.6374
AUC_168 normalised to 40 IU/kg				
Least-squares estimate				
Lot ALDP002 of 500 IU/vial	3	64.72		
Lot ALDP003 of 2000 IU/vial	4	57.76		
Lot YLDP019 of 2000 IU/vial	5	65.27		
Treatment ratio				
ALDP002 / ALDP003		1.12	[0.87 ; 1.45]	
ALDP002 / YLDP019		0.99	[0.78 ; 1.27]	
ALDP003 / YLDP019		0.89	[0.71 ; 1.11]	
F-test for homogeneity of lot ALDP002, ALDP003 and YLDP019				0.5870
AUC_0_inf normalised to 40 IU/kg				
Least-squares estimate				
Lot ALDP002 of 500 IU/vial	3	88.71		
Lot ALDP003 of 2000 IU/vial	4	73.79		
Lot YLDP019 of 2000 IU/vial	5	91.35		
Treatment ratio				
ALDP002 / ALDP003		1.20	[0.89 ; 1.62]	
ALDP002 / YLDP019		0.97	[0.73 ; 1.29]	
ALDP003 / YLDP019		0.81	[0.62 ; 1.05]	
F-test for homogeneity of lot ALDP002, ALDP003 and YLDP019				0.3397

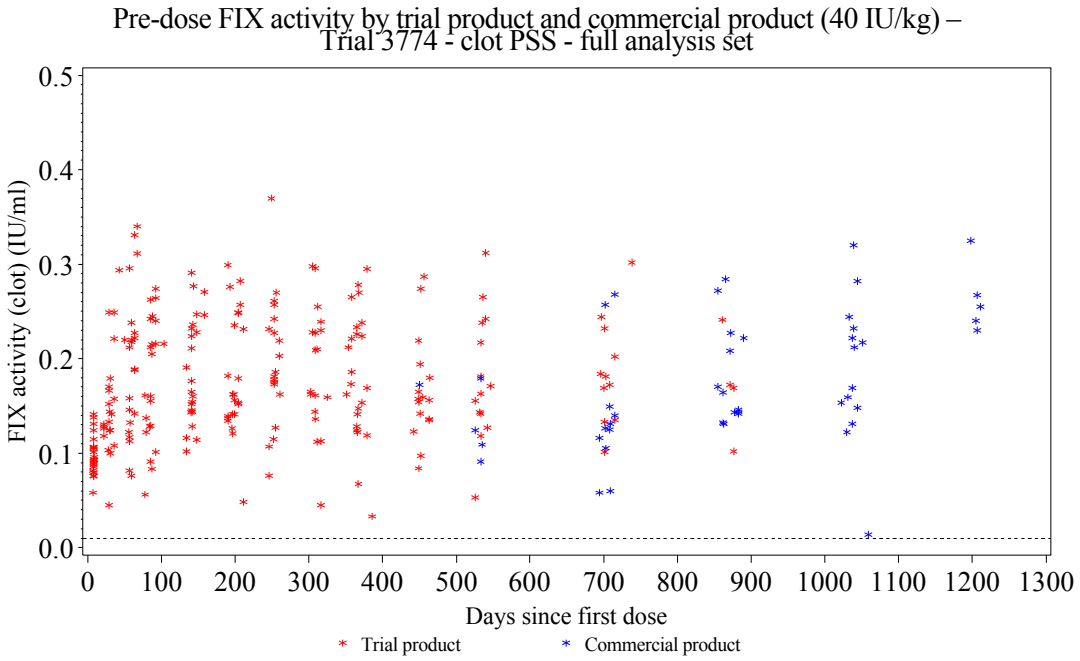
*) Least-square means and ratio are estimated on log transformed data in a model with lots as fixed effect.
Variation due to subjects is pooled with the residual error variation.
N: Number of observations, CI: Confidence interval,
P-value (F-test): A P-value < 0.05 indicates evidence of differences of the effect of the lots.

Statistical analysis of pharmacokinetic after single dosing, normalised to 40 IU/kg (ALDP002, ALDP003 and YLDP019) - Trial 3747 (one-stage cl

Continue.....

	N	Estimate	90% CI	P-value (F-test)
Terminal half-life, t½ (h)				
Least-squares estimate				
Lot ALDP002 of 500 IU/vial	3	92.78		
Lot ALDP003 of 2000 IU/vial	4	75.79		
Lot YLDP019 of 2000 IU/vial	5	93.35		
Treatment ratio				
ALDP002 / ALDP003		1.22	[0.93 ; 1.61]	
ALDP002 / YLDP019		0.99	[0.76 ; 1.29]	
ALDP003 / YLDP019		0.81	[0.64 ; 1.03]	
F-test for homogeneity of lot ALDP002, ALDP003 and YLDP019				0.2821
Clearance (mL/h/kg) not adjusted for potency				
Least-squares estimate				
Lot ALDP002 of 500 IU/vial	3	0.45		
Lot ALDP003 of 2000 IU/vial	4	0.54		
Lot YLDP019 of 2000 IU/vial	5	0.44		
Treatment ratio				
ALDP002 / ALDP003		0.83	[0.62 ; 1.12]	
ALDP002 / YLDP019		1.03	[0.77 ; 1.37]	
ALDP003 / YLDP019		1.24	[0.95 ; 1.61]	
F-test for homogeneity of lot ALDP002, ALDP003 and YLDP019				0.3397

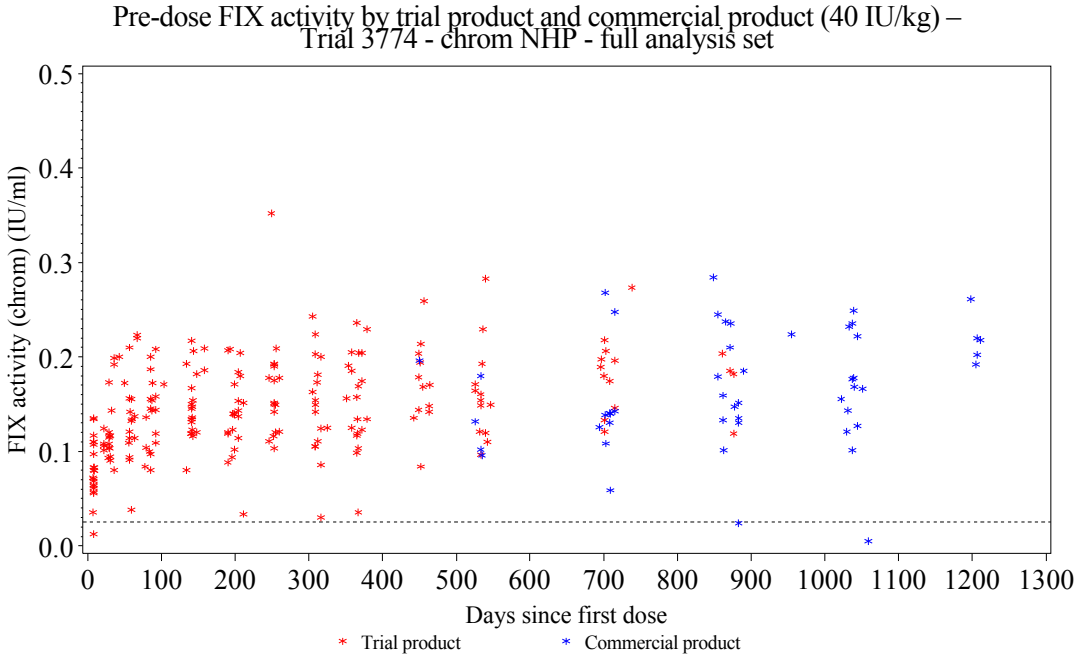
*) Least-square means and ratio are estimated on log transformed data in a model with lots as fixed effect.
Variation due to subjects is pooled with the residual error variation.
N: Number of observations, CI: Confidence interval,
P-value (F-test): A P-value < 0.05 indicates evidence of differences of the effect of the lots.



--- indicate LLoQ of 0.010 IU/ml

nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - f_pre_fix_tri_com/biopharm_sum/14400700_pre_fix_tri_com_cl cgm

2.7.1.5-8.　治験用製剤及び市販用製剤（40 IU/kg）投与前の FIX 活性（凝固一段法）（3774 試験）



--- indicate LLoQ of 0.025 IU/ml

nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - f_pre_fix_tri_com/biopharm_sum/14400710_pre_fix_tri_com_ch cgm

2.7.1.5-9. 治験用製剤及び市販用製剤（40 IU/kg）投与前の FIX 活性（NHP による発色性合成基質法）（3774 試験）

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.2 臨床薬理試験

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 3
表目次 3
略語及び定義一覧 4
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 序文 5
2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 5
2.7.2.1.3 臨床薬理試験 5
2.7.2.1.4 試験デザインの重要な特徴 7
2.7.2.1.4.1 試験対象集団 7
2.7.2.1.4.2 試験デザイン 8
2.7.2.1.4.3 用量 8
2.7.2.1.4.4 分析法 9
2.7.2.1.4.5 エンドポイント及び解析 9
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.2.3.1 薬物動態 12
2.7.2.3.2 単回投与時及び定常状態での薬物動態 13
2.7.2.3.3 用量線形性 16
2.7.2.3.4 「以前の FIX 製剤」との比較 16
2.7.2.3.5 特別な対象集団における薬物動態 17
2.7.2.3.5.1 小児患者の単回投与時の薬物動態 17
2.7.2.3.5.2 人種別の単回投与時の薬物動態 19
2.7.2.3.5.3 日本人患者の薬物動態 19
2.7.2.3.5.4 BMI 別の薬物動態 20
2.7.2.3.6 各試験間の薬物動態の差 21
2.7.2.4 特別な試験 22
参考文献 23

2.7.2.5 付録
付録 I 個々の臨床薬理試験の叙述
付録 II 解析結果

図目次

ページ

図 2.7.2. 3-1 ノナコグ ベータ ペゴル（40 IU/kg）単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（凝固一段法）（3747 試験）.....13
図 2.7.2. 3-2 ノナコグ ベータ ペゴル及び「以前の FIX 製剤」（pdFIX 製剤又は rFIX 製剤）の単回投与時の薬物動態の平均プロファイル（投与量 50 IU/kg に標準化）（3639 試験）.....16
図 2.7.2. 3-3 ノナコグ ベータ ペゴル（40 IU/kg）単回投与時の年齢グループ別 FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（凝固一段法）（3747 試験及び 3774 試験）.....17
図 2.7.2. 3-4 日本人患者におけるノナコグ ベータ ペゴル（40IU/kg）単回投与時の FIX 活性（IU/mL）の個別薬物動態プロファイル（凝固一段法）（3774 試験）.....19
図 2.7.2. 3-5 治療群別及び BMI 別の単回投与時 FIX 活性（IU/mL）の個別薬物動態プロファイル（凝固一段法）（3747 試験）.....21

表目次

ページ

表 2.7.2. 1-1 ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態の評価を行った臨床試験の概観.....6
表 2.7.2. 3-1 ノナコグ ベータ ペゴル単回投与時及び定常状態での薬物動態パラメータの要約（凝固一段法）（3747 試験）.....15
表 2.7.2. 3-2 ノナコグ ベータ ペゴル（40 IU/kg）単回投与時の年齢グループ別薬物動態パラメータの要約（凝固一段法）（3747 試験及び 3774 試験）.....18

略語及び定義一覧

ANCOVA	:	analysis of covariance（共分散分析）
aPTT	:	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
AUC	:	area under the curve（曲線下面積）
$AUC_{(\% extrap)}$	:	percent of AUC extrapolated based on elimination rate constant（消失速度定数に基づいて外挿した AUC の比率）
$AUC_{(0\text{-}168h)}$	:	AUC from administration to 168 hours post-dose（時間 0 から投与後 168 時間までの AUC）
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	:	AUC from time 0 to infinity （時間 0 から無限大までの AUC）
$AUC_{(0\text{-}t)}$	:	AUC from time 0 to time for last measurable FIX activity（時間 0 から最終測定可能時点までの AUC）
BMI	:	body mass index（体容量指数）
C_{30min}	:	FIX activity 30 min post dosing（投与後 30 分の FIX 活性）
C_{168h}	:	FIX activity 168 hours post dosing（投与後 168 時間の FIX 活性）
CHO	:	Chinese hamster ovary （チャイニーズハムスター卵巣）
CL	:	clearance（クリアランス）
CTR	:	clinical trial report（治験総括報告書）
CV	:	coefficient of variation （変動係数）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FIX	:	coagulation factor IX（血液凝固第 IX 因子）
IR	:	Incremental recovery（回収率）
IU	:	international units（国際単位）
M	:	Module〔例：3747 試験（M 5.3.3.5）〕
MRT	:	mean residence time（平均滞留時間）
NHP	:	normal human plasma（正常ヒト血漿）
pdFIX	:	plasma derived coagulation factor IX（血漿由来血液凝固第 IX 因子）
PEG	:	polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
PK	:	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PSS	:	product specific standard（製剤固有の標準物質）
PTP	:	previously treated patient（治療歴のある患者）
rFIX	:	recombinant coagulation factor IX（遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子）
$t_{1/2}$	:	terminal half-life（終末相の半減期）
U	:	Units（単位）
Vss	:	Volume of distribution at steady-state （定常状態での分布容積）
Vz	:	Volume of distribution during terminal phase（終末相の分布容積）

臨床試験の表記：

本臨床概要では、個々の臨床試験（NN7999-xxxx）を「xxxx 試験」と表記する（例：「NN7999-3747」の場合「3747 試験」と表記する）。

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 序文

ノボ ノルディスク社では、成人及び小児血友病 B 患者に対する出血時治療、手術時の治療及び予防治療を目的としたノナコグ ベータ ペゴルを開発している。ノナコグ ベータ ペゴルは、製造時に血清を用いない遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子（rFIX）製剤であり、活性化ペプチドに 40 キロダルトン（kDa）のポリエチレングリコール（PEG）分子が共有結合している。PEG 化により、血漿中半減期（$t_{1/2}$）が長い分子（非活性型）となる。患者の損傷部位で活性化が起きると、PEG 分子が結合した活性化ペプチドが開裂し、活性型 rFIX（rFIXa）となって血中を循環する。ノナコグ ベータ ペゴルは、血清及び他の動物由来成分を含まない培地で培養されたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞内で産生される。投与経路は、現在市販されている血液凝固第 IX 因子（FIX）製剤と同様、静脈内投与である。

本臨床概要では、血友病 B（FIX 活性 2%以下）と診断され、FIX インヒビターの既往がない治療歴のある患者（PTP）におけるノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態（PK）の特性を記述する。臨床薬理試験の概要を 2.7.2.1.3 に示す。

2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

血漿又は全血を用いて *in vitro* 試験を実施し、ノナコグ ベータ ペゴルの機能性の評価、ならびに臨床で一般的に使用されている FIX 活性測定法の分析性能の検討を行った。*In vitro* の特性評価において、ノナコグ ベータ ペゴルの主な薬力学的作用特性は PEG 化されていない rFIX 製剤と同程度であることが示された（詳細は Module 2.4.2.2 を参照）。さらに、凝固一段法では PEG 化が干渉を引き起こす可能性があるため、ノナコグ ベータ ペゴルを添加した血漿試料を使用し、凝固一段法及び発色性合成基質法を用いてノナコグ ベータ ペゴル測定の性能を評価した。この結果、正確な結果が得られる aPTT 試薬は限られているが、発色性合成基質法で PEG の干渉が認められないことが示された（詳細は Module 2.6.2.3.3 を参照）。

2.7.2.1.3 臨床薬理試験

ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態の評価を行った臨床試験の概観を表 2.7.2. 1-1 に示す。成人及び 13 歳以上の青年患者を組み入れた 2 つの試験〔3639 試験（成人のみ）及び 3747 試験〕、ならびに 12 歳以下の患者を組み入れた小児試験（3774 試験）の主要期間が完了している。

表 2.7.2. 1-1　　ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態の評価を行った臨床試験の概観

試験 ID/ 相/ 試験の状況	**試験の詳細**	**治療**	**薬物動態評価のための被験者数及び採血時点**
治療歴のある患者(PTP)			
3639 試験/ 第 1 相/ 完了	*ヒトへの初回投与試験* 非出血時の血友病 B 患者におけるノナコグ ベータ ペゴルの静脈内投与時の安全性及び薬物動態の評価：多施設共同、多国籍、非盲検、用量漸増試験	それまで使用していた FIX 製剤及びノナコグ ベータ ペゴルそれぞれ 25、50 又は 100 IU/kg （単回静脈内投与）	16 例（21～55 歳）が投与を受けた。1 例は重篤な有害事象により試験を中止したため薬物動態評価用検体が採取されなかった。薬物動態解析対象集団には 15 例が含まれた（各用量 5 例ずつ）。 採血時点： それまで使用していた FIX 製剤 投与前、投与後 30 分、1、 4、8、12、24、30 及び 48 時間 *ノナコグ ベータ ペゴル* 投与前、投与後 30 分、1、4、8、12、24、30、48、96、120、144 及び 168 時間
3747 試験/ 第 3 相/ 完了	*第 3 相主要試験* 血友病 B 患者を対象とし、出血エピソードの治療及び予防治療を目的としてノナコグ ベータ ペゴルを投与したときの安全性、有効性及び薬物動態の評価：多施設共同、単盲検試験	2 つの予防治療群（10 又は 40 IU/kg 週 1 回投与）及び 1 つの出血時治療群	薬物動態評価のため 17 例がサブグループに組み入れられ、16 例（14～54 歳）[a]が投与を受けた。 10 IU/kg：7 例（1 例の青年患者及び 6 例の成人患者） 40 IU/kg：9 例（3 例の青年患者及び 6 例の成人患者） 薬物動態評価は来院 2（単回投与時）[b]及び来院 5～9 の間（定常状態）に実施した 採血時点： 投与前、投与後 30 分、8、24、48、96 及び 168 時間
3774 試験/ 第 3 相/ 主要期間：完了 延長期間： 進行中	*小児試験* 治療歴のある小児血友病 B 患者を対象としたノナコグ ベータ ペゴルの安全性、有効性及び薬物動態の評価－主要期間	予防治療群（40 IU/kg のノナコグ ベータ ペゴル週 1 回静脈内投与）のみ	25 例〔12 例（1～6 歳）及び 13 例（7～12 歳）〕 薬物動態評価は 40 IU/kg（単回静脈内投与）で実施した。 採血時点： 投与前、投与後 30 分、24、48、96 及び 168 時間

[a]1 例が薬物動態セッションの前に試験を中止した。付録 II、表 2.7.2.5.2-28 参照。

[b]3639 試験にて薬物動態セッションを実施した 3 例は、3747 試験の最初の薬物動態セッションを省略し 2 回目のみ実施した。3 例は 10 IU/kg 群に無作為割り付けされた。

ヒトへの初回投与試験（3639 試験）では、3 用量（25 IU/kg、50 IU/kg 及び 100 IU/kg）におけるノナコグ ベータ ペゴル単回投与時の薬物動態を評価し、患者がそれまでに使用していた FIX 製剤（以下、「以前の FIX 製剤」とする）〔血漿由来血液凝固第 IX 因子（pdFIX）製剤又は遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子（rFIX）製剤〕の薬物動態と比較した。

第 3 相主要試験（3747 試験）の患者（青年及び成人）の一部を対象に、ノナコグ ベータ ペゴルの単回投与時及び週 1 回 3 ヵ月間以上の予防治療実施後の定常状態において薬物動態を評価した。3747 試験の前に 3639 試験に参加した患者は、単回投与時の薬物動態評価を省略できることとした。3747 試験では 10 IU/kg 群に無作為割り付けされた 7 例を対象に定常状態での薬物動態評価を実施したが、このうち 3 例は 3639 試験に参加していたため単回投与時の薬物動態セッションを省略し、残りの 4 例が単回投与時及び定常状態での薬物動態評価を実施した。

3774 試験では、小児患者（0～12 歳）におけるノナコグ ベータ ペゴル単回投与時の薬物動態を評価した。

3639 試験、3747 試験及び 3774 試験（主要期間）では、計 52 例〔小児患者（0～12 歳）25 例を含む〕においてノナコグ ベータ ペゴルの単回投与時の薬物動態を評価した。また、3747 試験では、このうち 16 例（10 IU/kg 群 7 例及び 40 IU/kg 群 9 例）において定常状態での薬物動態評価を実施した。

臨床開発プログラム全体の説明（本プログラムの妥当性含む）については、Module 2.5 を参照のこと。

各試験の詳細は、Module 2.7.6（個々の試験のまとめ）を参照のこと。試験デザインの重要な特徴は、2.7.2.1.4 で考察する。治験総括報告書（CTR）は M 5.3.3.2 及び M 5.3.5.2 を参照のこと。以降、Module 5 の治験総括報告書への参照を（例）「3747 試験（M 5.3.5.2）」と表記する。

2.7.2.1.4　試験デザインの重要な特徴

2.7.2.1.4.1　試験対象集団

ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態を検討する臨床試験は、欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン[1,2]に従ってデザインした。

すべての臨床試験に FIX インヒビターの既往がない血友病 B 患者（FIX 活性レベル 2%以下）を組み入れた。患者は非出血時に薬物動態セッションを受けることとした。全患者に、他の FIX 製剤に対する 150 曝露日数以上（13 歳以上）又は 50 曝露日数以上（0～12 歳）の投与歴があった。

薬物動態評価に組み入れられた患者の年齢範囲は 1～55 歳であった。本臨床概要では、ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態を年少児（0～6 歳）、年長児（7～12 歳）、青年（13～17 歳）及び成人（18～70 歳）の年齢グループ別に示す。さらに、患者サブグループ（日本人、アジア系、ヒスパニック系及び 0～2 歳の乳幼児）別にも示す。

試験は国際共同治験として実施し、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、日本、マレーシア、オランダ、スペイン、タイ、トルコ、台湾、英国及び米国の試験実施医療機関において薬物動態を評価した。

2.7.2.1.4.2　試験デザイン

ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態評価は、3639 試験、3747 試験及び 3774 試験で単回投与後において、また 3747 試験で週 1 回 3 ヵ月間以上の予防治療実施後の定常状態において評価した（2.7.2.1.3 参照）。

ヒトへの初回投与試験（3639 試験）では、逐次投与デザインを選択した。すなわち、全患者において、まず「以前の FIX 製剤」（pdFIX 製剤又は rFIX 製剤）の薬物動態評価を実施し、7 日間のウォッシュアウト期間後にノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態評価を実施した。ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態評価用の血液検体は、投与後 168 時間まで所定の間隔で採取した。「以前の FIX 製剤」を評価するための血液検体は、投与後 48 時間まで所定の間隔で採取した（3639 試験のみ）（表 2.7.2. 1-1 参照）。

主要試験（3747 試験）では、ノナコグ ベータ ペゴル初回投与前に 5 日間のウォッシュアウト期間を設けた。ノナコグ ベータ ペゴルによる予防治療を 3 ヵ月間以上実施し、最終投与後 7 日間に定常状態での薬物動態を評価した。さらに、同試験では 3 つの異なるロットにおけるノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態を検討した（結果は Module 2.7.1.3.3 を参照）。

小児試験（3774 試験）では、ノナコグ ベータ ペゴル初回投与前に 4 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

治験薬投与後 168 時間まで血液検体の採取を行った。予防治療を維持するため、これ以降の採血は行えなかった。

2.7.2.1.4.3　用量

ヒトへの初回投与試験（3639 試験）では、ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態特性を検討するため、ならびに「以前の FIX 製剤」（pdFIX 製剤又は rFIX 製剤）及びノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態を同用量で比較するためにノナコグ ベータ ペゴルの 3 用量（25 IU/kg、50 IU/kg 及び 100 IU/kg）の薬物動態を検討した。

第 1 相試験（3639 試験）で得られた薬物動態の結果に基づいて、青年及び成人を対象とした第 3 相試験（3747 試験）に用いるノナコグ ベータ ペゴルの 2 用量（10 IU/kg 及び 40 IU/kg 週 1 回投与）を選択した。この 2 用量の週 1 回投与での FIX 活性レベルは、他の FIX 製剤を用いた標準治療の活性レベルを一貫して上回ると予測された[3]。ノナコグ ベータ ペゴル 10 IU/kg 週 1 回投与は、非修飾型 FIX 製剤に関する文献[4,5,6,7,8,9,10,11,12]で勧められている FIX トラフ値（1～3%超）の効果を検討するために、また 40 IU/kg 週 1 回投与は、FIX 活性レベルを軽症型血友病患者の活性レベル範囲内に維持した場合の効果を検討するために選択した。

体重で調整した血液凝固因子のクリアランスが青年及び成人と比較して小児で大きいことはよく知られている[13]。このため、小児試験（3774 試験）では 40 IU/kg 週 1 回投与のみを選択した。

2.7.2.1.4.4　　分析法

ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態を FIX 活性に基づいて評価した。薬物動態の主要解析は、製剤固有の標準物質（PSS、すなわちノナコグ ベータ ペゴル）を検量線試料とする、バリデートされた凝固一段法の結果に基づいて行った（Module 2.7.1.1.3.1.1 参照）。さらに、3747 試験及び 3774 試験では、正常ヒト血漿（NHP）を検量線試料とする発色性合成基質法を用いて探索的分析を実施した。2 種類の測定法で得られた結果は概ね同程度であった（Module2.7.1.3.1 を参照）。凝固一段法で得られた結果は本臨床概要の本文に記載し、発色性合成基質法で得られた結果は付録 II に記載する。

ノナコグ ベータ ペゴル活性の単位は、2013 年 11 月に単位（U）から国際単位（IU）へ変更した（Module 2.7.1.1.3.1.1 を参照）。

2.7.2.1.4.5　　エンドポイント及び解析

薬物動態

ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態特性は、以下の薬物動態パラメータ（臨床試験におけるエンドポイント）により評価し、本臨床概要に提示した：

- 回収率〔単位は(IU/mL)/(IU/kg)〕：IR（C_{30min} を投与量で除したものと定義し、定常状態では投与前 FIX 活性が差し引かれる。）
- 曲線下面積（h×IU/mL）：$AUC_{(0\text{-}inf)}$
- 終末相の半減期（時間）：$t_{1/2}$
- クリアランス（mL/h/kg）：CL
- 投与後 30 分の FIX 活性（IU/mL）：C_{30min}
- 投与後 168 時間の FIX 活性（IU/mL）：C_{168h}
- 平均滞留時間（時間）：MRT
- 終末相の分布容積（mL/kg）：V_z
- 定常状態での分布容積（mL/kg）：V_{ss}
- 時間 0 から FIX 活性の測定可能最終時点までの AUC：$AUC_{(0\text{-}t)}$
- 時間 0 から投与後 168 時間までの AUC：$AUC_{(0\text{-}168h)}$
- 消失速度定数に基づいて外挿した AUC の比率（%）：$AUC_{(\%\ extrap)}$
- 累積率

凝固一段法及び発色性合成基質法により求めた FIX 活性に基づく薬物動態パラメータを付録 II に記載する。

統計手法

ノナコグ ベータ ペゴルのすべての薬物動態エンドポイントは、ノンコンパートメントモデルを用いて薬物動態プロファイルから算出した。すべての試験において、実際に投与した溶液量に基づいて実投与量を算出した。さらに、バイアルの実際の力価（各ロットの分析証明書に記載）で投与量を調整した（ただし、同一の力価の 1 ロットのみを使用した 3639 試験を除く〕。すべての薬物動態パラメータについて、記述統計量を提示する。

3639 試験で用いた 3 用量（25 IU/kg、50 IU/kg 及び 100 IU/kg）における AUC 及び $C_{30\ min}$ に基づいて、ノナコグ ベータ ペゴルの用量線形性を評価した。パラメータを対数変換した後、対数変換した用量を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて評価を行った。

エンドポイント及び解析に関する詳細は、M 5.3.3.2 及び M 5.3.5.2 の個々の治験総括報告書を参照のこと。

薬力学的作用

薬物動態評価に用いた FIX 活性は、FIX 製剤の臨床上の有効性と相関することが知られている[14,15,16]。したがって、FIX 活性はノナコグ ベータ ペゴルの生物学的作用を反映していることから、事実上薬力学的作用とみなすことができる。このため、FIX 活性以外の薬力学的作用エンドポイントの評価は実施していない。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

薬物動態評価を行ったすべての臨床試験の一覧は、各試験の薬物動態評価に関連する特徴及び結果の記載とともに、付録 I に示す。詳細は Module 2.7.6（個々の試験のまとめ）を参照のこと。

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 薬物動態

ヒトへの初回投与試験（3639 試験）では、25 IU/kg、50 IU/kg 及び 100 IU/kg の 3 用量のノナコグ ベータ ペゴル単回静脈内投与を行い、ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態の用量線形性を検討し、またノナコグ ベータ ペゴル及び「以前の FIX 製剤」の薬物動態を比較した。3747 試験では、青年及び成人を対象として 10 IU/kg 及び 40 IU/kg 静脈内投与時の薬物動態を単回投与時及び定常状態において評価した。小児試験（3774 試験）では、40 IU/kg 単回投与時の薬物動態を評価した。

薬物動態評価は、3639 試験の 15 例、3747 試験の 16 例（うち 4 例が 3639 試験に参加）、3774 試験の 25 例を対象に実施した。全体で計 52 例〔小児（0～12 歳）25 例を含む〕においてノナコグ ベータ ペゴル単回投与時の薬物動態を、計 16 例において定常状態（10 IU/kg 及び 40 IU/kg の 3～9 ヵ月間投与後）での薬物動態を評価した。3～9 ヵ月間の反復投与後の薬物動態は、単回投与時と比較して安定していた。

ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg は 3747 試験及び 3774 試験で用いられ、また 3747 試験において予防効果が示された用量であることから〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.2.2 を参照〕、本臨床概要では主に 40 IU/kg のノナコグ ベータ ペゴル投与後の薬物動態について提示する。

血漿中 FIX 活性の測定に用いる aPTT 試薬を 3639 試験完了後に変更したものの、半減期の推定値及び用量線形性の解析はこの試薬の変更による影響を受けなかった。ただし、第 1 相試験及び第 3 相試験において測定された FIX 活性レベルを直接比較することはできない。測定法の変更が薬物動態エンドポイントに及ぼす影響に関する考察を 2.7.2.3.6 に示す。

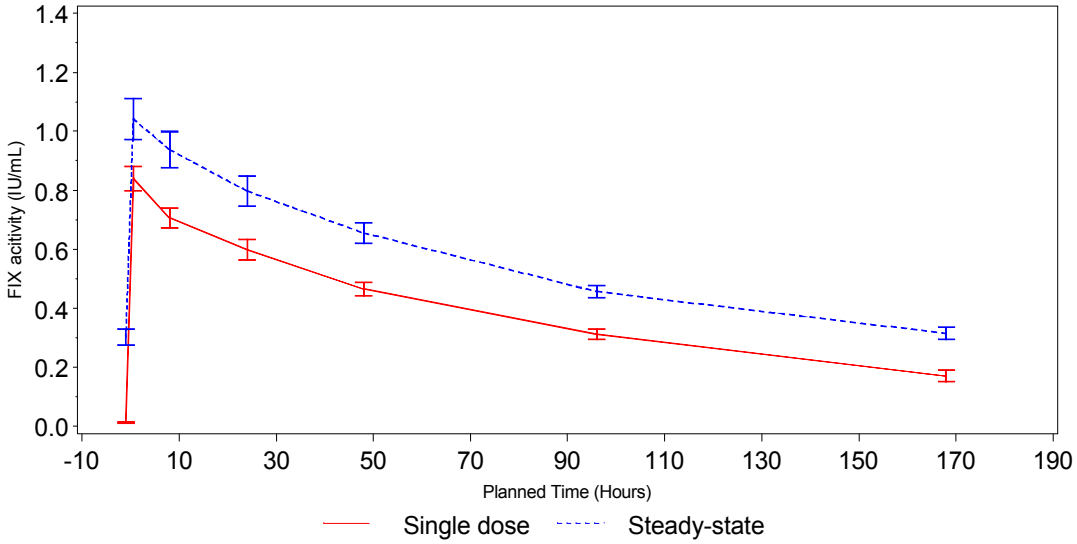
3639 試験では、1 例（重篤な有害事象により試験を中止したため、薬物動態評価用検体が採取されなかった）が薬物動態解析対象集団から除外されたが、この他に除外された薬物動態用検体はなかった〔3639 試験（M 5.3.3.2）EOT Listing 16.2.3.1 を参照〕。3747 試験では、患者 1 例が 48 時間目の採血直前に自身で治験薬を投与したため、この薬物動態用検体を除外した〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 9.7.2 を参照〕。3774 試験では、凝固一段法による薬物動態解析対象集団から除外された薬物動態用検体はなかった〔3774 試験（M 5.3.5.2）EOT Listing 16.2.8.14 を参照〕。

治療歴のある成人及び青年血友病 B 患者（FIX 活性レベル 2%以下）におけるノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態特性を 2.7.2.3.2（単回投与時及び定常状態での薬物動態）に示す。治療歴のある小児患者における薬物動態を 2.7.2.3.5.1 に、また人種別及び BMI 別の薬物動態をそれぞれ 2.7.2.3.5.2 及び 2.7.2.3.5.4 に、用量線形性及び「以前の FIX 製剤」との比較結果をそれぞれ 2.7.2.3.3 及び 2.7.2.3.4 に示す。日本人の薬物動態を 2.7.2.3.5.3 に示す。

2.7.2.3.2　　単回投与時及び定常状態での薬物動態

主要試験（3747 試験）では、治療歴のある成人及び青年血友病 B 患者（FIX 活性レベル 2%以下）においてノナコグ ベータ ペゴルの単回投与時及び定常状態での薬物動態を検討した。

40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での血漿中 FIX 活性の平均プロファイルを図 2.7.2. 3-1 に示す（発色性合成基質法による結果は付録 II、図 2.7.2.5.2-7、10 IU/kg 投与時の結果については付録 II、図 2.7.2.5.2-9 及び 11 を参照）。ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態パラメータを表 2.7.2. 3-1 に示す（発色性合成基質法による結果は付録 II、表 2.7.2.5.2-34 を参照）。



Mean +/- SEM

図 2.7.2. 3-1　　ノナコグ ベータ ペゴル（40 IU/kg）単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（凝固一段法）（3747 試験）

ノナコグ ベータ ペゴルの静脈内投与後の血漿中 FIX 活性は単回投与時及び定常状態のいずれにおいても指数関数的な減少を示した〔付録 II、図 2.7.2.5.2-6 を参照（発色性合成基質法による結果は付録 II、図 2.7.2.5.2-8、10 IU/kg 投与時の結果は付録 II、図 2.7.2.5.2-10 及び 12 を参照）〕。

ノナコグ ベータ ペゴルの半減期が長いため、FIX 活性にある程度の累積が認められ、投与前の FIX 活性は単回投与時と比較して定常状態で高かった。結果として FIX 活性は、いずれの時点においても単回投与時と比較して定常状態で一定の割合で高かった。累積率は 40 IU/kg 群において 1.43 と算出されたが（表 2.7.2. 3-1 を参照）、これは単回投与時のデータから算出された累積率（1.34）と一致している（表 2.7.2. 3-1 を参照）。

40 IU/kg 群の単回投与時の薬物動態に基づくと、投与後 168 時間の FIX 活性（次回投与の投与前の値、すなわちトラフ値に相当）の幾何平均値が 0.16 IU/mL（範囲：0.10～0.25 IU/mL）であることが示され

た。回収率の幾何平均値は 0.022 (IU/mL)/(IU/kg)、クリアランスの幾何平均値は 0.4 mL/h/kg、終末相の半減期の幾何平均値は約 85 時間であった（表 2.7.2. 3-1 を参照）。このことは、終末相の半減期が 93 時間であった 3639 試験の結果を裏付けるものであった〔3639 試験（M 5.3.3.2）Section 11.4.7〕。

40 IU/kg 群の定常状態での薬物動態に基づくと、投与後 168 時間の FIX 活性の幾何平均値が 0.31 IU/mL（範囲：0.25～0.43 IU/mL）であることが示された。回収率及びクリアランスの幾何平均値は単回投与時と同様であり、終末相の半減期は約 111 時間であることが示された（表 2.7.2. 3-1 参照）。

投与後に血漿中 FIX 活性が 0.40 IU/mL（40%）となるまでの時間は、反復投与後の薬物動態パラメータ〔クリアランス（CL）及び分布容積（Vss）〕を用いて、一次消失速度過程を含む 1-コンパートメントモデルから得られた FIX 活性プロファイルより推定した。

$$FIX\ activity(t) = \frac{\frac{Dose}{V}\exp(-\frac{CL}{V}t)}{1-\exp\left(-\frac{CL}{V}\tau\right)}$$

τ は投与間隔、t は投与時からの時間

これに基づくと、FIX 活性が 0.40 IU/mL（すなわち非血友病状態の FIX 活性レベル）を上回る時間は 130.4 時間と推定された。つまり、血友病 B 患者において、40 IU/kg 週 1 回投与した場合、定常状態に到達した後は平均で投与間隔時間の 77.6%において血漿中 FIX 活性レベルが 40%を上回ることが示唆された（付録 II、表 2.7.2.5.2-35 参照）。

用量非依存的な薬物動態パラメータである回収率、クリアランス及び終末相の半減期は、10IU/kg 及び 40 IU/kg 群で同様であった〔表 2.7.2. 3-1 を参照（発色性合成基質法による結果は付録 II、表 2.7.2.5.2-34、dL 単位で表記したエンドポイントは付録 II、表 2.7.2.5.2-41 を参照）〕。予想されたとおり、投与後 168 時間の FIX 活性（トラフ値）は 40 IU/kg 群と比較して 10 IU/kg 群で低かった。この差は単回投与時よりも定常状態においてさらに顕著にみられた。累積率は 40 IU/kg 群と比較して 10 IU/kg 群で高かった。

表 2.7.2. 3-1　　ノナコグ ベータ ペゴル単回投与時及び定常状態での薬物動態パラメータの要約（凝固一段法）（3747 試験）

	10 IU/kg		40 IU/kg	
Parameter	Single-dose	Steady-state	Single-dose	Steady-state
Incremental Recovery ([IU/mL]/[IU/kg])				
N	4	7	9	9
Geometric mean (CV%)	0.025 (23.1)	0.026 (10.5)	0.022 (14.5)	0.019 (21.06)
Median	0.027	0.025	0.023	0.018
Min ; Max	0.018 ; 0.030	0.022 ; 0.030	0.018 ; 0.029	0.014 ; 0.024
Clearance (mL/h/kg)				
N	3[a]	6[b]	9	9
Geometric mean (CV%)	0.4 (26.5)	0.3 (35.9)	0.4 (20.4)	0.4 (12.3)
Median	0.4	0.3	0.4	0.4
Min ; Max	0.3 ; 0.5	0.2 ; 0.4	0.3 ; 0.7	0.4 ; 0.5
Terminal half-life, $t_{½}$ (h)				
N	3[a]	6[b]	9	9
Geometric mean (CV%)	92.8 (19.5)	107.0 (21.8)	85.1 (21.8)	110.8 (11.8)
Median	98.7	108.2	84.3	111.8
Min ; Max	74.7 ; 108.3	78.1 ; 146.4	55.8 ; 108.6	91.0 ; 131.8
FIX activity168 h post dose (IU/mL)				
N	3[a]	6[b]	8[c]	8[d]
Geometric mean (CV%)	0.05 (29.1)	0.08 (47.2)	0.16 (34.4)	0.31 (17.3)
Median	0.04	0.07	0.17	0.30
Min ; Max	0.04 ;0.06	0.06 ; 0.20	0.10 ; 0.25	0.25 ; 0.43
Accumulation Ratio				
N	3	3	9	9
Geometric mean (CV%)	1.37 (9.7)	1.78 (45.9)	1.34 (9.5)	1.43 (9.3)
Median	1.41	1.46	1.32	1.45
Min ; Max	1.23 ; 1.48	1.31 ; 2.94	1.13 ; 1.51	1.25 ; 1.60
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (IU×h/mL)				
N	3[a]	6[b]	9	9
Geometric mean (CV%)	23.6 (25.4)	40.4 (46.0)	86.9 (22.3)	141.3 (17.4)
Median	22.4	34.4	92.8	138.4
Min ; Max	18.9 ; 30.9	29.9 ; 96.5	54.3 ; 118.4	113.2 ; 206.5
$AUC_{(0\text{-}168)}$ (IU×h/mL)				
N	3[a]	6[b]	9	9
Geometric mean (CV%)	17.2 (23.1)	27.0 (38.0)	64.7 (16.9)	92.1 (16.3)
Median	18.2	24.7	66.2	91.4
Min ; Max	13.4 ; 20.9	19.5 ; 53.4	44.5 ; 83.6	71.0 ; 123.3

CV%: coefficient of variation; n/a: not applicable. Accumulation ratio for single-dose PK is calculated as $AUC_{(0\text{-}inf)}$ single-dose/ $AUC_{(0\text{-}168)}$ single-dose and for steady-state as $AUC_{(0\text{-}168)}$ steady-state / $AUC_{(0\text{-}168)}$ single-dose. [a]One patient withdrew after 8h of PK sampling; [b]one patient discontinued pharmacokinetic assessment due to treatment of bleed after 24h of PK sampling; [c]168h post dose sample not available; [d]168h post dose sample not available.

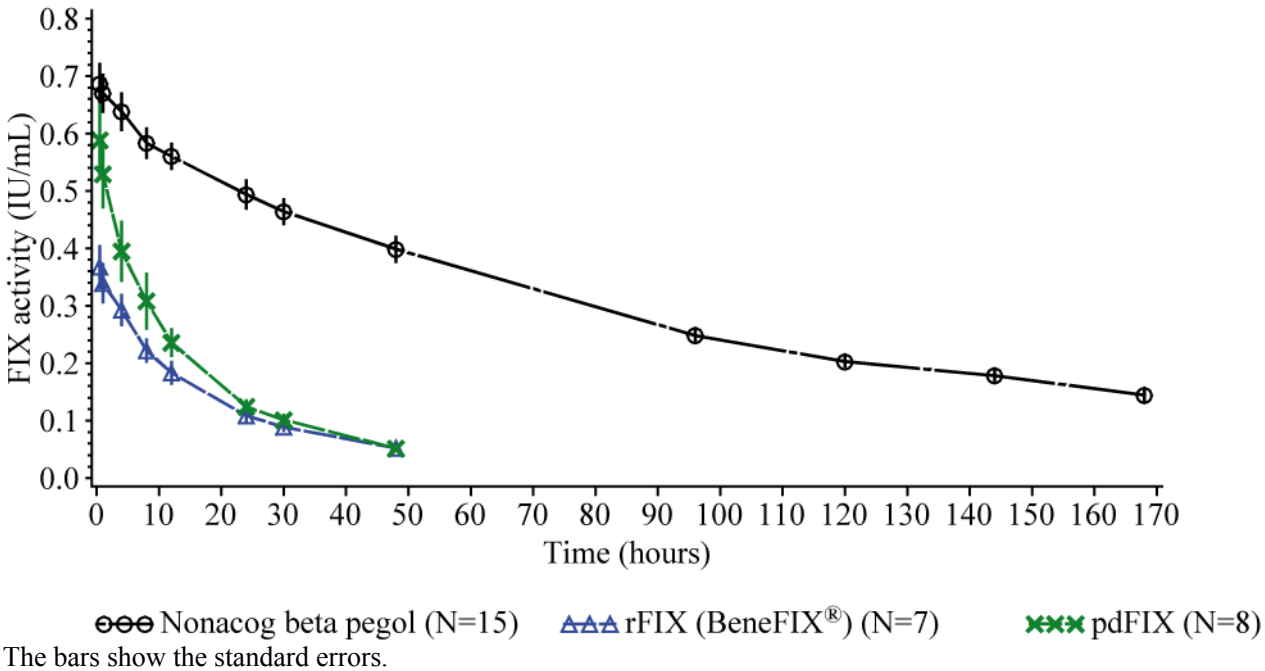
2.7.2.3.3　　用量線形性

ノナコグ ベータ ペゴルの用量線形性は、3639 試験で用いた 3 用量（25 IU/kg、50 IU/kg 及び 100 IU/kg）における AUC 及び $C_{30\ min}$ に基づいて評価した。その結果、用量線形性は否定されず、傾きの推定値及びその信頼区間から、投与量の範囲（25～100 IU/kg）におけるノナコグ ベータ ペゴルの用量線形性が示唆された〔Trial 3639（M 5.3.3.2）Section 11.4.1.1 を参照〕。$AUC_{(0\text{-}168h)}$及び C_{30min} の用量に対する散布図を付録 II、図 2.7.2.5.2-1 及び 2 に示す。

3747 試験では、10 IU/kg 及び 40 IU/kg の 2 用量における薬物動態を評価した。単回投与時及び定常状態のいずれにおいても、40 IU/kg 投与後の FIX 活性レベルの平均値はいずれも 10 IU/kg 投与後と比較して約 3～4 倍高く、用量線形性を裏付ける結果となった〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.4.1 を参照〕。

2.7.2.3.4　　「以前の FIX 製剤」との比較

3639 試験では、「以前の FIX 製剤」（pdFIX 製剤又は rFIX 製剤）とノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態を比較した（図 2.7.2. 3-2 を参照）。ノナコグ ベータ ペゴルの終末相の半減期の平均値は 93 時間であり、「以前の FIX 製剤」と比較して 5 倍長かった〔3639 試験（M 5.3.3.2）EOT Table 14.2.15 を参照〕。



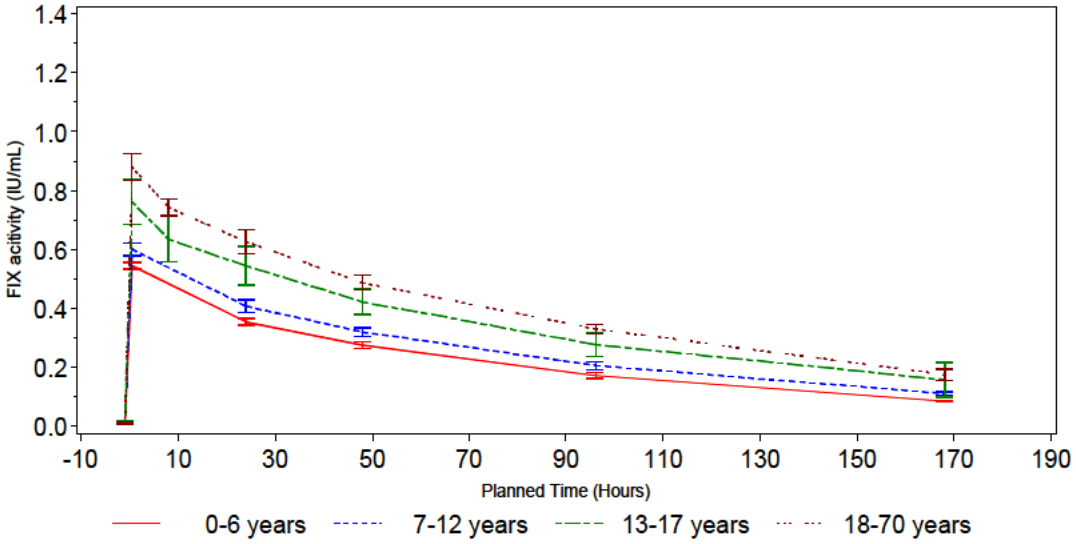
The bars show the standard errors.

図 2.7.2. 3-2　　ノナコグ ベータ ペゴル及び「以前の FIX 製剤」（pdFIX 製剤又は rFIX 製剤）の単回投与時の薬物動態の平均プロファイル（投与量 50 IU/kg に標準化）（3639 試験）

2.7.2.3.5　　特別な対象集団における薬物動態

2.7.2.3.5.1　　小児患者の単回投与時の薬物動態

3747 試験及び 3774 試験から得られたノナコグ ベータ ペゴル単回投与時の薬物動態の平均プロファイルを以下の年齢グループ別に図 2.7.2. 3-3 に示す〔年少児（0～6 歳）、年長小児（7～12 歳）、青年（13～17 歳）及び成人（18～70 歳）〕。また、薬物動態エンドポイントの要約を表 2.7.2. 3-2 に示す。個別プロファイルを付録 II、図 2.7.2.5.2-13 に示す。発色性合成基質法による結果は付録 II、図 2.7.2.5.2-4、表 2.7.2.5.2-30 及び図 2.7.2.5.2-14 を参照のこと。



Mean +/- SEM

図 2.7.2. 3-3　　ノナコグ ベータ ペゴル（40 IU/kg）単回投与時の年齢グループ別 FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（凝固一段法）（3747 試験及び 3774 試験）

概して、小児における血漿中 FIX 活性レベルは低かった。成人及び青年と比較して小児で、回収率が低く、体重で調整したクリアランスが大きい傾向がみられた。

全年齢グループを通して、年齢の増加とともに回収率が増加し、クリアランス（mL/h/kg）が低下する傾向が認められた。この傾向は過去に他の FIX 製剤の投与でも認められている[13,14,17,18,19]。この傾向は、成人と比較して小児で体重 1kg あたりの分布容積が大きいことに相当するが、ノナコグ ベータ ペゴルの投与でも実際に大きかった（付録 II、表 2.7.2.5.2-29 を参照）。

表 2.7.2. 3-2　　ノナコグ ベータ ペゴル（40 IU/kg）単回投与時の年齢グループ別薬物動態パラメータの要約（凝固一段法）（3747 試験及び 3774 試験）

Parameter	0−6 years	7−12 years	13−17 years	18−70 years
Incremental Recovery ([IU/mL]/[IU/kg])				
N	11[a]	13	3	6
Geometric Mean (CV%)	0.015 (7.3)	0.016 (16.18)	0.020 (14.74)	0.023 (11.32)
Median	0.015	0.016	0.019	0.023
Min ; Max	0.013 ; 0.017	0.012 ; 0.023	0.018 ; 0.023	0.021 ; 0.029
Clearance (mL/h/kg)				
N	12	13	3	6
Geometric Mean (CV%)	0.8 (13.0)	0.6 (21.9)	0.5 (30.4)	0.4 (14.7)
Median	0.8	0.7	0.4	0.4
Min ; Max	0.6 ; 1.0	0.4 ; 1.0	0.4 ; 0.7	0.3 ; 0.5
Terminal half-life, $t_{½}$ (h)				
N	12	13	3	6
Geometric Mean (CV%)	69.6 (15.8)	76.3 (25.5)	89.4 (24.1)	83.0 (22.5)
Median	72.1	76.6	96.0	83.7
Min ; Max	45.1 ; 81.7	49.9 ; 150.2	68.6 ; 108.6	55.8 ; 107.0
FIX activity 168h post dosing (IU/mL)				
N	11[b]	12[b]	2[b]	6
Geometric Mean (CV%)	0.084 (16.28)	0.109 (18.89)	0.146 (59.64)	0.168 (30.61)
Median	0.086	0.106	0.158	0.174
Min ; Max	0.058 ; 0.107	0.076 ; 0.141	0.099 ; 0.216	0.114 ; 0.248
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (IU×h/mL)				
N	12	13	3	6
Geometric Mean (CV%)	46.2 (14.1)	56.2 (19.1)	79.9 (34.7)	90.6 (16.1)
Median	45.5	56.6	92.8	87.1
Min ; Max	36.6 ; 59.4	39.3 ; 72.5	54.3 ; 101.1	78.6 ; 118.4

CV%: coefficient of variation
[a]For one patient the pre-dose and 30 min post dose samples were not collected; [b]168h post dose sample not available.

小児試験（3774 試験）では、2 歳未満の患者 3 例の薬物動態を評価した。個々の薬物動態プロファイルについては付録 II、図 2.7.2.5.2-15 及び 16（凝固一段法及び発色性合成基質法）を参照のこと。個別の FIX 活性及び薬物動態パラメータの一覧を付録 II、表 2.7.2.5.2-19 及び 23 に示す。2 歳未満児（3 例）の回収率〔0.013、0.015 及び 0.016 (IU/mL)/(IU/kg)〕、終末相の半減期（71.6、71.0 及び 63.9 時間）ならびにクリアランス（1.0、0.8 及び 0.8 mL/h/kg）は、0〜6 歳の小児と同程度であると考えられた。ただし、これは 2 歳未満 3 例のみに基づいたデータであり、解釈には注意が必要である。

2.7.2.3.5.2　人種別の単回投与時の薬物動態

3747 試験及び 3774 試験から得られたノナコグ ベータ ペゴル単回投与時の人種別の薬物動態パラメータを付録 II、表 2.7.2.5.2-31 に示す（発色性合成基質法でのエンドポイントは付録 II、表 2.7.2.5.2-32 参照）。人種間（白人、黒人、アジア系及びその他）で薬物動態パラメータに明らかな違いは認められなかった。

白人のサブグループであるヒスパニック系患者 2 例の個別の FIX 活性及び薬物動態エンドポイントを付録 II、表 2.7.2.5.2-22 及び 26 に、アジア系患者 9 例の結果一覧については付録 II、表 2.7.2.5.2-20 及び 24 に示す。

2.7.2.3.5.3　日本人患者の薬物動態

小児試験（3774 試験）では、日本人患者 3 例（5、7 及び 9 歳）におけるノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態特性を検討した。個々のプロファイルを図 2.7.2. 3-4 に示す。発色性合成基質法による結果を付録 II、図 2.7.2.5.2-18 に、個別の FIX 活性及び薬物動態エンドポイントの一覧を付録 II、表 2.7.2.5.2-21 及び 25 に示す。

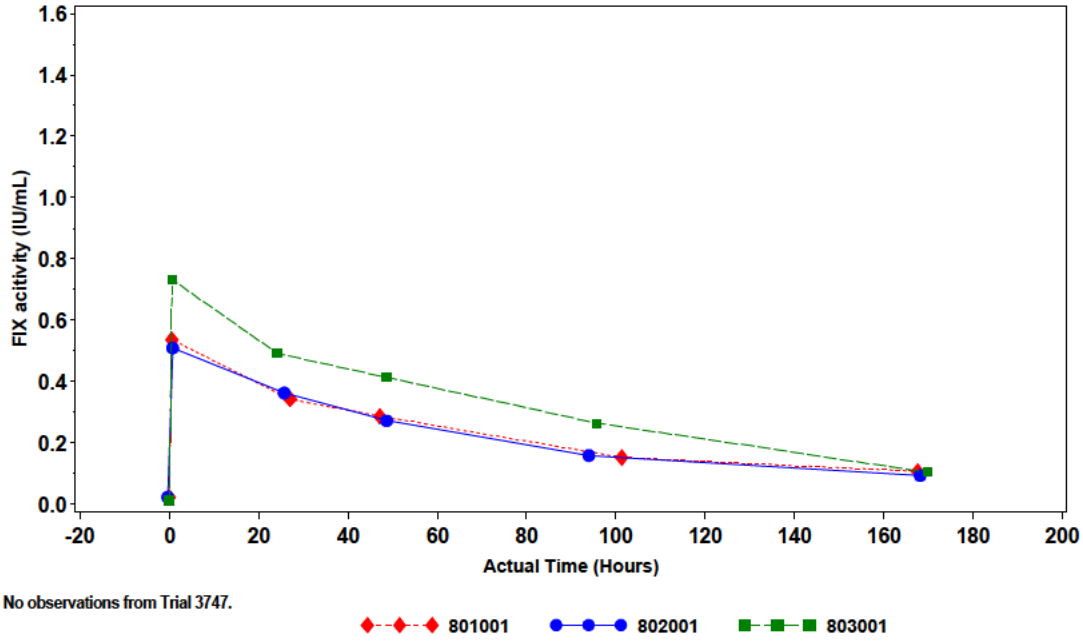


図 2.7.2. 3-4　日本人患者におけるノナコグ ベータ ペゴル（40IU/kg）単回投与時の FIX 活性（IU/mL）の個別薬物動態プロファイル（凝固一段法）（3774 試験）

FIX 活性は 5 歳及び 7 歳の患者と比較して最年長（9 歳）患者で高く、FIX 活性が最も低年齢の集団において低いという全般的な傾向は、日本人患者 3 例においても認められた。日本人患者 3 例におけ

る主要な薬物動態エンドポイントの一覧を付録 II、表 2.7.2.5.2-25 に示す。この結果は表 2.7.2. 3-2 に示す年小児（0～6 歳）及び年長小児（7～12 歳）の結果と一致している。

ヒトへの初回投与試験（3639 試験）では、日本人患者 3 例（40、54 及び 55 歳）におけるノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態特性を評価した〔50 IU/kg 群 2 例及び 100 IU/kg 群 1 例（患者 ID 810101、810201 及び 810301）〕。FIX 活性及び薬物動態パラメータについては、3639 試験（M 5.3.3.2）Listings 16.2.6.2 及び 16.2.6.5 を参照のこと。この日本人 3 例（成人）の FIX 活性及び薬物動態エンドポイントは、各用量群の非日本人患者と同程度であった。

3639 試験に参加した日本人患者 1 例（患者 ID 810201）は、3747 試験の 10 IU/kg 群において定常状態での薬物動態評価を実施した（付録 II、表 2.7.2.5.2-27 を参照）。この患者の定常状態での FIX 活性及び薬物動態エンドポイントは、10 IU/kg 群の非日本人患者と同程度であった〔3747 試験（M5.3.5.2）Listings 16.2.6.7 及び 16.2.6.8 を参照〕。

2.7.2.3.5.4　BMI 別の薬物動態

主要試験（3747 試験）で薬物動態評価を実施した 16 例のうち、10 例がベースライン時の体容量指数（BMI）25 以上、6 例が基準範囲内（BMI 18.5～24.9）であった〔付録 II、表 2.7.2.5.2-27 参照（本試験の選択基準は BMI 35 以下）〕。単回投与時の個別薬物動態プロファイルを以下の体重別に図 2.7.2. 3-5 に示す〔普通体重（BMI 18.5～24.9）、過体重（BMI 25～29.9）及び肥満（BMI 30.0 以上）〕。定常状態の薬物動態プロファイルについては付録 II、図 2.7.2.5.2-38、発色性合成基質法による結果は付録 II、図 2.7.2.5.2-37 及び 39 を参照のこと。40 IU/kg 群の 9 例について、単回投与時及び定常状態における BMI 別の薬物動態エンドポイントを付録 II、表 2.7.2.5.2-42 及び 44 に示す（発色性合成基質法については付録 II、表 2.7.2.5.2-43 及び 45 を参照）。dL 単位で表記したエンドポイントについては付録 II、表 2.7.2.5.2-46、47、48 及び 49 を参照のこと。

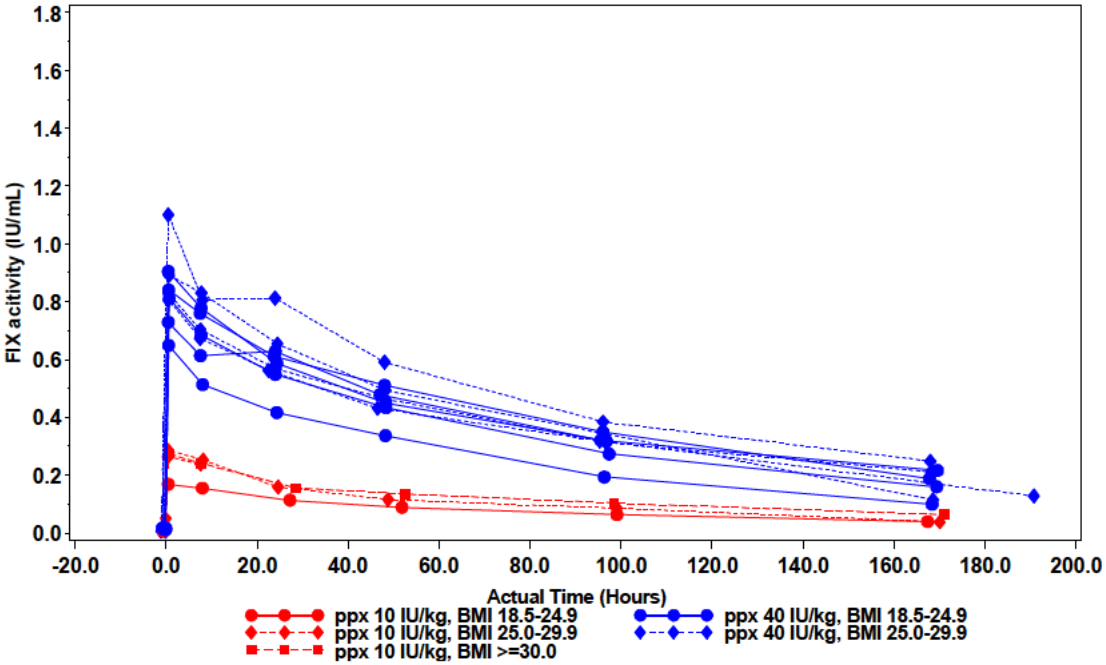


図 2.7.2. 3-5　　治療群別及び BMI 別の単回投与時 FIX 活性（IU/mL）の個別薬物動態プロファイル（凝固一段法）（3747 試験）

3747 試験の対象集団では、普通体重と過体重の患者間で、FIX 活性の薬物動態プロファイルに明らかな違いは認められなかった。薬物動態パラメータは患者の BMI による顕著な影響を受けなかった。

2.7.2.3.6　　各試験間の薬物動態の差

ノナコグ ベータ ペゴル臨床開発プログラムにおいて、試験間で FIX 活性レベルの違いが認められている。要約すると、主要試験（3747 試験）と比較して第 1 相試験（3639 試験）及び小児試験（3774 試験）で FIX 活性レベルが低かった。

小児と成人との間で認められた薬物動態パラメータの違いは、過去に他の FIX 製剤において認められていたことであり、2.7.2.3.5.1 に記載したとおり、ノナコグ ベータ ペゴルの投与においても予測されていた。

凝固一段法は特に aPTT 試薬の違いから、同一検査室内及び検査室間のばらつきがかなり大きいことが広く知られている。凝固一段法での aPTT 試薬は、3639 試験（第 1 相）では TriniCLOT を用いたが、それ以降の他のすべての試験では SynthAFax に変更した（Module 2.7.1.1.3.1.1 及び 2.7.1.3.4 を参照）。このため、第 1 相試験及び第 3 相試験で測定した FIX 活性レベルを直接比較することはできない。半減期の推定値及び用量線形性の解析は、この試薬の変更による影響を受けなかった。

2.7.2.4 特別な試験

ノナコグ ベータ ペゴルに関する特別な試験は実施していない。

参考文献

1 EMEA/CHMP/BPWP/144552/2009. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on the Clinical Investigation of Recombinant and Human Plasma-derived Factor IX Products (draft). 2009.

2 EMA/CHMP/BPWP/144552/2009. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products (final). 2011.

3 Collins PW, Møss J, Knobe K, Groth A, Colberg T, Watson E. Population pharmacokinetic modeling for dose setting of nonacog beta pegol (N9-GP), a glycoPEGylated recombinant factor IX. J Thromb Haemost 2012; 10(11):2305-2312.

4 Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up. J Intern Med 1997; 241(5):395-400.

5 Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med 1992; 232(1):25-32.

6 Ahnstrom J, Berntorp E, Lindvall K, Bjorkman S. A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. Haemophilia 2004; 10(6):689-697.

7 Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. Acta Orthop Scand 1965;Suppl-132.

8 Berntorp E. Methods of hemophilia care delivery - regular prophylaxis versus episodic treatment. Haemophilia 1995; 1(Suppl 1):3-7.

9 den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, Schutgens RE, Biesma DH, Grobbee DE et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? Haemophilia 2011; 17(6):849-853.

10 Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?--The German experience. Haemophilia 1998; 4(4):413-417.

11 Liesner RJ, Khair K, Hann IM. The impact of prophyactic treatment on children with severe haemophilia. Br J Haematol 1996; 92(4):973-978.

12 Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2001; 7(1):99-102.

13 Bjorkman S. Comparative pharmacokinetics of factor VIII and recombinant factor IX: for which coagulation factors should half-life change with age? Haemophilia 2013; 19(6):882-886.

14 Shapiro AD, Korth-Bradley J, Poon MC. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. Haemophilia 2005; 11(6):571-582.

15 Bjorkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. Haemophilia 2003; 9(SUPPL. 1):101-110.

16 Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia 2004; 10(5):593-628.

17 Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. Thromb Haemost 2002; 87(3):431-435.

18 Poon MC. Pharmacokinetics of factors IX, recombinant human activated factor VII and factor XIII. Haemophilia 2006; 12:61-69.

19 Windyga J, Solano Trujillo MH, Hafeman AE. BAX326 (RIXUBIS): a novel recombinant factor IX for the control and prevention of bleeding episodes in adults and children with hemophilia B. Ther Adv Hematol 2014; 5(5):168-180.

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.2.5 臨床薬理試験

付録Ⅰ　個々の臨床薬理試験の叙述

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

1　国番号 3

2　個々の臨床薬理試験の概要 4

表2.7.2.5.1-1.　国番号

CA	:	Canada（カナダ）
DE	:	Germany（ドイツ）
ES	:	Spain（スペイン）
FR	:	France（フランス）
IT	:	Italy（イタリア）
JP	:	Japan（日本）
MY	:	Malaysia（マレーシア）
NL	:	Netherlands（オランダ）
TH	:	Thailand（タイ）
TR	:	Turkey（トルコ）
TW	:	Taiwan（台湾）
UK	:	United Kingdom（英国）
US	:	United States（米国）

表2.7.2.5.1-2.　個々の臨床薬理試験の概要

試験 ID 相（年）[a] 国 [b]	試験デザイン及び目的	曝露患者（男性）	治療及び投与量（ノナコグ ベータ ペゴル）	結果及び結論	報告書（CTR）添付個所
治療歴のある患者（PTP）[c]					
NN7999-3639 第 1 相（2010） FR, DE, JP, ES, UK, US	*ヒトへの初回投与試験* 非出血時の血友病 B 患者におけるノナコグ ベータ ペゴルの静脈内投与時の安全性及び薬物動態の評価：多施設共同、多国籍、非盲検、用量漸増試験。患者がそれまで使用していた FIX 製剤〔血漿由来 FIX（pdFIX）又は遺伝子組換え FIX（rFIX］）〕及びノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態特性を同一用量で比較する。	血友病 B 患者（ベースライン FIX 活性≤2%）16 例（21～55 歳） 薬物動態セッション： 1 例が試験を中止したため、計 15 例が薬物動態解析対象集団に含まれた（各用量群 5 例ずつ）。	それまで使用していた FIX 製剤及びノナコグ ベータ ペゴル： それぞれ 25、50 又は 100 IU/kg （単回静脈内投与）	***薬物動態*** ノナコグ ベータ ペゴルの回収率の幾何平均の推定値は 0.013 (IU/mL)/(IU/kg)であり、rFIX と比較して 94%高く、pdFIX と比較して 20%高かった。ノナコグ ベータ ペゴルの半減期の平均値は 93 時間であり、患者がそれまで使用していた FIX 製剤（rFIX 又は pdFIX）と比較して 5 倍長かった。ノナコグ ベータ ペゴルのクリアランスは患者がそれまで使用していた FIX 製剤と比較して 10 分の 1 であった。ノナコグ ベータ ペゴルの分布容積の平均は患者がそれまで使用していた FIX 製剤と比較して 43%小さかった。ノナコグ ベータ ペゴルの C_{30min} 及び AUC から、投与量範囲（25～100 IU/kg）における用量線形性が示された。ノナコグ ベータ ペゴル投与後 168 時間の FIX 活性は、いずれの用量群（25、50 又は 100 IU/kg）においても 1%超であった。	Module 5.3.3.2、3639 試験
NN7999-3747 第 3 相（2013） FR, DE, IT, JP, MY, NL, TH, TR, UK	*第 3 相主要試験* 血友病 B 患者を対象とし、出血エピソードの治療及び予防治療を目的としたノナコグ ベータ ペゴルを投与したときの安全性、有効性及び薬物動態の評価：多施設共同、単盲検試験。 患者は予防治療（10 又は 40 IU/kg 週 1 回投与のいずれかに 1:1 で無作為割り付け）又は出血時治療のいずれかを選択できた。	血友病 B 患者（ベースライン FIX 活性≤2%）74 例〔18 例の青年患者（13～17 歳）及び 56 例の成人患者（18～65 歳）〕 薬物動態セッション： 予防治療群 16 例が薬物動態評価を完了した。 10 IU/kg 群 7 例（青年 1 例及び成人 6 例） 40 IU/kg 群 9 例（青年 3 例及び成人 6 例）。	予防治療： 10 又は 40 IU/kg 週 1 回投与のいずれかに無作為割り付け。 薬物動態： 単回静脈内投与時及び定常状態 [d]	*薬物動態* ノナコグ ベータ ペゴル週 1 回投与により、FIX 活性が 0.01 IU/mL を顕著に上回るレベルで維持され、試験期間中の FIX トラフ値の平均（推定値）は 10 IU/kg 群で 0.085 IU/mL、40 IU/kg 群で 0.273 IU/mL であった。さらに、定常状態におけるノナコグ ベータ ペゴルの半減期は 10 IU/kg 群で 107 時間（CV% 21.8）、40 IU/kg 群で 111 時間（CV% 11.8）であり、定常状態における半減期は単回投与時よりもわずかに長かった。しかし、クリアランスは群間で同様であったことから、10 IU/kg 群と 40 IU/kg 群との間で消失に違いがないことを示唆している。	Module 5.3.5.2、3747 試験

試験 ID 相（年）[a] 国 [b]	**試験デザイン及び目的**	**曝露患者（男性）**	**治療及び投与量（ノナコグ ベータ ペゴル）**	**結果及び結論**	**報告書（CTR）添付個所**
NN7999-3774 **第3相** 主要期間： 完了 延長期間： 進行中 CA, DE, IT, JP, MY, TW, UK, US	*小児試験* 治療歴のある小児血友病 B 患者を対象としたノナコグ ベータ ペゴルの安全性、有効性及び薬物動態の評価。 各年齢グループの 10 例が 50 暴露日数に達し、主要期間（52 週間）を完了した時点で主要解析を行った。	血友病 B 患者（ベースライン FIX 活性≤2%）25 例〔12 例（0～6 歳）及び 13 例（7～12 歳）〕 <u>薬物動態セッション：</u> 全 25 例が薬物動態評価を完了した。	全例が 40 IU/kg のノナコグ ベータ ペゴル週 1 回静脈内投与の予防治療を受けた。 <u>薬物動態評価：</u> 40 IU/kg （単回静脈内投与）	*薬物動態* 2 つの年齢グループの薬物動態パラメータは同程度であったが、低年齢グループにおいてクリアランスがわずかに高かった。ノナコグ ベータ ペゴル単回投与後 30 分の FIX 活性は、0～6 歳の年齢グループで 0.543 IU/mL、7～12 歳の年齢グループで 0.596 IU/mL であった。単回投与時の FIX 活性のトラフ値は、0～6 歳の年齢グループで 0.084 IU/mL、7～12 歳の年齢グループで 0.109 IU/mL であった。クリアランスは 0～6 歳の年齢グループで 0.758 mL/h/kg、7～12 歳の年齢グループで 0.650 mL/h/kg であり、回収率は 0～6 歳の年齢グループ及び 7～12 歳の年齢グループでそれぞれ 0.015 (IU/mL)/(IU/kg)及び 0.016 (IU/mL)/(IU/kg)であった。終末相の半減期は 73.0 時間であり、0～6 歳の年齢グループで 69.6 時間、7～12 歳の年齢グループで 76.3 時間であった。 ノナコグ ベータ ペゴル単回投与時の FIX 活性レベルのトラフ値はいずれの年齢グループも 0.05 IU/mL を上回り、定常状態における FIX 活性レベルのトラフ値の平均（推定値）は 0～6 歳の年齢グループで 0.15 IU/mL、7～12 歳の年齢グループで 0.19 IU/mL であった。	Module 5.3.5.2、3774 試験

pdFIX：血漿由来血液凝固第 IX 因子製剤、rFIX：遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤、C_{30min}：投与後 30 分の FIX 活性、AUC：曲線下面積、FIX：血液凝固第 IX 因子

[a] 年：最後の患者の最終来院があった年

[b] 患者を薬物動態評価に組み入れた国

[c] すべての試験でいずれかの FIX 製剤に対して 150 曝露日数以上（12 歳以上）又は 50 日数以上（12 歳未満）の治療歴のある患者を組み入れた。

[d] 3639 試験で薬物動態セッションを完了した患者は 3747 試験の初回の薬物動態セッションを省略できることとし、2 回目のみが実施された。

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.2.5 臨床薬理試験

付録 II　解析結果

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

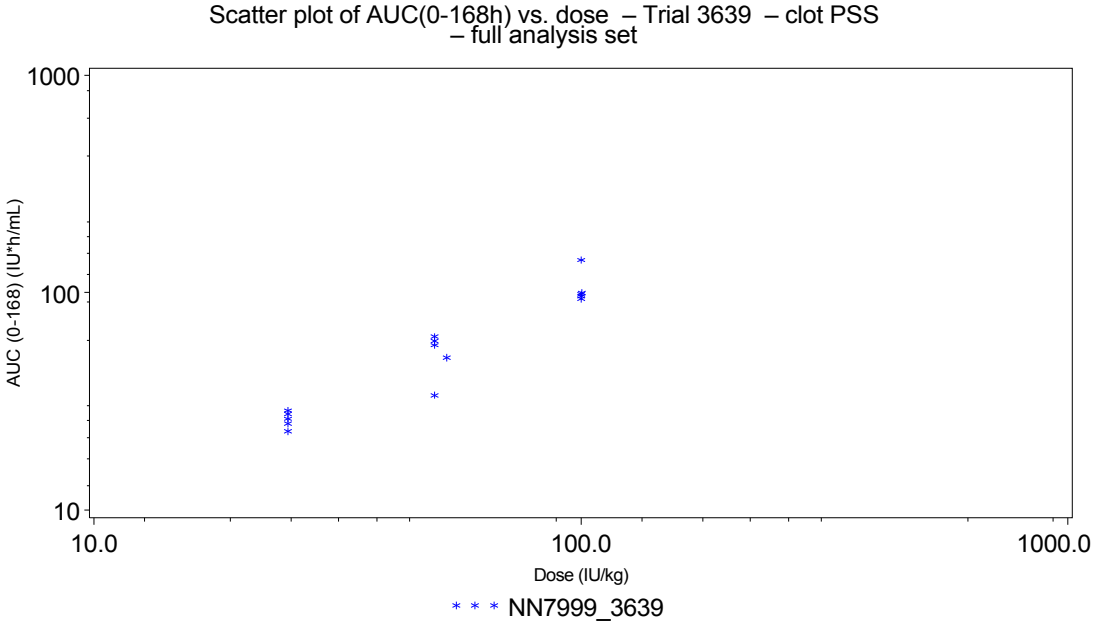
目次

ページ

2.7.2.5.2-1. AUC(0-168h)と用量の比較の散布図〔製剤固有の標準物質（PSS）による凝固一段法〕－最大の解析対象集団（3639 試験）.....5
2.7.2.5.2-2. C30min と用量の比較の散布図（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3639 試験）.....6
2.7.2.5.2-3. 40 IU/kg 単回投与時の年齢グループ別 FIX 活性（IU/ml）の平均プロファイル（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....7
2.7.2.5.2-4. 40 IU/kg 単回投与時の年齢グループ別 FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル〔正常ヒト血漿（NHP）による発色性合成基質法〕－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....8
2.7.2.5.2-5. 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）.....9
2.7.2.5.2-6. 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（対数スケール）（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）.....10
2.7.2.5.2-7. 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験）.....11
2.7.2.5.2-8. 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（対数スケール）（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験）.....12
2.7.2.5.2-9. 10 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）.....13
2.7.2.5.2-10. 10 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（対数スケール）（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）.....14
2.7.2.5.2-11. 10 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験）.....15
2.7.2.5.2-12. 10 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（対数スケール）（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験）.....16
2.7.2.5.2-13. 40 IU/kg 単回投与時の FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....17
2.7.2.5.2-14. 40 IU/kg 単回投与時の FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....18
2.7.2.5.2-15. 小児患者（2 歳未満）における 40 IU/kg 単回投与時の FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団.....19
2.7.2.5.2-16. 小児患者（2 歳未満）における 40 IU/kg 単回投与時の FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団.....20
2.7.2.5.2-17. 日本人患者における 40 IU/kg 単回投与時の FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....21
2.7.2.5.2-18. 日本人患者における 40 IU/kg 単回投与時の FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....22

2.7.2.5.2-19. 小児患者（2 歳未満）における 40 IU/kg 単回投与時の FIX 活性（IU/mL）一覧－最大の解析対象集団（3774 試験）.....23
2.7.2.5.2-20. アジア系患者における 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）一覧－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....24
2.7.2.5.2-21. 日本人患者における 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）一覧－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....27
2.7.2.5.2-22. ヒスパニック系患者における 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）一覧－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....28
2.7.2.5.2-23. 小児患者（2 歳未満）における 40 IU/kg 単回投与時の薬物動態エンドポイント一覧－最大の解析対象集団（3774 試験）.....29
2.7.2.5.2-24. アジア系患者における 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での薬物動態エンドポイント一覧－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....30
2.7.2.5.2-25. 日本人患者における 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での薬物動態エンドポイント一覧－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....32
2.7.2.5.2-26. ヒスパニック系患者における 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での薬物動態エンドポイント一覧－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....33
2.7.2.5.2-27. 12 歳超の患者における人口統計学的背景及び薬物動態プロファイル－最大の解析対象集団（3639 試験及び 3747 試験）.....34
2.7.2.5.2-28. ベースライン時の人口統計学的背景－最大の解析対象集団（3747 試験）.....39
2.7.2.5.2-29. 40 IU/kg 投与時の年齢グループ別薬物動態エンドポイントの要約（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....40
2.7.2.5.2-30. 40 IU/kg 投与時の年齢グループ別薬物動態エンドポイントの要約（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....45
2.7.2.5.2-31. 40 IU/kg 単回投与時の人種別薬物動態エンドポイントの要約（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....50
2.7.2.5.2-32. 40 IU/kg 単回投与時の人種別薬物動態エンドポイントの要約（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....55
2.7.2.5.2-33. 薬物動態エンドポイントの要約（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）.....60
2.7.2.5.2-34. 薬物動態エンドポイントの要約（発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験）.....64
2.7.2.5.2-35. 定常状態での FIX 活性シミュレーション－最大の解析対象集団.....68
2.7.2.5.2-36. 単回投与時の投与群／BMI 別 FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）.....69
2.7.2.5.2-37. 単回投与時の投与群／BMI 別 FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験）.....70
2.7.2.5.2-38. 定常状態での投与群／BMI 別 FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）.....71
2.7.2.5.2-39. 定常状態での投与群／BMI 別 FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験）.....72

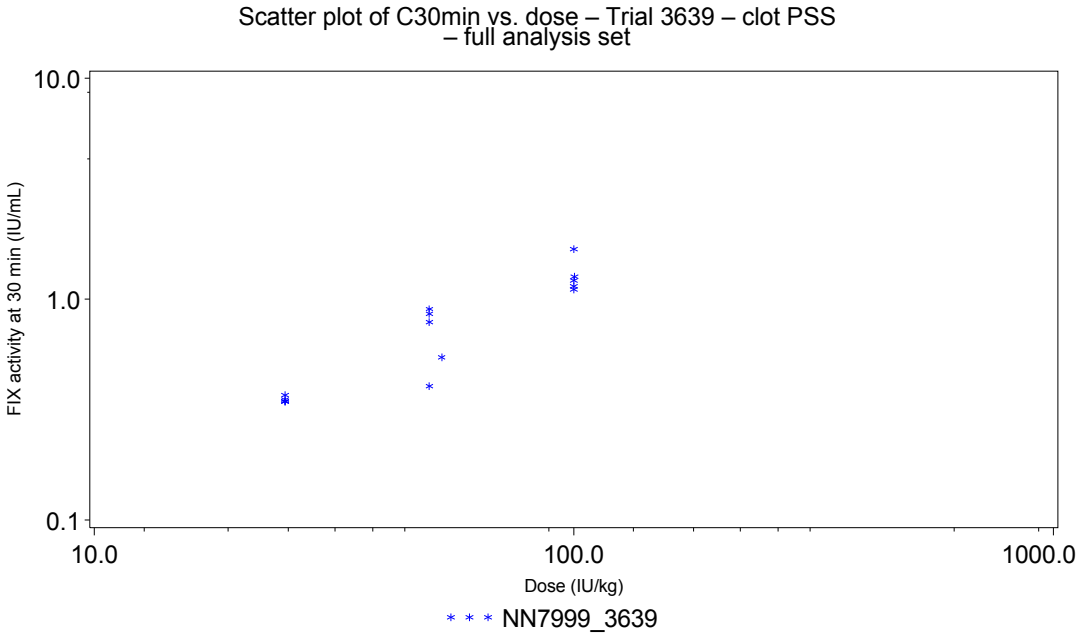
2.7.2.5.2-40. 40 IU/kg 投与時の年齢グループ別薬物動態エンドポイント（単位 dL）の要約（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験） 73
2.7.2.5.2-41. 40 IU/kg 投与時の年齢グループ別薬物動態エンドポイント（単位 dL）の要約（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験） 75
2.7.2.5.2-42. 40 IU/kg 単回投与時のベースライン BMI 別薬物動態エンドポイントの要約（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験） 77
2.7.2.5.2-43. 40 IU/kg 単回投与時のベースライン BMI 別薬物動態エンドポイントの要約（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験） 79
2.7.2.5.2-44. 40 IU/kg 定常状態でのベースライン BMI 別薬物動態エンドポイントの要約（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験） 81
2.7.2.5.2-45. 40 IU/kg 定常状態でのベースライン BMI 別薬物動態エンドポイントの要約（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験） 83
2.7.2.5.2-46. 40 IU/kg 単回投与時のベースライン BMI 別薬物動態エンドポイント（単位 dL）の要約（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験） 85
2.7.2.5.2-47. 40 IU/kg 単回投与時のベースライン BMI 別薬物動態エンドポイント（単位 dL）の要約（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験） 87
2.7.2.5.2-48. 40 IU/kg 定常状態でのベースライン BMI 別薬物動態エンドポイント（単位 dL）の要約（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験） 89
2.7.2.5.2-49. 40 IU/kg 定常状態でのベースライン BMI 別薬物動態エンドポイント（単位 dL）の要約（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験） 91



Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - f_sc_pk_dose/clinpharm_sum/14500000_subj_auc_cl cgm

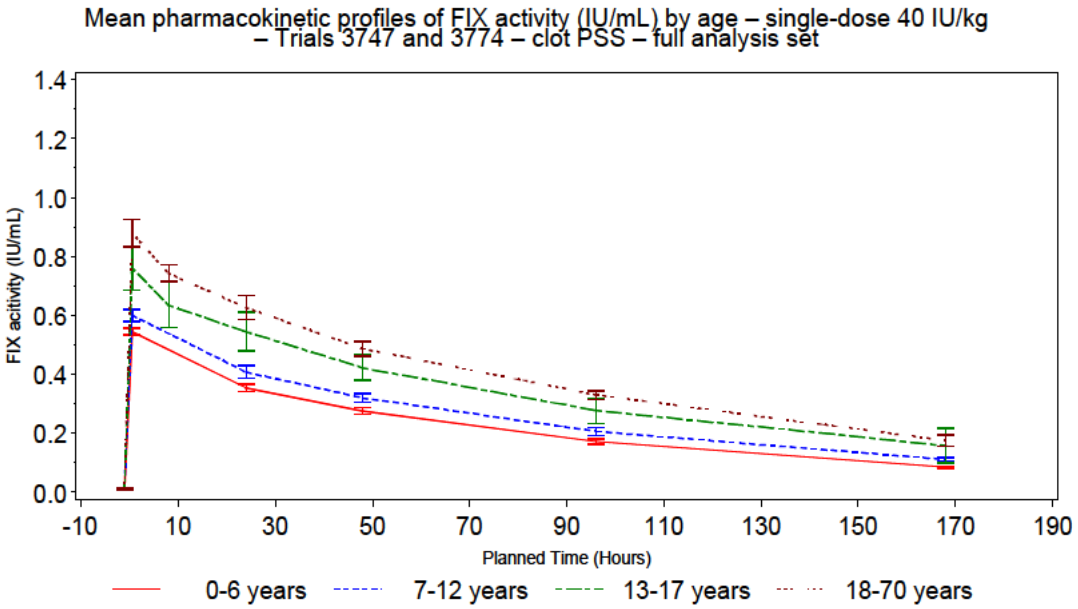
2.7.2.5.2-1. $AUC_{(0\text{-}168h)}$と用量の比較の散布図〔製剤固有の標準物質（PSS）による凝固一段法〕－最大の解析対象集団（3639 試験）



Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - f_sc_pk_dose/clinpharm_sum/14500020_subj_c30_cl cgm

2.7.2.5.2-2. C_{30min} と用量の比較の散布図（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3639 試験）

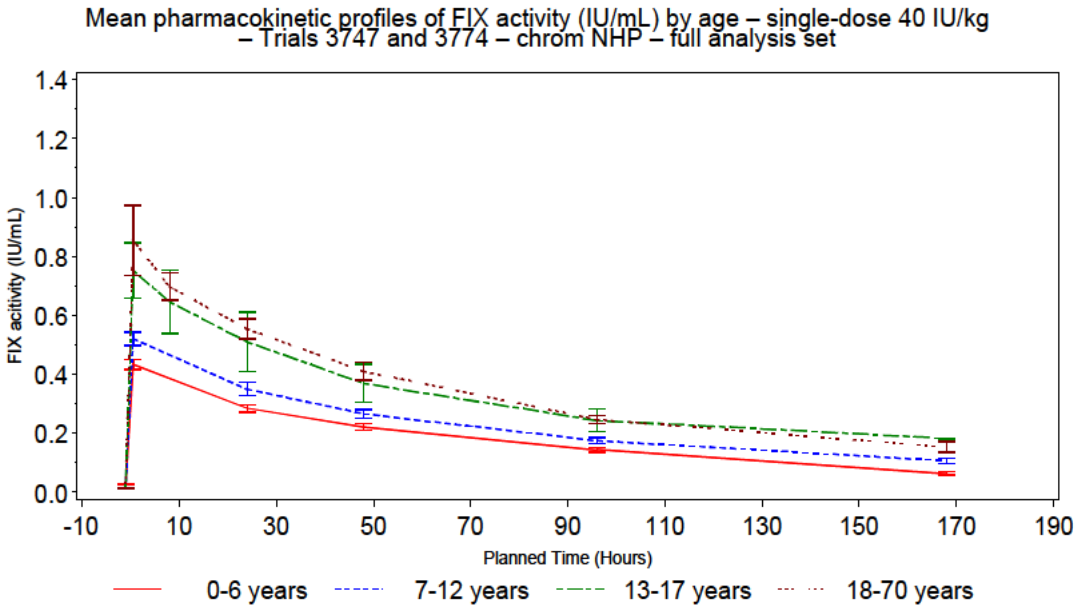


Mean +/- SEM

Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - f_mean_fix/clinpharm_sum/14500100_m_fix_age_cl cgm

2.7.2.5.2-3. 40 IU/kg 単回投与時の年齢グループ別 FIX 活性（IU/ml）の平均プロファイル（PSS による凝固一段法）ー最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

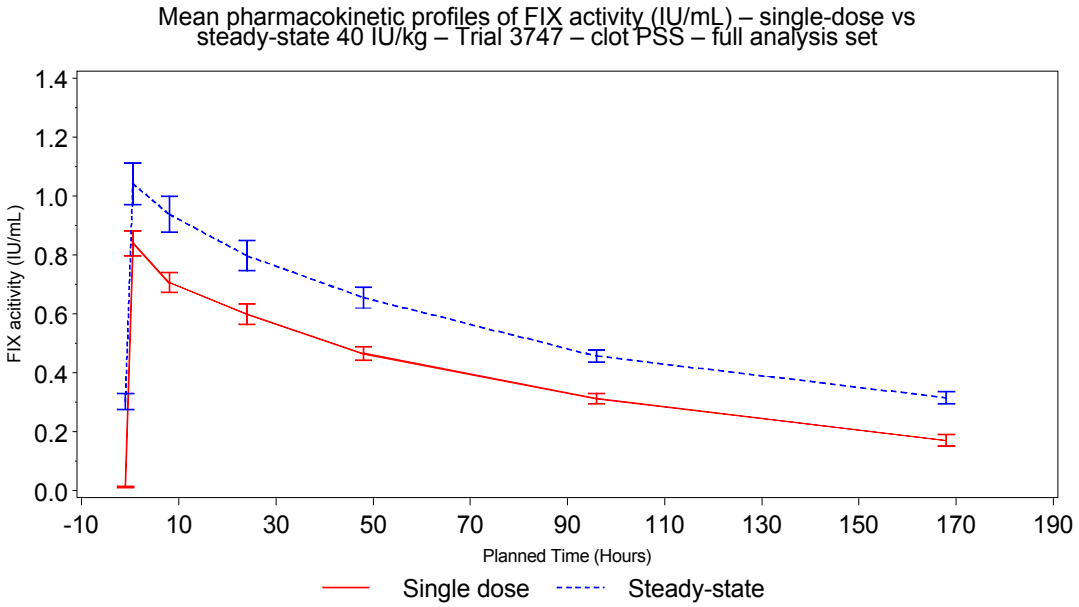


Mean +/- SEM

Chrom NHP: Chromogenic assay wi h normal human plasma as calibrator.

nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - f_mean_fix/clinpharm_sum/14500110_m_fix_age_ch cgm

2.7.2.5.2-4. 40 IU/kg 単回投与時の年齢グループ別 FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル〔正常ヒト血漿（NHP）による発色性合成基質法〕－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

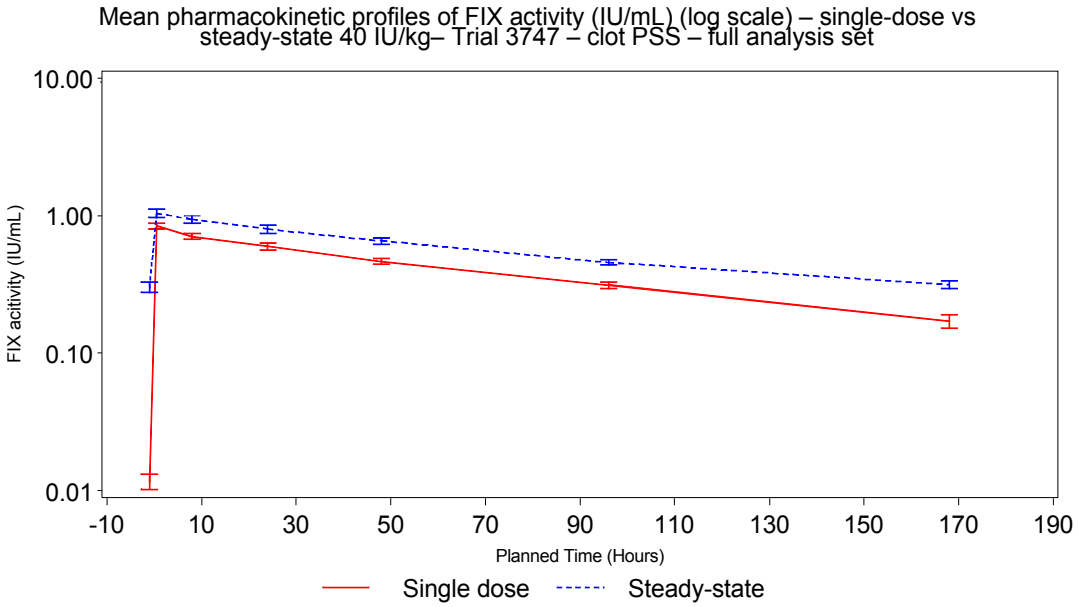


Mean +/- SEM

Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - f_mean_fix/clinpharm_sum/14500200_m_fix_sd_ss_cl cgm

2.7.2.5.2-5. 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）

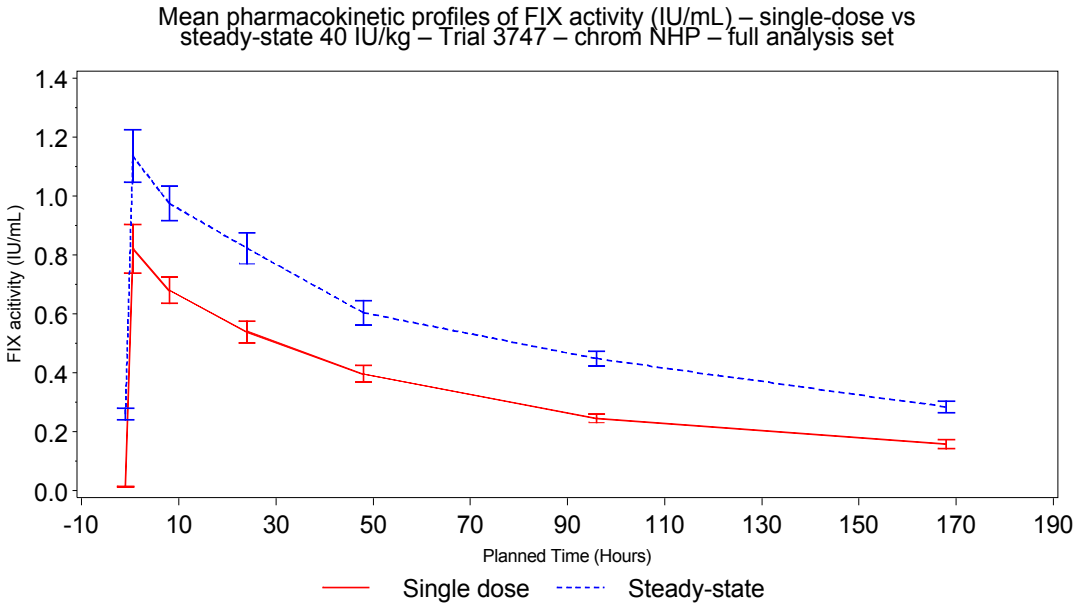


Mean +/- SEM

Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - f_mean_fix/clinpharm_sum/14500210_m_fix_sd_ss_cl_log cgm

2.7.2.5.2-6. 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（対数スケール）（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）

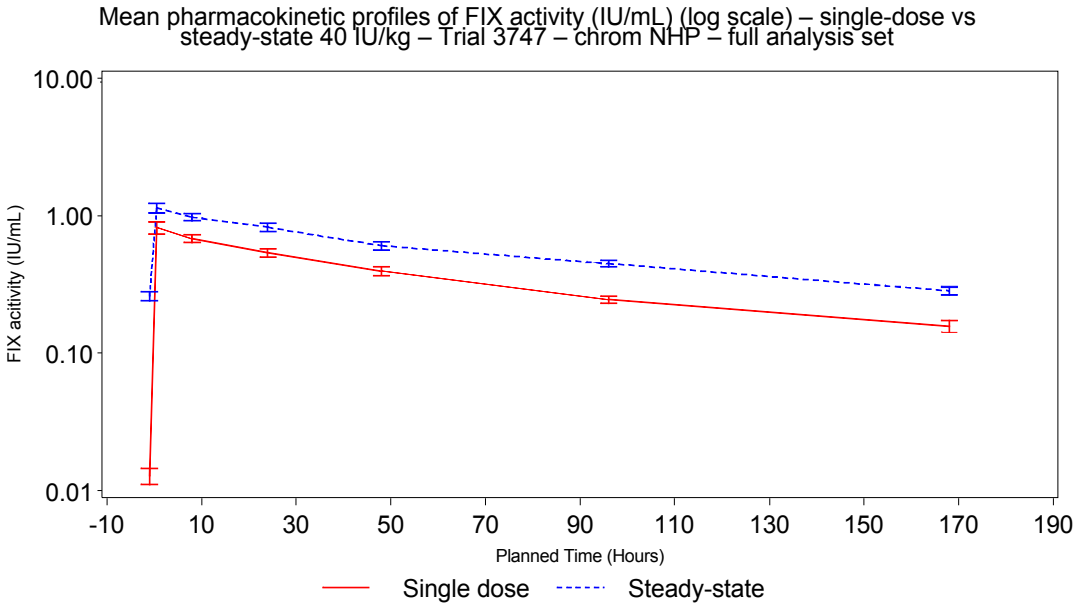


Mean +/- SEM

Chrom NHP: Chromogenic assay wi h normal human plasma as calibrator.

nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - f_mean_fix/clinpharm_sum/14500220_m_fix_sd_ss_ch cgm

2.7.2.5.2-7. 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（NHP による発色性合成基質法）ー最大の解析対象集団（3747 試験）

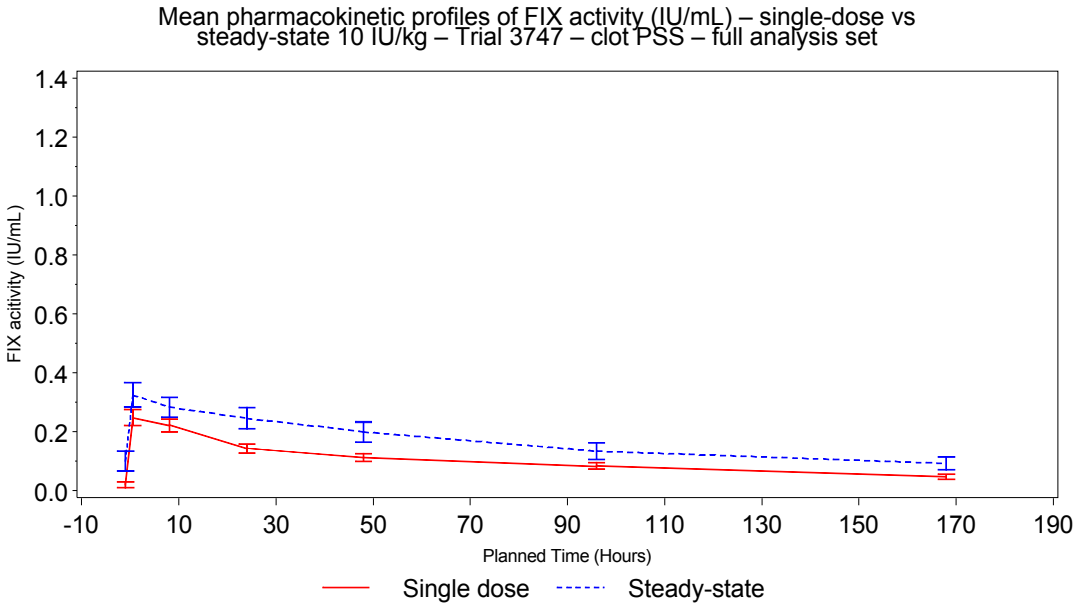


Mean +/- SEM

Chrom NHP: Chromogenic assay wi h normal human plasma as calibrator.

nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - f_mean_fix/clinpharm_sum/14500230_m_fix_sd_ss_ch_log cgm

2.7.2.5.2-8. 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（対数スケール）（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験）

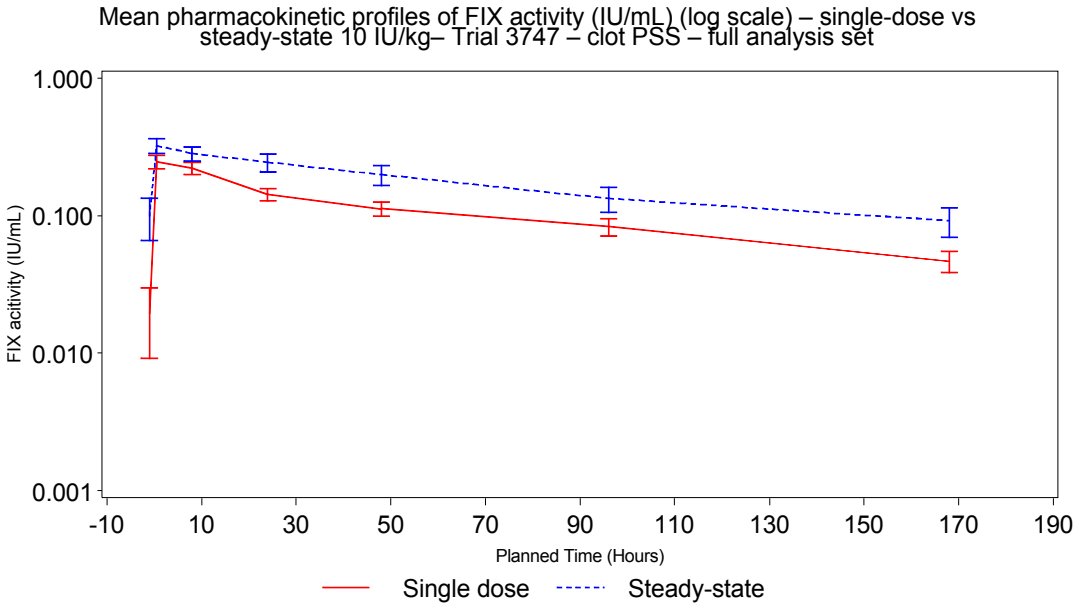


Mean +/- SEM

Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - f_mean_fix/clinpharm_sum/14500240_m_fix_sd_ss_cl cgm

2.7.2.5.2-9. 10 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）

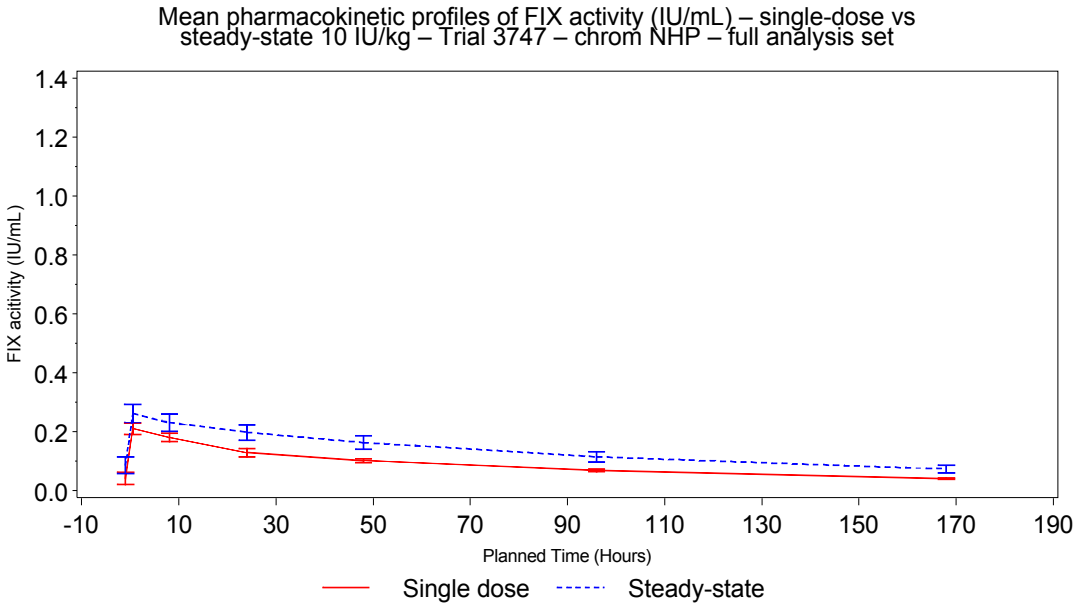


Mean +/- SEM

Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - f_mean_fix/clinpharm_sum/14500250_m_fix_sd_ss_cl_log cgm

2.7.2.5.2-10. 10 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（対数スケール）（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）

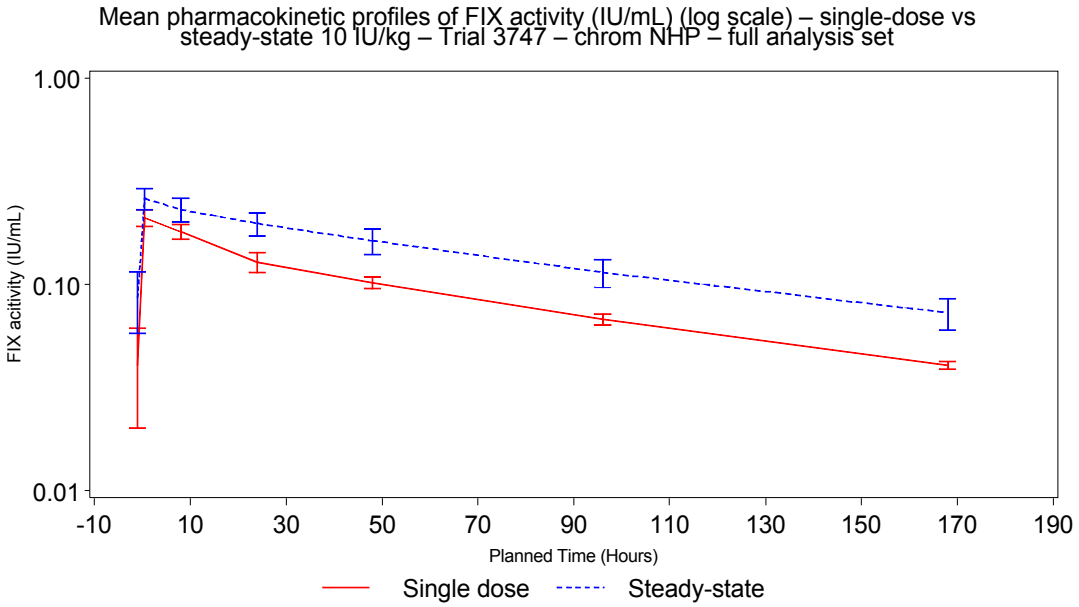


Mean +/- SEM

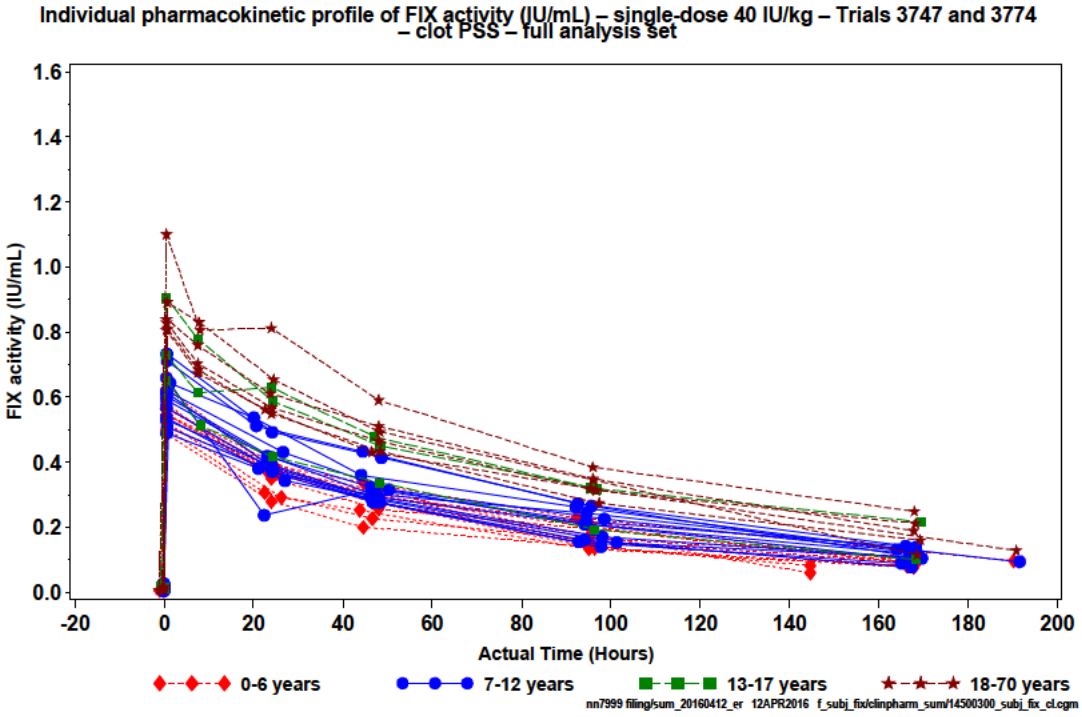
Chrom NHP: Chromogenic assay wi h normal human plasma as calibrator.

nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - f_mean_fix/clinpharm_sum/14500260_m_fix_sd_ss_ch cgm

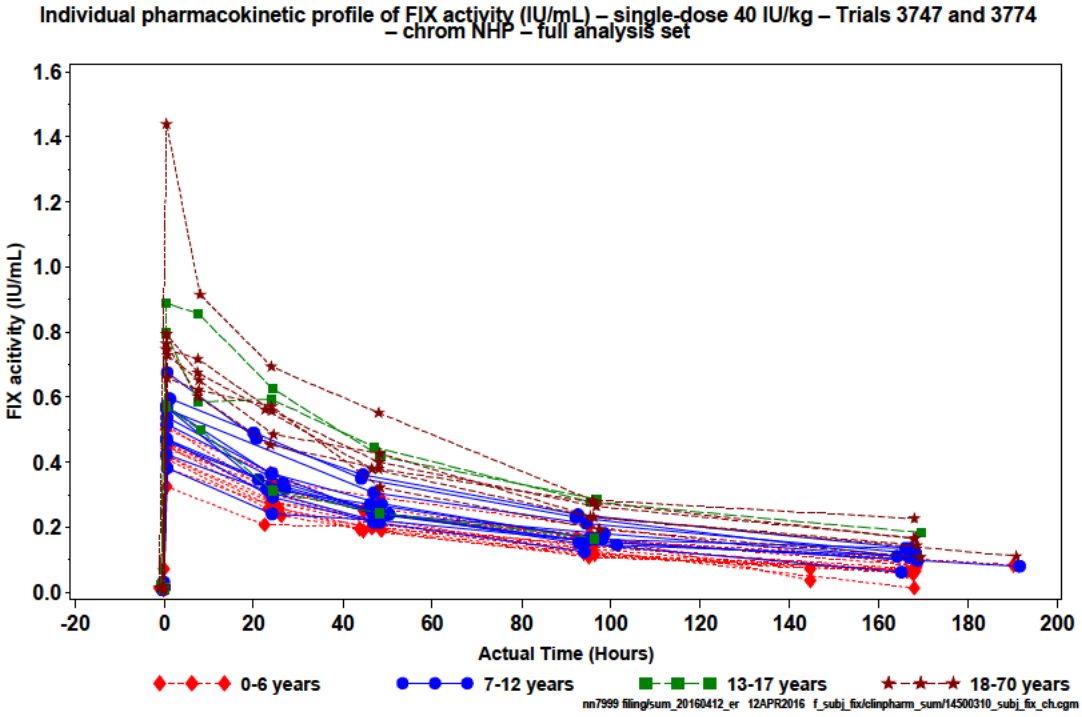
2.7.2.5.2-11. 10 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（NHP による発色性合成基質法）ー最大の解析対象集団（3747 試験）



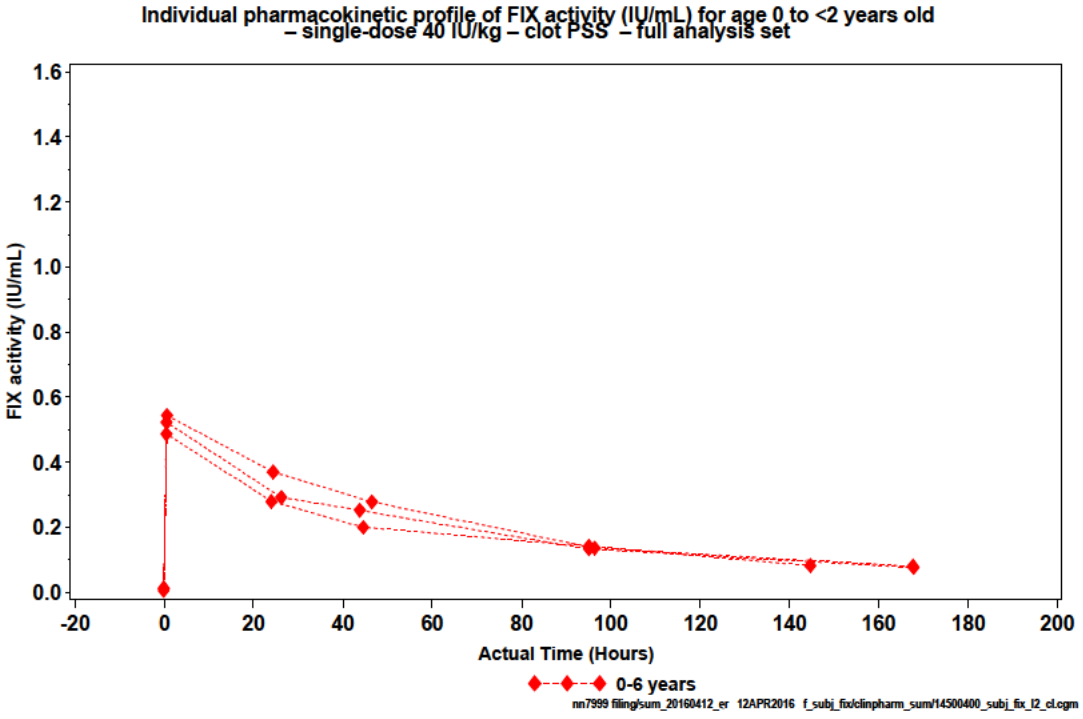
2.7.2.5.2-12. 10 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（対数スケール）（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験）



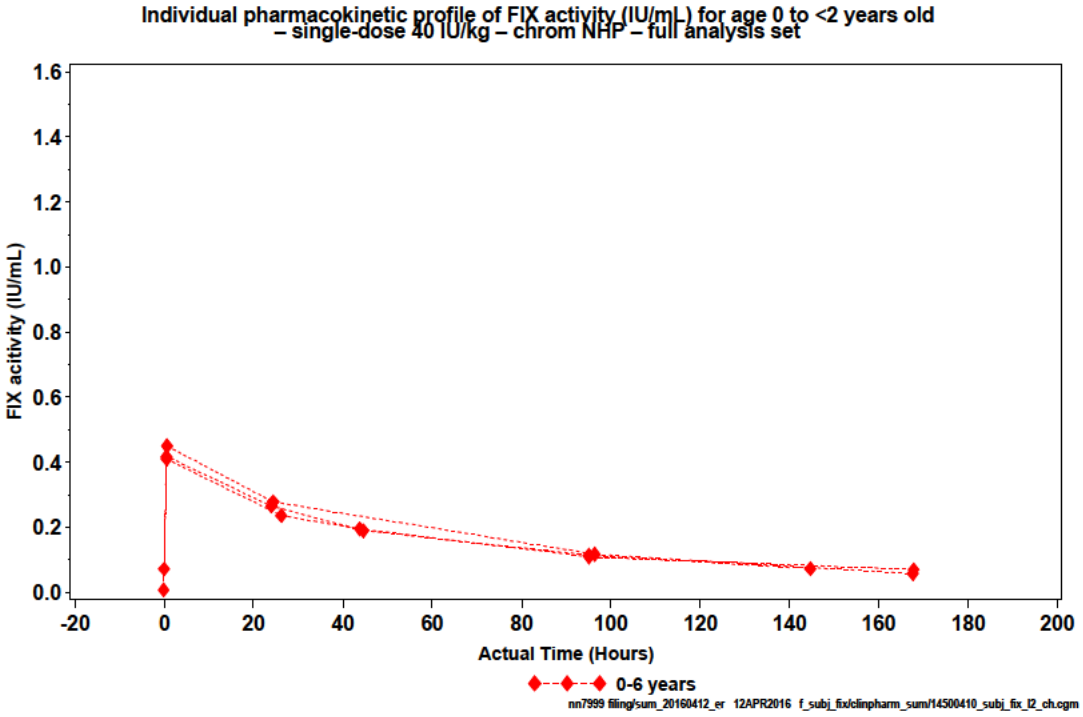
2.7.2.5.2-13. 40 IU/kg 単回投与時の FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（PSS による凝固一段法）ー最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）



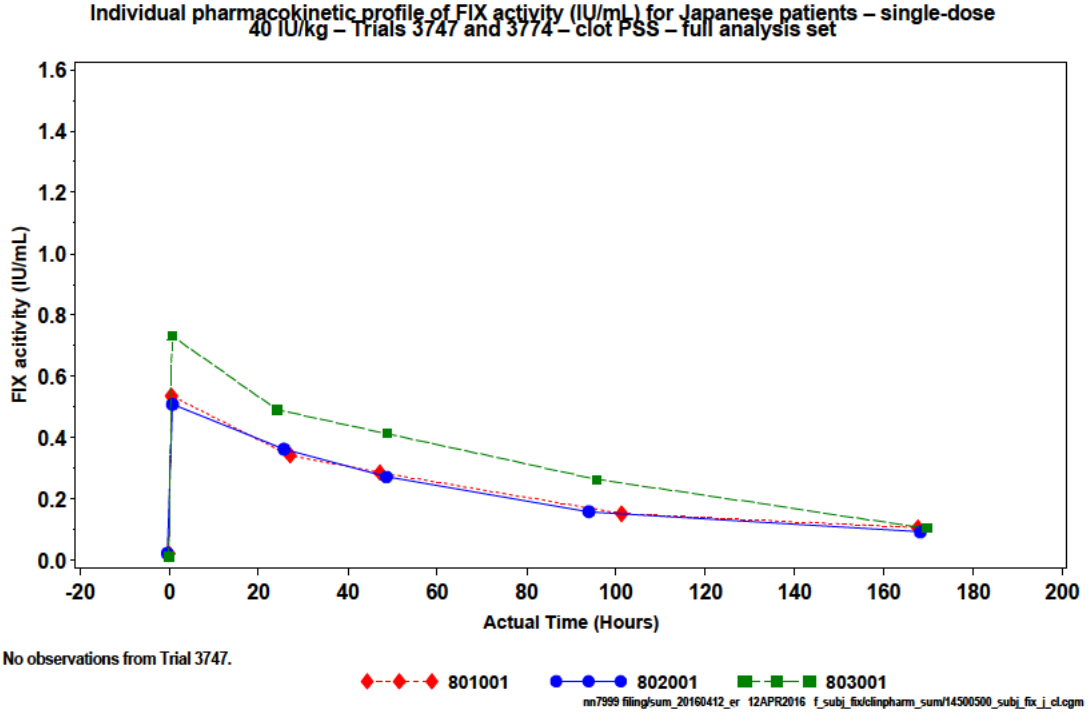
2.7.2.5.2-14. 40 IU/kg 単回投与時の FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（NHP による発色性合成基質法）ー最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）



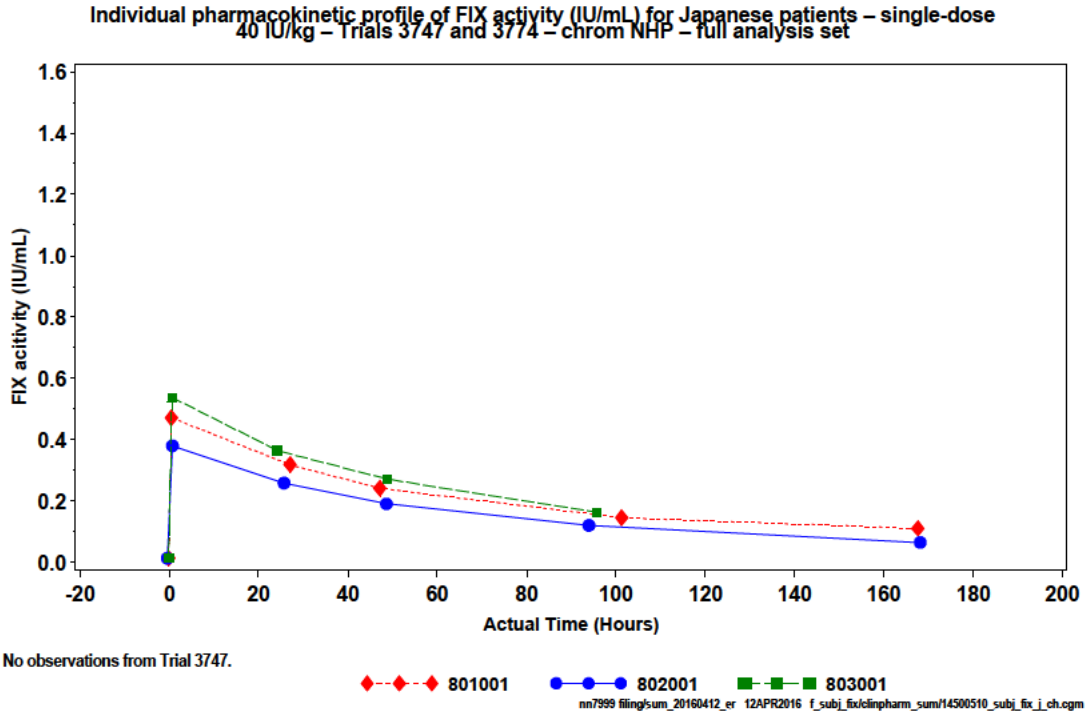
2.7.2.5.2-15. 小児患者（2 歳未満）における 40 IU/kg 単回投与時の FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団



2.7.2.5.2-16. 小児患者（2 歳未満）における 40 IU/kg 単回投与時の FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団



2.7.2.5.2-17. 日本人患者における 40 IU/kg 単回投与時の FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）



2.7.2.5.2-18. 日本人患者における 40 IU/kg 単回投与時の FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

2.7.2.5.2-19. 小児患者（2 歳未満）における 40 IU/kg 単回投与時の FIX 活性（IU/mL）一覧－最大の解析対象集団（3774 試験）

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	PK visit	Clot PSS (IU/mL)	Chrom NHP (IU/mL)	AF
112003/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	White	Visit 2 pre-dose	0.010	0.071	Y
			Visit 2 30 min	0.543	0.449	Y
			Visit 2 24 hours	0.369	0.277	Y
			Visit 2 48 hours	-	NS	N
			Visit 2 48 hours	0.277	-	Y
			Visit 2 96 hours	0.135	0.116	Y
			Visit 2 168 hours	0.079	0.056	Y
503001/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	White	Visit 2 pre-dose	-	NS	N
			Visit 2 pre-dose	0.012	-	Y
			Visit 2 30 min	0.522	0.409	Y
			Visit 2 24 hours	0.291	0.235	Y
			Visit 2 48 hours	0.251	0.194	Y
			Visit 2 96 hours	0.132	0.108	Y
			Visit 2 168 hours	0.075	0.069	Y
751002/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	Asian	Visit 2 pre-dose	< 0.010	<0.0125	Y
			Visit 2 30 min	0.486	0.417	Y
			Visit 2 24 hours	0.279	0.264	Y
			Visit 2 48 hours	0.199	0.189	Y
			Visit 2 96 hours	0.141	0.113	Y
			Visit 2 168 hours	0.081	0.072	Y

AF: Analysis flag.
NS: No sample.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.2.5.2-20. アジア系患者における 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）一覧－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	SD/SS	PK visit	Clot PSS (IU/mL)	Chrom NHP (IU/mL)	AF
181001/10 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	Asian	Malaysia	SD	Visit 2 pre-dose	< 0.010	<0.0625	Y
					Visit 2 30 min	0.567	0.472	Y
					Visit 2 24 hours	0.378	0.291	Y
					Visit 2 48 hours	0.277	0.215	Y
					Visit 2 96 hours	0.160	0.123	Y
					Visit 2 168 hours	-	NS	N
					Visit 2 168 hours	0.076	-	Y
181002/12 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	Asian	Malaysia	SD	Visit 2 pre-dose	< 0.010	<0.0250	Y
					Visit 2 30 min	0.530	0.423	Y
					Visit 2 24 hours	0.387	0.305	Y
					Visit 2 48 hours	0.275	0.214	Y
					Visit 2 96 hours	-	NS	N
					Visit 2 96 hours	0.139	-	Y
504001/3 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	Asian	United Kingdom	SD	Visit 2 pre-dose	-	NS	N
					Visit 2 pre-dose	0.012	-	Y
					Visit 2 30 min	0.626	0.419	Y
					Visit 2 24 hours	0.385	0.277	Y
					Visit 2 48 hours	0.293	0.208	Y
					Visit 2 96 hours	0.200	0.132	Y
					Visit 2 168 hours	0.090	0.057	Y
601002/18 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	Asian	Thailand	SD	Visit 2 Pre-dose	0.011	<0.0125	Y
					Visit 2 30 min	0.828	0.747	Y
					Visit 2 8 hours	0.703	0.717	Y
					Visit 2 24 hours	0.567	0.558	Y
					Visit 2 48 hours	0.464	0.399	Y
					Visit 2 96 hours	0.312	0.263	Y

AF: Analysis flag.
NS: No sample.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Individual listings of FIX activity (IU/mL) for Asian patients – single-dose and steady-state 40 IU/kg – Trials 3747 and 3774 – full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	SD/SS	PK visit	Clot PSS (IU/mL)	Chrom NHP (IU/mL)	AF
601002/18 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	Asian	Thailand	SD	Visit 2 168 hours	0.211	0.166	Y
				SS	Visit 7 Pre-dose	0.293	0.257	Y
					Visit 7 30 min	0.962	1.110	Y
					Visit 7 8 hours	0.873	0.981	Y
					Visit 7 24 hours	0.742	0.793	Y
					Visit 7 48 hours	0.627	0.647	Y
					Visit 7 96 hours	0.478	0.451	Y
					Visit 7 168 hours	0.321	0.308	Y
751001/6 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	Asian	Taiwan	SD	Visit 2 pre-dose	0.011	<0.0625	Y
					Visit 2 30 min	0.563	0.500	Y
					Visit 2 24 hours	0.402	0.366	Y
					Visit 2 48 hours	0.275	0.238	Y
					Visit 2 96 hours	0.176	0.175	Y
					Visit 2 168 hours	0.058	0.035	Y
751002/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	Asian	Taiwan	SD	Visit 2 pre-dose	< 0.010	<0.0125	Y
					Visit 2 30 min	0.486	0.417	Y
					Visit 2 24 hours	0.279	0.264	Y
					Visit 2 48 hours	0.199	0.189	Y
					Visit 2 96 hours	0.141	0.113	Y
					Visit 2 168 hours	0.081	0.072	Y
801001/7 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	Asian	Japan	SD	Visit 2 pre-dose	0.021	<0.0250	Y
					Visit 2 30 min	0.536	0.471	Y
					Visit 2 24 hours	0.342	0.318	Y
					Visit 2 48 hours	0.286	0.241	Y
					Visit 2 96 hours	0.152	0.145	Y
					Visit 2 168 hours	0.106	0.110	Y

AF: Analysis flag.
NS: No sample.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Individual listings of FIX activity (IU/mL) for Asian patients – single-dose and steady-state 40 IU/kg – Trials 3747 and 3774 – full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	SD/SS	PK visit	Clot PSS (IU/mL)	Chrom NHP (IU/mL)	AF
802001/5 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	Asian	Japan	SD	Visit 2 pre-dose	0.022	<0.0250	Y
					Visit 2 30 min	0.509	0.380	Y
					Visit 2 24 hours	0.362	0.258	Y
					Visit 2 48 hours	0.271	0.190	Y
					Visit 2 96 hours	0.158	0.120	Y
					Visit 2 168 hours	0.092	0.065	Y
803001/9 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	Asian	Japan	SD	Visit 2 pre-dose	0.011	<0.0250	Y
					Visit 2 30 min	0.732	0.537	Y
					Visit 2 24 hours	0.491	0.365	Y
					Visit 2 48 hours	0.413	0.271	Y
					Visit 2 96 hours	0.264	0.163	Y
					Visit 2 168 hours	-	NS	N
					Visit 2 168 hours	0.104	-	Y

AF: Analysis flag.
NS: No sample.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.2.5.2-21. 日本人患者における 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）一覧－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	SD/SS	PK visit	Clot PSS (IU/mL)	Chrom NHP (IU/mL)	AF
801001/7 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	Asian	Japan	SD	Visit 2 pre-dose	0.021	<0.0250	Y
					Visit 2 30 min	0.536	0.471	Y
					Visit 2 24 hours	0.342	0.318	Y
					Visit 2 48 hours	0.286	0.241	Y
					Visit 2 96 hours	0.152	0.145	Y
					Visit 2 168 hours	0.106	0.110	Y
802001/5 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	Asian	Japan	SD	Visit 2 pre-dose	0.022	<0.0250	Y
					Visit 2 30 min	0.509	0.380	Y
					Visit 2 24 hours	0.362	0.258	Y
					Visit 2 48 hours	0.271	0.190	Y
					Visit 2 96 hours	0.158	0.120	Y
					Visit 2 168 hours	0.092	0.065	Y
803001/9 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	Asian	Japan	SD	Visit 2 pre-dose	0.011	<0.0250	Y
					Visit 2 30 min	0.732	0.537	Y
					Visit 2 24 hours	0.491	0.365	Y
					Visit 2 48 hours	0.413	0.271	Y
					Visit 2 96 hours	0.264	0.163	Y
					Visit 2 168 hours	-	NS	N
					Visit 2 168 hours	0.104	-	Y

AF: Analysis flag.
NS: No sample.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3747.

2.7.2.5.2-22. ヒスパニック系患者における 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）一覧－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	SD/SS	PK visit	Clot PSS (IU/mL)	Chrom NHP (IU/mL)	AF
116001/12 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	White	United States of America	SD	Visit 2 pre-dose	0.013	<0.0125	Y
					Visit 2 30 min	0.711	0.675	Y
					Visit 2 24 hours	0.511	0.472	Y
					Visit 2 48 hours	0.432	0.361	Y
					Visit 2 96 hours	0.272	0.238	Y
					Visit 2 168 hours	0.141	0.135	Y
116002/10 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	White	United States of America	SD	Visit 2 pre-dose	0.027	<0.0250	Y
					Visit 2 30 min	0.643	0.594	Y
					Visit 2 24 hours	0.536	0.490	Y
					Visit 2 48 hours	0.359	0.350	Y
					Visit 2 96 hours	0.262	0.230	Y
					Visit 2 168 hours	0.131	0.110	Y

AF: Analysis flag.
NS: No sample.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3747.

2.7.2.5.2-23. 小児患者（2 歳未満）における 40 IU/kg 単回投与時の薬物動態エンドポイント一覧－最大の解析対象集団（3774 試験）

Patient ID/Age(yrs) Treatment	Treatment	PK visit	Assay	Incremental recovery ((IU/mL)/(IU/kg))	Terminal half-life, t½ (h)	AUC (0-inf) (IU*h/mL)	Clearance (mL/h/kg)	AF	PKAF
751002/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0133	71.6	36.6	1.0	Y	Y
			chrom NHP	0.0113	65.8	31.9	1.1	Y	Y
503001/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0149	71.0	40.5	0.8	Y	Y
			chrom NHP	-	79.6	34.3	1.0	Y	Y
112003/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0162	63.9	43.5	0.8	Y	Y
			chrom NHP	0.0115	61.9	34.1	1.0	Y	Y

Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
AUC: area under curve
AF: analysis flag, PKAF: PK analysis flag
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.2.5.2-24. アジア系患者における 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での薬物動態エンドポイント一覧－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

Patient ID/Age(yrs) Treatment	Treatment	PK visit	Assay	Incremental recovery ((IU/mL)/(IU/kg))	Terminal half-life, t½ (h)	AUC (0-inf) (IU*h/mL)	Clearance (mL/h/kg)	AF	PKAF
601002/18 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0229	107.0	98.8	0.4	Y	Y
			chrom NHP	0.0208	95.8	81.9	0.4	Y	Y
		VISIT 7	clot PSS	0.0177	124.4	149.6	0.4	Y	Y
			chrom NHP	0.0226	113.4	143.9	0.4	Y	Y
801001/7 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0150	81.1	51.1	0.7	Y	Y
			chrom NHP	0.0134	93.2	50.0	0.7	Y	Y
803001/9 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0186	64.2	65.1	0.6	Y	Y
			chrom NHP	0.0135	61.9	43.5	0.9	Y	Y
181001/10 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0166	62.4	44.7	0.8	Y	Y
			chrom NHP	0.0130	56.5	33.0	1.0	Y	Y
751001/6 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0161	45.1	39.9	0.9	Y	Y
			chrom NHP	0.0137	38.2	34.5	1.0	Y	Y
751002/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0133	71.6	36.6	1.0	Y	Y
			chrom NHP	0.0113	65.8	31.9	1.1	Y	Y

Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
AUC: area under curve
AF: analysis flag, PKAF: PK analysis flag
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Individual listings of pharmacokinetic endpoints for Asian patients – single-dose and steady-state 40 IU/kg – Trials 3747 and 3774 – full ana

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Treatment	Treatment	PK visit	Assay	Incremental recovery ((IU/mL)/(IU/kg))	Terminal half-life, t½ (h)	AUC (0-inf) (IU*h/mL)	Clearance (mL/h/kg)	AF	PKAF
181002/12 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0130	49.9	39.3	1.0	Y	Y
			chrom NHP	0.0101	47.1	29.6	1.4	Y	Y
802001/5 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0141	72.6	47.1	0.7	Y	Y
			chrom NHP	0.0106	72.5	34.0	1.0	Y	Y
504001/3 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0169	69.8	51.5	0.7	Y	Y
			chrom NHP	-	63.9	34.3	1.1	Y	Y

Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
AUC: area under curve
AF: analysis flag, PKAF: PK analysis flag
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.2.5.2-25. 日本人患者における 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での薬物動態エンドポイント一覧－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

Patient ID/Age(yrs) Treatment	Treatment	PK visit	Assay	Incremental recovery ((IU/mL)/(IU/kg))	Terminal half-life, t½ (h)	AUC (0-inf) (IU*h/mL)	Clearance (mL/h/kg)	AF	PKAF
801001/7 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0150	81.1	51.1	0.7	Y	Y
			chrom NHP	0.0134	93.2	50.0	0.7	Y	Y
803001/9 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0186	64.2	65.1	0.6	Y	Y
			chrom NHP	0.0135	61.9	43.5	0.9	Y	Y
802001/5 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0141	72.6	47.1	0.7	Y	Y
			chrom NHP	0.0106	72.5	34.0	1.0	Y	Y

Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
AUC: area under curve
AF: analysis flag, PKAF: PK analysis flag
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3747.

2.7.2.5.2-26. ヒスパニック系患者における 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での薬物動態エンドポイント一覧ー最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

Patient ID/Age(yrs) Treatment	Treatment	PK visit	Assay	Incremental recovery ((IU/mL)/(IU/kg))	Terminal half-life, t½ (h)	AUC (0-inf) (IU*h/mL)	Clearance (mL/h/kg)	AF	PKAF
116001/12 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0231	77.3	71.7	0.4	Y	Y
			chrom NHP	0.0222	81.7	65.9	0.5	Y	Y
116002/10 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	VISIT 2	clot PSS	0.0165	74.5	65.8	0.6	Y	Y
			chrom NHP	0.0155	68.5	58.1	0.6	Y	Y

Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
AUC: area under curve
AF: analysis flag, PKAF: PK analysis flag
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3747.

2.7.2.5.2-27. 12 歳超の患者における人口統計学的背景及び薬物動態プロファイルー最大の解析対象集団（3639 試験及び 3747 試験）

Patient ID/Age(yrs) Race Country	Trial	Patient ID Trial 3747	PK Visit	Visit	Treatment	BMI (kg/m^2)	Body weight (kg)	Baseline Height (cm)	Baseline BMI (kg/m^2)	Baseline Body weight (kg)
330101/30 White France	Trial 3639		Single dose PK	VISIT 3	Nonacog beta pegol 25 IU/kg	25.0	80	179.0	25.0	80
440201/24 White United Kingdom	Trial 3639		Single dose PK	VISIT 3	Nonacog beta pegol 25 IU/kg	20.3	65	179.0	20.3	65
440202/30 White United Kingdom	Trial 3639		Single dose PK	VISIT 3	Nonacog beta pegol 100 IU/kg	28.3	101	189.0	28.3	101
440401/42 White United Kingdom	Trial 3639		Single dose PK	VISIT 3	Nonacog beta pegol 100 IU/kg	23.7	76.7	180.0	23.7	76.7
490101/29 White Germany	Trial 3639		Single dose PK	VISIT 3	Nonacog beta pegol 25 IU/kg	29.0	96	182.0	29.0	96
490102/24 White Germany	Trial 3639		Single dose PK	VISIT 3	Nonacog beta pegol 50 IU/kg	22.0	69	177.0	22.0	69
490201/28 White Germany	Trial 3639		Single dose PK	VISIT 3	Nonacog beta pegol 25 IU/kg	22.7	71	177.0	22.7	71
490402/21 White Germany	Trial 3639		Single dose PK	VISIT 3	Nonacog beta pegol 100 IU/kg	26.8	73	165.0	26.8	73
490403/48 White Germany	Trial 3639		Single dose PK	VISIT 3	Nonacog beta pegol 50 IU/kg	26.4	80	174.0	26.4	80

Patient 810101 and 810301 in Trial 3639 had PK assessment in Trial 3639 but not in Trial 3747

Individual demographic information for patients >12 years with pharmacokinetic profile – Trials 3639 and 3747 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Race Country	Trial	Patient ID Trial 3747	PK Visit	Visit	Treatment	BMI (kg/m^2)	Body weight (kg)	Baseline Height (cm)	Baseline BMI (kg/m^2)	Baseline Body weight (kg)
131001/16 White Italy	Trial 3747		Single dose PK	VISIT 2	Prophylaxis 40 IU/kg	23.4	74.0	178.0	23.4	74.0
			Steady state PK	VISIT 5	Prophylaxis 40 IU/kg	23.4	74.0	178.0	23.4	74.0
151001/54 White Netherlands	Trial 3747		Single dose PK	VISIT 2	Prophylaxis 40 IU/kg	26.9	87.0	180.0	26.9	87.0
			Steady state PK	VISIT 6	Prophylaxis 40 IU/kg			180.0	26.9	87.0
181001/26 Asian Malaysia	Trial 3747		Single dose PK	VISIT 2	Prophylaxis 10 IU/kg	25.5	77.5	174.3	25.5	77.5
			Steady state PK	VISIT 5	Prophylaxis 10 IU/kg	25.9	78.7	174.3	25.5	77.5
181002/37 Asian Malaysia	Trial 3747		Single dose PK	VISIT 2	Prophylaxis 10 IU/kg	26.8	67.0	158.0	26.8	67.0
			Steady state PK	VISIT 5	Prophylaxis 10 IU/kg	26.9	67.2	158.0	26.8	67.0
330102/42 White France	Trial 3639	301002	Single dose PK	VISIT 3	Nonacog beta pegol 100 IU/kg	27.1	85	177.0	27.1	85
301002/42 White France	Trial 3747		Steady state PK	UNSCHEDULED	Prophylaxis 10 IU/kg	27.1	82.9	175.0	29.7	91.0
490401/29 White Germany	Trial 3639	401001	Single dose PK	VISIT 3	Nonacog beta pegol 25 IU/kg	30.3	97	179.0	30.3	97

Patient 810101 and 810301 in Trial 3639 had PK assessment in Trial 3639 but not in Trial 3747

Individual demographic information for patients >12 years with pharmacokinetic profile – Trials 3639 and 3747 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Race Country	Trial	Patient ID Trial 3747	PK Visit	Visit	Treatment	BMI (kg/m^2)	Body weight (kg)	Baseline Height (cm)	Baseline BMI (kg/m^2)	Baseline Body weight (kg)
401001/29 White Germany	Trial 3747		Single dose PK	VISIT 2	Prophylaxis 40 IU/kg	29.0	95.0	181.0	29.0	95.0
			Steady state PK	VISIT 5	Prophylaxis 40 IU/kg	29.0	95.0	181.0	29.0	95.0
502001/17 White United Kingdom	Trial 3747		Single dose PK	VISIT 2	Prophylaxis 40 IU/kg	20.0	61.0	174.5	20.0	61.0
			Steady state PK	VISIT 6	Prophylaxis 40 IU/kg			174.5	20.0	61.0
502002/26 White United Kingdom	Trial 3747		Single dose PK	VISIT 2	Prophylaxis 40 IU/kg	23.0	69.3	173.7	23.0	69.3
			Steady state PK	VISIT 8	Prophylaxis 40 IU/kg			173.7	23.0	69.3
440101/48 White United Kingdom	Trial 3639	504002	Single dose PK	VISIT 3	Nonacog beta pegol 50 IU/kg	22.6	66	171.0	22.6	66
504002/48 White United Kingdom	Trial 3747		Steady state PK	VISIT 7	Prophylaxis 10 IU/kg			172.0	27.7	81.9
506001/41 White United Kingdom	Trial 3747		Single dose PK	VISIT 2	Prophylaxis 40 IU/kg	23.1	73.3	178.0	23.1	73.3
			Steady state PK	VISIT 5	Prophylaxis 40 IU/kg	23.9	75.8	178.0	23.1	73.3
601001/17 Asian Thailand	Trial 3747		Single dose PK	VISIT 2	Prophylaxis 10 IU/kg	21.5	63.0	171.0	21.5	63.0

Patient 810101 and 810301 in Trial 3639 had PK assessment in Trial 3639 but not in Trial 3747

Individual demographic information for patients >12 years with pharmacokinetic profile – Trials 3639 and 3747 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Race Country	Trial	Patient ID Trial 3747	PK Visit	Visit	Treatment	BMI (kg/m^2)	Body weight (kg)	Baseline Height (cm)	Baseline BMI (kg/m^2)	Baseline Body weight (kg)
601001/17 Asian Thailand	Trial 3747		Steady state PK	VISIT 8	Prophylaxis 10 IU/kg			171.0	21.5	63.0
601002/18 Asian Thailand	Trial 3747		Single dose PK	VISIT 2	Prophylaxis 40 IU/kg	26.1	72.4	166.5	26.1	72.4
			Steady state PK	VISIT 7	Prophylaxis 40 IU/kg			166.5	26.1	72.4
602002/29 Asian Thailand	Trial 3747		Single dose PK	VISIT 2	Prophylaxis 10 IU/kg	30.0	83.3	166.5	30.0	83.3
			Steady state PK	VISIT 5	Prophylaxis 10 IU/kg	29.6	82.0	166.5	30.0	83.3
810301/54 Asian Japan	Trial 3639	801001	Single dose PK	VISIT 3	Nonacog beta pegol 50 IU/kg	23.3	65	167.0	23.3	65
810101/55 Asian Japan	Trial 3639	802001	Single dose PK	VISIT 3	Nonacog beta pegol 100 IU/kg	17.7	47	163.0	17.7	47
810201/40 Asian Japan	Trial 3639	803001	Single dose PK	VISIT 3	Nonacog beta pegol 50 IU/kg	28.3	79	167.0	28.3	79
803001/40 Asian Japan	Trial 3747		Steady state PK	VISIT 5	Prophylaxis 10 IU/kg	30.1	85.0	168.0	28.3	80.0
901002/18 White Turkey	Trial 3747		Single dose PK	VISIT 2	Prophylaxis 40 IU/kg	29.1	83.0	169.0	29.1	83.0

Patient 810101 and 810301 in Trial 3639 had PK assessment in Trial 3639 but not in Trial 3747

Individual demographic information for patients >12 years with pharmacokinetic profile – Trials 3639 and 3747 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Race Country	Trial	Patient ID Trial 3747	PK Visit	Visit	Treatment	BMI (kg/m^2)	Body weight (kg)	Baseline Height (cm)	Baseline BMI (kg/m^2)	Baseline Body weight (kg)
901002/18 White Turkey	Trial 3747		Steady state PK	VISIT 5	Prophylaxis 40 IU/kg	27.3	78.0	169.0	29.1	83.0
903002/14 White Turkey	Trial 3747		Single dose PK	VISIT 2	Prophylaxis 40 IU/kg	22.9	55.0	155.0	22.9	55.0
			Steady state PK	VISIT 5	Prophylaxis 40 IU/kg	25.4	61.0	155.0	22.9	55.0

Patient 810101 and 810301 in Trial 3639 had PK assessment in Trial 3639 but not in Trial 3747

2.7.2.5.2-28. ベースライン時の人口統計学的背景－最大の解析対象集団（3747 試験）

	Prophylaxis 10 IU/kg	Prophylaxis 40 IU/kg	Total
Number of patients	7	9	16
Age at baseline in first trial (year)			
N	7	9	16
Mean (SD)	34.1 (10.7)	25.9 (13.6)	29.5 (12.7)
Median	37.0	18.0	27.5
Min ; Max	17 ; 48	14 ; 54	14 ; 54
Country, N (%)			
N	7 (100.0)	9 (100.0)	16 (100.0)
France	1 (14.3)	-	1 (6.3)
Germany	-	1 (11.1)	1 (6.3)
Italy	-	1 (11.1)	1 (6.3)
Japan	1 (14.3)	-	1 (6.3)
Malaysia	2 (28.6)	-	2 (12.5)
Netherlands	-	1 (11.1)	1 (6.3)
Thailand	2 (28.6)	1 (11.1)	3 (18.8)
Turkey	-	2 (22.2)	2 (12.5)
United Kingdom	1 (14.3)	3 (33.3)	4 (25.0)
Ethnicity, N (%)			
N	7 (100.0)	9 (100.0)	16 (100.0)
Not Hispanic or Latino	7 (100.0)	9 (100.0)	16 (100.0)
Race, N (%)			
N	7 (100.0)	9 (100.0)	16 (100.0)
White	2 (28.6)	8 (88.9)	10 (62.5)
Black	-	-	-
Asian	5 (71.4)	1 (11.1)	6 (37.5)
Other	-	-	-

Patient 801001 is excluded as this patient withdrew prior to PK session at steady state.

2.7.2.5.2-29. 40 IU/kg 投与時の年齢グループ別薬物動態エンドポイントの要約（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	Single dose				Steady state	
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	13-17 years	18-70 years
Number of patients	12	13	3	6	3	6
Incremental recovery ((IU/mL)/(IU/kg))						
N	11	13	3	6	3	6
Mean (SD)	0.0152 (0.0011)	0.0161 (0.0027)	0.0198 (0.0030)	0.0235 (0.0028)	0.0187 (0.0050)	0.0195 (0.0037)
Median	0.0150	0.0157	0.0185	0.0228	0.0185	0.0195
Min ; Max	0.0133 ; 0.0169	0.0123 ; 0.0231	0.0177 ; 0.0232	0.0208 ; 0.0285	0.0137 ; 0.0238	0.0142 ; 0.0242
CV%	7.3062	16.1837	14.7433	11.3214	28.1853	19.6292
Geometric Mean	0.0151	0.0159	0.0196	0.0234	0.0182	0.0192
AUC (0-t) (IU*h/mL)						
N	12	13	3	6	3	6
Mean (SD)	37.1 (6.4)	44.1 (7.8)	53.5 (12.1)	69.4 (7.7)	91.3 (17.9)	90.4 (21.5)
Median	37.1	42.6	48.9	67.8	101.3	90.9
Min ; Max	24.8 ; 48.1	29.3 ; 56.0	44.5 ; 67.3	60.6 ; 83.6	70.7 ; 102.1	56.1 ; 124.0
CV%	18.4	18.5	21.9	10.7	21.2	25.9
Geometric Mean	36.6	43.4	52.7	69.1	90.1	88.1
AUC (0-inf) (IU*h/mL)						
N	12	13	3	6	3	6
Mean (SD)	46.6 (6.6)	57.1 (10.4)	82.7 (25.0)	91.6 (15.4)	134.8 (20.2)	147.6 (30.6)
Median	45.5	56.6	92.8	87.1	138.0	138.8
Min ; Max	36.6 ; 59.4	39.3 ; 72.5	54.3 ; 101.1	78.6 ; 118.4	113.2 ; 153.2	118.6 ; 206.5
CV%	14.1	19.1	34.7	16.1	15.5	19.0
Geometric Mean	46.2	56.2	79.9	90.6	133.7	145.3

LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by age – 40 IU/kg – Trials 3747 and 3774 – clot PSS – full analysis set

Continued...

	Single dose				Steady state	
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	13-17 years	18-70 years
AUC (% extrap)						
N	12	13	3	6	3	6
Mean (SD)	20.4 (7.8)	22.4 (6.6)	32.9 (14.6)	23.4 (7.6)	32.5 (5.5)	39.0 (7.4)
Median	19.0	21.9	33.5	24.2	33.4	37.4
Min ; Max	9.5 ; 42.5	14.8 ; 41.2	18.1 ; 47.3	11.7 ; 33.0	26.6 ; 37.5	31.4 ; 52.7
CV%	34.6	26.6	51.9	38.8	17.6	17.7
Geometric Mean	19.3	21.7	30.6	22.2	32.2	38.4
AUC (0-168) (IU*h/mL)						
N	12	13	3	6	3	6
Mean (SD)	37.8 (4.6)	44.2 (7.3)	58.6 (12.3)	68.8 (8.2)	92.0 (18.3)	93.8 (15.5)
Median	37.1	42.6	64.5	67.8	101.3	90.9
Min ; Max	29.8 ; 45.6	32.3 ; 56.3	44.5 ; 66.9	60.4 ; 83.6	71.0 ; 103.8	77.2 ; 123.3
CV%	12.4	16.6	22.9	11.4	21.5	15.4
Geometric Mean	37.5	43.6	57.7	68.4	90.7	92.8
Terminal half-life, t½ (h)						
N	12	13	3	6	3	6
Mean (SD)	70.3 (9.7)	78.8 (23.6)	91.1 (20.4)	84.6 (17.3)	103.8 (14.9)	115.4 (11.3)
Median	72.1	76.6	96.0	83.7	100.4	114.2
Min ; Max	45.1 ; 81.7	49.9 ; 150.2	68.6 ; 108.6	55.8 ; 107.0	91.0 ; 120.1	102.1 ; 131.8
CV%	15.8	25.5	24.1	22.5	14.2	9.7
Geometric Mean	69.6	76.3	89.4	83.0	103.1	114.9
Clearance (mL/h/kg)						
N	12	13	3	6	3	6
Mean (SD)	0.8 (0.1)	0.7 (0.1)	0.5 (0.2)	0.4 (0.1)	0.4 (0.1)	0.4 (0.1)
Median	0.8	0.7	0.4	0.4	0.4	0.4
Min ; Max	0.6 ; 1.0	0.4 ; 1.0	0.4 ; 0.7	0.3 ; 0.5	0.4 ; 0.5	0.4 ; 0.5
CV%	13.0	21.9	30.4	14.7	16.7	11.4
Geometric Mean	0.8	0.6	0.5	0.4	0.4	0.4

LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by age – 40 IU/kg – Trials 3747 and 3774 – clot PSS – full analysis set

Continued...

	Single dose				Steady state	
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	13-17 years	18-70 years
Mean residence time (h)						
N	12	13	3	6	3	6
Mean (SD)	96.3 (13.0)	108.2 (29.9)	126.5 (29.0)	117.6 (23.7)	145.5 (22.0)	158.7 (15.2)
Median	97.4	105.8	131.7	116.5	145.5	157.6
Min ; Max	62.9 ; 111.7	69.9 ; 196.8	95.3 ; 152.6	79.3 ; 149.1	123.5 ; 167.4	140.5 ; 178.8
CV%	15.3	24.2	24.4	21.8	15.3	9.6
Geometric Mean	95.4	105.1	124.2	115.5	144.4	158.1
Vz (mL/kg)						
N	12	13	3	6	0	0
Mean (SD)	77.0 (12.2)	73.2 (17.1)	60.9 (4.4)	49.3 (7.7)	- (-)	- (-)
Median	73.6	73.2	60.2	50.1	-	-
Min ; Max	56.0 ; 102.3	46.9 ; 116.8	56.9 ; 65.7	36.5 ; 58.0	- ; -	- ; -
CV%	15.8	22.6	7.2	16.7	-	-
Geometric Mean	76.1	71.5	60.8	48.8	-	-
Vss (mL/kg)						
N	12	13	3	6	3	6
Mean (SD)	73.0 (10.8)	69.8 (15.3)	58.7 (4.5)	47.5 (7.1)	62.4 (19.9)	66.2 (7.5)
Median	70.4	68.5	58.7	48.1	54.9	68.8
Min ; Max	54.2 ; 94.7	45.0 ; 106.1	54.2 ; 63.2	35.9 ; 55.5	47.4 ; 85.0	54.3 ; 74.1
CV%	14.8	21.7	7.8	15.9	31.1	11.9
Geometric Mean	72.3	68.3	58.6	47.0	60.5	65.8
Concentration at LQA (IU/mL)						
N	12	13	3	6	3	6
Mean (SD)	0.091 (0.025)	0.112 (0.021)	0.211 (0.109)	0.175 (0.051)	0.293 (0.055)	0.342 (0.064)
Median	0.088	0.106	0.216	0.174	0.280	0.312
Min ; Max	0.058 ; 0.160	0.076 ; 0.141	0.099 ; 0.317	0.114 ; 0.248	0.245 ; 0.353	0.284 ; 0.434
CV%	24.46	19.37	64.92	30.61	18.64	18.16
Geometric Mean	0.089	0.111	0.189	0.168	0.289	0.337

LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by age – 40 IU/kg – Trials 3747 and 3774 – clot PSS – full analysis set

Continued...

	Single dose				Steady state	
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	13-17 years	18-70 years
Terminal Rate Constant (1/h)						
N	12	13	3	6	3	6
Mean (SD)	0.010 (0.002)	0.009 (0.002)	0.008 (0.002)	0.009 (0.002)	0.007 (0.001)	0.006 (0.001)
Median	0.010	0.009	0.007	0.008	0.007	0.006
Min ; Max	0.008 ; 0.015	0.005 ; 0.014	0.006 ; 0.010	0.006 ; 0.012	0.006 ; 0.008	0.005 ; 0.007
CV%	15.79	25.48	24.09	22.52	14.18	9.743
Geometric Mean	0.010	0.009	0.008	0.008	0.007	0.006
FIX activity at 30 min (IU/mL)						
N	11	13	3	6	3	6
Mean (SD)	0.544 (0.040)	0.600 (0.074)	0.761 (0.130)	0.879 (0.112)	0.998 (0.238)	1.064 (0.216)
Median	0.545	0.603	0.729	0.834	1.134	1.019
Min ; Max	0.486 ; 0.626	0.489 ; 0.732	0.649 ; 0.904	0.806 ; 1.100	0.724 ; 1.137	0.828 ; 1.442
CV%	7.234	12.42	16.93	11.88	26.43	19.56
Geometric Mean	0.543	0.596	0.753	0.874	0.977	1.046
FIX activity at 168h (IU/mL)						
N	11	12	2	6	3	5
Mean (SD)	0.085 (0.013)	0.110 (0.020)	0.158 (0.083)	0.175 (0.051)	0.293 (0.055)	0.328 (0.061)
Median	0.086	0.106	0.158	0.174	0.280	0.302
Min ; Max	0.058 ; 0.107	0.076 ; 0.141	0.099 ; 0.216	0.114 ; 0.248	0.245 ; 0.353	0.284 ; 0.434
CV%	16.28	18.89	59.64	30.61	18.64	17.07
Geometric Mean	0.084	0.109	0.146	0.168	0.289	0.324

LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by age – 40 IU/kg – Trials 3747 and 3774 – clot PSS – full analysis set

Continued...

	Single dose				Steady state	
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	13-17 years	18-70 years
Timepoint of LQA (h)						
N	12	13	3	6	3	6
Mean (SD)	159.8 (23.68)	163.7 (20.98)	144.9 (41.66)	172.1 (9.162)	165.9 (2.539)	156.5 (29.01)
Median	167.8	167.3	168.4	168.4	166.8	168.0
Min ; Max	94.52 ; 190.2	97.77 ; 191.6	96.83 ; 169.6	167.8 ; 190.8	163.0 ; 167.8	97.30 ; 169.8
CV%	17.81	15.77	32.99	5.113	1.537	22.67
Geometric Mean	157.8	162.1	140.4	171.9	165.9	153.6
Accumulation Ratio						
N	12	13	3	6	3	6
Mean (SD)	1.238 (0.062)	1.302 (0.179)	1.389 (0.151)	1.342 (0.124)	1.573 (0.023)	1.358 (0.094)
Median	1.248	1.280	1.423	1.331	1.571	1.347
Min ; Max	1.082 ; 1.316	1.108 ; 1.854	1.224 ; 1.520	1.142 ; 1.507	1.552 ; 1.597	1.250 ; 1.474
CV%	5.218	12.17	11.13	9.461	1.441	6.936
Geometric Mean	1.237	1.292	1.384	1.337	1.573	1.356

LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.2.5.2-30. 40 IU/kg 投与時の年齢グループ別薬物動態エンドポイントの要約（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	Single dose				Steady state	
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	13-17 years	18-70 years
Number of patients	12	12	3	6	3	6
Incremental recovery ((IU/mL)/(IU/kg))						
N	9	11	3	6	3	6
Mean (SD)	0.0118 (0.0015)	0.0140 (0.0033)	0.0195 (0.0036)	0.0227 (0.0073)	0.0226 (0.0069)	0.0227 (0.0051)
Median	0.0117	0.0135	0.0201	0.0204	0.0213	0.0238
Min ; Max	0.0090 ; 0.0137	0.0093 ; 0.0222	0.0156 ; 0.0228	0.0168 ; 0.0371	0.0165 ; 0.0300	0.0129 ; 0.0272
CV%	13.2145	22.6780	19.2951	27.8371	30.8606	27.9780
Geometric Mean	0.0117	0.0137	0.0193	0.0220	0.0219	0.0221
AUC (0-t) (IU*h/mL)						
N	12	12	3	6	3	6
Mean (SD)	30.0 (5.6)	35.4 (10.0)	45.8 (17.2)	58.5 (9.0)	90.6 (16.3)	87.4 (23.7)
Median	29.1	36.6	48.6	56.3	92.9	89.2
Min ; Max	18.8 ; 39.2	15.1 ; 49.9	27.3 ; 61.4	48.9 ; 75.6	73.3 ; 105.7	49.8 ; 122.9
CV%	20.0	34.4	43.6	14.5	18.7	30.4
Geometric Mean	29.5	33.8	43.4	58.0	89.6	84.4
AUC (0-inf) (IU*h/mL)						
N	12	12	3	6	3	5
Mean (SD)	37.7 (5.5)	48.7 (11.3)	73.3 (21.5)	78.4 (16.0)	133.3 (17.5)	138.7 (29.6)
Median	34.6	49.2	84.7	75.0	137.9	131.7
Min ; Max	31.9 ; 47.7	29.6 ; 65.9	48.5 ; 86.8	60.8 ; 107.5	113.9 ; 148.0	114.9 ; 187.0
CV%	13.9	25.2	33.8	19.5	13.6	20.2
Geometric Mean	37.4	47.4	70.9	77.2	132.5	136.4

LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by age – 40 IU/kg – Trials 3747 and 3774 – chrom NHP – full analysis set

Continued...

	Single dose				Steady state	
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	13-17 years	18-70 years
AUC (% extrap)						
N	12	12	3	6	3	5
Mean (SD)	20.5 (10.1)	28.2 (9.4)	38.5 (8.1)	24.7 (5.1)	32.3 (3.5)	31.1 (3.6)
Median	19.4	28.1	42.6	25.5	32.6	30.5
Min ; Max	5.6 ; 49.2	13.5 ; 49.1	29.2 ; 43.7	18.5 ; 29.7	28.6 ; 35.7	26.5 ; 35.0
CV%	51.4	35.4	22.8	21.6	11.1	11.6
Geometric Mean	18.5	26.7	37.9	24.3	32.2	30.9
AUC (0-168) (IU*h/mL)						
N	12	12	3	6	3	6
Mean (SD)	30.4 (4.4)	35.9 (9.8)	52.7 (15.2)	58.0 (9.2)	91.3 (16.3)	93.0 (15.3)
Median	29.1	36.2	61.1	55.1	94.4	89.2
Min ; Max	24.1 ; 39.2	13.6 ; 50.2	35.2 ; 61.9	48.8 ; 75.6	73.6 ; 105.7	79.8 ; 122.2
CV%	14.3	35.3	33.2	14.9	18.7	15.3
Geometric Mean	30.1	34.4	51.1	57.5	90.2	92.0
Terminal half-life, t½ (h)						
N	12	12	3	6	3	5
Mean (SD)	71.3 (14.6)	78.7 (20.6)	90.9 (4.9)	88.3 (10.3)	106.7 (11.4)	104.9 (10.0)
Median	71.6	81.0	88.4	88.8	101.2	108.1
Min ; Max	38.2 ; 98.4	47.1 ; 112.4	87.8 ; 96.6	76.7 ; 98.9	99.1 ; 119.9	91.2 ; 114.0
CV%	23.3	27.6	5.3	11.7	10.5	9.8
Geometric Mean	69.7	76.1	90.9	87.8	106.3	104.5
Clearance (mL/h/kg)						
N	12	12	3	6	3	6
Mean (SD)	0.9 (0.1)	0.8 (0.2)	0.5 (0.2)	0.5 (0.1)	0.4 (0.1)	0.4 (0.0)
Median	1.0	0.7	0.5	0.5	0.4	0.4
Min ; Max	0.8 ; 1.1	0.5 ; 1.4	0.4 ; 0.7	0.4 ; 0.6	0.4 ; 0.5	0.4 ; 0.5
CV%	12.8	28.6	29.7	18.7	14.4	7.5
Geometric Mean	0.9	0.8	0.5	0.5	0.4	0.4

LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by age – 40 IU/kg – Trials 3747 and 3774 – chrom NHP – full analysis set

Continued...

	Single dose				Steady state	
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	13-17 years	18-70 years
Mean residence time (h)						
N	12	12	3	6	3	5
Mean (SD)	97.7 (19.9)	108.9 (28.7)	123.2 (10.0)	119.1 (15.6)	142.2 (12.2)	139.0 (14.2)
Median	98.8	110.9	118.5	119.7	142.1	133.0
Min ; Max	56.1 ; 136.3	67.3 ; 158.2	116.4 ; 134.6	98.9 ; 136.7	130.0 ; 154.4	121.8 ; 155.3
CV%	22.2	27.4	7.9	13.3	8.6	10.2
Geometric Mean	95.7	105.4	122.9	118.3	141.8	138.4
Vz (mL/kg)						
N	12	12	3	6	0	0
Mean (SD)	96.3 (19.7)	86.4 (19.8)	71.4 (20.4)	61.0 (7.5)	- (-)	- (-)
Median	97.0	84.4	62.4	59.7	-	-
Min ; Max	54.8 ; 133.6	54.0 ; 132.6	57.0 ; 94.8	50.5 ; 69.9	- ; -	- ; -
CV%	22.6	23.0	27.6	12.5	-	-
Geometric Mean	94.2	84.3	69.6	60.6	-	-
Vss (mL/kg)						
N	12	12	3	6	3	5
Mean (SD)	91.4 (18.5)	82.9 (19.3)	66.9 (18.7)	56.9 (6.8)	60.8 (14.0)	56.9 (4.5)
Median	92.2	80.2	60.3	55.6	59.0	57.6
Min ; Max	55.8 ; 128.2	52.0 ; 127.1	52.4 ; 88.0	47.3 ; 67.0	47.8 ; 75.6	50.6 ; 62.6
CV%	21.4	23.2	27.3	12.1	23.3	8.0
Geometric Mean	89.6	80.9	65.3	56.6	59.7	56.8
Concentration at LQA (IU/mL)						
N	12	12	3	6	3	6
Mean (SD)	0.072 (0.022)	0.121 (0.039)	0.211 (0.065)	0.153 (0.044)	0.280 (0.039)	0.316 (0.094)
Median	0.070	0.114	0.182	0.154	0.296	0.291
Min ; Max	0.035 ; 0.128	0.061 ; 0.214	0.166 ; 0.285	0.107 ; 0.226	0.235 ; 0.308	0.225 ; 0.464
CV%	31.17	32.92	29.53	28.74	14.68	29.38
Geometric Mean	0.069	0.115	0.205	0.148	0.278	0.305

LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by age - 40 IU/kg - Trials 3747 and 3774 - chrom NHP - full analysis set

Continued...

	Single dose				Steady state	
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	13-17 years	18-70 years
Terminal Rate Constant (1/h)						
N	12	12	3	6	3	5
Mean (SD)	0.010 (0.003)	0.009 (0.003)	0.008 (0.000)	0.008 (0.001)	0.007 (0.001)	0.007 (0.001)
Median	0.010	0.009	0.008	0.008	0.007	0.006
Min ; Max	0.007 ; 0.018	0.006 ; 0.015	0.007 ; 0.008	0.007 ; 0.009	0.006 ; 0.007	0.006 ; 0.008
CV%	23.27	27.65	5.325	11.74	10.47	9.801
Geometric Mean	0.010	0.009	0.008	0.008	0.007	0.007
FIX activity at 30 min (IU/mL)						
N	11	12	3	6	3	6
Mean (SD)	0.433 (0.053)	0.520 (0.082)	0.751 (0.164)	0.855 (0.290)	1.128 (0.244)	1.139 (0.301)
Median	0.442	0.527	0.796	0.756	0.987	1.120
Min ; Max	0.324 ; 0.513	0.382 ; 0.675	0.570 ; 0.888	0.658 ; 1.440	0.987 ; 1.410	0.702 ; 1.630
CV%	12.81	16.03	23.41	28.64	20.81	27.86
Geometric Mean	0.430	0.514	0.739	0.824	1.112	1.105
FIX activity at 168h (IU/mL)						
N	12	9	1	6	3	5
Mean (SD)	0.062 (0.021)	0.106 (0.024)	0.182 (-)	0.153 (0.044)	0.280 (0.039)	0.286 (0.067)
Median	0.067	0.110	0.182	0.154	0.296	0.273
Min ; Max	0.013 ; 0.083	0.061 ; 0.135	0.182 ; 0.182	0.107 ; 0.226	0.235 ; 0.308	0.225 ; 0.390
CV%	56.96	25.62	-	28.74	14.68	22.71
Geometric Mean	0.057	0.103	0.182	0.148	0.278	0.280

LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by age – 40 IU/kg – Trials 3747 and 3774 – chrom NHP – full analysis set

Continued...

	Single dose				Steady state	
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	13-17 years	18-70 years
Timepoint of LQA (h)						
N	12	12	3	6	3	6
Mean (SD)	159.8 (23.68)	146.9 (42.97)	120.9 (42.16)	172.1 (9.162)	165.9 (2.539)	156.5 (29.01)
Median	167.8	166.4	96.83	168.4	166.8	168.0
Min ; Max	94.52 ; 190.2	48.18 ; 191.6	96.32 ; 169.6	167.8 ; 190.8	163.0 ; 167.8	97.30 ; 169.8
CV%	17.81	41.94	33.39	5.113	1.537	22.67
Geometric Mean	157.8	138.4	116.5	171.9	165.9	153.6
Accumulation Ratio						
N	12	12	3	6	3	6
Mean (SD)	1.247 (0.096)	1.301 (0.146)	1.385 (0.037)	1.366 (0.076)	1.782 (0.282)	1.604 (0.092)
Median	1.245	1.311	1.366	1.370	1.707	1.601
Min ; Max	1.050 ; 1.442	1.092 ; 1.550	1.361 ; 1.428	1.281 ; 1.445	1.544 ; 2.093	1.467 ; 1.722
CV%	7.747	11.21	2.651	5.593	15.59	5.784
Geometric Mean	1.244	1.294	1.385	1.364	1.767	1.602

LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.2.5.2-31. 40 IU/kg 単回投与時の人種別薬物動態エンドポイントの要約（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	White		Black	Asian		Other
	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years
Number of patients	13	8	1	8	1	3
Incremental recovery ((IU/mL)/(IU/kg))						
N	12	8	1	8	1	3
Mean (SD)	0.0161 (0.0024)	0.0222 (0.0034)	0.0157 (-)	0.0154 (0.0020)	0.0229 (-)	0.0145 (0.0020)
Median	0.0157	0.0221	0.0157	0.0155	0.0229	0.0156
Min ; Max	0.0139 ; 0.0231	0.0177 ; 0.0285	0.0157 ; 0.0157	0.0130 ; 0.0186	0.0229 ; 0.0229	0.0123 ; 0.0157
CV%	13.5205	15.4471	-	12.7493	-	14.2856
Geometric Mean	0.0160	0.0219	0.0157	0.0153	0.0229	0.0144
AUC (0-t) (IU*h/mL)						
N	13	8	1	8	1	3
Mean (SD)	41.2 (8.3)	63.9 (12.5)	41.1 (-)	38.2 (8.4)	66.2 (-)	45.4 (3.9)
Median	41.0	66.8	41.1	37.7	66.2	44.4
Min ; Max	24.8 ; 56.0	44.5 ; 83.6	41.1 ; 41.1	28.2 ; 55.4	66.2 ; 66.2	42.1 ; 49.7
CV%	21.6	20.8	-	21.3	-	8.4
Geometric Mean	40.4	62.8	41.1	37.4	66.2	45.3
AUC (0-inf) (IU*h/mL)						
N	13	8	1	8	1	3
Mean (SD)	53.9 (11.3)	87.4 (18.8)	52.9 (-)	46.9 (9.2)	98.8 (-)	57.3 (2.9)
Median	52.3	86.9	52.9	45.9	98.8	56.6
Min ; Max	40.5 ; 72.5	54.3 ; 118.4	52.9 ; 52.9	36.6 ; 65.1	98.8 ; 98.8	54.8 ; 60.5
CV%	20.6	23.2	-	18.8	-	5.1
Geometric Mean	52.9	85.5	52.9	46.2	98.8	57.3

LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168))
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by race - single-dose 40 IU/kg - Trials 3747 and 3774 - clot PSS- full analysis set

Continued...

	White		Black	Asian		Other
	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years
AUC (% extrap)						
N	13	8	1	8	1	3
Mean (SD)	23.2 (8.5)	25.8 (11.1)	22.2 (-)	18.8 (5.5)	33.0 (-)	20.8 (4.1)
Median	19.3	24.2	22.2	19.0	33.0	19.0
Min ; Max	16.3 ; 42.5	11.7 ; 47.3	22.2 ; 22.2	9.5 ; 25.5	33.0 ; 33.0	17.9 ; 25.6
CV%	30.9	44.9	-	33.9	-	19.3
Geometric Mean	22.1	23.8	22.2	18.0	33.0	20.6
AUC (0-168) (IU*h/mL)						
N	13	8	1	8	1	3
Mean (SD)	41.7 (7.2)	65.3 (11.0)	41.2 (-)	38.8 (7.7)	66.2 (-)	44.5 (2.5)
Median	40.9	65.7	41.2	37.7	66.2	44.4
Min ; Max	32.8 ; 56.3	44.5 ; 83.6	41.2 ; 41.2	29.8 ; 55.3	66.2 ; 66.2	42.1 ; 47.1
CV%	16.9	18.1	-	18.6	-	5.6
Geometric Mean	41.2	64.5	41.2	38.2	66.2	44.5
Terminal half-life, t½ (h)						
N	13	8	1	8	1	3
Mean (SD)	79.7 (22.0)	84.3 (16.8)	76.6 (-)	64.6 (12.0)	107.0 (-)	79.8 (8.0)
Median	74.5	83.7	76.6	67.0	107.0	80.7
Min ; Max	62.8 ; 150.2	55.8 ; 108.6	76.6 ; 76.6	45.1 ; 81.1	107.0 ; 107.0	71.4 ; 87.2
CV%	21.7	21.4	-	20.1	-	10.1
Geometric Mean	77.7	82.7	76.6	63.5	107.0	79.5
Clearance (mL/h/kg)						
N	13	8	1	8	1	3
Mean (SD)	0.7 (0.1)	0.4 (0.1)	0.7 (-)	0.8 (0.2)	0.4 (-)	0.7 (0.0)
Median	0.7	0.4	0.7	0.7	0.4	0.7
Min ; Max	0.4 ; 0.8	0.3 ; 0.7	0.7 ; 0.7	0.6 ; 1.0	0.4 ; 0.4	0.6 ; 0.7
CV%	20.2	20.7	-	19.3	-	5.7
Geometric Mean	0.7	0.4	0.7	0.8	0.4	0.7

LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168))
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by race - single-dose 40 IU/kg - Trials 3747 and 3774 - clot PSS- full analysis set

Continued...

	White		Black	Asian		Other
	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years
Mean residence time (h)						
N	13	8	1	8	1	3
Mean (SD)	109.1 (27.6)	117.0 (23.1)	105.8 (-)	88.7 (16.3)	149.1 (-)	109.6 (11.6)
Median	104.2	116.5	105.8	91.0	149.1	109.0
Min ; Max	88.0 ; 196.8	79.3 ; 152.6	105.8 ; 105.8	62.9 ; 113.0	149.1 ; 149.1	98.4 ; 121.5
CV%	20.3	20.9	-	19.4	-	10.6
Geometric Mean	106.7	114.9	105.8	87.3	149.1	109.2
Vz (mL/kg)						
N	13	8	1	8	1	3
Mean (SD)	75.4 (16.9)	52.9 (9.3)	80.7 (-)	72.8 (14.8)	55.7 (-)	77.3 (9.5)
Median	73.2	53.8	80.7	72.7	55.7	73.2
Min ; Max	46.9 ; 116.8	36.5 ; 65.7	80.7 ; 80.7	55.1 ; 102.3	55.7 ; 55.7	70.5 ; 88.1
CV%	22.0	18.8	-	20.0	-	12.0
Geometric Mean	73.8	52.1	80.7	71.5	55.7	76.9
Concentration at LQA (IU/mL)						
N	13	8	1	8	1	3
Mean (SD)	0.108 (0.028)	0.184 (0.074)	0.106 (-)	0.093 (0.024)	0.211 (-)	0.103 (0.011)
Median	0.096	0.174	0.106	0.091	0.211	0.101
Min ; Max	0.075 ; 0.160	0.099 ; 0.317	0.106 ; 0.106	0.058 ; 0.139	0.211 ; 0.211	0.093 ; 0.115
CV%	25.95	42.05	-	26.34	-	10.73
Geometric Mean	0.104	0.171	0.106	0.091	0.211	0.103

LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168))
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by race - single-dose 40 IU/kg - Trials 3747 and 3774 - clot PSS- full analysis set

Continued...

	White		Black	Asian		Other
	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years
Terminal Rate Constant (1/h)						
N	13	8	1	8	1	3
Mean (SD)	0.009 (0.002)	0.009 (0.002)	0.009 (-)	0.011 (0.002)	0.006 (-)	0.009 (0.001)
Median	0.009	0.008	0.009	0.010	0.006	0.009
Min ; Max	0.005 ; 0.011	0.006 ; 0.012	0.009 ; 0.009	0.009 ; 0.015	0.006 ; 0.006	0.008 ; 0.010
CV%	21.75	21.37	-	20.06	-	10.13
Geometric Mean	0.009	0.008	0.009	0.011	0.006	0.009
FIX activity at 30 min (IU/mL)						
N	12	8	1	8	1	3
Mean (SD)	0.577 (0.068)	0.841 (0.134)	0.614 (-)	0.569 (0.078)	0.828 (-)	0.567 (0.052)
Median	0.558	0.825	0.614	0.550	0.828	0.591
Min ; Max	0.489 ; 0.711	0.649 ; 1.100	0.614 ; 0.614	0.486 ; 0.732	0.828 ; 0.828	0.508 ; 0.603
CV%	11.51	15.70	-	13.04	-	9.392
Geometric Mean	0.573	0.832	0.614	0.564	0.828	0.566
FIX activity at 168h (IU/mL)						
N	12	7	1	7	1	3
Mean (SD)	0.103 (0.024)	0.164 (0.055)	0.106 (-)	0.087 (0.017)	0.211 (-)	0.103 (0.011)
Median	0.095	0.159	0.106	0.090	0.211	0.101
Min ; Max	0.075 ; 0.141	0.099 ; 0.248	0.106 ; 0.106	0.058 ; 0.106	0.211 ; 0.211	0.093 ; 0.115
CV%	23.34	35.27	-	21.04	-	10.73
Geometric Mean	0.101	0.156	0.106	0.085	0.211	0.103

LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168))
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by race - single-dose 40 IU/kg - Trials 3747 and 3774 - clot PSS- full analysis set

Continued...

	White		Black	Asian		Other
	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years
Timepoint of LQA (h)						
N	13	8	1	8	1	3
Mean (SD)	163.2 (21.67)	162.4 (27.62)	167.1 (-)	153.5 (24.88)	168.2 (-)	176.0 (13.45)
Median	167.7	168.5	167.1	167.5	168.2	168.7
Min ; Max	94.52 ; 190.2	96.83 ; 190.8	167.1 ; 167.1	97.77 ; 169.7	168.2 ; 168.2	167.8 ; 191.6
CV%	16.62	20.92	-	19.08	-	7.501
Geometric Mean	161.5	159.8	167.1	151.3	168.2	175.7
Accumulation Ratio						
N	13	8	1	8	1	3
Mean (SD)	1.306 (0.170)	1.339 (0.121)	1.280 (-)	1.201 (0.077)	1.507 (-)	1.303 (0.057)
Median	1.265	1.331	1.280	1.214	1.507	1.310
Min ; Max	1.185 ; 1.854	1.142 ; 1.520	1.280 ; 1.280	1.082 ; 1.312	1.507 ; 1.507	1.243 ; 1.357
CV%	11.25	9.140	-	6.467	-	4.407
Geometric Mean	1.298	1.334	1.280	1.199	1.507	1.303

LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168))
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.2.5.2-32. 40 IU/kg 単回投与時の人種別薬物動態エンドポイントの要約（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	White		Black	Asian		Other
	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years
Number of patients	13	8	1	8	1	2
Incremental recovery ((IU/mL)/(IU/kg))						
N	11	8	0	7	1	2
Mean (SD)	0.0137 (0.0033)	0.0218 (0.0066)	- (-)	0.0122 (0.0015)	0.0208 (-)	0.0120 (0.0038)
Median	0.0132	0.0201	-	0.0130	0.0208	0.0120
Min ; Max	0.0090 ; 0.0222	0.0156 ; 0.0371	- ; -	0.0101 ; 0.0137	0.0208 ; 0.0208	0.0093 ; 0.0147
CV%	22.6525	26.6412	-	12.6252	-	33.1405
Geometric Mean	0.0134	0.0211	-	0.0122	0.0208	0.0117
AUC (0-t) (IU*h/mL)						
N	13	8	1	8	1	2
Mean (SD)	35.3 (8.8)	53.7 (13.6)	38.5 (-)	27.0 (6.2)	59.0 (-)	35.3 (5.6)
Median	34.9	55.2	38.5	28.1	59.0	35.3
Min ; Max	18.8 ; 49.9	27.3 ; 75.6	38.5 ; 38.5	15.1 ; 35.2	59.0 ; 59.0	31.3 ; 39.2
CV%	27.2	30.1	-	26.7	-	16.0
Geometric Mean	34.2	51.9	38.5	26.3	59.0	35.0
AUC (0-inf) (IU*h/mL)						
N	13	8	1	8	1	2
Mean (SD)	45.5 (10.7)	76.1 (17.9)	60.2 (-)	36.4 (6.8)	81.9 (-)	47.3 (1.4)
Median	43.5	75.0	60.2	34.2	81.9	47.3
Min ; Max	34.1 ; 65.9	48.5 ; 107.5	60.2 ; 60.2	29.6 ; 50.0	81.9 ; 81.9	46.3 ; 48.4
CV%	23.0	24.5	-	17.5	-	3.1
Geometric Mean	44.4	74.2	60.2	35.9	81.9	47.3

LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168))
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by race - single-dose 40 IU/kg - Trials 3747 and 3774 - chrom NHP - full analysis set

Continued...

