イスパロクト静注用 500/1000/1500/2000/3000
（ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え））に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はノボ ノルディスク ファーマ株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 3
表目次 3
略語一覧 4
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 序文 5
2.7.1.1.2 製剤 5
2.7.1.1.3 原薬の製造工程の開発 6
2.7.1.1.4 分析法 7
2.7.1.1.5 使用した測定法 7
2.7.1.1.5.1 FVIII 活性測定法の概要 7
2.7.1.1.5.2 測定法のバリデーション 12
2.7.1.1.5.3 免疫原性測定法 14
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 16
2.7.1.2.1 試験の概要 16
2.7.1.2.2 N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の薬物動態の比較 − 4033 試験 17
2.7.1.2.3 N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の定常状態における薬物動態の比較 − 3859 及び 3885 試験 19
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.1.3.1 FVIII 活性測定における標準物質の比較 21
2.7.1.3.2 バッチの比較 21
2.7.1.3.3 異なる力価のバイアルの比較 24
2.7.1.3.3.1 序文 24
2.7.1.3.3.2 500 及び 2000 IU/バイアルの比較 25
2.7.1.3.3.3 2000 及び 3000 IU/バイアルの比較 26
2.7.1.4 投与後モニタリング 28
2.7.1.5 参考文献 29

2.7.1.6 付録
付録 1 解析結果

図目次

ページ

図 2.7.1.1-1　標準物質として PSS 又は NHP を用いた発色性合成基質法又は凝固一段法で測定した N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の FVIII 活性の平均プロファイル（3859 試験）.....9
図 2.7.1.2-1　N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール）（4033 試験）– 最大の解析対象集団 19
図 2.7.1.2-2　N8-GP（[redacted]実生産工程：pivotal process）及び N8-GP（[redacted]実生産工程：commercial process）の FVIII 活性の回収率（3859 及び 3885 試験）.....20
図 2.7.1.3-1　標準物質として NHP を用いた発色性合成基質法及び PSS を用いた発色性合成基質法の Bland-Altman プロット（対数スケール）（4033 試験）.....21
図 2.7.1.3-2　個々の被験者における N8-GP 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）– バッチ別（AR40312、AR40320 及び AR40321）（3859 試験）– 最大の解析対象集団.....24
図 2.7.1.3-3　個々の被験者における N8-GP 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）– バイアル別（500 及び 2000 IU/バイアル）（3885 試験）– 最大の解析対象集団.....26
図 2.7.1.3-4　N8-GP（2000 IU/バイアル）及び N8-GP（3000 IU/バイアル）の FVIII 活性の回収率（3859 試験）.....27

表目次

ページ

表 2.7.1.1-1　N8-GP 製剤（500、2000 及び 3000 IU/バイアル）の組成.....6
表 2.7.1.1-2　臨床試験で用いた FVIII 活性測定法.....10
表 2.7.1.1-3　N8-GP の臨床試験で使用した主要及び副次的 FVIII 活性測定法及び標準物質の主なバリデーションパラメータ.....13
表 2.7.1.1-4　ヒト血漿中の N8-GP 活性の長期安定性.....14
表 2.7.1.1-5　Incurred Sample Reanalysis 試験の一覧.....14
表 2.7.1.2-1　薬物動態を検討した臨床試験の概要.....17
表 2.7.1.2-2　N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の $AUC_{0\text{-}96h,\ norm}$ の平均及び比（4033 試験）.....18
表 2.7.1.3-1　N8-GP の 3 種類のバッチ（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）の単回投与後の薬物動態パラメータの統計解析.....23

略語一覧

aPTT	:	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
AUC	:	area under the curve（曲線下面積）
BU	:	Bethesda unit（ベセスダ単位）
CHO	:	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
ELISA	:	enzyme-linked immunosorbent assay
FIX	:	coagulation factor IX（血液凝固第 IX 因子）
FVIIa	:	activated coagulation factor VII（活性型血液凝固第 VII 因子）
FVIII	:	coagulation factor VIII（血液凝固第 VIII 因子）
FVIIIa	:	activated coagulation factor VIII（活性型血液凝固第 VIII 因子）
FX	:	coagulation factor X（血液凝固第 X 因子）
ICH	:	International Conference on Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
IU	:	international units（国際単位）
ISR	:	incurred sample reproducibility
kDa	:	kilodalton（キロダルトン）
LLOQ	:	lower limit of quantification（定量下限）
NHP	:	normal human plasma（正常ヒト血漿）
N8-GP	:	turoctocog alfa pegol（ツロクトコグ アルファ ペゴル）
pdFIX	:	plasma-derived coagulation factor IX（血漿由来血液凝固第 IX 因子）
PEG	:	polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
PK	:	pharmacokinetics（薬物動態）
PSS	:	product-specific standard（製剤固有の標準物質）
QC	:	quality control（品質管理）
q.s.	:	quantum satis（適量）
rFVIII	:	recombinant coagulation factor VIII（遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子）
U	:	units（単位）
USP	:	United States Pharmacopeia（米国薬局方）

臨床試験の表記：

本臨床概要では、個々の臨床試験（NN7088-xxxx）を「xxxx 試験」と表記する（例：「NN7088-3859」の場合、「3859 試験」と表記する）。

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 序文

本申請で示すデータは、ツロクトコグ アルファ ペゴル（N8-GP）の血友病 A〔先天性血液凝固第 VIII 因子（FVIII）欠乏症〕患者に対する使用を支持するものである。N8-GP は、既承認の遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（rFVIII）製剤であるノボエイト®（ツロクトコグ アルファ）を基盤とした新規 rFVIII 製剤であり、ツロクトコグ アルファの B ドメイン上の *O* 型糖鎖に 40 kDa ポリエチレングリコール（PEG）を共有結合させることで半減期を延長させている[1,2]。N8-GP の作用機序は、血友病 A 患者において不足又は欠乏している FVIII を補充することである。投与経路は、既承認の rFVIII 製剤と同じ静脈内投与である。

動物モデル及び *in vitro* 試験により、N8-GP の補因子活性及び比活性は、ノボエイト®及びアドベイト®と同程度であることが確認された。

2.7.1.1.2 製剤

N8-GP 製剤は滅菌済凍結乾燥粉末であり、静脈内注射時に溶解する。N8-GP は単回使用バイアルに入れ、溶解及び注射用の生理食塩液を予め充てんしたシリンジと併せて提供される。また、複数の異なる力価のバイアル（500、1000、1500、2000 及び 3000 IU/バイアル：溶解後の濃度はそれぞれ 125、250、375、500 及び 750 IU/mL）が供給される。N8-GP の臨床開発プログラムでは、500、2000 及び 3000 IU/バイアルを用いた。N8-GP 製剤は、静脈内注射時に生理食塩液 4.3 mL で溶解する。溶解後の各バイアルの有効成分濃度は、それぞれ 125、250、375、500 及び 750 IU/mL である（バイアルから 4 mL を採取可能である）。溶解後は無色澄明な液であり、目視で認められる粒子は含まれない。

N8-GP 製剤の組成は、本臨床開発プログラムを通じて維持された。凍結乾燥前及び溶解後の N8-GP 製剤の組成を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　　N8-GP 製剤（500、2000 及び 3000 IU/バイアル）の組成

Component	Quantity per mL before lyophilisation	Quantity per mL after reconstitution	Function	Reference to standards
Active ingredient				
N8-GP drug substance for the 3 vial strengths: 500 IU/vial drug product 2000 IU/vial drug product 3000 IU/vial drug product	[redacted] mg[1] [redacted] mg[1] [redacted] mg[1]	[redacted] mg [redacted] mg [redacted] mg	Active ingredient	Novo Nordisk
Excipients				
L-Histidine	6.0 mg	1.5 mg	Buffer	Ph. Eur., USP, JP
Sucrose	12 mg	3 mg	Stabiliser	Ph. Eur., USP, JP
Polysorbate 80	0.4 mg	0.1 mg	Surfactant	Ph. Eur., USP, JP
Sodium chloride	36 mg	18 mg[2]	Stabiliser	Ph. Eur., USP, JP
L-Methionine	0.22 mg	0.055 mg	Anti-oxidant	Ph. Eur., USP, JP
Calcium chloride dihydrate	1.0 mg	0.25 mg	Stabiliser	Ph. Eur., USP, JP
Hydrochloric acid	q.s.[3]	q.s.[3]	pH adjustment to 6.9	Ph. Eur., USP, JP
Sodium hydroxide	q.s.[3]	q.s.[3]	pH adjustment to 6.9	Ph. Eur., USP, JP
Water for injections	To final volume	To final volume	Solvent	Ph. Eur., USP, JP

Abbreviations: IU: International Units; Ph. Eur.: European Pharmacopeia; USP: United States Pharmacopeia; JP: Japanese Pharmacopeia; q.s.: quantus satis (amount needed)

1 [redacted]

2 [redacted]

3 [redacted]

長期及び加速安定性試験から、N8-GP 製剤の有効期間は 5°C で保存した場合は 30 ヵ月であることが確認されており、30°C 以下では 12 ヵ月まで保存することができる。安定性に関するデータの概要は、Module 3.2.P.8.1 を参照のこと。

2.7.1.1.3　　原薬の製造工程の開発

本開発プログラムの期間中に、N8-GP 原薬の製造を[redacted]、原薬製造工程を最適化した。

細胞培養（ツロクトコグ アルファの中間体製造工程）は、[redacted]（pivotal process）から、[redacted]（commercial process）へ変更した。また、原薬製造の下流工程を改善し、ツロクトコグ アルファの最初の精製工程でのツロクトコグ アルファ濃度

を高め、回収率を増加させた。その他のすべての手順は可能な限り pivotal process と同様に維持し、すべての下流工程の原則及び原材料は変更していない。原薬製造工程の詳細は、Module 3.2.S.2.2 を参照のこと。以降、製造工程変更前後の N8-GP をそれぞれ「N8-GP（[redacted]実生産工程）」及び「N8-GP（[redacted]実生産工程）」と表記する。

本変更については、構造学的及び物理化学的特性、*in-vitro* 機能性、不純物プロファイル、ならびにツロクトコグ アルファ中間体（PEG 化前の中間化合物）及び N8-GP 原薬の出荷規格データを評価する同等性／同質性試験で検討している。本同等性／同質性試験において、両製造工程のツロクトコグ アルファ中間体及び N8-GP 原薬は同等／同質であることが示された（Module 3.2.S.2.6 及び Module 2.4. 2.4.4.8.1）。さらに、臨床薬理試験における同等性／同質性評価の結果を 2.7.1.2.2 及び 2.7.1.2.3 に示す。

2.7.1.1.4　分析法

非臨床試験（*in vivo* 及び *in vitro*）において、N8-GP の生物学的活性は rFVIII と同様であることが示され、PEG 化は N8-GP の生物学的活性に影響を及ぼさないことが示唆された（Module 2.4.2.4.2.1）。N8-GP の力価は、欧州薬局方に従い、標準物質として WHO の第 8 次 FVIII 国際標準品を用いた[redacted]法により決定した（Module 3.2.S.3.1）。N8-GP の 1 単位（U）は、FVIII の 1IU に相当する。

本臨床概要では、FVIII 活性は IU/dL で表す（IU/dL 及び%の数値は一致する）。

2.7.1.1.5　使用した測定法

2.7.1.1.5.1　FVIII 活性測定法の概要

N8-GP の薬物動態パラメータは、FVIII 製剤の臨床的有効性を評価するサロゲートマーカーである血漿中 FVIII 活性に基づき算出した。

N8-GP の臨床開発は 2010 年に開始し、その後 8 年間に渡って実施している。この間、FVIII 活性測定法（発色性合成基質法及び凝固一段法）に関する知見が蓄積されてきた。特に、これらの測定法における PEG の潜在的な干渉については、本臨床開発プログラムを通じて調査した[3,4,5]。

本臨床開発プログラムでは、2 つの標準物質を用いた発色性合成基質法及び凝固一段法を用いる計画とした。1 つは WHO 国際標準 FVIII 血漿を用いて校正された市販の正常ヒト血漿（NHP）である。もう 1 つは製剤専用の標準物質（N8-GP 内部標準物質：PSS）である。力価の測定は、発色性合成基質法（PSS 発色性ユニット）及び凝固一段法（PSS 凝固ユニット）により行った。

発色性合成基質法

発色性合成基質法は 2 段階の活性測定法である。第 1 段階では、患者の血漿検体（未知量の機能性 FVIII を含む）をトロンビン又はプロトロンビン、FIXa、FX、カルシウム及びリン脂質を含有する反応混合物とともにインキュベートする。これにより即座に FVIIIa が生成され、FIXa とともに FX を FXa

へ活性化する。FXa の生成は検体中の FVIII の量に比例する。第二段階では、FXa 特異的ニトロアニリド基質の切断を通して FXa を測定する。生成された p-ニトロアニリンを 405 nm で測定する。その吸光度は検体中の FVIII の量に比例することに基づき検量線を作成した。

凝固一段法

凝固一段法は活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）に基づく測定法である。FVIII 欠乏血漿の aPTT 短縮に対する患者の血漿検体の効果を測定する。FVIII 欠乏血漿及び検体を活性化剤及びリン脂質を含有する aPTT 試薬と混合する。その後、塩化カルシウムを添加してフィブリン形成を促進し、凝固時間を記録する。検体中の FVIII 濃度は凝固時間の律速因子となる。その凝固時間は検体中の FVIII の量に比例することに基づき検量線を作成した。

N8-GP の臨床試験における血漿検体は、以下 4 つの FVIII 活性測定法を用いて分析した：

- 標準物質として PSS（発色性ユニット）を用いた発色性合成基質法
- 標準物質として NHP を用いた発色性合成基質法
- 標準物質として PSS（凝固ユニット）を用いた凝固一段法
- 標準物質として NHP を用いた凝固一段法

また、[redacted]法で測定した力価に基づいて被験者は投与を受けたことから、標準物質として PSS（発色性ユニット）を用いた凝固一段法に相当する FVIII 活性データを算出するための換算係数を用い、5 つ目のデータセットを作成した。換算係数は、発色性合成基質法及び凝固一段法で得られた PSS の力価の比として算出した。

3859 試験で測定した 5 つのデータセットの薬物動態プロファイルを図 2.7.1.1-1 に示す。

臨床試験において薬物動態パラメータの算出に用いた FVIII 活性測定法の概要を表 2.7.1.1-2 に示す。治験総括報告書に提示した FVIII 活性データ及び薬物動態パラメータは、5 つのデータセットすべてから得られた結果が含まれる。

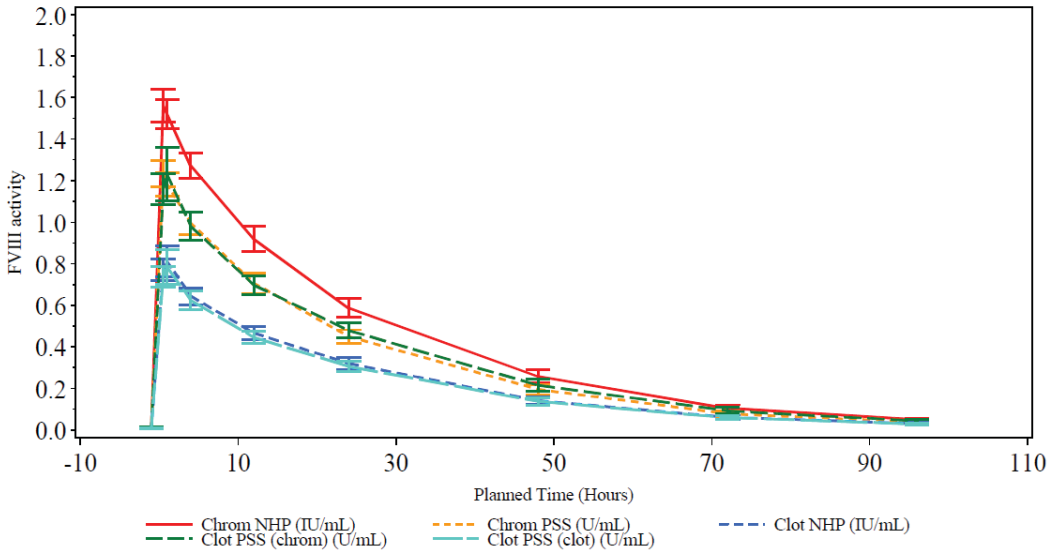


図 2.7.1.1-1　標準物質として PSS 又は NHP を用いた発色性合成基質法又は凝固一段法で測定した N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の FVIII 活性の平均プロファイル（3859 試験）

表 2.7.1.1-2　　臨床試験で用いた FVIII 活性測定法

Trial	Protocol	Datasets CTR	Primary assay CTR-Main	Primary assay CTR-EXT1	Primary assay CTR-EXT2	Summary documents***
3776	• Chromogenic*, PSS (chrom unit) Chromogenic*, NHP • One-stage clotting, PSS (clot unit) • One-stage clotting, NHP	• Chromogenic*, PSS (chrom unit) • Chromogenic*, NHP • One-stage clotting, PSS (chrom unit) • One-stage clotting, PSS (clot unit) • One-stage clotting, NHP	• Chromogenic*, PSS (chrom unit)	NA	NA	• Chromogenic*, PSS (chrom unit) • One-stage clotting, PSS (chrom unit)
3859			• Chromogenic*, NHP	• Chromogenic*, PSS (chrom unit)	• Chromogenic*, PSS (chrom unit)	
3860			• Chromogenic*, NHP	• Chromogenic*, PSS (chrom unit)	NA	
3885			• Chromogenic*, NHP	• Chromogenic*, PSS (chrom unit)	NA	
4033	• Chromogenic*, PSS (chrom unit) • One-stage clotting, PSS (chrom unit) • Chromogenic**, NHP	• Chromogenic*, PSS (chrom unit) • One-stage clotting, PSS (chrom unit) • One-stage clotting, PSS (clot unit) • Chromogenic**, NHP	• Chromogenic** NHP	NA	NA	

Data based on all assays according to protocol are presented in the CTRs
* Coamatic®
** Coatest®
*** Summary 2.7.2, Clinical Overview 2.5 and Section 5.2 in the SmPC, seq 0000
NA: Not applicable

004401910 10

発色性合成基質法は PEG 化による干渉を受けず、PEG 化は *in vitro* 及び *in vivo* での N8-GP の機能に影響を及ぼさないことが示されたため（Module 2.6.2）、臨床試験（治験実施計画書及び治験総括報告書）における主要 FVIII 活性測定法として発色性合成基質法を用いることとした。

一般的に、臨床検査施設では標準物質として NHP を用いることが多い。しかしながら、3859、3860 及び 3885 試験（表 2.7.1.1-2）において、標準物質として NHP を用いた場合、採用した発色性合成基質法の設定では血漿 FVIII 活性が過大評価されることが示された（図 2.7.1.1-1 の赤色の実線）。また、採用した凝固一段法の設定では、aPTT 試薬への PEG の干渉が原因で血漿 FVIII 活性が過小評価された（Module 2.6.2.2.4）（図 2.7.1.1-1 の青色破線）。同様に、標準物質として PSS（凝固ユニット）を用いた場合の凝固一段法では、血漿 FVIII 活性が過小評価された（図 2.7.1.1-1 の水色破線）。

上記に基づき、これらの臨床試験の延長期間の治験総括報告書では、標準物質として PSS（発色性ユニット）を用いた発色性合成基質法（図 2.7.1.1-1 の黄色破線）を主要 FVIII 活性測定法として記載した（表 2.7.1.1-2）。標準物質として PSS（発色性ユニット）を用いた凝固一段法によるデータ（図 2.7.1.1-1 の緑色破線）は、標準物質として PSS（発色性ユニット）を用いた発色性合成基質法によるデータと一致していた。PSS（発色性ユニット）の使用により被験物質と標準物質の比較が保証され、凝固一段法における PSS（発色性ユニット）の使用により PEG の干渉が排除された[6,7]。

臨床検査施設では、標準物質として PSS よりも NHP が広く使用されているため、NHP の適切性についてさらなる評価が行われた。2017 年に、より正確かつ最適化された発色性合成基質法の設定が確立され、その妥当性が確認された〔300122 試験（Module 5.3.1.4）〕。4033 試験では、標準物質として PSS（発色性ユニット）を用いる発色性合成基質法に加え、本測定法が用いられた。これら 2 つの測定法による FVIII 活性データは同様であった（図 2.7.1.3-1）。そのため、発色性合成基質法では、その設定次第で標準物質として NHP を使用することは可能であることが確認された。

さらに、67 施設が参加した実地調査において、標準物質として NHP を用いた場合、一部のシリカ系 aPTT 試薬では N8-GP 活性が過小評価されたが、その他の大部分の aPTT 試薬では N8-GP 活性が正確に測定された〔実地調査報告書（Module 5.3.1.4）〕。

要約

本臨床開発プログラムでは、発色性合成基質法と凝固一段法の両方を用いて頑健かつ正確な FVIII 活性データを得るため、計 5 種類の FVIII 活性測定法及び標準物質の組み合わせを用いた。これには、標準物質として PSS（発色性ユニット）を用いた両測定法が含まれた。欧州薬局方に従い、[redacted]法は力価測定に用いられており、N8-GP の真の *in vivo* での機能性を表すことが示されている。

FVIII 活性を正確に反映している値として PSS（発色性ユニット）を用いたデータを選択している根拠は、本臨床開発プログラムで得られた知見に基づいており、第一に PEG 化は N8-GP の補因子としての機能に影響を及ぼさないこと、第二に発色性合成基質法は PEG による影響を受けないことである。

PSS（発色性ユニット）の使用により被験物質と標準物質の比較が保証され、凝固一段法における PSS（発色性ユニット）の使用により PEG の干渉が排除された [6,7]。

治験総括報告書に提示した FVIII 活性及び薬物動態パラメータのデータは、5 つのデータセットすべての結果が含まれる。上記のように、標準物質として PSS（発色性ユニット）を用いた発色性合成基質法及び凝固一段法による結果は FVIII 活性を反映していることから、Module 2.7.2 及び Module 2.5 では本臨床開発プログラムのすべての試験についてそれらの結果のみを記載している。

2.7.1.1.5.2　測定法のバリデーション

FVIII 活性測定法の主なバリデーションパラメータを表 2.7.1.1-3 に示す。また、N8-GP 活性の長期安定性を表 2.7.1.1-4、Incurred Sample Reanalysis（ISR）試験の一覧を表 2.7.1.1-5 に示す。

バリデーションに関する報告書は、Module 5.3.1.4 を参照のこと。

004401910 10

表 2.7.1.1-3　　N8-GP の臨床試験で使用した主要及び副次的 FVIII 活性測定法及び標準物質の主なバリデーションパラメータ

Assay	**Applied in trials**	**Calibrator**	**Assay LLOQ (IU/mL)**	**Precision (%CV QCs)**	**Accuracy (%RE QCs)**	**Accuracy (Drug %RE at LLOQ)**	**Site of analysis**	**Reference**
Chromogenic assay	Trials 3776, 3859, 3885, 4033	PSS (chrom unit)	0.0090	≤ 20	± 20	± 25	LKF (DE)	Module 5.3.1.4, 210316
	4033	NHP (Coatest)	0.0100	≤ 20	± 20	± 25	Esoterix (US)	Module 5.3.1.4, 300122
One-stage clotting assay	3776, 3859, 3885, 4033	PSS (chrom unit)	0.0125[a)] 0.0090[a), b)]	≤ 20 ≤ 20	± 20 ± 20	± 25 ± 25	LKF (DE)	Module 5.3.1.4, 210317

LLOQ: lower limit of quantification, CV: Coefficient of variation, QC: Quality controls, RE: Relative error, NHP: normal human plasma, LKF: Laboratorium für Klinische Forschung.

a) In the database, the LLOQs were adjusted to reflect PSS chromogenic potency and thus the LLOQ was 0.0194 IU/mL until 18-oct-2012, 0.020 IU/mL from 19-oct-2012 to 16-nov-2014 and 0.015 IU/mL from 17-nov-2014 and forward.

b) LLOQ reassessed in connection with new batch of PSS.

表 2.7.1.1-4　　ヒト血漿中の N8-GP 活性の長期安定性

Assay	Stability at -20°C (days)	Reference	Stability at ≤ -70°C (months)	Site of analysis	Reference
One-stage clotting assay (PSS [chrom unit])	7	Module 5.3.1.4, 213071	24	LKF (DE)	Module 5.3.1.4, 210317
Chromogenic (PSS [chrom unit])	7	Module 5.3.1.4, 213071	24	LKF (DE)	Module 5.3.1.4, 210316
Chromogenic (NHP)	Not done	Not applicable	12[a]	Esoterix (US)	Module 5.3.1.4, 300122

a Long-term stability study is ongoing. FVIII: coagulation factor eight; PSS: product specific standard; NHP: normal human plasma

表 2.7.1.1-5　　Incurred Sample Reanalysis 試験の一覧

Assay	Acceptance criteria	Pass/Fail	Site of analysis	Reference
One-stage clotting assay (PSS [chrom unit])	2/3 within 30% of original	Pass	LKF (DE)	Module 5.3.1.4, 212109
Chromogenic assay (PSS [chrom unit])		Pass	LKF (DE)	Module 5.3.1.4, 212108
Chromogenic assay (NHP)		Pass	Esoterix (US)	Module 5.3.1.4, 300122

PSS: product specific standard; NHP: normal human plasma

2.7.1.1.5.3　免疫原性測定法

抗 FVIII 中和抗体（FVIII インヒビター）は、ヒトクエン酸血漿中の aPTT を測定する凝固一段法に基づく Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定した。残存する FVIII 活性の影響を最小限にするため、試料を加熱前処理した。初回のインヒビター検査が陽性の場合、初回検査から 14 日以内に確認検査を実施した。インヒビター発生の定義の詳細は、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3, Section 3.2.1）を参照のこと。

抗 N8-GP 抗体は、放射性標識 N8-GP を用いたラジオイムノアッセイにより測定し、ガイドライン[8,9,10]に従って検証した。最初に、潜在的に陽性を示す検体を同定するためのスクリーニングを実施した。次に、潜在的に陽性を示す検体を抗 N8-GP 特異抗体との反応を確認する測定により分析した。さらに、陽性が確定した検体の交差反応測定を行い、N8-GP のタンパク質部分に対する特異性を検討した。最

後に、陽性が確定した検体の力価測定を行い、抗 N8-GP 抗体の抗体価を評価した。詳細は、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3, Section 3.2.2）を参照のこと。

PEG 部位に対する抗体は、別の測定法で分析した。抗 PEG 抗体を測定するため、ガイドライン [8,9,10] に従って 40kDa PEG でコーティングした直接 ELISA の検証を行った。本スクリーニングにより、陰性又は推定陽性検体の同定が可能となった。すべての推定陽性検体に対して、真の陽性と偽陽性を区別する確認検査を行った。陽性が確認された場合は、力価測定を行い抗 PEG 抗体の抗体価を測定した。詳細は、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3, Section 3.2.3）を参照のこと。

N8-GP の遺伝子組換え FVIII 部位はチャイニーズハムスター卵巣宿主細胞（CHO HCP）で産生される。抗 CHO HCP 抗体は、ガイドライン [8,9,10] に従って検証された直接 ELISA により評価した。詳細は、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3, Section 3.2.4）を参照のこと。

N8-GP の投与に関連した重度のアレルギー反応が発現した場合、ImmunoCAP プラットフォームを用いて N8-GP 及び rFVIII に対する IgE 抗体の定量を行った。本測定法は、ELISA のウェルを高結合能のストレプトアビジンコーティングキャップに置換した以外は、直接 ELISA と同じであった。詳細は、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3, Section 3.2.5）を参照のこと。

ループスアンチコアグラントを含む免疫原性測定に関する詳細は、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3, Section 3.2.6）を参照のこと。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 試験の概要

本臨床開発プログラムにおいて、バイオアベイラビリティ試験は実施していない。しかしながら、2.7.1.2.1 に示す臨床試験から得られた薬物動態データに基づき、N8-GP の製造工程変更（2.7.1.1.2）、FVIII 活性測定における標準物質、バッチ及びバイアルについての比較を行った。

表 2.7.1.2-1　　薬物動態を検討した臨床試験の概要

試験 ID／相／状況（cut-off 時点）	試験デザイン	用量及び投与方法 [a]	被験者数／年齢の範囲
治療歴のある患者を対象とした試験			
3859 試験 第 3 相 主要パート （中間報告）：完了 延長期間パート 1 （中間報告）：完了 延長期間パート 2 （中間報告）：実施中	主要試験：重症型血友病 A 患者を対象として、長期予防治療及び出血時治療における N8-GP の安全性、有効性及び薬物動態を検討する、多施設、国際共同、非盲検、非無作為化試験	予防治療：N8-GP 50 IU/kg の 3～4 日毎投与又は 75 IU/kg の 7 日毎投与（延長期間） 出血時治療：N8-GP 20～75 IU/kg 薬物動態：N8-GP 50 IU/kg の単回投与（2 回）。予防治療における定常状態での FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の評価	薬物動態評価：24 例のサブグループ 13～61 歳 薬物動態評価は、N8-GP の初回投与後（来院 2a）及び約 28 週間の投与後（来院 7）に実施した。
3885 試験 第 3 相 主要期間 （中間報告）：完了 延長期間 （中間報告）：実施中	小児試験：小児重症型血友病 A 患者を対象として、予防治療及び出血時治療における N8-GP の安全性、有効性及び薬物動態を検討する、多施設、国際共同、非盲検、非対照試験	予防治療：N8-GP 約 60 IU/kg（50～75 IU/kg）の週 2 回投与（必要に応じて 3 日毎投与に調節） 出血時治療：20～75 IU/kg 薬物動態：N8-GP 50 IU/kg 及び治験前の FVIII 製剤の単回投与。予防治療における定常状態での FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の評価	薬物動態評価：27 例のサブグループ 0～5 及び 6～11 歳 薬物動態評価は、来院 1（治験前の FVIII 製剤）及び来院 2（N8-GP）に実施した。
4033 試験 第 1 相 完了	2 つの原薬製造工程による N8-GP の薬物動態及び安全性の比較検討試験：重症型血友病 A 患者を対象として、N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の薬物動態及び安全性を検討する、多施設、国際共同、二重盲検、無作為割り付け、クロスオーバー比較試験	薬物動態：N8-GP（[redacted]実生産工程）50 IU/kg 及び N8-GP（[redacted]実生産工程）50 IU/kg の単回投与	21 例 25～71 歳

3～4 日毎投与：4 日毎投与で開始したが、その後は週 2 回投与へ変更することができた。
a：すべての N8-GP の投与は静脈注射により行われた。

2.7.1.2.2　N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の薬物動態の比較 − 4033 試験

4033 試験において、N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の薬物動態を比較検討した。本試験のプライマリーエンドポイントは、「投与後 0～96 時間の FVIII 活性−時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}96h,norm}$）（用量 50 U/kg に補正）」であった。N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP

（[redacted]実生産工程）の $AUC_{0\text{-}96h,\ norm}$ の比（[redacted]実生産工程／[redacted]実生産工程工程）の推定値は 1.01（90%信頼区間[0.97; 1.04]）であり、2 種類の原薬製造工程の N8-GP は同等であった（表 2.7.1.2-2）。投与後 30 分の FVIII 活性（C_{30min}）及び時間 0 から無限大までの FVIII 活性-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf,\ norm}$）についても同様の結果が得られ、$AUC_{0\text{-}inf,\ norm}$（幾何平均）の外挿部分は 4%未満であった〔4033 試験（Module 5.3.3.2, EOT Table 14.2.9 and 14.2.11）〕。

N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の FVIII 活性プロファイルは、概ね一致していた（図 2.7.1.2-1）。

4033 試験で用いたすべての FVIII 活性測定法及び標準物質において、同様の結果が得られた〔4033 試験（Module 5.3.3.2, EOT Table 14.2.9, 14.2.11 and 14.2.122 to 129）〕。

表 2.7.1.2-2　N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の $AUC_{0\text{-}96h,\ norm}$ の平均及び比（4033 試験）

	$AUC_{0\text{-}96h,norm}$
Estimated mean (IU×h/mL)	
Commercial process	34.25
Pivotal process	34.06
Mean ratio (commercial/pivotal)	1.01
90% confidence interval	0.97 ; 1.04

The log-transformed endpoints are analysed using an ANOVA model with product, period, sequence and patient within sequence as factors.
Chromogenic assay with NHP calibrator
NHP: normal human plasma

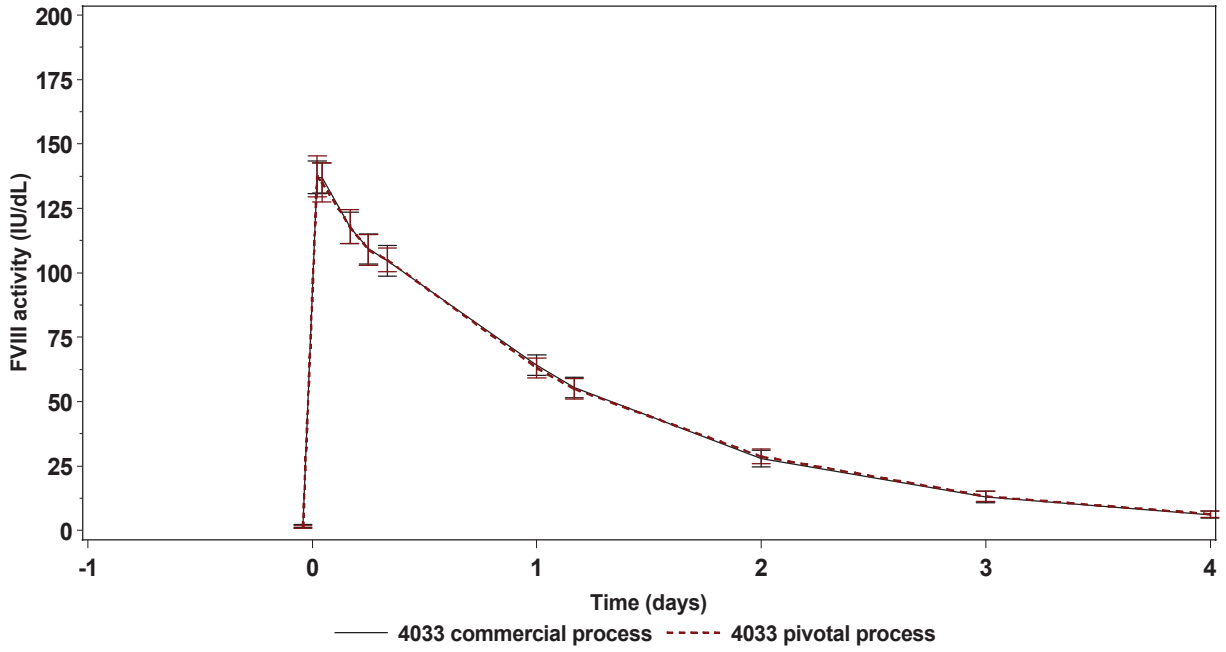
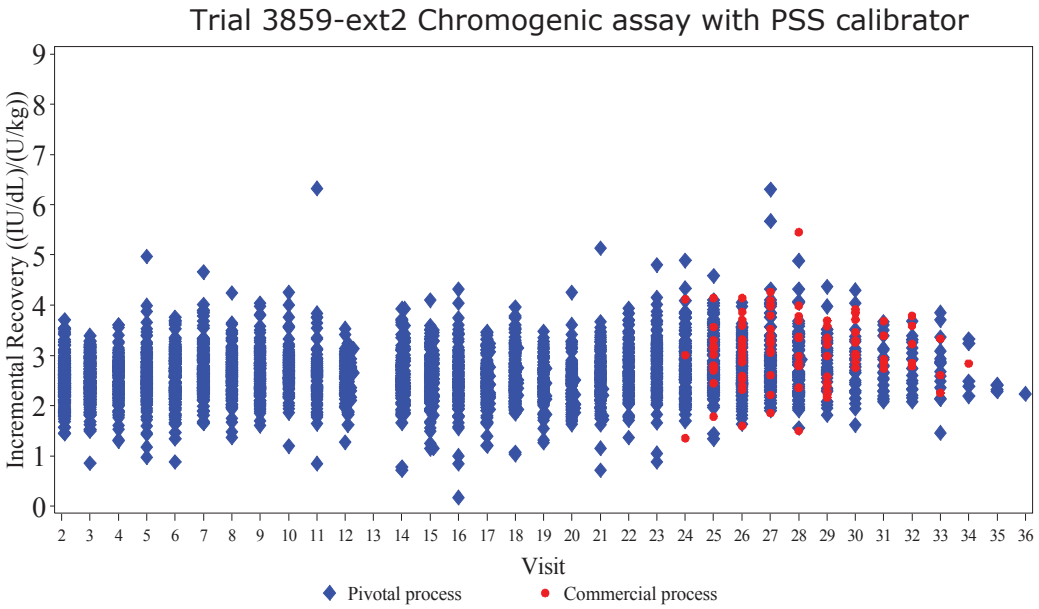


図 2.7.1.2-1　　N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール）（4033 試験）– 最大の解析対象集団

2.7.1.2.3　N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の定常状態における薬物動態の比較 – 3859 及び 3885 試験

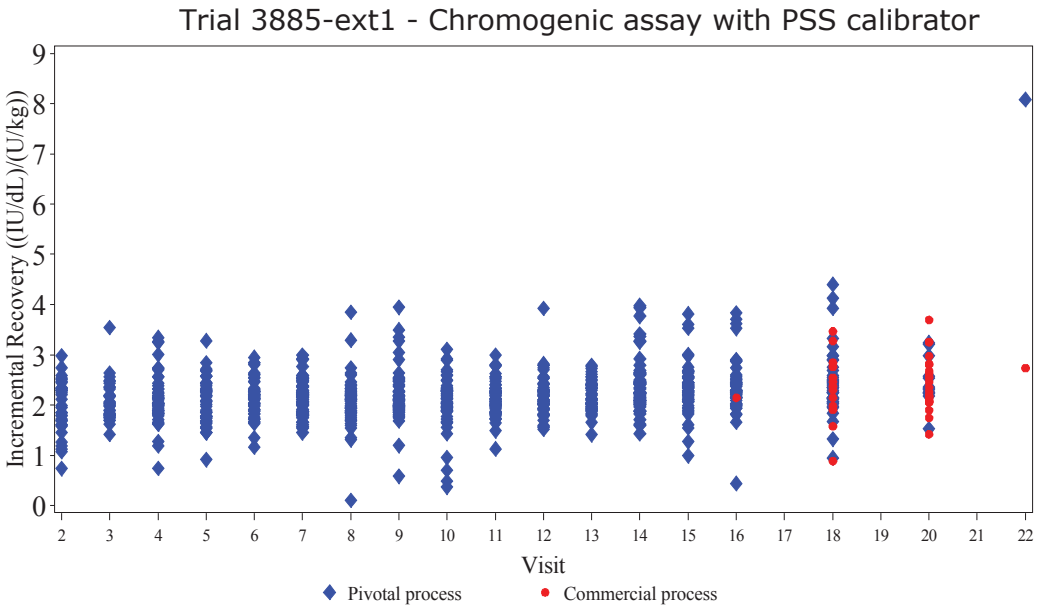
N8-GP（[redacted]実生産工程）は、3859 試験の延長期間及び 3885 試験の延長期間でも導入された。これにより、反復投与後の薬物動態の比較が可能となった。N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の回収率〔incremental recovery：投与後 30 分における用量（1 IU/kg）あたりの血漿中 FVIII 活性（IU/dL）上昇値（[IU/dL]/[IU/kg]）〕は同じ範囲内にあり、明らかな違いは認められなかった（図 2.7.1.2-2）。このことから、N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の類似性が示された。標準物質として PSS を用いた凝固一段法においても、同様の結果が得られた（付録 1、図 2.7.1.6.1-16 及び 18）。

N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の曝露の詳細は Module 2.7.4、表 2.7.4.1-4、各試験の詳細は 3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2）及び 3885 試験延長期間（Module 5.3.5.2）を参照のこと。



Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.

nn7088/nn7088-filing/sum_20171208_er
09DEC2017:10:44:53 - f_ir_pm sas/f_270100250_f_ir_pm_pm59_chr cgm



Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.

