ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.4 臨床的安全性

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 5
略語及び定義一覧 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1 臨床的安全性の概要に含まれる臨床試験 8
2.7.4.1.1.2 全般的な安全性評価方法 14
2.7.4.1.1.3 試験デザイン及び安全性モニタリングの説明 15
2.7.4.1.1.3.1 投与方法 15
2.7.4.1.1.3.2 試験期間中の使用禁止薬剤 16
2.7.4.1.1.3.3 安全性情報の評価 16
2.7.4.1.1.4 安全性に関する重要な考察 17
2.7.4.1.1.4.1 非臨床における所見 17
2.7.4.1.1.4.2 クラス効果 17
2.7.4.1.1.4.3 免疫原性 17
2.7.4.1.1.4.4 アレルギー性過敏反応 18
2.7.4.1.1.4.5 血栓形成 18
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 19
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23
2.7.4.1.3.1 患者の選択基準 23
2.7.4.1.3.1.1 ベースライン特性 24
2.7.4.2 有害事象 26
2.7.4.2.1 有害事象の解析 26
2.7.4.2.1.1 有害事象の定義 26
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 30
2.7.4.2.1.2.1 大手術に関連する有害事象 37
2.7.4.2.1.3 死亡 37
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 37
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 40
2.7.4.2.1.5.1 免疫原性 40
2.7.4.2.1.5.2 アレルギー性過敏反応 41

2.7.4.2.1.5.3 血栓塞栓性事象 44
2.7.4.2.1.5.4 投薬過誤 44
2.7.4.2.1.5.5 注射部位反応 46
2.7.4.2.1.5.6 中止に至った有害事象 47
2.7.4.2.1.5.7 稀な有害事象 48
2.7.4.2.1.5.8 治験薬による病原体感染の疑い 49
2.7.4.2.1.5.9 免疫寛容導入後のネフローゼ症候群 49
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 49
2.7.4.2.1.7 ノナコグ ベータ ペゴルの治験用製剤と市販用製剤の安全性の比較 50
2.7.4.2.1.8 副作用 52
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 53
2.7.4.3 臨床検査値の評価 54
2.7.4.3.1 免疫原性 54
2.7.4.3.2 血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固関連パラメータ及び尿検査 54
2.7.4.3.2.1 血液学的検査 54
2.7.4.3.2.2 血液生化学的検査 55
2.7.4.3.2.3 血液凝固関連パラメータ 55
2.7.4.3.2.4 尿検査 56
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 57
2.7.4.4.1 バイタルサイン、身体所見及び心電図 57
2.7.4.4.1.1 バイタルサイン 57
2.7.4.4.1.2 身体所見 57
2.7.4.4.1.3 心電図 57
2.7.4.4.2 注射部位の観察 58
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 59
2.7.4.5.1 内因性要因 59
2.7.4.5.1.1 2 歳未満の患者における安全性 59
2.7.4.5.1.2 50 歳超の患者における安全性 59
2.7.4.5.1.3 日本人患者における安全性 60
2.7.4.5.2 外因性要因 60
2.7.4.5.3 薬物相互作用 60
2.7.4.5.4 妊婦及び授乳時の使用 60
2.7.4.5.5 過量投与 60
2.7.4.5.6 薬物乱用 61

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象.....61
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....61
2.7.4.6　市販後データ.....62
参考文献.....63

2.7.4.8　付録
付録 I　解析結果
付録 II　SMQ 及び NNMQ の用語一覧
付録 III　進行中の試験において認められた重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象の叙述

図目次

ページ

図 2.7.4.1-1　ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムにおける患者の流れ.....10
図 2.7.4.1-2　年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露期間－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕 21

表目次

ページ

表 2.7.4.1-1　ノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験の概要 12
表 2.7.4.1-2　試験別及び治療法別のノナコグ ベータ ペゴル累積曝露量－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕 19
表 2.7.4.1-3　期間別及び年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露期間－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕 22
表 2.7.4.1-4　治験用製剤及び市販用製剤のノナコグ ベータ ペゴル曝露量－安全性解析対象集団（3744 試験） 23
表 2.7.4.1-5　年齢グループ別のベースライン時の患者背景－最大の解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験（主要期間）〕 25
表 2.7.4.2-1　治療法別の有害事象の概要－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕 32
表 2.7.4.2-2　年齢グループ別の有害事象の概要－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕 33
表 2.7.4.2-3　最も高頻度で認められた（患者の 5%超）有害事象の概要－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕 34
表 2.7.4.2-4　治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象一覧－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕 35
表 2.7.4.2-5　重篤な有害事象一覧－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕 38
表 2.7.4.2-6　アレルギー性過敏反応の狭域検索及び広域検索の要約－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕 42
表 2.7.4.2-7　投薬過誤一覧－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕 45

表 2.7.4.2-8　注射部位反応一覧－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕 47
表 2.7.4.2-9　中止に至った有害事象一覧－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕 47
表 2.7.4.2-10　稀な有害事象一覧－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕 48
表 2.7.4.2-11　薬剤に関連する肝障害（肝炎感染有無を含む）の一覧－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕 50
表 2.7.4.2-12　2014 年 4 月 8 日から 2016 年 1 月 1 日までに認められた治験用製剤及び市販用製剤別の有害事象の概要－安全性解析対象集団（3774 試験） 52
表 2.7.4.2-13　治療歴のある患者における副作用 53

略語及び定義一覧

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）
eCRF	:	electronic case report form（電子症例報告書）
ED	:	exposure day (a day with at least one administration of a FIX product)〔曝露日（FIX 製剤を 1 回以上投与した日）〕
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FIX	:	coagulation factor IX（血液凝固第 IX 因子）
HCP	:	host cell protein（宿主細胞由来タンパク）
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus（ヒト免疫不全ウイルス）
IgG	:	immunoglobulin E（免疫グロブリン E）
ISTH	:	International Society on Thrombosis and Haemostasis（国際血栓止血学会）
M	:	Module 〔例：3747 試験（M 5.3.3.5）〕
MedDRA	:	medical dictionary for regulatory activities（ICH 国際医薬用語集）
NNMQ	:	Novo Nordisk MedDRA query（ノボ ノルディスク社が定義した MedDRA 標準検索式）
PEG	:	polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
QTc	:	QT interval corrected for pulse rate（脈拍数で補正した QT 間隔）
rFVIIa	:	activated recombinant coagulation factor VII（遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子）
SMQ	:	standardised MedDRA query（MedDRA 標準検索式）

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）。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 臨床的安全性の概要に含まれる臨床試験

本臨床概要の完成時点で、治療歴のある青年及び成人患者を対象とした 4 試験が完了している。治療歴のある小児患者を対象とした 1 試験の主要期間（main phase）が完了しており、延長期間（extension phase）が進行中である。また、治療歴のない患者を対象とした 1 試験が進行中である。試験の内訳は以下のとおりであった。

治療歴のある患者：

- 3639 試験 - 成人患者を対象とした第 1 相試験（ヒトへの初回投与試験）
- 3747 試験 - 青年及び成人患者を対象とした第 3 相主要試験
- 3773 試験 - 青年及び成人患者を対象とした第 3 相手術試験
- 3775 試験 - 青年及び成人患者を対象とした第 3 相継続試験
- 3774 試験 - 小児患者を対象とした第 3 相試験。本試験の主要期間は完了しており、延長期間が進行中である。

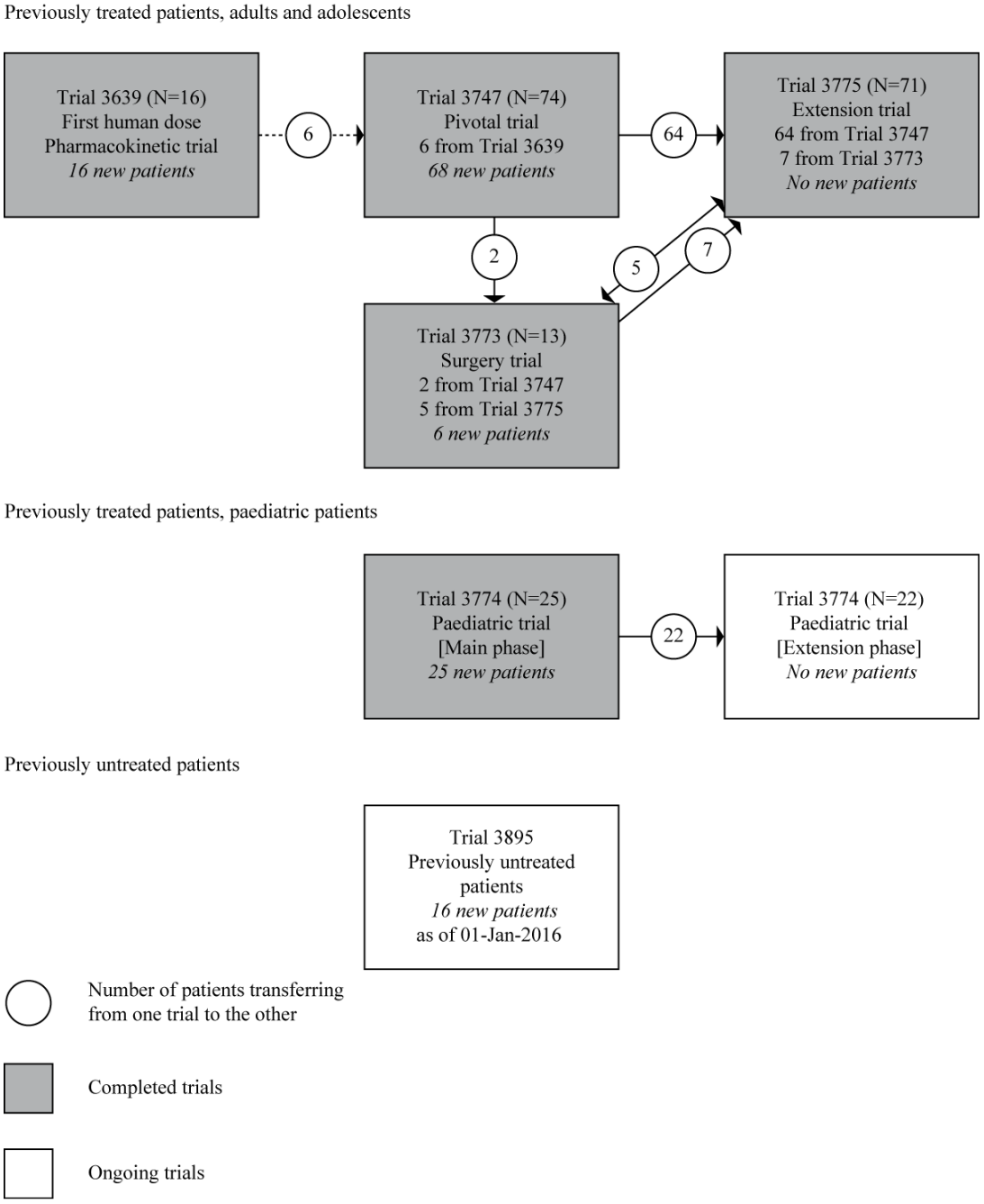
治療歴のない患者：

- 3895 試験 - 治療歴のない患者（6 歳未満）を対象とした第 3 相試験。本試験は進行中である。

本臨床概要には、cut-off date〔小児試験（3774 試験）の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、臨床試験でノナコグ ベータ ペゴルに曝露された全患者の安全性データが含まれる。すべての死亡例、有害事象による中止例又は重篤な有害事象の発現例に加え、特に注目すべき医学的事象として定義された投薬過誤、インヒビター発生、血栓塞栓性事象及びアナフィラキシーを含むアレルギー反応についての詳細な叙述及び症例報告書（CRF）が含まれる。進行中の試験については、2016 年 1 月 1 日までの死亡、重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象が記述され、該当する CRF 及び叙述が含まれる。その他の情報については、当局からの追加要請に応じて適宜提供する。

小児試験（3774 試験）の延長期間中に、患者の使用製剤をノナコグ ベータ ペゴルの治験用製剤（臨床試験で使用した製剤）から市販用製剤に切り替えた。このため 2014 年 4 月 8 日から 2016 年 1 月 1 日までの期間に曝露された患者の安全性データを、治験用製剤と市販用製剤に分けて提示し、切り替え前後の安全性プロファイルを定性的に比較できるようにした（2.7.4.2.1.7）。これらの安全性データには、有害事象、重篤な有害事象、死亡及び抗体〔血液凝固第 IX 因子（FIX）インヒビター、ノナコグ ベータ ペゴル結合抗体、抗チャイニーズハムスター卵巣宿主細胞タンパク（CHO HCP）抗体〕が含まれる。

完了した試験〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕では、計 115 例の治療歴のある患者（重複なし）にノナコグ ベータ ペゴルを投与した。大多数の患者は複数の試験に参加したため、個々の試験の患者数を合計した数は、重複のない総患者数よりも多い。臨床開発プログラムにおける患者の流れを図 2.7.4.1-1 に示す。



In the completed trials (marked in grey), a total of 115 unique previously treated patients have been 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, and 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 2.7.4.1-1　　ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムにおける患者の流れ

治療歴のある患者は、本臨床開発プログラムに 3639 試験、3747 試験、3773 試験又は 3774 試験のいずれかから参加した。

ヒトへの初回投与試験（3639 試験）の目的は、ノナコグ ベータ ペゴルの安全性を検討すること、ならびにノナコグ ベータ ペゴルと患者がそれまでに使用していた FIX 製剤〔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〕の薬物動態特性を比較することであった。3639 試験で得られた結果を解析して第 3 相試験の用量設定の判断材料にする必要があったため、患者は 3639 試験から最初の第 3 相試験（3747 試験）へすぐに継続参加することはできなかった。3639 試験における最後の患者の最終来院が 2010 年 7 月 26 日、3747 試験における最初の患者の初回来院が 2011 年 4 月 29 日であったため、これら 2 試験は 277 日間の期間が空いていた。血友病 B 患者には FIX 製剤による治療が必要であるため、3639 試験に参加した 16 例全例が、試験完了後に他の FIX 製剤へと切り替えた。2 試験間に時間差が生じたため、3639 試験に参加した患者のうち、3747 試験への参加を決定したのは 6 例のみであった（図 2.7.4.1-1）。

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検討することであり、3773 試験の主要目的は大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ことであった。臨床開発プログラムの妥当性については Module 2.5 を参照のこと。

完了した試験及び進行中の試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示すとともに、詳細を Module 2.7.6（個々の試験のまとめ）に示す。治験総括報告書は Module 5 に含まれる。本臨床概要では治験総括報告書の参照先を「3747 試験（M 5.3.5.2）」のように示す。

表 2.7.4.1-1　　ノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験の概要

試験 ID/ 相/ 試験の状況	試験のデザイン	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（PTP）				
3639/ 第 1 相/ 完了	*ヒトへの初回投与試験* ノナコグ ベータ ペゴル 3 用量（25、50 又は 100 IU/kg）の単回投与時の安全性及び薬物動態の評価：多施設共同、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）	患者数：16 例の成人患者（21～55 歳） 薬物動態：15 例	安全性に関するパラメータ：有害事象、特に注目すべき医学的事象、抗体の産生及びインヒビターの発生、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び注射部位反応
3747/ 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 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：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/ 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 週 1 回投与による予防治療、80 IU/kg 隔週投与による予防治療もしくは出血時治療 治療群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：71 例の青年及び成人患者（14～66 歳） 患者は治療群の選択及び試験中の切り替えが可能であった。 予防治療群：66 例 出血時治療群：5 例	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 又は 40 IU/kg いずれの治療群に割り付けられた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	**試験のデザイン**	**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（PTP）				
3773/ 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：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
3774/ 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：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
治療歴のない患者				
3895/ 第 3 相/ 進行中	*治療歴のない患者* 治療歴のない患者を対象として、予防治療及び破綻出血の治療における安全性及び有効性の評価：多施設共同、非盲検、1 群、非対照試験	*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	計画された曝露患者数：50 例	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 又は 40 IU/kg 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

2.7.4.1.1.2　全般的な安全性評価方法

定義

- ノナコグ ベータ ペゴルを 1 回以上投与した日を曝露日と定義した。これには出血治療、予防治療、手術時の治療又は薬物動態評価のための投与が含まれる。
- 治験薬投与後に発現したあらゆる有害事象を「治験投与下で発現した有害事象」と定義した。本臨床概要には、治験薬投与下で発現した有害事象のみを記載する。これ以降、治験薬投与下で発現した有害事象を「有害事象」と記載する。
- 安全性解析対象集団には投与を受けた全患者が含まれる。
  有害事象の定義、記録及び追跡調査の詳細については 2.7.4.2.1 を参照。

データの分類及び併合

- 実施した臨床試験において、ノナコグ ベータ ペゴルの安全性プロファイルに年齢又は用量による明らかな差は認められなかった。このため、治療歴のある患者を対象として完了した全試験〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕から得られた安全性データを、手術期における安全性データも含めて併合した。曝露に関するデータ及び安全性データを併合することで、ノナコグ ベータ ペゴルの長期間の曝露における安全性をさらに包括的に評価できる。
- 試験を移行した患者については、前の試験における最終来院は次の試験における初回来院とした。この場合、重複する日の曝露回数は 1 回として算入した。
- 3775 試験では、患者が試験期間中に他の治療群へ切り替え可能であったため、切り替えた場合はそれぞれ異なる治療群に関するデータとして含められている。
- 手術試験（3773 試験）では、すべての曝露が手術に関連する曝露（手術前の曝露含む）としても出血治療に関連する曝露としても含められている。継続試験（3775 試験）では、手術に関連する曝露は、手術前の補充投与の時点から患者が大手術前に実施していた治療法を再開する時点までの曝露として算出する。
- 小手術期間中における曝露は、患者が実施していた治療法に応じて予防治療又は出血時治療のいずれかに併合した。
- 本臨床概要の各項では、データを年少児（0～6 歳）、年長児（7～12 歳）、青年（13～17 歳）及び成人（18 歳以上）の年齢グループに分けて示す。年齢は、最初に参加したノナコグ ベータ ペゴル試験の初回来院時の年齢と定義した。
- 組み入れ時において高齢者グループ（65 歳以上と定義）に該当する患者は 1 例のみであった。この患者の安全性については別途記述する。さらに、成人患者の高齢者サブグループにおけるノナコグ ベータ ペゴルの安全性を検討するために下限年齢を 50 歳に引き下げたサブグループのデータも示す。
- 臨床検査値の評価、バイタルサイン及び身体所見については、試験別に記述する。

進行中の試験のデータ

進行中の試験〔3774 試験（延長期間）及び 3895 試験〕について、2016 年 1 月 1 日時点までの死亡、重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象の CRF 及び叙述を含めた。小児試験（3774 試験）の延長期間中、患者の使用製剤をノナコグ ベータ ペゴルの治験用製剤（臨床試験で使用）から市販用製剤へ切り替えた。このことから 2016 年 1 月 1 日までに曝露された患者の安全性データを治験用製剤と市販用製剤に分けて提示し、安全性プロファイルを定性的に比較できるようにした。これらの安全性データには有害事象、重篤な有害事象、死亡及び抗体（FIX インヒビター、ノナコグ ベータ ペゴル結合抗体及び抗 CHO HCP 抗体）が含まれる。

2.7.4.1.1.3　試験デザイン及び安全性モニタリングの説明

投与方法及び安全性評価の詳細を以下に示す。試験デザインの詳細は Module 2.7.6（個々の試験のまとめ）、Module 2.7.3.1.3（3747 試験、3773 試験、3774 試験及び 3775 試験）ならびに Module 2.7.2、付録 I（3639 試験）を参照。

2.7.4.1.1.3.1　投与方法

全試験において、ノナコグ ベータ ペゴルを単回ボーラス投与として静脈内に注射した。

ヒトへの初回投与

3639 試験（ヒトへの初回投与試験）は、第 3 相試験の用量（ヒトにおいて安全でかつ、FIX 活性プロファイルに基づいて有効性を有すると考えられる用量）を決定することを目的とした安全性及び薬物動態試験としてデザインされた。3639 試験で検討した用量は 25、50 及び 100 IU/kg であった。

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この投与を受けた患者は 2 例のみであった。3774 試験における小児患者に対する予防治療では、40 IU/kg を週 1 回投与した。

出血治療

軽度又は中等度の出血エピソード（以下、「出血」という）にはノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg で治療し、必要に応じて反復投与することとした。重度の出血エピソードには、在宅又は地域の救急処置室において速やかに 80 IU/kg で治療することとした。詳細な情報は Module 2.7.3.1.3.7.2 及び Module 2.7.3.1.3.7.3 を参照。

手術期治療

大手術は主に手術試験（3773 試験）で行われた。3773 試験が完了した後、継続試験（3775 試験）においても大手術が可能とされた。大手術を受ける患者は、手術当日にノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の単回ボーラス投与を受けた。患者は手術後に治験責任医師の判断により 40 IU/kg の投与（治験実施計画書の推奨）を受けた。詳細な情報は Module 2.7.3.1.3.1.3 及び Module 2.7.3.1.3.7.4 を参照。

2.7.4.1.1.3.2 試験期間中の使用禁止薬剤

試験期間中、以下の薬剤は使用禁止とした：

- 遺伝子組換え活性型第 VII 因子（rFVIIa）製剤
- 血漿由来プロトロンビン複合体濃縮製剤
- 血漿由来活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤
- 他の FIX 含有製剤及び抗凝固薬、ただし中心静脈ラインポートのヘパリンロックは可とした。

2.7.4.1.1.3.3 安全性情報の評価

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験では以下の安全性情報を収集した：

- 有害事象
- 以下の安全性に関する臨床検査項目：
  - FIX インヒビター発生の評価
  - 血液学的検査
  - 血液生化学的検査
  - 血液凝固関連パラメータ（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験のみ）
  - 尿検査（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3775 試験のみ）
  - 抗 CHO HCP 抗体（3747 試験、3773 試験、3774 試験及び 3775 試験のみ）。3639 試験では、抗 CHO HCP 抗体検査はアレルギー／アナフィラキシー反応又はインヒビター発生が認められた場合においてのみ実施された。
  - ノナコグ ベータ ペゴル結合抗体
- 身体所見
- バイタルサイン
- 心電図（3639 試験、3747 試験及び 3773 試験のみ）
- 投与初日における注射部位の忍容性（3639 試験及び 3747 試験のみ）

2.7.4.1.1.4　安全性に関する重要な考察

2.7.4.1.1.4.1　非臨床における所見

一般的な安全性薬理試験及び反復投与毒性試験で得られた非臨床データからは、ヒトに対する懸念は認められなかった。小児に使用される 40 kDa 以上の PEG 化製剤の評価法に関する欧州医薬品庁（EMA）のポジションペーパー[1]に基づき、反復投与毒性試験に脳脈絡叢上皮細胞の検査を含めた。脈絡叢においてノナコグ ベータ ペゴルの PEG 部分の生体内分布が明らかにされたが、ノナコグ ベータ ペゴルによる脈絡叢上皮細胞の空胞形成は認められなかったため、安全性の懸念は生じていない。詳細は Module 2.4 を参照のこと。

2.7.4.1.1.4.2　クラス効果

ノナコグ ベータ ペゴルは血液凝固因子製剤に分類される。FIX 補充療法に使用される製剤に特異的な薬理学的リスクには、FIX インヒビター、アレルギー性過敏反応、血栓塞栓性事象及び免疫寛容導入後のネフローゼ症候群が含まれる。

2.7.4.1.1.4.3　免疫原性

FIX インヒビター

血友病 B 患者の約 1～3%において、FIX 製剤への曝露後にインヒビターの発生が認められている[2,3,4,5]。しかし、重症型血友病 B 患者ではこの発生率が 9%程度になる[5]。インヒビターは、ほとんどの場合、小児期の早期に曝露日数が比較的少ないうちに発生する。患者の FIX 製剤の臨床効果の減弱がみられることによって FIX インヒビターの発生が明らかになる。インヒビター発生を伴う重度のアレルギー性又はアナフィラキシー性の合併症を発症した血友病 B 患者 94 例の研究のデータでは、インヒビター発生時の年齢の中央値は 19.5 ヵ月（範囲：9～156 ヵ月）であり、インヒビター発生までの曝露日数の中央値は 11 日（範囲：2～180 日）であった[6]。報告されたインヒビター力価のピーク値の平均は、30 ベセスダ単位（BU）であった（範囲：1～1156 BU）[6]。94 例中 56 例でアナフィラキシーが報告され、残りの 38 例では重度のアレルギー反応が認められた[6]。

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験では、FIX インヒビターの検出にベセスダ法を改良したナイメゲン変法を用いた[7]。インヒビター検査の結果 0.6 BU 以上が検出され、別検体による再検査（14 日以内に実施することが望ましい）でインヒビター陽性（0.6 BU 以上）が確認された場合にインヒビター発生の定義を満たすこととした。検出にはナイメゲン変法の他、heat/cold 式のベセスダ法のナイメゲン変法を使用した。これら測定法の詳細は、Immunogenicity report（M 5.3.5.3）Section 3.3 を参照のこと。

すべてのインヒビター発生例を、有害事象及び特に注目すべき医学的事象として報告することとした（2.7.4.2.1 を参照）。

その他の抗体

ノナコグ ベータ ペゴルは、十分に特性解析された哺乳類細胞株である CHO 細胞で産生され、マウス免疫グロブリン G（IgG）を使用して精製される。3747 試験、3773 試験、3774 試験及び 3775 試験では抗 CHO HCP 抗体検査を実施した。3639 試験では、アレルギー／アナフィラキシー反応又はインヒビター発生が認められた場合においてのみ抗 CHO HCP 抗体検査を実施した。

すべての試験で、中和作用を有さないノナコグ ベータ ペゴルに対する抗体検査を実施した。

これら測定法の詳細は、Immunogenicity report（M 5.3.5.3）Section 3.3 を参照のこと。

2.7.4.1.1.4.4　アレルギー性過敏反応

アナフィラキシーを含むアレルギー性過敏反応は、市販の FIX 製剤において報告されている。初期の投与時（10～20 回）におけるリスクは、以降の投与時よりも高いと予測されている[8]。血友病 B 患者における FIX 製剤による治療に対するアレルギー反応の発現頻度を検討した後ろ向き研究（北米及び欧州の施設の医療記録レビューより）において、患者の 3.9%にアレルギー反応が認められたことが示された[9]。

European Haemophilia Surveillance Survey におけるアレルギー／急性反応の報告件数及び各調査年の終了までに組み入れられた患者数から、アレルギー反応の発現頻度は 1000 人・年あたり 1.7～2.8 件であると推定される[10]。

いくつかの研究において、PEG 化製剤が初回投与後に補体系を活性化することが報告されている。急性アレルギー反応の 75%は、IgE 抗体が誘発又は介在したものではなく、アレルギー様反応であったことが示されている[11]。PEG 化製剤投与に関連するアレルギー反応の症例報告が 1 件あるが、本症例は PEG によりアナフィラキシーショックを来し、PEG 化製剤（PEG 化インターフェロン-α2a）の皮膚プリックテストで陽性を示した[12]。

FIX インヒビターの発生はアレルギー反応とある程度相関しており、FIX インヒビターが発生した患者は、その後の FIX 製剤の投与によりアナフィラキシーを発現するリスクが高い。また、FIX による免疫寛容導入後に、アナフィラキシー性反応及びネフローゼ症候群が報告されている[8]。

アレルギー反応の既往を有する患者、又は有効成分、PEG 等の添加剤もしくはハムスター由来タンパク質に対する過敏症を有する患者では、アナフィラキシーを発現するリスクがさらに高まる。

2.7.4.1.1.4.5　血栓形成

これまでに、血液凝固第 II、VII、IX 及び X 因子を含有するヒト血漿由来 FIX 複合体濃縮製剤の投与により血栓塞栓性の合併症が発現することが知られている[8]。EMA のガイドライン[8]に基づくと、新規の遺伝子組換え FIX 製剤においては、血栓形成について注意深くモニタリングする必要がある。高純度の血漿由来 FIX 製剤及び遺伝子組換え FIX 製剤は、血栓塞栓性の合併症を発現するリスクが極めて

低いことが示されている[8]。ノナコグ ベータ ペゴルは FIX 以外の血液凝固因子を含有していない。血栓形成の潜在的リスクは存在するものの、そのリスクは最小限であると考えられる。

3639 試験及び 3747 試験では、D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2（F1+2）の分析用検体を採取した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

試験別及び治療法別のノナコグ ベータ ペゴル累積曝露量の概要を表 2.7.4.1-2 に示す。

表 2.7.4.1-2 試験別及び治療法別のノナコグ ベータ ペゴル累積曝露量－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕

Trial Treatment arm	Number of patients	Person time (years)	Person time (ED)
Trial 3639			
Phase 1 single dose	16	1.40	16
Total	16	1.40	16
Trial 3747			
Prophylaxis[a]	59	56.73	3198
On-demand	15	7.69	204
Total	74	64.42	3402
Trial 3773			
Major surgery	13	1.27	90
Total	13	1.27	90
Trial 3775			
Prophylaxis[a]	67	67.93	3617
On-demand	5	5.65	82
Major surgery[b]	2	0.06	6
Total	71	73.64	3705
Trial 3774			
Prophylaxis[a]	25	29.16	1588
Total	25	29.16	1588
All Trials			
Phase 1 single dose	16	1.40	16
Prophylaxis[a]	98	153.82	8403
On-demand	16	13.34	286
Major surgery	15	1.33	96
Total[c]	115	169.89	8801

ED: exposure day
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (7 April 2014).
All major surgeries in Trials 3773 and 3775 are included in the surgery treatment type.
a: Patients on prophylaxis were also treated for breakthrough bleeds.
b: 3 major surgeries were performed in 2 patients in Trial 3775.
c: The majority of patients participated in more than one trial which is why the sum of patients in the individual trials is higher than the total number of unique patients. For details on patient flow through the nonacog beta pegol trials, please refer to 図 2.7.4.1-1

完了した試験〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕において、計 115 例の治療歴のある患者（重複なし）がノナコグ ベータ ペゴルの投与を受け、総曝露日数は計 8801 日であった。大多数の患者が複数の試験に参加したため、個々の試験の患者数を合計した数は、重複のない総患者数よりも多い。ノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験における患者の流れの詳細は図 2.7.4.1-1 を参照のこと。ノナコグ ベータ ペゴルへの曝露は、大部分が 3747 試験、3775 試験及び 3774 試験での曝露であり、単回投与の第 1 相試験（3639 試験）及び手術試験（3773 試験）での曝露は少なかった。各試験における年齢グループ別、人種別及び治療法別の累積曝露量の詳細を付録 I、表 2.7.4.8.1-1～3 に示す。

3639 試験では、16 例がノナコグ ベータ ペゴルの単回投与を受けた。実際の投与量の詳細については〔3639 試験（M 5.3.3.2）Section 12.1〕を参照のこと。

3773 試験では、13 例が大手術を受け、手術期にノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた。手術期の治療及び用量の詳細については Module 2.7.3、付録 I、表 2.7.3.6.1-85 ならびに 3773 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.1、11.2.2、11.2.3 及び 12.1 を参照のこと。

完了した試験におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露期間を年齢グループ別に図 2.7.4.1-2 及び表 2.7.4.1-3 に示す。曝露期間及び曝露日数を年齢グループ別、人種別及び治療法別に付録 I、表 2.7.4.8.1-11～16（全試験）に示す。さらに、予防治療の臨床的有効性を検討した 3 つの試験（3747 試験、3774 試験及び 3775 試験）での曝露期間及び曝露日数を年齢グループ別、人種別及び治療法別に付録 I、表 2.7.4.8.1-5～10 に示す。曝露期間の図を付録 I、図 2.7.4.8.1-17～19 に示す。

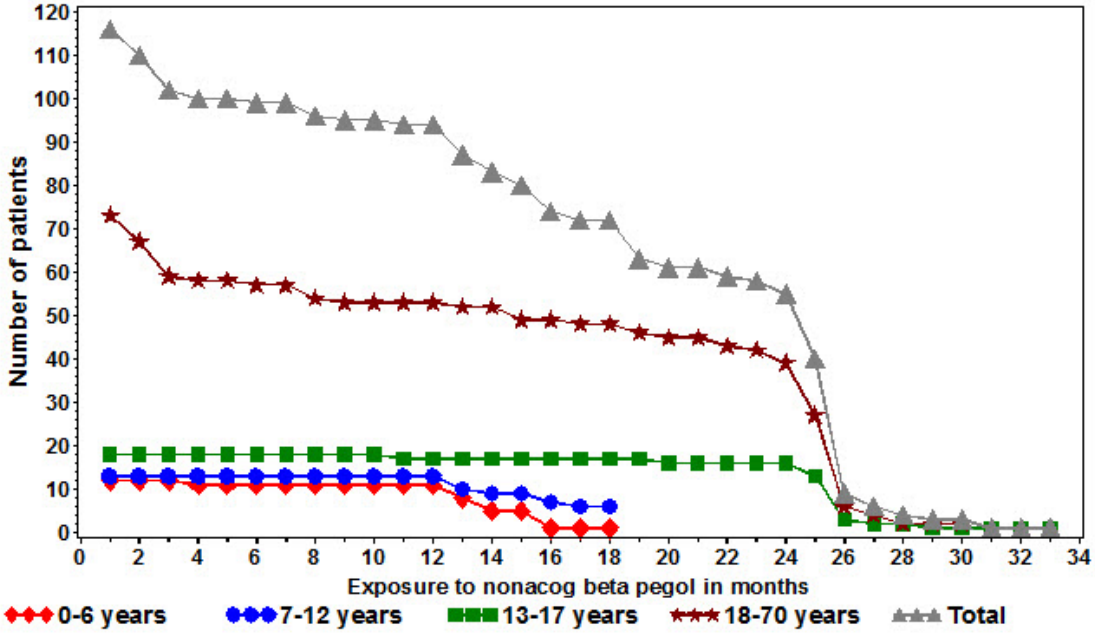


図 2.7.4.1-2　　年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露期間－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕

表 2.7.4.1-3　　期間別及び年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露期間－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕

	0-6 years N	7-12 years N	13-17 years N	18-70 years N	Total N
Exposure					
0 - <3 months	1	-	-	14	15
3 - <6 months	-	-	-	1	1
6 - <9 months	-	-	-	4	4
9 - <12 months	3	3	1	1	8
12 - <15 months	7	3	-	3	13
15 - <18 months	1	7	-	3	11
18 - <21 months	-	-	1	3	4
21 - <24 months	-	-	3	16	19
24 - <27 months	-	-	11	25	36
27 - <30 months	-	-	1	2	3
30 - <33 months	-	-	1	-	1

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (7 April 2014).

曝露に関する詳細な情報を付録 I、表 2.7.4.8.1-21（全患者）、表 2.7.4.8.1-22（日本人患者）、表 2.7.4.8.1-23（50 歳超の患者）、表 2.7.4.8.1-24（2 歳未満の患者）、表 2.7.4.8.1-25（大手術を受けた患者）及び表 2.7.4.8.1-26（人種別）に示す。

市販用製剤への曝露

2014 年 4 月 8 日から 2016 年 1 月 1 日までの期間に、3774 試験（延長期間）に参加しているすべての小児患者（22 例）は使用製剤を治験用製剤から市販用製剤へと切り替えた。治験用製剤及び市販用製剤に対する曝露の詳細については表 2.7.4.1-4 に示す。

表 2.7.4.1-4　　治験用製剤及び市販用製剤のノナコグ ベータ ペゴル曝露量－安全性解析対象集団（3744 試験）

	Trial product			Commercial product		
Age group	Number of patients	Person time (years)	Person time (ED)	Number of patients	Person time (years)	Person time (ED)
0-6 years	11	4.06	203	11	12.62	673
7-12 years	11	8.38	428	11	9.59	520
Total	22	12.44	631	22	22.20	1193

ED: exposure days
Exposure time is based on the scheduled visit where each batch was first dispensed.
Data included are from the period 08 April 2014 to 01 January 2016.

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　患者の選択基準

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験における患者組み入れ時の選択基準は、新規 FIX 製剤の臨床試験に関する EMA ガイドライン [8,13]、血液凝固因子の薬物動態試験のデザイン及び解析に関する国際血栓止血学会（ISTH）のガイドライン[14]に準拠した。すべての試験において、FIX 活性レベル 2%以下かつ FIX インヒビター発生の既往がない血友病 B 患者を組み入れた。ヒトへの初回投与試験（3639 試験）では、治療歴のある成人患者（他の FIX 製剤に対する 150 曝露日数以上の投与歴が記録されている、18～65 歳の患者）が組み入れられた。3747 試験、3773 試験及び 3775 試験では治療歴のある青年及び成人患者（他の FIX 製剤に対する 150 曝露日数以上の投与歴が記録されている、13～70 歳の患者）が、3774 試験では治療歴のある小児（他の FIX 製剤に対する 50 曝露日数以上の投与歴が記録されている、0～12 歳の患者）が組み入れられた。治療歴のない患者を対象とした現在進行中の試験（3895 試験）では、FIX 製剤に対する曝露日数が 3 日以下である 6 歳未満の小児が組み入れられた。

安全性に関連する主な除外基準：

- 治験薬又は関連製剤に対する過敏症を有するかその疑いがある
- FIX インヒビター発生の既往を有する
- 血友病 B 以外の先天性又は後天性の血液凝固障害を有する
- 血栓性事象の既往を有する
- 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
- 患者を危険にさらす可能性があると治験責任医師により判断される何らかの疾患又は状態（肝臓及び腎臓を含む）

患者の選択基準に関する詳細は、各試験の治験総括報告書を参照のこと：

- 3639 試験（M 5.3.3.2）‐Section 9.3
- 3747 試験（M 5.3.5.2）‐Section 9.3
- 3773 試験（M 5.3.5.2）‐Section 9.3
- 3774 試験（M 5.3.5.2）‐Section 9.3
- 3775 試験（M 5.3.5.2）‐Section 9.3

2.7.4.1.3.1.1　ベースライン特性

3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験に参加した 115 例全例のベースライン時の患者背景を年齢グループ別に表 2.7.4.1-5 に示す。全例が FIX 活性レベル 2%以下の血友病 B と診断され、うち 101 例（88%）は重症型血友病 B、14 例（12%）は中等症型血友病 B であった。Module 2.7.3、付録 I、表 2.7.3.6.1-13 を参照のこと。

ベースライン時点で、18 歳未満の 43 例はいずれも C 型肝炎又は HIV に陽性を示さなかったが、成人患者では半数超（72 例中 48 例）が C 型肝炎陽性、72 例中 9 例が HIV 陽性であった（付録 I、表 2.7.4.8.1-54）。

ベースライン特性の詳細は Module 2.7.3.3.1.2 を参照のこと。

表 2.7.4.1-5　　年齢グループ別のベースライン時の患者背景－最大の解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3774 試験（主要期間）〕

	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)
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)

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

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

完了した試験において治験薬の投与を受けたすべての患者を安全性解析対象とした。

ノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた患者に認められた有害事象の要約表及び一覧を付録 I に示す。治験責任医師により有害事象と関連する症状として記録された事象は、要約表には含めない。すべての事象（有害事象及び症状）は一覧に示し、症状には変数「related to diagnosis」にフラグを立てた。有害事象に関するすべての情報は、事象発現時の治験責任医師の判断に基づくものであり、新しい情報が得られた場合には、治験責任医師が情報を更新できることとした。

2.7.4.2.1.1 有害事象の定義

有害事象

有害事象とは、医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾病のこととした。これには、患者が同意文書に署名した後、最初の「治験に関連する手順」開始以降、治験実施計画書において規定する投与後のフォローアップ期間までに観察された事象が含まれた。

疾患又は臓器に対する好ましくない作用が懸念され、そのために何らかの対応（治験薬の用量の変更、治験薬の投与中止、追跡調査の追加又は診断のための検査の実施等）を要する臨床検査値異常は、臨床的に有意であるとみなし、有害事象として取り扱った。

併発疾患の悪化は有害事象として記録した。既に発現している有害事象の悪化は、重篤度及び／又は重症度を改めて評価し、新規の「Adverse Event Form」で報告した。

以下については有害事象として記録しなかった：

- 前もって予定された処置。ただし、処置を予定された病状が、患者が同意文書に署名した後、最初の「治験に関連する手順」開始以降に悪化した場合を除く。
- スクリーニングにより発見された、以前から存在していた病状。これらは、既往歴／併発疾患として記録した。

重篤な有害事象

薬剤の用量を問わず、以下のいずれかの結果を生じた事象を「重篤な有害事象」とした：

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの [a)]
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの [b)]
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの [c)]

- 先天異常を来すもの
- その他医学的に重要な状態[d)]：「死に至るもの」、「生命を脅かすもの[a)]」又は「入院[b)]が必要であるもの」に至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記の結果に至らぬように内科的又は外科的処置を要した場合には、適切な医学的判断に基づいて、重篤な有害事象と判断した。

a：重篤な有害事象の定義における「生命を脅かす」とは、その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。
b：「入院」とは、患者が以下の状態となった場合に用いた：

- （身体的な滞在期間に関係なく）入院した又は入院患者となった場合
- 入院していない又は入院患者とはならなかったが、治療又は観察のために 24 時間以上病院に滞在した場合
  - 常に医学的判断に基づき、疑わしい場合は、病院への滞在は入院と判断した。
  - 管理上の入院、試験のため又は社会的理由のための入院は有害事象には該当しないため、有害事象又は重篤な有害事象としての報告は不要とした。さらに、試験前に計画されていた外科的処置のための入院も有害事象又は重篤な有害事象には該当しないこととした。

c：「障害・機能不全に陥るもの」とは、患者の身体機能、身体構造、身体活動及び／又は生活の質（QOL）において、永続的又は恒久的で顕著な変化、障害、損傷又は失調を生じることとした。
d：「その他医学的に重要な状態」とは、患者を危機にさらしたり、重篤な有害事象の定義に至らぬように処置を必要としたりする場合とした。例えば、薬物相互作用、禁忌又は警告に反する使用、悪性腫瘍の発現、ならびに薬物依存又は薬物中毒の発現など、著しく危険な状態であったり、患者を危険にさらしたりするような有害事象のことである。

重篤でない有害事象

重篤でない有害事象とは、重篤な有害事象の定義に該当しない有害事象であった。

重症度の定義

- 軽度（Mild）：無症状又は一時的な症状であり、患者の日常の活動を妨げるものではない程度
- 中等度（Moderate）：顕著な症状であり、患者の日常の活動を中程度に妨げる程度
- 重度（Severe）：患者の日常の活動に対しかなりの妨げとなるもので、受け入れ難い程度

治験薬との因果関係の定義

- あり（Probable）：因果関係があると断言できる確かな理由や十分な証拠がある
- 可能性あり（Possible）：因果関係が考えられ、それを否定することはできない
- なし（Unlikely）：治験薬以外の要因との関連が最も考えられる

転帰の分類及び定義

- 回復（Recovered）：完全に回復した場合、又は内科的又もしくは外科的処置により、患者が同意書に署名した後の最初の『「治験に関連する手順」実施時に認められた状態』に復した場合
- 軽快（Recovering）：状態が改善されつつあり、患者が事象から回復すると予測される状態をいう。この用語は、患者が試験を終了した場合にのみ使用される。
- 回復したが後遺症あり（Recovered with sequelae）：有害事象の結果、永続的かつ顕著な障害・機能不全（失明、聴力喪失、麻痺等）がある場合。後遺症が重篤な有害事象の定義に該当する場合、当該有害事象は重篤な有害事象として報告する。
- 未回復（Not recovered）
- 死亡（Fatal）
- 不明（Unknown）：この用語は、患者が追跡調査から脱落した場合にのみ使用した。

特に注目すべき医学的事象

特に注目すべき医学的事象とは、ノボ ノルディスク社が継続してモニターする、科学的かつ医学的に懸念される注目すべき事象（重篤又は非重篤）である。特に注目すべき医学的事象は、必ずしもノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が認められるとは限らない。

以下の事象は、ノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験において特に注目すべき医学的事象とみなした：

- 投薬過誤については、以下の場合に報告した：
  - 薬剤の誤投与
  - 誤った経路による投与（静脈内投与と筋肉内投与の誤り）
  - 危害を引き起こすことを意図した高用量の投与（自殺未遂等）
  - 偶発的な過量投与
- 治験薬による病原体感染の疑い
- FIX インヒビターの発生は常に特に注目すべき医学的事象とみなした。FIX インヒビター測定用の血液検体は、ノボ ノルディスク社が選定した中央検査機関で分析された。ただし、治験責任医師が臨床徴候又は院内検査の結果からインヒビター発生が示唆されるような情報を得た場合は、それを特に注目すべき医学的事象として報告することとした。
- 血栓塞栓性事象（心筋梗塞、肺塞栓症、脳梗塞／血栓症、深部静脈血栓症、ならびにその他の臨床的に問題となる血栓塞栓性事象及び末梢動脈閉塞を含む、動脈血栓症及び静脈血栓症の臨床徴候又はそれを示唆する臨床検査値）。
- Sampson ら[15]この定義によるアナフィラキシー反応（以下を参照）。
- アレルギー反応。Sampson ら[15]の記述によるアナフィラキシーの定義に該当しない、免疫グロブリン E（IgE）が介在するあらゆる急性反応又は遅発性過敏症（臨床徴候には多様な種類の皮疹が含ま

れることがある）を含むが、これに限定されるわけではない。ノナコグ ベータ ペゴル投与に関連して重度のアレルギー反応を発現した患者にのみ、追加のアレルギー反応検査を実施することとした。

アナフィラキシーの診断のための臨床基準（Sampson ら [15]）

当該患者にとってアレルゲンと思われる物質に曝露した後、急速（数分～数時間後）に、以下のうち 2 つ以上が起こった場合は、アナフィラキシーである可能性が高い：

a：皮膚粘膜組織の病変（全身性の蕁麻疹、そう痒-潮紅、口唇-舌-口蓋垂の腫脹等）
b：呼吸機能障害（呼吸困難、喘鳴-気管支痙攣、上気道性喘鳴、最大呼気流量低下、低酸素血症等）
c：血圧低下又は関連症状〔筋緊張低下（虚脱）、失神、失禁等〕
d：持続性の胃腸症状（腹部疝痛、嘔吐等）

疾患に関連する出血

治験責任医師が基礎疾患の一部と評価した出血エピソード及び出血に関連するその他の症状（疼痛、腫脹、滑膜炎、関節痛、注射部位血腫等）については、「死亡」又は「生命を脅かすもの」であった場合、ならびに治験責任医師が治験薬又は治験手順に関連すると評価した場合を除いて、有害事象／重篤な有害事象として報告しないこととした。基礎疾患に関連するすべての出血エピソード及びその他の症状は、eCRF 又は被験者日誌（Diary）に記録した。

有害事象の収集、記録及び報告

すべての有害事象は、治験責任医師が観察したもの、患者からの報告によるものを問わず、治験責任医師が記録し、評価した。ノボ ノルディスク社による予測性の評価は、当該事象発現時に適用された治験薬概要書に記載された安全性参照情報に準拠して行われた。

有害事象の追跡調査

治験責任医師は、患者の試験参加中及び試験終了後の、試験に関連したあらゆる有害事象（臨床的に問題となる臨床検査値を含む）に対して適切な医学的処置を患者に提供することを保証した。治験責任医師は、有害事象に対して医学的処置が必要であることを認識した場合は、該当患者にその旨を通知した。

重篤でない有害事象のうち、重度、又は治験薬との因果関係が「あり」もしくは「可能性あり」と判定されたすべての有害事象は、患者が「回復」又は「回復したが後遺症あり」となるまで、かつ、当該事象に関するすべての疑問点が解決されるまで追跡調査を実施した。ただし、当該事象が慢性的な状態もしくは癌である場合、又は死亡時に有害事象が継続していた場合（すなわち患者が別の有害

事象で死亡した場合）は、転帰を「軽快」又は「未回復」として追跡調査を終了できることとした。また、患者が試験の最終来院を完了し、治験責任医師が回復すると予測した場合は、転帰を「軽快」として追跡調査を終了できることとした。

その他すべての重篤でない有害事象は、当該事象の転帰が「軽快」、「回復」又は「回復したが後遺症あり」となるまで、かつ当該事象に関連するすべての疑問点が解決されるまで、追跡調査を実施した。

すべての重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象は、当該事象の転帰が「回復」、「回復したが後遺症あり」又は「死亡」となるまで、かつ当該事象に関連するすべての疑問点が解決されるまで追跡調査を実施した。ただし、当該事象が慢性的な状態もしくは癌である場合、又は死亡時に有害事象が継続していた場合（すなわち患者が別の有害事象で死亡した場合）は、転帰を「回復／軽快」又は「未回復」として追跡調査を終了できることとした。また、患者が試験の最終来院を完了しており、治験責任医師が回復すると予測した場合は、転帰を「軽快」として追跡調査を終了できることとした。

有害事象のコーディング

治験総括報告書に記載されているすべての重篤及び非重篤な有害事象のコーディングには、データベースがロックされた時点における最新版の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いた。本臨床概要では、MedDRA 17.1 版を用いた。付録 I、表 2.7.4.8.1-75 に、MedDRA の旧版から 17.1 版までの間に基本語が変更されたすべての有害事象を示す。

MedDRA 標準検索式

シグナル検出を支援する目的で MedDRA 標準検索式（SMQ）を使用した。その結果を以下の項に示す。適切な SMQ がない場合には、関連する基本語に基づき、ノボ ノルディスク社が固有の MedDRA 検索式（以下、NNMQ とする）を作成した。各 SMQ 及び NNMQ の用語一覧を付録 II に示す。

2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

2014 年 4 月 7 日までに完了した試験〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕で認められたすべての有害事象の概要を、表 2.7.4.2-1（治療法別）及び表 2.7.4.2-2（年齢グループ別）に示す。98 例（85.2%）から計 647 件の有害事象が報告された。すべての有害事象の単位時間あたりの発現件数は 3.8 件／人･年であった。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、13 歳以上の青年及び成人と比較して 0～12 歳の小児で多かった。予想されたとおり、この差は主に一般的な

小児期の疾患に関連した有害事象が高頻度で認められたことに起因しており、安全性の懸念は生じなかった。

完了した試験において、最も高頻度で報告された有害事象は鼻咽頭炎〔19 例（16.5%）35 件〕、挫傷〔15 例（13.0%）27 件〕、咳嗽〔15 例（13.0%）24 件〕、上気道感染〔13 例（11.3%）20 件〕及び発熱〔13 例（11.3%）24 件〕であった（付録 I、表 2.7.4.8.1-28 及び 29）。患者の 5%超で報告された有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。

完了した試験において、11 例で計 12 件の重篤な有害事象が報告された（表 2.7.4.2-1）。転帰は 1 件（肝細胞癌）が「死亡」、1 件（皮膚潰瘍）が「未回復」あったが、残りの重篤な有害事象については「回復」であった。完了した試験では、過敏症の 1 件を除き、その他のすべての重篤な有害事象は、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。死亡及びその他の重篤な有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.3 及び 2.7.4.2.1.4 に示す。

完了した試験において、大多数の有害事象は軽度又は中等度（付録 I、表 2.7.4.8.1-43 及び 44）であったが、10 例 14 件の有害事象が重度と判定された（表 2.7.4.2-1 及び付録 I、表 2.7.4.8.1-45 を参照）。このうち 1 件（過敏症）は治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「あり」と判定され、その他のすべての重度の有害事象はノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された（表 2.7.4.2-4）。この過敏症 1 件の詳細を 2.7.4.2.1.4 及び 2.7.4.2.1.5.2 に記載する。

人種別の有害事象の概要及び要約を付録 I、表 2.7.4.8.1-46 及び 47 に示す。人種間に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.2-1　治療法別の有害事象の概要－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]		Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]		On-demand N(%) E[R,F]		Surgery N(%) E[R,F]		Total N(%) E[R]	
Number of patients	16		98		16		15		115	
Total time in trial (years)	1.40		153.82		13.34		1.33		169.89	
Total number of exposure days	16		8403		286		96		8801	
All adverse events	6(37.5)	11[7.9, 0.7]	86(87.8)	569[3.7]	12(75.0)	50[3.7, 0.2]	9(60.0)	17[12.8, 0.2]	98(85.2)	647[3.8]
Serious adverse events	1(6.3)	1[0.7,<0.1]	10(10.2)	11[<0.1]	-		-		11(9.6)	12[<0.1]
Adverse events by severity										
Mild	5(31.3)	6[4.3, 0.4]	81(82.7)	498[3.2]	12(75.0)	41[3.1, 0.1]	8(53.3)	14[10.5, 0.1]	93(80.9)	559[3.3]
Moderate	1(6.3)	4[2.9, 0.3]	37(37.8)	59[0.4]	4(25.0)	8[0.6,<0.1]	3(20.0)	3[2.3,<0.1]	43(37.4)	74[0.4]
Severe	1(6.3)	1[0.7,<0.1]	8(8.2)	12[<0.1]	1(6.3)	1[<0.1,<0.1]	-		10(8.7)	14[<0.1]
Adverse events by relationship[a]										
Probably or possibly related	2(12.5)	4[2.9, 0.3]	17(17.3)	28[0.2]	2(12.5)	3[0.2,<0.1]	2(13.3)	2[1.5,<0.1]	23(20.0)	37[0.2]
Unlikely related	6(37.5)	6[4.3, 0.4]	85(86.7)	541[3.5]	12(75.0)	47[3.5, 0.2]	8(53.3)	15[11.3, 0.2]	97(84.3)	609[3.6]
Adverse events										
Leading to withdrawal	1(6.3)	1[0.7,<0.1]	1(1.0)	1[<0.1]	-		-		2(1.7)	2[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
a: The causality for one adverse event (overdose for patient number 440101 in Trial 3639) was captured in the safety database only and is therefore not included in this table which is based on data in the clinical database. The event was judged to be unlikely related by the investigator and possibly related by Novo Nordisk (3639 試験 [M 5.3.3.2], Section 14.3.3).
All adverse events in this table are treatment emergent. Adverse events reported as a symptom of another adverse event are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
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 (7 April 2014).

表 2.7.4.2-2　年齢グループ別の有害事象の概要－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕

	0-6 years N(%) E[R]		7-12 years N(%) E[R]		13-17 years N(%) E[R]		18-70 years N(%) E[R]		Total N(%) E[R]	
Number of patients	12		13		18		72		115	
Total time in trial (years)	12.64		16.53		35.74		104.99		169.89	
Total number of exposure days	682		906		1914		5299		8801	
All adverse events	12(100.0)	131[10.4]	12(92.3)	118[7.1]	17(94.4)	100[2.8]	57(79.2)	298[2.8]	98(85.2)	647[3.8]
Serious adverse events	-		1(7.7)	1[<0.1]	2(11.1)	3[<0.1]	8(11.1)	8[<0.1]	11(9.6)	12[<0.1]
Adverse events by severity										
Mild	12(100.0)	123[9.7]	12(92.3)	116[7.0]	16(88.9)	91[2.5]	53(73.6)	229[2.2]	93(80.9)	559[3.3]
Moderate	5(41.7)	8[0.6]	2(15.4)	2[0.1]	6(33.3)	8[0.2]	30(41.7)	56[0.5]	43(37.4)	74[0.4]
Severe	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	9(12.5)	13[0.1]	10(8.7)	14[<0.1]
Adverse events by relationship[a]										
Probably or possibly related	1(8.3)	2[0.2]	3(23.1)	6[0.4]	2(11.1)	4[0.1]	17(23.6)	25[0.2]	23(20.0)	37[0.2]
Unlikely related	12(100.0)	129[10.2]	11(84.6)	112[6.8]	17(94.4)	96[2.7]	57(79.2)	272[2.6]	97(84.3)	609[3.6]
Adverse events										
Leading to withdrawal	-		-		-		2(2.8)	2[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
a: The causality for one adverse event (overdose for patient number 440101 in Trial 3639) was captured in the safety database only and is therefore not included in this table which is based on data in the clinical database. The event was judged to be unlikely related by the investigator and possibly related by Novo Nordisk (3639 試験 [M 5.3.3.2]Section 14.3.3).
All adverse events in this table are treatment emergent. Adverse events reported as a symptom of another adverse event are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (7 April 2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.

表 2.7.4.2-3　　最も高頻度で認められた（患者の 5%超）有害事象の概要－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕

	Total N(%) E[R]
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	19(16.5) 35[0.2]
上気道感染	13(11.3) 20[0.1]
インフルエンザ	11(9.6) 18[0.1]
咽頭炎	7(6.1) 8[<0.1]
胃腸炎	6(5.2) 6[<0.1]
傷害、中毒および処置合併症	
挫傷	15(13.0) 27[0.2]
転倒	9(7.8) 11[<0.1]
頭部損傷	6(5.2) 11[<0.1]
皮膚擦過傷	6(5.2) 11[<0.1]
裂傷	6(5.2) 9[<0.1]
胃腸障害	
嘔吐	7(6.1) 14[<0.1]
悪心 [a]	7(6.1) 10[<0.1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽 [b]	15(13.0) 24[0.1]
鼻出血	6(5.2) 10[<0.1]
口腔咽頭痛	9(7.8) 10[<0.1]
筋骨格系および結合組織障害	
四肢痛 [a]	11(9.6) 15[<0.1]
関節痛	10(8.7) 14[<0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱 [b]	13(11.3) 24[0.1]
疲労 [a]	8(7.0) 10[<0.1]
神経系障害	
頭痛 [a]	12(10.4) 23[0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
a: At least one adverse event with this preferred term was reported by the investigator as probably or possibly related to nonacog beta pegol.
b: One event of cough and one event of pyrexia occurring in the main phase of Trial 3774 were not reported at the cut-off date (07 April 2014) and therefore not included in the clinical trial report.

完了した試験において、23 例で計 37 件（0.2 件／人・年に相当）の有害事象が治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された（表 2.7.4.2-4 及び付録 I、表 2.7.4.8.1-41）。

表 2.7.4.2-4　治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象一覧－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕

Patient number	Age (years)	Preferred term	ED	Relationship[a]	Serious[b]	Severity	Outcome
Trial 3639							
330101	30	疲労[c]	1	Possible	No	Moderate	Recovered
		疲労[c]	1	Possible	No	Moderate	Recovered
		筋肉痛	1	Possible	No	Moderate	Recovered
490301	25	過敏症	1	Probable	Yes	Severe	Recovered
Trial 3747							
101002	15	発達性会話障害	1	Possible	No	Mild	Recovered
		発達性会話障害	2	Possible	No	Mild	Recovered
106002	16	過量投与	3	Probable	No	Mild	Recovered
		誤用量投与	9	Probable	No	Mild	Recovered
114002	51	四肢痛	51	Possible	No	Mild	Not recovered
151001	54	疲労	1	Possible	No	Mild	Recovered
		耳そう痒症	8	Possible	No	Mild	Recovered
		頭痛	8	Possible	No	Mild	Recovered
151002	45	頭痛	1	Possible	No	Mild	Recovered
		喉頭痛	1	Possible	No	Mild	Recovered
		疲労	1	Possible	No	Mild	Recovered
181001	26	ほてり	6	Possible	No	Mild	Recovered
		白血球数増加	6	Probable	No	Mild	Recovered
181004	30	過量投与	14	Probable	No	Mild	Recovered
403001	24	偶発的過量投与	32	Probable	No	Mild	Recovered
504001	51	誤用量投与	1	Probable	No	Mild	Recovered
505001	44	悪心	1	Possible	No	Mild	Recovered
804003	36	動悸	4	Possible	No	Mild	Recovered
805002	52	疲労	6	Possible	No	Mild	Not recovered
Trial 3773							
116003	23	そう痒症	1	Possible	No	Mild	Recovered
141001	54	血清フェリチン増加	90	Probable	No	Mild	Not recovered
Trial 3775							
151001	54	注射部位腫脹[d]	114	Possible	No	Mild	Recovered
501002	33	注射部位発疹	27	Probable	No	Mild	Recovered
504002	48	過量投与	76	Probable	No	Moderate	Recovered
		過量投与	77	Probable	No	Moderate	Recovered

Patient number	Age (years)	Preferred term	ED	Relationship[a]	Serious[b]	Severity	Outcome
881001	54	好中球減少症	44	Possible	No	Mild	Recovered
Trial 3774							
[redacted]	[redacted]	頭痛	1	Possible	No	Mild	Recovered
		悪心	1	Possible	No	Mild	Recovered
[redacted]	[redacted]	腹痛	3	Possible	No	Mild	Recovered
		下痢	7	Possible	No	Mild	Recovered
[redacted]	[redacted]	注射部位疼痛	10	Probable	No	Mild	Recovered
		注入部位疼痛	30	Probable	No	Mild	Recovered
[redacted]	[redacted]	好酸球増加症	2	Possible	No	Mild	Recovered
		喘鳴	9	Possible	No	Mild	Recovered

ED: Exposure day
a: The relationship to trial product as judged by the investigator as either probable, possible or unlikely.
b: Denotes if the adverse event is serious or not (yes/no).
c: Two events of fatigue were reported after 1 ED for this patient. These two events were reported two and seven days after the first nonacog beta pegol exposure.
d: This adverse event was reported as a symptom of another adverse event (incorrect route of drug administration) and is not included in the summary statistics. The index adverse event of incorrect route of drug administration was judged to be unlikely related to nonacog beta pegol by the investigator.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (7 April 2014).

治験薬との因果関係の概括評価

蓄積されたデータに基づき、ノボ ノルディスク社はすべての有害事象とノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係を評価した。この評価は、有害事象の発現頻度、薬理学的妥当性、時間的因果関係及び当該有害事象が一般集団において認められるか否か等、多数の要因を含む医学的判断に基づいて実施した。

患者の 5%超で報告された有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。ノボ ノルディスク社がこれらの事象を評価した結果、すべての事象はノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」であると判定された。器官別大分類のうち「傷害、中毒および処置合併症」及び「筋骨格系および結合組織障害」で報告された事象、ならびに鼻出血は、基礎疾患である血友病 B に関連する徴候及び症状の可能性がある事象である。それ以外の事象は、一般的な非血友病集団においても血友病患者の場合と同じように発現すると予測される。

治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された事象（表 2.7.4.2-4）をノボ ノルディスク社が評価した結果、以下の事象はノナコグ ベータ ペゴルによる治療との因果関係が「可能性あり」と判定された：

- 過敏症（1 例）
- そう痒症（3 例：耳そう痒症及びそう痒症）（1 例で報告されたそう痒症は、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定されたため、表 2.7.4.2-4 には含まれていない。）

- 注射部位反応（4 例）。注射部位反応には以下が含まれた：注射部位腫脹、注射部位発疹、注射部位疼痛、注入部位疼痛及び注射部位紅斑（注射部位紅斑は治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定されたため、表 2.7.4.2-4 には含まれていない）。

表 2.7.4.2-4 に含まれたその他の事象については、ノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルによる治療との因果関係が「なし」と判定された。これら事象のうちいくつかは、血友病患者のみならず一般集団においても時々発現することがあると予測される（疲労、頭痛、喉頭痛、ほてり、下痢、腹痛及び悪心、ならびに多様な一般的感染症又はアレルギーに関連して発現した白血球数増加、好中球減少症及び好酸球増加症等）。動悸は不安、ストレス又は胃腸障害により引き起こされることがあるため、ノナコグ ベータ ペゴルによる治療との因果関係は「なし」と判定された。血清フェリチン増加は、感染症と関連して又は手術による急性期反応として発現した可能性がある。報告された値は基準範囲内であり、ノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が薬理学的に説明できるような機序は考えられなかった。いくつかの事象については、時間的な因果関係が認められなかった（喘鳴、筋肉痛及び四肢痛）。

投薬過誤については 2.7.4.2.1.5.4 において具体的に示す。

2.7.4.2.1.2.1　大手術に関連する有害事象

大手術に関連する有害事象は、上述の有害事象の併合データに含まれる。また、大手術に関連する有害事象の一覧を別途付録 I、表 2.7.4.8.1-73 に示す。これらの事象から安全性の懸念は認められなかった。すべての手術（大手術及び小手術）の一覧を付録 I、表 2.7.4.8.1-76 に示す。

2.7.4.2.1.3　死亡

42 歳の患者が、臨床試験プログラムに参加した 499 日後にステージ IV の遠隔転移を伴う肝細胞癌と診断され、570 日後に死亡した。臨床試験プログラム参加期間中における当該患者のノナコグ ベータ ペゴル曝露日数は 72 日であった。当該患者は B 型及び C 型肝炎ならびに肝硬変の既往を有しており、このため肝細胞癌の発症リスクが高かった〔付録 I、表 2.7.4.8.1-74 及び 3775 試験（M 5.3.5.2）Section 14.3.3〕。当該事象はノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。よって、完了した試験において、ノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が否定されず、転帰「死亡」の有害事象は報告されなかった。2016 年 1 月 1 日までに、進行中の試験において死亡は報告されていない。

2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

完了した試験において、11 例で 12 件の重篤な有害事象が報告された（表 2.7.4.2-5）。表 2.7.4.2-5 の一覧において重篤な有害事象は 13 件示されているが、要約表に含まれているのは 12 件のみであるこ

とに注意が必要である。これは、局所腫脹が別の重篤な有害事象（処置後感染）の症状として報告されたが、要約表には元になる有害事象のみが含まれているためである。転帰は 1 件（肝細胞癌）が「死亡」（2.7.4.2.1.3）、1 件（皮膚潰瘍）が「未回復」であったが、残りの重篤な有害事象については「回復」であった。重篤な有害事象であった 1 件の過敏症を除き（2.7.4.2.1.5.2）、その他のすべての重篤な有害事象は、治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。

表 2.7.4.2-5　重篤な有害事象一覧－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕

Patient number	Age (years)	Preferred term	ED	Relationship[a]	Severity	Outcome
Trial 3639						
490301	25	過敏症	1	Probable	Severe	Recovered
Trial 3747						
141002	45	股関節部骨折	19	Unlikely	Severe	Recovered
505003	65	皮膚潰瘍	17	Unlikely	Severe	Not recovered
703001	15	後腹膜血腫	7	Unlikely	Moderate	Recovered
903002	14	腹痛	4	Unlikely	Mild	Recovered
Trial 3775						
116001	41	肝細胞癌	72	Unlikely	Severe	Fatal
120001	42	交通事故	20	Unlikely	Mild	Recovered
403001	24	糞塊	78	Unlikely	Moderate	Recovered
504002	48	処置後感染	75	Unlikely	Moderate	Recovered
		局所腫脹[b]	75	Unlikely	Moderate	Recovered
804002	33	胃腸炎	83	Unlikely	Severe	Recovered
903002	14	大腿骨骨折	68	Unlikely	Moderate	Recovered
Trial 3774						
[redacted]	[redacted]	食中毒	17	Unlikely	Moderate	Recovered

ED: Exposure day
a: The relationship to trial product as judged by the investigator as either probable, possible or unlikely.
b: This serious adverse event was reported as a symptom of another serious adverse event (post procedural infection) and is not included in the summary statistics.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (7 April 2014).
No serious adverse events were reported in Trial 3773.

進行中の試験における重篤な有害事象

2016 年 1 月 1 日までに、進行中の 3774 試験（延長期間）及び治療歴のない患者を対象とした 3895 試験において以下の重篤な有害事象が報告された。

3895 試験において、治療歴のない患者 1 例（患者 ID[redacted]）に重篤な有害事象が発現した。当該患者は、3895 試験に組み入れられる前に標準的な遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子（rFIX）製剤に 2 日間曝露されていた（これは治験実施計画書に規定されている治療歴がないことの定義に合致していた）。

患者は、4 回目のノナコグ ベータ ペゴル投与後にアナフィラキシー反応を発現した。治験薬投与後数分（5 分以内）で、患者は咳こみはじめ、口唇には腫脹が認められるとともにチアノーゼを認めた。患者は疲弊しており、意識レベルが低下して無反応状態であった。呼吸窮迫のその他の症状は認められなかった。さらに、患者は悪心、嘔吐及び筋緊張低下の症状を認めた。患者は直ちにヒドロコルチゾン静脈内投与の処置を受け、小児救急救命室においてさらに治療を受け、1 時間以内に回復した。当該患者において FIX インヒビターの発生が判明し、ノナコグ ベータ ペゴルによる治療を中止した。患者は反応性が高いインヒビターを保有しており、これは回復が期待されない慢性的な状態と考えられることが報告された。当該事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師により「あり」、ノボ ノルディスク社により「可能性あり」と判定された。患者は約 3 週間後（ノナコグ ベータ ペゴル投与は既に中止していた）に口腔内出血を発現したが、当該事象は本試験において重篤な有害事象（因果関係は「なし」と判定）として報告された。患者はノボセブン®による治療を受け、当該事象から回復した。

3895 試験において、治療歴のない患者 1 例（[redacted] ヵ月齢、患者 ID[redacted]）が重篤な有害事象である中耳炎により入院した。耳鏡検査によりウイルス性感染と診断されたが、特に治療は行われなかった。患者は翌日に退院となり、当該事象から回復したと報告された。当該事象は治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。患者は約 3 ヵ月後、重篤な有害事象である細菌感染を発現した。患者は外来で、中心静脈ラインポートのエンテロコッカス・フェカリス（腸球菌）感染のため抗生物質の静脈内投与による治療を受けた。患者は抗生物質治療に反応せず、中心静脈ラインポートを抜去するため入院となった。患者は当該事象から回復したと報告された。当該事象は治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。

3774 試験（延長期間）において、治療歴のある患者 1 例（[redacted] 歳、患者 ID[redacted]）に、3 件の重篤な有害事象（ウイルス性上気道感染、喘鳴及び中耳炎）が発現した。すべての事象は同日に報告され、患者は入院してパラセタモール、アモキシリン、サルブタモール及びイプラトロピウムによる治療を受けた。2 日後に患者は退院し、いずれの事象からも回復した。これらの事象は、治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。患者は約 6 ヵ月後、重篤な有害事象である医療機器関連感染を発現した。患者は入院となり、中心静脈ラインポートのエンテロバクター・クロアカ（大腸菌）感染のため抗生物質による治療を受けた。10 日後、患者は退院となり次の日に当該事象から回復したと報告された。当該事象は治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。

進行中の試験〔3774 試験（延長期間）及び 3895 試験〕において 2016 年 1 月 1 日までの期間に上述以外の重篤な有害事象は報告されなかった。進行中の試験における重篤な有害事象の叙述を付録 III に示す。

2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1　免疫原性

FIX インヒビター

血液凝固因子製剤においてよく知られる薬理学的リスクの 1 つがインヒビターである。インヒビターは、ほとんどの場合、小児期の早期に FIX 曝露日数が比較的少ないうちに発生する。この他のインヒビターに関する基本情報は 2.7.4.1.1.4.3 を参照のこと。

臨床開発プログラムを通じてインヒビターの発生を評価し、すべての試験において FIX インヒビター検査を実施した。すべてのインヒビターの発生を有害事象及び特に注目すべき医学的事象として記録することとした。

治療歴のある患者において FIX インヒビター陽性例（0.6 BU 以上）は認められなかった。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。「効果消失」に関連した有害事象は報告されなかったが、「効果消失」はインヒビター発生を伴わない限り、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が、有害事象として報告されなかったことには注意が必要である。これら事象の詳細を 2.7.4.2.1.5.6 に示す。

2016 年 1 月 1 日までに、進行中の 3895 試験において治療歴のない患者 1 例に FIX インヒビターが発生したことから、FIX インヒビターの発生はノナコグ ベータ ペゴルの特定されたリスクであると考えられる。この事象の詳細を 2.7.4.2.1.4 に示す。2016 年 1 月 1 日までに、進行中の 3774 試験において治療歴のある患者に FIX インヒビターは発生しなかった。

利用可能なデータから、他の FIX 製剤と比較してインヒビターの発生リスクが増加する兆候はないと考えられた。FIX インヒビターの発生は副作用と考えられ、所定の医薬品安全性監視活動として継続的に監視される。これには、インヒビター発生の結果として認められる可能性のある「効果消失」に関連した副作用のモニタリングも含まれる。

その他の抗体

ノナコグ ベータ ペゴル結合抗体及び抗 CHO HCP 抗体の検査は、3747 試験、3773 試験、3774 試験及び 3775 試験で実施した。3639 試では、ノナコグ ベータ ペゴル結合抗体検査を実施し、アレルギー／アナフィラキシー反応又はインヒビターが認められた場合にのみ抗 CHO HCP 抗体の検査を実施した。結果を以下に要約し、詳細については Immunogenicity report（M 5.3.5.3）Table 4-5 に図示する。個々の抗体検査結果の一覧は、患者別に治験総括報告書に示す〔3639 試験（M 5.3.3.2）Appendix 16.2.8, Listing 16.2.8.5、3747 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.8, Listing 16.2.8.5、3773 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.8, Listing 16.2.8.5、3774 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.8, Listing 16.2.8.4 及び 3775 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.8, Listing 16.2.8.4〕。

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラム期間中、計 5 例が抗 CHO HCP 抗体陽性となった。このうち 1 例はノナコグ ベータ ペゴル投与前に陽性を示した。陽性例の抗 CHO HCP 抗体価はすべて低く、いずれも有害事象として報告されなかった（付録 I、表 2.7.4.8.1- 68）。

ノナコグ ベータ ペゴル結合抗体は 3 例で確認され、このうち 2 例はノナコグ ベータ ペゴル投与前に陽性を示した。いずれの患者でもノナコグ ベータ ペゴル結合抗体による中和作用は認められず、一過性に陽性を示したのみであった。全体的にみて、抗体の検出は有害事象の発現又は FIX 活性トラフ値低下とも相関していなかった。

抗体検査結果の詳細については、Immunogenicity report〔（M 5.3.5.3）Section 4.2.3.2（Anti-nonacog beta pegol binding antibodies）及び Section 4.2.3.1（Anti-CHO HCP antibodies）〕を参照。

NNMQ「抗体」（FIX インヒビターを含む）に含まれる基本語を付録 II、表 2.7.4.8.2-5 に示す。データセットには、これら基本語に該当する事象は認められなかった（付録 I、表 2.7.4.8.1- 68）。

3774 試験の延長期間の 2014 年 4 月 8 日から 2016 年 1 月 1 日までの期間において、治験用製剤又は市販用製剤の投与を受けた治療歴のある患者で、インヒビター、ノナコグ ベータ ペゴル結合抗体又は抗 CHO HCP 抗体の発生は認められなかった〔Immunogenicity report（M 5.3.5.3）Appendix I, Tables 12-15〕。

2.7.4.2.1.5.2　アレルギー性過敏反応

アナフィラキシーを含むアレルギー性過敏反応は、市販の FIX 製剤と同様、ノナコグ ベータ ペゴルにおいても報告されている。初期の投与時のリスクは以降の投与時よりも高くなると予測される [8]。この他のアレルギー性過敏反応に関する基本情報は 2.7.4.1.1.4.4 を参照のこと。

あらゆる事象を確実に把握するために、NNMQ「アレルギー性過敏反応」を用いてデータセットの狭域検索及び広域検索を行った。検索結果を表 2.7.4.2-6 に示す。NNMQ「アレルギー性過敏反応」に含まれる基本語を付録 II、表 2.7.4.8.2-1（広域検索）及び表 2.7.4.8.2-2（狭域検索）に示す。

表 2.7.4.2-6　　アレルギー性過敏反応の狭域検索及び広域検索の要約－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕

	Narrow terms Total N (%)	E [R]		Broad terms Total N (%)	E [R]
All adverse events	10(8.7)	16[<0.1]	All adverse events	31(27.0)	48[0.3]
発疹	3(2.6)	3[<0.1]	咳嗽	15(13.0)	24[0.1]
皮膚炎	1(0.9)	1[<0.1]	喘鳴	1(0.9)	1[<0.1]
接触性皮膚炎	1(0.9)	1[<0.1]	末梢腫脹	2(1.7)	2[<0.1]
蕁麻疹	1(0.9)	1[<0.1]	腫脹	2(1.7)	2[<0.1]
アレルギー性結膜炎	1(0.9)	1[<0.1]	胸部不快感	1(0.9)	1[<0.1]
眼瞼浮腫	1(0.9)	1[<0.1]	浮腫	1(0.9)	1[<0.1]
眼窩周囲浮腫	1(0.9)	1[<0.1]	好酸球増加症	4(3.5)	5[<0.1]
アレルギー性鼻炎	1(0.9)	3[<0.1]	季節性アレルギー	5(4.3)	5[<0.1]
顔面浮腫	1(0.9)	1[<0.1]	口腔内潰瘍形成	1(0.9)	1[<0.1]
注射部位発疹	1(0.9)	1[<0.1]	口内炎	1(0.9)	1[<0.1]
口唇腫脹	1(0.9)	1[<0.1]	結膜炎	2(1.7)	2[<0.1]
過敏症	1(0.9)	1[<0.1]	そう痒症	2(1.7)	2[<0.1]
			低血圧	1(0.9)	1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (7 April 2014).