	White		Black	Asian		Other
	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years
AUC (% extrap)						
N	13	8	1	8	1	2
Mean (SD)	22.4 (8.9)	29.5 (9.5)	36.1 (-)	25.6 (13.1)	28.0 (-)	25.7 (9.5)
Median	19.7	29.4	36.1	25.5	28.0	25.7
Min ; Max	13.5 ; 49.2	18.5 ; 43.7	36.1 ; 36.1	5.6 ; 49.1	28.0 ; 28.0	19.0 ; 32.4
CV%	33.0	33.1	-	73.4	-	39.3
Geometric Mean	21.2	28.2	36.1	22.0	28.0	24.8
AUC (0-168) (IU*h/mL)						
N	13	8	1	8	1	2
Mean (SD)	35.6 (8.1)	55.9 (11.6)	38.6 (-)	28.2 (6.9)	59.0 (-)	34.2 (4.2)
Median	34.9	55.1	38.6	28.1	59.0	34.2
Min ; Max	24.1 ; 50.2	35.2 ; 75.6	38.6 ; 38.6	13.6 ; 35.3	59.0 ; 59.0	31.2 ; 37.1
CV%	23.0	22.4	-	31.2	-	12.2
Geometric Mean	34.8	54.8	38.6	27.3	59.0	34.0
Terminal half-life, t½ (h)						
N	13	8	1	8	1	2
Mean (SD)	77.0 (11.6)	88.4 (8.8)	112.4 (-)	62.4 (16.6)	95.8 (-)	93.8 (19.3)
Median	74.4	88.1	112.4	62.9	95.8	93.8
Min ; Max	58.2 ; 98.4	76.7 ; 98.9	112.4 ; 112.4	38.2 ; 93.2	95.8 ; 95.8	80.2 ; 107.4
CV%	15.3	10.0	-	27.5	-	20.9
Geometric Mean	76.2	88.0	112.4	60.5	95.8	92.8
Clearance (mL/h/kg)						
N	13	8	1	8	1	2
Mean (SD)	0.8 (0.2)	0.5 (0.1)	0.6 (-)	1.0 (0.2)	0.4 (-)	0.8 (0.0)
Median	0.8	0.5	0.6	1.0	0.4	0.8
Min ; Max	0.5 ; 1.0	0.4 ; 0.7	0.6 ; 0.6	0.7 ; 1.4	0.4 ; 0.4	0.8 ; 0.9
CV%	22.9	22.4	-	20.0	-	6.0
Geometric Mean	0.8	0.5	0.6	1.0	0.4	0.8

LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168))
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by race - single-dose 40 IU/kg - Trials 3747 and 3774 - chrom NHP - full analysis set

Continued...

	White		Black	Asian		Other
	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years
Mean residence time (h)						
N	13	8	1	8	1	2
Mean (SD)	105.3 (16.5)	119.4 (13.9)	158.2 (-)	86.9 (22.7)	129.2 (-)	128.4 (28.5)
Median	101.8	117.5	158.2	86.5	129.2	128.4
Min ; Max	80.2 ; 136.3	98.9 ; 136.7	158.2 ; 158.2	56.1 ; 131.8	129.2 ; 129.2	108.2 ; 148.5
CV%	16.0	11.8	-	26.0	-	22.7
Geometric Mean	104.1	118.7	158.2	84.5	129.2	126.8
Vz (mL/kg)						
N	13	8	1	8	1	2
Mean (SD)	88.4 (20.7)	65.0 (13.7)	103.9 (-)	89.4 (17.1)	60.1 (-)	111.8 (29.5)
Median	85.5	60.9	103.9	92.7	60.1	111.8
Min ; Max	54.0 ; 133.6	50.5 ; 94.8	103.9 ; 103.9	54.8 ; 107.9	60.1 ; 60.1	90.9 ; 132.6
CV%	23.8	19.4	-	22.0	-	27.2
Geometric Mean	86.2	63.9	103.9	87.7	60.1	109.8
Concentration at LQA (IU/mL)						
N	13	8	1	8	1	2
Mean (SD)	0.089 (0.027)	0.173 (0.059)	0.134 (-)	0.105 (0.060)	0.166 (-)	0.088 (0.012)
Median	0.083	0.165	0.134	0.091	0.166	0.088
Min ; Max	0.056 ; 0.135	0.107 ; 0.285	0.134 ; 0.134	0.035 ; 0.214	0.166 ; 0.166	0.079 ; 0.097
CV%	30.37	34.28	-	65.35	-	14.24
Geometric Mean	0.086	0.165	0.134	0.090	0.166	0.088

LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168))
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by race - single-dose 40 IU/kg - Trials 3747 and 3774 - chrom NHP - full analysis set

Continued...

	White		Black	Asian		Other
	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years
Terminal Rate Constant (1/h)						
N	13	8	1	8	1	2
Mean (SD)	0.009 (0.001)	0.008 (0.001)	0.006 (-)	0.012 (0.003)	0.007 (-)	0.008 (0.002)
Median	0.009	0.008	0.006	0.011	0.007	0.008
Min ; Max	0.007 ; 0.012	0.007 ; 0.009	0.006 ; 0.006	0.007 ; 0.018	0.007 ; 0.007	0.006 ; 0.009
CV%	15.28	10.03	-	27.48	-	20.93
Geometric Mean	0.009	0.008	0.006	0.011	0.007	0.007
FIX activity at 30 min (IU/mL)						
N	12	8	1	8	1	2
Mean (SD)	0.488 (0.092)	0.830 (0.265)	0.569 (-)	0.452 (0.052)	0.747 (-)	0.477 (0.134)
Median	0.462	0.779	0.569	0.447	0.747	0.477
Min ; Max	0.324 ; 0.675	0.570 ; 1.440	0.569 ; 0.569	0.380 ; 0.537	0.747 ; 0.747	0.382 ; 0.572
CV%	19.13	27.78	-	11.38	-	29.14
Geometric Mean	0.480	0.800	0.569	0.450	0.747	0.467
FIX activity at 168h (IU/mL)						
N	13	6	1	5	1	2
Mean (SD)	0.081 (0.032)	0.156 (0.045)	0.134 (-)	0.068 (0.027)	0.166 (-)	0.088 (0.012)
Median	0.080	0.154	0.134	0.065	0.166	0.088
Min ; Max	0.013 ; 0.135	0.107 ; 0.226	0.134 ; 0.134	0.035 ; 0.110	0.166 ; 0.166	0.079 ; 0.097
CV%	64.69	29.80	-	42.94	-	14.24
Geometric Mean	0.072	0.150	0.134	0.063	0.166	0.088

LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168))
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints by race - single-dose 40 IU/kg - Trials 3747 and 3774 - chrom NHP - full analysis set

Continued...

	White		Black	Asian		Other
	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years	0 <= 12 years	>= 13 years	0 <= 12 years
Timepoint of LQA (h)						
N	13	8	1	8	1	2
Mean (SD)	163.2 (21.67)	153.4 (35.91)	167.1 (-)	128.9 (44.54)	168.2 (-)	180.1 (16.16)
Median	167.7	168.3	167.1	144.7	168.2	180.1
Min ; Max	94.52 ; 190.2	96.32 ; 190.8	167.1 ; 167.1	48.18 ; 168.2	168.2 ; 168.2	168.7 ; 191.6
CV%	16.62	27.61	-	46.14	-	9.000
Geometric Mean	161.5	149.0	167.1	120.0	168.2	179.8
Accumulation Ratio						
N	13	8	1	8	1	2
Mean (SD)	1.285 (0.083)	1.366 (0.065)	1.550 (-)	1.190 (0.107)	1.421 (-)	1.408 (0.146)
Median	1.264	1.364	1.550	1.186	1.421	1.408
Min ; Max	1.156 ; 1.442	1.281 ; 1.445	1.550 ; 1.550	1.050 ; 1.402	1.421 ; 1.421	1.305 ; 1.511
CV%	6.400	4.784	-	8.806	-	10.38
Geometric Mean	1.282	1.365	1.550	1.186	1.421	1.405

LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168))
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.2.5.2-33. 薬物動態エンドポイントの要約（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）

	Prophylaxis 10 IU/kg	Prophylaxis 40 IU/kg
Number of patients	7	9
Incremental recovery ((IU/mL)/(IU/kg))		
Single dose		
N	4	9
Mean (SD)	0.0252 (0.0052)	0.0223 (0.0032)
Median	0.0266	0.0227
Min ; Max	0.0178 ; 0.0298	0.0177 ; 0.0285
CV%	23.0860	14.5131
Geometric Mean	0.0247	0.0221
Steady state		
N	7	9
Mean (SD)	0.0258 (0.0027)	0.0192 (0.0039)
Median	0.0249	0.0185
Min ; Max	0.0224 ; 0.0295	0.0137 ; 0.0242
CV%	10.4683	21.0631
Geometric Mean	0.0257	0.0188
AUC (0-inf) (IU*h/mL)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	24.1 (6.2)	88.7 (18.0)
Median	22.4	92.8
Min ; Max	18.9 ; 30.9	54.3 ; 118.4
CV%	25.4	22.3
Geometric Mean	23.6	86.9
Steady state		
N	6	9
Mean (SD)	44.5 (25.7)	143.3 (27.0)
Median	34.4	138.4
Min ; Max	29.9 ; 96.5	113.2 ; 206.5
CV%	46.0	17.4
Geometric Mean	40.4	141.3
AUC (0-168) (IU*h/mL)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	17.5 (3.8)	65.4 (10.3)
Median	18.2	66.2
Min ; Max	13.4 ; 20.9	44.5 ; 83.6
CV%	23.1	16.9
Geometric Mean	17.2	64.7
Steady state		
N	6	9
Mean (SD)	28.8 (12.6)	93.2 (15.3)
Median	24.7	91.4
Min ; Max	19.5 ; 53.4	71.0 ; 123.3
CV%	38.0	16.3
Geometric Mean	27.0	92.1

CV: coefficient of variation.
LQA: lowest quantifiable assessment.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and
for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_sum_pk_piv/clinpharm_sum/14501800_sum_pk_piv_cl.txt

Summary of pharmacokinetic endpoints - Trial 3747 - clot PSS - full analysis set

Continued...

	Prophylaxis 10 IU/kg	Prophylaxis 40 IU/kg
AUC (0-t) (IU*h/mL)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	17.6 (3.9)	64.1 (11.7)
Median	18.3	66.3
Min ; Max	13.3 ; 21.1	44.5 ; 83.6
CV%	23.7	19.5
Geometric Mean	17.3	63.1
Steady state		
N	6	9
Mean (SD)	28.9 (12.6)	90.7 (19.2)
Median	24.8	91.4
Min ; Max	19.6 ; 53.6	56.1 ; 124.0
CV%	37.7	23.0
Geometric Mean	27.2	88.7
Clearance (mL/h/kg)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	0.4 (0.1)	0.4 (0.1)
Median	0.4	0.4
Min ; Max	0.3 ; 0.5	0.3 ; 0.7
CV%	26.5	20.4
Geometric Mean	0.4	0.4
Steady state		
N	6	9
Mean (SD)	0.3 (0.1)	0.4 (0.1)
Median	0.3	0.4
Min ; Max	0.2 ; 0.4	0.4 ; 0.5
CV%	35.9	12.3
Geometric Mean	0.3	0.4
Mean residence time (h)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	127.1 (26.1)	120.6 (24.1)
Median	134.8	116.6
Min ; Max	98.0 ; 148.4	79.3 ; 152.6
CV%	22.0	21.4
Geometric Mean	125.1	118.3
Steady state		
N	6	9
Mean (SD)	147.6 (32.3)	154.3 (17.6)
Median	145.0	153.8
Min ; Max	109.9 ; 204.5	123.5 ; 178.8
CV%	21.2	11.7
Geometric Mean	144.9	153.4

CV: coefficient of variation.
LQA: lowest quantifiable assessment.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and
for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_sum_pk_piv/clinpharm_sum/14501800_sum_pk_piv_cl.txt

Summary of pharmacokinetic endpoints - Trial 3747 - clot PSS - full analysis set

Continued...

	Prophylaxis 10 IU/kg	Prophylaxis 40 IU/kg
Terminal half-life, t½ (h)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	93.9 (17.3)	86.8 (17.4)
Median	98.7	84.3
Min ; Max	74.7 ; 108.3	55.8 ; 108.6
CV%	19.5	21.8
Geometric Mean	92.8	85.1
Steady state		
N	6	9
Mean (SD)	109.1 (23.4)	111.5 (13.0)
Median	108.2	111.8
Min ; Max	78.1 ; 146.4	91.0 ; 131.8
CV%	21.8	11.8
Geometric Mean	107.0	110.8
Vss (mL/kg)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	49.5 (13.9)	51.2 (8.2)
Median	43.2	53.8
Min ; Max	39.9 ; 65.4	35.9 ; 63.2
CV%	27.1	17.2
Geometric Mean	48.3	50.6
Steady state		
N	6	9
Mean (SD)	48.1 (13.7)	64.9 (11.7)
Median	46.8	67.1
Min ; Max	34.4 ; 66.9	47.4 ; 85.0
CV%	29.1	18.5
Geometric Mean	46.5	64.0
Vz (mL/kg)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	52.8 (14.1)	53.2 (8.7)
Median	45.5	55.7
Min ; Max	43.9 ; 69.1	36.5 ; 65.7
CV%	25.7	17.7
Geometric Mean	51.7	52.5
Steady state		
N	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)
Median	-	-
Min ; Max	- ; -	- ; -
CV%	-	-
Geometric Mean	-	-

CV: coefficient of variation.
LQA: lowest quantifiable assessment.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and
for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_sum_pk_piv/clinpharm_sum/14501800_sum_pk_piv_cl.txt

Summary of pharmacokinetic endpoints - Trial 3747 - clot PSS - full analysis set

Continued...

	Prophylaxis 10 IU/kg	Prophylaxis 40 IU/kg
Accumulation Ratio		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	1.409 (0.129)	1.358 (0.126)
Median	1.444	1.336
Min ; Max	1.267 ; 1.518	1.142 ; 1.520
CV%	9.362	9.476
Geometric Mean	1.405	1.352
Steady state		
N	3	9
Mean (SD)	1.902 (0.897)	1.430 (0.131)
Median	1.457	1.454
Min ; Max	1.314 ; 2.935	1.250 ; 1.597
CV%	45.87	9.276
Geometric Mean	1.778	1.425
FIX activity at 30 min (IU/mL)		
Single dose		
N	4	9
Mean (SD)	0.247 (0.054)	0.840 (0.125)
Median	0.268	0.828
Min ; Max	0.168 ; 0.285	0.649 ; 1.100
CV%	24.97	14.68
Geometric Mean	0.242	0.832
Steady state		
N	7	9
Mean (SD)	0.324 (0.109)	1.042 (0.211)
Median	0.278	1.075
Min ; Max	0.231 ; 0.553	0.724 ; 1.442
CV%	29.75	20.59
Geometric Mean	0.311	1.023
FIX activity at 168h (IU/mL)		
Single dose		
N	3	8
Mean (SD)	0.047 (0.014)	0.170 (0.054)
Median	0.039	0.174
Min ; Max	0.038 ; 0.063	0.099 ; 0.248
CV%	29.05	34.37
Geometric Mean	0.045	0.162
Steady state		
N	6	8
Mean (SD)	0.092 (0.055)	0.315 (0.058)
Median	0.071	0.300
Min ; Max	0.060 ; 0.203	0.245 ; 0.434
CV%	47.19	17.32
Geometric Mean	0.083	0.310

CV: coefficient of variation.
LQA: lowest quantifiable assessment.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and
for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_sum_pk_piv/clinpharm_sum/14501800_sum_pk_piv_cl.txt

2.7.2.5.2-34. 薬物動態エンドポイントの要約（発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験）

	Prophylaxis 10 IU/kg	Prophylaxis 40 IU/kg
Number of patients	7	9
Incremental recovery ((IU/mL)/(IU/kg))		
Single dose		
N	4	9
Mean (SD)	0.0187 (0.0021)	0.0217 (0.0062)
Median	0.0186	0.0201
Min ; Max	0.0167 ; 0.0208	0.0156 ; 0.0371
CV%	11.1822	24.8707
Geometric Mean	0.0186	0.0210
Steady state		
N	7	9
Mean (SD)	0.0202 (0.0018)	0.0227 (0.0053)
Median	0.0201	0.0228
Min ; Max	0.0169 ; 0.0228	0.0129 ; 0.0300
CV%	9.0836	26.8999
Geometric Mean	0.0201	0.0220
AUC (0-inf) (IU*h/mL)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	20.2 (1.7)	76.7 (16.8)
Median	20.9	78.7
Min ; Max	18.3 ; 21.5	48.5 ; 107.5
CV%	8.4	23.1
Geometric Mean	20.2	75.0
Steady state		
N	6	8
Mean (SD)	34.8 (13.9)	136.6 (24.4)
Median	28.7	134.8
Min ; Max	25.6 ; 61.8	113.9 ; 187.0
CV%	34.5	16.9
Geometric Mean	33.0	134.9
AUC (0-168) (IU*h/mL)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	14.9 (1.7)	56.3 (10.9)
Median	14.9	55.4
Min ; Max	13.2 ; 16.6	35.2 ; 75.6
CV%	11.4	21.0
Geometric Mean	14.8	55.2
Steady state		
N	6	9
Mean (SD)	23.7 (8.7)	92.4 (14.6)
Median	20.0	93.2
Min ; Max	17.7 ; 40.3	73.6 ; 122.2
CV%	32.3	15.3
Geometric Mean	22.6	91.4

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and
for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_sum_pk_piv/clinpharm_sum/14501810_sum_pk_piv_ch.txt

Summary of pharmacokinetic endpoints - Trial 3747 - chromogenic assay - full analysis set

Continued...

	Prophylaxis 10 IU/kg	Prophylaxis 40 IU/kg
AUC (0-t) (IU*h/mL)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	15.0 (1.7)	54.3 (12.9)
Median	15.1	55.4
Min ; Max	13.2 ; 16.6	27.3 ; 75.6
CV%	11.8	28.4
Geometric Mean	14.9	52.6
Steady state		
N	6	9
Mean (SD)	23.8 (8.7)	88.5 (20.5)
Median	20.2	92.9
Min ; Max	17.8 ; 40.4	49.8 ; 122.9
CV%	32.0	25.9
Geometric Mean	22.8	86.1
Clearance (mL/h/kg)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	0.5 (0.0)	0.5 (0.1)
Median	0.4	0.5
Min ; Max	0.4 ; 0.5	0.4 ; 0.7
CV%	9.1	21.5
Geometric Mean	0.5	0.5
Steady state		
N	6	9
Mean (SD)	0.4 (0.1)	0.4 (0.0)
Median	0.4	0.4
Min ; Max	0.2 ; 0.5	0.4 ; 0.5
CV%	30.6	9.3
Geometric Mean	0.4	0.4
Mean residence time (h)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	123.9 (11.4)	120.5 (13.4)
Median	129.8	118.5
Min ; Max	110.7 ; 131.0	98.9 ; 136.7
CV%	9.5	11.4
Geometric Mean	123.5	119.8
Steady state		
N	6	8
Mean (SD)	140.7 (11.9)	140.2 (12.7)
Median	142.3	137.6
Min ; Max	124.8 ; 155.9	121.8 ; 155.3
CV%	8.5	9.1
Geometric Mean	140.2	139.7

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and
for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_sum_pk_piv/clinpharm_sum/14501810_sum_pk_piv_ch.txt

Summary of pharmacokinetic endpoints - Trial 3747 - chromogenic assay - full analysis set

Continued...

	Prophylaxis 10 IU/kg	Prophylaxis 40 IU/kg
Terminal half-life, t½ (h)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	90.1 (6.1)	89.2 (8.6)
Median	92.3	88.4
Min ; Max	83.3 ; 94.8	76.7 ; 98.9
CV%	6.9	9.8
Geometric Mean	90.0	88.8
Steady state		
N	6	8
Mean (SD)	102.6 (7.6)	105.6 (9.8)
Median	103.9	104.6
Min ; Max	91.0 ; 111.6	91.2 ; 119.9
CV%	7.6	9.3
Geometric Mean	102.4	105.2
Vss (mL/kg)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	56.1 (9.0)	60.3 (11.9)
Median	56.5	56.2
Min ; Max	47.0 ; 64.9	47.3 ; 88.0
CV%	16.3	18.1
Geometric Mean	55.7	59.3
Steady state		
N	6	8
Mean (SD)	55.1 (13.2)	58.4 (8.5)
Median	56.0	58.2
Min ; Max	34.7 ; 72.1	47.8 ; 75.6
CV%	26.4	14.0
Geometric Mean	53.7	57.9
Vz (mL/kg)		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	58.9 (8.8)	64.5 (12.9)
Median	57.4	60.1
Min ; Max	51.0 ; 68.4	50.5 ; 94.8
CV%	14.9	18.3
Geometric Mean	58.5	63.5
Steady state		
N	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)
Median	-	-
Min ; Max	- ; -	- ; -
CV%	-	-
Geometric Mean	-	-

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and
for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_sum_pk_piv/clinpharm_sum/14501810_sum_pk_piv_ch.txt

Summary of pharmacokinetic endpoints - Trial 3747 - chromogenic assay - full analysis set

Continued...

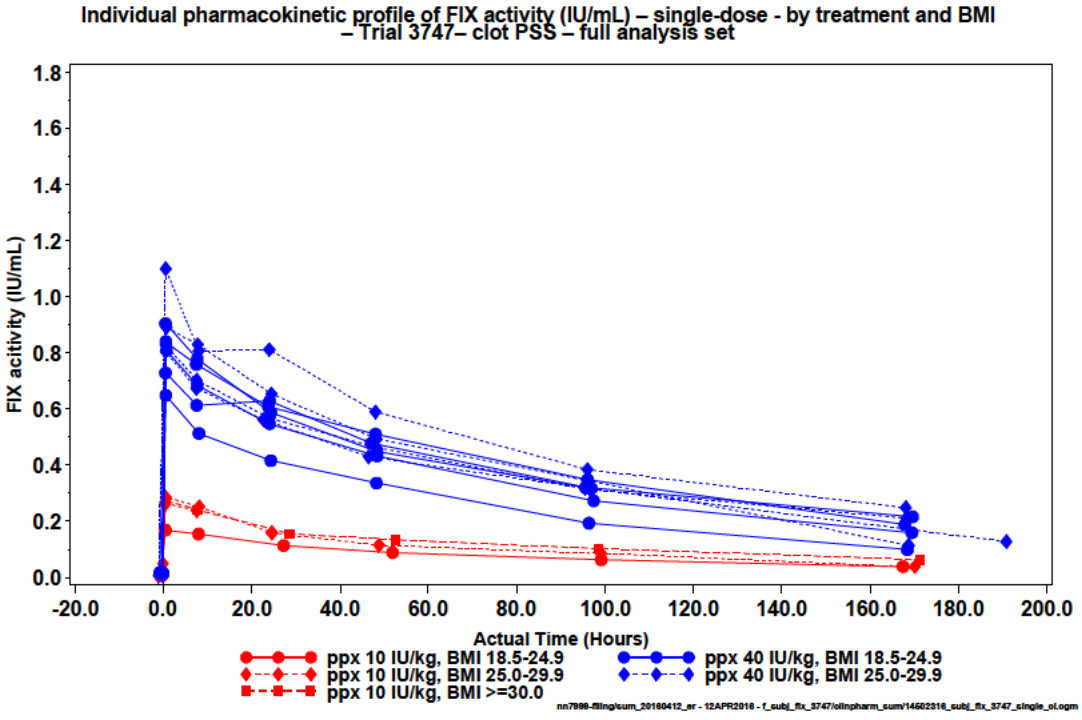
	Prophylaxis 10 IU/kg	Prophylaxis 40 IU/kg
Accumulation Ratio		
Single dose		
N	3	9
Mean (SD)	1.379 (0.045)	1.372 (0.064)
Median	1.395	1.366
Min ; Max	1.328 ; 1.414	1.281 ; 1.445
CV%	3.314	4.674
Geometric Mean	1.379	1.371
Steady state		
N	3	9
Mean (SD)	1.732 (0.608)	1.663 (0.182)
Median	1.419	1.615
Min ; Max	1.344 ; 2.433	1.467 ; 2.093
CV%	33.71	10.28
Geometric Mean	1.668	1.655
FIX activity at 30 min (IU/mL)		
Single dose		
N	4	9
Mean (SD)	0.210 (0.039)	0.821 (0.249)
Median	0.216	0.764
Min ; Max	0.163 ; 0.246	0.570 ; 1.440
CV%	19.44	26.03
Geometric Mean	0.207	0.794
Steady state		
N	7	9
Mean (SD)	0.261 (0.081)	1.135 (0.268)
Median	0.234	1.110
Min ; Max	0.193 ; 0.430	0.702 ; 1.630
CV%	27.37	24.29
Geometric Mean	0.252	1.107
FIX activity at 168h (IU/mL)		
Single dose		
N	3	7
Mean (SD)	0.040 (0.003)	0.157 (0.042)
Median	0.040	0.164
Min ; Max	0.038 ; 0.044	0.107 ; 0.226
CV%	7.061	27.39
Geometric Mean	0.040	0.152
Steady state		
N	6	8
Mean (SD)	0.073 (0.031)	0.284 (0.055)
Median	0.059	0.285
Min ; Max	0.052 ; 0.133	0.225 ; 0.390
CV%	36.39	18.83
Geometric Mean	0.069	0.279

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours.
Accumulation ratio for single dose PK is calculated as 1/(1-exp(-lambdaz*168)) and
for steady state as AUC(0-168) steady state / AUC(0-168) single dose.

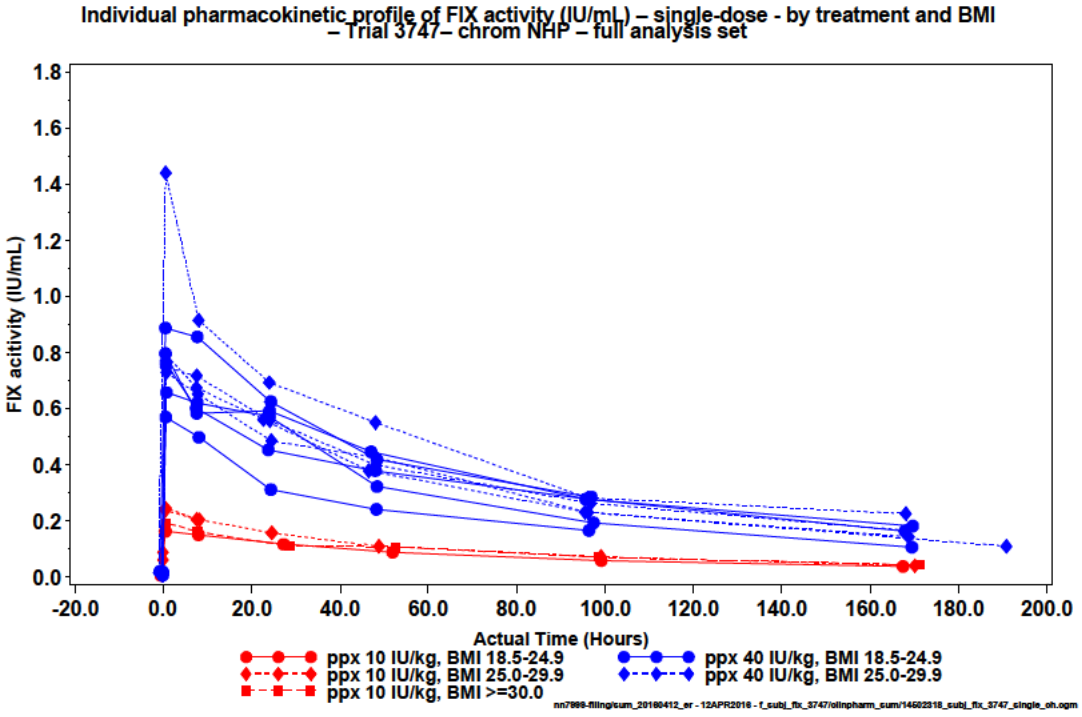
2.7.2.5.2-35. 定常状態での FIX 活性シミュレーション－最大の解析対象集団

Compound	Dose (IU/kg)	Dosing interval (h)	CL (mL/kg/h)	Vss (mL/kg)	Peak FIX activity (IU/mL)	Trough (IU/mL)	AUC(0-168h) (IU*h/mL)	Time to 40% FIX activity (h)	Time above 40% FIX activity (%)	Average FIX activity during 168 hours (IU/mL)
Nonacog beta pegol	40	168	0.42	64.9	0.930	0.314	95.3	130.4	77.6	0.567
Rixubis	40	84	6.0	178.6	0.238	0.014	13.3	NA	0.0	0.079
Rixubis	60	84	6.0	178.6	0.357	0.021	20.0	NA	0.0	0.119

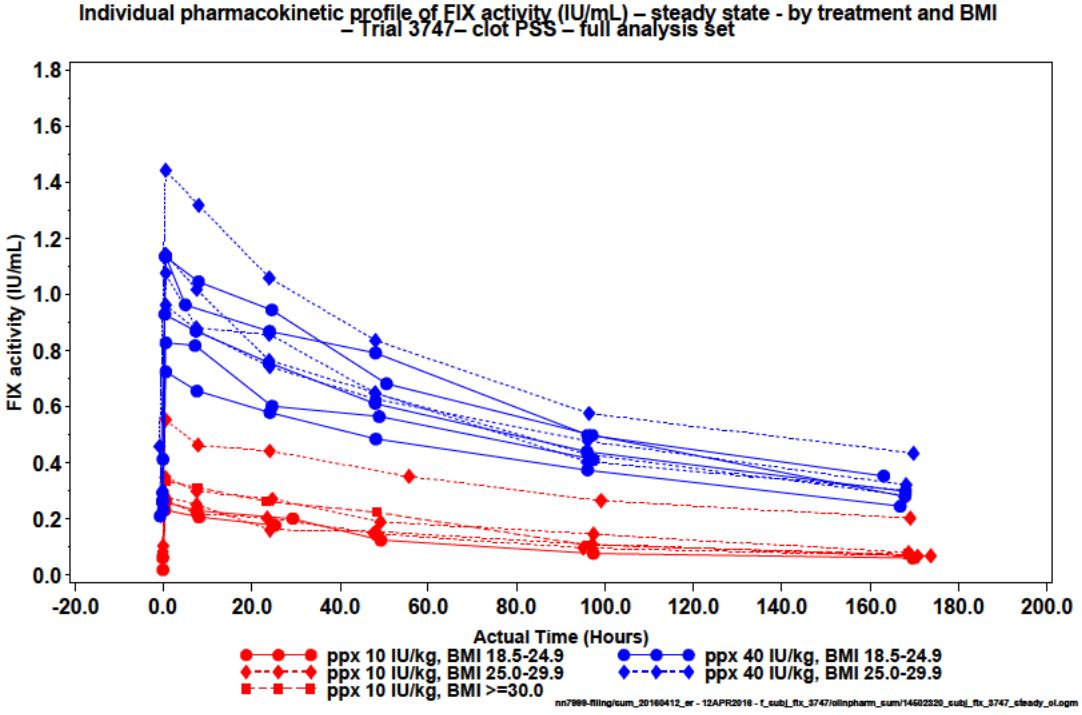
NA: Not applicable. CL: clearance. Vss: Volume of distribution. AUC: Area under the curve.
Time to 40% FIX activity was estimated based on the simulated steady-state FIX activity profiles.
The simulation was done using a one-compartment distribution model with first-order elimination,
where the PK parameters estimated from steady state profiles (CL and Vss) were used.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_popana/clinpharm_sum/14501820_sim_pk_ss.txt



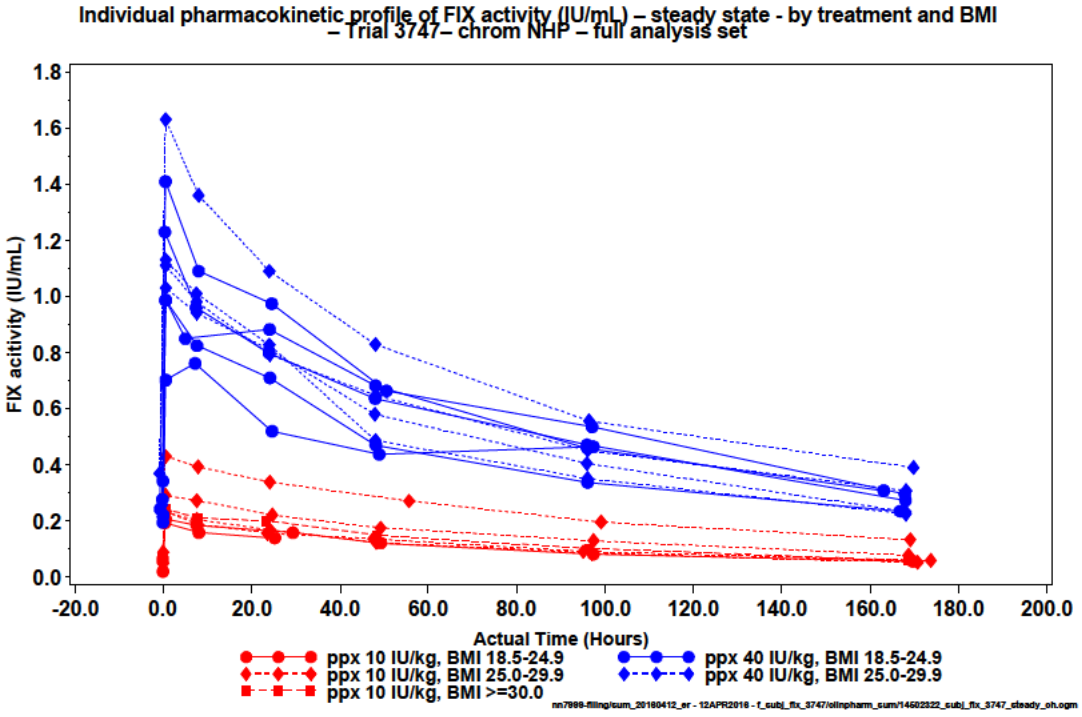
2.7.2.5.2-36. 単回投与時の投与群／BMI 別 FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）



2.7.2.5.2-37. 単回投与時の投与群／BMI 別 FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験）



2.7.2.5.2-38. 定常状態での投与群／BMI 別 FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（PSS による凝固一段法）ー最大の解析対象集団（3747 試験）



2.7.2.5.2-39. 定常状態での投与群／BMI 別 FIX 活性（IU/mL）の個別プロファイル（NHP による発色性合成基質法）ー最大の解析対象集団（3747 試験）

2.7.2.5.2-40. 40 IU/kg 投与時の年齢グループ別薬物動態エンドポイント（単位 dL）の要約（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	Single dose				Steady state	
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	13-17 years	18-70 years
Number of patients	12	13	3	6	3	6
Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))						
N	11	13	3	6	3	6
Mean (SD)	1.52 (0.11)	1.61 (0.27)	1.98 (0.30)	2.35 (0.28)	1.87 (0.50)	1.95 (0.37)
Median	1.50	1.57	1.85	2.28	1.85	1.95
Min ; Max	1.33 ; 1.69	1.23 ; 2.31	1.77 ; 2.32	2.08 ; 2.85	1.37 ; 2.38	1.42 ; 2.42
CV%	7.31	16.18	14.74	11.32	28.19	19.63
Geometric Mean	1.51	1.59	1.96	2.34	1.82	1.92
AUC (0-t) (IU*h/dL)						
N	12	13	3	6	3	6
Mean (SD)	3711 (636)	4408 (783)	5355 (1207)	6945 (774)	9135 (1789)	9037 (2152)
Median	3706	4264	4889	6783	10126	9092
Min ; Max	2478 ; 4808	2932 ; 5603	4450 ; 6726	6063 ; 8360	7070 ; 10208	5608 ; 12402
CV%	18	19	22	11	21	26
Geometric Mean	3657	4342	5269	6911	9007	8808
AUC (0-168) (IU*h/dL)						
N	12	13	3	6	3	6
Mean (SD)	3776 (459)	4419 (730)	5862 (1232)	6883 (818)	9204 (1827)	9376 (1545)
Median	3715	4260	6450	6776	10131	9093
Min ; Max	2980 ; 4562	3232 ; 5629	4446 ; 6691	6041 ; 8360	7100 ; 10382	7719 ; 12325
CV%	12	17	23	11	22	15
Geometric Mean	3750	4364	5768	6845	9072	9280
AUC (0-inf) (IU*h/dL)						
N	12	13	3	6	3	6
Mean (SD)	4659 (658)	5709 (1043)	8272 (2497)	9164 (1542)	13479 (2021)	14759 (3059)
Median	4546	5662	9277	8706	13800	13878
Min ; Max	3660 ; 5939	3934 ; 7255	5430 ; 10110	7856 ; 11837	11316 ; 15319	11861 ; 20653
CV%	14	19	35	16	15	19
Geometric Mean	4617	5618	7986	9063	13374	14529

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints presented in dL by age - 40 IU/kg - Trials 3747 and 3774 - clot PSS - full analysis set

Continued...

	Single dose				Steady state	
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	13-17 years	18-70 years
FIX activity at 30 min (IU/dL)						
N	11	13	3	6	3	6
Mean (SD)	54.4 (4.0)	60.0 (7.4)	76.1 (13.0)	87.9 (11.2)	99.8 (23.8)	106 (21.6)
Median	54.5	60.3	72.9	83.4	113	102
Min ; Max	48.6 ; 62.6	48.9 ; 73.2	64.9 ; 90.4	80.6 ; 110	72.4 ; 114	82.8 ; 144
CV%	7.2	12.4	16.9	11.9	26.4	19.6
Geometric Mean	54.3	59.6	75.3	87.4	97.7	105
FIX activity at 168h (IU/dL)						
N	11	12	2	6	3	5
Mean (SD)	8.5 (1.3)	11.0 (2.0)	15.8 (8.3)	17.5 (5.1)	29.3 (5.5)	32.8 (6.1)
Median	8.6	10.6	15.8	17.4	28.0	30.2
Min ; Max	5.8 ; 10.7	7.6 ; 14.1	9.9 ; 21.6	11.4 ; 24.8	24.5 ; 35.3	28.4 ; 43.4
CV%	16.3	18.9	59.6	30.6	18.6	17.1
Geometric Mean	8.4	10.9	14.6	16.8	28.9	32.4

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.2.5.2-41. 40 IU/kg 投与時の年齢グループ別薬物動態エンドポイント（単位 dL）の要約（NHP による発色性合成基質法）ー最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	Single dose				Steady state	
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	13-17 years	18-70 years
Number of patients	12	12	3	6	3	6
Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))						
N	9	11	3	6	3	6
Mean (SD)	1.18 (0.15)	1.40 (0.33)	1.95 (0.36)	2.27 (0.73)	2.26 (0.69)	2.27 (0.51)
Median	1.17	1.35	2.01	2.04	2.13	2.38
Min ; Max	0.90 ; 1.37	0.93 ; 2.22	1.56 ; 2.28	1.68 ; 3.71	1.65 ; 3.00	1.29 ; 2.72
CV%	13.21	22.68	19.30	27.84	30.86	27.98
Geometric Mean	1.17	1.37	1.93	2.20	2.19	2.21
AUC (0-t) (IU*h/dL)						
N	12	12	3	6	3	6
Mean (SD)	2997 (562)	3536 (1002)	4578 (1723)	5853 (904)	9064 (1631)	8740 (2368)
Median	2910	3664	4860	5632	9292	8915
Min ; Max	1876 ; 3920	1505 ; 4994	2732 ; 6144	4895 ; 7563	7331 ; 10568	4982 ; 12286
CV%	20	34	44	15	19	30
Geometric Mean	2945	3379	4337	5800	8962	8445
AUC (0-168) (IU*h/dL)						
N	12	12	3	6	3	6
Mean (SD)	3037 (443)	3594 (977)	5275 (1524)	5802 (923)	9125 (1630)	9298 (1528)
Median	2912	3619	6114	5514	9443	8917
Min ; Max	2411 ; 3917	1357 ; 5020	3516 ; 6194	4880 ; 7563	7360 ; 10573	7985 ; 12217
CV%	14	35	33	15	19	15
Geometric Mean	3008	3435	5106	5747	9024	9205
AUC (0-inf) (IU*h/dL)						
N	12	12	3	6	3	5
Mean (SD)	3772 (552)	4872 (1129)	7333 (2153)	7844 (1605)	13327 (1749)	13867 (2958)
Median	3457	4920	8469	7504	13787	13175
Min ; Max	3191 ; 4767	2960 ; 6586	4850 ; 8680	6079 ; 10754	11394 ; 14800	11493 ; 18698
CV%	14	25	34	19	14	20
Geometric Mean	3738	4743	7091	7718	13248	13637

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Summary of pharmacokinetic endpoints presented in dL by age - 40 IU/kg - Trials 3747 and 3774 - chrom NHP - full analysis set

Continued...

	Single dose				Steady state	
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	13-17 years	18-70 years
FIX activity at 30 min (IU/dL)						
N	11	12	3	6	3	6
Mean (SD)	43.3 (5.3)	52.0 (8.2)	75.1 (16.4)	85.5 (29.0)	113 (24.4)	114 (30.1)
Median	44.2	52.7	79.6	75.6	98.7	112
Min ; Max	32.4 ; 51.3	38.2 ; 67.5	57.0 ; 88.8	65.8 ; 144	98.7 ; 141	70.2 ; 163
CV%	12.8	16.0	23.4	28.6	20.8	27.9
Geometric Mean	43.0	51.4	73.9	82.4	111	110
FIX activity at 168h (IU/dL)						
N	12	9	1	6	3	5
Mean (SD)	6.2 (2.1)	10.6 (2.4)	18.2 (-)	15.3 (4.4)	28.0 (3.9)	28.6 (6.7)
Median	6.7	11.0	18.2	15.4	29.6	27.3
Min ; Max	1.3 ; 8.3	6.1 ; 13.5	18.2 ; 18.2	10.7 ; 22.6	23.5 ; 30.8	22.5 ; 39.0
CV%	57.0	25.6	-	28.7	14.7	22.7
Geometric Mean	5.7	10.3	18.2	14.8	27.8	28.0

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.2.5.2-42. 40 IU/kg 単回投与時のベースライン BMI 別薬物動態エンドポイントの要約（PSS による凝固一段法）ー最大の解析対象集団（3747 試験）

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Number of patients	3	2	4
Incremental recovery ((IU/mL)/(IU/kg))			
N	3	2	4
Mean (SD)	0.0198 (0.0030)	0.0211 (0.0005)	0.0247 (0.0027)
Median	0.0185	0.0211	0.0238
Min ; Max	0.0177 ; 0.0232	0.0208 ; 0.0215	0.0227 ; 0.0285
CV%	14.743	2.2173	10.498
Geometric Mean	0.0196	0.0211	0.0246
AUC (0-inf) (IU*h/mL)			
N	3	2	4
Mean (SD)	82.7 (25.0)	86.5 (9.3)	94.2 (18.5)
Median	92.8	86.5	89.9
Min ; Max	54.3 ; 101.1	80.0 ; 93.1	78.6 ; 118.4
CV%	34.7	10.8	19.3
Geometric Mean	79.9	86.3	92.9
AUC (0-168) (IU*h/mL)			
N	3	2	4
Mean (SD)	58.6 (12.3)	65.5 (7.2)	70.5 (9.1)
Median	64.5	65.5	67.8
Min ; Max	44.5 ; 66.9	60.4 ; 70.6	62.9 ; 83.6
CV%	22.9	11.1	12.5
Geometric Mean	57.7	65.3	70.1
Terminal half-life, t½ (h)			
N	3	2	4
Mean (SD)	91.1 (20.4)	83.7 (0.9)	85.1 (22.4)
Median	96.0	83.7	88.8
Min ; Max	68.6 ; 108.6	83.0 ; 84.3	55.8 ; 107.0
CV%	24.1	1.1	29.3
Geometric Mean	89.4	83.7	82.7

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

Summary of pharmacokinetic endpoints by BMI at baseline – single-dose 40 IU/kg – Trials 3747 – clot PSS – full analysis set

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Clearance (mL/h/kg)			
N	3	2	4
Mean (SD)	0.5 (0.2)	0.4 (0.0)	0.4 (0.1)
Median	0.4	0.4	0.4
Min ; Max	0.4 ; 0.7	0.4 ; 0.5	0.3 ; 0.5
CV%	30.4	10.0	15.8
Geometric Mean	0.5	0.4	0.4

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

2.7.2.5.2-43. 40 IU/kg 単回投与時のベースライン BMI 別薬物動態エンドポイントの要約（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験）

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Number of patients	3	2	4
Incremental recovery ((IU/mL)/(IU/kg))			
N	3	2	4
Mean (SD)	0.0195 (0.0036)	0.0181 (0.0019)	0.0250 (0.0081)
Median	0.0201	0.0181	0.0215
Min ; Max	0.0156 ; 0.0228	0.0168 ; 0.0194	0.0200 ; 0.0371
CV%	19.295	10.274	29.324
Geometric Mean	0.0193	0.0181	0.0242
AUC (0-inf) (IU*h/mL)			
N	3	2	4
Mean (SD)	73.3 (21.5)	69.8 (12.7)	82.8 (17.3)
Median	84.7	69.8	76.6
Min ; Max	48.5 ; 86.8	60.8 ; 78.7	70.3 ; 107.5
CV%	33.8	18.5	19.9
Geometric Mean	70.9	69.2	81.5
AUC (0-168) (IU*h/mL)			
N	3	2	4
Mean (SD)	52.7 (15.2)	52.1 (4.7)	61.0 (10.0)
Median	61.1	52.1	56.9
Min ; Max	35.2 ; 61.9	48.8 ; 55.4	54.4 ; 75.6
CV%	33.2	9.0	15.5
Geometric Mean	51.1	52.0	60.4
Terminal half-life, t½ (h)			
N	3	2	4
Mean (SD)	90.9 (4.9)	87.8 (15.7)	88.6 (9.7)
Median	88.4	87.8	88.8
Min ; Max	87.8 ; 96.6	76.7 ; 98.9	78.7 ; 97.9
CV%	5.3	18.1	11.0
Geometric Mean	90.9	87.1	88.2

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

Summary of pharmacokinetic endpoints by BMI at baseline – single-dose 40 IU/kg – Trials 3747 – chrom NHP – full analysis set

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Clearance (mL/h/kg)			
N	3	2	4
Mean (SD)	0.5 (0.2)	0.6 (0.1)	0.4 (0.1)
Median	0.5	0.6	0.5
Min ; Max	0.4 ; 0.7	0.5 ; 0.6	0.4 ; 0.5
CV%	29.7	17.7	16.0
Geometric Mean	0.5	0.6	0.4

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

2.7.2.5.2-44. 40 IU/kg 定常状態でのベースライン BMI 別薬物動態エンドポイントの要約（PSS による凝固一段法）ー最大の解析対象集団（3747 試験）

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Number of patients	3	2	4
Incremental recovery ((IU/mL)/(IU/kg))			
N	3	2	4
Mean (SD)	0.0187 (0.0050)	0.0158 (0.0022)	0.0213 (0.0027)
Median	0.0185	0.0158	0.0216
Min ; Max	0.0137 ; 0.0238	0.0142 ; 0.0174	0.0177 ; 0.0242
CV%	28.185	14.180	13.054
Geometric Mean	0.0182	0.0157	0.0212
AUC (0-inf) (IU*h/mL)			
N	3	2	4
Mean (SD)	134.8 (20.2)	128.5 (14.0)	157.1 (33.6)
Median	138.0	128.5	144.4
Min ; Max	113.2 ; 153.2	118.6 ; 138.4	133.2 ; 206.5
CV%	15.5	10.9	20.0
Geometric Mean	133.7	128.1	154.7
AUC (0-168) (IU*h/mL)			
N	3	2	4
Mean (SD)	92.0 (18.3)	82.7 (7.8)	99.3 (16.0)
Median	101.3	82.7	91.7
Min ; Max	71.0 ; 103.8	77.2 ; 88.3	90.5 ; 123.3
CV%	21.5	9.5	15.1
Geometric Mean	90.7	82.5	98.4
Terminal half-life, t½ (h)			
N	3	2	4
Mean (SD)	103.8 (14.9)	111.0 (7.9)	117.5 (13.2)
Median	100.4	111.0	118.1
Min ; Max	91.0 ; 120.1	105.5 ; 116.6	102.1 ; 131.8
CV%	14.2	7.1	11.3
Geometric Mean	103.1	110.9	117.0

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

Summary of pharmacokinetic endpoints by BMI at baseline – steady state 40 IU/kg – Trials 3747 – clot PSS – full analysis set

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Clearance (mL/h/kg)			
N	3	2	4
Mean (SD)	0.4 (0.1)	0.5 (0.1)	0.4 (0.0)
Median	0.4	0.5	0.4
Min ; Max	0.4 ; 0.5	0.4 ; 0.5	0.4 ; 0.4
CV%	16.7	11.3	3.6
Geometric Mean	0.4	0.5	0.4

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

2.7.2.5.2-45. 40 IU/kg 定常状態でのベースライン BMI 別薬物動態エンドポイントの要約（NHP による発色性合成基質法）－最大の解析対象集団（3747 試験）

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Number of patients	3	2	4
Incremental recovery ((IU/mL)/(IU/kg))			
N	3	2	4
Mean (SD)	0.0226 (0.0069)	0.0188 (0.0084)	0.0247 (0.0023)
Median	0.0213	0.0188	0.0244
Min ; Max	0.0165 ; 0.0300	0.0129 ; 0.0248	0.0226 ; 0.0272
CV%	30.861	48.926	9.3920
Geometric Mean	0.0219	0.0179	0.0246
AUC (0-inf) (IU*h/mL)			
N	3	1	4
Mean (SD)	133.3 (17.5)	131.7 (-)	140.4 (33.9)
Median	137.9	131.7	129.8
Min ; Max	113.9 ; 148.0	131.7 ; 131.7	114.9 ; 187.0
CV%	13.6	-	23.3
Geometric Mean	132.5	131.7	137.6
AUC (0-168) (IU*h/mL)			
N	3	2	4
Mean (SD)	91.3 (16.3)	88.6 (6.5)	95.2 (18.9)
Median	94.4	88.6	89.3
Min ; Max	73.6 ; 105.7	84.0 ; 93.2	79.8 ; 122.2
CV%	18.7	7.4	18.9
Geometric Mean	90.2	88.5	93.9
Terminal half-life, t½ (h)			
N	3	1	4
Mean (SD)	106.7 (11.4)	97.8 (-)	106.7 (10.6)
Median	101.2	97.8	110.7
Min ; Max	99.1 ; 119.9	97.8 ; 97.8	91.2 ; 114.0
CV%	10.5	-	10.5
Geometric Mean	106.3	97.8	106.2

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

Summary of pharmacokinetic endpoints by BMI at baseline – steady state 40 IU/kg – Trials 3747 – chrom NHP – full analysis set

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Clearance (mL/h/kg)			
N	3	2	4
Mean (SD)	0.4 (0.1)	0.4 (0.0)	0.4 (0.0)
Median	0.4	0.4	0.4
Min ; Max	0.4 ; 0.5	0.4 ; 0.5	0.4 ; 0.4
CV%	14.4	9.1	6.4
Geometric Mean	0.4	0.4	0.4

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

2.7.2.5.2-46. 40 IU/kg 単回投与時のベースライン BMI 別薬物動態エンドポイント（単位 dL）の要約（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Number of patients	3	2	4
Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))			
N	3	2	4
Mean (SD)	1.979 (0.300)	2.114 (0.047)	2.468 (0.267)
Median	1.847	2.114	2.377
Min ; Max	1.768 ; 2.323	2.080 ; 2.147	2.269 ; 2.847
CV%	14.74	2.217	10.50
Geometric Mean	1.965	2.113	2.457
AUC (0-inf) (IU*h/dL)			
N	3	2	4
Mean (SD)	8272.3 (2496.7)	8652.7 (928.2)	9419.1 (1847.2)
Median	9277.2	8652.7	8991.2
Min ; Max	5429.7 ; 10109.9	7996.3 ; 9309.0	7856.5 ; 11837.4
CV%	34.7	10.8	19.3
Geometric Mean	7985.7	8627.7	9288.9
AUC (0-168) (IU*h/dL)			
N	3	2	4
Mean (SD)	5862.5 (1232.5)	6550.5 (720.5)	7049.4 (912.5)
Median	6450.4	6550.5	6775.7
Min ; Max	4446.1 ; 6690.9	6041.0 ; 7059.9	6286.0 ; 8359.9
CV%	22.9	11.1	12.5
Geometric Mean	5767.9	6530.6	7007.5
Terminal half-life, t½ (h)			
N	3	2	4
Mean (SD)	91.1 (20.4)	83.7 (0.9)	85.1 (22.4)
Median	96.0	83.7	88.8
Min ; Max	68.6 ; 108.6	83.0 ; 84.3	55.8 ; 107.0
CV%	24.1	1.1	29.3
Geometric Mean	89.4	83.7	82.7

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

Summary of pharmacokinetic endpoints presented in dL by BMI at baseline – single-dose 40 IU/kg – Trials 3747 – clot PSS – full analysis set

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Clearance (dL/h/kg)			
N	3	2	4
Mean (SD)	0.0049 (0.0015)	0.0045 (0.0004)	0.0039 (0.0006)
Median	0.0041	0.0045	0.0040
Min ; Max	0.0038 ; 0.0066	0.0041 ; 0.0048	0.0032 ; 0.0045
CV%	30.430	10.026	15.822
Geometric Mean	0.0047	0.0044	0.0039

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

2.7.2.5.2-47. 40 IU/kg 単回投与時のベースライン BMI 別薬物動態エンドポイント（単位 dL）の要約（NHP による発色性合成基質法）ー最大の解析対象集団（3747 試験）

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Number of patients	3	2	4
Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))			
N	3	2	4
Mean (SD)	1.951 (0.360)	1.810 (0.185)	2.505 (0.807)
Median	2.011	1.810	2.154
Min ; Max	1.565 ; 2.278	1.679 ; 1.941	2.004 ; 3.707
CV%	19.30	10.27	29.32
Geometric Mean	1.928	1.805	2.422
AUC (0-inf) (IU*h/dL)			
N	3	2	4
Mean (SD)	7332.9 (2153.0)	6976.7 (1269.9)	8277.0 (1733.1)
Median	8469.0	6976.7	7663.0
Min ; Max	4849.9 ; 8679.9	6078.7 ; 7874.6	7027.8 ; 10754.1
CV%	33.8	18.5	19.9
Geometric Mean	7090.7	6918.7	8152.3
AUC (0-168) (IU*h/dL)			
N	3	2	4
Mean (SD)	5274.5 (1523.8)	5209.1 (465.1)	6098.2 (997.7)
Median	6114.3	5209.1	5692.6
Min ; Max	3515.6 ; 6193.7	4880.2 ; 5538.0	5444.4 ; 7563.4
CV%	33.2	9.0	15.5
Geometric Mean	5106.2	5198.7	6042.0
Terminal half-life, t½ (h)			
N	3	2	4
Mean (SD)	90.9 (4.9)	87.8 (15.7)	88.6 (9.7)
Median	88.4	87.8	88.8
Min ; Max	87.8 ; 96.6	76.7 ; 98.9	78.7 ; 97.9
CV%	5.3	18.1	11.0
Geometric Mean	90.9	87.1	88.2

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

Summary of pharmacokinetic endpoints presented in dL by BMI at baseline - single-dose 40 IU/kg - Trials 3747 - chrom NHP - full analysis set

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Clearance (dL/h/kg)			
N	3	2	4
Mean (SD)	0.0055 (0.0017)	0.0056 (0.0010)	0.0045 (0.0007)
Median	0.0045	0.0056	0.0047
Min ; Max	0.0045 ; 0.0074	0.0049 ; 0.0063	0.0036 ; 0.0050
CV%	29.683	17.692	16.024
Geometric Mean	0.0053	0.0055	0.0044

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

2.7.2.5.2-48. 40 IU/kg 定常状態でのベースライン BMI 別薬物動態エンドポイント（単位 dL）の要約（PSS による凝固一段法）－最大の解析対象集団（3747 試験）

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Number of patients	3	2	4
Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))			
N	3	2	4
Mean (SD)	1.865 (0.504)	1.578 (0.222)	2.129 (0.269)
Median	1.850	1.578	2.158
Min ; Max	1.368 ; 2.377	1.421 ; 1.735	1.775 ; 2.424
CV%	28.19	14.18	13.05
Geometric Mean	1.819	1.570	2.115
AUC (0-inf) (IU*h/dL)			
N	3	2	4
Mean (SD)	13478.6 (2020.9)	12849.3 (1397.8)	15714.3 (3361.4)
Median	13800.5	12849.3	14440.6
Min ; Max	11316.1 ; 15319.2	11861.0 ; 13837.7	13323.0 ; 20652.9
CV%	15.5	10.9	20.0
Geometric Mean	13374.4	12811.3	15472.0
AUC (0-168) (IU*h/dL)			
N	3	2	4
Mean (SD)	9204.1 (1826.8)	8272.9 (783.8)	9927.5 (1599.8)
Median	10130.8	8272.9	9168.2
Min ; Max	7099.7 ; 10382.0	7718.7 ; 8827.1	9048.3 ; 12325.4
CV%	21.5	9.5	15.1
Geometric Mean	9072.4	8254.4	9839.7
Terminal half-life, t½ (h)			
N	3	2	4
Mean (SD)	103.8 (14.9)	111.0 (7.9)	117.5 (13.2)
Median	100.4	111.0	118.1
Min ; Max	91.0 ; 120.1	105.5 ; 116.6	102.1 ; 131.8
CV%	14.2	7.1	11.3
Geometric Mean	103.1	110.9	117.0

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

Summary of pharmacokinetic endpoints presented in dL by BMI at baseline - steady state 40 IU/kg - Trials 3747 - clot PSS - full analysis set

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Clearance (dL/h/kg)			
N	3	2	4
Mean (SD)	0.0042 (0.0007)	0.0047 (0.0005)	0.0039 (0.0001)
Median	0.0038	0.0047	0.0039
Min ; Max	0.0038 ; 0.0051	0.0044 ; 0.0051	0.0038 ; 0.0041
CV%	16.743	11.289	3.6450
Geometric Mean	0.0042	0.0047	0.0039

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

2.7.2.5.2-49. 40 IU/kg 定常状態でのベースライン BMI 別薬物動態エンドポイント（単位 dL）の要約（NHP による発色性合成基質法）ー最大の解析対象集団（3747 試験）

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Number of patients	3	2	4
Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))			
N	3	2	4
Mean (SD)	2.259 (0.688)	1.882 (0.842)	2.465 (0.232)
Median	2.129	1.882	2.437
Min ; Max	1.646 ; 3.002	1.287 ; 2.478	2.263 ; 2.724
CV%	30.86	48.93	9.392
Geometric Mean	2.191	1.786	2.457
AUC (0-inf) (IU*h/dL)			
N	3	1	4
Mean (SD)	13327.1 (1748.7)	13174.5 (-)	14039.7 (3385.9)
Median	13787.3	13174.5	12984.2
Min ; Max	11394.3 ; 14799.6	13174.5 ; 13174.5	11492.7 ; 18697.8
CV%	13.6	-	23.3
Geometric Mean	13247.7	13174.5	13755.3
AUC (0-168) (IU*h/dL)			
N	3	2	4
Mean (SD)	9125.2 (1630.1)	8862.9 (651.3)	9515.9 (1886.8)
Median	9443.1	8862.9	8930.7
Min ; Max	7359.5 ; 10572.9	8402.3 ; 9323.4	7984.9 ; 12217.1
CV%	18.7	7.4	18.9
Geometric Mean	9023.8	8850.9	9386.7
Terminal half-life, t½ (h)			
N	3	1	4
Mean (SD)	106.7 (11.4)	97.8 (-)	106.7 (10.6)
Median	101.2	97.8	110.7
Min ; Max	99.1 ; 119.9	97.8 ; 97.8	91.2 ; 114.0
CV%	10.5	-	10.5
Geometric Mean	106.3	97.8	106.2

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

Summary of pharmacokinetic endpoints presented in dL by BMI at baseline - steady state 40 IU/kg - Trials 3747 - chrom NHP - full analysis set

	BMI 18.5 - 24.9		BMI 25.0 - 29.9
	13-17 years	18-70 years	18-70 years
Clearance (dL/h/kg)			
N	3	2	4
Mean (SD)	0.0042 (0.0006)	0.0044 (0.0004)	0.0041 (0.0003)
Median	0.0042	0.0044	0.0041
Min ; Max	0.0037 ; 0.0049	0.0041 ; 0.0047	0.0038 ; 0.0044
CV%	14.445	9.1395	6.4338
Geometric Mean	0.0042	0.0044	0.0041

CV: coefficient of variation
LQA: lowest quantifiable assessment
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Terminal half life is estimated using time points from 48 hours to 168 hours

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.3 臨床的有効性

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 5
表目次 6
略語及び定義一覧 8
2.7.3.1 背景及び概観 9
2.7.3.1.1 背景 9
2.7.3.1.2 臨床的有効性の根拠を示した臨床試験の概観 10
2.7.3.1.3 試験デザイン及び方法の概観 13
2.7.3.1.3.1 試験デザイン 13
2.7.3.1.3.1.1 3747 試験 13
2.7.3.1.3.1.2 3775 試験 14
2.7.3.1.3.1.3 3773 試験 14
2.7.3.1.3.1.4 3774 試験 15
2.7.3.1.3.2 有効性に関する試験の目的 17
2.7.3.1.3.2.1 3747 試験、3775 試験及び 3774 試験 17
2.7.3.1.3.2.2 3773 試験 17
2.7.3.1.3.3 対照薬の選択 17
2.7.3.1.3.4 盲検化及び無作為化 18
2.7.3.1.3.5 試験対象集団 18
2.7.3.1.3.5.1 主要な選択基準 18
2.7.3.1.3.5.2 主要な除外基準 19
2.7.3.1.3.5.3 主要な中止基準 19
2.7.3.1.3.6 投与期間 20
2.7.3.1.3.7 ノナコグ ベータ ペゴルの投与方法 20
2.7.3.1.3.7.1 予防治療 20
2.7.3.1.3.7.2 出血治療 20
2.7.3.1.3.7.3 出血時治療 21
2.7.3.1.3.7.4 手術期治療 21
2.7.3.1.3.8 統計解析 21
2.7.3.1.3.8.1 一般的考察 21
2.7.3.1.3.8.2 症例数の設定 22
2.7.3.1.3.8.3 解析対象集団の定義 22

2.7.3.1.3.8.4 プライマリーエンドポイント 23
2.7.3.1.3.8.5 有効性に関するセカンダリーエンドポイント 23
2.7.3.1.3.8.6 探索的解析 26
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 28
2.7.3.2.1 3747 試験 28
2.7.3.2.2 3775 試験 30
2.7.3.2.3 3773 試験 31
2.7.3.2.4 3774 試験 32
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 35
2.7.3.3.1 試験対象集団 35
2.7.3.3.1.1 患者の内訳 35
2.7.3.3.1.2 ベースラインの患者特性 38
2.7.3.3.2 全試験における有効性の結果の比較検討 41
2.7.3.3.2.1 出血の詳細 41
2.7.3.3.2.2 出血治療における止血効果 43
2.7.3.3.2.2.1 全体の止血効果 43
2.7.3.3.2.2.2 年齢グループ別の止血効果 44
2.7.3.3.2.2.3 予防治療の用量別の止血効果 48
2.7.3.3.2.2.4 出血の種類別の止血効果 48
2.7.3.3.2.2.5 人種別の止血効果 48
2.7.3.3.2.2.6 国籍別の止血効果 48
2.7.3.3.2.2.7 出血部位別の止血効果 48
2.7.3.3.2.3 出血治療に要した投与回数 49
2.7.3.3.2.4 出血治療に使用した投与量 50
2.7.3.3.2.5 予防治療における年換算の出血率 52
2.7.3.3.2.5.1 全体の年換算の出血率の推定値（40 IU/kg） 54
2.7.3.3.2.5.2 出血の種類別の年換算の出血率（40 IU/kg） 56
2.7.3.3.2.5.3 人種別の年換算の出血率（40 IU/kg） 56
2.7.3.3.2.5.4 国籍別の年換算の出血率（40 IU/kg） 56
2.7.3.3.2.5.5 予防治療群における経時的な年換算の出血率 58
2.7.3.3.2.5.6 試験期間中及び試験開始前の年換算の出血率の比較 59
2.7.3.3.2.6 40 IU/kg 予防治療で用いたノナコグ ベータ ペゴル 60
2.7.3.3.2.7 定常状態での FIX トラフ値 61
2.7.3.3.2.8 手術における有効性 61

2.7.3.3.2.9　ノナコグ ベータ ペゴルの治験用製剤と市販用製剤の有効性の比較 63
2.7.3.3.2.9.1　患者の内訳と出血の詳細 63
2.7.3.3.2.9.2　止血効果 63
2.7.3.3.2.9.3　年換算の出血率 64
2.7.3.3.2.9.4　ノナコグ ベータ ペゴルの投与量 64
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 68
2.7.3.3.3.1　年齢グループ別の有効性 68
2.7.3.3.3.2　日本人患者における有効性 69
2.7.3.3.3.3　予防治療中の標的関節 69
2.7.3.3.3.3.1　3747 試験の予防治療群における標的関節のアウトカム 69
2.7.3.3.3.3.2　標的関節出血の治療 71
2.7.3.3.3.3.3　標的関節の年換算の出血率の推定値（40 IU/kg） 71
2.7.3.3.4　患者報告アウトカム 71
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 73
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 76
参考文献 78

2.7.3.6　付録
付録 I　解析結果

図目次

ページ

図 2.7.3.1-1　ノナコグ ベータ ペゴルの臨床的有効性を検討した試験における患者の流れ.....9
図 2.7.3.1-2　3747 試験のデザイン 13
図 2.7.3.1-3　3775 試験のデザイン 14
図 2.7.3.1-4　3773 試験のデザイン 15
図 2.7.3.1-5　3774 試験のデザイン 16
図 2.7.3.5-1　40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での薬物動態プロファイル 76

表目次

ページ

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性の根拠を示したノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験の概観.....11
表 2.7.3.1-2　主要な選択基準（3747 試験、3775 試験、3773 試験及び 3774 試験）.....19
表 2.7.3.3-1　年齢グループ別の患者内訳 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....37
表 2.7.3.3-2　年齢グループ別のベースライン時患者背景 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）.....40
表 2.7.3.3-3　出血の詳細 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....43
表 2.7.3.3-4　治療法別の止血効果 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....45
表 2.7.3.3-5　年齢グループ別の止血効果 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....46
表 2.7.3.3-6　年齢グループ別の止血効果 - 自然出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....47
表 2.7.3.3-7　治療法別の出血治療に要した投与回数 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....49
表 2.7.3.3-8　年齢グループ別の出血治療に要した投与回数 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....50
表 2.7.3.3-9　出血治療に使用した投与量 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....51
表 2.7.3.3-10　年齢グループ別の出血治療に使用した投与量 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....51
表 2.7.3.3-11　予防治療群における年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3747 試験）.....53
表 2.7.3.3-12　予防治療における年換算の出血率の推定値（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....55
表 2.7.3.3-13　予防治療における国籍別の年換算の出血率の推定値（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....57
表 2.7.3.3-14　年換算の出血率の推移 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）.....59
表 2.7.3.3-15　予防治療期間中の年換算の出血率とベースライン時に報告された出血率（ヒストリカルデータ）との比較 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....60
表 2.7.3.3-16　40 IU/kg 予防治療に使用した投与量及び投与方法の詳細 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....61

表 2.7.3.3-17　治験用製剤及び市販用製剤別の患者の内訳 - 最大の解析対象集団（3774 試験）.....65
表 2.7.3.3-18　治験用製剤及び市販用製剤別の止血効果 - 最大の解析対象集団（3774 試験）.....66
表 2.7.3.3-19 治験用製剤及び市販用製剤別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3774 試験）
.....67
表 2.7.3.3-20　治験用製剤及び市販用製剤別のノナコグ ベータ ペゴルの投与量 - 最大の解析対象集団（3774 試験）.....68
表 2.7.3.3-21　標的関節の出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験）.....70
表 2.7.3.3-22　健康関連 QOL - ベースラインから試験終了時までの変化量（3747 試験）.....72

略語及び定義一覧

BMI	:	body mass index（体容量指数）
BU	:	Bethesda unit（ベセスダ単位）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
ED	:	exposure day (a day with at least one administration of a FIX product)〔曝露日数（FIX 製剤を 1 回以上投与した日）〕
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FAS	:	full analysis set（最大の解析対象集団）
FIX	:	coagulation factor IX（血液凝固第 IX 因子）
ICH	:	International Conference on Harmonization（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
IQR	:	Interquartile range（四分位範囲）
ISTH	:	International Society on Thrombosis and Haemostasis（国際血栓止血学会）
IU	:	International unit（国際単位）
LOCF	:	last observation carried forward
M	:	Module〔例：3747 試験（M 5.3.5.2）〕
PK	:	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
SD	:	standard deviation（標準偏差）
$t_{1/2}$	:	terminal half-life（消失半減期）

臨床試験の表記：

本臨床概要では、個々の臨床試験（NN7999-xxxx）を「xxxx 試験」と表記する（例：「NN7999-3747」の場合「3747 試験」と表記する）。

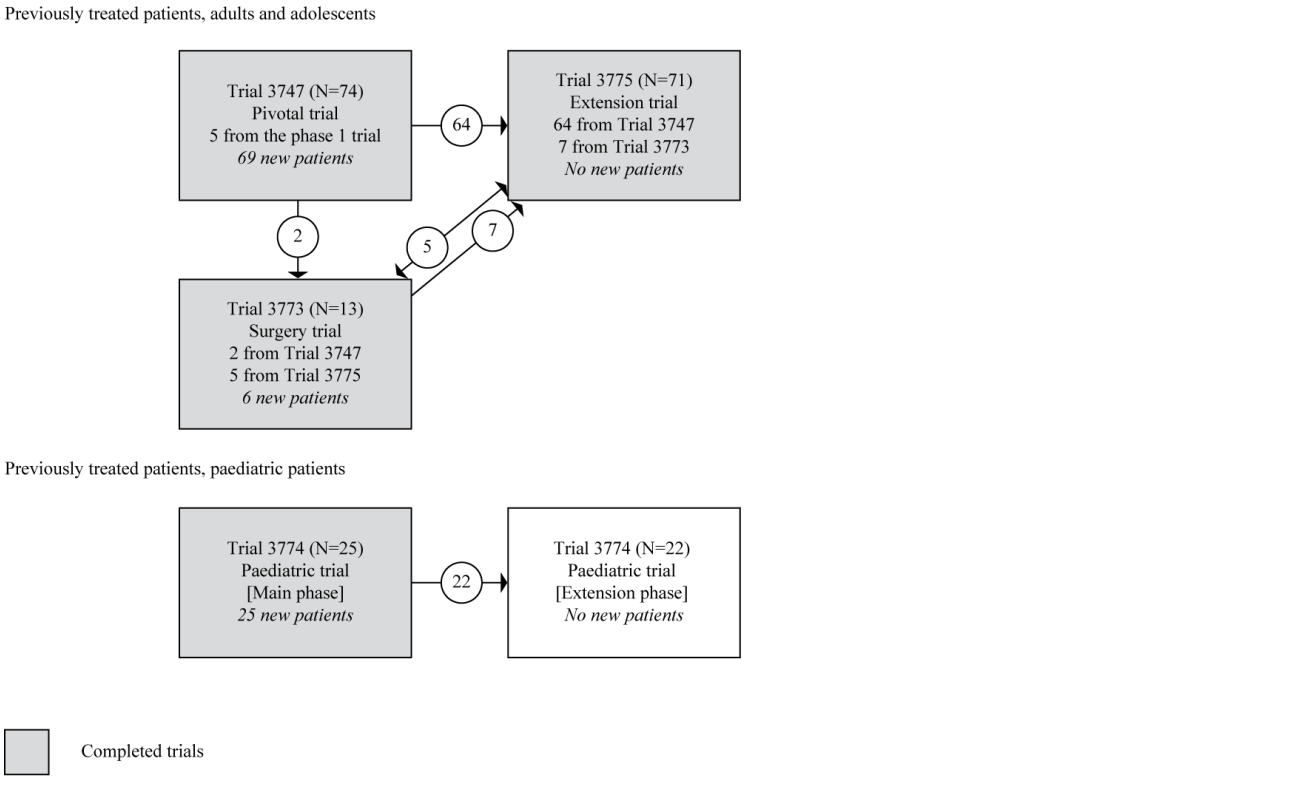
2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

本臨床概要には、ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムにおいて臨床的有効性を検討した 4 試験のデータが含まれる。

- 3747 試験 - 青年及び成人患者（13～70 歳）を対象とした第 3 相主要試験
- 3775 試験 - 青年及び成人患者（13～70 歳）を対象とした第 3 相継続試験
- 3773 試験 - 青年及び成人患者（13～70 歳）を対象とした第 3 相手術試験
- 3774 試験 - 小児患者（0～12 歳）を対象とした第 3 相試験。この試験は、完了した主要期間（main phase）と進行中の延長期間（extension phase）で構成されている。

臨床開発プログラムにおける患者の流れの概観を図 2.7.3.1-1 に示す。



In the 4 completed trials where clinical efficacy was investigated (marked in grey), a total of 105 unique previously treated patients were exposed to nonacog beta pegol. The majority of the patients participated in more than one trial which is why the sum of patients (N) in the individual trials is higher than the total number of unique patients. The figure shows the flow of patients through the trials. The number of patients exposed to nonacog beta pegol for the first time in each trial is indicated as number of new patients *in italics*.

図 2.7.3.1-1　　ノナコグ ベータ ペゴルの臨床的有効性を検討した試験における患者の流れ

2.7.3.1.2　　臨床的有効性の根拠を示した臨床試験の概観

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床的有効性を評価した 4 試験（表 2.7.3.1-1）は、治療歴のある中等症型又は重症型血友病 B 男性患者（FIX 活性 2%以下）を対象に予防治療、出血時治療及び手術期管理におけるノナコグ ベータ ペゴルの安全性及び有効性を検討する多施設共同、非対照試験としてデザインされた。現在 FIX 製剤に適用される唯一のガイドラインである欧州医薬品庁（EMA）の FIX 製剤の臨床試験に関するガイドライン[1]に従い、ヒストリカルデータと比較する非対照試験デザインが選択された。これは血友病 B が稀な疾患であり患者数が限られていることと、ガイドラインでプラセボ又は実薬対照との比較が要件とされていないためである。

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性の根拠を示したノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験の概観

試験 ID/ 相（試験の状況）	試験デザイン	治療 [a]	患者数 [b] / 年齢層	プライマリーエンドポイント
治療歴のある患者				
3747 試験/ 第 3 相 （完了）	*主要試験* 予防治療及び出血治療における安全性、有効性及び薬物動態の評価：多施設共同、単盲検[c]、非対照、無作為割り付け試験 3 つの治療群：10 又は 40 IU/kg の週 1 回投与による 52 週間の予防治療（無作為割り付け）もしくは 28 週間の出血時治療	*予防治療*： 10 又は 40 IU/kg を週 1 回投与 *出血に対する治療：* 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	患者数：計 74 例の青年及び成人患者（13～65 歳） 予防治療群：59 例 出血時治療群：15 例 薬物動態（3 つの異なるロット）：16 例	FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率
3775 試験/ 第 3 相 （完了）	*3747 試験及び 3773 試験の継続試験* 予防治療及び出血治療における長期間の安全性と有効性の評価：多施設共同、非盲検、非対照試験 4 つの治療群：10 又は 40 IU/kg の週 1 回投与による予防治療、80 IU/kg の隔週投与による予防治療もしくは出血時治療 治療の選択及び試験中の切り替えが可能であった。	*予防治療*： 10 又は 40 IU/kg を週 1 回投与、80 IU/kg を隔週投与 *出血に対する治療：* 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	患者数：計 71 例の青年及び成人患者（14～66 歳） 予防治療群（ベースライン時）：66 例 出血時治療群（ベースライン時）：5 例	FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率
3773 試験/ 第 3 相 （完了）	*手術試験* 手術期における有効性及び安全性の評価：多施設共同、非盲検、非対照試験	*手術前投与*： 手術当日の 80 IU/kg *手術後投与*： 手術後 1～6 日の手術後期間は 40 IU/kg の 2 回投与が推奨された	患者数：計 13 例の青年及び成人患者（15～56 歳）	手術中における 4 段階の評価基準による止血効果

a: 出血に対する治療では、治験責任医師の判断により追加投与が行われた。

b: FIX 活性 2%以下の血友病 B 患者

c: 本試験における単盲検とは、予防治療群の患者が 10 IU/kg 又は 40 IU/kg のいずれの治療群に割り付けられたか開示されなかったことを意味している。割り付け情報は治験責任医師に対しても開示されなかったが、試験中に FIX 活性を測定する可能性があったことから、治験責任医師は非盲検となった可能性があった。

試験 ID/ 相（試験の状況）	**試験デザイン**	**治療 [a]**	**患者数 [b] / 年齢層**	**プライマリーエンドポイント**
3774 試験/ 第 3 相 主要期間 （完了） 延長期間 （進行中）	*小児試験* 予防治療及び破綻出血の治療における安全性、有効性及び薬物動態の評価：多施設共同、非盲検、非対照試験。 試験は 52 週間の主要期間及びその後の延長期間で構成した。 1 つの治療群：40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療	*予防治療：* 40 IU/kg を週 1 回投与 *出血に対する治療：* 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	患者数：計 25 例の小児患者（1～12 歳） 薬物動態：25 例 22 例が延長期間に移行した。	FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率

a: 出血に対する治療は、治験責任医師の判断により追加投与が行われた。

b: FIX 活性 2%以下の血友病 B 患者

c: 本試験における単盲検とは、予防治療群の患者が 10 IU/kg 又は 40 IU/kg のいずれの治療群に割り付けられたか開示されなかったことを意味している。割り付け情報は治験責任医師に対しても開示されなかったが、試験中に FIX 活性を測定する可能性があったことから、治験責任医師は非盲検となった可能性があった。

2.7.3.1.3　　試験デザイン及び方法の概観

2.7.3.1.3.1　　試験デザイン

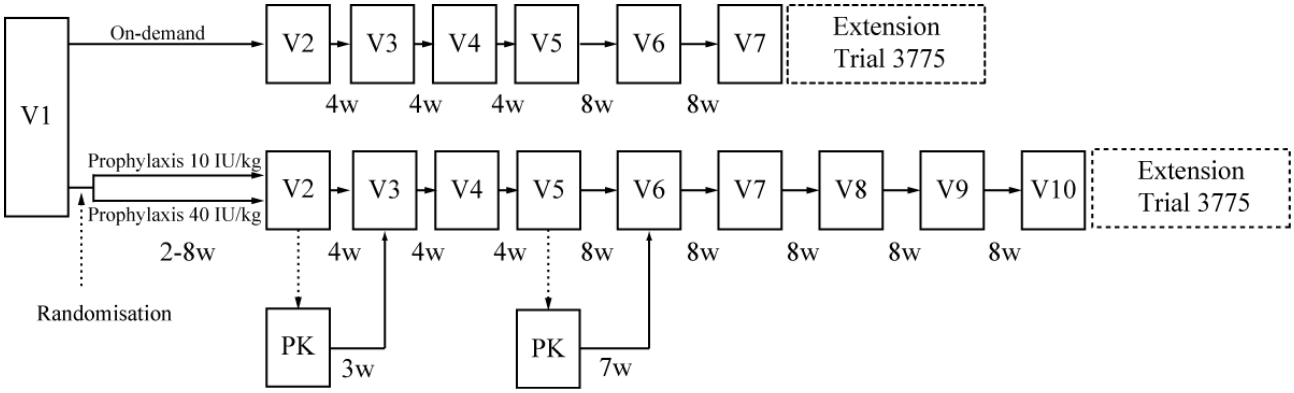
2.7.3.1.3.1.1　　3747 試験

本試験は多国籍、多施設共同、無作為化、単盲検試験であった。本試験の対象は、年齢 13～70 歳のインヒビターを保有していない血友病 B 男性患者であった。それまでに使用していた FIX 製剤に対する曝露日数（FIX 製剤を 1 回以上投与した日数）が 150 日以上ある患者を組み入れた。

試験には予防治療群 2 群（10 IU/kg 及び 40 IU/kg の週 1 回投与）及び出血時治療群 1 群が設けられた（図 2.7.3.1-2）。各患者の投与期間は、予防治療群で 52 週間、出血時治療群で 28 週間であった。予防治療群又は出血時治療群への割り付けは、患者及び治験責任医師が選択し、スクリーニング来院時（来院 1）で決定した。2 つの予防治療群への無作為割り付けは来院 2 で行った。予防治療群の各患者は試験期間中にノナコグ ベータ ペゴルへの曝露日数が 50 日に達するように計画された。

単回投与時及び定常状態での薬物動態は、予防治療群の患者の一部で評価した（詳細については Module 2.7.2.3.1 を参照）。試験実施医療機関への来院の合間には在宅投与期間があり、その期間中は自宅で週 1 回投与（予防治療群の患者の場合）及び出血時治療を行った。軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg の投与で治療した。試験期間中の小手術は可能であった。

予定完了例は、予防治療群では 50 例以上、出血時治療群では 10 例以上であった。



Abbreviations: PK = pharmacokinetics; v = visit; w = week.

図 2.7.3.1-2　　3747 試験のデザイン

試験デザインの詳細については治験総括報告書〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 9.1 及び 9.2〕を参照のこと。

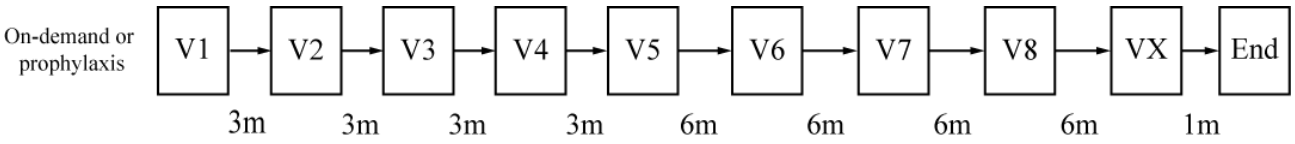
2.7.3.1.3.1.2　　3775 試験

本試験は、ノナコグ ベータ ペゴルによる出血エピソードの治療及び長期予防治療における安全性及び臨床的有効性の評価を目的とした非盲検、非無作為化、多国籍試験であった。3775 試験に組み入れられた患者は、3747 試験及び 3773 試験からリクルートされた。

試験参加時に患者と治験責任医師の合意により治療群を選択した。当初治療群はノナコグ ベータ ペゴル 10 IU/kg 又は 40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療群、もしくはノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg 投与による出血時治療群の 3 群であった。試験期間後半に治験実施計画書の改訂で 4 つ目の治療群（ノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の隔週投与による予防治療群）が追加され、短期間実施された。試験中の他の治療群への切り替えは可能であった。

試験期間中の小手術は可能であった。本臨床開発プログラムの患者を維持するため、3773 試験の終了後のみ、本試験における大手術を可能とした。本試験の来院スケジュールを図 2.7.3.1-3 に示す。

試験実施医療機関への来院の合間には在宅投与期間があり、その期間中は自宅で週 1 回投与（予防治療群の患者の場合）及び出血時治療を行った。軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg の投与で治療した。



Patients entered the trial from Trial 3747 or Trial 3773.
*When entering the trial, the patient and the investigator together agreed on a treatment arm (on-demand or prophylaxis). Switching to another treatment arm during the trial was allowed.
Abbreviations: m = month; v = visit; end = end of trial visit.

図 2.7.3.1-3　　3775 試験のデザイン

試験デザインの詳細については治験総括報告書〔3775 試験（M 5.3.5.2）Section 9.1 及び 9.2〕を参照のこと。

3775 試験は治験薬の供給不足により早期に終了した。詳細については治験総括報告書〔3775 試験（M 5.3.5.2）Section 9.1 及び Appendix 16.1.1, Protocol amendment no 17〕を参照のこと。

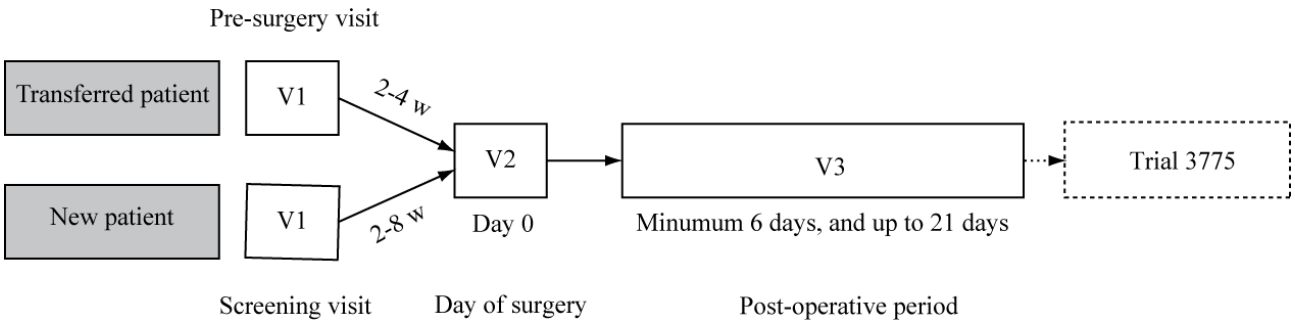
2.7.3.1.3.1.3　　3773 試験

本試験は、血友病 B 患者を対象とした、外科手術におけるノナコグ ベータ ペゴルの有効性及び安全性を評価する非盲検、多施設共同、非対照試験であった。患者は 3747 試験及び 3775 試験の参加者からリクルートしたほか、ノナコグ ベータ ペゴルによる治療歴のない新規の患者も参加可能であった。

3773 試験の完了後、参加患者に対し 3775 試験での予防治療又は出血時治療の継続を提案した。本試験の試験デザインを図 2.7.3.1-4 に示す。

患者の試験参加期間は計 3～12 週間と予測された。少なくとも手術後 3 日まで、又は入院している場合は毎日評価を行った。試験終了来院は手術後 6 日以降、かつ手術後 3 週以内に実施することとした。

大手術（定義については、3773 試験の治験実施計画書 5.1 項を参照のこと）における投与方法は、手術当日のノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の手術前単回投与、さらに手術後期間の 40 IU/kg の手術後投与であった。手術後期間の投与は FIX 活性の測定値又は予測値に基づいて治験責任医師の判断で行った。手術後 1～6 日の手術後期間は 40 IU/kg の 2 回投与による治療が推奨された。患者は手術後 3 週間まで本試験にとどまることができた。



Patients could be recruited from Trials 3747 and 3775 (transferred patients), and new patients not previously exposed to nonacog beta pegol could also be included into the trial (new patient). Patient could transfer to Trial 3775 after having completed the postoperative period
Abbreviations: V = visit; w = week.