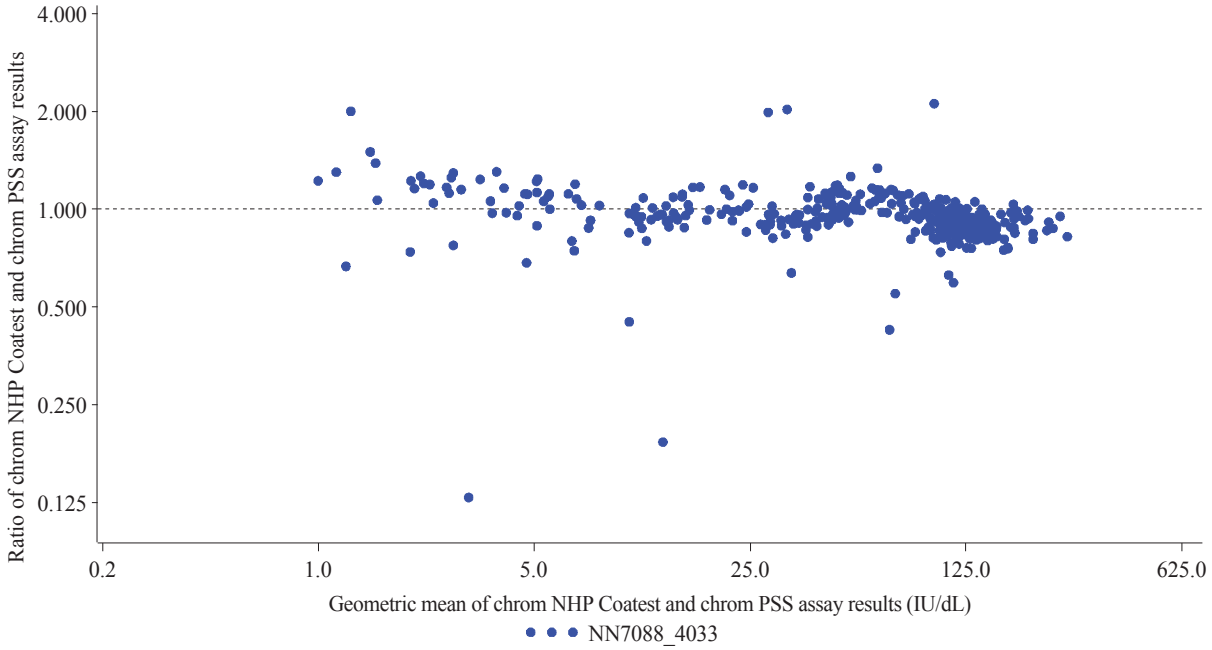
nn7088/nn7088-filing/sum_20171208_er
09DEC2017:10:44:55 - f_ir_pm sas/f_270100270_f_ir_pm_pm85_chr cgm

図 2.7.1.2-2　N8-GP（[redacted]実生産工程：pivotal process）及び N8-GP（[redacted]実生産工程：commercial process）の FVIII 活性の回収率（3859 及び 3885 試験）

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 FVIII 活性測定における標準物質の比較

標準物質として NHP を用いることの適切性を評価するため、NHP を用いた発色性合成基質法による FVIII 活性データと 4033 試験において PSS を用いた発色性合成基質法により得られた FVIII 活性データを比較した。全体的に、両標準物質で測定した個々の被験者の FVIII 活性は一致しており（両者の比はほぼ 1）、系統的な違いはみられなかった（図 2.7.1.3-1）。



Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Only data during PK sessions are included

nn7088/nn7088-filing/sum_20171208_er
09DEC2017:10:44:53 - f_nh_ch_bl_a sas/f_270100210_f_nh_ch_bl_a_nhp.cgm

図 2.7.1.3-1　標準物質として NHP を用いた発色性合成基質法及び PSS を用いた発色性合成基質法の Bland-Altman プロット（対数スケール）（4033 試験）

2.7.1.3.2 バッチの比較

欧州医薬品庁の遺伝子組換え及び血漿由来 FVIII 製剤の臨床試験に関するガイドライン（以下、EMA ガイドライン）[11]に従い、FVIII 製剤による治療歴が 150 曝露日数以上ある重症型血友病 A 患者（FVIII 活性 1%未満）12 例以上において、少なくとも 3 種類のバッチの N8-GP の薬物動態プロファイルを記録する計画とした。

3859 試験（主要試験）において、N8-GP の 3 種類のバッチの FVIII 活性及び薬物動態特性を評価した〔試験デザインの詳細は、3859 試験（Module 5.3.3.2, Section 9.1）を参照のこと〕。2000 IU/バイアル

の 3 種類のバッチ（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）について比較を行った。各被験者には特定のバッチが割り当てられ、2 回の単回投与後の薬物動態評価において同一のバッチが投与された。1 回目の評価は初回投与後、2 回目の評価は約 28 週間の予防治療（4 日毎投与）後に実施し、各評価の前に 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

2 回の来院で上記 3 種類のバッチのうちのいずれか 1 つの投与を受けた 23 例において、計 40 個の評価可能な単回投与後の薬物動態プロファイルが得られた（付録 1、表 2.7.1.6.1-1 及び表 2.7.1.6.1-2）。標準物質として PSS を用いた発色性合成基質法による薬物動態プロファイルは、上記 3 種類のバッチ間で同様であった（図 2.7.1.3-2）。

3 種類のバッチの比較における統計解析では、各パラメータを対数変換し、バッチを固定効果、被験者を変量効果としたモデルを用いた。標準物質として PSS を用いた発色性合成基質法の結果からは、主な薬物動態パラメータに対するバッチの影響は示唆されなかった（表 2.7.1.3-1）。

表 2.7.1.3-1　　N8-GP の 3 種類のバッチ（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）の単回投与後の薬物動態パラメータの統計解析

	N	Estimate	90% CI	P-value(F-test)
AUC (0-t) (IU*h/dL)				
Least-squares estimate				
Lot [redacted] of 2000 U/vial	11	3002		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	16	2933		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	13	3434		
Treatment ratio				
[redacted] / [redacted]		1.02	[0.79 ; 1.33]	
[redacted] / [redacted]		0.87	[0.66 ; 1.15]	
[redacted] / [redacted]		0.85	[0.66 ; 1.11]	
F-test for homogeneity of lot [redacted], [redacted] and [redacted]				0.5542
AUC (0-Inf) (IU*h/dL)				
Least-squares estimate				
Lot [redacted] of 2000 U/vial	11	3106		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	16	3001		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	13	3616		
Treatment ratio				
[redacted] / [redacted]		1.04	[0.79 ; 1.36]	
[redacted] / [redacted]		0.86	[0.64 ; 1.15]	
[redacted] / [redacted]		0.83	[0.63 ; 1.09]	
F-test for homogeneity of lot [redacted], [redacted] and [redacted]				0.4872
Terminal half life (h)				
Least-squares estimate				
Lot [redacted] of 2000 U/vial	11	18.2		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	16	15.9		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	13	20.3		
Treatment ratio				
[redacted] / [redacted]		1.15	[0.89 ; 1.47]	
[redacted] / [redacted]		0.90	[0.69 ; 1.17]	
[redacted] / [redacted]		0.79	[0.61 ; 1.01]	
F-test for homogeneity of lot [redacted], [redacted] and [redacted]				0.2583
Clearance, unadjusted (mL/h/kg)				
Least-squares estimate				
Lot [redacted] of 2000 U/vial	11	1.6		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	16	1.7		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	13	1.4		
Treatment ratio				
[redacted] / [redacted]		0.97	[0.74 ; 1.27]	
[redacted] / [redacted]		1.16	[0.87 ; 1.55]	
[redacted] / [redacted]		1.20	[0.92 ; 1.57]	
F-test for homogeneity of lot [redacted], [redacted] and [redacted]				0.4772
IR, unadjusted ((IU/dL)/(IU/kg))				
Least-squares estimate				
Lot [redacted] of 2000 U/vial	11	2.35		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	16	2.52		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	13	2.55		
Treatment ratio				
[redacted] / [redacted]		0.93	[0.79 ; 1.09]	
[redacted] / [redacted]		0.92	[0.78 ; 1.09]	
[redacted] / [redacted]		0.99	[0.85 ; 1.16]	
F-test for homogeneity of lot [redacted], [redacted] and [redacted]				0.6646

Results obtained with the chromogenic assay with a PSS calibrator.
N: Number of patients, CI: Confidence interval, IR: Incremental recovery,
Least-square means and ratio are estimated on log transformed data in a model with lots as fixed effect and subject as a random effect. Variation due to subjects is pooled with the residual error variation. P-value (F-test): A P-value < 0.05 indicates evidence of differences of the effect of the lots.

標準物質として PSS を用いた凝固一段法による薬物動態パラメータについても、統計解析を実施した（付録 1、表 2.7.1.6.1-4）。

標準物質として PSS を用いた発色性合成基質法による薬物動態パラメータは、付録 1、表 2.7.1.6.1-1 を参照のこと。標準物質として PSS を用いた凝固一段法による薬物動態パラメータ及び個々の被験者における FVIII 活性プロファイルは、それぞれ付録 1、表 2.7.1.6.1-2 及び付録 1、図 2.7.1.6.1-6 を参照のこと。

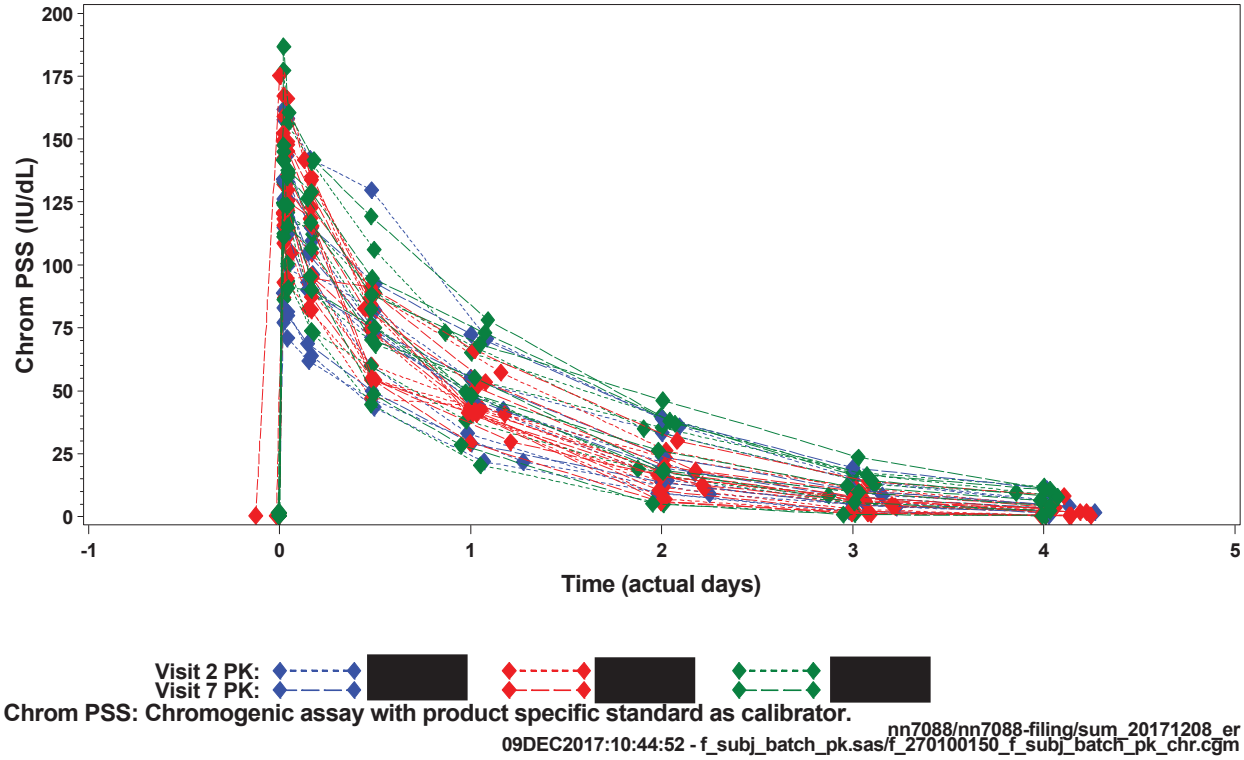


図 2.7.1.3-2　個々の被験者における N8-GP 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）– バッチ別（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）（3859 試験）– 最大の解析対象集団

結論として、N8-GP の 3 種類のバッチの薬物動態は同様であった。単回投与後の FVIII 活性の評価から、バッチ間変動は小さいことが示唆された。

2.7.1.3.3　異なる力価のバイアルの比較

2.7.1.3.3.1　序文

EMA ガイドライン [11] では、複数の力価のバイアルの販売を予定している場合、最低及び最高力価のバイアルの薬物動態特性の比較が求められている。N8-GP は、5 種類の力価のバイアルを販売する予定

である（最低力価：500 IU/バイアル、最高力価：3000 IU/バイアル）。500 IU/バイアルは小児患者、3000 IU/バイアルは成人患者への使用を想定している。また、小児患者は成人患者と比べて回収率がわずかに低く、クリアランスは大きいことが知られている。そのため、段階的アプローチにより、最低及び最高力価のバイアルの薬物動態特性を比較した。第 1 段階として、3885 試験（小児試験）において、最も低い年齢グループ（0～5 歳）での 500 及び 2000 IU/バイアルの薬物動態パラメータを比較した（2.7.1.3.3.2）。第 2 段階として、3859 試験（青年及び成人患者を対象とした試験）において、2000 及び 3000 IU/バイアルの薬物動態パラメータ（投与前及び投与後 30 分の FVIII 活性、ならびに回収率）を比較した（2.7.1.3.3.3）。

2.7.1.3.3.2　500 及び 2000 IU/バイアルの比較

3885 試験では、0～5 歳の小児患者 13 例（500 IU/バイアル：6 例、2000 IU/バイアル：7 例）において、評価可能な N8-GP 投与後の薬物動態プロファイルが得られた。2000 IU/バイアル投与後に薬物動態セッションを受けたその他の 2 例は、本評価から除外された（被験者番号[redacted]はスクリーニング不適格例であり、被験者番号[redacted]は他の来院時と比べて来院 2 で異なる薬物動態が認められた）〔3885 試験（Module 5.3.5.2, Section 10.1 及び Section 11.3.1）〕。

以下の点を考慮すると、個々の被験者における薬物動態プロファイルについて、全体的にこれら 2 種類のバイアル間で系統的な違いはみられなかった（図 2.7.1.3-3）。バイアルの種類に関係なく、被験者は 50 IU/kg の投与を受ける計画とした。しかしながら、実際の用量は 500 IU/バイアル（46～54 IU/kg）と比べて 2000 IU/バイアル（56～63 IU/kg）で高い傾向がみられた（Module 2.7.2、付録 2、表 2.7.2.5.2-72）。2000 IU/バイアルは本年齢グループ内のより年長の患者で使用されており、このことから 500 IU/バイアルと比べて 2000 IU/バイアルでクリアランスの平均がわずかに低かったことが説明される（付録 1、表 2.7.1.6.1-9 及び Module 2.7.2、付録 2、表 2.7.2.5.2-72）。

標準物質として PSS を用いた凝固一段法による結果は、付録 1、図 2.7.1.6.1-8 及び表 2.7.1.6.1-10 を参照のこと。

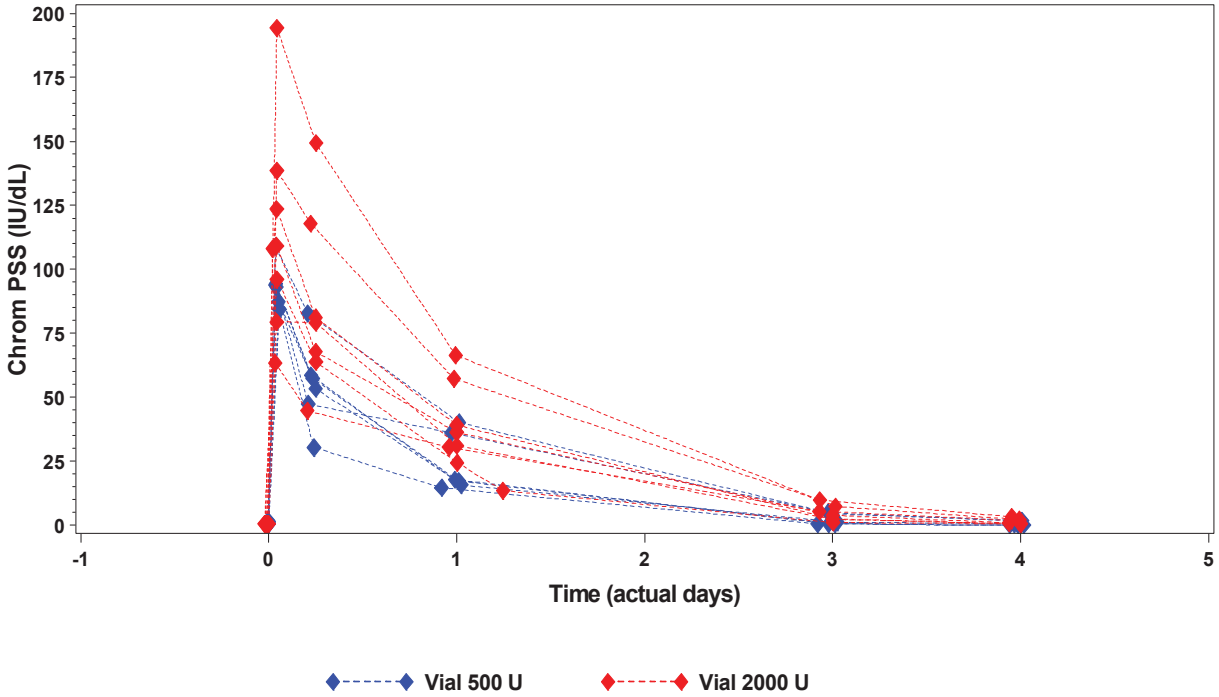


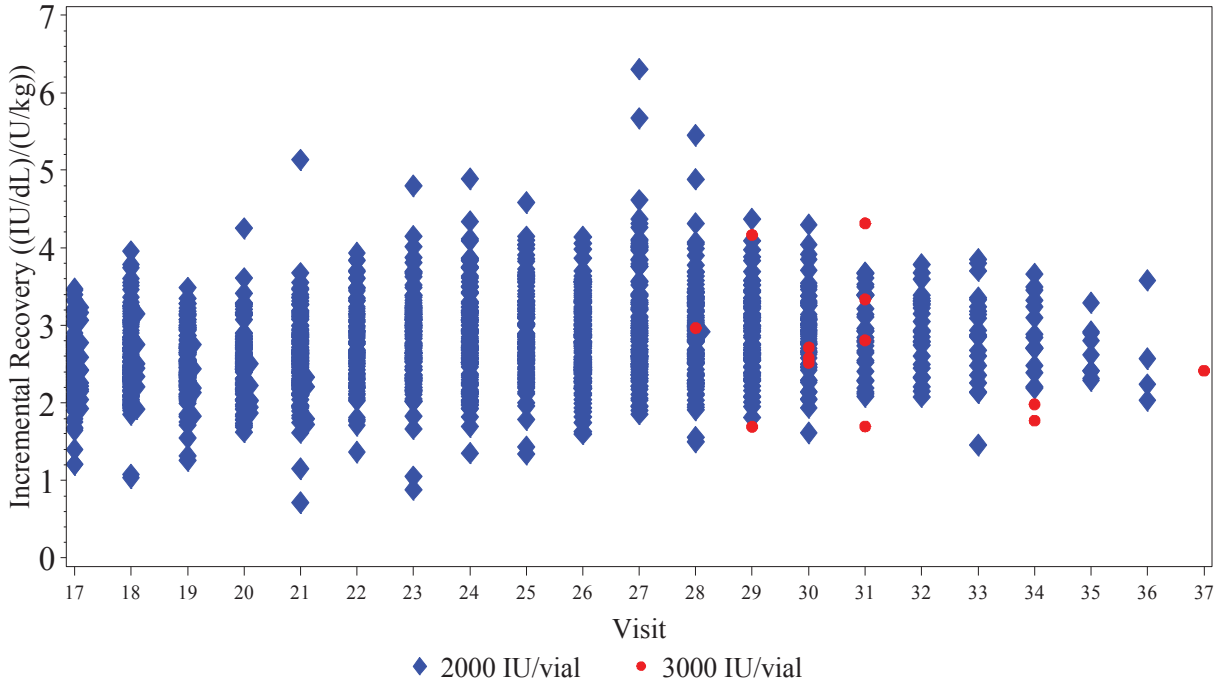
図 2.7.1.3-3　　個々の被験者における N8-GP 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）– バイアル別（500 及び 2000 IU/バイアル）（3885 試験）– 最大の解析対象集団

2.7.1.3.3.3　2000 及び 3000 IU/バイアルの比較

本臨床概要の cut-off 時点で、3859 試験の延長期間に参加している 13 例が 2000 IU/バイアルから 3000 IU/バイアル（予防治療に用いることができる最高力価のバイアル）へ切り替えた。これら 2 種類のバイアルの投与前及び投与後 30 分の FVIII 活性を測定したが、3000 IU/バイアルでは完全な薬物動態プロファイルが得られなかった。

2000 及び 3000 IU/バイアル投与後の回収率は同じ範囲内にあり、明らかな違いはみられなかった（図 2.7.1.3-4）。

標準物質として PSS を用いた凝固一段法による結果は、付録 1、図 2.7.1.6.1-14 を参照のこと。



13 patients in the extension phase of trial 3859 switched from 2000 IU/vial to 3000 IU/vial.
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.

nn7088/nn7088-filing/sum_20171208_er
09DEC2017:10:44:54 - f_ir sas/f_270100230_f_ir_chr cgm

図 2.7.1.3-4　　N8-GP（2000 IU/バイアル）及び N8-GP（3000 IU/バイアル）の FVIII 活性の回収率（3859 試験）

2.7.1.4 投与後モニタリング

血友病 A 患者における FVIII 補充療法に対する止血反応は、投与後の血漿検体を用いて FVIII 活性測定法により直ちにモニタリングされる。最も一般的な測定法は aPTT に基づく凝固一段法であるが、発色性合成基質法の使用も増加している。

aPTT を用いた凝固一段法において、修飾型 FVIII は異なる作用を示す可能性が示唆されている[12]。これまでに、様々な aPTT 試薬及び標準物質を用いた凝固一段法における N8-GP の作用を評価するための複数の試験が実施されている。

様々な FVIII 活性測定法及び検査施設で測定した FVIII 活性の一貫性を判定し、さらにいずれかの試薬又は標準物質が他のものよりも FVIII 活性測定に適しているかを確認するための実地調査を行った。本目的のために、N8-GP 及びアドベイト®を含んだ血友病 A 患者の血漿検体（FVIII 活性が 0.03、0.2、0.6 及び 0.9 IU/ml）を世界中の複数の検査施設に送付し、各施設の通常の FVIII 活性測定法を用いてこれらの検体を測定するよう依頼した。これらの検査施設には、3 日毎に検体を分析し、その結果を報告するよう求めた。

本調査には、計 25 ヵ国、67 施設が参加した。FVIII 測定法について、60 施設は凝固一段法、36 施設は発色性合成基質法を用いた（29 施設はその両方を用いた）。本調査では、9 種類の aPTT 試薬が凝固一段法で使用され、6 種類の発色性合成基質法キットが用いられた。

凝固一段法で使用された 9 種類の aPTT 試薬のうちの 6 種類について、N8-GP の回収率は許容範囲内であった（回収率の平均：92.5%）。残り 3 種類のシリカ系 aPTT 試薬（APTT-SP、TriniCLOT 及び PTT-Automate）を用いたときの回収率は目標値を下回った（回収率：40～60%）。アドベイト®の回収率は、すべての aPTT 試薬で許容範囲内であった（回収率の平均：123.2%）。

発色性合成基質法では、N8-GP 及びアドベイト®の回収率はともに許容範囲内の上限であり、いずれの FVIII 活性でも一貫していた。回収率の平均は、N8-GP で 129.3%、アドベイト®で 127.4%であった。

凝固一段法及び発色性合成基質法の両方について、施設間及び施設内の精度を含め、FVIII 活性の測定のばらつきは N8-GP、アドベイト®及び対照の間で同様であり、他の公表されている実地調査での結果と類似していた。

本調査の詳細は、Module 5.3.1.4 を参照のこと。

本調査の結果から、血漿中の N8-GP は、専用の標準物質を使用せずに従来の凝固一段法及び発色性合成基質法で測定可能であることが示された。凝固一段法では、一部のシリカ系試薬は FVIII 活性を過小評価する原因となるため、使用を避けるべきである。

2.7.1.5 参考文献

[1] Stennicke HR, Kjalke M, Karpf DM, Balling KW, Johansen PB, Elm T, et al. A novel B-domain O-glycoPEGylated FVIII (N8-GP) demonstrates full efficacy and prolonged effect in hemophilic mice models. Blood. 2013;121(11):2108-16.

[2] Agerso H, Stennicke HR, Pelzer H, Olsen EN, Merricks EP, Defriess NA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of turoctocog alfa and N8-GP in haemophilia A dogs. Haemophilia. 2012;18(6):941-7.

[3] Gu JM, Ramsey P, Evans V, Tang L, Apeler H, Leong L, et al. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. Haemophilia. 2014;20(4):593-600.

[4] Stefan Tiefenbacher, Mary M. Robinson, Erika L. Ross, Patrick T. Williams, Caroline E. Cogswell, Tyrelle L. Wham, Geoff K. Chow, Dorothy M. Adcock: Comparison of FVIII activity of select novel recombinant FVIII replacement products in commonly used FDA approved one-stage clot assay systems. Poster P0161-TUE presented at ISTH 2015.

[5] Hillarp A, Bowyer A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring FVIII activity of glycopegylated recombinant factor VIII, N8-GP, with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. Haemophilia. 2017;23(3):458-65.

[6] Barrowcliffe TW, Hubbard AR, Kitchen S. Standards and monitoring treatment. Haemophilia. 2012;18 Suppl 4:61-5.

[7] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMEA/CHMP/19221/2209. 21 Jul 201123

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

[9] Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2008;48(5):1267-81.

[10] European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 - Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins. 2006.

[11] EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 2016.

[12] Gu JM, Ramsey P, Evans V, Tang L, Apeler H, Leong L, et al. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. Haemophilia. 2014;20(4):593-600.

ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.1.6 付録 1

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

Page

1. N8-GP の 3 バッチ（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）の薬物動態パラメータ－PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3859 試験）.....3
2. N8-GP の 3 バッチ（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）の薬物動態パラメータ－PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3859 試験）.....6
3. N8-GP の 3 バッチ（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）の薬物動態の解析結果－PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3859 試験）.....9
4. N8-GP の 3 バッチ（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）の薬物動態の解析結果－PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3859 試験）.....11
5. 個々の被験者における単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－来院 2 及び 7－バッチ別－PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3859 試験）.....13
6. 個々の被験者における単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－来院 2 及び 7－バッチ別－PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3859 試験）.....14
7. 個々の被験者における単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－0～5 歳－バイアル別－PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3885 試験）.....15
8. 個々の被験者における単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－0～5 歳－バイアル別－PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3885 試験）.....16
9. 単回投与後の薬物動態パラメータ－0～5 歳－バイアル別－PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3885 試験）.....17
10. 単回投与後の薬物動態パラメータ－0～5 歳－バイアル別－PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3885 試験）.....20
11. NHP を用いた発色性合成基質法及び PSS を用いた発色性合成基質法の Bland-Altman プロット（4033 試験）.....23
12. N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール）－NHP を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（4033 試験）.....24
13. N8-GP の回収率－バイアル別－PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3859 試験）.....25
14. N8-GP の回収率－バイアル別－PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3859 試験）.....26
15. N8-GP の回収率－製造工程別（[redacted]実生産工程及び[redacted]実生産工程）－PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3859 試験）.....27
16. N8-GP の回収率－製造工程別（[redacted]実生産工程及び[redacted]実生産工程）－PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3859 試験）.....28
17. N8-GP の回収率－製造工程別（[redacted]実生産工程及び[redacted]実生産工程）－PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3885 試験）.....29
18. N8-GP の回収率－製造工程別（[redacted]実生産工程及び[redacted]実生産工程）－PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3885 試験）.....30

004401911 10

1. N8-GP の 3 バッチ（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の薬物動態パラメータ – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3859 試験）

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Total
Number of patients	7	9	7	23
AUC (0-t) (IU*h/dL)				
Visit 2 PK				
N	7	7	6	20
Mean (SD)	3017 (1239)	2923 (565)	3384 (1195)	3094 (1000)
Median	3070	2814	3494	2940
Min ; Max	1666 ; 5187	2336 ; 4107	1634 ; 4905	1634 ; 5187
CV%	42	18	42	34
Geometric mean	2812	2882	3183	2944
Visit 7 PK				
N	4	9	7	20
Mean (SD)	3342 (1106)	3081 (658)	3863 (1231)	3407 (991)
Median	3283	3034	3351	3306
Min ; Max	2055 ; 4747	2207 ; 4224	1910 ; 5329	1910 ; 5329
CV%	35	22	37	30
Geometric mean	3201	3020	3673	3272
AUC (0-Inf) (IU*h/dL)				
Visit 2 PK				
N	7	7	6	20
Mean (SD)	3120 (1300)	2998 (595)	3608 (1350)	3224 (1093)
Median	3129	2855	3794	3046
Min ; Max	1714 ; 5358	2358 ; 4236	1652 ; 5200	1652 ; 5358
CV%	43	18	45	35
Geometric mean	2900	2954	3364	3052
Visit 7 PK				
N	4	9	7	20
Mean (SD)	3520 (1271)	3161 (727)	4076 (1370)	3553 (1115)
Median	3404	3074	3574	3395
Min ; Max	2096 ; 5178	2232 ; 4511	1923 ; 5569	1923 ; 5569
CV%	38	23	40	32
Geometric mean	3347	3089	3851	3391
Terminal half life (h)				
Visit 2 PK				
N	7	7	6	20
Mean (SD)	18.2 (3.9)	17.1 (4.5)	21.3 (7.3)	18.7 (5.3)
Median	18.9	17.1	22.2	19.0
Min ; Max	12.4 ; 23.6	11.2 ; 24.6	11.3 ; 32.3	11.2 ; 32.3

Pharmacokinetic parameters of three N8-GP batches (Batch [redacted], [redacted] and [redacted]) - Trial 3859 - chrom PSS - full analysis set

Continued...

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Total
CV%	22.6	27.1	37.9	28.8
Geometric mean	17.8	16.6	20.2	18.0
Visit 7 PK				
N	4	9	7	20
Mean (SD)	21.1 (4.1)	16.4 (4.5)	20.9 (6.1)	18.9 (5.3)
Median	20.1	18.0	21.4	18.6
Min ; Max	17.4 ; 26.9	10.6 ; 24.3	10.1 ; 28.5	10.1 ; 28.5
CV%	19.0	28.7	35.9	31.3
Geometric mean	20.9	15.8	19.9	18.1
Clearance, unadjusted (mL/h/kg)				
Visit 2 PK				
N	7	7	6	20
Mean (SD)	1.9 (0.7)	1.7 (0.3)	1.7 (0.8)	1.8 (0.6)
Median	1.6	1.8	1.4	1.6
Min ; Max	1.0 ; 3.0	1.2 ; 2.1	1.1 ; 3.1	1.0 ; 3.1
CV%	42.2	18.3	42.3	33.9
Geometric mean	1.8	1.7	1.5	1.7
Visit 7 PK				
N	4	9	7	20
Mean (SD)	1.6 (0.6)	1.7 (0.4)	1.4 (0.6)	1.6 (0.5)
Median	1.5	1.6	1.4	1.5
Min ; Max	1.0 ; 2.4	1.2 ; 2.3	0.9 ; 2.6	0.9 ; 2.6
CV%	39.2	23.0	38.3	32.3
Geometric mean	1.5	1.7	1.3	1.5

Pharmacokinetic parameters of three N8-GP batches (Batch [redacted], [redacted] and [redacted]) - Trial 3859 - chrom PSS - full analysis set

Continued...

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Total
IR, unadjusted ((IU/dL)/(IU/kg))				
Visit 2 PK				
N	7	7	6	20
Mean (SD)	2.38 (0.61)	2.42 (0.51)	2.36 (0.49)	2.39 (0.51)
Median	2.32	2.64	2.31	2.37
Min ; Max	1.53 ; 3.14	1.71 ; 3.12	1.69 ; 3.14	1.53 ; 3.14
CV%	27.46	22.45	21.30	22.71
Geometric mean	2.31	2.37	2.32	2.33
Visit 7 PK				
N	4	9	7	20
Mean (SD)	2.39 (0.54)	2.68 (0.44)	2.81 (0.45)	2.66 (0.47)
Median	2.56	2.80	2.82	2.79
Min ; Max	1.61 ; 2.82	2.06 ; 3.50	2.17 ; 3.64	1.61 ; 3.64
CV%	25.85	16.61	15.85	18.50
Geometric mean	2.33	2.64	2.78	2.62

Number of patients: number of unique patients with usable PK profiles
N: Number of patients.
CV: Coefficient of variation
AUC: Area under the curve
IR: Incremental recovery
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.

004401911 1 0

2. N8-GP の 3 バッチ（[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）の薬物動態パラメータ – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3859 試験）

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Total
Number of patients	7	9	7	23
AUC (0-t) (IU*h/dL)				
Visit 2 PK				
N	7	6	6	19
Mean (SD)	3258 (1269)	2825 (561)	3509 (1506)	3201 (1155)
Median	3152	2716	3439	2992
Min ; Max	1598 ; 5098	2293 ; 3750	1476 ; 5459	1476 ; 5459
CV%	43	19	52	38
Geometric mean	3038	2781	3208	3005
Visit 7 PK				
N	4	9	7	20
Mean (SD)	3433 (1109)	3236 (1002)	3981 (1265)	3536 (1114)
Median	3408	3074	4052	3338
Min ; Max	2101 ; 4817	2277 ; 5211	1806 ; 5634	1806 ; 5634
CV%	35	29	39	33
Geometric mean	3293	3115	3773	3368
AUC (0-Inf) (IU*h/dL)				
Visit 2 PK				
N	7	6	6	19
Mean (SD)	3422 (1375)	2921 (583)	3758 (1702)	3370 (1284)
Median	3309	2844	3618	3055
Min ; Max	1691 ; 5451	2332 ; 3880	1548 ; 5898	1548 ; 5898
CV%	44	19	54	40
Geometric mean	3181	2875	3403	3147
Visit 7 PK				
N	4	9	7	20
Mean (SD)	3650 (1293)	3343 (1033)	4297 (1453)	3738 (1253)
Median	3550	3130	4430	3448
Min ; Max	2173 ; 5326	2408 ; 5320	1928 ; 6330	1928 ; 6330
CV%	38	29	41	35
Geometric mean	3475	3219	4050	3542
Terminal half life (h)				
Visit 2 PK				
N	7	6	6	19
Mean (SD)	20.5 (4.1)	17.6 (4.1)	21.3 (7.1)	19.9 (5.2)
Median	20.2	18.6	21.4	19.5
Min ; Max	14.3 ; 25.8	12.7 ; 22.9	11.1 ; 30.9	11.1 ; 30.9

Pharmacokinetic parameters of three N8-GP batches (Batch [redacted], [redacted] and [redacted]) - Trial 3859 - clot PSS - full analysis set

Continued...

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Total
CV%	21.0	24.4	38.1	27.7
Geometric mean	20.2	17.2	20.2	19.2
Visit 7 PK				
N	4	9	7	20
Mean (SD)	22.8 (4.4)	16.8 (3.8)	23.3 (6.7)	20.3 (5.8)
Median	21.4	17.3	24.6	19.3
Min ; Max	19.2 ; 28.9	11.9 ; 23.4	12.1 ; 31.5	11.9 ; 31.5
CV%	18.7	23.4	33.8	30.1
Geometric mean	22.5	16.4	22.3	19.5
Clearance, unadjusted (mL/h/kg)				
Visit 2 PK				
N	7	6	6	19
Mean (SD)	1.7 (0.7)	1.8 (0.3)	1.7 (0.9)	1.7 (0.7)
Median	1.6	1.8	1.4	1.7
Min ; Max	0.9 ; 3.0	1.3 ; 2.1	1.0 ; 3.3	0.9 ; 3.3
CV%	43.6	19.6	51.1	38.2
Geometric mean	1.6	1.8	1.5	1.6
Visit 7 PK				
N	4	9	7	20
Mean (SD)	1.5 (0.6)	1.6 (0.4)	1.3 (0.6)	1.5 (0.5)
Median	1.4	1.6	1.1	1.5
Min ; Max	0.9 ; 2.4	1.0 ; 2.1	0.8 ; 2.6	0.8 ; 2.6
CV%	38.8	29.0	39.6	34.8
Geometric mean	1.5	1.6	1.2	1.4

Pharmacokinetic parameters of three N8-GP batches (Batch [redacted], [redacted] and [redacted]) - Trial 3859 - clot PSS - full analysis set

Continued...

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Total
IR, unadjusted ((IU/dL)/(IU/kg))				
Visit 2 PK				
N	7	6	6	19
Mean (SD)	2.14 (0.52)	2.15 (0.56)	2.12 (0.49)	2.14 (0.50)
Median	2.12	2.05	1.98	1.99
Min ; Max	1.50 ; 2.90	1.58 ; 2.94	1.57 ; 2.89	1.50 ; 2.94
CV%	25.13	26.24	22.83	23.34
Geometric mean	2.09	2.10	2.07	2.09
Visit 7 PK				
N	4	9	7	20
Mean (SD)	2.12 (0.47)	2.56 (0.40)	2.48 (0.39)	2.44 (0.42)
Median	2.25	2.64	2.47	2.49
Min ; Max	1.47 ; 2.51	1.91 ; 3.24	1.86 ; 3.03	1.47 ; 3.24
CV%	24.80	16.19	16.35	18.74
Geometric mean	2.08	2.53	2.45	2.40

Number of patients: number of unique patients with usable PK profiles
N: Number of patients.
CV: Coefficient of variation
AUC: Area under the curve
IR: Incremental recovery
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

004401911 1 0

3. N8-GP の 3 バッチ（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）の薬物動態の解析結果 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3859 試験）

	N	Estimate	90% CI	P-value (F-test)
AUC (0-t) (IU*h/dL)				
Least-squares estimate				
Lot [redacted] of 2000 U/vial	11	3002		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	16	2933		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	13	3434		
Treatment ratio				
[redacted] / [redacted]		1.02	[0.79 ; 1.33]	
[redacted] / [redacted]		0.87	[0.66 ; 1.15]	
[redacted] / [redacted]		0.85	[0.66 ; 1.11]	
F-test for homogeneity of lot [redacted], [redacted] and [redacted]				0.5542
AUC (0-Inf) (IU*h/dL)				
Least-squares estimate				
Lot [redacted] of 2000 U/vial	11	3106		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	16	3001		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	13	3616		
Treatment ratio				
[redacted] / [redacted]		1.04	[0.79 ; 1.36]	
[redacted] / [redacted]		0.86	[0.64 ; 1.15]	
[redacted] / [redacted]		0.83	[0.63 ; 1.09]	
F-test for homogeneity of lot [redacted], [redacted] and [redacted]				0.4872
Terminal half life (h)				
Least-squares estimate				
Lot [redacted] of 2000 U/vial	11	18.2		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	16	15.9		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	13	20.3		
Treatment ratio				
[redacted] / [redacted]		1.15	[0.89 ; 1.47]	
[redacted] / [redacted]		0.90	[0.69 ; 1.17]	
[redacted] / [redacted]		0.79	[0.61 ; 1.01]	
F-test for homogeneity of lot [redacted], [redacted] and [redacted]				0.2583
Clearance, unadjusted (mL/h/kg)				
Least-squares estimate				
Lot [redacted] of 2000 U/vial	11	1.6		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	16	1.7		

Statistical analysis - pharmacokinetic comparison of three N8-GP batches (Batch [redacted], [redacted] and [redacted]) - Trial 3859 - chrom PSS - full analysis set

Continued...

	N	Estimate	90% CI	P-value (F-test)
Lot [redacted] of 2000 U/vial	13	1.4		
Treatment ratio				
[redacted] / [redacted]		0.97	[0.74 ; 1.27]	
[redacted] / [redacted]		1.16	[0.87 ; 1.55]	
[redacted] / [redacted]		1.20	[0.92 ; 1.57]	
F-test for homogeneity of lot [redacted], [redacted] and [redacted]				0.4772
IR, unadjusted ((IU/dL)/(IU/kg))				
Least-squares estimate				
Lot [redacted] of 2000 U/vial	11	2.35		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	16	2.52		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	13	2.55		
Treatment ratio				
[redacted] / [redacted]		0.93	[0.79 ; 1.09]	
[redacted] / [redacted]		0.92	[0.78 ; 1.09]	
[redacted] / [redacted]		0.99	[0.85 ; 1.16]	
F-test for homogeneity of lot [redacted], [redacted] and [redacted]				0.6646

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

4. N8-GP の 3 バッチ（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の薬物動態の解析結果 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3859 試験）

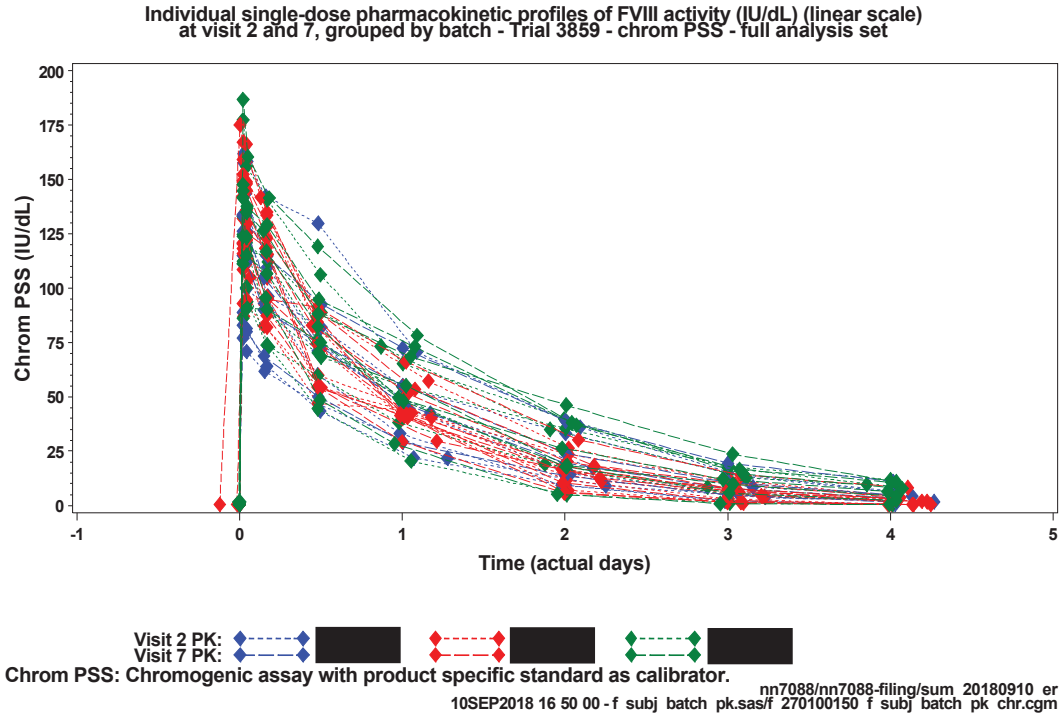
	N	Estimate	90% CI	P-value (F-test)
AUC (0-t) (IU*h/dL)				
Least-squares estimate				
Lot [redacted] of 2000 U/vial	11	3180		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	15	2962		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	13	3527		
Treatment ratio				
[redacted] / [redacted]		1.07	[0.80 ; 1.44]	
[redacted] / [redacted]		0.90	[0.66 ; 1.22]	
[redacted] / [redacted]		0.84	[0.63 ; 1.12]	
F-test for homogeneity of lot [redacted], [redacted] and [redacted]				0.5849
AUC (0-Inf) (IU*h/dL)				
Least-squares estimate				
Lot [redacted] of 2000 U/vial	11	3336		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	15	3062		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	13	3771		
Treatment ratio				
[redacted] / [redacted]		1.09	[0.81 ; 1.47]	
[redacted] / [redacted]		0.88	[0.64 ; 1.21]	
[redacted] / [redacted]		0.81	[0.60 ; 1.09]	
F-test for homogeneity of lot [redacted], [redacted] and [redacted]				0.4944
Terminal half life (h)				
Least-squares estimate				
Lot [redacted] of 2000 U/vial	11	20.5		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	15	16.6		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	13	21.7		
Treatment ratio				
[redacted] / [redacted]		1.24	[0.98 ; 1.56]	
[redacted] / [redacted]		0.95	[0.74 ; 1.21]	
[redacted] / [redacted]		0.76	[0.61 ; 0.96]	
F-test for homogeneity of lot [redacted], [redacted] and [redacted]				0.1214
Clearance, unadjusted (mL/h/kg)				
Least-squares estimate				
Lot [redacted] of 2000 U/vial	11	1.5		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	15	1.7		

Statistical analysis - pharmacokinetic comparison of three N8-GP batches (Batch [redacted], [redacted] and [redacted]) - Trial 3859 - clot PSS - full analysis set

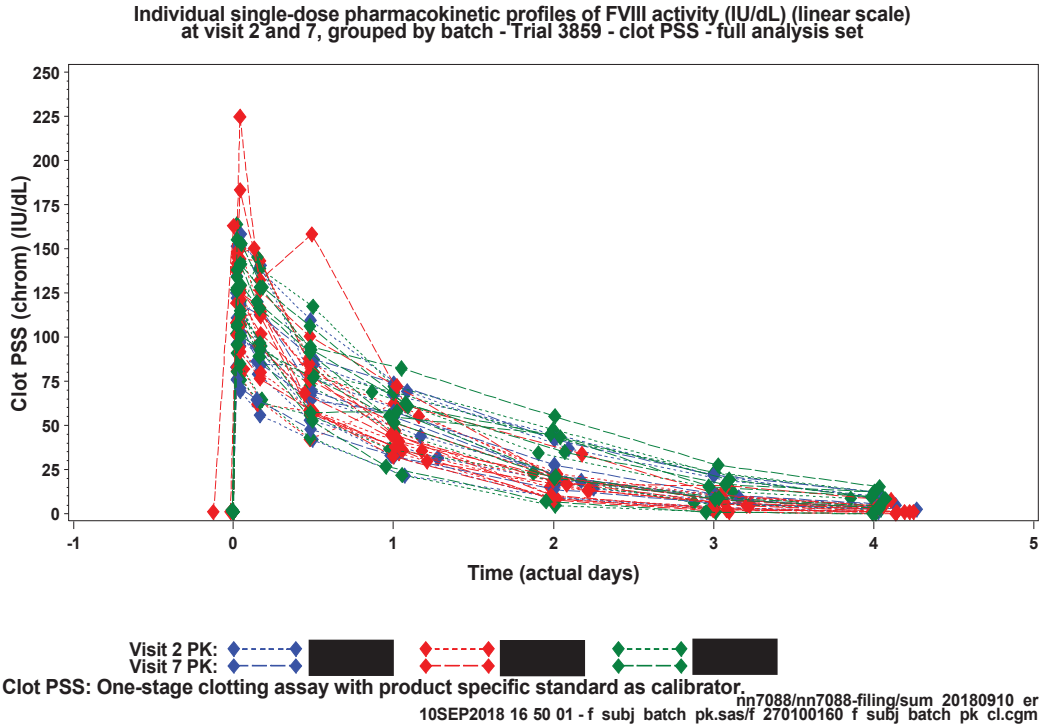
Continued...