4 例に発現した計 5 件は、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。これら 5 件は過敏症、そう痒症、好酸球増加症、注射部位発疹及び喘鳴であった。

- 3639 試験において、25 IU/kg のノナコグ ベータ ペゴルを投与された患者 ID 490301（25 歳）が初回単回投与時に過敏反応を発現した。当該患者には、FIX インヒビター発生又はアレルギー反応の既往歴はなかった。患者は、静脈内投与開始から間もなくアレルギー反応の徴候及び症状を認めた。投与は直ちに中止され、コルチゾン及び抗ヒスタミンの静脈内投与が開始された。患者は 7 時間後に完全に回復し、翌日に退院となった。当該事象はノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「可能性あり」と判定され、患者は試験を中止した。この事象の詳細については〔3639 試験（M 5.3.3.2）Section 14.3.3〕を参照のこと。
- 3773 試験において、患者 ID 116003（23 歳）がノナコグ ベータ ペゴル初回投与後にそう痒症を発現した。当該事象は、治療を要しない背中及び右耳のそう痒であり、10 分間持続した。以降の投与の忍容性は良好であった。患者にはそう痒症、アレルギー又は過敏症の既往はなかった。事象発現時に臨床検査は実施されなかった。試験期間中のいずれの時点においても抗体検査は陽性ではなかった。

- 3774 試験の患者 ID [redacted] （[redacted] 歳、40 IU/kg 予防治療群）は、治験薬投与来院時（9 回目の投与後かつ最終投与後 1 日）の定期検査で喘鳴が明らかとなった。当該事象は非重篤で軽度であった。患者は 2 日間で回復し、以降の投与来院で喘鳴は認められなかった。治験責任医師は当該事象のノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係を「可能性あり」と判定した。ノボ ノルディスク社は、時間的因果関係が確認されず、再投与で忍容性が良好であったことから、治験薬との因果関係を「なし」と判定した。

  また、当該事象を発現するおよそ 1 ヵ月半前に、当該患者は単発の検査で好酸球増加症を発現していた。当該事象のノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係は「可能性あり」であった。当該事象は非重篤かつ軽度であり、患者は試験終了までに回復した。喘鳴は好酸球増加症と関連しているとは考えられなかった。
- 3775 試験の患者 ID 501002（33 歳、40 IU/kg 予防治療群）は、27 回目のノナコグ ベータ ペゴル投与後間もなく注射部位発疹が発現した。当該事象は非重篤かつ軽度であり、患者は当該事象から回復した。以降の投与において当該事象の再発はなかった。当該事象のノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係は、治験責任医師により「あり」、ノボ ノルディスク社により「可能性あり」と判定された。

治験薬との因果関係の概括評価

ノボ ノルディスク社による評価が行われた結果、ほとんどの事象は、別の原因（猩紅熱、アレルギー／季節性アレルギー又は咳嗽）により説明できるもの、もしくは時間的因果関係がないものであった。腫脹／末梢腫脹が 4 件認められた。すべての事象の転帰が「回復」であったが、1 件は 127 日間持続した。血友病患者は出血に関連して腫脹を来す可能性があり、これらの事象はノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係がないと考えられている。結果としてほとんどの事象はノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。

しかしながら、アレルギー性過敏反応は治験薬の副作用と考えられる。2.7.4.2.1.8 を参照のこと。

進行中の試験におけるアレルギー性過敏反応

進行中の 3895 試験において、治療歴のない患者 1 例にアナフィラキシー反応が発現し、FIX インヒビターが発生した。この事象の詳細については 2.7.4.2.1.4 を参照のこと。進行中の 3774 試験（延長期間）におけるアレルギー反応については、2.7.4.2.1.7 を参照のこと。

進行中の 3895 試験において、患者 ID [redacted] で斑状丘疹状皮疹が特に注目すべき医学的事象として報告された（付録 III）。皮疹はウイルス性によるものと考えられ、治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。

2.7.4.2.1.5.3　血栓塞栓性事象

ノナコグ ベータ ペゴルのような高純度の FIX 製剤では、血栓塞栓性の合併症を発現するリスクは低いと考えられている。

完了した試験においても（付録 I、表 2.7.4.8.1-33 及び表.2.7.4.8.1- 66）、進行中の試験においても血栓塞栓性事象は報告されていない。

SMQ「塞栓および血栓」に含まれる基本語を付録 II、表 2.7.4.8.2-4 に示す。データセットには、これら基本語に該当する事象は認められなかった（付録 I、表 2.7.4.8.1- 66）。

臨床開発プログラム期間中、一部の患者で FIX 活性レベルが基準範囲を上回った（中央検査機関での FIX 活性測定用検体に基づき 150%超）。この結果は、高用量で短い投与間隔での投与を行った手術試験において、ほぼ例外なく認められた。詳細については 3773 試験（M 5.3.5.2）EOT Table 14.2.15、EOT Figure 14.3.5.63 及び Appendix 16.2.6、Listing 16.2.6.12 を参照のこと。

2.7.4.2.1.5.4　投薬過誤

すべての試験において、特定の投薬過誤（誤薬投与、誤った経路での薬剤投与、危害を引き起こすことを意図した高用量の投与、ならびに偶発的な低用量及び高用量の投与）は特に注目すべき医学的事象とした。投薬過誤に関連する事象を NNMQ により検索したところ、完了した試験において 10 例で 15 件の事象が特定された（表 2.7.4.2-7 及び付録 I、表 2.7.4.8.1-35）。表 2.7.4.2-7 の一覧には 11 例の患者番号が含まれているが、これは 1 例が 3639 試験（患者 ID 440101）と 3775 試験（患者 ID 504002）で異なった患者 ID を有していたためである。NNMQ「投薬過誤」に含まれる基本語を付録 II、表 2.7.4.8.2-6 に示す。

投薬過誤のうち 14 件は、過量投与（最高用量 169 IU/kg）を含む投与量の誤り、投与経路の誤り及びその他の投薬過誤に関するものであった。有害事象を伴った投薬過誤はなかった。ノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験で報告されたこれら投薬過誤は、血液凝固因子補充療法用製剤に対して通常予測されるものと同様である。さらに、投与頻度に関連する投薬過誤は認められなかったため、他の FIX 製剤からノナコグ ベータ ペゴルへの切り替えによる安全性の懸念は生じないと考えられる。残りの事象は人工膝関節の位置異常に関わるもの（患者 ID 151002）であり、ノナコグ ベータ ペゴル投与に関連した投薬過誤とはみなされないため、表 2.7.4.2-7 には含めない。さらに、3774 試験（延長期間）での 1 例（患者 ID [redacted]）における 3 件の事象が NNMQ により特定された。これらは、いずれもノナコグ ベータ ペゴル（市販用製剤）との因果関係が「なし」と判定された 2 件の留置ポート（port-a-cath）の部分的な遮断及び 1 件の医療機器関連感染で、いずれもノナコグ ベータ ペゴル投与に関連した投薬過誤とはみなされなかった。当該医療機器関連感染は重篤な有害事象として報告された（2.7.4.2.1.4）。3895 試験において、治療歴のない患者 1 例（患者 ID [redacted]）に重篤な有害事象である細菌感染〔中心静脈ラインポートのエンテロコッカス・フェカリス感染（腸球菌）〕が発現した（2.7.4.2.1.4）。当該

事象は治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定され、ノナコグ ベータ ペゴル投与に関連した投薬過誤とはみなされなかった。

表 2.7.4.2-7　投薬過誤一覧－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕

Patient number	Age (years)	Preferred term/ Description	ED	Relationship[a]	Serious[b]	Severity	Outcome
Trial 3639							
440101	48	過量投与/ Patient received 53 IU/kg instead of 50 IU/kg	1	NA	No	Mild	Recovered
Trial 3747							
106002	16	過量投与/ Patient used 57.9 IU/kg instead of 40.0 IU/kg trial product	3	Probable	No	Mild	Recovered
		誤用量投与/ Patient used 37.2 IU/kg instead of 40 IU/kg	9	Probable	No	Mild	Recovered
109001[c]	13	投薬過誤/ Not further specified	15	Unlikely	No	Mild	Recovered
		投薬過誤/ Not further specified	15	Unlikely	No	Mild	Recovered
181004	30	過量投与/ The patient received his prophylactic dose at the clinic and in the evening he mistakenly took another dose without realising the error.	14	Probable	No	Mild	Recovered
403001	24	偶発的過量投与/ The patient accidently treated himself with 2-3 doses of 40 IU/kg for treatment of bleeds during home treatment	32	Probable	No	Mild	Recovered
504001	51	誤用量投与/ Patient used 14.4 IU/kg instead of 10 IU/kg trial product	1	Probable	No	Mild	Recovered
Trial 3775							
151001	54	誤った投与経路/ Accidental subcutaneous injection	114	Unlikely	No	Mild	Recovered
151002	45	投薬過誤/ Administration of histidine only	83	Unlikely	No	Mild	Recovered

Patient number	Age (years)	Preferred term/ Description	ED	Relationship	Serious	Severity	Outcome
504002[d]	48	過量投与/ Patient used 169 IU/kg instead of 40 IU/kg	76	Probable	No	Moderate	Recovered
		過量投与/ Patient used 127 IU/kg instead of 40 IU/kg	77	Probable	No	Moderate	Recovered
804001	25	偶発的過量投与/ Patient used 54.8 IU/kg instead of 40 IU/kg trial product	53	Unlikely	No	Mild	Recovered
Trial 3774							
[redacted]	[redacted]	薬剤誤投与/ During infusion, some of the drug was infused interstitially	30	Unlikely	No	Mild	Recovered

ED: Exposure day
NA: Relationship not rated by the investigator.
a: The relationship to trial product as judged by the investigator as either probable, possible or unlikely.
b: Denotes if the adverse event is serious or not (yes/no).
c: At 2 occasions, patient 109001 used nonacog beta pegol vials for prophylaxis that were intended for treatment of bleeds. For this patient, the strengths for treatment of bleeds and prophylaxis were identical. No medical event of special interest was reported for these two cases (3747 試験 [M 5.3.5.2], Appendix 16.2.2, Table 16.2.2.4).
d: Patient 504002 experienced an abscess after a root canal treatment. The patient suspected that it was a bleeding episode on the neck and therefore treated himself with 4 vials on the same day followed by 3 vials the next day.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (7 April 2014).
No medication errors were reported in Trial 3773.

.

2.7.4.2.1.5.5　注射部位反応

FIX 製剤の注入により注射部位反応が起こることが知られている。注射部位反応に関連する事象を NNMQ で特定したところ、注射部位疼痛、注入部位疼痛、注射部位腫脹（ノナコグ ベータ ペゴルの皮下注射の結果として）、注射部位紅斑及び注射部位発疹の事象が含まれた。完了した試験において 4 例で計 5 件の注射部位反応が報告された（表 2.7.4.2-8）。NNMQ「注射部位反応」に含まれる基本語を付録 II、表 2.7.4.8.2-8 に示す。

表 2.7.4.2-8　注射部位反応一覧－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕

Patient number	Age (years)	Preferred term/	ED	Relationship[a]	Serious[b]	Severity	Outcome
Trial 3747							
502002	26	注射部位紅斑	1	Unlikely	No	Mild	Recovered
Trial 3775							
151001	54	注射部位腫脹	114	Possible	No	Mild	Recovered
501002	33	注射部位発疹	27	Probable	No	Mild	Recovered
Trial 3774							
[redacted]	[redacted]	注入部位疼痛	30	Probable	No	Mild	Recovered
		注射部位疼痛	10	Probable	No	Mild	Recovered

ED: Exposure day
a: The relationship to trial product as judged by the investigator as either probable, possible or unlikely.
b: Denotes if the adverse event is serious or not (yes/no).
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (7 April 2014).
No injection site reactions were reported in Trials 3639 and 3773.

2.7.4.2.1.5.6　中止に至った有害事象

完了した試験において治療歴のある患者 2 例（1.7%）が有害事象により試験を中止した（表 2.7.4.2-9）。このうち 1 件はアレルギー性過敏反応（2.7.4.2.1.5.2）、他の 1 件は死亡に至った肝細胞癌（2.7.4.2.1.3）であった。さらに、進行中の 3895 試験において治療歴のない患者 1 例がアナフィラキシー反応により試験を中止した（詳細は 2.7.4.2.1.4、2.7.4.2.1.5.1 及び 2.7.4.2.1.5.2 を参照）。

表 2.7.4.2-9　中止に至った有害事象一覧－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕

Patient number	Age (years)	Preferred term	ED	Relationship[a]	Serious[b]	Severity	Outcome
Trial 3639							
490301	25	過敏症	1	Probable	Yes	Severe	Recovered
Trial 3775							
116001	41	肝細胞癌	72	Unlikely	Yes	Severe	Fatal

ED: Exposure day
a: The relationship to trial product as judged by the investigator as either probable, possible or unlikely.
b: Denotes if the adverse event is serious or not (yes/no).
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (7 April 2014).
No adverse events leading to withdrawal were reported in Trials 3747, 3773 or 3774 (main phase).

「効果消失」に関連した有害事象により試験を中止した患者は認められなかった（付録 I、表 2.7.4.8.1-30 及び表 2.7.4.8.1- 63）。なお、以下の 2 例が「効果不十分」を理由として試験を中止したが、

「効果不十分」について有害事象としては報告されなかったことに注意が必要である（中止理由はそれ以上特定されなかった）：このうち 1 例は 3747 試験の出血時治療群の患者（曝露日数 36 日）であり、他の 1 例は 3775 試験の 40 IU/kg 週 1 回予防治療群の患者（曝露日数 82 日）であった。両者ともインヒビター又はノナコグ ベータ ペゴル結合抗体は試験期間のいずれの時点においても検出されなかった。中止例の詳細については Module 2.7.3.3.1.1 及び表 2.7.3.3-1 を参照のこと。

2.7.4.2.1.5.7　稀な有害事象

NNMQ「稀な有害事象」を用いて検索した。結果を表 2.7.4.2-10 に示す。NNMQ「稀な有害事象」に含まれる基本語を付録 II、表 2.7.4.8.2-7 に示す。稀な有害事象はいずれも重篤又は重度ではなかった。2 件（動悸及び好中球減少症）が治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「可能性あり」と判定された。

表 2.7.4.2-10　稀な有害事象一覧－安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕

Patient number	Age (years)	Preferred term	ED	Relationship[a]	Serious[b]	Severity	Outcome
Trial 3747							
114002	51	眼瞼浮腫	26	Unlikely	No	Mild	Recovered
116001	41	食道静脈瘤	3	Unlikely	No	Mild	Not Recovered
151001	54	心拍数増加	30	Unlikely	No	Moderate	Recovering
505004	23	頻脈	33	Unlikely	No	Mild	Recovered
804003	36	動悸	4	Possible	No	Mild	Recovered
Trial 3773							
116003	23	顔面浮腫	3	Unlikely	No	Mild	Recovered
Trial 3775							
104004	44	食道静脈瘤	25	Unlikely	No	Mild	Recovered
881001	54	好中球減少症	44	Possible	No	Mild	Recovered
Trial 3774							
[redacted]	[redacted]	口唇腫脹	4	Unlikely	No	Mild	Recovered
[redacted]	[redacted]	眼窩周囲浮腫	5	Unlikely	No	Mild	Recovered

a: The relationship to trial product as judged by the investigator as either probable, possible or unlikely.
b: Denotes if the adverse event is serious or not (yes/no).
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (7 April 2014).
No rare events were reported in Trial 3639

治験薬との因果関係の概括評価

ノボ ノルディスク社が評価した結果、すべての稀な有害事象は、別の原因（C 型肝炎、運動関連及び猩紅熱）によって説明できるもの、もしくは時間的因果関係が認められないものと考えられたことから、ノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係を「なし」と判定した。

2.7.4.2.1.5.8　治験薬による病原体感染の疑い

治験薬が滅菌条件下で製造されていない等の理由で病原体感染を引き起こすような場合、当該治験薬の使用が安全ではないため、重大な事態を引き起こすこととなる。したがって、ノボ ノルディスク社が実施する治験では、病原体感染が生じた場合には重篤な有害事象として報告することが現在の標準的な手順となっている。3747 試験、3773 試験及び 3775 試験の治験実施計画書の作成時点においては、病原体感染が生じた場合は特に注目すべき医学的事象として報告することとしていた。

治験薬による病原体感染は、治験薬が患者の免疫系を変化させて患者が易感染性となるような事象とは区別すべきである。治験薬による病原体感染の疑いに関連する事象を特定するために、MedDRA の器官別大分類「感染症および寄生虫症」に属するすべての事象を評価した。

治験薬による病原体感染の疑いがある事象は、いずれのノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験においても認められなかった。

2.7.4.2.1.5.9　免疫寛容導入後のネフローゼ症候群

インヒビターが発生した血友病 B 患者の 30%は、FIX による免疫寛容導入によりネフローゼ症候群を併発する[16]。これは特に FIX 濃縮製剤に対するアナフィラキシー反応の既往がある患者に該当する[17]。

免疫寛容導入療法におけるノナコグ ベータ ペゴルの使用については検討されておらず、ノナコグ ベータ ペゴルの完了した試験又は進行中の試験においてネフローゼ症候群に関連した事象は報告されていない。

2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

1970 年代から 1980 年代前半にかけて、多くの血友病 B 患者が、プールされた血液凝固因子の濃縮製剤、クリオプレシピテート又は新鮮凍結血漿の投与を介して C 型肝炎に感染した。

完了した試験の有害事象について SMQ「薬剤に関連する肝障害」を用いて検索した結果を、患者の C 型肝炎の感染の有無とともに表 2.7.4.2-11 に示す。SMQ「薬剤に関連する肝障害」に含まれる基本語を付録 II、表 2.7.4.8.2-3 に示す。

肝障害を有する患者におけるノナコグ ベータ ペゴルの安全性プロファイルは、正常な肝機能を有する患者と比較して違いがないと予測される。試験期間中に C 型肝炎陽性患者の一部において肝パラメータの異常値が認められたが、これは当該患者集団に予測されるものであり、ノナコグ ベータ ペゴル

との因果関係が否定されない明らかな傾向は認められなかった。また、C型肝炎陰性の患者において、プロトロンビン量異常1件、プロトロンビン時間延長2件及び国際標準比（INR）増加1件が報告されたが、これらの事象はいずれも、ノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定され、転帰は「回復」であった。

表 2.7.4.2-11　薬剤に関連する肝障害（肝炎感染有無を含む）の一覧－安全性解析対象集団〔3639試験、3747試験、3773試験、3775試験及び3774試験（主要期間）〕

Patient number	Age (years)	Preferred term/ Hepatitis C status	ED	Relationship[a]	Serious[b]	Severity	Outcome
Trial 3747							
116001	41	食道静脈瘤/ Positive	3	Unlikely	No	Mild	Not Recovered
181002	37	プロトロンビン量異常/ Negative	27	Unlikely	No	Mild	Recovered
403001	24	肝臓痛/ Negative	38	Unlikely	No	Mild	Recovered
901002	18	プロトロンビン時間延長/ Negative	9	Unlikely	No	Mild	Recovered
Trial 3775							
104004	44	食道静脈瘤/ Positive	25	Unlikely	No	Mild	Recovered
116001	41	肝細胞癌/ Positive	72	Unlikely	Yes	Severe	Fatal
881001	54	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ Positive	21	Unlikely	No	Mild	Recovering
		アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加/ Positive	21	Unlikely	No	Mild	Recovering
		γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加/ Positive	34	Unlikely	No	Mild	Recovering
Trial 3774							
[redacted]	[redacted]	プロトロンビン時間延長/ Negative	58	Unlikely	No	Mild	Recovered
		国際標準比増加/ Negative	58	Unlikely	No	Mild	Recovered

a: The relationship to trial product as judged by the investigator as either probable, possible or unlikely.
b: Denotes if the adverse event is serious or not (yes/no).
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (7 April 2014).

2.7.4.2.1.7　ノナコグ ベータ ペゴルの治験用製剤と市販用製剤の安全性の比較

2014年4月8日から2016年1月1日までの期間に3774試験の延長期間に参加しているすべての小児患者（22例）の使用製剤を治験用製剤から市販用製剤へと切り替えた（2.7.4.1.2参照）。3774試験

の延長期間において、治験用製剤と市販用製剤との間で安全性プロファイルに新たな問題及び傾向は認められなかった（表 2.7.4.2-12）。この期間に報告された有害事象には、治験責任医師又はノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定されたものも、中止に至ったものもなかった。インヒビター、血栓塞栓性事象、注射部位反応、「稀な有害事象」及び「薬剤に関連する肝障害」は報告されなかった。

治験用製剤及び市販用製剤を投与された患者 8 例で計 15 件の事象が NNMQ「アレルギー性過敏反応」により特定された。これらの事象の大部分は、一般的な非血友病集団でも血友病患者と同じように小児期によく見られると予測されるアレルギー、喘息及び咳嗽に関連する事象であった。治験用製剤投与時において、NNMQ「アレルギー性過敏反応」の狭域検索により 2 例 3 件〔2 件のアレルギー性鼻炎（患者 ID [redacted]）及び 1 件の複合アレルギー（患者 ID [redacted]）〕の非重篤な有害事象が特定された。治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された事象はなかった。市販用製剤投与時において、NNMQ「アレルギー性過敏反応」の狭域検索により特定された事象はなかった。治験用製剤投与時において、NNMQ「アレルギー性過敏反応」の広域検索により 3 例 3 件〔2 件の咳嗽（患者 ID [redacted] 及び [redacted]）及び 1 件の鼻浮腫（患者 ID [redacted]）〕の非重篤な事象が特定された。いずれも治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が否定された。市販用製剤投与時において、NNMQ「アレルギー性過敏反応」の広域検索により 6 例 9 件〔5 件の咳嗽（患者 ID [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）、2 件の喘息（患者 ID [redacted]）、1 件の季節性アレルギー（患者 ID [redacted]）及び 1 件の紅斑（患者 ID [redacted]）〕の非重篤な有害事象が特定された。いずれも治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が否定された。さらに、2 件〔1 件のアレルギー性鼻炎（患者 ID [redacted]）及び節足動物咬傷アレルギー（患者 ID [redacted]）〕の非重篤な有害事象が特に注目すべき医学的事象として報告された。いずれも治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が否定された（付録 III）。患者 ID [redacted] のアレルギー性鼻炎は、患者の最終来院後に報告されており、表 2.7.4.2-12、付録 I の表 2.7.4.8.1-49 及び表 2.7.4.8.1-56 には含まれていない。

3 件の投薬過誤が報告された。2 件の留置ポート（port-a-cath）の部分的な遮断（2.7.4.2.1.5.4）及び 1 件の医療機器関連感染であり、いずれも治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴル（市販用製剤）との因果関係が「なし」と判定され、ノナコグ ベータ ペゴル投与に関連した投薬過誤とはみなされない。医療機器関連感染は重篤な有害事象として報告された（詳細は以下及び 2.7.4.2.1.4 を参照）。

市販用製剤に曝露された 1 例（患者 ID [redacted]）に 3 件の重篤な有害事象（ウイルス性上気道感染、喘鳴及び中耳炎）が同日に発現したが、いずれも治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。喘鳴及び中耳炎はウイルス感染の症状として報告され、指標となる有害事象のみが表 2.7.4.2-12 の要約表に含まれる。患者は約 6 ヵ月後、重篤な有

害事象である医療機器関連感染を発現した。当該事象は治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。これらの事象の詳細を 2.7.4.2.1.4 に記載する。

表 2.7.4.2-12　2014 年 4 月 8 日から 2016 年 1 月 1 日までに認められた治験用製剤及び市販用製剤別の有害事象の概要－安全性解析対象集団（3774 試験）

	Trial product N(%) E[R]	Commercial product N(%) E[R]
Number of patients	22	22
Total time in trial (years)	12.44	22.20
Total number of exposure days	631	1193
All adverse events	12(54.5) 81[6.5]	15(68.2) 96[4.3]
Serious adverse events	-	1(4.5) 2[<0.1]
Adverse events by severity		
Mild	12(54.5) 75[6.0]	15(68.2) 84[3.8]
Moderate	2(9.1) 6[0.5]	3(13.6) 10[0.5]
Severe	-	1(4.5) 2[<0.1]
Adverse events by relationship		
Unlikely related	12(54.5) 81[6.5]	15(68.2) 96[4.3]
Adverse events		
Leading to withdrawal	-	-

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Data included are from 08 April 2014 to the patients' latest visit prior to 01 January 2016.

治験用製剤及び市販用製剤別の有害事象の要約及び一覧を付録 I、表 2.7.4.8.1-49 及び表 2.7.4.8.1- 56 に示す。重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象の叙述を付録 III に示す。

2.7.4.2.1.8　副作用

蓄積されたデータに基づき、ノボ ノルディスク社はすべての有害事象とノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係を評価した。この評価は、有害事象の発現頻度、薬理学的妥当性、時間的因果関係及び当該有害事象が一般集団でみられるか否か等、多数の要因を含む医学的判断に基づき実施した。この評価に基づいて、治療歴のある患者にノナコグ ベータ ペゴルを投与した場合に予測される副作用を表 2.7.4.2-13 に示す。

表 2.7.4.2-13　　治療歴のある患者における副作用

System organ class	**Preferred term**	**Number of patients with reaction/ Percentage of patients with reaction[a]/ Frequency grouping**
免疫系障害	過敏症	1 0.9% Uncommon
皮膚および皮下組織障害	そう痒症 [b]	3 2.6% Common
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 [c]	4 3.5% Common

a: Number of patients with reaction by total number of unique patients exposed in all clinical studies (115).
b: Pruritus includes pruritus and ear pruritus.
c: Injection site reactions include injection site pain, infusion site pain, injection site swelling, injection site erythema and injection site rash.

治療歴のない患者を対象とした進行中の試験において、ノナコグ ベータ ペゴルの投与後に FIX インヒビターの発生と時間的に関連したアナフィラキシー反応が発現した（この事象の詳細については 2.7.4.2.1.4 を参照のこと。）。

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

完了した試験において認められた死亡、重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象の叙述を Module 5 の治験総括報告書に示す。

進行中の試験において認められた死亡、重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象の叙述を付録 III に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 免疫原性

FIX インヒビター

全患者に対して FIX インヒビター検査を実施し、FIX インヒビターの発生が認められた場合はすべて有害事象として記録した（2.7.4.2.1.5.1 を参照）。

その他の抗体

すべての試験において中和作用を有さないノナコグ ベータ ペゴルに対する抗体の評価を実施し、3747 試験、3773 試験、3774 試験及び 3775 試験において抗 CHO HCP 抗体の評価を実施した。3639 試験においてアレルギー／アナフィラキシー反応又はインヒビターの発生が認められた場合のみ抗 CHO HCP 抗体検査を実施した。詳細については 2.7.4.2.1.5.1 を参照のこと。

2.7.4.3.2 血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固関連パラメータ及び尿検査

全般的に、ノナコグ ベータ ペゴルのいずれの試験においても、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固関連パラメータ及び尿検査の値で治験薬曝露に関連した臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.4.3.2.1 血液学的検査

すべての試験において血液学的検査による評価を実施した。

3639 試験において臨床検査値に関連した有害事象は報告されなかった〔3639 試験（M 5.3.3.2）EOT Table 14.3.1.2 を参照〕。

3747 試験においてヘモグロビン減少 1 件、白血球数増加 1 件、好酸球増加症 3 件及び貧血 1 件が報告された。白血球数増加については治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「可能性あり」と判定されたが、それ以外のすべての事象についてはノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 12.4.3 を参照〕。

3773 試験において術後において発現が予測されていた赤血球数（平均値）、ヘモグロビン（平均値）及びヘマトクリット（平均値）のわずかな減少が認められた。貧血 1 件が報告され、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された〔3773 試験（M 5.3.5.2）Section 12.4.3 を参照〕。

3774 試験の主要期間において好酸球増加症 1 件が報告され、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「可能性あり」と判定された〔3774 試験（M 5.3.5.2）Section 12.4.3 を参照〕。

3775 試験において好酸球増加症 1 件及び好中球減少症 1 件が報告された。好酸球増加症はノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」、好中球減少症は「可能性あり」と判定された〔3775 試験（M 5.3.5.2）Section 12.5.3 を参照〕。

2.7.4.3.2.2　血液生化学的検査

すべての試験において血液生化学的検査による評価を実施した。

3639 試験において臨床検査値に関連した有害事象は報告されなかった〔3639 試験（M 5.3.3.2）EOT Table 14.3.1.2 を参照〕。

3747 試験において C-反応性蛋白増加 4 件及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 件が報告された。すべての事象は、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 12.4.3 を参照〕。

3773 試験において血清フェリチン増加 1 件が報告されたが、検査結果は基準範囲内であった（検査結果：564 µg/L、基準範囲：43～1043 µg/L）〔3773 試験（M 5.3.5.2）Section 12.4.3 を参照〕。

3774 試験において血液生化学的検査パラメータに関連した有害事象は報告されなかった〔3774 試験（M 5.3.5.2）Section 12.4.3 を参照〕。

3775 試験において臨床検査値に関連した有害事象として 1 例に γ-グルタミルトランスフェラーゼ及びアミノトランスフェラーゼ（アラニン及びアスパラギン酸）増加が発現した。当該患者は、ベースラインの時の臨床検査において C 型肝炎抗体陽性であったことに注意が必要である。それ以外の 2 例で 2 件の臨床検査値に関連した有害事象（C-反応性蛋白増加及び血中テストステロン減少）が報告された。いずれの事象も治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された〔3775 試験（M 5.3.5.2）Section 12.5.3 を参照〕。

2.7.4.3.2.3　血液凝固関連パラメータ

3775 試験以外のすべての試験において血液凝固関連パラメータによる評価を実施した。予測されていた活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の短縮以外には、ノナコグ ベータ ペゴル曝露後の血液凝固関連パラメータに明らかな変化は認められなかった。

3639 試験において臨床検査値に関連した有害事象は報告されなかった〔3639 試験（M 5.3.3.2）EOT Table 14.3.1.2 を参照〕。

3747 試験において、2 例 4 件のプロトロンビンフラグメント 1+2（F1+2）の増加が認められたほか、プロトロンビンフラグメント 1+2（F1+2）の異常 1 件、血中フィブリノゲン増加 1 件及びプロトロンビン時間延長 1 件が報告された。すべての事象は、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 12.4.3 を参照〕。

3773 試験において血液凝固関連パラメータに関連した有害事象は報告されなかった〔3773 試験（M 5.3.5.2）Section 12.4.3 を参照〕。

3774 試験において国際標準比増加 1 件及びプロトロンビン時間延長 1 件が報告された。いずれの事象も治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された〔3774 試験（M 5.3.5.2）Section 12.4.3 を参照〕。

2.7.4.3.2.4　尿検査

3774 試験以外のすべての試験において尿検査を実施した。

いずれの試験においても、試験期間中に臨床的に問題となる変化は認められなかった。3639 試験（M 5.3.3.2）、EOT Listing 14.3.4.9 及び Appendix 16.2.8, Listing 16.2.8.4、3747 試験（M 5.3.5.2）Section 10.2.4、3773 試験（M 5.3.5.2）Section 10.2 ならびに 3775 試験（M 5.3.5.2）Section 10.2 を参照のこと。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

全体的に、バイタルサイン、身体所見又は心電図において安全性に関する懸念は確認されなかった。

2.7.4.4.1 バイタルサイン、身体所見及び心電図

2.7.4.4.1.1 バイタルサイン

すべての試験においてバイタルサインの変化を評価した。試験期間中にバイタルサインについて特筆すべき変化は認められなかった。

詳細については、3639 試験（M 5.3.3.2）Section 12.5.2、3747 試験（M 5.3.5.2）Section 12.6.1、3773 試験（M 5.3.5.2）Section 12.6.1、3774 試験（M 5.3.5.2）Section 12.6.1 及び 3775 試験（M 5.3.5.2）Section 12.7.1 を参照のこと。

2.7.4.4.1.2 身体所見

すべての試験において身体所見の評価を実施した。大多数の患者において、ベースライン時における身体所見の異常は、基礎疾患によるものであった。試験期間中、新たな異常所見又は既存の異常所見の悪化を評価した。いずれの試験においても身体所見に関連した臨床的に問題となる変化は認められず、異常所見を有する患者の割合に経時的な傾向は認められなかった。

詳細については、3639 試験（M 5.3.3.2）Section 12.5.1、3747 試験（M 5.3.5.2）Section 12.6.2、3773 試験（M 5.3.5.2）Section 12.6.2、3774 試験（M 5.3.5.2）Section 12.6.2 及び 3775 試験（M 5.3.5.2）Section 12.7.2 を参照のこと。

2.7.4.4.1.3 心電図

3639 試験、3747 試験及び 3773 試験において心電図の評価を実施した。

3639 試験において、1 例がベースライン時に心電図異常を示したが、この所見は治験責任医師により臨床的に問題なしと判定された。この異常はベースライン来院の前後においても認められた。別の患者は、1 回目の来院時に心電図異常を示したが、この所見は治験責任医師により臨床的に問題なしと判定され、その後は報告されなかった。心電図変化及び QTc 延長に関連した有害事象は本試験において報告されなかった〔3639 試験（M 5.3.3.2）Section 12.5.3 を参照〕。

3747 試験において、心電図検査はスクリーニング時にのみ実施した。臨床的に問題となる心電図異常 1 件が報告されたが、この事象により当該患者が試験から除外されることはなかった〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 10.2.3 を参照〕。

3773 試験において心電図検査はスクリーニング時及び手術当日に実施した。いずれの患者においても臨床的に問題となる心電図異常の所見は認められなかった〔3773 試験（M 5.3.5.2）Section 10.2 を参照〕。

2.7.4.4.2　　注射部位の観察

3639 試験及び 3747 試験において注射部位の観察を実施した。

3639 試験では、ノナコグ ベータ ペゴル投与前、投与直後ならびに投与後 1、4、12、24 及び 48 時間の時点で注射部位を観察した。注射部位における発赤、腫脹、疼痛及び最終的に生じる血腫について、それぞれの重症度を評価した（0=なし、1=軽度、2=中等度、及び 3=重度）。中等度又は重度の注射部位反応は報告されなかった〔3639 試験（M 5.3.3.2）Section 12.5.5 を参照〕。

3747 試験において、来院 2 の投与直前及び投与後 30 分において注射部位を観察した。疼痛（1 例）、発赤（1 例）、軽度の発赤（1 例：絆創膏に起因する可能性が高い）が投与後 30 分において認められた。また陳旧性血腫（1 例）及び発赤（1 例）が投与前後の両方で認められた〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 12.6.3 を参照〕。

注射部位反応に関連した有害事象については、2.7.4.2.1.5.5 を参照のこと。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

併合した安全性データを検討した結果、ノナコグ ベータ ペゴルの安全性プロファイルは小児及び成人で同程度であると考えられた。全例が男性血友病 B 患者であったことから、性別間の安全性の検討は実施できなかった。検討対象とした血友病 B 患者集団の大きさが限られていたため、ノナコグ ベータ ペゴルの安全性に及ぼす人種の影響について詳細な検討は実施できなかった。

2.7.4.5.1.1 2 歳未満の患者における安全性

3774 試験の組み入れ時に、3 例が 2 歳未満であった。この 3 例のノナコグ ベータ ペゴルの曝露日数の平均は 60 日（範囲：53～68 日）であった（付録 I、表 2.7.4.8.1-24 及び表 2.7.4.8.1- 78）。

これら 3 例で報告された 55 件すべての有害事象の要約及び一覧を付録 I、表 2.7.4.8.1-53 及び表 2.7.4.8.1- 72 に示す。重篤な又は重度の有害事象は認められなかった。患者 ID [redacted] における 2 件の事象（腹痛及び下痢）は、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「可能性あり」と判定され（表 2.7.4.2-4）、残りの 53 件は「なし」と判定された。

進行中の 3895 試験において、治療歴のない患者 1 例（[redacted] ヵ月齢、患者 ID [redacted]）にアナフィラキシー反応が発現し、FIX インヒビターが発生した。この事象の詳細は 2.7.4.2.1.4 を参照のこと。

3895 試験において、治療歴のない患者 1 例（[redacted] ヵ月齢、患者 ID [redacted]）にノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された 2 件（中耳炎及び細菌感染）の重篤な有害事象が発現した。この事象の詳細は 2.7.4.2.1.4 を参照のこと。

2.7.4.5.1.2 50 歳超の患者における安全性

3747 試験及び 3773 試験では、70 歳以下の患者が参加可能であり、その後 3775 試験にも継続して参加可能であった。1 例が 3747 試験の組み入れ時に 65 歳であり、3775 試験への継続参加時には 66 歳であった。この患者において、安全性の懸念は確認されなかった。その他の患者はすべて 65 歳未満であった。全般的に、ノナコグ ベータ ペゴルの安全性に関し、年齢の上昇に伴う特定の懸念は予測されなかった。

成人患者の高齢者サブグループにおけるノナコグ ベータ ペゴルの安全性を検討するため、年齢下限を 50 歳としたデータを示す。

11 例が組み入れ時に 50 歳を超えていた。曝露日数の平均は 84.8 日（範囲：8～120 日）であった（付録 I、表 2.7.4.8.1-23 及び表 2.7.4.8.1- 77）。

11 例で報告された 89 件すべての有害事象の要約及び一覧を付録 I、表 2.7.4.8.1-52 及び表 2.7.4.8.1- 71 に示す。1 件の事象（3747 試験の患者 ID 505003 の皮膚潰瘍）は重篤であった（表 2.7.4.2-5）が、残り

の 88 件は非重篤であった。また、89 件中 9 件は、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された（表 2.7.4.2-4）。

2.7.4.5.1.3　　日本人患者における安全性

計 11 例の日本人患者におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露日数の平均は、80.1 日（範囲：7～127 日）であった（付録 I、表 2.7.4.8.1-22 及び表 2.7.4.8.1- 79）。

日本人患者 11 例中 10 例で計 96 件の有害事象が報告された（付録 I、表 2.7.4.8.1-50 及び表 2.7.4.8.1-69）。1 件（3775 試験における患者 ID 804002 の胃腸炎）は重篤と判定された（表 2.7.4.2-5 ならびに付録 I、表 2.7.4.8.1-51 及び表 2.7.4.8.1- 69 及び 70）。2 件の事象（患者 ID804003 の動悸及び患者 ID 805002 の疲労）は、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「可能性あり」と判定された（表 2.7.4.2-4）が、残りの 94 件は「なし」と判定された。

日本人患者と全患者で安全性プロファイルが異なるとは示唆されなかった。

2.7.4.5.2　　外因性要因

解析対象とした血友病 B 患者集団の大きさが限られていたこと、またいずれの試験も同時対照群を置かなかったことから、HIV の感染の有無、C 型肝炎の感染の有無、併用薬及び薬物相互作用など、異なる外因性要因を有する集団における有害事象の発現頻度について意味のある比較及び検討を行うことはできなかった。

2.7.4.5.3　　薬物相互作用

薬物相互作用を検討する試験は実施されておらず、またノナコグ ベータ ペゴルと他の薬剤との相互作用は報告されていない。

2.7.4.5.4　　妊婦及び授乳時の使用

動物におけるノナコグ ベータ ペゴルの生殖発生毒性試験は実施していない。女性における血友病 B 発症は稀であることから、妊娠中の FIX 製剤使用経験に関するデータは得られていない。ヒト乳汁中にノナコグ ベータ ペゴルが移行するか否かは不明である。また女性における血友病 B 発症が稀であることから、授乳中の FIX 製剤使用経験に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.5　　過量投与

臨床開発プログラムの期間中に、最高用量 169 IU/kg の過量投与が報告されている（表 2.7.4.2-7）。過量投与に関連した症状は報告されておらず、安全性の懸念はないと考える。

2.7.4.5.6　　薬物乱用

特別な臨床試験は実施されていないが、ノナコグ ベータ ペゴルが薬物乱用される可能性は考えられない。また、乱用した症例は報告されていない。

2.7.4.5.7　　離脱症状及び反跳現象

現在得られている情報はない。

2.7.4.5.8　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に関する検討は実施されていないが、ノナコグ ベータ ペゴルが自動車運転又は機械操作の能力を弱めたり精神機能を低下させたりする可能性は示唆されていない。

2.7.4.6 市販後データ

該当なし

参考文献

1 CHMP Safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population. EMA/CHMP/SWP/647258/2012. 16 November 2012.

2 High KA. Factor IX: molecular structure, epitopes, and mutations associated with inhibitor formation. Adv Exp Med Biol 1995; 386:79-86.

3 Warrier I. Management of haemophilia B patients with inhibitors and anaphylaxis. Haemophilia 1998; 4(4):574-576.

4 Warrier I, Lusher JM. Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. Blood Coagul Fibrinolysis 1998; 9 Suppl 1:S125-S128.

5 Warrier I. Inhibitors in hemophilia B. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, editors. Textbook of Hemophilia. Blackwell Publishing, 2005: 97-100.

6 Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). Haemophilia 2009; 15(5):1027-1031.

7 Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den BM, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. Thromb Haemost 1995; 73(2):247-251.

8 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.

9 Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. Haemophilia 2011; 17(3):494-499.

10 Makris M, Fischer K and Gilman E.A. European Haemophilia Safety Surveillance System EUHASS, Annual Report 3. 13-Jun-2012.

11 Verhoef JJ, Carpenter JF, Anchordoquy TJ, Schellekens H. Potential induction of anti-PEG antibodies and complement activation toward PEGylated therapeutics. Drug Discov Today 2014; 19(12):1945-1952.

12 Guilleminault L, Rigal E, Carré C, Hoarau C. Positive skin test to pegylated drug in a patient with anaphylaxis to polyethylene glycol. Revue Française d'Allergologie 2012; 52(1):45-47.

13 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.

14 Lee M, Morfini M, Schulman S, Ingerslev J. Scientific and Standardization Committee Communication. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. 21 Mar 2001. ISTH website.

15 Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. Ann Emerg Med 2006; 47(4):373-380.

16 DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. Br J Haematol 2007; 138(3):305-315.

17 Verghese P, Darrow S, Kurth MH, Reed RC, Kim Y, Kearney S. Successful management of factor IX inhibitor-associated nephrotic syndrome in a hemophilia B patient. Pediatr Nephrol 2013; 28(5):823-826.

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.4.8 臨床的安全性

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

2.7.4.8.1- 1 試験別及び治療群別のノナコグ ベータ ペゴル累積曝露量 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....7
2.7.4.8.1- 2 試験別及び年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル累積曝露量 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....8
2.7.4.8.1- 3 試験別及び人種別のノナコグ ベータ ペゴル累積曝露量 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....9
2.7.4.8.1- 4 試験別及び治療法別のノナコグ ベータ ペゴル累積曝露量 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....10
2.7.4.8.1- 5 期間別及び年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....11
2.7.4.8.1- 6 期間別及び人種別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....11
2.7.4.8.1- 7 期間別及び治療法別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....12
2.7.4.8.1- 8 期間別及び年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露日数 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....12
2.7.4.8.1- 9 期間別及び人種別のノナコグ ベータ ペゴル曝露日数 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....13
2.7.4.8.1- 10 期間別及び治療法別のノナコグ ベータ ペゴル曝露日数 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....13
2.7.4.8.1- 11 期間別及び年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....14
2.7.4.8.1- 12 期間別及び人種別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....14
2.7.4.8.1- 13 期間別及び治療法別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....15
2.7.4.8.1- 14 期間別及び年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露日数 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....15
2.7.4.8.1- 15 期間別及び人種別のノナコグ ベータ ペゴル曝露日数 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....16
2.7.4.8.1- 16 期間別及び治療法別のノナコグ ベータ ペゴル曝露日数 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....16

2.7.4.8.1- 17 年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露期間 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....17
2.7.4.8.1- 18 年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露期間 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....18
2.7.4.8.1- 19 同用量の治療を続けた患者における年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露期間 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....19
2.7.4.8.1- 20 治験薬製剤及び市販用製剤別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露 - 安全性解析対象集団（3774 試験）.....20
2.7.4.8.1- 21 ノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の詳細 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....21
2.7.4.8.1- 22 日本人患者におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の詳細 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....22
2.7.4.8.1- 23 50 歳超の患者におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の詳細 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3775 試験）.....23
2.7.4.8.1- 24 2 歳未満の患者におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の詳細 - 安全性解析対象集団（3774 試験）.....23
2.7.4.8.1- 25 大手術におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の詳細 - 安全性解析対象集団（3773 試験及び 3775 試験）.....24
2.7.4.8.1- 26 人種別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の詳細 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3775 試験）.....25
2.7.4.8.1- 27 有害事象の概要 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....26
2.7.4.8.1- 28 最も高頻度で認められた（患者の 5%超）有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....27
2.7.4.8.1- 29 最も高頻度で認められた（患者の 10%超）有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....29
2.7.4.8.1- 30 有害事象として記録された「効果不十分」の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....30
2.7.4.8.1- 31 アレルギー性過敏反応の広域検索の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....31
2.7.4.8.1- 32 アレルギー性過敏反応の狭域検索の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....33
2.7.4.8.1- 33 血栓塞栓性事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....35

2.7.4.8.1- 34 稀な有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....36
2.7.4.8.1- 35 投薬過誤の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....38
2.7.4.8.1- 36 薬剤に関連する肝障害の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....39
2.7.4.8.1- 37 治療法別の有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）.....41
2.7.4.8.1- 38 治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象の治療法別の要約 - 安全性解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）.....49
2.7.4.8.1- 39 年齢グループ別の有害事象の概要 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....51
2.7.4.8.1- 40 年齢グループ別の有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....52
2.7.4.8.1- 41 治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象の年齢グループ別の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....61
2.7.4.8.1- 42 年齢グループ別の重篤な有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....63
2.7.4.8.1- 43 年齢グループ別の軽度の有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....65
2.7.4.8.1- 44 年齢グループ別の中等度の有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....73
2.7.4.8.1- 45 年齢グループ別の重度の有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....77
2.7.4.8.1- 46 人種別の有害事象の概要 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....79
2.7.4.8.1- 47 人種別の有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....80
2.7.4.8.1- 48 治験用製剤及び市販用製剤別の有害事象の概要 - 安全性解析対象集団（3774 試験）.....90
2.7.4.8.1- 49 治験用製剤及び市販用製剤別の有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3774 試験）.....91
2.7.4.8.1- 50 日本人患者における有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....95

2.7.4.8.1- 51 日本人患者における重篤な有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....98
2.7.4.8.1- 52 50 歳超の患者における有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3775 試験）.....99
2.7.4.8.1- 53 2 歳未満の患者における有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3774 試験）.....103
2.7.4.8.1- 54 年齢グループ別の HIV 及び C 型肝炎の感染状況 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....105
2.7.4.8.1- 55 100 IU/kg 超を投与した患者の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....106
2.7.4.8.1- 56 治験用製剤及び市販用製剤別の有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3774 試験）.....107
2.7.4.8.1- 57 治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....130
2.7.4.8.1- 58 重篤な有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....136
2.7.4.8.1- 59 特に注目すべき医学的事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....139
2.7.4.8.1- 60 試験の中止に至った有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....142
2.7.4.8.1- 61 投薬過誤の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....143
2.7.4.8.1- 62 薬剤に関連する肝障害（肝炎の感染有無を含む）の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....146
2.7.4.8.1- 63 有害事象として記録された「効果不十分」の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....148
2.7.4.8.1- 64 アレルギー性過敏反応の広域検索及び狭域検索の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....149
2.7.4.8.1- 65 注射部位反応の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....158
2.7.4.8.1- 66 血栓塞栓性事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....159
2.7.4.8.1- 67 稀な有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）.....160

2.7.4.8.1- 68 有害事象として記録された抗体検査結果の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験） 162
2.7.4.8.1- 69 日本人患者における有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験） 163
2.7.4.8.1- 70 日本人患者における重篤な有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験） 175
2.7.4.8.1- 71 50 歳超の患者における有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3775 試験） 176
2.7.4.8.1- 72 2 歳未満の患者における有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3774 試験） 188
2.7.4.8.1- 73 大手術に関連する有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3773 試験及び 3775 試験） 195
2.7.4.8.1- 74 死亡に至った有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験） 198
2.7.4.8.1- 75 基本語が変更された有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団 199
2.7.4.8.1- 76 大手術及び小手術の一覧 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験） 201
2.7.4.8.1- 77 50 歳超の患者におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の一覧 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3775 試験） 205
2.7.4.8.1- 78 2 歳未満の患者におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の一覧 - 安全性解析対象集団（3774 試験） 207
2.7.4.8.1- 79 日本人患者におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の一覧 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験） 208

2.7.4.8.1- 1　試験別及び治療群別のノナコグ ベータ ペゴル累積曝露量 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Trial Treatment	Number of patients	Person time (years)	Person time (ED)
NN7999_3639			
Nonacog beta pegol 25 IU/kg	6	0.54	6
Nonacog beta pegol 50 IU/kg	5	0.41	5
Nonacog beta pegol 100 IU/kg	5	0.46	5
Total	16	1.40	16
NN7999_3747			
Prophylaxis 10 IU/kg	30	28.90	1673
Prophylaxis 40 IU/kg	29	27.82	1525
On-demand	15	7.69	204
Total	74	64.42	3402
NN7999_3773			
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	13	1.27	90
Total	13	1.27	90
NN7999_3775			
Prophylaxis 10 IU/kg	21	19.09	995
Prophylaxis 40 IU/kg	52	48.42	2616
Prophylaxis 80 IU/kg	2	0.48	12
On-demand	5	5.65	82
Total	71	73.64	3705
NN7999_3774			
Prophylaxis 40 IU/kg	25	29.16	1588
Total	25	29.16	1588
All Trials			
Prophylaxis 10 IU/kg	36	47.99	2668
Prophylaxis 40 IU/kg	79	105.41	5729
Prophylaxis 80 IU/kg	2	0.48	12
On-demand	16	13.34	286
Nonacog beta pegol 40 IU/kg	13	1.27	90
Nonacog beta pegol 25 IU/kg	6	0.54	6
Nonacog beta pegol 50 IU/kg	5	0.41	5
Nonacog beta pegol 100 IU/kg	5	0.46	5
Total	115	169.89	8801

ED: exposure days
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp.sas/safety_sum/14310010_exp_trtps.txt

2.7.4.8.1- 2 試験別及び年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル累積曝露量 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Trial Agegroup	Number of patients	Person time (years)	Person time (ED)
NN7999_3639			
18-70 years	16	1.40	16
Total	16	1.40	16
NN7999_3747			
13-17 years	18	17.25	928
18-70 years	56	47.17	2474
Total	74	64.42	3402
NN7999_3773			
13-17 years	1	0.13	8
18-70 years	12	1.14	82
Total	13	1.27	90
NN7999_3775			
13-17 years	18	18.37	978
18-70 years	53	55.28	2727
Total	71	73.64	3705
NN7999_3774			
0-6 years	12	12.64	682
7-12 years	13	16.53	906
Total	25	29.16	1588
All Trials			
0-6 years	12	12.64	682
7-12 years	13	16.53	906
13-17 years	18	35.74	1914
18-70 years	72	104.99	5299
Total	115	169.89	8801

ED: exposure days
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp.sas/safety_sum/14310012_exp_agegr1s.txt

2.7.4.8.1- 3　試験別及び人種別のノナコグ ベータ ペゴル累積曝露量 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Trial Race	Number of patients	Person time (years)	Person time (ED)
NN7999_3639			
White	13	1.14	13
Asian	3	0.26	3
Total	16	1.40	16
NN7999_3747			
White	48	42.32	2199
Black	5	3.88	208
Asian	16	13.66	741
Other	5	4.56	254
Total	74	64.42	3402
NN7999_3773			
White	8	0.84	56
Black	2	0.19	13
Asian	3	0.24	21
Total	13	1.27	90
NN7999_3775			
White	46	47.41	2435
Black	5	4.24	224
Asian	15	16.59	800
Other	5	5.39	246
Total	71	73.64	3705
NN7999_3774			
White	13	13.19	723
Black	1	1.48	82
Asian	8	10.58	572
Other	3	3.92	211
Total	25	29.16	1588
All Trials			
White	75	104.90	5426
Black	7	9.79	527
Asian	25	41.33	2137
Other	8	13.87	711
Total	115	169.89	8801

ED: exposure days
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp.sas/safety_sum/14310014_exp_racgr1s.txt

2.7.4.8.1- 4　　試験別及び治療法別のノナコグ ベータ ペゴル累積曝露量 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Trial Treatment	Number of patients	Person time (years)	Person time (ED)
NN7999_3639			
Phase 1 Single dose	16	1.40	16
Total	16	1.40	16
NN7999_3747			
Prophylaxis Multiple dose	59	56.73	3198
On-demand	15	7.69	204
Total	74	64.42	3402
NN7999_3773			
Major surgery	13	1.27	90
Total	13	1.27	90
NN7999_3775			
Prophylaxis Multiple dose	67	67.93	3617
On-demand	5	5.65	82
Major surgery	2	0.06	6
Total	71	73.64	3705
NN7999_3774			
Prophylaxis Multiple dose	25	29.16	1588
Total	25	29.16	1588
All Trials			
Phase 1 Single dose	16	1.40	16
Prophylaxis Multiple dose	98	153.82	8403
On-demand	16	13.34	286
Major surgery	15	1.33	96
Total	115	169.89	8801

ED: exposure days
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp.sas/safety_sum/14310016_exp_typ_trtgr1s.txt

2.7.4.8.1- 5 期間別及び年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years N	7-12 years N	13-17 years N	18-70 years N	Total N
Exposure					
0 - <3 months	1	-	-	3	4
3 - <6 months	-	-	-	3	3
6 - <9 months	-	-	-	2	2
9 - <12 months	3	3	1	1	8
12 - <15 months	7	3	-	4	14
15 - <18 months	1	7	-	2	10
18 - <21 months	-	-	1	4	5
21 - <24 months	-	-	3	21	24
24 - <27 months	-	-	11	19	30
27 - <30 months	-	-	1	2	3
30 - <33 months	-	-	1	-	1

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp_dur.sas/safety_sum/14310020_exp_dur_agegr1s.txt

2.7.4.8.1- 6 期間別及び人種別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	White N	Black N	Asian N	Other N	Total N
Exposure					
0 - <3 months	3	-	1	-	4
3 - <6 months	2	1	-	-	3
6 - <9 months	-	1	1	-	2
9 - <12 months	6	-	1	1	8
12 - <15 months	10	-	4	-	14
15 - <18 months	2	1	5	2	10
18 - <21 months	2	3	-	-	5
21 - <24 months	17	-	5	2	24
24 - <27 months	20	1	6	3	30
27 - <30 months	1	-	2	-	3
30 - <33 months	1	-	-	-	1

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp_dur.sas/safety_sum/14310022_exp_dur_racgr1s.txt

2.7.4.8.1- 7 期間別及び治療法別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Prophylaxis Multiple dose N	On-demand N	Major surgery N	Total N
Exposure				
0 - <3 months	3	2	2	4
3 - <6 months	3	-	-	3
6 - <9 months	1	8	-	2
9 - <12 months	10	1	-	8
12 - <15 months	15	2	-	14
15 - <18 months	10	-	-	10
18 - <21 months	7	-	-	5
21 - <24 months	21	3	-	24
24 - <27 months	26	-	-	30
27 - <30 months	1	-	-	3
30 - <33 months	1	-	-	1

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
The Total column reflects the number of patients whose total exposure time falls within each duration interval. As many patients are included in multiple treatment types, the numbers in each row do not necessarily add up.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp_dur.sas/safety_sum/14310024_exp_dur_typ_trtgr1s.tx

2.7.4.8.1- 8 期間別及び年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露日数 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years N	7-12 years N	13-17 years N	18-70 years N	Total N
Exposure					
1 - 24 EDs	1	-	-	6	7
25 - 49 EDs	-	-	1	6	7
50 - 74 EDs	10	6	-	7	23
75 - 99 EDs	1	7	3	9	20
100 - 124 EDs	-	-	12	30	42
125 - 149 EDs	-	-	1	3	4
150 - 174 EDs	-	-	1	-	1

EDs: exposure days
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp_days.sas/safety_sum/14310025_exp_days_agegr1s.txt

2.7.4.8.1- 9 期間別及び人種別のノナコグ ベータ ペゴル曝露日数 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	White N	Black N	Asian N	Other N	Total N
Exposure					
1 - 24 EDs	3	1	3	-	7
25 - 49 EDs	5	1	-	1	7
50 - 74 EDs	16	-	6	1	23
75 - 99 EDs	9	4	5	2	20
100 - 124 EDs	28	1	9	4	42
125 - 149 EDs	2	-	2	-	4
150 - 174 EDs	1	-	-	-	1

EDs: exposure days
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp_days.sas/safety_sum/14310027_exp_days_racgr1s.txt

2.7.4.8.1- 10 期間別及び治療法別のノナコグ ベータ ペゴル曝露日数 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Prophylaxis Multiple dose N	On-demand N	Major surgery N	Total N
Exposure				
1 - 24 EDs	5	11	2	7
25 - 49 EDs	4	5	-	7
50 - 74 EDs	23	-	-	23
75 - 99 EDs	20	-	-	20
100 - 124 EDs	42	-	-	42
125 - 149 EDs	3	-	-	4
150 - 174 EDs	1	-	-	1

EDs: exposure days
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
The Total column reflects the number of patients whose total exposure time falls within each duration interval. As many patients are included in multiple treatment types, the numbers in each row do not necessarily add up.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp_days.sas/safety_sum/14310029_exp_days_typ_trtgr1s.

2.7.4.8.1- 11 期間別及び年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years N	7-12 years N	13-17 years N	18-70 years N	Total N
Exposure					
0 - <3 months	1	-	-	14	15
3 - <6 months	-	-	-	1	1
6 - <9 months	-	-	-	4	4
9 - <12 months	3	3	1	1	8
12 - <15 months	7	3	-	3	13
15 - <18 months	1	7	-	3	11
18 - <21 months	-	-	1	3	4
21 - <24 months	-	-	3	16	19
24 - <27 months	-	-	11	25	36
27 - <30 months	-	-	1	2	3
30 - <33 months	-	-	1	-	1

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp_dur.sas/safety_sum/14310030_exp_dur_agegr1s_s.txt

2.7.4.8.1- 12 期間別及び人種別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	White N	Black N	Asian N	Other N	Total N
Exposure					
0 - <3 months	14	-	1	-	15
3 - <6 months	1	-	-	-	1
6 - <9 months	1	2	1	-	4
9 - <12 months	6	-	1	1	8
12 - <15 months	9	-	4	-	13
15 - <18 months	3	1	5	2	11
18 - <21 months	2	2	-	-	4
21 - <24 months	14	1	2	2	19
24 - <27 months	23	1	9	3	36
27 - <30 months	1	-	2	-	3
30 - <33 months	1	-	-	-	1

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp_dur.sas/safety_sum/14310032_exp_dur_racgr1s_s.txt

2.7.4.8.1- 13 期間別及び治療法別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Phase 1 Single dose N	Prophylaxis Multiple dose N	On-demand N	Major surgery N	Total N
Exposure					
0 - <3 months	16	3	2	15	15
3 - <6 months	-	3	-	-	1
6 - <9 months	-	1	8	-	4
9 - <12 months	-	10	1	-	8
12 - <15 months	-	15	2	-	13
15 - <18 months	-	10	-	-	11
18 - <21 months	-	7	-	-	4
21 - <24 months	-	21	3	-	19
24 - <27 months	-	26	-	-	36
27 - <30 months	-	1	-	-	3
30 - <33 months	-	1	-	-	1

For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
The Total column reflects the number of patients whose total exposure time falls within each duration interval. As many patients are included in multiple treatment types, the numbers in each row do not necessarily add up.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp_dur.sas/safety_sum/14310034_exp_dur_typ_trtgr1s_s.

2.7.4.8.1- 14 期間別及び年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露日数 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years N	7-12 years N	13-17 years N	18-70 years N	Total N
Exposure					
1 - 24 EDs	1	-	-	17	18
25 - 49 EDs	-	-	1	6	7
50 - 74 EDs	10	6	-	7	23
75 - 99 EDs	1	7	2	9	19
100 - 124 EDs	-	-	13	28	41
125 - 149 EDs	-	-	1	5	6
150 - 174 EDs	-	-	1	-	1

EDs: exposure days
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp_days.sas/safety_sum/14310035_exp_days_agegr1s_s.tx

2.7.4.8.1- 15 期間別及び人種別のノナコグ ベータ ペゴル曝露日数 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

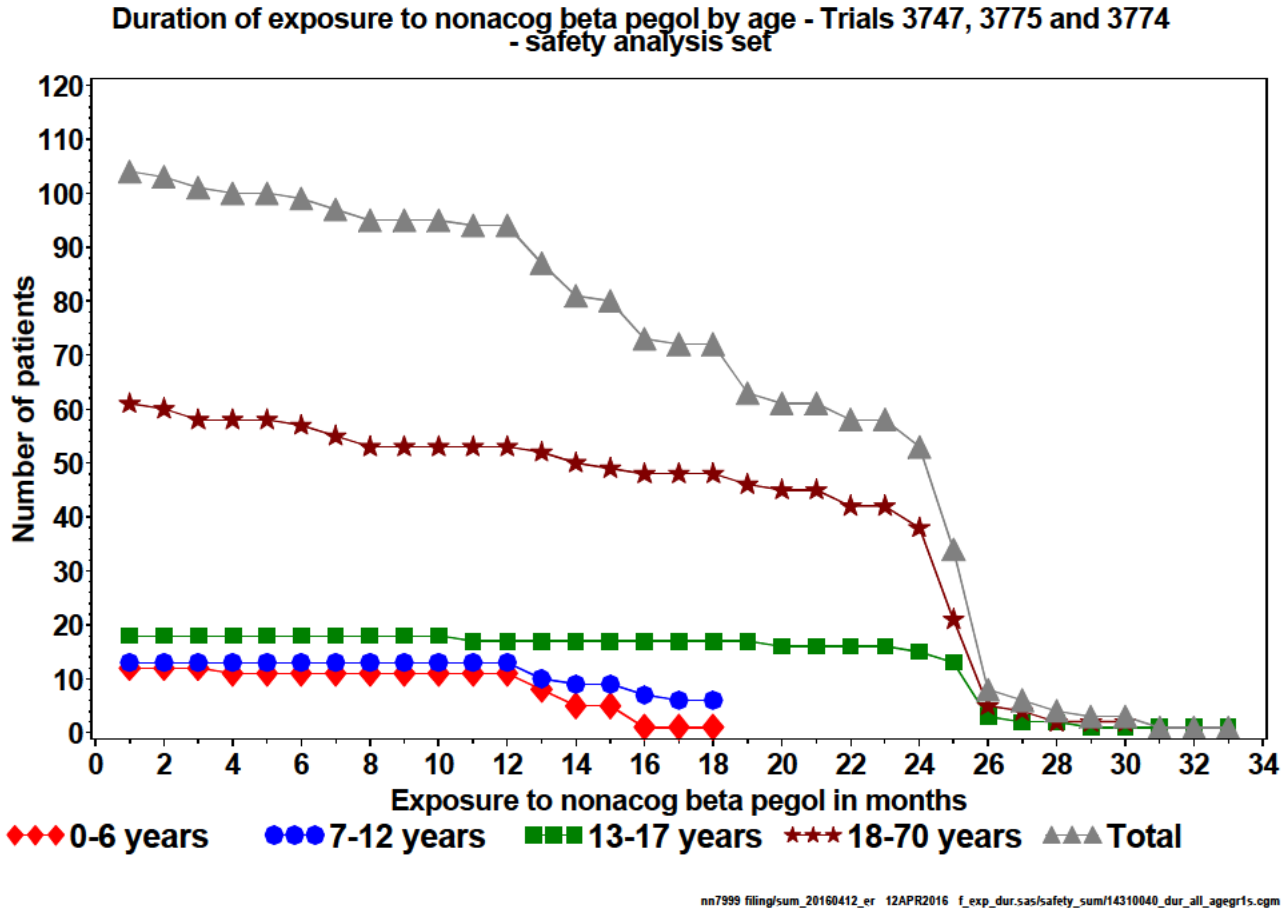
	White N	Black N	Asian N	Other N	Total N
Exposure					
1 - 24 EDs	14	1	3	-	18
25 - 49 EDs	5	1	-	1	7
50 - 74 EDs	16	-	6	1	23
75 - 99 EDs	8	4	5	2	19
100 - 124 EDs	28	1	8	4	41
125 - 149 EDs	3	-	3	-	6
150 - 174 EDs	1	-	-	-	1

EDs: exposure days
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp_days.sas/safety_sum/14310037_exp_days_racgr1s_s.tx

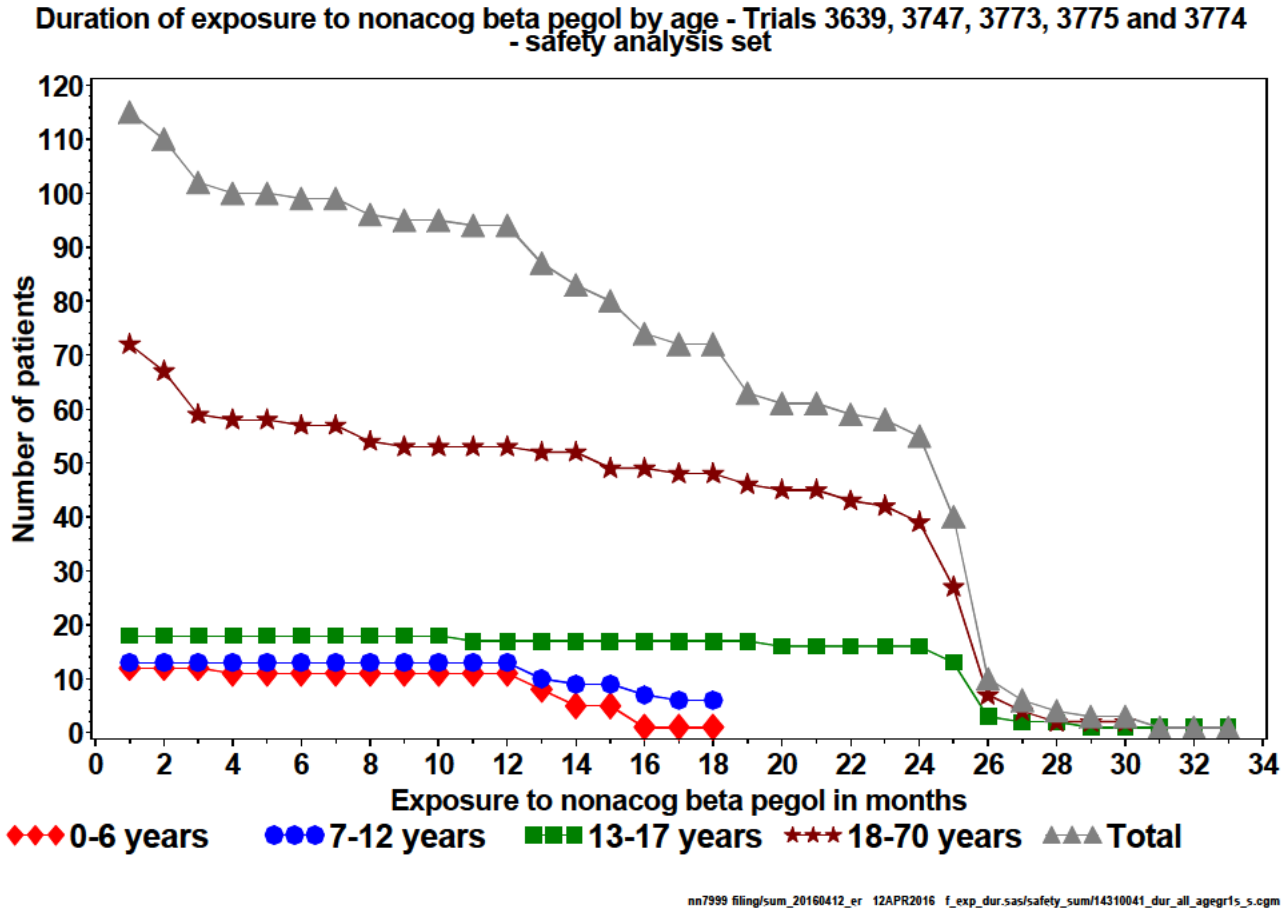
2.7.4.8.1- 16 期間別及び治療法別のノナコグ ベータ ペゴル曝露日数 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Phase 1 Single dose N	Prophylaxis Multiple dose N	On-demand N	Major surgery N	Total N
Exposure					
1 - 24 EDs	16	5	11	15	18
25 - 49 EDs	-	4	5	-	7
50 - 74 EDs	-	23	-	-	23
75 - 99 EDs	-	20	-	-	19
100 - 124 EDs	-	42	-	-	41
125 - 149 EDs	-	3	-	-	6
150 - 174 EDs	-	1	-	-	1

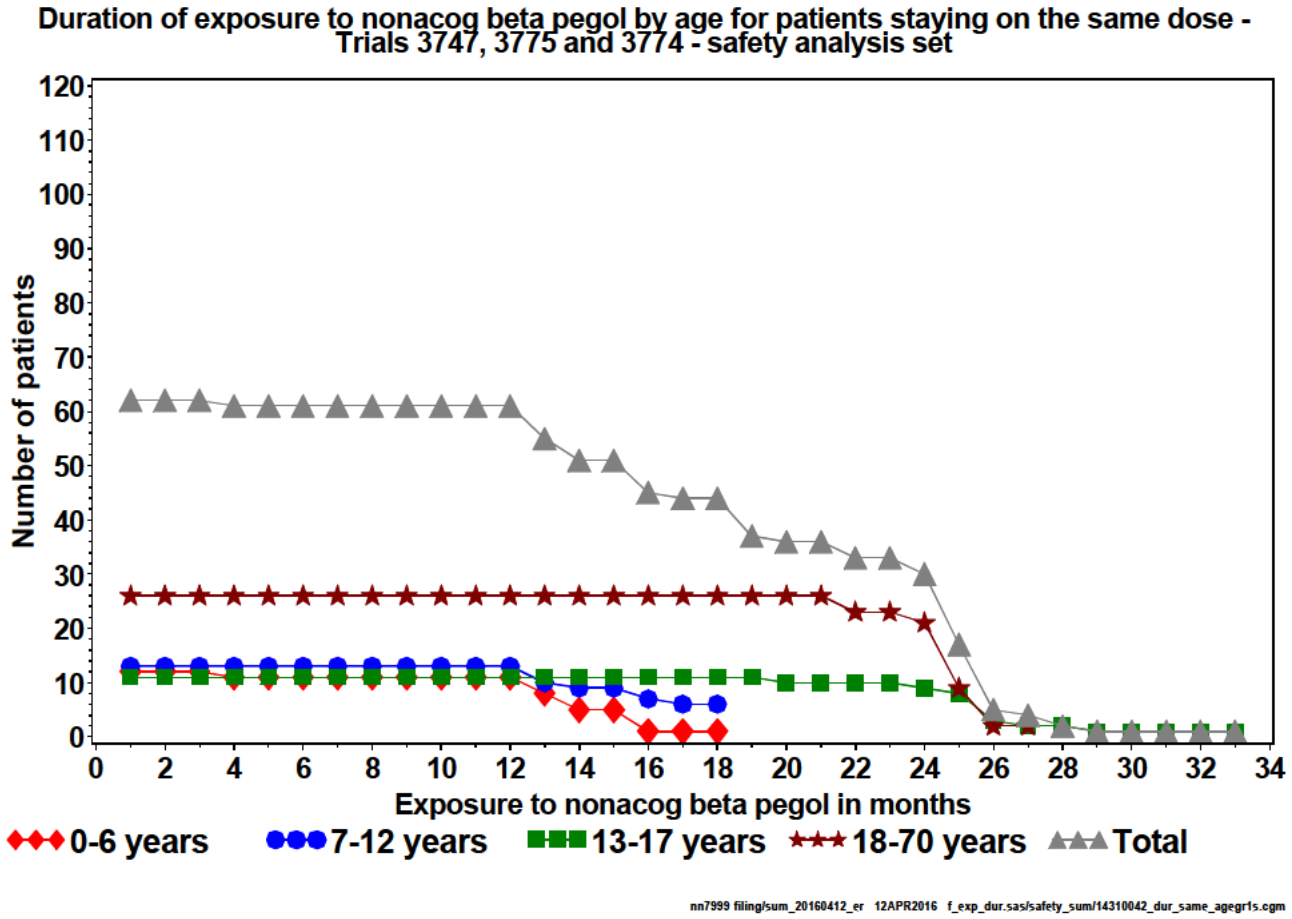
EDs: exposure days
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
The Total column reflects the number of patients whose total exposure time falls within each duration interval. As many patients are included in multiple treatment types, the numbers in each row do not necessarily add up.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp_days.sas/safety_sum/14310039_exp_days_typ_trtgr1s_



2.7.4.8.1- 17　年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露期間 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）



2.7.4.8.1- 18　年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露期間 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）



2.7.4.8.1- 19　同用量の治療を続けた患者における年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露期間 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3775 試験及び 3774 試験）

2.7.4.8.1- 20　治験薬製剤及び市販用製剤別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露 - 安全性解析対象集団（3774 試験）

	Trial product			Commercial product			Total		
Age group	Number of patients	Person time (years)	Person time (ED)	Number of patients	Person time (years)	Person time (ED)	Number of patients	Person time (years)	Person time (ED)
0-6 years	11	4.06	203	11	12.62	673	11	16.68	876
7-12 years	11	8.38	428	11	9.59	520	11	17.96	948
Total	22	12.44	631	22	22.20	1193	22	34.64	1824

ED: exposure days
Exposure time is based on the scheduled visit where each batch was first dispensed.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.