図 2.7.3.1-4　　3773 試験のデザイン

試験デザインの詳細については治験総括報告書〔3773 試験（M 5.3.5.2）Section 9.1 及び 9.2〕を参照のこと。

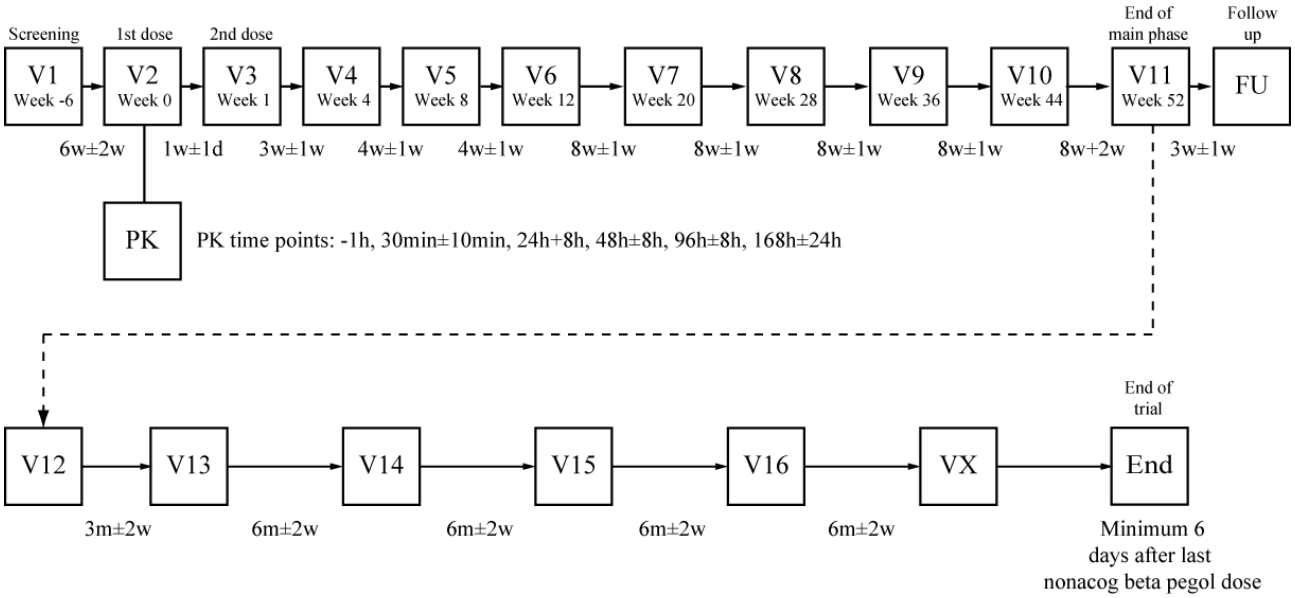
2.7.3.1.3.1.4　　3774 試験

本試験は、治療歴のある小児血友病 B 患者（0～12 歳）を対象としたノナコグ ベータ ペゴルによる予防治療及び出血エピソード治療の安全性、有効性及び薬物動態を評価する多施設共同、多国籍、非盲検、非対照、1 群の検証的試験であった。本試験には、52 週間の主要期間に続いて延長期間が設定された。試験デザインを図 2.7.3.1-5 に示す。

主要期間及び延長期間の両方において、ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療を行った。

試験実施医療機関への来院の合間には在宅投与期間があり、その期間中は自宅で週 1 回投与（予防治療群の患者の場合）及び出血時治療を行った。軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg の投与で治療した。試験期間中の小手術は可能であった。

本臨床概要の完成時点において、3774 試験の延長期間が進行中であった。本臨床概要の cut-off date（2016 年 1 月 1 日）は、3774 試験の延長期間の追加データを含めるために設定された。各患者の Cut-off date 前の最後の来院までのデータを含めた。



The trial consisted of a main phase (Visits 1–11) and an extension phase (Visits 12 until end-of-trial). The extension phase was ongoing at the time of completion of this document. A pharmacokinetic profile was obtained for all patients at Visit 2. After Visit 3, there were home treatment periods with dosing once weekly between the visits to the trial site. Patients who were withdrawn during the main phase, or patients not continuing in the extension phase, were scheduled for a follow-up visit (FU). This was the end of trial visit for these patients.
Abbreviations: d = days, w = weeks, m = months.

図 2.7.3.1-5　　3774 試験のデザイン

試験デザインの詳細については治験総括報告書〔3774 試験（M 5.3.5.2）Section 9.1 及び 9.2〕を参照のこと。本試験の延長期間に関する 2 つの重要な改訂により、大手術及び追加の評価来院が可能となった〔3774 試験-EXT（M 5.3.5.2）を参照〕。

2.7.3.1.3.2　有効性に関する試験の目的

2.7.3.1.3.2.1　3747 試験、3775 試験及び 3774 試験

3747 試験、3775 試験及び 3774 試験の主要目的はノナコグ ベータ ペゴルの免疫原性を評価することであった。詳細については臨床的安全性の概要（Module 2.7.4.2.1.5.1）を参照のこと。

3747 試験、3775 試験及び 3774 試験の有効性に関する副次的目的は共通しており、以下のとおりであった：

- 出血エピソード治療におけるノナコグ ベータ ペゴルの臨床的有効性を評価する。
- 長期予防治療におけるノナコグ ベータ ペゴルの臨床的有効性（予防治療期間中の出血エピソードの回数）を評価する。
- サロゲートマーカーである FIX 活性によりノナコグ ベータ ペゴルの有効性を評価する。
- 健康関連 QOL 及び疾患固有の QOL、ならびに患者の治療満足度を含む患者報告アウトカムを評価する。
- ノナコグ ベータ ペゴルによる治療の医療経済面への影響を評価する。

2.7.3.1.3.2.2　3773 試験

本試験の主要目的：

- 血友病 B 患者を対象として、手術中におけるノナコグ ベータ ペゴルの止血効果を評価する。

本試験の有効性に関する副次的目的：

- 手術後期間におけるノナコグ ベータ ペゴルの止血効果を評価する。

2.7.3.1.3.3　対照薬の選択

血友病患者に効果のない治療を行うことは非倫理的であると考えられるため、第 3 相試験ではプラセボ対照群を設けなかった。血友病 B は稀な疾患であり患者数が限られることから、一般的に実薬対照群を設けることは困難であると考えられている。FIX 製剤に適用される唯一のガイドラインである欧州医薬品庁（EMA）の FIX 製剤ガイドライン[1]では、プラセボ又は実薬対照との比較を要件としていない。これらを考慮して、第 3 相試験ではプラセボ及び実薬対照のいずれも設けなかった。

米国食品医薬品局（FDA）から、予防治療において認められた年換算の出血率の推定値と、出血時治療におけるヒストリカルコントロールの比較を要求された。文献のシステマティックレビューに基づいて、ヒストリカルコントロールとして年換算の出血率を 12 回／人・年と規定した〔3747 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.1.1, Protocol Appendix C〕。出血時治療から予防治療群に移行した患者における試験開始前の実際の出血率は、事前に規定した出血率と比較してやや高く、10 IU/kg 群の患者で 17.9 回／人・年、40 IU/kg 群の患者で 21.2 回／人・年であった（2.7.3.3.2.5.6 を参照）。

適切な薬物動態データは、新規 FIX 製剤の有効性に関する最も重要なサロゲートエンドポイントとみなされている[1]。第 3 相試験で得られたノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態データを Module 2.7.2.3.2 に示す。患者がそれまでに使用していた FIX 製剤とノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態特性の比較を Module 2.7.2.3.4 に示す。

2.7.3.1.3.4　　盲検化及び無作為化

3747 試験では、予防治療群を選択した患者は、10 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 1 回投与のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割り付けられた。本試験は単盲検であり、予防治療群の患者は自身が 10 IU/kg 又は 40 IU/kg のいずれに割り付けられたかを知らされなかった。割り付け情報は治験責任医師に対しても開示されなかったが、治験責任医師は試験中に FIX 活性レベルを測定する可能性があったため、治験責任医師は非盲検となった可能性があった。その場合であっても、治験責任医師は患者の FIX 活性レベル及び治験薬の用量を患者に開示することはできないこととした。本試験では、出血時治療群への患者の無作為化は行われなかった。

残りの 3 試験（3775 試験、3773 試験及び 3774 試験）はいずれも患者の無作為化を行わない非盲検試験であった。

2.7.3.1.3.5　　試験対象集団

医療記録に基づいて、FIX 活性 2%以下の治療歴のある血友病 B 男性患者を試験対象集団として選択した。

試験は世界各国で行われ、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、日本、マケドニア、マレーシア、オランダ、ルーマニア、ロシア、南アフリカ共和国、台湾、タイ、トルコ、英国及び米国の患者が組み入れられた。

2.7.3.1.3.5.1　　主要な選択基準

各試験における主要な選択基準を表 2.7.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.1-2　　主要な選択基準（3747 試験、3775 試験、3773 試験及び 3774 試験）

3747 試験
• 医療記録に基づく FIX 活性 2%以下の中等症型又は重症型の先天性血友病 B 男性患者 • 他の FIX 製剤に対する 150 曝露日数以上の投与歴がある • 年齢：13 歳～70 歳 • 現在出血時治療を受けており、過去 12 ヵ月間に 6 回以上又は過去 6 ヵ月間に 3 回以上の出血があった、もしくは現在予防治療中である
3775 試験
• 過去に 3747 試験又は 3773 試験に参加している
3773 試験
• 医療記録に基づく FIX 活性 2%以下の中等症型又は重症型の先天性血友病 B 男性患者 • 他の FIX 製剤に対する 150 曝露日数以上の投与歴がある • 年齢：13～70 歳 • 大手術が予定されている
3774 試験
• 医療記録に基づく FIX 活性 2%以下の中等症型又は重症型の先天性血友病 B 男性患者 • 他の FIX 製剤に対する 50 曝露日数以上の投与歴がある • 年齢：0 歳～12 歳 • 体重 10 kg 以上

選択基準の詳細及び根拠は、M 5.3.5.2 内の個々の治験総括報告書に記載している。

2.7.3.1.3.5.2　　主要な除外基準

主要な除外基準は全試験を通して共通であり、治験薬もしくは関連製剤に対する過敏症を有する又はその疑いがある患者、FIX インヒビターの既往又は現在 FIX インヒビター（0.6 BU 以上）を有する患者、HIV 陽性（ウイルス量が 400,000 コピー/mL 以上又は CD4 陽性リンパ球数が 200/μL 以下）の患者、血友病 B 以外の先天性又は後天性血液凝固障害を有する患者、動脈血栓性事象の既往を有する患者ならびに免疫抑制剤の投与を受けている又は化学療法を実施している患者が除外された。

除外基準の詳細及び根拠は M 5.3.5.2 内の個々の治験総括報告書に記載している。

2.7.3.1.3.5.3　　主要な中止基準

主要な中止基準は全試験を通して共通であり、FIX インヒビターが発生した場合、治験薬に対するアナフィラキシーが発現した場合、重大な血栓塞栓性事象が発現した場合ならびに患者が試験手順を遵守できない又は協力する意思がない場合、試験を打ち切ることとした。患者はいつでも試験への参加を中止することができた。

中止基準の詳細及び根拠は、M 5.3.5.2 内の個々の治験総括報告書に記載している。

2.7.3.1.3.6　　投与期間

3747 試験での投与期間は、予防治療群で 52 週（10 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 1 回投与）、出血時治療群で 28 週（出血治療に 40 IU/kg を投与）であった。

治験薬の供給不足により試験を早期に終了した 3775 試験では、患者あたりの投与期間の平均は 1.0 年であった〔3775 試験（M 5.3.5.2）EOT Table 14.2.49〕。

大手術における投与方法は、手術当日のノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の手術前単回投与、さらに手術後期間の 40 IU/kg の手術後投与であった。手術後期間の投与は FIX 活性の測定値又は予測値に基づいて治験責任医師の判断で行った。手術後 1～6 日の手術後期間は 40 IU/kg の 2 回投与による治療が推奨された。3774 試験の小児患者は、ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg の週 1 回投与による予防治療を最短で 12 ヵ月間（試験の主要期間）、最長で 42 ヵ月間〔延長期間の cut-off date（2016 年 1 月 1 日）前の最後の来院時まで〕受けた。

ノナコグ ベータ ペゴルに対する曝露の詳細については Module 2.7.4.1.2 を参照のこと。

2.7.3.1.3.7　　ノナコグ ベータ ペゴルの投与方法

全試験において、ノナコグ ベータ ペゴルはボーラス投与として静脈内（i.v.）に注射した。

2.7.3.1.3.7.1　　予防治療

青年及び成人に対する予防治療（3747 試験及び 3775 試験）では、10 IU/kg 又は 40 IU/kg のいずれかを週 1 回投与した。3775 試験では試験開始から約 9 ヵ月後に、3 つ目の予防治療群として 80 IU/kg の隔週投与群が追加されたが、期間が短かったため投与を受けた患者は 2 例にとどまった。2 例の投与期間はそれぞれ 2 ヵ月及び 3 ヵ月であった。3774 試験の小児患者に対する予防治療では、ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg を週 1 回投与した。

2.7.3.1.3.7.2　　出血治療

本臨床概要では治療を必要とした出血エピソード（以下、「出血」という）のみを取り扱う。これは治験総括報告書で用いられた評価方法と同じである。

出血は重症度に応じて分類された。合併症を伴わない関節出血、コンパートメント症候群を伴わない筋肉内出血、粘膜又は皮下の出血は軽度又は中等度の出血と分類された。すべての頭蓋内出血、後腹膜出血、腸腰筋及び頸部の出血は重度の出血と分類された。コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血及びヘモグロビン値の著しい減少（3 g/dL 超）を伴う出血も、重度の出血として報告された。

出血が認められた場合、いずれの出血も速やかに治療することとした。

軽度又は中等度の出血はノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg の投与で治療することとした。最初の投与で効果が認められなかった場合、2 回目以降の 40 IU/kg 投与を行う前に治験責任医師に連絡し、指示を受けることとした。

重度の出血は、自宅又は地域の救急処置室で速やかに 80 IU/kg の単回投与で治療し、その後、治験責任医師や血友病治療施設に連絡して追加の指示を受けることとした。全試験を通して重度の出血が 1 件報告された。詳細は 2.7.3.3.2.1 を参照のこと。

2.7.3.1.3.7.3　出血時治療

出血時治療では、2.7.3.1.3.7.2 に記述されている出血のみが治療の対象となった。

2.7.3.1.3.7.4　手術期治療

大手術

大手術は主に 3773 試験（手術試験）において行われた。3773 試験が完了した後は、3775 試験においても大手術が可能とされた。大手術における投与方法は、手術当日のノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の手術前単回投与、さらに手術後期間の 40 IU/kg の手術後投与であった。手術後期間の投与は FIX 活性の測定値又は予測値に基づいて治験責任医師の判断で行った。手術後 1～6 日の手術後期間は 40 IU/kg の 2 回投与による治療が推奨された。

小手術

3747 試験、3775 試験、3774 試験では小手術の実施が可能であった。手術期の出血を防ぐために、小手術の前にノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg の投与が推奨された。

2.7.3.1.3.8　統計解析

2.7.3.1.3.8.1　一般的考察

統計解析は ICH E9 ガイドライン[2]に従って実施した。

統計解析は利用可能な全データに基づいている。中止患者については中止日までのデータが含まれている。

カテゴリデータは頻度分布表により要約し、連続データは平均値、標準偏差（SD）、ならびに最小値及び最大値で要約した。また、止血効果及び年換算の出血率については信頼区間を算出した。

出血の分類について、複数部位に同時に出血があった場合及び再出血の場合、いずれも重複なく 1 回の出血として数えられていることに注意が必要である。

複数の試験からのデータの併合

ノナコグ ベータ ペゴルの出血治療において、止血効果に関して試験間、治療法間又は年齢グループ間で明らかな差は認められなかった。臨床開発プログラムの全試験において、出血コントロールには同一治療（軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg）を行った。したがって、止血効果については全試験の全治療法から得られたすべての出血に対する止血効果を併合して提示する。

他のすべての有効性エンドポイントは、治療法別又は年齢グループ別のいずれかで示した。治療法別の提示では、予防治療、出血時治療又は手術時に分類した。年齢グループ別の提示では、年少児（0～6 歳）、年長児（7～12 歳）、青年（13～17 歳）及び成人（18～70 歳）に分類した。この年齢は、臨床開発プログラムで最初に参加した試験の初回来院時の年齢と定義した。

併合した有効性データに対しては正式な仮説検定は実施しなかった。仮説検定はそれぞれの試験でのみ行った。詳細については 2.7.3.1.3.8.4 及び 2.7.3.1.3.8.5、ならびに M 5.3.5.2 の個々の治験総括報告書を参照のこと。

3774 試験の延長期間（進行中）からの追加データの組み入れ

本臨床概要の完成時点において、3774 試験の延長期間は進行中であった。Cut-off date（2016 年 1 月 1 日）は、3774 試験の延長期間から追加データを含めるために設定された。Cut-off date より前の各患者の最後の来院までのデータを含めた。

2.7.3.1.3.8.2　症例数の設定

3747 試験では、インヒビターの発生について十分な安全性が結論付けられ、検証的有効性エンドポイントの評価に対して十分な検出力を得られるように症例数を設計した（検証的有効性エンドポイントの説明については 2.7.3.1.3.8.5 を参照）。その他の試験では症例数の算出は行われていない。

3773 試験及び 3774 試験では、遺伝子組換え及びヒト血漿由来の第 IX 因子製剤の臨床試験に関する EMA ガイドライン[1]の推奨に基づいて症例数を設定した。

3775 試験では、3747 試験及び 3773 試験から当該試験に継続参加することを決定した患者数に基づいて症例数が決定された。

2.7.3.1.3.8.3　解析対象集団の定義

ICH E9 ガイドライン[2]に定義されているように、すべての主要な定義及び統計解析は最大の解析対象集団（FAS）に基づいて行った。本臨床概要に含まれる全 4 試験の FAS は、ノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた全患者で構成された。

2.7.3.1.3.8.4　プライマリーエンドポイント

3747 試験、3775 試験及び 3774 試験

3747 試験、3775 試験及び 3774 試験におけるプライマリーエンドポイントは、FIX インヒビターの発生率であった。インヒビターは力価 0.6 BU 以上と定義した。

3747 試験では、インヒビターの発生率（実測値）が 2%以下で、片側 97.5%信頼区間の上限が 10.7%（50 例中 1 例でインヒビターが認められた場合の 97.5%信頼区間の上限に相当）以下であった場合に、インヒビターの発生率について十分な安全性が示されたと結論付けることとしていた。

3775 試験では、FIX インヒビターの発生を要約し、一覧を作成した。

3774 試験では、インヒビターの発生率（実測値）が 5%（最大でも 1 例でインヒビターが認められた場合に相当）以下であった場合に、インヒビターの発生率について十分な安全性が示されたと結論付けると規定していた。

3773 試験

3773 試験におけるプライマリーエンドポイントは、4 段階の評価基準で評価した手術中の止血効果であった。手術中の止血効果の臨床評価は、事前に定義された外科的処置に関する 4 段階の評価基準に従って外科医、麻酔専門医及び／又は治験責任医師が手術終了（最後の 1 針）直後に評価した：

- 著効：この種の処置での期待を上回る。
- 有効：この種の処置での期待どおり。
- やや有効：この種の処置で最適なレベルではないが、投与方法を変更しなくても止血効果を維持できる。
- 効果不十分：適切な投与にもかかわらず、不十分な止血効果による出血があった。投与方法の変更が必要。

止血効果が「著効」及び「有効」の場合は「成功」とみなし、「やや有効」及び「効果不十分」の場合は「無効」とみなした。成功率（実測値）は、止血効果が「著効」又は「有効」であった手術の割合として計算した。

プライマリーエンドポイントの統計解析の詳細については M 5.3.5.2 の個々の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.1.3.8.5　有効性に関するセカンダリーエンドポイント

出血治療におけるノナコグ ベータ ペゴルの止血効果

出血治療におけるノナコグ ベータ ペゴルの止血効果は、事前に定義された 4 段階の評価基準に従って患者が評価した：

- 著効：1 回の投与後 8 時間以内の急速な疼痛の緩和、及び／又は客観的な出血徴候の明確な改善

- 有効：1 回の投与後 8 時間以内の明らかな疼痛の緩和、及び／又は出血徴候の改善
- やや有効：初回投与後 8 時間以内に有益な効果が得られると考えられるか、又はわずかに効果が得られる。しかし、8 時間以内に複数回の投与が必要
- 効果不十分：2 回の投与後 8 時間以内に改善が認められない又は症状の悪化

止血効果が「著効」及び「有効」の場合は「成功」とみなし、「やや有効」及び「効果不十分」の場合は「無効」とみなした。

成功率（実測値）は、止血効果が「著効」又は「有効」であった出血の割合として計算した。

成功率の推定値は、年齢グループを固定効果として含み、患者内の繰り返し測定を考慮したロジスティック回帰分析を用いて算出した。患者内の繰り返し測定について exchangeable な相関を仮定した。すべての年齢グループを併合した場合、モデルには試験が固定効果として含まれた。〔3747 試験の治験総括報告書の完成後、患者内の繰り返し測定における相関についての仮定の変更を行った。したがって、本臨床概要における解析も、治験総括報告書で行った解析と比較して、患者における繰り返し測定を考慮したものとなっている。これは独立作業相関行列の代わりに、exchangeable な作業相関行列を使用したことによるものであり、それらは異なる仮定がなされている。その結果、本臨床概要では 3747 試験の成功率の推定値が 92.4%から 92.2%に変更となった。独立作業相関行列の代わりに、exchangeable な作業相関行列を用いて解析を再実行するという決定は、相関行列の適用に関して異なる解釈が可能な「被験者内の相関を考慮するために repeated ステートメントを適用する」という治験実施計画書の記述を再評価した後になされた。〕

3747 試験において、階層的検定が行われた 2 つの有効性に関する検証的セカンダリーエンドポイントの 1 つ目は、出血治療におけるノナコグ ベータ ペゴルの止血効果であった。False significance を防ぐため、このエンドポイントは、プライマリーエンドポイント（インヒビターの発生率、2.7.3.1.3.8.4 を参照）の解析により仮説が検証された場合、すなわち二項分布に対する精密計算に基づく片側 97.5%信頼区間の上限が 10.7%以下の場合にのみ、検証的セカンダリーエンドポイントとして検定されることとした。ロジスティック回帰分析を用いて解析した止血効果に基づく有効性は、成功率の 95%信頼区間の下限が 65%超であった場合に結論付けられることとした。

3747 試験では、止血効果の評価のために 2 つの感度分析を追加で規定した。止血効果の評価が得られなかった出血について、止血効果を「無効」として取り扱う感度分析を追加した。次に、出血治療のための初回投与から 8 時間以内に追加投与した回数に基づいて、（4 段階の評価基準で報告された効果とは関係なく）2 値の応答（「成功」及び「無効」）に対する解析を導入した：追加投与がなかった場合を「成功」とみなし、1 回以上の追加投与は「無効」とみなした。

出血 1 回あたりに必要としたノナコグ ベータ ペゴルの投与回数

出血のコントロールに要したノナコグ ベータ ペゴルの投与回数を要約した。

ノナコグ ベータ ペゴルの投与量

予防治療及び出血治療で使用されたノナコグ ベータ ペゴルの年間投与量（IU/kg）、予防治療のための平均投与量（IU/kg）、ならびに出血コントロールに使用された平均投与量（出血 1 回あたりの IU/kg）を要約した。

予防治療における年換算の出血率の推定値

年換算の出血率は、年齢グループを固定効果として含み、過分散を考慮し、投与期間をオフセットとする Poisson 回帰モデルを用いて推定した。年換算の出血率の推定値は 95%信頼区間と併せて提示した。

負の二項分布モデルに基づいた年換算の出血率の推定値は、投与期間をオフセットとして用い、年齢グループを固定効果として含む負の二項分布モデルに基づいて算出した。この感度解析は、異なるモデルの仮定に対する年換算の出血率の推定値の安定性を確認するために行った。

3747 試験では、予防治療を 1 ヵ月以上受けて中止した患者に対して補完を行う 2 つの感度分析を実施した。1 つ目の感度分析では、中止患者に対して Last Observation Carried Forward（LOCF）アプローチを用いた。2 つ目の感度分析では、試験中に出血がみられなかった中止患者に対してはデータ補完として年換算の出血率 12 回／人・年を使用し、試験期間中に 1 回以上の出血があった中止患者に対しては LOCF アプローチを使用した。どちらの感度分析の結果も主要解析で得られた結果と一致していた〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.2.2〕。

3747 試験において、階層的検定が行われた 2 つの有効性に関する検証的セカンダリーエンドポイントの 2 つ目は、予防治療における年換算の出血率の推定値であった。False significance を防ぐため、このエンドポイントは、プライマリーエンドポイント（インヒビターの発生率、2.7.3.1.3.8.4 を参照）及び 1 つ目の有効性に関する検証的セカンダリーエンドポイント（出血治療におけるノナコグ ベータ ペゴルの止血効果、本項を参照）の解析により仮説が検証された場合にのみ、検証的セカンダリーエンドポイントとして解析されることとした。まず初めに、文献のシステマティックレビューに基づいて出血時治療における年換算の出血率を 12 回／人・年と事前に規定した〔詳細は、Trial 3747 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.1.1, Protocol Appendix C を参照〕。予防効果については、初めに 40 IU/kg、次に 10 IU/kg の週 1 回投与による予防治療における出血率が 4.8 回／人・年（出血時治療における年換算の出血率 12 回／人・年の 60%の減少に相当）を有意に下回ったかどうかを検定することによって検討した。出血率が 4.8 回／人・年を有意に下回った場合、十分な予防効果が得られたとすることとした。これらの解析に基づいて、以下のように推奨用量を決定することとした。

- 10 IU/kg で十分な予防効果が得られ、40 IU/kg で 10 IU/kg より良好な効果が得られない場合、推奨用量は 10 IU/kg とするべきである。
- 10 IU/kg で十分な予防効果が得られるが、40 IU/kg で 10 IU/kg より良好な効果が得られる場合、推奨用量は 40 IU/kg とするべきである。

- 10 IU/kg では十分な効果が得られないが 40 IU/kg で得られる場合、推奨用量は 40 IU/kg とするべきである。

3747 試験では、10 IU/kg 及び 40 IU/kg の予防治療群における年換算の出血率の推定値を比較する事後的な解析を行った。解析では、試験開始前の治療を考慮し、ベースライン時に報告された出血率（ヒストリカルデータ）による調整を行った。

定常状態での FIX トラフ値

3747 試験及び 3774 試験では、定常状態での FIX トラフ値を年齢グループ別に解析した。最終投与後 5～10 日及び最後の出血後 14 日以降に得られた測定値を、定常状態での FIX トラフ値の解析対象とした。3747 試験及び 3774 試験では、定常状態での平均 FIX トラフ値が 0.01 IU/mL より有意に高いかどうかについて統計解析を行った。血漿中 FIX 活性を対数変換し、投与量を因子、患者を変量効果（患者 1 例につき最高 9 回までの測定値）とした混合モデルを使用した。平均 FIX トラフ値の推定値は元のスケールに逆変換し、その 95%信頼区間及び 0.01 IU/mL レベルとの比較における p 値を提示した。

患者報告アウトカム

患者報告アウトカム（PRO）データに対する統計解析の詳細は、別途作成した報告書に記載している〔Patient reported outcomes（M 5.3.5.3）〕。

2.7.3.1.3.8.6　探索的解析

3747 試験では、ベースライン時に 1 つ以上の標的関節を有する 10 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 1 回投与による予防治療群（以下、「週 1 回予防治療群」）の患者からなる 2 つのサブグループを設定した。本試験の治験実施計画書によると、標的関節とは試験開始前の 6 ヵ月間（試験の直前 6 ヵ月間に限らない）に 3 回以上の出血があった関節と定義された。3747 試験のベースライン時点で特定された標的関節を有する患者の数、標的関節の数及び位置、ならびに 3747 試験開始前の標的関節出血の回数に関する情報を記述し、要約した。

最新の国際血栓止血学会（ISTH）の定義[3]によると、標的関節とは 6 ヵ月間に 3 回以上の自然出血がある関節と定義されている。連続した 12 ヵ月間の出血が 2 回以内であった場合には、標的関節とはみなされなくなる。試験直前の 12 ヵ月間に報告されたすべての出血は自然出血と仮定した。この定義を適用して、40 IU/kg 群の 1 例の 1 標的関節がベースライン時における標的関節数から除外されたが、これは試験直前の 12 ヵ月間にこの標的関節で報告された出血が 2 回以下で、この患者の試験参加時にはこの関節を標的関節とはみなさなかったためである。3 標的関節を有する 40 IU/kg 群の 1 例が、試験期間の不足（29 日間）を理由にこの解析から除外された。ISTH の定義に従って解析に含めた患者及び標的関節の数については 2.7.3.3.3.3 を参照のこと。

3747 試験では 10 IU/kg 及び 40 IU/kg 予防治療群を対象に、標的関節に出血がみられた患者の数、ならびに試験中に出血した標的関節の数（ISTH の定義）について、2 つの予防治療群の間に差がないとする帰無仮説を有意水準 5%（両側）で Fisher exact 検定により比較した。

患者報告アウトカムについては、EQ-5D VAS スコア及び Haem-A-QoL スコアのベースラインから試験終了までの変化量を、ノンパラメトリックな Wilcoxon 符号付き順位検定で解析した。10 IU/kg 及び 40 IU/kg 週 1 回予防治療群における EQ-5D VAS スコア及び Haem-A-QoL スコアのベースライン時からの変化量の比較は、ノンパラメトリックな Mann-Whitney 検定を用いて解析した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 3747 試験

血友病 B 患者を対象とした、出血エピソードの治療及び予防に用いるノナコグ ベータ ペゴルの安全性、有効性及び薬物動態の評価：多施設共同、単盲検試験

目的：

主要目的：ノナコグ ベータ ペゴルの免疫原性を評価する。

副次的目的：以下の点におけるノナコグ ベータ ペゴルの臨床的有効性を評価する：出血エピソードの治療における止血効果、長期間の出血予防治療、FIX 活性、全般的安全性、患者報告アウトカム、薬物動態特性及び医療経済面への影響。

対象及び方法：

患者：患者集団は重症型又は中等症型の血友病 B（医療記録に基づく FIX 活性 2%以下）男性患者 74 例であった。18 例が青年（13～17 歳）、56 例が成人（18～70 歳）であった。74 例の平均年齢は 31.4 歳（範囲：13～65 歳）、平均体重は 73.7 kg（36.0～108.1 kg）、平均 BMI は 24.7（16.7～34.7）であった。患者の大部分は白人（65%）であり、次に多かったのはアジア人（22%）であった。21 例（28%）が米国、9 例（12%）が英国、8 例（11%）が日本、残りの 36 例（49%）が他の 10 ヵ国からの参加であった。試験参加前に 35 例（47%）が出血時治療、39 例（53%）が予防治療を行っていた。74 例中 67 例（91%）（青年 17 例及び成人 50 例）が試験を完了した。

有効性の結果：

出血治療の止血効果：出血治療の全体での成功率は 92.2%（95%信頼区間［86.9; 95.4］）であり、95%信頼区間の下限は 65%超であったことから、ノナコグ ベータ ペゴルの止血効果が統計的に検証された〔この推定値は治験総括報告書の完成後に変更されており、現在は患者内の繰り返し測定に対して exchangeable な相関を仮定している。解析の詳細については 2.7.3.1.3.8.5、解析結果については付録 I、表 2.7.3.6-45 を参照〕。

年換算の出血率：ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg 週 1 回投与による予防効果は統計的に検証された（年換算の出血率の推定値：2.51 回／人・年、95%信頼区間［1.42 ; 4.43］）。一方、10 IU/kg 週 1 回投与では予防効果が統計的に検証されなかった（年換算の出血率の推定値：4.56 回／人・年、95%信頼区間［3.01 ; 6.90］）。40 IU/kg 群及び 10 IU/kg 群の年換算の出血率の中央値はそれぞれ 1.04 回／人・年（四分位範囲［0.00; 4.00］）及び 2.93 回／人・年（四分位範囲［0.99; 6.02］）であった。

定常状態での FIX トラフ値：ノナコグ ベータ ペゴル週 1 回投与による予防治療では、定常状態での FIX トラフ値が 0.01 IU/mL を有意に超えるレベルで維持され（p <0.001）、試験中の平均 FIX トラフ値

の推定値は 10 IU/kg 群で 0.085 IU/mL（95%信頼区間［0.077; 0.093］）、40 IU/kg 群で 0.273 IU/mL（95%信頼区間［0.248; 0.300］）であった。

出血治療に要した投与回数：ノナコグ ベータ ペゴルの 1 回の投与でコントロールされた出血の割合は、全出血の 87.0%、10 IU/kg 群では出血の 84.1%、40 IU/kg 群では出血の 98.6%、出血時治療群では出血の 83.9%であった。

出血治療に使用した投与量：出血治療に使用した平均投与量は 10 IU/kg 群で 57.5 IU/kg、40 IU/kg 群で 46.2 IU/kg、出血時治療群で 54.7 IU/kg であった。3 治療群すべての出血治療に使用した投与量の中央値は 42 IU/kg/回であった。

出血の詳細：予防治療群の計 202 回の出血のうち、132 回（65.3%）が 10 IU/kg 群、70 回（34.7%）が 40 IU/kg 群であった。大部分が自然出血（61.9%）であり、関節内（80.1%）であった。大多数（99.5%）の出血は軽度又は中等度であった。

標的関節出血（治験実施計画書の定義による）：ベースライン時に標的関節を有していた 10 IU/kg 群の 13 例中 1 例（7.7%）では試験期間中に標的関節出血は認められなかった。残り 12 例では試験期間中に計 49 回の標的関節出血が認められた。ベースライン時に標的関節を有していた 40 IU/kg 群の 15 例中 10 例（66.7%）では試験期間中に標的関節出血は認められなかった。残り 5 例では試験期間中に計 19 回の標的関節出血が認められた。

単回投与の薬物動態の結果：$t_{1/2}$ は 10 IU/kg 群で 93 時間、40 IU/kg 群で 85 時間であった。時間 0 から投与後 168 時間までの曲線下面積は 10 IU/kg 群で 23.6 IU×h/mL、40 IU/kg 群で 86.9 IU×h/mL、回収率（incremental recovery）は 10 IU/kg 群で 0.02 (IU/mL)/(IU/kg)、40 IU/kg 群で 0.02 (IU/mL)/(IU/kg)、クリアランスは 10 IU/kg 群で 0.39 mL/h/kg 及び 40 IU/kg 群で 0.43 mL/h/kg であった。

定常状態での薬物動態の結果：$t_{1/2}$ は 10 IU/kg 群で 107 時間、40 IU/kg 群で 111 時間であった。時間 0 から投与後 168 時間までの曲線下面積は 10 IU/kg 群で 24.2 IU×h/mL、40 IU/kg 群で 92.1 IU×h/mL、回収率は 10 IU/kg 群で 0.03 (IU/mL)/(IU/kg)、40 IU/kg 群で 0.02 (IU/mL)/(IU/kg)、クリアランスは 10 IU/kg 群で 0.36 mL/h/kg 及び 40 IU/kg 群で 0.42 mL/h/kg であった。

安全性の結果：

本試験では予測されない安全性の問題は認められなかった。インヒビターは検出されず、インヒビターの発生率 0 に対する片側 97.5%信頼区間の上限は 6%であり、プライマリーエンドポイントに対して設定した基準を満たした。

結論：

ノナコグ ベータ ペゴルは出血の治療及び予防に有効であった。本試験において予測されない安全性の問題は認められなかった。

詳細は、3747 試験の治験総括報告書（M 5.3.5.2）を参照のこと。

2.7.3.2.2　　3775 試験

血友病 B 患者を対象とした長期投与後のノナコグ ベータ ペゴルの安全性及び有効性の評価

目的：

主要目的：ノナコグ ベータ ペゴルの免疫原性を評価する。

副次的目的：以下の点におけるノナコグ ベータ ペゴルの臨床的有効性を評価する：出血エピソードの治療における止血効果、長期間の出血予防治療、FIX 活性、全般的安全性、患者報告アウトカム及び医療経済面への影響。

対象及び方法：

患者：計 71 例の患者が組み入れられ、試験期間中に投与を受けた。15 例が青年（13～17 歳）で、56 例が成人（18～70 歳）であった。全患者が 3747 試験又は 3773 試験のいずれかからリクルートされた。71 例中 65 例（92%）（青年 14 例及び成人 51 例）が試験を完了した。

有効性の結果：

出血治療の止血効果：ノナコグ ベータ ペゴルの出血治療の全体での成功率は 94.6%（出血 205 回）であった。成功率は治療群間で同程度であった。

年換算の出血率：予防治療群では 67 例中 44 例（66.7%）で計 134 回の出血が報告された。治療群の切り替えが可能であったため、3 ヵ月以上同じ治療群に属していた患者の出血を年換算の出血率の計算に使用したところ、予防治療群の患者 43 例の出血 125 回が対象となった。年換算の出血率の推定値は 1.84 回／人・年（95%信頼区間［1.33 ; 2.56］）、年換算の出血率の中央値は 1.05 回／人・年（四分位範囲［0.00; 2.20］）であった。

定常状態での FIX トラフ値：ノナコグ ベータ ペゴルによる週 1 回投与による予防治療では、試験期間中の平均 FIX トラフ値の推定値は 10 IU/kg 群で 0.098 IU/mL（95%信頼区間［0.080; 0.119］）、40 IU/kg 群で 0.213 IU/mL（95%信頼区間［0.189; 0.241］）であった。

出血治療に要した投与回数：試験期間中の計 207 回の出血のうち 87.9%はノナコグ ベータ ペゴルの 1 回の投与、9.2%は 2 回の投与、残る 2.9%は 3～4 回の投与でコントロールされた。

出血治療に使用した投与量：出血 1 回あたりに使用したノナコグ ベータ ペゴルの投与量の中央値は 42.3 IU/kg/回であった。

安全性の結果：

本試験では予測されない安全性の問題やインヒビターの発生は認められなかった。

結論：

ノナコグ ベータ ペゴルは出血の治療及び予防に有効であった。本試験において予測されない安全性の問題は認められなかった。

詳細は、3775 試験の治験総括報告書（M 5.3.5.2）を参照のこと。

2.7.3.2.3　3773 試験

血友病 B 患者を対象とした、ノナコグ ベータ ペゴルの手術期における有効性及び安全性の評価：非盲検、多施設共同、非対照試験

目的：

主要目的：血友病 B 患者を対象として、手術中におけるノナコグ ベータ ペゴルの止血効果を評価する。

副次的目的：手術中及び手術後期間中の出血抑制ならびに出血の治療におけるノナコグ ベータ ペゴルの免疫原性を含めた全般的安全性を評価する。

対象及び方法：

患者：13 例が試験に参加した。このうち 6 例は新規患者で、2 例は 3747 試験から、5 例は 3775 試験からリクルートされた。試験を中止した患者はいなかった。

有効性の結果：

手術中の止血効果：手術中におけるノナコグ ベータ ペゴルの止血効果について、試験期間中の 13 手術における成功率は 100%であった。

手術前投与量の効果：ノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の手術前投与は有効であった。手術当日に追加投与が必要となった患者はいなかった。

手術後投与の必要性：13 例中 12 例が手術後 1～6 日にノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた。平均投与回数は 2.2 回（中央値：2.0 回、範囲：1～4 回）、平均投与量は 41.1 IU/kg（範囲：20.0～42.4 IU/kg）であった。投与量が 20.0 IU/kg であった投与が 1 回あり、その他の投与は名目上 40 IU/kg（範囲：41.0～42.4 IU/kg）であった。手術後 7～13 日において 3 例は試験を完了した。1 例は手術後期間中に追加投与を受けなかった。残り 9 例の平均投与回数は 1.7 回（中央値：2.0 回、範囲：1～3 回）、平均投与量は 41.9 IU/kg（範囲：41.2～42.4 IU/kg）であった。

輸血：2 例（15.4%）が輸血を受けた。

手術前の血液検査値：手術前の平均ヘモグロビン値は 8.98 mmol/L（範囲：7.76～9.93 mmol/L）、手術後 1 時間の平均ヘモグロビン値は 8.37 mmol/L（範囲：7.08～9.43mmol/L）、手術後 24 時間での平均ヘモグロビン値は 7.99 mmol/L（範囲：5.77～9.50 mmol/L）であった。

手術後のドレナージ量：7 例（53.8%）の手術後のドレナージ量の平均（SD）及び中央値はそれぞれ 593.9（913.7）mL 及び 80.0 mL（範囲：0～2500 mL）であった。
創部血腫：3 例（23.1%）で創部血腫の形成を認めた。血腫のいずれも摘出を必要としなかった。
出血治療：手術後期間に 3 回の出血が発生し、このうち 2 回は解剖学的に手術部位からのもので、1 回は外傷性と記録された。3 回の出血における成功率（実測値）は 100%であった。

安全性の結果

本試験では予測されない安全性の問題やインヒビターの発生は認められなかった。

結論：

ノナコグ ベータ ペゴルは手術中及び手術後の止血に有効であった。本試験において予測されない安全性の問題は認められなかった。

詳細は、3773 試験の治験総括報告書（M 5.3.5.2）を参照のこと。

2.7.3.2.4 3774 試験

治療歴のある小児血友病 B 患者を対象としたノナコグ ベータ ペゴルの安全性、有効性及び薬物動態の評価 – 主要期間

目的：

主要目的：ノナコグ ベータ ペゴルの免疫原性を評価する。
副次的目的：以下の点におけるノナコグ ベータ ペゴルの免疫原性以外の安全性及び有効性を評価する：ノナコグ ベータ ペゴル投与後の長期予防治療、破綻出血エピソードの治療、FIX 活性、薬物動態特性、患者報告アウトカム及び医療経済面への影響。

対象及び方法

患者：患者集団は重症型の血友病 B 男性患者 25 例であった。12 例が年齢グループ 0～6 歳（年齢中央値：3.0 歳）、13 例が年齢グループ 7～12 歳（年齢中央値：10.0 歳）であった。全患者の平均体重はベースライン時で 27.5 kg（範囲は年齢グループ 0～6 歳で 10.6～25.2 kg、年齢グループ 7～12 歳で 21.0～60.0 kg）、平均 BMI は 17.7 であった。13 例（52%）は白人、8 例（32%）はアジア人、1 例（4%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人、3 例（12%）は「その他」の人種であった。9 例（36%）が米国、4 例（16%）がカナダ、3 例（12%）が英国、3 例（12%）が日本であり、残りの 6 例（24%）は他の 4 ヵ国からの参加であった。試験に参加して投与を受けた 25 例中 24 例（96%）（年齢グループ 0～6 歳の 11 例及び年齢グループ 7～12 歳の 13 例）が試験の主要期間を完了した。

有効性の結果：

予防治療中の治療を要する出血の回数：15 例（60.0%）で計 42 回の出血が試験期間中に治療された。いずれの出血も軽度又は中等度に分類され、出血の大部分は外傷性出血であった（42 回中 26 回、62%）（付録 I、表 2.7.3.6-90）〔3774 試験主要期間の治験総括報告書の完成後に、1 回の出血が治験責任医師により自然出血から外傷性出血へと再分類された。付録 I、表 2.7.3.6-89 及び 3774 試験（M 5.3.5.2）、EOT Tables 14.2.10 及び 14.2.11〕。出血の頻度が最も高かった部位は関節であり、15 回（35.7%）に上った。

年換算の出血率：年換算の出血率の推定値及び中央値はそれぞれ 1.44 回／人・年及び 1.00 回／人・年であった。試験開始前に予防治療を行っていた患者（N＝22）の試験期間中での年換算の出血率の推定値は 1.38 回／人・年、試験開始前の年換算の出血率（ヒストリカルデータ）は 2.51 回／人・年であった。試験開始前に出血時治療を行っていた患者（N＝3）の試験期間中での年換算の出血率の推定値は 1.89 回／人・年であったのに対し、試験開始前の年換算の出血率（ヒストリカルデータ）は 10.3 回／人・年であった。

出血治療の止血効果：出血治療の全体での成功率は 92.9%であった。計 42 回の出血のうち、36 回（85.7%）はノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg の 1 回の投与で、41 回（97.6%）は 1～2 回の投与でコントロールされた。出血治療に使用した投与量の平均値及び中央値は、0～6 歳の小児で 59.7 IU/kg 及び 42.8 IU/kg、7～12 歳の小児で 47.5 IU/kg 及び 43.2 IU/kg であった。

薬物動態特性：ノナコグ ベータ ペゴルの単回投与の投与後 30 分の FIX 活性は、年齢グループ 0～6 歳で 0.543 IU/mL、年齢グループ 7～12 歳で 0.596 IU/mL であった。クリアランスは年齢グループ 0～6 歳で 0.758 mL/h/kg、年齢グループ 7～12 歳で 0.650 mL/h/kg であり、回収率は年齢グループ 0～6 歳及び 7～12 歳でそれぞれ 0.015 (IU/mL)/(IU/kg)及び 0.016 (IU/mL)/(IU/kg)であった。終末相の半減期は全患者集団で 73.0 時間、年齢グループ 0～6 歳で 69.6 時間、年齢グループ 7～12 歳で 76.3 時間であった。

FIX トラフ値：ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg の初回投与（単回投与）後の FIX トラフ値は、年齢グループ 0～6 歳で 0.084 IU/mL、年齢グループ 7～12 歳で 0.109 IU/mL であった。定常状態での平均 FIX トラフ値の推定値は、年齢グループ 0～6 歳で 0.153 IU/mL（95%信頼区間［0.127 ; 0.186］）、年齢グループ 7～12 歳で 0.187 IU/mL（95%信頼区間［0.156 ; 0.224］）、0～12 歳の全患者で 0.170 IU/mL（95%信頼区間［0.149 ; 0.195］）であった（付録 I、表 2.7.3.6-93）。

安全性の結果：

本試験では、予測されない安全性の問題やインヒビターの発生は認められなかった。

結論：

ノナコグ ベータ ペゴルは治療歴のある小児において出血の治療と予防に有効であった。本試験において予測されない安全性の問題は認められなかった。

詳細は、3774 試験の治験総括報告書（M 5.3.5.2）を参照のこと。

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

2.7.3.3.1.1 患者の内訳

5 つの完了した臨床試験において、計 115 例の治療歴のある血友病 B 患者がノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた（付録 I、表 2.7.3.6-1）。115 例のうち 105 例が、有効性について検討した 4 つの第 3 相試験（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）のうち 1 つ以上に参加した。これらの患者が有効性評価の総患者集団を構成している。本臨床概要では、第 1 相試験（3639 試験）のみに参加した 10 例における検討を行わない。

臨床的有効性を検討した 4 つの完了した試験〔3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕は図 2.7.3.1-1 のグレー部分に示されている。この図は試験における患者の流れも示している。これらの 4 つの完了した試験については、最後に完了する予定の小児試験（3774 試験）で全例が主要期間を完了した日である 2014 年 4 月 7 日までに得られたデータが含まれている。3774 試験の延長期間は本臨床概要の完成時点で進行中であった。Cut-off date（2016 年 1 月 1 日）は 3774 試験の延長期間からの追加データを含めるために設定された。

有効性を検討した 4 試験における患者の年齢グループ別の内訳（2014 年 4 月 7 日時点）を表 2.7.3.3-1 にまとめた。計 105 例（100.0%）が 4 試験のうち 1 つ以上に参加してノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた。このうち 16 例（15.2%）がノナコグ ベータ ペゴルへの曝露後に試験を中止した。16 例のうち 2 例は 3747 試験を中止して 3773 試験で大手術を受け、その後 3775 試験に参加して試験を完了した。したがって、曝露患者 105 例中 91 例（86.7%）が 1 つ以上の試験を完了し、14 例（13.3%）が試験を完了しなかったことになる。

2014 年 4 月 7 日までに試験を完了せず中止した患者 14 例（13.3%）について、以下に説明する（付録 I、表 2.7.3.6-88）：

臨床開発プログラムで死亡 1 件が報告された（有害事象による中止）。3775 試験で転移を伴うステージ IV の肝細胞癌と診断された 42 歳の患者が、ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg 週 1 回投与の 72 曝露日数後に死亡した。死亡とノナコグ ベータ ペゴルの因果関係はなしと判定された。詳細については Module 2.7.4.2.1.3 を参照。

5 例が中止基準「試験手順を遵守できない又は協力する意思がない場合」に該当したため試験を中止した。内訳は、3747 試験で 1 例（投与期間：29 日間）、3775 試験で 2 例（投与期間：145 日間及び 193 日間）、3774 試験で小児患者 2 例（投与期間：いずれも 354 日間）であった。3774 試験の小児患者 2 例は試験の主要期間完了後に中止を決定し、同試験の延長期間には参加しなかった。

4 例が「その他」の理由で試験を中止した。中止理由は、3747 試験の 1 例（投与期間：141 日間）は患者自身の判断、3747 試験の 1 例（投与期間：33 日間）は個人的理由、3775 試験の 2 例（投与期間：321 日間及び 378 日間）は試験終了時来院を行わなかったなど追跡不能となったためであった。

2 例が効果不十分（中止理由はそれ以上特定されなかった）を理由に試験を中止した。このうち 1 例は 3747 試験の出血時治療群（投与期間：36 日間）、もう 1 例は 3775 試験の 40 IU/kg 週 1 回予防治療群（投与期間：82 日間）であった。両患者において、ノナコグ ベータ ペゴルに対する結合抗体の発生はいずれの時点においても認められていない。

3747 試験の 10 IU/kg 週 1 回予防治療群の 1 例（投与期間：197 日間）は、治験実施計画書の不遵守のため中止した（それ以上の詳細は特定されていない）。

3774 試験の小児患者 1 例は同意を撤回した（投与期間：78 日間）。

そのため、2014 年 4 月 7 日までに 91 例（86.7%）が組み入れられた最後の第 3 相試験（表 2.7.3.3-1）を完了した。中止した患者については中止日までのデータが含まれている。最大の解析対象集団は、完了した第 3 相試験でノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた患者 105 例で構成されている。患者の人種別内訳は付録 I、表 2.7.3.6-3 及び 4 に示す。

2014 年 4 月 8 日から 2016 年 1 月 1 日までの期間に、3774 試験の延長期間で 2 例の小児患者が試験を中止した。詳細は 2.7.3.3.2.9.1 を参照のこと。

試験を中止した患者に関する詳細については治験総括報告書を参照〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 10.1、3773 試験（M 5.3.5.2）Section 10.1、3775 試験（M 5.3.5.2）Section 10.1 及び 3774 試験（M 5.3.5.2）Section 10.1〕。

表 2.7.3.3-1　　年齢グループ別の患者内訳 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Screened	-	-	-	-	122
Exposed	12(100.0)	13(100.0)	18(100.0)	62(100.0)	105(100.0)
Withdrawal	1(8.3)	2(15.4)	3(16.7)	10(16.1)	16(15.2)
Adverse events	-	-	-	1(1.6)	1(1.0)
Ineff. Therapy	-	-	1(5.6)	1(1.6)	2(1.9)
Non-Compliance	-	-	-	1(1.6)	1(1.0)
Other	-	-	-	4(6.5)	4(3.8)
Patient Undergoing Major Surgery	-	-	1(5.6)	1(1.6)	2(1.9)
Withdrawal Criteria	-	2(15.4)	1(5.6)	2(3.2)	5(4.8)
Withdrawal Of Consent	1(8.3)	-	-	-	1(1.0)
Completed trial#	11(91.7)	11(84.6)	16(88.9)	53(85.5)	91(86.7)
Full analysis set	12(100.0)	13(100.0)	18(100.0)	62(100.0)	105(100.0)
Undergone major surgery##	-	-	2(11.1)	13(21.0)	15(14.3)
Years in trial	12.64	16.53	35.74	103.59	168.49
EDs in trial	682	906	1914	5283	8785

ED: exposure days
The full analysis set consists of all patients exposed to nonacog beta pegol.
#Trial 3774 is an ongoing trial so number of completers is number of patients not withdrawn at time of the cut-off for the interim analysis.
For patients enrolled in more than one trial, the completers flag is completion of last trial.
Two patients were withdrawn from Trial 3747 to undergo Major surgery but continued in Trial 3775 after surgery and completed this trial.
##A total of 16 major surgeries were performed in 15 patients.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.3.1.2　ベースラインの患者特性

有効性を検討した 4 つの第 3 相試験のうち 1 つ以上に組み入れられた患者 105 例のベースライン特性を表 2.7.3.3-2 に要約する。これら 105 例が有効性評価の総患者集団を構成している。

完全を期すために、臨床開発プログラムの全 5 試験（第 1 相試験を含む）の全 115 例のベースライン特性も提示した：ベースラインの患者背景を年齢グループ別（付録 I、表 2.7.3.6-5）及び人種別（付録 I、表 2.7.3.6-7）、ベースライン測定値を年齢グループ別（付録 I、表 2.7.3.6-9）及び人種別（付録 I、表 2.7.3.6-11）、血友病及びインヒビターの既往歴を年齢グループ別（付録 I、表 2.7.3.6-13）及び人種別（付録 I、表 2.7.3.6-15）、治療歴を年齢グループ別（付録 I、表 2.7.3.6-17）及び人種別（付録 I、表 2.7.3.6-19）にそれぞれ示した。

年齢

年齢は、患者が臨床開発プログラムで最初に参加した試験の初回来院時の年齢と定義した。年齢の平均は年少児（0～6 歳）で 3.1 歳（範囲：1～6 歳）、年長児（7～12 歳）で 9.6 歳（範囲：7～12 歳）、青年（13～17 歳）で 14.8 歳（範囲：13～17 歳）、成人（18～70 歳）で 36.5 歳（範囲：18～65 歳）であった（表 2.7.3.3-2）。

人種、民族、国籍

65 例（61.9%）が白人、25 例（23.8%）がアジア人、7 例（6.7%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、8 例（7.6%）が「その他」の人種であった。患者の大部分は非ヒスパニック／非ラテン系民族（95.2%）で、残り（4.8%）がヒスパニック又はラテン系であった。32 例（30.5%）が米国、12.4%が英国、10.5%が日本、残りは他の 13 ヵ国からの参加であった（表 2.7.3.3-2）。

ベースラインの人種別患者背景は付録 I、表 2.7.3.6-8 に示す。

体重

体重の平均は年少児（0～6 歳）で 17kg（範囲：11～25 kg）、年長児（7～12 歳）で 37 kg（範囲：21～60 kg）、青年（13～17 歳）で 64 kg（範囲：36～93 kg）、成人（18～70 歳）で 77 kg（範囲：49～108 kg）であった（付録 I、表 2.7.3.6-10）。人種別のベースライン値は付録 I、表 2.7.3.6-12 に示す。

血友病 B に関する病歴

最大の解析対象集団の全 105 例の内因性 FIX 活性レベルは 2%以下であった。105 例中 91 例（87%）が重症型血友病 B、14 例（13%）が中等症型血友病 B であった。約半数（49%）が血友病 B の近親者を有していた（付録 I、表 2.7.3.6-14）。成人患者 1 例では、以前にインヒビターの発生が疑われたことが医療記録に記載されており、ベースライン時点で臨床的にインヒビターの存在が疑われた。しかし、

この患者で臨床開発プログラム参加期間中のいずれの時点においてもインヒビターの存在又は発生の徴候は認められなかった。詳細については Immunogenicity report（M 5.3.5.3）を参照のこと。

人種別の病歴は付録 I、表 2.7.3.6-16 に示す。

遺伝子型

105 例中 96 例で遺伝子型の情報が得られた。ミスセンス変異が最も多い変異であり、重症型血友病患者 84 例中 42 例（50%）及び中等症型血友病患者 12 例中 9 例（75%）が該当した。ナンセンス変異及び小さな欠失変異が 2 番目及び 3 番目に多い変異であった（付録 I、表 2.7.3.6-21）。人種別の遺伝子型は付録 I、表 2.7.3.6-22 に示す。

表 2.7.3.3-2　　年齢グループ別のベースライン時患者背景 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	62	105
Age at baseline in first trial (year)					
N	12	13	18	62	105
Mean (SD)	3.1 (1.7)	9.6 (1.6)	14.8 (1.4)	36.5 (11.9)	25.7 (16.3)
Median	3.0	10.0	15.0	34.5	23
.0					
Min ; Max	1 ; 6	7 ; 12	13 ; 17	18 ; 65	1 ; 65
Country, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	62 (100.0)	105 (100.0)
Canada	1 (8.3)	3 (23.1)	-	-	4 (3.8)
France	-	-	-	2 (3.2)	2 (1.9)
Germany	1 (8.3)	-	1 (5.6)	3 (4.8)	5 (4.8)
Italy	1 (8.3)	-	1 (5.6)	2 (3.2)	4 (3.8)
Japan	1 (8.3)	2 (15.4)	-	8 (12.9)	11 (10.5)
Macedonia	-	-	-	4 (6.5)	4 (3.8)
Malaysia	-	2 (15.4)	-	4 (6.5)	6 (5.7)
Netherlands	-	-	-	3 (4.8)	3 (2.9)
Romania	-	-	-	1 (1.6)	1 (1.0)
Russia	-	-	3 (16.7)	2 (3.2)	5 (4.8)
South Africa	-	-	-	4 (6.5)	4 (3.8)
Taiwan	2 (16.7)	-	-	1 (1.6)	3 (2.9)
Thailand	-	-	1 (5.6)	3 (4.8)	4 (3.8)
Turkey	-	-	2 (11.1)	2 (3.2)	4 (3.8)
United Kingdom	3 (25.0)	-	2 (11.1)	8 (12.9)	13 (12.4)
United States of America	3 (25.0)	6 (46.2)	8 (44.4)	15 (24.2)	32 (30.5)
Ethnicity, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	62 (100.0)	105 (100.0)
Hispanic or Latino	-	2 (15.4)	2 (11.1)	1 (1.6)	5 (4.8)
Not Hispanic or Latino	12 (100.0)	11 (84.6)	16 (88.9)	61 (98.4)	100 (95.2)
Race, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	62 (100.0)	105 (100.0)
White	8 (66.7)	5 (38.5)	15 (83.3)	37 (59.7)	65 (61.9)
Black	-	1 (7.7)	-	6 (9.7)	7 (6.7)
Asian	4 (33.3)	4 (30.8)	1 (5.6)	16 (25.8)	25 (23.8)
Other	-	3 (23.1)	2 (11.1)	3 (4.8)	8 (7.6)

Patients in 3775 are not included as their baseline information is as in the first trial, i.e. either 3747 or 3773.
From Trial 3773, only patients not previously treated in 3747 are included.

治療歴

試験開始前に 105 例中 64 例（61%）が予防治療を行っており、41 例（39%）が出血時治療を行っていた（付録 I、表 2.7.3.6-18）。

試験開始前に予防治療を行っていた 64 例の平均予防治療期間は約 8 年（範囲：5 ヵ月～50 年）であった。予防治療に使用した平均投与量は 41 IU/kg であった。投与頻度に関する質問に対する回答としては、患者の大多数（53%）が「その他」、次いで「3 日ごと」（患者の 22%）が多く、8 例（13%）が「7 日ごと」と回答した。患者の約 70%が遺伝子組換え FIX 製剤を使用しており、残りの患者は血漿

由来の FIX 製剤を使用していた。予防治療を行っていた 64 例の試験開始前の 12 ヵ月間に生じた治療を要する出血は平均 5.7 回／人・年（範囲：0～44 回／人・年）であった。

出血時治療を行っていた 41 例の平均出血時治療期間は約 22 年（範囲：6 ヵ月～61 年）であった。患者の約 44%は遺伝子組換え FIX 製剤を使用しており、残り 56%は血漿由来の FIX 製剤を使用していた。出血時治療を行っていた 41 例の試験開始前の 12 ヵ月間に生じた治療を要する出血は平均 20.1 回／人・年（範囲：2～106 回／人・年）であった。

人種別の治療歴は付録 I、表 2.7.3.6-20 に示す。

2.7.3.3.2　全試験における有効性の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　出血の詳細

全試験の 105 例中 79 例で計 597 回の出血がノナコグ ベータ ペゴルで治療された（表 2.7.3.3-3）。このうち 377 回が予防治療中（3747 試験、3775 試験又は 3774 試験）に、216 回が出血時治療中（3747 試験又は 3775 試験）に、4 回が大手術の手術後期間中（3773 試験又は 3775 試験）に発生した。

予防治療の投与期間中に発生した出血 377 回のうち 198 回は自然出血、168 回は外傷性出血、3 回は大手術後の発生、3 回は小手術後の発生、5 回は出血原因が「その他」と報告された。大手術後に発生したと報告された 3 回は、3773 試験又は 3775 試験で大手術を受けた後に 3775 試験の予防治療に戻った 3 例で報告された。これら 3 回の出血は大手術の解剖学的部位に生じたものであった。小手術後に発生したと報告された 3 回の出血は、3747 試験、3775 試験又は 3774 試験で小手術を受けた予防治療の投与期間中の 3 例で報告された。

出血時治療の投与期間中に発生した 216 回の出血のうち 170 回は自然出血、46 回は外傷性出血であった。

大手術の手術後期間中に 4 回の出血が発生した。4 回のうち 3 回は 3773 試験で報告され（出血原因は「その他」、自然出血及び外傷性出血）、このうち 2 回は手術の解剖学的部位に生じたものであった。残りの 1 回の出血は 3775 試験で認められ（出血原因は大手術後）、手術の解剖学的部位に生じたものであった。

出血の大部分は自然出血であり、369 回（61.8%）報告された。一方、外傷性出血が 215 回（36.0%）報告された。再出血は 9 回報告された。出血の大部分は関節（434 回、72.7%）及び筋肉内（67 回、11.2%）に生じたものであった。すべての出血における出血時間の平均値は 34.2 時間、中央値は 18.5 時間であった。

重度の出血が 1 回報告された。この重度の出血は 3747 試験の 10 IU/kg 群の成人患者（患者 ID 116001）で報告された関節からの自然出血であり、出血時間は 19.3 時間であった。この出血は 83.2

IU/kg の投与（3 時間以内に 41.6 IU/kg を 2 回投与）でコントロールされ、止血効果は「著効」と評価された〔3747 試験（M 5.3.5.2）、Appendix 16.2.6、Listing 16.2.6.3 及び Appendix 16.2.5、Listing 16.2.5.11）。

3747 試験及び 3774 試験で計 387 回の出血が報告され、出血の詳細は年齢グループ別に付録 I、表 2.7.3.6-23 に示した。高年齢患者では低年齢患者に比べて出血回数が多かった（2.7.3.3.2.5.1 の 40 IU/kg 予防治療群における年齢グループ別年換算の出血率を参照）。自然出血及び外傷性出血の分布は年齢グループによって異なり、低年齢患者と比較して高年齢患者では自然出血が多く、結果的に外傷性出血が少なかった。関節で生じる出血の割合は低年齢患者と比較して高年齢患者で高い傾向がみられた。

3747 試験の 10 IU/kg 又は 40 IU/kg 週 1 回予防治療群の患者、ならびに 3747 試験及び 3775 試験で同じ治療を受けた予防治療のサブグループにおいて、全出血、自然出血及び外傷性出血における最初の出血までの時間を評価した。3747 試験では、40 IU/kg 週 1 回予防治療群と比較して 10 IU/kg 週 1 回予防治療群で早期に最初の出血を認めており、出血を認めた患者の割合も高く、最も顕著であったのは自然出血であった（付録 I、図 2.7.3.6-71～73）。3747 試験及び 3775 試験で 40 IU/kg 週 1 回予防治療を継続したサブグループでは自然出血を認めた患者の割合が低かったが、この他については最初の出血までの時間及び出血の割合は 10 IU/kg 週 1 回予防治療を継続したサブグループと 40 IU/kg 週 1 回予防治療を継続したサブグループで同程度であった（付録 I、図 2.7.3.6-68～70）。

各試験における全出血の詳細については治験総括報告書を参照のこと〔3747 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.3、3775 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.3、3773 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.3 及び 3774 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.3〕。標的関節における出血の詳細については 2.7.3.3.3.3.3 を参照。2 歳未満の小児（付録 I、表 2.7.3.6-36）、50 歳超の成人（付録 I、表 2.7.3.6-37）及び日本人患者（付録 I、表 2.7.3.6-38）の出血一覧を提示した。

表 2.7.3.3-3　出血の詳細 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Prophylaxis Multiple dose	On-demand	Major surgery	Total
Number of patients	98	16	15	105
Number of patients with bleed	72	15	4	79
Number of bleeds	377	216	4	597
Cause of bleed, N (%)				
N	377 (100.0)	216 (100.0)	4 (100.0)	597 (100.0)
After major surgery	3 (0.8)	-	1 (25.0)	4 (0.7)
After minor surgery	3 (0.8)	-	-	3 (0.5)
Other	5 (1.3)	-	1 (25.0)	6 (1.0)
Spontaneous	198 (52.5)	170 (78.7)	1 (25.0)	369 (61.8)
Traumatic	168 (44.6)	46 (21.3)	1 (25.0)	215 (36.0)
Re-bleed, N (%)				
N	377 (100.0)	216 (100.0)	4 (100.0)	597 (100.0)
Yes	6 (1.6)	3 (1.4)	-	9 (1.5)
No	371 (98.4)	213 (98.6)	4 (100.0)	588 (98.5)
Location of bleed, N (%)				
N	377 (100.0)	216 (100.0)	4 (100.0)	597 (100.0)
Gastrointestinal	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)
Genitourinary	4 (1.1)	4 (1.9)	-	8 (1.3)
Joint	267 (70.8)	165 (76.4)	2 (50.0)	434 (72.7)
Mouth/gums/nose	12 (3.2)	5 (2.3)	1 (25.0)	18 (3.0)
Mucosal	7 (1.9)	-	-	7 (1.2)
Muscle/muscular	34 (9.0)	33 (15.3)	-	67 (11.2)
Other	11 (2.9)	2 (0.9)	-	13 (2.2)
Skin or soft tissue	12 (3.2)	2 (0.9)	-	14 (2.3)
Subcutaneous	9 (2.4)	-	-	9 (1.5)
Unknown location	20 (5.3)	5 (2.3)	1 (25.0)	26 (4.4)
Classification of bleed, N (%)				
N	376 (100.0)	216 (100.0)	3 (100.0)	595 (100.0)
Mild/moderate	375 (99.7)	216 (100.0)	3 (100.0)	594 (99.8)
Severe	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)
Duration of bleed (hours)				
N	318	202	3	523
Mean (SD)	35.4 (59.8)	32.7 (42.0)	7.7 (6.4)	34.2 (53.5)
Median	18.5	19.6	11.0	18.5
Min ; Max	0 ; 666	1 ; 320	0 ; 12	0 ; 666

Duration is only calculated if the start and the stop time of the bleed is reported.
No imputation done for bleeding episodes missing time since last treatment.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.3.2.2　出血治療における止血効果

2.7.3.3.2.2.1　全体の止血効果

全試験（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）の計 597 回の出血のうち 591 回で止血効果が報告された。591 回の出血における全体での成功率（実測値）は 93.2%（表 2.7.3.3-4）であった。予防治療群の成功率（92.5%）と出血時治療群の成功率（94.4%）は同程度であった。大手術の術後期

間中の出血に対する成功率（100.0%）は 4 回の出血に基づくものである（3773 試験の 3 回及び 3775 試験の 1 回。出血の詳細については 2.7.3.3.2.1 を参照）。

各臨床試験の全体の成功率（及び出血回数）は以下のとおり：

- 3747 試験：成功率 92.2%（341 回）（2.7.3.2.1 及び付録 I、表 2.7.3.6-45 参照）。この推定値（患者内の繰り返し測定に対して exchangeable な相関を仮定）は、治験総括報告書の完成後に算出された。解析の詳細については 2.7.3.1.3.8.5 を参照。
- 3775 試験：成功率 94.6%（205 回）（2.7.3.2.2 参照）。
- 3773 試験：成功率 100.0%（3 回）（2.7.3.2.3 参照）。
- 3774 試験：成功率 92.9%（42 回）（2.7.3.2.4 参照）。

3747 試験で効果の評価が得られなかった出血を「無効」として取り扱った感度分析の結果〔成功率 90.9%（95%信頼区間［85.3; 94.5］）〕は主解析の結果を支持するものであった（付録 I、表 2.7.3.6-45）。最初の 8 時間以内に 1 回以上の追加投与を行った出血を「無効」とみなした別の感度分析では、345 回の出血のうち 2 回のみが「無効」とされ、成功率は 99.4%であった〔3747 試験（M 5.3.5.2）EOT Table 14.2.35〕。

2.7.3.3.2.2.2　年齢グループ別の止血効果

全試験（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）の全出血について年齢グループ別に止血効果を評価した（表 2.7.3.3-5）。成功率は 0～6 歳で 90.9%、7～12 歳で 93.5%、13～17 歳で 96.8%、18～70 歳で 92.5%であった。これらの成功率は全体の成功率 93.2%と同程度であった。

3747 試験及び 3774 試験での出血について年齢グループ別にみると、4 つの年齢グループの成功率（推定値）は全体の成功率 92.7%と同程度であった（付録 I、表 2.7.3.6-39）。

表 2.7.3.3-4　治療法別の止血効果 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Prophylaxis Multiple dose	on-demand	Major surgery	Total
Number of patients	98	16	15	105
Number of patients with bleed N(%)	72 (73.5)	15 (93.8)	4 (26.7)	79 (75.2)
Number of bleeds	377	216	4	597
Haemostatic response, N(%)				
N	377 (100.0)	216 (100.0)	4 (100.0)	597 (100.0)
Excellent	151 (40.1)	48 (22.2)	2 (50.0)	201 (33.7)
Good	193 (51.2)	155 (71.8)	2 (50.0)	350 (58.6)
Moderate	22 (5.8)	11 (5.1)	0 (0.0)	33 (5.5)
Poor	6 (1.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.2)
Missing	5 (1.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	6 (1.0)
Success/Failure				
N*	372 (100.0)	215 (100.0)	4 (100.0)	591 (100.0)
Success	344 (92.5)	203 (94.4)	4 (100.0)	551 (93.2)
Failure	28 (7.5)	12 (5.6)	0 (0.0)	40 (6.8)

* N does not include bleeds with missing response.

表 2.7.3.3-5　年齢グループ別の止血効果 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	62	105
Number of patients with bleed N(%)	5 (41.7)	10 (76.9)	13 (72.2)	51 (82.3)	79 (75.2)
Number of bleeds	11	31	95	460	597
Haemostatic response, N(%)					
N	11 (100.0)	31 (100.0)	95 (100.0)	460 (100.0)	597 (100.0)
Excellent	7 (63.6)	15 (48.4)	29 (30.5)	150 (32.6)	201 (33.7)
Good	3 (27.3)	14 (45.2)	62 (65.3)	271 (58.9)	350 (58.6)
Moderate	0 (0.0)	2 (6.5)	3 (3.2)	28 (6.1)	33 (5.5)
Poor	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.3)	7 (1.2)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	5 (1.1)	6 (1.0)
Success/Failure					
N	11 (100.0)	31 (100.0)	94 (100.0)	455 (100.0)	591 (100.0)
Success	10 (90.9)	29 (93.5)	91 (96.8)	421 (92.5)	551 (93.2)
Failure	1 (9.1)	2 (6.5)	3 (3.2)	34 (7.5)	40 (6.8)

Age is defined for each patient as age at baseline in the first phase 3 trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

表 2.7.3.3-6　年齢グループ別の止血効果 - 自然出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	56	99
Number of patients with bleed N(%)	2 (16.7)	4 (30.8)	7 (38.9)	33 (58.9)	46 (46.5)
Number of bleeds	2	10	33	194	239
Haemostatic response, N(%)					
N	2 (100.0)	10 (100.0)	33 (100.0)	194 (100.0)	239 (100.0)
Excellent	1 (50.0)	2 (20.0)	4 (12.1)	70 (36.1)	77 (32.2)
Good	1 (50.0)	7 (70.0)	26 (78.8)	103 (53.1)	137 (57.3)
Moderate	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (9.1)	16 (8.2)	20 (8.4)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (1.3)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (0.8)
Success/Failure					
N*	2 (100.0)	10 (100.0)	33 (100.0)	192 (100.0)	237 (100.0)
Success	2 (100.0)	9 (90.0)	30 (90.9)	173 (90.1)	214 (90.3)
Failure	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (9.1)	19 (9.9)	23 (9.7)

*N does not include bleeds with missing response.

2.7.3.3.2.2.3　予防治療の用量別の止血効果

予防治療の用量別の止血効果を 3747 試験で評価した。成功率の推定値（及び出血回数）は 10 IU/kg 週 1 回予防治療群で 87.4%（130 回）、40 IU/kg 週 1 回予防治療群で 97.1%（69 回）であった（付録 I、表 2.7.3.6-45）。この結果は、40 IU/kg 群で FIX 活性レベルが一貫して高いことに起因していると考えられた。FIX トラフ値の詳細については 2.7.3.3.2.7 を参照のこと。

2.7.3.3.2.2.4　出血の種類別の止血効果

3747 試験と 3774 試験で、自然出血及び外傷性出血に対する止血効果を評価した。成功率の実測値（及び出血回数）は、自然出血で 90.3%（237 回）（表 2.7.3.3-6）、外傷性出血で 95.7%（140 回）であった（付録 I、表 2.7.3.6-41）。いずれの種類の出血の成功率も年齢グループ間で同程度であった。なお、小児患者における成功率は少数の出血に基づいて算定したものである。

3774 試験における自然出血の止血効果は付録 I、表 2.7.3.6-91 に、外傷性出血の止血効果は付録 I、表 2.7.3.6-92 に示す。

2.7.3.3.2.2.5　人種別の止血効果

3747 試験及び 3774 試験の出血について、人種別に止血効果を評価した：成功率（及び出血回数）は白人で 93.5%（231 回）、アジア人で 91.5%（106 回）、その他で 88.6%（35 回）、黒人で 90.9%（11 回）であった（付録 I、表 2.7.3.6-42）。

2.7.3.3.2.2.6　国籍別の止血効果

3747 試験と 3774 試験の出血について、国籍別に成功率（実測値）を評価した。止血効果が報告された出血が 10 回以上あった国における成功率の実測値（及び出血回数）は、出血回数の多い順に以下のとおりであった：米国で 95.7%（162 回）、日本で 94.2%（52 回）、英国で 93.5%（46 回）、マレーシアで 86.4%（44 回）、ロシアで 88.9%（18 回）、マケドニアで 75.0%（16 回）（付録 I、表 2.7.3.6-43）。

以下の国では止血効果が報告された出血が 10 回未満であった：カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、南アフリカ共和国、台湾、タイ、トルコ（付録 I、表 2.7.3.6-43）。

2.7.3.3.2.2.7　出血部位別の止血効果

全試験で止血効果が報告された出血について、解剖学的部位別に成功率を評価した。計 597 回の出血のうち 591 回で止血効果が報告された。部位別の成功率（及び出血回数）は以下のとおりである：関節出血（430 回）で 92.6%、筋肉内出血（67 回）で 97.0%、「部位不明」出血（25 回）で 92.0%、口

腔内／歯肉／鼻出血（18 回）で 88.9%、皮膚又は軟部組織出血（14 回）で 92.9%、「その他」の部位の出血（12 回）で 100.0%、皮下出血（9 回）で 88.9%、泌尿生殖器出血（8 回）で 100.0%、粘膜出血（7 回）で 100.0%、胃腸出血（1 回）で 100.0%であった（付録 I、表 2.7.3.6-46）。標的関節の止血効果の詳細については 2.7.3.3.3.3 を参照のこと。

2.7.3.3.2.3　出血治療に要した投与回数

全試験で報告された計 597 回の出血のうち、521 回（87.3%）はノナコグ ベータ ペゴルの 1 回の投与、60 回（10.1%）は 2 回の投与、16 回（2.7%）は 3 回以上の投与でコントロールされた。予防治療と出血時治療の間で明らかな差は認められなかった（表 2.7.3.3-7）。

表 2.7.3.3-7　治療法別の出血治療に要した投与回数 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Prophylaxis	On-demand	Surgery	Total
Number of bleeds	377 (100%)	216 (100%)	4 (100%)	597 (100%)
Number of injections to treat the bleed				
1 injection	328 (87.0%)	189 (87.5%)	4 (100.0%)	521 (87.3%)
2 injections	36 (9.5%)	24 (11.1%)	−	60 (10.1%)
≥ 3 injections	13 (3.5%)	3 (1.4%)	−	16 (2.7%)

全試験の全出血治療を年齢グループ別にみると、4 つの年齢グループの間に明らかな差は認められなかった（表 2.7.3.3-8）。1 回の投与で治療された出血の割合は 0～6 歳で 81.8%、7～12 歳で 87.1%、13～17 歳で 82.1%、18～70 歳で 88.5%であった。

表 2.7.3.3-8　年齢グループ別の出血治療に要した投与回数 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of bleeds	11 (100%)	31 (100%)	95 (100%)	460 (100%)	597 (100%)
Number of injections to treat the bleed					
1 injection	9 (81.8%)	27 (87.1%)	78 (82.1%)	407 (88.5%)	521 (87.3%)
2 injections	1 (9.1%)	4 (12.9%)	12 (12.6%)	43 (9.3%)	60 (10.1%)
≥ 3 injections	1 (9.1%)		5 (5.3%)	10 (2.2%)	16 (2.7%)

Age is defined for each patient as age at baseline in the first phase 3 trial.

3747 試験及び 3774 試験における出血治療を年齢グループ別にみると、4 つの年齢グループの間に明らかな差はなかった（付録 I、表 2.7.3.6-25）。

3747 試験では、10 IU/kg 週 1 回予防治療群と 40 IU/kg 週 1 回予防治療群の間に差が認められた（付録 I、表 2.7.3.6-31）。10 IU/kg 群の出血 132 回のうち 111 回（84.1%）は 1 回の投与でコントロールされた。40 IU/kg 群の出血 70 回のうち 69 回（98.6%）は 1 回の投与でコントロールされた。

出血コントロールに要したノナコグ ベータ ペゴルの投与回数は、出血の種類別（自然出血又は外傷性出血）（付録 I、表 2.7.3.6-26 及び 27）、人種別（付録 I、表 2.7.3.6-28）、国籍別（付録 I、表 2.7.3.6-29）に提示した場合でも、各年齢グループの間で同程度であった。

2.7.3.3.2.4　出血治療に使用した投与量

全試験の全出血の治療に使用したノナコグ ベータ ペゴルの投与量を表 2.7.3.3-9 に示す。

一部の出血のコントロールに複数回の投与を要したため、投与量の平均値は軽度又は中等度の出血の治療に関して治験実施計画書で規定された 40 IU/kg より多くなった（2.7.3.3.2.3 参照）。全体での投与量の中央値は、軽度又は中等度の出血の治療に関して治験実施計画書で規定された 40 IU/kg よりも若干多く、42.3 IU/kg であった。これは、投与すべき溶液量を計算する際に、丸めて最も近い 0.1 又は 0.2 mL（それぞれ注入量が 3.0 mL 未満又は超だった場合）に切り上げたためである。このため実際の投与量が治験実施計画書で規定された 40 IU/kg よりわずかに多かった。

表 2.7.3.3-9　出血治療に使用した投与量 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Prophylaxis	On-demand	Surgery	Total
Number of patients	98	16	15	105
Number of patients with bleed	72	15	4	79
Number of bleeds	377	216	4	597
Nonacog beta pegol (IU/kg) dose used to treat the bleed*				
N	377	216	4	597
Mean (SD)	53.0 (36.5)	51.2 (27.3)	42.3 (0.5)	52.3 (33.3)
Median (IQR)	42.4 (2.7)	42.1 (1.8)	42.3 (0.6)	42.3 (2.5)
Min ; Max	20.3 ; 444.7	37.0 ; 241.8	41.8 ; 42.9	20.3 ; 444.7

*N is number of bleeds
All major surgeries in Trials 3773 and 3775 are included in the surgery treatment type.

3747 試験及び 3774 試験では、出血治療に使用したノナコグ ベータ ペゴルの投与量に年齢グループ間の明らかな差は認められなかった（表 2.7.3.3-10）。ここでも、一部の出血のコントロールに複数回の投与を要したために（2.7.3.3.2.3）、投与量の平均値が治験実施計画書で規定された 40 IU/kg よりもわずかに多くなった。また、投与すべき溶液量を計算する際に丸めて最も近い 0.1 mL 又は 0.2 mL（それぞれ注入量が 3.0 mL 未満又は超だった場合）に切り上げたために、投与量の中央値が治験実施計画書で規定された 40 IU/kg よりもわずかに多かった。

表 2.7.3.3-10　年齢グループ別の出血治療に使用した投与量 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	Trial 3774		Trial 3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	56	99
Number of patients with bleed	5	10	12	43	70
Number of bleeds	11	31	63	282	387
Nonacog beta pegol (IU/kg) dose used to treat the bleed*					
N	11	31	63	282	387
Mean (SD)	59.7 (53.0)	47.5 (13.5)	58.3 (36.0)	53.1 (39.3)	53.7 (37.8)
Median (IQR)	42.8 (2.4)	43.2 (4.4)	42.6 (16.8)	42.0 (2.5)	42.3 (2.8)
Min ; Max	21.9 ; 213.4	26.7 ; 80.9	20.3 ; 217.0	28.8 ; 444.7	20.3 ; 444.7

*N is number of bleeds

全出血を出血部位別に評価した場合の出血治療に使用したノナコグ ベータ ペゴル投与量の平均値及び中央値を付録 I、表 2.7.3.6-34 に示す。出血部位間の平均投与量のばらつきは、一部の出血のコントロールに複数回の 40 IU/kg が投与されたことを反映している。皮下出血（出血 9 回、平均投与量 66.2 IU/kg）及び関節出血（出血 434 回、平均投与量 53.5 IU/kg）には高用量のノナコグ ベータ ペゴルが必要とされた。3747 試験では、関節出血の中でさらに標的関節出血についても集計した（付録 I、表 2.7.3.6-35）。標的関節出血 135 回のコントロールに使用したノナコグ ベータ ペゴルの平均投与量は 57.8 IU/kg であった。

2.7.3.3.2.5　予防治療における年換算の出血率

3747 試験の予防治療では、青年及び成人患者を 10 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 1 回予防治療群のいずれかに無作為に割り付けた。10 IU/kg 群に割り付けられた患者の年換算の出血率の推定値は 4.56 回／人・年（95%信頼区間［3.01; 6.90］）、40 IU/kg 群に割り付けられた患者の年換算の出血率の推定値は 2.51 回／人・年（95%信頼区間［1.42; 4.43］）であった（表 2.7.3.3-11）。3774 試験では全例が 40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療を受けて、小児患者の年換算の出血率の推定値は 1.44 回／人・年（95%信頼区間［0.92; 2.26］）であった〔3774 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.1.1〕。

3747 試験では用量設定を目的として統計解析が事前に規定されていた。初めに 40 IU/kg 投与、次に 10 IU/kg 投与について、年換算の出血率の推定値が 4.8 回／人・年（出血時治療で予想される年換算の出血率 12 回／人・年の 60%の減少に相当）を有意に下回るかどうかを検定することにより、ノナコグ ベータ ペゴルの予防効果を評価した（統計解析の詳細については 2.7.3.1.3.8.5 を参照）。

40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療は、年換算の出血率の推定値の信頼区間の上限（4.43 回／人・年）が 4.8 回／人・年を下回ったため、統計解析により十分な予防効果が検証された。一方、10 IU/kg 投与の予防効果は、年換算の出血率の信頼区間の上限（6.90 回／人・年）が 4.8 回／人・年を下回らなかったため、統計解析により予防効果が検証されなかった（表 2.7.3.3-11）。

3747 試験の治験総括報告書に含まれる補足的な統計解析に基づくと、3747 試験の 2 つの用量の予防治療群の直接比較の結果、40 IU/kg 群の年換算の出血率の推定値（2.51 回／人・年）は 10 IU/kg 群の年換算の出血率の推定値（4.56 回／人・年）と比較して 45%低いことが示されたが、2 つの用量の予防治療群の間に統計的に有意な差は認められなかった〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.2.2〕。本臨床概要のために実施した事後的な解析では、試験開始前の治療を考慮し、ベースライン時に報告された出血率（ヒストリカルデータ）で調整を行った結果、40 IU/kg 群の年換算の出血率の推定値は 10 IU/kg 群と比較して 49%低いことが示された（$p < 0.05$）（表 2.7.3.3-11）。

注目すべきは、3747 試験で年換算の出血率について 10 IU/kg 週 1 回予防治療群と 40 IU/kg 週 1 回予防治療群の間で認められた差が、自然出血における差に起因すると考えられることである。外傷性出血の年換算の出血率が 2 つの予防治療群で同程度（10 IU/kg 群で 1.35 回／人・年、40 IU/kg 群で 1.29 回／人・年）〔3747 試験（M 5.3.5.2）EOT Table 14.2.42〕であったのに対し、自然出血の年換算の出血

率は 40 IU/kg 群で 10 IU/kg 群の約 3 分の 1 であった（10 IU/kg 群で 3.14 回／人・年、40 IU/kg 群で 1.22 回／人・年）〔3747 試験（M 5.3.5.2）EOT Table 14.2.41〕。

表 2.7.3.3-11　　予防治療群における年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	Prophylaxis		
	10 IU/kg	40 IU/kg	Both
Number of patients	30	29	59
Number of patients with bleeds, N (%)	25 (83.3)	16 (55.2)	41 (69.5)
Number of bleeds	132	70	202
Bleeds per patient (min ; max)	0.0 ; 17.0	0.0 ; 17.0	0.0 ; 17.0
Mean treatment period (years)	0.97	0.96	0.96
Individual ABRs			
N	30	29	59
Median	2.93	1.04	2.04
Interquartile range	0.99 ; 6.02	0.00 ; 4.00	0.00 ; 5.00
Poisson estimate of ABR	4.56	2.51	3.55
95% CI	3.01 ; 6.90	1.42 ; 4.43	2.53 ; 4.98
P-value*	0.402	0.013	0.040
Estimated ABR reduction (adjusted)**			
40 IU/kg vs. 10 IU/kg	-	-	0.49
95% CI	-	-	0.05 ; 0.73
P-value***	-	-	0.033

Abbreviations: ABR = Annualised bleeding rate
ABR estimates based on a Poisson regression model with dose as a factor allowing for over-dispersion and using treatment duration as an offset.
*P-values are from the 1-sided test of the null hypothesis that the ABR is at least 4.8 evaluated at the 2.5% level.
**Reduction = 1 - ABR relative risk. Adjusted estimates are based on a model with covariate adjustment for prior treatment and historical ABR. The adjusted estimates exclude 2 patients on 10 IU/kg who are missing their historical ABR. Positive values indicate a decrease in bleeding rate and negative values indicate an increase.
***2-sided test of the null hypothesis that there is no difference between the two doses evaluated at the 5% level.

感度分析では、予防治療期間が 1 ヵ月未満の患者（10 IU/kg 群 0 例、40 IU/kg 群 1 例）を除外するとともに、予防治療を 1 ヵ月以上受けて中止した患者（10 IU/kg 群 2 例、40 IU/kg 群 2 例）については last-observation-carried-forward（LOCF）アプローチを用いた。感度分析の結果は、主要解析の結果を支持するものであった（付録 I、表 2.7.3.6-61）。

要約すると、40 IU/kg 週 1 回予防治療群の年換算の出血率の推定値は、10 IU/kg 週 1 回予防治療群と比較して有意に低かった（事後的な解析）。さらに、事前に規定された解析によれば、40 IU/kg 週 1 回予防治療については予防効果が統計的に検証されたが、10 IU/kg 週 1 回予防治療については予防効果が統計的に検証されなかった。したがって、予防治療における年換算の出血率（2.7.3.3.2.5）、ならびに

予防治療に使用したノナコグ ベータ ペゴルの投与量（2.7.3.3.2.6）に関する結果については、40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療に焦点を当てて提示する。

3747 試験を完了し 3775 試験に継続参加した患者には治療群を切り替える機会があった。潜在的な用量選択バイアスがあるため、3775 試験のデータを予防治療の主要有効性の評価対象とすることは適切ではないと考えた。

3774 試験では、40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療のみが行われた。このため、予防治療の主要有効性解析は、3747 試験の 40 IU/kg 週 1 回予防治療群及び 3774 試験の全患者を対象とした。10 IU/kg 週 1 回予防治療（3747 試験）及び 80 IU/kg 予防治療（3775 試験の 2 例）の結果については、M 5.3.5.2 の個々の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.3.2.5.1　全体の年換算の出血率の推定値（40 IU/kg）

3747 試験及び 3774 試験の併合データにおける 40 IU/kg 週 1 回予防治療群全例の年換算の出血率の推定値は 1.90 回／人・年（95%信頼区間［1.27; 2.84］）、中央値は 1.03 回／人・年（四分位範囲［0.00; 2.89］）であった（表 2.7.3.3-12）。出血率の推定値は年齢とともにわずかに上昇し、0～6 歳では 0.87 回／人・年（95%信頼区間［0.26; 2.96］）であったが、18～70 歳では 2.68 回／人・年（95%信頼区間［1.51; 4.75］）であった。

このような患者の年齢の上昇に伴う年換算の出血率の推定値の上昇は予想されたものであった。小児血友病患者の関節の状態に比べて、成人血友病患者の関節は全体的に状態が悪く、出血を来すリスクが高い。したがって、小児患者に比べて青年及び成人患者においては関節出血が多いと予想されていた。3774 試験の小児患者における出血の 35.7%が関節出血であり〔3774 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.1.1〕、3747 試験の青年及び成人患者における出血の 78.5%が関節出血であった〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.1〕。

3747 試験の年換算の出血率の推定値は付録 I、表 2.7.3.6-55 を参照のこと。

表 2.7.3.3-12　予防治療における年換算の出血率の推定値（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	9	20	54
Number of patients with bleed N(%)	5 (41.7)	10 (76.9)	5 (55.6)	11 (55.0)	31 (57.4)
Number of bleeds	11	31	20	50	112
Bleeds per patient (min; max)	0; 3	0; 8	0; 7	0; 17	0; 17
Mean treatment period (yrs)	1.05	1.27	1.02	0.93	1.06
Individual ABRs					
N	12	13	9	20	54
Mean (SD)	0.83 (1.13)	1.96 (1.88)	2.19 (2.51)	4.13 (8.77)	2.55 (5.60)
Median	0.00	2.00	1.93	1.03	1.03
Interquartile range	0.00; 1.78	0.68; 2.89	0.00; 4.01	0.00; 4.01	0.00; 2.89
Min ; Max	0.00; 3.00	0.00; 6.51	0.00; 6.76	0.00;37.78	0.00;37.78
Poisson estimate of ABR	0.87	1.88	2.19	2.68	1.90
95% CI:	0.26; 2.96	0.90; 3.89	0.88; 5.43	1.51; 4.75	1.27; 2.84

Poisson estimate: Based on a Poisson model including age group as fixed effect, allowing for over-dispersion and using treatment duration as offset.
For all age groups combined (total column) the model includes study as fixed effect.