	N	Estimate	90% CI	P-value (F-test)
Lot [redacted] of 2000 U/vial	13	1.4		
Treatment ratio				
[redacted] / [redacted]		0.92	[0.68 ; 1.24]	
[redacted] / [redacted]		1.13	[0.83 ; 1.54]	
[redacted] / [redacted]		1.23	[0.92 ; 1.64]	
F-test for homogeneity of lot [redacted], [redacted] and [redacted]				0.4939
IR, unadjusted ((IU/dL)/(IU/kg))				
Least-squares estimate				
Lot [redacted] of 2000 U/vial	11	2.11		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	15	2.35		
Lot [redacted] of 2000 U/vial	13	2.26		
Treatment ratio				
[redacted] / [redacted]		0.90	[0.76 ; 1.06]	
[redacted] / [redacted]		0.93	[0.79 ; 1.11]	
[redacted] / [redacted]		1.04	[0.89 ; 1.22]	
F-test for homogeneity of lot [redacted], [redacted] and [redacted]				0.5526

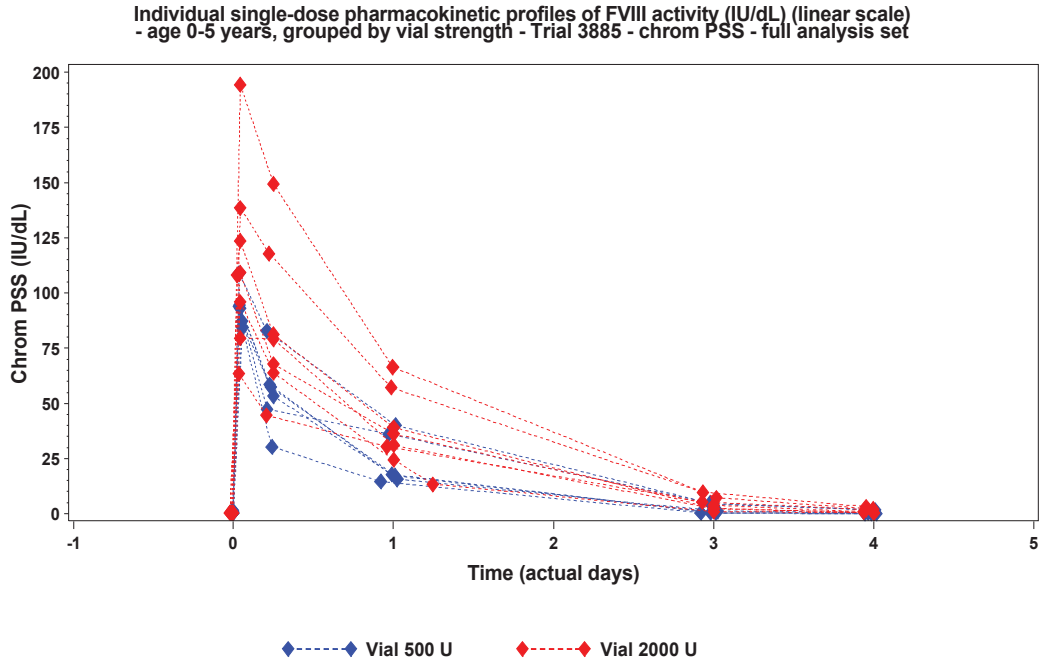
N: Number of patients.
CI: Confidence interval
IR: Incremental recovery
Least-square means and ratio are estimated on log transformed data in a model with lots as fixed effect and subject as a random effect.
Variation due to subjects is pooled with the residual error variation.
P-value (F-test): A P-value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



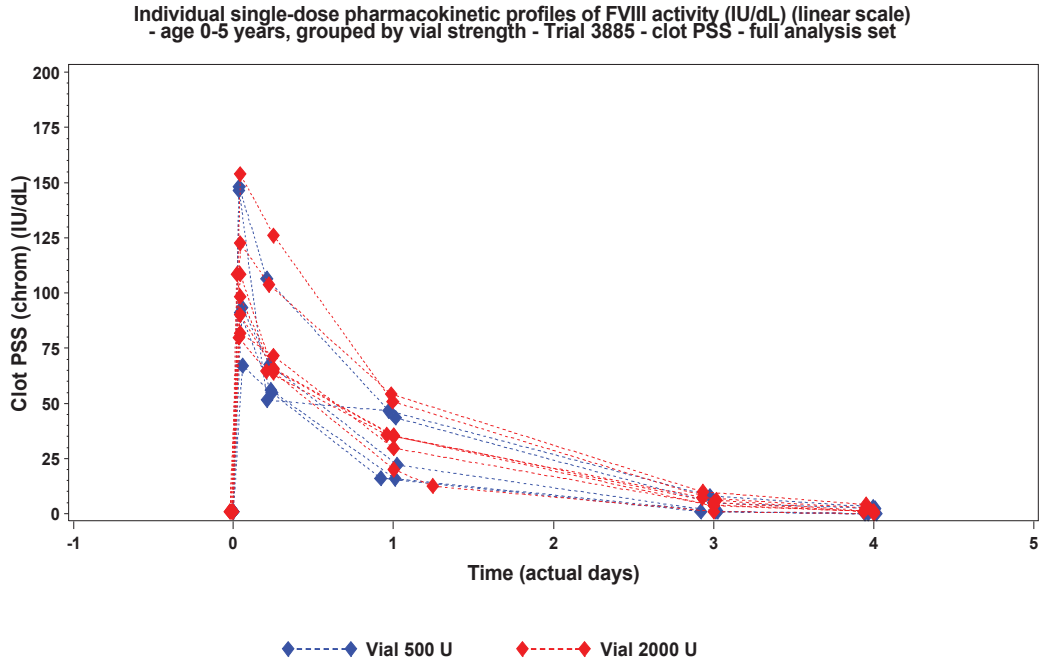
5. 個々の被験者における単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール） – 来院 2 及び 7 – バッチ別 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3859 試験）



6. 個々の被験者における単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール） – 来院 2 及び 7 – バッチ別 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3859 試験）



7. 個々の被験者における単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）– 0～5 歳 – バイアル別 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3885 試験）



8. 個々の被験者における単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）– 0～5 歳 – バイアル別 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

004401911 10

9. 単回投与後の薬物動態パラメータ – 0～5 歳 – バイアル別 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

	500 U vials	2000 U vials	Total
Number of patients	6	7	13
FVIII activity at 60 min (IU/dL)			
N	6	7	13
Mean (SD)	93.6 (8.5)	115.0 (43.3)	105.1 (33.0)
Median	93.5	109.2	94.5
Min ; Max	84.2 ; 108.9	63.5 ; 194.3	63.5 ; 194.3
CV%	8.9	38.1	28.3
Geometric mean	93.3	108.4	101.2
FVIII activity at 96 hour (IU/dL)			
N	6	7	13
Mean (SD)	0.7 (0.8)	1.3 (1.1)	1.0 (1.0)
Median	0.2	0.8	0.5
Min ; Max	0.2 ; 1.8	0.2 ; 3.1	0.2 ; 3.1
CV%	171.5	125.5	155.1
Geometric mean	0.4	0.9	0.6
AUC (0-t) (IU*h/dL)			
N	6	7	13
Mean (SD)	1590 (778)	2856 (1171)	2272 (1170)
Median	1337	2506	2205
Min ; Max	751 ; 2813	1711 ; 4886	751 ; 4886
CV%	52	40	56
Geometric mean	1441	2675	2010
AUC extrap (%)			
N	6	7	13
Mean (SD)	11.214 (10.738)	1.520 (0.682)	5.994 (8.578)
Median	10.292	1.629	1.808
Min ; Max	1.343 ; 23.974	0.736 ; 2.588	0.736 ; 23.974
CV%	261.42	50.282	186.65
Geometric mean	5.635	1.385	2.647

004401911 1 0

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters - age 0-5 years, grouped by vial strength - Trial 3885 - chrom PSS - full analysis set

Continued...

	500 U vials	2000 U vials	Total
AUC (0-Inf) (IU*h/dL)			
N	6	7	13
Mean (SD)	1736 (685)	2899 (1183)	2362 (1122)
Median	1479	2525	2246
Min ; Max	988 ; 2855	1726 ; 4932	988 ; 4932
CV%	39	40	47
Geometric mean	1633	2716	2147
Time of last nonzero FVIII activity (h)			
N	6	7	13
Mean (SD)	55.8 (36.5)	85.2 (12.3)	71.6 (29.4)
Median	48.4	94.5	72.6
Min ; Max	22.1 ; 96.2	72.0 ; 95.9	22.1 ; 96.2
CV%	84.1	14.9	63.5
Geometric mean	45.2	84.4	63.2
Clearance (mL/h/kg)			
N	6	7	13
Mean (SD)	3.4 (1.3)	2.4 (0.9)	2.8 (1.2)
Median	3.6	2.2	2.7
Min ; Max	1.8 ; 5.4	1.2 ; 3.6	1.2 ; 5.4
CV%	42.8	41.0	44.7
Geometric mean	3.1	2.2	2.6
Terminal rate constant (1/h)			
N	6	7	13
Mean (SD)	0.1 (0.0)	0.0 (0.0)	0.1 (0.0)
Median	0.1	0.0	0.1
Min ; Max	0.0 ; 0.1	0.0 ; 0.1	0.0 ; 0.1
CV%	22.4	18.2	20.4
Geometric mean	0.1	0.0	0.1
Terminal half life (h)			
N	6	7	13
Mean (SD)	13.1 (3.0)	14.6 (2.6)	13.9 (2.8)
Median	11.7	14.3	13.0
Min ; Max	10.6 ; 17.6	11.0 ; 18.3	10.6 ; 18.3
CV%	22.4	18.2	20.4
Geometric mean	12.8	14.4	13.6

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters - age 0-5 years, grouped by vial strength - Trial 3885 - chrom PSS - full analysis set

Continued...

	500 U vials	2000 U vials	Total
Vss (mL/kg)			
N	6	7	13
Mean (SD)	50.4 (13.2)	43.2 (18.0)	46.5 (15.8)
Median	48.0	41.0	45.8
Min ; Max	35.7 ; 75.2	22.5 ; 78.5	22.5 ; 78.5
CV%	24.5	40.9	34.4
Geometric mean	49.1	40.3	44.2
Vz (mL/kg)			
N	6	7	13
Mean (SD)	59.5 (15.0)	48.7 (18.7)	53.7 (17.4)
Median	57.5	46.0	52.1
Min ; Max	42.4 ; 87.3	26.9 ; 85.1	26.9 ; 87.3
CV%	23.9	37.6	33.1
Geometric mean	58.0	45.9	51.2
Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))			
N	6	7	13
Mean (SD)	1.81 (0.21)	1.92 (0.74)	1.87 (0.54)
Median	1.78	1.93	1.83
Min ; Max	1.58 ; 2.08	1.01 ; 3.20	1.01 ; 3.20
CV%	11.48	40.53	29.14
Geometric mean	1.80	1.80	1.80
Mean residence time (h)			
N	6	7	13
Mean (SD)	16.0 (4.0)	18.5 (3.5)	17.4 (3.8)
Median	13.7	18.3	16.5
Min ; Max	13.1 ; 22.3	14.0 ; 24.4	13.1 ; 24.4
CV%	23.6	18.7	21.8
Geometric mean	15.6	18.3	17.0

Only patients/profiles which contribute to the primary PK analysis are included.
Vz: Volume of distribution based on the terminal phase, Vss: Volume of distribution at steady state
CV: Coefficient of variation
AUC: Area under the curve
Terminal half life is estimated using population-based approach.
AUC extrap (%): AUC (t-inf)/AUC (0-inf)*100
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.

004401911 1 0

10. 単回投与後の薬物動態パラメータ – 0～5 歳 – バイアル別 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

	500 U vials	2000 U vials	Total
Number of patients	5	7	12
FVIII activity at 60 min (IU/dL)			
N	5	7	12
Mean (SD)	109.3 (36.2)	105.0 (26.3)	106.8 (29.3)
Median	93.5	98.3	95.9
Min ; Max	67.1 ; 148.1	79.9 ; 153.8	67.1 ; 153.8
CV%	35.0	23.8	27.4
Geometric mean	104.4	102.4	103.2
FVIII activity at 96 hour (IU/dL)			
N	5	7	12
Mean (SD)	1.2 (1.4)	1.8 (1.3)	1.6 (1.3)
Median	0.4	2.0	1.5
Min ; Max	0.1 ; 3.1	0.1 ; 4.0	0.1 ; 4.0
CV%	377.2	150.2	235.4
Geometric mean	0.5	1.3	0.9
AUC (0-t) (IU*h/dL)			
N	5	7	12
Mean (SD)	1922 (1117)	2610 (869)	2323 (995)
Median	1316	2368	2361
Min ; Max	940 ; 3346	1403 ; 3820	940 ; 3820
CV%	63	35	50
Geometric mean	1677	2486	2110
AUC extrap (%)			
N	5	7	12
Mean (SD)	12.900 (9.738)	4.759 (3.158)	8.151 (7.583)
Median	17.823	3.381	3.632
Min ; Max	1.668 ; 22.570	2.923 ; 11.727	1.668 ; 22.570
CV%	180.62	52.119	109.17
Geometric mean	8.364	4.192	5.590

004401911 1 0

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters - age 0-5 years, grouped by vial strength - Trial 3885 - clot PSS - full analysis set

Continued...

	500 U vials	2000 U vials	Total
AUC (0-Inf) (IU*h/dL)			
N	5	7	12
Mean (SD)	2122 (1013)	2725 (863)	2473 (936)
Median	1700	2481	2457
Min ; Max	1165 ; 3403	1589 ; 3954	1165 ; 3954
CV%	51	32	42
Geometric mean	1935	2611	2305
Time of last nonzero FVIII activity (h)			
N	5	7	12
Mean (SD)	52.6 (39.7)	72.6 (21.7)	64.2 (30.6)
Median	24.6	72.0	72.0
Min ; Max	22.1 ; 96.2	29.9 ; 94.9	22.1 ; 96.2
CV%	89.9	40.4	66.6
Geometric mean	41.4	68.8	55.6
Clearance (mL/h/kg)			
N	5	7	12
Mean (SD)	2.9 (1.4)	2.4 (0.8)	2.6 (1.1)
Median	3.2	2.4	2.4
Min ; Max	1.5 ; 4.6	1.5 ; 3.9	1.5 ; 4.6
CV%	56.0	33.3	42.0
Geometric mean	2.7	2.3	2.4
Terminal rate constant (1/h)			
N	5	7	12
Mean (SD)	0.1 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
Median	0.1	0.0	0.0
Min ; Max	0.0 ; 0.1	0.0 ; 0.1	0.0 ; 0.1
CV%	33.6	21.4	27.0
Geometric mean	0.1	0.0	0.0
Terminal half life (h)			
N	5	7	12
Mean (SD)	14.0 (4.8)	16.0 (3.1)	15.1 (3.8)
Median	12.0	15.7	15.5
Min ; Max	9.7 ; 21.2	10.3 ; 19.3	9.7 ; 21.2
CV%	33.6	21.4	27.0
Geometric mean	13.4	15.7	14.7

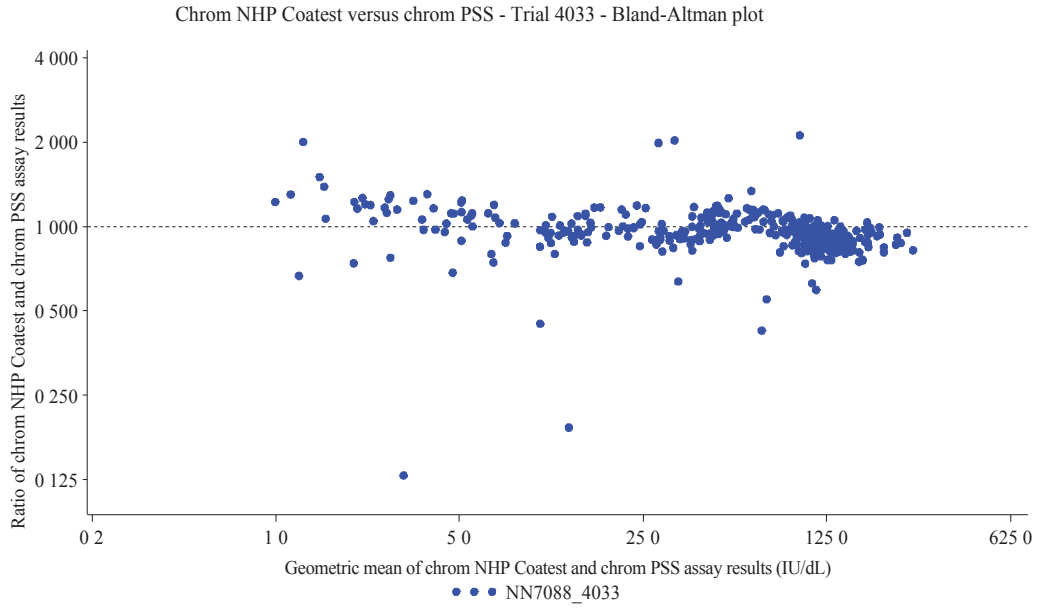
004401911 1 0

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters - age 0-5 years, grouped by vial strength - Trial 3885 - clot PSS - full analysis set

Continued...

	500 U vials	2000 U vials	Total
Vss (mL/kg)			
N	5	7	12
Mean (SD)	44.5 (10.9)	46.1 (10.9)	45.4 (10.4)
Median	48.0	48.6	48.3
Min ; Max	28.7 ; 56.8	28.2 ; 61.8	28.2 ; 61.8
CV%	27.1	26.1	25.3
Geometric mean	43.3	44.9	44.2
Vz (mL/kg)			
N	5	7	12
Mean (SD)	52.3 (11.0)	53.3 (12.3)	52.9 (11.3)
Median	54.9	55.0	54.9
Min ; Max	36.0 ; 63.6	33.0 ; 70.2	33.0 ; 70.2
CV%	23.1	25.5	23.4
Geometric mean	51.3	52.0	51.7
Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))			
N	5	7	12
Mean (SD)	2.13 (0.82)	1.74 (0.44)	1.90 (0.63)
Median	1.72	1.70	1.71
Min ; Max	1.24 ; 3.15	1.26 ; 2.52	1.24 ; 3.15
CV%	40.44	24.84	31.64
Geometric mean	2.01	1.69	1.82
Mean residence time (h)			
N	5	7	12
Mean (SD)	16.9 (5.4)	19.9 (4.0)	18.7 (4.7)
Median	15.2	19.3	19.0
Min ; Max	12.4 ; 25.3	12.6 ; 24.5	12.4 ; 25.3
CV%	30.7	22.7	26.7
Geometric mean	16.3	19.5	18.1

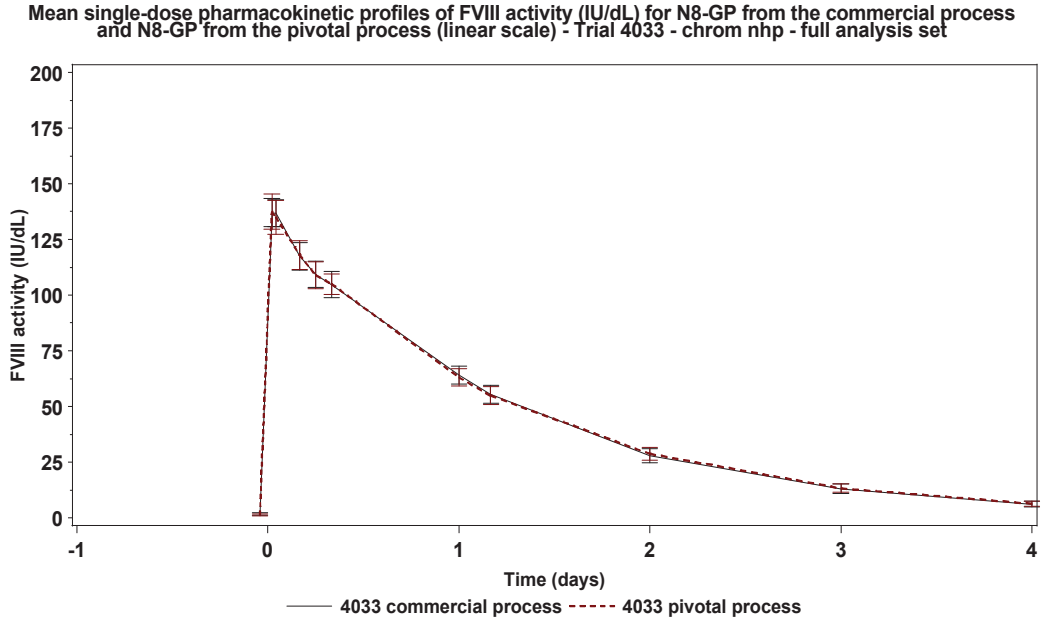
Only patients/profiles which contribute to the primary PK analysis are included.
Vz: Volume of distribution based on the terminal phase, Vss: Volume of distribution at steady state
CV: Coefficient of variation
AUC: Area under the curve
Terminal half life is estimated using population-based approach.
AUC extrap (%): AUC (t-inf)/AUC (0-inf)*100
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.



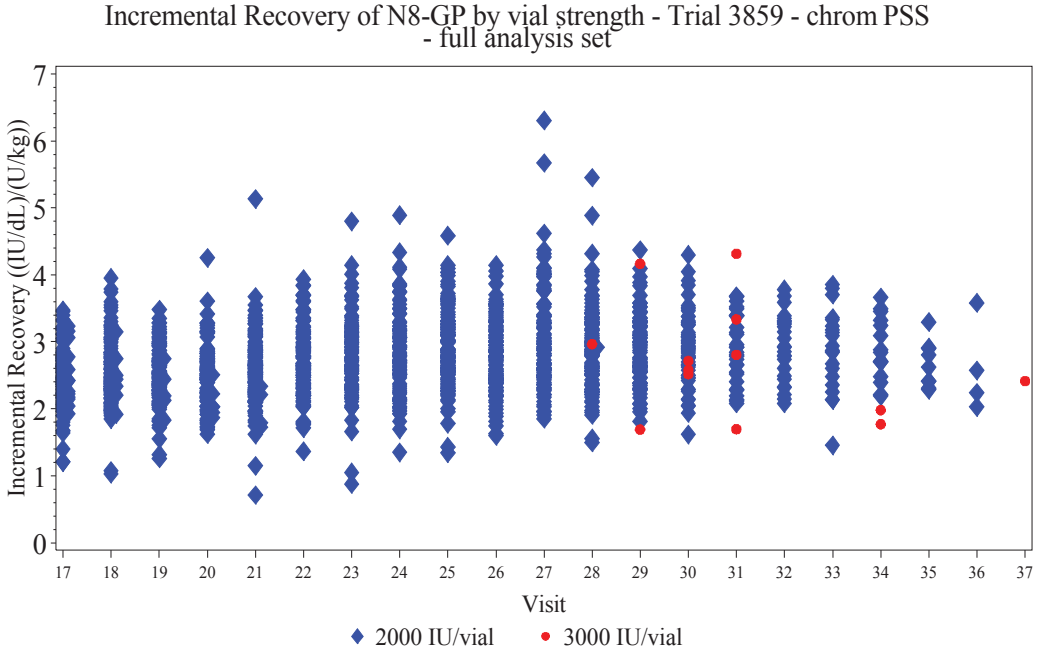
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Only data during PK sessions are included

nn7088/nn7088-filing/sum_20180910_er
10SEP2018:16:49 58 - f_nh_ch_bl_a sas/f_270100210_f_nh_ch_bl_a_nhp cgm

11. NHP を用いた発色性合成基質法及び PSS を用いた発色性合成基質法の Bland-Altman プロット（4033 試験）



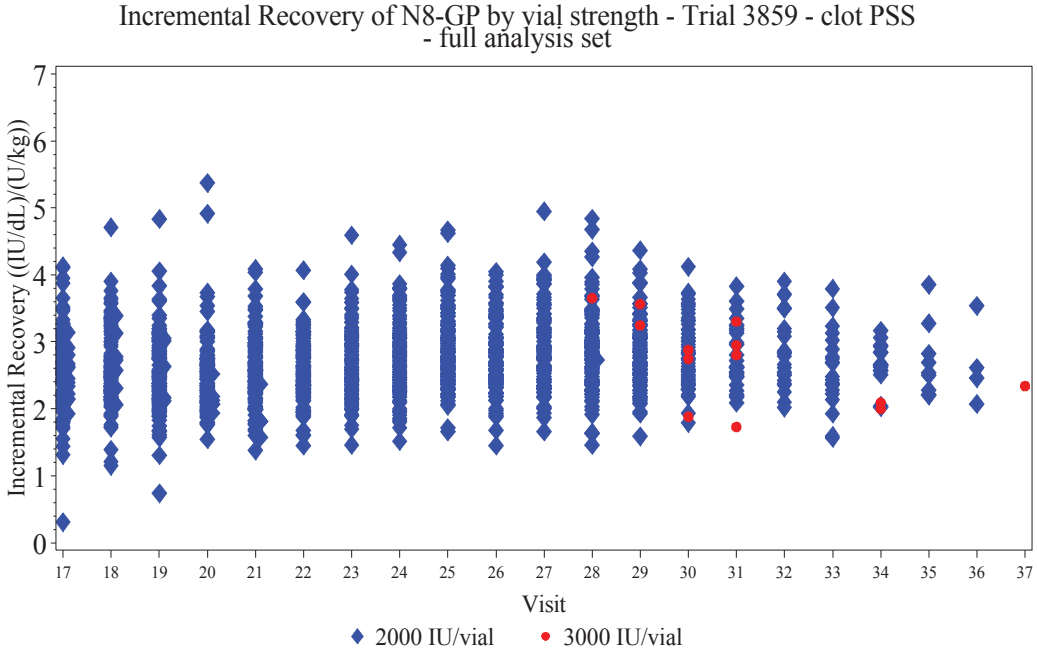
12. N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール） – NHP を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（4033 試験）



13 patients in the extension phase of trial 3859 switched from 2000 IU/vial to 3000 IU/vial.
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.

nn7088/nn7088-filing/sum_20180910_er
10SEP2018:16:49:45 - f_ir sas/f_270100230 f_ir_chr cgm

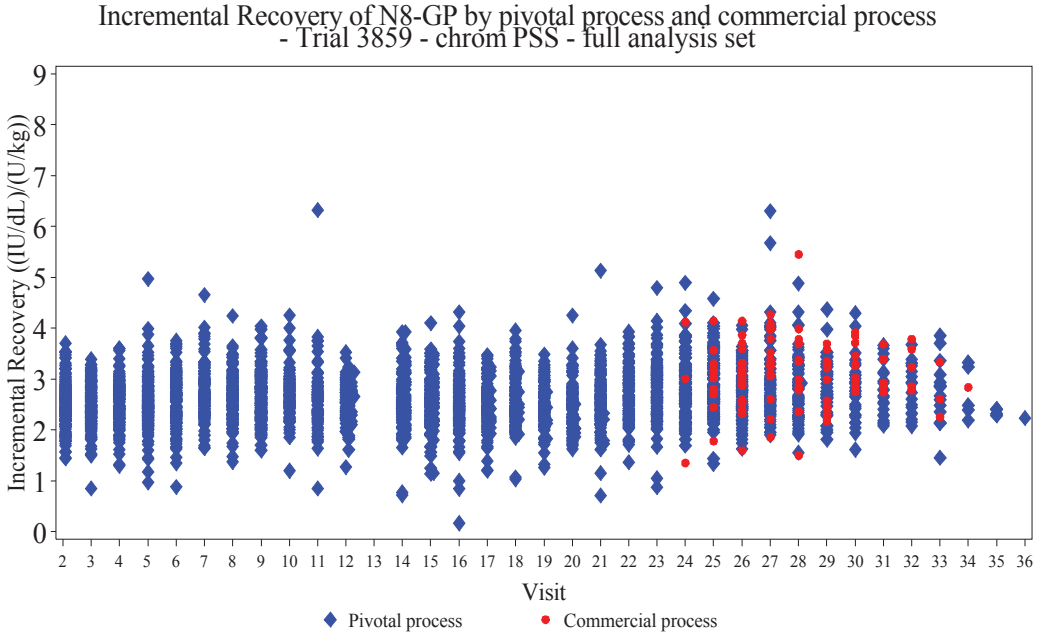
13. N8-GP の回収率 – バイアル別 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3859 試験）



13 patients in the extension phase of trial 3859 switched from 2000 IU/vial to 3000 IU/vial.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

nn7088/nn7088-filing/sum_20180910_er
10SEP2018:16:49:47 - f_ir sas/f_270100240_f_ir_cl.cgm

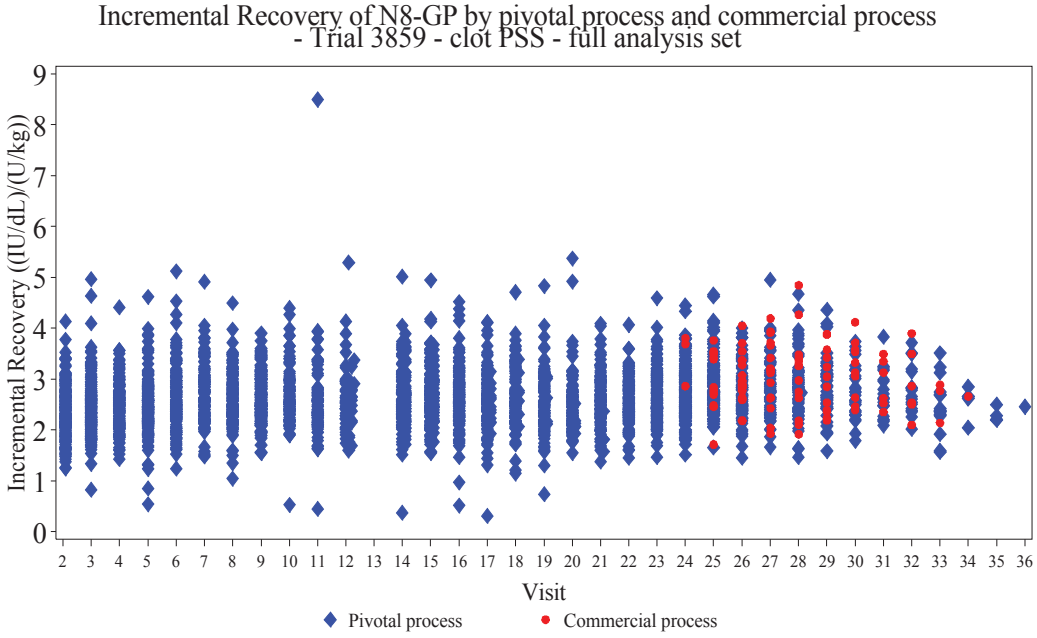
14. N8-GP の回収率 – バイアル別 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3859 試験）



Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.

nn7088/nn7088-filing/sum_20180910_er
10SEP2018:16:49:49 - f_ir_pm sas/f_270100250_f_ir_pm_pm59_chr cgm

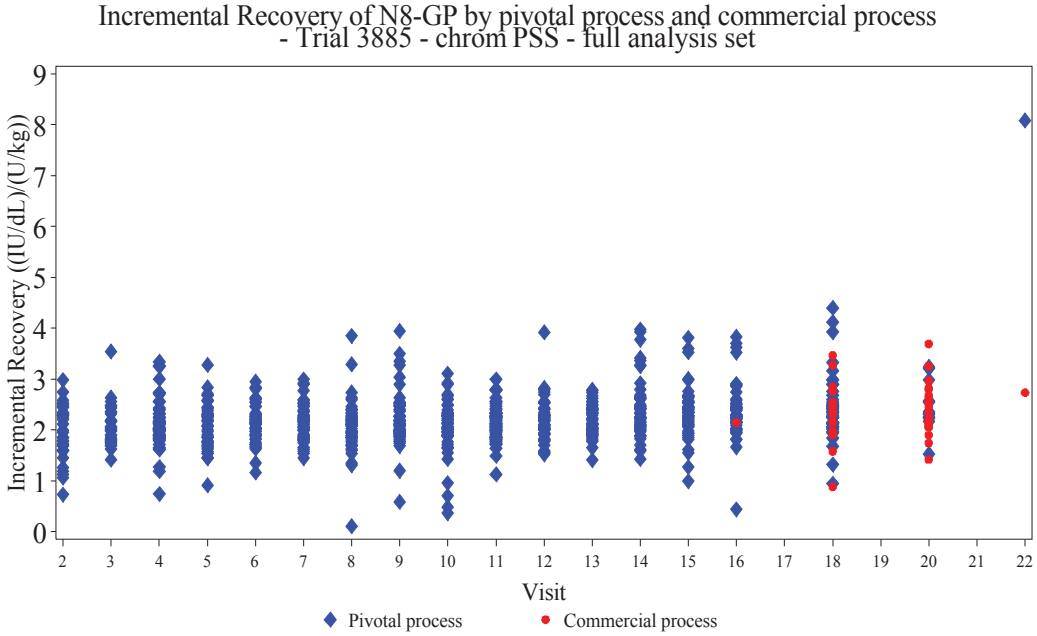
15. N8-GP の回収率 – 製造工程別（[redacted]実生産工程及び[redacted]実生産工程） – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3859 試験）



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

nn7088/nn7088-filing/sum_20180910_er
10SEP2018:16:49:50 - f_ir_pm sas/f_270100260_f_ir_pm_pm59_cl cgm

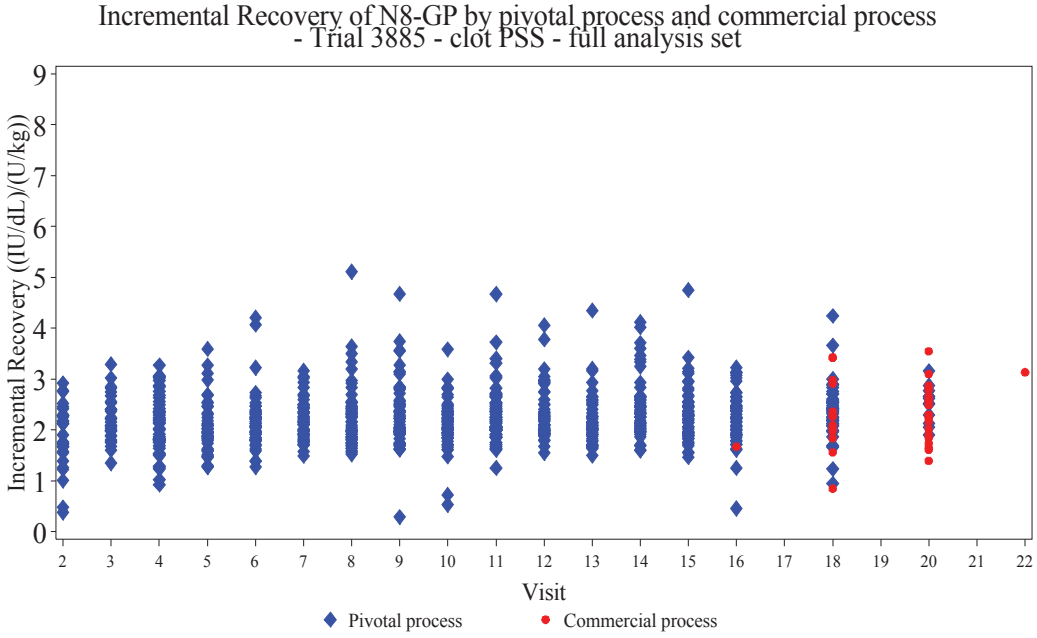
16. N8-GP の回収率 – 製造工程別（[redacted]実生産工程及び [redacted]実生産工程） – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3859 試験）



Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.

nn7088/nn7088-filing/sum_20180910_er
10SEP2018:16:49:51 - f_ir_pm sas/f_270100270_f_ir_pm_pm85_chr cgm

17. N8-GP の回収率 – 製造工程別（[redacted]実生産工程及び[redacted]実生産工程） – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3885 試験）



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

nn7088/nn7088-filing/sum_20180910_er
10SEP2018:16:49:52 - f_ir_pm sas/f_270100280_f_ir_pm_pm85_cl cgm

18. N8-GP の回収率 – 製造工程別（[redacted]実生産工程及び[redacted]実生産工程） – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.2 臨床薬理試験

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 3
表目次 3
略語一覧 4
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 序文 5
2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観 5
2.7.2.1.3 臨床薬理試験 5
2.7.2.1.3.1 概要 5
2.7.2.1.3.2 治験対象集団 7
2.7.2.1.3.3 試験デザイン 8
2.7.2.1.3.4 用量 9
2.7.2.1.3.5 分析法 9
2.7.2.1.3.6 エンドポイント及び解析方法 10
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.2.3.1 N8-GP 単回投与後の薬物動態の要約 15
2.7.2.3.2 青年及び成人患者における血漿中 FVIII 活性プロファイル 17
2.7.2.3.3 用量線形性 18
2.7.2.3.4 特別な患者集団における薬物動態 18
2.7.2.3.4.1 小児患者における N8-GP 単回投与後の薬物動態 18
2.7.2.3.4.2 人種別の薬物動態 20
2.7.2.3.4.3 日本人患者における薬物動態 20
2.7.2.3.4.4 BMI 別の薬物動態 21
2.7.2.3.4.5 N8-GP の半減期と von Willebrand 因子レベルの関連 23
2.7.2.3.5 被験者の治験前の FVIII 製剤との比較 24
2.7.2.3.6 薬物動態予測 25
2.7.2.4 特別な試験 30
参考文献 31

2.7.2.5 付録
付録 1 各臨床薬理試験の概要
付録 2 解析結果

図目次

ページ

図 2.7.2.3-1　N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル－12 歳以上（3776、3859 及び 4033 試験）.....17
図 2.7.2.3-2　N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル－年齢グループ別（3776、3859、3885 及び 4033 試験）－最大の解析対象集団.....19
図 2.7.2.3-3　個々の被験者における N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）のプロファイル－日本人及び非日本人（3776、3859、4033 及び 3885 試験）－最大の解析対象集団.....21
図 2.7.2.3-4　個々の被験者における N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）のプロファイル－BMI 別－12 歳以上（3776、3859 及び 4033 試験）－最大の解析対象集団.....22
図 2.7.2.3-5　個々の被験者における N8-GP の半減期（h）－ von Willebrand 因子抗原値（IU/mL）別－12 歳以上（3859 及び 4033 試験）－最大の解析対象集団.....23
図 2.7.2.3-6　個々の被験者における N8-GP 及び治験前の FVIII 製剤の半減期－ von Willebrand 因子抗原値（IU/mL）別－0～11 歳（3885 試験）－最大の解析対象集団.....24
図 2.7.2.3-7　個々の被験者における N8-GP 及び治験前の FVIII 製剤の半減期（3776 及び 3885 試験）－最大の解析対象集団.....25
図 2.7.2.3-8　FVIII 活性プロファイルの予測－12 歳以上.....29
図 2.7.2.3-9　FVIII 活性プロファイルの予測－0～11 歳.....29