2.7.4.8.1- 21　ノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の詳細 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Age group	Study Identifier for output	Number of patients	Years of exposure: Sum	Years of exposure: Mean (SD)	Years of exposure: min ; max	Exposure days (ED): Sum	Exposure days (ED): Mean (SD)	Exposure days (ED): min ; max
0-6 years	Trial 3774	12	12.64	1.05 (0.31)	0.21 ; 1.47	682	56.83 (16.83)	10 ; 77
	Total	12	12.64	1.05 (0.31)	0.21 ; 1.47	682	56.83 (16.83)	10 ; 77
7-12 years	Trial 3774	13	16.53	1.27 (0.21)	0.97 ; 1.48	906	69.69 (11.46)	53 ; 83
	Total	13	16.53	1.27 (0.21)	0.97 ; 1.48	906	69.69 (11.46)	53 ; 83
13-17 years	Trial 3747	18	17.25	0.96 (0.16)	0.52 ; 1.10	928	51.56 (13.91)	7 ; 68
	Trial 3773	1	0.13	0.13 (-)	0.13 ; 0.13	8	8.00 (-)	8 ; 8
	Trial 3775	18	18.37	1.02 (0.32)	0.22 ; 1.69	978	54.33 (16.16)	19 ; 91
	Total	18	35.74	1.99 (0.37)	0.79 ; 2.72	1914	106.33 (21.08)	45 ; 152
18-70 years	Trial 3639	16	1.40	0.09 (0.01)	0.08 ; 0.12	16	1.00 (0.00)	1 ; 1
	Trial 3747	56	47.17	0.84 (0.28)	0.08 ; 1.13	2474	44.18 (20.93)	2 ; 75
	Trial 3773	12	1.14	0.10 (0.03)	0.05 ; 0.18	82	6.83 (2.82)	3 ; 12
	Trial 3775	53	55.28	1.04 (0.28)	0.40 ; 1.92	2727	51.45 (18.01)	16 ; 100
	Total	72	105.0	1.46 (0.80)	0.08 ; 2.44	5299	73.60 (45.89)	1 ; 136
Total	Trial 3639	16	1.40	0.09 (0.01)	0.08 ; 0.12	16	1.00 (0.00)	1 ; 1
	Trial 3747	74	64.42	0.87 (0.26)	0.08 ; 1.13	3402	45.97 (19.63)	2 ; 75
	Trial 3773	13	1.27	0.10 (0.03)	0.05 ; 0.18	90	6.92 (2.72)	3 ; 12
	Trial 3775	71	73.64	1.04 (0.29)	0.22 ; 1.92	3705	52.18 (17.49)	16 ; 100
	Trial 3774	25	29.16	1.17 (0.28)	0.21 ; 1.48	1588	63.52 (15.44)	10 ; 83
	Total	115	169.9	1.48 (0.71)	0.08 ; 2.72	8801	76.53 (40.13)	1 ; 152

ED: exposure days, SD: standard deviation
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.4.8.1- 22　日本人患者におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の詳細 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Age group	Study Identifier for output	Number of patients	Years of exposure: Sum	Years of exposure: Mean (SD)	Years of exposure: min ; max	Exposure days (ED): Sum	Exposure days (ED): Mean (SD)	Exposure days (ED): min ; max
0-6 years	Trial 3774	1	1.25	1.25 (-)	1.25 ; 1.25	69	69.00 (-)	69 ; 69
	Total	1	1.25	1.25 (-)	1.25 ; 1.25	69	69.00 (-)	69 ; 69
7-12 years	Trial 3774	2	2.95	1.47 (0.01)	1.46 ; 1.48	158	79.00 (0.00)	79 ; 79
	Total	2	2.95	1.47 (0.01)	1.46 ; 1.48	158	79.00 (0.00)	79 ; 79
18-70 years	Trial 3639	3	0.26	0.09 (0.01)	0.08 ; 0.10	3	1.00 (0.00)	1 ; 1
	Trial 3747	8	6.00	0.75 (0.34)	0.08 ; 1.00	311	38.88 (23.64)	7 ; 66
	Trial 3775	6	7.08	1.18 (0.37)	1.00 ; 1.92	340	56.67 (26.74)	16 ; 100
	Total	8	13.34	1.67 (0.83)	0.16 ; 2.44	654	81.75 (48.56)	7 ; 127
Total	Trial 3639	3	0.26	0.09 (0.01)	0.08 ; 0.10	3	1.00 (0.00)	1 ; 1
	Trial 3747	8	6.00	0.75 (0.34)	0.08 ; 1.00	311	38.88 (23.64)	7 ; 66
	Trial 3775	6	7.08	1.18 (0.37)	1.00 ; 1.92	340	56.67 (26.74)	16 ; 100
	Trial 3774	3	4.19	1.40 (0.13)	1.25 ; 1.48	227	75.67 (5.77)	69 ; 79
	Total	11	17.54	1.59 (0.71)	0.16 ; 2.44	881	80.09 (40.81)	7 ; 127

ED: exposure days, SD: standard deviation
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3773.

2.7.4.8.1- 23　50 歳超の患者におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の詳細 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3775 試験）

Age group	Study Identifier for output	Number of patients	Years of exposure Sum	Years of exposure Mean (SD)	Years of exposure min ; max	Exposure days (ED) Sum	Exposure days (ED) Mean (SD)	Exposure days (ED) min ; max
18-70 years	Trial 3639	2	0.18	0.09 (0.01)	0.08 ; 0.10	2	1.00 (0.00)	1 ; 1
	Trial 3747	10	8.57	0.86 (0.30)	0.08 ; 1.02	452	45.20 (20.03)	7 ; 65
	Trial 3773	2	0.20	0.10 (0.01)	0.10 ; 0.10	16	8.00 (1.41)	7 ; 9
	Trial 3775	10	10.43	1.04 (0.13)	0.90 ; 1.36	463	46.30 (15.98)	16 ; 64
	Total	11	19.38	1.76 (0.59)	0.16 ; 2.12	933	84.82 (38.12)	8 ; 120
Total	Trial 3639	2	0.18	0.09 (0.01)	0.08 ; 0.10	2	1.00 (0.00)	1 ; 1
	Trial 3747	10	8.57	0.86 (0.30)	0.08 ; 1.02	452	45.20 (20.03)	7 ; 65
	Trial 3773	2	0.20	0.10 (0.01)	0.10 ; 0.10	16	8.00 (1.41)	7 ; 9
	Trial 3775	10	10.43	1.04 (0.13)	0.90 ; 1.36	463	46.30 (15.98)	16 ; 64
	Total	11	19.38	1.76 (0.59)	0.16 ; 2.12	933	84.82 (38.12)	8 ; 120

ED: exposure days, SD: standard deviation
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp_details.sas/safety_sum/14310066_exp_details_gt50.txt

2.7.4.8.1- 24　2 歳未満の患者におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の詳細 - 安全性解析対象集団（3774 試験）

Age group	Study Identifier for output	Number of patients	Years of exposure Sum	Years of exposure Mean (SD)	Years of exposure min ; max	Exposure days (ED) Sum	Exposure days (ED) Mean (SD)	Exposure days (ED) min ; max
0-6 years	Trial 3774	3	3.23	1.08 (0.13)	1.00 ; 1.23	180	60.00 (7.55)	53 ; 68
	Total	3	3.23	1.08 (0.13)	1.00 ; 1.23	180	60.00 (7.55)	53 ; 68
Total	Trial 3774	3	3.23	1.08 (0.13)	1.00 ; 1.23	180	60.00 (7.55)	53 ; 68
	Total	3	3.23	1.08 (0.13)	1.00 ; 1.23	180	60.00 (7.55)	53 ; 68

ED: exposure days, SD: standard deviation
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
nn7999-filing/sum_20160412_er - 12APR2016 - t_exp_details.sas/safety_sum/14310068_exp_details_lt2.txt

2.7.4.8.1- 25　大手術におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の詳細 - 安全性解析対象集団（3773 試験及び 3775 試験）

Age group	Study Identifier for output	Number of patients	Years of exposure: Sum	Years of exposure: Mean (SD)	Years of exposure: min ; max	Exposure days (ED): Sum	Exposure days (ED): Mean (SD)	Exposure days (ED): min ; max
13-17 years	Trial 3773	1	0.13	0.13 (-)	0.13 ; 0.13	8	8.00 (-)	8 ; 8
	Trial 3775	1	0.04	0.04 (-)	0.04 ; 0.04	4	4.00 (-)	4 ; 4
	Total	2	0.16	0.08 (0.06)	0.04 ; 0.13	12	6.00 (2.83)	4 ; 8
18-70 years	Trial 3773	12	1.14	0.10 (0.03)	0.05 ; 0.18	82	6.83 (2.82)	3 ; 12
	Trial 3775	1	0.02	0.02 (-)	0.02 ; 0.02	2	2.00 (-)	2 ; 2
	Total	13	1.16	0.09 (0.04)	0.02 ; 0.18	84	6.46 (3.02)	2 ; 12
Total	Trial 3773	13	1.27	0.10 (0.03)	0.05 ; 0.18	90	6.92 (2.72)	3 ; 12
	Trial 3775	2	0.06	0.03 (0.01)	0.02 ; 0.04	6	3.00 (1.41)	2 ; 4
	Total	15	1.33	0.09 (0.04)	0.02 ; 0.18	96	6.40 (2.90)	2 ; 12

ED: exposure days, SD: standard deviation
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
All major surgeries in Trials 3773 and 3775 are included in the surgery treatment type.

2.7.4.8.1- 26　人種別のノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の詳細 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3775 試験）

Race group	Study Identifier for output	Number of patients	Years of exposure: Sum	Years of exposure: Mean (SD)	Years of exposure: min ; max	Exposure days (ED): Sum	Exposure days (ED): Mean (SD)	Exposure days (ED): min ; max
White	Trial 3639	13	1.14	0.09 (0.01)	0.08 ; 0.12	13	1.00 (0.00)	1 ; 1
	Trial 3747	48	42.32	0.88 (0.25)	0.09 ; 1.13	2199	45.81 (18.73)	2 ; 72
	Trial 3773	8	0.84	0.10 (0.03)	0.05 ; 0.18	56	7.00 (3.12)	3 ; 12
	Trial 3775	46	47.41	1.03 (0.28)	0.22 ; 1.79	2435	52.93 (16.40)	18 ; 100
	Trial 3774	13	13.19	1.01 (0.27)	0.21 ; 1.27	723	55.62 (15.41)	10 ; 75
	Total	75	104.9	1.40 (0.77)	0.08 ; 2.72	5426	72.35 (42.38)	1 ; 152
Black	Trial 3747	5	3.88	0.78 (0.32)	0.33 ; 1.01	208	41.60 (19.31)	19 ; 57
	Trial 3773	2	0.19	0.09 (0.05)	0.06 ; 0.13	13	6.50 (3.54)	4 ; 9
	Trial 3775	5	4.24	0.85 (0.36)	0.46 ; 1.38	224	44.80 (18.25)	26 ; 72
	Trial 3774	1	1.48	1.48 (-)	1.48 ; 1.48	82	82.00 (-)	82 ; 82
	Total	7	9.79	1.40 (0.59)	0.54 ; 2.02	527	75.29 (33.15)	22 ; 109
Asian	Trial 3639	3	0.26	0.09 (0.01)	0.08 ; 0.10	3	1.00 (0.00)	1 ; 1
	Trial 3747	16	13.66	0.85 (0.28)	0.08 ; 1.08	741	46.31 (23.03)	5 ; 75
	Trial 3773	3	0.24	0.08 (0.02)	0.06 ; 0.10	21	7.00 (2.00)	5 ; 9
	Trial 3775	15	16.59	1.11 (0.32)	0.40 ; 1.92	800	53.33 (21.58)	16 ; 100
	Trial 3774	8	10.58	1.32 (0.18)	0.98 ; 1.48	572	71.50 (10.11)	52 ; 83
	Total	25	41.33	1.65 (0.57)	0.16 ; 2.44	2137	85.48 (36.33)	7 ; 129
Other	Trial 3747	5	4.56	0.91 (0.21)	0.54 ; 1.02	254	50.80 (22.25)	12 ; 68
	Trial 3775	5	5.39	1.08 (0.17)	0.99 ; 1.38	246	49.20 (16.63)	20 ; 62
	Trial 3774	3	3.92	1.31 (0.27)	1.00 ; 1.48	211	70.33 (13.32)	55 ; 79
	Total	8	13.87	1.73 (0.38)	1.00 ; 2.02	711	88.88 (33.51)	32 ; 123
Total	Trial 3639	16	1.40	0.09 (0.01)	0.08 ; 0.12	16	1.00 (0.00)	1 ; 1
	Trial 3747	74	64.42	0.87 (0.26)	0.08 ; 1.13	3402	45.97 (19.63)	2 ; 75
	Trial 3773	13	1.27	0.10 (0.03)	0.05 ; 0.18	90	6.92 (2.72)	3 ; 12
	Trial 3775	71	73.64	1.04 (0.29)	0.22 ; 1.92	3705	52.18 (17.49)	16 ; 100
	Trial 3774	25	29.16	1.17 (0.28)	0.21 ; 1.48	1588	63.52 (15.44)	10 ; 83
	Total	115	169.9	1.48 (0.71)	0.08 ; 2.72	8801	76.53 (40.13)	1 ; 152

ED: exposure days, SD: standard deviation
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.4.8.1- 27　有害事象の概要 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
Number of patients	16	98	16	15	115
Total time in trial (years)	1.40	153.82	13.34	1.33	169.89
Total number of exposure days	16	8403	286	96	8801
All adverse events	6(37.5) 11[7.9, 0.7]	86(87.8) 569[3.7]	12(75.0) 50[3.7, 0.2]	9(60.0) 17[12.8, 0.2]	98(85.2) 647[3.8]
Serious adverse events	1(6.3) 1[0.7,<0.1]	10(10.2) 11[<0.1]	-	-	11(9.6) 12[<0.1]
Adverse events by severity					
Mild	5(31.3) 6[4.3, 0.4]	81(82.7) 498[3.2]	12(75.0) 41[3.1, 0.1]	8(53.3) 14[10.5, 0.1]	93(80.9) 559[3.3]
Moderate	1(6.3) 4[2.9, 0.3]	37(37.8) 59[0.4]	4(25.0) 8[0.6,<0.1]	3(20.0) 3[2.3,<0.1]	43(37.4) 74[0.4]
Severe	1(6.3) 1[0.7,<0.1]	8(8.2) 12[<0.1]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	10(8.7) 14[<0.1]
Adverse events by relationship					
Probably or possibly related	2(12.5) 4[2.9, 0.3]	17(17.3) 28[0.2]	2(12.5) 3[0.2,<0.1]	2(13.3) 2[1.5,<0.1]	23(20.0) 37[0.2]
Unlikely related	6(37.5) 6[4.3, 0.4]	85(86.7) 541[3.5]	12(75.0) 47[3.5, 0.2]	8(53.3) 15[11.3, 0.2]	97(84.3) 609[3.6]
Adverse events					
Leading to withdrawal	1(6.3) 1[0.7,<0.1]	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	2(1.7) 2[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.4.8.1- 28　最も高頻度で認められた（患者の 5%超）有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
Number of patients	16	98	16	15	115
Total time in trial (years)	1.40	153.82	13.34	1.33	169.89
Total number of exposure days	16	8403	286	96	8801
All adverse events	6(37.5) 11[7.9, 0.7]	86(87.8) 569[3.7]	12(75.0) 50[3.7, 0.2]	9(60.0) 17[12.8, 0.2]	98(85.2) 647[3.8]
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	1(6.3) 1[0.7,<0.1]	18(18.4) 34[0.2]	-	-	19(16.5) 35[0.2]
上気道感染	-	11(11.2) 15[<0.1]	2(12.5) 5[0.4,<0.1]	-	13(11.3) 20[0.1]
インフルエンザ	-	10(10.2) 17[0.1]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	11(9.6) 18[0.1]
咽頭炎	-	7(7.1) 8[<0.1]	-	-	7(6.1) 8[<0.1]
胃腸炎	-	6(6.1) 6[<0.1]	-	-	6(5.2) 6[<0.1]
傷害、中毒および処置合併症					
挫傷	-	14(14.3) 26[0.2]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	15(13.0) 27[0.2]
転倒	-	9(9.2) 10[<0.1]	-	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	9(7.8) 11[<0.1]
頭部損傷	-	6(6.1) 11[<0.1]	-	-	6(5.2) 11[<0.1]
皮膚擦過傷	-	5(5.1) 10[<0.1]	-	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	6(5.2) 11[<0.1]
裂傷	-	5(5.1) 8[<0.1]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	6(5.2) 9[<0.1]
胃腸障害					
嘔吐	-	6(6.1) 13[<0.1]	-	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	7(6.1) 14[<0.1]
悪心	-	5(5.1) 8[<0.1]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	7(6.1) 10[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
Only preferred terms with adverse event rate more than 5% in Total column.
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
MedDra version: 17.1

Summary of most frequent (PT > 5%) adverse events - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	-	14(14.3) 23[0.1]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	15(13.0) 24[0.1]
口腔咽頭痛	-	8(8.2) 9[<0.1]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	9(7.8) 10[<0.1]
鼻出血	1(6.3) 1[0.7,<0.1]	5(5.1) 9[<0.1]	-	-	6(5.2) 10[<0.1]
筋骨格系および結合組織障害					
四肢痛	-	9(9.2) 13[<0.1]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	11(9.6) 15[<0.1]
関節痛	-	9(9.2) 12[<0.1]	1(6.3) 2[0.1,<0.1]	-	10(8.7) 14[<0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱	-	11(11.2) 22[0.1]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	13(11.3) 24[0.1]
疲労	1(6.3) 2[1.4, 0.1]	6(6.1) 7[<0.1]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	8(7.0) 10[<0.1]
神経系障害					
頭痛	-	10(10.2) 20[0.1]	2(12.5) 3[0.2,<0.1]	-	12(10.4) 23[0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
Only preferred terms with adverse event rate more than 5% in Total column.
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 29　最も高頻度で認められた（患者の 10%超）有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
Number of patients	16	98	16	15	115
Total time in trial (years)	1.40	153.82	13.34	1.33	169.89
Total number of exposure days	16	8403	286	96	8801
All adverse events	6(37.5) 11[7.9, 0.7]	86(87.8) 569[3.7]	12(75.0) 50[3.7, 0.2]	9(60.0) 17[12.8, 0.2]	98(85.2) 647[3.8]
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	1(6.3) 1[0.7,<0.1]	18(18.4) 34[0.2]	-	-	19(16.5) 35[0.2]
上気道感染	-	11(11.2) 15[<0.1]	2(12.5) 5[0.4,<0.1]	-	13(11.3) 20[0.1]
傷害、中毒および処置合併症					
挫傷	-	14(14.3) 26[0.2]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	15(13.0) 27[0.2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	-	14(14.3) 23[0.1]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	15(13.0) 24[0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱	-	11(11.2) 22[0.1]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	13(11.3) 24[0.1]
神経系障害					
頭痛	-	10(10.2) 20[0.1]	2(12.5) 3[0.2,<0.1]	-	12(10.4) 23[0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
Only preferred terms with adverse event rate more than 10% in Total column.
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 30　有害事象として記録された「効果不十分」の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

There is no data to display

2.7.4.8.1- 31　アレルギー性過敏反応の広域検索の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
Number of patients	16	98	16	15	115
Total time in trial (years)	1.40	153.82	13.34	1.33	169.89
Total number of exposure days	16	8403	286	96	8801
All adverse events	-	27(27.6) 43[0.3]	3(18.8) 4[0.3,<0.1]	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	31(27.0) 48[0.3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	15(15.3) 24[0.2]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	16(13.9) 25[0.1]
咳嗽	-	14(14.3) 23[0.1]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	15(13.0) 24[0.1]
喘鳴	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	-	3(3.1) 4[<0.1]	2(12.5) 2[0.1,<0.1]	-	5(4.3) 6[<0.1]
腫脹	-	1(1.0) 1[<0.1]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	2(1.7) 2[<0.1]
末梢腫脹	-	2(2.0) 2[<0.1]	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
胸部不快感	-	-	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
浮腫	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
血液およびリンパ系障害	-	4(4.1) 5[<0.1]	-	-	4(3.5) 5[<0.1]
好酸球増加症	-	4(4.1) 5[<0.1]	-	-	4(3.5) 5[<0.1]
免疫系障害	-	5(5.1) 5[<0.1]	-	-	5(4.3) 5[<0.1]
季節性アレルギー	-	5(5.1) 5[<0.1]	-	-	5(4.3) 5[<0.1]
胃腸障害	-	1(1.0) 1[<0.1]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	2(1.7) 2[<0.1]
口腔内潰瘍形成	-	-	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3639.
MedDra version: 17.1

Summary of broad scope allergic reactions - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
口内炎	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
感染症および寄生虫症	-	2(2.0) 2[<0.1]	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
結膜炎	-	2(2.0) 2[<0.1]	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
皮膚および皮下組織障害	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
そう痒症	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
血管障害	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
低血圧	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3639.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 32　アレルギー性過敏反応の狭域検索の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
Number of patients	16	98	16	15	115
Total time in trial (years)	1.40	153.82	13.34	1.33	169.89
Total number of exposure days	16	8403	286	96	8801
All adverse events	2(12.5) 2[1.4, 0.1]	6(6.1) 11[<0.1]	1(6.3) 2[0.1,<0.1]	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	10(8.7) 16[<0.1]
皮膚および皮下組織障害	1(6.3) 1[0.7,<0.1]	2(2.0) 3[<0.1]	1(6.3) 2[0.1,<0.1]	-	4(3.5) 6[<0.1]
発疹	-	2(2.0) 2[<0.1]	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	3(2.6) 3[<0.1]
接触性皮膚炎	1(6.3) 1[0.7,<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
皮膚炎	-	-	1(6.3) 1[<0.1,<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
蕁麻疹	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
眼障害	-	3(3.1) 3[<0.1]	-	-	3(2.6) 3[<0.1]
アレルギー性結膜炎	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
眼瞼浮腫	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
眼窩周囲浮腫	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	1(1.0) 3[<0.1]	-	-	1(0.9) 3[<0.1]
アレルギー性鼻炎	-	1(1.0) 3[<0.1]	-	-	1(0.9) 3[<0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
顔面浮腫	-	-	-	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
注射部位発疹	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
胃腸障害	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
MedDra version: 17.1

Summary of narrow scope allergic reactions - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
口唇腫脹	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
免疫系障害	1(6.3) 1[0.7,<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
過敏症	1(6.3) 1[0.7,<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 33　血栓塞栓性事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

There is no data to display

2.7.4.8.1- 34　稀な有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
Number of patients	16	98	16	15	115
Total time in trial (years)	1.40	153.82	13.34	1.33	169.89
Total number of exposure days	16	8403	286	96	8801
All adverse events	-	9(9.2) 9[<0.1]	-	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	10(8.7) 10[<0.1]
胃腸障害	-	3(3.1) 3[<0.1]	-	-	3(2.6) 3[<0.1]
食道静脈瘤	-	2(2.0) 2[<0.1]	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
口唇腫脹	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
眼障害	-	2(2.0) 2[<0.1]	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
眼瞼浮腫	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
眼窩周囲浮腫	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
心臓障害	-	2(2.0) 2[<0.1]	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
動悸	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
頻脈	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
顔面浮腫	-	-	-	1(6.7) 1[0.8,<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
血液およびリンパ系障害	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
好中球減少症	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
臨床検査	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3639.
MedDra version: 17.1

Summary of rare events - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
心拍数増加	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3639.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 35　投薬過誤の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
Number of patients	16	98	16	15	115
Total time in trial (years)	1.40	153.82	13.34	1.33	169.89
Total number of exposure days	16	8403	286	96	8801
All adverse events	1(6.3) 1[0.7,<0.1]	10(10.2) 14[<0.1]	-	-	10(8.7) 15[<0.1]
傷害、中毒および処置合併症	1(6.3) 1[0.7,<0.1]	10(10.2) 13[<0.1]	-	-	10(8.7) 14[<0.1]
過量投与	1(6.3) 1[0.7,<0.1]	3(3.1) 4[<0.1]	-	-	3(2.6) 5[<0.1]
投薬過誤	-	2(2.0) 3[<0.1]	-	-	2(1.7) 3[<0.1]
偶発的過量投与	-	2(2.0) 2[<0.1]	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
誤用量投与	-	2(2.0) 2[<0.1]	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
誤った投与経路	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
薬剤誤投与	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
医療機器位置異常	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trials 3773 and 3774.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 36　薬剤に関連する肝障害の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
Number of patients	16	98	16	15	115
Total time in trial (years)	1.40	153.82	13.34	1.33	169.89
Total number of exposure days	16	8403	286	96	8801
All adverse events	-	7(7.1) 11[<0.1]	-	-	7(6.1) 11[<0.1]
臨床検査	-	4(4.1) 7[<0.1]	-	-	4(3.5) 7[<0.1]
プロトロンビン時間延長	-	2(2.0) 2[<0.1]	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
プロトロンビン量異常	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
国際標準比増加	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
胃腸障害	-	2(2.0) 2[<0.1]	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
食道静脈瘤	-	2(2.0) 2[<0.1]	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
肝胆道系障害	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
肝臓痛	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trials 3639 and 3773.
MedDra version: 17.1

Summary of drug-related hepatic disorders - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
肝細胞癌	-	1(1.0) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trials 3639 and 3773.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 37　治療法別の有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）

	10 IU/kg		40 IU/kg		On-demand		Other		Total	
	N(%)	E[R]	N(%)	E[R]	N(%)	E[R,F]	N(%)	E[R]	N(%)	E[R]
Number of patients	12		22		3		29		66	
Total time in trial (years)	24.07		43.81		5.82		56.23		129.93	
Total number of exposure days	1294		2366		83		2923		6666	
All adverse events	12(100.0)	70[2.9]	19(86.4)	125[2.9]	3(100.0)	24[4.1, 0.3]	28(96.6)	133[2.4]	62(93.9)	352[2.7]
感染症および寄生虫症	7(58.3)	18[0.7]	11(50.0)	21[0.5]	2(66.7)	5[0.9,<0.1]	20(69.0)	42[0.7]	40(60.6)	86[0.7]
鼻咽頭炎	4(33.3)	6[0.2]	2(9.1)	5[0.1]	-		7(24.1)	12[0.2]	13(19.7)	23[0.2]
インフルエンザ	3(25.0)	4[0.2]	1(4.5)	1[<0.1]	-		5(17.2)	11[0.2]	9(13.6)	16[0.1]
上気道感染	2(16.7)	3[0.1]	3(13.6)	4[<0.1]	1(33.3)	4[0.7,<0.1]	2(6.9)	2[<0.1]	8(12.1)	13[0.1]
胃腸炎	1(8.3)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]	-		2(6.9)	2[<0.1]	4(6.1)	4[<0.1]
咽頭炎	-		1(4.5)	2[<0.1]	-		2(6.9)	2[<0.1]	3(4.5)	4[<0.1]
咽頭扁桃炎	-		2(9.1)	2[<0.1]	-		-		2(3.0)	2[<0.1]
感染性皮膚潰瘍	-		1(4.5)	2[<0.1]	-		-		1(1.5)	2[<0.1]
気管支炎	-		-		-		2(6.9)	2[<0.1]	2(3.0)	2[<0.1]
急性扁桃炎	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		1(3.4)	1[<0.1]	2(3.0)	2[<0.1]
鼻炎	1(8.3)	2[<0.1]	-		-		-		1(1.5)	2[<0.1]
副鼻腔炎	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		1(3.4)	1[<0.1]	2(3.0)	2[<0.1]
ウイルス性胃腸炎	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
ブドウ球菌性蜂巣炎	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
結膜炎	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
限局性感染	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		-		1(1.5)	1[<0.1]
歯感染	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		-		1(1.5)	1[<0.1]
歯肉炎	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
処置後感染	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
水痘	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
大腸菌感染	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		-		1(1.5)	1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Patients in the 10 IU/kg, 40 IU/kg and On-demand column represents patients who have stayed on the same treatment throughout trials 3747 and 3775. The category 'other' includes patients switching treatment regimen either between 3747 and 3775 or during 3775.
All patients who did not participate in both 3747 and 3775 are excluded.
Adverse events that occurred during major surgery in trials 3773 or 3775 are excluded.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by treatment regimen - Trials 3747 and 3775 - safety analysis set

Continued...

	10 IU/kg N(%) E[R]		40 IU/kg N(%) E[R]		On-demand N(%) E[R,F]		Other N(%) E[R]		Total N(%) E[R]	
爪囲炎	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
尿路感染	-		-		1(33.3)	1[0.2,<0.1]	-		1(1.5)	1[<0.1]
膿瘍	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
迷路炎	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(1.5)	1[<0.1]
膀胱炎	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
傷害、中毒および処置合併症	6(50.0)	10[0.4]	10(45.5)	19[0.4]	-		13(44.8)	22[0.4]	29(43.9)	51[0.4]
挫傷	2(16.7)	3[0.1]	2(9.1)	2[<0.1]	-		3(10.3)	5[<0.1]	7(10.6)	10[<0.1]
裂傷	1(8.3)	2[<0.1]	2(9.1)	3[<0.1]	-		1(3.4)	1[<0.1]	4(6.1)	6[<0.1]
転倒	1(8.3)	1[<0.1]	2(9.1)	3[<0.1]	-		1(3.4)	1[<0.1]	4(6.1)	5[<0.1]
靱帯捻挫	-		-		-		3(10.3)	5[<0.1]	3(4.5)	5[<0.1]
過量投与	-		2(9.1)	2[<0.1]	-		1(3.4)	2[<0.1]	3(4.5)	4[<0.1]
投薬過誤	1(8.3)	1[<0.1]	1(4.5)	2[<0.1]	-		-		2(3.0)	3[<0.1]
偶発的過量投与	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		1(3.4)	1[<0.1]	2(3.0)	2[<0.1]
誤用量投与	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		1(3.4)	1[<0.1]	2(3.0)	2[<0.1]
四肢損傷	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		1(3.4)	1[<0.1]	2(3.0)	2[<0.1]
熱傷	-		-		-		2(6.9)	2[<0.1]	2(3.0)	2[<0.1]
関節損傷	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
眼外傷	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(1.5)	1[<0.1]
股関節部骨折	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		-		1(1.5)	1[<0.1]
誤った投与経路	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
手骨折	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		-		1(1.5)	1[<0.1]
大腿骨骨折	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		-		1(1.5)	1[<0.1]
頭部損傷	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		-		1(1.5)	1[<0.1]
肉離れ	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
皮膚擦過傷	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		-		1(1.5)	1[<0.1]
靱帯損傷	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(1.5)	1[<0.1]
筋骨格系および結合組織障害	5(41.7)	9[0.4]	7(31.8)	17[0.4]	2(66.7)	5[0.9,<0.1]	9(31.0)	12[0.2]	23(34.8)	43[0.3]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Patients in the 10 IU/kg, 40 IU/kg and On-demand column represents patients who have stayed on the same treatment throughout trials 3747 and 3775. The category 'other' includes patients switching treatment regimen either between 3747 and 3775 or during 3775.
All patients who did not participate in both 3747 and 3775 are excluded.
Adverse events that occurred during major surgery in trials 3773 or 3775 are excluded.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by treatment regimen - Trials 3747 and 3775 - safety analysis set

Continued...

	10 IU/kg N(%) E[R]	40 IU/kg N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
関節痛	2(16.7) 2[<0.1]	2(9.1) 3[<0.1]	1(33.3) 2[0.3,<0.1]	2(6.9) 2[<0.1]	7(10.6) 9[<0.1]
四肢痛	2(16.7) 2[<0.1]	3(13.6) 3[<0.1]	-	2(6.9) 2[<0.1]	7(10.6) 7[<0.1]
筋肉痛	-	1(4.5) 2[<0.1]	-	2(6.9) 2[<0.1]	3(4.5) 4[<0.1]
筋骨格痛	-	1(4.5) 1[<0.1]	1(33.3) 1[0.2,<0.1]	1(3.4) 1[<0.1]	3(4.5) 3[<0.1]
頚部痛	-	3(13.6) 3[<0.1]	-	-	3(4.5) 3[<0.1]
筋骨格硬直	1(8.3) 1[<0.1]	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	2(3.0) 2[<0.1]
四肢不快感	-	2(9.1) 2[<0.1]	-	-	2(3.0) 2[<0.1]
背部痛	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	2(3.0) 2[<0.1]
滑膜炎	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
関節可動域低下	-	-	1(33.3) 1[0.2,<0.1]	-	1(1.5) 1[<0.1]
関節過伸展	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
関節硬直	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
関節不安定	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
筋骨格系胸痛	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
筋骨格不快感	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
筋痙縮	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
椎間板突出	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
腱炎	-	-	1(33.3) 1[0.2,<0.1]	-	1(1.5) 1[<0.1]
鼡径部痛	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
胃腸障害	9(75.0) 11[0.5]	5(22.7) 13[0.3]	-	7(24.1) 11[0.2]	21(31.8) 35[0.3]
悪心	1(8.3) 2[<0.1]	1(4.5) 3[<0.1]	-	1(3.4) 1[<0.1]	3(4.5) 6[<0.1]
便秘	-	-	-	2(6.9) 3[<0.1]	2(3.0) 3[<0.1]
嘔吐	-	2(9.1) 3[<0.1]	-	-	2(3.0) 3[<0.1]
歯痛	2(16.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(3.0) 2[<0.1]
痔核	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	2(3.0) 2[<0.1]
上腹部痛	1(8.3) 1[<0.1]	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	2(3.0) 2[<0.1]
食道静脈瘤	-	-	-	2(6.9) 2[<0.1]	2(3.0) 2[<0.1]
腹痛	-	1(4.5) 2[<0.1]	-	-	1(1.5) 2[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Patients in the 10 IU/kg, 40 IU/kg and On-demand column represents patients who have stayed on the same treatment throughout trials 3747 and 3775. The category 'other' includes patients switching treatment regimen either between 3747 and 3775 or during 3775.
All patients who did not participate in both 3747 and 3775 are excluded.
Adverse events that occurred during major surgery in trials 3773 or 3775 are excluded.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by treatment regimen - Trials 3747 and 3775 - safety analysis set

Continued...

	10 IU/kg N(%) E[R]		40 IU/kg N(%) E[R]		On-demand N(%) E[R,F]		Other N(%) E[R]		Total N(%) E[R]	
齲歯	2(16.7)	2[<0.1]	-		-		-		2(3.0)	2[<0.1]
下痢	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(1.5)	1[<0.1]
後腹膜血腫	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
口腔内痛	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
口内炎	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(1.5)	1[<0.1]
歯奇形	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		-		1(1.5)	1[<0.1]
歯肉の炎症	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
歯肉痛	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
歯肉潰瘍	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		-		1(1.5)	1[<0.1]
腹部不快感	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		-		1(1.5)	1[<0.1]
糞塊	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(1.5)	1[<0.1]
埋伏歯	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		-		1(1.5)	1[<0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	3(25.0)	10[0.4]	5(22.7)	10[0.2]	3(100.0)	7[1.2,<0.1]	6(20.7)	7[0.1]	17(25.8)	34[0.3]
発熱	1(8.3)	3[0.1]	3(13.6)	6[0.1]	1(33.3)	1[0.2,<0.1]	-		5(7.6)	10[<0.1]
疲労	1(8.3)	2[<0.1]	-		1(33.3)	1[0.2,<0.1]	5(17.2)	5[<0.1]	7(10.6)	8[<0.1]
疼痛	-		2(9.1)	2[<0.1]	1(33.3)	3[0.5,<0.1]	-		3(4.5)	5[<0.1]
インフルエンザ様疾患	1(8.3)	1[<0.1]	-		1(33.3)	1[0.2,<0.1]	1(3.4)	1[<0.1]	3(4.5)	3[<0.1]
胸痛	1(8.3)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]	-		-		2(3.0)	2[<0.1]
悪寒	-		1(4.5)	1[<0.1]	-		-		1(1.5)	1[<0.1]
医療機器位置異常	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(1.5)	1[<0.1]
胸部不快感	-		-		-		1(3.4)	1[<0.1]	1(1.5)	1[<0.1]
腫脹	-		-		1(33.3)	1[0.2,<0.1]	-		1(1.5)	1[<0.1]
浮腫	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(1.5)	1[<0.1]
末梢腫脹	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(1.5)	1[<0.1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(8.3)	1[<0.1]	7(31.8)	19[0.4]	1(33.3)	1[0.2,<0.1]	5(17.2)	6[0.1]	14(21.2)	27[0.2]
咳嗽	-		2(9.1)	4[<0.1]	-		3(10.3)	3[<0.1]	5(7.6)	7[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Patients in the 10 IU/kg, 40 IU/kg and On-demand column represents patients who have stayed on the same treatment throughout trials 3747 and 3775. The category 'other' includes patients switching treatment regimen either between 3747 and 3775 or during 3775.
All patients who did not participate in both 3747 and 3775 are excluded.
Adverse events that occurred during major surgery in trials 3773 or 3775 are excluded.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by treatment regimen - Trials 3747 and 3775 - safety analysis set

Continued...

	10 IU/kg N(%) E[R]	40 IU/kg N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
鼻出血	-	3(13.6) 7[0.2]	-	-	3(4.5) 7[<0.1]
口腔咽頭痛	-	5(22.7) 5[0.1]	1(33.3) 1[0.2,<0.1]	-	6(9.1) 6[<0.1]
鼻閉	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	1(3.4) 1[<0.1]	2(3.0) 2[<0.1]
咽喉刺激感	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
呼吸障害	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
喉頭痛	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
低音性連続性ラ音	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
鼻漏	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
神経系障害	2(16.7) 3[0.1]	3(13.6) 7[0.2]	1(33.3) 2[0.3,<0.1]	6(20.7) 8[0.1]	12(18.2) 20[0.2]
頭痛	2(16.7) 3[0.1]	2(9.1) 6[0.1]	1(33.3) 2[0.3,<0.1]	4(13.8) 5[<0.1]	9(13.6) 16[0.1]
発達性会話障害	-	-	-	1(3.4) 2[<0.1]	1(1.5) 2[<0.1]
坐骨神経痛	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
浮動性めまい	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
臨床検査	3(25.0) 4[0.2]	3(13.6) 3[<0.1]	-	5(17.2) 8[0.1]	11(16.7) 15[0.1]
プロトロンビン量増加	-	-	-	2(6.9) 4[<0.1]	2(3.0) 4[<0.1]
Ｃ－反応性蛋白増加	3(25.0) 3[0.1]	-	-	-	3(4.5) 3[<0.1]
プロトロンビン時間延長	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
プロトロンビン量異常	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
ヘモグロビン減少	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
血中テストステロン減少	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
血中フィブリノゲン増加	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
心拍数増加	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
白血球数増加	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
皮膚および皮下組織障害	1(8.3) 1[<0.1]	1(4.5) 4[<0.1]	1(33.3) 2[0.3,<0.1]	2(6.9) 2[<0.1]	5(7.6) 9[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Patients in the 10 IU/kg, 40 IU/kg and On-demand column represents patients who have stayed on the same treatment throughout trials 3747 and 3775. The category 'other' includes patients switching treatment regimen either between 3747 and 3775 or during 3775.
All patients who did not participate in both 3747 and 3775 are excluded.
Adverse events that occurred during major surgery in trials 3773 or 3775 are excluded.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by treatment regimen - Trials 3747 and 3775 - safety analysis set

Continued...

	10 IU/kg N(%) E[R]	40 IU/kg N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
皮膚潰瘍	-	1(4.5) 4[<0.1]	-	-	1(1.5) 4[<0.1]
そう痒症	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
発疹	-	-	1(33.3) 1[0.2,<0.1]	-	1(1.5) 1[<0.1]
皮膚炎	-	-	1(33.3) 1[0.2,<0.1]	-	1(1.5) 1[<0.1]
皮膚乾燥	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
嵌入爪	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
眼障害	-	2(9.1) 2[<0.1]	-	2(6.9) 3[<0.1]	4(6.1) 5[<0.1]
アレルギー性結膜炎	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
加齢黄斑変性	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
眼精疲労	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
眼瞼浮腫	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
白内障	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
血液およびリンパ系障害	-	2(9.1) 3[<0.1]	-	2(6.9) 2[<0.1]	4(6.1) 5[<0.1]
好酸球増加症	-	2(9.1) 3[<0.1]	-	1(3.4) 1[<0.1]	3(4.5) 4[<0.1]
貧血	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
腎および尿路障害	-	-	-	2(6.9) 3[<0.1]	2(3.0) 3[<0.1]
腎臓痛	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
蛋白尿	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
排尿困難	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
精神障害	-	1(4.5) 1[<0.1]	1(33.3) 1[0.2,<0.1]	1(3.4) 1[<0.1]	3(4.5) 3[<0.1]
リビドー減退	-	-	1(33.3) 1[0.2,<0.1]	-	1(1.5) 1[<0.1]
睡眠障害	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
注意欠陥多動性障害	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Patients in the 10 IU/kg, 40 IU/kg and On-demand column represents patients who have stayed on the same treatment throughout trials 3747 and 3775. The category 'other' includes patients switching treatment regimen either between 3747 and 3775 or during 3775.
All patients who did not participate in both 3747 and 3775 are excluded.
Adverse events that occurred during major surgery in trials 3773 or 3775 are excluded.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by treatment regimen - Trials 3747 and 3775 - safety analysis set

Continued...

	10 IU/kg N(%) E[R]	40 IU/kg N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(8.3) 1[<0.1]	-	1(33.3) 1[0.2,<0.1]	1(3.4) 1[<0.1]	3(4.5) 3[<0.1]
肝細胞癌	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
脂肪腫	-	-	1(33.3) 1[0.2,<0.1]	-	1(1.5) 1[<0.1]
皮膚乳頭腫	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
肝胆道系障害	1(8.3) 1[<0.1]	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	2(3.0) 2[<0.1]
肝臓痛	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
胆嚢炎	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
血管障害	-	-	-	2(6.9) 2[<0.1]	2(3.0) 2[<0.1]
ほてり	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
高血圧	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
耳および迷路障害	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	1(3.4) 1[<0.1]	2(3.0) 2[<0.1]
耳そう痒症	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
耳痛	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
心臓障害	1(8.3) 1[<0.1]	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	2(3.0) 2[<0.1]
動悸	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
頻脈	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
代謝および栄養障害	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	1(3.4) 1[<0.1]	2(3.0) 2[<0.1]
ビタミンＤ欠乏	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
鉄欠乏	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
免疫系障害	-	1(4.5) 2[<0.1]	-	-	1(1.5) 2[<0.1]
サルコイドーシス	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
季節性アレルギー	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Patients in the 10 IU/kg, 40 IU/kg and On-demand column represents patients who have stayed on the same treatment throughout trials 3747 and 3775. The category 'other' includes patients switching treatment regimen either between 3747 and 3775 or during 3775.
All patients who did not participate in both 3747 and 3775 are excluded.
Adverse events that occurred during major surgery in trials 3773 or 3775 are excluded.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by treatment regimen - Trials 3747 and 3775 - safety analysis set

Continued...

	10 IU/kg N(%) E[R]	40 IU/kg N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
生殖系および乳房障害	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
勃起不全	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Patients in the 10 IU/kg, 40 IU/kg and On-demand column represents patients who have stayed on the same treatment throughout trials 3747 and 3775. The category 'other' includes patients switching treatment regimen either between 3747 and 3775 or during 3775.
All patients who did not participate in both 3747 and 3775 are excluded.
Adverse events that occurred during major surgery in trials 3773 or 3775 are excluded.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 38　治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象の治療法別の要約 - 安全性解析対象集団（3747 試験及び 3775 試験）

	10 IU/kg N(%) E[R]	40 IU/kg N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
Number of patients	12	22	3	29	66
Total time in trial (years)	24.07	43.81	5.82	56.23	129.93
Total number of exposure days	1294	2366	83	2923	6666
All adverse events	2(16.7) 4[0.2]	4(18.2) 5[0.1]	-	6(20.7) 11[0.2]	12(18.2) 20[0.2]
傷害、中毒および処置合併症	1(8.3) 1[<0.1]	2(9.1) 3[<0.1]	-	2(6.9) 3[<0.1]	5(7.6) 7[<0.1]
過量投与	-	2(9.1) 2[<0.1]	-	1(3.4) 2[<0.1]	3(4.5) 4[<0.1]
誤用量投与	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	1(3.4) 1[<0.1]	2(3.0) 2[<0.1]
偶発的過量投与	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
神経系障害	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	2(6.9) 3[<0.1]	3(4.5) 4[<0.1]
頭痛	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	2(3.0) 2[<0.1]
発達性会話障害	-	-	-	1(3.4) 2[<0.1]	1(1.5) 2[<0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	2(6.9) 2[<0.1]	3(4.5) 3[<0.1]
疲労	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	2(6.9) 2[<0.1]	3(4.5) 3[<0.1]
筋骨格系および結合組織障害	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
四肢痛	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
血管障害	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
ほてり	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
喉頭痛	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(1.5) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Patients in the 10 IU/kg, 40 IU/kg and On-demand column represents patients who have stayed on the same treatment throughout trials 3747 and 3775. The category 'other' includes patients switching treatment regimen either between 3747 and 3775 or during 3775.
All patients who did not participate in both 3747 and 3775 are excluded.
Adverse events that occurred during major surgery in trials 3773 or 3775 are excluded.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events possibly or probably related to trial product by treatment regimen - Trials 3747 and 3775 - safety analysis set

Continued...

	10 IU/kg N(%) E[R]	40 IU/kg N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
耳および迷路障害	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
耳そう痒症	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
心臓障害	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
動悸	-	1(4.5) 1[<0.1]	-	-	1(1.5) 1[<0.1]
臨床検査	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]
白血球数増加	-	-	-	1(3.4) 1[<0.1]	1(1.5) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Patients in the 10 IU/kg, 40 IU/kg and On-demand column represents patients who have stayed on the same treatment throughout trials 3747 and 3775. The category 'other' includes patients switching treatment regimen either between 3747 and 3775 or during 3775.
All patients who did not participate in both 3747 and 3775 are excluded.
Adverse events that occurred during major surgery in trials 3773 or 3775 are excluded.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 39　年齢グループ別の有害事象の概要 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years N(%) E[R]		7-12 years N(%) E[R]		13-17 years N(%) E[R]		18-70 years N(%) E[R]		Total N(%) E[R]	
Number of patients	12		13		18		72		115	
Total time in trial (years)	12.64		16.53		35.74		104.99		169.89	
Total number of exposure days	682		906		1914		5299		8801	
All adverse events	12(100.0)	131[10.4]	12(92.3)	118[7.1]	17(94.4)	100[2.8]	57(79.2)	298[2.8]	98(85.2)	647[3.8]
Serious adverse events	-		1(7.7)	1[<0.1]	2(11.1)	3[<0.1]	8(11.1)	8[<0.1]	11(9.6)	12[<0.1]
Adverse events by severity										
Mild	12(100.0)	123[9.7]	12(92.3)	116[7.0]	16(88.9)	91[2.5]	53(73.6)	229[2.2]	93(80.9)	559[3.3]
Moderate	5(41.7)	8[0.6]	2(15.4)	2[0.1]	6(33.3)	8[0.2]	30(41.7)	56[0.5]	43(37.4)	74[0.4]
Severe	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	9(12.5)	13[0.1]	10(8.7)	14[<0.1]
Adverse events by relationship										
Probably or possibly related	1(8.3)	2[0.2]	3(23.1)	6[0.4]	2(11.1)	4[0.1]	17(23.6)	25[0.2]	23(20.0)	37[0.2]
Unlikely related	12(100.0)	129[10.2]	11(84.6)	112[6.8]	17(94.4)	96[2.7]	57(79.2)	272[2.6]	97(84.3)	609[3.6]
Adverse events										
Leading to withdrawal	-		-		-		2(2.8)	2[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.

2.7.4.8.1- 40　年齢グループ別の有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years N(%) E[R]		7-12 years N(%) E[R]		13-17 years N(%) E[R]		18-70 years N(%) E[R]		Total N(%) E[R]	
Number of patients	12		13		18		72		115	
Total time in trial (years)	12.64		16.53		35.74		104.99		169.89	
Total number of exposure days	682		906		1914		5299		8801	
All adverse events	12(100.0)	131[10.4]	12(92.3)	118[7.1]	17(94.4)	100[2.8]	57(79.2)	298[2.8]	98(85.2)	647[3.8]
感染症および寄生虫症	10(83.3)	25[2.0]	7(53.8)	23[1.4]	8(44.4)	14[0.4]	36(50.0)	76[0.7]	61(53.0)	138[0.8]
鼻咽頭炎	4(33.3)	9[0.7]	1(7.7)	2[0.1]	3(16.7)	3[<0.1]	11(15.3)	21[0.2]	19(16.5)	35[0.2]
上気道感染	2(16.7)	3[0.2]	3(23.1)	4[0.2]	2(11.1)	2[<0.1]	6(8.3)	11[0.1]	13(11.3)	20[0.1]
インフルエンザ	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	1[<0.1]	1(5.6)	1[<0.1]	8(11.1)	15[0.1]	11(9.6)	18[0.1]
咽頭炎	2(16.7)	2[0.2]	2(15.4)	2[0.1]	2(11.1)	3[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	7(6.1)	8[<0.1]
胃腸炎	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	4(5.6)	4[<0.1]	6(5.2)	6[<0.1]
気管支炎	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	2(2.8)	2[<0.1]	4(3.5)	4[<0.1]
急性扁桃炎	-	-	1(7.7)	2[0.1]	2(11.1)	2[<0.1]	-	-	3(2.6)	4[<0.1]
鼻炎	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	1(5.6)	2[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	3(2.6)	4[<0.1]
レンサ球菌性咽頭炎	1(8.3)	1[<0.1]	2(15.4)	2[0.1]	-	-	-	-	3(2.6)	3[<0.1]
下気道感染	1(8.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	2(2.8)	2[<0.1]	3(2.6)	3[<0.1]
咽頭扁桃炎	-	-	-	-	1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
感染性皮膚潰瘍	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	2[<0.1]	1(0.9)	2[<0.1]
結膜炎	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
歯肉炎	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
耳感染	2(16.7)	2[0.2]	-	-	-	-	-	-	2(1.7)	2[<0.1]
水痘	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
副鼻腔炎	-	-	-	-	-	-	2(2.8)	2[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
ウイルス性胃腸炎	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
ブドウ球菌性蜂巣炎	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
レンサ球菌感染	1(8.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
外耳炎	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
感染性下痢	1(8.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%)	0-6 years E[R]	7-12 years N(%)	7-12 years E[R]	13-17 years N(%)	13-17 years E[R]	18-70 years N(%)	18-70 years E[R]	Total N(%)	Total E[R]
限局性感染	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
細気管支炎	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
歯感染	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
処置後感染	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
大腸菌感染	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
蓄膿	-		1(7.7)	1[<0.1]	-		-		1(0.9)	1[<0.1]
中耳炎	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
爪囲炎	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
伝染性軟属腫	-		1(7.7)	1[<0.1]	-		-		1(0.9)	1[<0.1]
尿路感染	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
膿瘍	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
麦粒腫	-		1(7.7)	1[<0.1]	-		-		1(0.9)	1[<0.1]
迷路炎	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
膀胱炎	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
傷害、中毒および処置合併症	10(83.3)	34[2.7]	9(69.2)	34[2.1]	8(44.4)	17[0.5]	25(34.7)	41[0.4]	52(45.2)	126[0.7]
挫傷	2(16.7)	4[0.3]	6(46.2)	13[0.8]	2(11.1)	3[<0.1]	5(6.9)	7[<0.1]	15(13.0)	27[0.2]
転倒	3(25.0)	3[0.2]	1(7.7)	1[<0.1]	1(5.6)	2[<0.1]	4(5.6)	5[<0.1]	9(7.8)	11[<0.1]
頭部損傷	2(16.7)	7[0.6]	3(23.1)	3[0.2]	1(5.6)	1[<0.1]	-		6(5.2)	11[<0.1]
皮膚擦過傷	3(25.0)	4[0.3]	1(7.7)	5[0.3]	1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	6(5.2)	11[<0.1]
裂傷	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	2[0.1]	1(5.6)	1[<0.1]	3(4.2)	5[<0.1]	6(5.2)	9[<0.1]
靭帯捻挫	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	1[<0.1]	-		3(4.2)	5[<0.1]	5(4.3)	7[<0.1]
過量投与	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	2(2.8)	4[<0.1]	3(2.6)	5[<0.1]
四肢損傷	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	1[<0.1]	1(5.6)	1[<0.1]	2(2.8)	2[<0.1]	5(4.3)	5[<0.1]
関節損傷	-		1(7.7)	2[0.1]	-		1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	3[<0.1]
口唇損傷	2(16.7)	3[0.2]	-		-		-		2(1.7)	3[<0.1]
損傷	1(8.3)	1[<0.1]	2(15.4)	2[0.1]	-		-		3(2.6)	3[<0.1]
投薬過誤	-		-		1(5.6)	2[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	3[<0.1]
外傷後疼痛	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	1[<0.1]	-		-		2(1.7)	2[<0.1]
関節脱臼	1(8.3)	2[0.2]	-		-		-		1(0.9)	2[<0.1]
眼外傷	-		1(7.7)	1[<0.1]	1(5.6)	1[<0.1]	-		2(1.7)	2[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%)	E[R]	7-12 years N(%)	E[R]	13-17 years N(%)	E[R]	18-70 years N(%)	E[R]	Total N(%)	E[R]
偶発的過量投与	-		-		-		2(2.8)	2[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
誤用量投与	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
節足動物咬傷	2(16.7)	2[0.2]	-		-		-		2(1.7)	2[<0.1]
熱傷	-		-		-		2(2.8)	2[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
股関節部骨折	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
誤った投与経路	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
交通事故	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
擦過傷	-	1(7.7)	1[<0.1]		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
歯の完全脱臼	-	1(7.7)	1[<0.1]		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
事故	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
手骨折	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	-		1(0.9)	1[<0.1]
処置後分泌物	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
創傷	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
大腿骨骨折	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	-		1(0.9)	1[<0.1]
肉離れ	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
薬剤誤投与	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
橈骨骨折	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
靭帯損傷	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	-		1(0.9)	1[<0.1]
胃腸障害	5(41.7)	15[1.2]	7(53.8)	13[0.8]	8(44.4)	16[0.4]	17(23.6)	26[0.2]	37(32.2)	70[0.4]
嘔吐	2(16.7)	6[0.5]	2(15.4)	4[0.2]	2(11.1)	3[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	7(6.1)	14[<0.1]
悪心	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	1[<0.1]	2(11.1)	4[0.1]	3(4.2)	4[<0.1]	7(6.1)	10[<0.1]
下痢	3(25.0)	3[0.2]	1(7.7)	1[<0.1]	-		1(1.4)	1[<0.1]	5(4.3)	5[<0.1]
齲歯	-		2(15.4)	2[0.1]	1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	4(3.5)	4[<0.1]
歯痛	-		-		-		3(4.2)	3[<0.1]	3(2.6)	3[<0.1]
上腹部痛	1(8.3)	1[<0.1]	-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	3(2.6)	3[<0.1]
腹痛	1(8.3)	1[<0.1]	-		1(5.6)	2[<0.1]	-		2(1.7)	3[<0.1]
便秘	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	2[<0.1]	2(1.7)	3[<0.1]
口唇のひび割れ	-		1(7.7)	2[0.1]	-		-		1(0.9)	2[<0.1]
痔核	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
食道静脈瘤	-		-		-		2(2.8)	2[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
腹部不快感	1(8.3) 1[<0.1]	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	2(1.7) 2[<0.1]
後腹膜血腫	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
口腔内痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
口腔内潰瘍形成	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
口腔粘膜紅斑	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
口唇腫脹	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
口内炎	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
歯奇形	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
歯肉の炎症	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
歯肉痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
歯肉潰瘍	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
消化不良	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
食中毒	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
心窩部不快感	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
腹部膨満	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
糞塊	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
変色便	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
埋伏歯	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9(75.0) 33[2.6]	4(30.8) 5[0.3]	6(33.3) 15[0.4]	9(12.5) 13[0.1]	28(24.3) 66[0.4]
咳嗽	8(66.7) 15[1.2]	2(15.4) 2[0.1]	1(5.6) 1[<0.1]	4(5.6) 6[<0.1]	15(13.0) 24[0.1]
口腔咽頭痛	2(16.7) 3[0.2]	1(7.7) 1[<0.1]	4(22.2) 4[0.1]	2(2.8) 2[<0.1]	9(7.8) 10[<0.1]
鼻出血	2(16.7) 2[0.2]	-	3(16.7) 7[0.2]	1(1.4) 1[<0.1]	6(5.2) 10[<0.1]
鼻漏	2(16.7) 7[0.6]	1(7.7) 1[<0.1]	-	1(1.4) 1[<0.1]	4(3.5) 9[<0.1]
鼻閉	1(8.3) 2[0.2]	-	2(11.1) 2[<0.1]	-	3(2.6) 4[<0.1]
アレルギー性鼻炎	1(8.3) 3[0.2]	-	-	-	1(0.9) 3[<0.1]
カタル	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
咽喉刺激感	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
呼吸障害	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
喉頭痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
低音性連続性ラ音	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%)	E[R]	7-12 years N(%)	E[R]	13-17 years N(%)	E[R]	18-70 years N(%)	E[R]	Total N(%)	E[R]
喘鳴	-		1(7.7)	1[<0.1]	-		-		1(0.9)	1[<0.1]
筋骨格系および結合組織障害	2(16.7)	2[0.2]	4(30.8)	16[1.0]	8(44.4)	18[0.5]	19(26.4)	29[0.3]	33(28.7)	65[0.4]
四肢痛	1(8.3)	1[<0.1]	2(15.4)	6[0.4]	4(22.2)	4[0.1]	4(5.6)	4[<0.1]	11(9.6)	15[<0.1]
関節痛	-		3(23.1)	5[0.3]	2(11.1)	3[<0.1]	5(6.9)	6[<0.1]	10(8.7)	14[<0.1]
筋肉痛	-		1(7.7)	1[<0.1]	1(5.6)	2[<0.1]	3(4.2)	3[<0.1]	5(4.3)	6[<0.1]
筋骨格痛	-		1(7.7)	1[<0.1]	1(5.6)	1[<0.1]	2(2.8)	2[<0.1]	4(3.5)	4[<0.1]
頚部痛	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	2(2.8)	2[<0.1]	3(2.6)	3[<0.1]
関節硬直	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
筋骨格硬直	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
筋骨格不快感	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
四肢不快感	-		-		2(11.1)	2[<0.1]	-		2(1.7)	2[<0.1]
出血性関節症	-		1(7.7)	2[0.1]	-		-		1(0.9)	2[<0.1]
背部痛	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
坐骨部痛	-		1(7.7)	1[<0.1]	-		1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
滑膜炎	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	-		1(0.9)	1[<0.1]
関節可動域低下	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
関節過伸展	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
関節不安定	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
筋骨格系胸痛	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
筋痙縮	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
成長痛	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
椎間板突出	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
腱炎	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	5(41.7)	11[0.9]	4(30.8)	10[0.6]	3(16.7)	8[0.2]	20(27.8)	33[0.3]	32(27.8)	62[0.4]
発熱	5(41.7)	11[0.9]	2(15.4)	2[0.1]	3(16.7)	6[0.2]	3(4.2)	5[<0.1]	13(11.3)	24[0.1]
疲労	-		-		-		8(11.1)	10[<0.1]	8(7.0)	10[<0.1]
疼痛	-		1(7.7)	3[0.2]	1(5.6)	1[<0.1]	2(2.8)	4[<0.1]	4(3.5)	8[<0.1]
インフルエンザ様疾患	-		-		-		3(4.2)	3[<0.1]	3(2.6)	3[<0.1]
胸痛	-		-		-		2(2.8)	2[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
腫脹	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
末梢腫脹	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
悪寒	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
医療機器位置異常	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
炎症	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
顔面浮腫	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
胸部不快感	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
注射部位紅斑	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
注射部位発疹	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
注射部位疼痛	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
注入部位疼痛	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
浮腫	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
歩行障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
神経系障害	-	3(23.1) 7[0.4]	4(22.2) 7[0.2]	9(12.5) 14[0.1]	16(13.9) 28[0.2]
頭痛	-	3(23.1) 7[0.4]	2(11.1) 4[0.1]	7(9.7) 12[0.1]	12(10.4) 23[0.1]
発達性会話障害	-	-	1(5.6) 2[<0.1]	-	1(0.9) 2[<0.1]
坐骨神経痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
浮動性めまい	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
咬舌	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
臨床検査	1(8.3) 1[<0.1]	2(15.4) 3[0.2]	2(11.1) 2[<0.1]	13(18.1) 19[0.2]	18(15.7) 25[0.1]
Ｃ－反応性蛋白増加	-	-	-	5(6.9) 5[<0.1]	5(4.3) 5[<0.1]
プロトロンビン量増加	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	1(1.4) 3[<0.1]	2(1.7) 4[<0.1]
プロトロンビン時間延長	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
プロトロンビン量異常	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
ヘモグロビン減少	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
リンパ節触知	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
血清フェリチン増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
血中テストステロン減少	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
血中フィブリノゲン増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
国際標準比増加	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
心拍数増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
水痘ウイルス検査陽性	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
白血球数増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
皮膚および皮下組織障害	3(25.0) 4[0.3]	2(15.4) 3[0.2]	-	7(9.7) 11[0.1]	12(10.4) 18[0.1]
皮膚潰瘍	-	-	-	1(1.4) 4[<0.1]	1(0.9) 4[<0.1]
発疹	1(8.3) 1[<0.1]	1(7.7) 1[<0.1]	-	1(1.4) 1[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
そう痒症	-	-	-	2(2.8) 2[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
皮膚乾燥	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
汗疹	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
接触性皮膚炎	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
爪の障害	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
皮下出血	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
皮膚炎	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
嵌入爪	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
蕁麻疹	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
血液およびリンパ系障害	-	1(7.7) 1[<0.1]	1(5.6) 1[<0.1]	4(5.6) 6[<0.1]	6(5.2) 8[<0.1]
好酸球増加症	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	3(4.2) 4[<0.1]	4(3.5) 5[<0.1]
貧血	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
好中球減少症	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
眼障害	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	5(6.9) 6[<0.1]	6(5.2) 7[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
アレルギー性結膜炎	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
加齢黄斑変性	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
眼精疲労	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
眼瞼浮腫	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
眼窩周囲浮腫	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
結膜出血	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
白内障	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
免疫系障害	3(25.0) 3[0.2]	1(7.7) 1[<0.1]	-	2(2.8) 3[<0.1]	6(5.2) 7[<0.1]
季節性アレルギー	3(25.0) 3[0.2]	1(7.7) 1[<0.1]	-	1(1.4) 1[<0.1]	5(4.3) 5[<0.1]
サルコイドーシス	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
過敏症	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
血管障害	1(8.3) 1[<0.1]	-	1(5.6) 1[<0.1]	3(4.2) 3[<0.1]	5(4.3) 5[<0.1]
高血圧	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
ほてり	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
出血	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
低血圧	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
耳および迷路障害	-	1(7.7) 1[<0.1]	1(5.6) 1[<0.1]	1(1.4) 1[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
耳痛	-	1(7.7) 1[<0.1]	1(5.6) 1[<0.1]	-	2(1.7) 2[<0.1]
耳そう痒症	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
腎および尿路障害	-	-	-	2(2.8) 3[<0.1]	2(1.7) 3[<0.1]
腎臓痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
蛋白尿	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
排尿困難	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
生殖系および乳房障害	1(8.3) 2[0.2]	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 3[<0.1]
陰茎痛	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
陰茎分泌物	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
勃起不全	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
精神障害	-	-	-	3(4.2) 3[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
リビドー減退	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
睡眠障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
注意欠陥多動性障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
代謝および栄養障害	-	-	-	3(4.2) 3[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
２型糖尿病	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
ビタミンＤ欠乏	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
鉄欠乏	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	3(4.2) 3[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
肝細胞癌	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
脂肪腫	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
皮膚乳頭腫	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
肝胆道系障害	-	-	-	2(2.8) 2[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
肝臓痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
胆嚢炎	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
心臓障害	-	-	-	2(2.8) 2[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
動悸	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
頻脈	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1-41　治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象の年齢グループ別の要約 - 安全性解析対象集団
（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
Number of patients	12	13	18	72	115
Total time in trial (years)	12.64	16.53	35.74	104.99	169.89
Total number of exposure days	682	906	1914	5299	8801
All adverse events	1(8.3) 2[0.2]	3(23.1) 6[0.4]	2(11.1) 4[0.1]	17(23.6) 25[0.2]	23(20.0) 37[0.2]
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1(7.7) 2[0.1]	-	5(6.9) 6[<0.1]	6(5.2) 8[<0.1]
疲労	-	-	-	4(5.6) 5[<0.1]	4(3.5) 5[<0.1]
注射部位発疹	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
注射部位疼痛	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
注入部位疼痛	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
傷害、中毒および処置合併症	-	-	1(5.6) 2[<0.1]	4(5.6) 5[<0.1]	5(4.3) 7[<0.1]
過量投与	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	2(2.8) 3[<0.1]	3(2.6) 4[<0.1]
誤用量投与	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
偶発的過量投与	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
神経系障害	-	1(7.7) 1[<0.1]	1(5.6) 2[<0.1]	2(2.8) 2[<0.1]	4(3.5) 5[<0.1]
頭痛	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	2(2.8) 2[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
発達性会話障害	-	-	1(5.6) 2[<0.1]	-	1(0.9) 2[<0.1]
胃腸障害	1(8.3) 2[0.2]	1(7.7) 1[<0.1]	-	1(1.4) 1[<0.1]	3(2.6) 4[<0.1]
悪心	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
下痢	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
腹痛	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	2(2.8) 2[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
筋肉痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
四肢痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events possible or probably related to trial product by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
血液およびリンパ系障害	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
好酸球増加症	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
好中球減少症	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
喉頭痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
喘鳴	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
臨床検査	-	-	-	2(2.8) 2[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
血清フェリチン増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
白血球数増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
血管障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
ほてり	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
耳および迷路障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
耳そう痒症	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
心臓障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
動悸	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
そう痒症	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
免疫系障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
過敏症	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1-42　年齢グループ別の重篤な有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
Number of patients	12	13	18	72	115
Total time in trial (years)	12.64	16.53	35.74	104.99	169.89
Total number of exposure days	682	906	1914	5299	8801
All adverse events	-	1(7.7) 1[<0.1]	2(11.1) 3[<0.1]	8(11.1) 8[<0.1]	11(9.6) 12[<0.1]
胃腸障害	-	1(7.7) 1[<0.1]	2(11.1) 2[<0.1]	1(1.4) 1[<0.1]	4(3.5) 4[<0.1]
後腹膜血腫	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
食中毒	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
腹痛	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
糞塊	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
傷害、中毒および処置合併症	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	2(2.8) 2[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
股関節部骨折	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
交通事故	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
大腿骨骨折	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
感染症および寄生虫症	-	-	-	2(2.8) 2[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
胃腸炎	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
処置後感染	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
皮膚潰瘍	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
免疫系障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
過敏症	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
No observations from Trial 3773.
MedDra version: 17.1