2.7.3.3.2.5.2　出血の種類別の年換算の出血率（40 IU/kg）

3747 試験及び 3774 試験の 40 IU/kg 予防治療群において、自然出血、外傷性出血及び関節出血の出血率を評価した。自然出血の年換算の出血率の推定値は 0.71 回／人・年（95%信頼区間［0.32; 1.56］）、年換算の出血率の中央値は 0.00 回／人・年（四分位範囲［0.00; 0.80］）であった（付録 I、表 2.7.3.6-49）。外傷性出血の年換算の出血率の推定値は 1.07 回／人・年（95%信頼区間［0.73; 1.59］）、年換算の出血率の中央値は 0.00 回／人・年（四分位範囲［0.00; 1.96］）であった（付録 I、表 2.7.3.6-50）。関節出血の年換算の出血率の推定値は 1.03 回／人・年（95%信頼区間［0.58; 1.84］）、年換算の出血率の中央値は 0.00 回／人・年（四分位範囲［0.00; 1.97］）であった（付録 I、表 2.7.3.6-51）。3 種類の出血において、出血率は年齢グループ間でばらつきがあった。

3747 試験のみの年換算の出血率の推定値及び中央値を、自然出血については付録 I、表 2.7.3.6-56 に、外傷性出血については付録 I、表 2.7.3.6-57 に、関節出血については付録 I、表 2.7.3.6-58 に示す。

3774 試験の年換算の出血率の推定値及び中央値を、自然出血については付録 I、表 2.7.3.6-89 に、外傷性出血については付録 I、表 2.7.3.6-90 に示す。

2.7.3.3.2.5.3　人種別の年換算の出血率（40 IU/kg）

3747 試験及び 3774 試験の 40 IU/ kg 週 1 回予防治療群について、人種別及び年齢グループ別の年換算の出血率を評価した。年換算の出血率の推定値は白人（34 例）で 1.89 回／人・年（95%信頼区間［1.07; 3.36］）、アジア人（13 例）で 2.38 回／人・年（95%信頼区間［1.15; 4.91］）、黒人（4 例）で 2.09 回／人・年（95%信頼区間［1.24; 3.51］）、「その他」の人種（3 例）で 1.02 回／人・年（95%信頼区間［0.47; 2.22］）であった（付録 I、表 2.7.3.6-53）。低年齢患者と高年齢患者で出血率が異なったため（表 2.7.3.3-12）、人種別の年換算の出血率は、各人種における年齢の分布の影響を受けた。なお、一部の出血率は少ない患者数及び出血回数に基づいて算出されたことに注意する必要がある。

2.7.3.3.2.5.4　国籍別の年換算の出血率（40 IU/kg）

国籍別の年換算の出血率の推定値を表 2.7.3.3-13 に示す。低年齢患者と高年齢患者で年換算の出血率の推定値が異なったため（表 2.7.3.3-12）、国籍別の年換算の出血率は、各国の各年齢グループに含まれる患者数の影響を受けた。一部の国の出血率が少ない患者数及び出血回数に基づいて算出されたことに注意する必要がある。

表 2.7.3.3-13　予防治療における国籍別の年換算の出血率の推定値（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

Country	Number of patients / bleeds within each country	Estimated annualised bleeding rate (95% CI:) (bleeds/patient year) for each age group				Estimated annualised bleeding rate (95% CI:) (bleeds/patient year) per country
		0−6 years	7−12 years	13−17 years	18−70 years	
Canada	4 / 5	0.00 (0.00 ; 0.00)	1.14 (0.52 ; 2.47)	-	-	0.89 (0.35 ; 2.26)
Germany	3 / 0	0.00 (0.00 ; 0.00)	-	-	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)
Italy	2 / 9	1.96 (0.49 ; 7.85)	-	6.76 (3.22 ; 14.19)	-	3.64 (1.66 ; 8.00)
Japan	5 / 9	1.61 (0.02 ; 156.7)	0.68 (0.01 ; 66.19)	-	4.73 (0.26 ; 85.74)	2.12 (0.36 ; 12.63)
Macedonia	2 / 0	-	-	-	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)
Malaysia	4 / 20	-	2.22 (0.55 ; 8.93)	-	6.86 (2.74 ; 17.00)	3.89 (1.69 ; 8.94)
Netherlands	2 / 1	-	-	-	0.50 (0.07 ; 3.67)	0.50 (0.07 ; 3.67)
Russia	1 / 2	-	-	1.93 (0.48 ; 7.73)	-	1.93 (0.48 ; 7.73)
South Africa	2 / 2	-	-	-	1.50 (0.49 ; 4.57)	1.50 (0.49 ; 4.57)
Taiwan	2 / 3	1.11 (0.13 ; 9.50)	-	-	-	1.11 (0.13 ; 9.50)
Thailand	1 / 0	-	-	-	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)
Turkey	4 / 2	-	-	0.99 (0.12 ; 8.42)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.48 (0.06 ; 4.02)
United Kingdom	7 / 31	1.01 (0.08 ; 13.13)	-	4.83 (0.66 ; 35.33)	7.53 (2.98 ; 19.05)	2.63 (0.73 ; 9.39)
United States of America	15 / 28	0.31 (0.02 ; 5.80)	2.78 (1.39 ; 5.55)	1.00 (0.23 ; 4.32)	2.49 (0.67 ; 9.25)	1.71 (0.92 ; 3.18)

CI, confidence interval.

The annualised bleeding rates were estimated using a Poisson model including age group as fixed effect, allowing for over-dispersion and using treatment duration as offset.

The table is sorted by country in alphabetical order. France had no patients in the 40 IU/kg arm of Trial 3747 and no patients in Trial 3774, and is therefore not represented in the table. Romania had patients in Trials 3773 and 3775 only, and is therefore not represented in the table.

2.7.3.3.2.5.5　予防治療群における経時的な年換算の出血率

主要試験（3747 試験）では、予防治療を選択した患者はノナコグ ベータ ペゴル 10 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 1 回投与に無作為に割り付けられ、試験期間中は用量変更や用量調節ができなかった。継続試験（3775 試験）では、患者は 3 つの治療群（ノナコグ ベータ ペゴル 10 IU/kg もしくは 40 IU/kg の週 1 回投与による予防治療、又はノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg の出血時治療）を選択することができ、試験期間中の治療群の変更も可能であった。なお、3775 試験では 4 つ目の治療群として 80 IU/kg 隔週投与群について検討が行われたが、この治療群で投与を受けた患者が 2 例のみで投与期間がそれぞれ 2 ヵ月及び 3 ヵ月間であったため、ここでは検討しない。

3747 試験での 10 IU/kg 群の 12 例及び 40 IU/kg 群の 22 例が、3775 試験でも同じ予防治療を継続することを選択した。3775 試験の試験開始時又は試験期間中に 14 例が 10 IU/kg 群から 40 IU/kg 群に切り替え、3 例が 40 IU/kg 群から 10 IU/kg 群に切り替えた。

3747 試験及び 3775 試験を通して 10 IU/kg 投与を受けた 12 例の年換算の出血率の推定値は、3747 試験では 1.26 回／人・年であったが、3775 試験では 1.97 回／人・年とわずかに上昇した（表 2.7.3.3-14 及び付録 I、図 2.7.3.6-65）。

3747 試験及び 3775 試験を通して 40 IU/kg 投与を受けた 22 例の年換算の出血率の推定値は、3747 試験では 2.29 回／人・年であったが、3775 試験では 1.16 回／人・年と低下した（表 2.7.3.3-14）。3775 試験期間中（15～33 ヵ月）の年換算の出血率が全体的に低く推移していることは、月別の出血率のグラフからも明らかである（付録 I、図 2.7.3.6-64）。継続試験で認められたこの年換算の出血率の低下についての可能な説明としては、継続して使用することによって患者が自信をもってノナコグ ベータ ペゴルを使用できるようになったこと、3747 試験を通して FIX 活性レベルが一貫して高値であったことにより出血リスクが低下したことが考えられる。

3747 試験での 10 IU/kg 群 14 例が 3775 試験の試験開始時又は試験期間中に 40 IU/kg 群への切り替えを選択した。予防治療のための投与量を 10 IU/kg から 40 IU/kg へ切り替えた後に出血率が低下した（表 2.7.3.3-14 及び付録 I、図 2.7.3.6-66）。治療群を切り替えた患者群の年換算の出血率の推定値は 3747 試験では 6.89 回／人・年であったが、3775 試験では 2.78 回／人・年であった。治療群を切り替えた患者群の 3747 試験における出血率は、切り替えずに両試験を通して 10 IU/kg 投与を受け続けた患者（3747 試験における年換算の出血率 1.26 回／人・年）と比較してかなり高かった。

したがって、3747 試験及び 3775 試験の両試験を通して 10 IU/kg 投与を受け続けた患者で 3747 試験における出血回数が比較的少なかった一方、10 IU/kg 群から 40 IU/kg 群に切り替えることを決めた患者では 3747 試験における出血が相対的に多かったと考えられる。

3747 試験及び 3775 試験で予防治療を受けた全患者の月別の出血率のグラフを付録 I、図 2.7.3.6-63 に示す。

表 2.7.3.3-14　　年換算の出血率の推移 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）

	Trial 3747		Trial 3775	
	N	ABR (95% CI)	N	ABR (95% CI)
Poisson estimate of ABR*				
10 IU/kg	12	1.26 (0.73; 2.18)	12	1.97 (0.95; 4.06)
40 IU/kg	22	2.29 (1.43; 3.65)	22	1.16 (0.63; 2.14)
10 to 40 IU/kg	14	6.89 (4.44; 10.70)	14	2.78 (1.41; 5.49)

* Based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion and using treatment duration as an offset. The model was fit for each trial.
ABR: annualised bleeding rate.
Patients who stayed on same prophylaxis dose level throughout Trials 3747 and 3775, as well as those switching from 10 to 40 IU/kg prophylaxis, are included. The ABR estimate in Trial 3775 for the 10 to 40 IU/kg group includes time on 10 IU/kg for 3 patients who switched to 40 IU/kg during Trial 3775.
Exposure time and bleeding episodes occurring during Trial 3773 are excluded.

3774 試験（主要期間）における月別の出血率のグラフから、最後の数ヵ月に年換算の出血率の推定値が 0 であった点（ただし少数例に基づく）以外は、小児患者における経時的な年換算の出血率の推定値に一貫した上昇又は低下は認められなかった（付録 I、図 2.7.3.6-67）。

2.7.3.3.2.5.6　　試験期間中及び試験開始前の年換算の出血率の比較

ベースライン時に、患者の試験開始前の治療を予防治療又は出血時治療として記録した。試験直前 12 ヵ月以内の出血回数を調査し、試験開始前 12 ヵ月間に対する年換算の出血率（ヒストリカルデータ）を算出した（表 2.7.3.3-15）。

後ろ向きに収集したヒストリカルデータとの比較であることを考慮する必要があるが、試験開始前に出血時治療を行っていた患者では、10 IU/kg 及び 40 IU/kg の予防治療により出血率の著しい低下が認められた。試験開始前に予防治療を行っていた患者の試験期間中の出血率は、試験開始前と比較して 10 IU/kg で同程度、40 IU/kg で約半分であった（表 2.7.3.3-15）。

表 2.7.3.3-15　予防治療期間中の年換算の出血率とベースライン時に報告された出血率（ヒストリカルデータ）との比較 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

Treatment regimen at baseline	Number of patients	Annualised bleeding rate	
		Historical	During trial
Trial 3747 (40 IU/kg)			
On-demand	12	21.2	1.32
Prophylaxis regimen	17	7.49	3.34
Trial 3774 (40 IU/kg)			
On-demand	3	10.3	1.89
Prophylaxis regimen	22	2.70	1.38
Trial 3747 (10 IU/kg)			
On-demand	10	17.9	4.31
Prophylaxis regimen	20	5.13	4.69

ABR: annualised bleeding rate
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (7 April 2014).
Historical ABR calculated as the bleeding rate during the 12 months prior to the trial.
Due to differences between trials in data collection, patients with <12 months of historical bleeding data were included in the calculation for trial 3747, but not for trial 3774.

2.7.3.3.2.6　40 IU/kg 予防治療で用いたノナコグ ベータ ペゴル

40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療で使用したノナコグ ベータ ペゴルの投与量及び投与方法の詳細を表 2.7.3.3-16 に示す。3747 試験及び 3774 試験の 40 IU/kg 週 1 回予防治療群における平均投与量は、0～6 歳で 42.6 IU/kg、7～12 歳で 43.4 IU/kg、13～17 歳で 42.6 IU/kg、18～70 歳で 42.0 IU/kg であった。実際の平均投与量は、投与量を計算する際に丸めて最も近い 0.1 mL 又は 0.2 mL（それぞれ注入量が 3.0 mL 未満又は超だった場合）に切り上げたため、治験実施計画書で規定された 40 IU/kg よりわずかに多かった。

予防治療の平均投与間隔日数は全年齢グループでほぼ同様であり、治験実施計画書で規定された 7 日を少し下回った。

表 2.7.3.3-16　40 IU/kg 予防治療に使用した投与量及び投与方法の詳細 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	0−6 years	7−12 years	13−17 years	18−70 years
Number of patients	12	13	9	20
Number of doses	667	870	477	977
Mean dose (IU/kg)	42.6	43.4	42.6	42.0
Mean number of days between doses during prophylaxis	6.88	6.89	6.88	6.82

人種別に検討したところ、40 IU/kg 予防治療及び出血治療に使用した平均投与量に明らかな差はなかった（付録 I、表 2.7.3.6-79）。

2.7.3.3.2.7　定常状態での FIX トラフ値

予防治療群では、試験期間中の各来院時のノナコグ ベータ ペゴル投与直前に血液検体を採取し（投与前検体）、FIX レベルを測定した。最終投与後 5〜10 日及び最終出血後 14 日以降に得られた測定値を、定常状態での FIX トラフ値の解析対象とした。これは、測定した FIX 活性レベルが、予防治療における定期的な投与間隔で得られる FIX 活性トラフ値の代表値となるようにするためであった。

40 IU/kg 週 1 回予防治療群の定常状態における FIX トラフ値の推定値は、3747 試験で 0.273 IU/mL（95%信頼区間［0.248; 0.300］）、3774 試験で 0.170 IU/mL（95%信頼区間［0.150; 0.197］）であった（2.7.3.2 参照）。3774 試験では、定常状態における FIX トラフ値の推定値は 0〜6 歳で 0.154 IU/mL（95%信頼区間［0.132; 0.179］）、7〜12 歳で 0.187 IU/mL（95%信頼区間［0.162; 0.216］）であった（付録 I、表 2.7.3.6-86）。

3747 試験では、10 IU/kg 週 1 回予防治療群の定常状態における FIX トラフ値の推定値は 0.085 IU/mL（95%信頼区間［0.077; 0.093］）であった（2.7.3.2 参照）。

これらの結果から、40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療では 10 IU/kg 週 1 回投与による予防治療と比較して十分に高い FIX 活性レベルが達成されたことが示された。10 IU/kg 予防治療群と比較して 40 IU/kg 予防治療群で FIX 活性レベルが全体的に高いことにより、40 IU/kg 予防治療群における年換算の出血率が低く、出血治療の成功率が高くなったと考えられた。

単回投与時及び定常状態における薬物動態の結果は Module 2.7.2.3.2 に示す。

2.7.3.3.2.8　手術における有効性

大手術

大手術時のノナコグ ベータ ペゴルの有効性を 3773 試験で検討した。13 例〔平均年齢 38 歳（範囲：15〜56 歳）〕において計 13 回の大手術が行われた〔3773 試験（M 5.3.5.2）Section 10〕。手術の詳細

は治験総括報告書〔3773 試験（M 5.3.5.2）Table 11-2〕に記載している。プライマリーエンドポイントは、外科的処置のために使用したノナコグ ベータ ペゴルの止血効果である。これは事前に定義された 4 段階の評価基準（「著効」、「有効」、「やや有効」、「効果不十分」）に従って、治験責任医師／外科医が評価した。治療アウトカムの評価は、「著効」又は「有効」は「成功」、「やや有効」又は「効果不十分」は「無効」とした。手術中のノナコグ ベータ ペゴルの止血効果について、試験期間中の 13 手術における成功率は 100%であった。手術当日に全 13 例がノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の手術前投与を受け、全例がその日に追加投与を必要としなかったことから、手術前投与は有効であると考えられた。手術後期間中、患者は 40 IU/kg の投与を受けた。手術後 1～6 日の投与回数の中央値は 2 回（範囲：0～4 回）、手術後 7～13 日の投与回数の中央値は 1.5 回（範囲：0～3 回投与）であった（付録 I、表 2.7.3.6-85）。14 日目から試験終了までの手術後期間に、2 例が 40 IU/kg 投与を 3 回、3 例が 40 IU/kg 投与を 1 回受けた〔3773 試験（M 5.3.5.2）Section 11, Table 11-2 脚注〕。

手術期間全体（手術日及び手術後期間）を通して、投与回数（80 IU/kg の手術前投与を含む）の中央値は 5.0 回（範囲：1～10 回）であった。手術期間全体でのノナコグ ベータ ペゴルの平均投与量は 241.2 IU/kg（範囲：81.1～459.7 IU/kg）であった（付録 I、表 2.7.3.6-85）。

手術当日及び手術後期間中に行った全投与を付録 I、図 2.7.3.6-87 に図示する。手術当日から手術後 7 日（168 時間）までの FIX 活性の個別プロファイルは付録 I、図 2.7.3.6-84 に示す。手術前投与（80 IU/kg）後 30 分、8、24、48 時間の FIX 活性レベルの平均値及び中央値は付録 I、表 2.7.3.6-100 に示す。

大手術に関連したその他のデータについては、2.7.3.2 の（3773 試験）及び手術試験の治験総括報告書〔3773 試験（M 5.3.5.2）〕を参照のこと。

3773 試験終了後に 3775 試験の 2 例で 3 件の大手術が行われた。3 件の手術はすべて歯科処置であったが、このうち 2 件は同一患者で行われたものであった。止血効果は手術 2 件で「著効」、残り 1 件で「有効」と評価されたため、全体での成功率は 100%であった〔3775 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.7〕。これらの手術では止血効果以外の情報は収集されなかった。

小手術

3747 試験、3775 試験及び 3774 試験では小手術の実施が可能であった。小手術の前には、手術期出血を防ぐためにノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg の投与が推奨された。全試験のいずれの小手術においても、名目上の値として 40 IU/kg 超のノナコグ ベータ ペゴルの手術前投与を受けた患者はいなかった。

3747 試験で行われた 15 件の小手術については治験総括報告書〔3747 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.6〕に記載する。しかし、これらの小手術では手術中の止血効果に関するデータは収集されなかった。うち 1 件については、患者がまだノナコグ ベータ ペゴルの初回投与を受けていなかったため、患者はそれまで使用していた FIX 製剤の投与を受けた。

3775 試験で行われた小手術 20 件のうち、止血効果の評価は 17 件が「著効」、1 件が「有効」であり、2 件は評価されなかった。なお、2 例の患者がそれぞれ同時に 2 件手術を受けており、止血効果の評価

では別の手術として個々に集計されていることに注意する必要がある〔3775 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.7）。

3774 試験では、完了した主要期間において 2 件の小手術が行われ、どちらも同一患者における抜歯であった。しかし、これらの小手術では術中の止血効果に関するデータは収集されなかった〔3774 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.6〕。

2.7.3.3.2.9　ノナコグ ベータ ペゴルの治験用製剤と市販用製剤の有効性の比較

3774 試験（小児試験）の延長期間に、患者の使用製剤をノナコグ ベータ ペゴルの治験用製剤（すべての臨床試験で使用されたもの）からノナコグ ベータ ペゴルの市販用製剤に切り替えた。市販用製剤の詳細は Module 2.7.1.1.2 に示す。

2014 年 4 月 8 日から 2016 年 1 月 1 日までの期間にノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた小児患者における有効性データを、治験用製剤と市販用製剤に分けて提示する。有効性データには、出血治療の止血効果、年換算の出血率の推定値及びノナコグ ベータ ペゴルの投与量が含まれる。

2.7.3.3.2.9.1　患者の内訳と出血の詳細

2014 年 4 月 8 日から 2016 年 1 月 1 日までの期間に、3774 試験の延長期間開始時に治験用製剤の投与を受けていた小児患者の使用製剤を徐々に市販用製剤へ切り替えた（表 2.7.3.3-17）。2014 年 4 月 8 日から 2016 年 1 月 1 日までの期間中に、2 例の小児患者が試験を中止した。いずれの患者も治験用製剤及び市販用製剤の両方の投与を受け、市販用製剤による治療期間中に試験を中止した（詳細は表 2.7.3.3-17 及び付録 I、表 2.7.3.6-88 を参照）。このうち 1 例は、試験実施医療機関の閉鎖により試験が中止となり、患者が他の試験実施医療機関への転院を希望しなかった（投与期間：779 日間）。もう 1 例は、中止基準「試験手順を遵守できない又は協力する意思がない場合」に該当したため試験を中止した（投与期間：974 日間）。

曝露期間は、治験用製剤で 12.44 人・年、市販用製剤で 22.20 人・年であった（表 2.7.3.3-17）。34.64 人・年の全曝露期間中に、計 27 回の出血が観察された（表 2.7.3.3-19）。27 回の出血及び 2 回の再出血の詳細を付録 I、表 2.7.3.6-97 に示す。

2.7.3.3.2.9.2　止血効果

2014 年 4 月 8 日から 2016 年 1 月 1 日までの期間に、治験用製剤の投与期間中の出血が 8 回、市販用製剤の投与期間中の出血が 19 回報告された（表 2.7.3.3-18）。治験用製剤の投与を受けた 8 回の出血について、止血効果は「著効」又は「有効」と報告され、成功率（実測値）は 100%であった。市販用製剤で治療された 19 回の出血のうち、17 回（89.5%）の止血効果は「著効」又は「有効」と報告されたが、2 回は「やや有効」と報告されたため、市販用製剤全体の成功率（実測値）は 89.5%であった。

2.7.3.3.2.9.3　　年換算の出血率

小児患者における平均投与期間は、治験用製剤では約半年、市販用製剤では約 1 年であった。全体の年換算の出血率の推定値は、治験用製剤で 0.64 回／人・年（95%信頼区間［0.21; 1.99］）、市販用製剤で 0.86 回／人・年（95%信頼区間［0.41; 1.78］）であった（表 2.7.3.3-19）。年換算の出血率は治験用製剤と市販用製剤で同程度であったが、3774 試験の主要期間で観察された年換算の出血率（1.44 回／人・年。2.7.3.3.2.5 を参照）と比較して著しく低かった。

2.7.3.3.2.9.4　　ノナコグ ベータ ペゴルの投与量

患者 1 例あたりのノナコグ ベータ ペゴルの年間総投与量、予防治療のための平均投与量及び出血治療のための平均投与量は全般的に治験用製剤と市販用製剤で同程度であった（表 2.7.3.3-20）。出血治療のための平均投与量（52.5 IU/kg/回）は、出血 2 回においてそれぞれ 2 回の投与が行われたこと、出血 1 回で 3 回の投与が行われたこと、「軽度又は中等度」の出血 1 回で 87.6 IU/kg の投与が行われたことから（付録 I、表 2.7.3.6-97）、治験実施計画書で規定された 40 IU/kg よりわずかに多かった。

表 2.7.3.3-17　治験用製剤及び市販用製剤別の患者の内訳 - 最大の解析対象集団（3774 試験）

	0-6 years		7-12 years		Total	
	Trial product	Commercial product	Trial product	Commercial product	Trial product	Commercial product
Exposed during period	11(100.0)	11(100.0)	11(100.0)	11(100.0)	22(100.0)	22(100.0)
Withdrawal during period	-	-	-	-	-	-
Adverse events	-	-	-	-	-	-
Other	1(9.1)	1(9.1)			1(4.5)	1(4.5)
Withdrawal Criteria			1(9.1)	1(9.1)	1(4.5)	1(4.5)
Full analysis set	11(100.0)	11(100.0)	11(100.0)	11(100.0)	22(100.0)	22(100.0)
Undergone major surgery during period	-	-	-	-	-	-
Years in trial during period	4.06	12.62	8.38	9.59	12.44	22.20
EDs in trial during period	203	673	428	520	631	1193

ED: exposure days
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
Each of the two withdrawals are presented in both the trial product column and the commercial product column.
The full analysis set consists of all patients exposed to nonacog beta pegol during this period.

表 2.7.3.3-18　治験用製剤及び市販用製剤別の止血効果 - 最大の解析対象集団（3774 試験）

	0-6 years		7-12 years		Total	
	Trial product	Commercial product	Trial product	Commercial product	Trial product	Commercial product
Number of patients	11	11	11	11	22	22
Number of patients with bleeds, N (%)	1 (9.1)	4 (36.4)	2 (18.2)	6 (54.5)	3 (13.6)	10 (45.5)
Number of bleeds	1	6	7	13	8	19
Haemostatic response, N (%)						
N	1 (0.0)	6 (0.0)	7 (0.0)	13 (0.0)	8 (0.0)	19 (0.0)
Excellent	0 (0.0)	4 (66.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (26.3)
Good	1 (100.0)	2 (33.3)	7 (100.0)	10 (76.9)	8 (100.0)	12 (63.2)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (10.5)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/failure						
N	1 (0.0)	6 (0.0)	7 (0.0)	13 (0.0)	8 (0.0)	19 (0.0)
Success	1 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	11 (84.6)	8 (100.0)	17 (89.5)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (10.5)
Success/failure (incl. missing as failure)						
N	1 (0.0)	6 (0.0)	7 (0.0)	13 (0.0)	8 (0.0)	19 (0.0)
Success	1 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	11 (84.6)	8 (100.0)	17 (89.5)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (10.5)

Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
Only patients who have not withdrawn before the start of this period are included.

表 2.7.3.3-19　治験用製剤及び市販用製剤別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3774 試験）

	0-6 years		7-12 years		Total	
	Trial product	Commercial product	Trial product	Commercial product	Trial product	Commercial product
Number of patients	11	11	11	11	22	22
Number of patients with bleeds, N (%)	1 (9.1)	4 (36.4)	2 (18.2)	6 (54.5)	3 (13.6)	10 (45.5)
Number of bleeds	1	6	7	13	8	19
Bleeds per patient (min ; max)	0.0 ; 1.0	0.0 ; 2.0	0.0 ; 4.0	0.0 ; 5.0	0.0 ; 4.0	0.0 ; 5.0
Mean treatment period (years)	0.37	1.15	0.76	0.87	0.57	1.01
Individual ABRs						
N	11	11	11	11	22	22
Mean (SD)	0.44 (1.45)	0.43 (0.64)	0.94 (2.11)	1.56 (2.21)	0.69 (1.79)	0.99 (1.69)
Median	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.00
Interquartile range	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.87	0.00 ; 0.00	0.00 ; 3.15	0.00 ; 0.00	0.00 ; 1.16
Min ; Max	0.00 ; 4.81	0.00 ; 1.68	0.00 ; 5.66	0.00 ; 6.84	0.00 ; 5.66	0.00 ; 6.84
Poisson estimate of ABR	0.25	0.48	0.84	1.36	0.64	0.86
95% CI	0.01 ; 4.96	0.14 ; 1.62	0.27 ; 2.60	0.59 ; 3.12	0.21 ; 1.99	0.41 ; 1.78

Poisson estimates: Based on a Poisson model including age group and product type as fixed effect, allowing for over-dispersion and using treatment duration as offset.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
Only patients who have not withdrawn before the start of this period are included.

表 2.7.3.3-20　治験用製剤及び市販用製剤別のノナコグ ベータ ペゴルの投与量 - 最大の解析対象集団（3774 試験）

Age group	Trial product	Commercial product	Total
Nonacog beta pegol consumption per patient (IU/kg/year), mean (SD)*/N+			
0-6 years	2131.50 (128.73)/11	2279.00 (91.07)/11	2247.09 (84.14)/11
7-12 years	2234.86 (135.22)/11	2391.15 (98.91)/11	2317.75 (100.51)/11
Total	2183.18 (139.27)/22	2335.08 (109.09)/22	2282.42 (97.42)/22
Average prophylaxis dose(IU/kg), mean (SD)*/N++			
0-6 years	43.27 (2.08)/201	42.67 (1.80)/660	42.81 (1.89)/861
7-12 years	43.56 (1.62)/416	43.85 (1.18)/503	43.72 (1.40)/919
Total	43.47 (1.79)/617	43.18 (1.67)/1163	43.28 (1.71)/1780
Average dose for treatment of bleed from start to stop of bleed+ (IU/kg/bleed), mean (SD)/N+++			
0-6 years	42.71 (-)/1	48.76 (17.56)/6	47.90 (16.19)/7
7-12 years	47.15 (14.57)/7	57.86 (29.02)/13	54.11 (25.03)/20
Total	46.59 (13.58)/8	54.99 (25.81)/19	52.50 (22.93)/27

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

ノナコグ ベータ ペゴルの有効性は、年齢グループ別（0～6 歳、7～12 歳、13～17 歳及び 18～70 歳）、人種別、国籍別に検討した（詳細は 2.7.3.1.3.8.1 を参照）。また、2 歳未満の小児、50 歳を超える患者及び日本人患者に対しては、出血及びノナコグ ベータ ペゴル投与量に関するデータを別途提示した。なお、これらのサブグループ間の比較は記述統計量に基づいて行った。

1 例の患者が臨床開発プログラム参加時に 65 歳であった。当該患者について異常所見は認められなかった。また、高齢者に該当するのはこの 1 例のみであったため、高齢者についてそれ以上の調査は行わなかった。臨床開発プログラムに参加したその他の患者はいずれも最初の試験の登録時の年齢が 65 歳未満であった。

2.7.3.3.3.1　年齢グループ別の有効性

年齢グループ別に検討した重要なエンドポイントは、出血治療の止血効果及び 40 IU/kg 週 1 回予防治療群での年換算の出血率であった。止血効果について年齢グループ間に明らかな差は認められなかった（2.7.3.3.2.2.2）。年換算の出血率については年齢グループ間で差が認められ、年少児（0～6 歳）で最も低く、年齢がより高い患者グループで高かった（2.7.3.3.2.5.1）。

出血の一覧を、2 歳未満の小児については付録 I、表 2.7.3.6-36 に、50 歳超の成人患者については付録 I、表 2.7.3.6-37 に示す。ノナコグ ベータ ペゴルの投与量を、2 歳未満の小児については付録 I、表 2.7.3.6-82 に、50 歳超の患者については付録 I、表 2.7.3.6-81 に示す。

2.7.3.3.3.2　日本人患者における有効性

計 11 例の日本人患者が 3747 試験及び 3774 試験に参加し、このうち 8 例で 52 回の出血が報告された。日本人患者における出血治療の全体での成功率（実測値）は 94.2%であった（付録 I、表 2.7.3.6-43）。日本人患者における 40 IU/kg 週 1 回予防治療での全体の年換算の出血率（推定値）は 2.12 回／人・年であった（表 2.7.3.3-13）。

日本人患者における予防治療、出血時治療及び出血治療で使用したノナコグ ベータ ペゴルの投与量及び用量を付録 I、表 2.7.3.6-80 に示す

日本人患者における出血の一覧を付録 I、表 2.7.3.6-38 に示す。日本人患者における安全性については Module 2.7.4.5.1.3 を参照のこと。

2.7.3.3.3.3　予防治療中の標的関節

2.7.3.3.3.3.1　3747 試験の予防治療群における標的関節のアウトカム

出血頻度及び標的関節アウトカムを探索的な事後解析で評価した。評価に用いた標的関節の定義は 2 つあり、1 つは治験実施計画書による定義、もう 1 つは ISTH による定義であった。

治験実施計画書による定義

3747 試験の治験実施計画書によると、標的関節とは試験開始前の 6 ヵ月間（試験の直前 6 ヵ月に限らない）に 3 回以上の出血があった関節と定義された。3747 試験では予防治療群のうち 10 IU/kg 群で 13 例、40 IU/kg 群で 15 例がベースライン時に 1 つ以上の標的関節を有していた。いずれの予防治療群においても、計 24 の標的関節があり、関節の解剖学的位置に関して予防治療群間に差はなかった。試験開始前 1 年間の 1 標的関節あたりの平均出血回数は 10 IU/kg 群で 5.8 回、40 IU/kg 群で 8.0 回であった（付録 I、表 2.7.3.6-76）。

40 IU/kg 群の 15 例中 10 例（67%）では、3747 試験期間中に標的関節に出血が認められず、10 IU/kg 群の 13 例中 1 例（8%）と比較して標的関節に出血が認められなかった患者の割合が有意に高かった（p=0.002）。関節の状態について評価したところ、試験中に血腫を生じなかった関節は 40 IU/kg 群で 24 関節中 17 関節（71%）であり、その割合は 10 IU/kg 群の 24 関節中 7 関節（29%）と比較して有意に高かった（p=0.009）（表 2.7.3.3-21）。

表 2.7.3.3-21　　標的関節の出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	Prophylaxis		
	10 IU/kg	40 IU/kg	Total
Number of patients with target joints	13	15	28
Number of target joints	24	24	48
Number of target joints with bleeds during trial	17	7	24
Number of target joint bleeds	49	19	68
Patients with target joint bleeds, N (%)			
N	13 (100.0)	15 (100.0)	28 (100.0)
No	1 (7.7)	10 (66.7)	11 (39.3)
Yes	12 (92.3)	5 (33.3)	17 (60.7)
Test: 10 IU/kg vs 40 IU/kg*			p = 0.002
Target joints with bleeds, N (%)			
N	24 (100.0)	24 (100.0)	48 (100.0)
No	7 (29.2)	17 (70.8)	24 (50.0)
Yes	17 (70.8)	7 (29.2)	24 (50.0)
Test: 10 IU/kg vs 40 IU/kg*			p = 0.009

*2-sided Fisher's exact test of the null hypothesis that there is no difference between the two doses evaluated at the 5% level.

3747 試験の 40 IU/kg 週 1 回予防治療群 15 例にはベースライン時に 1 つ以上の標的関節があり、標的関節の年換算の出血率の推定値は 1.32 回／人・年（95%信頼区間［0.35; 5.03］）、年換算の出血率の中央値は 0.00 回／人・年（四分位範囲［0.00; 2.01］）であった（付録 I、表 2.7.3.6-59）。

3747 試験の 10 IU/kg 週 1 回予防治療群 13 例にはベースライン時に 1 つ以上の標的関節があり、標的関節の年換算の出血率の推定値は 4.10 回／人・年（95%信頼区間［2.59; 6.51］）、年換算の出血率の中央値は 2.59 回／人・年（四分位範囲［1.85; 5.22］）であった（付録 I、表 2.7.3.6-60）。

ISTH による定義

治験実施計画書で定義されたサブグループ集団に ISTH の定義を適用したところ（2.7.3.1.3.8.6 を参照）、ベースライン時の標的関節数は、10 IU/kg 群では 10 例 19 関節に、40 IU/kg 群では 13 例 20 関節に減少した。これら 23 例はいずれも 3747 試験に 350 日以上参加していた。試験期間中の出血が 2 回以内であった標的関節（及びその割合）は、10 IU/kg 群では 19 標的関節中 11 関節（58%）、40 IU/kg 群では 20 標的関節中 18 関節（90%）であった。このように、ISTH の定義に従うと、10 IU/kg 群及び 40 IU/kg 群の標的関節のそれぞれ 58%及び 90%が試験終了時に標的関節とみなされなくなり、この 2 つの予防治療群間の差は統計的に有意であることが示唆された（p=0.031）（付録 I、表 2.7.3.6-77）。

2.7.3.3.3.3.2　　標的関節出血の治療

3747 試験では標的関節出血が計 135 回報告された（このうちの 2 回については止血効果が報告されなかった）。止血効果が報告された 133 回の出血の治療における止血の成功率は 89.5%であった（付録 I、表 2.7.3.6-47）。135 回の標的関節出血の治療に使用された平均投与量は 57.8 IU/kg、投与量の中央値は 42.0 IU/kg であった（付録 I、表 2.7.3.6-35）。

2.7.3.3.3.3.3　　標的関節の年換算の出血率の推定値（40 IU/kg）

3747 試験又は 3774 試験のいずれかにおける 40 IU/kg 週 1 回予防治療群の 17 例には、ベースライン時に 1 つ以上の標的関節があり、標的関節における年換算の出血率の推定値は 0.94 回／人・年（95%信頼区間［0.12; 7.67］）、年換算の出血率の中央値は 0.00 回／人・年（四分位範囲［0.00; 2.01］）であった（付録 I、表 2.7.3.6-52）。

2.7.3.3.4　　患者報告アウトカム

各臨床試験で得た患者報告アウトカムを解析し、別途報告書を作成した〔Patient reported outcomes（M 5.3.5.3）〕。全体的に、ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg 週 1 回予防治療は健康関連 QOL（HRQoL）に好ましい影響を及ぼすという結果が示された。改善傾向が全年齢グループで観察された（HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL に基づく）。

3747 試験では、ベースラインから試験終了時までの健康状態（EQ-5D VAS に基づく）の変化量について、ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg 週 1 回予防治療群で統計的に有意な改善が認められた（p=0.030）。10 IU/kg 週 1 回予防治療群では、わずかな悪化が認められたが、その変化は統計的に有意ではなかった。2 つの予防治療群間に差はみられなかった（p=0.514）（表 2.7.3.3-22）。

40 IU/kg 群の患者では、血友病用の HRQoL 調査票である HAEM-A-QOL 調査票でも総スコアについて有意な改善が報告された（p=0.017）（表 2.7.3.3-22）。この結果は、HAEM-A-QOL の「気分（Feeling）」、「スポーツ（Sport）」及び「パートナーシップ（Partnership）」の各ドメインにおける有意な改善によるものであった。ベースラインからの変化量の差は 10 IU/kg 群と 40 IU/kg 群で統計的に有意であった（p=0.049）〔Patient reported outcomes（M 5.3.5.3）Section 6.3.2.1）〕。

3747 試験及び 3775 試験を通してみると、3747 試験で認められた改善は 3775 試験でも維持されていた〔Patient reported outcomes（M 5.3.5.3）Section 6.4.1）〕。

本解析の限界として、小児及び青年患者の数が少ないことと、3775 試験では無作為化が行われなかったことがあった。概して、PRO の結果は HRQoL の点でノナコグ ベータ ペゴルの治療にベネフィットがあることを示している。

表 2.7.3.3-22　健康関連 QOL - ベースラインから試験終了時までの変化量（3747 試験）

	10 IU/kg once weekly	40 IU/kg once weekly
EQ-5D VAS score		
Number of patients, N	30	29
Number of observations, N	26	25
Mean change from baseline (SD)	-0.3 (25.5)	8.2 (17.2)
p-value (change from baseline)*	0.356	0.030
p-value (10 IU/kg vs. 40 IU/kg)**	0.514	
Haem-A-QoL score* **		
Number of patients, (N)	24	22
Number of observations, N	17	14
Mean change from baseline (SD)	1.7 (11.5)	-6.4 (8.5)
p-value (change from baseline)*	0.487	0.017
p-value (10 IU/kg vs. 40 IU/kg)**	0.049	

For EQ-5D VAS score, a negative change from baseline indicated a worsening while a positive change from baseline indicated an improvement.
For Haem-A-QoL score, a positive change from baseline indicated a worsening while a negative change from baseline indicated an improvement.
*p-values are from a non-parametric Wilcoxon signed rank test.
**p-values are from a non-parametric Mann-Whitney test.
***Haem-A-QoL applicable for age 17 years and above.

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

予防治療

血友病 B における出血の重症度は、一般的に FIX 活性レベルと相関している[4]。中等症型又は重症型血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）では、特に関節内及び筋肉内に頻繁に原因不明の出血（自然出血）が生じる。これに対し、軽症型血友病 B 患者（FIX 活性 5%以上 40%未満）に自然出血が生じることは稀であり、出血の原因が外傷又は手術であることが多い。したがって、予防治療の目的は、自然出血に加えて外傷により生じる軽度又は中等度の出血を防ぐことである。

3747 試験の予防治療では、青年及び成人患者を 10 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 1 回予防治療群のいずれかに無作為に割り付けた。40 IU/kg 週 1 回予防治療群の年換算の出血率の推定値は 2.51 回／人・年（95%信頼区間［1.42; 4.43］）、10 IU/kg 週 1 回予防治療群の年換算の出血率の推定値は 4.56 回／人・年（95%信頼区間［3.01; 6.90］）であった。この差は自然出血における出血率の差に起因するものであった（2.7.3.3.2.5 を参照）。また、後ろ向きに収集したヒストリカルデータとの比較であることを考慮する必要があるが、10 IU/kg 投与による予防治療時の出血率は、患者が報告した試験開始前の予防的治療での出血率と同程度であった（2.7.3.3.2.5.6 を参照）。このように、程度が異なるものの、10 IU/kg 及び 40 IU/kg の予防治療での投与量はいずれも予防効果を示した。

ノナコグ ベータ ペゴル 10 IU/kg 週 1 回投与による予防治療で予防効果は認められたが、いくつかの解析により、中等症型又は重症型血友病 B 患者に対しては 40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療の方が高い予防効果を示すことが明らかとなった。主要試験（3747 試験）では、予防治療の患者は 10 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 1 回予防治療群に 1：1 で無作為に割り付けられた。予防効果に関する統計解析では、初めに 40 IU/kg 週 1 回投与、次に 10 IU/kg 週 1 回投与について、年換算の出血率の推定値が 4.8 回／人・年（出血時治療で予想される年換算の出血率 12 回／人・年の 60%の減少に相当）を有意に下回るかどうかについて階層的に検定した。40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療の予防効果は統計的に検証されたが、10 IU/kg 週 1 回投与による予防治療については統計的に検証されなかった（2.7.3.3.2.5 を参照）。

3747 試験で 10 IU/kg の予防治療を受けていた計 14 例が、3775 試験では 40 IU/kg 予防治療に切り替えた。これらの患者の年換算の出血率が 6.89 回／人・年（95%信頼区間［4.44; 10.70］）から切り替え後に 2.78 回／人・年（95%信頼区間［1.41; 5.49］）に低下したことから、40 IU/kg 投与による予防効果の方が高いことが裏付けられた（詳細は 2.7.3.3.2.5.5 を参照）。

40 IU/kg を予防治療の推奨用量とすることは、3747 試験のベースラインから試験終了時までの血友病用 HAEM-A-QOL PRO において総スコアが有意に改善したこと（p=0.017）からも裏付けられた。この 40 IU/kg 群でのスコアは 10 IU/kg 群と比較して有意に改善した（p=0.049）（2.7.3.3.4 を参照）。40

IU/kg 投与により得られたもう 1 つの効果は、3747 試験で認められた標的関節の改善であった。40 IU/kg 投与により 20 標的関節のうち 18 関節（90%）が標的関節とみなされなくなり、その数は 19 標的関節のうち 11 関節（58%）であった 10 IU/kg 群と比較して多く、統計的に有意であった（p=0.031）（2.7.3.3.3.3 を参照）。

40 IU/kg 週 1 回予防治療群における定常状態での FIX トラフ値の推定値は、青年及び成人患者で 0.273 IU/mL、小児患者で 0.170 IU/mL であった。10 IU/kg 週 1 回予防治療群における定常状態での FIX トラフ値の推定値は 0.085 IU/mL（95%信頼区間［0.077; 0.093］）であった（2.7.3.3.2.7 参照）。40 IU/kg 予防治療群で認められた効果は、10 IU/kg 予防治療群と比較して 40 IU/kg 予防治療群で高い FIX 活性レベルを得られたことに起因している可能性が非常に高い。

これらのデータに基づき、予防治療のためのノナコグ ベータ ペゴルの用量として、40 IU/kg 週 1 回投与が推奨される。

出血治療

全試験で計 597 回の出血が報告された。このうち 594 回は軽度又は中等度の出血で 40 IU/kg により治療され、1 回は重度の出血で 80 IU/kg により治療され、残りの 2 回は分類されなかった。出血治療の全体での成功率は 93.2%であった（2.7.3.3.2.2.1 参照）。年齢グループ間で比較した場合、止血効果に差は認められなかった（2.7.3.3.2.2.2 参照）。

これらのデータに基づき、出血治療のためのノナコグ ベータ ペゴルの用量として、軽度又は中等度の出血の治療には 40 IU/kg、重度の出血の治療には 80 IU/kg が推奨される。

手術

3773 試験での大手術 13 件及び 3775 試験での大手術 3 件の成功率が 100%であることから、手術中のノナコグ ベータ ペゴルの止血効果が確認された（2.7.3.3.2.8 参照）。

大手術における投与方法は、手術当日のノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の手術前単回投与、さらに手術後期間の 40 IU/kg の手術後投与であった。手術後期間の投与は、FIX 活性レベルの測定値又は予測値に基づいて治験責任医師の判断で行った。手術後 1～6 日の手術後期間は 40 IU/kg の 2 回投与による治療が推奨された。

3773 試験で大手術を受けた全 13 例が手術当日にノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の手術前投与を受け、手術当日の追加投与は行われなかった。手術後期間中は 40 IU/kg の投与を受け、手術後 1～6 日の投与回数の中央値は 2 回（範囲：0～4 回）、手術後 7～13 日の投与回数の中央値は 1.5 回（範囲：0～3 回）であった。手術後 14 日から試験終了までの手術後期間に、2 例が 40 IU/kg 投与を 3 回、3 例が 40 IU/kg 投与を 1 回受けた（2.7.3.3.2.8 参照）。

これらのデータに基づいて、大手術のためのノナコグ ベータ ペゴルの用量として、手術当日のノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の手術前投与が推奨され、手術後 1 週間以内の 40 IU/kg の 2 回投与（1～3

日間隔）も検討すべきである。ノナコグ ベータ ペゴルは半減期が長いため、手術後 1 週間以降、出血が止まり、回復するまでの期間は、投与頻度を週 1 回に延ばすことが可能である。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

効果の持続は以下のパラメータに基づいて評価した：

- 経時的な薬物動態プロファイル
- 経時的な止血効果及び年換算の出血率の推定値
- インヒビターの発生

経時的な薬物動態プロファイル

3747 試験で単回投与時及び定常状態での薬物動態セッションの両方を受けた予防治療群の一部の患者の薬物動態プロファイルを比較することにより、ノナコグ ベータ ペゴルの効果の持続について評価した。この 2 つの薬物動態セッションの間は 3～9 ヵ月の期間を空けて行われた。薬物動態特性及び経時的な FIX 活性プロファイルが同様であれば、ノナコグ ベータ ペゴルの効果が持続している証拠と考えられる。

40 IU/kg 投与時の定常状態での薬物動態プロファイルは、単回投与時の薬物動態プロファイルと比較していずれの時点においても一定の割合で高かった（図 2.7.3.5-1）。これは、経時的な効果の消失がないことを示している。半減期（$t_{1/2}$）は単回投与時と比較して定常状態でわずかに延長したが、クリアランスに変化はなく、活性の低下は認められなかった。

薬物動態プロファイル及びエンドポイントの詳細については Module 2.7.2.3 を参照のこと。

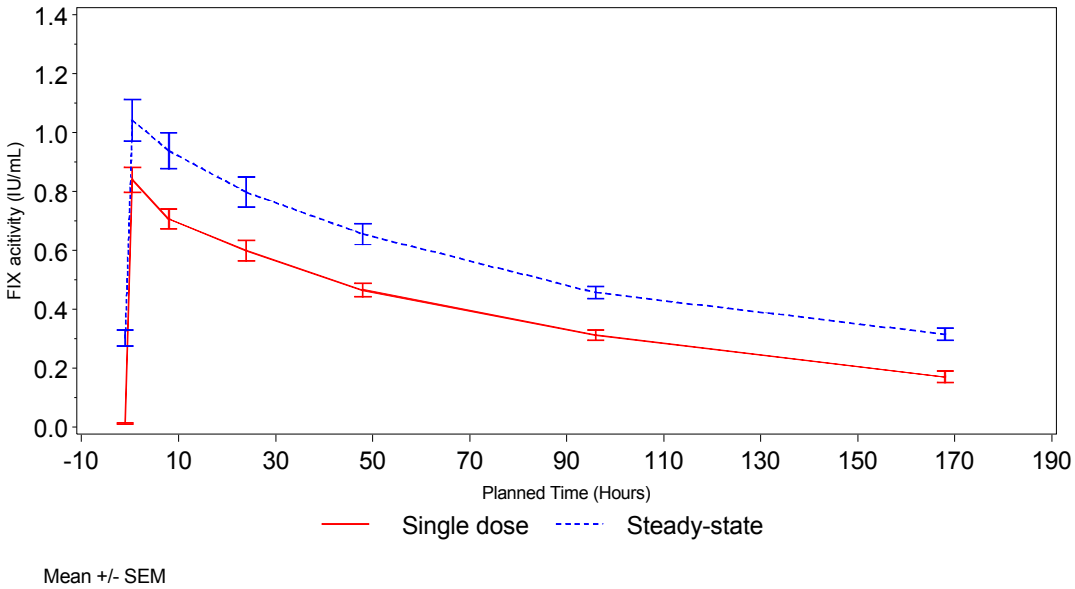


図 2.7.3.5-1　　40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での薬物動態プロファイル

経時的な止血効果及び年換算の出血率の推定値

ノナコグ ベータ ペゴルの効果の持続は、経時的な止血効果の評価からも明らかであった。3775 試験の青年及び成人患者における出血治療の成功率は 3747 試験と比較してわずかに高かったものの、同程度と考えられた（2.7.3.3.2.2.1 参照）。

臨床開発プログラムを通して同一用量を維持した予防治療群の患者における年換算の出血率の推定値を 3747 試験と 3775 試験で比較すると、3775 試験において 40 IU/kg 群では低下したが、10 IU/kg ではわずかに上昇した。3774 試験の主要期間では、小児患者における出血率に一貫した上昇又は低下はみられなかった（2.7.3.3.2.5.5 参照）。これらの結果は、予防効果が経時的に維持されたことを示している。

インヒビター

インヒビターが FIX の効果を中和し、FIX 活性の低下や効果の完全な消失をもたらすため、インヒビターの発生は血友病 B 患者の補充治療に関連する重大な合併症の 1 つである [4]。治療歴のある患者で FIX インヒビター陽性（0.6 BU 以上）を示した患者はいなかった。すなわち、完了した試験においてインヒビターの発生は認められなかった。さらに、薬効の消失がインヒビターの発生を示している可能性があるため、インヒビターの評価に関連して「効果消失」例も評価したが、「効果消失」に関連した有害事象は報告されなかった。「効果消失」は、インヒビターの発生を伴わないない限り、安全性の懸念とはならないと考えられた。なお、2 例が「効果不十分」を理由として試験を中止したものの、これらは有害事象として報告されていない（詳細は 2.7.3.3.1.1 を参照）。

参考文献

1 EMA/CHMP/BPWP/144552/2009. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products (final). 2011.

2 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group. Stat Med 1999; 18(15):1905-1942.

3 Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2014; 12(11):1935-1939.

4 Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19(1):e1-47.

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.3.6 臨床的有効性

付録 I　解析結果

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

2.7.3.6-1. 年齢グループ別の患者内訳 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）....7
2.7.3.6-2. 年齢グループ別の患者内訳 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）....8
2.7.3.6-3. 人種別の患者内訳 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）....9
2.7.3.6-4. 人種別の患者内訳 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）....10
2.7.3.6-5. 年齢グループ別のベースライン時患者背景 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....11
2.7.3.6-6. 年齢グループ別のベースライン時患者背景 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....13
2.7.3.6-7. 人種別のベースライン時患者背景 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....15
2.7.3.6-8. 人種別のベースライン時患者背景 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....16
2.7.3.6-9. 年齢グループ別のベースライン値 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....17
2.7.3.6-10. 年齢グループ別のベースライン値 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....18
2.7.3.6-11. 人種別のベースライン値 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....19
2.7.3.6-12. 人種別のベースライン値 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....20
2.7.3.6-13. 年齢グループ別の血友病及びインヒビター既往歴 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....21
2.7.3.6-14. 年齢グループ別の血友病及びインヒビター既往歴 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....23
2.7.3.6-15. 人種別の血友病及びインヒビター既往歴 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....25
2.7.3.6-16. 人種別の血友病及びインヒビター既往歴 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....27
2.7.3.6-17. 年齢グループ別の治療歴 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....29
2.7.3.6-18. 年齢グループ別の治療歴 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....36
2.7.3.6-19. 人種別の治療歴 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....43
2.7.3.6-20. 人種別の治療歴 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）....50

2.7.3.6-21. 年齢グループ別の遺伝子型 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）.....57
2.7.3.6-22. 人種別の遺伝子型 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）.....58
2.7.3.6-23. 年齢グループ別の出血エピソード詳細 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....59
2.7.3.6-24. 治療法別の出血エピソード詳細 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....61
2.7.3.6-25. 年齢グループ別の出血治療に要した投与回数 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....64
2.7.3.6-26. 年齢グループ別の出血治療に要した投与回数 - 自然出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....65
2.7.3.6-27. 年齢グループ別の出血治療に要した投与回数 - 外傷性出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....66
2.7.3.6-28. 人種別及び年齢グループ別の出血治療に要した投与回数 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....67
2.7.3.6-29. 国籍別及び年齢グループ別の出血治療に要した投与回数 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....71
2.7.3.6-30. 治療法別の出血治療に要した投与回数 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....86
2.7.3.6-31. 治療法別の出血治療に要した投与回数 - 最大の解析対象集団（3747 試験）.....87
2.7.3.6-32. 出血治療に使用した投与量 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....88
2.7.3.6-33. 年齢グループ別の出血治療に使用した投与量 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....88
2.7.3.6-34. 出血部位別の出血治療に使用した投与量 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....89
2.7.3.6-35. 出血部位別の出血治療に使用した投与量 - 最大の解析対象集団（3747 試験）.....90
2.7.3.6-36. 2 歳未満の患者における出血エピソード一覧 - 最大の解析対象集団（3774 試験）.....91
2.7.3.6-37. 50 歳超の患者における出血エピソード一覧 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）.....92
2.7.3.6-38. 日本人患者における出血エピソード一覧 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....104
2.7.3.6-39. 年齢グループ別止血効果 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....117
2.7.3.6-40. 年齢グループ別の止血効果 - 自然出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....118
2.7.3.6-41. 年齢グループ別の止血効果 - 外傷性出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....119
2.7.3.6-42. 人種別及び年齢グループ別の止血効果 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....120

2.7.3.6-43. 国籍別及び年齢グループ別の止血効果 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）....124
2.7.3.6-44. 治療法別の止血効果 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）....139
2.7.3.6-45. 治療法別の止血効果 - 最大の解析対象集団（3747 試験）....140
2.7.3.6-46. 出血部位別の止血効果 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）....141
2.7.3.6-47. 出血部位別の止血効果 - 最大の解析対象集団（3747 試験）....142
2.7.3.6-48. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）....143
2.7.3.6-49. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 自然出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）....144
2.7.3.6-50. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 外傷性出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）....145
2.7.3.6-51. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 関節出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）....146
2.7.3.6-52. ベースライン時に標的関節を有していた患者における年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）....147
2.7.3.6-53. 人種別及び年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）....148
2.7.3.6-54. 国籍別及び年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）....152
2.7.3.6-55. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験）....166
2.7.3.6-56. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 自然出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験）....167
2.7.3.6-57. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 外傷性出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験）....168
2.7.3.6-58. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 関節出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験）....169
2.7.3.6-59. ベースライン時に標的関節を有していた患者における年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験）....170
2.7.3.6-60. ベースライン時に標的関節を有していた患者における年齢グループ別の年換算の出血率（10 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験）....171
2.7.3.6-61. 予防治療群における治療法別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3747 試験）....172
2.7.3.6-62. 年換算の出血率の推移 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）....175
2.7.3.6-63. 予防治療群（10 IU/kg 又は 40 IU/kg）における月別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）....176
2.7.3.6-64. 予防治療群（40 IU/kg）における月別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）....177

2.7.3.6-65. 予防治療群（10 IU/kg）における月別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）.....178
2.7.3.6-66. 10 IU/kg 群（3747 試験）から 40 IU/kg 群（3775 試験）に切り替えた患者における月別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）.....179
2.7.3.6-67. 小児患者における月別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3774 試験）.....180
2.7.3.6-68. 3747 試験及び 3775 試験で同じ治療を受けた患者における最初の出血までの時間 - 最大の解析対象集団.....181
2.7.3.6-69. 3747 試験及び 3775 試験で同じ治療を受けた患者における最初の自然出血までの時間 - 最大の解析対象集団.....182
2.7.3.6-70. 3747 試験及び 3775 試験で同じ治療を受けた患者における最初の外傷性出血までの時間 - 最大の解析対象集団.....183
2.7.3.6-71. 最初の出血までの時間 - 最大の解析対象集団（3747 試験）.....184
2.7.3.6-72. 最初の自然出血までの時間 - 最大の解析対象集団（3747 試験）.....185
2.7.3.6-73. 最初の外傷性出血までの時間 - 最大の解析対象集団（3747 試験）.....186
2.7.3.6-74. 予防治療（40 IU/kg）期間中の年換算の出血率とベースライン時に報告された出血率（ヒストリカルデータ）の比較 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....187
2.7.3.6-75. 予防治療（10 IU/kg）期間中の年換算の出血率とベースライン時に報告された出血率（ヒストリカルデータ）の比較 - 最大の解析対象集団（3747 試験）.....187
2.7.3.6-76. ベースライン時の標的関節の詳細 - 最大の解析対象集団（3747 試験）.....188
2.7.3.6-77. 標的関節の出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験）.....190
2.7.3.6-78. 試験別、治療法別及び年齢グループ別の投与量 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....192
2.7.3.6-79. 試験別、治療法別及び人種別の投与量 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....196
2.7.3.6-80. 日本人患者における試験別、治療法別及び年齢グループ別の投与量 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....200
2.7.3.6-81. 50 歳超の患者における試験別及び治療法別の投与量 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....203
2.7.3.6-82. 2 歳未満の患者における試験別及び治療法別の投与量 - 最大の解析対象集団（3774 試験）.....206
2.7.3.6-83. 治験用製剤及び市販用製剤の投与量 - 最大の解析対象集団（3774 試験）.....208
2.7.3.6-84. 大手術の手術中及び手術後期間における FIX 活性の個別プロファイル - 最大の解析対象集団（3773 試験）.....208
2.7.3.6-85. 手術当日及び手術後の投与量 - 最大の解析対象集団（3773 試験）.....209
2.7.3.6-86. FIX トラフ値の解析（40 IU/kg）（凝固一段法） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....211
2.7.3.6-87. 手術当日及び手術後における投与 - 最大の解析対象集団（3773 試験）.....212
2.7.3.6-88. 試験を中止した患者（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）...213
2.7.3.6-89. 年換算の出血率 - 自然出血 - 最大の解析対象集団（3774 試験）.....216

2.7.3.6-90. 年換算の出血率 - 外傷性出血 - 最大の解析対象集団（3774 試験）.....217
2.7.3.6-91. 止血効果 - 自然出血 - 最大の解析対象集団（3774 試験）.....218
2.7.3.6-92. 止血効果 - 外傷性出血 - 最大の解析対象集団（3774 試験）.....218
2.7.3.6-93. FIX トラフ値の解析（凝固一段法） - 最大の解析対象集団（3774 試験）.....219
2.7.3.6-94. 治験用製剤及び市販用製剤別の患者内訳 - 最大の解析対象集団（3774 試験）.....220
2.7.3.6-95. 治験用製剤及び市販用製剤別の止血効果 - 最大の解析対象集団（3774 試験）.....221
2.7.3.6-96. 治験用製剤及び市販用製剤別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3774 試験）...222
2.7.3.6-97. 主要期間以降の出血エピソード一覧 - 最大の解析対象集団（3774 試験）.....223
2.7.3.6-98. 年齢グループ別の出血治療に要した投与回数 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....229
2.7.3.6-99. 年齢グループ別の止血効果 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....230
2.7.3.6-100. 大手術の手術前ボーラス投与（80 IU/kg）後の FIX 活性（IU/mL） - 最大の解析対象集団（3773 試験）.....231

2.7.3.6-1. 年齢グループ別の患者内訳 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Screened	-	-	-	-	136
Exposed	12(100.0)	13(100.0)	18(100.0)	72(100.0)	115(100.0)
Withdrawal	1(8.3)	2(15.4)	3(16.7)	11(15.3)	17(14.8)
Adverse events	-	-	-	2(2.8)	2(1.7)
Ineff. Therapy	-	-	1(5.6)	1(1.4)	2(1.7)
Non-Compliance	-	-	-	1(1.4)	1(0.9)
Other	-	-	-	4(5.6)	4(3.5)
Patient Undergoing Major Surgery	-	-	1(5.6)	1(1.4)	2(1.7)
Withdrawal Criteria	-	2(15.4)	1(5.6)	2(2.8)	5(4.3)
Withdrawal Of Consent	1(8.3)	-	-	-	1(0.9)
Completed trial#	11(91.7)	11(84.6)	16(88.9)	62(86.1)	100(87.0)
Full analysis set	12(100.0)	13(100.0)	18(100.0)	72(100.0)	115(100.0)
Safety analysis set	12(100.0)	13(100.0)	18(100.0)	72(100.0)	115(100.0)
Undergone major surgery##	-	-	2(11.1)	13(18.1)	15(13.0)
Years in trial	12.64	16.53	35.74	104.99	169.89
EDs in trial	682	906	1914	5299	8801

ED: exposure days
The full analysis set and the safety analysis set both consists of all patients exposed to nonacog beta pegol.
#Trial 3774 is an ongoing trial so number of completers is number of patients not withdrawn at time of the cut-off for the interim analysis.
For patients enrolled in more than one trial, the completers flag is completion of last trial.
Two patients were withdrawn from Trial 3747 to undergo Major surgery but continued in Trial 3775 after surgery and completed this trial.
##A total of 16 major surgeries were performed in 15 patients.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-2. 年齢グループ別の患者内訳 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Screened	-	-	-	-	122
Exposed	12(100.0)	13(100.0)	18(100.0)	62(100.0)	105(100.0)
Withdrawal	1(8.3)	2(15.4)	3(16.7)	10(16.1)	16(15.2)
Adverse events	-	-	-	1(1.6)	1(1.0)
Ineff. Therapy	-	-	1(5.6)	1(1.6)	2(1.9)
Non-Compliance	-	-	-	1(1.6)	1(1.0)
Other	-	-	-	4(6.5)	4(3.8)
Patient Undergoing Major Surgery	-	-	1(5.6)	1(1.6)	2(1.9)
Withdrawal Criteria	-	2(15.4)	1(5.6)	2(3.2)	5(4.8)
Withdrawal Of Consent	1(8.3)	-	-	-	1(1.0)
Completed trial#	11(91.7)	11(84.6)	16(88.9)	53(85.5)	91(86.7)
Full analysis set	12(100.0)	13(100.0)	18(100.0)	62(100.0)	105(100.0)
Safety analysis set	12(100.0)	13(100.0)	18(100.0)	62(100.0)	105(100.0)
Undergone major surgery##	-	-	2(11.1)	13(21.0)	15(14.3)
Years in trial	12.64	16.53	35.74	103.59	168.49
EDs in trial	682	906	1914	5283	8785

ED: exposure days
The full analysis set and the safety analysis set both consists of all patients exposed to nonacog beta pegol.
#Trial 3774 is an ongoing trial so number of completers is number of patients not withdrawn at time of the cut-off for the interim analysis.
For patients enrolled in more than one trial, the completers flag is completion of last trial.
Two patients were withdrawn from Trial 3747 to undergo Major surgery but continued in Trial 3775 after surgery and completed this trial.
##A total of 16 major surgeries were performed in 15 patients.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_pat_disp.sas/efficacy_sum/10000025_pat_disp_agegr1s_ph3.txt

2.7.3.6-3. 人種別の患者内訳 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	White	Black	Asian	Other	Total
Screened	-	-	-	-	136
Exposed	75(100.0)	7(100.0)	25(100.0)	8(100.0)	115(100.0)
Withdrawal	13(17.3)	2(28.6)	2(8.0)	-	17(14.8)
Adverse events	2(2.7)	-	-	-	2(1.7)
Ineff. Therapy	2(2.7)	-	-	-	2(1.7)
Non-Compliance	-	1(14.3)	-	-	1(0.9)
Other	4(5.3)	-	-	-	4(3.5)
Patient Undergoing Major Surgery	1(1.3)	1(14.3)	-	-	2(1.7)
Withdrawal Criteria	3(4.0)	-	2(8.0)	-	5(4.3)
Withdrawal Of Consent	1(1.3)	-	-	-	1(0.9)
Completed trial#	63(84.0)	6(85.7)	23(92.0)	8(100.0)	100(87.0)
Full analysis set	75(100.0)	7(100.0)	25(100.0)	8(100.0)	115(100.0)
Safety analysis set	75(100.0)	7(100.0)	25(100.0)	8(100.0)	115(100.0)
Undergone major surgery##	8(10.7)	2(28.6)	5(20.0)	-	15(13.0)
Years in trial	104.90	9.79	41.33	13.87	169.89
EDs in trial	5426	527	2137	711	8801

ED: exposure days
The full analysis set and the safety analysis set both consists of all patients exposed to nonacog beta pegol.
#Trial 3774 is an ongoing trial so number of completers is number of patients not withdrawn at time of the cut-off for the interim analysis.
For patients enrolled in more than one trial, the completers flag is completion of last trial.
Two patients were withdrawn from Trial 3747 to undergo Major surgery but continued in Trial 3775 after surgery and completed this trial.
##A total of 16 major surgeries were performed in 15 patients.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-4. 人種別の患者内訳 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	White	Black	Asian	Other	Total
Screened	-	-	-	-	122
Exposed	65(100.0)	7(100.0)	25(100.0)	8(100.0)	105(100.0)
Withdrawal	12(18.5)	2(28.6)	2(8.0)	-	16(15.2)
Adverse events	1(1.5)	-	-	-	1(1.0)
Ineff. Therapy	2(3.1)	-	-	-	2(1.9)
Non-Compliance	-	1(14.3)	-	-	1(1.0)
Other	4(6.2)	-	-	-	4(3.8)
Patient Undergoing Major Surgery	1(1.5)	1(14.3)	-	-	2(1.9)
Withdrawal Criteria	3(4.6)	-	2(8.0)	-	5(4.8)
Withdrawal Of Consent	1(1.5)	-	-	-	1(1.0)
Completed trial#	54(83.1)	6(85.7)	23(92.0)	8(100.0)	91(86.7)
Full analysis set	65(100.0)	7(100.0)	25(100.0)	8(100.0)	105(100.0)
Safety analysis set	65(100.0)	7(100.0)	25(100.0)	8(100.0)	105(100.0)
Undergone major surgery##	8(12.3)	2(28.6)	5(20.0)	-	15(14.3)
Years in trial	103.76	9.79	41.07	13.87	168.49
EDs in trial	5413	527	2134	711	8785

ED: exposure days
The full analysis set and the safety analysis set both consists of all patients exposed to nonacog beta pegol.
#Trial 3774 is an ongoing trial so number of completers is number of patients not withdrawn at time of the cut-off for the interim analysis.
For patients enrolled in more than one trial, the completers flag is completion of last trial.
Two patients were withdrawn from Trial 3747 to undergo Major surgery but continued in Trial 3775 after surgery and completed this trial.
##A total of 16 major surgeries were performed in 15 patients.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-5. 年齢グループ別のベースライン時患者背景 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	72	115
Age at baseline in first trial (year)					
N	12	13	18	72	115
Mean (SD)	3.1 (1.7)	9.6 (1.6)	14.8 (1.4)	35.7 (11.6)	26.0 (15.8)
Median	3.0	10.0	15.0	33.5	24.0
Min ; Max	1 ; 6	7 ; 12	13 ; 17	18 ; 65	1 ; 65
Country, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	72 (100.0)	115 (100.0)
Canada	1 (8.3)	3 (23.1)	-	-	4 (3.5)
France	-	-	-	3 (4.2)	3 (2.6)
Germany	1 (8.3)	-	1 (5.6)	9 (12.5)	11 (9.6)
Italy	1 (8.3)	-	1 (5.6)	2 (2.8)	4 (3.5)
Japan	1 (8.3)	2 (15.4)	-	8 (11.1)	11 (9.6)
Macedonia	-	-	-	4 (5.6)	4 (3.5)
Malaysia	-	2 (15.4)	-	4 (5.6)	6 (5.2)
Netherlands	-	-	-	3 (4.2)	3 (2.6)
Romania	-	-	-	1 (1.4)	1 (0.9)
Russia	-	-	3 (16.7)	2 (2.8)	5 (4.3)
South Africa	-	-	-	4 (5.6)	4 (3.5)
Taiwan	2 (16.7)	-	-	1 (1.4)	3 (2.6)
Thailand	-	-	1 (5.6)	3 (4.2)	4 (3.5)
Turkey	-	-	2 (11.1)	2 (2.8)	4 (3.5)
United Kingdom	3 (25.0)	-	2 (11.1)	11 (15.3)	16 (13.9)
United States of America	3 (25.0)	6 (46.2)	8 (44.4)	15 (20.8)	32 (27.8)
Ethnicity, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	72 (100.0)	115 (100.0)
Hispanic or Latino	-	2 (15.4)	2 (11.1)	1 (1.4)	5 (4.3)
Not Hispanic or Latino	12 (100.0)	11 (84.6)	16 (88.9)	71 (98.6)	110 (95.7)

Baseline is defined for each patient as entry in the first trial.

Baseline demographics by age - Trials 3639, 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Race, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	72 (100.0)	115 (100.0)
White	8 (66.7)	5 (38.5)	15 (83.3)	47 (65.3)	75 (65.2)
Black	-	1 (7.7)	-	6 (8.3)	7 (6.1)
Asian	4 (33.3)	4 (30.8)	1 (5.6)	16 (22.2)	25 (21.7)
Other	-	3 (23.1)	2 (11.1)	3 (4.2)	8 (7.0)

Baseline is defined for each patient as entry in the first trial.

2.7.3.6-6. 年齢グループ別のベースライン時患者背景 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	62	105
Age at baseline in first trial (year)					
N	12	13	18	62	105
Mean (SD)	3.1 (1.7)	9.6 (1.6)	14.8 (1.4)	36.5 (11.9)	25.7 (16.3)
Median	3.0	10.0	15.0	34.5	23.0
Min ; Max	1 ; 6	7 ; 12	13 ; 17	18 ; 65	1 ; 65
Country, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	62 (100.0)	105 (100.0)
Canada	1 (8.3)	3 (23.1)	-	-	4 (3.8)
France	-	-	-	2 (3.2)	2 (1.9)
Germany	1 (8.3)	-	1 (5.6)	3 (4.8)	5 (4.8)
Italy	1 (8.3)	-	1 (5.6)	2 (3.2)	4 (3.8)
Japan	1 (8.3)	2 (15.4)	-	8 (12.9)	11 (10.5)
Macedonia	-	-	-	4 (6.5)	4 (3.8)
Malaysia	-	2 (15.4)	-	4 (6.5)	6 (5.7)
Netherlands	-	-	-	3 (4.8)	3 (2.9)
Romania	-	-	-	1 (1.6)	1 (1.0)
Russia	-	-	3 (16.7)	2 (3.2)	5 (4.8)
South Africa	-	-	-	4 (6.5)	4 (3.8)
Taiwan	2 (16.7)	-	-	1 (1.6)	3 (2.9)
Thailand	-	-	1 (5.6)	3 (4.8)	4 (3.8)
Turkey	-	-	2 (11.1)	2 (3.2)	4 (3.8)
United Kingdom	3 (25.0)	-	2 (11.1)	8 (12.9)	13 (12.4)
United States of America	3 (25.0)	6 (46.2)	8 (44.4)	15 (24.2)	32 (30.5)
Ethnicity, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	62 (100.0)	105 (100.0)
Hispanic or Latino	-	2 (15.4)	2 (11.1)	1 (1.6)	5 (4.8)
Not Hispanic or Latino	12 (100.0)	11 (84.6)	16 (88.9)	61 (98.4)	100 (95.2)

Baseline is defined for each patient as entry in the first phase 3 trial.

Baseline demographics by age - Trials 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Race, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	62 (100.0)	105 (100.0)
White	8 (66.7)	5 (38.5)	15 (83.3)	37 (59.7)	65 (61.9)
Black	-	1 (7.7)	-	6 (9.7)	7 (6.7)
Asian	4 (33.3)	4 (30.8)	1 (5.6)	16 (25.8)	25 (23.8)
Other	-	3 (23.1)	2 (11.1)	3 (4.8)	8 (7.6)

Baseline is defined for each patient as entry in the first phase 3 trial.

2.7.3.6-7. 人種別のベースライン時患者背景 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	White	Black	Asian	Other	Total
Number of patients	75	7	25	8	115
Age at baseline in first trial (year)					
N	75	7	25	8	115
Mean (SD)	25.8 (15.7)	35.4 (12.9)	26.7 (17.6)	18.1 (10.7)	26.0 (15.8)
Median	24.0	34.0	26.0	14.0	24.0
Min ; Max	1 ; 65	11 ; 51	1 ; 55	8 ; 39	1 ; 65
Country, N (%)					
N	75 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	115 (100.0)
Canada	1 (1.3)	1 (14.3)	-	2 (25.0)	4 (3.5)
France	2 (2.7)	-	-	1 (12.5)	3 (2.6)
Germany	11 (14.7)	-	-	-	11 (9.6)
Italy	4 (5.3)	-	-	-	4 (3.5)
Japan	-	-	11 (44.0)	-	11 (9.6)
Macedonia	4 (5.3)	-	-	-	4 (3.5)
Malaysia	-	-	6 (24.0)	-	6 (5.2)
Netherlands	3 (4.0)	-	-	-	3 (2.6)
Romania	1 (1.3)	-	-	-	1 (0.9)
Russia	5 (6.7)	-	-	-	5 (4.3)
South Africa	1 (1.3)	3 (42.9)	-	-	4 (3.5)
Taiwan	-	-	3 (12.0)	-	3 (2.6)
Thailand	-	-	4 (16.0)	-	4 (3.5)
Turkey	4 (5.3)	-	-	-	4 (3.5)
United Kingdom	14 (18.7)	-	1 (4.0)	1 (12.5)	16 (13.9)
United States of America	25 (33.3)	3 (42.9)	-	4 (50.0)	32 (27.8)
Ethnicity, N (%)					
N	75 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	115 (100.0)
Hispanic or Latino	3 (4.0)	-	-	2 (25.0)	5 (4.3)
Not Hispanic or Latino	72 (96.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	6 (75.0)	110 (95.7)

Baseline is defined for each patient as entry in the first trial.

2.7.3.6-8. 人種別のベースライン時患者背景 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	White	Black	Asian	Other	Total
Number of patients	65	7	25	8	105
Age at baseline in first trial (year)					
N	65	7	25	8	105
Mean (SD)	25.1 (16.4)	35.4 (12.9)	26.7 (17.6)	18.1 (10.7)	25.7 (16.3)
Median	21.0	34.0	26.0	14.0	23.0
Min ; Max	1 ; 65	11 ; 51	1 ; 55	8 ; 39	1 ; 65
Country, N (%)					
N	65 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	105 (100.0)
Canada	1 (1.5)	1 (14.3)	-	2 (25.0)	4 (3.8)
France	1 (1.5)	-	-	1 (12.5)	2 (1.9)
Germany	5 (7.7)	-	-	-	5 (4.8)
Italy	4 (6.2)	-	-	-	4 (3.8)
Japan	-	-	11 (44.0)	-	11 (10.5)
Macedonia	4 (6.2)	-	-	-	4 (3.8)
Malaysia	-	-	6 (24.0)	-	6 (5.7)
Netherlands	3 (4.6)	-	-	-	3 (2.9)
Romania	1 (1.5)	-	-	-	1 (1.0)
Russia	5 (7.7)	-	-	-	5 (4.8)
South Africa	1 (1.5)	3 (42.9)	-	-	4 (3.8)
Taiwan	-	-	3 (12.0)	-	3 (2.9)
Thailand	-	-	4 (16.0)	-	4 (3.8)
Turkey	4 (6.2)	-	-	-	4 (3.8)
United Kingdom	11 (16.9)	-	1 (4.0)	1 (12.5)	13 (12.4)
United States of America	25 (38.5)	3 (42.9)	-	4 (50.0)	32 (30.5)
Ethnicity, N (%)					
N	65 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	105 (100.0)
Hispanic or Latino	3 (4.6)	-	-	2 (25.0)	5 (4.8)
Not Hispanic or Latino	62 (95.4)	7 (100.0)	25 (100.0)	6 (75.0)	100 (95.2)

Baseline is defined for each patient as entry in the first phase 3 trial.

2.7.3.6-9. 年齢グループ別のベースライン値 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	72	115
Height (cm)					
N	12	13	18	72	115
Mean (SD)	100.1 (13.3)	141.1 (12.1)	169.6 (10.3)	174.3 (7.5)	162.1 (25.3)
Median	100.0	140.0	172.6	173.9	171.0
Min ; Max	77 ; 125	116 ; 162	147 ; 185	157 ; 193	77 ; 193
Body weight (kg)					
N	12	13	18	72	115
Mean (SD)	17.3 (4.2)	37.0 (10.0)	64.4 (13.1)	77.3 (14.2)	64.5 (24.3)
Median	17.1	34.8	63.2	75.5	69.0
Min ; Max	11 ; 25	21 ; 60	36 ; 93	47 ; 108	11 ; 108
BMI (kg/m^2)					
N	12	13	18	72	115
Mean (SD)	17.1 (1.8)	18.3 (2.5)	22.3 (3.5)	25.4 (4.1)	23.2 (4.8)
Median	16.8	17.5	21.8	25.8	22.9
Min ; Max	15 ; 22	16 ; 25	17 ; 30	17 ; 35	15 ; 35

The baseline value for height is the measurement at Visit 1. The baseline value for weight is the value from Visit 2.
If the Visit 2 value for weight is missing, the value from Visit 1 is used as baseline.
BMI: body mass index
Baseline is defined for each patient as entry in the first trial.

2.7.3.6-10. 年齢グループ別のベースライン値 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	62	105
Height (cm)					
N	12	13	18	62	105
Mean (SD)	100.1 (13.3)	141.1 (12.1)	169.6 (10.3)	173.5 (7.4)	160.5 (25.9)
Median	100.0	140.0	172.6	173.0	170.2
Min ; Max	77 ; 125	116 ; 162	147 ; 185	157 ; 193	77 ; 193
Body weight (kg)					
N	12	13	18	62	105
Mean (SD)	17.3 (4.2)	37.0 (10.0)	64.4 (13.1)	77.2 (14.5)	63.2 (24.7)
Median	17.1	34.8	63.2	75.5	67.3
Min ; Max	11 ; 25	21 ; 60	36 ; 93	49 ; 108	11 ; 108
BMI (kg/m^2)					
N	12	13	18	62	105
Mean (SD)	17.1 (1.8)	18.3 (2.5)	22.3 (3.5)	25.6 (4.3)	23.1 (5.0)
Median	16.8	17.5	21.8	26.0	22.9
Min ; Max	15 ; 22	16 ; 25	17 ; 30	17 ; 35	15 ; 35

The baseline value for height is the measurement at Visit 1. The baseline value for weight is the value from Visit 2.
If the Visit 2 value for weight is missing, the value from Visit 1 is used as baseline.
BMI: body mass index
Baseline is defined for each patient as entry in the first phase 3 trial.

2.7.3.6-11. 人種別のベースライン値 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	White	Black	Asian	Other	Total
Number of patients	75	7	25	8	115
Height (cm)					
N	75	7	25	8	115
Mean (SD)	164.0 (26.4)	170.2 (11.3)	153.7 (24.7)	163.7 (22.6)	162.1 (25.3)
Median	173.1	171.4	163.0	168.4	171.0
Min ; Max	77 ; 190	147 ; 182	87 ; 178	134 ; 193	77 ; 193
Body weight (kg)					
N	75	7	25	8	115
Mean (SD)	67.1 (24.5)	69.7 (19.2)	54.6 (21.3)	65.6 (30.3)	64.5 (24.3)
Median	71.4	75.5	61.3	69.9	69.0
Min ; Max	11 ; 104	37 ; 89	13 ; 83	31 ; 108	11 ; 108
BMI (kg/m^2)					
N	75	7	25	8	115
Mean (SD)	23.6 (4.7)	23.8 (5.6)	21.8 (4.4)	23.1 (6.2)	23.2 (4.8)
Median	23.1	25.7	21.5	22.3	22.9
Min ; Max	15 ; 35	17 ; 32	15 ; 30	16 ; 33	15 ; 35

The baseline value for height is the measurement at Visit 1. The baseline value for weight is the value from Visit 2.
If the Visit 2 value for weight is missing, the value from Visit 1 is used as baseline.
BMI: body mass index
Baseline is defined for each patient as entry in the first trial.

2.7.3.6-12. 人種別のベースライン値 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	White	Black	Asian	Other	Total
Number of patients	65	7	25	8	105
Height (cm)					
N	65	7	25	8	105
Mean (SD)	161.6 (27.6)	170.2 (11.3)	153.7 (24.7)	163.7 (22.6)	160.5 (25.9)
Median	173.0	171.4	163.0	168.4	170.2
Min ; Max	77 ; 190	147 ; 182	87 ; 178	134 ; 193	77 ; 193
Body weight (kg)					
N	65	7	25	8	105
Mean (SD)	65.4 (25.4)	69.7 (19.2)	54.8 (21.4)	65.6 (30.3)	63.2 (24.7)
Median	70.5	75.5	61.3	69.9	67.3
Min ; Max	11 ; 104	37 ; 89	13 ; 83	31 ; 108	11 ; 108
BMI (kg/m^2)					
N	65	7	25	8	105
Mean (SD)	23.6 (5.0)	23.8 (5.6)	21.8 (4.4)	23.1 (6.2)	23.1 (5.0)
Median	23.0	25.7	21.5	22.3	22.9
Min ; Max	15 ; 35	17 ; 32	15 ; 30	16 ; 33	15 ; 35

The baseline value for height is the measurement at Visit 1. The baseline value for weight is the value from Visit 2.
If the Visit 2 value for weight is missing, the value from Visit 1 is used as baseline.
BMI: body mass index
Baseline is defined for each patient as entry in the first phase 3 trial.

2.7.3.6-13. 年齢グループ別の血友病及びインヒビター既往歴 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	72	115
Classification of haemophilia B, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	72 (100.0)	115 (100.0)
Moderate	-	-	4 (22.2)	10 (13.9)	14 (12.2)
Severe	12 (100.0)	13 (100.0)	14 (77.8)	62 (86.1)	101 (87.8)
FIX level (%) from medical history					
N	2	1	18	62	83
Mean (SD)	1.1 (0.1)	1.0 (-)	0.9 (0.5)	0.9 (0.5)	0.9 (0.5)
Median	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1.0 ; 1.2	1.0 ; 1.0	0.0 ; 1.9	0.0 ; 2.0	0.0 ; 2.0
FIX level limit, N (%)					
N	10 (100.0)	12 (100.0)	-	-	22 (100.0)
<0.6%	2 (20.0)	-	-	-	2 (9.1)
<1.0%	8 (80.0)	12 (100.0)	-	-	20 (90.9)
FIX level (%) at screening					
N	11	13	18	55	97
Mean (SD)	2.1 (0.7)	4.6 (1.7)	3.2 (1.8)	2.9 (1.9)	3.1 (1.9)
Median	2.2	4.9	3.2	2.4	2.5
Min ; Max	0.8 ; 3.5	2.5 ; 8.0	0.5 ; 6.5	0.5 ; 8.7	0.5 ; 8.7
History of haemophilia B among relatives, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	62 (100.0)	105 (100.0)
Yes	3 (25.0)	3 (23.1)	9 (50.0)	36 (58.1)	51 (48.6)
No	7 (58.3)	9 (69.2)	7 (38.9)	24 (38.7)	47 (44.8)
Unknown	2 (16.7)	1 (7.7)	2 (11.1)	2 (3.2)	7 (6.7)

* N in this block refers to the number of patients who answered 'yes' to the question 'History of relatives with haemophilia'.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.
Classification of haemophilia : Moderate = 1-<=2% FIX activity and severe = <1% FIX activity.

Haemophilia and inhibitor history by age - Trials 3639, 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Relatives with haemophilia B*, N (%)					
N	2 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)	50 (100.0)
Siblings/cousins	-	-	2 (22.2)	11 (30.6)	13 (26.0)
Maternal uncle	1 (50.0)	-	2 (22.2)	2 (5.6)	5 (10.0)
Maternal grandfather	-	-	-	3 (8.3)	3 (6.0)
Maternal grandparents brothers	-	-	1 (11.1)	-	1 (2.0)
Maternal grandfather + siblings/cousins	-	2 (66.7)	1 (11.1)	1 (2.8)	4 (8.0)
Maternal uncle + siblings/cousins	-	-	1 (11.1)	7 (19.4)	8 (16.0)
None	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (22.2)	12 (33.3)	16 (32.0)
Clinical suspicion of inhibitors, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	72 (100.0)	115 (100.0)
Yes	-	-	-	1 (1.4)	1 (0.9)
No	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	71 (98.6)	114 (99.1)
Number of FIX peak tests within 5 years					
N	11	13	18	61	103
Mean (SD)	2.6 (2.4)	1.5 (1.6)	2.6 (3.4)	3.1 (4.8)	2.8 (4.1)
Median	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0
Min ; Max	0.0 ; 7.0	0.0 ; 6.0	0.0 ; 14.0	0.0 ; 25.0	0.0 ; 25.0
Number of inhibitor tests within 5 years					
N	12	13	18	61	104
Mean (SD)	4.0 (3.3)	3.7 (2.7)	2.3 (1.6)	3.9 (3.7)	3.6 (3.3)
Median	4.0	4.0	2.0	3.0	3.0
Min ; Max	0.0 ; 12.0	0.0 ; 10.0	0.0 ; 6.0	0.0 ; 16.0	0.0 ; 16.0
Other coagulation related disorders, N (%)					
N	3 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)	27 (100.0)	39 (100.0)
No	3 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)	27 (100.0)	39 (100.0)

* N in this block refers to the number of patients who answered 'yes' to the question 'History of relatives with haemophilia'.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.
Classification of haemophilia : Moderate = 1-<=2% FIX activity and severe = <1% FIX activity.