表目次

ページ

表 2.7.2.1-1　薬物動態を検討した臨床試験の概要.....6
表 2.7.2.1-2　N8-GP 単回投与後の薬物動態評価のための採血時間.....9
表 2.7.2.1-3　FVIII 活性の薬物動態評価に含まれた被験者数の概要.....11
表 2.7.2.3-1　N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の薬物動態パラメータの要約－年齢グループ別（3776、3859、4033 及び 3885 試験）－最大の解析対象集団.....16
表 2.7.2.3-2　予防治療中に測定した FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の解析.....27
表 2.7.2.3-3　定常状態における FVIII 活性の薬物動態予測－最大の解析対象集団.....28

略語一覧

aPTT	:	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
AUC	:	area under the curve（FVIII 活性-時間曲線下面積）
$AUC_{(\% extrap)}$	:	percent of AUC extrapolated based on elimination rate constant（消失速度定数に基づいて算出された外挿 AUC の比率）
$AUC_{(0\text{-}96h)}$	:	AUC from administration to 96 hours post-dose（投与後 96 時間までの AUC）
$AUC_{(0\text{-}168h)}$	:	AUC from administration to 168 hours post-dose（投与後 168 時間までの AUC）
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	:	AUC from time 0 to infinity（時間 0 から無限大までの AUC）
$AUC_{(0\text{-}t)}$	:	AUC from time 0 to time for last measurable FVIII activity（時間 0 から FVIII 活性最終測定時点までの AUC）
BMI	:	body mass index（体容量指数）
C_{30min}	:	FVIII activity 30 min post dosing（投与後 30 分の血漿中 FVIII 活性）
C_{60min}	:	FVIII activity 60 min post dosing（投与後 60 分の血漿中 FVIII 活性）
C_{96h}	:	FVIII activity 96 hours post dosing（投与後 96 時間の血漿中 FVIII 活性）
C_{168h}	:	FVIII activity 168 hours post dosing（投与後 168 時間の血漿中 FVIII 活性）
CHO	:	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
CL	:	clearance（クリアランス）
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FVIII	:	coagulation factor VIII（血液凝固第 VIII 因子）
FVIIIa	:	activated coagulation factor VIII（活性型血液凝固第 VIII 因子）
IR	:	incremental recovery（回収率：用量あたりの FVIII 活性上昇値）
IU	:	international units（国際単位）
MRT	:	mean residence time（平均滞留時間）
N8-GP	:	turoctocog alfa pegol（ツロクトコグ アルファ ペゴル）
NHP	:	normal human plasma（正常ヒト血漿）
pdFVIII	:	plasma derived coagulation factor VIII（血漿由来血液凝固第 VIII 因子）
PEG	:	polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
PK	:	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PSS	:	product-specific standard（製剤固有の標準物質）
rFVIII	:	recombinant coagulation factor VIII（遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子）
$t_{1/2}$	:	terminal half-life（終末相半減期）
U	:	units（単位）
V_{ss}	:	volume of distribution at steady-state （定常状態での分布容積）
V_z	:	volume of distribution during terminal phase（終末相の分布容積）

臨床試験の表記：

本臨床概要では、個々の臨床試験（NN7088-xxxx）を「xxxx 試験」と表記する（例：「NN7088-3859」の場合、「3859 試験」と表記する）。

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 序文

本申請で示すデータは、ツロクトコグ アルファ ペゴル（N8-GP）の血友病 A〔先天性血液凝固第 VIII 因子（FVIII）欠乏症〕患者に対する使用を支持するものである。N8-GP は、既承認の遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（rFVIII）製剤であるノボエイト®（ツロクトコグ アルファ）を基盤とした新規 rFVIII 製剤であり、ツロクトコグ アルファの B ドメイン上の *O* 型糖鎖に 40 kDa ポリエチレングリコール（PEG）を共有結合させることで半減期を延長させている[1,2]。N8-GP の作用機序は、血友病 A 患者において不足又は欠乏している FVIII を補充することである。投与経路は、既承認の rFVIII 製剤と同じ静脈内投与である。

本臨床概要では、FVIII インヒビターの既往歴がなく、治療歴のある重症型血友病 A 患者（FVIII 活性 1%未満）における N8-GP の薬物動態特性について記載する。臨床薬理試験の概要は、2.7.2.1.3 を参照のこと。

2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

血漿又は全血を用いて *in vitro* 試験を実施し、N8-GP の作用機序の評価、ならびに臨床で一般的に使用されている FVIII 活性測定の分析性能の検討を行った。*In vitro* での特性評価により、N8-GP の薬力学的作用特性は非 PEG 化 rFVIII 製剤と類似していることが示された（詳細は、Module 2.4.2.1 を参照のこと）。

2.7.2.1.3 臨床薬理試験

2.7.2.1.3.1 概要

N8-GP の薬物動態評価を行った臨床試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示す。本申請の cut-off date（2017 年 8 月）時点で、2 つの第 1 相試験（3776 及び 4033 試験）が完了していた。第 3 相試験については、3859 試験の主要期間（Main Phase）及び 3885 試験の主要期間（Main Phase）が完了していた。3859 試験は延長期間パート 1 も完了し、延長期間パート 2 を実施中であった。

表 2.7.2.1-1　　薬物動態を検討した臨床試験の概要

試験 ID／相／状況（cut-off 時点）	試験デザイン	用量及び投与方法 [a]	被験者数／年齢の範囲
治療歴のある患者を対象とした試験			
3776 試験 第 1 相 完了	ヒトへの初回投与試験：重症型血友病 A 患者を対象として、3 用量の N8-GP 単回投与後の安全性及び薬物動態を検討する、多施設、国際共同、非盲検、用量漸増試験	薬物動態：N8-GP 25、50 及び 75 IU/kg、ならびに治験前の FVIII 製剤の単回投与	26 例 20～60 歳
3859 試験 第 3 相 主要パート （中間報告）：完了 延長期間パート 1 （中間報告）：完了 延長期間パート 2 （中間報告）：実施中	主要試験：重症型血友病 A 患者を対象として、長期予防治療及び出血時治療における N8-GP の安全性、有効性及び薬物動態を検討する、多施設、国際共同、非盲検、非無作為化試験	予防治療：N8-GP 50 IU/kg の 3～4 日毎投与又は 75 IU/kg の 7 日毎投与（延長期間） 出血時治療：N8-GP 20～75 IU/kg 薬物動態：N8-GP 50 IU/kg の単回投与（2 回）。予防治療における定常状態での FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の評価	薬物動態評価：24 例のサブグループ 13～61 歳 薬物動態評価は、N8-GP の初回投与後（来院 2a）及び約 28 週間の投与後（来院 7）に実施した。
3885 試験 第 3 相 主要期間 （中間報告）：完了 延長期間 （中間報告）：実施中	小児試験：小児重症型血友病 A 患者を対象として、予防治療及び出血時治療における N8-GP の安全性、有効性及び薬物動態を検討する、多施設、国際共同、非盲検、非対照試験	予防治療：N8-GP 約 60 IU/kg（50～75 IU/kg）の週 2 回投与（必要に応じて 3 日毎投与に調節） 出血時治療：20～75 IU/kg 薬物動態：N8-GP 50 IU/kg 及び治験前の FVIII 製剤の単回投与。予防治療における定常状態での FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の評価	薬物動態評価：27 例のサブグループ 0～5 及び 6～11 歳 薬物動態評価は、来院 1（治験前の FVIII 製剤）及び来院 2（N8-GP）に実施した。
4033 試験 第 1 相 完了	2 種類の原薬製造工程の N8-GP の薬物動態及び安全性の比較検討試験：重症型血友病 A 患者を対象として、N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の薬物動態及び安全性を検討する、多施設、国際共同、二重盲検、無作為割り付け、クロスオーバー比較試験	薬物動態：N8-GP（[redacted]実生産工程）50 IU/kg 及び N8-GP（[redacted]実生産工程）50 IU/kg の単回投与	21 例 25～71 歳

3～4 日毎投与：4 日毎投与で開始したが、その後は週 2 回投与へ変更することができた。
a：すべての N8-GP の投与は静脈注射により行われた。

3776 試験（ヒトへの初回投与試験）において、3 用量（25、50 及び 75 IU/kg）の N8-GP 単回投与後の薬物動態を検討し、同一用量での治験前の FVIII 製剤〔血漿由来 FVIII（pdFVIII）製剤又は遺伝子組換え FVIII（rFVIII）製剤〕の薬物動態と比較した。

3859、3885 及び 4033 試験において、非出血状態の治療歴のある患者における N8-GP（50 IU/kg）の静脈内単回投与後の薬物動態プロファイルを評価した。3859 試験（主要試験）の主要期間では、青年及び成人患者の一部の被験者において N8-GP の薬物動態を評価した。本評価は、N8-GP の初回投与後及び 28 週間の予防治療（50 IU/kg の 4 日毎投与、必要に応じて週 2 回投与に調節）後に行った[3]。いずれも単回投与後の薬物動態評価であり、すべての薬物動態セッション前にウォッシュアウト期間を設定した。さらに、3885 試験（小児試験）の主要期間では、小児患者（0～5 及び 6～11 歳）における N8-GP の薬物動態を検討し、治験前の FVIII 製剤の薬物動態と比較した。

3859 及び 3885 試験では、N8-GP の単回投与後のプロファイルに加え、予防治療中の FVIII 活性のトラフ値及びピーク値を測定した。

本開発プログラムの期間中に、N8-GP 原薬の製造を[redacted]し、原薬製造工程を最適化した。

細胞培養（ツロクトコグ アルファの中間体製造工程）は、連続した[redacted]（pivotal process）から、[redacted]（commercial process）へ変更した。また、原薬製造の下流工程を改善し、ツロクトコグ アルファの最初の精製工程でのツロクトコグ アルファ濃度を高め、回収率を増加させた。その他のすべての手順は可能な限り pivotal process と同様に維持し、すべての下流工程の原則及び原材料は変更していない。原薬製造工程の詳細は、Module 3.2.S.2.2.1 を参照のこと。以降、製造工程変更前後の N8-GP をそれぞれ「N8-GP（[redacted]実生産工程）」及び「N8-GP（[redacted]実生産工程）」と表記する。

CMC の同等性／同質性試験において両製造工程のツロクトコグ アルファ中間体及び N8-GP 原薬は同等であることが示され（Module 3.2.S.2.6.1）、非臨床薬物動態／薬力学的特性及び免疫原性も同等であった（Module 2.4.4.8）。

4033 試験では、N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の薬物動態特性を比較した（Module 2.7.1.2.2）。

FVIII 製剤に特異的な薬物動態相互作用は認められておらず、予測もされていないことから、薬物相互作用試験は実施しなかった。また、N8-GP は CYP450 による代謝を受けず、アルブミン又は α1-酸性糖タンパク質等の血漿タンパク質に結合しないものと考えられる（Module 2.4.3.5）。

2.7.2.1.3.2　治験対象集団

N8-GP の薬物動態を検討する臨床試験は、欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン[3]に従ってデザインされた。本臨床概要に含めたすべての臨床試験において、FVIII インヒビターの既往歴がなく、治療

歴のある重症型血友病 A 患者（FVIII 活性 1%未満）を組み入れた。また、FVIII 製剤による治療歴は、150 曝露日数以上（6 歳未満の小児患者を対象とした 3885 試験では 50 曝露日数以上）とした。

3776 試験（ヒトへの初回投与試験）では、成人患者（18～65 歳）を組み入れた。3859（主要試験）、3860（手術試験）及び 4033 試験（薬物動態試験）では、青年及び成人患者（12 歳以上）を組み入れた。3885 試験（小児試験）では、小児患者（0～11 歳）を組み入れた。

薬物動態評価に含まれた被験者の年齢の範囲は、1～71 歳であった。本臨床概要では、N8-GP の薬物動態を以下の年齢グループ別に示す：年少児（0～5 歳）、年長児（6～11 歳）、青年（12～17 歳）及び成人（18 歳以上）。また、以下の被験者集団におけるデータも別途示す：アジア人、日本人、ヒスパニック系及び年齢 0～1 歳の小児。

すべての臨床試験が国際共同試験であり、薬物動態評価は以下の国の治験実施施設で行われた：オーストラリア、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、日本、マレーシア、オランダ、スペイン、スイス、トルコ、ウクライナ、英国、米国。

N8-GP（50 IU/kg）の投与を受けた被験者の 4 つの年齢グループにおける人口統計学的特性及びベースライン特性（ベースライン時の年齢、国、民族及び人種）を付録 2、表 2.7.2.5.2-46 に提示する。

2.7.2.1.3.3　試験デザイン

3776、3859、3885 及び 4033 試験において、N8-GP 単回投与後の薬物動態を評価した（2.7.2.1.3）。

3776、3859、3885 試験の開始時に、半減期延長型 FVIII 製剤は承認されていなかった。そのため、治験前の FVIII 製剤及び N8-GP の初回投与後の薬物動態評価前に、長期のウォッシュアウト期間を設定する必要はなかった。

3776 試験（ヒトへの初回投与試験）では逐次デザインを用いた。すべての被験者において治験前の FVIII 製剤の薬物動態評価を行い、その後に N8-GP の薬物動態評価を行った。各薬物動態評価前に、4 日以上のウォッシュアウト期間を設定した。

3859 試験（主要試験）では、N8-GP の初回投与後の薬物動態評価前に、4 日以上のウォッシュアウト期間を設定した。また、28 週間の予防治療後の薬物動態評価前に、7 日以上のウォッシュアウト期間を設定した。

3885 試験（小児試験）では、治験前の FVIII 製剤の薬物動態評価を行い、その後に N8-GP の薬物動態評価を行った。各薬物動態評価前に、3 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

4033 試験はクロスオーバーデザインであり、N8-GP（[redacted]実生産工程）と N8-GP（[redacted]実生産工程）の薬物動態を比較した。各薬物動態評価前に、7 日以上のウォッシュアウト期間を設定した。

薬物動態評価のための採血は、N8-GP の投与後 168 時間まで、ならびに治験前の FVIII 製剤の投与後 48 時間まで、定期的に行った（表 2.7.2.1-2）。予防治療の中断を避けるため、投与間隔よりも長期の採血は実施しなかった。

表 2.7.2.1-2　　N8-GP 単回投与後の薬物動態評価のための採血時間

Sample time	Trial 3776	Trial 3859	Trial 3885	Trial 4033
Pre-dose	X[a]	X	X[a]	X
30 minutes	X[a]	X		X
1 hour	X[a]	X	X[a]	X
4 hours	X[a]	X		X
6 hours			X[a]	X
8 hours	X[a]			X
12 hours	X[a]	X		
24 hours	X[a]	X	X[a]	X
28 hours				X
30 hours	X[a]		X[a,b]	
48 hours	X[a]	X		X
72 hours	X	X	X	X
96 hours	X	X	X	X
120, 144 and 168 hours	X			

[a] Sampling times used for pharmacokinetic assessment of previous product.
[b] Sampling at the 30 hour time point was only done for children weighing above or equal to 20 kg (due to blood volume); applying to both of the N8-GP and previous product assessments.

2.7.2.1.3.4　用量

3776 試験（ヒトへの初回投与試験）では、3 用量（25、50 及び 75 IU/kg）の N8-GP 単回投与後の薬物動態特性及び用量線形性を検討し、同一用量での治験前の FVIII 製剤（pdFVIII 又は rFVIII 製剤）の薬物動態特性と比較した。このデータに基づき、青年及び成人患者を対象とした 3859 試験（主要試験）の主要期間における N8-GP の予防治療の開始用量（50 IU/kg の 4 日毎投与）を選択した。3859 試験の薬物動態セッションでの用量は 50 IU/kg であった[4]。体重で調整後の凝固因子のクリアランスは青年及び成人患者と比較して小児患者で大きいことから[5]、3885 試験（小児試験）における N8-GP の予防治療の開始用量は約 60 IU/kg（50～75 IU/kg）の週 2 回投与を選択した。ただし、3885 試験の薬物動態セッションでの用量は 50 IU/kg とした。

2.7.2.1.3.5　分析法

N8-GP の薬物動態評価は FVIII 活性に基づいて行った。薬物動態の主要解析は、標準物質として N8-GP 内部標準物質（以下、PSS）を用いた発色性合成基質法の結果（発色性ユニット）に基づく。本臨床概要では、標準物質として PSS を用いた発色性合成基質法の結果（発色性ユニット）を示す。また、

標準物質として N8-GP PSS を用いた凝固一段法でも一貫した結果（発色性ユニット）が得られており、その結果を付録 2 に提示する。被験者の治験前の FVIII 製剤の薬物動態評価は、標準物質として正常ヒト血漿（NHP）を用いた発色性合成基質法の結果に基づく。

本開発プログラムで使用した FVIII 活性測定法の詳細は、Module 2.7.1.1.5.1 を参照のこと。

N8-GP の FVIII 活性の単位は、U/dL から IU/dL に変換した（Module 2.7.1.1.4）。

2.7.2.1.3.6　エンドポイント及び解析方法

薬物動態パラメータ

N8-GP の薬物動態特性は、以下の薬物動態パラメータ（臨床試験におけるエンドポイント）に基づき評価し、本臨床概要に提示した：

- 回収率（incremental recovery：IR）〔用量あたりの FVIII 活性上昇値（C_{30min} 又は C_{60min} を用量で除した値）〕（[IU/dL]/[IU/kg]）（採血時間は、表 2.7.2.1-2 を参照のこと）
- 時間 0 から FVIII 活性最終測定時点までの FVIII 活性-時間曲線下面積（IU×h/dL）：$AUC_{(0\text{-}t)}$
- 時間 0 から無限大までの FVIII 活性-時間曲線下面積（IU×h/dL）：$AUC_{(0\text{-}inf)}$
- 消失速度定数に基づいて算出された外挿 AUC の比率（%）：$AUC_{(\%\ extrap)}$
- 終末相半減期（h）：$t_{1/2}$
- クリアランス（mL/h/kg）：CL
- 平均滞留時間（h）：MRT
- 終末相の分布容積（mL/kg）：V_z
- 定常状態での分布容積（mL/kg）：V_{ss}
- 終末相の消失速度定数（1/h）
- 投与後 30 分の FVIII 活性（IU/dL）：C_{30min}
- 投与後 60 分の FVIII 活性（IU/dL）：C_{60min}
- 投与後 96 時間の FVIII 活性（IU/dL）：C_{96h}
- 定量可能な FVIII 活性の最終測定時点（h）

薬物動態データ

N8-GP の薬物動態を検討したすべての臨床試験（表 2.7.2.1-1）における 98 例のうち、6 例は 2 つ以上の試験に参加しており、単回投与後の薬物動態評価に含まれた被験者数は 92 例であった（付録 2、表 2.7.2.5.2-74）。データベースロック前にすべての薬物動態プロファイルをレビューし、一部の被験者及び／又は薬物動態プロファイルを解析から除外した（詳細は後述）。本臨床概要には、計 86 例〔小児患者（0～11 歳）24 例を含む〕で得られた 129 個の N8-GP 単回投与後の薬物動態プロファイルが含まれる（表 2.7.2.1-3）。N8-GP（50 IU/kg）の薬物動態評価に含まれた被験者数の概要を付録 2、表 2.7.2.5.2-70 に提示する。

治験前の FVIII 製剤については、計 51 例〔小児患者（0～11 歳）26 例を含む〕で得られた 51 個の単回投与後の薬物動態プロファイルを評価した〔3776 試験（Module 5.3.3.2, EOT Table 14.2.2）及び 3885 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.72）〕。

表 2.7.2.1-3　　FVIII 活性の薬物動態評価に含まれた被験者数の概要

	3776	3859	4033	3885	Total
	Pat./Prof.	Pat./Prof.	Pat./Prof.	Pat./Prof.	Pat./Prof.
0-5 years	-	-	-	13/13	13/13
6-11 years	-	-	-	11/11	11/11
12-17 years	-	3/5	-	-	3/5
>=18 years	25/25	20/35	20/40	-	59/100

Pat.: Number of patients with evaluable profiles. Prof.: number of evaluable profiles
Only patients/profiles which contribute to the primary PK analysis are included.
The numbers of PK profiles in each trial column do not sum up to the total as patients may contribute with PK profiles in more than one trial.
All dose levels are included, i.e. 25, 50, 75 IU/kg

データベースロック前に実施したすべての薬物動態プロファイルのレビューに基づき、以下の決定がなされた：

- 投与前の FVIII 活性の影響を補正するため、3776、3859 及び 3885 試験では、投与前の FVIII 活性が 5%を超える場合は薬物動態プロファイル全体を除外した。4033 試験では、投与前の FVIII 活性が 1%を超える場合は予測される影響を差し引いた（個々の被験者における消失速度に基づく）。
- 3776 試験では、1 例（被験者番号[redacted]）が投与前にインヒビターを保有していた（スクリーニング時のインヒビター検査陽性）ため、薬物動態評価から除外された〔3776 試験（Module 5.3.3.2, Section 11.4.2）〕。
- 3859 試験では、24 例が 1 回目の薬物動態評価を完了し、21 例が 2 回目の薬物動態評価を完了した。1 回目の薬物動態評価からは 4 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）が除外された（2 例は不完全なプロファイル、1 例は投与前の FVIII 活性 5%超、1 例は誤用量投与のため）。2 回目の薬物動態評価からは 1 例（被験者番号[redacted]）が除外された（投与前の FVIII 活性 5%超のため）。1 例（被験者番号[redacted]）を除き、これらの被験者は他の来院時には評価可能なプロファイルを有していた〔3859 試験（Module 5.3.5.2, Section 11.2.2.4 及び Appendix 16.2.6.6）〕。
- 3885 試験では、1 例（被験者番号[redacted]）が投与前にインヒビターを保有していたため、薬物動態評価から除外された〔3885 試験（Module 5.3.5.2, Section 10.1）〕。また、1 例（被験者番号[redacted]）では他の来院時と比べて来院 2 で顕著に低い FVIII 活性が認められたため、薬物動態評価から除外された〔3885 試験（Module 5.3.5.2, Table11-7）〕。さらに、1 例（被験者番号[redacted]）における N8-

GP PSS を用いた凝固一段法によるプロファイルは、投与前の FVIII 活性が 5%超であったため、薬物動態評価から除外された〔3885 試験（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.6.7）〕。

- 4033 試験では、1 例（被験者番号[redacted]）が主要解析から除外された〔N8-GP（[redacted]実生産工程）の薬物動態プロファイルが静脈内単回投与後のプロファイルを示唆していなかったため〕〔4033 試験（Module 5.3.3.2, Section 10.1）〕。また、N8-GP 50 IU/kg ではなく 75 IU/kg を投与した 2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）については、75 IU/kg の併合解析にのみ含めた。

また、本臨床概要のために、事後的に以下の決定がなされた：

- 3885 試験の 1 例（被験者番号[redacted]）は、投与不遵守（50 IU/kg ではなく 32.6 IU/kg を投与）のため、事後的に除外された〔3885 試験（Module 5.3.5.2, Table 11-7）〕。
- 凝固一段法で FVIII 活性高値（300%超）がみられた 2 個の薬物動態プロファイル（3885 試験の被験者番号[redacted]及び 3859 試験の被験者番号[redacted]における来院 2a）は、事後的に除外された。これらの薬物動態プロファイルについて、凝固一段法と発色性合成基質法との間で、分析前処理における血漿検体中の凝固反応に起因する差異が認められた。

上記の除外された被験者及び薬物動態プロファイルを考慮すると、3776 試験では 25 例、3859 試験では 23 例（このうち 1 例は 3776 試験に参加していた）、3885 試験では 24 例、4033 試験では 20 例（このうち 4 例は 3776 試験に、1 例は 3859 試験の薬物動態セッションに参加していた）が薬物動態評価に含まれた（表 2.7.2.1-3 及び付録 2、表 2.7.2.5.2-74）。

統計手法

すべての薬物動態エンドポイントは、ノンコンパートメント法を用いて薬物動態プロファイルから算出した。すべての臨床試験において、薬物動態エンドポイントの解析では実際の採血時間を用いた。また、薬物動態パラメータの算出前に、実際の用量及びバイアルの力価で用量を補正した。すべての薬物動態パラメータは、要約統計量を用いて提示した。

小児患者 4 例について、各被験者における FVIII 活性の測定回数が限られていたため、消失速度定数を推定できなかった〔3885 試験（Module 5.3.5.2, Section 11.3.1, Table 11-7）〕。そのため、各被験者の消失速度定数の推定には、母集団に基づく方法を用いた。投与後 6 時間以降の薬物動態プロファイルから算出した FVIII 活性を対数変換し、分布容積及び消失速度定数の被験者間変動を考慮した混合効果モデルを用いて解析した。定量下限（LLoQ）未満の FVIII 活性は、左側打ち切りデータとして扱った。各被験者において推定した消失速度定数（最良不偏推定量）から、薬物動態エンドポイント（$t_{1/2}$、$AUC_{(0\text{-inf})}$及びクリアランス等）を算出した。

3776 試験において、3 用量（25、50 及び 75 IU/kg）の N8-GP 単回投与後の $AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{30min} に基づき、用量線形性を評価した。各パラメータを対数変換し、対数変換した用量を共変量とした分散分析を行った。

薬物動態エンドポイント及び解析の詳細は、個々の治験総括報告書（Module.5.3.3.2 及び Module.5.3.5.2）を参照のこと。

N8-GP の薬物動態についてさらに評価するため、線形性を示すと仮定して〔3776 試験で線形性が示されたことに基づく（2.7.2.3.3）〕、被験者間変動を考慮した一次消失の 1-コンパートメントモデルに基づき、3776、3885、3859 及び 4033 試験における単回投与後のプロファイルから薬物動態パラメータ（Vss 及び CL）を推定した。これらの推定した薬物動態パラメータを用いて、定常状態におけるプロファイルを予測した。被験者の治験前の FVIII 製剤に対しても同様のアプローチを用いた。

薬力学的作用

N8-GP の薬物動態パラメータは、血漿中 FVIII 活性に基づいて算出した。本パラメータは、FVIII 製剤の臨床的有効性と相関することが知られている[6,7]。FVIII 活性は N8-GP の生物学的作用を反映することから、実質的に薬力学的特性と一致すると考えられる。そのため、本臨床開発プログラムでは、薬力学的エンドポイントの評価は実施しなかった。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

薬物動態評価を行ったすべての臨床試験の一覧を付録 1 に提示する。また、各臨床試験における薬物動態特性及び主な結果についても記述している。詳細は、Module 2.7.6（個々の試験のまとめ）を参照のこと。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 N8-GP 単回投与後の薬物動態の要約

主な薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.3-1 に示す。また、以下の項に詳細を記述する。凝固一段法でも同様の結果が得られている（付録 2、表 2.7.2.5.2-48）。

表 2.7.2.3-1　N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – 年齢グループ別（3776、3859、4033 及び 3885 試験）– 最大の解析対象集団

Parameter	0–5 years	6–11 years	12–17 years	18– years
FVIII activity at 30 min (IU/dL)[a]				
N	-	-	5	79
Geometric Mean (CV%)	-	-	133.2 (8.7)	134.4 (23.3)
Median	-	-	132.2	136.9
Min ; Max	-	-	120.6 ; 148.7	71.7 ; 229.1
FVIII activity at 60 min (IU/dL)				
N	13	11	5	79
Geometric Mean (CV%)	101.2 (28.3)	119.6 (25.0)	123.9 (6.4)	124.3 (23.8)
Median	94.5	127.4	121.7	129.9
Min ; Max	63.5 ; 194.3	83.6 ; 189.5	117.0 ; 137.6	57.5 ; 189.8
Incremental recovery 30 min ([IU/dL]/[IU/kg])[a]				
N	-	-	5	79
Geometric Mean (CV%)	-	-	2.79 (12.19)	2.63 (22.09)
Median	-	-	2.93	2.68
Min ; Max	-	-	2.38 ; 3.22	1.50 ; 4.16
Incremental recovery at 60 min ([IU/dL]/[IU/kg])				
N	13	11	5	79
Geometric Mean (CV%)	1.80 (29.14)	1.99 (24.91)	2.59 (8.58)	2.43 (23.43)
Median	1.83	2.22	2.70	2.52
Min ; Max	1.01 ; 3.20	1.29 ; 2.64	2.34 ; 2.85	1.20 ; 3.71
Clearance (mL/h/kg)				
N	13	11	5	79
Geometric Mean (CV%)	2.6 (44.7)	2.4 (39.6)	1.5 (42.8)	1.4 (32.1)
Median	2.7	2.7	1.9	1.4
Min ; Max	1.2 ; 5.4	1.2 ; 3.8	0.9 ; 2.2	0.8 ; 3.2
Terminal half-life, $t_{½}$ (h)				
N	13	11	5	79
Geometric Mean (CV%)	13.6 (20.4)	14.2 (26.1)	15.8 (43.2)	19.9 (34.2)
Median	13.0	13.5	12.4	19.8
Min ; Max	10.6 ; 18.3	10.9 ; 24.0	11.2 ; 25.6	9.8 ; 52.3
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (IU×h/dL)				
N	13	11	5	79
Geometric Mean (CV%)	2147 (47)	2503 (42)	3100 (44)	3686 (35)
Median	2246	2261	2358	3574
Min ; Max	988 ; 4932	1645 ; 6065	2232 ; 5243	1652 ; 7122

N: Number of patients, CV: Coefficient of variation, $AUC_{(0\text{-}inf)}$: Area under the curve extrapolated to infinity.

Results obtained with the chromogenic assay with a PSS calibrator.

[a)] The first sampling in children < 12 years of age was after 1 hour in accordance with the EMA guideline for FVIII products[3]

2.7.2.3.2　青年及び成人患者における血漿中 FVIII 活性プロファイル

N8-GP（50 IU/kg）投与後の血漿中 FVIII 活性の平均プロファイルを図 2.7.2.3-1 に示す（凝固一段法のデータは、付録 2、図 2.7.2.5.2-7 を参照のこと）。本図から、血漿中 FVIII 活性の平均プロファイルは、すべての試験、時間及び原薬製造工程を通じて一貫していることが示された（製造工程に関する詳細は、Module 2.7.1.1.2 及び 2.7.1.1.3 を参照のこと）。出荷規格の範囲内で、バッチの力価が 4033 試験では基準よりも若干高く（8%～9%）、3776 及び 3859 試験では基準よりも若干低かった（2%～10%）ことに留意する必要がある〔バッチ番号は 4033 試験（Module 5.3.3.2, Section 9.4.2.2）、3776 試験（Module 5.3.3.2, Section 9.4.2.1）及び Module 2.7.1、付録 1、表 2.7.1.6.1-1、力価は Module 3.2.P.5.4 を参照のこと〕。

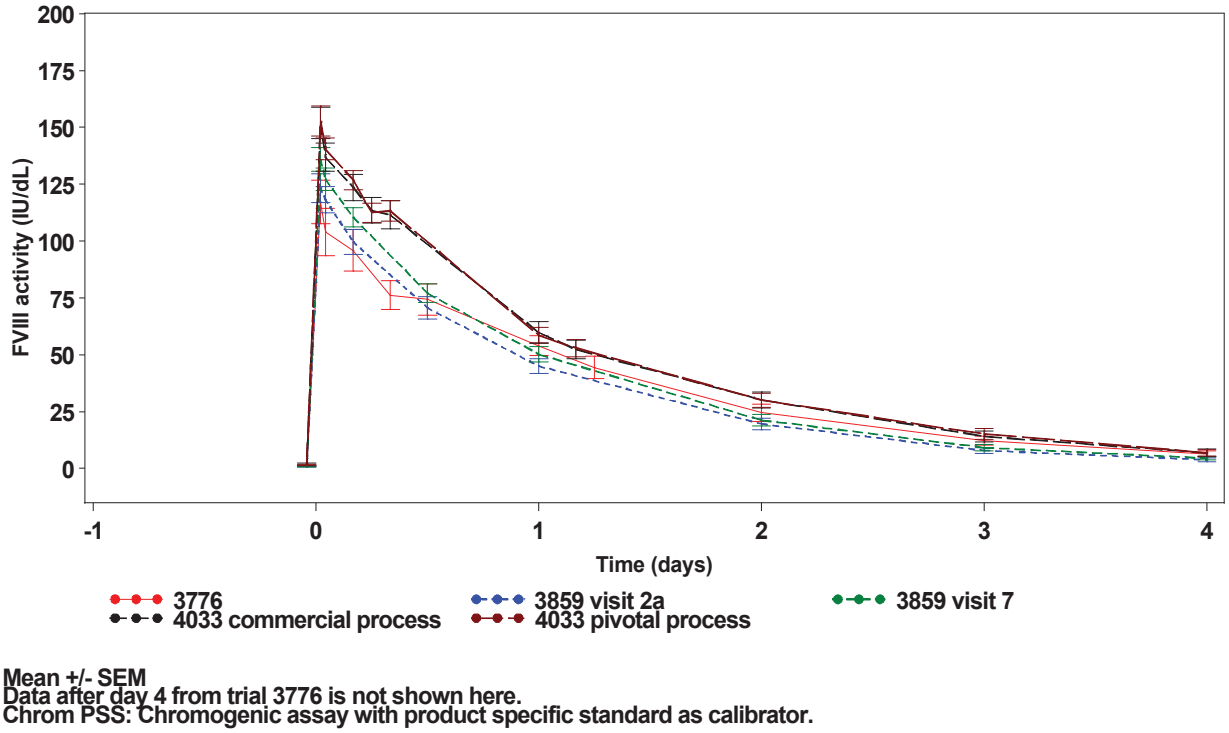


図 2.7.2.3-1　N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル－12 歳以上（3776、3859 及び 4033 試験）

N8-GP の静脈内単回投与後の血漿中 FVIII 活性は、単一指数関数的な低下を示した（対数スケールは、付録 2、図 2.7.2.5.2-6 及び 8 を参照のこと）。N8-GP の薬物動態は、1-コンパートメントモデルで十分に説明された（2.7.2.1.3.6）。

成人患者における N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の C_{30min} の幾何平均は 134.4 IU/dL であった（表 2.7.2.3-1）。C_{96h} の幾何平均は 3.5 IU/dL であり、N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）中に

測定した投与前の FVIII 活性（トラフ値：3.0 IU/dL）と同程度であった（付録 2、表 2.7.2.5.2-47 及び表 2.7.2.3-2）。

青年患者における N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の薬物動態は、被験者数が限られていたものの、全体的に成人患者における薬物動態と同様であった（表 2.7.2.3-1 及び付録 2、表 2.7.2.5.2-47）。

3859 試験において、N8-GP の初回投与後及び 28 週間の予防治療（3～4 日毎投与）後の薬物動態プロファイル及びそれに基づくパラメータは同様であった（図 2.7.2.3-1）。

個々の被験者における薬物動態プロファイルは、付録 2、図 2.7.2.5.2-17 に提示する〔対数スケールは付録 2、図 2.7.2.5.2-18、凝固一段法のデータは付録 2、図 2.7.2.5.2-19（線形スケール）及び 20（対数スケール）を参照のこと〕。

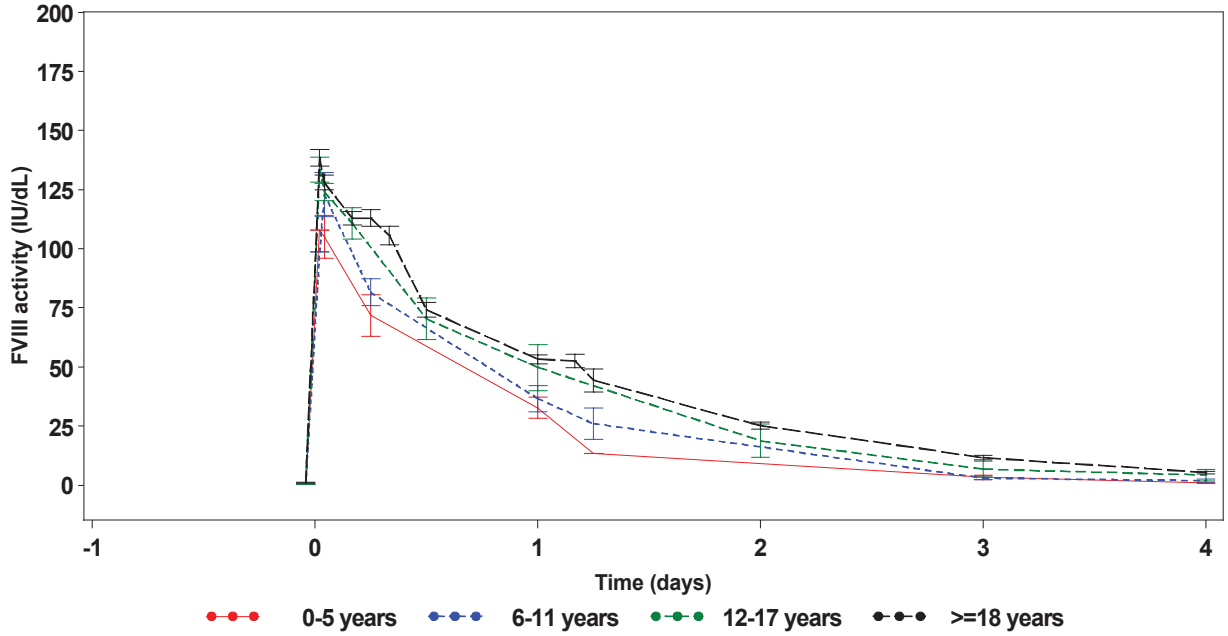
2.7.2.3.3 用量線形性

3776 試験において、3 用量（25、50 及び 75 IU/kg）の N8-GP 単回投与後の $AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{30min} に基づき、用量線形性を評価した。各パラメータを対数変換し、対数変換した用量を共変量とした共分散分析を行った結果、$AUC_{(0\text{-}inf)}$に関する傾きの推定値は 1.024（95%信頼区間[0.612; 1.436]）であり、検討した用量範囲内での線形性が支持された（線形性は棄却されなかった）。C_{30min} についても同様の結果が得られた〔傾きの推定値：0.975（95%信頼区間[0.754; 1.196]〕。詳細は、3776 試験（Module 5.3.3.2）、Section 11.4.3.3 及び 11.4.5.3 を参照のこと。用量と $AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{30min} の散布図を付録 2、図 2.7.2.5.2-1～4 に提示する。

2.7.2.3.4 特別な患者集団における薬物動態

2.7.2.3.4.1 小児患者における N8-GP 単回投与後の薬物動態

3885 試験（小児試験）で得られた N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の血漿中 FVIII 活性の平均プロファイルから、FVIII 活性は青年及び成人患者と比較して年少児（0～5 歳）及び年長児（6～11 歳）で低い傾向がみられた（図 2.7.2.3-2）。青年及び成人患者と比較して、小児患者では回収率が低く、クリアランス（体重で調整）は大きかった（表 2.7.2.3-1）。年齢の増加とともに回収率は増加し、クリアランス（mL/h/kg）は低下する傾向がみられた（表 2.7.2.3-1）。年齢と薬物動態エンドポイントの関連は他の FVIII 製剤での報告と同様であり [5]、体重 1 kg あたりの分布容積が成人患者と比較して小児患者で大きいことと一致していた。年齢とクリアランスの散布図を付録 2、図 2.7.2.5.2-58 に提示する（凝固一段法のデータは、付録 2、図 2.7.2.5.2-59 を参照のこと）。



Mean +/- SEM
Data after day 4 from trial 3776 is not shown here.
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.

nn7088/nn7088-filing/sum_20171212_er
20DEC2017:12:37:28 - f_mean_pk.sas/f_272100220_f_mean_pk_age_1.cqm

図 2.7.2.3-2　N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル－年齢グループ別（3776、3859、3885 及び 4033 試験）－最大の解析対象集団

3885 試験では、2 歳未満の小児患者（2 例）における薬物動態も評価した。これらの被験者における薬物動態プロファイルは、最も低い年齢グループ（0～5 歳）の薬物動態プロファイルの範囲内であった（付録 2、図 2.7.2.5.2-21～24）。

個々の被験者における FVIII 活性及び薬物動態パラメータは、付録 2、表 2.7.2.5.2-37 及び 41 に提示する。

年齢グループ別の発色性合成基質法及び凝固一段法のデータの詳細は、付録 2 を参照のこと〔薬物動態パラメータ：付録 2、表 2.7.2.5.2-47、48、75 及び 76、平均プロファイル（線形スケール及び対数スケール）：付録 2、図 2.7.2.5.2-14～16、年少児（0～5 歳）及び年長児（6～11 歳）における平均プロファイル：付録 2、図 2.7.2.5.2-9～12、個々の被験者におけるプロファイル：付録 2、図 2.7.2.5.2-21～24、個々の被験者における薬物動態パラメータ：付録 2、表 2.7.2.5.2-72〕。

2.7.2.3.4.2　人種別の薬物動態

薬物動態パラメータについて、人種間（アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、白人及びその他）で明らかな違いはみられなかった（付録 2、表 2.7.2.5.2-49 及び 50）。個々の被験者における薬物動態プロファイルは、付録 2、図 2.7.2.5.2-66～69 を参照のこと。

ヒスパニック系は白人のサブグループとした。投与を受けたヒスパニック系の個々の被験者（4 例）における FVIII 活性及び薬物動態エンドポイントを付録 2、表 2.7.2.5.2-40 及び 44 に、ヒスパニック系及び非ヒスパニック系の個々の被験者における薬物動態プロファイルを付録 2、図 2.7.2.5.2-33～36 に提示する。ヒスパニック系の個々の被験者における薬物動態プロファイルは、非ヒスパニック系の個々の被験者における薬物動態プロファイルの範囲内であった。

また、投与を受けたアジア人の個々の被験者（11 例）における FVIII 活性及び薬物動態エンドポイントを付録 2、表 2.7.2.5.2-38 及び 42 に、アジア人及び非アジア人の個々の被験者における薬物動態プロファイルを付録 2、図 2.7.2.5.2-25～28 に示す。アジア人と非アジア人の間で明らかな違いはみられなかった。