Summary of serious adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
肝細胞癌	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
No observations from Trial 3773.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1-43　年齢グループ別の軽度の有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years N(%)	0-6 years E[R]	7-12 years N(%)	7-12 years E[R]	13-17 years N(%)	13-17 years E[R]	18-70 years N(%)	18-70 years E[R]	Total N(%)	Total E[R]
Number of patients	12		13		18		72		115	
Total time in trial (years)	12.64		16.53		35.74		104.99		169.89	
Total number of exposure days	682		906		1914		5299		8801	
All adverse events	12(100.0)	123[9.7]	12(92.3)	116[7.0]	16(88.9)	91[2.5]	53(73.6)	229[2.2]	93(80.9)	559[3.3]
感染症および寄生虫症	10(83.3)	20[1.6]	7(53.8)	23[1.4]	8(44.4)	12[0.3]	27(37.5)	57[0.5]	52(45.2)	112[0.7]
鼻咽頭炎	4(33.3)	7[0.6]	1(7.7)	2[0.1]	3(16.7)	3[<0.1]	10(13.9)	20[0.2]	18(15.7)	32[0.2]
上気道感染	2(16.7)	3[0.2]	3(23.1)	4[0.2]	2(11.1)	2[<0.1]	6(8.3)	11[0.1]	13(11.3)	20[0.1]
インフルエンザ	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	5(6.9)	11[0.1]	7(6.1)	13[<0.1]
咽頭炎	1(8.3)	1[<0.1]	2(15.4)	2[0.1]	2(11.1)	3[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	6(5.2)	7[<0.1]
胃腸炎	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	3(4.2)	3[<0.1]	5(4.3)	5[<0.1]
気管支炎	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	2(2.8)	2[<0.1]	4(3.5)	4[<0.1]
レンサ球菌性咽頭炎	1(8.3)	1[<0.1]	2(15.4)	2[0.1]	-	-	-	-	3(2.6)	3[<0.1]
急性扁桃炎	-	-	1(7.7)	2[0.1]	1(5.6)	1[<0.1]	-	-	2(1.7)	3[<0.1]
鼻炎	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	1(5.6)	2[<0.1]	-	-	2(1.7)	3[<0.1]
咽頭扁桃炎	-	-	-	-	1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
結膜炎	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
歯肉炎	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
耳感染	2(16.7)	2[0.2]	-	-	-	-	-	-	2(1.7)	2[<0.1]
ウイルス性胃腸炎	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
レンサ球菌感染	1(8.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
下気道感染	1(8.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
外耳炎	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
感染性皮膚潰瘍	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
水痘	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
大腸菌感染	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
蓄膿	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
中耳炎	1(8.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of mild adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%)	E[R]	7-12 years N(%)	E[R]	13-17 years N(%)	E[R]	18-70 years N(%)	E[R]	Total N(%)	E[R]
爪囲炎	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
伝染性軟属腫	-		1(7.7)	1[<0.1]	-		-		1(0.9)	1[<0.1]
尿路感染	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
麦粒腫	-		1(7.7)	1[<0.1]	-		-		1(0.9)	1[<0.1]
副鼻腔炎	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
傷害、中毒および処置合併症	9(75.0)	32[2.5]	8(61.5)	33[2.0]	7(38.9)	15[0.4]	19(26.4)	31[0.3]	43(37.4)	111[0.7]
挫傷	2(16.7)	4[0.3]	6(46.2)	13[0.8]	2(11.1)	3[<0.1]	5(6.9)	7[<0.1]	15(13.0)	27[0.2]
皮膚擦過傷	3(25.0)	4[0.3]	1(7.7)	5[0.3]	1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	6(5.2)	11[<0.1]
頭部損傷	2(16.7)	7[0.6]	2(15.4)	2[0.1]	1(5.6)	1[<0.1]	-		5(4.3)	10[<0.1]
転倒	3(25.0)	3[0.2]	1(7.7)	1[<0.1]	1(5.6)	1[<0.1]	2(2.8)	3[<0.1]	7(6.1)	8[<0.1]
裂傷	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	2[0.1]	1(5.6)	1[<0.1]	2(2.8)	4[<0.1]	5(4.3)	8[<0.1]
靭帯捻挫	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	1[<0.1]	-		3(4.2)	4[<0.1]	5(4.3)	6[<0.1]
四肢損傷	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	1[<0.1]	1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	4(3.5)	4[<0.1]
過量投与	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	2(2.8)	2[<0.1]	3(2.6)	3[<0.1]
口唇損傷	2(16.7)	3[0.2]	-		-		-		2(1.7)	3[<0.1]
損傷	1(8.3)	1[<0.1]	2(15.4)	2[0.1]	-		-		3(2.6)	3[<0.1]
投薬過誤	-		-		1(5.6)	2[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	3[<0.1]
外傷後疼痛	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	1[<0.1]	-		-		2(1.7)	2[<0.1]
関節損傷	-		1(7.7)	2[0.1]	-		-		1(0.9)	2[<0.1]
関節脱臼	1(8.3)	2[0.2]	-		-		-		1(0.9)	2[<0.1]
眼外傷	-		1(7.7)	1[<0.1]	1(5.6)	1[<0.1]	-		2(1.7)	2[<0.1]
偶発的過量投与	-		-		-		2(2.8)	2[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
誤用量投与	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
節足動物咬傷	2(16.7)	2[0.2]	-		-		-		2(1.7)	2[<0.1]
誤った投与経路	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
交通事故	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
擦過傷	-		1(7.7)	1[<0.1]	-		-		1(0.9)	1[<0.1]
歯の完全脱臼	-		1(7.7)	1[<0.1]	-		-		1(0.9)	1[<0.1]
手骨折	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	-		1(0.9)	1[<0.1]
処置後分泌物	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of mild adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%)	E[R]	7-12 years N(%)	E[R]	13-17 years N(%)	E[R]	18-70 years N(%)	E[R]	Total N(%)	E[R]
創傷	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
肉離れ	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
熱傷	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
薬剤誤投与	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
靱帯損傷	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	-		1(0.9)	1[<0.1]
胃腸障害	5(41.7)	15[1.2]	7(53.8)	12[0.7]	7(38.9)	15[0.4]	14(19.4)	21[0.2]	33(28.7)	63[0.4]
嘔吐	2(16.7)	6[0.5]	2(15.4)	4[0.2]	2(11.1)	3[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	7(6.1)	14[<0.1]
悪心	1(8.3)	1[<0.1]	1(7.7)	1[<0.1]	2(11.1)	4[0.1]	2(2.8)	3[<0.1]	6(5.2)	9[<0.1]
下痢	3(25.0)	3[0.2]	1(7.7)	1[<0.1]	-		1(1.4)	1[<0.1]	5(4.3)	5[<0.1]
齲歯	-		2(15.4)	2[0.1]	1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	4(3.5)	4[<0.1]
上腹部痛	1(8.3)	1[<0.1]	-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	3(2.6)	3[<0.1]
腹痛	1(8.3)	1[<0.1]	-		1(5.6)	2[<0.1]	-		2(1.7)	3[<0.1]
便秘	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	2[<0.1]	2(1.7)	3[<0.1]
口唇のひび割れ	-		1(7.7)	2[0.1]	-		-		1(0.9)	2[<0.1]
歯痛	-		-		-		2(2.8)	2[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
痔核	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
食道静脈瘤	-		-		-		2(2.8)	2[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
腹部不快感	1(8.3)	1[<0.1]	-		1(5.6)	1[<0.1]	-		2(1.7)	2[<0.1]
口腔内潰瘍形成	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
口腔粘膜紅斑	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
口唇腫脹	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
口内炎	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	-		1(0.9)	1[<0.1]
歯奇形	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
歯肉痛	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
歯肉潰瘍	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
消化不良	-		1(7.7)	1[<0.1]	-		-		1(0.9)	1[<0.1]
心窩部不快感	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
腹部膨満	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
変色便	-		1(7.7)	1[<0.1]	-		-		1(0.9)	1[<0.1]
埋伏歯	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of mild adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%)	0-6 years E[R]	7-12 years N(%)	7-12 years E[R]	13-17 years N(%)	13-17 years E[R]	18-70 years N(%)	18-70 years E[R]	Total N(%)	Total E[R]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8(66.7)	32[2.5]	4(30.8)	5[0.3]	5(27.8)	14[0.4]	8(11.1)	12[0.1]	25(21.7)	63[0.4]
咳嗽	8(66.7)	15[1.2]	2(15.4)	2[0.1]	1(5.6)	1[<0.1]	4(5.6)	6[<0.1]	15(13.0)	24[0.1]
鼻出血	2(16.7)	2[0.2]	-	-	3(16.7)	7[0.2]	1(1.4)	1[<0.1]	6(5.2)	10[<0.1]
鼻漏	2(16.7)	7[0.6]	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	4(3.5)	9[<0.1]
口腔咽頭痛	1(8.3)	2[0.2]	1(7.7)	1[<0.1]	3(16.7)	3[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	6(5.2)	7[<0.1]
鼻閉	1(8.3)	2[0.2]	-	-	2(11.1)	2[<0.1]	-	-	3(2.6)	4[<0.1]
アレルギー性鼻炎	1(8.3)	3[0.2]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	3[<0.1]
カタル	1(8.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
咽喉刺激感	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
呼吸障害	-	-	-	-	1(5.6)	1[<0.1]	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
喉頭痛	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
低音性連続性ラ音	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
喘鳴	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	5(41.7)	11[0.9]	4(30.8)	10[0.6]	2(11.1)	7[0.2]	18(25.0)	26[0.2]	29(25.2)	54[0.3]
発熱	5(41.7)	11[0.9]	2(15.4)	2[0.1]	2(11.1)	5[0.1]	3(4.2)	5[<0.1]	12(10.4)	23[0.1]
疲労	-	-	-	-	-	-	6(8.3)	7[<0.1]	6(5.2)	7[<0.1]
疼痛	-	-	1(7.7)	3[0.2]	1(5.6)	1[<0.1]	2(2.8)	3[<0.1]	4(3.5)	7[<0.1]
インフルエンザ様疾患	-	-	-	-	-	-	3(4.2)	3[<0.1]	3(2.6)	3[<0.1]
悪寒	-	-	-	-	1(5.6)	1[<0.1]	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
医療機器位置異常	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
炎症	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
顔面浮腫	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
胸痛	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
胸部不快感	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
腫脹	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
注射部位紅斑	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
注射部位発疹	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
注射部位疼痛	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
注入部位疼痛	-	-	1(7.7)	1[<0.1]	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
浮腫	-	-	-	-	-	-	1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of mild adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years		7-12 years		13-17 years		18-70 years		Total	
	N(%)	E[R]	N(%)	E[R]	N(%)	E[R]	N(%)	E[R]	N(%)	E[R]
歩行障害	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
末梢腫脹	-		1(7.7)	1[<0.1]	-		-		1(0.9)	1[<0.1]
筋骨格系および結合組織障害	2(16.7)	2[0.2]	4(30.8)	16[1.0]	6(33.3)	16[0.4]	14(19.4)	20[0.2]	26(22.6)	54[0.3]
四肢痛	1(8.3)	1[<0.1]	2(15.4)	6[0.4]	3(16.7)	3[<0.1]	3(4.2)	3[<0.1]	9(7.8)	13[<0.1]
関節痛	-		3(23.1)	5[0.3]	2(11.1)	3[<0.1]	3(4.2)	4[<0.1]	8(7.0)	12[<0.1]
筋肉痛	-		1(7.7)	1[<0.1]	1(5.6)	2[<0.1]	2(2.8)	2[<0.1]	4(3.5)	5[<0.1]
筋骨格痛	-		1(7.7)	1[<0.1]	1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	3(2.6)	3[<0.1]
関節硬直	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
筋骨格硬直	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
筋骨格不快感	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
頚部痛	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
四肢不快感	-		-		2(11.1)	2[<0.1]	-		2(1.7)	2[<0.1]
出血性関節症	-		1(7.7)	2[0.1]	-		-		1(0.9)	2[<0.1]
背部痛	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	1(1.4)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
関節過伸展	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
関節不安定	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
筋痙縮	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
成長痛	1(8.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
椎間板突出	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
腱炎	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
鼡径部痛	-		1(7.7)	1[<0.1]	-		-		1(0.9)	1[<0.1]
神経系障害	-		3(23.1)	7[0.4]	4(22.2)	7[0.2]	8(11.1)	11[0.1]	15(13.0)	25[0.1]
頭痛	-		3(23.1)	7[0.4]	2(11.1)	4[0.1]	6(8.3)	9[<0.1]	11(9.6)	20[0.1]
発達性会話障害	-		-		1(5.6)	2[<0.1]	-		1(0.9)	2[<0.1]
坐骨神経痛	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
浮動性めまい	-		-		1(5.6)	1[<0.1]	-		1(0.9)	1[<0.1]
咬舌	-		-		-		1(1.4)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
臨床検査	1(8.3)	1[<0.1]	2(15.4)	3[0.2]	2(11.1)	2[<0.1]	11(15.3)	17[0.2]	16(13.9)	23[0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of mild adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
C－反応性蛋白増加	-	-	-	4(5.6) 4[<0.1]	4(3.5) 4[<0.1]
プロトロンビン量増加	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	1(1.4) 3[<0.1]	2(1.7) 4[<0.1]
プロトロンビン時間延長	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
プロトロンビン量異常	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
ヘモグロビン減少	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
リンパ節触知	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
血清フェリチン増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
血中テストステロン減少	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
血中フィブリノゲン増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
国際標準比増加	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
水痘ウイルス検査陽性	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
白血球数増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
皮膚および皮下組織障害	3(25.0) 4[0.3]	2(15.4) 3[0.2]	-	6(8.3) 8[<0.1]	11(9.6) 15[<0.1]
皮膚潰瘍	-	-	-	1(1.4) 3[<0.1]	1(0.9) 3[<0.1]
そう痒症	-	-	-	2(2.8) 2[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
発疹	1(8.3) 1[<0.1]	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
皮膚乾燥	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
汗疹	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
接触性皮膚炎	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
爪の障害	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
皮下出血	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
皮膚炎	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
蕁麻疹	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of mild adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
血液およびリンパ系障害	-	1(7.7) 1[<0.1]	1(5.6) 1[<0.1]	4(5.6) 5[<0.1]	6(5.2) 7[<0.1]
好酸球増加症	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	3(4.2) 4[<0.1]	4(3.5) 5[<0.1]
好中球減少症	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
貧血	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
血管障害	1(8.3) 1[<0.1]	-	1(5.6) 1[<0.1]	3(4.2) 3[<0.1]	5(4.3) 5[<0.1]
高血圧	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
ほてり	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
出血	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
低血圧	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
免疫系障害	3(25.0) 3[0.2]	1(7.7) 1[<0.1]	-	1(1.4) 1[<0.1]	5(4.3) 5[<0.1]
季節性アレルギー	3(25.0) 3[0.2]	1(7.7) 1[<0.1]	-	1(1.4) 1[<0.1]	5(4.3) 5[<0.1]
眼障害	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	3(4.2) 3[<0.1]	4(3.5) 4[<0.1]
アレルギー性結膜炎	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
眼精疲労	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
眼瞼浮腫	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
眼窩周囲浮腫	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
耳および迷路障害	-	1(7.7) 1[<0.1]	1(5.6) 1[<0.1]	1(1.4) 1[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
耳痛	-	1(7.7) 1[<0.1]	1(5.6) 1[<0.1]	-	2(1.7) 2[<0.1]
耳そう痒症	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
生殖系および乳房障害	1(8.3) 2[0.2]	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 3[<0.1]
陰茎痛	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
陰茎分泌物	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
勃起不全	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
精神障害	-	-	-	3(4.2) 3[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
リビドー減退	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of mild adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
睡眠障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
注意欠陥多動性障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
代謝および栄養障害	-	-	-	3(4.2) 3[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
２型糖尿病	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
ビタミンＤ欠乏	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
鉄欠乏	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
心臓障害	-	-	-	2(2.8) 2[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
動悸	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
頻脈	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
腎および尿路障害	-	-	-	1(1.4) 2[<0.1]	1(0.9) 2[<0.1]
腎臓痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
排尿困難	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
肝胆道系障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
肝臓痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
脂肪腫	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 44　年齢グループ別の中等度の有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
Number of patients	12	13	18	72	115
Total time in trial (years)	12.64	16.53	35.74	104.99	169.89
Total number of exposure days	682	906	1914	5299	8801
All adverse events	5(41.7) 8[0.6]	2(15.4) 2[0.1]	6(33.3) 8[0.2]	30(41.7) 56[0.5]	43(37.4) 74[0.4]
感染症および寄生虫症	3(25.0) 5[0.4]	-	1(5.6) 1[<0.1]	13(18.1) 16[0.2]	17(14.8) 22[0.1]
インフルエンザ	-	-	-	3(4.2) 3[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
鼻咽頭炎	2(16.7) 2[0.2]	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
下気道感染	-	-	-	2(2.8) 2[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
ブドウ球菌性蜂巣炎	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
咽頭炎	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
感染性下痢	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
感染性皮膚潰瘍	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
急性扁桃炎	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
限局性感染	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
細気管支炎	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
歯感染	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
処置後感染	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
水痘	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
膿瘍	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
鼻炎	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
迷路炎	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
膀胱炎	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
傷害、中毒および処置合併症	2(16.7) 2[0.2]	1(7.7) 1[<0.1]	2(11.1) 2[<0.1]	7(9.7) 8[<0.1]	12(10.4) 13[<0.1]
過量投与	-	-	-	1(1.4) 2[<0.1]	1(0.9) 2[<0.1]
転倒	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
関節損傷	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of moderate adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
四肢損傷	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
事故	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
大腿骨骨折	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
頭部損傷	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
熱傷	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
裂傷	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
橈骨骨折	1(8.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
靭帯捻挫	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	5(6.9) 7[<0.1]	6(5.2) 8[<0.1]
疲労	-	-	-	2(2.8) 3[<0.1]	2(1.7) 3[<0.1]
胸痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
腫脹	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
発熱	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
末梢腫脹	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
疼痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
筋骨格系および結合組織障害	-	-	2(11.1) 2[<0.1]	6(8.3) 6[<0.1]	8(7.0) 8[<0.1]
四肢痛	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
滑膜炎	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
関節可動域低下	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
関節痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
筋肉痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
頚部痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
鼡径部痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
胃腸障害	-	1(7.7) 1[<0.1]	1(5.6) 1[<0.1]	5(6.9) 5[<0.1]	7(6.1) 7[<0.1]
悪心	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
後腹膜血腫	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
口腔内痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
歯痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of moderate adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
歯肉の炎症	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
食中毒	-	1(7.7) 1[<0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
糞塊	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(8.3) 1[<0.1]	-	1(5.6) 1[<0.1]	1(1.4) 1[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
口腔咽頭痛	1(8.3) 1[<0.1]	-	1(5.6) 1[<0.1]	1(1.4) 1[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
神経系障害	-	-	-	3(4.2) 3[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
頭痛	-	-	-	3(4.2) 3[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
眼障害	-	-	-	2(2.8) 2[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
結膜出血	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
白内障	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	2(2.8) 2[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
発疹	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
嵌入爪	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
臨床検査	-	-	-	2(2.8) 2[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
Ｃ－反応性蛋白増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
心拍数増加	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
肝胆道系障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
胆嚢炎	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
血液およびリンパ系障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
貧血	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
腎および尿路障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
蛋白尿	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Summary of moderate adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
皮膚乳頭腫	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1-45　年齢グループ別の重度の有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
Number of patients	12	13	18	72	115
Total time in trial (years)	12.64	16.53	35.74	104.99	169.89
Total number of exposure days	682	906	1914	5299	8801
All adverse events	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	9(12.5) 13[0.1]	10(8.7) 14[<0.1]
感染症および寄生虫症	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	3(4.2) 3[<0.1]	4(3.5) 4[<0.1]
インフルエンザ	-	-	1(5.6) 1[<0.1]	1(1.4) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
胃腸炎	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
副鼻腔炎	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	1(1.4) 3[<0.1]	1(0.9) 3[<0.1]
関節痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
筋骨格系胸痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
筋骨格痛	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	2(2.8) 2[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
股関節部骨折	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
転倒	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
免疫系障害	-	-	-	2(2.8) 2[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
サルコイドーシス	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
過敏症	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
眼障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
加齢黄斑変性	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
No observations from Trials 3773 and 3774.
MedDra version: 17.1

Summary of severe adverse events by age - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	0-6 years N(%) E[R]	7-12 years N(%) E[R]	13-17 years N(%) E[R]	18-70 years N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
皮膚潰瘍	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
肝細胞癌	-	-	-	1(1.4) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
No observations from Trials 3773 and 3774.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 46　人種別の有害事象の概要 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	White N(%) E[R]	Black N(%) E[R]	Asian N(%) E[R]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
Number of patients	75	7	25	8	115
Total time in trial (years)	104.90	9.79	41.33	13.87	169.89
Total number of exposure days	5426	527	2137	711	8801
All adverse events	60(80.0) 404[3.9]	6(85.7) 22[2.2]	24(96.0) 169[4.1]	8(100.0) 52[3.7]	98(85.2) 647[3.8]
Serious adverse events	7(9.3) 8[<0.1]	2(28.6) 2[0.2]	2(8.0) 2[<0.1]	-	11(9.6) 12[<0.1]
Adverse events by severity					
Mild	58(77.3) 340[3.2]	4(57.1) 18[1.8]	24(96.0) 154[3.7]	7(87.5) 47[3.4]	93(80.9) 559[3.3]
Moderate	29(38.7) 53[0.5]	2(28.6) 3[0.3]	9(36.0) 13[0.3]	3(37.5) 5[0.4]	43(37.4) 74[0.4]
Severe	7(9.3) 11[0.1]	1(14.3) 1[0.1]	2(8.0) 2[<0.1]	-	10(8.7) 14[<0.1]
Adverse events by relationship					
Probably or possibly related	15(20.0) 26[0.2]	1(14.3) 1[0.1]	6(24.0) 8[0.2]	1(12.5) 2[0.1]	23(20.0) 37[0.2]
Unlikely related	59(78.7) 377[3.6]	6(85.7) 21[2.1]	24(96.0) 161[3.9]	8(100.0) 50[3.6]	97(84.3) 609[3.6]
Adverse events					
Leading to withdrawal	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Two patients entered race as Other in NN7999-3747, but then entered race as White in NN7999-3775.
The entries from NN7999-3747 are used here.

2.7.4.8.1- 47　人種別の有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	White N(%) E[R]	Black N(%) E[R]	Asian N(%) E[R]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
Number of patients	75	7	25	8	115
Total time in trial (years)	104.90	9.79	41.33	13.87	169.89
Total number of exposure days	5426	527	2137	711	8801
All adverse events	60(80.0) 404[3.9]	6(85.7) 22[2.2]	24(96.0) 169[4.1]	8(100.0) 52[3.7]	98(85.2) 647[3.8]
感染症および寄生虫症	35(46.7) 71[0.7]	2(28.6) 5[0.5]	17(68.0) 49[1.2]	7(87.5) 13[0.9]	61(53.0) 138[0.8]
鼻咽頭炎	8(10.7) 11[0.1]	1(14.3) 2[0.2]	6(24.0) 16[0.4]	4(50.0) 6[0.4]	19(16.5) 35[0.2]
上気道感染	6(8.0) 6[<0.1]	1(14.3) 2[0.2]	5(20.0) 11[0.3]	1(12.5) 1[<0.1]	13(11.3) 20[0.1]
インフルエンザ	8(10.7) 15[0.1]	-	2(8.0) 2[<0.1]	1(12.5) 1[<0.1]	11(9.6) 18[0.1]
咽頭炎	4(5.3) 5[<0.1]	-	2(8.0) 2[<0.1]	1(12.5) 1[<0.1]	7(6.1) 8[<0.1]
胃腸炎	2(2.7) 2[<0.1]	-	3(12.0) 3[<0.1]	1(12.5) 1[<0.1]	6(5.2) 6[<0.1]
気管支炎	3(4.0) 3[<0.1]	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	4(3.5) 4[<0.1]
急性扁桃炎	2(2.7) 2[<0.1]	-	1(4.0) 2[<0.1]	-	3(2.6) 4[<0.1]
鼻炎	2(2.7) 3[<0.1]	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	3(2.6) 4[<0.1]
レンサ球菌性咽頭炎	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	1(12.5) 1[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
下気道感染	3(4.0) 3[<0.1]	-	-	-	3(2.6) 3[<0.1]
咽頭扁桃炎	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
感染性皮膚潰瘍	1(1.3) 2[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 2[<0.1]
結膜炎	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	1(12.5) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
歯肉炎	1(1.3) 1[<0.1]	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	2(1.7) 2[<0.1]
耳感染	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
水痘	-	-	2(8.0) 2[<0.1]	-	2(1.7) 2[<0.1]
副鼻腔炎	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
ウイルス性胃腸炎	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
ブドウ球菌性蜂巣炎	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
レンサ球菌感染	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
外耳炎	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Two patients entered race as Other in NN7999-3747, but then entered race as White in NN7999-3775.
The entries from NN7999-3747 are used here.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by race - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	White N(%) E[R]	Black N(%) E[R]	Asian N(%) E[R]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
感染性下痢	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
限局性感染	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
細気管支炎	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
歯感染	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
処置後感染	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
大腸菌感染	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
蓄膿	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
中耳炎	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
爪囲炎	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
伝染性軟属腫	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
尿路感染	-	-	-	1(12.5) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
膿瘍	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
麦粒腫	-	1(14.3) 1[0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
迷路炎	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
膀胱炎	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
傷害、中毒および処置合併症	33(44.0) 70[0.7]	4(57.1) 6[0.6]	11(44.0) 42[1.0]	4(50.0) 8[0.6]	52(45.2) 126[0.7]
挫傷	7(9.3) 11[0.1]	1(14.3) 1[0.1]	6(24.0) 14[0.3]	1(12.5) 1[<0.1]	15(13.0) 27[0.2]
転倒	6(8.0) 8[<0.1]	1(14.3) 1[0.1]	1(4.0) 1[<0.1]	1(12.5) 1[<0.1]	9(7.8) 11[<0.1]
頭部損傷	2(2.7) 3[<0.1]	1(14.3) 1[0.1]	1(4.0) 5[0.1]	2(25.0) 2[0.1]	6(5.2) 11[<0.1]
皮膚擦過傷	4(5.3) 4[<0.1]	-	2(8.0) 7[0.2]	-	6(5.2) 11[<0.1]
裂傷	3(4.0) 3[<0.1]	-	2(8.0) 4[<0.1]	1(12.5) 2[0.1]	6(5.2) 9[<0.1]
靱帯捻挫	2(2.7) 2[<0.1]	1(14.3) 1[0.1]	2(8.0) 4[<0.1]	-	5(4.3) 7[<0.1]
過量投与	2(2.7) 4[<0.1]	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	3(2.6) 5[<0.1]
四肢損傷	3(4.0) 3[<0.1]	-	2(8.0) 2[<0.1]	-	5(4.3) 5[<0.1]
関節損傷	2(2.7) 3[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 3[<0.1]
口唇損傷	1(1.3) 2[<0.1]	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	2(1.7) 3[<0.1]
損傷	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	1(12.5) 1[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
投薬過誤	2(2.7) 3[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 3[<0.1]
外傷後疼痛	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Two patients entered race as Other in NN7999-3747, but then entered race as White in NN7999-3775.
The entries from NN7999-3747 are used here.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by race - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	White N(%) E[R]	Black N(%) E[R]	Asian N(%) E[R]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
関節脱臼	1(1.3) 2[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 2[<0.1]
眼外傷	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	1(12.5) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
偶発的過量投与	1(1.3) 1[<0.1]	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	2(1.7) 2[<0.1]
誤用量投与	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
節足動物咬傷	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
熱傷	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
股関節部骨折	-	1(14.3) 1[0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
誤った投与経路	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
交通事故	-	1(14.3) 1[0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
擦過傷	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
歯の完全脱臼	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
事故	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
手骨折	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
処置後分泌物	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
創傷	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
大腿骨骨折	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
肉離れ	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
薬剤誤投与	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
橈骨骨折	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
靭帯損傷	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
胃腸障害	22(29.3) 48[0.5]	1(14.3) 1[0.1]	12(48.0) 17[0.4]	2(25.0) 4[0.3]	37(32.2) 70[0.4]
嘔吐	5(6.7) 12[0.1]	-	1(4.0) 1[<0.1]	1(12.5) 1[<0.1]	7(6.1) 14[<0.1]
悪心	6(8.0) 8[<0.1]	-	1(4.0) 2[<0.1]	-	7(6.1) 10[<0.1]
下痢	2(2.7) 2[<0.1]	-	2(8.0) 2[<0.1]	1(12.5) 1[<0.1]	5(4.3) 5[<0.1]
齲歯	-	-	3(12.0) 3[<0.1]	1(12.5) 1[<0.1]	4(3.5) 4[<0.1]
歯痛	1(1.3) 1[<0.1]	1(14.3) 1[0.1]	1(4.0) 1[<0.1]	-	3(2.6) 3[<0.1]
上腹部痛	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	1(12.5) 1[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
腹痛	2(2.7) 3[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 3[<0.1]
便秘	2(2.7) 3[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 3[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Two patients entered race as Other in NN7999-3747, but then entered race as White in NN7999-3775.
The entries from NN7999-3747 are used here.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by race - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	White N(%) E[R]	Black N(%) E[R]	Asian N(%) E[R]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
口唇のひび割れ	-	-	1(4.0) 2[<0.1]	-	1(0.9) 2[<0.1]
痔核	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
食道静脈瘤	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
腹部不快感	1(1.3) 1[<0.1]	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	2(1.7) 2[<0.1]
後腹膜血腫	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
口腔内痛	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
口腔内潰瘍形成	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
口腔粘膜紅斑	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
口唇腫脹	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
口内炎	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
歯奇形	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
歯肉の炎症	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
歯肉痛	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
歯肉潰瘍	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
消化不良	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
食中毒	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
心窩部不快感	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
腹部膨満	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
糞塊	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
変色便	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
埋伏歯	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19(25.3) 48[0.5]	1(14.3) 4[0.4]	5(20.0) 11[0.3]	3(37.5) 3[0.2]	28(24.3) 66[0.4]
咳嗽	11(14.7) 16[0.2]	1(14.3) 3[0.3]	2(8.0) 4[<0.1]	1(12.5) 1[<0.1]	15(13.0) 24[0.1]
口腔咽頭痛	7(9.3) 8[<0.1]	-	1(4.0) 1[<0.1]	1(12.5) 1[<0.1]	9(7.8) 10[<0.1]
鼻出血	4(5.3) 8[<0.1]	-	2(8.0) 2[<0.1]	-	6(5.2) 10[<0.1]
鼻漏	4(5.3) 9[<0.1]	-	-	-	4(3.5) 9[<0.1]
鼻閉	2(2.7) 3[<0.1]	-	-	1(12.5) 1[<0.1]	3(2.6) 4[<0.1]
アレルギー性鼻炎	-	-	1(4.0) 3[<0.1]	-	1(0.9) 3[<0.1]
カタル	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Two patients entered race as Other in NN7999-3747, but then entered race as White in NN7999-3775.
The entries from NN7999-3747 are used here.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by race - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	White N(%) E[R]	Black N(%) E[R]	Asian N(%) E[R]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
咽喉刺激感	-	1(14.3) 1[0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
呼吸障害	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
喉頭痛	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
低音性連続性ラ音	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
喘鳴	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
筋骨格系および結合組織障害	23(30.7) 48[0.5]	1(14.3) 1[0.1]	6(24.0) 10[0.2]	3(37.5) 6[0.4]	33(28.7) 65[0.4]
四肢痛	8(10.7) 12[0.1]	1(14.3) 1[0.1]	2(8.0) 2[<0.1]	-	11(9.6) 15[<0.1]
関節痛	6(8.0) 8[<0.1]	-	2(8.0) 4[<0.1]	2(25.0) 2[0.1]	10(8.7) 14[<0.1]
筋肉痛	3(4.0) 4[<0.1]	-	2(8.0) 2[<0.1]	-	5(4.3) 6[<0.1]
筋骨格痛	4(5.3) 4[<0.1]	-	-	-	4(3.5) 4[<0.1]
頚部痛	3(4.0) 3[<0.1]	-	-	-	3(2.6) 3[<0.1]
関節硬直	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
筋骨格硬直	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
筋骨格不快感	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
四肢不快感	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
出血性関節症	-	-	-	1(12.5) 2[0.1]	1(0.9) 2[<0.1]
背部痛	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
単径部痛	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	1(12.5) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
滑膜炎	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
関節可動域低下	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
関節過伸展	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
関節不安定	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
筋骨格系胸痛	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
筋痙縮	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
成長痛	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
椎間板突出	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
腱炎	-	-	-	1(12.5) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	22(29.3) 45[0.4]	-	7(28.0) 8[0.2]	3(37.5) 9[0.6]	32(27.8) 62[0.4]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Two patients entered race as Other in NN7999-3747, but then entered race as White in NN7999-3775.
The entries from NN7999-3747 are used here.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by race - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	White N(%)	White E[R]	Black N(%)	Black E[R]	Asian N(%)	Asian E[R]	Other N(%)	Other E[R]	Total N(%)	Total E[R]
発熱	9(12.0)	17[0.2]	-	-	3(12.0)	4[<0.1]	1(12.5)	3[0.2]	13(11.3)	24[0.1]
疲労	6(8.0)	8[<0.1]	-	-	1(4.0)	1[<0.1]	1(12.5)	1[<0.1]	8(7.0)	10[<0.1]
疼痛	4(5.3)	8[<0.1]	-	-	-	-	-	-	4(3.5)	8[<0.1]
インフルエンザ様疾患	1(1.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	2(25.0)	2[0.1]	3(2.6)	3[<0.1]
胸痛	2(2.7)	2[<0.1]	-	-	-	-	-	-	2(1.7)	2[<0.1]
腫脹	2(2.7)	2[<0.1]	-	-	-	-	-	-	2(1.7)	2[<0.1]
末梢腫脹	1(1.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	1(12.5)	1[<0.1]	2(1.7)	2[<0.1]
悪寒	1(1.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
医療機器位置異常	1(1.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
炎症	-	-	-	-	1(4.0)	1[<0.1]	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
顔面浮腫	1(1.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
胸部不快感	1(1.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
注射部位紅斑	1(1.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
注射部位発疹	1(1.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
注射部位疼痛	-	-	-	-	-	-	1(12.5)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
注入部位疼痛	-	-	-	-	-	-	1(12.5)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
浮腫	-	-	-	-	1(4.0)	1[<0.1]	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
歩行障害	-	-	-	-	1(4.0)	1[<0.1]	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
神経系障害	13(17.3)	24[0.2]	1(14.3)	1[0.1]	-	-	2(25.0)	3[0.2]	16(13.9)	28[0.2]
頭痛	9(12.0)	19[0.2]	1(14.3)	1[0.1]	-	-	2(25.0)	3[0.2]	12(10.4)	23[0.1]
発達性会話障害	1(1.3)	2[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	2[<0.1]
坐骨神経痛	1(1.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
浮動性めまい	1(1.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
咬舌	1(1.3)	1[<0.1]	-	-	-	-	-	-	1(0.9)	1[<0.1]
臨床検査	10(13.3)	14[0.1]	2(28.6)	2[0.2]	5(20.0)	8[0.2]	1(12.5)	1[<0.1]	18(15.7)	25[0.1]
Ｃ－反応性蛋白増加	2(2.7)	2[<0.1]	-	-	2(8.0)	2[<0.1]	1(12.5)	1[<0.1]	5(4.3)	5[<0.1]
プロトロンビン量増加	2(2.7)	4[<0.1]	-	-	-	-	-	-	2(1.7)	4[<0.1]
プロトロンビン時間延長	2(2.7)	2[<0.1]	-	-	-	-	-	-	2(1.7)	2[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Two patients entered race as Other in NN7999-3747, but then entered race as White in NN7999-3775.
The entries from NN7999-3747 are used here.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by race - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	White N(%) E[R]	Black N(%) E[R]	Asian N(%) E[R]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
プロトロンビン量異常	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
ヘモグロビン減少	-	1(14.3) 1[0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
リンパ節触知	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
血清フェリチン増加	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
血中テストステロン減少	-	1(14.3) 1[0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
血中フィブリノゲン増加	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
国際標準比増加	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
心拍数増加	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
水痘ウイルス検査陽性	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
白血球数増加	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
皮膚および皮下組織障害	4(5.3) 8[<0.1]	-	6(24.0) 7[0.2]	2(25.0) 3[0.2]	12(10.4) 18[0.1]
皮膚潰瘍	1(1.3) 4[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 4[<0.1]
発疹	1(1.3) 1[<0.1]	-	1(4.0) 1[<0.1]	1(12.5) 1[<0.1]	3(2.6) 3[<0.1]
そう痒症	1(1.3) 1[<0.1]	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	2(1.7) 2[<0.1]
皮膚乾燥	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	1(12.5) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]
汗疹	-	-	-	1(12.5) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]
接触性皮膚炎	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
爪の障害	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
皮下出血	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
皮膚炎	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
嵌入爪	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
蕁麻疹	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Two patients entered race as Other in NN7999-3747, but then entered race as White in NN7999-3775.
The entries from NN7999-3747 are used here.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by race - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	White N(%) E[R]		Black N(%) E[R]		Asian N(%) E[R]		Other N(%) E[R]		Total N(%) E[R]	
血液およびリンパ系障害	1(1.3)	1[<0.1]	-		5(20.0)	7[0.2]	-		6(5.2)	8[<0.1]
好酸球増加症	-		-		4(16.0)	5[0.1]	-		4(3.5)	5[<0.1]
貧血	1(1.3)	1[<0.1]	-		1(4.0)	1[<0.1]	-		2(1.7)	2[<0.1]
好中球減少症	-		-		1(4.0)	1[<0.1]	-		1(0.9)	1[<0.1]
眼障害	3(4.0)	3[<0.1]	1(14.3)	1[0.1]	1(4.0)	2[<0.1]	1(12.5)	1[<0.1]	6(5.2)	7[<0.1]
アレルギー性結膜炎	1(1.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
加齢黄斑変性	-		-		1(4.0)	1[<0.1]	-		1(0.9)	1[<0.1]
眼精疲労	-		-		1(4.0)	1[<0.1]	-		1(0.9)	1[<0.1]
眼瞼浮腫	-		1(14.3)	1[0.1]	-		-		1(0.9)	1[<0.1]
眼窩周囲浮腫	-		-		-		1(12.5)	1[<0.1]	1(0.9)	1[<0.1]
結膜出血	1(1.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
白内障	1(1.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
免疫系障害	4(5.3)	5[<0.1]	-		2(8.0)	2[<0.1]	-		6(5.2)	7[<0.1]
季節性アレルギー	3(4.0)	3[<0.1]	-		2(8.0)	2[<0.1]	-		5(4.3)	5[<0.1]
サルコイドーシス	1(1.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
過敏症	1(1.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
血管障害	1(1.3)	1[<0.1]	-		4(16.0)	4[<0.1]	-		5(4.3)	5[<0.1]
高血圧	1(1.3)	1[<0.1]	-		1(4.0)	1[<0.1]	-		2(1.7)	2[<0.1]
ほてり	-		-		1(4.0)	1[<0.1]	-		1(0.9)	1[<0.1]
出血	-		-		1(4.0)	1[<0.1]	-		1(0.9)	1[<0.1]
低血圧	-		-		1(4.0)	1[<0.1]	-		1(0.9)	1[<0.1]
耳および迷路障害	3(4.0)	3[<0.1]	-		-		-		3(2.6)	3[<0.1]
耳痛	2(2.7)	2[<0.1]	-		-		-		2(1.7)	2[<0.1]
耳そう痒症	1(1.3)	1[<0.1]	-		-		-		1(0.9)	1[<0.1]
腎および尿路障害	2(2.7)	3[<0.1]	-		-		-		2(1.7)	3[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Two patients entered race as Other in NN7999-3747, but then entered race as White in NN7999-3775.
The entries from NN7999-3747 are used here.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by race - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	White N(%) E[R]	Black N(%) E[R]	Asian N(%) E[R]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
腎臓痛	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
蛋白尿	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
排尿困難	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
生殖系および乳房障害	2(2.7) 3[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 3[<0.1]
陰茎痛	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
陰茎分泌物	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
勃起不全	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
精神障害	3(4.0) 3[<0.1]	-	-	-	3(2.6) 3[<0.1]
リビドー減退	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
睡眠障害	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
注意欠陥多動性障害	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
代謝および栄養障害	1(1.3) 1[<0.1]	1(14.3) 1[0.1]	1(4.0) 1[<0.1]	-	3(2.6) 3[<0.1]
２型糖尿病	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
ビタミンＤ欠乏	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
鉄欠乏	-	1(14.3) 1[0.1]	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3(4.0) 3[<0.1]	-	-	-	3(2.6) 3[<0.1]
肝細胞癌	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
脂肪腫	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
皮膚乳頭腫	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
肝胆道系障害	2(2.7) 2[<0.1]	-	-	-	2(1.7) 2[<0.1]
肝臓痛	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
胆嚢炎	1(1.3) 1[<0.1]	-	-	-	1(0.9) 1[<0.1]
心臓障害	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	1(12.5) 1[<0.1]	2(1.7) 2[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Two patients entered race as Other in NN7999-3747, but then entered race as White in NN7999-3775.
The entries from NN7999-3747 are used here.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by race - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	White N(%) E[R]	Black N(%) E[R]	Asian N(%) E[R]	Other N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
動悸	-	-	1(4.0) 1[<0.1]	-	1(0.9) 1[<0.1]
頻脈	-	-	-	1(12.5) 1[<0.1]	1(0.9) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
Two patients entered race as Other in NN7999-3747, but then entered race as White in NN7999-3775.
The entries from NN7999-3747 are used here.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 48　治験用製剤及び市販用製剤別の有害事象の概要 - 安全性解析対象集団（3774 試験）

	Trial product N(%) E[R]	Commercial product N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
Number of patients	22	22	22
Total time in trial (years)	12.44	22.20	34.64
Total number of exposure days	631	1193	1824
All adverse events	12(54.5) 81[6.5]	15(68.2) 96[4.3]	17(77.3) 177[5.1]
Serious adverse events	-	1(4.5) 2[<0.1]	1(4.5) 2[<0.1]
Adverse events by severity			
Mild	12(54.5) 75[6.0]	15(68.2) 84[3.8]	17(77.3) 159[4.6]
Moderate	2(9.1) 6[0.5]	3(13.6) 10[0.5]	4(18.2) 16[0.5]
Severe	-	1(4.5) 2[<0.1]	1(4.5) 2[<0.1]
Adverse events by relationship			
Unlikely related	12(54.5) 81[6.5]	15(68.2) 96[4.3]	17(77.3) 177[5.1]
Adverse events			
Leading to withdrawal	-	-	-

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.

2.7.4.8.1-49　治験用製剤及び市販用製剤別の有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3774 試験）

	Trial product N(%)	E[R]	Commercial product N(%)	E[R]	Total N(%)	E[R]
Number of patients	22		22		22	
Total time in trial (years)	12.44		22.20		34.64	
Total number of exposure days	631		1193		1824	
All adverse events	12(54.5)	81[6.5]	15(68.2)	96[4.3]	17(77.3)	177[5.1]
傷害、中毒および処置合併症	8(36.4)	36[2.9]	7(31.8)	22[1.0]	12(54.5)	58[1.7]
四肢損傷	2(9.1)	7[0.6]	1(4.5)	2[<0.1]	2(9.1)	9[0.3]
靭帯捻挫	4(18.2)	8[0.6]	-		4(18.2)	8[0.2]
外傷後疼痛	2(9.1)	4[0.3]	1(4.5)	3[0.1]	2(9.1)	7[0.2]
関節損傷	-		1(4.5)	7[0.3]	1(4.5)	7[0.2]
挫傷	1(4.5)	1[<0.1]	2(9.1)	4[0.2]	3(13.6)	5[0.1]
損傷	1(4.5)	4[0.3]	-		1(4.5)	4[0.1]
顔面損傷	2(9.1)	3[0.2]	-		2(9.1)	3[<0.1]
足骨折	1(4.5)	2[0.2]	-		1(4.5)	2[<0.1]
頭部損傷	2(9.1)	2[0.2]	-		2(9.1)	2[<0.1]
皮膚擦過傷	-		2(9.1)	2[<0.1]	2(9.1)	2[<0.1]
引っかき傷	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
外傷性血腫	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
外傷性出血	1(4.5)	1[<0.1]	-		1(4.5)	1[<0.1]
関節脱臼	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
顔面骨骨折	1(4.5)	1[<0.1]	-		1(4.5)	1[<0.1]
節足動物刺傷	1(4.5)	1[<0.1]	-		1(4.5)	1[<0.1]
熱傷	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
腹部損傷	1(4.5)	1[<0.1]	-		1(4.5)	1[<0.1]
裂傷	1(4.5)	1[<0.1]	-		1(4.5)	1[<0.1]
感染症および寄生虫症	4(18.2)	6[0.5]	10(45.5)	29[1.3]	11(50.0)	35[1.0]
レンサ球菌性咽頭炎	1(4.5)	1[<0.1]	4(18.2)	5[0.2]	4(18.2)	6[0.2]
鼻咽頭炎	1(4.5)	2[0.2]	3(13.6)	4[0.2]	3(13.6)	6[0.2]
気管支肺炎	1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	2[<0.1]	1(4.5)	3[<0.1]
中耳炎	-		1(4.5)	3[0.1]	1(4.5)	3[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

	Trial product N(%) E[R]		Commercial product N(%) E[R]		Total N(%) E[R]	
気管支炎	-		1(4.5)	2[<0.1]	1(4.5)	2[<0.1]
上気道感染	1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]	2(9.1)	2[<0.1]
帯状疱疹	-		2(9.1)	2[<0.1]	2(9.1)	2[<0.1]
鼻炎	-		1(4.5)	2[<0.1]	1(4.5)	2[<0.1]
インフルエンザ	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
ウイルス感染	1(4.5)	1[<0.1]	-		1(4.5)	1[<0.1]
ウイルス性胃腸炎	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
ウイルス性上気道感染	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
胃腸炎	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
医療機器関連感染	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
急性中耳炎	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
水痘	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
肺炎	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(22.7)	14[1.1]	6(27.3)	12[0.5]	8(36.4)	26[0.8]
咳嗽	2(9.1)	2[0.2]	4(18.2)	5[0.2]	5(22.7)	7[0.2]
口腔咽頭痛	2(9.1)	2[0.2]	2(9.1)	2[<0.1]	3(13.6)	4[0.1]
鼻漏	2(9.1)	3[0.2]	1(4.5)	1[<0.1]	2(9.1)	4[0.1]
鼻出血	3(13.6)	3[0.2]	-		3(13.6)	3[<0.1]
アレルギー性鼻炎	1(4.5)	2[0.2]	-		1(4.5)	2[<0.1]
鼻閉	1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]	2(9.1)	2[<0.1]
喘息	-		1(4.5)	2[<0.1]	1(4.5)	2[<0.1]
鼻浮腫	1(4.5)	1[<0.1]	-		1(4.5)	1[<0.1]
扁桃肥大	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
筋骨格系および結合組織障害	5(22.7)	12[1.0]	2(9.1)	3[0.1]	5(22.7)	15[0.4]
関節痛	1(4.5)	2[0.2]	2(9.1)	2[<0.1]	3(13.6)	4[0.1]
四肢痛	1(4.5)	3[0.2]	-		1(4.5)	3[<0.1]
関節腫脹	2(9.1)	2[0.2]	-		2(9.1)	2[<0.1]
筋骨格痛	1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	2[<0.1]
筋肉痛	1(4.5)	2[0.2]	-		1(4.5)	2[<0.1]
関節可動域低下	1(4.5)	1[<0.1]	-		1(4.5)	1[<0.1]
骨折痛	1(4.5)	1[<0.1]	-		1(4.5)	1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

	Trial product N(%) E[R]		Commercial product N(%) E[R]		Total N(%) E[R]	
一般・全身障害および投与部位の状態	3(13.6)	6[0.5]	4(18.2)	8[0.4]	6(27.3)	14[0.4]
発熱	3(13.6)	5[0.4]	3(13.6)	4[0.2]	6(27.3)	9[0.3]
疼痛	1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	2[<0.1]	1(4.5)	3[<0.1]
医療機器閉塞	-		1(4.5)	2[<0.1]	1(4.5)	2[<0.1]
胃腸障害	1(4.5)	2[0.2]	6(27.3)	9[0.4]	6(27.3)	11[0.3]
嘔吐	-		3(13.6)	3[0.1]	3(13.6)	3[<0.1]
下痢	1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	2[<0.1]
アフタ性口内炎	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
下腹部痛	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
血便排泄	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
小腸炎	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
腹痛	1(4.5)	1[<0.1]	-		1(4.5)	1[<0.1]
腹部不快感	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
神経系障害	2(9.1)	2[0.2]	1(4.5)	3[0.1]	2(9.1)	5[0.1]
頭痛	2(9.1)	2[0.2]	1(4.5)	3[0.1]	2(9.1)	5[0.1]
代謝および栄養障害	-		2(9.1)	3[0.1]	2(9.1)	3[<0.1]
ビタミンD欠乏	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
食欲減退	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
脱水	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
免疫系障害	1(4.5)	1[<0.1]	2(9.1)	2[<0.1]	2(9.1)	3[<0.1]
季節性アレルギー	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
節足動物咬傷アレルギー	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
複合アレルギー	1(4.5)	1[<0.1]	-		1(4.5)	1[<0.1]
眼障害	1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]	2(9.1)	2[<0.1]
眼刺激	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]
近視	1(4.5)	1[<0.1]	-		1(4.5)	1[<0.1]
皮膚および皮下組織障害	-		2(9.1)	2[<0.1]	2(9.1)	2[<0.1]
紅斑	-		1(4.5)	1[<0.1]	1(4.5)	1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

	Trial product N(%) E[R]	Commercial product N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
嵌入爪	-	1(4.5) 1[<0.1]	1(4.5) 1[<0.1]
生殖系および乳房障害	-	1(4.5) 1[<0.1]	1(4.5) 1[<0.1]
乳頭障害	-	1(4.5) 1[<0.1]	1(4.5) 1[<0.1]
精神障害	-	1(4.5) 1[<0.1]	1(4.5) 1[<0.1]
睡眠時驚愕	-	1(4.5) 1[<0.1]	1(4.5) 1[<0.1]
臨床検査	1(4.5) 1[<0.1]	-	1(4.5) 1[<0.1]
心雑音	1(4.5) 1[<0.1]	-	1(4.5) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 50　日本人患者における有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
Number of patients	3	10	3	11
Total time in trial (years)	0.26	15.23	2.05	17.54
Total number of exposure days	3	835	43	881
All adverse events	2(66.7) 2[7.7, 0.7]	10(100.0) 88[5.8]	2(66.7) 6[2.9, 0.1]	10(90.9) 96[5.5]
傷害、中毒および処置合併症	-	7(70.0) 31[2.0]	1(33.3) 1[0.5,<0.1]	7(63.6) 32[1.8]
挫傷	-	5(50.0) 13[0.9]	1(33.3) 1[0.5,<0.1]	6(54.5) 14[0.8]
皮膚擦過傷	-	2(20.0) 7[0.5]	-	2(18.2) 7[0.4]
裂傷	-	2(20.0) 4[0.3]	-	2(18.2) 4[0.2]
靱帯捻挫	-	2(20.0) 4[0.3]	-	2(18.2) 4[0.2]
偶発的過量投与	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
口唇損傷	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
四肢損傷	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
感染症および寄生虫症	-	6(60.0) 23[1.5]	1(33.3) 1[0.5,<0.1]	7(63.6) 24[1.4]
鼻咽頭炎	-	4(40.0) 11[0.7]	-	4(36.4) 11[0.6]
インフルエンザ	-	2(20.0) 2[0.1]	-	2(18.2) 2[0.1]
急性扁桃炎	-	1(10.0) 2[0.1]	-	1(9.1) 2[0.1]
ウイルス性胃腸炎	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
レンサ球菌感染	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
胃腸炎	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
咽頭炎	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
外耳炎	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
歯肉炎	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
蓄膿	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
爪囲炎	-	-	1(33.3) 1[0.5,<0.1]	1(9.1) 1[<0.1]
鼻炎	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3773.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events in Japanese patients - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
筋骨格系および結合組織障害	-	4(40.0) 7[0.5]	2(66.7) 2[1.0,<0.1]	5(45.5) 9[0.5]
関節痛	-	2(20.0) 4[0.3]	-	2(18.2) 4[0.2]
筋肉痛	-	1(10.0) 1[<0.1]	1(33.3) 1[0.5,<0.1]	2(18.2) 2[0.1]
筋痙縮	-	-	1(33.3) 1[0.5,<0.1]	1(9.1) 1[<0.1]
四肢痛	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
椎間板突出	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
胃腸障害	-	5(50.0) 8[0.5]	-	5(45.5) 8[0.5]
悪心	-	1(10.0) 2[0.1]	-	1(9.1) 2[0.1]
口唇のひび割れ	-	1(10.0) 2[0.1]	-	1(9.1) 2[0.1]
齲歯	-	2(20.0) 2[0.1]	-	2(18.2) 2[0.1]
下痢	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
腹部膨満	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	-	5(50.0) 6[0.4]	-	5(45.5) 6[0.3]
発熱	-	1(10.0) 2[0.1]	-	1(9.1) 2[0.1]
炎症	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
疲労	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
浮腫	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
歩行障害	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(33.3) 1[3.8, 0.3]	1(10.0) 3[0.2]	-	2(18.2) 4[0.2]
咳嗽	-	1(10.0) 3[0.2]	-	1(9.1) 3[0.2]
鼻出血	1(33.3) 1[3.8, 0.3]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
皮膚および皮下組織障害	1(33.3) 1[3.8, 0.3]	3(30.0) 3[0.2]	-	4(36.4) 4[0.2]
そう痒症	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
接触性皮膚炎	1(33.3) 1[3.8, 0.3]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
皮下出血	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
皮膚乾燥	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3773.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events in Japanese patients - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
臨床検査	-	2(20.0) 3[0.2]	-	2(18.2) 3[0.2]
C－反応性蛋白増加	-	2(20.0) 2[0.1]	-	2(18.2) 2[0.1]
血中フィブリノゲン増加	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
眼障害	-	1(10.0) 1[<0.1]	1(33.3) 1[0.5,<0.1]	1(9.1) 2[0.1]
加齢黄斑変性	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
眼精疲労	-	-	1(33.3) 1[0.5,<0.1]	1(9.1) 1[<0.1]
血管障害	-	1(10.0) 1[<0.1]	1(33.3) 1[0.5,<0.1]	2(18.2) 2[0.1]
高血圧	-	-	1(33.3) 1[0.5,<0.1]	1(9.1) 1[<0.1]
低血圧	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
心臓障害	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
動悸	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
免疫系障害	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
季節性アレルギー	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3773.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 51　日本人患者における重篤な有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
Number of patients	3	10	3	11
Total time in trial (years)	0.26	15.23	2.05	17.54
Total number of exposure days	3	835	43	881
All adverse events	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
感染症および寄生虫症	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
胃腸炎	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
No observations from Trials 3639, 3747, 3773 and 3774.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 52　50 歳超の患者における有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3775 試験）

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
Number of patients	2	10	2	2	11
Total time in trial (years)	0.18	16.05	2.95	0.20	19.38
Total number of exposure days	2	872	43	16	933
All adverse events	1(50.0) 1[5.6, 0.5]	10(100.0) 71[4.4]	2(100.0) 15[5.1, 0.3]	2(100.0) 2[10.0, 0.1]	11(100.0) 89[4.6]
感染症および寄生虫症	-	7(70.0) 22[1.4]	-	-	7(63.6) 22[1.1]
インフルエンザ	-	3(30.0) 9[0.6]	-	-	3(27.3) 9[0.5]
鼻咽頭炎	-	3(30.0) 7[0.4]	-	-	3(27.3) 7[0.4]
感染性皮膚潰瘍	-	1(10.0) 2[0.1]	-	-	1(9.1) 2[0.1]
ウイルス性胃腸炎	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
胃腸炎	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
歯肉炎	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
大腸菌感染	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	-	6(60.0) 6[0.4]	1(50.0) 4[1.4,<0.1]	-	7(63.6) 10[0.5]
疼痛	-	1(10.0) 1[<0.1]	1(50.0) 3[1.0,<0.1]	-	2(18.2) 4[0.2]
疲労	-	3(30.0) 3[0.2]	-	-	3(27.3) 3[0.2]
インフルエンザ様疾患	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
腫脹	-	-	1(50.0) 1[0.3,<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
歩行障害	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
筋骨格系および結合組織障害	-	4(40.0) 4[0.2]	2(100.0) 5[1.7, 0.1]	-	5(45.5) 9[0.5]
関節痛	-	1(10.0) 1[<0.1]	1(50.0) 2[0.7,<0.1]	-	2(18.2) 3[0.2]
四肢痛	-	2(20.0) 2[0.1]	-	-	2(18.2) 2[0.1]
関節可動域低下	-	-	1(50.0) 1[0.3,<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events in patients > 50 years - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
筋骨格痛	-	-	1(50.0) 1[0.3,<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
筋痙縮	-	-	1(50.0) 1[0.3,<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
背部痛	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	3(30.0) 7[0.4]	-	-	3(27.3) 7[0.4]
咳嗽	-	3(30.0) 5[0.3]	-	-	3(27.3) 5[0.3]
咽喉刺激感	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
低音性連続性ラ音	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
皮膚および皮下組織障害	1(50.0) 1[5.6, 0.5]	1(10.0) 4[0.2]	1(50.0) 2[0.7,<0.1]	-	3(27.3) 7[0.4]
皮膚潰瘍	-	1(10.0) 4[0.2]	-	-	1(9.1) 4[0.2]
接触性皮膚炎	1(50.0) 1[5.6, 0.5]	-	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
発疹	-	-	1(50.0) 1[0.3,<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
皮膚炎	-	-	1(50.0) 1[0.3,<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
臨床検査	-	4(40.0) 6[0.4]	-	1(50.0) 1[5.0,<0.1]	5(45.5) 7[0.4]
Ｃ－反応性蛋白増加	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
血清フェリチン増加	-	-	-	1(50.0) 1[5.0,<0.1]	1(9.1) 1[<0.1]
血中テストステロン減少	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
心拍数増加	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
胃腸障害	-	3(30.0) 6[0.4]	-	-	3(27.3) 6[0.3]
悪心	-	1(10.0) 2[0.1]	-	-	1(9.1) 2[0.1]
便秘	-	1(10.0) 2[0.1]	-	-	1(9.1) 2[0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events in patients > 50 years - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
歯肉の炎症	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
歯肉痛	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
傷害、中毒および処置合併症	-	5(50.0) 5[0.3]	-	-	5(45.5) 5[0.3]
挫傷	-	2(20.0) 2[0.1]	-	-	2(18.2) 2[0.1]
誤った投与経路	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
誤用量投与	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
転倒	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
眼障害	-	3(30.0) 3[0.2]	1(50.0) 1[0.3,<0.1]	-	3(27.3) 4[0.2]
加齢黄斑変性	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
眼精疲労	-	-	1(50.0) 1[0.3,<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
眼瞼浮腫	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
白内障	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
血液およびリンパ系障害	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	1(50.0) 1[5.0,<0.1]	1(9.1) 2[0.1]
好中球減少症	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
貧血	-	-	-	1(50.0) 1[5.0,<0.1]	1(9.1) 1[<0.1]
神経系障害	-	2(20.0) 2[0.1]	-	-	2(18.2) 2[0.1]
頭痛	-	2(20.0) 2[0.1]	-	-	2(18.2) 2[0.1]
腎および尿路障害	-	1(10.0) 2[0.1]	-	-	1(9.1) 2[0.1]
腎臓痛	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
排尿困難	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
精神障害	-	1(10.0) 1[<0.1]	1(50.0) 1[0.3,<0.1]	-	2(18.2) 2[0.1]
リビドー減退	-	-	1(50.0) 1[0.3,<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
睡眠障害	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
血管障害	-	-	1(50.0) 1[0.3,<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events in patients > 50 years - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

	Phase 1 Single dose N(%) E[R,F]	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	On-demand N(%) E[R,F]	Major surgery N(%) E[R,F]	Total N(%) E[R]
高血圧	-	-	1(50.0) 1[0.3,<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
耳および迷路障害	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
耳そう痒症	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
代謝および栄養障害	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
ビタミンD欠乏	-	1(10.0) 1[<0.1]	-	-	1(9.1) 1[<0.1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	1(50.0) 1[0.3,<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]
脂肪腫	-	-	1(50.0) 1[0.3,<0.1]	-	1(9.1) 1[<0.1]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 53　２歳未満の患者における有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（3774 試験）

	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
Number of patients	3	3
Total time in trial (years)	3.23	3.23
Total number of exposure days	180	180
All adverse events	3(100.0) 55[17.0]	3(100.0) 55[17.0]
傷害、中毒および処置合併症	2(66.7) 16[5.0]	2(66.7) 16[5.0]
頭部損傷	2(66.7) 7[2.2]	2(66.7) 7[2.2]
挫傷	1(33.3) 3[0.9]	1(33.3) 3[0.9]
関節脱臼	1(33.3) 2[0.6]	1(33.3) 2[0.6]
節足動物咬傷	1(33.3) 1[0.3]	1(33.3) 1[0.3]
創傷	1(33.3) 1[0.3]	1(33.3) 1[0.3]
転倒	1(33.3) 1[0.3]	1(33.3) 1[0.3]
皮膚擦過傷	1(33.3) 1[0.3]	1(33.3) 1[0.3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(66.7) 15[4.6]	2(66.7) 15[4.6]
咳嗽	2(66.7) 5[1.5]	2(66.7) 5[1.5]
鼻漏	1(33.3) 5[1.5]	1(33.3) 5[1.5]
アレルギー性鼻炎	1(33.3) 3[0.9]	1(33.3) 3[0.9]
鼻出血	2(66.7) 2[0.6]	2(66.7) 2[0.6]
感染症および寄生虫症	3(100.0) 10[3.1]	3(100.0) 10[3.1]
鼻咽頭炎	1(33.3) 3[0.9]	1(33.3) 3[0.9]
上気道感染	1(33.3) 2[0.6]	1(33.3) 2[0.6]
レンサ球菌性咽頭炎	1(33.3) 1[0.3]	1(33.3) 1[0.3]
咽頭炎	1(33.3) 1[0.3]	1(33.3) 1[0.3]
下気道感染	1(33.3) 1[0.3]	1(33.3) 1[0.3]
感染性下痢	1(33.3) 1[0.3]	1(33.3) 1[0.3]
気管支炎	1(33.3) 1[0.3]	1(33.3) 1[0.3]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
MedDra version: 17.1

Summary of adverse events in patients < 2 years - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

	Prophylaxis Multiple dose N(%) E[R]	Total N(%) E[R]
胃腸障害	2(66.7) 6[1.9]	2(66.7) 6[1.9]
下痢	2(66.7) 2[0.6]	2(66.7) 2[0.6]
嘔吐	1(33.3) 2[0.6]	1(33.3) 2[0.6]
口唇腫脹	1(33.3) 1[0.3]	1(33.3) 1[0.3]
腹痛	1(33.3) 1[0.3]	1(33.3) 1[0.3]
一般・全身障害および投与部位の状態	1(33.3) 5[1.5]	1(33.3) 5[1.5]
発熱	1(33.3) 5[1.5]	1(33.3) 5[1.5]
皮膚および皮下組織障害	1(33.3) 2[0.6]	1(33.3) 2[0.6]
発疹	1(33.3) 1[0.3]	1(33.3) 1[0.3]
蕁麻疹	1(33.3) 1[0.3]	1(33.3) 1[0.3]
臨床検査	1(33.3) 1[0.3]	1(33.3) 1[0.3]
水痘ウイルス検査陽性	1(33.3) 1[0.3]	1(33.3) 1[0.3]

N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not included.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 54　年齢グループ別の HIV 及び C 型肝炎の感染状況 - 安全性解析対象集団（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
Number of patients	12	13	18	72	115
First trial*					
Hepatitis C Antibody, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	72 (100.0)	115 (100.0)
Low positive	-	-	-	3 (4.2)	3 (2.6)
Negative	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	24 (33.3)	67 (58.3)
Positive	-	-	-	45 (62.5)	45 (39.1)
HIV-1/2 Antibody, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	17 (100.0)	71 (100.0)	113 (100.0)
Negative	12 (100.0)	13 (100.0)	17 (100.0)	62 (87.3)	104 (92.0)
Positive	-	-	-	9 (12.7)	9 (8.0)
Last trial**					
Hepatitis C Antibody, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	72 (100.0)	115 (100.0)
Low positive	-	-	-	1 (1.4)	1 (0.9)
Negative	12 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	24 (33.3)	67 (58.3)
Positive	-	-	-	47 (65.3)	47 (40.9)
HIV-1/2 Antibody, N (%)					
N	12 (100.0)	13 (100.0)	17 (100.0)	71 (100.0)	113 (100.0)
Negative	12 (100.0)	13 (100.0)	17 (100.0)	63 (88.7)	105 (92.9)
Positive	-	-	-	8 (11.3)	8 (7.1)

* Taken at baseline in the first trial in which each patient participated and had a baseline assessment.
** Taken at baseline in the last trial in which each patient participated and had a baseline assessment.
All treatment arms are pooled
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
For subjects with a viral assessment in only one trial, first and last trial are the same.
For 1 patient, medical history indicated HIV positive at baseline in the first trial, but HIV negative at baseline in the last trial.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.4.8.1- 55　100 IU/kg 超を投与した患者の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	Dose date	Planned dose (IU/kg)	Actual dose (IU/kg)	Adverse events within 7 days after the dose
440401/42 NN7999_3639	Nonacog beta pegol 100 IU/kg	12JUN2010:10:06:00	100.0	100.4	
504002/48 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	26APR2013:08:30:00	40.0	168.8	Overdose
		27APR2013:09:00:00	40.0	126.6	Overdose

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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trials 3747, 3773 and 3774.