2.7.3.6-14. 年齢グループ別の血友病及びインヒビター既往歴 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	62	105
Classification of haemophilia B, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	62 (100.0)	105 (100.0)
Moderate	-	-	4 (22.2)	10 (16.1)	14 (13.3)
Severe	12 (100.0)	13 (100.0)	14 (77.8)	52 (83.9)	91 (86.7)
FIX level (%) from medical history					
N	2	1	18	62	83
Mean (SD)	1.1 (0.1)	1.0 (-)	0.9 (0.5)	0.9 (0.5)	0.9 (0.5)
Median	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1.0 ; 1.2	1.0 ; 1.0	0.0 ; 1.9	0.0 ; 2.0	0.0 ; 2.0
FIX level limit, N (%)					
N	10 (100.0)	12 (100.0)	-	-	22 (100.0)
<0.6%	2 (20.0)	-	-	-	2 (9.1)
<1.0%	8 (80.0)	12 (100.0)	-	-	20 (90.9)
FIX level (%) at screening					
N	11	13	18	55	97
Mean (SD)	2.1 (0.7)	4.6 (1.7)	3.2 (1.8)	2.9 (1.9)	3.1 (1.9)
Median	2.2	4.9	3.2	2.4	2.5
Min ; Max	0.8 ; 3.5	2.5 ; 8.0	0.5 ; 6.5	0.5 ; 8.7	0.5 ; 8.7
History of haemophilia B among relatives, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	62 (100.0)	105 (100.0)
Yes	3 (25.0)	3 (23.1)	9 (50.0)	36 (58.1)	51 (48.6)
No	7 (58.3)	9 (69.2)	7 (38.9)	24 (38.7)	47 (44.8)
Unknown	2 (16.7)	1 (7.7)	2 (11.1)	2 (3.2)	7 (6.7)

* N in this block refers to the number of patients who answered 'yes' to the question 'History of relatives with haemophilia'.
History data is from the first phase 3 trial.
Classification of haemophilia : Moderate = 1-<=2% FIX activity and severe = <1% FIX activity.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_inhib_hist.sas/efficacy_sum/10000095_inhib_hist_agegr1s_ph3.txt

Haemophilia and inhibitor history by age - Trials 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Relatives with haemophilia B*, N (%)					
N	2 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)	50 (100.0)
Siblings/cousins	-	-	2 (22.2)	11 (30.6)	13 (26.0)
Maternal uncle	1 (50.0)	-	2 (22.2)	2 (5.6)	5 (10.0)
Maternal grandfather	-	-	-	3 (8.3)	3 (6.0)
Maternal grandparents brothers	-	-	1 (11.1)	-	1 (2.0)
Maternal grandfather + siblings/cousins	-	2 (66.7)	1 (11.1)	1 (2.8)	4 (8.0)
Maternal uncle + siblings/cousins	-	-	1 (11.1)	7 (19.4)	8 (16.0)
None	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (22.2)	12 (33.3)	16 (32.0)
Clinical suspicion of inhibitors, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	62 (100.0)	105 (100.0)
Yes	-	-	-	1 (1.6)	1 (1.0)
No	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	61 (98.4)	104 (99.0)
Number of FIX peak tests within 5 years					
N	11	13	18	61	103
Mean (SD)	2.6 (2.4)	1.5 (1.6)	2.6 (3.4)	3.1 (4.8)	2.8 (4.1)
Median	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0
Min ; Max	0.0 ; 7.0	0.0 ; 6.0	0.0 ; 14.0	0.0 ; 25.0	0.0 ; 25.0
Number of inhibitor tests within 5 years					
N	12	13	18	61	104
Mean (SD)	4.0 (3.3)	3.7 (2.7)	2.3 (1.6)	3.9 (3.7)	3.6 (3.3)
Median	4.0	4.0	2.0	3.0	3.0
Min ; Max	0.0 ; 12.0	0.0 ; 10.0	0.0 ; 6.0	0.0 ; 16.0	0.0 ; 16.0
Other coagulation related disorders, N (%)					
N	3 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)	27 (100.0)	39 (100.0)
No	3 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)	27 (100.0)	39 (100.0)

* N in this block refers to the number of patients who answered 'yes' to the question 'History of relatives with haemophilia'.
History data is from the first phase 3 trial.
Classification of haemophilia : Moderate = 1-<=2% FIX activity and severe = <1% FIX activity.

2.7.3.6-15. 人種別の血友病及びインヒビター既往歴 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	White	Black	Asian	Other	Total
Number of patients	75	7	25	8	115
Classification of haemophilia B, N (%)					
N	75 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	115 (100.0)
Moderate	9 (12.0)	1 (14.3)	4 (16.0)	-	14 (12.2)
Severe	66 (88.0)	6 (85.7)	21 (84.0)	8 (100.0)	101 (87.8)
FIX level (%) from medical history					
N	53	6	19	5	83
Mean (SD)	0.9 (0.5)	1.0 (0.6)	0.9 (0.4)	0.9 (0.2)	0.9 (0.5)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	0.0 ; 2.0	0.0 ; 2.0	0.0 ; 1.6	0.6 ; 1.0	0.0 ; 2.0
FIX level limit, N (%)					
N	12 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	22 (100.0)
<0.6%	2 (16.7)	-	-	-	2 (9.1)
<1.0%	10 (83.3)	1 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	20 (90.9)
FIX level (%) at screening					
N	59	6	24	8	97
Mean (SD)	3.1 (2.0)	2.3 (2.1)	3.0 (1.4)	4.0 (2.1)	3.1 (1.9)
Median	2.4	1.3	2.8	3.3	2.5
Min ; Max	0.5 ; 8.7	1.0 ; 6.2	0.5 ; 7.1	2.2 ; 8.0	0.5 ; 8.7
History of haemophilia B among relatives, N (%)					
N	65 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	105 (100.0)
Yes	32 (49.2)	6 (85.7)	11 (44.0)	2 (25.0)	51 (48.6)
No	27 (41.5)	1 (14.3)	13 (52.0)	6 (75.0)	47 (44.8)
Unknown	6 (9.2)	-	1 (4.0)	-	7 (6.7)

* N in this block refers to the number of patients who answered 'yes' to the question 'History of relatives with haemophilia'.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.
Classification of haemophilia : Moderate = 1-<=2% FIX activity and severe = <1% FIX activity.

Haemophilia and inhibitor history by race - Trials 3639, 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	White	Black	Asian	Other	Total
Relatives with haemophilia B*, N (%)					
N	31 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	50 (100.0)
Siblings/cousins	6 (19.4)	6 (100.0)	1 (9.1)	-	13 (26.0)
Maternal uncle	4 (12.9)	-	1 (9.1)	-	5 (10.0)
Maternal grandfather	1 (3.2)	-	2 (18.2)	-	3 (6.0)
Maternal grandparents brothers	1 (3.2)	-	-	-	1 (2.0)
Maternal grandfather + siblings/cousins	4 (12.9)	-	-	-	4 (8.0)
Maternal uncle + siblings/cousins	7 (22.6)	-	1 (9.1)	-	8 (16.0)
None	8 (25.8)	-	6 (54.5)	2 (100.0)	16 (32.0)
Clinical suspicion of inhibitors, N (%)					
N	75 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	115 (100.0)
Yes	1 (1.3)	-	-	-	1 (0.9)
No	74 (98.7)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	114 (99.1)
Number of FIX peak tests within 5 years					
N	63	7	25	8	103
Mean (SD)	3.6 (4.9)	1.4 (1.0)	1.8 (2.1)	0.9 (1.0)	2.8 (4.1)
Median	2.0	1.0	1.0	0.5	2.0
Min ; Max	0.0 ; 25.0	0.0 ; 3.0	0.0 ; 9.0	0.0 ; 2.0	0.0 ; 25.0
Number of inhibitor tests within 5 years					
N	64	7	25	8	104
Mean (SD)	3.9 (3.4)	1.7 (1.6)	3.6 (3.5)	2.6 (2.7)	3.6 (3.3)
Median	3.0	1.0	2.0	2.5	3.0
Min ; Max	0.0 ; 16.0	0.0 ; 5.0	0.0 ; 13.0	0.0 ; 6.0	0.0 ; 16.0
Other coagulation related disorders, N (%)					
N	28 (100.0)	2 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	39 (100.0)
No	28 (100.0)	2 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	39 (100.0)

* N in this block refers to the number of patients who answered 'yes' to the question 'History of relatives with haemophilia'.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.
Classification of haemophilia : Moderate = 1-<=2% FIX activity and severe = <1% FIX activity.

2.7.3.6-16. 人種別の血友病及びインヒビター既往歴 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	White	Black	Asian	Other	Total
Number of patients	65	7	25	8	105
Classification of haemophilia B, N (%)					
N	65 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	105 (100.0)
Moderate	9 (13.8)	1 (14.3)	4 (16.0)	-	14 (13.3)
Severe	56 (86.2)	6 (85.7)	21 (84.0)	8 (100.0)	91 (86.7)
FIX level (%) from medical history					
N	53	6	19	5	83
Mean (SD)	0.9 (0.5)	1.0 (0.6)	0.9 (0.4)	0.9 (0.2)	0.9 (0.5)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	0.0 ; 2.0	0.0 ; 2.0	0.0 ; 1.6	0.6 ; 1.0	0.0 ; 2.0
FIX level limit, N (%)					
N	12 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	22 (100.0)
<0.6%	2 (16.7)	-	-	-	2 (9.1)
<1.0%	10 (83.3)	1 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	20 (90.9)
FIX level (%) at screening					
N	59	6	24	8	97
Mean (SD)	3.1 (2.0)	2.3 (2.1)	3.0 (1.4)	4.0 (2.1)	3.1 (1.9)
Median	2.4	1.3	2.8	3.3	2.5
Min ; Max	0.5 ; 8.7	1.0 ; 6.2	0.5 ; 7.1	2.2 ; 8.0	0.5 ; 8.7
History of haemophilia B among relatives, N (%)					
N	65 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	105 (100.0)
Yes	32 (49.2)	6 (85.7)	11 (44.0)	2 (25.0)	51 (48.6)
No	27 (41.5)	1 (14.3)	13 (52.0)	6 (75.0)	47 (44.8)
Unknown	6 (9.2)	-	1 (4.0)	-	7 (6.7)

* N in this block refers to the number of patients who answered 'yes' to the question 'History of relatives with haemophilia'.
History data is from the first phase 3 trial.
Classification of haemophilia : Moderate = 1-<=2% FIX activity and severe = <1% FIX activity.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_inhib_hist.sas/efficacy_sum/10000105_inhib_hist_racgr1s_ph3.txt

Haemophilia and inhibitor history by race - Trials 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	White	Black	Asian	Other	Total
Relatives with haemophilia B*, N (%)					
N	31 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	50 (100.0)
Siblings/cousins	6 (19.4)	6 (100.0)	1 (9.1)	-	13 (26.0)
Maternal uncle	4 (12.9)	-	1 (9.1)	-	5 (10.0)
Maternal grandfather	1 (3.2)	-	2 (18.2)	-	3 (6.0)
Maternal grandparents brothers	1 (3.2)	-	-	-	1 (2.0)
Maternal grandfather + siblings/cousins	4 (12.9)	-	-	-	4 (8.0)
Maternal uncle + siblings/cousins	7 (22.6)	-	1 (9.1)	-	8 (16.0)
None	8 (25.8)	-	6 (54.5)	2 (100.0)	16 (32.0)
Clinical suspicion of inhibitors, N (%)					
N	65 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	105 (100.0)
Yes	1 (1.5)	-	-	-	1 (1.0)
No	64 (98.5)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	104 (99.0)
Number of FIX peak tests within 5 years					
N	63	7	25	8	103
Mean (SD)	3.6 (4.9)	1.4 (1.0)	1.8 (2.1)	0.9 (1.0)	2.8 (4.1)
Median	2.0	1.0	1.0	0.5	2.0
Min ; Max	0.0 ; 25.0	0.0 ; 3.0	0.0 ; 9.0	0.0 ; 2.0	0.0 ; 25.0
Number of inhibitor tests within 5 years					
N	64	7	25	8	104
Mean (SD)	3.9 (3.4)	1.7 (1.6)	3.6 (3.5)	2.6 (2.7)	3.6 (3.3)
Median	3.0	1.0	2.0	2.5	3.0
Min ; Max	0.0 ; 16.0	0.0 ; 5.0	0.0 ; 13.0	0.0 ; 6.0	0.0 ; 16.0
Other coagulation related disorders, N (%)					
N	28 (100.0)	2 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	39 (100.0)
No	28 (100.0)	2 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	39 (100.0)

* N in this block refers to the number of patients who answered 'yes' to the question 'History of relatives with haemophilia'.
History data is from the first phase 3 trial.
Classification of haemophilia : Moderate = 1-<=2% FIX activity and severe = <1% FIX activity.

2.7.3.6-17. 年齢グループ別の治療歴 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	72	115
Current treatment prior to trial, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	72 (100.0)	115 (100.0)
On-demand	1 (8.3)	2 (15.4)	4 (22.2)	37 (51.4)	44 (38.3)
Prophylaxis regimen	11 (91.7)	11 (84.6)	14 (77.8)	35 (48.6)	71 (61.7)
Previous prophylaxis patients:					
Months on prophylaxis					
N	11	11	14	34	70
Mean (SD)	22.4 (18.5)	90.5 (31.6)	104.3 (49.9)	154.9 (161.6)	113.8 (124.2)
Median	14.0	86.0	101.5	62.0	75.5
Min ; Max	5 ; 72	33 ; 140	12 ; 168	8 ; 600	5 ; 600
Dose level (U/kg)					
N	11	11	14	35	71
Mean (SD)	37.5 (11.5)	57.7 (33.6)	36.9 (15.2)	37.8 (15.5)	40.6 (19.9)
Median	40.0	52.0	38.6	36.0	38.0
Min ; Max	22 ; 58	24 ; 110	16 ; 75	12 ; 100	12 ; 110

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by age - Trials 3639, 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Frequency of dosing, N (%)					
N	11 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)	35 (100.0)	71 (100.0)
Every 2nd day	1 (9.1)	2 (18.2)	-	3 (8.6)	6 (8.5)
Every 3rd day	1 (9.1)	1 (9.1)	5 (35.7)	8 (22.9)	15 (21.1)
Every 4th day	-	-	1 (7.1)	1 (2.9)	2 (2.8)
Every 6th day	-	-	-	1 (2.9)	1 (1.4)
Every 7th day	3 (27.3)	-	1 (7.1)	5 (14.3)	9 (12.7)
ND	-	-	-	1 (2.9)	1 (1.4)
Other	6 (54.5)	8 (72.7)	7 (50.0)	16 (45.7)	37 (52.1)
FIX product given, N (%)					
N	11 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)	35 (100.0)	71 (100.0)
Plasma FIX product	1 (9.1)	1 (9.1)	4 (28.6)	19 (54.3)	25 (35.2)
Recombinant FIX	10 (90.9)	10 (90.9)	10 (71.4)	16 (45.7)	46 (64.8)
Common doses used to treat a bleed					
N	10	10	14	27	61
Mean (SD)	2.5 (4.1)	1.4 (0.5)	2.5 (1.7)	150.3 (769.4)	67.7 (511.9)
Median	1.0	1.0	2.5	2.0	1.0
Min ; Max	1 ; 14	1 ; 2	1 ; 6	1 ; 4000	1 ; 4000
Common dose level (U/kg)					
N	11	11	14	28	64
Mean (SD)	45.6 (11.5)	61.5 (31.9)	45.9 (13.3)	220.7 (658.3)	125.0 (439.6)
Median	50.0	50.0	46.2	41.0	48.5
Min ; Max	22 ; 62	24 ; 110	28 ; 75	14 ; 3000	14 ; 3000

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by age - Trials 3639, 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Bleeding episodes prior to prophylaxis					
Treatment requiring					
N	11	11	13	19	54
Mean (SD)	3.5 (3.6)	3.7 (4.7)	8.5 (9.6)	25.9 (28.6)	12.6 (20.2)
Median	1.0	3.0	6.0	12.0	6.0
Min ; Max	0 ; 10	0 ; 16	0 ; 30	1 ; 100	0 ; 100
Non-treatment requiring					
N	10	10	12	15	47
Mean (SD)	0.5 (1.6)	0.7 (1.9)	4.3 (7.8)	0.1 (0.3)	1.4 (4.4)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 5	0 ; 6	0 ; 20	0 ; 1	0 ; 20
Bleeding episodes within the last 12 months#					
Treatment requiring					
N	9	11	14	26	60
Mean (SD)	3.0 (3.1)	2.7 (3.2)	5.4 (5.6)	8.1 (9.7)	5.7 (7.4)
Median	2.0	2.0	4.5	5.0	3.5
Min ; Max	0 ; 9	0 ; 9	0 ; 18	0 ; 44	0 ; 44
Non-treatment requiring					
N	8	10	10	23	51
Mean (SD)	0.6 (1.2)	5.0 (15.8)	1.8 (3.9)	0.6 (2.5)	1.7 (7.3)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 3	0 ; 50	0 ; 12	0 ; 12	0 ; 50

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by age - Trials 3639, 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Switched FIX product since diagnosis of haemophilia B, N (%)					
N	11 (100.0)	11 (100.0)	24 (100.0)	105 (100.0)	151 (100.0)
Yes	1 (9.1)	1 (9.1)	14 (58.3)	102 (97.1)	118 (78.1)
No	10 (90.9)	10 (90.9)	10 (41.7)	3 (2.9)	33 (21.9)
Previous on-demand patients:					
Months on on-demand					
N	1	2	4	32	39
Mean (SD)	37.0 (-)	126.5 (23.3)	173.8 (16.2)	286.3 (233.9)	260.2 (219.7)
Median	37.0	126.5	173.0	247.0	190.0
Min ; Max	37 ; 37	110 ; 143	156 ; 193	6 ; 732	6 ; 732
Dose level (U/kg)					
N	1	2	4	34	41
Mean (SD)	2000 (-)	30.0 (0.0)	45.0 (28.9)	39.6 (24.0)	87.5 (307.0)
Median	2000	30.0	45.0	33.0	34.0
Min ; Max	2000 ; 2000	30 ; 30	10 ; 80	6 ; 104	6 ; 2000

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by age - Trials 3639, 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Common doses used to treat a bleed					
N	1	2	4	34	41
Mean (SD)	1.0 (-)	2.0 (0.0)	1.3 (0.5)	2.7 (3.0)	2.5 (2.8)
Median	1.0	2.0	1.0	2.0	2.0
Min ; Max	1 ; 1	2 ; 2	1 ; 2	1 ; 16	1 ; 16
Bleeding episodes within the last 12 months## Treatment requiring					
N	1	2	4	34	41
Mean (SD)	17.0 (-)	7.0 (2.8)	16.5 (8.2)	21.4 (19.1)	20.1 (17.8)
Median	17.0	7.0	17.0	14.0	14.0
Min ; Max	17 ; 17	5 ; 9	8 ; 24	2 ; 106	2 ; 106
Non-treatment requiring					
N	1	1	3	28	33
Mean (SD)	0.0 (-)	0.0 (-)	0.7 (1.2)	3.6 (8.7)	3.2 (8.1)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 0	0 ; 0	0 ; 2	0 ; 40	0 ; 40
FIX product given, N (%)					
N	1 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	37 (100.0)	44 (100.0)
Plasma FIX product	-	2 (100.0)	2 (50.0)	21 (56.8)	25 (56.8)
Recombinant FIX	1 (100.0)	-	2 (50.0)	16 (43.2)	19 (43.2)

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by age - Trials 3639, 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Surgeries (all patients):					
Any surgery within the last 5 years, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	5 (100.0)	27 (100.0)	57 (100.0)
Yes	8 (66.7)	5 (38.5)	5 (100.0)	22 (81.5)	40 (70.2)
No	4 (33.3)	8 (61.5)	-	5 (18.5)	17 (29.8)
FIX product during surgery, N (%)					
N	9 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)	55 (100.0)
Recombinant FIX	8 (88.9)	3 (50.0)	6 (75.0)	14 (43.8)	31 (56.4)
Plasma FIX product	-	3 (50.0)	-	18 (56.3)	21 (38.2)
NA	1 (11.1)	-	-	-	1 (1.8)
NK	-	-	2 (25.0)	-	2 (3.6)
ED (all patients):					
Exposure days prior to trial					
N	12	13	18	59	102
Mean (SD)	145.4 (108.4)	531.7 (348.0)	804.0 (518.9)	842.4 (1026)	714.0 (848.0)
Median	99.0	544.0	800.0	425.0	412.0
Min ; Max	53 ; 399	50 ; 999	150 ; 2000	150 ; 4888	50 ; 4888

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by age - Trials 3639, 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Vaccinations (all patients):					
Vaccinations during the last 12 months, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)	62 (100.0)	106 (100.0)
Yes	6 (50.0)	2 (15.4)	5 (26.3)	5 (8.1)	18 (17.0)
No	6 (50.0)	11 (84.6)	13 (68.4)	57 (91.9)	87 (82.1)
NA	-	-	1 (5.3)	-	1 (0.9)
Planned vaccinations 12 months from screening, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)	62 (100.0)	106 (100.0)
Yes	3 (25.0)	2 (15.4)	3 (15.8)	4 (6.5)	12 (11.3)
No	9 (75.0)	11 (84.6)	15 (78.9)	58 (93.5)	93 (87.7)
NA	-	-	1 (5.3)	-	1 (0.9)

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.

2.7.3.6-18. 年齢グループ別の治療歴 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	62	105
Current treatment prior to trial, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	62 (100.0)	105 (100.0)
On-demand	1 (8.3)	2 (15.4)	4 (22.2)	34 (54.8)	41 (39.0)
Prophylaxis regimen	11 (91.7)	11 (84.6)	14 (77.8)	28 (45.2)	64 (61.0)
Previous prophylaxis patients:					
Months on prophylaxis					
N	11	11	14	27	63
Mean (SD)	22.4 (18.5)	90.5 (31.6)	104.3 (49.9)	136.6 (168.1)	101.4 (119.4)
Median	14.0	86.0	101.5	60.0	72.0
Min ; Max	5 ; 72	33 ; 140	12 ; 168	8 ; 600	5 ; 600
Dose level (U/kg)					
N	11	11	14	28	64
Mean (SD)	37.5 (11.5)	57.7 (33.6)	36.9 (15.2)	37.7 (16.6)	40.9 (20.6)
Median	40.0	52.0	38.6	37.0	38.0
Min ; Max	22 ; 58	24 ; 110	16 ; 75	12 ; 100	12 ; 110

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
History data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by age - Trials 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Frequency of dosing, N (%)					
N	11 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)	28 (100.0)	64 (100.0)
Every 2nd day	1 (9.1)	2 (18.2)	-	2 (7.1)	5 (7.8)
Every 3rd day	1 (9.1)	1 (9.1)	5 (35.7)	7 (25.0)	14 (21.9)
Every 4th day	-	-	1 (7.1)	1 (3.6)	2 (3.1)
Every 6th day	-	-	-	1 (3.6)	1 (1.6)
Every 7th day	3 (27.3)	-	1 (7.1)	4 (14.3)	8 (12.5)
Other	6 (54.5)	8 (72.7)	7 (50.0)	13 (46.4)	34 (53.1)
FIX product given, N (%)					
N	11 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)	28 (100.0)	64 (100.0)
Plasma FIX product	1 (9.1)	1 (9.1)	4 (28.6)	15 (53.6)	21 (32.8)
Recombinant FIX	10 (90.9)	10 (90.9)	10 (71.4)	13 (46.4)	43 (67.2)
Common doses used to treat a bleed					
N	10	10	14	27	61
Mean (SD)	2.5 (4.1)	1.4 (0.5)	2.5 (1.7)	150.3 (769.4)	67.7 (511.9)
Median	1.0	1.0	2.5	2.0	1.0
Min ; Max	1 ; 14	1 ; 2	1 ; 6	1 ; 4000	1 ; 4000
Common dose level (U/kg)					
N	11	11	14	28	64
Mean (SD)	45.6 (11.5)	61.5 (31.9)	45.9 (13.3)	220.7 (658.3)	125.0 (439.6)
Median	50.0	50.0	46.2	41.0	48.5
Min ; Max	22 ; 62	24 ; 110	28 ; 75	14 ; 3000	14 ; 3000

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
History data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by age - Trials 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Bleeding episodes prior to prophylaxis					
Treatment requiring					
N	11	11	13	19	54
Mean (SD)	3.5 (3.6)	3.7 (4.7)	8.5 (9.6)	25.9 (28.6)	12.6 (20.2)
Median	1.0	3.0	6.0	12.0	6.0
Min ; Max	0 ; 10	0 ; 16	0 ; 30	1 ; 100	0 ; 100
Non-treatment requiring					
N	10	10	12	15	47
Mean (SD)	0.5 (1.6)	0.7 (1.9)	4.3 (7.8)	0.1 (0.3)	1.4 (4.4)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 5	0 ; 6	0 ; 20	0 ; 1	0 ; 20
Bleeding episodes within the last 12 months#					
Treatment requiring					
N	9	11	14	26	60
Mean (SD)	3.0 (3.1)	2.7 (3.2)	5.4 (5.6)	8.1 (9.7)	5.7 (7.4)
Median	2.0	2.0	4.5	5.0	3.5
Min ; Max	0 ; 9	0 ; 9	0 ; 18	0 ; 44	0 ; 44
Non-treatment requiring					
N	8	10	10	23	51
Mean (SD)	0.6 (1.2)	5.0 (15.8)	1.8 (3.9)	0.6 (2.5)	1.7 (7.3)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 3	0 ; 50	0 ; 12	0 ; 12	0 ; 50

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
History data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by age - Trials 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Switched FIX product since diagnosis of haemophilia B, N (%)					
N	11 (100.0)	11 (100.0)	24 (100.0)	105 (100.0)	151 (100.0)
Yes	1 (9.1)	1 (9.1)	14 (58.3)	102 (97.1)	118 (78.1)
No	10 (90.9)	10 (90.9)	10 (41.7)	3 (2.9)	33 (21.9)
Previous on-demand patients:					
Months on on-demand					
N	1	2	4	32	39
Mean (SD)	37.0 (-)	126.5 (23.3)	173.8 (16.2)	286.3 (233.9)	260.2 (219.7)
Median	37.0	126.5	173.0	247.0	190.0
Min ; Max	37 ; 37	110 ; 143	156 ; 193	6 ; 732	6 ; 732
Dose level (U/kg)					
N	1	2	4	34	41
Mean (SD)	2000 (-)	30.0 (0.0)	45.0 (28.9)	39.6 (24.0)	87.5 (307.0)
Median	2000	30.0	45.0	33.0	34.0
Min ; Max	2000 ; 2000	30 ; 30	10 ; 80	6 ; 104	6 ; 2000
Common doses used to treat a bleed					
N	1	2	4	34	41
Mean (SD)	1.0 (-)	2.0 (0.0)	1.3 (0.5)	2.7 (3.0)	2.5 (2.8)
Median	1.0	2.0	1.0	2.0	2.0
Min ; Max	1 ; 1	2 ; 2	1 ; 2	1 ; 16	1 ; 16

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
History data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by age - Trials 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Bleeding episodes within the last 12 months##					
Treatment requiring					
N	1	2	4	34	41
Mean (SD)	17.0 (-)	7.0 (2.8)	16.5 (8.2)	21.4 (19.1)	20.1 (17.8)
Median	17.0	7.0	17.0	14.0	14.0
Min ; Max	17 ; 17	5 ; 9	8 ; 24	2 ; 106	2 ; 106
Non-treatment requiring					
N	1	1	3	28	33
Mean (SD)	0.0 (-)	0.0 (-)	0.7 (1.2)	3.6 (8.7)	3.2 (8.1)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 0	0 ; 0	0 ; 2	0 ; 40	0 ; 40
FIX product given, N (%)					
N	1 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	34 (100.0)	41 (100.0)
Plasma FIX product	-	2 (100.0)	2 (50.0)	19 (55.9)	23 (56.1)
Recombinant FIX	1 (100.0)	-	2 (50.0)	15 (44.1)	18 (43.9)
Surgeries (all patients):					
Any surgery within the last 5 years, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	5 (100.0)	23 (100.0)	53 (100.0)
Yes	8 (66.7)	5 (38.5)	5 (100.0)	18 (78.3)	36 (67.9)
No	4 (33.3)	8 (61.5)	-	5 (21.7)	17 (32.1)

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
History data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by age - Trials 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
FIX product during surgery, N (%)					
N	9 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)	26 (100.0)	49 (100.0)
Recombinant FIX	8 (88.9)	3 (50.0)	6 (75.0)	10 (38.5)	27 (55.1)
Plasma FIX product	-	3 (50.0)	-	16 (61.5)	19 (38.8)
NA	1 (11.1)	-	-	-	1 (2.0)
NK	-	-	2 (25.0)	-	2 (4.1)
ED (all patients):					
Exposure days prior to trial					
N	12	13	18	59	102
Mean (SD)	145.4 (108.4)	531.7 (348.0)	804.0 (518.9)	842.4 (1026)	714.0 (848.0)
Median	99.0	544.0	800.0	425.0	412.0
Min ; Max	53 ; 399	50 ; 999	150 ; 2000	150 ; 4888	50 ; 4888
Vaccinations (all patients):					
Vaccinations during the last 12 months, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)	62 (100.0)	106 (100.0)
Yes	6 (50.0)	2 (15.4)	5 (26.3)	5 (8.1)	18 (17.0)
No	6 (50.0)	11 (84.6)	13 (68.4)	57 (91.9)	87 (82.1)
NA	-	-	1 (5.3)	-	1 (0.9)

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
History data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by age - Trials 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Planned vaccinations 12 months from screening, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)	62 (100.0)	106 (100.0)
Yes	3 (25.0)	2 (15.4)	3 (15.8)	4 (6.5)	12 (11.3)
No	9 (75.0)	11 (84.6)	15 (78.9)	58 (93.5)	93 (87.7)
NA	-	-	1 (5.3)	-	1 (0.9)

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
History data is from the first phase 3 trial.

2.7.3.6-19. 人種別の治療歴 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	White	Black	Asian	Other	Total
Number of patients	75	7	25	8	115
Current treatment prior to trial, N (%)					
N	75 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	115 (100.0)
On-demand	25 (33.3)	5 (71.4)	13 (52.0)	1 (12.5)	44 (38.3)
Prophylaxis regimen	50 (66.7)	2 (28.6)	12 (48.0)	7 (87.5)	71 (61.7)
Previous prophylaxis patients:					
Months on prophylaxis					
N	50	2	11	7	70
Mean (SD)	136.0 (138.7)	98.0 (53.7)	32.2 (26.6)	88.1 (36.7)	113.8 (124.2)
Median	85.0	98.0	27.0	78.0	75.5
Min ; Max	5 ; 600	60 ; 136	8 ; 93	38 ; 144	5 ; 600
Dose level (U/kg)					
N	50	2	12	7	71
Mean (SD)	42.1 (19.7)	51.5 (2.1)	29.7 (7.2)	45.9 (31.8)	40.6 (19.9)
Median	39.0	51.5	28.5	40.0	38.0
Min ; Max	14 ; 110	50 ; 53	20 ; 40	12 ; 110	12 ; 110

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by race - Trials 3639, 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	White	Black	Asian	Other	Total
Frequency of dosing, N (%)					
N	50 (100.0)	2 (100.0)	12 (100.0)	7 (100.0)	71 (100.0)
Every 2nd day	1 (2.0)	2 (100.0)	1 (8.3)	2 (28.6)	6 (8.5)
Every 3rd day	15 (30.0)	-	-	-	15 (21.1)
Every 4th day	2 (4.0)	-	-	-	2 (2.8)
Every 6th day	-	-	1 (8.3)	-	1 (1.4)
Every 7th day	7 (14.0)	-	2 (16.7)	-	9 (12.7)
ND	1 (2.0)	-	-	-	1 (1.4)
Other	24 (48.0)	-	8 (66.7)	5 (71.4)	37 (52.1)
FIX product given, N (%)					
N	50 (100.0)	2 (100.0)	12 (100.0)	7 (100.0)	71 (100.0)
Plasma FIX product	17 (34.0)	1 (50.0)	7 (58.3)	-	25 (35.2)
Recombinant FIX	33 (66.0)	1 (50.0)	5 (41.7)	7 (100.0)	46 (64.8)
Common doses used to treat a bleed					
N	41	1	12	7	61
Mean (SD)	99.6 (624.4)	2.0 (-)	2.7 (3.7)	2.1 (1.3)	67.7 (511.9)
Median	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0
Min ; Max	1 ; 4000	2 ; 2	1 ; 14	1 ; 4	1 ; 4000
Common dose level (U/kg)					
N	43	2	12	7	64
Mean (SD)	164.2 (533.7)	51.5 (2.1)	38.0 (17.3)	54.2 (27.7)	125.0 (439.6)
Median	50.0	51.5	36.5	50.0	48.5
Min ; Max	14 ; 3000	50 ; 53	15 ; 81	29 ; 110	14 ; 3000

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by race - Trials 3639, 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	White	Black	Asian	Other	Total
Bleeding episodes prior to prophylaxis					
Treatment requiring					
N	35	2	11	6	54
Mean (SD)	11.6 (15.6)	50.0 (70.7)	12.6 (22.1)	6.5 (7.3)	12.6 (20.2)
Median	6.0	50.0	3.0	4.0	6.0
Min ; Max	0 ; 70	0 ; 100	0 ; 72	0 ; 16	0 ; 100
Non-treatment requiring					
N	32	2	7	6	47
Mean (SD)	2.0 (5.2)	0.5 (0.7)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	1.4 (4.4)
Median	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 20	0 ; 1	0 ; 0	0 ; 0	0 ; 20
Bleeding episodes within the last 12 months#					
Treatment requiring					
N	39	2	12	7	60
Mean (SD)	4.8 (5.6)	3.5 (2.1)	8.9 (12.5)	6.1 (4.8)	5.7 (7.4)
Median	2.0	3.5	4.3	6.0	3.5
Min ; Max	0 ; 24	2 ; 5	0 ; 44	1 ; 15	0 ; 44
Non-treatment requiring					
N	34	2	8	7	51
Mean (SD)	1.1 (3.0)	0.0 (0.0)	6.3 (17.7)	0.0 (0.0)	1.7 (7.3)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 12	0 ; 0	0 ; 50	0 ; 0	0 ; 50

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by race - Trials 3639, 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	White	Black	Asian	Other	Total
Switched FIX product since diagnosis of haemophilia B, N (%)					
N	124 (100.0)	2 (100.0)	16 (100.0)	9 (100.0)	151 (100.0)
Yes	102 (82.3)	1 (50.0)	12 (75.0)	3 (33.3)	118 (78.1)
No	22 (17.7)	1 (50.0)	4 (25.0)	6 (66.7)	33 (21.9)
Previous on-demand patients:					
Months on on-demand					
N	20	5	13	1	39
Mean (SD)	225.9 (236.1)	285.0 (257.8)	313.5 (189.1)	129.0 (-)	260.2 (219.7)
Median	149.0	414.0	265.0	129.0	190.0
Min ; Max	6 ; 732	8 ; 564	66 ; 636	129 ; 129	6 ; 732
Dose level (U/kg)					
N	22	5	13	1	41
Mean (SD)	135.6 (417.1)	47.0 (22.1)	25.8 (18.0)	34.0 (-)	87.5 (307.0)
Median	50.0	35.0	27.0	34.0	34.0
Min ; Max	16 ; 2000	28 ; 72	6 ; 60	34 ; 34	6 ; 2000

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by race - Trials 3639, 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	White	Black	Asian	Other	Total
Common doses used to treat a bleed					
N	22	5	13	1	41
Mean (SD)	2.3 (2.3)	2.8 (0.8)	2.9 (4.0)	1.0 (-)	2.5 (2.8)
Median	1.5	3.0	2.0	1.0	2.0
Min ; Max	1 ; 11	2 ; 4	1 ; 16	1 ; 1	1 ; 16
Bleeding episodes within the last 12 months## Treatment requiring					
N	22	5	13	1	41
Mean (SD)	19.8 (20.4)	25.6 (20.7)	19.2 (12.9)	12.0 (-)	20.1 (17.8)
Median	13.5	16.0	14.0	12.0	14.0
Min ; Max	6 ; 106	7 ; 57	2 ; 40	12 ; 12	2 ; 106
Non-treatment requiring					
N	19	3	10	1	33
Mean (SD)	3.7 (9.7)	0.7 (1.2)	2.6 (6.4)	5.0 (-)	3.2 (8.1)
Median	0.0	0.0	0.0	5.0	0.0
Min ; Max	0 ; 40	0 ; 2	0 ; 20	5 ; 5	0 ; 40
FIX product given, N (%)					
N	25 (100.0)	5 (100.0)	13 (100.0)	1 (100.0)	44 (100.0)
Plasma FIX product	12 (48.0)	3 (60.0)	9 (69.2)	1 (100.0)	25 (56.8)
Recombinant FIX	13 (52.0)	2 (40.0)	4 (30.8)	-	19 (43.2)

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by race - Trials 3639, 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	White	Black	Asian	Other	Total
Surgeries (all patients):					
Any surgery within the last 5 years, N (%)					
N	35 (100.0)	4 (100.0)	13 (100.0)	5 (100.0)	57 (100.0)
Yes	28 (80.0)	2 (50.0)	8 (61.5)	2 (40.0)	40 (70.2)
No	7 (20.0)	2 (50.0)	5 (38.5)	3 (60.0)	17 (29.8)
FIX product during surgery, N (%)					
N	43 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)	2 (100.0)	55 (100.0)
Recombinant FIX	28 (65.1)	1 (50.0)	-	2 (100.0)	31 (56.4)
Plasma FIX product	13 (30.2)	1 (50.0)	7 (87.5)	-	21 (38.2)
NA	-	-	1 (12.5)	-	1 (1.8)
NK	2 (4.7)	-	-	-	2 (3.6)
ED (all patients):					
Exposure days prior to trial					
N	62	7	25	8	102
Mean (SD)	654.8 (816.1)	737.9 (531.8)	794.3 (1038)	901.3 (733.5)	714.0 (848.0)
Median	437.5	800.0	273.0	729.5	412.0
Min ; Max	50 ; 4888	160 ; 1656	81 ; 3834	150 ; 2000	50 ; 4888

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by race - Trials 3639, 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	White	Black	Asian	Other	Total
Vaccinations (all patients):					
Vaccinations during the last 12 months, N (%)					
N	66 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	106 (100.0)
Yes	11 (16.7)	1 (14.3)	3 (12.0)	3 (37.5)	18 (17.0)
No	54 (81.8)	6 (85.7)	22 (88.0)	5 (62.5)	87 (82.1)
NA	1 (1.5)	-	-	-	1 (0.9)
Planned vaccinations 12 months from screening, N (%)					
N	66 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	106 (100.0)
Yes	7 (10.6)	1 (14.3)	3 (12.0)	1 (12.5)	12 (11.3)
No	58 (87.9)	6 (85.7)	22 (88.0)	7 (87.5)	93 (87.7)
NA	1 (1.5)	-	-	-	1 (0.9)

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
For patients who participated only in Trial 3639 (phase 1), history data is from this trial.
For all other patients, history data is from the first phase 3 trial.

2.7.3.6-20. 人種別の治療歴 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	White	Black	Asian	Other	Total
Number of patients	65	7	25	8	105
Current treatment prior to trial, N (%)					
N	65 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	105 (100.0)
On-demand	22 (33.8)	5 (71.4)	13 (52.0)	1 (12.5)	41 (39.0)
Prophylaxis regimen	43 (66.2)	2 (28.6)	12 (48.0)	7 (87.5)	64 (61.0)
Previous prophylaxis patients:					
Months on prophylaxis					
N	43	2	11	7	63
Mean (SD)	121.5 (137.6)	98.0 (53.7)	32.2 (26.6)	88.1 (36.7)	101.4 (119.4)
Median	80.0	98.0	27.0	78.0	72.0
Min ; Max	5 ; 600	60 ; 136	8 ; 93	38 ; 144	5 ; 600
Dose level (U/kg)					
N	43	2	12	7	64
Mean (SD)	42.7 (20.8)	51.5 (2.1)	29.7 (7.2)	45.9 (31.8)	40.9 (20.6)
Median	40.0	51.5	28.5	40.0	38.0
Min ; Max	14 ; 110	50 ; 53	20 ; 40	12 ; 110	12 ; 110

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
History data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by race - Trials 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	White	Black	Asian	Other	Total
Frequency of dosing, N (%)					
N	43 (100.0)	2 (100.0)	12 (100.0)	7 (100.0)	64 (100.0)
Every 2nd day	-	2 (100.0)	1 (8.3)	2 (28.6)	5 (7.8)
Every 3rd day	14 (32.6)	-	-	-	14 (21.9)
Every 4th day	2 (4.7)	-	-	-	2 (3.1)
Every 6th day	-	-	1 (8.3)	-	1 (1.6)
Every 7th day	6 (14.0)	-	2 (16.7)	-	8 (12.5)
Other	21 (48.8)	-	8 (66.7)	5 (71.4)	34 (53.1)
FIX product given, N (%)					
N	43 (100.0)	2 (100.0)	12 (100.0)	7 (100.0)	64 (100.0)
Plasma FIX product	13 (30.2)	1 (50.0)	7 (58.3)	-	21 (32.8)
Recombinant FIX	30 (69.8)	1 (50.0)	5 (41.7)	7 (100.0)	43 (67.2)
Common doses used to treat a bleed					
N	41	1	12	7	61
Mean (SD)	99.6 (624.4)	2.0 (-)	2.7 (3.7)	2.1 (1.3)	67.7 (511.9)
Median	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0
Min ; Max	1 ; 4000	2 ; 2	1 ; 14	1 ; 4	1 ; 4000
Common dose level (U/kg)					
N	43	2	12	7	64
Mean (SD)	164.2 (533.7)	51.5 (2.1)	38.0 (17.3)	54.2 (27.7)	125.0 (439.6)
Median	50.0	51.5	36.5	50.0	48.5
Min ; Max	14 ; 3000	50 ; 53	15 ; 81	29 ; 110	14 ; 3000

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
History data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by race - Trials 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	White	Black	Asian	Other	Total
Bleeding episodes prior to prophylaxis					
Treatment requiring					
N	35	2	11	6	54
Mean (SD)	11.6 (15.6)	50.0 (70.7)	12.6 (22.1)	6.5 (7.3)	12.6 (20.2)
Median	6.0	50.0	3.0	4.0	6.0
Min ; Max	0 ; 70	0 ; 100	0 ; 72	0 ; 16	0 ; 100
Non-treatment requiring					
N	32	2	7	6	47
Mean (SD)	2.0 (5.2)	0.5 (0.7)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	1.4 (4.4)
Median	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 20	0 ; 1	0 ; 0	0 ; 0	0 ; 20
Bleeding episodes within the last 12 months#					
Treatment requiring					
N	39	2	12	7	60
Mean (SD)	4.8 (5.6)	3.5 (2.1)	8.9 (12.5)	6.1 (4.8)	5.7 (7.4)
Median	2.0	3.5	4.3	6.0	3.5
Min ; Max	0 ; 24	2 ; 5	0 ; 44	1 ; 15	0 ; 44
Non-treatment requiring					
N	34	2	8	7	51
Mean (SD)	1.1 (3.0)	0.0 (0.0)	6.3 (17.7)	0.0 (0.0)	1.7 (7.3)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 12	0 ; 0	0 ; 50	0 ; 0	0 ; 50

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
History data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by race - Trials 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	White	Black	Asian	Other	Total
Switched FIX product since diagnosis of haemophilia B, N (%)					
N	124 (100.0)	2 (100.0)	16 (100.0)	9 (100.0)	151 (100.0)
Yes	102 (82.3)	1 (50.0)	12 (75.0)	3 (33.3)	118 (78.1)
No	22 (17.7)	1 (50.0)	4 (25.0)	6 (66.7)	33 (21.9)
Previous on-demand patients:					
Months on on-demand					
N	20	5	13	1	39
Mean (SD)	225.9 (236.1)	285.0 (257.8)	313.5 (189.1)	129.0 (-)	260.2 (219.7)
Median	149.0	414.0	265.0	129.0	190.0
Min ; Max	6 ; 732	8 ; 564	66 ; 636	129 ; 129	6 ; 732
Dose level (U/kg)					
N	22	5	13	1	41
Mean (SD)	135.6 (417.1)	47.0 (22.1)	25.8 (18.0)	34.0 (-)	87.5 (307.0)
Median	50.0	35.0	27.0	34.0	34.0
Min ; Max	16 ; 2000	28 ; 72	6 ; 60	34 ; 34	6 ; 2000
Common doses used to treat a bleed					
N	22	5	13	1	41
Mean (SD)	2.3 (2.3)	2.8 (0.8)	2.9 (4.0)	1.0 (-)	2.5 (2.8)
Median	1.5	3.0	2.0	1.0	2.0
Min ; Max	1 ; 11	2 ; 4	1 ; 16	1 ; 1	1 ; 16

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
History data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by race - Trials 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	White	Black	Asian	Other	Total
Bleeding episodes within the last 12 months##					
Treatment requiring					
N	22	5	13	1	41
Mean (SD)	19.8 (20.4)	25.6 (20.7)	19.2 (12.9)	12.0 (-)	20.1 (17.8)
Median	13.5	16.0	14.0	12.0	14.0
Min ; Max	6 ; 106	7 ; 57	2 ; 40	12 ; 12	2 ; 106
Non-treatment requiring					
N	19	3	10	1	33
Mean (SD)	3.7 (9.7)	0.7 (1.2)	2.6 (6.4)	5.0 (-)	3.2 (8.1)
Median	0.0	0.0	0.0	5.0	0.0
Min ; Max	0 ; 40	0 ; 2	0 ; 20	5 ; 5	0 ; 40
FIX product given, N (%)					
N	22 (100.0)	5 (100.0)	13 (100.0)	1 (100.0)	41 (100.0)
Plasma FIX product	10 (45.5)	3 (60.0)	9 (69.2)	1 (100.0)	23 (56.1)
Recombinant FIX	12 (54.5)	2 (40.0)	4 (30.8)	-	18 (43.9)
Surgeries (all patients):					
Any surgery within the last 5 years, N (%)					
N	31 (100.0)	4 (100.0)	13 (100.0)	5 (100.0)	53 (100.0)
Yes	24 (77.4)	2 (50.0)	8 (61.5)	2 (40.0)	36 (67.9)
No	7 (22.6)	2 (50.0)	5 (38.5)	3 (60.0)	17 (32.1)

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
History data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by race - Trials 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	White	Black	Asian	Other	Total
FIX product during surgery, N (%)					
N	37 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)	2 (100.0)	49 (100.0)
Recombinant FIX	24 (64.9)	1 (50.0)	-	2 (100.0)	27 (55.1)
Plasma FIX product	11 (29.7)	1 (50.0)	7 (87.5)	-	19 (38.8)
NA	-	-	1 (12.5)	-	1 (2.0)
NK	2 (5.4)	-	-	-	2 (4.1)
ED (all patients):					
Exposure days prior to trial					
N	62	7	25	8	102
Mean (SD)	654.8 (816.1)	737.9 (531.8)	794.3 (1038)	901.3 (733.5)	714.0 (848.0)
Median	437.5	800.0	273.0	729.5	412.0
Min ; Max	50 ; 4888	160 ; 1656	81 ; 3834	150 ; 2000	50 ; 4888
Vaccinations (all patients):					
Vaccinations during the last 12 months, N (%)					
N	66 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	106 (100.0)
Yes	11 (16.7)	1 (14.3)	3 (12.0)	3 (37.5)	18 (17.0)
No	54 (81.8)	6 (85.7)	22 (88.0)	5 (62.5)	87 (82.1)
NA	1 (1.5)	-	-	-	1 (0.9)

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
History data is from the first phase 3 trial.

Treatment history by race - Trials 3747, 3773 and 3774 - full analysis set

	White	Black	Asian	Other	Total
Planned vaccinations 12 months from screening, N (%)					
N	66 (100.0)	7 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	106 (100.0)
Yes	7 (10.6)	1 (14.3)	3 (12.0)	1 (12.5)	12 (11.3)
No	58 (87.9)	6 (85.7)	22 (88.0)	7 (87.5)	93 (87.7)
NA	1 (1.5)	-	-	-	1 (0.9)

NA: not applicable NK: not known
One patient registered 4000 doses used to treat a bleed. This is a data issue where the patient might mistakenly have reported number of units instead of number of doses. Three additional patients reported dose levels of 2000 U/kg or greater for treatment of a bleed. These are data issues where the patients might mistakenly have reported number of units instead of number of units per kg body weight.
If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
An exposure day (ED) is defined as a day where at least one dose is given.
History data is from the first phase 3 trial.

2.7.3.6-21. 年齢グループ別の遺伝子型 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	62	105
Mutation*, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	56 (100.0)	96 (100.0)
Frameshift mutations	-	1 (7.7)	-	-	1 (1.0)
Large deletion	-	2 (15.4)	-	1 (1.8)	3 (3.1)
Large insertion	-	-	-	1 (1.8)	1 (1.0)
Missense mutations	7 (58.3)	3 (23.1)	9 (60.0)	32 (57.1)	51 (53.1)
No mutation	-	-	1 (6.7)	-	1 (1.0)
Nonsense mutations	2 (16.7)	4 (30.8)	3 (20.0)	11 (19.6)	20 (20.8)
Small deletion	2 (16.7)	1 (7.7)	-	6 (10.7)	9 (9.4)
Small insertion	-	-	1 (6.7)	1 (1.8)	2 (2.1)
Splice site mutation	-	1 (7.7)	1 (6.7)	3 (5.4)	5 (5.2)
Substitution	-	-	-	1 (1.8)	1 (1.0)
Unknown	1 (8.3)	1 (7.7)	-	-	2 (2.1)
Mutation for patients with moderate haemophilia*, N (%)					
N	-	-	4 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Large insertion	-	-	-	1 (12.5)	1 (8.3)
Missense mutations	-	-	3 (75.0)	6 (75.0)	9 (75.0)
Nonsense mutations	-	-	1 (25.0)	1 (12.5)	2 (16.7)
Mutation for patients with severe haemophilia*, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	11 (100.0)	48 (100.0)	84 (100.0)
Frameshift mutations	-	1 (7.7)	-	-	1 (1.2)
Large deletion	-	2 (15.4)	-	1 (2.1)	3 (3.6)
Missense mutations	7 (58.3)	3 (23.1)	6 (54.5)	26 (54.2)	42 (50.0)
No mutation	-	-	1 (9.1)	-	1 (1.2)
Nonsense mutations	2 (16.7)	4 (30.8)	2 (18.2)	10 (20.8)	18 (21.4)
Small deletion	2 (16.7)	1 (7.7)	-	6 (12.5)	9 (10.7)
Small insertion	-	-	1 (9.1)	1 (2.1)	2 (2.4)
Splice site mutation	-	1 (7.7)	1 (9.1)	3 (6.3)	5 (6.0)
Substitution	-	-	-	1 (2.1)	1 (1.2)
Unknown	1 (8.3)	1 (7.7)	-	-	2 (2.4)

*Mutations are determined by either laboratory analysis carried out in the trial or alternatively by post-hoc classification of gene defects reported in patients medical records where possible.
History data is from the first phase 3 trial.

2.7.3.6-22. 人種別の遺伝子型 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3774 試験）

	White	Black	Asian	Other	Total
Number of patients	65	7	25	8	105
Mutation*, N (%)					
N	58 (100.0)	7 (100.0)	23 (100.0)	8 (100.0)	96 (100.0)
Frameshift mutations	-	1 (14.3)	-	-	1 (1.0)
Large deletion	3 (5.2)	-	-	-	3 (3.1)
Large insertion	1 (1.7)	-	-	-	1 (1.0)
Missense mutations	27 (46.6)	2 (28.6)	17 (73.9)	5 (62.5)	51 (53.1)
No mutation	1 (1.7)	-	-	-	1 (1.0)
Nonsense mutations	14 (24.1)	1 (14.3)	2 (8.7)	3 (37.5)	20 (20.8)
Small deletion	3 (5.2)	2 (28.6)	4 (17.4)	-	9 (9.4)
Small insertion	2 (3.4)	-	-	-	2 (2.1)
Splice site mutation	4 (6.9)	1 (14.3)	-	-	5 (5.2)
Substitution	1 (1.7)	-	-	-	1 (1.0)
Unknown	2 (3.4)	-	-	-	2 (2.1)
Mutation for patients with moderate haemophilia*, N (%)					
N	8 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	-	12 (100.0)
Large insertion	1 (12.5)	-	-	-	1 (8.3)
Missense mutations	5 (62.5)	1 (100.0)	3 (100.0)	-	9 (75.0)
Nonsense mutations	2 (25.0)	-	-	-	2 (16.7)
Mutation for patients with severe haemophilia*, N (%)					
N	50 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)	8 (100.0)	84 (100.0)
Frameshift mutations	-	1 (16.7)	-	-	1 (1.2)
Large deletion	3 (6.0)	-	-	-	3 (3.6)
Missense mutations	22 (44.0)	1 (16.7)	14 (70.0)	5 (62.5)	42 (50.0)
No mutation	1 (2.0)	-	-	-	1 (1.2)
Nonsense mutations	12 (24.0)	1 (16.7)	2 (10.0)	3 (37.5)	18 (21.4)
Small deletion	3 (6.0)	2 (33.3)	4 (20.0)	-	9 (10.7)
Small insertion	2 (4.0)	-	-	-	2 (2.4)
Splice site mutation	4 (8.0)	1 (16.7)	-	-	5 (6.0)
Substitution	1 (2.0)	-	-	-	1 (1.2)
Unknown	2 (4.0)	-	-	-	2 (2.4)

*Mutations are determined by either laboratory analysis carried out in the trial or alternatively by post-hoc classification of gene defects reported in patients medical records where possible.
History data is from the first phase 3 trial.

2.7.3.6-23. 年齢グループ別の出血エピソード詳細 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	Trial 3774		Trial 3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	56	99
Number of patients with bleed	5	10	12	43	70
Number of bleeds	11	31	63	282	387
Cause of bleed, N (%)					
N	11 (100.0)	31 (100.0)	63 (100.0)	282 (100.0)	387 (100.0)
After minor surgery	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.3)
Other	-	4 (12.9)	-	1 (0.4)	5 (1.3)
Spontaneous	2 (18.2)	10 (32.3)	33 (52.4)	194 (68.8)	239 (61.8)
Traumatic	9 (81.8)	17 (54.8)	30 (47.6)	86 (30.5)	142 (36.7)
Re-bleed, N (%)					
N	11 (100.0)	31 (100.0)	63 (100.0)	282 (100.0)	387 (100.0)
Yes	1 (9.1)	1 (3.2)	-	5 (1.8)	7 (1.8)
No	10 (90.9)	30 (96.8)	63 (100.0)	277 (98.2)	380 (98.2)
Location of bleed, N (%)					
N	11 (100.0)	31 (100.0)	63 (100.0)	282 (100.0)	387 (100.0)
Gastrointestinal	-	1 (3.2)	-	-	1 (0.3)
Genitourinary	-	-	2 (3.2)	1 (0.4)	3 (0.8)
Joint	2 (18.2)	13 (41.9)	37 (58.7)	223 (79.1)	275 (71.1)
Mouth/gums/nose	-	-	-	12 (4.3)	12 (3.1)
Mucosal	2 (18.2)	5 (16.1)	-	-	7 (1.8)
Muscle/muscular	1 (9.1)	7 (22.6)	8 (12.7)	30 (10.6)	46 (11.9)
Other	1 (9.1)	2 (6.5)	3 (4.8)	3 (1.1)	9 (2.3)
Skin or soft tissue	-	-	5 (7.9)	6 (2.1)	11 (2.8)
Subcutaneous	5 (45.5)	3 (9.7)	1 (1.6)	-	9 (2.3)
Unknown location	-	-	7 (11.1)	7 (2.5)	14 (3.6)
Classification of bleed, N (%)					
N	11 (100.0)	31 (100.0)	63 (100.0)	282 (100.0)	387 (100.0)
Mild/moderate	11 (100.0)	31 (100.0)	63 (100.0)	281 (99.6)	386 (99.7)
Severe	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.3)

Duration is only calculated if the start and the stop time of the bleed is reported.
No imputation done for bleeding episodes missing time since last treatment.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Details of bleeding episodes by age - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

	Trial 3774		Trial 3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Location of bleed for severe bleeds, N (%)					
N	-	-	-	1 (100.0)	1 (100.0)
Joint	-	-	-	1 (100.0)	1 (100.0)
Time of onset of bleed, N (%)					
N	11 (100.0)	31 (100.0)	58 (100.0)	271 (100.0)	371 (100.0)
From 7 a.m. to 11 a.m.	1 (9.1)	8 (25.8)	12 (20.7)	76 (28.0)	97 (26.1)
From 11 a.m. to 3 p.m.	2 (18.2)	4 (12.9)	8 (13.8)	49 (18.1)	63 (17.0)
From 3 p.m. to 7 p.m.	4 (36.4)	3 (9.7)	8 (13.8)	51 (18.8)	66 (17.8)
From 7 p.m. to 11 p.m.	2 (18.2)	7 (22.6)	11 (19.0)	48 (17.7)	68 (18.3)
From 11 p.m. to 3 a.m.	2 (18.2)	8 (25.8)	10 (17.2)	19 (7.0)	39 (10.5)
From 3 a.m. to 7 a.m.	-	1 (3.2)	9 (15.5)	28 (10.3)	38 (10.2)
Duration of bleed (hours)					
N	11	22	40	267	340
Mean (SD)	83.9 (198.2)	35.4 (32.1)	38.5 (42.5)	32.7 (41.6)	35.2 (53.6)
Median	12.0	22.9	23.9	18.0	19.4
Min ; Max	1 ; 666	1 ; 119	0 ; 212	1 ; 320	0 ; 666
Time since last dose, N (%)					
N	11 (100.0)	22 (100.0)	48 (100.0)	271 (100.0)	352 (100.0)
<=4 days	3 (27.3)	8 (36.4)	20 (41.7)	93 (34.3)	124 (35.2)
>4 days	8 (72.7)	14 (63.6)	28 (58.3)	178 (65.7)	228 (64.8)
Time since last dose and cause, N (%)					
N	11 (100.0)	22 (100.0)	48 (100.0)	271 (100.0)	352 (100.0)
<=4 days, after minor surgery	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.3)
<=4 days, spontaneous	1 (9.1)	3 (13.6)	5 (10.4)	64 (23.6)	73 (20.7)
<=4 days, traumatic	2 (18.2)	5 (22.7)	15 (31.3)	28 (10.3)	50 (14.2)
>4 days, spontaneous	1 (9.1)	6 (27.3)	20 (41.7)	122 (45.0)	149 (42.3)
>4 days, traumatic	7 (63.6)	8 (36.4)	8 (16.7)	56 (20.7)	79 (22.4)

Duration is only calculated if the start and the stop time of the bleed is reported.
No imputation done for bleeding episodes missing time since last treatment.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-24. 治療法別の出血エピソード詳細 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Prophylaxis Multiple dose	On-demand	Major surgery	Total
Number of patients	98	16	15	105
Number of patients with bleed	72	15	4	79
Number of bleeds	377	216	4	597
Cause of bleed, N (%)				
N	377 (100.0)	216 (100.0)	4 (100.0)	597 (100.0)
After major surgery	3 (0.8)	-	1 (25.0)	4 (0.7)
After minor surgery	3 (0.8)	-	-	3 (0.5)
Other	5 (1.3)	-	1 (25.0)	6 (1.0)
Spontaneous	198 (52.5)	170 (78.7)	1 (25.0)	369 (61.8)
Traumatic	168 (44.6)	46 (21.3)	1 (25.0)	215 (36.0)
Re-bleed, N (%)				
N	377 (100.0)	216 (100.0)	4 (100.0)	597 (100.0)
Yes	6 (1.6)	3 (1.4)	-	9 (1.5)
No	371 (98.4)	213 (98.6)	4 (100.0)	588 (98.5)
Location of bleed, N (%)				
N	377 (100.0)	216 (100.0)	4 (100.0)	597 (100.0)
Gastrointestinal	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)
Genitourinary	4 (1.1)	4 (1.9)	-	8 (1.3)
Joint	267 (70.8)	165 (76.4)	2 (50.0)	434 (72.7)
Mouth/gums/nose	12 (3.2)	5 (2.3)	1 (25.0)	18 (3.0)
Mucosal	7 (1.9)	-	-	7 (1.2)
Muscle/muscular	34 (9.0)	33 (15.3)	-	67 (11.2)
Other	11 (2.9)	2 (0.9)	-	13 (2.2)
Skin or soft tissue	12 (3.2)	2 (0.9)	-	14 (2.3)
Subcutaneous	9 (2.4)	-	-	9 (1.5)
Unknown location	20 (5.3)	5 (2.3)	1 (25.0)	26 (4.4)
Classification of bleed, N (%)				
N	376 (100.0)	216 (100.0)	3 (100.0)	595 (100.0)
Mild/moderate	375 (99.7)	216 (100.0)	3 (100.0)	594 (99.8)
Severe	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)

Duration is only calculated if the start and the stop time of the bleed is reported.
No imputation done for bleeding episodes missing time since last treatment.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Details of bleeding episodes by treatment - all bleeds - Trials 3747, 3773, 3775 and 3774 - full analysis set

	Prophylaxis Multiple dose	On-demand	Major surgery	Total
Location of bleed for severe bleeds, N (%)				
N	1 (100.0)	-	-	1 (100.0)
Joint	1 (100.0)	-	-	1 (100.0)
Time of onset of bleed, N (%)				
N	360 (100.0)	207 (100.0)	3 (100.0)	570 (100.0)
From 7 a.m. to 11 a.m.	96 (26.7)	49 (23.7)	-	145 (25.4)
From 11 a.m. to 3 p.m.	63 (17.5)	26 (12.6)	1 (33.3)	90 (15.8)
From 3 p.m. to 7 p.m.	68 (18.9)	46 (22.2)	-	114 (20.0)
From 7 p.m. to 11 p.m.	55 (15.3)	46 (22.2)	-	101 (17.7)
From 11 p.m. to 3 a.m.	42 (11.7)	15 (7.2)	2 (66.7)	59 (10.4)
From 3 a.m. to 7 a.m.	36 (10.0)	25 (12.1)	-	61 (10.7)
Duration of bleed (hours)				
N	318	202	3	523
Mean (SD)	35.4 (59.8)	32.7 (42.0)	7.7 (6.4)	34.2 (53.5)
Median	18.5	19.6	11.0	18.5
Min ; Max	0 ; 666	1 ; 320	0 ; 12	0 ; 666
Time since last dose, N (%)				
N	338 (100.0)	199 (100.0)	3 (100.0)	540 (100.0)
<=4 days	164 (48.5)	11 (5.5)	2 (66.7)	177 (32.8)
>4 days	174 (51.5)	188 (94.5)	1 (33.3)	363 (67.2)

Duration is only calculated if the start and the stop time of the bleed is reported.
No imputation done for bleeding episodes missing time since last treatment.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Details of bleeding episodes by treatment - all bleeds - Trials 3747, 3773, 3775 and 3774 - full analysis set

	Prophylaxis Multiple dose	On-demand	Major surgery	Total
Time since last dose and cause, N (%)				
N	338 (100.0)	199 (100.0)	3 (100.0)	540 (100.0)
<=4 days, after major surgery	2 (0.6)	-	1 (33.3)	3 (0.6)
<=4 days, after minor surgery	2 (0.6)	-	-	2 (0.4)
<=4 days, spontaneous	92 (27.2)	7 (3.5)	1 (33.3)	100 (18.5)
<=4 days, traumatic	68 (20.1)	4 (2.0)	-	72 (13.3)
>4 days, after major surgery	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)
>4 days, after minor surgery	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)
>4 days, spontaneous	86 (25.4)	151 (75.9)	-	237 (43.9)
>4 days, traumatic	86 (25.4)	37 (18.6)	1 (33.3)	124 (23.0)

Duration is only calculated if the start and the stop time of the bleed is reported.
No imputation done for bleeding episodes missing time since last treatment.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-25. 年齢グループ別の出血治療に要した投与回数 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	56	99
Number of patients with bleed	5	10	12	43	70
Number of bleeds	11	31	63	282	387
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	11 (100.0)	31 (100.0)	63 (100.0)	282 (100.0)	387 (100.0)
1 injection	9 (81.8)	27 (87.1)	53 (84.1)	247 (87.6)	336 (86.8)
2 injections	1 (9.1)	4 (12.9)	7 (11.1)	29 (10.3)	41 (10.6)
3 injections	-	-	2 (3.2)	1 (0.4)	3 (0.8)
4 injections	-	-	1 (1.6)	-	1 (0.3)
5 injections	1 (9.1)	-	-	1 (0.4)	2 (0.5)
6 injections	-	-	-	2 (0.7)	2 (0.5)
8 injections	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.3)
9 injections	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.3)
N	11	31	63	282	387
Mean (SD)	1.5 (1.2)	1.1 (0.3)	1.2 (0.6)	1.2 (0.8)	1.2 (0.8)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 5	1 ; 2	1 ; 4	1 ; 9	1 ; 9

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-26. 年齢グループ別の出血治療に要した投与回数 - 自然出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	56	99
Number of patients with bleed	2	4	7	33	46
Number of bleeds	2	10	33	194	239
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	2 (100.0)	10 (100.0)	33 (100.0)	194 (100.0)	239 (100.0)
1 injection	1 (50.0)	8 (80.0)	27 (81.8)	169 (87.1)	205 (85.8)
2 injections	1 (50.0)	2 (20.0)	4 (12.1)	20 (10.3)	27 (11.3)
3 injections	-	-	2 (6.1)	-	2 (0.8)
5 injections	-	-	-	1 (0.5)	1 (0.4)
6 injections	-	-	-	2 (1.0)	2 (0.8)
8 injections	-	-	-	1 (0.5)	1 (0.4)
9 injections	-	-	-	1 (0.5)	1 (0.4)
N	2	10	33	194	239
Mean (SD)	1.5 (0.7)	1.2 (0.4)	1.2 (0.6)	1.3 (1.0)	1.3 (0.9)
Median	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 2	1 ; 2	1 ; 3	1 ; 9	1 ; 9

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-27. 年齢グループ別の出血治療に要した投与回数 - 外傷性出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	56	99
Number of patients with bleed	5	8	9	28	50
Number of bleeds	9	17	30	86	142
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	9 (100.0)	17 (100.0)	30 (100.0)	86 (100.0)	142 (100.0)
1 injection	8 (88.9)	15 (88.2)	26 (86.7)	76 (88.4)	125 (88.0)
2 injections	-	2 (11.8)	3 (10.0)	9 (10.5)	14 (9.9)
3 injections	-	-	-	1 (1.2)	1 (0.7)
4 injections	-	-	1 (3.3)	-	1 (0.7)
5 injections	1 (11.1)	-	-	-	1 (0.7)
N	9	17	30	86	142
Mean (SD)	1.4 (1.3)	1.1 (0.3)	1.2 (0.6)	1.1 (0.4)	1.2 (0.5)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 5	1 ; 2	1 ; 4	1 ; 3	1 ; 5

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-28. 人種別及び年齢グループ別の出血治療に要した投与回数 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

Race=Asian

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	4	4	1	15	24
Number of patients with bleed	2	2	1	12	17
Number of bleeds	5	8	2	91	106
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	5 (100.0)	8 (100.0)	2 (100.0)	91 (100.0)	106 (100.0)
1 injection	4 (80.0)	8 (100.0)	2 (100.0)	83 (91.2)	97 (91.5)
2 injections	1 (20.0)	-	-	6 (6.6)	7 (6.6)
8 injections	-	-	-	1 (1.1)	1 (0.9)
9 injections	-	-	-	1 (1.1)	1 (0.9)
N	5	8	2	91	106
Mean (SD)	1.2 (0.4)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	1.2 (1.1)	1.2 (1.0)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 2	1 ; 1	1 ; 1	1 ; 9	1 ; 9

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and race - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Race=Black

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	-	1	-	5	6
Number of patients with bleed	-	1	-	4	5
Number of bleeds	-	3	-	8	11
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	3 (100.0)	-	8 (100.0)	11 (100.0)
1 injection	-	3 (100.0)	-	8 (100.0)	11 (100.0)
N	-	3	-	8	11
Mean (SD)	-	1.0 (0.0)	-	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)
Median	-	1.0	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	1 ; 1	-	1 ; 1	1 ; 1

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and race - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Race=Other

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	-	3	2	3	8
Number of patients with bleed	-	3	2	3	8
Number of bleeds	-	4	17	14	35
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	4 (100.0)	17 (100.0)	14 (100.0)	35 (100.0)
1 injection	-	4 (100.0)	14 (82.4)	12 (85.7)	30 (85.7)
2 injections	-	-	1 (5.9)	2 (14.3)	3 (8.6)
3 injections	-	-	2 (11.8)	-	2 (5.7)
N	-	4	17	14	35
Mean (SD)	-	1.0 (0.0)	1.3 (0.7)	1.1 (0.4)	1.2 (0.5)
Median	-	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	-	1 ; 1	1 ; 3	1 ; 2	1 ; 3

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and race - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Race=White

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	8	5	15	33	61
Number of patients with bleed	3	4	9	24	40
Number of bleeds	6	16	44	169	235
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	6 (100.0)	16 (100.0)	44 (100.0)	169 (100.0)	235 (100.0)
1 injection	5 (83.3)	12 (75.0)	37 (84.1)	144 (85.2)	198 (84.3)
2 injections	-	4 (25.0)	6 (13.6)	21 (12.4)	31 (13.2)
3 injections	-	-	-	1 (0.6)	1 (0.4)
4 injections	-	-	1 (2.3)	-	1 (0.4)
5 injections	1 (16.7)	-	-	1 (0.6)	2 (0.9)
6 injections	-	-	-	2 (1.2)	2 (0.9)
N	6	16	44	169	235
Mean (SD)	1.7 (1.6)	1.3 (0.4)	1.2 (0.6)	1.2 (0.7)	1.2 (0.7)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 5	1 ; 2	1 ; 4	1 ; 6	1 ; 6

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-29. 国籍別及び年齢グループ別の出血治療に要した投与回数 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

Country=Canada

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	1	3	-	-	4
Number of patients with bleed	-	3	-	-	3
Number of bleeds	-	5	-	-	5
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	5 (100.0)	-	-	5 (100.0)
1 injection	-	5 (100.0)	-	-	5 (100.0)
N	-	5	-	-	5
Mean (SD)	-	1.0 (0.0)	-	-	1.0 (0.0)
Median	-	1.0	-	-	1.0
Min ; Max	-	1 ; 1	-	-	1 ; 1

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_injection.sas/efficacy_sum/14000050_inj_country_agegr1s.txt

Number of injections to treat a bleed by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Country=France

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	-	-	-	2	2
Number of patients with bleed	-	-	-	2	2
Number of bleeds	-	-	-	10	10
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	-	10 (100.0)	10 (100.0)
1 injection	-	-	-	8 (80.0)	8 (80.0)
2 injections	-	-	-	1 (10.0)	1 (10.0)
6 injections	-	-	-	1 (10.0)	1 (10.0)
N	-	-	-	10	10
Mean (SD)	-	-	-	1.6 (1.6)	1.6 (1.6)
Median	-	-	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	-	1 ; 6	1 ; 6

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Country=Germany

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	1	-	1	3	5
Number of patients with bleed	-	-	1	1	2
Number of bleeds	-	-	1	2	3
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
1 injection	-	-	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
N	-	-	1	2	3
Mean (SD)	-	-	1.0 (-)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)
Median	-	-	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	1 ; 1	1 ; 1	1 ; 1

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Country=Italy

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	1	-	1	1	3
Number of patients with bleed	1	-	1	-	2
Number of bleeds	2	-	7	-	9
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	2 (100.0)	-	7 (100.0)	-	9 (100.0)
1 injection	2 (100.0)	-	7 (100.0)	-	9 (100.0)
N	2	-	7	-	9
Mean (SD)	1.0 (0.0)	-	1.0 (0.0)	-	1.0 (0.0)
Median	1.0	-	1.0	-	1.0
Min ; Max	1 ; 1	-	1 ; 1	-	1 ; 1

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Country=Japan

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	1	2	-	8	11
Number of patients with bleed	1	1	-	6	8
Number of bleeds	2	2	-	48	52
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	2 (100.0)	2 (100.0)	-	48 (100.0)	52 (100.0)
1 injection	1 (50.0)	2 (100.0)	-	45 (93.8)	48 (92.3)
2 injections	1 (50.0)	-	-	3 (6.3)	4 (7.7)
N	2	2	-	48	52
Mean (SD)	1.5 (0.7)	1.0 (0.0)	-	1.1 (0.2)	1.1 (0.3)
Median	1.5	1.0	-	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 2	1 ; 1	-	1 ; 2	1 ; 2

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Country=Macedonia

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	-	-	-	4	4
Number of patients with bleed	-	-	-	2	2
Number of bleeds	-	-	-	16	16
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	-	16 (100.0)	16 (100.0)
1 injection	-	-	-	13 (81.3)	13 (81.3)
2 injections	-	-	-	3 (18.8)	3 (18.8)
N	-	-	-	16	16
Mean (SD)	-	-	-	1.2 (0.4)	1.2 (0.4)
Median	-	-	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	-	1 ; 2	1 ; 2

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Country=Malaysia

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	-	2	-	4	6
Number of patients with bleed	-	1	-	4	5
Number of bleeds	-	6	-	38	44
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	6 (100.0)	-	38 (100.0)	44 (100.0)
1 injection	-	6 (100.0)	-	33 (86.8)	39 (88.6)
2 injections	-	-	-	3 (7.9)	3 (6.8)
8 injections	-	-	-	1 (2.6)	1 (2.3)
9 injections	-	-	-	1 (2.6)	1 (2.3)
N	-	6	-	38	44
Mean (SD)	-	1.0 (0.0)	-	1.5 (1.7)	1.4 (1.6)
Median	-	1.0	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	1 ; 1	-	1 ; 9	1 ; 9

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Country=Netherlands

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	-	-	-	3	3
Number of patients with bleed	-	-	-	2	2
Number of bleeds	-	-	-	3	3
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	-	3 (100.0)	3 (100.0)
1 injection	-	-	-	3 (100.0)	3 (100.0)
N	-	-	-	3	3
Mean (SD)	-	-	-	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)
Median	-	-	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	-	1 ; 1	1 ; 1

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Country=Russia

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	-	-	3	2	5
Number of patients with bleed	-	-	2	2	4
Number of bleeds	-	-	5	13	18
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	5 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)
1 injection	-	-	5 (100.0)	11 (84.6)	16 (88.9)
2 injections	-	-	-	2 (15.4)	2 (11.1)
N	-	-	5	13	18
Mean (SD)	-	-	1.0 (0.0)	1.2 (0.4)	1.1 (0.3)
Median	-	-	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	1 ; 1	1 ; 2	1 ; 2

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Country=South Africa

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	-	-	-	4	4
Number of patients with bleed	-	-	-	3	3
Number of bleeds	-	-	-	4	4
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	-	4 (100.0)	4 (100.0)
1 injection	-	-	-	3 (75.0)	3 (75.0)
2 injections	-	-	-	1 (25.0)	1 (25.0)
N	-	-	-	4	4
Mean (SD)	-	-	-	1.3 (0.5)	1.3 (0.5)
Median	-	-	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	-	1 ; 2	1 ; 2

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Country=Taiwan

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	2	-	-	-	2
Number of patients with bleed	1	-	-	-	1
Number of bleeds	3	-	-	-	3
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	3 (100.0)	-	-	-	3 (100.0)
1 injection	3 (100.0)	-	-	-	3 (100.0)
N	3	-	-	-	3
Mean (SD)	1.0 (0.0)	-	-	-	1.0 (0.0)
Median	1.0	-	-	-	1.0
Min ; Max	1 ; 1	-	-	-	1 ; 1

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Country=Thailand

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	-	-	1	3	4
Number of patients with bleed	-	-	1	2	3
Number of bleeds	-	-	2	5	7
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	2 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)
1 injection	-	-	2 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)
N	-	-	2	5	7
Mean (SD)	-	-	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)
Median	-	-	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	1 ; 1	1 ; 1	1 ; 1

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Country=Turkey

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	-	-	2	2	4
Number of patients with bleed	-	-	1	-	1
Number of bleeds	-	-	2	-	2
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	2 (100.0)	-	2 (100.0)
1 injection	-	-	2 (100.0)	-	2 (100.0)
N	-	-	2	-	2
Mean (SD)	-	-	1.0 (0.0)	-	1.0 (0.0)
Median	-	-	1.0	-	1.0
Min ; Max	-	-	1 ; 1	-	1 ; 1

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Country=United Kingdom

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	3	-	2	7	12
Number of patients with bleed	1	-	1	6	8
Number of bleeds	3	-	5	40	48
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	3 (100.0)	-	5 (100.0)	40 (100.0)	48 (100.0)
1 injection	2 (66.7)	-	5 (100.0)	34 (85.0)	41 (85.4)
2 injections	-	-	-	5 (12.5)	5 (10.4)
3 injections	-	-	-	1 (2.5)	1 (2.1)
5 injections	1 (33.3)	-	-	-	1 (2.1)
N	3	-	5	40	48
Mean (SD)	2.3 (2.3)	-	1.0 (0.0)	1.2 (0.4)	1.2 (0.7)
Median	1.0	-	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 5	-	1 ; 1	1 ; 3	1 ; 5

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Number of injections to treat a bleed by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Country=United States of America

	3774		3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	3	6	8	13	30
Number of patients with bleed	1	5	5	13	24
Number of bleeds	1	18	41	103	163
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	1 (100.0)	18 (100.0)	41 (100.0)	103 (100.0)	163 (100.0)
1 injection	1 (100.0)	14 (77.8)	31 (75.6)	90 (87.4)	136 (83.4)
2 injections	-	4 (22.2)	7 (17.1)	11 (10.7)	22 (13.5)
3 injections	-	-	2 (4.9)	-	2 (1.2)
4 injections	-	-	1 (2.4)	-	1 (0.6)
5 injections	-	-	-	1 (1.0)	1 (0.6)
6 injections	-	-	-	1 (1.0)	1 (0.6)
N	1	18	41	103	163
Mean (SD)	1.0 (-)	1.2 (0.4)	1.3 (0.7)	1.2 (0.7)	1.2 (0.7)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 1	1 ; 2	1 ; 4	1 ; 6	1 ; 6

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-30. 治療法別の出血治療に要した投与回数 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Prophylaxis Multiple dose	On-demand	Major surgery	Total
Number of patients	98	16	15	105
Number of patients with bleed	72	15	4	79
Number of bleeds	377	216	4	597
Number of injections to treat the bleed*, N (%)				
N	377 (100.0)	216 (100.0)	4 (100.0)	597 (100.0)
1 injection	328 (87.0)	189 (87.5)	4 (100.0)	521 (87.3)
2 injections	36 (9.5)	24 (11.1)	-	60 (10.1)
3 injections	8 (2.1)	-	-	8 (1.3)
4 injections	1 (0.3)	1 (0.5)	-	2 (0.3)
5 injections	1 (0.3)	1 (0.5)	-	2 (0.3)
6 injections	1 (0.3)	1 (0.5)	-	2 (0.3)
8 injections	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)
9 injections	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)
N	377	216	4	597
Mean (SD)	1.2 (0.8)	1.2 (0.6)	1.0 (0.0)	1.2 (0.7)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 9	1 ; 6	1 ; 1	1 ; 9

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-31. 治療法別の出血治療に要した投与回数 - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	Prophylaxis			
	10 IU/kg	40 IU/kg	On-demand	Total
Number of patients	30	29	15	74
Number of patients with bleed	25	16	14	55
Number of bleeds	132	70	143	345
Number of injections to treat the bleed*, N (%)				
N	132 (100.0)	70 (100.0)	143 (100.0)	345 (100.0)
1 injection	111 (84.1)	69 (98.6)	120 (83.9)	300 (87.0)
2 injections	16 (12.1)	-	20 (14.0)	36 (10.4)
3 injections	2 (1.5)	1 (1.4)	-	3 (0.9)
4 injections	-	-	1 (0.7)	1 (0.3)
5 injections	-	-	1 (0.7)	1 (0.3)
6 injections	1 (0.8)	-	1 (0.7)	2 (0.6)
8 injections	1 (0.8)	-	-	1 (0.3)
9 injections	1 (0.8)	-	-	1 (0.3)
N	132	70	143	345
Mean (SD)	1.3 (1.1)	1.0 (0.2)	1.2 (0.7)	1.2 (0.8)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 9	1 ; 3	1 ; 6	1 ; 9

*N is number of bleeds

2.7.3.6-32. 出血治療に使用した投与量 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Prophylaxis Multiple dose	On-demand	Major surgery	Total
Number of patients	98	16	15	105
Number of patients with bleed	72	15	4	79
Number of bleeds	377	216	4	597
Nonacog beta pegol (IU/kg) dose used to treat the bleed*				
N	377	216	4	597
Mean (SD)	53.0 (36.5)	51.2 (27.3)	42.3 (0.5)	52.3 (33.3)
Median (IQR)	42.4 (2.7)	42.1 (1.8)	42.3 (0.6)	42.3 (2.5)
Min ; Max	20.3 ; 444.7	37.0 ; 241.8	41.8 ; 42.9	20.3 ; 444.7

*N is number of bleeds
All major surgeries in Trials 3773 and 3775 are included in the surgery treatment type.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_cons_bleed.sas/efficacy_sum/14000080_cons_bleed.txt

2.7.3.6-33. 年齢グループ別の出血治療に使用した投与量 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	Trial 3774		Trial 3747		
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	56	99
Number of patients with bleed	5	10	12	43	70
Number of bleeds	11	31	63	282	387
Nonacog beta pegol (IU/kg) dose used to treat the bleed*					
N	11	31	63	282	387
Mean (SD)	59.7 (53.0)	47.5 (13.5)	58.3 (36.0)	53.1 (39.3)	53.7 (37.8)
Median (IQR)	42.8 (2.4)	43.2 (4.4)	42.6 (16.8)	42.0 (2.5)	42.3 (2.8)
Min ; Max	21.9 ; 213.4	26.7 ; 80.9	20.3 ; 217.0	28.8 ; 444.7	20.3 ; 444.7

*N is number of bleeds
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_cons_bleed.sas/efficacy_sum/14000082_cons_bleed_agegr1s.txt

2.7.3.6-34. 出血部位別の出血治療に使用した投与量 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Number of bleeds	Total dose to treat bleed Mean (SD) dose (U/kg)	Median (IQR) dose (U/kg)
Number of patients	105		
Number of patients with bleed N(%)	79 (75.2)		
Number of bleeds	597		
Bleed locations			
Gastrointestinal	1	46.6 (.)	46.6 (46.6; 46.6)
Genitourinary	8	47.0 (16.3)	41.5 (40.9; 50.2)
Joint	434	53.5 (35.9)	42.4 (41.7; 44.2)
Mouth/gums/nose	18	49.6 (16.4)	42.5 (41.7; 44.0)
Mucosal	7	45.4 (17.9)	42.1 (38.2; 44.6)
Muscle/muscular	67	48.4 (25.8)	41.9 (40.6; 43.2)
Other	13	46.1 (12.3)	42.4 (42.0; 44.0)
Skin or soft tissue	14	47.0 (23.1)	42.5 (41.1; 43.8)
Subcutaneous	9	66.2 (56.6)	43.3 (42.8; 44.9)
Unknown location	26	48.5 (23.4)	41.5 (40.2; 42.2)

For bleeds with multiple locations, only the primary location is counted.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_haem_resp_site.sas/efficacy_sum/14000085_cons_bleed_site.txt

2.7.3.6-35. 出血部位別の出血治療に使用した投与量 - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	Number of bleeds	Total dose to treat bleed Mean (SD) dose (U/kg)	Median (IQR) dose (U/kg)
Number of patients	74		
Number of patients with bleed N(%)	55 (74.3)		
Number of bleeds	345		
Bleed locations			
Genitourinary	3	46.9 (9.9)	41.2 (41.2; 58.3)
Joint	260	56.1 (42.4)	42.5 (41.7; 44.6)
Target Joint#	135	57.8 (50.6)	42.0 (41.7; 45.5)
Mouth/gums/nose	12	49.6 (17.0)	42.2 (41.7; 44.1)
Muscle/muscular	38	51.2 (31.9)	41.7 (40.6; 42.4)
Other	6	49.3 (18.4)	42.0 (40.9; 43.5)
Skin or soft tissue	11	40.7 (5.0)	41.4 (40.8; 43.8)
Subcutaneous	1	43.0 (.)	43.0 (43.0; 43.0)
Unknown location	14	42.0 (4.8)	40.5 (40.2; 41.9)

For bleeds with multiple locations, only the primary location is counted.
A bleed in a Target Joint is also recorded as a bleed in a joint.
Target Joints: The evaluation of Target Joints is done at baseline in the first trial.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_haem_resp_site.sas/efficacy_sum/14000087_cons_bleed_site_3747.txt

2.7.3.6-36. 2歳未満の患者における出血エピソード一覧 - 最大の解析対象集団（3774 試験）

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
503001/1/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2013-04-23 T15:30/ 2013-04-23 T19:00	3.5/ 145.8/ 2.5	1/ 40.1	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Mucosal/ Pain, swelling/ Compression, ice		
		2013-09-22 T19:00/ 2013-09-29 T08:00	157.0/ 105.0/ 23.0	1/ 40.9	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Subcutaneous/ Pain, swelling/ Ice, Other		Yes
						Mucosal/ Pain, swelling		Yes
		2013-09-29 T23:45/ 2013-10-27 T18:01	666.3/ 107.3/ 0.8	5/ 213.4	Traumatic/ Mild/moderate/ Poor	Subcutaneous/ Pain, swelling/ Ice		
751002/1/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2013-04-22 T17:15/ 2013-04-22 T20:00	2.8/ 125.1/ 2.3	1/ 43.2	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Other/ Pain, swelling/ Compression		
		2013-09-01 T21:00/ 2013-09-02 T08:30	11.5/ 105.1/ 1.8	1/ 42.8	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Subcutaneous/ Pain, swelling		
		2013-11-04 T21:10/ 2013-11-04 T23:30	2.3/ 82.9/ 1.8	1/ 43.3	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Subcutaneous/ Pain, swelling/ Compression, ice		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-37. 50 歳超の患者における出血エピソード一覧 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
114002/51/ Trial 3747	Prophylaxis 40 IU/kg	2012-08-11 T23:07/ 2012-08-12 T04:00	4.9/ 81.5/ 1.1	1/ 40.2	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Joint: Right elbow(TJ)/ Pain		Yes
						Joint: Right knee(TJ) / Pain		Yes
		2012-10-29 T17:04/ 2012-10-30 T09:56	16.9/ 127.7/ 0.0	1/ 40.2	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Joint: Right elbow(TJ)/ Pain		
		2012-12-01 T14:32/ 2012-12-02 T16:00	25.5/ 79.0/ 17.1	1/ 40.2	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Muscle/ Swelling		Yes
						Skin or soft tissue/ Pain, swelling		Yes
117001/51/ Trial 3747	On-demand	2012-03-03 T11:00/ 2012-03-04 T19:36	32.6/ 958.7/ 3.2	1/ 42.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain, swelling		Yes
						Joint: Left knee(TJ)/ Pain, swelling		Yes
		2012-03-28 T15:30/ 2012-03-28 T18:33	3.1/ 601.3/ 0.0	1/ 42.7	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.

Listing of bleeding episodes in patients >50 years - Trials 3747 and 3775 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
117001/51/ Trial 3747	On-demand	2012-04-22 T14:48/ 2012-04-22 T18:50	4.0/ 599.3/ 0.6	1/ 42.7	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling		
		2012-05-22 T23:00/ 2012-05-23 T08:03	9.1/ 727.6/ 2.1	1/ 42.7	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling, reduced motion		
		2012-06-17 T05:15/ 2012-06-18 T17:57	36.7/ 604.2/ 3.3	1/ 42.7	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling		
		2012-07-12 T22:16/ 2012-07-13 T09:19	11.1/ 613.7/ 3.0	1/ 42.7	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling		
		2012-08-13 T01:01/ 2012-08-13 T13:03	12.0/ 743.7/ 1.2	1/ 42.7	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain, swelling		
117001/51/ Trial 3775	On-demand	2012-09-11 T19:37/ 2012-09-12 T10:40	15.1/ 3.0	1/ 42.4	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.

Listing of bleeding episodes in patients >50 years - Trials 3747 and 3775 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
117001/51/ Trial 3775	On-demand	2012-09-29 T01:42/ 2012-09-29 T19:45	18.1/ 411.1/ 14.0	1/ 42.4	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling		
		2012-11-03 T13:49/ 2012-11-03 T22:52	9.1/ 838.1/ 2.8	1/ 42.4	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling		
		2012-11-26 T19:02/ 2012-11-27 T11:05	16.1/ 554.4/ 4.0	1/ 41.6	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling		
		2012-12-13 T02:40/ 2012-12-13 T13:43	11.1/ 387.6/ 5.0	1/ 41.6	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling		
		2013-01-26 T10:39/ 2013-01-26 T18:40	8.0/ 1059.0/ 8.0	1/ 41.6	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling		
		2013-02-13 T04:25/ 2013-02-13 T18:03	13.6/ 417.8/ 0.6	1/ 41.6	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.

Listing of bleeding episodes in patients >50 years - Trials 3747 and 3775 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
117001/51/ Trial 3775	On-demand	2013-03-07 T21:15/ 2013-03-08 T07:18	10.1/ 544.2/ 2.0	1/ 42.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left ankle(TJ) / Pain, swelling, reduced motion		
		2013-04-15 T00:30/ 2013-04-15 T08:00	7.5/ 913.2/ 1.0	1/ 42.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2013-05-10 T06:26/ 2013-05-10 T15:44	9.3/ 604.9/ 2.3	1/ 42.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling, reduced motion		Yes
						Joint: Left ankle(TJ) / Pain, swelling, reduced motion		Yes
		2013-06-06 T16:17/ 2013-06-06 T18:18	2.0/ 655.6/ 1.0	1/ 42.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left ankle(TJ) / Pain, swelling, reduced motion		
		2013-07-08 T06:00/ 2013-07-08 T18:02	12.0/ 756.7/ 0.6	1/ 42.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling		
		2013-08-12 T22:19/ 2013-08-13 T05:18	7.0/ 855.7/ 1.0	1/ 42.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling/ Ice		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.