2.7.2.3.4.3　日本人患者における薬物動態

3859 試験では、日本人患者（3 例）における N8-GP（50 IU/kg）投与後の薬物動態特性を評価した（2 つの薬物動態セッション）。3776 試験では、日本人患者（2 例）における N8-GP（それぞれ 25 及び 75 IU/kg）投与後の薬物動態特性を評価した。50 IU/kg の投与を受けた被験者について、日本人の個々の被験者における薬物動態プロファイルは非日本人の個々の被験者における薬物動態プロファイルの範囲内であり、日本人と非日本人の間で明らかな違いはみられなかった（図 2.7.2.3-3）。

個々の被験者における薬物動態プロファイルの対数スケールは付録 2、図 2.7.2.5.2-30、凝固一段法のデータは付録 2、図 2.7.2.5.2-31（線形スケール）及び 32（対数スケール）を参照のこと。

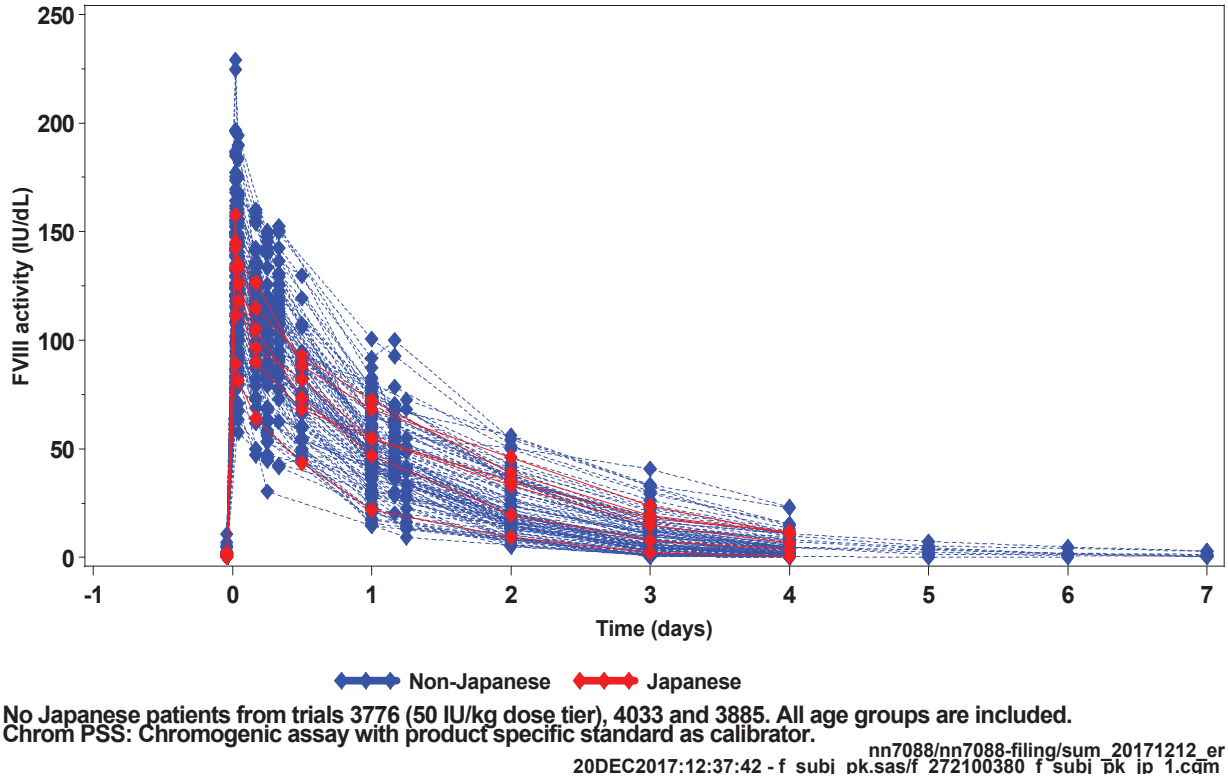


図 2.7.2.3-3　個々の被験者における N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）のプロファイル － 日本人及び非日本人（3776、3859、4033 及び 3885 試験）－ 最大の解析対象集団

日本人の個々の被験者における FVIII 活性及び薬物動態エンドポイントを付録 2、表 2.7.2.5.2-39 及び 43 に示す。全体的に、各用量及び年齢サブグループにおける FVIII 活性及び薬物動態パラメータは、日本人と非日本人の間で同様であった。

3885 試験では、薬物動態特性の評価を行った日本人患者はいなかった。また、4033 試験に組み入れられた日本人患者はいなかった。

2.7.2.3.4.4　BMI 別の薬物動態

3776、3859 及び 4033 試験で N8-GP（50 IU/kg）投与後の評価可能な薬物動態プロファイルが得られた 45 例のベースラインの BMI は、27 例が正常範囲内（18.5～24.9 kg/m^2）、12 例が 25～29.9 kg/m^2、6 例が 30 kg/m^{2}以上であった。また、1 例の BMI は 16.9 kg/m^{2}であった（付録 2、表 2.7.2.5.2-56 及び 45）。このうち 1 例は、3859 試験の組み入れ時と 4033 試験の組み入れ時の BMI の違いにより、2 つの BMI グループに含まれた（付録 2、表 2.7.2.5.2-56）。

理論上、体重あたりで用量を決定する場合、BMI が高値の患者は低値の患者と比較して高い用量の投与を受けることとなる。BMI が増加しても血漿量はほぼ変化しないと仮定すると、体重あたりで用

量を決定した場合、BMI が高いほど血漿中 FVIII 活性は上昇すると予想される。すなわち、BMI の増加に伴い、N8-GP 投与後の FVIII 活性の AUC 及び回収率は増加するものと考えられる。しかしながら、薬物動態パラメータに対する BMI の影響は限定的であった〔BMI が高いほど FVIII 活性の AUC 及び回収率は増加する傾向がみられた（付録 2、表 2.7.2.5.2-56）〕。個々の被験者における薬物動態プロファイルのばらつき及び BMI カテゴリー間での重複（図 2.7.2.3-4）、ならびに BMI 30kg/m^2 以上の被験者数が限られていたことを考慮すると、N8-GP の薬物動態に対する BMI の明らかな影響はみられなかった。

個々の被験者における薬物動態プロファイルの対数スケールは付録 2、図 2.7.2.5.2-53、凝固一段法のデータは付録 2、図 2.7.2.5.2-54（線形スケール）及び 55（対数スケール）を参照のこと。BMI 別の薬物動態エンドポイントは、付録 2、表 2.7.2.5.2-56（発色性合成基質法）及び 57（凝固一段法）に提示する。

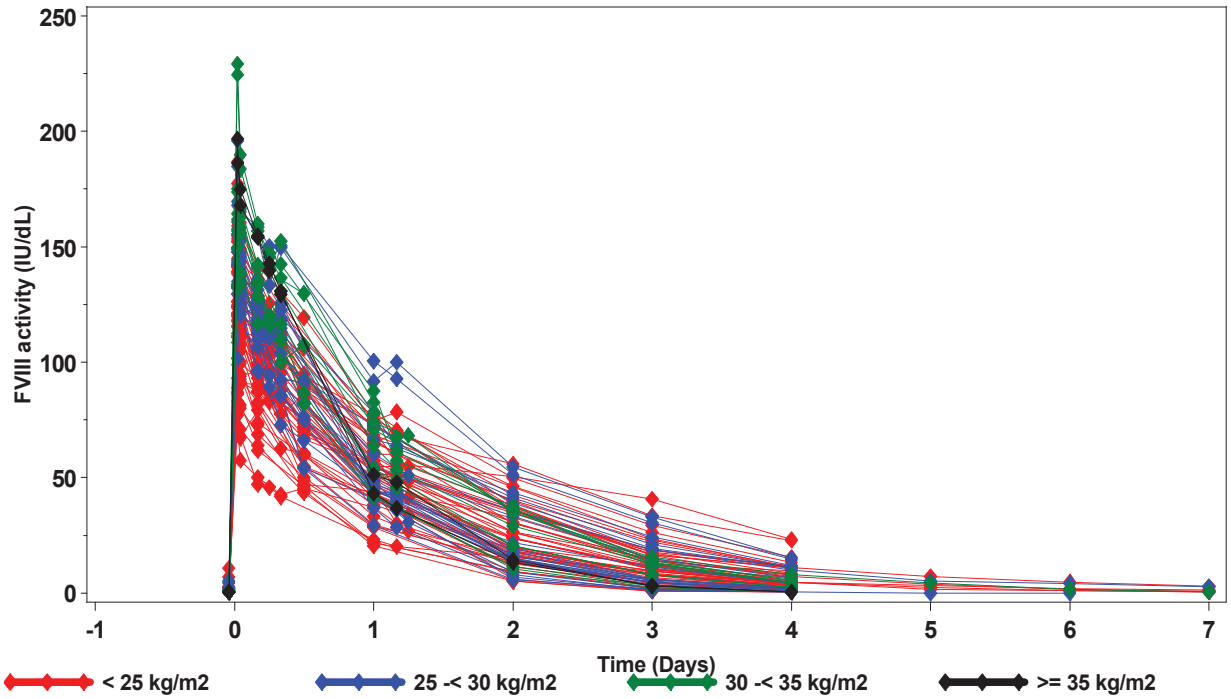
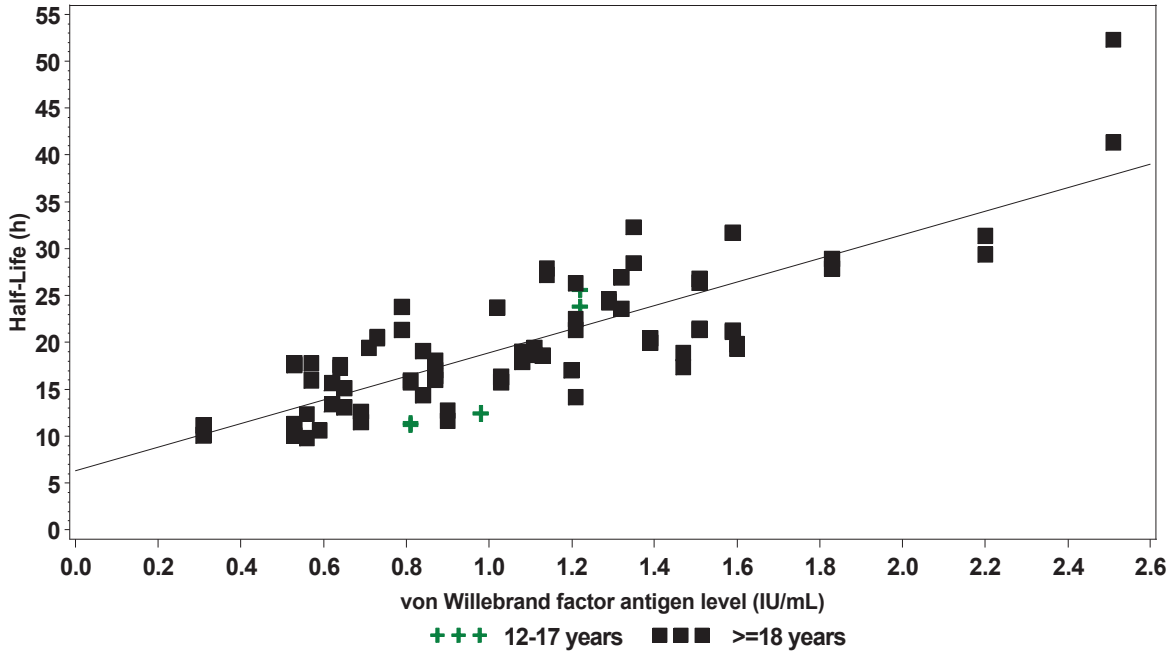


図 2.7.2.3-4　個々の被験者における N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）のプロファイル – BMI 別 – 12 歳以上（3776、3859 及び 4033 試験）– 最大の解析対象集団

2.7.2.3.4.5　N8-GP の半減期と von Willebrand 因子レベルの関連

青年及び成人患者では von Willebrand 因子レベルが高いほど N8-GP の半減期は延長する傾向がみられた（図 2.7.2.3-5）が、この傾向は小児患者では小さかった（図 2.7.2.3-6）。

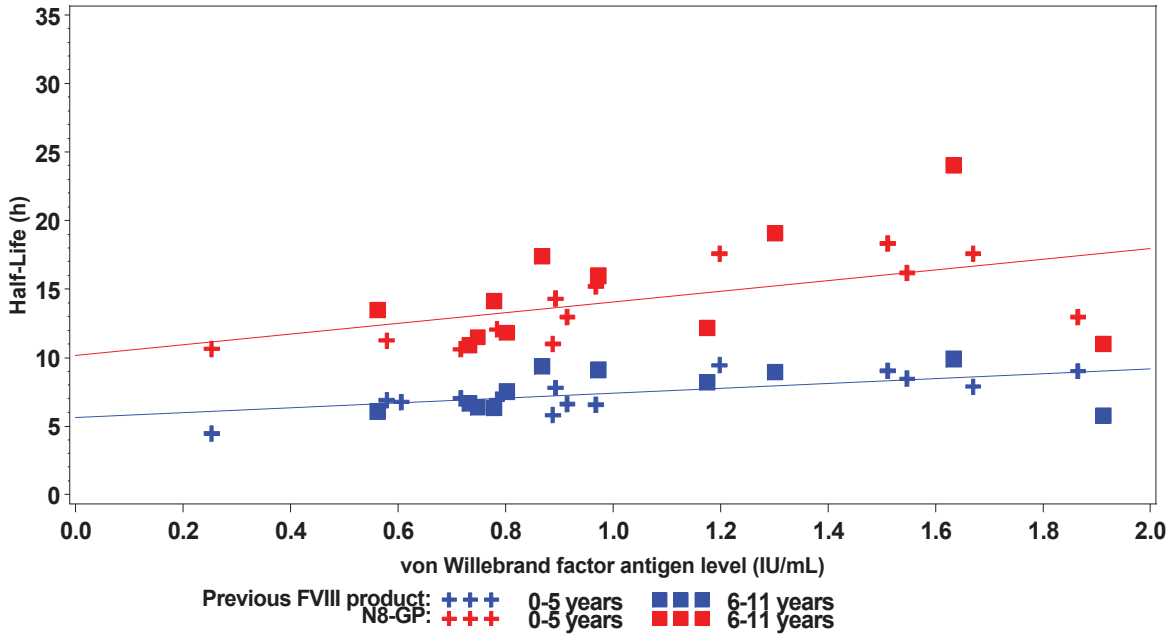
小児患者においても、被験者の治験前の FVIII 製剤についても薬物動態データを収集した。半減期と von Willebrand 因子レベルの関連について、傾きの推定値の信頼区間は N8-GP と治験前の FVIII 製剤で大きく重複しており、違いはみられなかった（付録 2、表 2.7.2.5.2-71）。



Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.
The von Willebrand factor was not collected in trial 3776.

nn7088/nn7088-filing/sum_20171212_er
20DEC2017:12:37:21 - f_thalf_vwf.sas/f_272100690_f_thalf_vwf_n8_gp_1.cgm

図 2.7.2.3-5　個々の被験者における N8-GP の半減期（h）− von Willebrand 因子抗原値（IU/mL）別 − 12 歳以上（3859 及び 4033 試験）− 最大の解析対象集団



Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
The von Willebrand factor was not collected in trial 3776.
Previous FVIII product was included only in trials 3776 and 3885.

nn7088/nn7088-filing/sum_20171212_er
20DEC2017:12:37:25 - f_thalf_vwf.sas/f_272100710_f_thalf_vwf_pre_1.cqm

図 2.7.2.3-6　個々の被験者における N8-GP 及び治験前の FVIII 製剤の半減期 − von Willebrand 因子抗原値（IU/mL）別 − 0〜11 歳（3885 試験）− 最大の解析対象集団

von Willebrand 因子レベル別の凝固一段法による個々の被験者の N8-GP の半減期を付録 2、図 2.7.2.5.2-61（成人及び青年患者）及び 63（小児患者）に示す。

2.7.2.3.5　被験者の治験前の FVIII 製剤との比較

3776 試験（18 歳以上の成人患者を対象）において、N8-GP と被験者の治験前の FVIII 製剤（pdFVIII 又は rFVIII 製剤）の薬物動態を比較した。N8-GP の終末相半減期は、治験前の FVIII 製剤と比較して約 1.6 倍延長していた〔3776 試験（Module 5.3.3.2, Section 11.4.3.4）〕。

3885 試験（小児試験）においても、N8-GP と被験者の治験前の FVIII 製剤の薬物動態特性を比較した。小児患者でも同様に、N8-GP の半減期の延長が認められた〔付録 2、表 2.7.2.5.2-75 及び 76、ならびに 3885 試験延長期間（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.88）〕。

個々の被験者における N8-GP 及び被験者の治験前の FVIII 製剤の半減期を図 2.7.2.3-7 に示す。すべての被験者において、N8-GP の半減期は治験前の FVIII 製剤と比較して一貫して延長していた。凝固一段法のデータは、付録 2、図 2.7.2.5.2-65 を参照のこと。

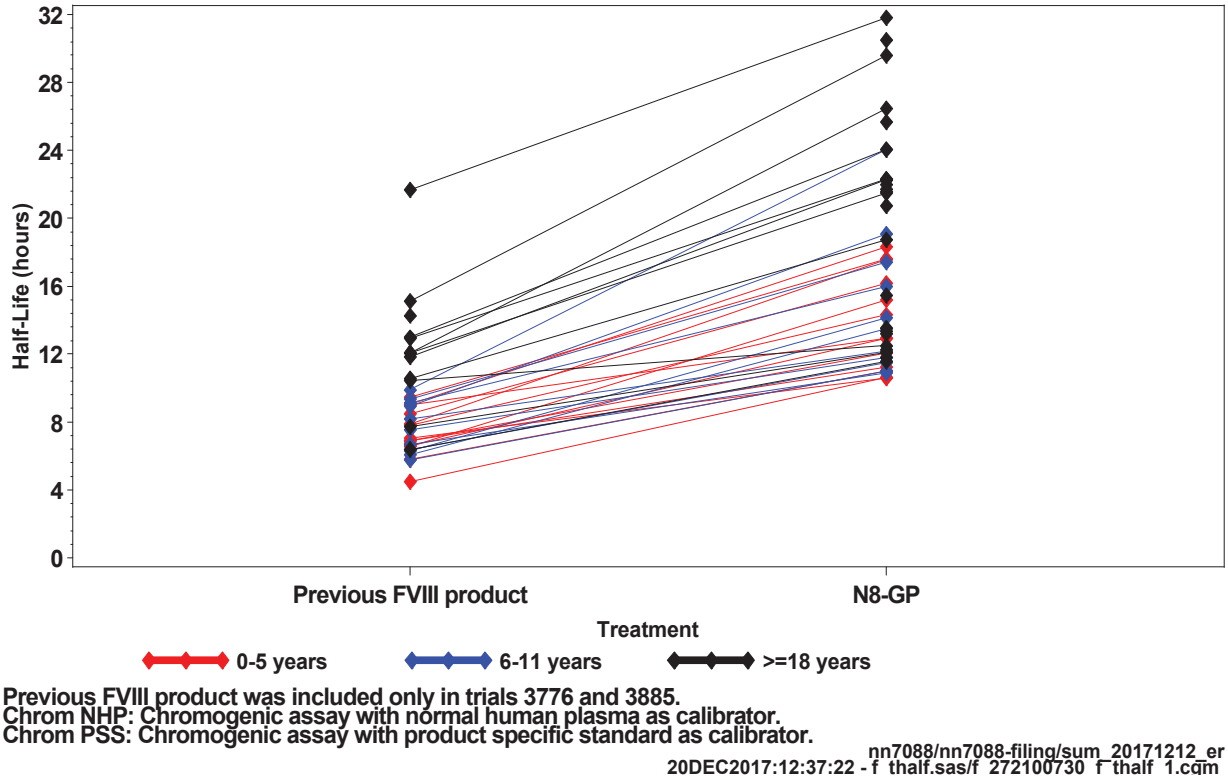


図 2.7.2.3-7　　個々の被験者における N8-GP 及び治験前の FVIII 製剤の半減期（3776 及び 3885 試験）－ 最大の解析対象集団

2.7.2.3.6　薬物動態予測

3859 及び 3885 試験では、予防治療中の定常状態における FVIII 活性のトラフ値（投与前）及びピーク値（投与後）を測定した。その解析結果を表 2.7.2.3-2 に示す。

定常状態における FVIII 活性プロファイルについてさらに評価するため、定常状態における FVIII 活性の予測値を年齢グループ及び投与方法別に算出した。これにより、FVIII 活性が特定の値（例えば 5%）を超える期間の評価が可能であった。この予測における週 2 回投与は、3+4 日の投与方法に基づいている。定常状態における FVIII 活性の予測の要約を表 2.7.2.3-3 に、予測プロファイルを図 2.7.2.3-8（12 歳以上）及び図 2.7.2.3-9（0～11 歳）に示す。

全体的に、予防治療中に測定したトラフ値及びピーク値の平均と 95%信頼区間に基づくと、各投与方法における実測値と予測値は一致していた（表 2.7.2.3-2 及び表 2.7.2.3-3）。

成人及び青年患者（12 歳以上）が N8-GP（50 IU/kg）の 4 日毎投与又は週 2 回投与を受けた場合、投与間隔における大部分の期間（それぞれ 90%及び 95%）で FVIII 活性は 5%を超えると予測された（表 2.7.2.3-3）。N8-GP（75 IU/kg）の週 1 回投与を受けた成人及び青年患者では、投与間隔における半分以上（57%）の期間で FVIII 活性は 5%を超え、約 83%の期間で FVIII 活性は 1%を超えると予測された（表 2.7.2.3-3）。

小児患者（0～11 歳）では、N8-GP（60 IU/kg）の週 2 回投与又は 3 日毎投与を受けた場合、投与間隔における大部分（それぞれ 72%及び 85%）で FVIII 活性は 5%を超えると予測された（表 2.7.2.3-3）。

年齢グループ間の比較では、年齢の増加に伴い FVIII 活性が 5%又は 1%を超える期間は長くなる傾向が認められ、成人及び青年患者と小児患者の間で差が最も顕著であった（表 2.7.2.3-3）。

N8-GP の週 2 回投与と治験前の FVIII 製剤（半減期延長型でない FVIII 製剤）の週 3 回投与における FVIII 活性の予測の比較では、FVIII 活性が 5%又は 1%を超える期間は、全体的に治験前の FVIII 製剤と比較して N8-GP で長くなる傾向がみられた（表 2.7.2.3-3、図 2.7.2.3-8 及び図 2.7.2.3-9）。また、1 投与間隔における FVIII 活性の平均は、治験前の FVIII 製剤の週 3 回投与と比較して N8-GP の週 2 回投与で高くなると予測された〔成人患者では約 1.7 倍、小児患者（0～11 歳）では約 1.6 倍〕（表 2.7.2.3-3）。

00440912 10

表 2.7.2.3-2　予防治療中に測定した FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の解析

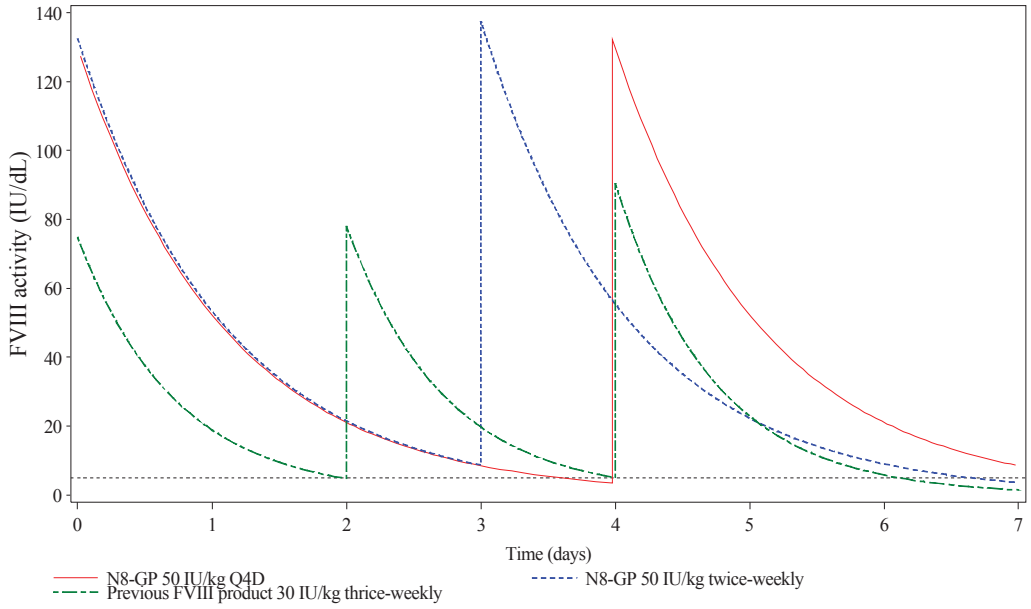
	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis twice weekly		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q3-4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
FVIII trough levels						
Number of patients contributing to the analysis	31	34	23	143	6	29
Number of trough values included in the analysis	144	161	112	722	15	133
Mixed model results*						
Trough level (IU/dL)	1.2	2.0	2.7	3.0	0.6	1.3
95% CI	0.8; 1.6	1.5; 2.7	1.8; 4.0	2.6; 3.5	0.2; 1.6	0.9; 2.0
FVIII recovery levels						
Number of patients contributing to the analysis	28	34	23	143	6	29
Number of post-dose values included in the analysis	91	115	111	718	13	105
Mixed model results*						
Post-dose level (IU/dL)	125.0	143.3	125.1	137.9	198.0	197.9
95% CI	118.7; 131.6	136.8; 150.2	116.0; 135.0	133.9; 142.2	166.8; 235.2	184.2; 212.7

Results obtained with the chromogenic assay with a product specific (PSS).
Plasma activities below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ.
* Mixed model on the log-transformed plasma activities with age group as fixed effect and patient as a random effect. Separate modelling is done for each prophylaxis treatment (i.e. for each dosing frequency). The trough level is presented back-transformed to the natural scale.
Data included in analysis: 3859 main phase until visit 8 50 IU/kg Q4D, 3859 interim 2 – extension phase part 1 for 75 IU/kg Q7D, 3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg twice weekly.
Only pre-dose measurements collected at steady-state for the given prophylaxis treatment are included in the analyses.
Pre-dose measurements are included if within time window of prophylaxis treatment interval +/- 2 days, (i.e. 1.5 – 5.5 days for Q2W, 2 – 6 days for Q4D and 5 – 9 days for Q7D) and if at least twice the prophylaxis treatment interval after last treatment of bleed.

表 2.7.2.3-3　　定常状態における FVIII 活性の薬物動態予測 – 最大の解析対象集団

Treatment	Dose Interval (days)	Age-group	CL (mL/kg/h)	Vss (mL/kg)	SS Peak FVIII (IU/dL)	SS Trough FVIII (IU/dL)	Time above FVIII 5% (%dose interval)	Time above FVIII 1% (%dose interval)	Average FVIII (IU/dL)
N8-GP 60 IU/kg	3	0-5 years	2.9	56.0	109.8	2.6	82.2	100.0	28.5
		6-11 years	2.7	53.5	115.3	3.2	87.6	100.0	31.3
		0-11 years	2.8	54.8	112.4	2.8	84.6	100.0	29.8
	3+4	0-5 years	2.9	56.0	107.9/109.7	2.5/0.7	70.3	96.4	24.5
		6-11 years	2.7	53.5	113.1/115.3	3.1/1.0	74.9	99.7	26.8
		0-11 years	2.8	54.8	110.4/112.3	2.8/0.8	72.3	97.9	25.5
N8-GP 50 IU/kg	3+4	12-17 years	1.6	36.2	140.3/144.0	5.7/2.0	87.9	100.0	37.1
		>=18 years	1.5	39.0	132.0/137.1	8.9/3.8	95.6	100.0	40.8
		>=12 years	1.5	38.8	132.5/137.5	8.6/3.6	94.9	100.0	40.5
	4	12-17 years	1.6	36.2	140.3	2.0	78.3	100.0	32.5
		>=18 years	1.5	39.0	131.8	3.6	91.1	100.0	35.7
		>=12 years	1.5	38.8	132.3	3.5	90.0	100.0	35.4
N8-GP 75 IU/kg	7	12-17 years	1.6	36.2	207.5	0.1	50.0	71.6	27.8
		>=18 years	1.5	39.0	192.7	0.4	58.1	83.7	30.6
		>=12 years	1.5	38.8	193.6	0.3	57.4	82.7	30.3
Previous FVIII product 40+40+45 IU/kg	2+2+3	0-11 years	4.7	49.9	80.3/81.1/91.2	0.9/0.9/0.1	54.0	84.8	16.0
Previous FVIII product 30+30+35 IU/kg	2+2+3	>=12 years	2.3	41.0	74.7/78.0/90.4	4.8/5.0/1.5	86.6	100.0	24.1

CL: Clearance, Vss: Volume of distribution at steady state, SS: Steady-state
The predictions of FVIII activity profiles at steady-state are based on a one-compartment model with mono-exponential elimination and the PK parameters (CL and Vss) obtained from single-dose profiles at 50 IU/kg in the respective age-group.
For N8-GP, chromogenic assay with product specific standard as calibrator is used.
For previous FVIII product, chromogenic assay with normal human plasma as calibrator is used.



Q4D: every fourth day dosing.

図 2.7.2.3-8　　FVIII 活性プロファイルの予測 – 12 歳以上

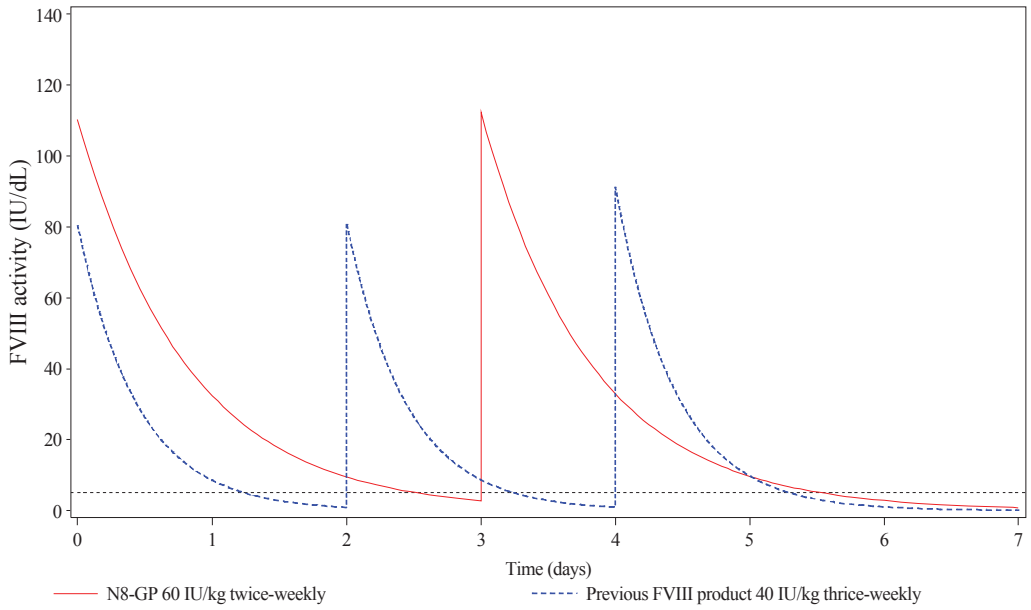


図 2.7.2.3-9　　FVIII 活性プロファイルの予測 – 0～11 歳

2.7.2.4 特別な試験

N8-GP に関する特別な試験は実施していない。

参考文献

1 Stennicke HR, Kjalke M, Karpf DM, Balling KW, Johansen PB, Elm T, et al. A novel B-domain O-glycoPEGylated FVIII (N8-GP) demonstrates full efficacy and prolonged effect in hemophilic mice models. Blood. 2013;121(11):2108-16.

2 Agerso H, Stennicke HR, Pelzer H, Olsen EN, Merricks EP, Defriess NA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of turoctocog alfa and N8-GP in haemophilia A dogs. Haemophilia. 2012;18(6):941-7.

3 European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. 2011.

4 EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 2016.

5 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):882-6.

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

7 Shapiro AD, Korth-Bradley J, Poon MC. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. Haemophilia. 2005;11(6):571-82.

ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.2.5 付録 1

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

List of Abbreviations

FVIII	coagulation factor VIII
IU	international units
i.v.	intravenous
N8	turoctocog alfa; a recombinant factor VIII product developed by Novo Nordisk
N8-GP	turoctocog alfa pegol; 40 kDa glycopegylated recombinant FVIII
OD	on-demand
pdFVIII	plasma-derived factor VIII
PK	pharmacokinetics
PPX	prophylaxis
Q4D	every fourth day dosing
Q3–4D	dosed every fourth day or twice-weekly
Q7D	every seventh day dosing

List of Country Codes

AT	Austria
AU	Australia
BG	Bulgaria
BR	Brazil
CA	Canada
CH	Switzerland
DE	Germany
DK	Denmark
ES	Spain
FR	France
GR	Greece
HR	Croatia
HU	Hungary
IL	Israel
IT	Italy
JP	Japan
KR	Republic of Korea
LT	Lithuania
MY	Malaysia
NL	Netherlands
NO	Norway
PT	Portugal
RU	Russian Federation
SE	Sweden
TH	Thailand
TR	Turkey
TW	Taiwan
UA	Ukraine
UK	United Kingdom
US	United States

Trial ID/ Countries	Trial design	Patients exposed for PK assessments	Test product(s), Dosage regimen, Route of administration	Duration of treatment	Single dose pharmacokinetic results and conclusions .	Study status, Type of report, Location
Previously treated patients with haemophilia A						
NN7088-3776 CH, DE, IT, JP, TR, UK, US	*First human dose trial* A multi-centre, open-label, dose escalation trial evaluating safety and pharmacokinetics of three single doses of N8-GP in patients with severe haemophilia A.	26 patients (20–60 years) were dosed. Sampling time points for previous product: pre-dose, 30min, 1h, 4h, 8h, 12h 24h, 30h and 48h. Sampling time points for N8-GP: pre-dose, 30min, 1h, 4h, 8h, 12h, 24h, 30h, 48h, 72h, 96h, 120h, 144h and 168h.	Pharmacokinetics: 25, 50 and 75 IU/kg of previous product and N8-GP Previous products included recombinant FVIII (Advate®, Kogenate®, Kogenate FS®, Helixate®, Recombinante®, ReFacto AF®, for 22 patients and pdFVIII for 4 patients (Hemophil®, Emoclot®, Fanhdi®) i.v.	Single dose	The conclusions are primarily based on results obtained from the full analysis set excluding outliers using dose-adjusted FVIII activity data from the chromogenic assay using N8-GP PSS as calibrator. The estimated incremental recovery (IR_{30min}) of N8-GP was 0.025 (U/mL)/(U/kg). The estimated mean terminal half-life of N8-GP was 18.98 hours. This terminal half-life is prolonged 1.6-fold compared to the patient's previous FVIII products (rFVIII and pdFVIII). The single-dose pharmacokinetic profile of N8-GP appeared to be dose-linear in the dose range 25–75 U/kg, and no deviation from dose linearity was detected. The analysis results performed on endpoints derived from non-normalised profiles are consistent with the overall conclusion.	Complete; Full; Trial 3776, M 5.3.3.2

004401913 1 0

Trial ID/ Countries	Trial design	Patients exposed for PK assessments	Test product(s), Dosage regimen, Route of administration	Duration of treatment	Single dose pharmacokinetic results and conclusions .	Study status, Type of report, Location
NN7088-3859 AU, BR, CH, DE, DK, ES FR, HR, HU, IL, IT, JP, KR, MY, NL, NO, RU, SE, TR, TW, UK, US	Pivotal trial A multi-centre, open-label, non-randomised trial evaluating safety and efficacy, including pharmacokinetics of N8 GP when administered for long term prophylaxis and treatment of bleeding episodes in patients with severe haemophilia A.	A subgroup of 24 patients (13–61 years) was enrolled for PK assessments. PK was assessed at visit 2 and visit 7. Sampling time points: pre-dose, 30min, 1h, 4h, 12h, 24h, 48h, 72h and 96h.	N8-GP Prophylaxis: 50 IU/kg Q3-4D (or 75 IU/kg every 7th day during the extension phases) Treatment of bleeding episodes: 20–75 IU/kg. Pharmacokinetics: 50 IU/kg single dose (twice). i.v	Multiple dose	At the first PK session, $t_{½}$ was 18.27 hours and the incremental recovery was 0.031 (IU/mL)/(U/kg). At the second PK session, $t_{½}$ was 18.18 hours and the incremental recovery was 0.034 (IU/mL)/(U/kg). PK parameters (including C_{30min} and $AUC_{(0-inf)}$) were similar at the two PK sessions (separated by 28 weeks).	Ongoing; Results from the pivotal part of the trial: Interim report; Trial 3859, M 5.3.5.2 Results of the main phase and extension phase part 1 of the trial Interim report; Trial 3859-EXT1, M 5.3.5.2 Results of the main phase and extension phase parts 1 and 2 of the trial Interim report; Trial 3859-EXT2, M 5.3.5.2

Trial ID/ Countries	Trial design	Patients exposed for PK assessments	Test product(s), Dosage regimen, Route of administration	Duration of treatment	Single dose pharmacokinetic results and conclusions .	Study status, Type of report, Location
NN7088-3885 CA, CH, DE, FR, GR, IL, IT, JP, LT, MY, PT, TR, UA, UK, US	*Paediatric trial* A multinational, open-label, non-controlled trial on safety, efficacy and pharmacokinetics of N8-GP when administered for prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously treated paediatric patients with severe haemophilia A.	A subgroup of 27 patients (1−5 and 6−12 years of age) was enrolled for PK assessments. PK was assessed at visit 1 (previous product) and visit 2 (N8-GP). Sampling time points for previous product: pre-dose, 1h, 6h, 24h, and 30h. Sampling time points for N8-GP: pre-dose, 1h, 6h, 24h, 30h, 72h and 96h.	N8-GP Prophylaxis: ~60 IU/kg (50-75 IU/kg) of N8-GP twice weekly with adjustment to every third day, if necessary. Treatment of bleeding episodes: 20–75 IU/kg. Pharmacokinetics: 50 IU/kg (single dose) of previous FVIII product and N8 GP. i.v	Multiple dose	Incremental recovery (IR_{60min}) for N8-GP was slightly lower in the 0-5 year age-group (0.023 IU/mL) than in the 6-11 year age-group (0.027 IU/mL). The area under the curve (AUC_{0-inf}) measured as IU×h/mL was approximately three-fold higher for N8-GP than for previous FVIII product in both age-groups. Using the population-based method, estimates of $t_{½}$ were 7.4h for previous FVIII product compared with 14.6h for N8-GP. Clearance measured as (mL/h/kg) was approximately 2.5-fold higher for previous FVIII product compared with N8-GP in both age-groups.	Ongoing; Results from the main phase of the trial: Interim report; Trial 3885, M 5.3.5.2 Results from the main and extension phase of the trial: Interim report; Trial 3885-EXT, M 5.3.5.2

00440191 10

Trial ID/ Countries	Trial design	Patients exposed for PK assessments	Test product(s), Dosage regimen, Route of administration	Duration of treatment	Single dose pharmacokinetic results and conclusions .	Study status, Type of report, Location
NN7088-4033 DE, DK, ES, FR, NL, US	*PK & safety of N8-GP manufactured by commercial process* A multi-centre, comparative, double-blinded, randomised cross-over trial investigating single-dose pharmacokinetics and safety of N8-GP from the pivotal process and N8-GP from the commercial process in patients with severe haemophilia A.	21 patients (25−71 years of age). Sampling time points: pre-dose, 30min, 1h, 4h, 6h, 8h, 24h, 28h, 48h, 72h and 96h.	N8-GP 50 IU/kg (single dose) of N8-GP manufactured by commercial process and N8-GP manufactured by pivotal process. i.v	Single dose	FVIII activity as measured by $AUC_{0\text{-}96h,\ norm}$ was comparable when treating patients with N8-GP from the pivotal process and N8-GP from the commercial process, each given as intravenous administrations of 50 IU/kg to patients with severe haemophilia A. The $AUC_{0\text{-}96h,\ norm}$ of N8-GP obtained from the two processes were comparable, with the estimated ratio of 1.01 $[0.97;\ 24\ 1.04]_{90\%\ CI}$. For all pharmacokinetic secondary endpoints, the single-dose PK of N8-GP from the pivotal process was comparable to N8-GP from the commercial process when each was given as intravenous administrations of 50 IU/kg to patients with severe haemophilia A.	Complete; Full; Trial 4033, M 5.3.3.2

ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.2.5 付録 2

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

Page

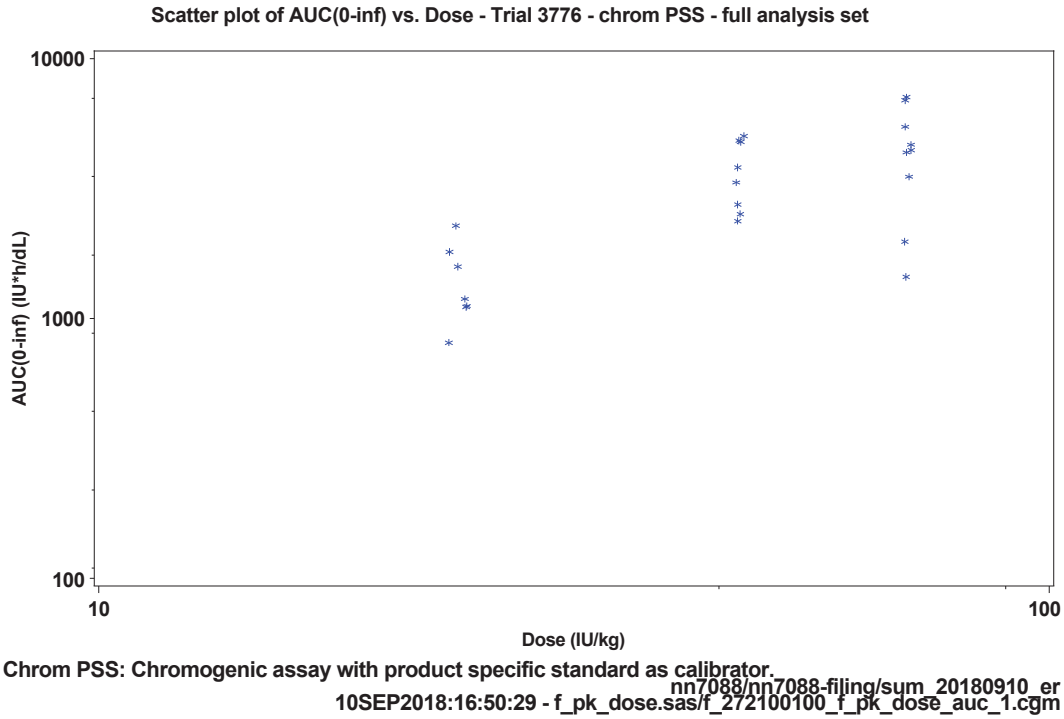
1. 用量と $AUC_{(0\text{-}inf)}$の散布図 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776 試験）.....7
2. 用量と $AUC_{(0\text{-}inf)}$の散布図 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776 試験）.....8
3. 用量と C_{30min} の散布図 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776 試験）.....9
4. 用量と C_{30min} の散布図 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776 試験）.....10
5. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール）– 12 歳以上 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）.....11
6. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（対数スケール）– 12 歳以上 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）.....12
7. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール）– 12 歳以上 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）.....13
8. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（対数スケール）– 12 歳以上 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）.....14
9. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール）– 12 歳未満 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3885 試験）.....15
10. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（対数スケール）– 12 歳未満 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3885 試験）.....16
11. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール）– 12 歳未満 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3885 試験）.....17
12. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（対数スケール）– 12 歳未満 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3885 試験）.....18
13. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール）– 年齢グループ別 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....19
14. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（対数スケール）– 年齢グループ別 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....20
15. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール）– 年齢グループ別 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....21
16. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（対数スケール）– 年齢グループ別 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....22
17. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）– 12 歳以上 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）.....23
18. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）– 12 歳以上 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）.....24

19. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ 12 歳以上－ PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）.....25
20. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ 12 歳以上－ PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）.....26
21. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ 12 歳未満－ PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3885 試験）.....27
22. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ 12 歳未満－ PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3885 試験）.....28
23. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ 12 歳未満－ PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3885 試験）.....29
24. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ 12 歳未満－ PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3885 試験）.....30
25. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ アジア人と非アジア人 － PSS を用いた発色性合成基質法 － 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....31
26. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ アジア人と非アジア人 － PSS を用いた発色性合成基質法 － 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....32
27. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ アジア人と非アジア人 － PSS を用いた凝固一段法 － 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....33
28. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ アジア人と非アジア人 － PSS を用いた凝固一段法 － 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....34
29. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ 日本人と非日本人－ PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....35
30. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ 日本人と非日本人－ PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....36
31. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ 日本人と非日本人－ PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....37
32. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ 日本人と非日本人－ PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....38
33. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ ヒスパニック及び非ヒスパニック－ PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....39

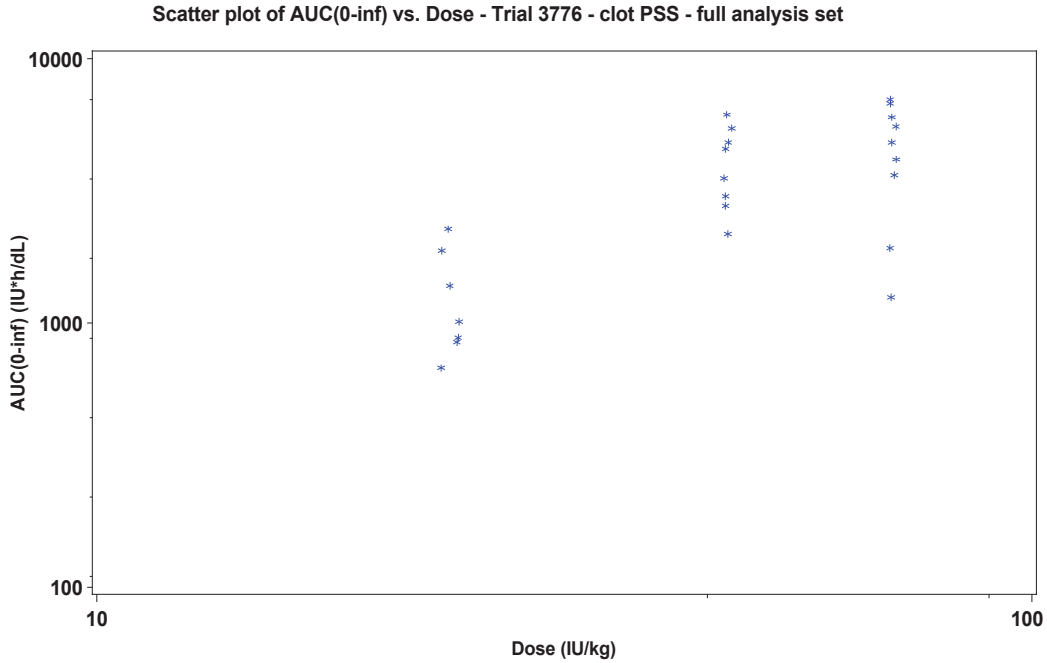
34. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ヒスパニック及び非ヒスパニック－PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....40
35. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ヒスパニック及び非ヒスパニック－PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....41
36. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ヒスパニック及び非ヒスパニック－PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....42
37. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の一覧－0～2 歳未満－最大の解析対象集団（3885 試験）.....43
38. FVIII 活性（IU/dL）の一覧－アジア人－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....44
39. FVIII 活性（IU/dL）の一覧－日本人－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....49
40. FVIII 活性（IU/dL）の一覧－ヒスパニック－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....52
41. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの一覧－0～2 歳未満－最大の解析対象集団（3885 試験）.....55
42. 薬物動態パラメータの一覧－アジア人－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....56
43. 薬物動態パラメータの一覧－日本人－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....58
44. 薬物動態パラメータの一覧－ヒスパニック－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....59
45. 薬物動態プロファイルが得られた被験者の被験者背景一覧－12 歳以上－最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）.....60
46. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態プロファイルが得られた被験者の人口統計学的特性－年齢グループ別－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....70
47. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約－PSS を用いた発色性合成基質法－年齢グループ別－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....72
48. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約－PSS を用いた凝固一段法－年齢グループ別－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....76
49. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約－PSS を用いた発色性合成基質法－人種別－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....80
50. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約－PSS を用いた凝固一段法－人種別－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....84
51. 定常状態における FVIII 活性の薬物動態予測－最大の解析対象集団.....88
52. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－12 歳以上－PSS を用いた発色性合成基質法－BMI 別－最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）.....89

53. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ 12 歳以上－ PSS を用いた発色性合成基質法 – BMI 別 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）.....90
54. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ 12 歳以上－ PSS を用いた凝固一段法 – BMI 別 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）.....91
55. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ 12 歳以上－ PSS を用いた凝固一段法 – BMI 別 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）.....92
56. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 12 歳以上 – BMI 別 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）.....93
57. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – PSS を用いた凝固一段法 – 12 歳以上 – BMI 別 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）.....94
58. 年齢とクリアランス（ml/h/kg）の散布図 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....95
59. 年齢とクリアランス（ml/h/kg）の散布図 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....96
60. N8-GP の半減期（h）と von Willebrand 因子抗原値（IU/mL）の散布図 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 12 歳以上 – 最大の解析対象集団（3859 及び 4033 試験）.....97
61. N8-GP の半減期（h）と von Willebrand 因子抗原値（IU/mL）の散布図 – PSS を用いた凝固一段法 – 12 歳以上 – 最大の解析対象集団（3859 及び 4033 試験）.....98
62. 治験前の FVIII 製剤（NHP を用いた発色性合成基質法）及び N8-GP（PSS を用いた発色性合成基質法）の半減期と von Willebrand 因子抗原値（IU/mL）の散布図 – 12 歳未満 – 最大の解析対象集団（3885 試験）.....99
63. 治験前の FVIII 製剤（NHP を用いた凝固一段法）及び N8-GP（PSS を用いた凝固一段法）の半減期と von Willebrand 因子抗原値（IU/mL）の散布図 – 12 歳未満 – 最大の解析対象集団（3885 試験）.....100
64. 治験前の FVIII 製剤（NHP を用いた発色性合成基質法）及び N8-GP（PSS を用いた発色性合成基質法）の半減期のプロット – 最大の解析対象集団（3776 及び 3885 試験）.....101
65. 個々の被験者における治験前の FVIII 製剤（NHP を用いた凝固一段法）及び N8-GP（PSS を用いた凝固一段法）の半減期 – 最大の解析対象集団（3776 及び 3885 試験）.....102
66. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ 人種別 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....103
67. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ 人種別 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....104
68. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ 人種別 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....105

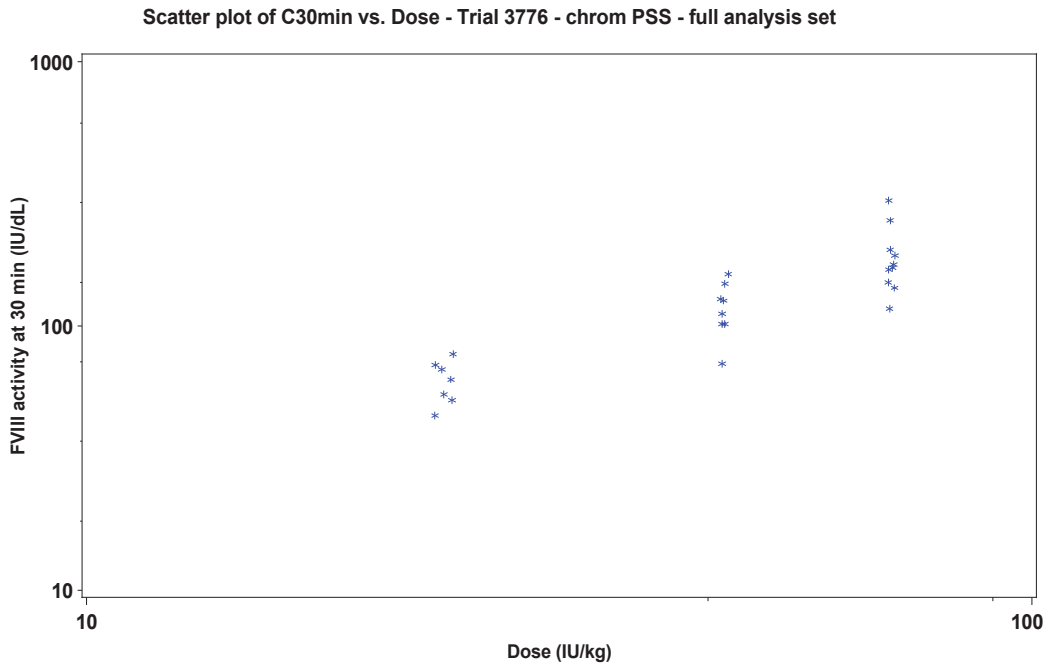
69. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール） – 人種別 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験） 106
70. 被験者数の概要 – 年齢グループ別 – 50 IU/kg – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験） 107
71. 回帰直線の推定値から得られる半減期 – von Willebrand 因子抗原値（IU/mL）別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験） 107
72. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータ – 最大の解析対象集団（3885 試験） 108
73. 被験者数の概要 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験） 111
74. FVIII 活性プロファイルが得られた被験者の一覧 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験） 112
75. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 12 歳未満 – 最大の解析対象集団（3885 試験） 115
76. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – PSS を用いた凝固一段法 – 12 歳未満 – 最大の解析対象集団（3885 試験） 118
77. 定常状態における FVIII 活性 – 12 歳未満 – 最大の解析対象集団 121
78. 定常状態における FVIII 活性 – 12 歳以上 – 最大の解析対象集団 122



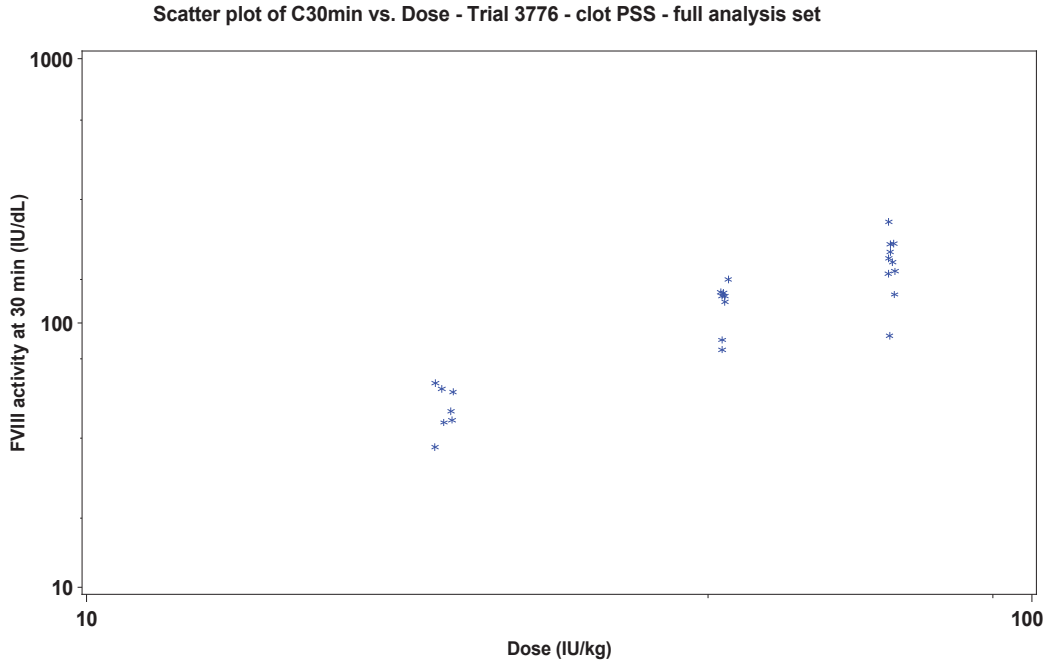
1. 用量と $AUC_{(0\text{-inf})}$の散布図 − PSS を用いた発色性合成基質法 − 最大の解析対象集団（3776 試験）



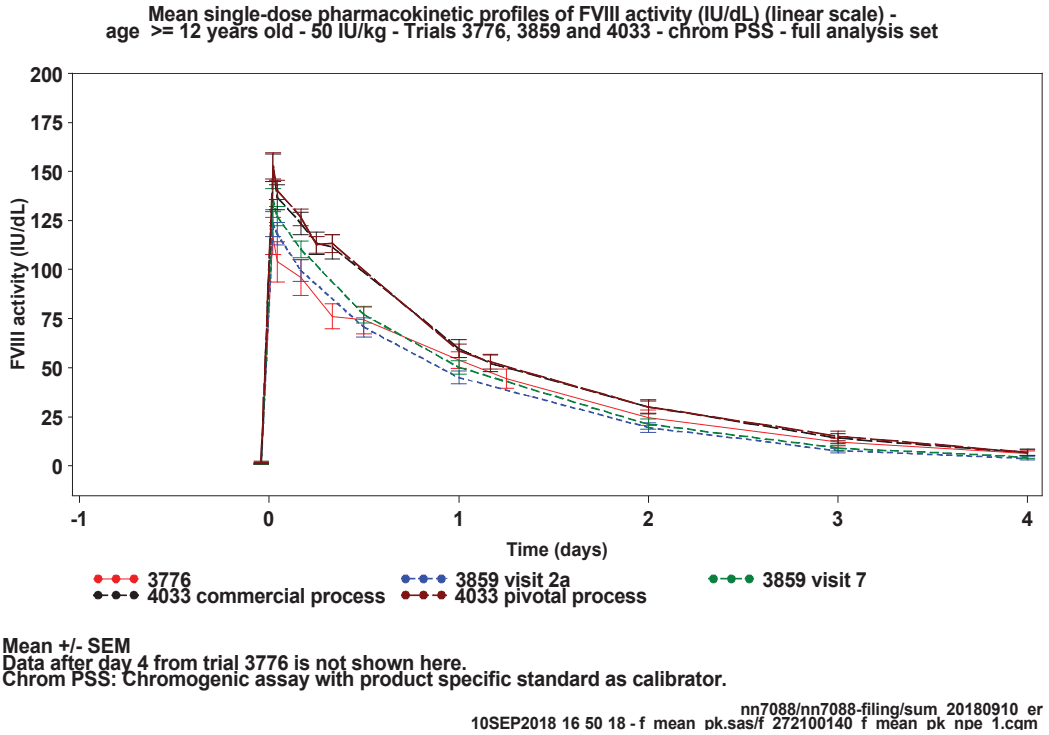
2. 用量と $AUC_{(0\text{-}inf)}$の散布図 − PSS を用いた凝固一段法 − 最大の解析対象集団（3776 試験）



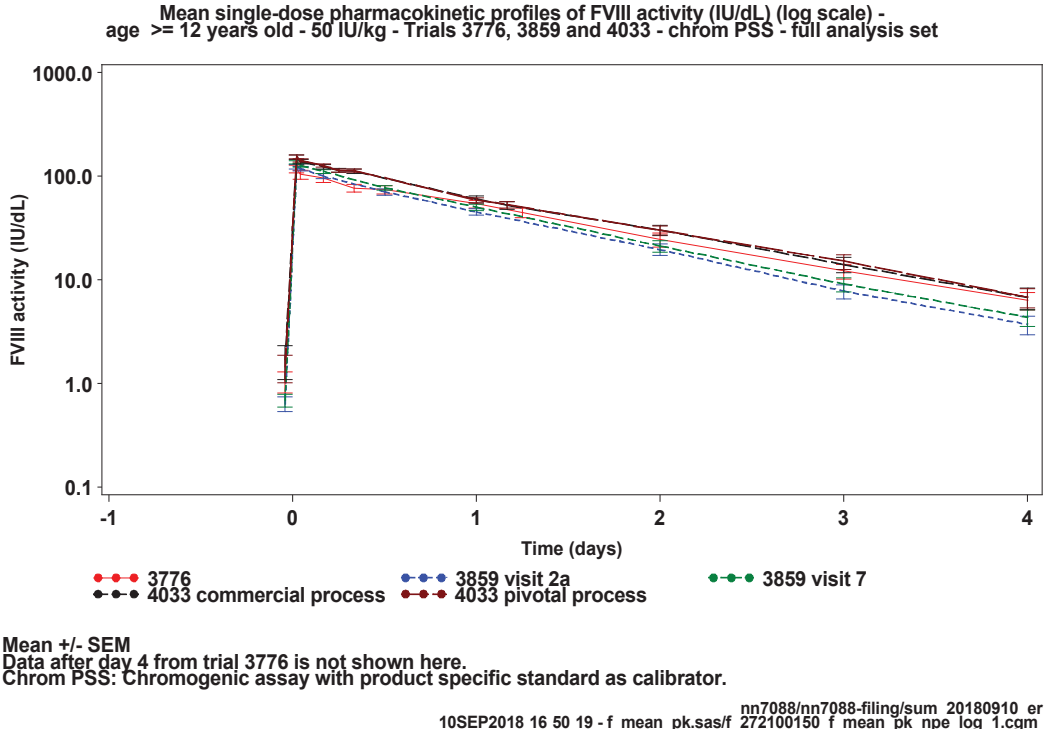
3. 用量と C_{30min} の散布図 − PSS を用いた発色性合成基質法 − 最大の解析対象集団（3776 試験）



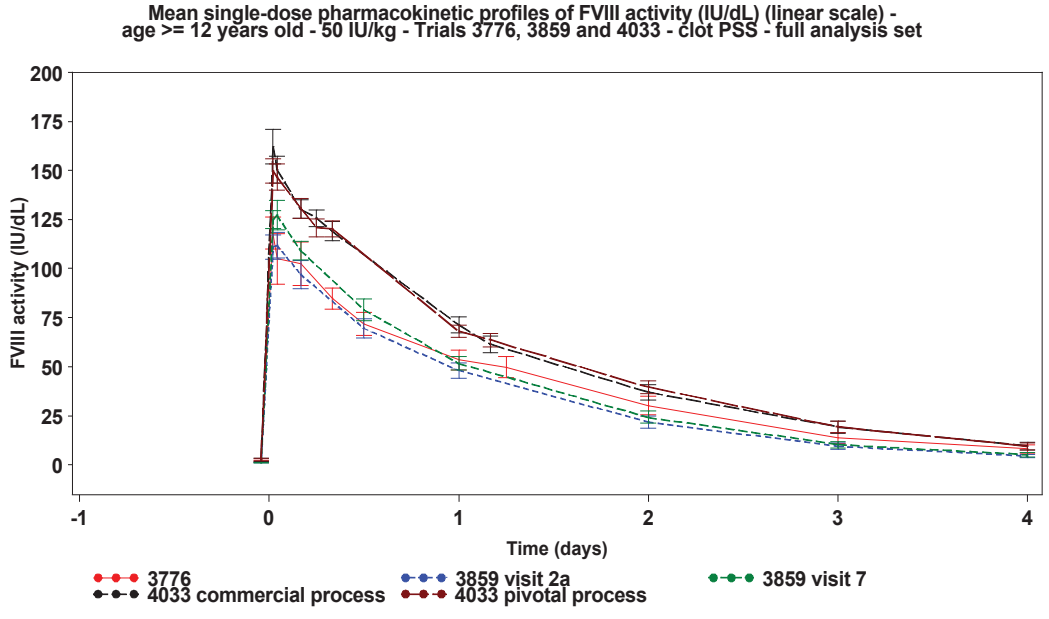
4. 用量と C_{30min} の散布図 − PSS を用いた凝固一段法 − 最大の解析対象集団（3776 試験）



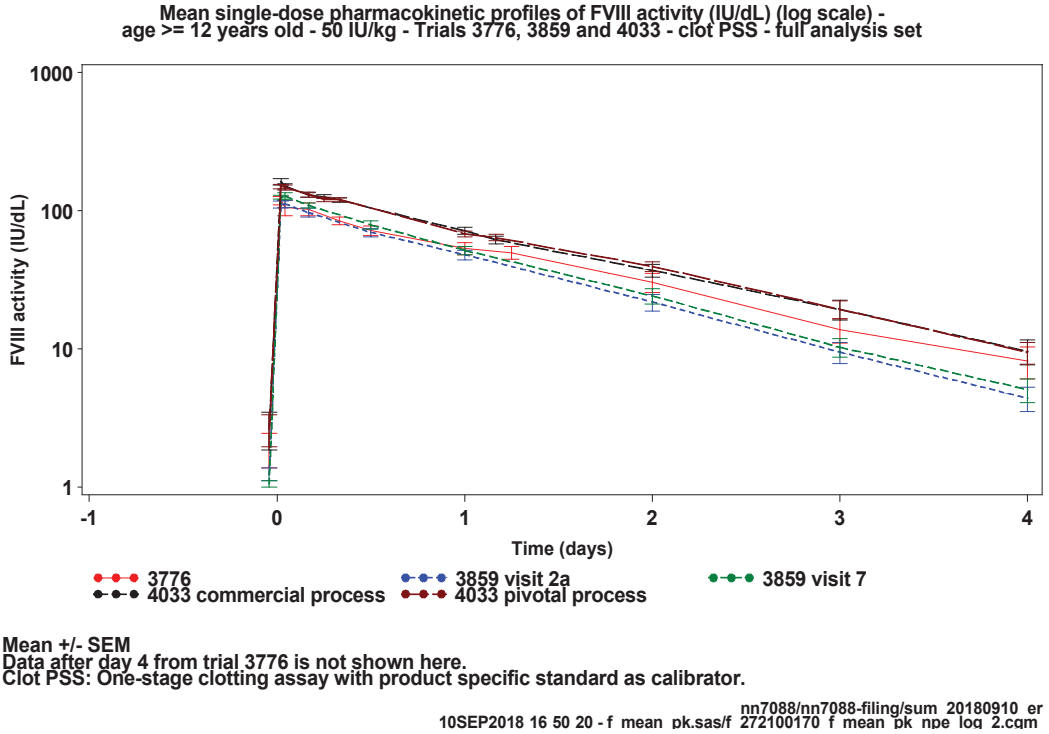
5. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール） – 12 歳以上 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）



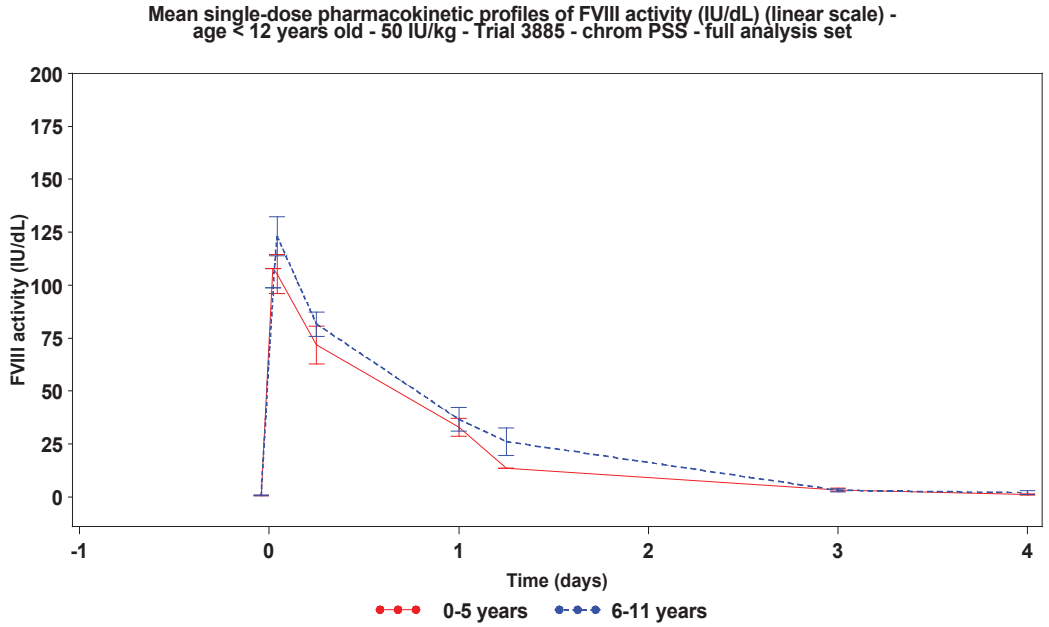
6. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（対数スケール） – 12 歳以上 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）



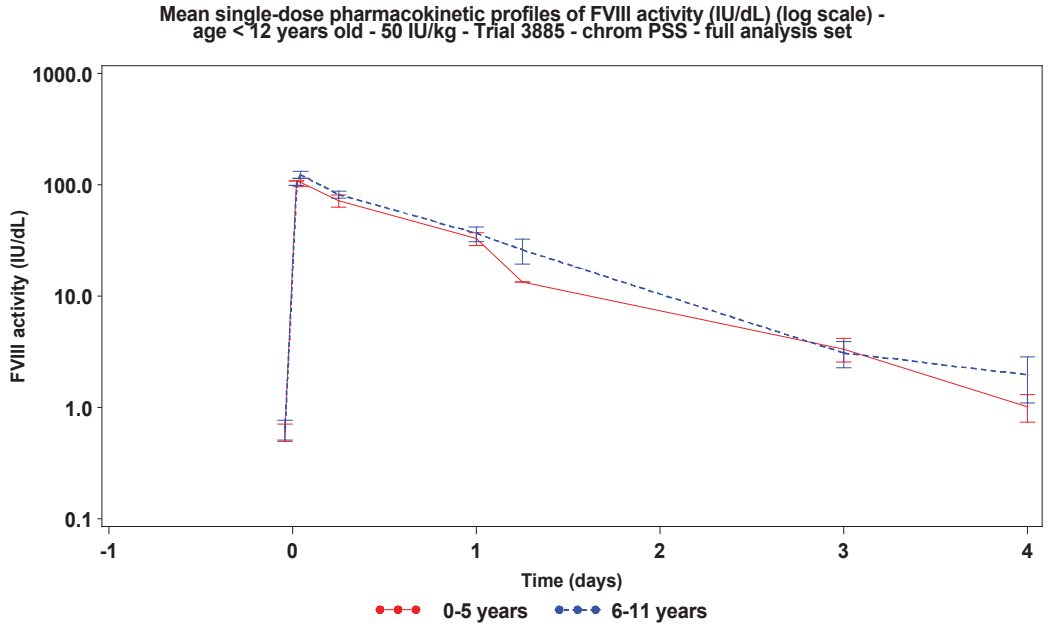
7. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール） – 12 歳以上 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）



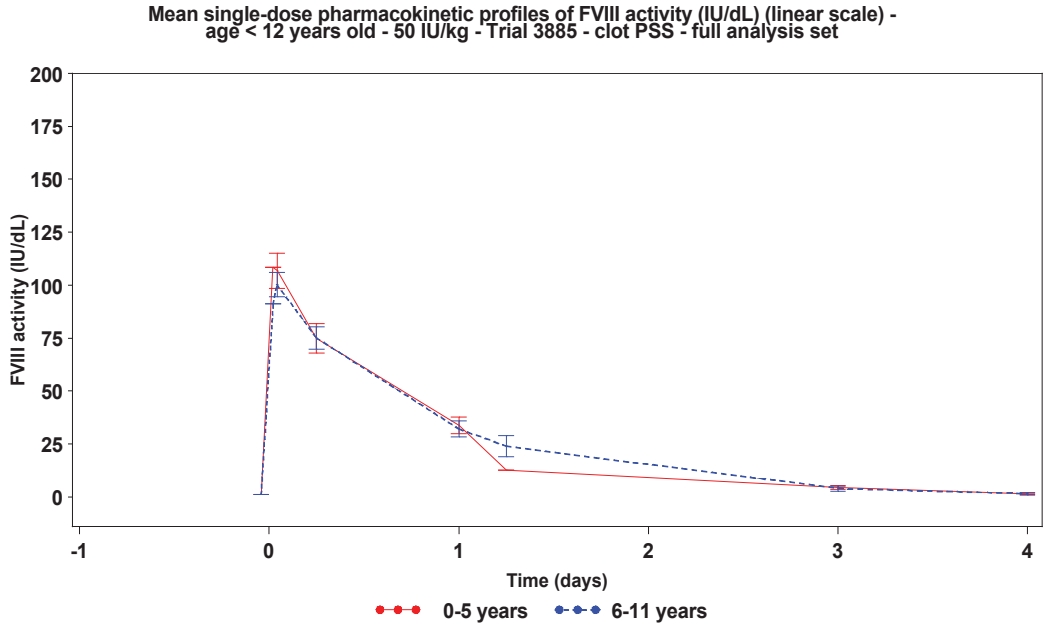
8. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（対数スケール） – 12 歳以上 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）



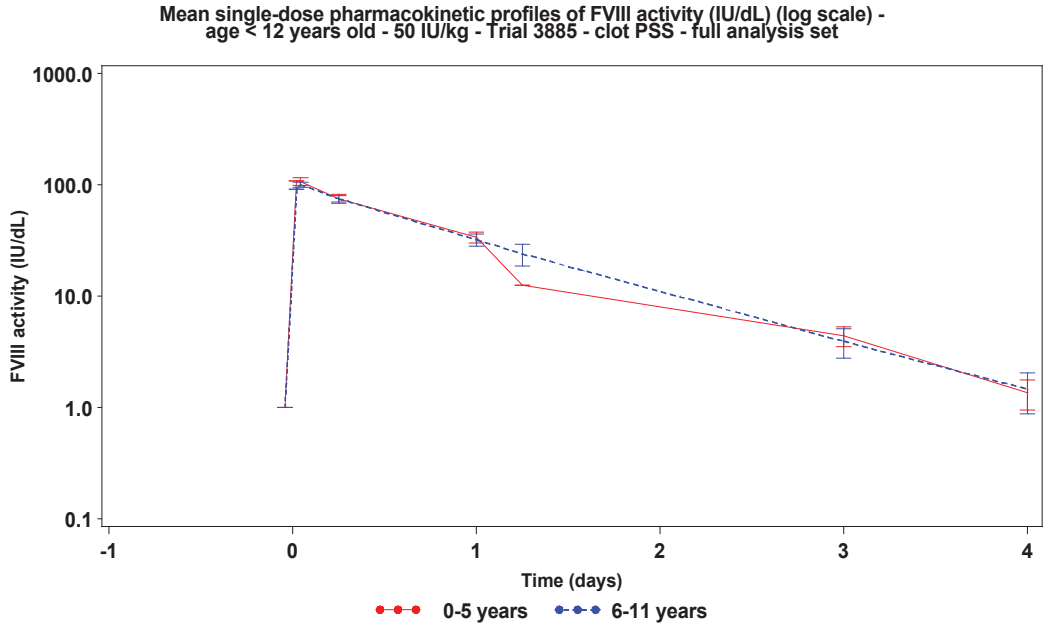
9. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール） – 12 歳未満 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3885 試験）



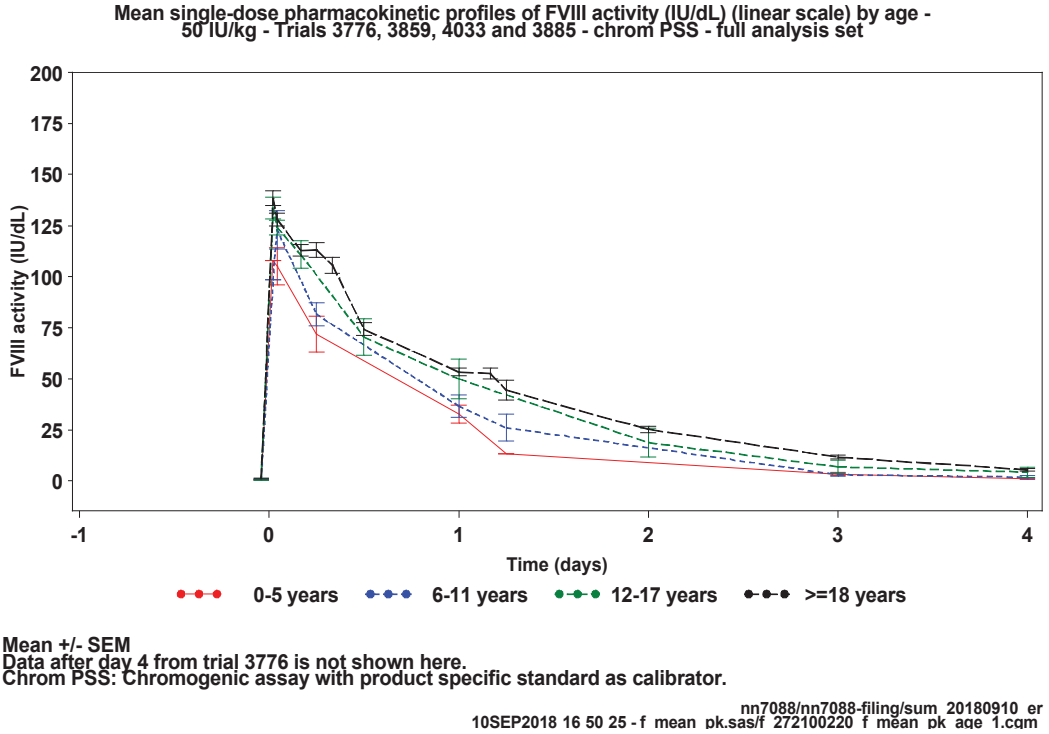
10. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（対数スケール） – 12 歳未満 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3885 試験）



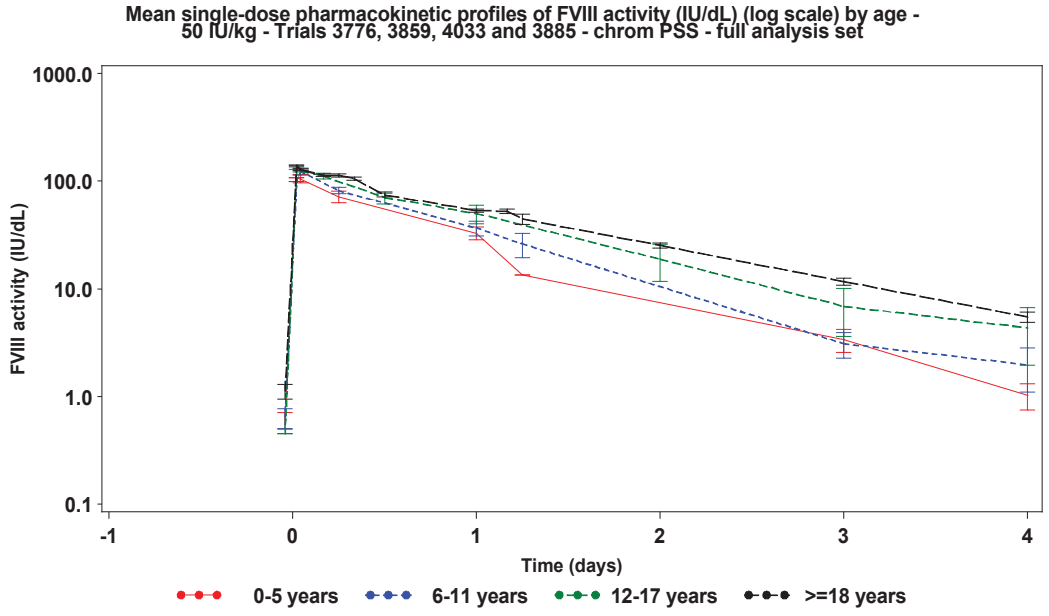
11. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール） – 12 歳未満 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3885 試験）



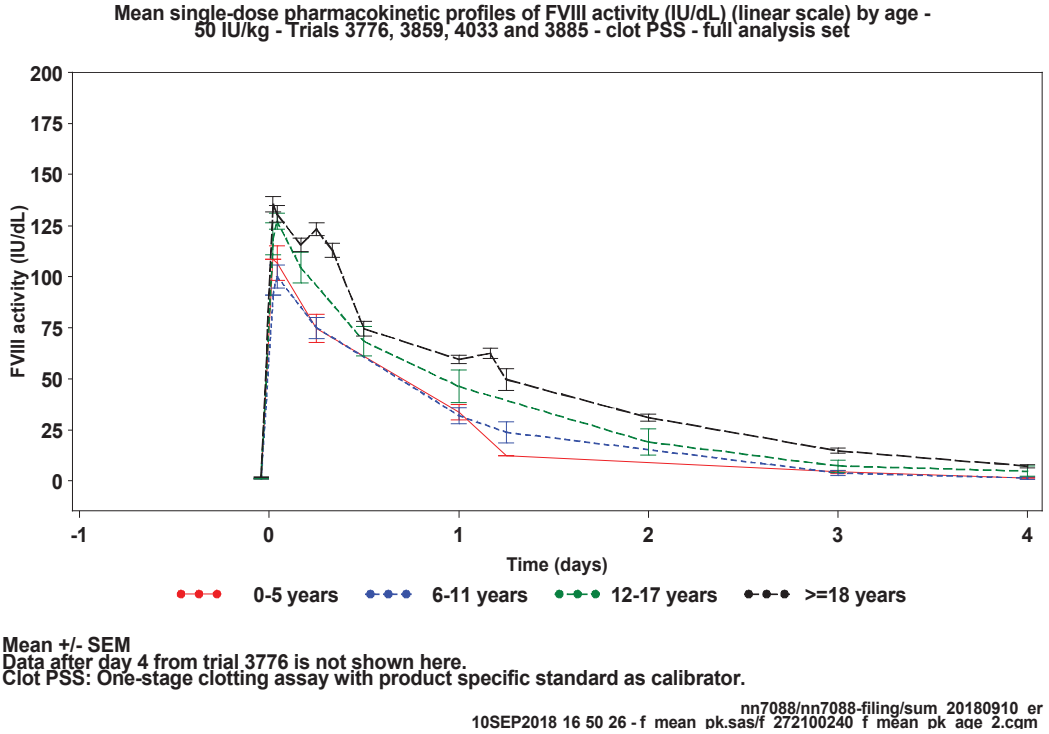
12. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（対数スケール） – 12 歳未満 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3885 試験）



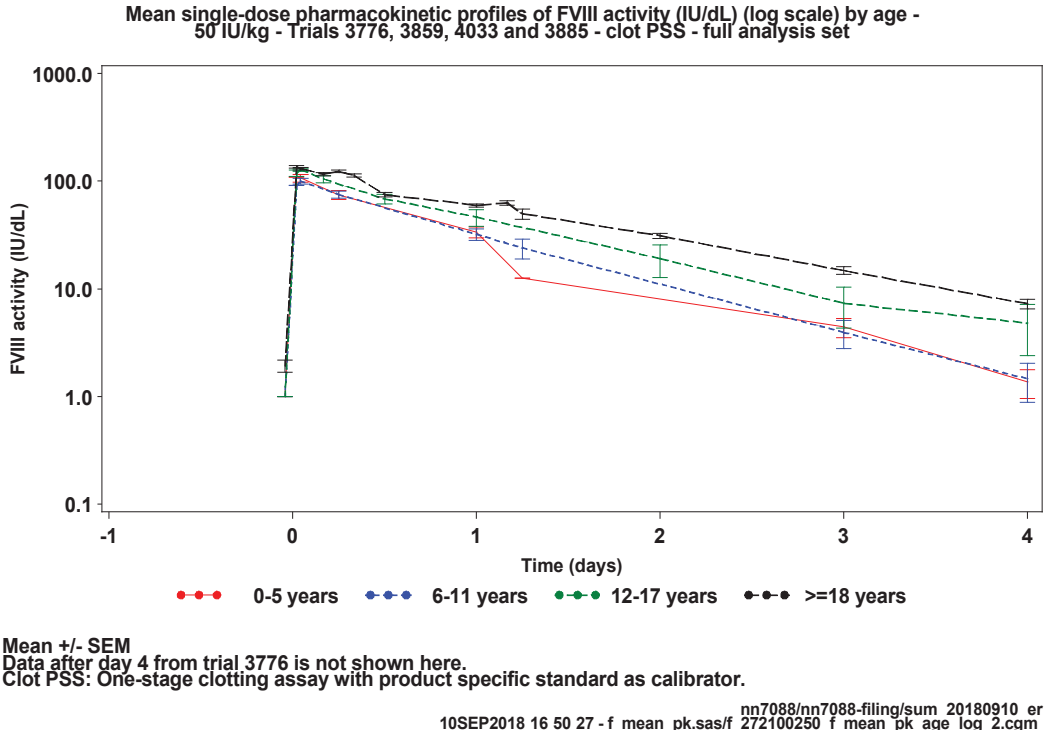
13. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール） – 年齢グループ別 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