2.7.4.8.1- 56　　治験用製剤及び市販用製剤別の有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
101001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	4	Commercial product	代謝および栄養障害/ 脱水/ dehydration	1/137/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
112001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	51	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 四肢損傷/ Bruising on upper right leg due to trauma	6/79/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		52	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 四肢損傷/ Bruising on right shin due to trauma	6/79/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		53	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 足骨折/ Swelling in left foot due to left foot fracture	1/80/9		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		54	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 足骨折/ Bruising on left foot due to left foot fracture	1/80/9		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		56	Trial product	筋骨格系および結合組織障害/ 骨折痛/ Pain in left foot due to left foot fracture	6/79/42		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		57	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 外傷後疼痛/ Pain in left knee due to trauma	1/85/23		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	58	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 損傷/ Left knee abrasion due to trauma	1/85/23		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		59	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 損傷/ Swelling in left knee due to trauma	1/85/23		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		60	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 四肢損傷/ Bruising on left knee due to trauma	1/85/23		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		61	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 損傷/ Decreased range of motion in left knee due to trauma	1/85/23		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		62	Trial product	筋骨格系および結合組織障害/ 関節痛/ Pain in left wrist	7/87/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		63	Trial product	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	3/90/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		64	Trial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 口腔咽頭痛/ Sore throat	3/90/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	65	Trial product	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疼痛/ Body aches	3/90/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		66	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 外傷性出血/ Nose bleed due to trauma	2/92/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		67	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 顔面損傷/ Swelling of nose due to trauma	2/92/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		68	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 頭部損傷/ Swelling of forehead due to trauma	2/92/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		69	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 外傷後疼痛/ Pain in nose due to trauma	2/92/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		70	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 顔面損傷/ Bruising around nose due to trauma	2/92/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		71	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 靭帯捻挫/ Swelling in left ankle due to left ankle sprain	4/93/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	72	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 靱帯捻挫/ Discoloration of left ankle due to left ankle sprain	4/93/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		73	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 靱帯捻挫/ Pain in left ankle due to left ankle sprain	4/93/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Unknown	Y
		74	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 靱帯捻挫/ Decreased range of motion in left ankle due to left ankle sprain	1/94/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Unknown	Y
		75	Trial product	神経系障害/ 頭痛/ Headache	5/100/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		76	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 損傷/ Swelling of left knee due to trauma	1/104/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Unknown	Y
		77	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 四肢損傷/ Bruising on left knee due to trauma	1/104/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Unknown	Y
		78	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 外傷後疼痛/ Pain in left knee due to trauma	1/104/55		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	79	Trial product	免疫系障害/ 複合アレルギー/ Allergies	7/105/12		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		80	Trial product	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	7/105/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		81	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 四肢損傷/ Decreased range of motion in left thumb due to injury	7/105/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		82	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Bruising on left thumb due to injury	7/105/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Unknown	Y
		83	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 四肢損傷/ Pain in left thumb due to injury	7/105/12		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		84	Trial product	感染症および寄生虫症/ レンサ球菌性咽頭炎/ Strep pharyngitis	2/111/10		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		85	Trial product	筋骨格系および結合組織障害/ 関節痛/ Left ankle pain	7/115/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		86	Trial product	筋骨格系および結合組織障害/ 関節腫脹/ Left ankle swelling	7/115/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	87	Trial product	筋骨格系および結合組織障害/ 関節可動域低下/ Decreased range of motion in left ankle	7/115/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		88	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 関節損傷/ Swelling of right hip area due to trauma	1/117/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		89	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 関節損傷/ Discoloration of right hip area due to trauma	1/117/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		90	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 外傷後疼痛/ Pain in right hip area due to trauma	1/117/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		91	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 関節損傷/ Swelling of right ankle due to trauma	1/117/13		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		92	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 関節損傷/ Discoloration of right ankle due to trauma	1/117/13		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		93	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 外傷後疼痛/ Pain in right ankle due to trauma	1/117/13		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	94	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 外傷後疼痛/ Pain in right knee due to trauma	1/117/13		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		95	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 関節損傷/ Swelling of right knee due to trauma	1/117/13		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		96	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 関節損傷/ Discoloration of right knee due to trauma	1/117/13		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		97	Commercial product	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疼痛/ Body aches	2/124/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		98	Commercial product	神経系障害/ 頭痛/ Headaches	2/124/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		99	Commercial product	神経系障害/ 頭痛/ Headaches	7/125/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		100	Commercial product	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疼痛/ Body aches	7/125/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		101	Commercial product	胃腸障害/ 嘔吐/ Emesis	7/125/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	102	Commercial product	感染症および寄生虫症/ レンサ球菌性咽頭炎/ Strep pharyngitis	1/131/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		103	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 関節損傷/ Right ankle injury	3/136/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		104	Commercial product	筋骨格系および結合組織障害/ 関節腫脹/ Swelling of right ankle	3/136/20	103	N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		105	Commercial product	筋骨格系および結合組織障害/ 関節痛/ Pain in right ankle	3/136/	103	N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		106	Commercial product	感染症および寄生虫症/ レンサ球菌性咽頭炎/ Strep throat	6/139/11		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		107	Commercial product	神経系障害/ 頭痛/ Headaches	3/139/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		108	Commercial product	胃腸障害/ 腹部不快感/ Upset stomach	3/139/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		109	Commercial product	代謝および栄養障害/ 食欲減退/ Decreased appetite	3/139/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		110	Commercial product	皮膚および皮下組織障害/ 嵌入爪/ Ingrown toenail	4/141/12		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	111	Commercial product	代謝および栄養障害/ ビタミンD欠乏/ Vitamin D Deficiency	1/140/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		112	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 四肢損傷/ Injury to left ring finger	7/146/22		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		113	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 四肢損傷/ Injury to left arm	1/150/11		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		114	Commercial product	免疫系障害/ 季節性アレルギー/ Seasonal allergies	7/156/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
112002/4 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	30	Trial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻漏/ Runny nose	4/77/9		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		31	Trial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻閉/ Congestion (nasal)	4/77/9		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		32	Trial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	4/77/9		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		33	Trial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 口腔咽頭痛/ Sore throat	4/77/9		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112002/4 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	34	Commercial product	感染症および寄生虫症/ レンサ球菌性咽頭炎/ Strep throat	4/106/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		35	Commercial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 口腔咽頭痛/ Sore throat	3/137/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		36	Commercial product	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	3/137/13		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		37	Commercial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 扁桃肥大/ Swollen tonsils	3/137/13		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
112003/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	52	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 外傷後疼痛/ Pain in left foot/ankle due to injury. (Unclear if injury was to foot or ankle).	1/56/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		53	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 四肢損傷/ Swelling in left foot/ankle due to injury. (Unclear if injury was to foot or ankle).	1/56/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		54	Trial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻漏/ Runny nose	2/57/12		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112003/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	55	Trial product	臨床検査/ 心雑音/ Heart murmur	4/54/12		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		56	Trial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血/ Nose bleed	3/63/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		57	Trial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	3/63/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		58	Trial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻漏/ Runny nose	3/63/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		59	Trial product	胃腸障害/ 下痢/ Diarrhea	7/63/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		60	Trial product	胃腸障害/ 腹痛/ Abdominal pain	7/63/9		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		61	Commercial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻漏/ Runny nose	6/70/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		62	Commercial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	6/70/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		63	Commercial product	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	4/74/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112003/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	64	Commercial product	胃腸障害/ 嘔吐/ Emesis	4/74/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		65	Commercial product	眼障害/ 眼刺激/ Eye irritation	1/86/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		66	Commercial product	感染症および寄生虫症/ レンサ球菌性咽頭炎/ Strep throat	6/95/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		67	Commercial product	胃腸障害/ 血便排泄/ Blood in stool	1/96/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		68	Commercial product	胃腸障害/ 下痢/ Diarrhea	5/98/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		69	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 関節脱臼/ Dislocation of left elbow	6/104/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		70	Commercial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 口腔咽頭痛/ Sore throat	3/111/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		71	Commercial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻閉/ Stuffy nose	6/125/15		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		72	Commercial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	6/125/15		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
119001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	27	Trial product	感染症および寄生虫症/ ウイルス感染/ Viral syndrome	7/64/10		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
		28	Trial product	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	6/69/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		29	Trial product	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	6/74/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		30	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 節足動物刺傷/ Bee sting	5/78/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		31	Trial product	神経系障害/ 頭痛/ Headache	6/69/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		32	Trial product	筋骨格系および結合組織障害/ 筋肉痛/ Myalgia	6/69/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		33	Trial product	筋骨格系および結合組織障害/ 筋肉痛/ Myalgia	6/74/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		34	Commercial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	3/124/107		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		35	Commercial product	筋骨格系および結合組織障害/ 関節痛/ Bilateral Knee Pain	3/126/93		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
181001/10 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	7	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 上気道感染/ Upper Respiratory Tract Infection (URTI)	9/148/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
181002/12 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	4	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 熱傷/ Scalding Burn	5/137/68		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
201001/11 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	6	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 靱帯捻挫/ twisted ankle	1/101/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		7	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 靱帯捻挫/ twisted left ankle	1/105/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		8	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 頭部損傷/ head injury	6/90/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
201002/11 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	7	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 靱帯捻挫/ sprained ankle	3/95/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		8	Commercial product	免疫系障害/ 節足動物咬傷アレルギー/ allergic reaction from bug bite on face	2/161/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
201003/9 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	9	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 裂傷/ Nasal laceration	6/80/49		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		10	Trial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻浮腫/ Nasal edema	6/80/164		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		11	Trial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血/ Epistaxis from nasal trauma	6/80/1		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		12	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 顔面骨骨折/ Nasal fracture	6/80/49		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		14	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 靭帯捻挫/ twisted right ankle	6/103/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		16	Trial product	筋骨格系および結合組織障害/ 四肢痛/ pain on left arm, from wrist to arm	1/103/15		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		17	Trial product	筋骨格系および結合組織障害/ 四肢痛/ left big toe pain	3/101/20		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		19	Trial product	筋骨格系および結合組織障害/ 四肢痛/ shooting pains up left arm	1/103/194		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
201004/2 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	8	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 顔面損傷/ scrape on nose	6/76/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
201004/2 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	9	Trial product	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ fever	6/75/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		11	Commercial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Congested cough	5/126/13		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		12	Commercial product	感染症および寄生虫症/ レンサ球菌性咽頭炎/ Strep throat	1/128/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		15	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 外傷性血腫/ Banged head, small 1 cm hematoma on scalp with little scab over it	6/153/10		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
503001/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	5	Trial product	筋骨格系および結合組織障害/ 関節腫脹/ Swollen right elbow	2/70/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		6	Commercial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	2/72/9		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		7	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 鼻炎/ Coryzal	2/72/9		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
503001/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	8	Commercial product	一般・全身障害および投与部位の状態/ 医療機器閉塞/ Partical occlusion of Port A Cath. (flushing not drawing back blood).	2/72/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		9	Commercial product	一般・全身障害および投与部位の状態/ 医療機器閉塞/ Partial blockage of port-a-cath. Flushing, but unable to draw blood back	1/78/9		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		10	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 中耳炎/ Otitis media with effusion (OME)	2/83/215		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		11	Commercial product	感染症および寄生虫症/ ウイルス性上気道感染/ Upper respiratory tract infection / Viral	1/96/13		Y/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		12	Commercial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 喘鳴/ Viral induced wheeze	1/96/155	11	Y/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		13	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 中耳炎/ Otitis media (right ear)	1/96/8	11	Y/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		14	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 中耳炎/ Bi-laterial Otitis media	2/99/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
503001/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	15	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Bruise on cheek	6/80/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		16	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Bruise on forehead	6/80/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		17	Commercial product	生殖系および乳房障害/ 乳頭障害/ Carpet burn under left nipple	7/80/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		18	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Shin bruise / Right leg	7/80/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		19	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 帯状疱疹/ Varicella Zoster Virus	5/104/19		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		20	Commercial product	感染症および寄生虫症/ ウイルス性胃腸炎/ Viral gastroenteritis	7/111/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		21	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 中耳炎/ otitis media	3/116/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		22	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 医療機器関連感染/ Port Infection	3/123/11		Y/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		23	Commercial product	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Pyrexial	1/123/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
503001/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	24	Commercial product	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Pyrexial	4/123/1	22	N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		25	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 急性中耳炎/ Acute otitis media	3/128/15		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		26	Commercial product	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Pyrexial	1/122/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		27	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 鼻炎/ Coryzal	1/123/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		28	Commercial product	精神障害/ 睡眠時驚愕/ Night terrors	1/123/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		29	Commercial product	胃腸障害/ 嘔吐/ Vomited	1/123/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		30	Commercial product	皮膚および皮下組織障害/ 紅斑/ Red area under lower lip	2/123/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		31	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Grazed R 4th finger / layer of skin removed	2/136/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
504001/3 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	9	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Mild common cold symptoms	7/75/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		10	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 水痘/ CHICKEN POX	7/105/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
751002/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	26	Trial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ アレルギー性鼻炎/ allergic rhinitis	1/74/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		27	Trial product	感染症および寄生虫症/ 気管支肺炎/ bronchopneumonia	4/78/8		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		28	Trial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ アレルギー性鼻炎/ allergic rhinitis	1/80/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		29	Trial product	感染症および寄生虫症/ 上気道感染/ upper respiratory infection	5/92/7		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		30	Trial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血/ epistaxis off an on	2/91/31		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		31	Trial product	傷害、中毒および処置合併症/ 腹部損傷/ crush injury,upper abdomen	7/92/17		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		32	Commercial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 喘息/ asthma attack	7/112/1		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
751002/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	33	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 胃腸炎/ acute gastroenteritis	5/145/4		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		34	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 気管支炎/ acute bronchitis	6/103/3		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		35	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 気管支炎/ acute bronchitis	3/105/5		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		36	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ acute nasopharyngitis	6/114/4		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		37	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ Pneumonia	2/115/5		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		38	Commercial product	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 喘息/ asthma	7/115/		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		39	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 気管支肺炎/ bronchopneumonia	3/127/8		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		40	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 気管支肺炎/ bronchopneumonia	6/131/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
801001/7 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	14	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Abration of right knee	6/138/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
801001/7 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	15	Commercial product	胃腸障害/ 下腹部痛/ lower abdominal pain	1/146/2		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		16	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Contusion of left upper arm	6/170/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
802001/5 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	19	Trial product	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common Cold	5/73/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		20	Trial product	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common Cold	7/75/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		21	Trial product	眼障害/ 近視/ Myopia	7/77/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		22	Commercial product	胃腸障害/ 小腸炎/ Acute enteritis	3/83/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		23	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common Cold	4/105/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		24	Commercial product	感染症および寄生虫症/ インフルエンザ/ Influenza A	1/111/12		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		25	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common Cold	1/129/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events by trial product and commercial product - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Batch product type	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
803001/9 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	27	Trial product	筋骨格系および結合組織障害/ 筋骨格痛/ Right shoulder pain	4/89/257		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		28	Commercial product	感染症および寄生虫症/ 帯状疱疹/ Herpes Zoster	8/130/15		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		29	Commercial product	筋骨格系および結合組織障害/ 関節痛/ Pain of left ankle	6/138/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		30	Commercial product	胃腸障害/ アフタ性口内炎/ aphtha	2/151/16		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		31	Commercial product	傷害、中毒および処置合併症/ 引っかき傷/ Scratch	3/162/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		32	Commercial product	筋骨格系および結合組織障害/ 筋骨格痛/ Pain of right shoulder	2/161/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
Data included are from the period 08APR2014 to 01JAN2016.
For Trial 3774, data are included through the last visit for each patient on or before 01JAN2016.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 57　治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
101001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1	神経系障害/ 頭痛/ headache	1/1/3		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	胃腸障害/ 悪心/ nausea	3/1/2		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
101002/15 NN7999_3747	On-demand	2	神経系障害/ 発達性会話障害/ Largiloquent	1/1/1		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	神経系障害/ 発達性会話障害/ Largiloquent	1/2/1		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
106002/16 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与/ Overdose.	2/3/4		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	傷害、中毒および処置合併症/ 誤用量投与/ Dosing error.	9/9/1		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
112003/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	12	胃腸障害/ 腹痛/ Abdominal pain	4/3/72		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		20	胃腸障害/ 下痢/ Diarrhea	7/7/12		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of possibly or probably related adverse events - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
114002/51 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	7	筋骨格系および結合組織障害/ 四肢痛/ Pain in left heel radiating to foot (sole). Pain level 1 out of 10. no swelling. normal mobility.	1/51/		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Not recovered	Y
116003/23 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	1	皮膚および皮下組織障害/ そう痒症/ Itching on his back and right ear	1/1/1		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
119001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	11	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位疼痛/ pain at N9-GP injection site. Treated with ice and 15ml of tylenol.	1/10/1		N/ Mild/ Probable	NA/ Recovered	Y
		18	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注入部位疼痛/ pain at blood draw/ infusion sites	1/30/1		N/ Mild/ Probable	NA/ Recovered	Y
141001/54 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	1	臨床検査/ 血清フェリチン増加/ Elevated ferritin level	4/90/		N/ Mild/ Probable	NA/ Not recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of possibly or probably related adverse events - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
151001/54 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	2	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疲労/ Fatigue	5/1/4		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	神経系障害/ 頭痛/ Headache	9/8/2		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		5	耳および迷路障害/ 耳そう痒症/ intermittent pruritis external ear	8/8/46		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
151001/54 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	16	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位腫脹/ swelling spot of injection	1/114/4	14	N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
151002/45 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2	神経系障害/ 頭痛/ PAIN - headache	2/1/2		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 喉頭痛/ PAIN - larynx	2/1/2		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疲労/ FATIGUE	2/1/2		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of possibly or probably related adverse events - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
181001/10 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 喘鳴/ Wheezing (physical examination)	1/9/2		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	血液およびリンパ系障害/ 好酸球増加症/ Eosinophilia	1/2/50		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
181001/26 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1	血管障害/ ほてり/ Hot flush	1/6/29		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	臨床検査/ 白血球数増加/ White Blood Cell slightly increase (Mild leukocytosis)	2/6/28		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
181004/30 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与/ Overdose N9-GP (2 Doses in a day)	1/14/57		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
330101/30 NN7999_3639	Nonacog beta pegol 25 IU/kg	1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疲労/ fatigue	2/1/2		N/ Moderate/ Possible	NA/ Recovered	Y
		2	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疲労/ fatigue	7/1/2		N/ Moderate/ Possible	NA/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of possibly or probably related adverse events - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
330101/30 NN7999_3639	Nonacog beta pegol 25 IU/kg	3	筋骨格系および結合組織障害/ 筋肉痛/ left and right fore arm myalgia	7/1/2		N/ Moderate/ Possible	NA/ Recovered	Y
403001/24 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2	傷害、中毒および処置合併症/ 偶発的過量投与/ accidential overdose	1/32/43		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
490301/25 NN7999_3639	Nonacog beta pegol 25 IU/kg	1	免疫系障害/ 過敏症/ allergic reaction	1/1/1		Y/ Severe/ Probable	Product withdrawn/ Recovered	Y
501002/33 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	2	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位発疹/ itchy rash at injection site	1/27/15		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
504001/51 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 誤用量投与/ Dosing Error	1/1/16		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
504002/48 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	3	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与/ Overdose of N9 GP	1/76/1		N/ Moderate/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与/ Overdose of N9-GP of 18.0 mls	1/77/1		N/ Moderate/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of possibly or probably related adverse events - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
505001/44 NN7999_3747	On-demand	3	胃腸障害/ 悪心/ Nausea	1/1/1		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
804003/36 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	3	心臓障害/ 動悸/ Palpitations	1/4/1		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
805002/52 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疲労/ general fatigue	5/6/		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Not recovered	Y
881001/54 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	血液およびリンパ系障害/ 好中球減少症/ Neutropenia	9/44/220		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 58　重篤な有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
116001/41 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	4	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 肝細胞癌/ Hepatocellular Carcinoma	8/72/73		Y/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Fatal	Y
120001/42 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 交通事故/ Automobile accident	6/20/2		Y/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
141002/45 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 股関節部骨折/ Fracture Right Hip	1/19/29		Y/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
181001/10 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2	胃腸障害/ 食中毒/ Food Poisoning	1/17/2		Y/ Moderate/ Unlikely	Dose incr eased/ Recovered	Y
403001/24 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	1	胃腸障害/ 糞塊/ coprostasis	4/78/19		Y/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
490301/25 NN7999_3639	Nonacog beta pegol 25 IU/kg	1	免疫系障害/ 過敏症/ allergic reaction	1/1/1		Y/ Severe/ Probable	Product w ithdrawn/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3773.

Listing of serious adverse events - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
504002/48 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 局所腫脹/ Swelling on the side of the neck	7/75/43	2	Y/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	感染症および寄生虫症/ 処置後感染/ abscess from dental treatment	7/75/43		Y/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
505003/65 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	4	皮膚および皮下組織障害/ 皮膚潰瘍/ Exacerbation of Ankle ulcer	3/17/		Y/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
703001/15 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1	胃腸障害/ 後腹膜血腫/ Retroperitoneal hematoma	7/7/9		Y/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
804002/33 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	感染症および寄生虫症/ 胃腸炎/ Acute gastroenteritis	6/83/45		Y/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
903002/14 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	2	胃腸障害/ 腹痛/ abdominal pain	7/4/2		Y/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3773.

Listing of serious adverse events - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
903002/14 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	2	傷害、中毒および処置合併症/ 大腿骨骨折/ Broken femur distal	2/68/23		Y/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3773.

2.7.4.8.1- 59　特に注目すべき医学的事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
106002/16 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与/ Overdose.	2/3/4		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
116003/23 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	1	皮膚および皮下組織障害/ そう痒症/ Itching on his back and right ear	1/1/1		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
151001/54 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	14	傷害、中毒および処置合併症/ 誤った投与経路/ subcutaneous injection (medication error). Accidentally, incorrect route of drug administration (only a few drops)	1/114/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
151002/45 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	3	傷害、中毒および処置合併症/ 投薬過誤/ Medication Error: administration of nonreconstituted histidine	1/83/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
181001/10 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 喘鳴/ Wheezing (physical examination)	1/9/2		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of medical events of special interest - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
181004/30 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与/ Overdose N9-GP (2 Doses in a day)	1/14/57		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
201003/9 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	13	皮膚および皮下組織障害/ 汗疹/ mild rash under armpits from sweating	5/63/25		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
403001/24 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2	傷害、中毒および処置合併症/ 偶発的過量投与/ accidential overdose	1/32/43		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
440101/48 NN7999_3639	Nonacog beta pegol 50 IU/kg	2	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与/ medication overdose	1/1/1		N/ Mild/	/ Recovered	Y
490301/25 NN7999_3639	Nonacog beta pegol 25 IU/kg	1	免疫系障害/ 過敏症/ allergic reaction	1/1/1		Y/ Severe/ Probable	Product w ithdrawn/ Recovered	Y
501002/33 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	2	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位発疹/ itchy rash at injection site	1/27/15		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
504001/51 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 誤用量投与/ Dosing Error	1/1/16		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of medical events of special interest - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
504002/48 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	3	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与/ Overdose of N9 GP	1/76/1		N/ Moderate/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与/ Overdose of N9-GP of 18.0 mls	1/77/1		N/ Moderate/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
804001/25 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	2	傷害、中毒および処置合併症/ 偶発的過量投与/ Administration of an accidental overdose(25%overdose).	1/53/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 60　試験の中止に至った有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
116001/41 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	4	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 肝細胞癌/ Hepatocellular Carcinoma	8/72/73		Y/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Fatal	Y
490301/25 NN7999_3639	Nonacog beta pegol 25 IU/kg	1	免疫系障害/ 過敏症/ allergic reaction	1/1/1		Y/ Severe/ Probable	Product w ithdrawn/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1
No observations from Trials 3747, 3773 and 3774.

2.7.4.8.1- 61　投薬過誤の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
106002/16 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与/ Overdose.	2/3/4		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	傷害、中毒および処置合併症/ 誤用量投与/ Dosing error.	9/9/1		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
109001/13 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	3	傷害、中毒および処置合併症/ 投薬過誤/ Medication error	1/15/1		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
		4	傷害、中毒および処置合併症/ 投薬過誤/ Medication error	8/15/1		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
151001/54 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	14	傷害、中毒および処置合併症/ 誤った投与経路/ subcutaneous injection (medication error). Accidentally, incorrect route of drug administration (only a few drops)	1/114/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
151002/45 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	10	一般・全身障害および投与部位の状態/ 医療機器位置異常/ feeling of loosing knee prosthesis	1/36/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trials 3773 and 3774.

Listing of medication errors - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
151002/45 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	3	傷害、中毒および処置合併症/ 投薬過誤/ Medication Error: administration of nonreconstituted histidine	1/83/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
181004/30 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与/ Overdose N9-GP (2 Doses in a day)	1/14/57		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
201004/2 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	10	傷害、中毒および処置合併症/ 薬剤誤投与/ Regular trial factor dose was administered at Clinic Visit 8. During infusion, some of the factor was infused interstitially. This resulted in a slightly lowered recovery (42.7%)	1/30/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
403001/24 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2	傷害、中毒および処置合併症/ 偶発的過量投与/ accidential overdose	1/32/43		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
440101/48 NN7999_3639	Nonacog beta pegol 50 IU/kg	2	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与/ medication overdose	1/1/1		N/ Mild/	/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trials 3773 and 3774.

Listing of medication errors - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
504001/51 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 誤用量投与/ Dosing Error	1/1/16		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
504002/48 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	3	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与/ Overdose of N9 GP	1/76/1		N/ Moderate/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与/ Overdose of N9-GP of 18.0 mls	1/77/1		N/ Moderate/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
804001/25 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	2	傷害、中毒および処置合併症/ 偶発的過量投与/ Administration of an accidental overdose(25%over dose).	1/53/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trials 3773 and 3774.

2.7.4.8.1- 62　薬剤に関連する肝障害（肝炎の感染有無を含む）の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	Hepatitis C status	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
104004/44 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	Positive	1	胃腸障害/ 食道静脈瘤/ esophageal varices	1/25/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
106001/10 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	Negative	5	臨床検査/ プロトロンビン時間延長/ prolonged prothrombin time	1/58/15		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
			6	臨床検査/ 国際標準比増加/ INR elevated	1/58/15		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
116001/41 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	Positive	1	胃腸障害/ 食道静脈瘤/ Stage 1 esophageal varices	3/3/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
116001/41 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	Positive	4	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 肝細胞癌/ Hepatocellular Carcinoma	8/72/73		Y/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Fatal	Y
181002/37 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	Negative	3	臨床検査/ プロトロンビン量異常/ Abnormal laboratory finding Prothrombin Fragment 1 & 2	9/27/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trials 3639 and 3773.

Listing of drug-related hepatic disorders and patients hepatitis status - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	Hepatitis C status	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
403001/24 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	Negative	3	肝胆道系障害/ 肝臓痛/ pain on palpation in the liver area	1/38/2		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
881001/54 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	Positive	2	臨床検査/ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT elevation	1/21/295		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y
			3	臨床検査/ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ AST elevation	1/21/295		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y
			4	臨床検査/ γーグルタミルトランスフェラーゼ増加/ GGT elevation	1/34/204		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y
901002/18 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	Negative	2	臨床検査/ プロトロンビン時間延長/ increasing prothrombin fragment (visit 4 30min)	1/9/39		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trials 3639 and 3773.

2.7.4.8.1- 63　有害事象として記録された「効果不十分」の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

There is no data to display

2.7.4.8.1- 64　アレルギー性過敏反応の広域検索及び狭域検索の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	MedDRA Scope	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
104004/44 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	5	Broad	感染症および寄生虫症/ 結膜炎/ pink eye	2/79/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
106002/16 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	5	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	4/33/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
108001/18 NN7999_3775	On-demand	1	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	26/15/145		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	Broad	一般・全身障害および投与部位の状態/ 胸部不快感/ Chest tightness	26/15/110		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
112001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	8	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	6/1/13	9	N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		29	Broad	一般・全身障害および投与部位の状態/ 腫脹/ Swelling in right scapular area	4/23/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		33	Broad	免疫系障害/ 季節性アレルギー/ Seasonal allergy symptoms	1/33/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of allergic reactions - broad and narrow scope - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	MedDRA Scope	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	44	Broad	一般・全身障害および投与部位の状態/ 末梢腫脹/ Swelling in left foot and ankle	1/62/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
112002/4 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	3	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	3/3/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		16	Broad	免疫系障害/ 季節性アレルギー/ Seasonal allergies	7/39/18		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		23	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	4/65/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		25	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	5/59/9		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
112003/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	13	Narrow	胃腸障害/ 口唇腫脹/ Bumped lip resulting in swelling	3/4/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		16	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	5/5/12		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		24	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	3/17/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of allergic reactions - broad and narrow scope - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	MedDRA Scope	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112003/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	36	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	6/42/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		49	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	2/45/15		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
114002/51 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	1	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	4/12/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	Narrow	眼障害/ 眼瞼浮腫/ Sweeling of both lower eye lids	6/26/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		6	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ cough	3/44/21		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
114002/51 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	7/77/15		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
116002/10 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ cough	1/5/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
116003/23 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	1	Broad	皮膚および皮下組織障害/ そう痒症/ Itching on his back and right ear	1/1/1		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of allergic reactions - broad and narrow scope - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	MedDRA Scope	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
116003/23 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	2	Narrow	一般・全身障害および投与部位の状態/ 顔面浮腫/ minimal edema of face	2/3/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
117001/51 NN7999_3747	On-demand	2	Narrow	皮膚および皮下組織障害/ 皮膚炎/ Dermatitis, Right Shoulder	20/4/57		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
117001/51 NN7999_3775	On-demand	4	Broad	一般・全身障害および投与部位の状態/ 腫脹/ Swelling	40/17/1		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		7	Narrow	皮膚および皮下組織障害/ 発疹/ Rash	6/25/9		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
119001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	5	Narrow	皮膚および皮下組織障害/ 発疹/ facial rash	1/5/2		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
		8	Narrow	眼障害/ 眼窩周囲浮腫/ Facial periorbital edema	1/5/2		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
128001/3 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	10	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough.	6/35/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of allergic reactions - broad and narrow scope - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	MedDRA Scope	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
131001/3 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ cough	5/6/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
151001/54 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	17	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ cough	3/113/27		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y
151003/60 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	3	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ cough	2/74/210		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y
181001/10 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 喘鳴/ Wheezing (physical examination)	1/9/2		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	Broad	血液およびリンパ系障害/ 好酸球増加症/ Eosinophilia	1/2/50		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
181001/26 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	3	Broad	血液およびリンパ系障害/ 好酸球増加症/ Mild Eosinophilia	1/17/.		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
181003/35 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	1	Broad	血液およびリンパ系障害/ 好酸球増加症/ Eosinophilia	8/54/57		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of allergic reactions - broad and narrow scope - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	MedDRA Scope	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
181004/30 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	4	Broad	血液およびリンパ系障害/ 好酸球増加症/ Eosinophilia	7/47/57		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
181004/30 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	Broad	血液およびリンパ系障害/ 好酸球増加症/ Eosinophilia	8/112/.		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
201001/11 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ mild cough	5/29/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
201003/9 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2	Broad	感染症および寄生虫症/ 結膜炎/ Pinkeye	4/13/9		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
401001/3 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ cough	2/1/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
402001/15 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	4	Broad	胃腸障害/ 口内炎/ oral mucosa stomatitis	3/73/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
490301/25 NN7999_3639	Nonacog beta pegol 25 IU/kg	1	Narrow	免疫系障害/ 過敏症/ allergic reaction	1/1/1		Y/ Severe/ Probable	Product withdrawn/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of allergic reactions - broad and narrow scope - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	MedDRA Scope	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
501002/33 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	2	Narrow	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位発疹/ itchy rash at injection site	1/27/15		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
502001/5 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	4/44/62		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
504001/3 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	4	Broad	免疫系障害/ 季節性アレルギー/ cold like symptoms, thought to be hayfever	5/9/13		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
504002/48 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	Broad	一般・全身障害および投与部位の状態/ 局所腫脹/ Swelling on the side of the neck	7/75/43	2	Y/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
505001/44 NN7999_3747	On-demand	4	Broad	胃腸障害/ 口腔内潰瘍形成/ Mouth ulcer	1/2/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
505004/23 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	6	Broad	一般・全身障害および投与部位の状態/ 末梢腫脹/ Swollen Left fore arm	2/28/127		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of allergic reactions - broad and narrow scope - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	MedDRA Scope	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
506001/41 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	Broad	免疫系障害/ 季節性アレルギー/ Hayfever	5/68/.		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
751002/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	7	Narrow	皮膚および皮下組織障害/ 蕁麻疹/ urtecaria	1/23/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		8	Narrow	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ アレルギー性鼻炎/ allergic rhinitis	5/24/10		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		9	Narrow	皮膚および皮下組織障害/ 発疹/ rash	5/30/31		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		10	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ cough	1/33/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		13	Narrow	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ アレルギー性鼻炎/ allergic rhinitis	1/37/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		24	Narrow	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ アレルギー性鼻炎/ allergic rhinitis	1/66/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
802001/5 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2	Broad	血管障害/ 低血圧/ Hypotension	1/2/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	Broad	免疫系障害/ 季節性アレルギー/ Pollinosis	1/12/33		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of allergic reactions - broad and narrow scope - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	MedDRA Scope	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
802001/5 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	5	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	1/9/54		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		14	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	1/62/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		16	Broad	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	5/45/21		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
803001/40 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	4	Broad	一般・全身障害および投与部位の状態/ 浮腫/ edema	2/19/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
804001/25 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	Broad	皮膚および皮下組織障害/ そう痒症/ Pruritis	2/23/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
810101/55 NN7999_3639	Nonacog beta pegol 100 IU/kg	1	Narrow	皮膚および皮下組織障害/ 接触性皮膚炎/ skin redness by surgical tape	2/1/4		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
903001/20 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	2	Narrow	眼障害/ アレルギー性結膜炎/ allergic conjunctivitis	2/26/28		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 65　注射部位反応の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
119001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	11	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位疼痛/ pain at N9-GP injection site. Treated with ice and 15ml of tylenol.	1/10/1		N/ Mild/ Probable	NA/ Recovered	Y
		18	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注入部位疼痛/ pain at blood draw/ infusion sites	1/30/1		N/ Mild/ Probable	NA/ Recovered	Y
151001/54 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	16	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位腫脹/ swelling spot of injection	1/114/4	14	N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
501002/33 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	2	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位発疹/ itchy rash at injection site	1/27/15		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
502002/26 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位紅斑/ Localised erythema around injection site, following application of adhesive plaster	1/1/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trials 3639 and 3773.

2.7.4.8.1- 66　血栓塞栓性事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

There is no data to display

2.7.4.8.1- 67　稀な有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
104004/44 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	胃腸障害/ 食道静脈瘤/ esophageal varices	1/25/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
112003/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	13	胃腸障害/ 口唇腫脹/ Bumped lip resulting in swelling	3/4/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
114002/51 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	3	眼障害/ 眼瞼浮腫/ Sweeling of both lower eye lids	6/26/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
116001/41 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1	胃腸障害/ 食道静脈瘤/ Stage 1 esophageal varices	3/3/.		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
116003/23 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	2	一般・全身障害および投与部位の状態/ 顔面浮腫/ minimal edema of face	2/3/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
119001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	8	眼障害/ 眼窩周囲浮腫/ Facial periorbital edema	1/5/2		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3639

Listing of rare events - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
151001/54 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	7	臨床検査/ 心拍数増加/ High heart rate after excercise	1/30/162		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recoverin g	Y
505004/23 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	10	心臓障害/ 頻脈/ Tachycardic. pulse rate, 94 beats per minute	8/33/36		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
804003/36 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	3	心臓障害/ 動悸/ Palpitations	1/4/1		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
881001/54 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	血液およびリンパ系障害/ 好中球減少症/ Neutropenia	9/44/220		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3639

2.7.4.8.1- 68　有害事象として記録された抗体検査結果の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

There is no data to display

2.7.4.8.1- 69　日本人患者における有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
801001/54 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 歩行障害/ wobbling(titubation)	5/8/40		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
801001/7 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	3	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Bruising of Leg	4/1/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	感染症および寄生虫症/ 外耳炎/ Otitis exrerna	6/2/19		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		5	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common Cold	2/16/11		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		6	胃腸障害/ 下痢/ Loose stools(Meiact adverse reaction)	4/16/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		7	感染症および寄生虫症/ インフルエンザ/ Influenza	2/27/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		8	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common Cold	4/28/25		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		9	胃腸障害/ 齲歯/ Dental caries	5/30/18		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3773.

Listing of adverse events in Japanese patients - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
801001/7 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	10	傷害、中毒および処置合併症/ 四肢損傷/ Left sural bruising by injury	1/27/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		11	筋骨格系および結合組織障害/ 筋肉痛/ Myalgia of R lower extremities	4/59/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		12	感染症および寄生虫症/ 鼻炎/ rhinitis	7/64/13		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		13	感染症および寄生虫症/ 蓄膿/ empyema	3/71/20		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
802001/5 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	1/1/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	血管障害/ 低血圧/ Hypotension	1/2/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common Cold	7/1/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	免疫系障害/ 季節性アレルギー/ Pollinosis	1/12/33		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3773.

Listing of adverse events in Japanese patients - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
802001/5 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	5	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	1/9/54		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		6	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Right knee abrasion	6/16/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		7	傷害、中毒および処置合併症/ 口唇損傷/ Lip laceration	7/24/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		8	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Back sliding abrasion	7/28/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		9	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common cold	5/31/10		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		10	胃腸障害/ 腹部膨満/ Tympanitis	1/42/10		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		11	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common Cold	5/50/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		12	皮膚および皮下組織障害/ 皮下出血/ Subcutaneous haemorrhage of forehead	6/50/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		13	感染症および寄生虫症/ レンサ球菌感染/ Streptococcus infection	4/55/30		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3773.

Listing of adverse events in Japanese patients - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
802001/5 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	14	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	1/62/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		15	感染症および寄生虫症/ インフルエンザ/ Influenza B	4/62/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		16	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	5/45/21		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		17	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	4/54/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
802001/55 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Left forearm injury, contused	6/8/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	臨床検査/ Ｃ－反応性蛋白増加/ high CRP	1/30/22		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	胃腸障害/ 悪心/ Nausea	2/47/42		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
802001/55 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	1	胃腸障害/ 悪心/ Nausea	1/57/43		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3773.

Listing of adverse events in Japanese patients - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
803001/40 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1	臨床検査/ 血中フィブリノゲン増加/ fibrinogen increased	8/5/29		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	臨床検査/ Ｃ－反応性蛋白増加/ CRP increased	8/5/29		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	皮膚および皮下組織障害/ 皮膚乾燥/ Dry skin	7/18/310		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y
		4	一般・全身障害および投与部位の状態/ 浮腫/ edema	2/19/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
803001/40 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	1	筋骨格系および結合組織障害/ 椎間板突出/ Lumbar disc herniation	2/54/.		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		2	胃腸障害/ 齲歯/ Dental caries	1/86/.		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
803001/9 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ abrasion	3/2/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3773.

Listing of adverse events in Japanese patients - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
803001/9 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ bruise	4/3/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ abrasion	1/7/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	傷害、中毒および処置合併症/ 裂傷/ wound by cutting	1/8/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		5	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ bruise	7/8/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		6	一般・全身障害および投与部位の状態/ 炎症/ inflammation of the finger-tip	2/14/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		7	感染症および寄生虫症/ 急性扁桃炎/ acute tonsillitis	5/14/13		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		8	胃腸障害/ 口唇のひび割れ/ Cracked lips	4/17/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		9	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ bruise	6/17/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		10	傷害、中毒および処置合併症/ 裂傷/ cutting wound	3/18/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3773.

Listing of adverse events in Japanese patients - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
803001/9 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	11	感染症および寄生虫症/ 急性扁桃炎/ acute tonsillitis	1/20/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		12	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ bruise	6/20/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		13	感染症および寄生虫症/ 歯肉炎/ gingivitis	6/24/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		14	胃腸障害/ 口唇のひび割れ/ Cracked lips	7/21/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		15	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ bruise	1/24/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		16	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ bruise	6/29/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		17	筋骨格系および結合組織障害/ 関節痛/ right ankle pain	1/28/16		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		18	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ bruise	1/31/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		19	筋骨格系および結合組織障害/ 関節痛/ right knee pain	1/36/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3773.

Listing of adverse events in Japanese patients - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
803001/9 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	20	筋骨格系および結合組織障害/ 関節痛/ Left ankle pain	4/37/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		21	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ abrasion	1/39/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		22	筋骨格系および結合組織障害/ 四肢痛/ pain of the left foot thumb	1/45/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		23	感染症および寄生虫症/ 咽頭炎/ Pharyngitis	7/52/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		24	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Abrasion	5/58/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		25	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Abrasion	7/58/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
804001/25 NN7999_3747	On-demand	1	感染症および寄生虫症/ 爪囲炎/ paronychia	8/17/71		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	筋骨格系および結合組織障害/ 筋肉痛/ Muscle pain	1/11/21		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Bruise	7/13/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3773.

Listing of adverse events in Japanese patients - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
804001/25 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	皮膚および皮下組織障害/ そう痒症/ Pruritis	2/23/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	傷害、中毒および処置合併症/ 偶発的過量投与/ Administration of an accidental overdose(25%over dose).	1/53/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	傷害、中毒および処置合併症/ 靱帯捻挫/ Sprain of right ankle	6/106/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
804002/33 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common Cold	1/57/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
804002/33 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	感染症および寄生虫症/ 胃腸炎/ Acute gastroenteritis	6/83/45		Y/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common Cold	6/82/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Bruise of left elbow	8/95/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	傷害、中毒および処置合併症/ 靱帯捻挫/ Sprain of right ankle	4/97/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3773.

Listing of adverse events in Japanese patients - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
804002/33 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	5	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Bruise of left elbow	5/101/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		6	傷害、中毒および処置合併症/ 靭帯捻挫/ Sprain of right ankle	5/115/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		7	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Bruise	4/117/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		8	傷害、中毒および処置合併症/ 靭帯捻挫/ Sprain of Right ankle	5/67/2		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		9	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common cold	13/127/15		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
804003/36 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	2	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Right thumb bruising	7/1/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	心臓障害/ 動悸/ Palpitations	1/4/1		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common Cold	1/4/11		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		5	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common cold	2/38/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3773.

Listing of adverse events in Japanese patients - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
804003/36 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	6	傷害、中毒および処置合併症/ 裂傷/ Cut of left fourth finger tip	3/18/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
804003/36 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common Cold	3/76/10		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	傷害、中毒および処置合併症/ 裂傷/ Cut of hand	6/57/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
805002/52 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疲労/ general fatigue	5/6/.		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Not recovered	Y
		2	筋骨格系および結合組織障害/ 関節痛/ right ankle arthralgia	1/21/.		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		3	眼障害/ 加齢黄斑変性/ age related macular degeneration	1/35/.		N/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		4	感染症および寄生虫症/ ウイルス性胃腸炎/ Infectious viral gastroenteritis	7/39/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3773.

Listing of adverse events in Japanese patients - Trials 3639, 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
805002/52 NN7999_3775	On-demand	1	筋骨格系および結合組織障害/ 筋痙縮/ cramps in the calves	11/58/.		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		2	血管障害/ 高血圧/ aggravation of hypertension	17/61/.		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		3	眼障害/ 眼精疲労/ asthenopia	15/71/.		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
810101/55 NN7999_3639	Nonacog beta pegol 100 IU/kg	1	皮膚および皮下組織障害/ 接触性皮膚炎/ skin redness by surgical tape	2/1/4		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
810201/40 NN7999_3639	Nonacog beta pegol 50 IU/kg	1	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血/ epistaxis	3/1/1		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3773.

2.7.4.8.1- 70　日本人患者における重篤な有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
804002/33 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	感染症および寄生虫症/ 胃腸炎/ Acute gastroenteritis	6/83/45		Y/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1
No observations from Trials 3639, 3747, 3773 and 3774.

2.7.4.8.1- 71　50 歳超の患者における有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験及び 3775 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
114002/51 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	1	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	4/12/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咽喉刺激感/ Scratchy Throat	4/12/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	眼障害/ 眼瞼浮腫/ Sweeling of both lower eye lids	6/26/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	傷害、中毒および処置合併症/ 転倒/ Fall from ladder	4/40/14		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		5	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Cold	3/44/13		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
		6	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ cough	3/44/21		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
		7	筋骨格系および結合組織障害/ 四肢痛/ Pain in left heel radiating to foot (sole). Pain level 1 out of 10. no swelling. normal mobility.	1/51/		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Not recovered	Y
114002/51 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	7/77/15		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients > 50 years - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
114002/51 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	2	臨床検査/ 血中テストステロン減少/ Low Testosterone	2/62/329		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y
		3	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Cold	7/77/15		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
117001/51 NN7999_3747	On-demand	1	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 脂肪腫/ Small Lipoma under skin of right deltoid	29/2/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		2	皮膚および皮下組織障害/ 皮膚炎/ Dermatitis, Right Shoulder	20/4/57		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	筋骨格系および結合組織障害/ 関節痛/ Right elbow pain	1/4/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	筋骨格系および結合組織障害/ 関節痛/ Left elbow pain	31/5/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		5	筋骨格系および結合組織障害/ 筋骨格痛/ Left shoulder pain	1/7/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
117001/51 NN7999_3775	On-demand	1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疼痛/ Pain	30/10/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients > 50 years - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
117001/51 NN7999_3775	On-demand	2	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疼痛/ pain	19/15/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疼痛/ pain	40/17/1		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	一般・全身障害および投与部位の状態/ 腫脹/ Swelling	40/17/1		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		5	筋骨格系および結合組織障害/ 関節可動域低下/ Joint range of motion decreased	40/17/1		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		6	精神障害/ リビドー減退/ Decreased Libido	9/24/78		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y
		7	皮膚および皮下組織障害/ 発疹/ Rash	6/25/9		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
141001/54 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1	感染症および寄生虫症/ インフルエンザ/ Flu (Influenza)	4/20/5		N/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
141001/54 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	1	臨床検査/ 血清フェリチン増加/ Elevated ferritin level	4/90/		N/ Mild/ Probable	NA/ Not recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients > 50 years - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
151001/54 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	2	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疲労/ Fatigue	5/1/4		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	筋骨格系および結合組織障害/ 四肢痛/ Pain in the right foot	2/1/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	神経系障害/ 頭痛/ Headache	9/8/2		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		5	耳および迷路障害/ 耳そう痒症/ intermittent pruritis external ear	8/8/46		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		6	感染症および寄生虫症/ インフルエンザ/ Influenza	7/23/39		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		7	臨床検査/ 心拍数増加/ High heart rate after excercise	1/30/162		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y
		8	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ cold	1/52/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y
151001/54 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	2	胃腸障害/ 歯肉の炎症/ dental inflammation	4/57/112		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients > 50 years - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
151001/54 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	1	感染症および寄生虫症/ インフルエンザ/ Flu	2/67/32		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ common cold	1/74/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		6	胃腸障害/ 便秘/ Intestiny problems (obstipations)	2/80/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		7	胃腸障害/ 便秘/ intestiny problems, (obstipation)	1/83/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		8	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common cold.	8/89/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		9	感染症および寄生虫症/ インフルエンザ/ Flu	8/89/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		10	感染症および寄生虫症/ 胃腸炎/ Stomach ache due to gastro enteritis	2/97/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		11	腎および尿路障害/ 排尿困難/ trouble urinating	1/106/78		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recoverin g	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients > 50 years - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
151001/54 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	12	腎および尿路障害/ 腎臓痛/ pain in the kidney region that disappeared spontaneously	7/105/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		14	傷害、中毒および処置合併症/ 誤った投与経路/ subcutaneous injection (medication error). Accidentally, incorrect route of drug administration (only a few drops)	1/114/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		15	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ common cold	3/113/27		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y
		16	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位腫脹/ swelling spot of injection	1/114/4	14	N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		17	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ cough	3/113/27		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y
151003/60 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	3	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ bruised rib	8/14/66		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients > 50 years - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
151003/60 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	4	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疲労/ Tired	4/39/103		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y
		5	感染症および寄生虫症/ インフルエンザ/ Flu	4/44/7		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		6	眼障害/ 白内障/ Cataract	6/30/		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		7	感染症および寄生虫症/ インフルエンザ/ Flu	6/47/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		8	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 低音性連続性ラ音/ Rhonchi left lung lobe	8/53/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		9	感染症および寄生虫症/ インフルエンザ/ Flu	6/51/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
151003/60 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	感染症および寄生虫症/ 歯肉炎/ Gingivitis	1/66/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
	Prophylaxis 10 IU/kg	3	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ cough	2/74/210		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients > 50 years - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
151003/60 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	4	胃腸障害/ 歯肉痛/ sore gums	5/78/123		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		5	感染症および寄生虫症/ インフルエンザ/ flu	1/80/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		6	感染症および寄生虫症/ インフルエンザ/ flu	5/102/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		7	神経系障害/ 頭痛/ headache	5/102/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
504001/51 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 誤用量投与/ Dosing Error	1/1/16		N/ Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	代謝および栄養障害/ ビタミンＤ欠乏/ Vit D Deficiency	1/8/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		3	筋骨格系および結合組織障害/ 背部痛/ Backache	7/15/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ Common Cold	3/58/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
504001/51 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	一般・全身障害および投与部位の状態/ インフルエンザ様疾患/ Flu-like symptoms	1/93/22		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients > 50 years - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
505003/65 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	3	感染症および寄生虫症/ 感染性皮膚潰瘍/ Ankle ulcer infection	1/17/		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		4	皮膚および皮下組織障害/ 皮膚潰瘍/ Exacerbation of Ankle ulcer	3/17/		Y/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		5	皮膚および皮下組織障害/ 皮膚潰瘍/ Skin red around the edge of ulcer	3/41/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		6	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疼痛/ Pain exacerbated	3/41/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		7	皮膚および皮下組織障害/ 皮膚潰瘍/ Redness to Ulcer	1/47/10		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
505003/65 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	感染症および寄生虫症/ 感染性皮膚潰瘍/ Infectiom to ankle Ulcer	1/53/9		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	精神障害/ 睡眠障害/ Sleeping problems	4/52/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		3	皮膚および皮下組織障害/ 皮膚潰瘍/ Left ulcer to side of foot	3/71/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients > 50 years - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
505003/65 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	5	感染症および寄生虫症/ 大腸菌感染/ E-Coli infection to left Anke ulcer	3/78/14		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
801001/54 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 歩行障害/ wobbling(titubation)	5/8/40		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y
802001/55 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Left forearm injury, contused	6/8/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	臨床検査/ Ｃ－反応性蛋白増加/ high CRP	1/30/22		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	胃腸障害/ 悪心/ Nausea	2/47/42		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
802001/55 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	1	胃腸障害/ 悪心/ Nausea	1/57/43		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
805002/52 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疲労/ general fatigue	5/6/		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Not recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients > 50 years - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
805002/52 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	2	筋骨格系および結合組織障害/ 関節痛/ right ankle arthralgia	1/21/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		3	眼障害/ 加齢黄斑変性/ age related macular degeneration	1/35/		N/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		4	感染症および寄生虫症/ ウイルス性胃腸炎/ Infectious viral gastroenteritis	7/39/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
805002/52 NN7999_3775	On-demand	1	筋骨格系および結合組織障害/ 筋痙縮/ cramps in the calves	11/58/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		2	血管障害/ 高血圧/ aggravation of hypertension	17/61/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		3	眼障害/ 眼精疲労/ asthenopia	15/71/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
810101/55 NN7999_3639	Nonacog beta pegol 100 IU/kg	1	皮膚および皮下組織障害/ 接触性皮膚炎/ skin redness by surgical tape	2/1/4		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients > 50 years - Trials 3639, 3747, 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
881001/54 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	1	血液およびリンパ系障害/ 貧血/ Anemia	2/3/3		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
881001/54 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1	血液およびリンパ系障害/ 好中球減少症/ Neutropenia	9/44/220		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	臨床検査/ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT elevation	1/21/295		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y
		3	臨床検査/ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ AST elevation	1/21/295		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y
		4	臨床検査/ γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加/ GGT elevation	1/34/204		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 72　２歳未満の患者における有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112003/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	11	傷害、中毒および処置合併症/ 転倒/ Small red bump on head from a fall	7/1/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		12	胃腸障害/ 腹痛/ Abdominal pain	4/3/72		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		13	胃腸障害/ 口唇腫脹/ Bumped lip resulting in swelling	3/4/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		14	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻漏/ Runny nose	3/4/21		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		15	傷害、中毒および処置合併症/ 頭部損傷/ Bumps on head from trauma	4/4/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		16	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	5/5/12		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		17	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Bruise on head from trauma	5/5/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		18	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	4/7/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		19	感染症および寄生虫症/ レンサ球菌性咽頭炎/ Strep pharyngitis	5/7/11		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients < 2 years - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112003/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	20	胃腸障害/ 下痢/ Diarrhea	7/7/12		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		21	胃腸障害/ 嘔吐/ Vomiting	1/9/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		22	傷害、中毒および処置合併症/ 節足動物咬傷/ Painful bug bite on right arm	1/11/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		23	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻漏/ Runny nose	3/17/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		24	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	3/17/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		25	傷害、中毒および処置合併症/ 関節脱臼/ Elbow popped out of joint causing pain	4/14/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		26	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	6/18/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		27	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Scrape on knee	7/17/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients < 2 years - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112003/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	28	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	3/19/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		31	胃腸障害/ 嘔吐/ Vomiting	1/20/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		32	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Bruise on forehead	3/27/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		33	傷害、中毒および処置合併症/ 頭部損傷/ Bumped head resulting in swelling	1/34/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		34	傷害、中毒および処置合併症/ 関節脱臼/ Dislocation of left elbow	3/34/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		35	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	1/43/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		36	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	6/42/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		37	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻漏/ Runny nose	6/42/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		38	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻漏/ Runny nose	2/45/15		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients < 2 years - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
112003/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	42	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血/ Nose bleed	4/47/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		46	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷/ Small bruise on left knee	7/49/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		47	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	3/50/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		48	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻漏/ Runny nose	3/50/14		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		49	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ Cough	2/45/15		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
503001/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2	臨床検査/ 水痘ウイルス検査陽性/ Varicella Zoster Virus test positive	4/7/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	感染症および寄生虫症/ 下気道感染/ Chest Infection	2/54/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
751002/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 頭部損傷/ head injury	2/7/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients < 2 years - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
751002/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	2	傷害、中毒および処置合併症/ 頭部損傷/ head injury	2/8/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	傷害、中毒および処置合併症/ 頭部損傷/ head injury	7/12/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ common cold	7/12/7		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		5	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ common cold	1/20/16		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		7	皮膚および皮下組織障害/ 蕁麻疹/ urtecaria	1/23/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		8	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ アレルギー性鼻炎/ allergic rhinitis	5/24/10		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		9	皮膚および皮下組織障害/ 発疹/ rash	5/30/31		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		10	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 咳嗽/ cough	1/33/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		11	傷害、中毒および処置合併症/ 創傷/ crash wound	1/36/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		12	感染症および寄生虫症/ 気管支炎/ bronchitis	6/36/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients < 2 years - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
751002/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	13	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ アレルギー性鼻炎/ allergic rhinitis	1/37/5		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		14	感染症および寄生虫症/ 上気道感染/ acute upper respiratory infection	6/40/8		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		15	傷害、中毒および処置合併症/ 頭部損傷/ head injury	1/41/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		16	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血/ epistaxis	6/41/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		17	胃腸障害/ 下痢/ diarrhea	6/41/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		18	感染症および寄生虫症/ 上気道感染/ acute upper respiratory infection	6/43/7		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		20	感染症および寄生虫症/ 咽頭炎/ acute pharyngitis	1/49/5		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		22	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ common cold	6/59/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		23	傷害、中毒および処置合併症/ 頭部損傷/ head injury	5/65/9		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events in patients < 2 years - Trial 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
751002/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	24	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ アレルギー性鼻炎/ allergic rhinitis	1/66/6		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		25	感染症および寄生虫症/ 感染性下痢/ infectious diarrhea	6/66/16		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
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).
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 73　大手術に関連する有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3773 試験及び 3775 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Surgery number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
116002/33 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	1	2	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Abrasion to the right upper lip	1/81/7		N/ Mild/ Unlikely	NA/ Recovering	Y
116003/23 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	1	1	皮膚および皮下組織障害/ そう痒症/ Itching on his back and right ear	1/1/1		N/ Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Y
		2	1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 顔面浮腫/ minimal edema of face	2/3/4		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	1	筋骨格系および結合組織障害/ 筋骨格不快感/ Mild discomfort of both shoulders	3/3/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	1	胃腸障害/ 心窩部不快感/ Epigastric discomfort	4/3/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		5	1	胃腸障害/ 口腔粘膜紅斑/ mild erythema at right upper oral mucosa behind molar region	3/3/47		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		7	1	眼障害/ 結膜出血/ Subconjunctival hemorrhage left eye	47/3/		N/ Moderate/ Unlikely	NA/ Not recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3775.

Listing of adverse events during major surgery - Trials 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Surgery number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
131002/22 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	1	1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	2/8/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
141001/54 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	1	1	臨床検査/ 血清フェリチン増加/ Elevated ferritin level	4/90/		N/ Mild/ Probable	NA/ Not recovered	Y
181002/37 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	1	1	胃腸障害/ 嘔吐/ Vomiting	1/109/2		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
181003/35 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	1	1	代謝および栄養障害/ ２型糖尿病/ Diabetes Melitus Type 2	4/97/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
		2	1	血管障害/ 出血/ Acute Blood Loss	1/99/		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not recovered	Y
504002/48 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	1	9	傷害、中毒および処置合併症/ 転倒/ Fall	5/79/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
881001/54 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	1	1	血液およびリンパ系障害/ 貧血/ Anemia	2/3/3		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3775.

Listing of adverse events during major surgery - Trials 3773 and 3775 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	Surgery number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
903002/14 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	2	1	血管障害/ 高血圧/ Hypertension	2/54/3		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		3	1	胃腸障害/ 悪心/ nausea	1/55/1		N/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y
		4	1	筋骨格系および結合組織障害/ 四肢痛/ foot pain	1/54/6		N/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1
No observations from Trial 3775.

2.7.4.8.1- 74　死亡に至った有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description	Days since latest dose /ED /Duration	Related to diagnosis	Serious/ Severity/ Relationship*	Action/ Outcome	Analysis Flag
116001/41 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	4	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 肝細胞癌/ Hepatocellular Carcinoma	8/72/73		Y/ Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Fatal	Y

Days since latest dose: Days from latest exposure to onset of event, both days included
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
Duration: duration of event
* Relationship as reported by investigator
Analysis flag indicates whether the record is included for analysis. One duplicate adverse event record is excluded.
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
MedDra version: 17.1
No observations from Trials 3639, 3747, 3773 and 3774.

2.7.4.8.1- 75　基本語が変更された有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description (original)*	System organ class/ Preferred term/ Investigator description (submission)**
106001/13 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	6	傷害、中毒および処置合併症/ 擦過傷/ Minor knee abrasion.	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Minor knee abrasion.
112001/8 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	44	一般・全身障害および投与部位の状態/ 局所腫脹/ Swelling in left foot and ankle	一般・全身障害および投与部位の状態/ 末梢腫脹/ Swelling in left foot and ankle
112002/4 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	15	傷害、中毒および処置合併症/ 擦過傷/ Shallow abrasion on left knee	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Shallow abrasion on left knee
112003/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	27	傷害、中毒および処置合併症/ 擦過傷/ Scrape on knee	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Scrape on knee
116002/33 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 擦過傷/ Abrasion to the right upper lip	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Abrasion to the right upper lip
131001/3 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	4	感染症および寄生虫症/ 鼻咽頭炎/ catarrh	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ カタル/ catarrh
505004/23 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	6	一般・全身障害および投与部位の状態/ 末梢性浮腫/ Swollen Left fore arm	一般・全身障害および投与部位の状態/ 末梢腫脹/ Swollen Left fore arm

* As reported in the individual clinical trials.
** After translation of all preferred terms to MedDRA v17.1 for the submission package.
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).
MedDra version: 17.1

Listing of adverse events where the preferred term has been updated - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	AE number	System organ class/ Preferred term/ Investigator description (original)*	System organ class/ Preferred term/ Investigator description (submission)**
802001/5 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	6	傷害、中毒および処置合併症/ 擦過傷/ Right knee abrasion	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Right knee abrasion
		8	傷害、中毒および処置合併症/ 擦過傷/ Back sliding abrasion	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Back sliding abrasion
		10	胃腸障害/ 放屁/ Tympanitis	胃腸障害/ 腹部膨満/ Tympanitis
803001/9 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1	傷害、中毒および処置合併症/ 擦過傷/ abrasion	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ abrasion
		3	傷害、中毒および処置合併症/ 擦過傷/ abrasion	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ abrasion
		21	傷害、中毒および処置合併症/ 擦過傷/ abrasion	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ abrasion
		24	傷害、中毒および処置合併症/ 擦過傷/ Abrasion	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Abrasion
		25	傷害、中毒および処置合併症/ 擦過傷/ Abrasion	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚擦過傷/ Abrasion

* As reported in the individual clinical trials.
** After translation of all preferred terms to MedDRA v17.1 for the submission package.
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).
MedDra version: 17.1

2.7.4.8.1- 76　大手術及び小手術の一覧 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Surgery number	Description of surgery	Indication	Surgery type (Major/Minor)	Haemostatic response
104001/34 NN7999_3775	1	incision	drain the cellulitis	Minor surgery	Excellent
104004/44 NN7999_3747	1	oral prophylaxis	cleaning teeth	Minor surgery	
104004/44 NN7999_3775	2	esophagogastroduodenoscopy	increased risk screening		Excellent
	3	colonoscopy	increased-risk screening		Excellent
	4	esophagogastroduodenoscopy	surveillance of varices		Excellent
	5	upper endoscopy	as a follow up for esophageal varices		Excellent
106001/13 NN7999_3775	1	Excision of left flank nevus	Patient wanted it removed		Excellent
	2	Removal of port	Patient is no longer using port		Excellent
106002/16 NN7999_3775	1	Closed reduction and percutaneous pinning and application of short-arm splint, right 4th finger fracture	Displaced comminuted fracture of the right 4th middle phalanx involving distal interphalangeal joint	Minor surgery	Excellent
114002/51 NN7999_3775	1	single tooth extraction on either sides	abscess	Minor surgery	Good
116001/41 NN7999_3747	1	Endoscopy	Liver disease secondary to Hepatitis C	Minor surgery	
	2	Removal of ingrown toenails on both great toes	Ingrown toenails	Minor surgery	
116002/33 NN7999_3747	1	Root canal	Cracked Molar	Minor surgery	
116002/33 NN7999_3773	2	Complex quadruple teeth extraction with dental implant	Wisdom teeth extraction x 4	Major surgery	Excellent

NA: not applicable, ND: not done
Evaluation of haemostatic response was required only for major surgeries.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Listing of major and minor surgeries - Trials 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Surgery number	Description of surgery	Indication	Surgery type (Major/Minor)	Haemostatic response
116003/23 NN7999_3773	1	Complex triple teeth extraction	Wisdon teeth extraction x 3	Major surgery	Excellent
120001/42 NN7999_3773	1	Hyfercation	Ablation with hyfrecation of anal warts.	Major surgery	Excellent
131002/22 NN7999_3773	1	Total Knee replacement	Chronic Arthropathy	Major surgery	Good
141001/54 NN7999_3773	1	Total knee replacement	haemophilic arthropathy	Major surgery	Excellent
141002/45 NN7999_3773	1	Reduction internal fixation of right hip	Reduction internal fixation of right hip	Major surgery	Excellent
151001/54 NN7999_3775	1	Root canal	dental inflammation AE 2		Excellent
	2	Dental extraction	Dental inflammation AE 2		Excellent
151003/60 NN7999_3775	1	cataract surgery	cataract OD		Excellent
172002/18 NN7999_3747	1	Tooth extraction	tooth pain	Minor surgery	
181001/26 NN7999_3775	1	Minor surgery (INCISION AND DRAINAGE)	Abscess right ear		Excellent
181002/37 NN7999_3773	1	Total Knee Replacement of Left Knee	Chronic Anthropathy	Major surgery	Excellent
181003/35 NN7999_3773	1	Bilateral Total Knee Replacement (TKR)	Chronic Arthropathy	Major surgery	Excellent
201002/11 NN7999_3774	1	tooth extraction	baby tooth removal	Minor surgery	

NA: not applicable, ND: not done
Evaluation of haemostatic response was required only for major surgeries.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Listing of major and minor surgeries - Trials 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Surgery number	Description of surgery	Indication	Surgery type (Major/Minor)	Haemostatic response
201002/11 NN7999_3774	2	removal of 2 teeth	teeth removal	Minor surgery	
403001/24 NN7999_3775	1	radiosynoviorthesis	haemarthrosis	Minor surgery	NA
	2	gastroscopy	massive pain in the stomach	Minor surgery	Excellent
441001/43 NN7999_3773	1	Total right knee arthoplasty	Right knee athrosis	Major surgery	Excellent
501002/33 NN7999_3773	1	Right Subtalar Fusion	Right Ankle Arthropathy	Major surgery	Good
504001/51 NN7999_3747	1	excision of sebaceous cysts from right temple and right forehead and skin tag from behind right ear under local anaesthesia	as above	Minor surgery	
504002/48 NN7999_3747	1	Filling of lower right second molar lower Jaw.	Dental	Minor surgery	
	2	Follow up from filling right 2nd molar and build up of anteror teeth with composite	Dental	Minor surgery	
	3	Root canal treatment at RL7	Dental	Minor surgery	
	4	Emergancy Dental Treatment	Dental	Minor surgery	
	5	Follow up appointment - root canal at LR7	Dental	Minor surgery	
	6	route cannal works(follwow up treatment)	Follow up dental treatment	Minor surgery	
	7	Route cannal works follow up	follow up treatment	Minor surgery	
504002/48 NN7999_3773	9	LR7 (Second Molar) Extraction	abscess	Major surgery	Excellent
504002/48 NN7999_3775	8	Root canal treatment	Problem tooth	Minor surgery	ND

NA: not applicable, ND: not done
Evaluation of haemostatic response was required only for major surgeries.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

Listing of major and minor surgeries - Trials 3747, 3773, 3775 and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Surgery number	Description of surgery	Indication	Surgery type (Major/Minor)	Haemostatic response
506001/41 NN7999_3747	1	Revision of facial scar	facial swelling of scar	Minor surgery	
506001/41 NN7999_3775	2	Excision of granulomatous material on forehead (minor surgery)	granulomatous material in forehead		Excellent
601001/17 NN7999_3775	1	Impaction tooth surgical removal # 28 and extraction #18	Impaction teeth#18 and #28	Major surgery	Excellent
	2	Impaction teeth surgical removal #38	Impaction teeth #38	Major surgery	Excellent
601002/18 NN7999_3775	1	Tooth extraction #28 and surgical removal #38	Non occluded teeth and impacted teeth	Minor surgery	Excellent
	2	Odontectomy and elevated #48 and extraction #18	Impaction teeth #18 and #48	Major surgery	Good
803001/40 NN7999_3775	1	tooth extraction	Dental caries	Minor surgery	Excellent
	2	tooth extraction	Dental caries	Minor surgery	Excellent
881001/54 NN7999_3773	1	prothetic total hip arthroplasty,left hip	total hip replacement	Major surgery	Good
903002/14 NN7999_3773	1	achyloloplasty	achyl contracture in right foot	Major surgery	Excellent

NA: not applicable, ND: not done
Evaluation of haemostatic response was required only for major surgeries.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.4.8.1- 77　50 歳超の患者におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の一覧 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3773 試験及び 3775 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	Years of exposure	Exposure days (ED)
114002/51 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	1.00	55
114002/51 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1.02	54
117001/51 NN7999_3747	On-demand	0.57	9
117001/51 NN7999_3775	On-demand	1.36	18
141001/54 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	0.98	53
141001/54 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	0.10	9
141001/54 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	0.90	49
151001/54 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	0.98	52
151001/54 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	0.23	13
151003/60 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	1.02	53
151003/60 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	0.25	13
504001/51 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1.00	65

Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)

Listing of exposure to nonacog beta pegol in patients >50 years old - Trials 3747, 3773, and 3775 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	Years of exposure	Exposure days (ED)
504001/51 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1.00	55
505003/65 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	0.96	51
505003/65 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1.00	52
801001/54 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	0.08	7
802001/55 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	0.98	51
802001/55 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	1.00	52
805002/52 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1.00	56
805002/52 NN7999_3775	On-demand	1.01	16
881001/54 NN7999_3773	Nonacog beta pegol 40 IU/kg	0.10	7
881001/54 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1.06	53

Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)

2.7.4.8.1- 78　2 歳未満の患者におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の一覧 - 安全性解析対象集団（3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	Years of exposure	Exposure days (ED)
112003/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1.00	53
503001/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1.00	59
751002/1 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1.23	68

Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).

2.7.4.8.1- 79　日本人患者におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露の一覧 - 安全性解析対象集団（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	Years of exposure	Exposure days (ED)
801001/54 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	0.08	7
801001/7 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1.46	79
802001/55 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	0.98	51
802001/55 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	1.00	52
802001/5 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1.25	69
803001/40 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	0.98	51
803001/40 NN7999_3775	Prophylaxis 10 IU/kg	1.01	56
803001/9 NN7999_3774	Prophylaxis 40 IU/kg	1.48	79
804001/25 NN7999_3747	On-demand	0.51	20
804001/25 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1.92	100
804002/33 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	0.96	66
804002/33 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1.08	61

Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3773.

Listing of exposure to nonacog beta pegol in Japanese patients - Trials 3747, 3773, 3775, and 3774 - safety analysis set

Continued...

Patient ID /Age in years Trial ID	Treatment	Years of exposure	Exposure days (ED)
804003/36 NN7999_3747	Prophylaxis 40 IU/kg	0.98	53
804003/36 NN7999_3775	Prophylaxis 40 IU/kg	1.06	55
805001/49 NN7999_3747	On-demand	0.52	7
805002/52 NN7999_3747	Prophylaxis 10 IU/kg	1.00	56
805002/52 NN7999_3775	On-demand	1.01	16

Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.
ED: exposure days (days with at least one exposure of nonacog beta pegol)
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (07APR2014).
No observations from Trial 3773.

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.4.8 臨床的安全性

付録 II　SMQ 及び NNMQ の用語一覧

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
2.7.4.8.2-1. NNMQ「アレルギー性過敏反応」（広域）に含まれる基本語 3
2.7.4.8.2-2. NNMQ「アレルギー性過敏反応」（狭域）に含まれる基本語 5
2.7.4.8.2-3. SMQ「薬剤に関連する肝障害」に含まれる基本語 7
2.7.4.8.2-4. SMQ「塞栓および血栓」に含まれる基本語 9
2.7.4.8.2-5. NNMQ「抗体」に含まれる基本語 12
2.7.4.8.2-6. NNMQ「投薬過誤」に含まれる基本語 13
2.7.4.8.2-7. NNMQ「稀な有害事象」に含まれる基本語 15
2.7.4.8.2-8. NNMQ「注射部位反応」に含まれる基本語 27

2.7.4.8.2-1. NNMQ「アレルギー性過敏反応」（広域）に含まれる基本語

後天性表皮水疱症	急性腎前性腎不全	急性呼吸不全
気道リモデリング	化学物質アレルギー	発酵食品アレルギー
α腫瘍壊死因子増加	胞隔炎	抗インスリン抗体増加
抗インスリン抗体陽性	抗インスリン受容体抗体増加	抗インスリン受容体抗体陽性
抗体検査異常	抗体検査陽性	無尿
喘息	遅発性喘息	喘息クリーゼ
耳介腫脹	水疱	水疱破裂
血中免疫グロブリンA異常	血中免疫グロブリンA増加	血中免疫グロブリンD増加
血中免疫グロブリンG異常	血中免疫グロブリンG増加	血中免疫グロブリンM異常
血中免疫グロブリンM増加	血圧低下	拡張期血圧低下
血圧測定不能	収縮期血圧低下	乳房浮腫
乳房腫脹	気管支反応性亢進	気管支浮腫
水疱性膿痂疹	カフェインアレルギー	毛細血管炎
心停止	心肺停止	心肺機能窮迫
心血管不全	脳低潅流	シャルコー・ライデン結晶
胸部不快感	息詰まり	息詰まり感
補体成分Ｃ１減少	補体成分Ｃ１増加	補体成分Ｃ２減少
補体成分Ｃ２増加	補体成分Ｃ３減少	補体成分Ｃ３増加
補体成分Ｃ４減少	補体成分Ｃ４増加	補体因子減少
補体因子増加	補体結合異常	補体結合反応陽性
結膜炎	角膜落屑	咳嗽
チアノーゼ	サイトカイン放出症候群	サイトカインストーム
拡張期低血圧	呼吸困難	耳部腫脹
気管内挿管	好酸球数異常	好酸球数増加
好酸球百分率異常	好酸球百分率増加	好酸球増加症
好酸球増加・筋痛症候群	好酸球性気管支炎	好酸球性食道炎
好酸球性肺炎	急性好酸球性肺炎	慢性好酸球性肺炎
紅斑	眼そう痒症	潮紅
消化管浮腫	全身紅斑	全身性浮腫
性器発疹	性器腫脹	性器潰瘍形成
新生児灰白症候群	ＨＬＡマーカー検査陽性	ＨＬＡ－Ｂ＊１５０２検査陽性
ＨＬＡ－Ｂ＊５８０１検査陽性	溶血性輸血反応	肝臓うっ血
肝頚静脈逆流	肝腎不全	過換気
低潅流	低血圧	免疫複合体濃度増加
免疫グロブリン異常	免疫グロブリン増加	免疫学的検査異常
小児喘息	間質性肺疾患	頚静脈拡張
喉頭障害による呼吸困難	喉頭閉塞	ロイコトリエン増加
口唇上皮剥脱	局所腫脹	限局性浮腫
機械性蕁麻疹	腸間膜脂肪織炎	口腔内潰瘍形成
皮膚粘膜潰瘍形成	粘膜小水疱	粘膜びらん
粘膜剥脱	粘膜壊死	粘膜潰瘍
多臓器不全	心筋抑制	鼻閉塞
鼻浮腫	壊死性脂肪織炎	新生児無尿
新生児多臓器不全	新生児呼吸不全	神経皮膚炎
中和抗体陽性	乳頭浮腫	乳頭腫脹
非中和抗体陽性	非感染性結膜炎	閉塞性気道障害
職業性喘息	職業性皮膚炎	眼充血
浮腫	性器浮腫	粘膜浮腫
新生児浮腫	末梢性浮腫	口腔粘膜水疱形成

口腔粘膜剥脱	口内丘疹	眼窩浮腫
臓器不全	脂肪織炎	類天疱瘡
天疱瘡	陰茎皮膚剥脱	陰茎浮腫
陰茎腫脹	会陰発疹	新生児末梢性浮腫
末梢腫脹	血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	光線過敏性反応
肺臓炎	腎前性腎不全	プロポフォール注入症候群
痒疹	そう痒症	全身性そう痒症
肺好酸球増多症	反応性気道機能不全症候群	腎不全
急性腎不全	新生児腎不全	呼吸停止
呼吸窮迫	呼吸不全	気道浮腫
可逆性気道閉塞	通年性鼻炎	陰嚢腫脹
季節性アレルギー	異物感	中隔性脂肪組織炎
皮膚びらん	皮膚剥脱	皮膚浮腫
皮膚腫脹	くしゃみ	ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群
喘息発作重積	口内炎	ストレプトキナーゼ抗体増加
上気道性喘鳴	窒息感	腫脹
頻呼吸	咽喉絞扼感	舌粘膜剥脱
気管閉塞	気管切開	移植関連食物アレルギー
上気道閉塞	膣浮腫	内臓浮腫
外陰浮腫	外陰膣腫脹	喘鳴

2.7.4.8.2-2. NNMQ「アレルギー性過敏反応」（狭域）に含まれる基本語

急性汎発性発疹性膿疱症	投与部位過敏反応	投与部位発疹
投与部位蕁麻疹	アレルギー性気管支炎	アレルギー性大腸炎
アレルギー性咳嗽	アレルギー性膀胱炎	アレルギー性好酸球増加症
アレルギー性胃腸炎	アレルギー性肉芽腫性血管炎	アレルギー性肝炎
アレルギー性角膜炎	アレルギー性心筋炎	アレルギー性浮腫
アレルギー性外耳炎	アレルギー性中耳炎	アレルギー性咽頭炎
アレルギー性呼吸器疾患	アレルギー性呼吸器症状	アレルギー性副鼻腔炎
アレルギー性輸血反応	アレルギー検査陽性	免疫グロブリン療法アレルギー
ワクチンアレルギー	アレルギー性胞隔炎	アナフィラキシー反応
アナフィラキシーショック	アナフィラキシー性輸血反応	アナフィラキシー様反応
アナフィラキシー様ショック	アナフィラキシー治療	血管浮腫
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	抗アレルギー療法	抗筋内膜抗体陽性
適用部位皮膚炎	適用部位湿疹	適用部位過敏反応
適用部位発疹	適用部位蕁麻疹	アレルギー性関節炎
アスピリン増悪呼吸器疾患	アトピー	アレルギー性眼瞼炎
血中免疫グロブリンＥ異常	血中免疫グロブリンＥ増加	臭素疹
気管支痙攣	カテーテル留置部位皮膚炎	カテーテル留置部位湿疹
カテーテル留置部位過敏反応	カテーテル留置部位発疹	カテーテル留置部位蕁麻疹
カテーテル留置部位血管炎	慢性好酸球性副鼻腔炎	慢性肥厚性好酸球性副鼻腔炎
循環虚脱	口周囲浮腫	結膜浮腫
アレルギー性結膜炎	接触性口内炎	造影剤アレルギー
造影剤反応	角膜浮腫	皮膚血管炎
デニー・モルガン皺襞	皮膚炎	ざ瘡様皮膚炎
アレルギー性皮膚炎	アトピー性皮膚炎	水疱性皮膚炎
接触性皮膚炎	剥脱性皮膚炎	全身性剥脱性皮膚炎
疱疹状皮膚炎	感染性皮膚炎	乾癬様皮膚炎
血液分布異常性ショック	投与薬に対する記録された過敏症	薬疹
薬物過敏症	薬剤誘発試験	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
湿疹	乳児湿疹	貨幣状湿疹
種痘性湿疹	小水疱性湿疹	湿潤性湿疹
アレルギー性脳炎	アレルギー性脳症	表皮壊死
表皮融解	表皮水疱症	喉頭蓋浮腫
多形紅斑	結節性紅斑	剥脱性発疹
眼のアレルギー	眼球浮腫	眼部腫脹
眼瞼浮腫	顔面浮腫	初回透析症候群
巨大乳頭結膜炎	歯肉浮腫	歯肉腫脹
グライヒ症候群	出血性蕁麻疹	手皮膚炎
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	ヘパリン起因性血小板減少症
遺伝性血管浮腫	過敏症	過敏性血管炎
特発性血管浮腫	特発性蕁麻疹	注射直後反応
免疫性血小板減少性紫斑病	免疫寛容誘導	埋込み部位皮膚炎
埋込み部位過敏反応	埋込み部位発疹	埋込み部位蕁麻疹
切開部位皮膚炎	切開部位発疹	注入部位皮膚炎
注入部位湿疹	注入部位過敏反応	注入部位発疹
注入部位蕁麻疹	注入部位血管炎	注射部位皮膚炎
注射部位過敏反応	注射部位発疹	注射部位蕁麻疹
注射部位血管炎	間質性肉芽腫性皮膚炎	ヨウ素アレルギー
カポジ水痘様発疹	コーニス症候群	喉頭浮腫

アレルギー性喉頭炎	喉頭痙攣	喉頭気管浮腫
輪部腫脹	口唇浮腫	口唇腫脹
口腔腫脹	皮膚粘膜発疹	複合アレルギー
アレルギー性腎炎	ニコルスキー現象	皮膚粘膜眼症候群
眼呼吸器症候群	口腔浮腫	口腔アレルギー症候群
口腔咽頭水疱形成	口腔咽頭痙攣	口腔咽頭腫脹
口蓋浮腫	口蓋腫脹	好中球性柵状肉芽腫性皮膚炎
触知可能紫斑病	パテルギー反応	眼窩周囲浮腫
咽頭浮腫	アレルギー性そう痒症	放射性アレルゲン吸着検査陽性
発疹	紅斑性皮疹	毛孔性皮疹
全身性皮疹	斑状皮疹	斑状丘疹状皮疹
斑水疱性皮疹	麻疹様発疹	新生児発疹
丘疹落屑性皮疹	そう痒性皮疹	膿疱性皮疹
風疹状皮疹	猩紅熱様発疹	小水疱性皮疹
アゾ染料に対する反応	色素に対する反応	医薬品賦形剤に対する反応
保存剤に対する反応	レッドマン症候群	アレルギー性鼻炎
強膜浮腫	アレルギー性強膜炎	陰嚢浮腫
血清病	血清病様反応	ショック
皮膚壊死	皮膚反応	皮膚テスト陽性
小腸血管浮腫	日光蕁麻疹	溶剤過敏症
スティーブンス・ジョンソン症候群	ストーマ部過敏反応	ストーマ部発疹
顔面腫脹	舌腫脹	舌浮腫
中毒性表皮壊死融解症	中毒性皮疹	気管浮腫
１型過敏症	２型過敏症	３型免疫複合体型反応
４型過敏症	蕁麻疹	コリン性蕁麻疹
慢性蕁麻疹	接触蕁麻疹	丘疹状蕁麻疹
物理的蕁麻疹	色素性蕁麻疹	小水疱性蕁麻疹
ワクチン接種部位皮膚炎	ワクチン接種部位皮膚剥脱	ワクチン接種部位過敏反応
ワクチン接種部位発疹	ワクチン接種部位蕁麻疹	ワクチン接種部位小水疱
腟粘膜剥脱	腟潰瘍	血管炎性皮疹
女性外陰部潰瘍	外陰腟発疹	外陰腟潰瘍