Listing of bleeding episodes in patients >50 years - Trials 3747 and 3775 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
117001/51/ Trial 3775	On-demand	2013-08-31 T05:40/ 2013-08-31 T18:42	13.0/ 438.4/ 0.7	1/ 42.9	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2013-09-29 T00:05/ 2013-09-29 T07:50	7.8/ 689.8/ 0.4	1/ 42.9	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling		
		2013-10-22 T20:00/ 2013-10-23 T08:30	12.5/ 571.6/ 2.5	1/ 42.9	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling		
		2013-11-14 T09:06/ 2013-11-14 T12:00	2.9/ 538.6/ 1.1	1/ 42.9	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling		
		2013-12-06 T05:54/ 2013-12-06 T07:54	2.0/ 523.7/ 1.1	1/ 42.9	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling/ Other		
141001/54/ Trial 3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2012-08-24 T09:00/ 2012-08-26 T08:00	47.0/ 97.2/ 1.3	2/ 86.3	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Swelling, reduced mot ion/ Ice		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.

Listing of bleeding episodes in patients >50 years - Trials 3747 and 3775 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
141001/54/ Trial 3775	Prophylaxis 10 IU/kg	2013-10-19 T04:17/ 2013-10-20 T18:01	37.7/ 118.7/ 0.1	2/ 83.4	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2013-11-17 T08:03/ 2013-11-17 T18:05	10.0/ 146.3/ 0.5	1/ 41.0	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Muscle/ Pain, swelling, reduced motion/ Ice		
151001/54/ Trial 3747	Prophylaxis 40 IU/kg	2012-01-28 T17:01/ 2012-01-29 T09:27	16.4/ 99.8/ 2.0	1/ 41.4	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
151001/54/ Trial 3775	Prophylaxis 10 IU/kg	2013-05-28 T20:00/ 2013-05-31 T15:35	67.6/ 154.4/ 38.9	1/ 43.1	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Muscle/ Pain, reduced motion		
		2013-07-01 T17:50/ 2013-07-03 T14:52	45.0/ 102.3/ 24.7	2/ 88.3	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
	Prophylaxis 40 IU/kg	2012-12-17 T15:30/ 2012-12-18 T16:00	24.5/ 126.0/ 3.1	1/ 22.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		Yes
						Joint/ Pain, reduced motion		Yes

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.

Listing of bleeding episodes in patients >50 years - Trials 3747 and 3775 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
151003/60/ Trial 3775	Prophylaxis 10 IU/kg	2013-07-31 T00:13/ 2013-08-03 T08:00	79.8/ 157.0/ 0.3	1/ 27.3	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
504001/51/ Trial 3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2011-12-09 T06:15/ 2011-12-09 T15:31	9.3/ 114.2/ 0.4	1/ 28.8	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2011-12-17 T17:16/ 2011-12-19 T07:45	38.5/ 81.8/ 18.0	1/ 42.5	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, reduced motion		
		2012-01-04 T19:34/ 2012-01-07 T11:53	64.3/ 31.8/ 0.7	2/ 82.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion/ Other		
		2012-03-13 T13:58/ 2012-03-15 T08:00	42.0/ 151.0/ 5.0	2/ 83.3	Spontaneous/ Mild/moderate/ Moderate	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		Yes
						Joint/ Reduced motion		Yes
		2012-04-07 T07:45/ 2012-04-08 T09:48	26.1/ 71.8/ 1.0	1/ 41.7	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, reduced motion		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.

Listing of bleeding episodes in patients >50 years - Trials 3747 and 3775 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
504001/51/ Trial 3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2012-05-07 T13:22/ 2012-05-08 T11:15	21.9/ 125.7/ 0.0	1/ 41.7	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain/ Ice		
		2012-06-05 T20:00/ 2012-06-05 T23:30	3.5/ 83.0/ 0.3	1/ 41.7	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Mouth/gums/nose/ Compression		
		2012-08-30 T17:06/ 2012-08-31 T15:34	22.5/ 128.1/ 1.4	1/ 41.7	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain, swelling, reduced motion/ Ice		
		2012-09-19 T08:01/ 2012-09-19 T22:02	14.0/ 95.0/ 0.0	1/ 41.7	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-10-02 T17:13/ 2012-10-03 T09:15	16.0/ 80.7/ 1.0	1/ 41.7	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain, reduced motion		
504001/51/ Trial 3775	Prophylaxis 40 IU/kg	2013-02-04 T07:17/ 2013-02-04 T15:26	8.2/ 31.9	1/ 42.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion/ Other		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.

Listing of bleeding episodes in patients >50 years - Trials 3747 and 3775 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
505003/65/ Trial 3747	Prophylaxis 40 IU/kg	2012-11-02 T14:00/ 2012-11-02 T23:40	9.7/ 115.0/ 5.5	1/ 42.0	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
801001/54/ Trial 3747	Prophylaxis 40 IU/kg	2012-01-28 T18:00/ 2012-01-29 T08:00	14.0/ 127.1/ 6.0	1/ 43.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ)		
		2012-02-09	63.4	1/ 43.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint: Right knee(TJ) / Pain		
		2012-02-17	88.8	1/ 43.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint: Right knee(TJ) / Pain		
805002/52/ Trial 3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2012-06-15 T12:30/ 2012-06-15 T14:00	1.5/ 56.5/ 0.5	1/ 43.8	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Skin or soft tissue/ Swelling		
		2012-12-18 T03:00/ 2012-12-18 T06:00	3.0/ 4.5/ 1.0	1/ 41.1	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Mouth/gums/nose		
		2012-12-22 T13:00/ 2012-12-22 T15:30	2.5/ 105.0/ 1.0	1/ 41.1	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Skin or soft tissue/ Swelling		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.

Listing of bleeding episodes in patients >50 years - Trials 3747 and 3775 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
805002/52/ Trial 3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2013-01-07 T12:30/ 2013-01-09 T14:00	49.5/ 132.5/ 47.0	1/ 42.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Mouth/gums/nose/ Swelling/ Compression		
		2013-02-08 T03:00/ 2013-02-08 T09:00	6.0/ 64.0/ 0.0	1/ 42.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Mouth/gums/nose		
805002/52/ Trial 3775	On-demand	2013-03-24 T09:00/ 2013-03-24 T12:00	3.0/ 347.0/ 0.5	1/ 44.0	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint: Left elbow(TJ) / Reduced motion		
		2013-04-29 T18:00/ 2013-04-30 T06:00	12.0/ 574.0/ 6.3	1/ 44.0	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Mouth/gums/nose/ Pain		
		2013-05-12 T23:00/ 2013-05-13 T18:30	19.5/ 310.7/ 14.5	1/ 44.0	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Muscle/ Reduced motion		
		2013-06-15 T04:00/ 2013-06-15 T09:00	5.0/ 782.5/ 0.3	1/ 43.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Muscle/ Pain		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.

Listing of bleeding episodes in patients >50 years - Trials 3747 and 3775 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
805002/52/ Trial 3775	On-demand	2013-07-18 T00:30/ 2013-07-19 T09:00	32.5/ 788.3/ 1.0	1/ 43.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Muscle/ Pain, reduced motion		
		2013-08-19 T00:30/ 2013-08-19 T10:00	9.5/ 767.0/ 2.0	1/ 43.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling, reduced motion		
		2013-09-18 T10:30/ 2013-09-18 T23:00	12.5/ 728.0/ 1.0	1/ 43.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Muscle/ Pain		
		2013-10-18 T18:00/ 2013-10-19 T00:00	6.0/ 726.5/ 0.5	1/ 43.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Muscle/ Pain, swelling		
		2013-11-03 T00:30/ 2013-11-05 T09:00	56.5/ 366.0/ 48.0	1/ 43.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Muscle/ Pain, reduced motion		
		2013-12-01 T12:00/ 2013-12-02 T06:00	18.0/ 635.5/ 10.0	1/ 42.6	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Muscle/ Reduced motion		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.

Listing of bleeding episodes in patients >50 years - Trials 3747 and 3775 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
805002/52/ Trial 3775	On-demand	2014-01-06 T09:00/ 2014-01-06 T18:00	9.0/ 211.5/ 1.5	1/ 42.6	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Mouth/gums/nose/ Reduced motion		
		2014-01-30 T16:00/ 2014-01-31 T12:00	20.0/ 581.5/ 1.0	1/ 42.6	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2014-03-03 T05:00/ 2014-03-03 T19:00	14.0/ 756.0/ 0.0	1/ 42.6	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Muscle/ Pain		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.

2.7.3.6-38. 日本人患者における出血エピソード一覧 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
801001/54/ Trial 3747	Prophylaxis 40 IU/kg	2012-01-28 T18:00/ 2012-01-29 T08:00	14.0/ 127.1/ 6.0	1/ 43.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ)		
		2012-02-09	63.4	1/ 43.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint: Right knee(TJ) / Pain		
		2012-02-17	88.8	1/ 43.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint: Right knee(TJ) / Pain		
801001/7/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2012-09-13 T07:30/ 2012-09-13 T15:00	7.5/ 158.7/ 0.8	1/ 41.7	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain, swelling/ Ice		
		2013-01-30 T15:07/ 2013-01-30 T21:00	5.9/ 128.0/ 2.3	1/ 41.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Muscular/ Pain, reduced motion		Yes
						Subcutaneous/ Pain, reduced motion		Yes
802001/5/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2013-07-27 T00:30/ 2013-07-27 T01:00	0.5/ 34.0/ 0.3	1/ 41.9	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Mucosal/ Compression		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Listing of bleeding episodes in Japanese patients - Trials 3747, 3775, and 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
802001/5/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2013-07-27 T23:35/ 2013-07-28 T00:10	0.6/ 22.8/ 0.5	1/ 41.9	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Mucosal/ Compression	Yes	
		2013-11-22 T19:00/ 2013-11-23 T07:00	12.0/ 53.4/ 0.4	1/ 42.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain, reduced motion/ Other		
803001/40/ Trial 3775	Prophylaxis 10 IU/kg	2013-07-16 T02:00/ 2013-07-19 T07:00	77.0/ 110.6/ 20.7	1/ 42.9	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Mouth/gums/nose/ Swelling		
804001/25/ Trial 3747	On-demand	2011-11-05 T10:00/ 2011-11-18 T18:00	320.0/ 451.3/ 1.0	1/ 44.0	Spontaneous/ Mild/moderate/ Moderate	Mouth/gums/nose/ Pain, reduced motion		
		2011-11-23 T08:25/ 2011-11-28 T08:00	119.6/ 429.4/ 0.0	1/ 44.0	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Right elbow(TJ)/ Pain, swelling, reduced motion		
		2011-12-17 T12:00/ 2011-12-24 T10:00	166.0/ 579.6/ 0.7	2/ 89.0	Spontaneous/ Mild/moderate/ Moderate	Mouth/gums/nose/ Pain, swelling, reduced motion		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Listing of bleeding episodes in Japanese patients - Trials 3747, 3775, and 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
804001/25/ Trial 3747	On-demand	2012-01-03 T09:00/ 2012-01-08 T08:00	119.0/ 376.2/ 0.8	2/ 89.0	Spontaneous/ Mild/moderate/ Moderate	Muscle/ Pain, reduced motion		
		2012-01-21 T10:30/ 2012-01-24 T10:00	71.5/ 352.3/ 0.3	1/ 44.5	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-01-30 T09:00/ 2012-02-04 T09:00	120.0/ 214.3/ 0.2	1/ 44.5	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Right elbow(TJ)/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-02-10 T18:00/ 2012-02-15 T10:00	112.0/ 272.8/ 2.0	2/ 89.0	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-02-14 T08:30/ 2012-02-17 T08:00	71.5/ 84.5/ 0.2	1/ 44.5	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, reduced motion		
		2012-02-20 T11:00/ 2012-02-27 T09:00	166.0/ 146.3/ 3.5	1/ 44.5	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, reduced motion		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Listing of bleeding episodes in Japanese patients - Trials 3747, 3775, and 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
804001/25/ Trial 3747	On-demand	2012-02-27 T10:00/ 2012-03-04 T09:00	143.0/ 163.5/ 0.4	1/ 44.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-03-05 T15:00/ 2012-03-10 T09:00	114.0/ 172.6/ 1.0	1/ 44.5	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-03-13 T09:30/ 2012-03-20 T08:00	166.5/ 185.5/ 0.2	1/ 44.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Skin or soft tissue/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-03-20 T20:30/ 2012-03-24 T10:00	85.5/ 178.8/ 1.5	1/ 44.5	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Right elbow(TJ)/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-03-30 T06:50/ 2012-04-02 T10:00	75.2/ 224.8/ 0.2	1/ 44.5	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Right elbow(TJ)/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-04-05 T22:00/ 2012-04-12 T08:00	154.0/ 159.0/ 0.5	1/ 44.5	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Right elbow(TJ)/ Pain, reduced motion		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Listing of bleeding episodes in Japanese patients - Trials 3747, 3775, and 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
804001/25/ Trial 3747	On-demand	2012-04-13 T06:30/ 2012-04-16 T09:00	74.5/ 176.0/ 0.8	1/ 44.5	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
804001/25/ Trial 3775	Prophylaxis 40 IU/kg	2013-12-07 T16:30/ 2013-12-09 T17:00	48.5/ 119.0/ 0.8	1/ 43.9	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
804002/33/ Trial 3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2012-03-03 T14:10/ 2012-03-04 T22:00	31.8/ 4.3/ 19.6	1/ 44.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling		
		2012-03-06 T20:00/ 2012-03-07 T16:28	20.5/ 58.3/ 18.5	1/ 44.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ)		
		2012-03-17 T00:10/ 2012-03-18 T07:00	30.8/ 34.6/ 19.9	1/ 44.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling, reduced motion		
		2012-03-26 T15:30/ 2012-03-27 T01:10	9.7/ 76.3/ 4.7	1/ 44.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Listing of bleeding episodes in Japanese patients - Trials 3747, 3775, and 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
804002/33/ Trial 3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2012-04-22 T17:00/ 2012-04-22 T23:30	6.5/ 31.7/ 4.9	1/ 44.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-05-09 T01:00/ 2012-05-09 T10:20	9.3/ 87.7/ 7.0	1/ 44.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-05-27 T20:00/ 2012-05-28 T08:00	12.0/ 22.1/ 2.0	1/ 44.1	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-06-04 T16:00/ 2012-06-05 T08:10	16.2/ 54.1/ 4.2	1/ 42.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling, reduced motion		
		2012-06-11 T15:00/ 2012-06-12 T08:00	17.0/ 53.7/ 6.8	1/ 42.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, reduced motion		
		2012-06-25 T15:30/ 2012-06-26 T13:00	21.5/ 54.2/ 4.1	1/ 42.5	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Listing of bleeding episodes in Japanese patients - Trials 3747, 3775, and 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
804002/33/ Trial 3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2012-07-23 T07:30/ 2012-07-23 T11:30	4.0/ 45.9/ 0.3	1/ 42.5	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-08-05 T09:30/ 2012-08-06 T13:00	27.5/ 24.4/ 11.3	1/ 42.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion/ Ice		
		2012-08-23 T10:10/ 2012-08-24 T12:30	26.3/ 120.9/ 9.8	1/ 42.5	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-09-10 T09:00/ 2012-09-10 T18:00	9.0/ 47.1/ 6.4	1/ 42.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion/ Ice		
		2012-09-24 T15:00/ 2012-09-25 T08:00	17.0/ 54.0/ 5.0	1/ 42.5	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-10-24 T20:00/ 2012-10-25 T06:30	10.5/ 106.6/ 1.8	1/ 42.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, reduced motion		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Listing of bleeding episodes in Japanese patients - Trials 3747, 3775, and 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
804002/33/ Trial 3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2012-12-28 T07:30/ 2012-12-28 T13:30	6.0/ 142.1/ 0.4	1/ 42.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion/ Ice		
804002/33/ Trial 3775	Prophylaxis 40 IU/kg	2013-02-20 T10:30/ 2013-02-21 T09:00	22.5/ 96.5/ 8.7	1/ 43.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2013-08-31 T08:50/ 2013-09-01 T17:10	32.3/ 167.5/ 0.2	2/ 85.2	Traumatic/ Mild/moderate/ Moderate	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, reduced motion		
		2013-09-10 T18:00/ 2013-09-11 T07:30	13.5/ 80.7/ 2.0	1/ 42.6	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2013-10-02 T15:00/ 2013-10-03 T10:00	19.0/ 101.7/ 4.5	1/ 42.6	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, reduced motion		
		2014-01-01 T17:00/ 2014-01-01 T23:00	6.0/ 103.7/ 1.8	1/ 43.2	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Listing of bleeding episodes in Japanese patients - Trials 3747, 3775, and 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
804002/33/ Trial 3775	Prophylaxis 40 IU/kg	2014-01-07 T15:00/ 2014-01-08 T08:00	17.0/ 77.7/ 2.6	1/ 43.2	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, reduced motion		
		2014-01-23 T15:00/ 2014-01-24 T08:00	17.0/ 125.7/ 4.6	1/ 43.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, reduced motion		
804003/36/ Trial 3747	Prophylaxis 40 IU/kg	2012-05-27 T08:30/ 2012-05-28 T07:00	22.5/ 144.4/ 11.7	1/ 43.3	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2012-06-27 T11:00/ 2012-06-28 T17:00	30.0/ 50.7/ 21.8	1/ 43.4	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Skin or soft tissue/ Pain, swelling		
804003/36/ Trial 3775	Prophylaxis 40 IU/kg	2013-03-23 T08:00/ 2013-03-24 T12:00	28.0/ 119.1/ 13.0	1/ 43.8	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
805001/49/ Trial 3747	On-demand	2011-11-14 T13:00/ 2011-11-16 T09:00	44.0/ 433.2/ 6.5	1/ 44.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling, reduced motion/ Compression		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Listing of bleeding episodes in Japanese patients - Trials 3747, 3775, and 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
805001/49/ Trial 3747	On-demand	2012-01-21 T10:00/ 2012-01-22 T12:00	26.0/ 1622.5/ 2.0	1/ 44.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Muscle/ Pain		
		2012-02-23 T01:00/ 2012-02-24 T12:00	35.0/ 781.0/ 13.0	1/ 44.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling, reduced motion/ Compression		
		2012-03-12 T05:00/ 2012-03-13 T18:00	37.0/ 423.0/ 14.5	1/ 44.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling, reduced motion		
		2012-04-02 T06:00/ 2012-04-03 T18:00	36.0/ 490.5/ 15.0	1/ 44.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling, reduced motion		
805002/52/ Trial 3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2012-06-15 T12:30/ 2012-06-15 T14:00	1.5/ 56.5/ 0.5	1/ 43.8	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Skin or soft tissue/ Swelling		
		2012-12-18 T03:00/ 2012-12-18 T06:00	3.0/ 4.5/ 1.0	1/ 41.1	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Mouth/gums/nose		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Listing of bleeding episodes in Japanese patients - Trials 3747, 3775, and 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
805002/52/ Trial 3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2012-12-22 T13:00/ 2012-12-22 T15:30	2.5/ 105.0/ 1.0	1/ 41.1	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Skin or soft tissue/ Swelling		
		2013-01-07 T12:30/ 2013-01-09 T14:00	49.5/ 132.5/ 47.0	1/ 42.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Mouth/gums/nose/ Swelling/ Compression		
		2013-02-08 T03:00/ 2013-02-08 T09:00	6.0/ 64.0/ 0.0	1/ 42.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Mouth/gums/nose		
805002/52/ Trial 3775	On-demand	2013-03-24 T09:00/ 2013-03-24 T12:00	3.0/ 347.0/ 0.5	1/ 44.0	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Joint: Left elbow(TJ) / Reduced motion		
		2013-04-29 T18:00/ 2013-04-30 T06:00	12.0/ 574.0/ 6.3	1/ 44.0	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Mouth/gums/nose/ Pain		
		2013-05-12 T23:00/ 2013-05-13 T18:30	19.5/ 310.7/ 14.5	1/ 44.0	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Muscle/ Reduced motion		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Listing of bleeding episodes in Japanese patients - Trials 3747, 3775, and 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
805002/52/ Trial 3775	On-demand	2013-06-15 T04:00/ 2013-06-15 T09:00	5.0/ 782.5/ 0.3	1/ 43.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Muscle/ Pain		
		2013-07-18 T00:30/ 2013-07-19 T09:00	32.5/ 788.3/ 1.0	1/ 43.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Muscle/ Pain, reduced motion		
		2013-08-19 T00:30/ 2013-08-19 T10:00	9.5/ 767.0/ 2.0	1/ 43.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left elbow(TJ) / Pain, swelling, reduced motion		
		2013-09-18 T10:30/ 2013-09-18 T23:00	12.5/ 728.0/ 1.0	1/ 43.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Muscle/ Pain		
		2013-10-18 T18:00/ 2013-10-19 T00:00	6.0/ 726.5/ 0.5	1/ 43.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Muscle/ Pain, swelling		
		2013-11-03 T00:30/ 2013-11-05 T09:00	56.5/ 366.0/ 48.0	1/ 43.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Muscle/ Pain, reduced motion		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Listing of bleeding episodes in Japanese patients - Trials 3747, 3775, and 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#
805002/52/ Trial 3775	On-demand	2013-12-01 T12:00/ 2013-12-02 T06:00	18.0/ 635.5/ 10.0	1/ 42.6	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Muscle/ Reduced motion		
		2014-01-06 T09:00/ 2014-01-06 T18:00	9.0/ 211.5/ 1.5	1/ 42.6	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Mouth/gums/nose/ Reduced motion		
		2014-01-30 T16:00/ 2014-01-31 T12:00	20.0/ 581.5/ 1.0	1/ 42.6	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion		
		2014-03-03 T05:00/ 2014-03-03 T19:00	14.0/ 756.0/ 0.0	1/ 42.6	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Muscle/ Pain		

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-39. 年齢グループ別止血効果 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	56	99
Number of patients with bleed N(%)	5 (41.7)	10 (76.9)	12 (66.7)	43 (76.8)	70 (70.7)
Number of bleeds	11	31	63	282	387
Haemostatic response, N(%)					
N	11 (100.0)	31 (100.0)	63 (100.0)	282 (100.0)	387 (100.0)
Excellent	7 (63.6)	15 (48.4)	16 (25.4)	103 (36.5)	141 (36.4)
Good	3 (27.3)	14 (45.2)	44 (69.8)	152 (53.9)	213 (55.0)
Moderate	0 (0.0)	2 (6.5)	3 (4.8)	19 (6.7)	24 (6.2)
Poor	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)	5 (1.3)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)	4 (1.0)
Success/Failure					
N	11 (100.0)	31 (100.0)	63 (100.0)	278 (100.0)	383 (100.0)
Success	10 (90.9)	29 (93.5)	60 (95.2)	255 (91.7)	354 (92.4)
Failure	1 (9.1)	2 (6.5)	3 (4.8)	23 (8.3)	29 (7.6)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	11 (100.0)	31 (100.0)	63 (100.0)	282 (100.0)	387 (100.0)
Success	10 (90.9)	29 (93.5)	60 (95.2)	255 (90.4)	354 (91.5)
Failure	1 (9.1)	2 (6.5)	3 (4.8)	27 (9.6)	33 (8.5)
Success rate					
Rate	91.4	94.0	96.3	91.1	92.7
95% CI	63.9 ; 98.5	82.0 ; 98.2	80.2 ; 99.4	84.9 ; 94.9	87.6 ; 95.8
Success rate (incl. missing as failure)					
Rate	91.4	94.0	96.2	89.5	92.1
95% CI	63.8 ; 98.5	82.0 ; 98.2	80.1 ; 99.4	82.8 ; 93.8	86.8 ; 95.4

Success rate analysed using logistic regression accounting for repeated measures within patient assuming exchangeable correlation with agegroup as fixed effect.
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-40. 年齢グループ別の止血効果 - 自然出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	56	99
Number of patients with bleed N(%)	2 (16.7)	4 (30.8)	7 (38.9)	33 (58.9)	46 (46.5)
Number of bleeds	2	10	33	194	239
Haemostatic response, N(%)					
N	2 (100.0)	10 (100.0)	33 (100.0)	194 (100.0)	239 (100.0)
Excellent	1 (50.0)	2 (20.0)	4 (12.1)	70 (36.1)	77 (32.2)
Good	1 (50.0)	7 (70.0)	26 (78.8)	103 (53.1)	137 (57.3)
Moderate	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (9.1)	16 (8.2)	20 (8.4)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (1.3)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (0.8)
Success/Failure					
N	2 (100.0)	10 (100.0)	33 (100.0)	192 (100.0)	237 (100.0)
Success	2 (100.0)	9 (90.0)	30 (90.9)	173 (90.1)	214 (90.3)
Failure	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (9.1)	19 (9.9)	23 (9.7)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	2 (100.0)	10 (100.0)	33 (100.0)	194 (100.0)	239 (100.0)
Success	2 (100.0)	9 (90.0)	30 (90.9)	173 (89.2)	214 (89.5)
Failure	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (9.1)	21 (10.8)	25 (10.5)

2.7.3.6-41. 年齢グループ別の止血効果 - 外傷性出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	56	99
Number of patients with bleed N(%)	5 (41.7)	8 (61.5)	9 (50.0)	28 (50.0)	50 (50.5)
Number of bleeds	9	17	30	86	142
Haemostatic response, N(%)					
N	9 (100.0)	17 (100.0)	30 (100.0)	86 (100.0)	142 (100.0)
Excellent	6 (66.7)	9 (52.9)	12 (40.0)	33 (38.4)	60 (42.3)
Good	2 (22.2)	7 (41.2)	18 (60.0)	47 (54.7)	74 (52.1)
Moderate	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	3 (3.5)	4 (2.8)
Poor	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (1.4)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (1.4)
Success/Failure					
N	9 (100.0)	17 (100.0)	30 (100.0)	84 (100.0)	140 (100.0)
Success	8 (88.9)	16 (94.1)	30 (100.0)	80 (95.2)	134 (95.7)
Failure	1 (11.1)	1 (5.9)	0 (0.0)	4 (4.8)	6 (4.3)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	9 (100.0)	17 (100.0)	30 (100.0)	86 (100.0)	142 (100.0)
Success	8 (88.9)	16 (94.1)	30 (100.0)	80 (93.0)	134 (94.4)
Failure	1 (11.1)	1 (5.9)	0 (0.0)	6 (7.0)	8 (5.6)

2.7.3.6-42. 人種別及び年齢グループ別の止血効果 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Asian					
Number of patients	4	4	1	15	24
Number of patients with bleed N(%)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (100.0)	12 (80.0)	17 (70.8)
Number of bleeds	5	8	2	91	106
Haemostatic response, N(%)					
N	5 (100.0)	8 (100.0)	2 (100.0)	91 (100.0)	106 (100.0)
Excellent	5 (100.0)	3 (37.5)	1 (50.0)	22 (24.2)	31 (29.2)
Good	0 (0.0)	5 (62.5)	1 (50.0)	60 (65.9)	66 (62.3)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (7.7)	7 (6.6)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.9)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure					
N	5 (100.0)	8 (100.0)	2 (100.0)	91 (100.0)	106 (100.0)
Success	5 (100.0)	8 (100.0)	2 (100.0)	82 (90.1)	97 (91.5)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (9.9)	9 (8.5)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	5 (100.0)	8 (100.0)	2 (100.0)	91 (100.0)	106 (100.0)
Success	5 (100.0)	8 (100.0)	2 (100.0)	82 (90.1)	97 (91.5)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (9.9)	9 (8.5)

Haemostatic response by age and race - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Black					
Number of patients	0	1	0	5	6
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	4 (80.0)	5 (83.3)
Number of bleeds	.	3	.	8	11
Haemostatic response, N(%)					
N	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	11 (100.0)
Excellent	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	4 (50.0)	6 (54.5)
Good	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)	4 (36.4)
Moderate	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure					
N	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	11 (100.0)
Success	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	8 (100.0)	10 (90.9)
Failure	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	11 (100.0)
Success	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	8 (100.0)	10 (90.9)
Failure	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Haemostatic response by age and race - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Other					
Number of patients	0	3	2	3	8
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	3 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)
Number of bleeds	.	4	17	14	35
Haemostatic response, N(%)					
N	0 (0.0)	4 (100.0)	17 (100.0)	14 (100.0)	35 (100.0)
Excellent	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	4 (28.6)	6 (17.1)
Good	0 (0.0)	2 (50.0)	14 (82.4)	9 (64.3)	25 (71.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (17.6)	1 (7.1)	4 (11.4)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure					
N	0 (0.0)	4 (100.0)	17 (100.0)	14 (100.0)	35 (100.0)
Success	0 (0.0)	4 (100.0)	14 (82.4)	13 (92.9)	31 (88.6)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (17.6)	1 (7.1)	4 (11.4)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	0 (0.0)	4 (100.0)	17 (100.0)	14 (100.0)	35 (100.0)
Success	0 (0.0)	4 (100.0)	14 (82.4)	13 (92.9)	31 (88.6)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (17.6)	1 (7.1)	4 (11.4)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Haemostatic response by age and race - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
White					
Number of patients	8	5	15	33	61
Number of patients with bleed N(%)	3 (37.5)	4 (80.0)	9 (60.0)	24 (72.7)	40 (65.6)
Number of bleeds	6	16	44	169	235
Haemostatic response, N(%)					
N	6 (100.0)	16 (100.0)	44 (100.0)	169 (100.0)	235 (100.0)
Excellent	2 (33.3)	8 (50.0)	15 (34.1)	73 (43.2)	98 (41.7)
Good	3 (50.0)	7 (43.8)	29 (65.9)	79 (46.7)	118 (50.2)
Moderate	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	11 (6.5)	12 (5.1)
Poor	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (1.3)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.4)	4 (1.7)
Success/Failure					
N	6 (100.0)	16 (100.0)	44 (100.0)	165 (100.0)	231 (100.0)
Success	5 (83.3)	15 (93.8)	44 (100.0)	152 (92.1)	216 (93.5)
Failure	1 (16.7)	1 (6.3)	0 (0.0)	13 (7.9)	15 (6.5)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	6 (100.0)	16 (100.0)	44 (100.0)	169 (100.0)	235 (100.0)
Success	5 (83.3)	15 (93.8)	44 (100.0)	152 (89.9)	216 (91.9)
Failure	1 (16.7)	1 (6.3)	0 (0.0)	17 (10.1)	19 (8.1)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-43. 国籍別及び年齢グループ別の止血効果 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Canada					
Number of patients	1	3	0	0	4
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)
Number of bleeds	.	5	.	.	5
Haemostatic response, N(%)					
N	0 (0.0)	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
Excellent	0 (0.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)
Good	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure					
N	0 (0.0)	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
Success	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (80.0)
Failure	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	0 (0.0)	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
Success	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (80.0)
Failure	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)

Haemostatic response by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
France					
Number of patients	0	0	0	2	2
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
Number of bleeds	.	.	.	10	10
Haemostatic response, N(%)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (100.0)	10 (100.0)
Excellent	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Good	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (60.0)	6 (60.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (20.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
Success/Failure					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)	9 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (66.7)	6 (66.7)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	3 (33.3)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (100.0)	10 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (60.0)	6 (60.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	4 (40.0)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Haemostatic response by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Germany					
Number of patients	1	0	1	3	5
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	2 (40.0)
Number of bleeds	.	.	1	2	3
Haemostatic response, N(%)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Excellent	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Good	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Haemostatic response by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Italy					
Number of patients	1	0	1	1	3
Number of patients with bleed N(%)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
Number of bleeds	2	.	7	.	9
Haemostatic response, N(%)					
N	2 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
Excellent	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (22.2)
Good	2 (100.0)	0 (0.0)	5 (71.4)	0 (0.0)	7 (77.8)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure					
N	2 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
Success	2 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	2 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
Success	2 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Haemostatic response by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Japan					
Number of patients	1	2	0	8	11
Number of patients with bleed N(%)	1 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	6 (75.0)	8 (72.7)
Number of bleeds	2	2	.	48	52
Haemostatic response, N(%)					
N	2 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	48 (100.0)	52 (100.0)
Excellent	2 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	9 (18.8)	13 (25.0)
Good	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (75.0)	36 (69.2)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	3 (5.8)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure					
N	2 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	48 (100.0)	52 (100.0)
Success	2 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	45 (93.8)	49 (94.2)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	3 (5.8)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	2 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	48 (100.0)	52 (100.0)
Success	2 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	45 (93.8)	49 (94.2)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	3 (5.8)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Haemostatic response by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Macedonia					
Number of patients	0	0	0	4	4
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
Number of bleeds	.	.	.	16	16
Haemostatic response, N(%)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (100.0)	16 (100.0)
Excellent	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (43.8)	7 (43.8)
Good	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (31.3)	5 (31.3)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (25.0)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (100.0)	16 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (75.0)	12 (75.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (25.0)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (100.0)	16 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (75.0)	12 (75.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (25.0)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Haemostatic response by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Malaysia					
Number of patients	0	2	0	4	6
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	5 (83.3)
Number of bleeds	.	6	.	38	44
Haemostatic response, N(%)					
N	0 (0.0)	6 (100.0)	0 (0.0)	38 (100.0)	44 (100.0)
Excellent	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	12 (31.6)	13 (29.5)
Good	0 (0.0)	5 (83.3)	0 (0.0)	20 (52.6)	25 (56.8)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.5)	4 (9.1)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (4.5)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure					
N	0 (0.0)	6 (100.0)	0 (0.0)	38 (100.0)	44 (100.0)
Success	0 (0.0)	6 (100.0)	0 (0.0)	32 (84.2)	38 (86.4)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (15.8)	6 (13.6)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	0 (0.0)	6 (100.0)	0 (0.0)	38 (100.0)	44 (100.0)
Success	0 (0.0)	6 (100.0)	0 (0.0)	32 (84.2)	38 (86.4)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (15.8)	6 (13.6)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Haemostatic response by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Netherlands					
Number of patients	0	0	0	3	3
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (66.7)
Number of bleeds	.	.	.	3	3
Haemostatic response, N(%)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	3 (100.0)
Excellent	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Good	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	3 (100.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	3 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	3 (100.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	3 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	3 (100.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Haemostatic response by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Russia					
Number of patients	0	0	3	2	5
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (100.0)	4 (80.0)
Number of bleeds	.	.	5	13	18
Haemostatic response, N(%)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)
Excellent	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (80.0)	6 (46.2)	10 (55.6)
Good	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	5 (38.5)	6 (33.3)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (11.1)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	11 (84.6)	16 (88.9)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (11.1)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	11 (84.6)	16 (88.9)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (11.1)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Haemostatic response by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
South Africa					
Number of patients	0	0	0	4	4
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
Number of bleeds	.	.	.	4	4
Haemostatic response, N(%)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (100.0)
Excellent	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
Good	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (100.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (100.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Haemostatic response by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Taiwan					
Number of patients	2	0	0	0	2
Number of patients with bleed N(%)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
Number of bleeds	3	.	.	.	3
Haemostatic response, N(%)					
N	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Excellent	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Good	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure					
N	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Success	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Success	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Haemostatic response by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Thailand					
Number of patients	0	0	1	3	4
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	3 (75.0)
Number of bleeds	.	.	2	5	7
Haemostatic response, N(%)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)
Excellent	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (20.0)	2 (28.6)
Good	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	4 (80.0)	5 (71.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Haemostatic response by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Turkey					
Number of patients	0	0	2	2	4
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Number of bleeds	.	.	2	.	2
Haemostatic response, N(%)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
Excellent	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
Good	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
Success	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Haemostatic response by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
United Kingdom					
Number of patients	3	0	2	7	12
Number of patients with bleed N(%)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (50.0)	6 (85.7)	8 (66.7)
Number of bleeds	3	.	5	40	48
Haemostatic response, N(%)					
N	3 (100.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	40 (100.0)	48 (100.0)
Excellent	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (60.0)	19 (47.5)	23 (47.9)
Good	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (40.0)	17 (42.5)	20 (41.7)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (4.2)
Poor	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (4.2)
Success/Failure					
N	3 (100.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	38 (100.0)	46 (100.0)
Success	2 (66.7)	0 (0.0)	5 (100.0)	36 (94.7)	43 (93.5)
Failure	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	3 (6.5)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	3 (100.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	40 (100.0)	48 (100.0)
Success	2 (66.7)	0 (0.0)	5 (100.0)	36 (90.0)	43 (89.6)
Failure	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.0)	5 (10.4)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Haemostatic response by age and country - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
United States of America					
Number of patients	3	6	8	13	30
Number of patients with bleed N(%)	1 (33.3)	5 (83.3)	5 (62.5)	13 (100.0)	24 (80.0)
Number of bleeds	1	18	41	103	163
Haemostatic response, N(%)					
N	1 (100.0)	18 (100.0)	41 (100.0)	103 (100.0)	163 (100.0)
Excellent	1 (100.0)	9 (50.0)	5 (12.2)	47 (45.6)	62 (38.0)
Good	0 (0.0)	8 (44.4)	33 (80.5)	52 (50.5)	93 (57.1)
Moderate	0 (0.0)	1 (5.6)	3 (7.3)	3 (2.9)	7 (4.3)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.6)
Success/Failure					
N	1 (100.0)	18 (100.0)	41 (100.0)	102 (100.0)	162 (100.0)
Success	1 (100.0)	17 (94.4)	38 (92.7)	99 (97.1)	155 (95.7)
Failure	0 (0.0)	1 (5.6)	3 (7.3)	3 (2.9)	7 (4.3)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	1 (100.0)	18 (100.0)	41 (100.0)	103 (100.0)	163 (100.0)
Success	1 (100.0)	17 (94.4)	38 (92.7)	99 (96.1)	155 (95.1)
Failure	0 (0.0)	1 (5.6)	3 (7.3)	4 (3.9)	8 (4.9)

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-44. 治療法別の止血効果 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Prophylaxis Multiple dose	On-demand	Major surgery	Total
Number of patients	98	16	15	105
Number of patients with bleed N(%)	72 (73.5)	15 (93.8)	4 (26.7)	79 (75.2)
Number of bleeds	377	216	4	597
Haemostatic response, N(%)				
N	377 (100.0)	216 (100.0)	4 (100.0)	597 (100.0)
Excellent	151 (40.1)	48 (22.2)	2 (50.0)	201 (33.7)
Good	193 (51.2)	155 (71.8)	2 (50.0)	350 (58.6)
Moderate	22 (5.8)	11 (5.1)	0 (0.0)	33 (5.5)
Poor	6 (1.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.2)
Missing	5 (1.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	6 (1.0)
Success/Failure				
N	372 (100.0)	215 (100.0)	4 (100.0)	591 (100.0)
Success	344 (92.5)	203 (94.4)	4 (100.0)	551 (93.2)
Failure	28 (7.5)	12 (5.6)	0 (0.0)	40 (6.8)
Success/Failure (incl. missing as failure)				
N	377 (100.0)	216 (100.0)	4 (100.0)	597 (100.0)
Success	344 (91.2)	203 (94.0)	4 (100.0)	551 (92.3)
Failure	33 (8.8)	13 (6.0)	0 (0.0)	46 (7.7)

2.7.3.6-45. 治療法別の止血効果 - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	Prophylaxis 10 IU/kg	Prophylaxis 40 IU/kg	On-demand	Total
Number of patients	30	29	15	74
Number of patients with bleed N(%)	25 (83.3)	16 (55.2)	14 (93.3)	55 (74.3)
Number of bleeds	132	70	143	345
Haemostatic response, N(%)				
N	132 (100.0)	70 (100.0)	143 (100.0)	345 (100.0)
Excellent	41 (31.1)	35 (50.0)	43 (30.1)	119 (34.5)
Good	72 (54.5)	32 (45.7)	92 (64.3)	196 (56.8)
Moderate	13 (9.8)	2 (2.9)	7 (4.9)	22 (6.4)
Poor	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)
Missing	2 (1.5)	1 (1.4)	1 (0.7)	4 (1.2)
Success/Failure				
N	130 (100.0)	69 (100.0)	142 (100.0)	341 (100.0)
Success	113 (86.9)	67 (97.1)	135 (95.1)	315 (92.4)
Failure	17 (13.1)	2 (2.9)	7 (4.9)	26 (7.6)
Success/Failure (incl. missing as failure)				
N	132 (100.0)	70 (100.0)	143 (100.0)	345 (100.0)
Success	113 (85.6)	67 (95.7)	135 (94.4)	315 (91.3)
Failure	19 (14.4)	3 (4.3)	8 (5.6)	30 (8.7)
Success rate				
Rate	87.4	97.1	94.3	92.2
95% CI	76.9 ; 93.5	89.9 ; 99.2	86.5 ; 97.7	86.9 ; 95.4
Success rate (incl. missing as failure)				
Rate	85.7	95.6	93.8	90.9
95% CI	74.7 ; 92.4	83.8 ; 98.9	86.6 ; 97.3	85.3 ; 94.5

Success rate analysed using logistic regression accounting for repeated measures within patient assuming exchangeable correlation with treatment arm as fixed effect.
For all treatment arms combined the model includes study as fixed effect.

2.7.3.6-46. 出血部位別の止血効果 - 全出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Number of bleeds	Success rate
Number of patients	105	
Number of patients with bleed N(%)	79 (75.2)	
Number of bleeds ¤	591	
Bleed locations		
Gastrointestinal	1	100.0
Genitourinary	8	100.0
Joint	430	92.6
Mouth/gums/nose	18	88.9
Mucosal	7	100.0
Muscle/muscular	67	97.0
Other	12	100.0
Skin or soft tissue	14	92.9
Subcutaneous	9	88.9
Unknown location	25	92.0

¤ Bleeds with missing response are not included
For bleeds with multiple locations, only the primary location is counted.
Success rate : Percentage of bleeds having Excellent or Good haemostatic response out of all bleeds with haemostatic response.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

2.7.3.6-47. 出血部位別の止血効果 - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	Number of bleeds	Success rate
Number of patients	74	
Number of patients with bleed N(%)	55 (74.3)	
Number of bleeds ¤	341	
Bleed locations		
Genitourinary	3	100.0
Joint	257	92.2
Target Joint#	133	89.5
Mouth/gums/nose	12	83.3
Muscle/muscular	38	94.7
Other	5	100.0
Skin or soft tissue	11	100.0
Subcutaneous	1	100.0
Unknown location	14	85.7

¤ Bleeds with missing response are not included
For bleeds with multiple locations, only the primary location is counted.
Success rate : Percentage of bleeds having Excellent or Good haemostatic response out of all bleeds with haemostatic response.
A bleed in a Target Joint is also recorded as a bleed in a joint.
Target Joints: The evaluation of Target Joints is done at baseline in the first trial.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_haem_resp_site.sas/efficacy_sum/14000215_haem_resp_site_3747.txt

2.7.3.6-48. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	9	20	54
Number of patients with bleed N(%)	5 (41.7)	10 (76.9)	5 (55.6)	11 (55.0)	31 (57.4)
Number of bleeds	11	31	20	50	112
Bleeds per patient (min; max)	0; 3	0; 8	0; 7	0; 17	0; 17
Mean treatment period (yrs)	1.05	1.27	1.02	0.93	1.06
Individual ABRs					
N	12	13	9	20	54
Mean (SD)	0.83 (1.13)	1.96 (1.88)	2.19 (2.51)	4.13 (8.77)	2.55 (5.60)
Median	0.00	2.00	1.93	1.03	1.03
Interquartile range	0.00; 1.78	0.68; 2.89	0.00; 4.01	0.00; 4.01	0.00; 2.89
Min ; Max	0.00; 3.00	0.00; 6.51	0.00; 6.76	0.00;37.78	0.00;37.78
Poisson estimate of ABR	0.87	1.88	2.19	2.68	1.90
95% CI	0.26; 2.96	0.90; 3.89	0.88; 5.43	1.51; 4.75	1.27; 2.84
Negative binomial estimate of ABR	0.87	1.94	2.19	3.02	1.99
95% CI	0.34; 2.21	0.90; 4.17	0.87; 5.53	1.57; 5.80	1.33; 2.98

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial estimate: Based on a Negative binomial model using treatment duration as offset and including
agegroup as fixed effect.
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

2.7.3.6-49. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 自然出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	9	20	54
Number of patients with bleed N(%)	2 (16.7)	4 (30.8)	1 (11.1)	8 (40.0)	15 (27.8)
Number of bleeds	2	10	1	33	46
Bleeds per patient (min; max)	0; 1	0; 6	0; 1	0; 11	0; 11
Mean treatment period (yrs)	1.05	1.27	1.02	0.93	1.06
Individual ABRs					
N	12	13	9	20	54
Mean (SD)	0.15 (0.35)	0.57 (1.18)	0.11 (0.32)	3.31 (8.61)	1.41 (5.40)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Interquartile range	0.00; 0.00	0.00; 0.68	0.00; 0.00	0.00; 1.51	0.00; 0.80
Min ; Max	0.00; 1.00	0.00; 4.11	0.00; 0.97	0.00;37.78	0.00;37.78
Poisson estimate of ABR	0.16	0.61	0.11	1.77	0.71
95% CI	0.01; 2.71	0.17; 2.15	0.00; 6.07	0.88; 3.55	0.32; 1.56

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

2.7.3.6-50. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 外傷性出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	9	20	54
Number of patients with bleed N(%)	5 (41.7)	8 (61.5)	5 (55.6)	6 (30.0)	24 (44.4)
Number of bleeds	9	17	19	17	62
Bleeds per patient (min; max)	0; 3	0; 6	0; 7	0; 6	0; 7
Mean treatment period (yrs)	1.05	1.27	1.02	0.93	1.06
Individual ABRs					
N	12	13	9	20	54
Mean (SD)	0.68 (0.95)	1.07 (1.39)	2.08 (2.40)	0.83 (1.58)	1.06 (1.62)
Median	0.00	0.68	1.93	0.00	0.00
Interquartile range	0.00; 1.48	0.00; 1.93	0.00; 3.87	0.00; 1.01	0.00; 1.96
Min ; Max	0.00; 2.45	0.00; 4.88	0.00; 6.76	0.00; 5.33	0.00; 6.76
Poisson estimate of ABR	0.71	1.03	2.08	0.91	1.07
95% CI	0.26; 1.95	0.49; 2.14	1.04; 4.16	0.44; 1.89	0.73; 1.59

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

2.7.3.6-51. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 関節出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	9	20	54
Number of patients with bleed N(%)	2 (16.7)	7 (53.8)	5 (55.6)	10 (50.0)	24 (44.4)
Number of bleeds	2	14	13	41	70
Bleeds per patient (min; max)	0; 1	0; 4	0; 4	0; 15	0; 15
Mean treatment period (yrs)	1.05	1.27	1.02	0.93	1.06
Individual ABRs					
N	12	13	9	20	54
Mean (SD)	0.15 (0.35)	0.82 (0.97)	1.43 (1.63)	3.69 (8.73)	1.84 (5.49)
Median	0.00	0.68	0.97	0.51	0.00
Interquartile range	0.00; 0.00	0.00; 1.63	0.00; 2.17	0.00; 2.04	0.00; 1.97
Min ; Max	0.00; 0.98	0.00; 2.74	0.00; 3.87	0.00;37.78	0.00;37.78
Poisson estimate of ABR	0.16	0.85	1.42	2.19	1.03
95% CI	0.01; 2.48	0.30; 2.40	0.48; 4.19	1.19; 4.03	0.58; 1.84

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

2.7.3.6-52. ベースライン時に標的関節を有していた患者における年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	0	2	4	11	17
Number of patients with bleeds, N (%)	-	2 (100.0)	1 (25.0)	7 (63.6)	10 (58.8)
Number of bleeds	-	4	2	40	46
Bleeds per patient (min ; max)	-	1.0 ; 3.0	0.0 ; 2.0	0.0 ; 17.0	0.0 ; 17.0
Number of patients with target joint bleeds, N (%)	-	2 (100.0)	0 (0.0)	5 (45.5)	7 (41.2)
Number of target joint bleeds	-	2	0	19	21
Target joint bleeds per patient (min ; max)	-	1.0 ; 1.0	0.0 ; 0.0	0.0 ; 7.0	0.0 ; 7.0
Mean treatment period (years)	-	1.48	1.04	0.93	1.02
Individual ABRs (all bleeds)					
N	-	2	4	11	17
Mean (SD)	-	1.35 (0.96)	0.48 (0.97)	6.59 (11.36)	4.54 (9.44)
Median	-	1.35	0.00	2.05	1.04
Interquartile range	-	0.68 ; 2.03	0.00 ; 0.97	0.00 ; 8.54	0.00 ; 3.01
Min ; Max	-	0.68 ; 2.03	0.00 ; 1.93	0.00 ; 37.78	0.00 ; 37.78
Poisson estimate of ABR (all bleeds)	-	1.35	0.48	3.90	1.99
95% CI	-	0.11; 16.62	0.01; 16.76	1.76; 8.62	0.45; 8.84
Individual ABRs in target joints					
N	-	2	4	11	17
Mean (SD)	-	0.68 (0.00)	0.00 (0.00)	4.80 (11.15)	3.18 (9.10)
Median	-	0.68	0.00	0.00	0.00
Interquartile range	-	0.68 ; 0.68	0.00 ; 0.00	0.00 ; 4.74	0.00 ; 2.01
Min ; Max	-	0.68 ; 0.68	0.00 ; 0.00	0.00 ; 37.78	0.00 ; 37.78
Poisson estimate of ABR in target joints	-	0.68	-	1.85	0.94
95% CI	-	0.02; 30.34	-	0.54; 6.36	0.12; 7.67

Only patients with at least one target joint identified at baseline are included.
Poisson estimates: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.

2.7.3.6-53. 人種別及び年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Asian					
Number of patients	4	4	0	5	13
Number of patients with bleed N(%)	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	4 (80.0)	8 (61.5)
Number of bleeds	5	8	-	19	32
Bleeds per patient (min; max)	0; 3	0; 6	-	0; 9	0; 9
Mean treatment period (yrs)	1.23	1.41	-	0.83	1.13
Individual ABRs					
N	4	4	0	5	13
Mean (SD)	1.01 (1.22)	1.37 (1.94)	-	10.68 (15.49)	4.84 (10.22)
Median	0.80	0.68	-	5.02	1.61
Interquartile range	0.00; 2.03	0.00; 2.74	-	2.05; 8.54	0.00; 4.11
Min ; Max	0.00; 2.45	0.00; 4.11	-	0.00;37.78	0.00;37.78
Poisson estimate of ABR	1.02	1.41		4.61	2.38
95% CI	0.16; 6.58	0.32; 6.19		1.77;12.00	1.15; 4.91

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and race (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Black					
Number of patients	0	1	0	3	4
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	3 (75.0)
Number of bleeds	-	3	-	5	8
Bleeds per patient (min; max)	-	3; 3	-	0; 3	0; 3
Mean treatment period (yrs)	-	1.48	-	0.78	0.95
Individual ABRs					
N	0	1	0	3	4
Mean (SD)	-	2.03 (.)	-	1.67 (1.53)	1.76 (1.26)
Median	-	2.03	-	1.99	2.01
Interquartile range	-	2.03; 2.03	-	0.00; 3.01	0.99; 2.52
Min ; Max	-	2.03; 2.03	-	0.00; 3.01	0.00; 3.01
Poisson estimate of ABR		2.03		2.15	2.09
95% CI		0.89; 4.62		1.13; 4.06	1.24; 3.51

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and race (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Other					
Number of patients	0	3	0	0	3
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Number of bleeds	-	4	-	-	4
Bleeds per patient (min; max)	-	1; 2	-	-	1; 2
Mean treatment period (yrs)	-	1.31	-	-	1.31
Individual ABRs					
N	0	3	0	0	3
Mean (SD)	-	1.12 (0.76)	-	-	1.12 (0.76)
Median	-	0.69	-	-	0.69
Interquartile range	-	0.68; 2.00	-	-	0.68; 2.00
Min ; Max	-	0.68; 2.00	-	-	0.68; 2.00
Poisson estimate of ABR		1.02			1.02
95% CI		0.47; 2.22			0.47; 2.22

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and race (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
White					
Number of patients	8	5	9	12	34
Number of patients with bleed N(%)	3 (37.5)	4 (80.0)	5 (55.6)	5 (41.7)	17 (50.0)
Number of bleeds	6	16	20	26	68
Bleeds per patient (min; max)	0; 3	0; 8	0; 7	0; 17	0; 17
Mean treatment period (yrs)	0.96	1.10	1.02	1.02	1.02
Individual ABRs					
N	8	5	9	12	34
Mean (SD)	0.75 (1.16)	2.91 (2.35)	2.19 (2.51)	2.03 (4.39)	1.90 (3.07)
Median	0.00	2.89	1.93	0.00	0.50
Interquartile range	0.00; 1.48	2.06; 3.10	0.00; 4.01	0.00; 1.51	0.00; 2.89
Min ; Max	0.00; 3.00	0.00; 6.51	0.00; 6.76	0.00;15.11	0.00;15.11
Poisson estimate of ABR	0.78	2.92	2.19	2.13	1.89
95% CI	0.13; 4.79	0.96; 8.90	0.81; 5.92	0.89; 5.09	1.07; 3.36

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

2.7.3.6-54. 国籍別及び年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Canada					
Number of patients	1	3	0	0	4
Number of patients with bleed N(%)	-	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)
Number of bleeds	0	5	-	-	5
Bleeds per patient (min; max)	0; 0	1; 3	-	-	0; 3
Mean treatment period (yrs)	1.23	1.47	-	-	1.41
Individual ABRs					
N	1	3	0	0	4
Mean (SD)	0.00 (.)	1.13 (0.78)	-	-	0.85 (0.85)
Median	0.00	0.69	-	-	0.69
Interquartile range	0.00; 0.00	0.68; 2.03	-	-	0.34; 1.36
Min ; Max	0.00; 0.00	0.68; 2.03	-	-	0.00; 2.03
Poisson estimate of ABR		1.14			0.89
95% CI		0.52; 2.47			0.35; 2.26

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and country (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Germany					
Number of patients	1	0	0	2	3
Number of patients with bleed N(%)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
Number of bleeds	0	-	-	0	0
Bleeds per patient (min; max)	0; 0	-	-	0; 0	0; 0
Mean treatment period (yrs)	0.21	-	-	1.01	0.75
Individual ABRs					
N	1	0	0	2	3
Mean (SD)	0.00 (.)	-	-	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
Median	0.00	-	-	0.00	0.00
Interquartile range	0.00; 0.00	-	-	0.00; 0.00	0.00; 0.00
Min ; Max	0.00; 0.00	-	-	0.00; 0.00	0.00; 0.00
Poisson estimate of ABR					
95% CI					

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and country (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Italy					
Number of patients	1	0	1	0	2
Number of patients with bleed N(%)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
Number of bleeds	2	-	7	-	9
Bleeds per patient (min; max)	2; 2	-	7; 7	-	2; 7
Mean treatment period (yrs)	1.02	-	1.03	-	1.03
Individual ABRs					
N	1	0	1	0	2
Mean (SD)	1.96 (.)	-	6.76 (.)	-	4.36 (3.39)
Median	1.96	-	6.76	-	4.36
Interquartile range	1.96; 1.96	-	6.76; 6.76	-	1.96; 6.76
Min ; Max	1.96; 1.96	-	6.76; 6.76	-	1.96; 6.76
Poisson estimate of ABR	1.96		6.76		3.64
95% CI	0.49; 7.85		3.22;14.19		1.66; 8.00

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and country (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Japan					
Number of patients	1	2	0	2	5
Number of patients with bleed N(%)	1 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	4 (80.0)
Number of bleeds	2	2	-	5	9
Bleeds per patient (min; max)	2; 2	0; 2	-	2; 3	0; 3
Mean treatment period (yrs)	1.25	1.47	-	0.53	1.05
Individual ABRs					
N	1	2	0	2	5
Mean (SD)	1.61 (.)	0.68 (0.97)	-	19.92 (25.27)	8.56 (16.35)
Median	1.61	0.68	-	19.92	1.61
Interquartile range	1.61; 1.61	0.00; 1.37	-	2.05;37.78	1.37; 2.05
Min ; Max	1.61; 1.61	0.00; 1.37	-	2.05;37.78	0.00;37.78
Poisson estimate of ABR	1.61	0.68		4.73	2.12
95% CI	0.02;156.7	0.01;66.19		0.26;85.74	0.36;12.63

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and country (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Macedonia					
Number of patients	0	0	0	2	2
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
Number of bleeds	-	-	-	0	0
Bleeds per patient (min; max)	-	-	-	0; 0	0; 0
Mean treatment period (yrs)	-	-	-	1.00	1.00
Individual ABRs					
N	0	0	0	2	2
Mean (SD)	-	-	-	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
Median	-	-	-	0.00	0.00
Interquartile range	-	-	-	0.00; 0.00	0.00; 0.00
Min ; Max	-	-	-	0.00; 0.00	0.00; 0.00
Poisson estimate of ABR					
95% CI					

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and country (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Malaysia					
Number of patients	0	2	0	2	4
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	3 (75.0)
Number of bleeds	-	6	-	14	20
Bleeds per patient (min; max)	-	0; 6	-	5; 9	0; 9
Mean treatment period (yrs)	-	1.35	-	1.03	1.19
Individual ABRs					
N	0	2	0	2	4
Mean (SD)	-	2.06 (2.91)	-	6.78 (2.49)	4.42 (3.51)
Median	-	2.06	-	6.78	4.56
Interquartile range	-	0.00; 4.11	-	5.02; 8.54	2.06; 6.78
Min ; Max	-	0.00; 4.11	-	5.02; 8.54	0.00; 8.54
Poisson estimate of ABR		2.22		6.83	3.89
95% CI		0.55; 8.93		2.74;17.00	1.69; 8.94

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and country (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Netherlands					
Number of patients	0	0	0	2	2
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
Number of bleeds	-	-	-	1	1
Bleeds per patient (min; max)	-	-	-	0; 1	0; 1
Mean treatment period (yrs)	-	-	-	1.00	1.00
Individual ABRs					
N	0	0	0	2	2
Mean (SD)	-	-	-	0.51 (0.72)	0.51 (0.72)
Median	-	-	-	0.51	0.51
Interquartile range	-	-	-	0.00; 1.02	0.00; 1.02
Min ; Max	-	-	-	0.00; 1.02	0.00; 1.02
Poisson estimate of ABR				0.50	0.50
95% CI				0.07; 3.67	0.07; 3.67

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and country (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Russia					
Number of patients	0	0	1	0	1
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Number of bleeds	-	-	2	-	2
Bleeds per patient (min; max)	-	-	2; 2	-	2; 2
Mean treatment period (yrs)	-	-	1.03	-	1.03
Individual ABRs					
N	0	0	1	0	1
Mean (SD)	-	-	1.93 (.)	-	1.93 (.)
Median	-	-	1.93	-	1.93
Interquartile range	-	-	1.93; 1.93	-	1.93; 1.93
Min ; Max	-	-	1.93; 1.93	-	1.93; 1.93
Poisson estimate of ABR			1.93		1.93
95% CI			0.48; 7.73		0.48; 7.73

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and country (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
South Africa					
Number of patients	0	0	0	2	2
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
Number of bleeds	-	-	-	2	2
Bleeds per patient (min; max)	-	-	-	0; 2	0; 2
Mean treatment period (yrs)	-	-	-	0.67	0.67
Individual ABRs					
N	0	0	0	2	2
Mean (SD)	-	-	-	0.99 (1.40)	0.99 (1.40)
Median	-	-	-	0.99	0.99
Interquartile range	-	-	-	0.00; 1.99	0.00; 1.99
Min ; Max	-	-	-	0.00; 1.99	0.00; 1.99
Poisson estimate of ABR				1.50	1.50
95% CI				0.49; 4.57	0.49; 4.57

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and country (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Taiwan					
Number of patients	2	0	0	0	2
Number of patients with bleed N(%)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
Number of bleeds	3	-	-	-	3
Bleeds per patient (min; max)	0; 3	-	-	-	0; 3
Mean treatment period (yrs)	1.35	-	-	-	1.35
Individual ABRs					
N	2	0	0	0	2
Mean (SD)	1.22 (1.73)	-	-	-	1.22 (1.73)
Median	1.22	-	-	-	1.22
Interquartile range	0.00; 2.45	-	-	-	0.00; 2.45
Min ; Max	0.00; 2.45	-	-	-	0.00; 2.45
Poisson estimate of ABR	1.11				1.11
95% CI	0.13; 9.50				0.13; 9.50

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and country (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Thailand					
Number of patients	0	0	0	1	1
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
Number of bleeds	-	-	-	0	0
Bleeds per patient (min; max)	-	-	-	0; 0	0; 0
Mean treatment period (yrs)	-	-	-	1.02	1.02
Individual ABRs					
N	0	0	0	1	1
Mean (SD)	-	-	-	0.00 (.)	0.00 (.)
Median	-	-	-	0.00	0.00
Interquartile range	-	-	-	0.00; 0.00	0.00; 0.00
Min ; Max	-	-	-	0.00; 0.00	0.00; 0.00
Poisson estimate of ABR					
95% CI					

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and country (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Turkey					
Number of patients	0	0	2	2	4
Number of patients with bleed N(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	-	1 (25.0)
Number of bleeds	-	-	2	0	2
Bleeds per patient (min; max)	-	-	0; 2	0; 0	0; 2
Mean treatment period (yrs)	-	-	1.01	1.07	1.04
Individual ABRs					
N	0	0	2	2	4
Mean (SD)	-	-	1.09 (1.54)	0.00 (0.00)	0.54 (1.09)
Median	-	-	1.09	0.00	0.00
Interquartile range	-	-	0.00; 2.17	0.00; 0.00	0.00; 1.09
Min ; Max	-	-	0.00; 2.17	0.00; 0.00	0.00; 2.17
Poisson estimate of ABR			0.99		0.48
95% CI			0.12; 8.42		0.06; 4.02

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and country (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
United Kingdom					
Number of patients	3	0	1	3	7
Number of patients with bleed N(%)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	5 (71.4)
Number of bleeds	3	-	5	23	31
Bleeds per patient (min; max)	0; 3	-	5; 5	1; 17	0; 17
Mean treatment period (yrs)	0.99	-	1.03	1.02	1.01
Individual ABRs					
N	3	0	1	3	7
Mean (SD)	1.00 (1.73)	-	4.83 (.)	7.11 (7.23)	4.17 (5.28)
Median	0.00	-	4.83	5.17	3.00
Interquartile range	0.00; 3.00	-	4.83; 4.83	1.04;15.11	0.00; 5.17
Min ; Max	0.00; 3.00	-	4.83; 4.83	1.04;15.11	0.00;15.11
Poisson estimate of ABR	1.01		4.83	7.53	2.63
95% CI	0.08;13.13		0.66;35.33	2.98;19.05	0.73; 9.39

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

Annualised bleeding rate by age and country (40 IU/kg) - Trials 3747 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
United States of America					
Number of patients	3	6	4	2	15
Number of patients with bleed N(%)	1 (33.3)	5 (83.3)	1 (25.0)	2 (100.0)	9 (60.0)
Number of bleeds	1	18	4	5	28
Bleeds per patient (min; max)	0; 1	0; 8	0; 4	2; 3	0; 8
Mean treatment period (yrs)	1.08	1.08	1.00	1.00	1.05
Individual ABRs					
N	3	6	4	2	15
Mean (SD)	0.33 (0.57)	2.76 (2.14)	1.00 (2.01)	2.49 (0.73)	1.77 (1.92)
Median	0.00	2.48	0.00	2.49	1.97
Interquartile range	0.00; 1.00	2.00; 3.10	0.00; 2.01	1.97; 3.01	0.00; 3.01
Min ; Max	0.00; 1.00	0.00; 6.51	0.00; 4.01	1.97; 3.01	0.00; 6.51
Poisson estimate of ABR	0.31	2.78	1.00	2.49	1.71
95% CI	0.02; 5.80	1.39; 5.55	0.23; 4.32	0.67; 9.25	0.92; 3.18

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)..

2.7.3.6-55. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	9	20	29
Number of patients with bleed N(%)	5 (55.6)	11 (55.0)	16 (55.2)
Number of bleeds	20	50	70
Bleeds per patient (min; max)	0; 7	0; 17	0; 17
Mean treatment period (yrs)	1.02	0.93	0.96
Individual ABRs			
N	9	20	29
Mean (SD)	2.19 (2.51)	4.13 (8.77)	3.53 (7.41)
Median	1.93	1.03	1.04
Interquartile range	0.00; 4.01	0.00; 4.01	0.00; 4.01
Min ; Max	0.00; 6.76	0.00;37.78	0.00;37.78
Poisson estimate of ABR	2.19	2.68	2.52
95% CI	0.73; 6.54	1.34; 5.35	1.40; 4.52
Negative binomial estimate of ABR	2.19	3.17	2.83
95% CI	0.73; 6.56	1.45; 6.94	1.49; 5.38

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion and using treatment duration as offset.
Negative binomial estimate: Based on a Negative binomial model using treatment duration as offset and including agegroup as fixed effect.
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.

2.7.3.6-56. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 自然出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	9	20	29
Number of patients with bleed N(%)	1 (11.1)	8 (40.0)	9 (31.0)
Number of bleeds	1	33	34
Bleeds per patient (min; max)	0; 1	0; 11	0; 11
Mean treatment period (yrs)	1.02	0.93	0.96
Individual ABRs			
N	9	20	29
Mean (SD)	0.11 (0.32)	3.31 (8.61)	2.31 (7.26)
Median	0.00	0.00	0.00
Interquartile range	0.00; 0.00	0.00; 1.51	0.00; 0.99
Min ; Max	0.00; 0.97	0.00;37.78	0.00;37.78
Poisson estimate of ABR	0.11	1.77	1.22
95% CI	0.00;13.23	0.77; 4.07	0.46; 3.25

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.

2.7.3.6-57. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 外傷性出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	9	20	29
Number of patients with bleed N(%)	5 (55.6)	6 (30.0)	11 (37.9)
Number of bleeds	19	17	36
Bleeds per patient (min; max)	0; 7	0; 6	0; 7
Mean treatment period (yrs)	1.02	0.93	0.96
Individual ABRs			
N	9	20	29
Mean (SD)	2.08 (2.40)	0.83 (1.58)	1.22 (1.92)
Median	1.93	0.00	0.00
Interquartile range	0.00; 3.87	0.00; 1.01	0.00; 2.05
Min ; Max	0.00; 6.76	0.00; 5.33	0.00; 6.76
Poisson estimate of ABR	2.08	0.91	1.29
95% CI	0.98; 4.42	0.41; 2.02	0.74; 2.25

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.

2.7.3.6-58. 年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 関節出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	9	20	29
Number of patients with bleed N(%)	5 (55.6)	10 (50.0)	15 (51.7)
Number of bleeds	13	41	54
Bleeds per patient (min; max)	0; 4	0; 15	0; 15
Mean treatment period (yrs)	1.02	0.93	0.96
Individual ABRs			
N	9	20	29
Mean (SD)	1.43 (1.63)	3.69 (8.73)	2.99 (7.32)
Median	0.97	0.51	0.97
Interquartile range	0.00; 2.17	0.00; 2.04	0.00; 2.07
Min ; Max	0.00; 3.87	0.00;37.78	0.00;37.78
Poisson estimate of ABR	1.42	2.19	1.94
95% CI	0.36; 5.57	1.02; 4.73	0.97; 3.88

Poisson estimate: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
Negative binomial regression not performed in any subset or subgroup due to questionable model fit for some of the analyses
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.

2.7.3.6-59. ベースライン時に標的関節を有していた患者における年齢グループ別の年換算の出血率（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	4	11	15
Number of patients with bleeds, N (%)	1 (25.0)	7 (63.6)	8 (53.3)
Number of bleeds	2	40	42
Bleeds per patient (min ; max)	0.0 ; 2.0	0.0 ; 17.0	0.0 ; 17.0
Number of patients with target joint bleeds, N (%)	0 (0.0)	5 (45.5)	5 (33.3)
Number of target joint bleeds	0	19	19
Target joint bleeds per patient (min ; max)	0.0 ; 0.0	0.0 ; 7.0	0.0 ; 7.0
Mean treatment period (years)	1.04	0.93	0.96
Individual ABRs (all bleeds)			
N	4	11	15
Mean (SD)	0.48 (0.97)	6.59 (11.36)	4.97 (10.01)
Median	0.00	2.05	1.04
Interquartile range	0.00 ; 0.97	0.00 ; 8.54	0.00 ; 5.02
Min ; Max	0.00 ; 1.93	0.00 ; 37.78	0.00 ; 37.78
Poisson estimate of ABR (all bleeds)	0.48	3.90	2.92
95% CI	0.01; 18.78	1.72; 8.84	1.18; 7.23
Individual ABRs in target joints			
N	4	11	15
Mean (SD)	0.00 (0.00)	4.80 (11.15)	3.52 (9.68)
Median	0.00	0.00	0.00
Interquartile range	0.00 ; 0.00	0.00 ; 4.74	0.00 ; 2.01
Min ; Max	0.00 ; 0.00	0.00 ; 37.78	0.00 ; 37.78
Poisson estimate of ABR in target joints	-	1.85	1.32
95% CI	-	0.51; 6.76	0.35; 5.03

Only patients with at least one target joint identified at baseline are included.
Poisson estimates: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.

2.7.3.6-60. ベースライン時に標的関節を有していた患者における年齢グループ別の年換算の出血率（10 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	1	12	13
Number of patients with bleeds, N (%)	1 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)
Number of bleeds	11	85	96
Bleeds per patient (min ; max)	11.0 ; 11.0	2.0 ; 17.0	2.0 ; 17.0
Number of patients with target joint bleeds, N (%)	1 (100.0)	11 (91.7)	12 (92.3)
Number of target joint bleeds	4	45	49
Target joint bleeds per patient (min ; max)	4.0 ; 4.0	0.0 ; 11.0	0.0 ; 11.0
Mean treatment period (years)	1.00	0.91	0.92
Individual ABRs (all bleeds)			
N	1	12	13
Mean (SD)	10.98	8.16 (6.37)	8.37 (6.15)
Median	10.98	5.52	6.02
Interquartile range	10.98 ; 10.98	3.01 ; 14.89	3.04 ; 13.90
Min ; Max	10.98 ; 10.98	2.01 ; 18.13	2.01 ; 18.13
Poisson estimate of ABR (all bleeds)	10.98	7.77	8.04
95% CI	3.21; 37.59	4.99; 12.10	5.41; 11.96
Individual ABRs in target joints			
N	1	12	13
Mean (SD)	3.99	3.93 (3.53)	3.94 (3.38)
Median	3.99	2.31	2.59
Interquartile range	3.99 ; 3.99	1.44 ; 5.62	1.85 ; 5.22
Min ; Max	3.99 ; 3.99	0.00 ; 10.92	0.00 ; 10.92
Poisson estimate of ABR in target joints	3.99	4.11	4.10
95% CI	0.74; 21.57	2.49; 6.80	2.59; 6.51

Only patients with at least one target joint identified at baseline are included.
Poisson estimates: Based on a Poisson model including agegroup as fixed effect, allowing for over-dispersion
and using treatment duration as offset.
For all agegroups combined the model includes study as fixed effect.

2.7.3.6-61. 予防治療群における治療法別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	Prophylaxis		
	10 IU/kg	40 IU/kg	Both
Number of patients	30	29	59
Number of patients with bleeds, N (%)	25 (83.3)	16 (55.2)	41 (69.5)
Number of bleeds	132	70	202
Bleeds per patient (min ; max)	0.0 ; 17.0	0.0 ; 17.0	0.0 ; 17.0
Mean treatment period (years)	0.97	0.96	0.96
Current treatment prior to trial, N (%)			
On-demand	10 (33.3)	12 (41.4)	22 (37.3)
Prophylaxis	20 (66.7)	17 (58.6)	37 (62.7)
Individual ABRs			
N	30	29	59
Mean (SD)	4.81 (5.41)	3.53 (7.41)	4.18 (6.44)
Median	2.93	1.04	2.04
Interquartile range	0.99 ; 6.02	0.00 ; 4.00	0.00 ; 5.00
Min ; Max	0.00 ; 18.13	0.00 ; 37.78	0.00 ; 37.78
Individual historical ABRs			
N*	28	29	57
Mean (SD)	10.07 (9.40)	13.53 (14.61)	11.83 (12.35)
Median	8.20	10.00	9.00
Interquartile range	2.50 ; 14.00	3.00 ; 14.00	3.00 ; 14.00
Min ; Max	0.00 ; 40.00	0.00 ; 57.00	0.00 ; 57.00
Individual ABRs minus individual historical ABRs			
N*	28	29	57
Mean (SD)	-5.09 (9.43)	-10.00 (14.11)	-7.59 (12.19)
Median	-4.25	-7.00	-6.00
Interquartile range	-10.49 ; 0.85	-13.00 ; -1.00	-12.00 ; 0.00
Min ; Max	-38.00 ; 10.13	-57.00 ; 7.11	-57.00 ; 10.13

ABR estimates based on Poisson regression model with dose as factor allowing for over-dispersion and using treatment duration as offset.
Reduction = 1 - ABR relative risk. Unadjusted estimates based on the model for ABR estimates, while adjusted estimates based on a model including prior treatment as a factor and adjusting for historical ABR. Estimates with non-missing covariates (unadjusted and adjusted) exclude 2 patients on 10 IU/kg missing historical ABR.
*N is the number of patients with historical bleeding rate.
**P-values are from the 1-sided test of the null hypothesis that the ABR is at least 4.8 evaluated at the 2.5% level.
***2-sided test of the null hypothesis that there is no difference between the two doses evaluated at the 5% level.
+Number of withdrawals with at least 1 month of treatment.

Annualised bleeding rate by treatment - Patients on prophylaxis - Trial 3747 - full analysis set

Continued .....

	Prophylaxis		
	10 IU/kg	40 IU/kg	Both
Poisson estimate of ABR	4.56	2.51	3.55
95% CI	3.01 ; 6.90	1.42 ; 4.43	2.53 ; 4.98
P-value**	0.402	0.013	0.040
Estimated ABR reduction (unadjusted)			
40 IU/kg vs. 10 IU/kg	-	-	0.45
95% CI	-	-	-0.11 ; 0.73
P-value***	-	-	0.097
Estimated ABR reduction (unadjusted, covariates not missing)			
40 IU/kg vs. 10 IU/kg	-	-	0.47
95% CI	-	-	-0.09 ; 0.74
P-value***	-	-	0.083
Estimated ABR reduction (adjusted)			
40 IU/kg vs. 10 IU/kg	-	-	0.49
95% CI	-	-	0.05 ; 0.73
P-value***	-	-	0.033

ABR estimates based on Poisson regression model with dose as factor allowing for over-dispersion and using treatment duration as offset.
Reduction = 1 - ABR relative risk. Unadjusted estimates based on the model for ABR estimates, while adjusted estimates based on a model including prior treatment as a factor and adjusting for historical ABR. Estimates with non-missing covariates (unadjusted and adjusted) exclude 2 patients on 10 IU/kg missing historical ABR.
*N is the number of patients with historical bleeding rate.
**P-values are from the 1-sided test of the null hypothesis that the ABR is at least 4.8 evaluated at the 2.5% level.
***2-sided test of the null hypothesis that there is no difference between the two doses evaluated at the 5% level.
+Number of withdrawals with at least 1 month of treatment.

Annualised bleeding rate by treatment - Patients on prophylaxis - Trial 3747 - full analysis set

Continued .....

	Prophylaxis		
	10 IU/kg	40 IU/kg	Both
LOCF sensitivity analysis for prophylaxis regimen			
Number of patients with less than 1 month prophylaxis	0	1	1
Number of patients with LOCF+	2	2	4
Bleeds per subject (min ; max)	0.0 ; 19.0	0.0 ; 17.0	0.0 ; 19.0
Mean treatment period (years)	1.00	0.99	0.99
Poisson estimate of ABR	4.86	2.48	3.70
95% CI	3.24 ; 7.30	1.38 ; 4.44	2.63 ; 5.19
P-value**	0.523	0.013	0.066
Estimated ABR reduction (unadjusted)			
40 IU/kg vs. 10 IU/kg	-	-	0.49
95% CI	-	-	-0.04 ; 0.75
P-value***	-	-	0.063
Estimated ABR reduction (unadjusted, covariates not missing)			
40 IU/kg vs. 10 IU/kg	-	-	0.51
95% CI	-	-	-0.01 ; 0.76
P-value***	-	-	0.053
Estimated ABR reduction (adjusted)			
40 IU/kg vs. 10 IU/kg	-	-	0.54
95% CI	-	-	0.12 ; 0.76
P-value***	-	-	0.019

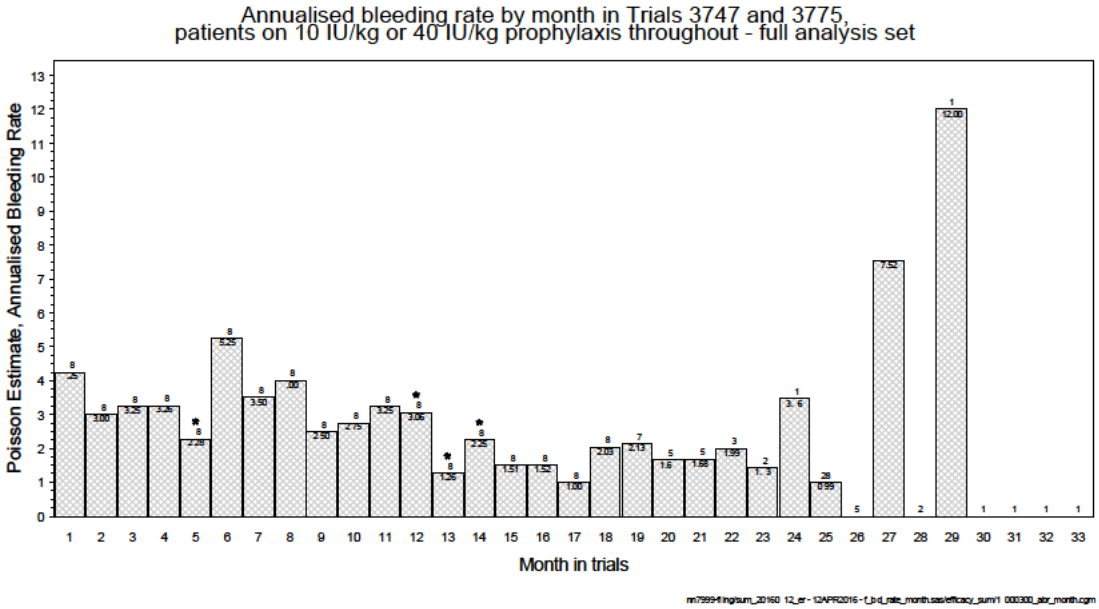
ABR estimates based on Poisson regression model with dose as factor allowing for over-dispersion and using treatment duration as offset. Reduction = 1 - ABR relative risk. Unadjusted estimates based on the model for ABR estimates, while adjusted estimates based on a model including prior treatment as a factor and adjusting for historical ABR. Estimates with non-missing covariates (unadjusted and adjusted) exclude 2 patients on 10 IU/kg missing historical ABR.
*N is the number of patients with historical bleeding rate.
**P-values are from the 1-sided test of the null hypothesis that the ABR is at least 4.8 evaluated at the 2.5% level.
***2-sided test of the null hypothesis that there is no difference between the two doses evaluated at the 5% level.
+Number of withdrawals with at least 1 month of treatment.