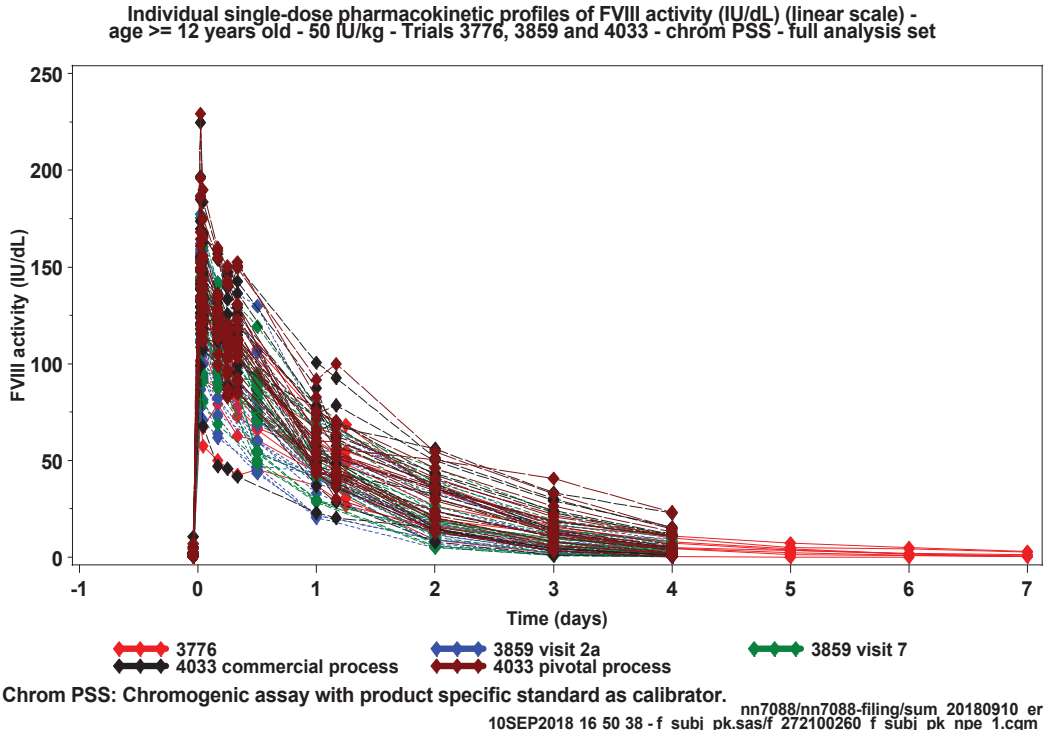
14. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（対数スケール） – 年齢グループ別 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



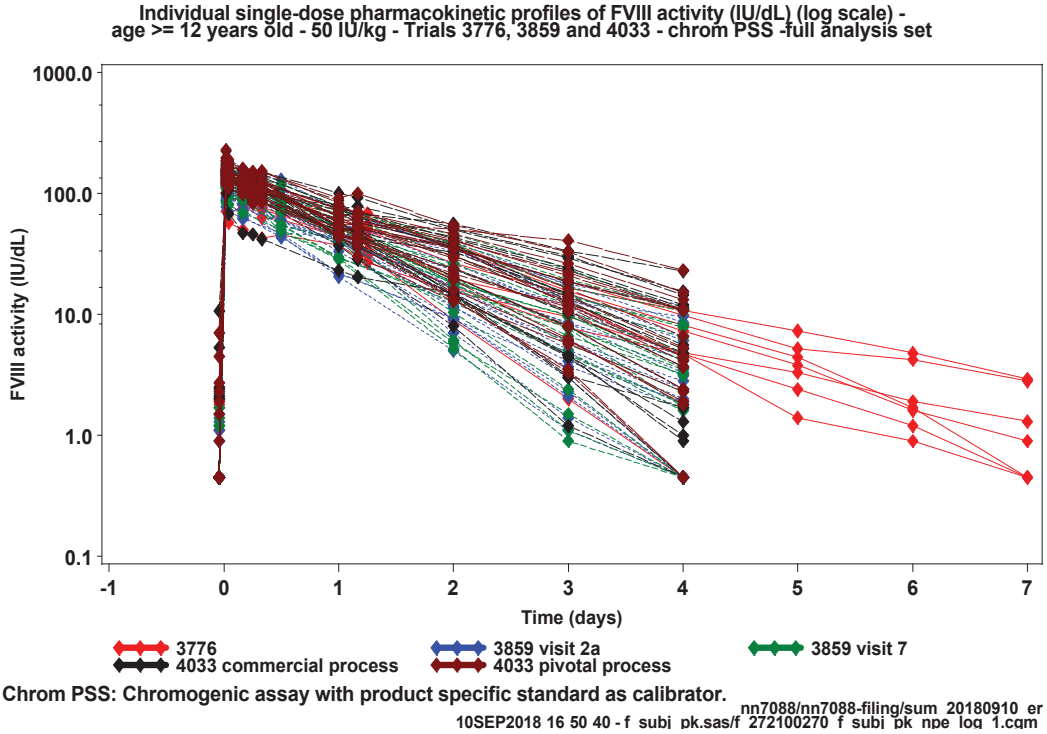
15. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（線形スケール） – 年齢グループ別 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



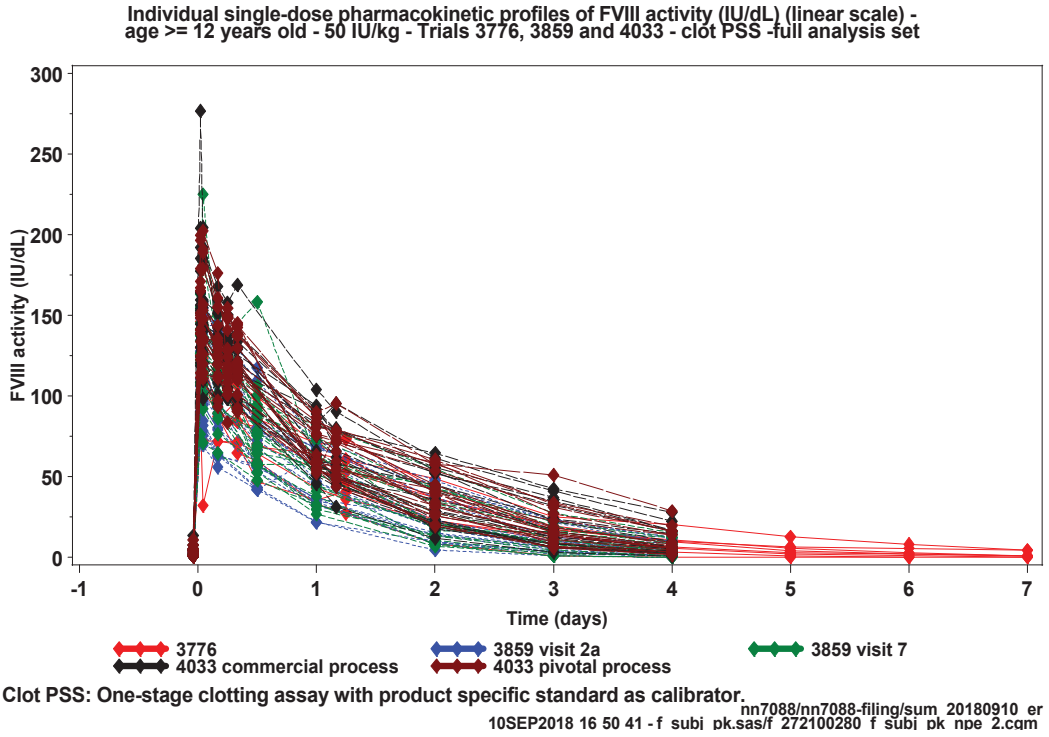
16. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル（対数スケール） – 年齢グループ別 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



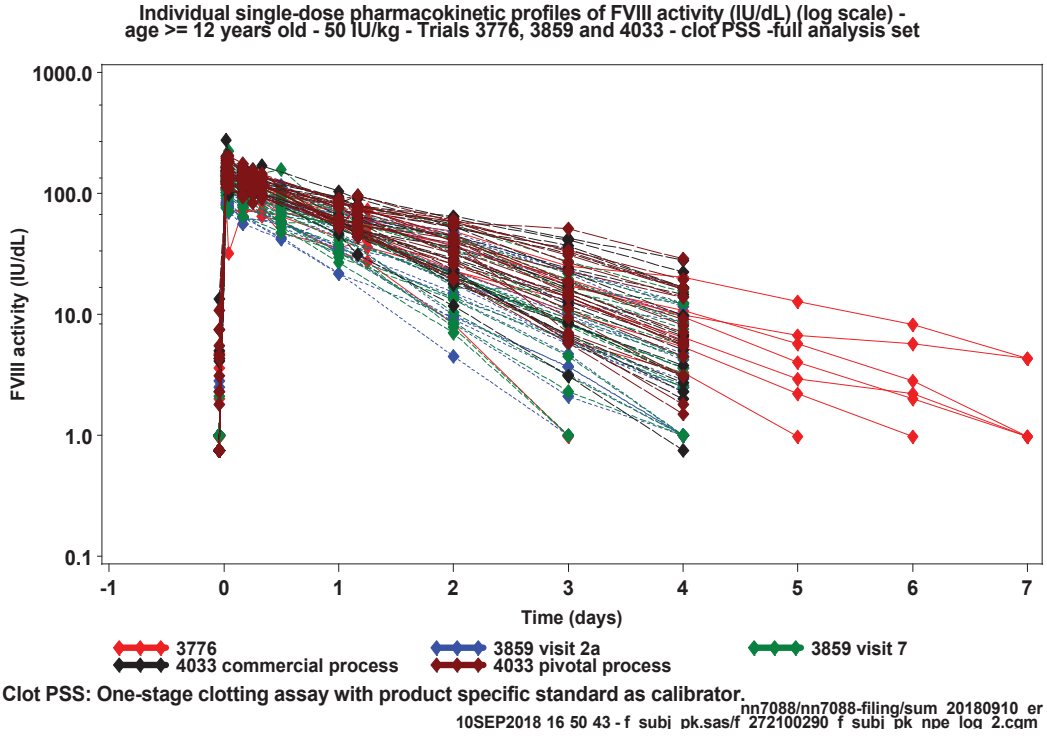
17. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）– 12 歳以上 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）



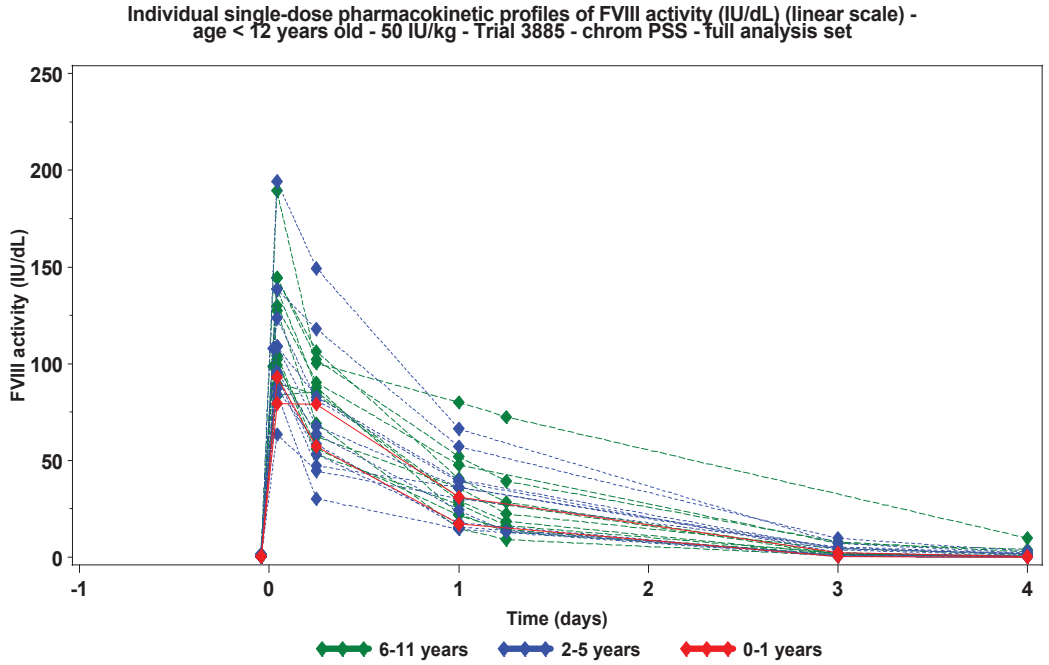
18. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）– 12 歳以上 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）



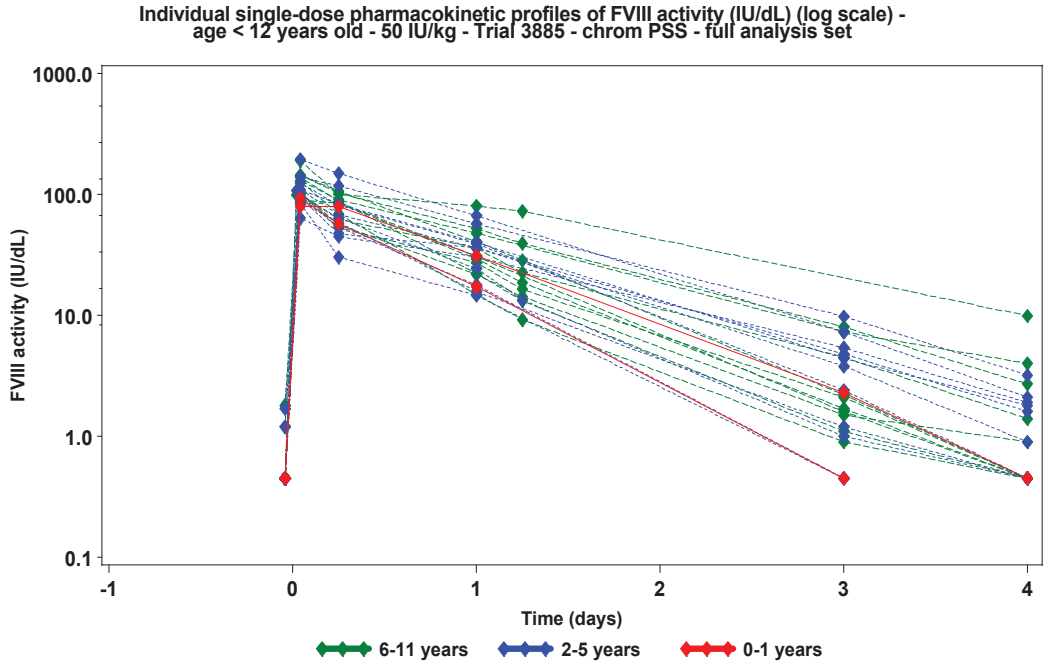
19. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ 12 歳以上 － PSS を用いた凝固一段法 － 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）



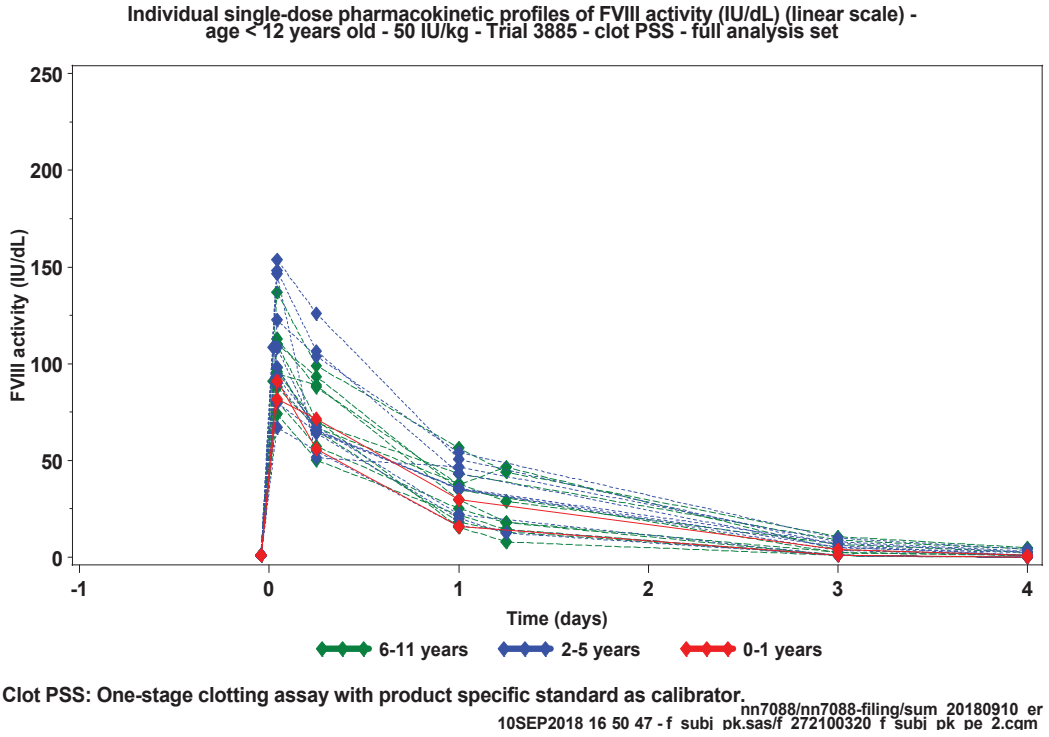
20. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ 12 歳以上 － PSS を用いた凝固一段法 － 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）



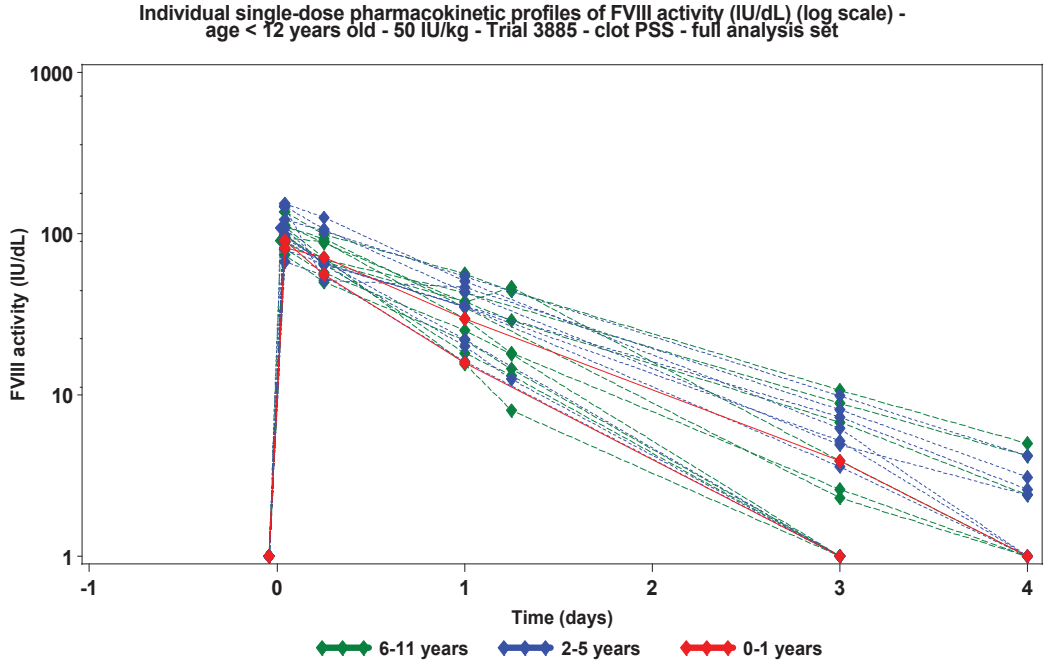
21. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ 12 歳未満 － PSS を用いた発色性合成基質法 － 最大の解析対象集団（3885 試験）



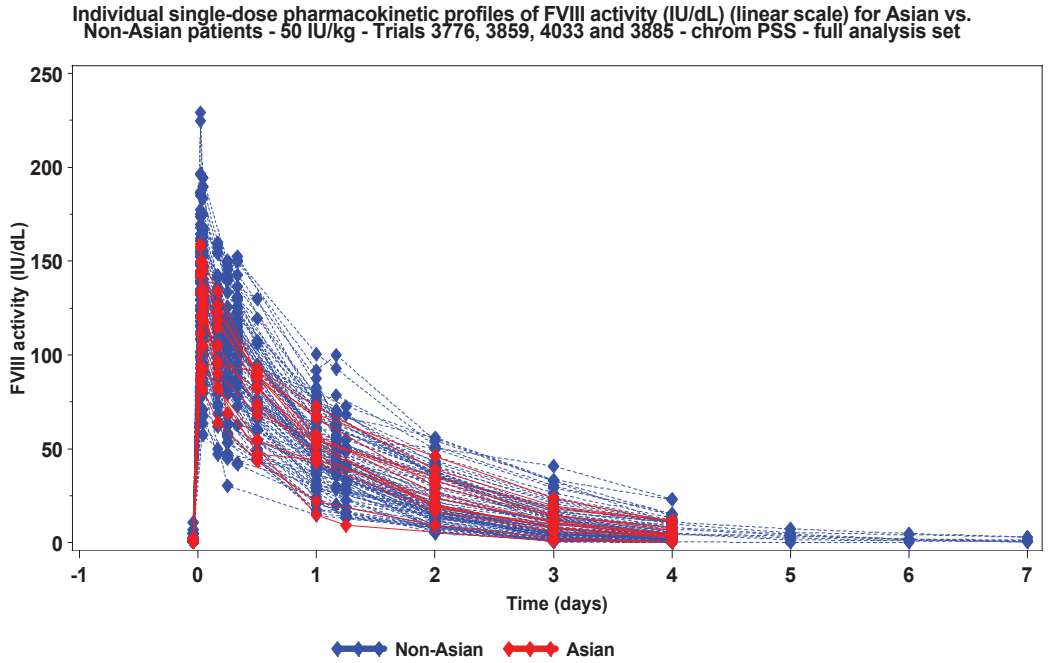
22. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ 12 歳未満 － PSS を用いた発色性合成基質法 － 最大の解析対象集団（3885 試験）



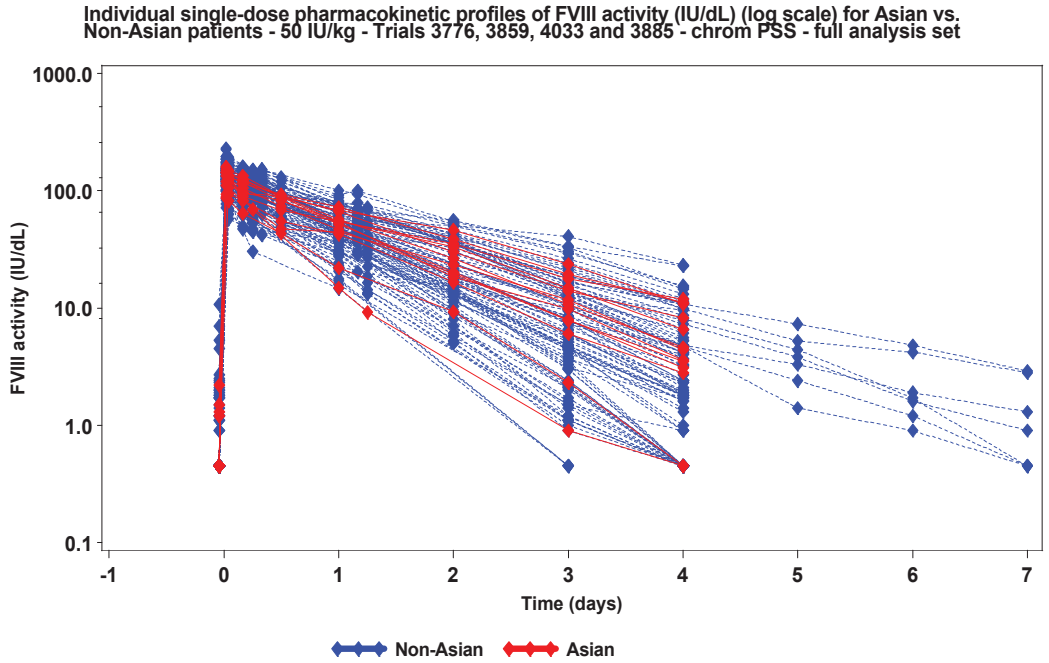
23. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ 12 歳未満 － PSS を用いた凝固一段法 － 最大の解析対象集団（3885 試験）



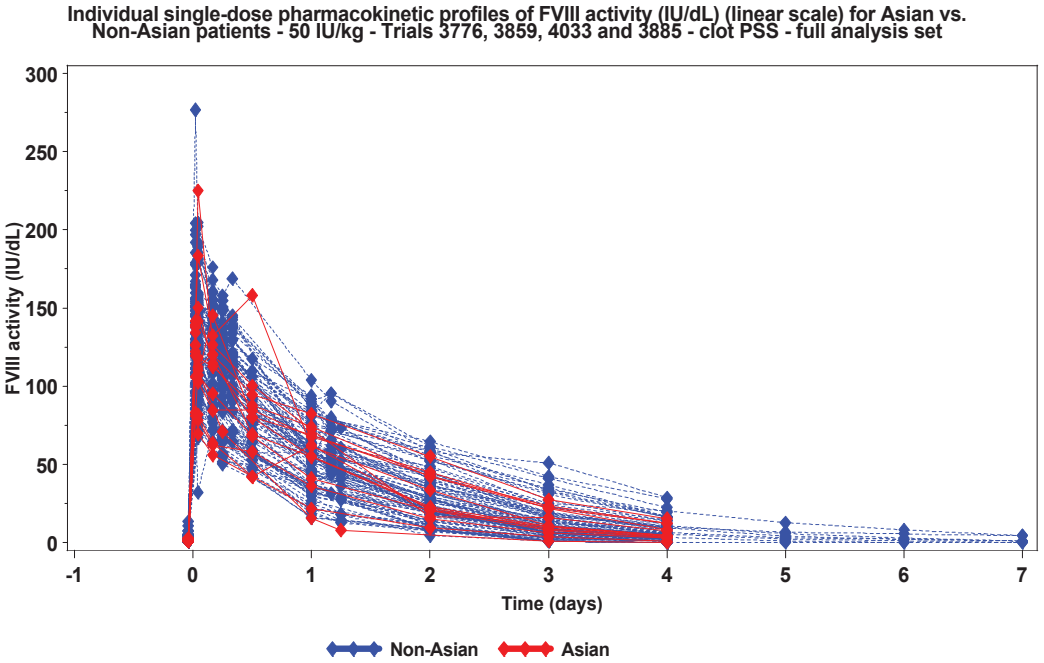
24. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ 12 歳未満 － PSS を用いた凝固一段法 － 最大の解析対象集団（3885 試験）



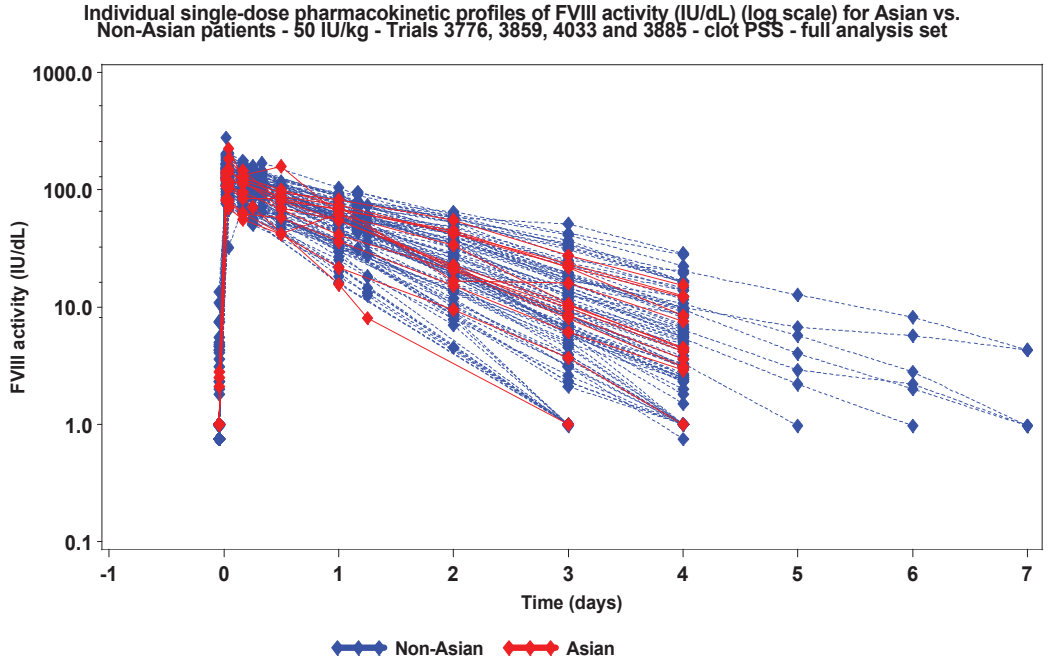
25. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）– アジア人と非アジア人 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



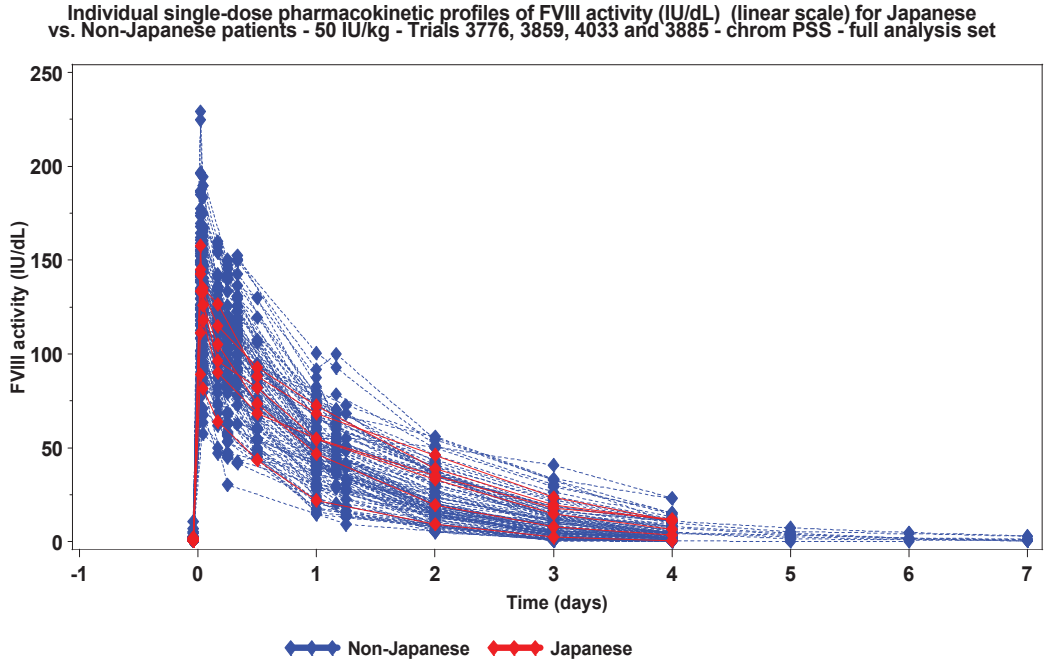
26. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）– アジア人と非アジア人 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



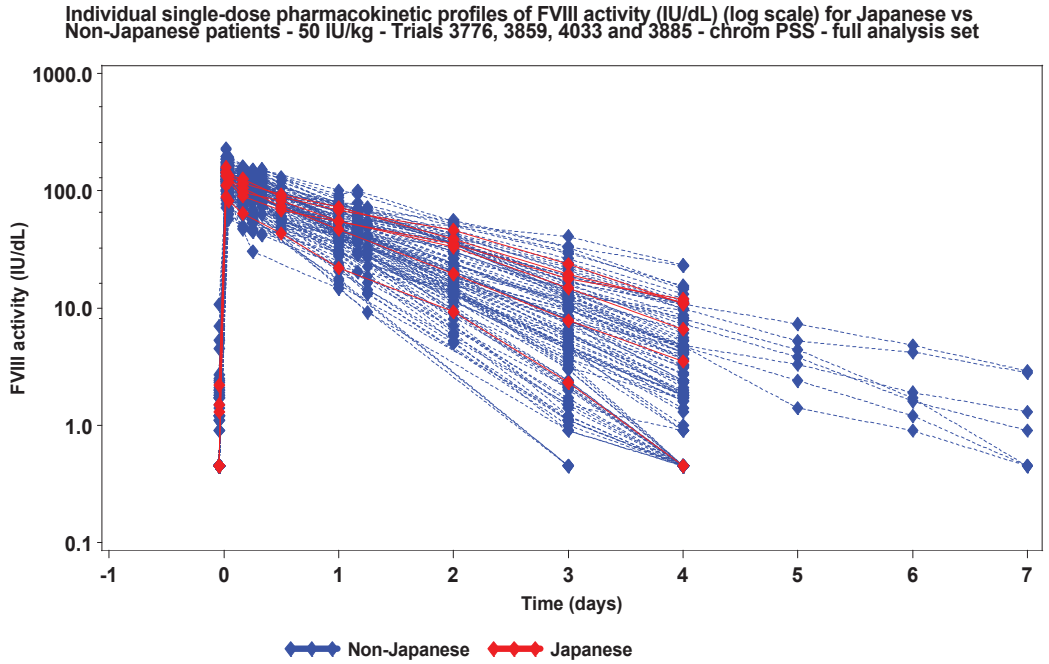
27. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）– アジア人と非アジア人 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



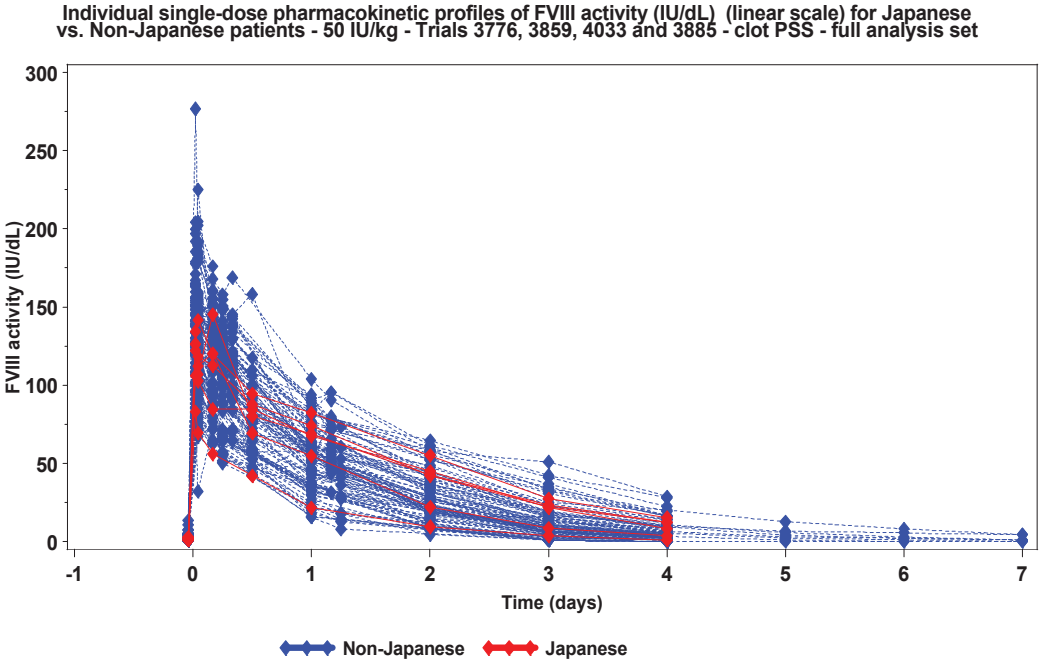
28. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）– アジア人と非アジア人 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



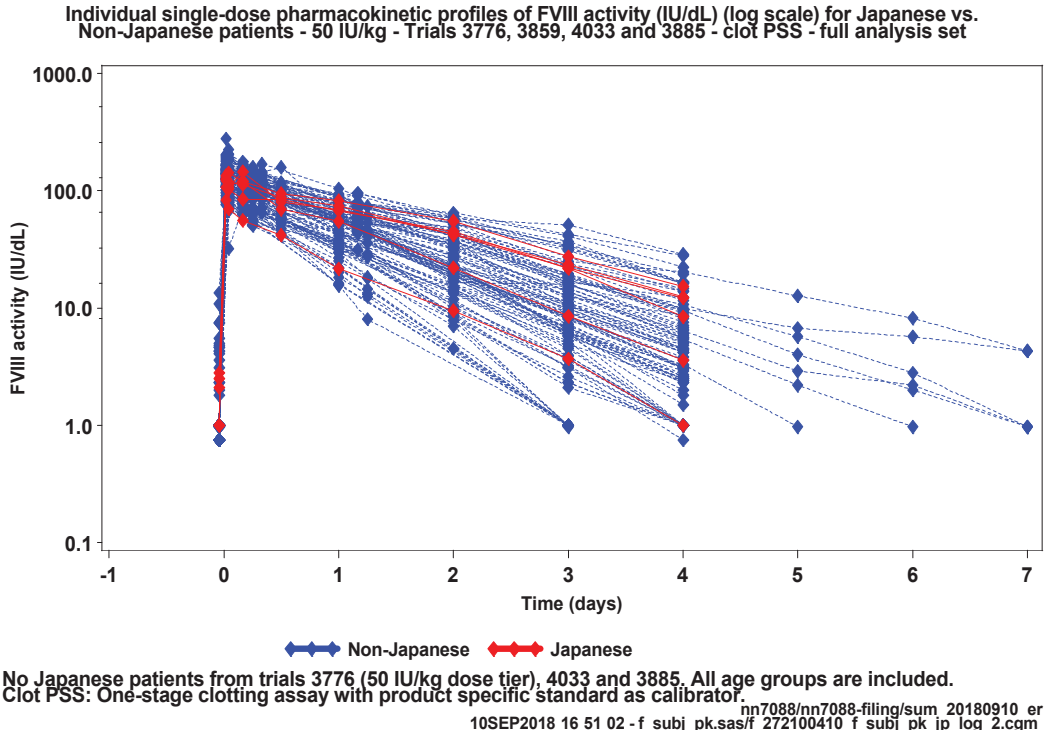
29. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ 日本人と非日本人 － PSS を用いた発色性合成基質法 － 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



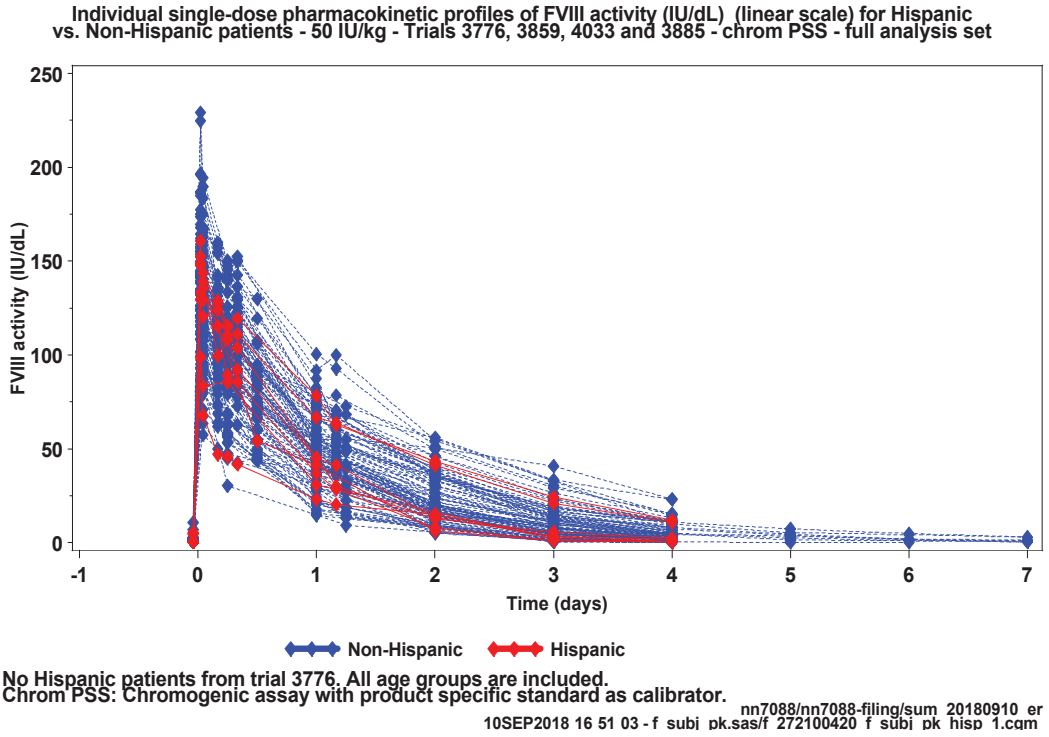
30. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－日本人と非日本人－PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



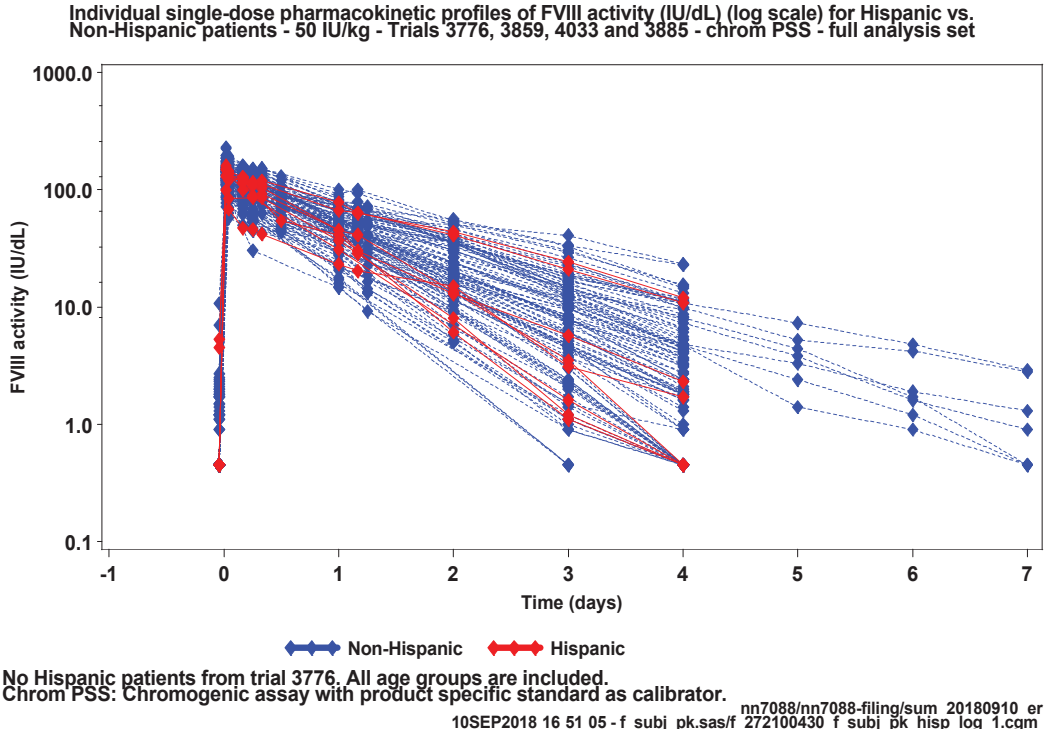
31. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ 日本人と非日本人 － PSS を用いた凝固一段法 － 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