2.7.4.8.2-3. SMQ「薬剤に関連する肝障害」に含まれる基本語

５－ヌクレオチダーゼ上昇	後天性アンチトロンビンＩＩＩ欠乏症	急性肝移植片対宿主病
急性肝不全	急性黄色肝萎縮	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	アレルギー性肝炎	アンモニア異常
アンモニア増加	肛門直腸静脈瘤	肛門直腸静脈瘤出血
アンチトロンビンＩＩＩ減少	腹水	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	固定姿勢保持困難	自己免疫性肝炎
細菌感染腹水	肝の良性新生物	胆汁量異常
胆汁量減少	胆汁性腹水	胆汁性肝硬変
原発性胆汁性肝硬変	胆管線維症	抱合ビリルビン異常
抱合ビリルビン増加	ビリルビン排泄障害	肝生検異常
血中アルカリホスファターゼ異常	血中アルカリホスファターゼ増加	血中ビリルビン異常
血中ビリルビン増加	血中非抱合ビリルビン増加	血中コリンエステラーゼ異常
血中コリンエステラーゼ減少	血中フィブリノゲン異常	血中フィブリノゲン減少
血中トロンビン異常	血中トロンビン減少	血中トロンボプラスチン異常
血中トロンボプラスチン減少	ブロモスルフォフタレイン検査異常	チャイルド・ピュー・ターコットスコア増加
胆血症	胆汁うっ滞	胆汁うっ滞性肝損傷
胆汁うっ滞性そう痒症	慢性肝移植片対宿主病	慢性肝不全
慢性肝炎	凝固第ＩＸ因子量異常	凝固第ＩＸ因子量減少
凝固第Ｖ因子量異常	凝固第Ｖ因子量減少	凝固第ＶＩＩ因子量異常
凝固第ＶＩＩ因子量減少	凝固第Ｘ因子量異常	凝固第Ｘ因子量減少
凝固因子減少	肝性昏睡	特発性肝硬変
胆汁分泌不全	糖尿病性肝障害	薬物性肝障害
十二指腸静脈瘤	限局性結節性過形成	肝性口臭
ガラクトース排泄能検査異常	ガラクトース排泄能検査値減少	胆嚢静脈瘤
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	胃静脈瘤
胃静脈瘤出血	グルタミン酸脱水素酵素増加	肝移植片対宿主病
肉芽腫性肝疾患	グアナーゼ増加	肝臓血管腫
血性腹水	出血性肝嚢胞	ヘパプラスチン異常
ヘパプラスチン減少	肝切除	肝腺腫
肝血管肉腫	肝動脈血流減少	肝萎縮
肝石灰化	肝癌	遠隔転移を伴う肝癌
再発肝癌	肝癌第１期	肝癌第２期
肝癌第３期	肝癌第４期	肝硬変
肝臓うっ血	肝嚢胞	肝嚢胞破裂
肝性脳症	肝性脳症予防	肝酵素異常
肝酵素低下	肝酵素上昇	肝不全
肝線維症	肝線維化マーカー異常	肝線維化マーカー上昇
肝機能異常	肝臓血管腫破裂	肝性胸水
肝好酸球浸潤	肝病変	肝腫瘤
肝壊死	肝新生物	肝臓痛
肝分離	脂肪肝	肝血管抵抗増加
肝炎	急性肝炎	胆汁うっ滞性肝炎
慢性活動性肝炎	慢性持続性肝炎	劇症肝炎

中毒性肝炎	肝胆道系癌	肝胆道系上皮内癌
肝胆道系疾患	肝胆道系新生物	肝胆道スキャン異常
肝芽腫	再発肝芽腫	肝細胞癌
肝細胞泡沫細胞症候群	肝細胞損傷	肝腫大
肝肺症候群	肝腎不全	肝腎症候群
肝脾腫大	肝毒性	高アンモニア血症
高ビリルビン血症	胆汁過多	線溶亢進
高トランスアミナーゼ血症	低アルブミン血症	凝固低下状態
低フィブリノゲン血症	低プロトロンビン血症	低トロンビン血症
低トロンボプラスチン血症	黄疸指数上昇	国際標準比異常
国際標準比増加	腸静脈瘤	肝内門脈肝静脈瘻
虚血性肝炎	黄疸	胆汁うっ滞性黄疸
肝細胞性黄疸	カイザー・フライシャー輪	ロイシンアミノペプチダーゼ上昇
肝アブレーション	肝小腸移植	肝癌破裂
肝障害	肝機能検査異常	肝硬結
肝損傷	肝内鉄濃度異常	肝内鉄濃度増加
肝臓手術	季肋下肝触知	肝サルコイドーシス
肝スキャン異常	肝圧痛	肝移植
ルポイド肝硬変症	ループス肝炎	ｍ－ＡＳＴ増加
肝細胞癌・胆管細胞癌の混合型	混合型肝損傷	総分岐鎖アミノ酸／チロシンモル比
結節性再生性過形成	非アルコール性脂肪性肝炎	黄疸眼
肝疾患による浮腫	食道静脈瘤出血	非経口栄養関連肝障害
肝周囲不快感	膵周囲静脈瘤	門脈周囲浮腫
腹腔液蛋白異常	腹腔液蛋白減少	腹腔液蛋白増加
腹腔静脈シャント	胆道気腫	門脈線維症
門脈圧亢進症	門脈圧亢進性腸症	門脈圧亢進性胃障害
門脈シャント	門脈域の炎症	門脈海綿状変化
門脈拡張	門脈血流減少	門脈圧上昇
門脈肺高血圧症	プロテインＣ減少	プロテインＳ異常
プロテインＳ減少	プロトロンビン量異常	プロトロンビン量減少
プロトロンビン時間異常	プロトロンビン時間延長	プロトロンビン時間比異常
プロトロンビン時間比増加	放射線肝炎	肝腎移植
レチノール結合蛋白減少	門脈逆流	ライ症候群
レイノルズ症候群	肝過小グラフト症候群	くも状母斑
脾静脈瘤	脾静脈瘤出血	ストーマ静脈瘤
亜急性肝不全	トロンビン時間異常	トロンビン時間延長
総胆汁酸増加	トランスアミナーゼ異常	トランスアミナーゼ上昇
肝超音波検査異常	尿中ビリルビン増加	尿中ウロビリノーゲン減少
尿中ウロビリノーゲン増加	食道静脈瘤	腹壁静脈瘤
肝胆道Ｘ線異常	黄色皮膚	

2.7.4.8.2-4. SMQ「塞栓および血栓」に含まれる基本語

急性大動脈症候群	急性心筋梗塞	副腎血栓症
黒内障	一過性黒内障	血管造影異常
脳血管造影異常	末梢血管造影異常	血管形成
大動脈バイパス	大動脈塞栓	大動脈手術
大動脈血栓症	大動脈造影異常	動脈切除
動脈置換	動脈バイパス手術	動脈グラフト
動脈閉塞性疾患	動脈ステント挿入	動脈治療手技
動脈血栓症	動脈造影異常	頚動脈血管造影異常
動静脈瘻閉塞	動静脈瘻血栓症	アテレクトミー
心房血栓症	腋窩静脈血栓症	大脳基底核梗塞
大脳基底核卒中	脳底動脈閉塞	脳底動脈血栓症
一過性失明	骨梗塞	腕頭動脈閉塞
脳幹塞栓症	脳幹梗塞	脳幹卒中
脳幹血栓症	バッドキアリ症候群	内包性前兆症候群
心室血栓症	頚動脈形成	頚動脈塞栓
頚動脈バイパス	頚動脈閉塞	頚動脈ステント挿入
頚動脈血栓症	頚動脈内膜剥離術	静脈カテーテル留置
海綿静脈洞血栓症	中心静脈カテーテル留置	小脳動脈閉塞
小脳動脈血栓症	小脳塞栓症	小脳梗塞
大脳動脈塞栓症	大脳動脈閉塞	大脳動脈血栓症
脳低潅流	脳梗塞	胎児脳梗塞
脳虚血	敗血症性脳梗塞	脳血栓症
大脳静脈血栓症	脳脊髄血栓性タンポナーデ	脳血管発作
脳血管発作予防	脳血管障害	脳血管不全
脳血管手術	脳血管狭窄	脈絡膜梗塞
腹腔動脈閉塞	側副血行	圧迫ストッキング使用
冠動脈形成	冠動脈ステント挿入	冠動脈バイパス
冠動脈塞栓症	冠動脈閉塞	冠動脈再閉塞
冠動脈血栓症	冠動脈バイパス血栓症	冠動脈内膜剥離術
冠動脈血行再建	冠血管グラフト閉塞	深部静脈血栓症
術後深部静脈血栓症	医療機器塞栓	医療機器閉塞
両麻痺	方向性ドップラー法血流量試験異常	播種性血管内凝固
新生児の播種性血管内凝固	薬剤性塞栓性皮膚症	塞栓性脳梗塞
塞栓性肺炎	塞栓性脳卒中	塞栓症
動脈塞栓症	静脈塞栓症	動脈内膜剥離術
大腿動脈塞栓症	大腿動脈閉塞	胎児脳血管障害
移植片血栓症	出血性脳梗塞	出血性梗塞
出血性卒中	卒中の出血性変化	血栓性痔核
不全片麻痺	片麻痺	ヘパリン起因性血小板減少症
肝動脈塞栓症	肝動脈閉塞	肝動脈血栓症
肝梗塞	肝血管血栓症	肝静脈閉塞
肝静脈血栓症	ホーマンズ徴候陽性	小指球ハンマー症候群
腸骨動脈塞栓症	腸骨動脈閉塞	腸骨静脈閉塞
埋込み部位血栓	梗塞	下大静脈症候群
下大静脈閉塞	注入部位血栓	注射部位血栓
内耳梗塞	滴下投与部位血栓	腸梗塞
大動脈内バルーン挿入	心臓内腫瘤	心臓内血栓
頭蓋内静脈洞血栓症	術中大脳動脈閉塞	虚血性脳梗塞
虚血性脳卒中	頚静脈血栓症	ラクナ梗塞

ルリーシュ症候群	マーラー徴候	マイ・トゥルナー症候群
腸間膜動脈閉塞	腸間膜動脈硬化症	腸間膜動脈塞栓
腸間膜動脈狭窄	腸間膜動脈ステント挿入	腸間膜動脈血栓症
腸間膜血行不全	腸間膜血管閉塞	腸間膜静脈血栓症
腸間膜静脈閉塞	微小塞栓症	不全単麻痺
単麻痺	心筋梗塞	心筋壊死
産科的肺塞栓症	閉塞性ショック	眼静脈血栓症
視神経梗塞	卵巣静脈血栓症	パジェット・シュレッター症候群
膵梗塞	乳頭筋梗塞	奇異性塞栓症
不全対麻痺	対麻痺	不全麻痺
骨盤静脈血栓症	陰茎動脈閉塞	陰茎静脈血栓症
経皮的冠インターベンション	末梢動脈閉塞性疾患	末梢動脈再閉塞
末梢動脈形成	末梢動脈バイパス	末梢動脈ステント挿入
末梢動脈血栓症	末梢血管塞栓症	末梢動脈内膜剥離術
末梢血行再建	静脈切除術	下垂体梗塞
胎盤梗塞	空気圧迫療法	膝窩動脈捕捉症候群
門脈シャント	門脈海綿状変化	門脈閉塞
門脈血栓症	処置後心筋梗塞	処置後肺塞栓症
処置後脳卒中	血栓後症候群	梗塞後狭心症
術後血栓症	分娩後静脈血栓症	脳実質外動脈閉塞
脳実質外動脈血栓症	人工血管移植	肺動脈治療手技
肺動脈血栓症	肺塞栓症	肺動脈内膜剥離術
肺梗塞	肺微小塞栓	肺血栓症
肺静脈閉塞	肺静脈閉塞性疾患	肺静脈血栓症
四肢不全麻痺	四肢麻痺	腎動脈形成
腎動脈閉塞	腎動脈血栓症	腎塞栓
腎梗塞	腎血管血栓症	腎静脈塞栓症
腎静脈閉塞	腎静脈血栓症	網膜動脈塞栓症
網膜動脈閉塞	網膜動脈血栓症	網膜梗塞
網膜血管血栓症	網膜静脈閉塞	網膜静脈血栓症
ＳＩ　ＱＩＩＩ　ＴＩＩＩパターン	シャント閉塞	シャント血栓症
無症候性心筋梗塞	脊髄動脈塞栓症	脊髄動脈血栓症
脊髄梗塞	脾動脈血栓症	脾臓塞栓症
脾臓梗塞	脾臓血栓症	脾静脈閉塞
脾静脈血栓症	ストーマ部血栓	ストレス心筋症
進行性脳卒中	鎖骨下動脈塞栓症	鎖骨下動脈閉塞
鎖骨下動脈血栓症	鎖骨下静脈血栓症	上腸間膜動脈症候群
上矢状洞血栓症	上大静脈閉塞	上大静脈症候群
外科的血管シャント	精巣梗塞	視床梗塞
血栓除去	血栓性閉塞性血管炎	血栓塞栓除去
血栓溶解	血栓性静脈炎	遊走性血栓静脈炎
新生児血栓性静脈炎	表在性血栓性静脈炎	血栓性静脈瘤
血栓症	陰茎海綿体血栓症	医療機器関連の血栓症
腸間膜血栓症	血栓症予防	血栓性脳梗塞
血栓性微小血管症	血栓性脳卒中	血栓性血小板減少性紫斑病
甲状腺梗塞	一過性脳虚血発作	横静脈洞血栓症
腹腔動脈血栓	腫瘍性塞栓症	腫瘍性血栓症
超音波血管造影異常	ドップラー超音波異常	臍帯血栓症
血管グラフト	血管グラフト血栓症	血管手術
血管ステント挿入	血管拡張術	大静脈塞栓症
大静脈フィルター挿入	大静脈フィルター除去	大静脈血栓症

静脈造影異常	静脈閉塞性疾患	静脈閉塞性肝疾患
静脈閉塞	静脈手術	静脈再疎通
血管修復	静脈ステント挿入	静脈血栓症
妊娠中の静脈血栓症	四肢静脈血栓症	新生児静脈血栓症
椎骨動脈閉塞	椎骨動脈血栓症	血管穿刺部位血栓
一過性視力低下	視覚正中線偏位症候群	

2.7.4.8.2-5. NNMQ「抗体」に含まれる基本語

抗第ＶＩＩＩ因子、抗第ＸＩ因子、または抗第ＸＩＩＩ因子を有する後天性血友病	抗第ＩＸ因子抗体陽性	抗第ＶＩＩ因子抗体陽性
抗第ＶＩＩＩ因子抗体陽性	抗第ＶＩＩＩ因子抗体検査	抗インスリン抗体
抗インスリン抗体増加	抗インスリン抗体陽性	抗体検査
抗体検査異常	抗体検査陽性	自己抗体陽性
自己抗体検査	凝固第ＸＩＩＩ因子量	凝固第ＸＩＩＩ因子量異常
凝固第ＸＩＩＩ因子量減少	薬物特異性抗体陽性	第ＩＸ因子抑制
第ＶＩＩＩ因子抑制	第ＸＩＩＩ因子抑制	第ＸＩＩＩ因子欠乏症
抗第ＶＩＩＩ因子を有する血友病Ａ	抗第ＩＸ因子を有する血友病Ｂ	抑制抗体
中和抗体	中和抗体陽性	非中和抗体陽性

2.7.4.8.2-6. NNMQ「投薬過誤」に含まれる基本語

偶発的医療機器誤飲	偶発的製品曝露	子供の偶発的製品曝露
偶発的多剤投与	偶発的過量投与	偶発的過少量投与
偶発的プラセボ使用	追加免疫不接種	心臓性溶血性貧血
医療機器使用法過誤につながる状況または情報	投薬過誤につながる状況または情報	医療機器挿入合併症
医療機器除去合併症	禁忌薬剤投与	偽造薬剤投与
医療機器付着性の問題	医療機器の警報問題	医療機器アレルギー
医療機器バッテリー爆発	医療機器バッテリー問題	医療機器破損
医療機器捕捉問題	医療機器化学的性状の問題	医療機器色調の問題
医療機器のコンピュータ問題	医療機器接続不具合	医療機器損傷
医療機器欠陥	医療機器装着の問題	医療機器沈着物の問題
使用困難な医療機器	医療機器位置異常	医療機器電気的不具合
医療機器の電気的インピーダンス問題	医療機器の使用期間終了	医療機器圧出
医療機器エクステンション損傷	医療機器排出	医療機器不具合
医療機器留め具の問題	医療機器による不適切なショック伝達	医療機器無効
医療機器の情報出力問題	医療機器による注入の問題	医療機器に対する不耐性
医療機器反転	医療機器の問題	医療機器屈曲
医療機器リード損傷	医療機器リード不具合	医療機器リーク
医療機器機能不良	医療機器材質の問題	医療機器材質の混濁
医療機器誤用	医療機器閉塞	医療機器光学的問題
医療機器ペーシング問題	医療機器物理的性状の問題	医療機器動力源問題
医療機器による心因性合併症	医療機器関連感染	医療機器関連敗血症
医療機器シグナル検出問題	医療機器による刺激問題	医療機器テレメトリーの問題
医療機器毒性	医療機器使用法過誤	医療機器間の不適合
栄養補助食品処方過誤	投与薬に対する記録された過敏症	不適切な部位への薬剤投与
誤った医療機器での薬剤投与	不適切な年齢の患者への薬剤投与	薬剤誤投与
他の患者への誤調剤	調剤過誤	投薬欠落
用量漸増非実施	薬剤モニタリング手順実施上の誤り	薬剤モニタリング手順非実施
処方過誤	薬剤漸増過誤	電磁干渉
医療機器埋没	期限切れの医療機器使用	期限切れの製品使用
汚染医療機器を介した曝露	規定量以上の投与	小児に対する医薬品安全対策の不備
栄養補給管合併症	インプラント沈み込み	製品使用時の不適切な無菌操作
不適切な投与計画での薬剤の使用	ワクチン接種未完了	誤った投与量の投与
誤用量投与	医療機器による誤用量投与	誤った投与期間
誤った投与速度	誤った剤形の投与	誤った組成の製品投与
製品の誤った保存	誤った投与経路	医療機器関連損傷
患者による企図的医療機器除去	企図的過量投与	企図的過少量投与
回避された薬剤誤投与	回避された調剤過誤	回避された薬剤処方過誤
回避された投薬過誤	回避された誤った患者の選択	表示された薬物－疾患相互作用による投薬過誤
表示された薬物－薬物相互作用による投薬過誤	表示された薬物－食物相互作用による投薬過誤	注射部位ローテーション不足
リードの位置ずれ	液状製品の物理的問題	医療機器合併症
医療機器不快感	医療機器エントラップメント	医療機器による疼痛
医療機器使用部位反応	投薬過誤	投薬モニタリング過誤
使い捨て製品の複数回使用	注射針の問題	医療機器関連神経系合併症
規格試験不適合	過量投与	オーバーセンシング
傍静脈薬剤投与	患者と医療機器の不適合	ファントムショック
製品表示の物理的問題	品質不良薬剤の投与	処方に基づく過量投与

処方に基づく過少量投与	製品付着性の問題	製品バーコードの問題
製品ブリスター包装の問題	製品の清浄化不十分	製品密閉の問題
製品の開封困難	製品コーティングの問題	製品色調の問題
異製品の混入	製品配合品質の問題	製品容器の問題
製品容器封緘の問題	製品の汚染	製品の化学的汚染
製品の微生物汚染	製品の物理的汚染	製品の体液汚染
製品の偽造	製品中の沈着物	除去困難な製品
製品流通時の問題	製品剤形の混同	製品剤形の問題
製品滴下器の問題	製品使用期限の問題	製品組成の問題
砕けやすい製品	製品のゲル形成	製品識別番号の問題
製品表示の混同	製品表示の偽装	製品表示の問題
誤った製品への表示	製品ロット番号の問題	製品効力の問題
製品名称の混同	製品の異臭	原産不明の製品
製品外装の問題	製品包装に関連した外傷	製品包装の混同
製品の包装偽造	製品包装の問題	製品包装量の問題
製品の物理的コンシステンシーの問題	製品物性の問題	製品製造工程管理の問題
製品品質管理の問題	製品品質の問題	製品原料の問題
製品調製の問題	製品形状の問題	製品サイズの問題
製品溶解性の異常	製品の無菌性欠如	製品代替の問題
製品の変造	製品の異味	ポンプリザーバーの問題
放射線過剰照射	放射線過少照射	インプラント周囲放射線透過性
赤血球破砕症候群	ステント機能不良	偽造製品の疑い
製品を介する感染因子伝播の疑い	シリンジの問題	治療薬モニタリング検査実施上の誤り
治療薬モニタリング検査非実施	医療機器関連の血栓症	製品を介する感染因子の伝播
過少量投与	アンダーセンシング	偶発的医療機器除去
ワクチン接種過誤	血管確保合併症	誤った医療機器の交付
使用医療機器の誤り	誤薬投与	他の患者への薬剤誤投与
薬剤使用過程における誤った技法		

2.7.4.8.2-7. NNMQ「稀な有害事象」に含まれる基本語

１１βヒドロキシラーゼ欠損症	１７，２０－デスモラーゼ欠損症	１７αヒドロキシラーゼ欠損症
１８ｑマイナス症候群	２０，２２－デスモラーゼ欠損症	２１－ヒドロキシラーゼ欠損症
３ヒドロキシアセチル補酵素Ａ脱水素酵素欠損症	５－α還元酵素欠損症	新生児ＡＢＯ溶血性疾患
アース症候群	腹部内臓転位	腹壁形成異常
手掌／足底皮線異常	頻脈性固有心室調律	副耳
副乳房	心臓副伝導路	副手根骨
副腎臓	肝副葉	副筋
副舟状骨症候群	副唾液腺	副脾
アセチルコリンエステラーゼ欠損症	先天性毛髪色素欠乏症	腸性肢端皮膚炎
疣贅状肢端角化症	急性巣状細菌性腎炎	急性汎発性発疹性膿疱症
急性肝移植片対宿主病	急性肝不全	急性リン酸腎症
急性腎前性腎不全	急性黄色肝萎縮	無指症
アダムス・ストークス症候群	アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ欠損症	大腸腺腫性ポリポーシス
新生児副腎機能不全	副腎性器症候群	副腎脳白質ジストロフィー
無舌症	死戦調律	無顆粒球症
アイカルディ症候群	アラジール症候群	白子症
オールブライト病	アルコール性膵炎	アルカプトン尿症
アレルギー性肝炎	アルパース病	α１抗トリプシン欠損症
アルポート症候群	アルストレム症候群	先天性弱視
アミノ酸尿	羊膜索症候群	筋萎縮性側索硬化症遺伝子キャリアー
鎖肛	アナフィラキシー反応	アナフィラキシーショック
アナフィラキシー性輸血反応	アナフィラキシー様反応	アナフィラキシー様ショック
アンドロゲン不感性症候群	無脳症	アンゲルマン症候群
血管浮腫	アンジオテンシン変換酵素阻害剤誘発性胎児病	無虹彩症
先天性舌小帯短縮症	輪状膵	無歯症
膵胆管合流異常	房室興奮の異常	肺静脈還流異常
先天性外耳異常	先天性中耳異常	先天性眼窩異常
無眼球症	無精巣	肛門直腸無形成
無耳症	前房分離不全症候群	前位肛門
アンチトロンビンＩＩＩ欠乏症	無尿	大動脈形成不全
大動脈弁閉鎖	大動脈肺動脈中隔欠損	アペール症候群
先天性無水晶体眼	形成不全	先天性皮膚形成不全
再生不良性貧血	くも指症	弓状孔
アルギナーゼ欠損症	アルギニノコハク酸分解酵素欠損症	アルギニノコハク酸合成酵素欠損症
アーノルド・キアリ奇形	不整脈	新生児不整脈
上室性不整脈	不整脈原性右室異形成症	動静脈奇形
腹水	アスパルチルグルコサミン尿症	窒息性胸郭異形成
骨髄穿刺異常	無脾	固定姿勢保持困難
無症候性遺伝子キャリアー	毛細血管拡張運動失調	心房内伝導時間遅延
心房細動	心房粗動	心房副収縮
心房中隔欠損症	心房頻脈	房室ブロック
完全房室ブロック	第一度房室ブロック	第二度房室ブロック
房室伝導時間短縮	房室解離	房室中隔欠損
聴覚ニューロパチースペクトラム障害	自己免疫性再生不良性貧血	自己免疫性肝炎
自己免疫性リンパ増殖症候群	自己免疫性膵炎	常染色体異常
高窒素血症	奇静脈葉	Ｂリンパ球異常

Ｂリンパ球数減少	細菌感染腹水	バルト型ミオクロニーてんかん
杆状核好中球数減少	杆状核好中球百分率減少	バラカット症候群
バーター症候群	基底細胞母斑症候群	胎児心拍数基線細変動障害
好塩基球数異常	好塩基球数減少	好塩基球百分率減少
ベッカー型筋ジストロフィー	ベックウィズ・ヴィーデマン症候群	良性先天性筋緊張低下
良性家族性血尿	良性家族性新生児痙攣	良性家族性天疱瘡
バードン症候群	βケトチオラーゼ欠損症	大動脈二尖弁
肺動脈二尖弁	二血球減少症	二束ブロック
胆汁性肝硬変	原発性胆汁性肝硬変	胆管線維症
胆管過誤腫	ビリルビン排泄障害	骨髄生検異常
ビオチニダーゼ欠損症	バート・ホッグ・デュベ症候群	あざ
膀胱無形成	ブラウ症候群	先天性瞼裂狭小
先天性失明	血球数異常	血液障害
血液型不適合による新生児溶血性貧血	ブルーム症候群	骨髄障害
骨髄機能不全	骨髄浸潤	骨髄像異常
骨髄壊死	骨髄毒性	短頭
短指症	徐脈性不整脈	徐脈
胎児徐脈	新生児徐脈	脳奇形
鰓裂洞	鰓性嚢胞	鰓弓耳腎症候群
鰓弓症候群	乳房奇形	気管支原性嚢胞
ブルガダ症候群	ブルトン型無γグロブリン血症	先天性球脊髄性筋萎縮症
脚ブロック	両側性脚ブロック	左脚ブロック
右脚ブロック	埋没陰茎症候群	ＣＡＮＤＬＥ症候群
ＣＨＡＲＧＥ症候群	先天性屈指症	カナバン病
癌遺伝子キャリアー	カルバモイルリン酸合成酵素欠損症	炭水化物代謝障害
子孫における発癌作用	心停止	新生児心停止
心臓死	心細動	心粗動
心リンパ管腫	心臓位置異常	心中隔欠損
心電図テレメトリー異常	心肺停止	新生児心肺停止
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症	弯曲手根	軟骨毛髪低形成症
先天性白内障	尾部退行症候群	セントラルコア病
中枢神経系類皮腫	小脳形成異常	小脳低形成
出血性脳動静脈奇形	先天性大脳萎縮	皮質下梗塞および白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症
大脳形成異常	脳性麻痺	脳肝腎症候群
脳血管動静脈奇形	副耳介	頚肋
チェディアック・東症候群	キアリ網	キメリズム
後鼻孔閉鎖	後鼻孔狭窄	胆血症
先天性胆管拡張症	胆管炎	総胆管嚢胞
胆汁うっ滞	胆汁うっ滞性肝損傷	胆汁うっ滞性そう痒症
軟骨異栄養症	軟骨外胚葉異形成	陰茎索
先天性脈絡網膜変性	脈絡膜欠損	染色体欠失
染色体突然変異	慢性自己免疫性糸球体腎炎	慢性肝移植片対宿主病
慢性肉芽腫性疾患	慢性肝不全	慢性肝炎
慢性乳児期発症神経皮膚関節症候群	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	変時性応答不全
循環虚脱	口周囲浮腫	口唇裂
口唇口蓋裂	口蓋裂	口蓋垂裂
斜指症	総排泄腔外反	クロストリジウム感染
クロストリジウム性菌血症	クロストリジウム性大腸炎	クロストリジウム・ディフィシレ大腸

		炎
クロストリジウム・ディフィシレ感染	クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症	クロストリジウム検査陽性
凝固因子変異	大動脈縮窄	コブ症候群
コケーン症候群	コーエン症候群	コロジオンベイビー
眼欠損症	色覚異常	肝性昏睡
複合型免疫不全	伝導障害	先天性耳管異常
先天性ＨＩＶ感染症	先天性ホルネル症候群	先天性腹部ヘルニア
先天性胆管欠損	先天性頭蓋円蓋部欠損	先天性脊椎欠損
先天性アクロコルドン	先天性副腎発育不全	先天性貧血
先天性アンドロゲン欠乏症	先天性耳小骨異常	先天異常
子孫における先天異常	先天性副腎異常	先天性内耳異常
先天性大動脈異常	先天性大動脈閉鎖	先天性大動脈拡張
先天性大動脈狭窄	先天性大動脈弁閉鎖不全	先天性大動脈弁狭窄
先天性再生不良性貧血	先天性中脳水道狭窄	先天性動脈奇形
先天性動静脈瘻	先天性乱視	先天性耳瘻
先天性良性新生物	先天性膀胱異常	先天性膀胱憩室
先天性膀胱頚閉塞症	先天性長骨弯曲	先天性脳損傷
先天性気管支拡張症	先天性気管支軟化症	先天性腎杯憩室
先天性心血管異常	先天性カルニチン欠損症	先天性中枢性尿崩症
先天性中枢性低換気症候群	先天性中枢神経系異常	先天性小脳無形成
先天性脳嚢胞	先天性脳血管腫	先天性脳血管異常
先天性脈絡叢嚢胞	先天性脈絡膜異常	先天性鎖骨無形成
先天性鉤爪趾	先天性裂手	先天性血液凝固異常
先天性コンジローマ	先天性角膜異常	先天性冠動脈奇形
先天性脳神経麻痺	先天性皮膚弛緩症	先天性嚢胞
先天性嚢胞性肝疾患	先天性嚢胞性腎疾患	先天性嚢胞肺
先天性サイトメガロウイルス感染	先天性鎖骨変形	先天性皮膚洞
先天性横隔膜異常	先天性横隔膜性内臓転位	先天性横隔膜ヘルニア
先天性異常フィブリノゲン血症	先天性角化異常症	先天性外胚葉形成不全
先天性異所性膀胱	先天性異所性膵	先天性高位肩甲骨
先天性肺気腫	先天性内分泌系異常	先天性眼瞼贅皮
先天性喉頭蓋異常	先天性眼障害	眼の先天性母斑
先天性眼瞼奇形	先天性顔面神経形成不全	先天性卵管異常
先天性線維肉腫	先天性弛緩麻痺	先天性扁平足
先天性筋緊張低下児	先天性足奇形	先天性胃異常
先天性胃腸血管異常	先天性全身性リポジストロフィー	先天性性器奇形
先天性女性性器奇形	先天性男性性器奇形	先天性泌尿生殖器異常
先天性大血管異常	先天性血液学的障害	先天性毛髪障害
先天性手奇形	先天性聴覚障害	先天性心臓弁障害
先天性不全片麻痺	先天性肝線維症	先天性Ｂ型肝炎感染症
先天性肝胆道系異常	先天性肝腫大	先天性単純ヘルペス感染
先天性食道裂孔ヘルニア	先天性上気道閉塞症候群	先天性腎水瘤
先天性水頭症	先天性水腎症	先天性凝固亢進
先天性反張膝	先天性脊椎過伸展	先天性甲状腺機能亢進症
先天性多毛症	先天性低γグロブリン血症	先天性副甲状腺機能低下症
先天性甲状腺機能低下症	先天性感染症	先天性鼡径ヘルニア
先天性腸管奇形	先天性腸閉塞	先天性内因子欠乏症
先天性虹彩異常	先天性顎奇形	先天性関節奇形
先天性膝変形	先天性膝関節脱臼	先天性後側弯症
先天性陰唇癒着	先天性涙腺異常	先天性涙道異常

先天性大腸閉鎖	先天性喉頭喘鳴	先天性円錐水晶体
先天性四肢過伸展	先天性口唇瘻	先天性リンパ浮腫
先天性マラリア	先天性悪性新生物	先天性巨大結腸
先天性巨大尿管	先天性メラノサイト性母斑	先天性メラノーシス
先天性メトヘモグロビン血症	先天性ミトコンドリア細胞症	先天性僧帽弁閉鎖不全
先天性僧帽弁狭窄	先天性単精巣	先天性多発性関節拘縮
先天性筋欠損	先天性筋骨格異常	先天性ミオパチー
先天性近視	先天性母斑	先天性爪障害
先天性腎性尿崩症	先天性ネフローゼ症候群	先天性神経変性
先天性神経学的障害	先天性ニューロパチー	先天性夜盲
先天性鼻奇形	先天性眼振	先天性眼球運動失行
先天性食道異常	先天性食道狭窄	先天性食道ウエッブ
先天性視神経異常	先天性口腔奇形	先天性骨異形成
先天性卵巣異常	先天性シュウ酸症	先天性膵臓異常
先天性鼻中隔穿孔	先天性咽頭異常	先天性色素沈着障害
先天性肺炎	先天性多形皮膚萎縮症	先天性偽関節
先天性肺動脈異常	先天性肺高血圧症	先天性肺動脈弁閉鎖
先天性肺動脈弁障害	先天性腎盂腎杯拡張症	先天性腎嚢胞
先天性腎障害	先天性網膜芽細胞腫	先天性風疹感染
先天性唾液腺異常	先天性強膜障害	先天性側弯症
先天性陰嚢肥大	先天性皮膚陥凹	先天性皮膚障害
先天性小腸閉鎖	先天性脊髄異常	先天性脊椎融合
先天性脊椎すべり症	先天性脊椎分離	先天梅毒
先天性梅毒性脳炎	先天性梅毒性髄膜炎	先天性梅毒性骨軟骨炎
先天性奇形腫	先天性血小板障害	先天性胸腺欠損
先天性舌異常	先天性斜頚	先天性トキソプラズマ症
先天性気管軟化症	先天性長睫毛症	先天性三尖弁閉鎖症
先天性三尖弁閉鎖不全症	先天性三尖弁狭窄	先天性結核症
先天性臍ヘルニア	先天性尿管異常	先天性尿管瘤
先天性尿管膀胱移行部異常	先天性尿道異常	先天性尿路閉塞
先天性子宮異常	先天性腟嚢胞	先天性水痘感染症
先天性精索静脈瘤	先天性精管欠損	先天性膀胱尿管逆流
先天性視力低下	先天性硝子体異常	先天性白血球障害
結合双生児	新生児淋菌性結膜炎	絞扼耳変形
持続的血液透析濾過	二腔心	三房心
角膜ジストロフィー	先天性角膜混濁	修正大血管転位
皮質異形成	コステロ症候群	カウデン病
頭蓋顔面変形	頭蓋顔面異骨症	頭蓋裂孔
頭蓋脊椎披裂	頭蓋骨癒合症	頭蓋癆
ネコ泣き症候群	クリグラー・ナジャー症候群	クリオピリン関連周期性症候群
特発性肝硬変	潜在眼球症	停留精巣
カレン徴候	皮膚血管炎	血小板減少症を伴う皮膚内臓血管腫症
周期性好中球減少症	単眼症	シスタチオニンβ合成酵素欠損症
先天性嚢胞性眼球	嚢胞性線維症	嚢胞性線維症遺伝子キャリアー
嚢胞性線維症肝疾患	肺嚢胞性線維症	膵嚢胞性線維症
嚢胞性線維症関連糖尿病	嚢胞性リンパ管腫	シスチン蓄積症
シスチン尿	細胞遺伝学的異常	サイトメガロウイルス性膵炎
先天性涙道狭窄	ダンディーウォーカー症候群	ド・ランゲ症候群
ろう唖	先天性難聴	心室内伝導障害
胆汁分泌不全	インターロイキン１受容体アンタゴニスト欠損症	δ－βサラセミア

脱髄性多発ニューロパチー	デント病	歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症
象牙質形成不全症	歯および顔面の異常	デニス・ドラッシュ症候群
水疱性皮膚炎	剥脱性皮膚炎	全身性剥脱性皮膚炎
播種性皮膚線維腫症	先天性皮膚掌紋異常	皮様嚢腫
発達緑内障	発育性股関節形成不全	右胸心
ディジョージ症候群	糖尿病性胎児病	糖尿病性肝障害
透析	横隔膜無形成	分裂脊髄
乳児間脳症候群	ジエチルスチルベストロール症候群	白血球百分率数異常
ジヒドロピリミジン脱水素酵素欠損	先天性肝内胆管拡張症	性発達障害
播種性血管内凝固	睫毛重生	メッケル憩室炎
先天性咽頭憩室	過長結腸	二重皮質症候群
二重ヘテロ接合性鎌状化疾患	両大血管右室起始症	重複尿管
ダウリング・デゴス病	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	薬物性肝障害
デュアン症候群	デュビン・ジョンソン症候群	デュボヴィッツ症候群
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	デュシェンヌ型筋ジストロフィー遺伝子キャリアー	動脈管早期閉鎖
胎児動脈管狭窄	静脈管無形成	十二指腸閉鎖
十二指腸静脈瘤	軟骨骨異形成症	顎骨発育不全
異形症	髄鞘形成異常	異形成母斑症候群
心電図Ｐ波逆転	イーグル・バレット症候群	耳奇形
エプスタイン奇形	心臓転位	異所性腎
異所性卵巣	異所性甲状腺	異所性尿管
エーラース・ダンロス症候群	アイゼンメンゲル症候群	心電図異常Ｐ波
心電図ＰＱ間隔延長	心電図ＰＱ間隔短縮	心電図ＰＲ延長
心電図ＰＲ短縮	心電図ＱＲＳ群延長	心電図ＱＴ延長
心電図ＲＲ間隔延長	心電図Ｕ波異常	心電図異常
外来心電図異常	心電図変化	心電図δ波異常
心電図再分極異常	遺伝性楕円赤血球症	脳瘤
脳皮質血管腫症	心内膜線維弾性症	先天性眼瞼内反症
好酸球減少症	好酸球数異常	好酸球数減少
好酸球百分率減少	表皮母斑	表皮壊死
表皮融解	表皮水疱症	先天性てんかん
尿道上裂	多形紅斑	胎児赤芽球症
変異性紅斑角皮症	本態性フルクトース尿症	剥脱性発疹
臍帯ヘルニア	先天性眼球突出症	外耳道閉鎖
腎外腎盂	期外収縮	先天性前眼房異常
眼瞼浮腫	先天性眼瞼下垂	ファブリ病
顔面浮腫	顔面指性器異形成	顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー
第Ｉ因子欠乏症	第ＩＩ因子欠乏症	第ＩＩ因子突然変異
第ＩＩＩ因子欠乏症	第ＩＸ因子欠乏症	第Ⅴ因子ライデン変異
第Ⅴ因子欠乏症	第ＶＩＩ因子欠乏症	第ＶＩＩＩ因子欠乏症
第Ｘ因子欠乏症	第ＸＩ因子欠乏症	第ＸＩＩ因子欠乏症
第ＸＩＩＩ因子欠乏症	ファロー五徴	ファロー四徴
ファロー三徴	家族性アミロイドーシス	家族性感冒自己炎症性症候群
家族性血球貪食性リンパ組織球症	家族性片麻痺性片頭痛	家族性高トリグリセリド血症
家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症	家族性地中海熱	家族性甲状腺髄様癌
家族性周期性麻痺	家族性赤血球増加症	家族性腎性糖尿
家族性舟状頭蓋症候群	家族性振戦	ファンコニー症候群
致死性家族性不眠症	有熱性骨髄無形成	発熱性好中球減少症
大腿骨前捻	大腿骨後捻	大腿骨・腓骨・尺骨症候群

細線維性糸球体腎炎	進行性骨化性線維異形成症	骨の線維性異形成
顎骨線維性骨異形成	腓骨欠損	初回透析症候群
先天性舌裂	巣状分節性糸球体硬化症	胎児性アルコール症候群
胎児抗痙攣剤症候群	胎児不整脈	胎児染色体異常
胎児嚢胞性ヒグローマ	胎児一過性頻脈異常	胎児一過性徐脈異常
胎児心拍障害	胎児奇形	胎児巨大膀胱
胎児メトトレキサート症候群	胎児レチノイド症候群	胎児ワルファリン症候群
大後頭孔狭窄	脆弱Ｘ症候群遺伝子キャリアー	脆弱Ｘ症候群
フリーマン・シェルドン症候群	包皮小帯	フリードライヒ運動失調症
フリンス症候群	全血球数異常	全血球数減少
ガラクトース血症	先天性胆嚢異常	胆嚢静脈瘤
胃静脈瘤	胃静脈瘤出血	クロストリジウム菌性胃腸炎
胃腸管動静脈奇形	先天性胃腸障害	胃腸奇形
腹壁破裂	ゴーシェ病	遺伝子突然変異
全身型甲状腺ホルモン不応症	性判別不能外性器	ジルベール症候群
ギテルマン症候群	グライヒ症候群	糸球体腎炎
急性糸球体腎炎	慢性糸球体腎炎	膜性増殖性糸球体腎炎
膜性糸球体腎炎	微少病変糸球体腎炎	増殖性糸球体腎炎
急速進行性糸球体腎炎	グルコースー６ーリン酸脱水素酵素欠損症	グルコース・ガラクトース吸収不良症
１型糖原貯蔵障害	２型糖原貯蔵障害	３型糖原貯蔵障害
４型糖原貯蔵障害	５型糖原貯蔵障害	６型糖原貯蔵障害
７型糖原貯蔵障害	８型糖原貯蔵障害	糖原病
顎裂	先天性甲状腺腫	性器発育不全
グッドパスチャー症候群	ゴーラム病	肝移植片対宿主病
顆粒球数減少	顆粒球異常	顆粒球成熟停止
顆粒球減少症	新生児顆粒球減少症	多発血管炎を伴う肉芽腫症
肉芽腫性肝疾患	グレイグ症候群	グレイ・ターナー徴候
ギラン・バレー症候群	ＨＩＶ関連腎症	先天性血管腫
網膜血管腫	血液毒性	ヘモクロマトーシス形質
血液透析	血液濾過	ヘモグロビンＣ症
ヘモグロビンＣ形質	ヘモグロビンＤ症	ヘモグロビンＤ形質
ヘモグロビンＥ症	ヘモグロビンＥ形質	Ｅ型ヘモグロビン性サラセミア
異常ヘモグロビン症	血友病	抗第ＶＩＩＩ因子を有する血友病Ａ
インヒビターのない血友病Ａ	抗第ＩＸ因子を有する血友病Ｂ	インヒビターのない血友病Ｂ
血友病キャリアー	出血性動静脈奇形	過誤腫
血管過誤腫	手足性器症候群	ハーレキン胎児
ハートナップ病	交互脈	先天性心ブロック
先天性心臓疾患	心拍数異常	心拍数減少
心拍数増加	心拍数不整	片側肥大
片側椎骨	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	肝切除
肝動静脈奇形	肝萎縮	肝石灰化
肝硬変	肝性脳症	肝性脳症予防
肝不全	肝線維症	肝性胸水
肝好酸球浸潤	肝病変	肝壊死
脂肪肝	肝炎	急性肝炎
胆汁うっ滞性肝炎	慢性活動性肝炎	慢性持続性肝炎
劇症肝炎	中毒性肝炎	肝炎ウイルス関連腎症
肝レンズ核変性症	肝胆道系疾患	肝細胞泡沫細胞症候群
肝細胞損傷	肝肺症候群	肝腎不全

肝腎症候群	肝毒性	遺伝性血管浮腫
遺伝性無反射性起立障害	遺伝性脳変性疾患	遺伝性脈絡膜形成異常
遺伝性障害	遺伝性フルクトース不耐症	遺伝性ヘモクロマトーシス
遺伝性溶血性貧血	遺伝性出血性毛細血管拡張症	遺伝性封入体筋炎
遺伝性平滑筋腫様腎細胞癌	遺伝性運動ニューロン疾患	遺伝性神経障害性アミロイドーシス
遺伝性圧脆弱性ニューロパチー	遺伝性非腺腫性大腸癌症候群	遺伝性視神経萎縮
遺伝性掌蹠角化症	遺伝性膵炎	遺伝性乳頭状腎癌
遺伝性網膜ジストロフィー	遺伝性鉄芽球性貧血	遺伝性痙性対麻痺
遺伝性球状赤血球症	遺伝性有口赤血球症	ヘルマンスキー・プドラック症候群
半陰陽	先天性ヘルニア	虹彩異色
内臓逆位症	ヘキソキナーゼ欠乏性貧血	高アーチ型口蓋
管腔臓器ミオパチー	全前脳胞症	ホルト・オーラム症候群
ホモシスチン血症	ホモシスチン尿	フード状包皮
ハンチントン病	水無脳症	陰嚢水瘤
水腎症	水尿管症	ヒドロキシプロリン血症
高ＩｇＤ症候群	高ＩｇＥ症候群	高ＩｇＭ症候群
高ビリルビン血症	過度驚愕	高メチオニン血症
高メチオニン尿症	高プロリン血症	先天性脾機能亢進
両眼隔離症	悪性高熱	肥大型心筋症
頭蓋冠低形成	軟骨低形成症	歯数不足
伊藤のメラニン減少症	低ホスファターゼ症	胎児下垂体機能低下症
左心低形成症候群	鼻軟骨低形成	右心低形成症候群
尿道下裂	両眼近接	魚鱗癬
黄疸指数上昇	特発性血管浮腫	特発性好中球減少症
ＩｇＡ腎症	回腸閉鎖	先天性免疫不全症
イムノタクトイド糸球体腎炎	処女膜閉鎖	無開口食道
先天性一次胆汁酸合成不全	先天性ビリルビン代謝異常	先天性脂質代謝異常
先天性代謝異常症	乳児皮質骨増殖症	小児遺伝性無顆粒球症
乳児敗血症性肉芽腫症	下大静脈症候群	遺伝性心伝導障害
後頭孔脳脱出症	インターフェロンγレセプター不全	大動脈弓離断症
腸管閉鎖	腸回転異常	腸管神経異形成
腸管転位	腸静脈瘤	頭蓋内脂肪腫
虹彩欠損	虚血性肝炎	虚血性膵炎
黄疸	胆汁うっ滞性黄疸	肝細胞性黄疸
ヨハンソン・ブリザード症候群	接合部異所性頻脈	歌舞伎メーキャップ症候群
カウフマン・マキュージック症候群	ケアーンズ・セイヤー症候群	ケニー・カフィー症候群
角膜炎・魚鱗癬・難聴症候群	先天性剥脱性角質剥離	毛包性角化症
重複腎	腎奇形	腎回転異常
ＫＩＳＳ症候群	クラインフェルター症候群	クリッペル・ファイル症候群
クリッペル・トレノーネイ症候群	コーニス症候群	クラッベ病
先天性脊柱後弯症	涙点欠損	左胸心
ラフォラ・ミオクロニーてんかん	ランガー・ギーディオン症候群	ラーセン症候群
喉頭裂	喉頭浮腫	喉頭ウエッブ
喉頭爪皮膚症候群	喉頭嚢胞	喉頭軟化症
喉頭気管浮腫	ローレンス・ムーン・バルデー・ビードル症候群	レーバー先天性黒内障
左室流出路閉塞	ルネーグル病	先天性水晶体異常
白質ジストロフィー	白血球減少症	新生児白血球減少症
リ・フラウメニ症候群	棘状苔癬	リドル症候群
先天性四肢発育不全	四肢奇形	肢欠損
口唇浮腫	口唇腫脹	脂質蛋白症

リピドーシス	脂肪類皮腫	脂肪髄膜瘤
脳回欠損	肝小腸移植	肝障害
肝損傷	肝臓手術	肝サルコイドーシス
肝移植	ＱＴ延長症候群	先天性ＱＴ延長症候群
長鎖アシル補酵素Ａ脱水素酵素欠損症	意識消失	低位耳介
ラウン・ギャノン・レバイン症候群	ローリー・ウッド症候群	腰椎化
ルポイド肝硬変症	ループス肝炎	ループス腎炎
ループス膵炎	先天性腸管リンパ管拡張症	リンパ球数異常
リンパ球数減少	リンパ球百分率異常	リンパ球百分率減少
新生児リンパ球減少症	リンパ球減少症	リジン尿性蛋白不耐症
ＭＥＬＡＳ症候群	巨頭症	巨唇症
巨大角膜	巨指症	大下顎症
巨舌症	巨顎症	巨口症
巨耳症	先天性黄斑部ジストロフィー	マジード症候群
胆管奇形	静脈奇形	下顎顔面形成異常
メープルシロップ病	マーカス・ガン症候群	マルファン症候群
メイヤー・ロキタンスキー・キュスター・ハウザー症候群	中鎖アシル補酵素Ａ脱水素酵素欠損症	巨核球減少
マイアー・ゴーリン症候群	メルカーソン・ロゼンタール症候群	膜性リポジストロフィー
髄膜瘤	髄膜脊髄瘤	メンケス症候群
メサンギウム増殖性糸球体腎炎	腸間膜線維症	中胚葉性腎腫
中腎管嚢胞	代謝性ミオパチー	異染性白質ジストロフィー
後骨髄球数減少	骨幹端異形成症	第１中足骨内反症
メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症	メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子突然変異	メチルマロン酸尿症
メバロン酸キナーゼ欠損症	メバロン酸尿症	小頭症
小唇症	小結腸	小角膜
小脳症	小下顎症	小舌症
小顎症	小陰茎	小眼球症
顕微鏡的多発血管炎	小口症	小耳症
微絨毛封入体病	ミラー・フィッシャー症候群	ミトコンドリアＤＮＡ欠失
ミトコンドリアＤＮＡ枯渇	ミトコンドリアＤＮＡ重複	ミトコンドリアＤＮＡ突然変異
ミトコンドリア脳筋症	ミトコンドリア酵素欠損症	ミトコンドリア肝障害
ミトコンドリアミオパチー	ミトコンドリア神経胃腸脳症	僧帽弁閉鎖
僧帽弁形成不全	混合型肝損傷	移動性盲腸症候群
メービウス２型症候群	モリブデン補因子欠損症	単芽球数減少
単球数異常	単球数減少	単球百分率減少
単球減少症	単足症	朝顔症候群
モザイク現象	マウント・リーバック症候群	口腔腫脹
マックル・ウェルズ症候群	ムコリピドーシス	ムコリピドーシス１型
ムコリピドーシス２型	ムコリピドーシス３型	ムコリピドーシス４型
ムコ多糖症	ムコ多糖症Ｉ	ムコ多糖症ＩＩ
ムコ多糖症ＩＩＩ	ムコ多糖症ＩＶ	ムコ多糖症Ｖ
ムコ多糖症ＶＩ	ムコ多糖症ＶＩＩ	ムア・トレ症候群
多臓器不全	マルチプルカルボキシラーゼ欠損	心多重欠損
多発性先天異常	多発性内分泌新生物	多発性内分泌腺腫症１型
多発性内分泌腺腫症２型	多発性内分泌腺腫症２Ａ型	多発性内分泌腺腫症２Ｂ型
多発性骨端骨異形成症	多発性胃腸閉鎖	遺伝性多発性外骨腫
多発性黒子症候群	筋ジストロフィー	変異原性作用
骨髄芽球数減少	骨髄芽球百分率減少	骨髄球数減少
骨髄球百分率減少	骨髄異形成症候群	骨髄異形成症候群の転化

骨髄系成熟停止	ミエロペルオキシダーゼ欠損症	心筋ブリッジ
赤色ぼろ線維・ミオクロニーてんかん症候群	先天性筋緊張症	筋強直性ジストロフィー
Ｎ－アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	貧血母斑	火炎状母斑
先天性くも状母斑	爪膝蓋骨症候群	鼻咽腔閉鎖
新生児同種免疫性血小板減少症	新生児無尿	新生児白血病
新生児エリテマトーデス	新生児頻脈	腎炎症候群
腎炎	アレルギー性腎炎	自己免疫性腎炎
出血性腎炎	放射線腎炎	中毒性ネフロパシー
ネフローゼ症候群	ネザートン症候群	神経管欠損
神経線維腫症	悪性症候群	神経細胞内セロイドリポフスチン症
ＮＡＲＰ症候群	好中球減少症	新生児好中球減少症
好中球減少性大腸炎	好中球減少性感染	好中球減少性敗血症
好中球数異常	好中球数減少	好中球百分率減少
ニーマン・ピック病	ナイミーヘン染色体不安定症候群	結節性不整脈
結節性調律	結節性再生性過形成	非アルコール性脂肪性肝炎
非ケトン性高グリシン血症	胎児機能不全心拍パターン	ヌーナン症候群
ノリエ病	閉塞性尿路疾患	眼白子症
黄疸眼	眼耳介脊椎異形成	眼脳腎症候群
眼歯指形成異常	皮膚粘膜眼症候群	眼咽頭筋ジストロフィー
眼呼吸器症候群	歯原性嚢胞	肝疾患による浮腫
口腔浮腫	浮腫性膵炎	食道閉鎖
食道静脈瘤出血	嗅脳性器異形成	嗅神経無形成
乏尿	オルムステッド症候群	オーメン症候群
視神経低形成	オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	口腔咽頭腫脹
先天性オロット酸尿症	足根三角骨	骨形成不全症
骨線条症	大理石骨病	骨斑紋症
骨粗鬆症・偽性神経膠腫症候群	太田母斑	耳頭症
卵巣無形成	ＰＨＡＣＥＳ症候群	ペースメーカー原性不整脈
ペースメーカー症候群	強皮骨膜症	大回脳症
動悸	分割膵	膵感染
膵膿瘍	膵臓出血	膵壊死
膵フレグモーネ	膵仮性嚢胞	膵仮性嚢胞ドレナージ
膵炎	急性膵炎	細菌性膵炎
慢性膵炎	真菌性膵炎	出血性膵炎
蠕虫性膵炎	ムンプス性膵炎	壊死性膵炎
再発性膵炎	ウイルス性膵炎	膵腎症候群
汎血球減少症	汎骨髄障害	パラシュート僧帽弁
副鼻腔形成不全	副収縮	非経口栄養関連肝障害
発作性不整脈	ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ部分欠損症	動脈管開存症
ピアソン症候群	鳩胸	先天性漏斗胸
ペリツェウス・メルツバッハー病	骨盤部尿管閉塞	骨盤線維症
骨盤腎	陰茎捻転	陰茎陰嚢融合
陰茎前位陰嚢	腎周囲炎	先天性歯周異常
眼窩周囲浮腫	膵周囲静脈瘤	腹膜透析
硬化性腹膜炎	脳室周囲結節性異所性灰白質	腓骨部筋萎縮症
総排泄腔遺残	胎児循環遺残	左上大静脈遺残
瞳孔膜遺残	尿生殖洞遺残	ポイツ・イェガース症候群

母斑症	指節骨欠損	指節骨形成不全
咽頭浮腫	フェニルケトン尿症	包茎
植物ステロール血症	ピエール・ロバン症候群	先天性毛巣嚢胞
斜頭症	形質細胞障害	形質細胞欠損
形質芽球数減少	血小板数減少	血小板糖蛋白遺伝子突然変異
血小板成熟停止	血小板生成減少	血小板毒性
扁平爪	扁平頭蓋底	扁平椎
ポーランド症候群	多嚢胞性肝疾患	多指症
多小脳回	孔脳症	汗孔角化症
ポルフィリン症	急性ポルフィリン症	非急性ポルフィリン症
ポルフィリン代謝障害	ポルフィリン尿	門脈線維症
門脈圧亢進症	門脈圧亢進性腸症	門脈圧亢進性胃障害
門脈域の炎症	門脈海綿状変化	門脈拡張
門脈肺高血圧症	感染後糸球体腎炎	レンサ球菌感染後糸球体腎炎
耳後部瘻	先天性後眼房異常	ポッター症候群
プラダーウィリ症候群	前耳介嚢胞	十二指腸前門脈
腎前性腎不全	肛門位置異常	原発性小脳変性症
原発性線毛機能不全	原発性免疫不全症候群	原発性インスリン様成長因子－１欠損症
早老	進行性小脳変性症	進行性外眼筋麻痺
内眼角贅皮	前骨髄球数減少	プロテインＣ欠乏症
プロテインＳ欠乏症	プロテウス症候群	立ち耳
偽コリンエステラーゼ欠損症	仮性半陰陽	女性仮性半陰陽
男性仮性半陰陽	偽性副甲状腺機能低下症	偽膜性大腸炎
偽総動脈幹	弾性線維性仮性黄色腫	翼状頚
肺無形成	肺動静脈瘻	肺動脈閉鎖
先天性肺動脈狭窄症	肺低形成	肺リンパ管拡張症
肺奇形	肺腎症候群	肺分画症
先天性肺動脈弁狭窄症	無脈性電気活動	真性白血球系無形成
幽門狭窄	化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群	ピルビン酸キナーゼ欠乏性貧血
放射線肝炎	放射線性白血球減少症	橈骨・尺骨癒合症
ラトケ嚢胞	リバウンド頻脈	直腸閉鎖
赤血球酵素異常	レフサム病	肝腎移植
腎無形成	腎動静脈奇形	腎形成不全
腎不全	急性腎不全	新生児腎不全
融合腎	腎発育不全	腎機能障害
新生児腎障害	腎位置異常	先天性腎血管異常
再潅流性不整脈	男性生殖器発育不全	気道奇形
先天性網膜異常	網膜動静脈奇形	網膜欠損
色素性網膜炎	先天性網膜症	先天性網膜分離症
逆行性Ｐ波	門脈逆流	後腹膜線維症
レット障害	ライ症候群	レイノルズ症候群
新生児Ｒｈ溶血性疾患	固有心室調律	肋骨形成不全
家族性低リン血症性くる病	右大動脈弓	右室流出路閉塞
ライリー・デイ症候群	筋さざ波病	ローター症候群
ルビンシュタイン・テイビ症候群	仙骨形成不全	仙椎化
サルコシン血症	骨髄スキャン異常	舟状頭蓋症
シムケ免疫性骨形成不全	シンツェル・ギーディオン症候群	裂脳症
シミター症候群	硬化性被包性腹膜炎	硬化性胼胝腫
脂腺母斑	遺伝性感覚ニューロパチー	中隔処女膜

視神経中隔形成異常	透明中隔欠損	セロトニン症候群
セルトリ細胞単独症候群	乳児重症ミオクロニーてんかん	性染色体異常
赤痢菌性敗血症	ショック	ショーン複合
短鎖アシル補酵素Ａ脱水素酵素欠損症	シュワッハマン・ダイアモンド症候群	洞不全症候群
鎌状赤血球貧血	鎌状赤血球形成傾向	シルバー・ラッセル症候群
単一臍動脈	洞房ブロック	洞停止
洞性不整脈	洞性徐脈	洞性頻脈
人魚体	シェーグレン・ラルソン症候群	骨格異形成
皮膚低形成	皮膚奇形	皮膚壊死
頭蓋奇形	小腸血管浮腫	ソトス症候群
先天性特殊感覚異常	球状水晶体	二分脊椎
嚢胞性二分脊椎	潜在性二分脊椎	脊髄性筋萎縮症
先天性脊椎血管異常	脊椎奇形	脊髄小脳失調症
脾臓奇形	脾静脈瘤	脾静脈瘤出血
脊椎骨端異形成症	スタルガルト病	多発性脂腺嚢腫
スティーブンス・ジョンソン症候群	スティックラー症候群	粘着性血小板症候群
先天性斜視	スタージ・ウェーバー症候群	亜急性肝不全
上衣下結節性異所性灰白質	スクラーゼ・イソマルターゼ欠損症	心突然死
突然死	多乳頭	上室性期外収縮
上室性頻脈性不整脈	上室性頻脈	顔面腫脹
舌腫脹	失神	合指症
脊髄空洞症	Ｔリンパ球数異常	Ｔリンパ球数減少
頻脈性不整脈	頻脈	胎児頻脈
発作性頻脈	弯足	タンジエール病
ティサックス病	先天性毛細血管拡張症	催奇形性
精巣形成異常	精巣中毒症	テトラヒドロビオプテリン欠損症
サラセミア	αサラセミア	βサラセミア
鎌状赤血球サラセミア	サラセミア形質	サリドマイド胎芽病
致死性低身長症	血小板減少症	橈骨欠損血小板減少症候群
胸腺形成不全	甲状舌管嚢胞	甲状舌管瘻
甲状腺奇形	脛骨捻転	舌浮腫
先天性歯牙変色	歯牙形成不全	遺伝性歯牙奇形
トルサード　ド　ポアント	ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ完全欠損症	トゥレット病
中毒性表皮壊死融解症	中毒性皮疹	気管閉鎖
気管食道瘻	移行椎	大血管転位
外傷性膵炎	毛髪鼻指節骨症候群	三束ブロック
トリメチルアミン尿症	トリプルＡ症候群	１１トリソミー
１２トリソミー	１３トリソミー	１４トリソミー
１５トリソミー	１７トリソミー	１８トリソミー
２１トリソミー	２２トリソミー	８トリソミー
９トリソミー	総動脈幹遺残	結節性硬化症
尿細管間質性腎炎	尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群	腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群
ターナー症候群	双胎児動脈血逆流症奇形	１型高脂血症
１型過敏症	２型高脂血症	３型高脂血症
２ａ型高脂血症	２ｂ型高脂血症	４型高脂血症
５型高脂血症	チロシン血症	ウール異常
臍動脈形成不全	臍帯出血	臍血腫
臍奇形	単心室	尿膜管異常
尿管拡張	尿管閉塞	尿管狭窄
尿道閉鎖	尿道弁	尿路奇形

アッシャー症候群	子宮無形成	子宮頚部発育不全
子宮発育不全	口蓋垂形成不全	ＶＡＣＴＥＲＬ症候群
腟閉鎖	腟形成不全	腟中隔
食道静脈瘤	腹壁静脈瘤	血管奇形
口蓋心臓顔面症候群	脳静脈性血管腫	心室性不整脈
心室無収縮	心室同期不全	心室性期外収縮
心室細動	心室粗動	心室低形成
心室性副収縮	心室早期興奮	心室中隔欠損症
心室性頻脈性不整脈	心室性頻脈	椎骨動脈形成不全
垂直距骨	超長鎖アシル補酵素Ａ脱水素酵素欠損症	胎児男性化
卵黄腸管遺残	フォンヒッペル・リンダウ病	フォンウィルブランド病
ワールデンブルグ症候群	ワグナー病	移動性ペースメーカー
ヴァイル・マルケサーニ症候群	ウェルナー症候群	白血球検査異常
白血球数異常	白血球数減少	白血球障害
ウィルダーバンク症候群	ウィリアムス症候群	ウィスコット・オルドリック症候群
離脱性不整脈	ウォルフ・ヒルシュホーン症候群	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群
先天性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	ウォルマン病	ワイバーン・メーソン症候群
Ｘ染色体連鎖障害	Ｘ連鎖リンパ増殖症候群	ＸＸＸＹ症候群
ＸＸＹＹ症候群	ＸＹＹ症候群	色素性乾皮症
Ｙ染色体連鎖障害	黄色皮膚	ヤング症候群

2.7.4.8.2-8. NNMQ「注射部位反応」に含まれる基本語

投与部位膿瘍	投与部位内出血	投与部位蜂巣炎
投与部位皮膚炎	投与部位分泌物	投与部位変色
投与部位湿疹	投与部位紅斑	投与部位血腫
投与部位出血	投与部位過敏反応	投与部位多毛症
投与部位感染	投与部位炎症	投与部位臭
投与部位浮腫	投与部位疼痛	投与部位異常感覚
投与部位そう痒感	投与部位発疹	投与部位反応
投与部位腫脹	投与部位潰瘍	投与部位蕁麻疹
適用部位膿瘍	適用部位ざ瘡	適用部位脱毛
適用部位知覚消失	適用部位萎縮	適用部位内出血
適用部位熱傷	適用部位蜂巣炎	適用部位冷感
適用部位皮膚炎	適用部位分泌物	適用部位変色
適用部位不快感	適用部位乾燥	適用部位湿疹
適用部位びらん	適用部位紅斑	適用部位皮膚剥脱
適用部位亀裂	適用部位毛包炎	適用部位血腫
適用部位出血	適用部位知覚過敏	適用部位過敏反応
適用部位肥厚	適用部位知覚低下	適用部位硬結
適用部位感染	適用部位炎症	適用部位刺激感
適用部位裂傷	適用部位腫瘤	適用部位壊死
適用部位結節	適用部位臭	適用部位浮腫
適用部位疼痛	適用部位蒼白	適用部位丘疹
適用部位異常感覚	適用部位発汗	適用部位光線過敏反応
適用部位そう痒感	適用部位膿疱	適用部位発疹
適用部位反応	適用部位痂皮	適用部位瘢痕
適用部位腫脹	適用部位毛細血管拡張症	適用部位潰瘍
適用部位蕁麻疹	適用部位小水疱	適用部位熱感
薬剤性塞栓性皮膚症	注入部位膿瘍	注入部位知覚消失
注入部位萎縮	注入部位内出血	注入部位蜂巣炎
注入部位冷感	注入部位嚢胞	注入部位皮膚炎
注入部位変色	注入部位不快感	注入部位湿疹
注入部位びらん	注入部位紅斑	注入部位皮膚剥脱
注入部位血管外漏出	注入部位線維症	注入部位肉芽腫
注入部位血腫	注入部位出血	注入部位過敏反応
注入部位肥厚	注入部位知覚低下	注入部位硬結
注入部位感染	注入部位炎症	注入部位刺激感
注入部位虚血	注入部位リンパ節腫脹	注入部位腫瘤
注入部位運動低下	注入部位壊死	注入部位神経損傷
注入部位浮腫	注入部位疼痛	注入部位異常感覚
注入部位静脈炎	注入部位光線過敏反応	注入部位そう痒感
注入部位膿疱	注入部位発疹	注入部位反応
注入部位痂皮	注入部位瘢痕	注入部位腫脹
注入部位血栓	注入部位潰瘍	注入部位蕁麻疹
注入部位血管炎	注入部位小水疱	注入部位熱感
注射による四肢の運動低下	注射部位膿瘍	注射部位無菌性膿瘍
注射部位知覚消失	注射部位萎縮	注射部位内出血
注射部位石灰化	注射部位蜂巣炎	注射部位冷感
注射部位嚢胞	注射部位皮膚炎	注射部位分泌物
注射部位変色	注射部位不快感	注射部位乾燥
注射部位知覚不全	注射部位湿疹	注射部位びらん

注射部位紅斑	注射部位皮膚剥脱	注射部位漏出
注射部位線維症	注射部位肉芽腫	注射部位血腫
注射部位出血	注射部位知覚過敏	注射部位過敏反応
注射部位多毛症	注射部位肥厚	注射部位知覚低下
注射部位硬結	注射部位感染	注射部位炎症
注射部位損傷	注射部位刺激感	注射部位虚血
注射部位関節不快感	注射部位関節滲出液	注射部位関節感染
注射部位関節の炎症	注射部位関節運動障害	注射部位関節疼痛
注射部位関節発赤	注射部位関節腫脹	注射部位関節熱感
注射部位裂傷	注射部位リンパ節腫脹	注射部位斑
注射部位腫瘤	注射部位運動障害	注射部位壊死
注射部位神経損傷	注射部位結節	注射部位浮腫
注射部位疼痛	注射部位蒼白	注射部位丘疹
注射部位知覚異常	注射部位静脈炎	注射部位光線過敏反応
注射部位局面	注射部位そう痒感	注射部位膿疱
注射部位発疹	注射部位反応	注射部位リコール反応
注射部位痂皮	注射部位瘢痕	注射部位線条
注射部位腫脹	注射部位血栓	注射部位潰瘍
注射部位蕁麻疹	注射部位血管炎	注射部位小水疱
注射部位熱感	滴下投与部位膿瘍	滴下投与部位知覚消失
滴下投与部位萎縮	滴下投与部位内出血	滴下投与部位熱傷
滴下投与部位合併症	滴下投与部位分泌物	滴下投与部位変色
滴下投与部位不快感	滴下投与部位乾燥	滴下投与部位びらん
滴下投与部位紅斑	滴下投与部位皮膚剥脱	滴下投与部位異物感
滴下投与部位血腫	滴下投与部位出血	滴下投与部位知覚過敏
滴下投与部位過敏反応	滴下投与部位知覚低下	滴下投与部位硬結
滴下投与部位感染	滴下投与部位炎症	滴下投与部位刺激感
滴下投与部位流涙	滴下投与部位壊死	滴下投与部位結節
滴下投与部位臭	滴下投与部位浮腫	滴下投与部位痛
滴下投与部位丘疹	滴下投与部位異常感覚	滴下投与部位そう痒感
滴下投与部位膿疱	滴下投与部位発疹	滴下投与部位反応
滴下投与部位痂皮	滴下投与部位腫脹	滴下投与部位血栓
滴下投与部位潰瘍	滴下投与部位蕁麻疹	滴下投与部位小水疱
滴下投与部位熱感	注射部位からの吸収不良	経口投与合併症
穿刺部位膿瘍	穿刺部位分泌物	穿刺部位紅斑
穿刺部位出血	穿刺部位知覚低下	穿刺部位硬結
穿刺部位感染	穿刺部位浮腫	穿刺部位疼痛
穿刺部位反応	穿刺部位腫脹	全身系への漏出
静脈穿刺部位発疹	血管穿刺部位知覚消失	血管穿刺部位内出血
血管穿刺部位分泌物	血管穿刺部位紅斑	血管穿刺部位血腫
血管穿刺部位出血	血管穿刺部位知覚低下	血管穿刺部位硬結
血管穿刺部位感染	血管穿刺部位炎症	血管穿刺部位疼痛
血管穿刺部位知覚異常	血管穿刺部位静脈炎	血管穿刺部位そう痒感
血管穿刺部位反応	血管穿刺部位腫脹	血管穿刺部位血栓

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.4.8 臨床的安全性

付録 III　進行中の試験において認められた重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象の叙述

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Ingredient: NONACOG BETA PEGOL
Trade Name: N9-GP 2000U/vial (Powder and solvent for solution for injection, 500 U/mL)

Case Number	Country Source	Age Sex	Product Name / Form Daily Dose [Dose Frequency]	Route	Dates of Treatment or Treatment Duration	Event Onset Date or Time to Onset	[Preferred Term]	Patient Outcome
Study ID: NN7999-3774 (4)								
474327	[redacted] Clinical Trial	15 Years Male	N9-GP 2000U/vial(N9-GP 2000U/vial) / Powder and solvent for solution for injection 3.8 ml [3.8 ml-qd]	Intravenous	19-NOV-2012 12:44 to Unknown	27-OCT-2015	[RHINITIS ALLERGIC]	Recovered

Case Seriousness?: No
Patient Subject #: [redacted]
Study Center ID:
Product Name Report Inclusion: N9-GP 2000U/vial (N9-GP 2000U/vial) Suspect, Powder and solvent for solution for injection, 500U/mL, daily dose: 3.8ml, dose: 3.8ml, qd, Intravenous
Case Narrative: Trial D: NN7999-3774

Trial title: An open-label, single-arm, multinational, non-controlled, confirmatory trial investigating safety, efficacy and pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 (N9-GP) in prophylaxis and treatment of breakthrough bleeding episodes in
previously treated children with haemophilia B (12 years of age and younger at inclusion), with extension phase.
Phase 3.

Investigational Drugs: N9-GP 2000U/vial, N9-GP 500U/vial.

Patient's height: 165.5 cm.

Patient's weight: 54.8 kg.

Patient's BMI: 20.0070.

This Clinical Trial case from [redacted] was reported by an Investigator as "Allergic Rhinitis", and concerned a 15 Years old Male patient who was treated with N9-GP 2000U/vial (NONACOG BETA PEGOL) from 19-NOV-2012 due to "Haemophilia B".

Medical history included haemophilia B. No history of allergies or intolerances. No family history of allergy/hypersensitivity.

Treatment medications included - budesonide(budesonide), loratadine(loratadine).

The patient has not experienced an unexplained lack of efficacy towards trial drug. No changes in dose of trial drug or wrong storage of trial drug that could explain the allergic reaction. No relevant concomitant medication.

Last date on trial drug prior to event was 20-OCT-2015.

After 4 days of pleuritic chest pain, the patient was admitted to hospital on 24-OCT-2015, with 2 episodes of hemoptysis and had also noticed to have epistaxis.
On examination, temperature 37 celcius, blood pressure 134/64, pulse rate 93, respiratory rate 18 and SPO2 (saturation) 100 % in room air. Clear lung field and air entry equal. ECG with sinus rhythm and no acute changes. Chest X-ray with clear lung field.

On 27-OCT-2015 the patient was diagnosed with allergic rhinitis. The patient was treated with Budesonide (budesonide) nasal spray 2 puffs daily and Loratadine (loratadine) 10 mg daily.

No respiratory signs or symptoms, no gastrointestinal signs or symptoms, no cardiovascular signs or symptoms and no signs or symptoms from the nervous system. No associated systemic signs or symptoms.

Case Number	Country Source	Age Sex	Product Name / Form Daily Dose [Dose Frequency]	Route	Dates of Treatment or Treatment Duration	Event Onset Date or Time to Onset	[Preferred Term]	Patient Outcome

On 06-NOV-2015 the patient was discharged.