2.7.3.6-62. 年換算の出血率の推移 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）

	Trial 3747		Trial 3775	
	N	ABR (95% CI)	N	ABR (95% CI)
Poisson estimate of ABR*				
10 IU/kg	12	1.26 (0.73; 2.18)	12	1.97 (0.95; 4.06)
40 IU/kg	22	2.29 (1.43; 3.65)	22	1.16 (0.63; 2.14)
10 to 40 IU/kg	14	6.89 (4.44; 10.70)	14	2.78 (1.41; 5.49)
Negative binomial estimate of ABR**				
10 IU/kg	12	1.26 (0.74; 2.14)	12	1.95 (0.98; 3.89)
40 IU/kg	22	2.24 (1.31; 3.85)	22	1.23 (0.66; 2.30)
10 to 40 IU/kg	14	6.91 (4.35; 10.95)	14	2.83 (1.53; 5.24)

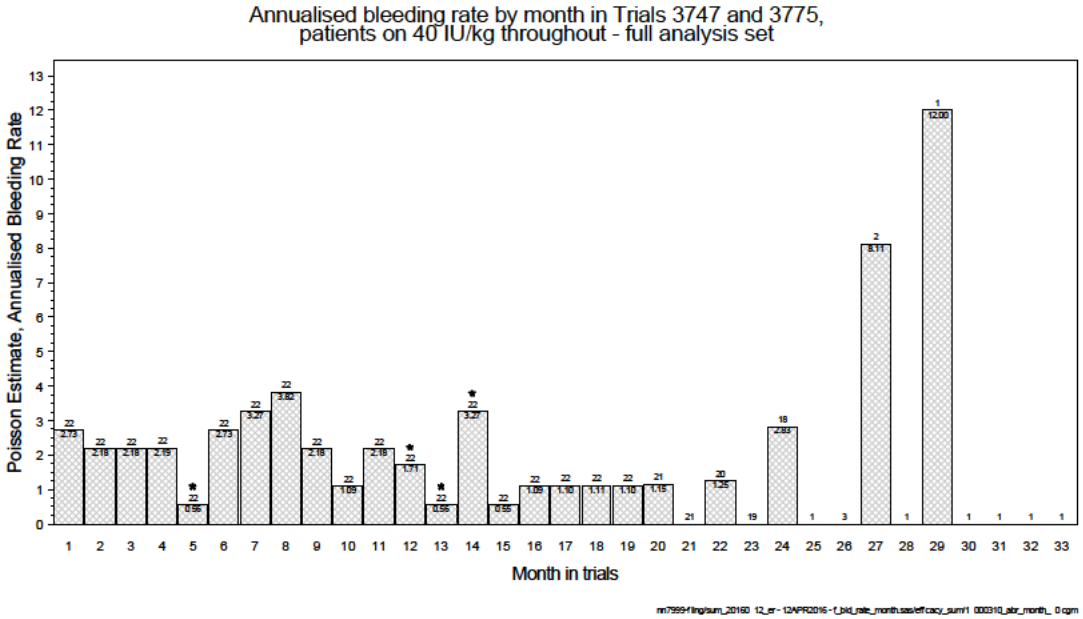
* Based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion and using treatment duration as an offset.
** Based on a negative binomial regression model using treatment duration as an offset.
For both model types, separate models were fit for each trial.
ABR: annualised bleeding rate
Patients who stayed on same prophylaxis dose level throughout Trials 3747 and 3775, as well as those switching from 10 to 40 IU/kg prophylaxis, are included. The ABR estimate in Trial 3775 for the 10 to 40 IU/kg group includes time on 10 IU/kg for 3 patients who switched to 40 IU/kg during Trial 3775.
Exposure time and bleeding episodes occurring during Trial 3773 are excluded.

nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_bld_rate_time.sas/efficacy_sum/14000290_abr_time.txt



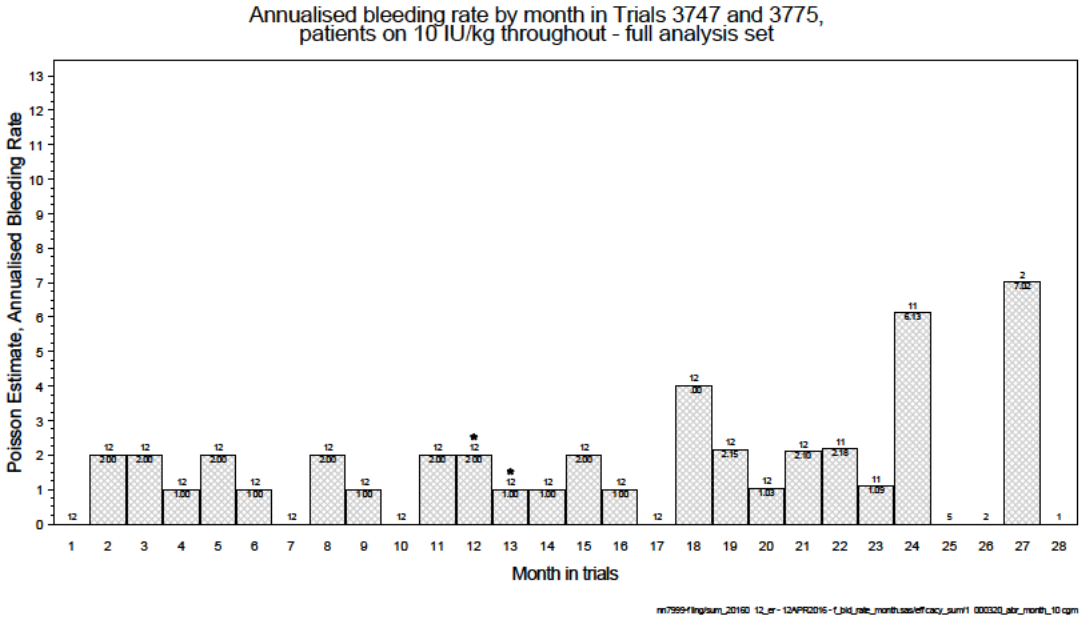
Number inside bars are annualised bleeding rate Number outside bar are number of patients contributing
Exposure time and bleeding episodes occurring during Trial 3773 are excluded
Two bleeding episodes during Trial 3775 with unknown date are excluded
*Months during which patients entered Trial 3775 One patient who left Trial 3747 early for surgery continued on Trial 3775 in month 5

2.7.3.6-63. 予防治療群（10 IU/kg 又は 40 IU/kg）における月別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）



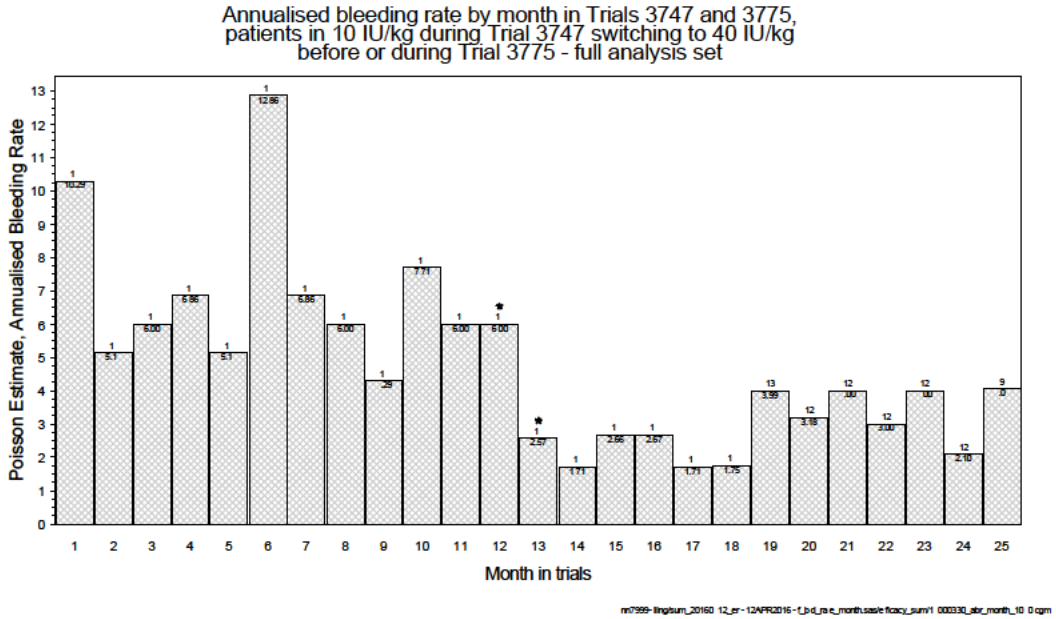
Number inside bars are annualised bleeding rate Number outside bar are number of patients contributing
Exposure time and bleeding episodes occurring during Trial 3773 are excluded
Two bleeding episodes during Trial 3775 with unknown date are excluded
*Months during which patients entered Trial 3775 One patient who left Trial 3747 early for surgery continued on Trial 3775 in month 5

2.7.3.6-64. 予防治療群（40 IU/kg）における月別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）



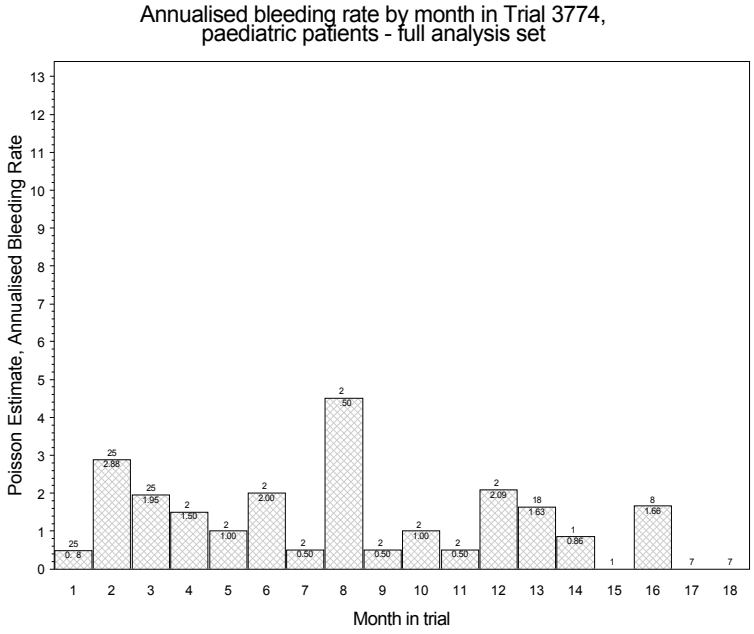
Number inside bars are annualised bleeding rate Number outside bar are number of patients contributing
Exposure time and bleeding episodes occurring during Trial 3773 are excluded
Two bleeding episodes during Trial 3775 with unknown date are excluded
*Months during which patients entered Trial 3775

2.7.3.6-65. 予防治療群（10 IU/kg）における月別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）



Number inside bars are annualised bleeding rate Number outside bar are number of patients contributing
Exposure time and bleeding episodes occurring during Trial 3773 are excluded
Two bleeding episodes during Trial 3775 with unknown date are excluded
*Months during which patients entered Trial 3775

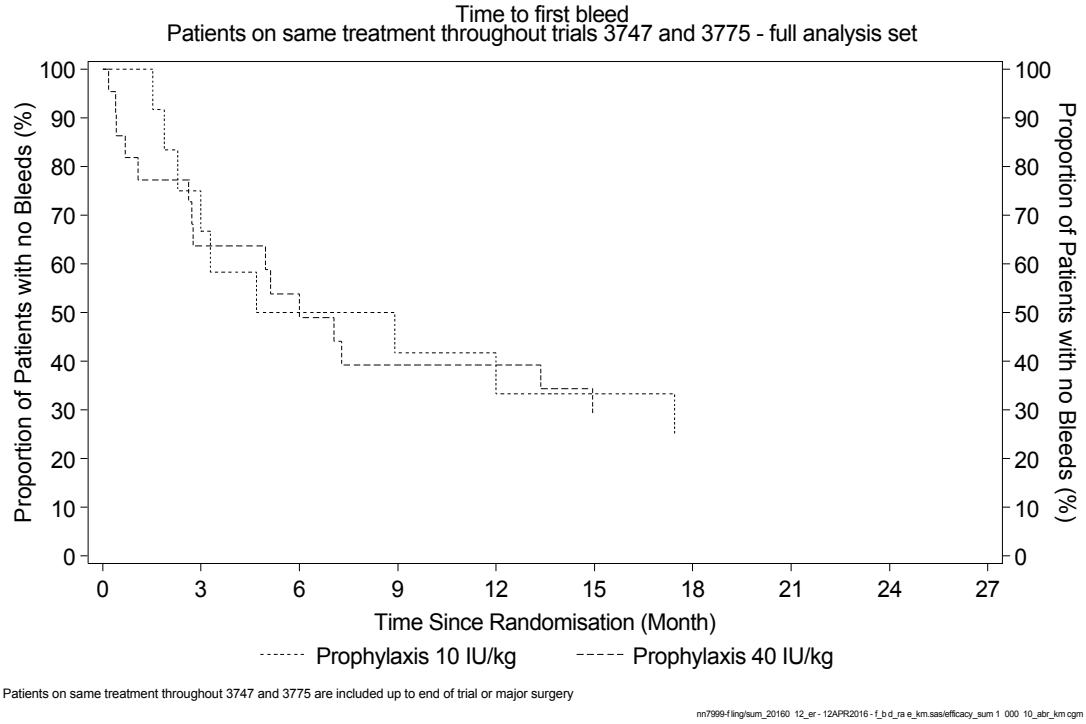
2.7.3.6-66. 10 IU/kg 群（3747 試験）から 40 IU/kg 群（3775 試験）に切り替えた患者における月別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）



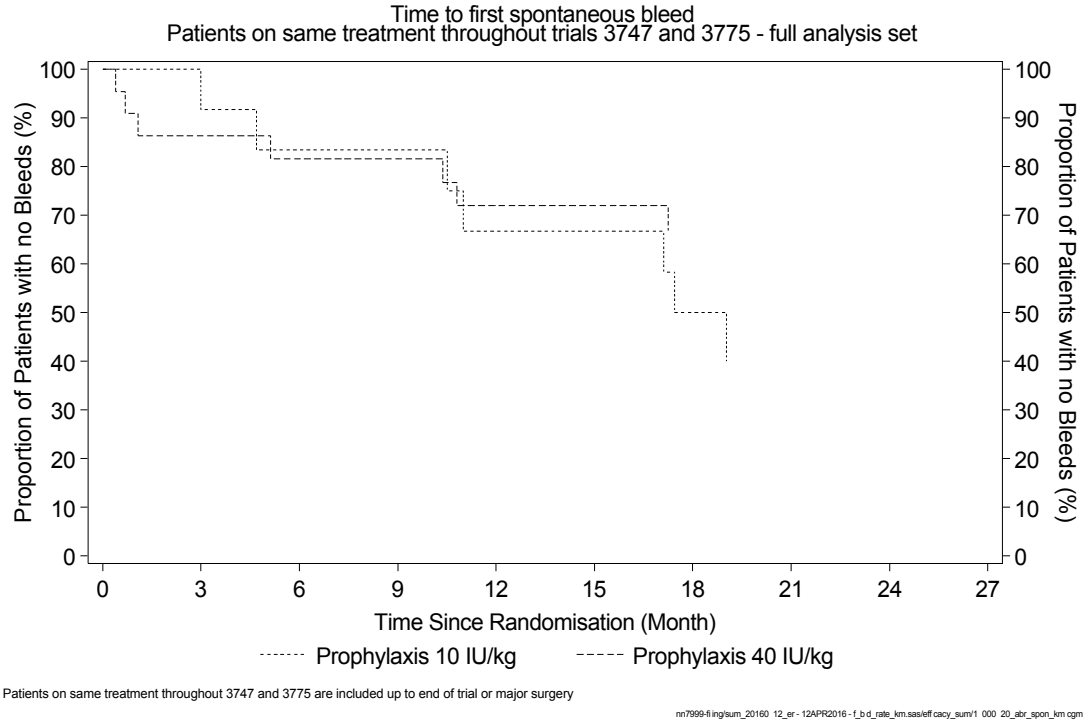
nn7999-filing/sum_20160 12_er - 12APR2016 - f_bld_rate_month.sas/efficacy_sum 1 0003 0_abr_month_012.cgm

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014)
Number inside bars are annualised bleeding rate Number outside bar are number of patients contributing

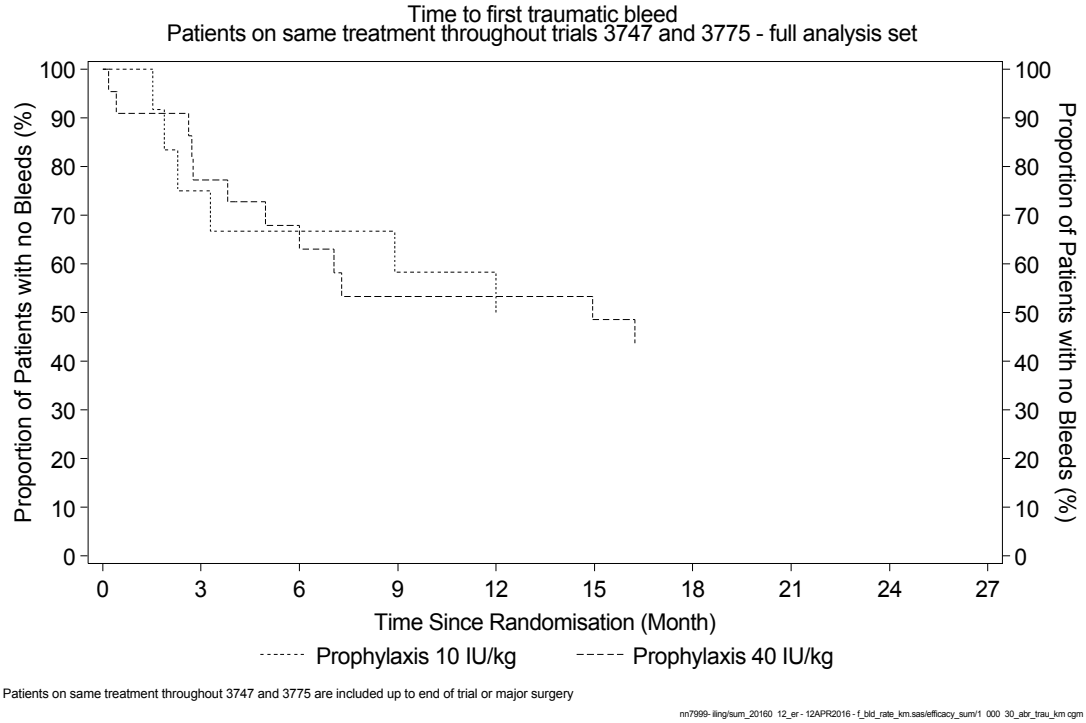
2.7.3.6-67. 小児患者における月別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3774 試験）



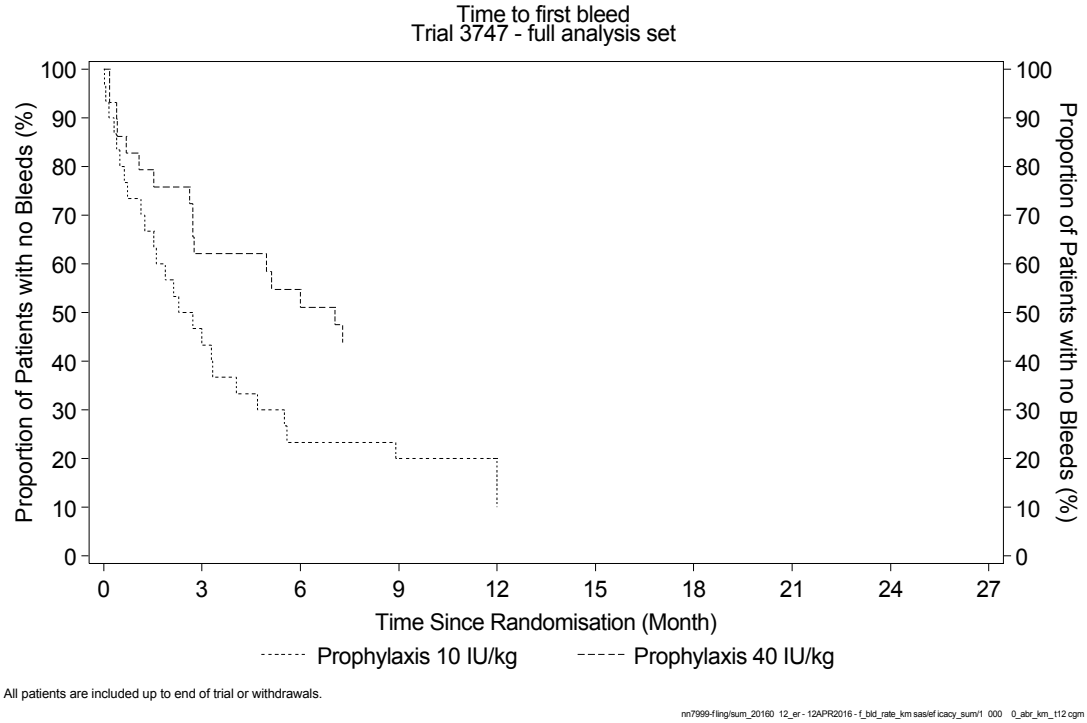
2.7.3.6-68.　3747 試験及び 3775 試験で同じ治療を受けた患者における最初の出血までの時間 - 最大の解析対象集団



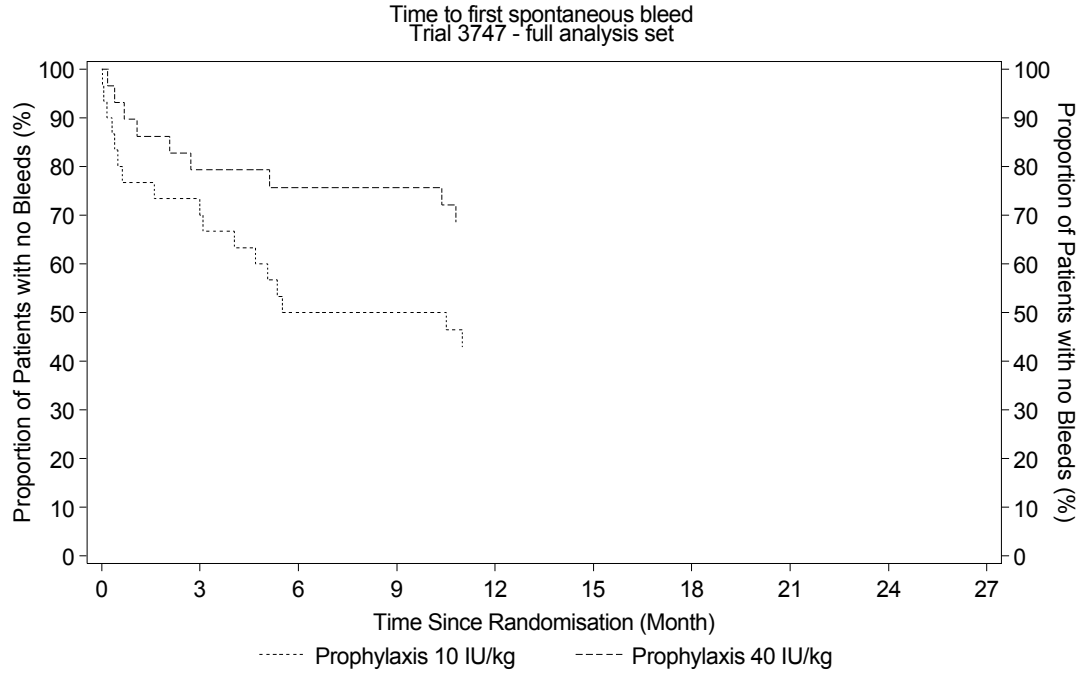
2.7.3.6-69.　3747 試験及び 3775 試験で同じ治療を受けた患者における最初の自然出血までの時間 - 最大の解析対象集団



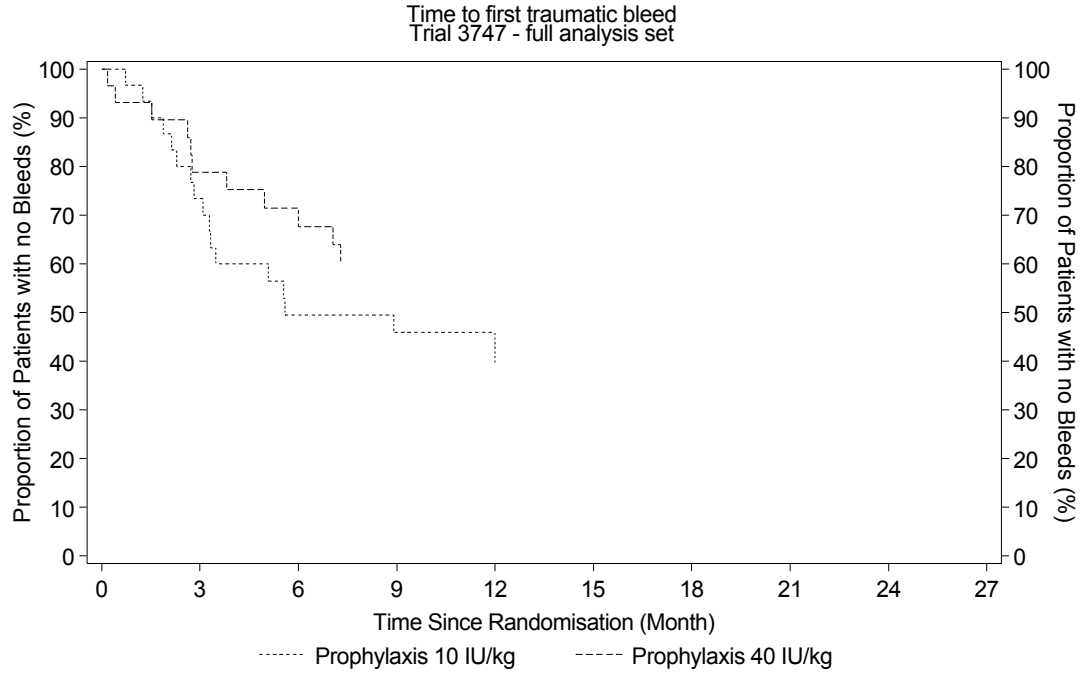
2.7.3.6-70.　3747 試験及び 3775 試験で同じ治療を受けた患者における最初の外傷性出血までの時間 - 最大の解析対象集団



2.7.3.6-71. 最初の出血までの時間 - 最大の解析対象集団（3747 試験）



2.7.3.6-72.　最初の自然出血までの時間 - 最大の解析対象集団（3747 試験）



2.7.3.6-73.　最初の外傷性出血までの時間 - 最大の解析対象集団（3747 試験）

2.7.3.6-74. 予防治療（40 IU/kg）期間中の年換算の出血率とベースライン時に報告された出血率（ヒストリカルデータ）の比較 - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

Treatment regimen at baseline	Number of patients	ABR	
		Historical	With N9-GP prophylaxis
Trial 3747			
On-demand	12	21.2	1.32
Prophylaxis regimen	17	7.49	3.34
Trial 3774			
On-demand	3	10.3	1.89
Prophylaxis regimen	22	2.70	1.38

ABR: annualised bleeding rate
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Historical ABR calculated as the bleeding rate during the 12 months prior to the trial.
Due to differences between trials in data collection, patients with <12 months of historical bleeding data were included in the calculation for trial 3747, but not for trial 3774.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_bld_rate_hist.sas/efficacy_sum/14000470_abr_hist_40.txt

2.7.3.6-75. 予防治療（10 IU/kg）期間中の年換算の出血率とベースライン時に報告された出血率（ヒストリカルデータ）の比較 - 最大の解析対象集団（3747 試験）

Treatment regimen at baseline	Number of patients	ABR	
		Historical	With N9-GP prophylaxis
Trial 3747			
On-demand	10	17.9	4.31
Prophylaxis regimen	20	5.13	4.69

ABR: annualised bleeding rate
Historical ABR calculated as the bleeding rate during the 12 months prior to the trial.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_bld_rate_hist.sas/efficacy_sum/14000480_abr_hist_10.txt

2.7.3.6-76. ベースライン時の標的関節の詳細 - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	Prophylaxis			
	10 IU/kg	40 IU/kg	On-demand	Total
Number of patients with target joints	13	15	12	40
Number of target joints	24	24	20	68
Target joints at baseline per patient, N (%)				
N	13 (100.0)	15 (100.0)	12 (100.0)	40 (100.0)
1	3 (23.1)	8 (53.3)	5 (41.7)	16 (40.0)
2	9 (69.2)	5 (33.3)	6 (50.0)	20 (50.0)
3	1 (7.7)	2 (13.3)	1 (8.3)	4 (10.0)
N	13	15	12	40
Mean (SD)	1.8 (0.6)	1.6 (0.7)	1.7 (0.7)	1.7 (0.6)
Median	2.0	1.0	2.0	2.0
Min ; Max	1 ; 3	1 ; 3	1 ; 3	1 ; 3
Target joint location, N (%)				
N	24 (100.0)	24 (100.0)	20 (100.0)	68 (100.0)
Left ankle	1 (4.2)	3 (12.5)	4 (20.0)	8 (11.8)
Left elbow	6 (25.0)	6 (25.0)	5 (25.0)	17 (25.0)
Left hip	1 (4.2)	-	1 (5.0)	2 (2.9)
Left knee	4 (16.7)	1 (4.2)	1 (5.0)	6 (8.8)
Left toe(s)	-	1 (4.2)	-	1 (1.5)
Right ankle	5 (20.8)	5 (20.8)	5 (25.0)	15 (22.1)
Right elbow	5 (20.8)	2 (8.3)	4 (20.0)	11 (16.2)
Right knee	1 (4.2)	5 (20.8)	-	6 (8.8)
Right shoulder	1 (4.2)	1 (4.2)	-	2 (2.9)
Target joint bleeds per patient at baseline*				
N	13	15	11	39
Mean (SD)	10.6 (5.2)	12.8 (9.6)	19.6 (29.0)	14.0 (16.7)
Median	12.0	8.0	12.0	12.0
Min ; Max	1 ; 19	2 ; 36	4 ; 106	1 ; 106

A target joint is defined as three or more bleeds in a period of 6 months in a particular joint.
*N is the number of patients with target joints at baseline.
**N is the number of target joints at baseline.

Details of target joints at baseline - Trial 3747 - full analysis set

	Prophylaxis			
	10 IU/kg	40 IU/kg	On-demand	Total
Target joint bleeds per location at baseline**				
N	24	24	19	67
Mean (SD)	5.8 (2.5)	8.0 (4.3)	11.4 (15.2)	8.1 (8.8)
Median	5.5	7.0	6.0	6.0
Min ; Max	1 ; 14	2 ; 18	3 ; 60	1 ; 60

A target joint is defined as three or more bleeds in a period of 6 months in a particular joint.
*N is the number of patients with target joints at baseline.
**N is the number of target joints at baseline.

2.7.3.6-77. 標的関節の出血 - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	Prophylaxis			
	10 IU/kg	40 IU/kg	On-demand	Total
Number of patients with target joints	13	15	12	40
Number of target joints	24	24	20	68
Number of patients with target joint bleeds	12	5	10	27
Number of target joints with bleeds	17	7	15	39
Number of target joint bleeds	49	19	70	138
Patients with target joint bleeds, N (%)				
N	13 (100.0)	15 (100.0)	-	28 (100.0)
No	1 (7.7)	10 (66.7)	-	11 (39.3)
Yes	12 (92.3)	5 (33.3)	-	17 (60.7)
Test: 10 IU/kg vs 40 IU/kg**				p = 0.002
Target joint bleeds, N (%)				
N	24 (100.0)	24 (100.0)	-	48 (100.0)
No	7 (29.2)	17 (70.8)	-	24 (50.0)
Yes	17 (70.8)	7 (29.2)	-	24 (50.0)
Test: 10 IU/kg vs 40 IU/kg**				p = 0.009

Joints with <3 bleeding episodes during Trial 3747 in patients who did not complete the trial have a censored number of bleeding episodes during the trial, and are excluded from the summary statistics.
All prophylaxis patients completing the trial had at least 350 days of exposure.
*The following are excluded: joints with <3 bleeding episodes in the 12 months prior to Trial 3747; joints in all on-demand patients; censored data (joints with <3 bleeding episodes during Trial 3747 in prophylaxis patients who did not complete the trial).
**2-sided Fisher's exact test of the null hypothesis that there is no difference between the two doses evaluated at the 5% level.
***Censored: 3 prophylaxis patients with 7 target joints at baseline had a total of 56 exposure days.

Bleeds in target joints - Trial 3747 - full analysis set

	Prophylaxis			
	10 IU/kg	40 IU/kg	On-demand	Total
Target joint bleeds per location during Trial 3747, N (%)				
N	24 (100.0)	24 (100.0)	20 (100.0)	68 (100.0)
0	5 (20.8)	16 (66.7)	4 (20.0)	25 (36.8)
1	4 (16.7)	1 (4.2)	3 (15.0)	8 (11.8)
2	3 (12.5)	2 (8.3)	2 (10.0)	7 (10.3)
3+	8 (33.3)	2 (8.3)	9 (45.0)	19 (27.9)
Censored	4 (16.7)	3 (12.5)	2 (10.0)	9 (13.2)
N	20	21	18	59
Mean (SD)	2.4 (2.4)	0.8 (1.9)	4.1 (4.9)	2.3 (3.4)
Median	2.0	0.0	2.5	1.0
Min ; Max	0 ; 9	0 ; 7	0 ; 16	0 ; 16
Target joint* at end of Trial 3747, N (%)				
N	19 (100.0)	20 (100.0)	-	39 (100.0)
No	11 (57.9)	18 (90.0)	-	29 (74.4)
Yes	8 (42.1)	2 (10.0)	-	10 (25.6)
Test: 10 IU/kg vs 40 IU/kg**				p = 0.031
Target joint* at end of Trial 3747 including censored data, N (%)				
N	23 (100.0)	23 (100.0)	-	46 (100.0)
No	11 (47.8)	18 (78.3)	-	29 (63.0)
Yes	8 (34.8)	2 (8.7)	-	10 (21.7)
Censored***	4 (17.4)	3 (13.0)	-	7 (15.2)

Joints with <3 bleeding episodes during Trial 3747 in patients who did not complete the trial have a censored number of bleeding episodes during the trial, and are excluded from the summary statistics.
All prophylaxis patients completing the trial had at least 350 days of exposure.
*The following are excluded: joints with <3 bleeding episodes in the 12 months prior to Trial 3747; joints in all on-demand patients; censored data (joints with <3 bleeding episodes during Trial 3747 in prophylaxis patients who did not complete the trial).
**2-sided Fisher's exact test of the null hypothesis that there is no difference between the two doses evaluated at the 5% level.
***Censored: 3 prophylaxis patients with 7 target joints at baseline had a total of 56 exposure days.

2.7.3.6-78. 試験別、治療法別及び年齢グループ別の投与量 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Nonacog beta pegol consumption per patient (IU/kg/year) (mean (SD))*/N+					
NN7999_3639					
Nonacog beta pegol 25 IU/kg	-	-	-	245.39 (96.09)/6	245.39 (96.09)/6
Nonacog beta pegol 50 IU/kg	-	-	-	625.05 (29.32)/5	625.05 (29.32)/5
Nonacog beta pegol 100 IU/kg	-	-	-	1103.01 (111.83)/5	1103.01 (111.83)/5
NN7999_3747					
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	721.52 (257.93)/7	855.35 (338.47)/23	824.12 (322.47)/30
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	2312.46 (104.46)/9	2401.66 (380.97)/20	2373.98 (321.51)/29
On-demand	-	-	1540.26 (1557.39)/2	1073.05 (881.61)/13	1135.35 (930.85)/15
NN7999_3773					
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	-	-	2997.15 (-)/1	3628.46 (1200.93)/12	3579.90 (1163.06)/13
NN7999_3775					
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	612.57 (138.55)/4	650.35 (182.40)/17	643.15 (172.42)/21
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	2392.55 (610.32)/14	2287.65 (201.64)/38	2315.89 (355.89)/52
Prophylaxis 80 IU/kg	-	-	2291.15 (-)/1	890.08 (-)/1	1590.61 (990.71)/2
On-demand	-	-	-	641.61 (89.72)/5	641.61 (89.72)/5
NN7999_3774					
Prophylaxis 40 IU/kg	2277.47 (132.28)/12	2379.00 (107.56)/13	-	-	2330.26 (128.39)/25
Total					
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	715.71 (244.42)/8	806.69 (323.53)/28	786.47 (306.87)/36
Prophylaxis 40 IU/kg	2277.47 (132.28)/12	2379.00 (107.56)/13	2415.60 (603.37)/14	2357.47 (320.18)/40	2359.16 (343.29)/79
Prophylaxis 80 IU/kg	-	-	2291.15 (-)/1	890.08 (-)/1	1590.61 (990.71)/2
On-demand	-	-	1540.26 (1557.39)/2	1042.08 (845.28)/14	1104.35 (899.93)/16
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	-	-	2997.15 (-)/1	3628.46 (1200.93)/12	3579.90 (1163.06)/13
Nonacog beta pegol 25 IU/kg	-	-	-	245.39 (96.09)/6	245.39 (96.09)/6
Nonacog beta pegol 50 IU/kg	-	-	-	625.05 (29.32)/5	625.05 (29.32)/5

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Consumption of nonacog beta pegol by trial, treatment and age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774
- full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Nonacog beta pegol 100 IU/kg	-	-	-	1103.01 (111.83)/5	1103.01 (111.83)/5
Average prophylaxis dose (IU/kg) (mean (SD))*/N++					
NN7999_3747					
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	10.51 (0.28)/370	10.49 (0.40)/1130	10.50 (0.37)/1500
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	42.64 (2.19)/477	42.03 (1.43)/977	42.23 (1.74)/1454
On-demand	-	-	10.72 (0.68)/4	13.55 (7.87)/28	13.19 (7.41)/32
NN7999_3773					
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	-	-	47.89 (14.91)/7	47.57 (14.69)/80	47.59 (14.62)/87
NN7999_3775					
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	10.60 (0.25)/245	10.51 (1.29)/694	10.54 (1.12)/939
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	41.61 (1.25)/675	42.31 (4.19)/1804	42.12 (3.65)/2479
Prophylaxis 80 IU/kg	-	-	82.44 (2.63)/7	40.75 (0.10)/4	67.28 (21.13)/11
NN7999_3774					
Prophylaxis 40 IU/kg	42.60 (2.23)/667	43.43 (2.37)/870	-	-	43.07 (2.35)/1537
Total					
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	10.54 (0.27)/615	10.50 (0.86)/1824	10.51 (0.75)/2439
Prophylaxis 40 IU/kg	42.60 (2.23)/667	43.43 (2.37)/870	42.04 (1.78)/1152	42.22 (3.48)/2781	42.42 (2.92)/5470
Prophylaxis 80 IU/kg	-	-	82.44 (2.63)/7	40.75 (0.10)/4	67.28 (21.13)/11
On-demand	-	-	10.72 (0.68)/4	13.55 (7.87)/28	13.19 (7.41)/32
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	-	-	47.89 (14.91)/7	47.57 (14.69)/80	47.59 (14.62)/87
Average dose for treatment of bleed from start to stop of bleed+ (IU/kg/bleed)/N+++					

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Consumption of nonacog beta pegol by trial, treatment and age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774
- full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
NN7999_3747					
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	51.55 (25.72)/23	58.81 (54.41)/109	57.55 (50.59)/132
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	40.51 (5.52)/20	48.47 (21.87)/50	46.20 (19.01)/70
On-demand	-	-	83.77 (48.50)/20	49.93 (26.32)/123	54.66 (32.38)/143
NN7999_3773					
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	-	-	42.25 (-)/1	42.02 (0.33)/2	42.10 (0.27)/3
NN7999_3775					
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	46.77 (18.20)/6	51.49 (23.06)/29	50.68 (22.13)/35
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	66.01 (40.59)/25	49.52 (23.13)/73	53.73 (29.27)/98
Prophylaxis 80 IU/kg	-	-	-	41.70 (-)/1	41.70 (-)/1
On-demand	-	-	-	44.31 (9.32)/73	44.31 (9.32)/73
NN7999_3774					
Prophylaxis 40 IU/kg	59.72 (52.98)/11	47.53 (13.49)/31	-	-	50.72 (29.11)/42
Total					
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	50.56 (24.14)/29	57.27 (49.52)/138	56.11 (46.13)/167
Prophylaxis 40 IU/kg	59.72 (52.98)/11	47.53 (13.49)/31	54.67 (32.80)/45	49.10 (22.54)/123	50.62 (26.35)/210
Prophylaxis 80 IU/kg	-	-	-	41.70 (-)/1	41.70 (-)/1
On-demand	-	-	83.77 (48.50)/20	47.83 (21.75)/196	51.16 (27.31)/216
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	-	-	42.25 (-)/1	42.02 (0.33)/2	42.10 (0.27)/3
Average number of days between doses during prophylaxis**/N++					
NN7999_3747					
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	6.82 (1.20)/370	6.85 (1.60)/1136	6.84 (1.51)/1506
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	6.88 (1.16)/477	6.82 (1.39)/979	6.84 (1.32)/1456
NN7999_3775					

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Consumption of nonacog beta pegol by trial, treatment and age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774
- full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	7.05 (1.62)/245	6.87 (1.45)/700	6.92 (1.49)/945
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	6.91 (1.49)/678	6.83 (1.58)/1826	6.85 (1.56)/2504
Prophylaxis 80 IU/kg	-	-	13.00 (2.71)/7	10.50 (4.04)/4	12.09 (3.30)/11
NN7999_3774					
Prophylaxis 40 IU/kg	6.88 (1.11)/667	6.89 (1.17)/872	-	-	6.89 (1.14)/1539
Total					
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	6.91 (1.39)/615	6.86 (1.54)/1836	6.87 (1.50)/2451
Prophylaxis 40 IU/kg	6.88 (1.11)/667	6.89 (1.17)/872	6.90 (1.37)/1155	6.83 (1.52)/2805	6.86 (1.39)/5499
Prophylaxis 80 IU/kg	-	-	13.00 (2.71)/7	10.50 (4.04)/4	12.09 (3.30)/11

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-79. 試験別、治療法別及び人種別の投与量 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	White	Black	Asian	Other	Total
Nonacog beta pegol consumption per patient (IU/kg/year) (mean (SD))*/N+					
NN7999_3639					
Nonacog beta pegol 25 IU/kg	245.39 (96.09)/6	-	-	-	245.39 (96.09)/6
Nonacog beta pegol 50 IU/kg	635.47 (29.99)/3	-	609.43 (28.73)/2	-	625.05 (29.32)/5
Nonacog beta pegol 100 IU/kg	1117.87 (123.30)/4	-	1043.57 (-)/1	-	1103.01 (111.83)/5
NN7999_3747					
Prophylaxis 10 IU/kg	801.18 (322.81)/16	597.19 (70.07)/2	905.12 (387.78)/8	867.35 (273.04)/4	824.12 (322.47)/30
Prophylaxis 40 IU/kg	2302.05 (181.93)/21	2353.43 (142.16)/3	2688.42 (630.00)/5	-	2373.98 (321.51)/29
On-demand	1259.70 (1022.38)/11	-	789.26 (721.13)/3	805.74 (-)/1	1135.35 (930.85)/15
NN7999_3773					
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	3396.00 (1414.40)/8	3443.42 (256.29)/2	4161.28 (648.60)/3	-	3579.90 (1163.06)/13
NN7999_3775					
Prophylaxis 10 IU/kg	614.11 (178.65)/15	592.48 (-)/1	685.20 (89.87)/4	961.26 (-)/1	643.15 (172.42)/21
Prophylaxis 40 IU/kg	2327.33 (419.50)/36	2266.38 (157.07)/4	2309.48 (158.11)/9	2263.91 (38.97)/3	2315.89 (355.89)/52
Prophylaxis 80 IU/kg	1590.61 (990.71)/2	-	-	-	1590.61 (990.71)/2
On-demand	668.15 (152.29)/2	-	625.69 (81.49)/2	620.35 (-)/1	641.61 (89.72)/5
NN7999_3774					
Prophylaxis 40 IU/kg	2286.89 (147.43)/13	2481.74 (-)/1	2352.34 (95.38)/8	2408.89 (25.01)/3	2330.26 (128.39)/25
Total					
Prophylaxis 10 IU/kg	733.09 (291.75)/22	586.14 (54.44)/2	928.75 (368.29)/8	895.67 (260.36)/4	786.47 (306.87)/36
Prophylaxis 40 IU/kg	2340.24 (370.04)/50	2340.20 (137.88)/5	2424.57 (365.50)/18	2336.40 (84.64)/6	2359.16 (343.29)/79
Prophylaxis 80 IU/kg	1590.61 (990.71)/2	-	-	-	1590.61 (990.71)/2
On-demand	1248.89 (1025.55)/11	-	814.93 (541.33)/4	672.18 (-)/1	1104.35 (899.93)/16
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	3396.00 (1414.40)/8	3443.42 (256.29)/2	4161.28 (648.60)/3	-	3579.90 (1163.06)/13
Nonacog beta pegol 25 IU/kg	245.39 (96.09)/6	-	-	-	245.39 (96.09)/6
Nonacog beta pegol 50 IU/kg	635.47 (29.99)/3	-	609.43 (28.73)/2	-	625.05 (29.32)/5

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Consumption of nonacog beta pegol by trial, treatment, and race - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774
- full analysis set

Continued...

	White	Black	Asian	Other	Total
Nonacog beta pegol 100 IU/kg	1117.87 (123.30)/4	-	1043.57 (-)/1	-	1103.01 (111.83)/5
Average prophylaxis dose (IU/kg) (mean (SD))*/N++					
NN7999_3747					
Prophylaxis 10 IU/kg	10.42 (0.36)/804	10.77 (0.35)/76	10.60 (0.36)/408	10.49 (0.36)/212	10.50 (0.37)/1500
Prophylaxis 40 IU/kg	42.21 (1.90)/1113	41.69 (1.33)/124	42.66 (0.69)/217	-	42.23 (1.74)/1454
On-demand	10.95 (0.78)/22	-	12.78 (0.57)/6	26.15 (17.38)/4	13.19 (7.41)/32
NN7999_3773					
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	47.24 (14.92)/53	48.32 (14.91)/13	48.03 (14.37)/21	-	47.59 (14.62)/87
NN7999_3775					
Prophylaxis 10 IU/kg	10.49 (1.37)/614	10.54 (0.09)/35	10.67 (0.27)/238	10.43 (0.05)/52	10.54 (1.12)/939
Prophylaxis 40 IU/kg	42.10 (4.21)/1648	42.22 (3.16)/187	42.36 (1.84)/490	41.52 (0.82)/154	42.12 (3.65)/2479
Prophylaxis 80 IU/kg	67.28 (21.13)/11	-	-	-	67.28 (21.13)/11
NN7999_3774					
Prophylaxis 40 IU/kg	42.02 (2.12)/694	44.72 (0.99)/78	43.54 (2.52)/558	44.68 (0.72)/207	43.07 (2.35)/1537
Total					
Prophylaxis 10 IU/kg	10.45 (0.94)/1418	10.70 (0.31)/111	10.62 (0.33)/646	10.48 (0.33)/264	10.51 (0.75)/2439
Prophylaxis 40 IU/kg	42.12 (3.24)/3455	42.55 (2.60)/389	42.93 (2.12)/1265	43.33 (1.74)/361	42.42 (2.92)/5470
Prophylaxis 80 IU/kg	67.28 (21.13)/11	-	-	-	67.28 (21.13)/11
On-demand	10.95 (0.78)/22	-	12.78 (0.57)/6	26.15 (17.38)/4	13.19 (7.41)/32
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	47.24 (14.92)/53	48.32 (14.91)/13	48.03 (14.37)/21	-	47.59 (14.62)/87
Average dose for treatment of bleed from start to stop of bleed+ (IU/kg/bleed)/N+++					

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Consumption of nonacog beta pegol by trial, treatment, and race - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774
- full analysis set

Continued...

	White	Black	Asian	Other	Total
NN7999_3747					
Prophylaxis 10 IU/kg	59.71 (38.31)/55	42.85 (1.24)/3	58.31 (69.88)/50	52.82 (25.84)/24	57.55 (50.59)/132
Prophylaxis 40 IU/kg	48.35 (23.23)/46	40.78 (0.81)/5	42.42 (0.60)/19	-	46.20 (19.01)/70
On-demand	56.20 (35.63)/112	-	49.78 (15.16)/24	46.83 (15.30)/7	54.66 (32.38)/143
NN7999_3773					
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	42.10 (0.27)/3	-	-	-	42.10 (0.27)/3
NN7999_3775					
Prophylaxis 10 IU/kg	57.25 (29.17)/17	41.60 (-)/1	42.58 (0.66)/8	46.47 (13.85)/9	50.68 (22.13)/35
Prophylaxis 40 IU/kg	55.11 (32.05)/71	-	48.50 (14.82)/21	55.70 (34.88)/6	53.73 (29.27)/98
Prophylaxis 80 IU/kg	41.70 (-)/1	-	-	-	41.70 (-)/1
On-demand	45.40 (11.29)/24	-	44.15 (7.42)/31	43.12 (9.76)/18	44.31 (9.32)/73
NN7999_3774					
Prophylaxis 40 IU/kg	55.25 (39.18)/22	45.27 (0.52)/3	46.31 (11.34)/13	44.24 (0.77)/4	50.72 (29.11)/42
Total					
Prophylaxis 10 IU/kg	59.13 (36.18)/72	42.53 (1.19)/4	56.14 (65.02)/58	51.09 (23.16)/33	56.11 (46.13)/167
Prophylaxis 40 IU/kg	52.89 (30.67)/139	42.46 (2.42)/8	45.78 (11.02)/53	51.12 (26.67)/10	50.62 (26.35)/210
Prophylaxis 80 IU/kg	41.70 (-)/1	-	-	-	41.70 (-)/1
On-demand	54.29 (32.91)/136	-	46.61 (11.68)/55	44.16 (11.35)/25	51.16 (27.31)/216
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	42.10 (0.27)/3	-	-	-	42.10 (0.27)/3
Average number of days between doses during prophylaxis**/N++					
NN7999_3747					
Prophylaxis 10 IU/kg	6.79 (1.44)/810	6.68 (2.20)/76	6.98 (1.53)/408	6.83 (1.41)/212	6.84 (1.51)/1506
Prophylaxis 40 IU/kg	6.87 (1.33)/1115	6.69 (1.36)/124	6.77 (1.24)/217	-	6.84 (1.32)/1456
NN7999_3775					

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Consumption of nonacog beta pegol by trial, treatment, and race - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774
- full analysis set

Continued...

	White	Black	Asian	Other	Total
Prophylaxis 10 IU/kg	6.93 (1.59)/618	7.00 (1.71)/35	6.88 (1.24)/240	6.88 (1.18)/52	6.92 (1.49)/945
Prophylaxis 40 IU/kg	6.86 (1.68)/1669	6.73 (1.28)/188	6.86 (1.26)/491	6.90 (1.34)/156	6.85 (1.56)/2504
Prophylaxis 80 IU/kg	12.09 (3.30)/11	-	-	-	12.09 (3.30)/11
NN7999_3774					
Prophylaxis 40 IU/kg	6.89 (1.26)/694	6.82 (1.03)/79	6.90 (1.08)/559	6.90 (0.93)/207	6.89 (1.14)/1539
Total					
Prophylaxis 10 IU/kg	6.85 (1.51)/1428	6.78 (2.06)/111	6.94 (1.43)/648	6.84 (1.37)/264	6.87 (1.50)/2451
Prophylaxis 40 IU/kg	6.87 (1.50)/3478	6.74 (1.26)/391	6.86 (1.18)/1267	6.90 (1.13)/363	6.86 (1.39)/5499
Prophylaxis 80 IU/kg	12.09 (3.30)/11	-	-	-	12.09 (3.30)/11

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-80. 日本人患者における試験別、治療法別及び年齢グループ別の投与量 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	18-70 years	Total
Nonacog beta pegol consumption per patient (IU/kg/year) (mean (SD))*/N+				
NN7999_3639				
Nonacog beta pegol 50 IU/kg	-	-	609.43 (28.73)/2	609.43 (28.73)/2
Nonacog beta pegol 100 IU/kg	-	-	1043.57 (-)/1	1043.57 (-)/1
NN7999_3747				
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	802.09 (352.89)/4	802.09 (352.89)/4
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	3074.20 (1023.36)/2	3074.20 (1023.36)/2
On-demand	-	-	1044.57 (805.58)/2	1044.57 (805.58)/2
NN7999_3775				
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	630.95 (74.33)/2	630.95 (74.33)/2
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	2339.72 (121.83)/3	2339.72 (121.83)/3
On-demand	-	-	683.31 (-)/1	683.31 (-)/1
NN7999_3774				
Prophylaxis 40 IU/kg	2355.49 (-)/1	2312.26 (65.10)/2	-	2326.67 (52.36)/3
Total				
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	818.09 (339.09)/4	818.09 (339.09)/4
Prophylaxis 40 IU/kg	2355.49 (-)/1	2312.26 (65.10)/2	2714.63 (727.78)/4	2548.36 (555.65)/7
On-demand	-	-	924.15 (606.61)/3	924.15 (606.61)/3
Nonacog beta pegol 50 IU/kg	-	-	609.43 (28.73)/2	609.43 (28.73)/2
Nonacog beta pegol 100 IU/kg	-	-	1043.57 (-)/1	1043.57 (-)/1
Average prophylaxis dose (IU/kg) (mean (SD))*/N++				
NN7999_3747				

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3773.

Consumption of nonacog beta pegol by trial, treatment and age in Japanese patients
- Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	18-70 years	Total
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	10.80 (0.27)/202	10.80 (0.27)/202
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	43.33 (0.08)/55	43.33 (0.08)/55
On-demand	-	-	13.14 (0.11)/4	13.14 (0.11)/4
NN7999_3775				
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	10.88 (0.26)/105	10.88 (0.26)/105
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	43.52 (1.01)/207	43.52 (1.01)/207
NN7999_3774				
Prophylaxis 40 IU/kg	42.55 (0.89)/66	43.18 (3.36)/155	-	42.99 (2.87)/221
Total				
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	10.82 (0.27)/307	10.82 (0.27)/307
Prophylaxis 40 IU/kg	42.55 (0.89)/66	43.18 (3.36)/155	43.48 (0.90)/262	43.25 (2.06)/483
On-demand	-	-	13.14 (0.11)/4	13.14 (0.11)/4
Average dose for treatment of bleed from start to stop of bleed+ (IU/kg/bleed)/N+++				
NN7999_3747				
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	42.93 (0.95)/22	42.93 (0.95)/22
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	43.18 (0.14)/5	43.18 (0.14)/5
On-demand	-	-	50.74 (16.02)/21	50.74 (16.02)/21
NN7999_3775				
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	42.90 (-)/1	42.90 (-)/1
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	47.91 (13.99)/9	47.91 (13.99)/9
On-demand	-	-	43.20 (0.53)/13	43.20 (0.53)/13
NN7999_3774				
Prophylaxis 40 IU/kg	63.12 (29.19)/2	41.57 (0.13)/2	-	52.34 (20.95)/4

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3773.

Consumption of nonacog beta pegol by trial, treatment and age in Japanese patients
- Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - full analysis set

Continued...

	0-6 years	7-12 years	18-70 years	Total
Total				
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	42.93 (0.93)/23	42.93 (0.93)/23
Prophylaxis 40 IU/kg	63.12 (29.19)/2	41.57 (0.13)/2	46.22 (11.22)/14	47.58 (13.44)/18
On-demand	-	-	47.85 (13.02)/34	47.85 (13.02)/34
Average number of days between doses during prophylaxis**/N++				
NN7999_3747				
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	6.93 (1.31)/202	6.93 (1.31)/202
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	6.75 (1.32)/55	6.75 (1.32)/55
NN7999_3775				
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	6.74 (1.33)/107	6.74 (1.33)/107
Prophylaxis 40 IU/kg	-	-	6.94 (0.98)/207	6.94 (0.98)/207
NN7999_3774				
Prophylaxis 40 IU/kg	6.88 (1.00)/66	6.89 (1.03)/156	-	6.89 (1.02)/222
Total				
Prophylaxis 10 IU/kg	-	-	6.86 (1.31)/309	6.86 (1.31)/309
Prophylaxis 40 IU/kg	6.88 (1.00)/66	6.89 (1.03)/156	6.90 (1.06)/262	6.89 (1.04)/484

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3773.

2.7.3.6-81. 50 歳超の患者における試験別及び治療法別の投与量 - 最大の解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Total
Nonacog beta pegol consumption per patient (IU/kg/year) (mean (SD))*/N+	
NN7999_3639	
Nonacog beta pegol 50 IU/kg	589.11 (-)/1
Nonacog beta pegol 100 IU/kg	1043.57 (-)/1
NN7999_3747	
Prophylaxis 10 IU/kg	764.03 (222.10)/4
Prophylaxis 40 IU/kg	2523.10 (713.40)/5
On-demand	559.79 (-)/1
NN7999_3773	
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	3747.35 (332.81)/2
NN7999_3775	
Prophylaxis 10 IU/kg	648.92 (81.84)/4
Prophylaxis 40 IU/kg	2210.58 (65.89)/6
On-demand	621.89 (86.87)/2
Total	
Prophylaxis 10 IU/kg	733.27 (184.90)/6
Prophylaxis 40 IU/kg	2434.33 (603.93)/7
On-demand	621.79 (87.01)/2
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	3747.35 (332.81)/2
Nonacog beta pegol 50 IU/kg	589.11 (-)/1
Nonacog beta pegol 100 IU/kg	1043.57 (-)/1
Average prophylaxis dose (IU/kg) (mean (SD))*/N++	
NN7999_3747	

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Consumption of nonacog beta pegol by trial and treatment in patients >50 years old - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775
- full analysis set

Continued...

	Total
Prophylaxis 10 IU/kg	10.75 (0.56)/205
Prophylaxis 40 IU/kg	41.41 (0.76)/210
On-demand	11.70 (0.00)/2
NN7999_3773	
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	46.93 (13.64)/16
NN7999_3775	
Prophylaxis 10 IU/kg	10.82 (2.47)/181
Prophylaxis 40 IU/kg	42.01 (0.85)/236
Total	
Prophylaxis 10 IU/kg	10.78 (1.74)/386
Prophylaxis 40 IU/kg	41.72 (0.86)/446
On-demand	11.70 (0.00)/2
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	46.93 (13.64)/16
Average dose for treatment of bleed from start to stop of bleed+ (IU/kg/bleed)/N+++	
NN7999_3747	
Prophylaxis 10 IU/kg	49.00 (17.68)/16
Prophylaxis 40 IU/kg	41.65 (1.35)/8
On-demand	42.64 (0.23)/7
NN7999_3775	
Prophylaxis 10 IU/kg	56.62 (27.42)/5
Prophylaxis 40 IU/kg	32.20 (14.14)/2
On-demand	42.67 (0.67)/31
Total	
Prophylaxis 10 IU/kg	50.82 (19.89)/21

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Consumption of nonacog beta pegol by trial and treatment in patients >50 years old - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775
- full analysis set

Continued...

	Total
Prophylaxis 40 IU/kg	39.76 (6.28)/10
On-demand	42.66 (0.61)/38
Average number of days between doses during prophylaxis**/N++	
NN7999_3747	
Prophylaxis 10 IU/kg	6.88 (1.48)/206
Prophylaxis 40 IU/kg	6.85 (1.18)/210
NN7999_3775	
Prophylaxis 10 IU/kg	6.89 (1.32)/182
Prophylaxis 40 IU/kg	6.76 (1.51)/238
Total	
Prophylaxis 10 IU/kg	6.88 (1.40)/388
Prophylaxis 40 IU/kg	6.80 (1.37)/448

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-82.　2 歳未満の患者における試験別及び治療法別の投与量 - 最大の解析対象集団（3774 試験）

	Total
Nonacog beta pegol consumption per patient (IU/kg/year) (mean (SD))*/N+	
NN7999_3774	
Prophylaxis 40 IU/kg	2357.86 (181.33)/3
Total	
Prophylaxis 40 IU/kg	2357.86 (181.33)/3
Average prophylaxis dose (IU/kg) (mean (SD))*/N++	
NN7999_3774	
Prophylaxis 40 IU/kg	42.09 (1.98)/171
Total	
Prophylaxis 40 IU/kg	42.09 (1.98)/171
Average dose for treatment of bleed from start to stop of bleed+ (IU/kg/bleed)/N+++	
NN7999_3774	
Prophylaxis 40 IU/kg	70.63 (69.94)/6
Total	
Prophylaxis 40 IU/kg	70.63 (69.94)/6
Average number of days between doses during prophylaxis**/N++	

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Consumption of nonacog beta pegol by trial and treatment in patients < 2 years old - Trial 3774 - full analysis set

Continued...

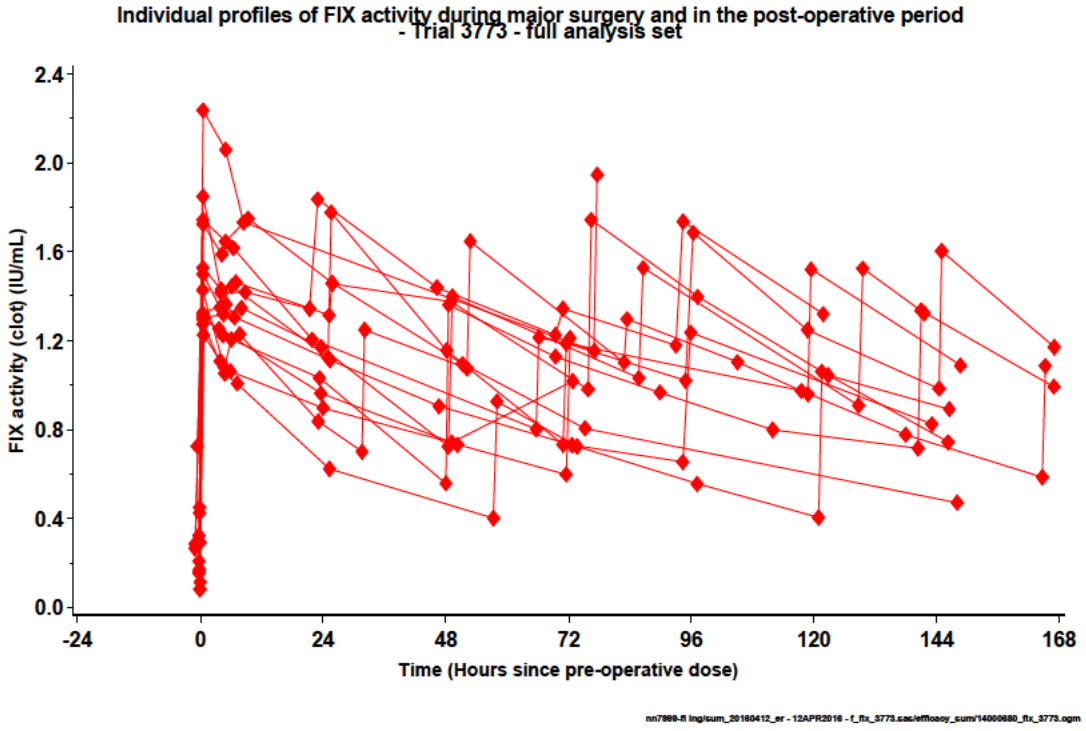
	Total
NN7999_3774	
Prophylaxis 40 IU/kg	6.87 (1.09)/171
Total	
Prophylaxis 40 IU/kg	6.87 (1.09)/171

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
** Excludes doses taken for major surgery and treatment of bleed.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.3.6-83. 治験用製剤及び市販用製剤の投与量 - 最大の解析対象集団（3774 試験）

Age group	Trial product	Commercial product	Total
Nonacog beta pegol consumption per patient (IU/kg/year), mean (SD)*/N+			
0-6 years	2131.50 (128.73)/11	2279.00 (91.07)/11	2247.09 (84.14)/11
7-12 years	2234.86 (135.22)/11	2391.15 (98.91)/11	2317.75 (100.51)/11
Total	2183.18 (139.27)/22	2335.08 (109.09)/22	2282.42 (97.42)/22
Average prophylaxis dose(IU/kg), mean (SD)*/N++			
0-6 years	43.27 (2.08)/201	42.67 (1.80)/660	42.81 (1.89)/861
7-12 years	43.56 (1.62)/416	43.85 (1.18)/503	43.72 (1.40)/919
Total	43.47 (1.79)/617	43.18 (1.67)/1163	43.28 (1.71)/1780
Average dose for treatment of bleed from start to stop of bleed+ (IU/kg/bleed), mean (SD)/N+++			
0-6 years	42.71 (-)/1	48.76 (17.56)/6	47.90 (16.19)/7
7-12 years	47.15 (14.57)/7	57.86 (29.02)/13	54.11 (25.03)/20
Total	46.59 (13.58)/8	54.99 (25.81)/19	52.50 (22.93)/27

+N is number of patients.
++N is number of doses.
+++N is number of bleeds
* Actual dose taken
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_cons_batch.sas/efficacy_sum/14000650_cons_3774.txt



2.7.3.6-84. 大手術の手術中及び手術後期間における FIX 活性の個別プロファイル - 最大の解析対象集団（3773 試験）

2.7.3.6-85. 手術当日及び手術後の投与量 - 最大の解析対象集団（3773 試験）

	Nonacog beta pegol 40 IU/kg
Number of patients	13
Total doses/consumption (IU/kg) used day of surgery	
N	13
Mean (SD)	1.0 (0.0)
Median	1.0
Min ; Max	1.0 ; 1.0
N	13
Mean (SD)	81.8 (0.8)
Median	81.7
Min ; Max	80.9 ; 83.6
Total doses/consumption (IU/kg) used post-surgery days 1-6	
N	13
Mean (SD)	2.0 (1.2)
Median	2.0
Min ; Max	0.0 ; 4.0
N	13
Mean (SD)	82.1 (48.9)
Median	84.1
Min ; Max	0.0 ; 169.7
Total doses/consumption (IU/kg) used post-surgery days 7-13	
N	10
Mean (SD)	1.5 (0.8)
Median	1.5
Min ; Max	0.0 ; 3.0
N	10
Mean (SD)	62.9 (35.6)
Median	62.8
Min ; Max	0.0 ; 125.4
Total doses/consumption (IU/kg) used post-surgery from day 14	
N	9
Mean (SD)	1.0 (1.2)
Median	1.0
Min ; Max	0.0 ; 3.0
N	9
Mean (SD)	41.8 (51.1)
Median	41.7
Min ; Max	0.0 ; 125.4
Total doses/consumption (IU/kg) used post-surgery days 1-13	
N	13
Mean (SD)	3.2 (1.7)
Median	3.0
Min ; Max	0.0 ; 6.0
N	13
Mean (SD)	130.5 (72.1)
Median	126.1
Min ; Max	0.0 ; 254.5

SD: standard deviation

Consumption of nonacog beta pegol on day of surgery and post-surgery - Trial 3773 - full analysis se

	Nonacog beta pegol 40 IU/kg
Total doses/consumption (IU/kg) used post-surgery	
N	13
Mean (SD)	3.8 (2.3)
Median	4.0
Min ; Max	0.0 ; 9.0
N	13
Mean (SD)	159.5 (98.2)
Median	143.5
Min ; Max	0.0 ; 376.1
Total doses/consumption (IU/kg) used day of surgery and post-surgery	
N	13
Mean (SD)	4.8 (2.3)
Median	5.0
Min ; Max	1.0 ; 10.0
N	13
Mean (SD)	241.2 (98.6)
Median	224.7
Min ; Max	81.1 ; 459.7

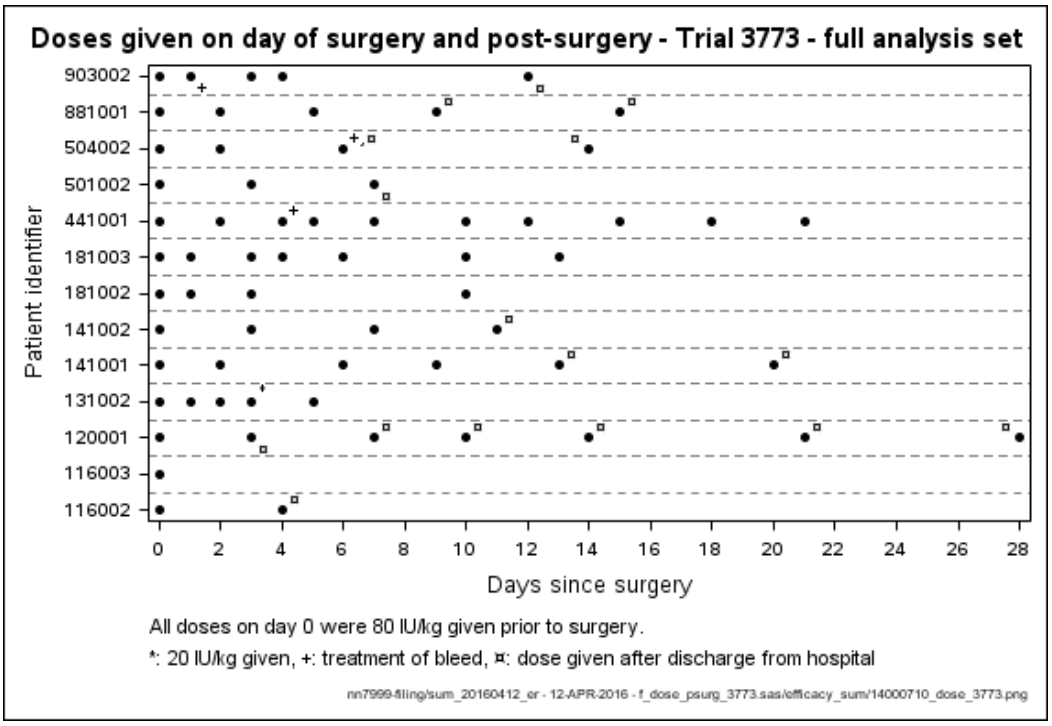
SD: standard deviation

2.7.3.6-86. FIX トラフ値の解析（40 IU/kg）（凝固一段法） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	Trial 3774		Trial 3747	
	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years
Number of patients	12	13	9	20
Number of trough values included in the analysis*	87	100	63	131
Number of trough values excluded from the analysis*	3	9	8	18
Number of values below lower limit of quantification**	0	0	0	0
Mixed model results***				
Mean trough level (IU/mL)	0.154	0.187	0.237	0.293
95% CI	0.132 ; 0.179	0.162 ; 0.216	0.199 ; 0.282	0.260 ; 0.330

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Trough values prior to visit 4 (Trial 3774) or visit 3 (Trial 3747) are not included.
* To be included in the analysis, measurements must have been taken at least 5 days and no more than 10 days after last dose, as well as at least 14 days after last bleeding episode.
** Plasma activities below lower limit of quantification (LLOQ) of 0.01 IU/mL are set to half of LLOQ (0.005 IU/mL).
*** The analysis is based on a mixed model on the log-transformed plasma concentrations with age group as a fixed effect and patient as a random effect. The mean trough level is presented back-transformed to the natural scale.

nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_fix_trough.sas/efficacy_sum/14000700_fix_trough_40.txt



2.7.3.6-87.　手術当日及び手術後における投与 - 最大の解析対象集団（3773 試験）

2.7.3.6-88. 試験を中止した患者（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Trial ID	Patient ID/Age(yrs) Treatment	Full analysis set flag	Discontinuation date	Discontinuation term	Discontinuation event	Withdrawal number	Exposure time in study	Days exposed to trial drug
Trial 3639	100801/22 Nonacog beta pegol 100 IU/kg	No	08JUL2010	Withdrawn	NON-COMPLIANCE			
	340101/51 Nonacog beta pegol 25 IU/kg	No	16DEC2009	Withdrawn	WITHDRAWAL CRITERIA			
	490301/25 Nonacog beta pegol 25 IU/kg	Yes	26OCT2009	Withdrawn	AE		29	1
Trial 3747	104003/27 On-demand	Yes	05JAN2012	Ineff. therapy			36	10
	114001/33 Prophylaxis 10 IU/kg	Yes	22AUG2012	Non-compliance			197	22
	141002/45 Prophylaxis 40 IU/kg	Yes	11JUN2012	Patient undergoing major surgery			119	19
	505001/44 On-demand	Yes	02DEC2011	Other	personal reasons		33	2
	701002/47 Prophylaxis 10 IU/kg	Yes	06AUG2012	Other	The patient's decision.		141	27
	801001/54 Prophylaxis 40 IU/kg	Yes	20FEB2012	Withdrawal criteria		W4	29	7
	903002/14 Prophylaxis 40 IU/kg	Yes	14FEB2013	Patient undergoing major surgery			336	50

Due to amendment finalised on 15 July 2014 (protocol version 6), W3 (Major surgery) was removed.
Therefore W4 and W5 were renumbered to W3 and W4 respectively.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
No observations from Trial 3773.

Withdrawn patients - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774

Continued...

Trial ID	Patient ID/Age(yrs) Treatment	Full analysis set flag	Discontinuation date	Discontinuation term	Discontinuation event	Withdrawal number	Exposure time in study	Days exposed to trial drug
Trial 3775	101001/33 Prophylaxis 10 IU/kg	Yes	06MAR2013	Other	Lost to follow up		321	23
	112001/13 Prophylaxis 40 IU/kg	Yes	01OCT2012	Ineff. therapy			82	19
	116001/41 Prophylaxis 40 IU/kg	Yes	08SEP2013	AE			178	24
	181001/26 Prophylaxis 40 IU/kg	Yes	12AUG2013	Withdrawal criteria		W4	145	25
	403001/24 Prophylaxis 10 IU/kg	Yes	13MAR2014	Other	lost to follow up		378	45
	502001/17 Prophylaxis 40 IU/kg	Yes	27DEC2012	Withdrawal criteria		W4	193	31
Trial 3774	112001/8 Prophylaxis 40 IU/kg	Yes	27JUL2015	Withdrawal criteria		W4: Incapacity or unwillingness to follow trial procedures	974	158
	116001/12 Prophylaxis 40 IU/kg	Yes	14NOV2013	Withdrawal criteria		W5: Incapacity or unwillingness to follow trial procedures	354	53

Due to amendment finalised on 15 July 2014 (protocol version 6), W3 (Major surgery) was removed.
Therefore W4 and W5 were renumbered to W3 and W4 respectively.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
No observations from Trial 3773.

Withdrawn patients - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774

Continued...

Trial ID	Patient ID/Age(yrs) Treatment	Full analysis set flag	Discontinuation date	Discontinuation term	Discontinuation event	Withdrawal number	Exposure time in study	Days exposed to trial drug
Trial 3774	116002/10 Prophylaxis 40 IU/kg	Yes	14NOV2013	Withdrawal criteria		W5: Incapacity or unwillingness to follow trial procedures	354	54
	128001/3 Prophylaxis 40 IU/kg	Yes	05MAY2015	Other	dicontinuation of PI at site		779	111
	401001/3 Prophylaxis 40 IU/kg	Yes	03JUN2013	Withdrawal of consent			78	10

Due to amendment finalised on 15 July 2014 (protocol version 6), W3 (Major surgery) was removed.
Therefore W4 and W5 were renumbered to W3 and W4 respectively.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
No observations from Trial 3773.

2.7.3.6-89. 年換算の出血率 - 自然出血 - 最大の解析対象集団（3774 試験）

	Younger children (0-6 years)	Older children (7-12 years)	Total
Number of patients	12	13	25
Number of patients with bleeds, N(%)	2 (16.7)	4 (30.8)	6 (24.0)
Number of bleeds	2	10	12
Bleeds per patients (min ; max)	0.0 ; 1.0	0.0 ; 6.0	0.0 ; 6.0
Mean treatment period (years)	1.05	1.27	1.17
Individual ABRs			
N	12	13	25
Mean (SD)	0.15 (0.35)	0.57 (1.18)	0.37 (0.89)
Median	0.00	0.00	0.00
Interquartile range	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.68	0.00 ; 0.00
Min ; Max	0.00 ; 1.00	0.00 ; 4.11	0.00 ; 4.11
Poisson estimate of ABR	0.16	0.61	0.41
95% CI	0.02 ; 1.18	0.25 ; 1.48	0.16 ; 1.04
Negative binominal estimate of ABR	0.16	0.58	0.39
95% CI	0.03 ; 0.84	0.20 ; 1.70	0.15 ; 0.98
LOCF sensitivity analysis			
Number of patients with less than 30 days of exposure	0	0	0
Number of patients with LOCF*	1	2	3
Bleeds per patients (min ; max)	0.0 ; 1.0	0.0 ; 6.0	0.0 ; 6.0
Mean treatment period (years)	1.12	1.33	1.23
Poisson estimate of ABR	0.15	0.58	0.39
95% CI	0.02 ; 1.18	0.23 ; 1.46	0.15 ; 1.01
Negative binominal estimate of ABR	0.15	0.57	0.38
95% CI	0.03 ; 0.80	0.19 ; 1.72	0.15 ; 0.96

Based on a Poisson regression model with age group as a factor allowing over-dispersion and using treatment duration as an offset.
One bleed was re-classified by the Investigator from spontaneous to traumatic after finalisation of the clinical trial report for the main phase of Trial 3774.
A sensitivity analysis was carried out using the negative binomial model with treatment duration as an offset.
* Number of withdrawals with at least 1 month of treatment.

2.7.3.6-90. 年換算の出血率 - 外傷性出血 - 最大の解析対象集団（3774 試験）

	Younger children (0-6 years)	Older children (7-12 years)	Total
Number of patients	12	13	25
Number of patients with bleeds, N(%)	5 (41.7)	8 (61.5)	13 (52.0)
Number of bleeds	9	17	26
Bleeds per patients (min ; max)	0.0 ; 3.0	0.0 ; 6.0	0.0 ; 6.0
Mean treatment period (years)	1.05	1.27	1.17
Individual ABRs			
N	12	13	25
Mean (SD)	0.68 (0.95)	1.07 (1.39)	0.89 (1.19)
Median	0.00	0.68	0.68
Interquartile range	0.00 ; 1.48	0.00 ; 1.93	0.00 ; 1.93
Min ; Max	0.00 ; 2.45	0.00 ; 4.88	0.00 ; 4.88
Poisson estimate of ABR	0.71	1.03	0.89
95% CI	0.29 ; 1.74	0.54 ; 1.97	0.53 ; 1.51
Negative binominal estimate of ABR	0.72	1.05	0.90
95% CI	0.31 ; 1.65	0.53 ; 2.07	0.53 ; 1.53
LOCF sensitivity analysis			
Number of patients with less than 30 days of exposure	0	0	0
Number of patients with LOCF*	1	2	3
Bleeds per patients (min ; max)	0.0 ; 3.0	0.0 ; 6.0	0.0 ; 6.0
Mean treatment period (years)	1.12	1.33	1.23
Poisson estimate of ABR	0.67	1.04	0.88
95% CI	0.27 ; 1.66	0.54 ; 1.98	0.52 ; 1.49
Negative binominal estimate of ABR	0.68	1.07	0.89
95% CI	0.29 ; 1.56	0.54 ; 2.13	0.52 ; 1.52

Based on a Poisson regression model with age group as a factor allowing over-dispersion and using treatment duration as an offset.
One bleed was re-classified by the Investigator from spontaneous to traumatic after finalisation of the clinical trial report for the main phase of Trial 3774.
A sensitivity analysis was carried out using the negative binomial model with treatment duration as an offset.
* Number of withdrawals with at least 1 month of treatment.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_bld_rate_3774/efficacy_sum/14000760_abr_tra.txt

2.7.3.6-91. 止血効果 - 自然出血 - 最大の解析対象集団（3774 試験）

	Younger children (0-6 years)	Older children (7-12 years)	Total
Number of patients	12	13	25
Number of patients with bleeds, N(%)	2 (16.7)	4 (30.8)	6 (24.0)
Number of bleeds	2	10	12
Haemostatic response, N(%)			
N	2 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)
Excellent	1 (50.0)	2 (20.0)	3 (25.0)
Good	1 (50.0)	7 (70.0)	8 (66.7)
Moderate	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (8.3)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/failure			
N	2 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)
Success	2 (100.0)	9 (90.0)	11 (91.7)
Failure	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (8.3)
Success/failure (incl. missing as failure)			
N	2 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)
Success	2 (100.0)	9 (90.0)	11 (91.7)
Failure	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (8.3)

One bleed was re-classified by the Investigator from spontaneous to traumatic after finalisation of the clinical trial report for the main phase of Trial 3774.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_haem_resp_3774/efficacy_sum/14000770_haem_spon.txt

2.7.3.6-92. 止血効果 - 外傷性出血 - 最大の解析対象集団（3774 試験）

	Younger children (0-6 years)	Older children (7-12 years)	Total
Number of patients	12	13	25
Number of patients with bleeds, N(%)	5 (41.7)	8 (61.5)	13 (52.0)
Number of bleeds	9	17	26
Haemostatic response, N(%)			
N	9 (100.0)	17 (100.0)	26 (100.0)
Excellent	6 (66.7)	9 (52.9)	15 (57.7)
Good	2 (22.2)	7 (41.2)	9 (34.6)
Moderate	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.8)
Poor	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.8)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/failure			
N	9 (100.0)	17 (100.0)	26 (100.0)
Success	8 (88.9)	16 (94.1)	24 (92.3)
Failure	1 (11.1)	1 (5.9)	2 (7.7)
Success/failure (incl. missing as failure)			
N	9 (100.0)	17 (100.0)	26 (100.0)
Success	8 (88.9)	16 (94.1)	24 (92.3)
Failure	1 (11.1)	1 (5.9)	2 (7.7)

One bleed was re-classified by the Investigator from spontaneous to traumatic after finalisation of the clinical trial report for the main phase of Trial 3774.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_haem_resp_3774/efficacy_sum/14000780_haem_tra.txt

2.7.3.6-93. FIX トラフ値の解析（凝固一段法） - 最大の解析対象集団（3774 試験）

	Younger children (0 - 6 years)	Older children (7 - 12 years)	Total
Number of patients	12	13	25
Number of trough values included in the analysis*	87	100	187
Number of trough values excluded from the analysis*	3	9	12
Number of values below lower limit of quantification**	0	0	0
Mixed model results***			
Mean trough level (IU/mL)	0.153	0.187	0.170
95% CI	0.127 ; 0.186	0.156 ; 0.224	0.149 ; 0.195

* Trough values prior visit 4 are not included.
To be included in the analysis, measurements must have been taken at least 5 days and no more than
10 days after last dose, as well as at least 14 days after last bleeding episode.
** Plasma activities below lower limit of quantification (LLOQ) of 0.01 IU/mL are set to half of LLOQ (0.005 IU/mL).
*** The analysis is based on a mixed model on the log-transformed plasma concentrations with patient as a random effect. The mean trough level is presented back-transformed to the natural scale.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_fix_trough_3774.sas/efficacy_sum/14000790_fix_trough.t

2.7.3.6-94. 治験用製剤及び市販用製剤別の患者内訳 - 最大の解析対象集団（3774 試験）

	0-6 years		7-12 years		Total	
	Trial product	Commercial product	Trial product	Commercial product	Trial product	Commercial product
Exposed during period	11(100.0)	11(100.0)	11(100.0)	11(100.0)	22(100.0)	22(100.0)
Withdrawal during period	-	-	-	-	-	-
Adverse events	-	-	-	-	-	-
Other	1(9.1)	1(9.1)			1(4.5)	1(4.5)
Withdrawal Criteria			1(9.1)	1(9.1)	1(4.5)	1(4.5)
Full analysis set	11(100.0)	11(100.0)	11(100.0)	11(100.0)	22(100.0)	22(100.0)
Safety analysis set	11(100.0)	11(100.0)	11(100.0)	11(100.0)	22(100.0)	22(100.0)
Undergone major surgery during period	-	-	-	-	-	-
Years in trial during period	4.06	12.62	8.38	9.59	12.44	22.20
EDs in trial during period	203	673	428	520	631	1193

ED: exposure days
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
The full analysis set and the safety analysis set both consists of all patients exposed to nonacog beta pegol during this period.
Each of the two withdrawals are presented in both the trial product column and the commercial product column.

2.7.3.6-95. 治験用製剤及び市販用製剤別の止血効果 - 最大の解析対象集団（3774 試験）

	0-6 years		7-12 years		Total	
	Trial product	Commercial product	Trial product	Commercial product	Trial product	Commercial product
Number of patients	11	11	11	11	22	22
Number of patients with bleeds, N (%)	1 (9.1)	4 (36.4)	2 (18.2)	6 (54.5)	3 (13.6)	10 (45.5)
Number of bleeds	1	6	7	13	8	19
Haemostatic response, N (%)						
N	1 (0.0)	6 (0.0)	7 (0.0)	13 (0.0)	8 (0.0)	19 (0.0)
Excellent	0 (0.0)	4 (66.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (26.3)
Good	1 (100.0)	2 (33.3)	7 (100.0)	10 (76.9)	8 (100.0)	12 (63.2)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (10.5)
Poor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Success/failure						
N	1 (0.0)	6 (0.0)	7 (0.0)	13 (0.0)	8 (0.0)	19 (0.0)
Success	1 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	11 (84.6)	8 (100.0)	17 (89.5)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (10.5)
Success/failure (incl. missing as failure)						
N	1 (0.0)	6 (0.0)	7 (0.0)	13 (0.0)	8 (0.0)	19 (0.0)
Success	1 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	11 (84.6)	8 (100.0)	17 (89.5)
Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (10.5)

Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
Only patients who have not withdrawn before the start of this period are included.

2.7.3.6-96. 治験用製剤及び市販用製剤別の年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3774 試験）

	0-6 years		7-12 years		Total	
	Trial product	Commercial product	Trial product	Commercial product	Trial product	Commercial product
Number of patients	11	11	11	11	22	22
Number of patients with bleeds, N (%)	1 (9.1)	4 (36.4)	2 (18.2)	6 (54.5)	3 (13.6)	10 (45.5)
Number of bleeds	1	6	7	13	8	19
Bleeds per patient (min ; max)	0.0 ; 1.0	0.0 ; 2.0	0.0 ; 4.0	0.0 ; 5.0	0.0 ; 4.0	0.0 ; 5.0
Mean treatment period (years)	0.37	1.15	0.76	0.87	0.57	1.01
Individual ABRs						
N	11	11	11	11	22	22
Mean (SD)	0.44 (1.45)	0.43 (0.64)	0.94 (2.11)	1.56 (2.21)	0.69 (1.79)	0.99 (1.69)
Median	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.00
Interquartile range	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.87	0.00 ; 0.00	0.00 ; 3.15	0.00 ; 0.00	0.00 ; 1.16
Min ; Max	0.00 ; 4.81	0.00 ; 1.68	0.00 ; 5.66	0.00 ; 6.84	0.00 ; 5.66	0.00 ; 6.84
Poisson estimate of ABR	0.25	0.48	0.84	1.36	0.64	0.86
95% CI	0.01 ; 4.96	0.14 ; 1.62	0.27 ; 2.60	0.59 ; 3.12	0.21 ; 1.99	0.41 ; 1.78

Poisson estimates: Based on a Poisson model including age group and product type as fixed effect, allowing for over-dispersion and using treatment duration as offset.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
Only patients who have not withdrawn before the start of this period are included.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_bld_rate_batch.sas/efficacy_sum/14000820_abr_3774.txt

2.7.3.6-97. 主要期間後の出血エピソード一覧 - 最大の解析対象集団（3774 試験）

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#	Commerical product##
106001/10/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2014-11-17 T14:40/ 2014-11-20 T07:30	64.8/ 164.7/ 1.6	2/ 91.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, reduced motion/ Compression, ice, Other			Yes
		2014-12-12 T09:47/ 2014-12-13 T12:02	26.3/ 98.2/ 8.2	1/ 45.6	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Muscular/ Pain, swelling, reduced motion/ Compression, ice, Other			Yes
112001/8/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2014-03-23 T17:30/ 2014-03-24 T09:30	16.0/ 144.0/ 4.0	1/ 40.0	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Muscular/ Pain, swelling, reduced motion/ Compression, ice, Other		Yes	No
						Subcutaneous/ Pain, swelling, reduced motion/ Compression, ice, Other		Yes	No
		2014-03-25 T18:00/ 2014-03-26 T16:00	22.0/ 44.5/ 1.8	1/ 40.0	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Muscular/ Pain, swelling, reduced motion/ Compression, ice, Other	Yes	Yes	No

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
Commercial product: bleeding episode treated with commercial product.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.

Listing of bleeding episodes since main phase reporting - Trial 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#	Commerical product##
112001/8/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2014-03-25 T18:00/ 2014-03-26 T16:00	22.0/ 44.5/ 1.8	1/ 40.0	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Subcutaneous/ Pain, swelling, reduced motion/ Compression, ice, Other	Yes	Yes	No
		2014-04-18 T20:00/ 2014-04-19 T18:21	22.4/ 95.8/ 1.4	1/ 38.3	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Muscular/ Pain, swelling, reduced motion/ Ice, Other		Yes	No
						Subcutaneous/ Pain, swelling, reduced motion/ Ice, Other		Yes	No
		2014-06-12 T19:45/ 2014-06-15 T19:00	71.3/ 80.3/ 47.9	1/ 42.2	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Muscular/ Pain, swelling, reduced motion/ Compression, ice, Other		Yes	No
						Joint/ Pain, swelling, reduced motion/ Compression, ice, Other		Yes	No
		2014-08-13 T16:30/ 2014-08-17	45.0/ 3.6	1/ 42.2	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion/ Compression, ice			No

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
Commercial product: bleeding episode treated with commercial product.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.

Listing of bleeding episodes since main phase reporting - Trial 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#	Commerical product##
112001/8/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2014-11-06 T13:30/ 2014-11-06 T20:30	7.0/ 74.3/ 6.5	1/ 43.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Muscular/ Pain, swelling, reduced motion/ Compression, ice			Yes
		2015-03-20 T15:51/ 2015-03-22 T09:13	41.4/ 92.3/ 0.4	1/ 43.5	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduced motion/ Ice, Other			Yes
		2015-05-23 T17:00/ 2015-06-13	141.3/ 48.1	3/ 136.0	Traumatic/ Mild/moderate/ Moderate	Joint/ Pain, swelling, reduced motion/ Compression, ice, Other			Yes
		2015-06-08 T19:04/ 2015-06-18	2.1/ 25.0	1/ 45.3	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Muscular/ Pain, swelling, reduced motion/ Compression, ice, Other			Yes
		2015-06-24 T18:15/ 2015-06-25 T21:00	26.8/ 54.0/ 23.0	1/ 43.6	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Muscular/ Pain, swelling, reduced motion/ Compression, ice, Other			Yes

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
Commercial product: bleeding episode treated with commercial product.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.

Listing of bleeding episodes since main phase reporting - Trial 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#	Commerical product##
112003/1/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2014-04-22 T13:15/ 2014-04-24 T09:45	44.5/ 48.3/ 1.9	1/ 42.7	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, reduced motion			No
		2014-08-12 T10:55/ 2014-08-15 T22:02	83.1/ 19.9/ 73.5	1/ 42.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Excellent	Muscular/ Pain, swelling/ Other			Yes
181001/10/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2014-04-25 T18:00/ 2014-04-26 T19:21	25.4/ 124.9/ 3.1	1/ 42.3	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, reduced motion/ Compression			No
		2014-06-30 T18:00/ 2014-07-01 T10:00	16.0/ 28.6/ 4.6	1/ 41.9	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, reduced motion/ Ice			No
		2014-09-20 T07:00/ 2014-09-21 T07:30	24.5/ 137.9/ 13.0	1/ 43.1	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Mucosal/ Ice			No
		2015-01-21 T18:30/ 2015-01-22 T06:00	11.5/ 77.4/ 1.0	1/ 42.6	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain/ Ice			Yes

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
Commercial product: bleeding episode treated with commercial product.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.

Listing of bleeding episodes since main phase reporting - Trial 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#	Commerical product##
181001/10/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2015-03-09 T17:30/ 2015-03-10 T06:00	12.5/ 28.4/ 3.1	1/ 43.2	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Other/ Pain, reduced motion/ Ice			Yes
		2015-05-29 T14:00/ 2015-05-31 T15:00	49.0/ 120.9/ 21.3	1/ 42.7	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Other/ Pain, reduced motion/ Ice			Yes
181002/12/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2015-10-09 T14:00/ 2015-10-21 T16:00	290.0/ 98.5/ 94.3	1/ 87.6	Traumatic/ Mild/moderate/ Moderate	Muscular/ Pain, swelling, reduc ed motion/ Compression, ice			Yes
201002/11/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2015-04-14 T18:05/ 2015-04-15 T14:24	20.3/ 150.8/ 1.0	1/ 44.8	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint: Left ankle(TJ) / Pain, swelling, reduc ed motion/ Compression, ice, Other			Yes
201004/2/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2015-03-14 T10:30/ 2015-03-20 T16:00	149.5/ 119.8/ 2.3	2/ 84.6	Traumatic/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling, reduc ed motion/ Ice		Yes	Yes
						Joint/ Ice		Yes	Yes

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
Commercial product: bleeding episode treated with commercial product.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.

Listing of bleeding episodes since main phase reporting - Trial 3774 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	Onset/ Resolution	Duration (hour)/ Hours since last dose/ Hours from start to 1st dose	No of inj/ Total dose (IU/kg)	Cause of bleed/ Classification/ Evaluation	Location of bleed/ Symptoms/ Other treatment	Re-bleed	Combined bleed#	Commerical product##
201004/2/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2015-05-02 T16:00/ 2015-05-05 T18:30	74.5/ 125.5/ 4.8	1/ 42.3	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain, swelling, reduced motion			Yes
503001/1/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2014-08-13 T08:00/ 2014-08-20 T09:00	169.0/ 163.3/ 2.1	1/ 41.0	Spontaneous/ Mild/moderate/ Good	Joint/ Pain, swelling/ Ice			Yes
		2015-07-04 T08:00/ 2015-07-05	69.6/ 2.0	1/ 40.6	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Subcutaneous			Yes
802001/5/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2014-09-23 T17:00/ 2014-09-23 T17:40	0.7/ 141.7/ 0.5	1/ 42.0	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain, swelling, reduced motion			Yes
803001/9/ Trial 3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2015-05-08 T10:30/ 2015-05-08 T18:00	7.5/ 161.4/ 6.4	1/ 42.7	Traumatic/ Mild/moderate/ Excellent	Joint/ Pain, swelling/ Na			Yes

Combined bleed: bleeding episode occurring in multiple locations.
Commercial product: bleeding episode treated with commercial product.
TJ: Target joint.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.

2.7.3.6-98. 年齢グループ別の出血治療に要した投与回数 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	62	105
Number of patients with bleed	5	10	13	51	79
Number of bleeds	11	31	95	460	597
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	11 (100.0)	31 (100.0)	95 (100.0)	460 (100.0)	597 (100.0)
1 injection	9 (81.8)	27 (87.1)	78 (82.1)	407 (88.5)	521 (87.3)
2 injections	1 (9.1)	4 (12.9)	12 (12.6)	43 (9.3)	60 (10.1)
3 injections	-	-	4 (4.2)	4 (0.9)	8 (1.3)
4 injections	-	-	1 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.3)
5 injections	1 (9.1)	-	-	1 (0.2)	2 (0.3)
6 injections	-	-	-	2 (0.4)	2 (0.3)
8 injections	-	-	-	1 (0.2)	1 (0.2)
9 injections	-	-	-	1 (0.2)	1 (0.2)
N	11	31	95	460	597
Mean (SD)	1.5 (1.2)	1.1 (0.3)	1.2 (0.6)	1.2 (0.7)	1.2 (0.7)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 5	1 ; 2	1 ; 4	1 ; 9	1 ; 9

*N is number of bleeds.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first phase 3 trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_injection_alltrials.sas/efficacy_sum/14000900_inj_agegr1s_alltrials.txt

2.7.3.6-99. 年齢グループ別の止血効果 - 最大の解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years	7-12 years	13-17 years	18-70 years	Total
Number of patients	12	13	18	62	105
Number of patients with bleed N(%)	5 (41.7)	10 (76.9)	13 (72.2)	51 (82.3)	79 (75.2)
Number of bleeds	11	31	95	460	597
Haemostatic response, N(%)					
N	11 (100.0)	31 (100.0)	95 (100.0)	460 (100.0)	597 (100.0)
Excellent	7 (63.6)	15 (48.4)	29 (30.5)	150 (32.6)	201 (33.7)
Good	3 (27.3)	14 (45.2)	62 (65.3)	271 (58.9)	350 (58.6)
Moderate	0 (0.0)	2 (6.5)	3 (3.2)	28 (6.1)	33 (5.5)
Poor	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.3)	7 (1.2)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	5 (1.1)	6 (1.0)
Success/Failure					
N	11 (100.0)	31 (100.0)	94 (100.0)	455 (100.0)	591 (100.0)
Success	10 (90.9)	29 (93.5)	91 (96.8)	421 (92.5)	551 (93.2)
Failure	1 (9.1)	2 (6.5)	3 (3.2)	34 (7.5)	40 (6.8)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	11 (100.0)	31 (100.0)	95 (100.0)	460 (100.0)	597 (100.0)
Success	10 (90.9)	29 (93.5)	91 (95.8)	421 (91.5)	551 (92.3)
Failure	1 (9.1)	2 (6.5)	4 (4.2)	39 (8.5)	46 (7.7)

Age is defined for each patient as age at baseline in the first phase 3 trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_haem_resp_alltrials.sas/efficacy_sum/14000910_haem_resp_agegr1s_alltrials.txt

2.7.3.6-100. 大手術の手術前ボーラス投与（80 IU/kg）後の FIX 活性（IU/mL） - 最大の解析対象集団（3773 試験）

	Clot assay
30 min	
N	13
Mean (SD)	1.52 (0.30)
Median	1.43
Min ; max	1.23 ; 2.24
8 hours*	
N	12
Mean (SD)	1.38 (0.24)
Median	1.38
Min ; max	1.01 ; 1.75
24 hours*	
N	12
Mean (SD)	1.09 (0.24)
Median	1.12
Min ; max	0.62 ; 1.46
48 hours**	
N	7
Mean (SD)	0.74 (0.22)
Median	0.73
Min ; max	0.40 ; 1.10

* Excludes one patient with no FIX activity measurement obtained.
** Excludes two patients with no FIX activity measurement obtained and additionally 4 patients re-dosed prior to second day after surgery for whom the FIX activity at 24 hours were 84%, 112%, 131% and 134%. The 48 hours measurement reflects a measurement on the second day after surgery (range 47-57 hours).