Action taken to N9-GP 2000U/vial was reported as No Change.

On 31-DEC-2015 the outcome for the event "Allergic Rhinitis" was Recovered.

Investigator's causality (N9-GP 2000U/vial) -
Allergic Rhinitis : Unlikely

Sponsor's causality (N9-GP 2000U/vial) -
Allergic Rhinitis : Unlikely

460443	[redacted] Clinical Trial	14 Years Male	**N9-GP 2000U/vial(N9-GP 2000U/vial) / Powder and solvent for solution for injection** .486 ml [3.4 ml-qw]	Intravenous	21-JUN-2014 12:53 Ongoing	13-AUG-2015	[ALLERGY TO ARTHROPOD BITE]	Recovered

Case Seriousness?: No
Patient Subject #:
Study Center ID: [redacted]
Product Name Report Inclusion: N9-GP 2000U/vial (N9-GP 2000U/vial) Suspect, Powder and solvent for solution for injection, 500U/mL, daily dose: .486ml, dose: 3.4ml, qw, Intravenous
Case Narrative: Trial D: NN7999-3774

Trial title: An open-label, single-arm, multinational, non-controlled, confirmatory trial investigating safety, efficacy and pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 (N9-GP) in prophylaxis and treatment of breakthrough bleeding episodes in
previously treated children with haemophilia B (12 years of age and younger at inclusion), with extension phase.
Phase 3.

Investigational Drugs: N9-GP 2000U/vial, N9-GP 500U/vial.

Patient's height: 154.2 cm.
Patient's weight: 48.5 kg.
Patient's BMI: 20.39.

This Clinical Trial case from [redacted] was reported by an Investigator as "Allergic reaction from bug bite on face", and concerned a 14 Years old Male patient who was treated with N9-GP 2000U/vial (NONACOG BETA PEGOL) from 21-JUN-2014 and ongoing due to "Haemophilia B".

Medical history included haemophilia b, depression, adhd.

Concomitant medications included - fluoxetine (fluoxetine), ritalin (methylphenidate hydrochloride).

On 12-AUG-2015, patient received last dose of trial product.

On 13-AUG-2015 the patient presented with an allergic reaction from bug bite on face (reported as at 17 00).
Patient was bit by hornet with minimal swelling and pain; however extending in face and lip. A cold compress was applied.
Vital signs were temperature 37, pulse 78, blood pressure 105/65, and O2 98.
Patient received Ranitidine/Zantac 150 mg BID and Benadryl 50 mg q6h.

Case Number	Country Source	Age Sex	Product Name / Form Daily Dose [Dose Frequency]	Route	Dates of Treatment or Treatment Duration	Event Onset Date or Time to Onset	[Preferred Term]	Patient Outcome

The event was noted to have unlikely relationship to be caused by trial product N9-GPL (2000U vial) of which patient received once weekly.

This event was not related to device, technical complaint or injection site.

Action taken to N9-GP 2000U/vial was reported as No Change.

On 15-AUG-2015 the outcome for the event "Allergic reaction from bug bite on face" was Recovered.

Investigator's causality (N9-GP 2000U/vial) -
Allergic reaction from bug bite on face: Unlikely

Sponsor's causality (N9-GP 2000U/vial) -
Allergic reaction from bug bite on face: Unlikely

428703	[redacted] Clinical Trial	2 Years Male	**N9-GP 2000U/vial(N9-GP 2000U/vial) / Powder and solvent for solution for injection** 4.4 ml [4.4 ml-qd]	Intravenous	05-NOV-2014 to 05-NOV-2014	05-NOV-2014 05-NOV-2014 05-NOV-2014	[V RAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION] - *[WHEEZING]* - *[OTITIS MEDIA]*	Recovered

Case Seriousness?: Yes
Patient Subject #:
Study Center ID: [redacted]
Product Name Report Inclusion: N9-GP 2000U/vial (N9-GP 2000U/vial) Suspect, Powder and solvent for solution for injection, 500U/mL, daily dose: 4.4ml, dose: 4.4ml, qd, Intravenous
Case Narrative: Trial D: NN7999-3774

Trial title: An open-label, single-arm, multinational, non-controlled, confirmatory trial investigating safety, efficacy and pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 (N9-GP) in prophylaxis and treatment of breakthrough bleeding episodes in previously treated children with haemophilia B (12 years of age and younger at inclusion), with extension phase.

Phase 3.

Investigational Drugs:
N9-GP, Histidine solvent 4.2 mL. N9-GP is supplied as freeze-dried powder in single-use vials with a nominal content of 2000 U/vial or 500 U/vial to be reconstituted with 4 2 mL of Histidine solvent for i.v. injection. After reconstitution of the 2000 U/vial it contains 500 U/mL or 125 U/mL N9-GP, respectively.

Patient's weight: 13.4 kg.
Patient's height: 82.5 cm
Patient's BMI: 19.688

This Clinical Trial case from the [redacted] was reported by an Investigator as "Upper respiratory tract infection/viral", "Viral induced wheeze" and "Otitis media (right ear)" and concerned a 2 Years old Male patient who was treated with N9-GP 2000U/vial (NONACOG BETA PEGOL) 05-NOV-2014 due to Haemophilia.

Medical history was not provided.

Concomitant medications included – PARACETAMOL (PARACETAMOL), AMOXICILLIN (AMOXICILL N), SALBUTAMOL (SALBUTAMOL), PRATROPIUM (IPRATROPIUM).

On 05-NOV-2014 the patient experienced upper respiratory tract infection/viral and viral induced wheeze and Otitis media (right ear) and was admitted to hospital via ambulance with respiratory distress.

Case Number	Country Source	Age Sex	Product Name / Form Daily Dose [Dose Frequency]	Route	Dates of Treatment or Treatment Duration	Event Onset Date or Time to Onset	[Preferred Term]	Patient Outcome

The patient received treatment with paracetamol, amoxillin, salbutamol and ipratropium for the events.
Last dose of trial product 4.4 ml, 40 in/kg was given intravenous via portacath.

No laboratory investigations reported by admitting the hospital.

On 07-NOV-2014 the patient was discharged.

Action taken to N9-GP 2000U/vial was reported as no change, however no trial drug was given during hospital admission.

On 12-NOV-2014 the patient has recovered from the event "Otitis media (right ear)".
On 17-NOV-2014 the patient has recovered from the event "Upper respiratory tract infection/viral".
On 08-APR-2015 the patient recovered from the event "Viral induced wheeze".

Investigator's causality (N9-GP 2000U/vial) -
Upper respiratory tract infection/viral: Unlikely
Viral induced wheeze: Unlikely
Otitis media (right ear): Unlikely

Sponsor's causality (N9-GP 2000U/vial) -
Upper respiratory tract infection/viral: Unlikely
Viral induced wheeze: Unlikely
Otitis media (right ear): Unlikely

449254	[redacted] Clinical Trial	3 Years Male	**N9-GP 2000U/vial(N9-GP 2000U/vial) / Powder and solvent for solution for injection** 5 ml [5 ml-qd]	Intravenous	06-MAY-2015 to 06-MAY-2015	08-MAY-2015	[DEVICE RELATED INFECTION]	Recovered

Case Seriousness?: Yes
Patient Subject #:
Study Center ID: [redacted]
Product Name Report Inclusion: N9-GP 2000U/vial (N9-GP 2000U/vial) Suspect, Powder and solvent for solution for injection, 500U/mL, daily dose: 5ml, dose: 5ml, qd, Intravenous
Case Narrative: Trial D: NN7999-3774

Trial title: An open-label, single-arm, multinational, non-controlled, confirmatory trial investigating safety, efficacy and pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 (N9-GP) in prophylaxis and treatment of breakthrough bleeding episodes in previously treated children with haemophilia B (12 years of age and younger at inclusion), with extension phase.
Phase 3.

Investigational Drugs: N9-GP 2000U/vial, N9-GP 500U/vial.

Patient's height: 82.5 cm.
Patient's weight: 15.4 kg.
Patient's BMI: 22.62.

This Clinical Trial case from the [redacted] was reported by an Investigator as "Port infection", and concerned a 3 Years old Male patient who was treated with N9-GP 2000U/vial (NONACOG BETA PEGOL) on 06-MAY-2015 due to "Haemophilia B".

Medical history included haemophilia B.

Case Number	Country Source	Age Sex	Product Name / Form Daily Dose [Dose Frequency]	Route	Dates of Treatment or Treatment Duration	Event Onset Date or Time to Onset	[Preferred Term]	Patient Outcome

Treatment medications included - meropenem (meropenem) and gentamicin (gentamicin).

On 06-MAY-2015 the patient developed a temperature for approximately two hours.
Trial product was given intravenous via portacath.
On 07-MAY-205 the patient was taken to the children's assessment unit and the temperature was investigated. The patient was discharged home the same day.
On 08-MAY-2015 the patient developed a temperature again and was admitted due to port infection.

On 09-MAY-2015 the patient had a port line culture (Catheter culture) performed that showed Coliform Enterobactor Cloacae.

On 10-MAY-2015 C-Reactive Protein was 72 mg/L (reference 0-5)

Action taken to N9-GP 2000U/vial was reported as No Change.

On 17-MAY-2015 patient was discharged.

On 18-MAY-2015, the outcome for the event "Port infection" was recovered.

Investigator's causality (N9-GP 2000U/vial) -
Port infection: Unlikely

Sponsor's causality (N9-GP 2000U/vial) -
Port infection: Unlikely

Study ID: NN7999-3895 (**6**)

460021	[redacted] Clinical Trial	14 Months Male	**N9-GP 500U/vial(N9-GP 500U/vial) / Powder and solvent for solution for injection** UNK [UNK] 4 ml [4 ml-single]	IV bolus Intravenous	16-JUL-2015 Ongoing 09-AUG-2015 06-AUG-2015 to 06-AUG-2015		[OTITIS MEDIA VIRAL]	Recovered

Case Seriousness?: Yes
Patient Subject #:
Study Center ID: [redacted]
Product Name Report Inclusion: N9-GP 500U/vial (N9-GP 500U/vial) Suspect, Powder and solvent for solution for injection, 125U/mL, IV bolus
Case Narrative: Trial D: NN7999-3895

Trial title: This is an open label, single-arm, multinational, non-controlled confirmatory trial investigating safety and efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in prophylaxis and treatment of breakthrough bleeding episodes in previously
untreated patients with haemophilia B.

Phase 3a

Investigational Drugs: N9-GP 2000U/vial, N9-GP 500U/vial.

Patient's height: 80 cm.

Case Number	Country Source	Age Sex	Product Name / Form Daily Dose [Dose Frequency]	Route	Dates of Treatment or Treatment Duration	Event Onset Date or Time to Onset	[Preferred Term]	Patient Outcome
			Patient's weight: 12.5 kg. Patient's BMI: 19.531. This Clinical Trial case from the [redacted] was reported by an Investigator as "Viral Otitis Media", and concerned a 14 Months old Male patient who was treated with N9-GP 500U/vial (NONACOG BETA PEGOL) om 16-JUL-2015 and ongoing due to "Haemophilia B", Medical history included haemophilia B. On 06-AUG-2015 the patient had last dose of prescribed trial drug 4 ml prior to the event. On 09-AUG-2015, the patient presented with a temperature of 39.9 degrees centigrade and irritability. The patient was admitted to hospital and had an otoscopy performed. The otoscopy revealed a reddened right ear drum and therefore thought to be viral otitis media of moderate intensity. The patient was kept in hospital overnight and discharged on 10-AUG-2015. The patient did not receive any treatment. Action taken to N9-GP 500U/vial was reported as No Change. On 10-AUG-2015 the outcome for the event "Viral Otitis Media" was Recovered. Investigator's causality (N9-GP 500U/vial) - Viral Otitis Media : Unlikely Sponsor's causality (N9-GP 500U/vial) - Viral Otitis Media : Unlikely				
471058	[redacted] Clinical Trial	16 Months Male	N9-GP 500U/vial(N9-GP 500U/vial) / Powder and solvent for solution for injection UNK [UNK] 4 ml [4 ml-single]	IV bolus	16-JUL-2015 Ongoing 04-NOV-2015 30-OCT-2015 to 30-OCT-2015		[DEVICE RELATED INFECTION]	Recovered

Case Seriousness?: Yes
Patient Subject #:
Study Center ID: [redacted]
Product Name Report Inclusion: N9-GP 500U/vial (N9-GP 500U/vial) Suspect, Powder and solvent for solution for injection, 125U/mL, IV bolus
Case Narrative: Trial ID: NN7999-3895

Trial title: This is an open label, single-arm, multinational, non-controlled confirmatory trial investigating safety and efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in prophylaxis and treatment of breakthrough bleeding episodes in previously
untreated patients with haemophilia B
Phase 3a

Investigational Drugs: N9-GP 2000U/vial, N9-GP 500U/vial.

Patient's height: 80 cm.

Case Number	Country Source	Age Sex	Product Name / Form Daily Dose [Dose Frequency]	Route	Dates of Treatment or Treatment Duration	Event Onset Date or Time to Onset	[Preferred Term]	Patient Outcome
			Patient's weight: 12 kg. Patient's BMI: 18.75. This Clinical Trial case from the [redacted] was reported by an Investigator as "Bacterial infection in port", and concerned a 16 Months old Male patient who was treated with N9-GP 500U/vial (NONACOG BETA PEGOL) from 16-JUL-2015 and ongoing due to "Haemophilia B". Medical history included haemophilia B. Last dose of trial product (4 ml), prior to the event was administered on 30-OCT-2015, as prophylaxis. On 04-NOV-2015 patient presented with bacterial infection in a port. The patient had a rigor (an episode of shaking or exaggerated shivering) (non-serious event) which was considered a result of a Port-a-cath infection. On 05-NOV-2015, 06-NOV-2015 and 12-NOV-2015 blood culture was positive and Enterococcus Faecalis were detected. Treatment consisted of intravenous (IV) antibiotic therapy which was given on an out-patient basis. Unfortunately the patient did not respond to antibiotic treatment and was admitted to hospital for Port-a-cath removal. On 18-NOV-2015, the patient was admitted to have the Port-A-Cath removed to clear the infection. Action taken to N9-GP 500U/vial was reported as No Change. On 25-NOV-2015 the outcome for the event "Bacterial infection in port" was Recovered. Investigator's causality (N9-GP 500U/vial) - Bacterial infection in port : Unlikely Sponsor's causality (N9-GP 500U/vial) - Bacterial infection in port : Unlikely				
[3] 458479	[redacted] Clinical Trial	2 Years Male	**N9-GP 500U/vial(N9-GP 500U/vial) / Powder and solvent for solution for injection** UNK [UNK]	IV bolus	10-APR-2015 Ongoing	20-JUL-2015	[RASH MACULO-PAPULAR]	Recovered

Case Seriousness?: No
Patient Subject #:
Study Center ID: [redacted]
Product Name Report Inclusion: N9-GP 500U/vial (N9-GP 500U/vial) Suspect, Powder and solvent for solution for injection, 125U/mL, IV bolus
Case Narrative: Trial D: NN7999-3895

Trial title: This is an open label, single-arm, multinational, non-controlled confirmatory trial investigating safety and efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in prophylaxis and treatment of breakthrough bleeding episodes in previously
untreated patients with haemophilia B
Phase 3a

Investigational Drugs: N9-GP 2000U/vial, N9-GP 500U/vial.

Case Number	Country Source	Age Sex	Product Name / Form Daily Dose [Dose Frequency]	Route	Dates of Treatment or Treatment Duration	Event Onset Date or Time to Onset	[Preferred Term]	Patient Outcome
			Patient's height: 86 cm. Patient's weight: 14 kg. Patient's BMI: 18.92900090. This Clinical Trial case from [redacted] was reported by an Investigator as "Viral maculopapular rash", and concerned a 2 Years old Male patient who was treated with N9-GP 500U/vial (NONACOG BETA PEGOL) from 10-APR-2015 and ongoing due to "Haemophilia B". Medical history included haemophilia B, circumcision. Treatment medications included - zyrtec(cetirizine hydrochloride). On 15-JUL- 2015 at 11 52 last dose of 5 0ml trial product was given. On 20-JUL-2015, the patient experienced "Viral maculopapular rash" at torso and back. The event was not located near injection site. No symptoms PI (principal investigator) reviewed the rash and diagnosed this rash as viral. PI decided that there was no need for review by immunology or dermatology. The event was not an allergic reaction as per PI. No symptoms of the rash at baseline. No more information available. Action taken to N9-GP 500U/vial was reported as No Change. On 05-AUG-2015 the outcome for the event "Viral maculopapular rash" was Recovered. Investigator's causality (N9-GP 500U/vial) - Viral maculopapular rash : Unlikely Sponsor's causality (N9-GP 500U/vial) - Viral maculopapular rash : Unlikely				
433047	[redacted] Clinical Trial	17 Months Male	**N9-GP 500U/vial(N9-GP 500U/vial) / Powder and solvent for solution for injection** UNK [UNK]	IV bolus	29-OCT-2014 to 17-DEC-2014	17-DEC-2014	[ANAPHYLACTIC REACTION] *	Recovered
			Case Seriousness?: Yes Patient Subject #: Study Center ID: [redacted] Product Name Report Inclusion: N9-GP 500U/vial (N9-GP 500U/vial) Suspect, Powder and solvent for solution for injection, 125U/mL, IV bolus Case Narrative: Trial D: NN7999-3895 Trial title: This is an open label, single-arm, multinational, non-controlled confirmatory trial investigating safety and efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in prophylaxis and treatment of breakthrough bleeding episodes in previously untreated patients with haemophilia B. Phase 3a				

Case Number	Country Source	Age Sex	Product Name / Form Daily Dose [Dose Frequency]	Route	Dates of Treatment or Treatment Duration	Event Onset Date or Time to Onset	[Preferred Term]	Patient Outcome

Investigational Drugs:
Nonacog beta pegol hereafter referred to as N9-GP. N9-GP is supplied as a sterile freeze-dried powder for solution for injection in single use vials with a nominal content of 2000 U/vial or 500 U/vial to be reconstituted with 4.2 mL Histidine solvent. After reconstitution each vial contains 500 U/mL or 125 U/mL N9-GP, respectively.

Patient's height: 72 cm.
Patient's weight: 9 kg.
Patient's BMI: 17.361

This Clinical Trial case from [redacted] was reported by an Investigator as "Anaphylactic reaction" (AE3) and concerned a 17 months old male patient who was treated with N9-GP 500U/vial (NONACOG BETA PEGOL) from 29-OCT-2014 to 17-DEC-2014 due to "Haemophilia B".

Medical history included haemophilia B. No history or family history of allergy or intolerance. No history of allergic reactions.
Before trial start, the patient only had been treated with Benefix twice, 500 IU.

Treatment medications included hydrocortisone (hydrocortisone) and NovoSeven as concomitant medication used for post traumatic bleeding (captured in Argus case 435543)

On 13-NOV-2014 the patient had second administration of trial product and experienced vomiting post injection, considered first symptoms of evolving drug allergy. No other symptoms were reported. The event (AE 2) was reported as non-seious.

There were no reactions in relation to the third administration of trial product.

On 17-DEC-2014 the patient experienced an anaphylactic reaction. A few minutes after the trial product was given (within less than 5 minutes) the patient started to cough, the lips were swelling and showed cyanosis.
The patient was tired and unresponsive with a decreased level of consciousness. There were no other symptoms of respiratory distress. Furthermore the patient had symptoms of nausea, vomiting and hypotonia. The patient was treated immediately with intravenous Hydrocortisone and was referred for further treatment in the pediatric emergency room (ER).

The event occurred after the 4th. dose exposure and the entire dose of trial product was administered. No other medications has been used at time of the reaction.

On 17-DEC-2014, Coagulation factor IX level was <1%, and FIX inhibitor was > 5 BU, tested locally. Activated partial thromboplastin time (PTT) was measured at over a 150 seconds (reference range 24-38). Allergic reaction test and HCP antibodies were taken.
Before entering the trial patient's Factor IX level was < 1% (reference range 65-150)

Retest on 31-DEC-2014 second inhibitor test was measured to 13 BU at local laboratory. PTT was still measured at over 150 seconds. Patient's Factor IX level was 0%.

Result from central laboratory from 31-DEC-2014 was positive for Factor IX inhibition (7.8 BU).

Reportedly no other factors may had contributed to the event.

Action taken to N9-GP 500U/vial in connection with the event anaphylactic reaction was reported as drug discontinued.
The patient discontinued trial on 31-DEC-2014 due to anaphylactic reaction (AE 3) to the trial drug. Other corresponding adverse event were AE 2: first symptoms of evolving drug allergy and AE 4: Inhibitor formation against factor IX.

On 17-DEC-2014 the patient has recovered from the event "anaphylactic reaction".

On 14-JAN-2015 The patient had a second positive Factor IX inhibition result (5.1 BU).

On 18-FEB-2015 The patient had positive factor IX inhibitor result (local lab 8.0 BU and central lab >2 BU). The investigator stated that the inhibitor is chronic.

Case Number	Country Source	Age Sex	Product Name / Form Daily Dose [Dose Frequency]	Route	Dates of Treatment or Treatment Duration	Event Onset Date or Time to Onset	[Preferred Term]	Patient Outcome
			Investigator's causality (N9-GP 500U/vial) - Anaphylactic reaction: Probable Sponsor's causality (N9-GP 500U/vial) - Anaphylactic reaction: Possible Since last submission the case has been updated with the following information: (NOT YET SUBMITTED) -Con med for NovoSeven in EDC updated with time for 19 of the dosages - not updated in Argus -Con med NovoSeven more times of dorsages provided and novoseven on 04-JAN-2015 second time-not updated in Argus Comment: Company comment: Data are limited, but allergic-type hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported for other FIX products. For the trial product one case of severe allergic reaction was reported in a phase 1 trial. As the reported event in this case occurred few minutes after trial product was administered the sponsor assesses the event "Anaphylactic reaction" and the trial product as possible related. Linked to Argus cases 434806 and 435543 same patient with positive Factor IX inhibition and post traumatic bleedings due to tear of frenulum.				
434806	[redacted] Clinical Trial	17 Months Male	**N9-GP 500U/vial(N9-GP 500U/vial) / Powder and solvent for solution for injection** 40 [40 U-qd]	IV bolus	29-OCT-2014 to 17-DEC-2014	17-DEC-2014	[FACTOR IX NH BITION] *	Not recovered

Case Seriousness?: Yes
Patient Subject #:
Study Center ID: [redacted]
Product Name Report Inclusion: N9-GP 500U/vial (N9-GP 500U/vial) Suspect, Powder and solvent for solution for injection, 125U/mL, daily dose: 40, dose: 40U, qd, IV bolus
Case Narrative: Trial D: NN7999-3895

Trial title: This is an open label, single-arm, multinational, non-controlled confirmatory trial investigating safety and efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in prophylaxis and treatment of breakthrough bleeding episodes in previously untreated patients with haemophilia B
Phase 3a

Investigational Drugs:
Nonacog beta pegol hereafter referred to as N9-GP. N9-GP is supplied as a sterile freeze-dried powder for solution for injection in single use vials with a nominal content of 2000 U/vial or 500 U/vial to be reconstituted with 4.2 mL Histidine solvent.
After reconstitution each vial contains 500 U/mL or 125 U/mL N9-GP, respectively.

Patient's height: 72 cm.
Patient's weight: 9 kg.

This Clinical Trial case from [redacted] was reported by an Investigator as "Inhibitor formation against factor IX", and concerned a 17 Months old Male patient who was treated with N9-GP 500U/vial (NONACOG BETA PEGOL) from 29-OCT-2014 to 17-DEC-2014 due to "Haemophilia B".

Medical history included haemophilia B.

Concomitant medication included NovoSeven (eptacog alfa (activated))

On 17-DEC-2014 the patient experienced an anaphylactic reaction (captured in Argus case 433047). A few minutes after the trial product was given (within less than 5 minutes) the patient

Case Number	Country Source	Age Sex	Product Name / Form Daily Dose [Dose Frequency]	Route	Dates of Treatment or Treatment Duration	Event Onset Date or Time to Onset	[Preferred Term]	Patient Outcome

started to cough, the lips were swelling and showed cyanosis.
The patient was tired and unresponsive with a decreased level of consciousness. There were no other symptoms of respiratory distress. Furthermore the patient had symptoms of nausea, vomiting and hypotonia. The patient was treated immediately with intravenous Hydrocortisone and was referred for further treatment in the pediatric emergency room (ER).

On 17-DEC-2014 inhibitor formation against factor IX was measured at local lab. Factor IX inhibitor was >5 BU, PTT was >150 sec (reference range 24-38) and Factor IX <1 % (reference range 65-150) also taken at local laboratory. Blood testing was performed after the anaphylactic reaction.

On 31-DEC-2014 second factor IX inhibitor test was 13 BU, PTT was >150 sec (reference range 24-38) and Factor IX 0 (reference range 65-150) measured at local laboratory.

On 13-JAN-2015 result of factor IX inhibitor from central laboratory taken on 31-DEC-2014 was received and was positive. Preliminary result showed that this actually was a non-specific inhibitor (suspected caused by lupus or heparin interference) and not a specific factor IX inhibitor.
Central laboratory performed a Lupus test that was negative, concluding that Lupus was not presented. Furthermore it was reported that Site did not use Heparin.
Based on this information the central laboratory reported the result as follows:
Factor IX inhibitor was positive from central laboratory as Nijmegen titer = 7.8 BU/mL (LabCorp (central laboratory) concluded; A positive Nijmegen titer was evident although non-parallelism was observed. Further investigation to determine the possible presence of an interfering substance was recommended as this may cause a false positive or falsely elevated inhibitor result.

Factor IX inhibitor test taken on 14-JAN-2015 showed a second positive Factor IX inhibitor from central laboratory (5.1 BU).

Furthermore the patient has been treated with NovoSeven on 03+04+07+10-16-JAN-2015 due to bleedings (SAE 6 Post traumatic bleeding due to tear of frenulum (captured in Argus case 435543).

Action taken to N9-GP 500U/vial was reported as Product discontinued. The patient discontinued trial on 31-DEC-2014 due to anaphylactic reaction (AE 3) to the trial drug. Other corresponding adverse events were AE 2: first symptoms of evolving drug allergy and AE 4: Inhibitor formation against factor IX.

On 18-FEB-2015 Factor IX inhibitor was 8 0 BU taken at local lab and >2 BU taken at central lab. Prolonged PTT was 185 sec (reference range 24-38) and Factor IX <1 % (reference range 65-150), taken at local laboratory.

The outcome for the event "Inhibitor formation against factor IX" was Not recovered. According to PI there is no outcome or resolution to the inhibitors.
On 26-MAR-2015 the investigator stated that the patient had a high responding inhibitor, which is considered as chronic inhibitors and the patient will not recover.

This case was re-classified from non-serious to serious on 15-JAN-2015 due to positive Factor IX inhibition from central laboratory by Investigator.

Since last submission the case has been updated with following: NOT YET SUBMITTED
-Con med for NovoSeven in EDC updated with time for 19 of the dosages - not updated in Argus
-Con med NovoSeven more times of dosages provided (not updated in Argus) and novoseven on 04-JAN-2015 second time

Investigator's causality (N9-GP 500U/vial) -
Inhibitor formation against factor IX: Probable

Sponsor's causality (N9-GP 500U/vial) -
Inhibitor formation against factor IX: Possible

Linked to Argus case 433047 and 435543

Comment: Company comment.
In the completed trials with N9-GP no inhibitors were reported. However, it is known that patients with haemophilia B can develop inhibitors towards factor IX. Considering this and the information provide in this case, a causal relationship between the reported event and the trial product cannot be excluded.

Case Number	Country Source	Age Sex	Product Name / Form Daily Dose [Dose Frequency]	Route	Dates of Treatment or Treatment Duration	Event Onset Date or Time to Onset	[Preferred Term]	Patient Outcome
435543	[redacted] Clinical Trial	18 Months Male	**N9-GP 500U/vial(N9-GP 500U/vial) / Powder and solvent for solution for injection** UNK [UNK]	IV bolus	29-OCT-2014 to 17-DEC-2014	11-JAN-2015	[MOUTH HAEMORRHAGE]	Recovered

Case Seriousness?: Yes
Patient Subject #:
Study Center ID: [redacted]
Product Name Report Inclusion: N9-GP 500U/vial (N9-GP 500U/vial) Suspect, Powder and solvent for solution for injection, 125U/mL, IV bolus
Case Narrative: Trial D: NN7999-3895

Trial title: This is an open label, single-arm, multinational, non-controlled confirmatory trial investigating safety and efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in prophylaxis and treatment of breakthrough bleeding episodes in previously
untreated patients with haemophilia B
Phase 3a

Investigational Drugs: N9-GP 2000U/vial, N9-GP 500U/vial.

Patient's height: 72 cm.

Patient's weight: 9 kg.

Patient's BMI: 17.36100010.

This Clinical Trial case from [redacted] was reported by an Investigator as "Post traumatic bleeding due to tear of frenulum in mouth", and concerned a 18 Months old Male patient who was treated with N9-GP 500U/vial (NONACOG BETA PEGOL) from 29-OCT-2014 to 17-DEC-2014 due to "Haemophilia B",

Medical history included haemophilia B.

Concomitant medications included - hexakapron(tranexamic acid).

Treatment medications included - NovoSeven rt (eptacog alfa (activated)), hexacapron(), NovoSeven (eptacog alfa (activated)).

On 11-JAN-2015 the patient presented with post traumatic bleeding due to tear of frenulum in mouth and was hospitalised for monitoring and treatment. The patient received NovoSeven 1 mg per dose 4 times a day and Hexacapron 150 mg per dose 4 times a day.

Action taken to N9-GP 500U/vial was reported as not applicable.

On 16-JAN-2015 the outcome for the event "Post traumatic bleeding due to tear of frenulum in mouth" was recovered and the patient was discharged.

Action taken to N9-GP 500U/vial was reported as Not Applicable.

On 16-JAN-2015 the outcome for the event "Post traumatic bleeding due to tear of frenulum in mouth" was Recovered.

Investigator's causality (N9-GP 500U/vial) -
Post traumatic bleeding due to tear of frenulum in mouth : Unlikely

Sponsor's causality (N9-GP 500U/vial) -

Case Number	Country Source	Age Sex	Product Name / Form Daily Dose [Dose Frequency]	Route	Dates of Treatment or Treatment Duration	Event Onset Date or Time to Onset	[Preferred Term]	Patient Outcome
			Post traumatic bleeding due to tear of frenulum in mouth : Unlikely					
			Linked to Argus cases 433047 and 434806 same patient with anaphylaxis reaction and FIX inhibition.					

Total number of case entries printed: 10
Total number of cases printed: 10

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.5 参考文献

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2.7.5　参考文献

No	添付	表題	第 2 部における文献（引用）番号				
			2.5	2.7.1	2.7.2	2.7.3	2.7.4
1	○	Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. Orphanet J Rare Dis 2012; 7:24.	1				
2	○	Giannelli F, Green PM, Sommer SS, Poon M, Ludwig M, Schwaab R et al. Haemophilia B: database of point mutations and short additions and deletions--eighth edition. Nucleic Acids Res 1998; 26(1):265-268	2				
3	○	Green PM, Montandon AJ, Ljung R, Bentley DR, Nilsson IM, Kling S et al. Haemophilia B mutations in a complete Swedish population sample: a test of new strategy for the genetic counselling of diseases with high mutational heterogeneity. Br J Haematol 1991; 78(3):390-397.	3				
4	○	Kling S, Ljung R, Sjorin E, Montandon J, Green P, Giannelli F et al. Origin of mutation in sporadic cases of haemophilia-B. Eur J Haematol 1992; 48(3):142-145.	4				
5	○	Ljung RC, Sjorin E. Origin of mutation in sporadic cases of haemophilia A. Br J Haematol 1999; 106(4):870-874.	5				
6	○	Montandon AJ, Green PM, Bentley DR, Ljung R, Kling S, Nilsson IM et al. Direct estimate of the haemophilia B (factor IX deficiency) mutation rate and of the ratio of the sex-specific mutation rates in Sweden. Hum Genet 1992; 89(3):319-322.	6				
7	○	Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood 2015; 125(13):2038-2044.	7				
8	○	Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. J Intern Med 1994; 236(4):391-399	8				
9	○	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.	9	1		4	
10	○	Skinner MW. WFH: closing the global gap--achieving optimal care. Haemophilia 2012; 18 Suppl 4:1-12.	10				

No	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			2.5	2.7.1	2.7.2	2.7.3	2.7.4
11	○	den Uijl IE, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. Haemophilia 2011; 17(1):41-44.	11				
12	○	Soucie M., Monahan PE,Mazepa M,Kulkarni R,Konkle BA and on behalf of U.S.Hemophilia Treatment Center Network. Relations between factor activity level and joint bleeding in a large cohort of males with mild and moderate hemophilia in the United States. JTH 2015; 13 (Suppl. 2): 157.	12				
13	○	BeneFIX® (prescribing information). Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc; Revised March 2012. Available at: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=85faa5bc-cee5-4ef1-8d80-bdbcb7eba1e4.	13				
14	○	RIXUBIS [prescribing information]. Westlake Village, CA: Baxter Healthcare Corporation; 2013. Available at: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM358875.pdf.	14				
15	○	Biogen Idec Inc. ALPROLIX™ [prescribing information]. Cambridge, MA: Biogen Idec Inc; 2015. Available at: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM391049.pdf.	15				
16	○	High KA. Factor IX: molecular structure, epitopes, and mutations associated with inhibitor formation. Adv Exp Med Biol 1995; 386:79-86.	16				2
17	○	Warrier I. Management of haemophilia B patients with inhibitors and anaphylaxis. Haemophilia 1998; 4(4):574-576.	17				3
18	○	Warrier I, Lusher JM. Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. Blood Coagul Fibrinolysis 1998; 9 Suppl 1:S125-S128.	18				4
19	○	Warrier I. Inhibitors in hemophilia B. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, editors. Textbook of Hemophilia. Blackwell Publishing, 2005: 97-100.	19				5

No	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			2.5	2.7.1	2.7.2	2.7.3	2.7.4
20	○	Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). Haemophilia 2009; 15(5):1027-1031.	20				6
21		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.	21	2	2	1	8
22	○	Scientific and Standardization Committee of ISTH. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH Manuscript. 2001.	22				
23	○	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.	23		14		
24	○	Bjorkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. Haemophilia 2003; 9(SUPPL. 1):101-110.	24		15		
25	○	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.	25		16		
26	○	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.	26		3		
27	○	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.	27		4		
28	○	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.	28		5		

No	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			2.5	2.7.1	2.7.2	2.7.3	2.7.4
29	○	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	29		6		
30	○	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.	30		7		
31	○	Berntorp E. Methods of hemophilia care delivery - regular prophylaxis versus episodic treatment. Haemophilia 1995; 1(Suppl 1):3-7	31		8		
32	○	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.	32		9		
33	○	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.	33		10		
34	○	Liesner RJ, Khair K, Hann IM. The impact of prophyactic treatment on children with severe haemophilia. Br J Haematol 1996; 92(4):973-978.	34		11		
35	○	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.	35		12		
36	○	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.	36		13		
37	○	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.	37		17		
38	○	Poon MC. Pharmacokinetics of factors IX, recombinant human activated factor VII and factor XIII. Haemophilia 2006; 12:61-69.	38		18		

No	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			2.5	2.7.1	2.7.2	2.7.3	2.7.4
39	○	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.	39		19		
40	○	Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. Blood 2001; 98(13):3600-3606.	40				
41	○	Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C et al. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. Haemophilia 2015.	41				
42	○	Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 2013; 369(24):2313-2323.	42				
43	○	Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST et al. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. Haemophilia 2007; 13(3):233-243.	43				
44	○	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.	44			3	
45	○	Uprichard J, Adamidou D, Goddard NJ, Mann HA, Yee TT. Factor IX replacement to cover total knee replacement surgery in haemophilia B: a single-centre experience, 2000-2010. Haemophilia 2012; 18(1):46-49.	45				
46	○	Ragni MV, Pasi KJ, White GC, Giangrande PL, Courter SG, Tubridy KL. Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. Haemophilia 2002; 8(2):91-97.	46				

No	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			2.5	2.7.1	2.7.2	2.7.3	2.7.4
47	○	Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Ghandehari H, Chapman M et al. Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. Haemophilia 2014; 20(5):651-658.	47				
48	○	Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC et al. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. Br J Haematol 2015; 168(1):124-134.	48				
49	○	Apte SJ, Morfini M, Ramanan V. Use of IB1001, a new investigational recombinant factor IX, in patients with hemophilia B undergoing major surgical procedures. Paper Presented at: European Association for Haemophilia and Allied Disorders; February 22-24, 2012; Rome, Italy	49				
50		EMA/CHMP. Safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population. EMA/CHMP/SWP/647258/2012. 16 November 2012.	50				1
51	○	Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den BM, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. Thromb Haemost 1995; 73(2):247-251.	51				7
52	○	Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Møss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood 2011; 118(10):2695-2701.	52				
53	○	Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. Int Orthop 2007; 31(1):39-44.	53				
54	○	Walmsley PJ, Kelly MB, Hill RM, Brenkel I. A prospective, randomised, controlled trial of the use of drains in total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Br 2005; 87(10):1397-1401.	54				

No	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			2.5	2.7.1	2.7.2	2.7.3	2.7.4
55	○	Friedman R, Homering M, Holberg G, Berkowitz SD. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after total hip or knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2014; 96(4):272-278.	55				
56	○	DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. Br J Haematol 2007; 138(3):305-315.	56				16
57	○	Bowyer A, Hillarp A, Persson M, Ezban M, Persson P, Kitchen S. The laboratory measurement of a glycopegylated recombinant FIX, N9-GP: a two centre study. Abstracts of the 60th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis June 23-26, 2014. 32-33.	57				
58	○	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.		3			
59	○	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.		4			
60	○	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.		5			
61		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.		6			
62	○	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.		7			

No	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			2.5	2.7.1	2.7.2	2.7.3	2.7.4
63	○	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.		8			
64	○	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.		9			
65		EMEA/CHMP/BMWP. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. CHMP/BMWP/14327/2006.		10			
66		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.			1		13
67		ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group. Stat Med 1999; 18(15):1905-1942.				2	
68	○	Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. Haemophilia 2011; 17(3):494-499.					9
69	○	Makris M, Fischer K, and Gilman E.A. European Haemophilia Safety Surveillance System EUHASS, Annual Report 3. 13-Jun-2012.					10
70	○	Verhoef JJ, Carpenter JF, Anchordoquy TJ, Schellekens H. Potential induction of anti-PEG antibodies and complement activation toward PEGylated therapeutics. Drug Discov Today 2014; 19(12):1945-1952.					11
71	○	Guilleminault L, Rigal E, Carré C, Hoarau C. Positive skin test to pegylated drug in a patient with anaphylaxis to polyethylene glycol. Revue Française d'Allergologie 2012; 52(1):45-47.					12

No	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			2.5	2.7.1	2.7.2	2.7.3	2.7.4
72	○	Lee M, Morfini M, Schulman S, Ingerslev J. Scientific and Standardization Committee Communication. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. 21 Mar 2001. ISTH website.					14
73	○	Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. Ann Emerg Med 2006; 47(4):373-380.					15
74	○	Verghese P, Darrow S, Kurth MH, Reed RC, Kim Y, Kearney S. Successful management of factor IX inhibitor-associated nephrotic syndrome in a hemophilia B patient. Pediatr Nephrol 2013; 28(5):823-826.					17

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.6 個々の試験のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
表目次 3
2.7.6.1 NN7999-3639 4
2.7.6.1.1 臨床試験概要 4
2.7.6.1.2 有害事象に関する表 7
2.7.6.2 NN7999-3747 9
2.7.6.2.1 臨床試験概要 9
2.7.6.2.2 有害事象に関する表 14
2.7.6.3 NN7999-3773 22
2.7.6.3.1 臨床試験概要 22
2.7.6.3.2 有害事象に関する表 26
2.7.6.4 NN7999-3774 28
2.7.6.4.1 臨床試験概要 28
2.7.6.4.2 有害事象に関する表 33
2.7.6.5 NN7999-3775 37
2.7.6.5.1 臨床試験概要 37
2.7.6.5.2 有害事象に関する表 42

表目次

ページ

表 2.7.6.1-1　すべての有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3639 試験）.....7
表 2.7.6.1-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3639 試験）.....8
表 2.7.6.2-1　すべての有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3747 試験）.....14
表 2.7.6.2-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3747 試験）.....20
表 2.7.6.3-1　すべての有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3773 試験）.....26
表 2.7.6.3-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3773 試験）.....27
表 2.7.6.4-1　すべての有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3774 試験）.....33
表 2.7.6.4-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3774 試験）.....36
表 2.7.6.5-1　すべての有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3775 試験）.....42
表 2.7.6.5-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3775 試験）.....48

2.7.6.1 NN7999-3639

2.7.6.1.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT00956345	IND number：BB-IND 14008 EudraCT number：2009-011085-28 Japanese Registration number：21-0252
治験の標題： 非出血時の血友病 B 患者における 40K PEG 化遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子の用量漸増法による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	
治験責任医師名： 治験実施施設ごとに 1 人の治験責任医師が任命された。 治験総括報告書への署名責任を有する医師（Signatory Investigator）：Professor [redacted]	
治験実施施設： 以下の 6 ヵ国の 14 施設で治験が実施された：フランス（1 施設）、ドイツ（4 施設）、日本（3 施設）、スペイン（1 施設）、英国（3 施設）及び米国（2 施設）なお、治験実施計画書は、他の 2 施設〔デンマーク（1 施設）及びスウェーデン（1 施設）〕の規制当局及び独立倫理委員会において承認されたが、これら 2 施設において被験者は組み入れられなかった。	
公表文献（引用文献）： なし	
治験期間： 2009 年 8 月 12 日～2010 年 7 月 26 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
主要目的： • 血友病 B 患者〔血液凝固第 IX 因子（FIX）活性≤2%〕を対象として、用量漸増法による 3 用量（25 U/kg、50 U/kg 及び 100 U/kg）の 40K PEG 化遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子（N9-GP）単回静脈内投与後の安全性を検討する。 **副次的目的**： • 血友病 B 患者（FIX 活性≤2%）を対象として、用量漸増法による 3 用量の N9-GP 単回静脈内投与後の薬物動態特性を評価する。 • それまでに使用していた FIX 製剤（以下、「以前の FIX 製剤」）〔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〕及び N9-GP の薬物動態特性を同用量で比較する。	
治験方法： 本治験は、N9-GP の 3 用量の単回静脈内投与を検討する用量漸増試験であった。3 群（各群 5 例）の被験者に、25 U/kg、50 U/kg 又は 100 U/kg の N9-GP が単回投与された。被験者の来院は計 5 回であった（スクリーニング来院 1 回、投与来院 2 回、フォローアップ来院 2 回）。スクリーニング来院（来院 1）では被験者の治験への適格性を評価した。来院 2 では「以前の FIX 製剤」〔pdFIX 製剤（9 例）又は rFIX 製剤（7 例）〕を投与し、来院 3 では N9-GP を投与した。来院 4 及び来院 5 は安全性及び抗体のためのフォローアップ来院であった。 安全性は以下のパラメータで評価した：重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象（MESI）を含む有害事象、N9-GP に対する抗体産生及びインヒビター検査（ベセスダ法）、身体所見、バイタルサイン、心電図（ECG）、臨床検査値〔血液学的検査、血液生化学的検査、凝固関連パラメータ（血小板数、フィブリノゲン、アンチトロンビン（AT）、プロトロンビンフラグメント 1+2（F1+2）、D-ダイマー、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、プロトロンビン時間（PT）、トロンビン・アンチトロンビン複合体（TAT））、トロポニン T 及び尿検査〕、注射部位反応。	

「以前の FIX 製剤」の FIX 活性測定用の血液検体は、投与前、及び投与後 48 時間までの所定の間隔で収集した。N9-GP の FIX 活性測定用の血液検体は、投与前、及び投与後 168 時間までの所定の間隔で収集した。また、FIX 活性測定用の血液検体は、N9-GP の投与後 2 週及び 4 週に収集した。

計画及び解析された被験者数：

20 例がスクリーニングされた。2 例がスクリーニング不適格となり（すなわち、18 例が組み入れられた）、別の 2 例が N9-GP 投与前に治験を中止したため、N9-GP の投与を受けたのは 16 例であった。1 例が 25 U/kg の N9-GP の投与後に重篤な有害事象により治験を中止したため、治験を完了したのは 15 例であった。

N9-GP を投与した全 16 例を安全性解析対象集団に含めた。N9-GP 投与後に中止した被験者は、N9-GP を少量しか投与していなかったため、薬物動態解析対象集団から除外した。

診断及び主要な組入れ基準：

ベースラインの FIX 活性が 2%以下で、FIX インヒビター〔0.6 ベセスダ単位（BU）/mL 以上〕の既往歴がない、治療歴のある成人血友病 B 患者（他の FIX 製剤に対する 150 曝露日数以上投与歴がある患者）を対象とした。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

N9-GP 製剤（表示含有量：2000 U／バイアル、ロット番号：XLDP002）は、単回使用バイアル入り凍結乾燥粉末としてノボ ノルディスク社より提供された。投与時に 4.2 mL の滅菌注射用水（ロット番号：VR40101）で溶解した。溶解後のバイアル内の N9-GP 濃度は 500 U/mL であった。この溶解液は pH 6.8 の無色でほぼ澄明な溶液であった。この溶解液をそれ以上希釈したり、投与前にろ過したりしてはならないこととした。N9-GP は、最大注入速度 4 mL/分で静脈内ボーラス投与した。「以前の FIX 製剤」は、ドイツ及び英国では治験薬とみなされたが、その他の国では非治験薬とみなされた。

投与期間：

「以前の FIX 製剤」及び N9-GP は、7 日間以上期間をあけて単回投与した。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

対照薬は、本治験以前に使用していた FIX 製剤とした。これには血漿由来製剤及び遺伝子組換え製剤があった。「以前の FIX 製剤」は、各製品概要（SPC）に従って調整され、投与された。各 FIX 製剤のロット番号及び商標名は、症例報告書に記載された。

評価基準：有効性

予防治療及び出血治療における N9-GP の臨床的有効性は、本治験では評価しなかった。

FIX 活性に基づく薬物動態エンドポイントは以下のとおり：投与終了後 30 分に記録されるピーク活性を[IU/mL]/[IU/kg]で表した回収率（IR_{30min}）、血漿中半減期（$t_{1/2}$）、時間 0 から投与後 48 時間までの曲線下面積（AUC）（$AUC_{(0-48h)}$）、時間 0 から投与後 168 時間までの AUC（$AUC_{(0-168h)}$）、時間 0 から無限大までの AUC（AUC）、クリアランス（CL）、投与後 30 分の血漿中 FIX 活性（C_{30min}）、平均滞留時間（MRT）、分布容積（Vz）及び定常状態での分布容積（Vss）

評価基準：安全性

- 重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象（MESI）を含む有害事象
- N9-GP に対する抗体産生及びインヒビター検査（ベセスダ法）
- 身体所見
- バイタルサイン（血圧、脈拍、体温及び呼吸数）
- ECG
- 臨床検査〔血液学的検査、血液生化学的検査、凝固関連パラメータ（血小板数、フィブリノゲン、AT、D-ダイマー、F1+2、aPTT、PT、TAT）、トロポニン T 及び尿検査〕
- 注射部位反応

統計手法：

薬物動態パラメータは FIX 活性に基づいて算出した。薬物動態パラメータは実採血時間を用いて算出し、

「以前の FIX 製剤」では時間 0 から投与後 48 時間までのプロファイル、N9-GP では時間 0 から投与後 168 時間までのプロファイルから算出した。薬物動態パラメータの算出には標準的なノンコンパートメントモデルを用いた。N9-GP に対するすべての薬物動態のエンドポイントは、パラメータ値を対数変換した後、用量を因子とした分散分析（ANOVA）を用いて解析した。「以前の FIX 製剤」も同様のモデルで解析した。N9-GP の用量線形性は、AUC 及び C_{30min} に基づいて評価した。この評価はパラメータ値を対数変換した後、対数変換した用量を共変量とした共分散分析（ANCOVA）によって行った。傾きの推定値及び 95%信頼区間を提示した。

安全性データの評価は、記述統計量に基づいて行った。

被験者背景：

すべての被験者は男性で、平均年齢は 35.6 歳（範囲：21～55 歳）であった。被験者の大部分は白人で、ヒスパニック系／ラテン系の民族はいなかった。

身長の中央値は 1.77 m（範囲：1.63～1.90 m）、体重の中央値は 78 kg（範囲：47～101 kg）であった。BMI の中央値は 25.2（範囲：18.4～29.3）であった。

有効性の結果：

- N9-GP の平均 IR_{30} は、0.0133 [U/mL]/[U/kg]であった。
  - rFIX 製剤と比較して、N9-GP の IR_{30} は 94%高かった。
  - pdFIX 製剤と比較して、N9-GP の IR_{30} は 20%高かった。
- N9-GP の平均 $t_{1/2}$ は 93 時間であった。これは「以前の FIX 製剤」（rFIX 製剤及び pdFIX 製剤）と比較して、5 倍長かった。
- N9-GP の平均 CL は 0.70 mL/h/kg であった。これは「以前の FIX 製剤」（rFIX 製剤及び pdFIX 製剤）と比較して、10 倍小さかった。
- N9-GP の平均 Vz は 94.2 mL/kg であった。これは「以前の FIX 製剤」（rFIX 製剤及び pdFIX 製剤）と比較して、43%小さかった。
- N9-GP の C_{30min} 及び AUC は、投与した用量範囲（25～100 U/kg）で用量線形性を示した。
- いずれの用量群においても、すべての患者で N9-GP 投与後 168 時間の FIX 活性値は 1%超であった。

安全性の結果：

- 概して、N9-GP は良好な忍容性を示した。
- 1 例が、重度かつ N9-GP との因果関係が「あり」と判定された重篤な有害事象 1 件を発現した。本事象はアレルギー反応であり、当該被験者は治験を中止した。その他の 10 件の有害事象は中等度又は軽度と判定され、このうち 3 件は N9-GP との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。
- 治験期間中に FIX インヒビターの発生は報告されなかった。
- 低力価（力価 1）の抗 N9-GP 抗体が投与前に報告されたが、治験薬との因果関係はなかった。
- N9-GP 投与後の安全性の臨床検査パラメータ、バイタルサイン、注射部位反応及び ECG 所見について、治験責任医師によって N9-GP との関連があると判定された、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

全体の結論：

- ヒトへの最初の投与試験（FHD）試験である本治験では、N9-GP の薬物動態プロファイルについて、血漿中半減期は 93 時間であり、現在市販されている FIX 製剤と比較して 5 倍長いことが示された。
- N9-GP の平均 IR_{30} は 0.0133 (U/mL)/(U/kg)であった。これは、rFIX 製剤と比較して 94%、pdFIX 製剤と比較して 20%高かった。
- N9-GP は安全で、良好な忍容性を示したが、1 件の重篤な有害事象（アレルギー反応）が報告された。

本治験は、ヘルシンキ宣言及び ICH GCP（1996 年 5 月）を遵守して実施された。

本結果は、2010 年 8 月 20 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。

2.7.6.1.2 有害事象に関する表

表 2.7.6.1-1 すべての有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3639 試験）

	40K PEG-rFIX 25 U/Kg N (%) E	40K PEG-rFIX 50 U/Kg N (%) E	40K PEG-rFIX 100 U/Kg N (%) E	40K PEG-rFIX Total N (%) E
Number of Subjects	6	5	5	16
All Adverse Events	3 (50.0) 7	2 (40.0) 3	1 (20.0) 1	6 (37.5) 11
胃腸障害	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
歯感染	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (6.3) 2
疲労	1 (16.7) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (6.3) 2
免疫系障害	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
過敏症	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
感染症および寄生虫症	2 (33.3) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (12.5) 2
鼻咽頭炎	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
鼻炎	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0) 0	1 (20.0) 1	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
過量投与	0 (0.0) 0	1 (20.0) 1	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7) 1	1 (20.0) 1	0 (0.0) 0	2 (12.5) 2
関節硬直	0 (0.0) 0	1 (20.0) 1	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
筋肉痛	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0) 0	1 (20.0) 1	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
鼻出血	0 (0.0) 0	1 (20.0) 1	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (20.0) 1	1 (6.3) 1
接触性皮膚炎	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (20.0) 1	1 (6.3) 1

N: Number of subjects with adverse event, %: Proportion of subjects with adverse event
E: Number of adverse events, Sorted by SOC and preferred term

表 2.7.6.1-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3639 試験）

	40K PEG-rFIX 25 U/Kg N (%) E	40K PEG-rFIX 50 U/Kg N (%) E	40K PEG-rFIX 100 U/Kg N (%) E	40K PEG-rFIX Total N (%) E
Number of Subjects	6	5	5	16
All Adverse Events	2 (33.3) 4	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (12.5) 4
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (6.3) 2
疲労	1 (16.7) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (6.3) 2
免疫系障害	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
過敏症	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
筋肉痛	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1

N: Number of subjects with adverse event, %: Proportion of subjects with adverse event
E: Number of adverse events, Sorted by SOC and preferred term

2.7.6.2 NN7999-3747

2.7.6.2.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01333111	UTN：U1111-1119-6415 IND number：IND 14008 EudraCT number：2010-023069-24 Japanese Registration number：JapicCTI-111644

治験の標題：
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 NNC-0156-0000-0009 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
本概要では、NNC-0156-0000-0009 をノナコグ ベータ ペゴルと表記する。

治験責任医師名：
治験責任医師：計 40 名（治験実施施設ごとに 1 人の治験責任医師が任命された）
治験総括報告書への署名責任を有する医師（Signatory Investigator）：Professor [redacted]

治験実施施設：
スクリーニングを実施した 40 施設のうち、以下の 13 ヵ国 39 施設において被験者が組み入れられ、治験が実施された：フランス（1 施設）、ドイツ（3 施設）、イタリア（2 施設）、日本（5 施設）、マケドニア（2 施設）、マレーシア（1 施設）、オランダ（1 施設）、ロシア（2 施設）、南アフリカ共和国（1 施設）、タイ（2 施設）、トルコ（3 施設）、英国（4 施設）及び米国（12 施設）

公表文献（引用文献）：
本臨床試験概要最終版の作成時点で、本治験データの公表文献はない。

治験期間： 2011 年 4 月 29 日～2013 年 4 月 2 日	**開発のフェーズ**： 第 3 相

Data cut-off date：
ここに提示する結果は、2013 年 6 月 3 日時点で臨床データベースにおいて利用可能であったデータに基づいている。

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：
- ノナコグ ベータ ペゴルの止血の臨床的有効性（出血エピソードの治療）を評価する。
- ノナコグ ベータ ペゴルの長期予防治療における臨床的有効性（予防治療期間中の出血エピソードの回数）を評価する。
- 有効性の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。
- ノナコグ ベータ ペゴルの全般的な安全性を評価する。

治験方法：
本治験は、血友病 B（FIX 活性≤2%）男性被験者（年齢：13～65 歳）を対象とした、多国籍、多施設共同、無作為割り付け、単盲検試験であった。本治験における単盲検とは、予防治療を受ける被験者が、低

用量群（10 U/kg）又は高用量群（40 U/kg）のいずれの治療群に割り付けられたかわからない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、FIX 活性を測定する可能性があったことから、治験責任医師は治験中非盲検となった可能性があった。
2 つの予防治療群（10 U/kg 及び 40 U/kg）ならびに 1 つの出血時治療群が設定された。被験者は、予防治療又は出血時治療のいずれかを選択することができ、予防治療を選択した被験者は、2 つの予防治療群のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けられた。在宅投与期間中、被験者は、出血エピソード及び止血効果、また予防治療及び出血時治療として使用したノナコグ ベータ ペゴルの投与量について、電子被験者日誌で報告した。予防治療群の被験者における投与前の FIX 活性（U/mL）は、治験期間を通して一定の間隔で記録した。

計画及び解析された被験者数：
予防治療群 50 例以上、出血時治療群 10 例以上が治験を完了するように計画された。計 86 例の被験者がスクリーニングされた。74 例〔18 例の青年患者（13～17 歳）及び 56 例の成人患者（18～65 歳）〕が組み入れられ、67 例が治験を完了した（表 1 参照）。7 例が治験を中止したが、有害事象による中止はなかった。

表 1：患者の内訳

	Prophylaxis				
	10 U/kg	40 U/kg	Both	On-demand	Total
Screened	-	-	-	-	86
Exposed	30(100.0)	29(100.0)	59(100.0)	15(100.0)	74(100.0)
Randomised	30(100.0)	29(100.0)	59(100.0)	-	59(79.7)
Withdrawals	2(6.7)	3(10.3)	5(8.5)	2(13.3)	7(9.5)
Completed trial	28(93.3)	26(89.7)	54(91.5)	13(86.7)	67(90.5)
Full analysis set	30(100.0)	29(100.0)	59(100.0)	15(100.0)	74(100.0)
Safety analysis set	30(100.0)	29(100.0)	59(100.0)	15(100.0)	74(100.0)

診断及び主要な組入れ基準：
血友病 B（FIX 活性≤2%）男性患者で、年齢 13～70 歳（オランダは 18 歳～70 歳）、他の FIX 製剤に対する 150 曝露日数以上の投与歴があり、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患者、もしくは現在予防治療中の患者を対象とした。
FIX インヒビター（0.6 BU 以上と定義）の既往を有する患者、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）である患者、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、過去に動脈血栓性事象、深部静脈血栓症、肺動脈塞栓症のいずれかを発症している患者、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は除外した。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
ノナコグ ベータ ペゴル（表示含有量：500 U 又は 2000 U／バイアル）は、単回使用バイアル入り凍結乾燥粉末としてノボ ノルディスク社から提供された。投与時に 4.2 mL のヒスチジン溶液で溶解した。溶解後の単回投与用バイアル内のノナコグ ベータ ペゴル濃度は 125 U/mL 及び 500 U/mL であった。治験薬は最大注入速度 4 mL/分で静脈内投与した。
本治験における治療法は、ノナコグ ベータ ペゴル 10 U/kg 又は 40 U/kg の週 1 回予防治療もしくは出血時治療であった。すべての被験者において、軽度又は中等度の出血エピソードに対しては 40 U/kg の用量で、重度の出血エピソード時に対しては 80 U/kg の用量で治療することとしていた。
ノナコグ ベータ ペゴルのロット番号：ALDP002、ALDP003、ALDP008、ALDP009、ALDP013、ALDP024、ALDP026、BLDP002、BLDP008、BLDP009、BLDP011、BLDP020、BLDP021 及び YLDP019

投与期間：

予定された投与期間は、予防治療群で 52 週間、出血時治療群で 28 週間であった。スクリーニング期間及びフォローアップ期間として、さらに約 2 ヵ月が各被験者の投与期間に追加された。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
なし

評価基準：**有効性**
- 止血効果（4 段階の評価基準：著効、有効、やや有効、効果不十分）
- 出血エピソードの回数
- 投与前の FIX 活性

評価基準：**安全性**
- FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率
- 有害事象及び重篤な有害事象の件数
- 血栓塞栓性事象及びアレルギー反応の件数
- 宿主細胞由来タンパク（HCP）に対する抗体
- 臨床検査パラメータ、身体所見及びバイタルサイン

統計手法：

検出力の算出

正式な症例数の算出は行われなかった。疾患の希少性を考慮すると、50 例の症例数はインヒビター発生を評価するにあたって妥当と考えられた。ノナコグ ベータ ペゴルの真のインヒビター発生率を 2%とすると、インヒビター発生の観測値が 2%以下となる確率は 73.5%である。

解析対象集団及び除外データ

安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団は、同一の集団であり、ノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けたすべての被験者から構成された。いずれの解析においても、除外された被験者はいなかった。

解析方法

安全性：本治験のプライマリーエンドポイントは、FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率であった。インヒビター発生率は、二項分布に対する精密計算に基づく片側 97.5%信頼区間上限と共に示した。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%以下のときに、インヒビターに関して十分な安全性が示されたと結論付けることとした。安全性のセカンダリーエンドポイントは記述的に要約した。

有効性：1 つ目の検証的有効性エンドポイントは、出血エピソードの治療に対するノナコグ ベータ ペゴルの止血効果であり、止血効果に対する 4 段階評価を「成功」（著効、有効）及び「無効」（やや有効、効果不十分）の 2 つに分類し、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。被験者内の相関を考慮に入れるため、repeated ステートメントを適用した。成功率の 95%信頼区間の下限が 65%超であった場合に、ノナコグ ベータ ペゴルの止血効果が示されたと結論付けることとした。

2 つ目の検証的有効性エンドポイントは、予防治療中の被験者あたりの出血エピソードの回数であり、用量を因子とし、さらに過分散を考慮し、投与期間をオフセットとした Poisson 回帰モデルを用いて解析した。ノナコグ ベータ ペゴル 40 U/kg による週 1 回予防治療の止血効果は、年換算の出血率の 95%信頼区間上限が 4.8 未満（年換算の出血率 12 回の 60%減少数に相当）のときに示されたと結論付けることとした。10 U/kg の用量群でも、同様の検証的な解析を行った。

FIX のトラフ値が 0.01 U/kg を有意に上回るかどうかを評価するため、血漿中濃度を対数変換した後、用量を因子、被験者を変量効果として含めた混合モデルを用いて解析が行われた。定常状態の FIX のトラフ値の推定には、最終投与後 5～10 日かつ最後の出血エピソードから 14 日以降に測定された 投与前値のみを用いた。

計画された解析からの変更点

当初の解析計画からの大きな変更はない。

被験者背景：

被験者全体の平均年齢（SD）は 31.4（14.2）歳、予防治療の 10 U/kg 群では 32.4（13.9）歳、40 U/kg 群では 30.0（15.8）歳及び出血時治療群では 32.4（12.0）歳であった。ノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた 74 例のうち、48 例（64.9%）が白人、16 例（21.6%）がアジア人、5 例（6.8%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、及び 5 例（6.8%）が「その他」の人種であった。治療群間で人種に違いはみられなかった。
計 28 例（37.8%）で、ベースライン時において臨床的に問題となる筋骨格系の異常所見が認められた。この多く（26 例）が成人であった。ベースライン時において、8 例が HIV 抗体陽性、35 例が C 型肝炎抗体陽性であり、このすべてが成人であった。

有効性の結果：

- すべての出血に対する治療の全体での成功率は 92.4%（95%信頼区間［87.0; 95.6］）であり、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。
- 年換算の出血率の推定値は、10 U/kg 群では 4.56 回／人・年（95%信頼区間［3.01; 6.90］）及び 40 U/kg 群では 2.51 回／人・年（95%信頼区間［1.42; 4.43］）であった。年換算の出血率の中央値は、10 U/kg 群では 2.93 回／人・年（四分位範囲［0.99; 6.02］）及び 40 U/kg 群では 1.04 回／人・年（四分位範囲［0.00; 4.00］）であった。ノナコグ ベータ ペゴル 40U/kg の週 1 回投与による予防効果は統計的に検証されたが、10U/kg の週 1 回投与では統計的には検証されなかった。
- ノナコグ ベータ ペゴルの週 1 回投与は、FIX 活性を有意に 0.01 U/mL を超えて維持し、治験期間中の平均 FIX トラフ値の推定値は、10 U/kg 群で 0.085 U/mL 及び 40 U/kg 群で 0.273 U/mL であった。
- 予防治療の 40 U/kg 群では、15 例がベースライン時に標的関節を有していたが、そのうち 10 例（66.7%）では、治験期間中に標的関節出血が認められなかった。10 U/kg 群では、標的関節を有していた 13 例中 1 例（7.7%）で標的関節出血が認められなかった。

安全性の結果：

- プライマリーエンドポイントは、FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率であった。インヒビターは検出されず、またインヒビターの発生率 0 に対する片側 97.5%信頼上限は 6%であったことから、主要目的は達成された。
- ノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた 60 例（81.1%）で、3.33 件／人・年に相当する、計 215 件の有害事象が報告された。最も高頻度で報告された有害事象は、「鼻咽頭炎」〔10 例（13.5%）13 件〕、「インフルエンザ」〔8 例（10.8%）10 件〕及び「上気道感染」〔8 例（10.8%）10 件〕であった。
- 全体では、12 例（16.2%）で発現した 19 件の有害事象（0.29 件／人・年に相当）が、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。当該有害事象のすべてが、非重篤で軽度の事象であった。
- 4 例（5.4%）で 4 件（0.06 件／人・年に相当）の重篤な有害事象（「股関節部骨折」、「皮膚潰瘍」、「後腹膜血腫」及び「腹痛」）が報告された。すべての事象でノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が否定された。
- 有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。
- 1 例で、ノナコグ ベータ ペゴルの投与前及び投与後に抗 HCP 抗体が陽性であった。
- 本治験中、ノナコグ ベータ ペゴルに関連する血栓塞栓性事象及びアレルギー反応の発現はなかった。
- 安全性の臨床検査パラメータ及びその他の安全性関連検査の結果に、ノナコグ ベータ ペゴル投与に起因する臨床的に問題となる変化は認められなかった。

全体の結論：

- FIX インヒビターは検出されず、また臨床的に問題となる安全性の所見は認められなかった。
- ノナコグ ベータ ペゴルの止血効果は統計的に検証され、出血に対する治療の全体での成功率は 92.4%（95%信頼区間［87.0; 95.6］であった。
- 40 U/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］、年換算の出血率の中央値：1.04 回／人・年（四分位範囲［0.00; 4.00］））。

- 10 U/kg 週 1 回投与による予防効果は統計的には検証されなかった（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］、年換算の出血率の中央値：2.93 回／人・年（四分位範囲［0.99; 6.02］））。

本治験は、ヘルシンキ宣言（ソウル、2008 年 10 月）、ICH GCP（ジュネーブ、1996 年 5 月）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.2.2 有害事象に関する表

表 2.7.6.2-1 すべての有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3747 試験）

	Prophylaxis				
	10 U/kg N (%) E [R]	40 U/kg N (%) E [R]	Both N (%) E [R]	On-demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
Number of patients	30	29	59	15	74
Total time in trial (years)	28.97	27.91	56.88	7.73	64.61
Total number of exposure days	1673	1525	3198	204	3402
All adverse events	24 (80.0) 76 [2.62]	25 (86.2) 107 [3.83]	49 (83.1) 183 [3.22]	11 (73.3) 32 [4.14,0.157]	60 (81.1) 215 [3.33]
感染症および寄生虫症	17 (56.7) 26 [0.90]	12 (41.4) 18 [0.64]	29 (49.2) 44 [0.77]	4 (26.7) 5 [0.65,0.025]	33 (44.6) 49 [0.76]
鼻咽頭炎	7 (23.3) 9 [0.31]	3 (10.3) 4 [0.14]	10 (16.9) 13 [0.23]	-	10 (13.5) 13 [0.20]
インフルエンザ	4 (13.3) 4 [0.14]	3 (10.3) 5 [0.18]	7 (11.9) 9 [0.16]	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	8 (10.8) 10 [0.15]
上気道感染	3 (10.0) 4 [0.14]	3 (10.3) 4 [0.14]	6 (10.2) 8 [0.14]	2 (13.3) 2 [0.26,0.010]	8 (10.8) 10 [0.15]
咽頭炎	1 (3.3) 1 [0.03]	1 (3.4) 1 [0.04]	2 (3.4) 2 [0.04]	-	2 (2.7) 2 [0.03]
咽頭扁桃炎	-	2 (6.9) 2 [0.07]	2 (3.4) 2 [0.04]	-	2 (2.7) 2 [0.03]
鼻炎	1 (3.3) 2 [0.07]	-	1 (1.7) 2 [0.04]	-	1 (1.4) 2 [0.03]
副鼻腔炎	1 (3.3) 1 [0.03]	1 (3.4) 1 [0.04]	2 (3.4) 2 [0.04]	-	2 (2.7) 2 [0.03]
気管支炎	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
膀胱炎	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
胃腸炎	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
ウイルス性胃腸炎	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
感染性皮膚潰瘍	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
下気道感染	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
爪囲炎	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
水痘	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
傷害、中毒および処置合併症	6 (20.0) 8 [0.28]	11 (37.9) 16 [0.57]	17 (28.8) 24 [0.42]	3 (20.0) 3 [0.39,0.015]	20 (27.0) 27 [0.42]
挫傷	2 (6.7) 2 [0.07]	2 (6.9) 2 [0.07]	4 (6.8) 4 [0.07]	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	5 (6.8) 5 [0.08]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis				
	10 U/kg N (%) E [R]	40 U/kg N (%) E [R]	Both N (%) E [R]	On-demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
転倒	1 (3.3) 1 [0.03]	3 (10.3) 4 [0.14]	4 (6.8) 5 [0.09]	-	4 (5.4) 5 [0.08]
裂傷	1 (3.3) 2 [0.07]	1 (3.4) 1 [0.04]	2 (3.4) 3 [0.05]	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	3 (4.1) 4 [0.06]
誤用量投与	1 (3.3) 1 [0.03]	1 (3.4) 1 [0.04]	2 (3.4) 2 [0.04]	-	2 (2.7) 2 [0.03]
投薬過誤	-	1 (3.4) 2 [0.07]	1 (1.7) 2 [0.04]	-	1 (1.4) 2 [0.03]
過量投与	-	2 (6.9) 2 [0.07]	2 (3.4) 2 [0.04]	-	2 (2.7) 2 [0.03]
偶発的過量投与	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
擦過傷	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
頭部損傷	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
股関節部骨折	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
四肢損傷	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
肉離れ	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
熱傷	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
筋骨格系および結合組織障害	5 (16.7) 7 [0.24]	8 (27.6) 12 [0.43]	13 (22.0) 19 [0.33]	6 (40.0) 8 [1.03,0.039]	19 (25.7) 27 [0.42]
関節痛	2 (6.7) 2 [0.07]	1 (3.4) 2 [0.07]	3 (5.1) 4 [0.07]	1 (6.7) 2 [0.26,0.010]	4 (5.4) 6 [0.09]
四肢痛	1 (3.3) 1 [0.03]	3 (10.3) 3 [0.11]	4 (6.8) 4 [0.07]	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	5 (6.8) 5 [0.08]
頚部痛	-	3 (10.3) 3 [0.11]	3 (5.1) 3 [0.05]	-	3 (4.1) 3 [0.05]
背部痛	2 (6.7) 2 [0.07]	-	2 (3.4) 2 [0.04]	-	2 (2.7) 2 [0.03]
筋骨格硬直	1 (3.3) 1 [0.03]	1 (3.4) 1 [0.04]	2 (3.4) 2 [0.04]	-	2 (2.7) 2 [0.03]
肢径部痛	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
関節不安定	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
関節硬直	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
四肢不快感	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
筋骨格不快感	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
筋骨格痛	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
筋肉痛	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
滑膜炎	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
腱炎	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis				
	10 U/kg N (%) E [R]	40 U/kg N (%) E [R]	Both N (%) E [R]	On-demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.7) 2 [0.07]	5 (17.2) 16 [0.57]	7 (11.9) 18 [0.32]	2 (13.3) 2 [0.26,0.010]	9 (12.2) 20 [0.31]
鼻出血	-	2 (6.9) 6 [0.21]	2 (3.4) 6 [0.11]	-	2 (2.7) 6 [0.09]
口腔咽頭痛	-	3 (10.3) 3 [0.11]	3 (5.1) 3 [0.05]	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	4 (5.4) 4 [0.06]
咳嗽	-	2 (6.9) 3 [0.11]	2 (3.4) 3 [0.05]	-	2 (2.7) 3 [0.05]
鼻閉	1 (3.3) 1 [0.03]	1 (3.4) 1 [0.04]	2 (3.4) 2 [0.04]	-	2 (2.7) 2 [0.03]
喉頭痛	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
呼吸障害	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
鼻漏	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
低音性連続性ラ音	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
咽喉刺激感	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (16.7) 8 [0.28]	7 (24.1) 9 [0.32]	12 (20.3) 17 [0.30]	2 (13.3) 2 [0.26,0.010]	14 (18.9) 19 [0.29]
発熱	1 (3.3) 2 [0.07]	2 (6.9) 4 [0.14]	3 (5.1) 6 [0.11]	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	4 (5.4) 7 [0.11]
疲労	3 (10.0) 3 [0.10]	2 (6.9) 2 [0.07]	5 (8.5) 5 [0.09]	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	6 (8.1) 6 [0.09]
医療機器位置異常	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
歩行障害	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
注射部位紅斑	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
浮腫	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
末梢性浮腫	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
疼痛	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
胃腸障害	6 (20.0) 7 [0.24]	3 (10.3) 8 [0.29]	9 (15.3) 15 [0.26]	2 (13.3) 3 [0.39,0.015]	11 (14.9) 18 [0.28]
悪心	1 (3.3) 1 [0.03]	1 (3.4) 2 [0.07]	2 (3.4) 3 [0.05]	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	3 (4.1) 4 [0.06]
腹痛	-	1 (3.4) 2 [0.07]	1 (1.7) 2 [0.04]	-	1 (1.4) 2 [0.03]
上腹部痛	1 (3.3) 1 [0.03]	1 (3.4) 1 [0.04]	2 (3.4) 2 [0.04]	-	2 (2.7) 2 [0.03]
腹部不快感	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
便秘	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
下痢	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis				
	10 U/kg N (%) E [R]	40 U/kg N (%) E [R]	Both N (%) E [R]	On-demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
歯肉潰瘍	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
痔核	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
口腔内潰瘍形成	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
後腹膜血腫	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
歯痛	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
食道静脈瘤	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
嘔吐	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
臨床検査	6 (20.0) 7 [0.24]	5 (17.2) 8 [0.29]	11 (18.6) 15 [0.26]	-	11 (14.9) 15 [0.23]
Ｃ－反応性蛋白増加	4 (13.3) 4 [0.14]	-	4 (6.8) 4 [0.07]	-	4 (5.4) 4 [0.06]
プロトロンビン量増加	-	2 (6.9) 4 [0.14]	2 (3.4) 4 [0.07]	-	2 (2.7) 4 [0.06]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
血中フィブリノゲン増加	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
ヘモグロビン減少	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
心拍数増加	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
プロトロンビン量異常	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
プロトロンビン時間延長	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
白血球数増加	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
神経系障害	2 (6.7) 2 [0.07]	4 (13.8) 8 [0.29]	6 (10.2) 10 [0.18]	3 (20.0) 5 [0.65,0.025]	9 (12.2) 15 [0.23]
頭痛	2 (6.7) 2 [0.07]	3 (10.3) 7 [0.25]	5 (8.5) 9 [0.16]	2 (13.3) 3 [0.39,0.015]	7 (9.5) 12 [0.19]
発達性会話障害	-	-	-	1 (6.7) 2 [0.26,0.010]	1 (1.4) 2 [0.03]
咬舌	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
皮膚および皮下組織障害	2 (6.7) 2 [0.07]	1 (3.4) 3 [0.11]	3 (5.1) 5 [0.09]	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	4 (5.4) 6 [0.09]
皮膚潰瘍	-	1 (3.4) 3 [0.11]	1 (1.7) 3 [0.05]	-	1 (1.4) 3 [0.05]
皮膚炎	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
皮膚乾燥	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
嵌入爪	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis				
	10 U/kg N (%) E [R]	40 U/kg N (%) E [R]	Both N (%) E [R]	On-demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
血液およびリンパ系障害	2 (6.7) 2 [0.07]	2 (6.9) 2 [0.07]	4 (6.8) 4 [0.07]	-	4 (5.4) 4 [0.06]
好酸球増加症	1 (3.3) 1 [0.03]	2 (6.9) 2 [0.07]	3 (5.1) 3 [0.05]	-	3 (4.1) 3 [0.05]
貧血	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
眼障害	1 (3.3) 1 [0.03]	3 (10.3) 3 [0.11]	4 (6.8) 4 [0.07]	-	4 (5.4) 4 [0.06]
加齢黄斑変性	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
白内障	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
アレルギー性結膜炎	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
眼瞼浮腫	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
心臓障害	1 (3.3) 1 [0.03]	1 (3.4) 1 [0.04]	2 (3.4) 2 [0.04]	-	2 (2.7) 2 [0.03]
動悸	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
頻脈	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
肝胆道系障害	1 (3.3) 1 [0.03]	1 (3.4) 1 [0.04]	2 (3.4) 2 [0.04]	-	2 (2.7) 2 [0.03]
胆嚢炎	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
肝臓痛	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
代謝および栄養障害	1 (3.3) 1 [0.03]	1 (3.4) 1 [0.04]	2 (3.4) 2 [0.04]	-	2 (2.7) 2 [0.03]
鉄欠乏	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
ビタミンD欠乏	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
耳および迷路障害	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
耳そう痒症	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
脂肪腫	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis				
	10 U/kg N (%) E [R]	40 U/kg N (%) E [R]	Both N (%) E [R]	On-demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
精神障害	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
注意欠陥多動性障害	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
生殖系および乳房障害	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
勃起不全	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
血管障害	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
ほてり	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

表 2.7.6.2-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3747 試験）

	Prophylaxis				
	10 U/kg N (%) E [R]	40 U/kg N (%) E [R]	Both N (%) E [R]	On-demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
Number of patients	30	29	59	15	74
Total time in trial (years)	28.97	27.91	56.88	7.73	64.61
Total number of exposure days	1673	1525	3198	204	3402
All adverse events	5 (16.7) 8 [0.28]	5 (17.2) 8 [0.29]	10 (16.9) 16 [0.28]	2 (13.3) 3 [0.39,0.015]	12 (16.2) 19 [0.29]
傷害、中毒および処置合併症	2 (6.7) 2 [0.07]	2 (6.9) 3 [0.11]	4 (6.8) 5 [0.09]	-	4 (5.4) 5 [0.08]
誤用量投与	1 (3.3) 1 [0.03]	1 (3.4) 1 [0.04]	2 (3.4) 2 [0.04]	-	2 (2.7) 2 [0.03]
過量投与	-	2 (6.9) 2 [0.07]	2 (3.4) 2 [0.04]	-	2 (2.7) 2 [0.03]
偶発的過量投与	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
神経系障害	1 (3.3) 1 [0.03]	1 (3.4) 1 [0.04]	2 (3.4) 2 [0.04]	1 (6.7) 2 [0.26,0.010]	3 (4.1) 4 [0.06]
頭痛	1 (3.3) 1 [0.03]	1 (3.4) 1 [0.04]	2 (3.4) 2 [0.04]	-	2 (2.7) 2 [0.03]
発達性会話障害	-	-	-	1 (6.7) 2 [0.26,0.010]	1 (1.4) 2 [0.03]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.7) 2 [0.07]	1 (3.4) 1 [0.04]	3 (5.1) 3 [0.05]	-	3 (4.1) 3 [0.05]
疲労	2 (6.7) 2 [0.07]	1 (3.4) 1 [0.04]	3 (5.1) 3 [0.05]	-	3 (4.1) 3 [0.05]
心臓障害	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
動悸	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
耳および迷路障害	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
耳そう痒症	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
胃腸障害	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]
悪心	-	-	-	1 (6.7) 1 [0.13,0.005]	1 (1.4) 1 [0.02]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis				
	10 U/kg N (%) E [R]	40 U/kg N (%) E [R]	Both N (%) E [R]	On-demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
臨床検査	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
白血球数増加	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
筋骨格系および結合組織障害	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
四肢痛	-	1 (3.4) 1 [0.04]	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
喉頭痛	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
血管障害	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]
ほてり	1 (3.3) 1 [0.03]	-	1 (1.7) 1 [0.02]	-	1 (1.4) 1 [0.02]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

2.7.6.3 NN7999-3773

2.7.6.3.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number：NCT01386528	UTN：U1111-1121-4554 IND number：14008 EudraCT number：2010-023070-40
治験の標題： 血友病 B 患者を対象とした、NNC-0156-0000-0009 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 *本概要では、NNC-0156-0000-0009 をノナコグ ベータ ペゴルと表記する。*	
治験責任医師名： 治験責任医師：計 11 名（被験者をスクリーニングした治験実施施設ごとに 1 人の治験責任医師が任命された） 治験総括報告書への署名責任を有する医師（Signatory Investigator）： Dr. [redacted]	
治験実施施設： スクリーニングを実施した 9 ヵ国 11 施設のうち、以下の 8 ヵ国 10 施設において被験者が組み入れられた：イタリア（1 施設）、マレーシア（1 施設）、ルーマニア（1 施設）、南アフリカ共和国（1 施設）、台湾（1 施設）、トルコ（1 施設）、英国（2 施設）及び米国（2 施設）	
公表文献（引用文献）： 治験総括報告書概要の作成時点で、本治験データの公表文献はない。	
治験期間： 2012 年 6 月 8 日～2013 年 12 月 2 日	**開発のフェーズ**： 第 3 相
Data cut-off date： ここに提示する結果は 2014 年 1 月 10 日（database lock）時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータに基づいている。出血エピソードに対する止血効果を修正するため、2014 年 2 月 22 日にデータベースを更新した。	
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： • 手術期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。 • 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。	
治験方法： 本治験は、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を評価する非盲検、多施設共同、非対照試験であった。主要試験（NN7999-3747）又は継続試験（NN7999-3775）の被験者を組み入れた。さらに、新規の被験者も本治験にリクルートした。治験終了後、被験者に対し、継続試験（NN7999-3775）での予防治療又は出血時治療の継続が提案された。	

ノナコグ ベータ ペゴルの外科手術における有効性の評価は、止血効果（4 段階の評価基準: 著効、有効、やや有効、効果不十分）を用いて行った。さらに、輸血の必要性、ヘモグロビン、手術あたりの投与量及び投与回数を有効性評価の一部として記録した。
計画及び解析された被験者数： 本治験では、5～10 例において計 10 件の大手術が完了するように計画された。 計 15 例がスクリーニングされた。このうち 2 例がスクリーニング不適格となり、13 例がノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた。ノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた 13 例すべてが、治験を完了した。最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団には投与を受けた 13 例すべてが含められた。
診断及び主要な組入れ基準： 血友病 B（FIX 活性 ≤2%）男性患者で、年齢 13～70 歳、他の FIX 製剤に対する 150 曝露日数以上の投与歴があり、大手術が予定されている患者を対象とした。ノナコグ ベータ ペゴルによる治療歴のない患者、又は主要試験（NN7999-3747）もしくは継続試験（NN7999-3775）から移行する患者が組み入れられた。FIX インヒビターの既往を有する患者、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）である患者、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、過去に動脈血栓性事象、深部静脈血栓症、肺動脈塞栓症のいずれかを発症している患者、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、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が基準範囲上限の 3 倍を超える患者は除外した。
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： ノナコグ ベータ ペゴル（表示含有量：2000 U／バイアル）は、単回使用バイアル入り凍結乾燥粉末としてノボ ノルディスク社から提供された。投与時に 4.2 mL のヒスチジン溶液で溶解した。溶解後の単回投与用バイアル内のノナコグ ベータ ペゴル濃度は 500 U/mL であった。治験薬は最大注入速度 4 mL/分で静脈内投与した。すべての被験者は手術開始の 15 分～4 時間前にノナコグ ベータ ペゴルの手術前投与を受け、その後、麻酔を含むすべての手順を開始した。手術前投与は 80 U/kg の単回ボーラス投与とした。 FIX 活性の目標値に応じて、手術前投与後 24～48 時間に 40 U/kg を投与することが推奨された。手術の翌日（Day 1）から Day 6 まで、FIX 活性レベルが約 0.50 U/mL を維持するようにノナコグ ベータ ペゴルの用量を調整する必要があった。 ノナコグ ベータ ペゴルのロット番号：ALDP026、BLDP011、BLDP021、BLDP023 及び BLDP027。ヒスチジンのロット番号：AR40403、BR40361 及び YR40296。
投与期間： 各被験者が本治験に参加する期間は全体で 3～12 週間と予測された。少なくとも Day 3 まで、あるいは当該被験者が入院している限り、評価を毎日実施した。治験終了（EOT）来院は、手術後期間 6 日以降、かつ手術後 3 週以内に実施しなければならない。
対照薬： なし
評価基準：**有効性** • 手術中の止血効果： －手術中のノナコグ ベータ ペゴルの投与量（U/kg） －手術中の輸血の必要性（輸血基準に準ずる） －手術の開始前及び開始後（0、1、24 時間）のヘモグロビン • 手術後期間（Day 6 まで）の止血効果： －手術後期間（Day6 まで）のノナコグ ベータ ペゴルの投与量（U/kg） －手術後期間（Day6 まで）の輸血の必要性（輸血基準に準ずる） －ヘモグロビン －ドレナージ量 －創部血腫 • 手術後期間（Day 7～13）の止血効果（当該被験者が入院している場合）：

－手術後期間（Day 7～13）のノナコグ ベータ ペゴルの投与量（U/kg）
－手術後期間（Day 7～13）の輸血の必要性（輸血基準に準ずる）
－ヘモグロビン
－ドレナージ量
－創部血腫

評価基準：**安全性**
治験期間中に報告された有害事象及び重篤な有害事象
FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生

統計手法：
検出力の算出
正式な症例数の算出は行われなかった。症例数は、EMA ガイドライン（Guideline on the Clinical Investigation of Recombinant and Human Plasma-derived Factor IX Products）の推奨に基づいている。
解析対象集団及び除外データ
安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団は同一の集団であり、両集団ともノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けたすべての被験者から構成された。いずれの解析においても、除外された被験者はいなかった。
解析方法
すべてのエンドポイントを要約し、また一覧を作成した。統計解析は計画されず、実施されなかった。
計画された解析からの変更点
当初の解析計画からの変更はない。

被験者背景：
被験者集団は血友病 B 男性患者で構成され、年齢の中央値は 39 歳（範囲：15～56 歳）であった。投与を受けた 13 例のうち、1 例が青年（15 歳）、それ以外は成人（18 歳以上）であった。体重の中央値は 71.0 kg（範囲： 52.0～104.4 kg）であった。被験者の大部分は白人（61.5%）で、23.1%がアジア人、15.4%が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。被験者はイタリア（1 例）、マレーシア（2 例）、ルーマニア（1 例）、南アフリカ共和国（2 例）、台湾（1 例）、トルコ（1 例）、英国（2 例）及び米国（3 例）から参加した。

有効性の結果：
- ノナコグ ベータ ペゴルの手術中の止血効果が示された。プライマリーエンドポイント（手術直後に治験責任医師／外科医により 4 段階の基準で評価される手術中の止血効果：著効又は有効を「成功」と定義）によると、13 件の手術において成功率は 100%であった。
- ノナコグ ベータ ペゴル 80 U/kg の手術前投与は有効であった。手術の当日に追加投与を必要とした被験者はいなかった。
- 1 例は手術後期間（Day 1～6）にノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けなかった。一方、その他の 12 例における平均投与回数は 2.2 回（中央値：2.0、範囲：1～4 回）、平均投与量は 41.1 U/kg（範囲：20.0～42.4 U/kg）であった。1 回の投与は 20.0 U/kg であったが、他のすべての投与は名目上 40 U/kg（範囲：41.0～42.4 U/kg）であった。
  手術後期間（Day 7～13）に、3 例は治験を完了し、1 例は当該期間中に追加投与を受けなかった。その他の 9 例における平均投与回数は 1.7 回（中央値：2.0、範囲：1～3 回）、平均投与量は 41.9 U/kg（範囲：41.2～42.4 U/kg）であった。
- 2 例（15.4%）は輸血を受けた。
- 手術前の平均ヘモグロビンは 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は 8.37 mmol/L（範囲：7.08～9.43 mmol/L）、手術後 24 時間の平均ヘモグロビンは 7.99 mmol/L（範囲：5.77～9.50 mmol/L）であった。
- 7 例（53.8%）では手術後のドレナージが行われ、ドレナージ量の中央値は 80.0 mL（範囲：0～2500 mL）であった。

• 3 例（23.1%）で創部血腫の形成が認められた。除去を必要とした血腫はなかった。
安全性の結果： • 投与を受けた 13 例中 9 例（69.2%）が 17 件の有害事象を発現した。重篤な有害事象又は重度の有害事象はなかった。また、治験の中止に至った有害事象はなかった。2 例（15.4%）で発現した 2 件の有害事象（「そう痒症」及び「血清フェリチン増加」）は、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。 • FIX インヒビターは検出されず、血栓塞栓性事象は発現しなかった。 • 移行してきた被験者 1 例は治験登録時に抗 HCP 抗体陽性であった。抗体力価は小さく、さらに本治験期間中に低下した。この所見に関連する臨床兆候及び症状は認められなかった。 • 安全性の臨床検査パラメータ及びその他の安全性関連検査の結果に、ノナコグ ベータ ペゴル投与による臨床的に問題となる変化は示されなかった。
全体の結論： • ノナコグ ベータ ペゴルの手術中の止血効果が確認された。プライマリーエンドポイントによると、13 件の手術において成功率は 100%であった。 • ノナコグ ベータ ペゴル 80 U/kg の手術前投与は有効であった。手術の当日に追加投与を必要とした被験者はいなかった。 • 1 例は手術後（Day1～6）の期間にノナコグ ベータ ペゴルの投与を必要としなかった。一方、その他の 12 例における平均投与回数は 2.2 回（中央値：2.0、範囲：1～4 回）であった。手術後（Day 7～13）の期間に、3 例は治験を完了し、1 例は当該期間中に追加投与を必要としなかった。その他の 9 例における平均投与回数は 1.7 回（中央値：2.0、範囲：1～3 回）であった。 • FIX インヒビターは検出されず、血栓塞栓性事象は発現しなかった。また、臨床的に問題となる安全性に関する問題は認められなかった。

本治験は、ヘルシンキ宣言（ソウル、2008 年 10 月）、ICH GCP（ジュネーブ、1996 年 5 月）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.3.2 有害事象に関する表

表 2.7.6.3-1 すべての有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3773 試験）

	Total N (%) E [R, F]
Number of patients	13
Total time in trial (years)	1.32
Total number of exposure days	90
All adverse events	9 (69.2)17 [12.88,0.189]
胃腸障害	3 (23.1) 4 [3.03,0.044]
心窩部不快感	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
悪心	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
口腔粘膜紅斑	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
嘔吐	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (15.4) 2 [1.52,0.022]
顔面浮腫	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
発熱	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
傷害、中毒および処置合併症	2 (15.4) 2 [1.52,0.022]
擦過傷	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
転倒	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
筋骨格系および結合組織障害	2 (15.4) 2 [1.52,0.022]
筋骨格不快感	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
四肢痛	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
血管障害	2 (15.4) 2 [1.52,0.022]
出血	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
高血圧	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
血液およびリンパ系障害	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
貧血	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
眼障害	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
結膜出血	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
臨床検査	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
血清フェリチン増加	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
代謝および栄養障害	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
２型糖尿病	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
皮膚および皮下組織障害	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
そう痒症	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

表 2.7.6.3-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3773 試験）

	Total N (%) E [R, F]
Number of patients	13
Total time in trial (years)	1.32
Total number of exposure days	90
All adverse events	2 (15.4) 2 [1.52,0.022]
臨床検査	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
血清フェリチン増加	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
皮膚および皮下組織障害	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]
そう痒症	1 (7.7) 1 [0.76,0.011]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

2.7.6.4 NN7999-3774

2.7.6.4.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01467427	UTN：U1111-1119-5013 IND number：14008 EudraCT number：2011-000826-31 Japanese registration number：121877

治験の標題：
Paradigm 5：治療歴のある小児血友病 B 患者を対象とした NNC-0156-0000-0009 の安全性、有効性及び薬物動態の評価－主要期間
本概要では、NNC-0156-0000-0009 をノナコグ ベータ ペゴルと表記する。

治験責任医師名：
治験責任医師：計 19 名（治験実施施設ごとに 1 人の治験責任医師が任命された）
治験総括報告書への署名責任を有する医師（Signatory Investigator）：
Associate Professor [redacted] M.D.
[redacted]

治験実施施設：
スクリーニングを実施した 19 施設のうち、以下の 8 ヵ国 17 施設おいて被験者が組み入れられ、治験が実施された：カナダ（1 施設）、ドイツ（1 施設）、イタリア（1 施設）、日本（3 施設）、マレーシア（1 施設）、台湾（1 施設）、英国（3 施設）及び米国（6 施設）

公表文献（引用文献）：
治験総括報告書の概要の作成時点で、本治験データの公表文献はない。

治験期間： 2012 年 5 月 16 日～2014 年 4 月 7 日（主要期間の LPLV）	**開発のフェーズ**： 第 3 相

Data cut-off date：
本治験の各年齢グループの 10 例が 50 曝露日数以上の投与を行う主要期間（52 週間）を完了した時点で、主要な統計解析報告を行った。この時点ですでに延長期間に移行していた被験者のデータについては、本 cut-off date までに入手したデータを含めた。ここに提示する結果は 2014 年 4 月 7 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータに基づいている。

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：
- *ノナコグ ベータ ペゴル*の免疫原性以外の安全性を評価する。
- 長期予防治療及び破綻出血エピソード治療における*ノナコグ ベータ ペゴル*の有効性を評価する。
- 有効性の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。
- *ノナコグ ベータ ペゴル*の薬物動態特性を評価する。

治験方法：
本治験は、小児血友病 B 患者を対象とした、*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に対する出血治療の有効性、安全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。本治験は 52 週間の主要期間、引き続き行われる任意の延長期間から構成された。ノナコグ ベータ ペゴルを予防治療のために週 1 回（40 U/kg）及び破綻出血時に静脈内投与した。本治験は、血友病 B を有し FIX 活性が 2%以下（医療記録に基づく）で、治療歴のある小児（12 歳以下）患者が組み入れられた。被験者は、0～6 歳と 7～12 歳の 2 つの年齢グループに分けられた。7～12 歳の年齢グループの最初の 5 例において安全性及び薬物動態データが要約され評価された後に、0～6 歳の年齢グループに投与が開始された。薬物動態プロファイルに成人と比較して臨床的に意味のある違いがみられた場合の用量調節の目的で、0～6 歳の年齢グループの最初の 5 例において薬物動態データが要約され、評価された。本治験の主要期間は、延長期間が完了する前に解析され、その解析結果は本報告書に含まれた。この解析のための cut-off date（2014 年 4 月 7 日）は、各年齢グループの 10 例以上が本治験の主要期間を完了した日（すなわち、50 曝露日数に到達した日）であった。各被験者の cut-off date 前の最後の来院までのすべてのデータが解析に含まれた。本治験には、治験実施施設への来院及び在宅投与期間が含まれた。被験者は、在宅投与期間において、出血エピソード及び止血効果、また予防治療及び出血治療で使用したノナコグ ベータ ペゴルの投与量について電子被験者日誌に報告した。

計画及び解析された被験者数：

各年齢グループ 10 例以上が治験を完了するように計画された。計 28 例がスクリーニングされ、25 例〔12 例（0～6 歳）及び 13 例（7～12 歳）〕が投与を受け、24 例が治験を完了した（表 1 参照）。1 例が治験を中止したが、有害事象による中止はなかった。

表 1：患者の内訳

	Younger children (0-6 years)	Older children (7-12 years)	Total
Screened	13	15	28
Exposed	12(100.0)	13(100.0)	25(100.0)
Withdrawals	1(8.3)	0(0.0)	1 (4.0)
Completed main phase of trial	11(91.7)	13(100.0)	24(96.0)
Full analysis set	12(100.0)	13(100.0)	25(100.0)
Safety analysis set	12(100.0)	13(100.0)	25(100.0)

診断及び主要な組入れ基準：

中等症型又は重症型の先天性血友病 B〔FIX 活性が 2%以下（医療記録に基づく）〕の男児で、年齢 12 歳以下、体重 10 kg 以上であり、他の FIX 製剤に対する 50 曝露日数以上の投与歴があり、かつ、被験者及び／又は被験者の親／介助者による出血エピソードの評価、電子被験者日誌の入力、在宅投与の実施、その他治験の手順の遵守が可能である患者を対象とした。

FIX、ハムスタータンパク又は関連製剤に対する過敏症を有するあるいはその疑いがある患者、FIX インヒビター（0.6 BU 以上と定義）を現在有する又は既往がある患者、スクリーニング時に血小板数が 50,000/μL 未満である患者、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が基準範囲の上限の 3 倍を超えている患者、クレアチニン値が基準範囲の上限の 1.5 倍以上である患者、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性かつ CD4 陽性リンパ球数が 200/μL 以下である患者、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がある患者、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は除外した。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

ノナコグ ベータ ペゴル（表示含有量：500 U 又は 2000 U／バイアル）は、単回使用バイアル入り凍結乾燥粉末としてノボ ノルディスク社から提供された。投与時に 4.2 mL のヒスチジン溶液で溶解した。溶解後の単回投与用バイアル内のノナコグ ベータ ペゴル濃度は 125 U/mL 及び 500 U/mL であった。治験薬は最大注入速度 4 mL/分で静脈内投与した。

本治験における治療法は、40 U/kg の週 1 回による予防治療であった。すべての被験者は、軽度又は中等度の出血エピソード時には 40 U/kg、重度の出血エピソード時には 80 U/kg の投与を受けた。

ノナコグ ベータ ペゴルのロット番号：BLDP020、BLDP022、BLDP009、BLDP026、CR40375、BLDP008、BLDP011、BLDP021、BLDP023 及び BLDP027。
投与期間： 本治験の主要期間の予定投与期間は 52 週間であった。スクリーニング期間及びフォローアップ期間として、さらに約 2 ヵ月が各被験者の投与期間に追加された。任意の延長期間において治療を継続する被験者のために投与期間を延長した。
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： なし
評価基準：**有効性** • 予防治療期間中の出血エピソードの回数 • 止血効果（4 段階の評価基準：著効、有効、やや有効、効果不十分） • 投与後 30 分の回収率 • トラフ値（単回投与及び定常状態） • 終末相の半減期 • ノナコグ ベータ ペゴルの投与量
評価基準：**安全性** • FIX インヒビター（0.6 BU 以上と定義）発生率 • 重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象〔MESI（血栓塞栓性事象、アレルギー反応、投薬過誤、インヒビター）〕を含む有害事象、ならびに宿主細胞由来タンパク（HCP）に対する抗体の発生
統計手法： <u>検出力の算出</u> 正式な症例数の算出は行われなかった。症例数は、EMA ガイドラインの推奨に基づいている〔EMA. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on the Clinical Investigation of Recombinant and Human Plasma-derived Factor IX Products, EMEA/CHMP/BPWP/144552/2009. 2011 年 7 月 21 日〕。 <u>解析対象集団及び除外データ</u> 安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団は同一の集団であり、ノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けたすべての被験者から構成された。いずれの解析対象集団においても、除外された被験者はいなかった。 <u>解析方法</u> 安全性：本治験のプライマリーエンドポイントは、FIX インヒビター（力価：0.6 BU 以上）の発生率であった。インヒビター発生率は、二項分布に対する精密計算に基づく片側 97.5%信頼区間上限と共に示した。発生率（実測値）が 5%以下（FIX インヒビターが観察された患者が最大でも 1 例に相当）のときに、インヒビターに関して十分な安全性が示されたと結論付けることとした。安全性解析対象集団で解析を行った。安全性のセカンダリーエンドポイントは記述的に要約した。 有効性：予防治療期間中の出血エピソードの回数は、出血の種類別（自然出血、外傷性出血、その他の原因による出血）に示した。年換算の出血率を要約し、投与期間で調整し、過分散を考慮した Poisson 回帰モデルに基づいて 95%両側信頼区間を提示した。年換算の出血率も同じく出血エピソードの種類別に要約した。ノナコグ ベータ ペゴルを出血エピソードの治療に使用した場合の止血効果については、止血効果に対する 4 段階評価を「成功」（著効、有効）及び「無効」（やや有効、効果不十分）の 2 つに分類して提示した。止血効果は出血の種類別に要約した。予防治療のために使用されたノナコグ ベータ ペゴルの投与量ならびに出血エピソードあたりの投与回数及び投与量（U/kg/出血エピソード）を要約し、一覧を作成した。 薬物動態：回収率は、静脈内投与終了後 30 分に記録される FIX 活性（ベースライン値により補正）と定義し、[U/mL]/[U/kg]で報告した。これは、投与後 30 分に測定され、ベースライン値により補正された FIX の血漿中活性（U/mL）を、時間 0 における投与量（U/kg）で割って算出した。単回投与時のトラフ値は、ノナコグ ベータ ペゴルの初回投与後 168 時間に記録される最も低い活性と定義した。一方、定常

状態のトラフ値は、次回投与の直前に記録される最も低い活性と定義し、U/mL で報告した。予防治療中の活性の平均トラフ値は、血漿中濃度を対数変換した後、被験者を変量効果とした混合モデル解析を用いて推定した。定常状態の FIX のトラフ値の推定には、最終投与後 5～10 日かつ最後の出血エピソードから 14 日以降に測定された投与前値のみを用いた。終末相の半減期（時間）は、次式により算出した：$t_{1/2}=\ln(2)/\lambda z$、ただし λz＝終末相の消失速度定数。終末相の消失速度定数は、対数変換活性－時間曲線の終末相における線形回帰を用いて推定した。

計画された解析からの変更点

当初の解析計画からの大きな変更はない。

被験者背景：

すべての被験者は重症型血友病 B の男児であり、医療記録に基づく FIX 活性の平均値は 1.1%であった。年齢の中央値は 7.0 歳（範囲：1～12 歳）であった。12 例が 0～6 歳の年齢グループ（年齢の中央値：3.0 歳）、13 例が 7～12 歳の年齢グループ（年齢の中央値：10.0 歳）であった。すべての被験者における体重の中央値は 25.2 kg であり、0～6 歳の年齢グループにおける体重の範囲は 10.6～25.2 kg、7～12 歳の年齢グループでは 21.0～60.0 kg であった。被験者の大部分は白人（13 例、52.0%）で、次いで多いのはアジア人（8 例、32.0%）であった。本治験に組み入れられる前、22 例（88%）は以前に使用していた FIX 製剤による予防治療を行っており、3 例（12%）は出血時治療を行っていた。予防治療を行っていた被験者において、以前に使用していた FIX 製剤の平均投与量は 47.6 U/kg であり、出血に対する治療での投与量は 53.5 U/kg であった。以前に使用していた FIX 製剤で予防治療を行っていた被験者グループにおける年換算の出血率（ヒストリカルデータ）の中央値は 2.0 回であった。出血時治療を行っていた被験者グループにおける年換算の出血率（ヒストリカルデータ）の中央値は 9.0 回で、出血に対する治療での投与量の中央値は 30.0 U/kg であった。7～12 歳の年齢グループの計 2 例（15.4%）で、ベースライン時に臨床的に問題となる筋骨格系の異常所見が認められた。一方、0～6 歳の年齢グループでは、ベースライン時に臨床的に問題となる筋骨格系の異常所見が認められた被験者はいなかった。スクリーニング時に、ノナコグ ベータ ペゴル、rFIX、HCP（CHO）、HIV 及び C 型肝炎に対する抗体陽性反応が認められた被験者はいなかった。

有効性及び薬物動態の結果：

- 治験期間中、15 例（60.0%）が計 42 回の出血に対する治療を受けた。すべての出血が軽度又は中等度と分類され、大部分（25 回、59.5%）が外傷性出血であった。すべての出血に対する治療の成功率は 92.9%であった。「成功」とされるすべての出血の 89.7%で、治療に要した投与回数が 1 回のみであった。出血に対する治療の平均投与量は、低年齢グループでは 59.7 U/kg、高年齢グループでは出血あたり 47.5 U/kg であった。
- 本治験において年換算の出血率の推定値は 1.44 回／人・年であり、年換算の出血率の中央値は 1.0 回／人・年であった。自然出血の年換算の出血率は 0.45 回／人・年、外傷性出血の年換算の出血率は 0.86 回／人・年であった。治験前に予防治療を行っていた被験者におけるヒストリカルデータでの年換算の出血率が 2.51 回／人・年であったのに対し、本治験での年換算の出血率の推定値は 1.38 回／人・年であった。治験前に出血時治療を行っていた被験者におけるヒストリカルデータでの年換算の出血率が 10.3 回／人・年であったのに対して、本治験での年換算の出血率の推定値は 1.89 回／人・年であった。
- 2 つの年齢グループの薬物動態エンドポイントは同程度であったが、低年齢グループのクリアランスはやや上昇していた。ノナコグ ベータ ペゴルの単回投与時の投与後 30 分の FIX 活性は、0～6 歳の年齢グループでは 0.543 U/mL、7～12 歳の年齢グループでは 0.596 U/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は 0.084 U/mL、7～12 歳の年齢グループでは 0.109 U/mL であった。クリアランスは 0～6 歳の年齢グループでは 0.758 mL/h/kg、7～12 歳の年齢グループでは 0.650 mL/h/kg であり、回収率は 0～6 歳の年齢グループでは 0.015 (U/mL)/(U/kg)、7～12 歳の年齢グループでは 0.016 (U/mL)/(U/kg)であった。終末相の半減期は、被験者全体では 73.0 時間、0～6 歳の年齢グループでは 69.6 時間、7～12 歳の年齢グループでは 76.3 時間であった。
- ノナコグ ベータ ペゴルの単回投与時の FIX 活性のトラフ値はすべて 0.05 U/mL を超えていた。また、

定常状態における FIX 活性のトラフ値の平均（推定値）は、0～6 歳の年齢グループでは 0.154 U/mL、7～12 歳の年齢グループでは 0.190 U/mL であった。

安全性の結果：

- 血栓塞栓性事象や FIX インヒビターの発現はみられず、概して安全性に関する問題は認められなかった。
- プライマリーエンドポイントは、FIX インヒビター（力価：0.6 BU 以上）の発生率であった。インヒビターは検出されなかった。
- ノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた 23 例（92%）で、8.59 件／人・年に相当する、計 250 件の有害事象が報告された。有害事象はすべて軽度（240 件）又は中等度（10 件）であった。
- 最も高頻度で報告された有害事象は、「挫傷」〔8 例（32.0%）17 件〕、「擦過傷」〔5 例（20.0%）10 件〕、「鼻咽頭炎」〔5 例（20.0%）11 件〕、「咳嗽」〔10 例（40.0%）17 件〕、「嘔吐」〔4 例（16.0%）10 件〕及び「発熱」〔6 例（24.0%）14 件〕であった。
- 全体で、4 例（16.0%）で発現した 8 件の有害事象（0.27 件／人・年に相当）が、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。当該有害事象のすべてが、非重篤で軽度又は中等度の事象であった。
- 1 例（4.0%）で 1 件（0.03 件／人・年に相当）の重篤な有害事象（「食中毒」）が報告された。本事象ノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係は否定された。
- 有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。
- 計 2 件の特に注目すべき医学的事象が報告された。いずれも、アレルギー性のものと考えられた。両事象とも、非重篤で軽度の事象であった。このうち、1 件の事象は治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「可能性あり」と判定されたが、安全性に関する懸念とはみなされなかった。
- 1 例の被験者はノナコグ ベータ ペゴルの投与後に抗 HCP 抗体陽性（検出限界をわずかに超える程度）であった。
- 上記以外では安全性の臨床検査パラメータ及びその他の安全性関連検査の結果に、ノナコグ ベータ ペゴル投与による臨床的に問題となる変化は示されなかった。

全体の結論：

- FIX インヒビターは検出されず、また、臨床的に問題となる安全性に関する問題は認められなかった。
- ノナコグ ベータ ペゴルの止血効果に関して、出血に対する治療の全体での成功率は 92.9%であった。
- すべての被験者における年換算の出血率の推定値は 1.44 回／人・年であった。治験前に予防治療中を行っていた被験者及び治験前に出血時治療を行っていた被験者において、ノナコグ ベータ ペゴルによる予防治療中の年換算の出血率（1.38 回／人・年及び 1.89 回／人・年）は、ヒストリカルデータでの年換算の出血率（2.51 回／人・年及び 10.3 回／人・年）と比較して低かった。
- ノナコグ ベータ ペゴル 40 U/kg による週 1 回の予防治療では、FIX 活性のトラフ値が軽症型血友病の範囲内に維持された。

本治験は、ヘルシンキ宣言（ソウル、2008 年 10 月）、ICH GCP（ジュネーブ、1996 年）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.4.2 有害事象に関する表

表 2.7.6.4-1 すべての有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3774 試験）

	Younger children (0 - 6 years) N (%) E [R]	Older children (7 - 12 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Number of patients	12	13	25
Total time in trial (years)	12.64	16.53	29.17
Total number of exposure days	682	902	1584
All adverse events	11 (91.7) 127 [10.08]	12 (92.3) 123 [7.45]	23 (92.0) 250 [8.59]
傷害、中毒および処置合併症	9 (75.0) 32 [2.54]	9 (69.2) 33 [2.00]	18 (72.0) 65 [2.23]
挫傷	2 (16.7) 4 [0.32]	6 (46.2) 13 [0.79]	8 (32.0) 17 [0.58]
擦過傷	3 (25.0) 4 [0.32]	2 (15.4) 6 [0.36]	5 (20.0) 10 [0.34]
頭部損傷	2 (16.7) 7 [0.56]	2 (15.4) 2 [0.12]	4 (16.0) 9 [0.31]
転倒	2 (16.7) 2 [0.16]	1 (7.7) 1 [0.06]	3 (12.0) 3 [0.10]
損傷	1 (8.3) 1 [0.08]	2 (15.4) 2 [0.12]	3 (12.0) 3 [0.10]
裂傷	1 (8.3) 1 [0.08]	1 (7.7) 2 [0.12]	2 (8.0) 3 [0.10]
口唇損傷	2 (16.7) 3 [0.24]	-	2 (8.0) 3 [0.10]
節足動物咬傷	2 (16.7) 2 [0.16]	-	2 (8.0) 2 [0.07]
関節脱臼	1 (8.3) 2 [0.16]	-	1 (4.0) 2 [0.07]
関節損傷	-	1 (7.7) 2 [0.12]	1 (4.0) 2 [0.07]
靭帯捻挫	1 (8.3) 1 [0.08]	1 (7.7) 1 [0.06]	2 (8.0) 2 [0.07]
四肢損傷	1 (8.3) 1 [0.08]	1 (7.7) 1 [0.06]	2 (8.0) 2 [0.07]
外傷後疼痛	1 (8.3) 1 [0.08]	1 (7.7) 1 [0.06]	2 (8.0) 2 [0.07]
事故	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
眼外傷	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
橈骨骨折	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
歯の完全脱臼	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
創傷	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
感染症および寄生虫症	10 (83.3) 25 [1.98]	7 (53.8) 22 [1.33]	17 (68.0) 47 [1.62]
鼻咽頭炎	4 (33.3) 9 [0.71]	1 (7.7) 2 [0.12]	5 (20.0) 11 [0.38]
上気道感染	2 (16.7) 3 [0.24]	3 (23.1) 4 [0.24]	5 (20.0) 7 [0.24]
咽頭炎	2 (16.7) 2 [0.16]	2 (15.4) 2 [0.12]	4 (16.0) 4 [0.14]
レンサ球菌性咽頭炎	1 (8.3) 1 [0.08]	2 (15.4) 2 [0.12]	3 (12.0) 3 [0.10]
急性扁桃炎	-	1 (7.7) 2 [0.12]	1 (4.0) 2 [0.07]
耳感染	2 (16.7) 2 [0.16]	-	2 (8.0) 2 [0.07]
胃腸炎	1 (8.3) 1 [0.08]	1 (7.7) 1 [0.06]	2 (8.0) 2 [0.07]
インフルエンザ	1 (8.3) 1 [0.08]	1 (7.7) 1 [0.06]	2 (8.0) 2 [0.07]
気管支炎	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
結膜炎	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
感染性クループ	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
感染性下痢	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
蓄膿	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
歯肉炎	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
麦粒腫	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
下気道感染	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
伝染性軟属腫	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]

	Younger children (0 - 6 years) N (%) E [R]	Older children (7 - 12 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
外耳炎	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
中耳炎	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
鼻炎	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
レンサ球菌感染	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
水痘	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (66.7) 31 [2.46]	4 (30.8) 7 [0.42]	12 (48.0) 38 [1.31]
咳嗽	7 (58.3) 14 [1.11]	3 (23.1) 3 [0.18]	10 (40.0) 17 [0.58]
鼻漏	2 (16.7) 7 [0.56]	1 (7.7) 1 [0.06]	3 (12.0) 8 [0.27]
口腔咽頭痛	2 (16.7) 3 [0.24]	1 (7.7) 2 [0.12]	3 (12.0) 5 [0.17]
アレルギー性鼻炎	1 (8.3) 3 [0.24]	-	1 (4.0) 3 [0.10]
鼻出血	2 (16.7) 2 [0.16]	-	2 (8.0) 2 [0.07]
鼻閉	1 (8.3) 2 [0.16]	-	1 (4.0) 2 [0.07]
喘鳴	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
胃腸障害	5 (41.7) 15 [1.19]	7 (53.8) 13 [0.79]	12 (48.0) 28 [0.96]
嘔吐	2 (16.7) 6 [0.48]	2 (15.4) 4 [0.24]	4 (16.0) 10 [0.34]
下痢	3 (25.0) 3 [0.24]	1 (7.7) 1 [0.06]	4 (16.0) 4 [0.14]
口唇のひび割れ	-	1 (7.7) 2 [0.12]	1 (4.0) 2 [0.07]
齲歯	-	2 (15.4) 2 [0.12]	2 (8.0) 2 [0.07]
悪心	1 (8.3) 1 [0.08]	1 (7.7) 1 [0.06]	2 (8.0) 2 [0.07]
腹部不快感	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
腹痛	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
上腹部痛	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
消化不良	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
変色便	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
放屁	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
食中毒	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
口唇腫脹	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (33.3) 11 [0.87]	4 (30.8) 11 [0.67]	8 (32.0) 22 [0.76]
発熱	4 (33.3) 11 [0.87]	2 (15.4) 3 [0.18]	6 (24.0) 14 [0.48]
疼痛	-	1 (7.7) 3 [0.18]	1 (4.0) 3 [0.10]
炎症	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
注入部位疼痛	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
注射部位疼痛	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
局所腫脹	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
腫脹	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
筋骨格系および結合組織障害	2 (16.7) 2 [0.16]	4 (30.8) 16 [0.97]	6 (24.0) 18 [0.62]
四肢痛	1 (8.3) 1 [0.08]	2 (15.4) 6 [0.36]	3 (12.0) 7 [0.24]
関節痛	-	3 (23.1) 5 [0.30]	3 (12.0) 5 [0.17]
出血性関節症	-	1 (7.7) 2 [0.12]	1 (4.0) 2 [0.07]
鼡径部痛	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
成長痛	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
筋骨格痛	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
筋肉痛	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]

	Younger children (0 - 6 years) N (%) E [R]	Older children (7 - 12 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
神経系障害	-	3 (23.1) 9 [0.55]	3 (12.0) 9 [0.31]
頭痛	-	3 (23.1) 7 [0.42]	3 (12.0) 7 [0.24]
浮動性めまい	-	1 (7.7) 2 [0.12]	1 (4.0) 2 [0.07]
皮膚および皮下組織障害	3 (25.0) 4 [0.32]	2 (15.4) 4 [0.24]	5 (20.0) 8 [0.27]
皮膚乾燥	-	1 (7.7) 2 [0.12]	1 (4.0) 2 [0.07]
発疹	1 (8.3) 1 [0.08]	1 (7.7) 1 [0.06]	2 (8.0) 2 [0.07]
皮下出血	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
汗疹	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
爪の障害	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
蕁麻疹	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
免疫系障害	3 (25.0) 3 [0.24]	1 (7.7) 1 [0.06]	4 (16.0) 4 [0.14]
季節性アレルギー	3 (25.0) 3 [0.24]	1 (7.7) 1 [0.06]	4 (16.0) 4 [0.14]
臨床検査	1 (8.3) 1 [0.08]	2 (15.4) 3 [0.18]	3 (12.0) 4 [0.14]
国際標準比増加	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
リンパ節触知	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
プロトロンビン時間延長	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
水痘ウイルス検査陽性	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
耳および迷路障害	-	1 (7.7) 2 [0.12]	1 (4.0) 2 [0.07]
耳痛	-	1 (7.7) 2 [0.12]	1 (4.0) 2 [0.07]
生殖系および乳房障害	1 (8.3) 2 [0.16]	-	1 (4.0) 2 [0.07]
陰茎分泌物	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
陰茎痛	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
血液およびリンパ系障害	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
好酸球増加症	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
眼障害	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
眼窩周囲浮腫	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
血管障害	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
低血圧	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)

表 2.7.6.4-2　　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3774 試験）

	Younger children (0 - 6 years) N (%) E [R]	Older children (7 - 12 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Number of patients	12	13	25
Total time in trial (years)	12.64	16.53	29.17
Total number of exposure days	682	902	1584
All adverse events	1 (8.3) 2 [0.16]	3 (23.1) 6 [0.36]	4 (16.0) 8 [0.27]
胃腸障害	1 (8.3) 2 [0.16]	1 (7.7) 1 [0.06]	2 (8.0) 3 [0.10]
腹痛	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
下痢	1 (8.3) 1 [0.08]	-	1 (4.0) 1 [0.03]
悪心	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1 (7.7) 2 [0.12]	1 (4.0) 2 [0.07]
注入部位疼痛	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
注射部位疼痛	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
血液およびリンパ系障害	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
好酸球増加症	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
神経系障害	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
頭痛	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]
喘鳴	-	1 (7.7) 1 [0.06]	1 (4.0) 1 [0.03]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)

2.7.6.5 NN7999-3775

2.7.6.5.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01395810	UTN：U1111-1121-5408 IND number：14008 EudraCT number：2010-023072-17 Japanese registration number：JapicCTI-121812
治験の標題： 血友病 B 患者を対象とした長期投与後の NNC-0156-0000-0009 の安全性及び有効性の評価：NN7999-3747 試験及び NN7999-3773 試験の継続試験（paradigm™ 4）	
治験責任医師名： 治験責任医師：計 41 名（被験者を登録した治験実施施設ごとに 1 人の治験責任医師が任命された） 治験総括報告書への署名責任を有する医師（Signatory Investigator）： Dr [redacted] MD [redacted]	
治験実施施設： 以下の 15 ヵ国の 41 施設で治験が実施された：フランス（1 施設）、ドイツ（3 施設）、イタリア（2 施設）、日本（4 施設）、マケドニア（2 施設）、マレーシア（1 施設）、オランダ（1 施設）、ルーマニア（1 施設）、ロシア（1 施設）、南アフリカ共和国（1 施設）、台湾（1 施設）、タイ（2 施設）、トルコ（3 施設）、英国（5 施設）及び米国（13 施設）	
公表文献（引用文献）： 治験総括報告書概要の作成時点で、本治験データの公表文献はない。	
治験期間： 2012 年 4 月 16 日～2014 年 3 月 31 日	**開発のフェーズ**： 第 3b 相
Data cut-off date： ここに提示する結果は、2014 年 5 月 19 日（database lock）時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータに基づいている。	
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： • ノナコグ ベータ ペゴルの止血の臨床的有効性（出血エピソードの治療）を評価する。 • ノナコグ ベータ ペゴルの長期予防治療における臨床的有効性（予防治療期間中の出血エピソードの回数）を評価する。 • 有効性の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。 • ノナコグ ベータ ペゴルの全般的安全性を評価する。 • 健康関連及び疾患特有の生活の質（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（PRO）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。	
治験方法： 本治験は、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。4 つの治療群が設定された：当初は、2 つの予防治療群（ノナコグ ベータ ペゴル 10 U/kg 又は 40 U/kg）ならびに 1 つの出血時治療群（40	

U/kg）が設定され、治験実施計画書の改訂時に 3 つ目の予防治療群（ノナコグ ベータ ペゴル 80 U/kg を隔週投与）が追加された。
本治験の適格例は予防治療又は出血治療の目的でノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた。治療群の選択については、患者と治験責任医師とが合意し、治験中に変更することも可能であった。先行試験の治験終了時の来院を本治験のベースラインの来院とした。患者は、在宅投与期間中、出血エピソード及び止血効果に関する情報ならびに予防治療及び出血治療で使用したノナコグ ベータ ペゴルの投与量を電子被験者日誌で報告した。予防治療群では全治験期間を通じて定期的に投与前の FIX 活性（U/mL）を記録した。

計画及び解析された被験者数：
本治験の被験者は、主要試験〔NN7999-3747（NCT01333111；Paradigm™ 2）〕及び手術試験〔NN7999-3773（NCT01386528；Paradigm™ 3）〕からリクルートされた。計 71 例が本治験に組み入れられた〔15 例の青年患者（13～17 歳）及び 56 例の成人患者（18～66 歳）〕。重篤な有害事象による中止例 1 例（ノナコグ ベータ ペゴルの曝露との因果関係が認められない肝細胞癌による死亡）を含む 6 例が治験を中止した。

	Prophylaxis					
	10 U/kg	40 U/kg	80 U/kg	All	On-demand	Total
Screened	-	-	-	-	-	71
Exposed*	21(100.0)	52(100.0)	2(100.0)	67(100.0)	5(100.0)	71(100.0)
Withdrawals	2(9.5)	4(7.7)	-	6(9.0)	-	6(8.5)
Completed trial*	19(90.5)	48(92.3)	2(100.0)	61(91.0)	5(100.0)	65(91.5)
Full analysis set	21(100.0)	52(100.0)	2(100.0)	67(100.0)	5(100.0)	71(100.0)
Safety analysis set	21(100.0)	52(100.0)	2(100.0)	67(100.0)	5(100.0)	71(100.0)

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial. Patients who switch arms are represented in multiple columns.

診断及び主要な組入れ基準：
組入れ基準：
- 過去に、Paradigm™ 2 試験及び／又は Paradigm™ 3 試験に参加している

除外基準：
- FIX インヒビターの既往がある（医療記録、検査報告書、被験者又は法定代理人の面談記録に基づく）
- 現在、0.6 BU 以上の FIX インヒビターを保有する
- 血友病 B 以外の先天性又は後天性の血液凝固障害を有する
- 動脈血栓性事象（心筋梗塞及び頭蓋内血栓症など）、深部静脈血栓症、肺塞栓症の既往がある（利用できる医療記録による）
- 被験者を危険にさらす可能性があり、治験の参加又は治験の結果の妨げとなる何らかの疾患（肝、腎、炎症及び精神障害を含む）や状態を有する（治験責任医師の判断による）

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
ノナコグ ベータ ペゴル（表示含有量：500 U 又は 2000 U／バイアル）は、単回使用バイアル入り凍結乾燥粉末としてノボ ノルディスク社から提供された。投与時に 4.2 mL のヒスチジン溶液で溶解した。溶解後の単回投与用バイアル内のノナコグ ベータ ペゴル濃度は 125 U/mL 及び 500 U/mL であった。治験薬は最大注入速度 4 mL/分で静脈内投与した。
ノナコグ ベータ ペゴルは予防治療又は出血治療に使用され、予防治療では週 1 回（10 U/kg 又は 40 U/kg）あるいは隔週（80 U/kg）投与された。すべての被験者は、軽度又は中等度の出血エピソー

ド時には 40 U/kg、重度の出血エピソード時には 80 U/kg の投与を受けた。
ノナコグ ベータ ペゴルのロット番号：ALDP003, ALDP013, BLDP008, BLDP011, BLDP021, BLDP023, BLDP027, BLDP031, BR40402, CLDP010, ALDP002, BLDP009, BLDP020, BLDP022, BLDP026 及び BR40370

投与期間：
各被験者の治験期間は次の要因によって異なる：
- 2013 年 4 月 2 日以前に組み入れられた被験者は、ノナコグ ベータ ペゴルの投与期間が 12 ヵ月以上となった。
- 2013 年 12 月 31 日以前に投与期間が 12 ヵ月に達した被験者は、治験終了時の予定来院日を 2013 年 12 月 31 日までの日を設定した。
- 上記以外の被験者は投与期間が 12 ヵ月に達するまで治験を継続し、治験終了時の予定来院日を 12 ヵ月に達する同日に設定した。

2013 年 4 月 2 日以降に Paradigm™ 3 から移行した被験者は、2014 年 3 月 31 日（治験終了日）まで本治験での治療継続を提案され、同日までに治験終了来院をするように設定した。
治験薬の供給が十分でなかったため、治験実施計画書を改訂し、予定より早く治験を終了することが必要であった。

対照薬
なし

評価基準：有効性
- 出血エピソードの治療におけるノナコグ ベータ ペゴルの止血効果 （4 段階の評価基準: 著効、有効、やや有効、効果不十分）を、「成功」（著効及び有効）／「無効」（やや有効及び効果不十分）として評価〕
- 予防治療中の被験者あたりの出血エピソードの回数
- FIX トラフ値
- 出血エピソードあたりに必要としたノナコグ ベータ ペゴルの投与回数
- 出血エピソードあたりに必要としたノナコグ ベータ ペゴルの投与量（U/kg/出血エピソード）

評価基準：安全性
- FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率
- 有害事象及び重篤な有害事象の発現件数
- 宿主細胞由来タンパク（HCP）に対する抗体
- 臨床検査パラメータ、身体所見及びバイタルサイン

統計手法：
検出力の算出
症例数は、Paradigm™ 2 及び Paradigm™ 3 に組み入れられた被験者数ならびに、EMA ガイドライン（Guideline on the Clinical Investigation of Recombinant and Human Plasma-derived Factor IX Products）の安全性データに関する推奨に基づいて決定した。
解析対象集団及び除外データ
安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団は同一の集団であり、両集団ともノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けたすべての被験者から構成された。いずれの解析においても、除外された被験者はいなかった。
安全性：安全性プライマリーエンドポイントである FIX インヒビターの発生について要約し、一覧を作成した。有害事象（治験薬投与後に発現したあらゆる有害事象と定義）及び重篤な有害事象は、事象の発現頻度及び何らかの事象を発現した被験者の割合で要約した。同様に重症度別及び治験薬との因果関係別にも要約した。すべての有害事象及び重篤な有害事象を、被験者情報も含めて一覧表に提示した。その他のすべての安全性パラメータ（臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体所見など）については要約し、一覧を作成した。

有効性：臨床的有効性パラメータを要約し、一覧を作成した。有効性のエンドポイントである FIX 活性のトラフ値を要約し、一覧を作成した。3 投与間隔以上同じ予防治療群を継続した被験者については、次の解析が行われた：

血漿中トラフ濃度を対数変換した後、用量群を因子、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）を用いて解析した。未変換のトラフ濃度の推定値及び信頼区間を用量群別に提示した。定量下限（LLoQ）である 0.90%未満の値は、0.45%として集計した。定常状態のトラフ値の算出には、最終投与後 5～10 日かつ最後の出血エピソードから 14 日以降に測定された値のみを含めた。

さらに、3 ヵ月以上同じ予防治療群を継続した被験者の出血回数は、用量群を因子とした Poisson 回帰モデルを用いて解析した。このモデルでは過分散を考慮し、投与期間をオフセットとした。年換算の出血率の推定値及び 95%信頼区間を用量群別に提示した。

2 つの感度解析が行われた。1 つ目の感度解析では、投与開始後 3 ヵ月までに発生した出血エピソードを除外した。2 つ目の感度解析では、1～12 ヵ月の投与を受けた被験者における出血率の実測値を 12 ヵ月に外挿することで補完した。

計画された解析からの変更点：

治験実施計画書に従って、80 U/kg を隔週投与する場合の止血効果は、年換算の出血率の 95%信頼区間上限が 4.8 未満のときに有効であると結論付けることとした。さらに、40 U/kg の週 1 回投与群に対する 80 U/kg の隔週投与群の出血率の比の推定値及び 95%信頼区間を提示することとした。しかし、80 U/kg の隔週投与群に対する主解析に含まれた被験者がいなかったことから、これらの解析は実施されなかった。

被験者背景：

被験者集団は、血友病 B 男性患者から構成され、年齢の中央値は 32 歳（範囲：14～66 歳）であった。体重の中央値は 75.3 kg（範囲：46.0～104.4 kg）であった。被験者の大部分は白人（62.5%）で、26.8%がアジア人、8.9%が黒人又はアフリカ系アメリカ人であり、また 1 例（1.8%）は「その他」であった。被験者は世界 15 ヵ国から参加した。治療群間で人種に違いはみられなかった。

以下の項目について、ベースライン時に臨床的に問題となる異常所見が報告された〔全身の外観（40 U/kg の予防治療群 1 例）、呼吸器系（10 U/kg 及び 40 U/kg の予防治療群 2 例）、筋骨格系（予防治療群 17 例及び出血時治療群 2 例）〕。筋骨格系の異常は、血友病 B の病態によると考えられた。ベースライン時において、7 例が HIV 抗体陽性、35 例が C 型肝炎抗体陽性であった（すべて成人）。

有効性の結果：

- ノナコグ ベータ ペゴルを出血エピソードの治療に使用した場合の全体での成功率は 94.6%であり、すべての治療群間（予防治療と出血時治療）で同程度であった。
- 予防治療群 67 例中 44 例（66.7%）の被験者で計 134 回の出血エピソードが報告され、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］）であった。
- ノナコグ ベータ ペゴル週 1 回投与では、FIX 活性が 0.01 U/mL を大幅に上回る値で維持され、本治験中の FIX 活性のトラフ値の平均（推定値）は、10 U/kg 群では 0.098 U/mL、40 U/kg 群では 0.213 U/mL であった。
- 本治験において発生した計 207 回の出血のうち、87.9%はノナコグ ベータ ペゴルの 1 回の投与で止血され、9.2%は 2 回の投与、残る 2.9%は 3～4 回の投与で止血された。
- 出血エピソードあたりのノナコグ ベータ ペゴルの投与量の中央値は 42.3 U/kg であった。
- 患者報告アウトカムは、予防治療群の被験者において、健康関連 QOL がベースラインから治験終了時にかけて改善又は少なくとも維持したことを示唆するものであった。
- 医療経済パラメータについて、治療群間で明らかな差は認められなかった。

安全性の結果：

- 概して、安全性に関する問題は認められず、また、血栓塞栓性事象は報告されなかった。
- プライマリーエンドポイントは、FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率とした。標準的なベセスダ法及びナイメゲン変法（modified heat/cold Nijmegen assay）でインヒビターは検出されなかった。

- ノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた 49 例（69%）で、2.1 件／人・年に相当する計 155 件の有害事象が報告された。このうち、96%は軽度又は中等度であった。
- 有害事象の大部分（97%）は治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。
- 最も高頻度で報告された有害事象は「鼻咽頭炎」〔7 例（9.9%）10 件〕及び「インフルエンザ」〔4 例（5.6%）6 件〕で、次いで多いのは「挫傷」及び「靭帯捻挫」〔各 3 例（4.2%）5 件〕であった。
- 6 例で計 6 件の重篤な有害事象が報告された。すべての重篤な有害事象は治験責任医師により治験薬との因果関係が「なし」と判定された。
- 1 例が有害事象（「肝細胞癌」、転帰：死亡）により治験を中止した。本事象は、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。
- 1 件の有害事象（「注射部位発疹」）が、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「あり」と判定された。本事象は軽度であり、被験者は治験終了時までに回復した。
- 一過性かつ低力価の結合抗体陽性が検出された（抗ノナコグ ベータ ペゴル抗体：2 例、抗 HCP 抗体：4 例）。薬物動態プロファイルにいかなる阻害作用もみられず、当該抗体による安全性に関する懸念は認められなかった。
- 安全性の臨床検査パラメータ及びその他の安全性に関連する検査結果において、ノナコグ ベータ ペゴル投与による臨床的に問題となる変化は認められなかった。

全体の結論：

- 安全性に関する問題は認められず、また、血栓塞栓性事象及びインヒビターは報告されなかった。
- ノナコグ ベータ ペゴルの止血効果が示され、出血に対する治療の全体での成功率は 94.6%であった。
- 予防治療群のすべての被験者における年換算の出血率の推定値は 1.84 回／人・年（95% CI：1.33; 2.56）であった。
- ノナコグ ベータ ペゴル週 1 回投与では、FIX 活性が 0.01 U/mL を大幅に上回る値で維持された。

本治験は、ヘルシンキ宣言（ソウル、2008 年 10 月）、ICH GCP（ジュネーブ、1996 年）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.5.2 有害事象に関する表

表 2.7.6.5-1 すべての有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3775 試験）

	Prophylaxis					
	10 U/kg N (%) E [R]	40 U/kg N (%) E [R]	80 U/kg N (%) E [R]	All N (%) E [R]	On-demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
Number of patients*	21	52	2	67	5	71
Total time in trial (years)**	19.09	48.44	0.48	68.01	5.65	73.66
Total number of exposure days**	995	2616	12	3623	82	3705
All adverse events**	15 (71.4) 46 [2.4]	32 (61.5) 91 [1.9]	-	45 (67.2) 137 [2.0]	5 (100.0) 18 [3.2, 0.2]	49 (69.0) 155 [2.1]
感染症および寄生虫症**	6 (28.6) 14 [0.7]	15 (28.8) 20 [0.4]	-	20 (29.9) 34 [0.5]	3 (60.0) 5 [0.9, 0.1]	23 (32.4) 39 [0.5]
鼻咽頭炎	3 (14.3) 5 [0.3]	4 (7.7) 5 [0.1]	-	7 (10.4) 10 [0.2]	-	7 (9.9) 10 [0.1]
インフルエンザ	4 (19.0) 6 [0.3]	-	-	4 (6.0) 6 [0.1]	-	4 (5.6) 6 [0.1]
胃腸炎	1 (4.8) 1 [0.1]	2 (3.8) 2 [0.0]	-	3 (4.5) 3 [0.0]	-	3 (4.2) 3 [0.0]
上気道感染	-	-	-	-	1 (20.0) 3 [0.5, 0.0]	1 (1.4) 3 [0.0]
急性扁桃炎	1 (4.8) 1 [0.1]	1 (1.9) 1 [0.0]	-	2 (3.0) 2 [0.0]	-	2 (2.8) 2 [0.0]
咽頭炎	-	1 (1.9) 2 [0.0]	-	1 (1.5) 2 [0.0]	-	1 (1.4) 2 [0.0]
膿瘍	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
気管支炎	-	-	-	-	1 (20.0) 1 [0.2, 0.0]	1 (1.4) 1 [0.0]
ブドウ球菌性蜂巣炎	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
結膜炎	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
大腸菌感染	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
歯肉炎	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
感染性皮膚潰瘍	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
迷路炎	1 (4.8) 1 [0.1]	-	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]

All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not counted.
* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis					
	10 U/kg	40 U/kg	80 U/kg	All	On-demand	Total
	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R, F]	N (%) E [R]
限局性感染	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
下気道感染	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
処置後感染	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
歯感染	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
尿路感染	-	-	-	-	1 (20.0) 1 [0.2, 0.0]	1 (1.4) 1 [0.0]
傷害、中毒および処置合併症**	5 (23.8) 6 [0.3]	12 (23.1) 22 [0.5]	-	17 (25.4) 28 [0.4]	-	17 (23.9) 28 [0.4]
挫傷	1 (4.8) 1 [0.1]	2 (3.8) 4 [0.1]	-	3 (4.5) 5 [0.1]	-	3 (4.2) 5 [0.1]
靭帯捻挫	-	3 (5.8) 5 [0.1]	-	3 (4.5) 5 [0.1]	-	3 (4.2) 5 [0.1]
裂傷	-	2 (3.8) 2 [0.0]	-	2 (3.0) 2 [0.0]	-	2 (2.8) 2 [0.0]
四肢損傷	1 (4.8) 1 [0.1]	1 (1.9) 1 [0.0]	-	2 (3.0) 2 [0.0]	-	2 (2.8) 2 [0.0]
過量投与	-	1 (1.9) 2 [0.0]	-	1 (1.5) 2 [0.0]	-	1 (1.4) 2 [0.0]
偶発的過量投与	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
眼外傷	1 (4.8) 1 [0.1]	-	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
転倒	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
大腿骨骨折	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
手骨折	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
誤った投与経路	1 (4.8) 1 [0.1]	-	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
関節損傷	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
靭帯損傷	1 (4.8) 1 [0.1]	-	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
投薬過誤	1 (4.8) 1 [0.1]	-	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
処置後分泌物	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
交通事故	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
熱傷	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]

All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not counted.
* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis				On-demand	Total
	10 U/kg	40 U/kg	80 U/kg	All		
	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R, F]	N (%) E [R]
胃腸障害**	8 (38.1) 9 [0.5]	7 (13.5) 10 [0.2]	-	14 (20.9) 19 [0.3]	-	14 (19.7) 19 [0.3]
悪心	1 (4.8) 1 [0.1]	2 (3.8) 2 [0.0]	-	3 (4.5) 3 [0.0]	-	3 (4.2) 3 [0.0]
便秘	1 (4.8) 2 [0.1]	-	-	1 (1.5) 2 [0.0]	-	1 (1.4) 2 [0.0]
齲歯	2 (9.5) 2 [0.1]	-	-	2 (3.0) 2 [0.0]	-	2 (2.8) 2 [0.0]
嘔吐	-	2 (3.8) 2 [0.0]	-	2 (3.0) 2 [0.0]	-	2 (2.8) 2 [0.0]
糞塊	1 (4.8) 1 [0.1]	-	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
歯肉の炎症	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
歯肉痛	1 (4.8) 1 [0.1]	-	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
痔核	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
口腔内痛	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
口内炎	1 (4.8) 1 [0.1]	-	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
埋伏歯	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
歯奇形	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
歯痛	1 (4.8) 1 [0.1]	-	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
食道静脈瘤	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
一般・全身障害および投与部位の状態**	2 (9.5) 4 [0.2]	6 (11.5) 8 [0.2]	-	8 (11.9) 12 [0.2]	3 (60.0) 6 [1.1, 0.1]	10 (14.1) 18 [0.2]
疼痛	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	1 (20.0) 3 [0.5, 0.0]	2 (2.8) 4 [0.1]
インフルエンザ様疾患	1 (4.8) 1 [0.1]	1 (1.9) 1 [0.0]	-	2 (3.0) 2 [0.0]	1 (20.0) 1 [0.2, 0.0]	3 (4.2) 3 [0.0]
発熱	1 (4.8) 1 [0.1]	2 (3.8) 2 [0.0]	-	3 (4.5) 3 [0.0]	-	3 (4.2) 3 [0.0]
胸痛	1 (4.8) 1 [0.1]	1 (1.9) 1 [0.0]	-	2 (3.0) 2 [0.0]	-	2 (2.8) 2 [0.0]
疲労	1 (4.8) 1 [0.1]	1 (1.9) 1 [0.0]	-	2 (3.0) 2 [0.0]	-	2 (2.8) 2 [0.0]
胸部不快感	-	-	-	-	1 (20.0) 1 [0.2, 0.0]	1 (1.4) 1 [0.0]
悪寒	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
注射部位発疹	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
腫脹	-	-	-	-	1 (20.0) 1 [0.2, 0.0]	1 (1.4) 1 [0.0]

All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not counted.
* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis												On-demand		Total	
	10 U/kg			40 U/kg			80 U/kg			All						
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N (%)	E [R, F]	N (%)	E [R]
筋骨格系および結合組織障害**	4	(19.0)	5 [0.3]	3	(5.8)	9 [0.2]	-			7	(10.4)	14 [0.2]	2 (40.0)	2 [0.4, 0.0]	9	(12.7) 16 [0.2]
関節痛	1	(4.8)	1 [0.1]	2	(3.8)	2 [0.0]	-			3	(4.5)	3 [0.0]	-		3	(4.2) 3 [0.0]
筋肉痛	1	(4.8)	1 [0.1]	1	(1.9)	2 [0.0]	-			2	(3.0)	3 [0.0]	-		2	(2.8) 3 [0.0]
筋骨格痛	-			2	(3.8)	2 [0.0]	-			2	(3.0)	2 [0.0]	-		2	(2.8) 2 [0.0]
四肢痛	1	(4.8)	1 [0.1]	1	(1.9)	1 [0.0]	-			2	(3.0)	2 [0.0]	-		2	(2.8) 2 [0.0]
椎間板突出	1	(4.8)	1 [0.1]	-			-			1	(1.5)	1 [0.0]	-		1	(1.4) 1 [0.0]
関節過伸展	1	(4.8)	1 [0.1]	-			-			1	(1.5)	1 [0.0]	-		1	(1.4) 1 [0.0]
関節可動域低下	-			-			-			-			1 (20.0)	1 [0.2, 0.0]	1	(1.4) 1 [0.0]
四肢不快感	-			1	(1.9)	1 [0.0]	-			1	(1.5)	1 [0.0]	-		1	(1.4) 1 [0.0]
筋痙縮	-			-			-			-			1 (20.0)	1 [0.2, 0.0]	1	(1.4) 1 [0.0]
筋骨格系胸痛	-			1	(1.9)	1 [0.0]	-			1	(1.5)	1 [0.0]	-		1	(1.4) 1 [0.0]
呼吸器、胸郭および縦隔障害**	2	(9.5)	2 [0.1]	4	(7.7)	4 [0.1]	-			6	(9.0)	6 [0.1]	1 (20.0)	1 [0.2, 0.0]	7	(9.9) 7 [0.1]
咳嗽	2	(9.5)	2 [0.1]	1	(1.9)	1 [0.0]	-			3	(4.5)	3 [0.0]	1 (20.0)	1 [0.2, 0.0]	4	(5.6) 4 [0.1]
口腔咽頭痛	-			2	(3.8)	2 [0.0]	-			2	(3.0)	2 [0.0]	-		2	(2.8) 2 [0.0]
鼻出血	-			1	(1.9)	1 [0.0]	-			1	(1.5)	1 [0.0]	-		1	(1.4) 1 [0.0]
神経系障害**	2	(9.5)	2 [0.1]	3	(5.8)	4 [0.1]	-			5	(7.5)	6 [0.1]	-		5	(7.0) 6 [0.1]
頭痛	2	(9.5)	2 [0.1]	1	(1.9)	2 [0.0]	-			3	(4.5)	4 [0.1]	-		3	(4.2) 4 [0.1]
浮動性めまい	-			1	(1.9)	1 [0.0]	-			1	(1.5)	1 [0.0]	-		1	(1.4) 1 [0.0]
坐骨神経痛	-			1	(1.9)	1 [0.0]	-			1	(1.5)	1 [0.0]	-		1	(1.4) 1 [0.0]

All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not counted.
* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis					
	10 U/kg	40 U/kg	80 U/kg	All	On-demand	Total
	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R, F]	N (%) E [R]
臨床検査**	-	3 (5.8) 5 [0.1]	-	3 (4.5) 5 [0.1]	-	3 (4.2) 5 [0.1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
血中テストステロン減少	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
Ｃ－反応性蛋白増加	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
腎および尿路障害**	2 (9.5) 3 [0.2]	-	-	2 (3.0) 3 [0.0]	-	2 (2.8) 3 [0.0]
排尿困難	1 (4.8) 1 [0.1]	-	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
蛋白尿	1 (4.8) 1 [0.1]	-	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
腎臓痛	1 (4.8) 1 [0.1]	-	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
皮膚および皮下組織障害**	-	2 (3.8) 2 [0.0]	-	2 (3.0) 2 [0.0]	1 (20.0) 1 [0.2, 0.0]	3 (4.2) 3 [0.0]
そう痒症	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
発疹	-	-	-	-	1 (20.0) 1 [0.2, 0.0]	1 (1.4) 1 [0.0]
皮膚潰瘍	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
血液およびリンパ系障害**	-	2 (3.8) 2 [0.0]	-	2 (3.0) 2 [0.0]	-	2 (2.8) 2 [0.0]
好酸球増加症	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
好中球減少症	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]

All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not counted.
* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis					
	10 U/kg	40 U/kg	80 U/kg	All	On-demand	Total
	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R, F]	N (%) E [R]
免疫系障害**	-	1 (1.9) 2 [0.0]	-	1 (1.5) 2 [0.0]	-	1 (1.4) 2 [0.0]
サルコイドーシス	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
季節性アレルギー	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	1 (4.8) 1 [0.1]	1 (1.9) 1 [0.0]	-	2 (3.0) 2 [0.0]	-	2 (2.8) 2 [0.0]
肝細胞癌	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
皮膚乳頭腫	1 (4.8) 1 [0.1]	-	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
精神障害**	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	1 (20.0) 1 [0.2, 0.0]	2 (2.8) 2 [0.0]
リビドー減退	-	-	-	-	1 (20.0) 1 [0.2, 0.0]	1 (1.4) 1 [0.0]
睡眠障害	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
耳および迷路障害**	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
耳痛	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
眼障害**	-	-	-	-	1 (20.0) 1 [0.2, 0.0]	1 (1.4) 1 [0.0]
眼精疲労	-	-	-	-	1 (20.0) 1 [0.2, 0.0]	1 (1.4) 1 [0.0]
血管障害**	-	-	-	-	1 (20.0) 1 [0.2, 0.0]	1 (1.4) 1 [0.0]
高血圧	-	-	-	-	1 (20.0) 1 [0.2, 0.0]	1 (1.4) 1 [0.0]

All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not counted.
* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

表 2.7.6.5-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象 - 安全性解析対象集団（NN7999-3775 試験）

	Prophylaxis					
	10 U/kg N (%) E [R]	40 U/kg N (%) E [R]	80 U/kg N (%) E [R]	All N (%) E [R]	On-demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
Number of patients*	21	52	2	67	5	71
Total time in trial (years)**	19.09	48.44	0.48	68.01	5.65	73.66
Total number of exposure days**	995	2616	12	3623	82	3705
All adverse events**	-	3 (5.8) 4 [0.1]	-	3 (4.5) 4 [0.1]	-	3 (4.2) 4 [0.1]
傷害、中毒および処置合併症**	-	1 (1.9) 2 [0.0]	-	1 (1.5) 2 [0.0]	-	1 (1.4) 2 [0.0]
過量投与	-	1 (1.9) 2 [0.0]	-	1 (1.5) 2 [0.0]	-	1 (1.4) 2 [0.0]
血液およびリンパ系障害**	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
好中球減少症	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
一般・全身障害および投与部位の状態**	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]
注射部位発疹	-	1 (1.9) 1 [0.0]	-	1 (1.5) 1 [0.0]	-	1 (1.4) 1 [0.0]

All adverse events in this table are treatment emergent. Linked adverse events are not counted.
* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)