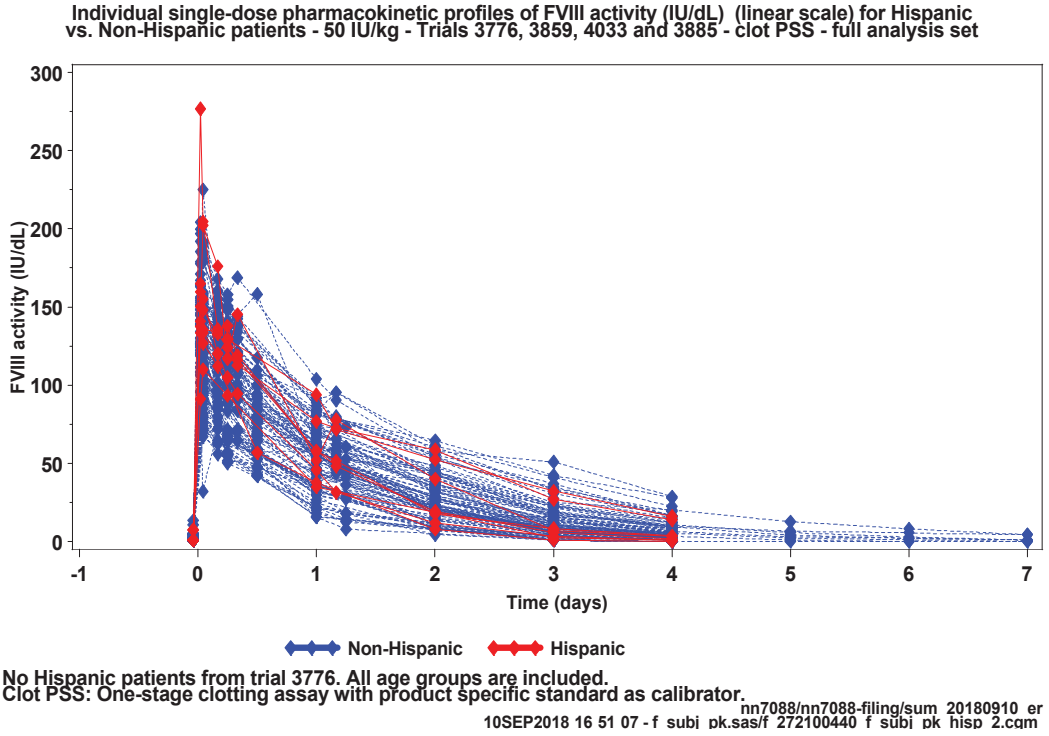
32. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－日本人と非日本人－PSS を用いた凝固一段法－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



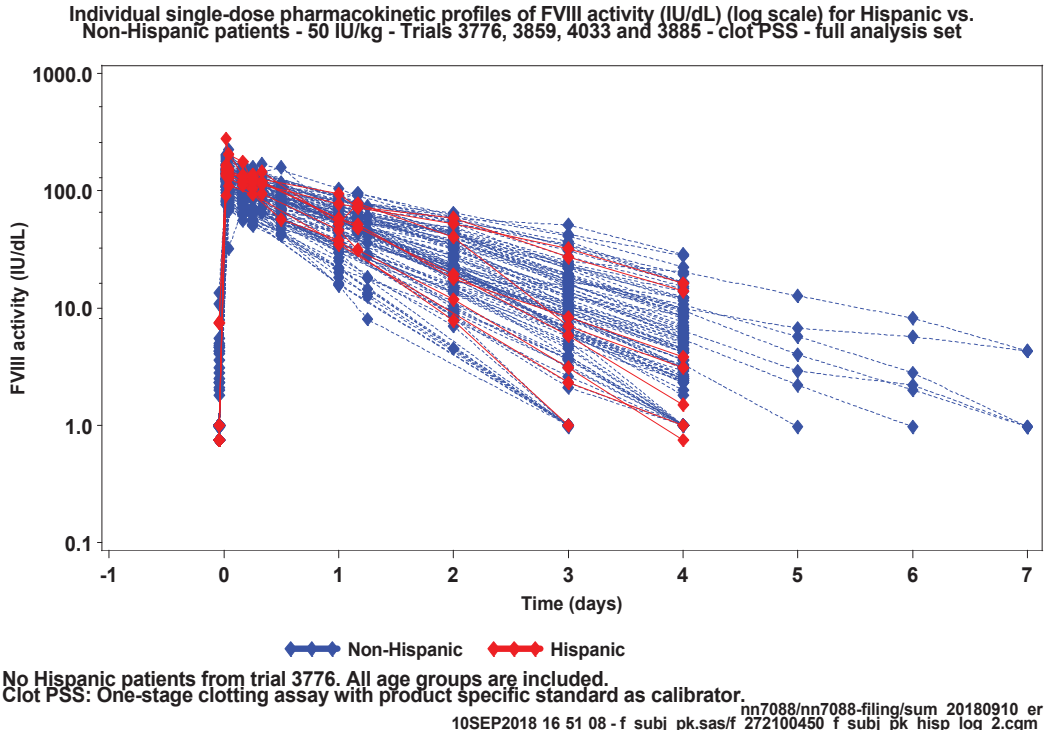
33. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ヒスパニック及び非ヒスパニック－PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



34. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ヒスパニック及び非ヒスパニック－PSS を用いた発色性合成基質法－最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



35. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）– ヒスパニック及び非ヒスパニック – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



36. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）– ヒスパニック及び非ヒスパニック – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

37. 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の一覧 – 0～2 歳未満 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	PK timepoint	Chrom PSS (IU/dL)	Clot PSS (IU/dL)	AF
NN7088_3885/[redacted]/[redacted] NN7088_3885	N8-GP 50 IU/kg	White	[redacted]	Visit 2 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 2 1 h post-dose	79.5	81.7	Y
				Visit 2 6 h post-dose	79.1	71.5	Y
				Visit 2 24 h post-dose	31.1	29.7	Y
				Visit 2 72 h post-dose	2.3	3.9	Y
				Visit 2 96 h post-dose	0.45	1	Y
NN7088_3885/[redacted]/[redacted] NN7088_3885	N8-GP 50 IU/kg	White	[redacted]	Visit 2 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 2 1 h post-dose	93	91.1	Y
				Visit 2 6 h post-dose	57.3	56	Y
				Visit 2 24 h post-dose	17.2	15.8	Y
				Visit 2 72 h post-dose	0.45	1	Y
				Visit 2 96 h post-dose	0	0	Y

AF: Analysis flag
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

38. FVIII 活性（IU/dL）の一覧 – アジア人 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	PK timepoint	Chrom PSS (IU/dL)	Clot PSS (IU/dL)	AF
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] NN7088_3776	N8-GP 25 IU/kg	Asian	[redacted]	Visit 2 pre-dose	0.45	0.97	Y
				Visit 2 30 min post-dose	52.3	42.8	Y
				Visit 2 1 h post-dose	54.2	43.1	Y
				Visit 2 4 h post-dose	46	45.5	Y
				Visit 2 8 h post-dose	43.2	36.5	Y
				Visit 2 12 h post-dose	30.2	22	Y
				Visit 2 24 h post-dose	16.1	12.4	Y
				Visit 2 30 h post-dose	13.4	8.5	Y
				Visit 2 48 h post-dose	4.3	3.6	Y
				Visit 2 72 h post-dose	1	0.97	Y
				Visit 2 96 h post-dose	0.45	0	Y
				Visit 2 168 h post-dose	0	0	
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] NN7088_3776	N8-GP 25 IU/kg	Asian	[redacted]	Visit 2 pre-dose	0.45	0.97	Y
				Visit 2 30 min post-dose	78	54.8	Y
				Visit 2 1 h post-dose	60.3	57.3	Y
				Visit 2 4 h post-dose	48.4	46.4	Y
				Visit 2 8 h post-dose	40	34.8	Y
				Visit 2 12 h post-dose	30.4	27.9	Y
				Visit 2 24 h post-dose	15.8	14	Y
				Visit 2 30 h post-dose	10.6	11.5	Y
				Visit 2 48 h post-dose	4.4	3.9	Y
				Visit 2 72 h post-dose	1.4	0.97	Y
				Visit 2 96 h post-dose	0.45	0	Y
				Visit 2 168 h post-dose	0	0	Y
				Visit 2 120 h post-dose	0	0	Y
				Visit 2 144 h post-dose	0	0	Y
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] NN7088_3776	N8-GP 75 IU/kg	Asian	[redacted]	Visit 2 pre-dose	1	0.97	Y
				Visit 2 30 min post-dose	116.1	89.2	Y
				Visit 2 1 h post-dose	92.3	74.5	Y
				Visit 2 4 h post-dose	51.3	49.7	Y
				Visit 2 8 h post-dose	40.1	39.4	Y
				Visit 2 12 h post-dose	37.2	26.5	Y
				Visit 2 24 h post-dose	16.4	16.3	Y
				Visit 2 30 h post-dose	15.4	12.6	Y
				Visit 2 48 h post-dose	7.9	6.5	Y
				Visit 2 72 h post-dose	1.7	2.2	Y

Individual listings of FVIII activity (IU/dL) for Asian patients - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	PK timepoint	Chrom PSS (IU/dL)	Clot PSS (IU/dL)	AF
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] NN7088_3776	N8-GP 75 IU/kg	Asian	[redacted]	Visit 2 96 h post-dose	0.9	0.97	Y
				Visit 2 168 h post-dose	0	0	Y
				Visit 2 120 h post-dose	0.45	0	Y
				Visit 2 144 h post-dose	0	0	Y
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Asian	[redacted]	Visit 2 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 2 30 min post-dose	100.5	97.8	Y
				Visit 2 1 h post-dose	103.7	90.6	Y
				Visit 2 4 h post-dose	89.3	80.4	Y
				Visit 2 12 h post-dose	49.4	43.3	Y
				Visit 2 24 h post-dose	21.8	26.5	Y
				Visit 2 48 h post-dose	5.7	7	Y
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Asian	[redacted]	Visit 2 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 2 30 min post-dose	89	83.2	Y
				Visit 2 1 h post-dose	81.5	69.5	Y
				Visit 2 4 h post-dose	64	55.9	Y
				Visit 2 12 h post-dose	43.4	41.9	Y
				Visit 2 24 h post-dose	21.9	21.6	Y
				Visit 2 48 h post-dose	9.3	9.5	Y
				Visit 2 72 h post-dose	2.3	3.7	Y
				Visit 2 96 h post-dose	0.45	1	Y
				Visit 7 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 7 30 min post-dose	133.4	126.5	Y
				Visit 7 1 h post-dose	126	112.1	Y
				Visit 7 4 h post-dose	104.9	120.1	Y
				Visit 7 12 h post-dose	73.4	69.4	Y
				Visit 7 24 h post-dose	46.8	54.9	Y
				Visit 7 48 h post-dose	19.5	22	Y
				Visit 7 72 h post-dose	7.8	8.5	Y
				Visit 7 96 h post-dose	3.5	3.6	Y
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Asian	[redacted]	Visit 2 pre-dose	2.2	2.8	Y
				Visit 2 30 min post-dose	111.2	106	Y
				Visit 2 1 h post-dose	117.8	106.9	Y
				Visit 2 4 h post-dose	90	145.3	Y
				Visit 2 12 h post-dose	68.4	80.1	Y

Individual listings of FVIII activity (IU/dL) for Asian patients - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	PK timepoint	Chrom PSS (IU/dL)	Clot PSS (IU/dL)	AF
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Asian	[redacted]	Visit 2 24 h post-dose	54.9	68.9	Y
				Visit 2 48 h post-dose	35.4	42.7	Y
				Visit 2 72 h post-dose	17.8	23.4	Y
				Visit 2 96 h post-dose	11.9	12.4	Y
				Visit 7 pre-dose	1.5	2.1	Y
				Visit 7 30 min post-dose	144.9	126.2	Y
				Visit 7 1 h post-dose	134.9	141.6	Y
				Visit 7 4 h post-dose	126.5	119.9	Y
				Visit 7 12 h post-dose	88.2	94.5	Y
				Visit 7 24 h post-dose	68.4	82.3	Y
				Visit 7 48 h post-dose	46.2	55.1	Y
				Visit 7 72 h post-dose	23.6	27.4	Y
				Visit 7 96 h post-dose	10.8	15.3	Y
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Asian	[redacted]	Visit 2 pre-dose	1.3	2.5	Y
				Visit 2 30 min post-dose	157.7	134.4	Y
				Visit 2 1 h post-dose	126	102.6	Y
				Visit 2 4 h post-dose	96.3	84.6	Y
				Visit 2 12 h post-dose	82	84.6	Y
				Visit 2 24 h post-dose	54.6	67.4	Y
				Visit 2 48 h post-dose	33.2	45	Y
				Visit 2 72 h post-dose	14.8	21.7	Y
				Visit 2 96 h post-dose	6.6	8.4	Y
				Visit 7 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 7 30 min post-dose	142.5	122.1	Y
				Visit 7 1 h post-dose	133.1	118.4	Y
				Visit 7 4 h post-dose	114.8	112.5	Y
				Visit 7 12 h post-dose	92.6	87.5	Y
				Visit 7 24 h post-dose	72.4	73.9	Y
				Visit 7 48 h post-dose	38.9	42.1	Y
				Visit 7 72 h post-dose	19.4	21.9	Y
				Visit 7 96 h post-dose	11.1	12.2	Y
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Asian	[redacted]	Visit 2 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 2 30 min post-dose	159	137.7	Y
				Visit 2 1 h post-dose	149	150.1	Y
				Visit 2 4 h post-dose	133.7	114.5	Y
				Visit 2 12 h post-dose	89.4	79.9	Y

Individual listings of FVIII activity (IU/dL) for Asian patients - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	PK timepoint	Chrom PSS (IU/dL)	Clot PSS (IU/dL)	AF
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Asian	[redacted]	Visit 2 24 h post-dose	57.3	55.1	Y
				Visit 2 48 h post-dose	26.3	22.7	Y
				Visit 2 72 h post-dose	10.7	10.4	Y
				Visit 2 96 h post-dose	4.6	4.5	Y
				Visit 7 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 7 30 min post-dose	142.5	141.8	Y
				Visit 7 1 h post-dose	145.2	183.2	Y
				Visit 7 4 h post-dose	122.9	132.4	Y
				Visit 7 12 h post-dose	89	158.2	Y
				Visit 7 24 h post-dose	53.5	61.4	Y
				Visit 7 48 h post-dose	18.3	33.8	Y
				Visit 7 72 h post-dose	9.8	10.6	Y
				Visit 7 96 h post-dose	3.6	4.4	Y
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Asian	[redacted]	Visit 2 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 2 30 min post-dose	86.9	80.9	Y
				Visit 2 1 h post-dose	104.9	81.8	Y
				Visit 2 4 h post-dose	82.1	63.6	Y
				Visit 2 12 h post-dose	47	42.2	Y
				Visit 2 24 h post-dose	44.1	62.4	Y
				Visit 2 48 h post-dose	23.5	21	Y
				Visit 2 72 h post-dose	11.7	9.9	Y
				Visit 2 96 h post-dose	4.4	4.2	Y
				Visit 7 pre-dose	1.2	1	Y
				Visit 7 30 min post-dose	149.6	139.3	Y
				Visit 7 1 h post-dose	122.3	224.9	Y
				Visit 7 4 h post-dose	94.8	126.5	Y
				Visit 7 12 h post-dose	91.2	100.4	Y
				Visit 7 24 h post-dose	66.2	72.3	Y
				Visit 7 48 h post-dose	30.2	16.6	Y
				Visit 7 72 h post-dose	14	15.9	Y
				Visit 7 96 h post-dose	8.2	7.6	Y
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Asian	[redacted]	Visit 2 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 2 30 min post-dose	93	83.2	Y
				Visit 2 1 h post-dose	92.6	78.2	Y
				Visit 2 4 h post-dose	82.6	62.2	Y
				Visit 2 12 h post-dose	54.7	57.9	Y

Individual listings of FVIII activity (IU/dL) for Asian patients - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	PK timepoint	Chrom PSS (IU/dL)	Clot PSS (IU/dL)	AF
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Asian	[redacted]	Visit 2 24 h post-dose	42.7	36	Y
				Visit 2 48 h post-dose	16.6	15.2	Y
				Visit 2 72 h post-dose	6	6.1	Y
				Visit 2 96 h post-dose	2.8	2.9	Y
				Visit 7 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 7 30 min post-dose	120.3	119.4	Y
				Visit 7 1 h post-dose	129.9	107.2	Y
				Visit 7 4 h post-dose	118.4	95.3	Y
				Visit 7 12 h post-dose	82.8	68.2	Y
				Visit 7 24 h post-dose	51.4	41.1	Y
				Visit 7 48 h post-dose	20.1	20.5	Y
				Visit 7 72 h post-dose	7.9	8	Y
				Visit 7 96 h post-dose	3.1	3.1	Y
NN7088_3885/[redacted]/[redacted] NN7088_3885	N8-GP 50 IU/kg	Asian	[redacted]	Visit 2 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 2 1 h post-dose	127.4	110.1	Y
				Visit 2 6 h post-dose	69	71	Y
				Visit 2 24 h post-dose	14.9	15.6	Y
				Visit 2 30 h post-dose	9.2	8	Y
				Visit 2 72 h post-dose	0.9	1	Y
				Visit 2 96 h post-dose	0.45	0	Y

AF: Analysis flag
No Asian patients from trial 4033. All age groups are included.
All dose levels are included, i.e. 25, 50, 75 IU/kg
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

39. FVIII 活性（IU/dL）の一覧 – 日本人 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	PK timepoint	Chrom PSS (IU/dL)	Clot PSS (IU/dL)	AF
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] NN7088_3776	N8-GP 25 IU/kg	Asian	Japan	Visit 2 pre-dose	0.45	0.97	Y
				Visit 2 30 min post-dose	78	54.8	Y
				Visit 2 1 h post-dose	60.3	57.3	Y
				Visit 2 4 h post-dose	48.4	46.4	Y
				Visit 2 8 h post-dose	40	34.8	Y
				Visit 2 12 h post-dose	30.4	27.9	Y
				Visit 2 24 h post-dose	15.8	14	Y
				Visit 2 30 h post-dose	10.6	11.5	Y
				Visit 2 48 h post-dose	4.4	3.9	Y
				Visit 2 72 h post-dose	1.4	0.97	Y
				Visit 2 96 h post-dose	0.45	0	Y
				Visit 2 120 h post-dose	0	0	Y
				Visit 2 144 h post-dose	0	0	Y
				Visit 2 168 h post-dose	0	0	Y
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] NN7088_3776	N8-GP 75 IU/kg	Asian	Japan	Visit 2 pre-dose	1	0.97	Y
				Visit 2 30 min post-dose	116.1	89.2	Y
				Visit 2 1 h post-dose	92.3	74.5	Y
				Visit 2 4 h post-dose	51.3	49.7	Y
				Visit 2 8 h post-dose	40.1	39.4	Y
				Visit 2 12 h post-dose	37.2	26.5	Y
				Visit 2 24 h post-dose	16.4	16.3	Y
				Visit 2 30 h post-dose	15.4	12.6	Y
				Visit 2 48 h post-dose	7.9	6.5	Y
				Visit 2 72 h post-dose	1.7	2.2	Y
				Visit 2 96 h post-dose	0.9	0.97	Y
				Visit 2 120 h post-dose	0.45	0	Y
				Visit 2 144 h post-dose	0	0	Y
				Visit 2 168 h post-dose	0	0	Y
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Asian	Japan	Visit 2 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 2 30 min post-dose	89	83.2	Y
				Visit 2 1 h post-dose	81.5	69.5	Y
				Visit 2 4 h post-dose	64	55.9	Y
				Visit 2 12 h post-dose	43.4	41.9	Y
				Visit 2 24 h post-dose	21.9	21.6	Y
				Visit 2 48 h post-dose	9.3	9.5	Y
				Visit 2 72 h post-dose	2.3	3.7	Y

Individual listings of FVIII activity (IU/dL) for Japanese patients - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	PK timepoint	Chrom PSS (IU/dL)	Clot PSS (IU/dL)	AF
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Asian	Japan	Visit 2 96 h post-dose	0.45	1	Y
				Visit 7 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 7 30 min post-dose	133.4	126.5	Y
				Visit 7 1 h post-dose	126	112.1	Y
				Visit 7 4 h post-dose	104.9	120.1	Y
				Visit 7 12 h post-dose	73.4	69.4	Y
				Visit 7 24 h post-dose	46.8	54.9	Y
				Visit 7 48 h post-dose	19.5	22	Y
				Visit 7 72 h post-dose	7.8	8.5	Y
				Visit 7 96 h post-dose	3.5	3.6	Y
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Asian	Japan	Visit 2 pre-dose	2.2	2.8	Y
				Visit 2 30 min post-dose	111.2	106	Y
				Visit 2 1 h post-dose	117.8	106.9	Y
				Visit 2 4 h post-dose	90	145.3	Y
				Visit 2 12 h post-dose	68.4	80.1	Y
				Visit 2 24 h post-dose	54.9	68.9	Y
				Visit 2 48 h post-dose	35.4	42.7	Y
				Visit 2 72 h post-dose	17.8	23.4	Y
				Visit 2 96 h post-dose	11.9	12.4	Y
				Visit 7 pre-dose	1.5	2.1	Y
				Visit 7 30 min post-dose	144.9	126.2	Y
				Visit 7 1 h post-dose	134.9	141.6	Y
				Visit 7 4 h post-dose	126.5	119.9	Y
				Visit 7 12 h post-dose	88.2	94.5	Y
				Visit 7 24 h post-dose	68.4	82.3	Y
				Visit 7 48 h post-dose	46.2	55.1	Y
				Visit 7 72 h post-dose	23.6	27.4	Y
				Visit 7 96 h post-dose	10.8	15.3	Y
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Asian	Japan	Visit 2 pre-dose	1.3	2.5	Y
				Visit 2 30 min post-dose	157.7	134.4	Y
				Visit 2 1 h post-dose	126	102.6	Y
				Visit 2 4 h post-dose	96.3	84.6	Y
				Visit 2 12 h post-dose	82	84.6	Y
				Visit 2 24 h post-dose	54.6	67.4	Y
				Visit 2 48 h post-dose	33.2	45	Y
				Visit 2 72 h post-dose	14.8	21.7	Y

Individual listings of FVIII activity (IU/dL) for Japanese patients - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	PK timepoint	Chrom PSS (IU/dL)	Clot PSS (IU/dL)	AF
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Asian	Japan	Visit 2 96 h post-dose	6.6	8.4	Y
				Visit 7 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 7 30 min post-dose	142.5	122.1	Y
				Visit 7 1 h post-dose	133.1	118.4	Y
				Visit 7 4 h post-dose	114.8	112.5	Y
				Visit 7 12 h post-dose	92.6	87.5	Y
				Visit 7 24 h post-dose	72.4	73.9	Y
				Visit 7 48 h post-dose	38.9	42.1	Y
				Visit 7 72 h post-dose	19.4	21.9	Y
				Visit 7 96 h post-dose	11.1	12.2	Y

AF: Analysis flag
No Japanese patients from trials 4033 and 3885. All age groups are included.
All dose levels are included, i.e. 25, 50, 75 IU/kg
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

40. FVIII 活性（IU/dL）の一覧 – [redacted] – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	PK timepoint	Chrom PSS (IU/dL)	Clot PSS (IU/dL)	AF
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	White	[redacted]	Visit 2 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 2 30 min post-dose	124.8	112.2	Y
				Visit 2 1 h post-dose	129.9	108.3	Y
				Visit 2 4 h post-dose	108.2	93.1	Y
				Visit 2 12 h post-dose	53.6	48.9	Y
				Visit 2 24 h post-dose	23.3	25	Y
				Visit 2 48 h post-dose	5.1	4.2	Y
				Visit 2 72 h post-dose	0.45	1	Y
				Visit 2 96 h post-dose	0	0	Y
				Visit 7 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 7 30 min post-dose	152.4	137.4	Y
				Visit 7 1 h post-dose	135.8	126.7	Y
				Visit 7 4 h post-dose	115.5	111.9	Y
				Visit 7 12 h post-dose	54.2	56.8	Y
				Visit 7 24 h post-dose	41.1	37.8	Y
				Visit 7 48 h post-dose	6.1	7.8	Y
				Visit 7 72 h post-dose	1.1	1	Y
				Visit 7 96 h post-dose	0.45	0	Y
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_4033	N8-GP 50 IU/kg	White	[redacted]	Visit 2 pre-dose	0.45	0.75	Y
				Visit 2 30 min post-dose	160.8	165	Y
				Visit 2 1 h post-dose	143.7	148.1	Y
				Visit 2 4 h post-dose	126.9	132.6	Y
				Visit 2 6 h post-dose	110.7	124.1	Y
				Visit 2 8 h post-dose	103.7	116.2	Y
				Visit 2 24 h post-dose	45	58	Y
				Visit 2 28 h post-dose	41.1	48.2	Y
				Visit 2 48 h post-dose	13.5	19.4	Y
				Visit 2 72 h post-dose	3.5	5.8	Y
				Visit 2 96 h post-dose	0.45	1.5	Y
				Visit 3 pre-dose	0.45	0.75	Y
				Visit 3 30 min post-dose	149.1	159.6	Y
				Visit 3 1 h post-dose	135.3	154.9	Y
				Visit 3 4 h post-dose	115.1	120.3	Y
				Visit 3 6 h post-dose	89.1	104.9	Y
				Visit 3 8 h post-dose	85.7	94.3	Y
				Visit 3 24 h post-dose	36.8	45.7	Y
				Visit 3 28 h post-dose	28.5	31.3	Y
				Visit 3 48 h post-dose	8	11.8	Y

Individual listings of FVIII activity (IU/dL) for Hispanic patients - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	PK timepoint	Chrom PSS (IU/dL)	Clot PSS (IU/dL)	AF
NN7088_3859/[redacted]/ NN7088_4033	N8-GP 50 IU/kg	White	[redacted]	Visit 3 72 h post-dose	1.2	3.1	Y
				Visit 3 96 h post-dose	0.45	0.75	Y
NN7088_3859/[redacted]/ NN7088_4033	N8-GP 50 IU/kg	White	[redacted]	Visit 2 pre-dose	4.5	7.5	Y
				Visit 2 30 min post-dose	132.9	133.6	Y
				Visit 2 1 h post-dose	129.6	135.5	Y
				Visit 2 4 h post-dose	128.7	134.2	Y
				Visit 2 6 h post-dose	115.5	129.1	Y
				Visit 2 8 h post-dose	110.9	112.7	Y
				Visit 2 24 h post-dose	66.6	76.9	Y
				Visit 2 28 h post-dose	63.8	72.6	Y
				Visit 2 48 h post-dose	41.1	58.7	Y
				Visit 2 72 h post-dose	20.9	27	Y
				Visit 2 96 h post-dose	10.8	13.9	Y
				Visit 3 pre-dose	5.3	7.5	Y
				Visit 3 30 min post-dose	129.6	140.7	Y
				Visit 3 1 h post-dose	120.5	133.6	Y
				Visit 3 4 h post-dose	124.1	119.8	Y
				Visit 3 6 h post-dose	115.1	129.2	Y
				Visit 3 8 h post-dose	119.4	149.1	Y
				Visit 3 24 h post-dose	78.2	94	Y
				Visit 3 28 h post-dose	62.6	71.6	Y
				Visit 3 48 h post-dose	43.5	52.4	Y
				Visit 3 72 h post-dose	24.2	32.1	Y
				Visit 3 96 h post-dose	12	16.2	Y
NN7088_3859/[redacted]/ NN7088_4033	N8-GP 50 IU/kg	White	[redacted]	Visit 2 pre-dose	0.45	0.75	Y
				Visit 2 30 min post-dose	99	276.7	Y
				Visit 2 1 h post-dose	67.8	204.6	Y
				Visit 2 4 h post-dose	47.1	135.7	Y
				Visit 2 6 h post-dose	45.8	137.7	Y
				Visit 2 8 h post-dose	41.7	119.1	Y
				Visit 2 24 h post-dose	23.1	57.7	Y
				Visit 2 28 h post-dose	20.3	51.5	Y
				Visit 2 48 h post-dose	15.1	17.7	Y
				Visit 2 72 h post-dose	3.1	8.3	Y
				Visit 2 96 h post-dose	1.7	3.8	Y
				Visit 3 pre-dose	0.45	0.75	Y

Individual listings of FVIII activity (IU/dL) for Hispanic patients - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Trial ID	Treatment	Race	Country	PK timepoint	Chrom PSS (IU/dL)	Clot PSS (IU/dL)	AF
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NN7088_4033	N8-GP 50 IU/kg	White	[redacted]	Visit 3 30 min post-dose	147.8	150.1	Y
				Visit 3 1 h post-dose	138.9	202.2	Y
				Visit 3 4 h post-dose	99.5	176	Y
				Visit 3 6 h post-dose	108.2	117.1	Y
				Visit 3 8 h post-dose	92.1	145.2	Y
				Visit 3 24 h post-dose	45.5	52	Y
				Visit 3 28 h post-dose	30.2	77.9	Y
				Visit 3 48 h post-dose	12.9	40.1	Y
				Visit 3 72 h post-dose	5.7	7	Y
				Visit 3 96 h post-dose	2.3	3.1	Y
NN7088_3885/[redacted]/[redacted] NN7088_3885	N8-GP 50 IU/kg	White	[redacted]	Visit 2 pre-dose	0.45	1	Y
				Visit 2 30 min post-dose	98.7	91.1	Y
				Visit 2 1 h post-dose	83.6	110.1	Y
				Visit 2 6 h post-dose	85.5	93.4	Y
				Visit 2 24 h post-dose	30.7	34.9	Y
				Visit 2 72 h post-dose	1.6	2.3	Y
				Visit 2 96 h post-dose	0.45	1	Y

AF: Analysis flag
No Hispanic patients from trial 3776. All age groups are included.
All dose levels are included, i.e. 25, 50, 75 IU/kg
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

41. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの一覧 – 0～2 歳未満 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	PK visit	Assay	Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))	Terminal half life (h)	AUC (0-Inf) (IU*h/dL)	Clearance (mL/h/kg)	AF	PKAF
NN7088_3885/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3885	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2	Chrom PSS	1.26	13.0	2312	2.7	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	1.29	15.7	2271	2.8	Y	Y
NN7088_3885/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3885	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2	Chrom PSS	1.74	10.6	1402	3.8	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	1.69	10.5	1344	4.0	Y	Y

AF: Analysis flag
PKAF: PK analysis flag
AUC: Area under the curve
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

42. 薬物動態パラメータの一覧 – アジア人 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	PK visit	Assay	Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))	Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))	Terminal half life (h)	AUC (0-Inf) (IU*h/dL)	Clearance (mL/h/kg)	AF	PKAF
NN7088_3776/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3776	N8-GP 25 IU/kg	VISIT 2	Chrom PSS	2.13	2.21	11.8	1102	2.2	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	1.72	1.73	13.1	878	2.8	Y	Y
NN7088_3776/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3776	N8-GP 25 IU/kg	VISIT 2	Chrom PSS	3.18	2.45	13.2	1115	2.2	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.21	2.31	12.2	1007	2.4	Y	Y
NN7088_3776/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3776	N8-GP 75 IU/kg	VISIT 2	Chrom PSS	1.63	1.29	15.4	1444	4.9	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	1.25	1.04	16.9	1247	5.7	Y	Y
NN7088_3859/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2a	Chrom PSS	2.10	2.17	11.6	1784	2.7	Y	
			Clot PSS (chrom)	2.03	1.88	13.5	1792	2.7	Y	
NN7088_3859/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2a	Chrom PSS	1.79	1.64	14.4	1714	2.9	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	1.66	1.38	17.4	1691	2.9	Y	Y
		Visit 7	Chrom PSS	2.72	2.57	19.1	3253	1.5	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.57	2.28	19.2	3498	1.4	Y	Y
NN7088_3859/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2a	Chrom PSS	2.22	2.36	32.3	4427	1.1	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.11	2.12	30.9	5394	0.9	Y	Y
		Visit 7	Chrom PSS	2.99	2.78	28.5	5434	0.9	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.59	2.91	31.5	6330	0.8	Y	Y
NN7088_3859/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2a	Chrom PSS	3.11	2.48	23.6	4148	1.2	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.63	1.99	25.8	4839	1.0	Y	Y
		Visit 7	Chrom PSS	2.89	2.70	26.9	5178	0.9	Y	Y

Individual listings of pharmacokinetic parameters for Asian patients - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	PK visit	Assay	Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))	Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))	Terminal half life (h)	AUC (0-Inf) (IU*h/dL)	Clearance (mL/h/kg)	AF	PKAF
NN7088_3859/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Visit 7	Clot PSS (chrom)	2.46	2.39	28.9	5326	0.9	Y	Y
NN7088_3859/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2a	Chrom PSS	3.47	3.25	19.4	4236	1.1	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	3.00	3.27	19.9	3880	1.2	Y	Y
		Visit 7	Chrom PSS	3.11	3.17	18.7	3872	1.2	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	3.09	3.99	17.1	5320	0.9	Y	Y
NN7088_3859/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2a	Chrom PSS	1.91	2.30	24.6	3032	1.5	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	1.76	1.78	22.9	3055	1.5	Y	Y
		Visit 7	Chrom PSS	3.16	2.57	24.3	4511	1.0	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.94	4.76	23.4	4745	1.0	Y	Y
NN7088_3859/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2a	Chrom PSS	2.02	2.01	19.1	2668	1.7	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	1.79	1.68	19.5	2421	1.9	Y	Y
		Visit 7	Chrom PSS	2.66	2.87	18.0	3502	1.3	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.63	2.36	19.4	3024	1.5	Y	Y
NN7088_3885/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3885	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2	Chrom PSS		2.23	11.0	1645	3.5	Y	Y
			Clot PSS (chrom)		1.92	8.0	1474	3.9	Y	Y

AF: Analysis flag
PKAF: PK analysis flag
AUC: Area under the curve
No Asian patients from trial 4033. All age groups are included.
All dose levels are included, i.e. 25, 50, 75 IU/kg
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

43. 薬物動態パラメータの一覧 – 日本人 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	PK visit	Assay	Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))	Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))	Terminal half life (h)	AUC (0-Inf) (IU*h/dL)	Clearance (mL/h/kg)	AF	PKAF
NN7088_3776/[redacted]/[redacted]/ NN7088_3776	N8-GP 25 IU/kg	VISIT 2	Chrom PSS	3.18	2.45	13.2	1115	2.2	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.21	2.31	12.2	1007	2.4	Y	Y
NN7088_3776/[redacted]/[redacted]/ NN7088_3776	N8-GP 75 IU/kg	VISIT 2	Chrom PSS	1.63	1.29	15.4	1444	4.9	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	1.25	1.04	16.9	1247	5.7	Y	Y
NN7088_3859/[redacted]/[redacted]/ NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2a	Chrom PSS	1.79	1.64	14.4	1714	2.9	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	1.66	1.38	17.4	1691	2.9	Y	Y
		Visit 7	Chrom PSS	2.72	2.57	19.1	3253	1.5	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.57	2.28	19.2	3498	1.4	Y	Y
NN7088_3859/[redacted]/[redacted]/ NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2a	Chrom PSS	2.22	2.36	32.3	4427	1.1	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.11	2.12	30.9	5394	0.9	Y	Y
		Visit 7	Chrom PSS	2.99	2.78	28.5	5434	0.9	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.59	2.91	31.5	6330	0.8	Y	Y
NN7088_3859/[redacted]/[redacted]/ NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2a	Chrom PSS	3.11	2.48	23.6	4148	1.2	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.63	1.99	25.8	4839	1.0	Y	Y
		Visit 7	Chrom PSS	2.89	2.70	26.9	5178	0.9	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.46	2.39	28.9	5326	0.9	Y	Y

AF: Analysis flag
PKAF: PK analysis flag
AUC: Area under the curve
No Japanese patients from trials 4033 and 3885. All age groups are included.
All dose levels are included, i.e. 25, 50, 75 IU/kg
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

44. 薬物動態パラメータの一覧 – [redacted] – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

Patient ID/ Age (yrs)/ Trial ID	Treatment	PK visit	Assay	Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))	Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))	Terminal half life (h)	AUC (0-Inf) (IU*h/dL)	Clearance (mL/h/kg)	AF	PKAF
NN7088_3859/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3859	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2a	Chrom PSS	2.63	2.73	10.5	2000	2.4	Y	
			Clot PSS (chrom)	2.35	2.27	10.2	1831	2.6	Y	
		Visit 7	Chrom PSS	3.32	2.96	10.6	2450	1.9	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.98	2.75	11.9	2412	1.9	Y	Y
NN7088_3859/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_4033	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2 day 1	Chrom PSS	2.92	2.60	12.4	3208	1.7	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.99	2.68	13.6	3801	1.4	Y	Y
		Visit 3 day 1	Chrom PSS	2.77	2.51	9.8	2487	2.2	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.96	2.87	12.8	2919	1.8	Y	Y
NN7088_3859/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_4033	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2 day 1	Chrom PSS	2.25	2.20	27.2	5074	1.1	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.16	2.19	29.0	5946	0.9	Y	Y
		Visit 3 day 1	Chrom PSS	2.20	2.03	27.9	5398	1.0	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.32	2.19	30.5	6308	0.9	Y	Y
NN7088_3859/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_4033	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2 day 1	Chrom PSS	1.81	1.24	17.8	1680	3.2	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	5.08	3.75	17.9	4068	1.3	Y	Y
		Visit 3 day 1	Chrom PSS	2.68	2.52	17.6	2923	1.9	Y	Y
			Clot PSS (chrom)	2.72	3.67	15.6	5015	1.1	Y	Y
NN7088_3885/[redacted]/ [redacted]/ NN7088_3885	N8-GP 50 IU/kg	Visit 2	Chrom PSS		1.29	11.5	2261	2.8	Y	Y
			Clot PSS (chrom)		1.69	12.2	2563	2.5	Y	Y

AF: Analysis flag
PKAF: PK analysis flag
AUC: Area under the curve
No Hispanic patients from trial 3776. All age groups are included.
All dose levels are included, i.e. 25, 50, 75 IU/kg
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

45. 薬物動態プロファイルが得られた被験者の被験者背景一覧 – 12 歳以上 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）

Patient ID/Age(yrs) Race Country	Trial	PK Visit	Visit	Treatment	BMI (kg/m^2)	Body weight (kg)	Baseline Height (cm)	Baseline BMI (kg/m^2)	Baseline Body weight (kg)
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 1	FVIII 50 IU/kg	21.8	60.8	167	21.7	60.8
			VISIT 2	N8-GP 50 IU/kg	22.5	62.8	167	21.7	60.8
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	25.0	71.3	169	25.0	71.3
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	24.9	71.1	169	25.0	71.3
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 1	FVIII 50 IU/kg	23.0	81.4	188	23.1	81.4
			VISIT 2	N8-GP 50 IU/kg	23.3	82.3	188	23.1	81.4
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	23.9	85.4	189	23.9	85.4
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	24.1	86.1	189	23.9	85.4
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 1	FVIII 50 IU/kg	26.6	77.8	171	26.8	77.8
			VISIT 2	N8-GP 50 IU/kg	26.5	77.5	171	26.8	77.8
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 1	FVIII 50 IU/kg	30.2	93.5	176	30.3	93.5
			VISIT 2	N8-GP 50 IU/kg	30.5	94.6	176	30.3	93.5
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	31.6	96.7	175	31.6	96.7
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	31.9	97.6	175	31.6	96.7

Individual demographic information for patients with pharmacokinetic profile - age >= 12 years old - Trials 3776, 3859 and 4033 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Race Country	Trial	PK Visit	Visit	Treatment	BMI (kg/m^2)	Body weight (kg)	Baseline Height (cm)	Baseline BMI (kg/m^2)	Baseline Body weight (kg)
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 1	FVIII 75 IU/kg	33.5	102.7	175	33.6	102.7
			VISIT 2	N8-GP 75 IU/kg	34.0	104	175	33.6	102.7
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	30.4	92.1	174	30.4	92.1
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	30.9	93.6	174	30.4	92.1
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 2	N8-GP 75 IU/kg	28.4	87	175	28.2	86.3
			VISIT 1:2	FVIII 75 IU/kg	28.2	86.3	175	28.2	86.3
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] Black or African American [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 2	N8-GP 75 IU/kg	25.7	85	182	25.4	85.0
			VISIT 1:2	FVIII 75 IU/kg	25.7	85	182	25.4	85.0
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 2	N8-GP 50 IU/kg	20.0	62	176	19.4	60.0
			VISIT 1:2	FVIII 50 IU/kg	19.4	60	176	19.4	60.0
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 2	N8-GP 75 IU/kg	24.7	80	180	24.7	80.0
			VISIT 1:2	FVIII 75 IU/kg	24.7	80	180	24.7	80.0
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 2	N8-GP 25 IU/kg	24.5	77.5	178	24.3	77.0
			VISIT 1:2	FVIII 25 IU/kg	24.3	77	178	24.3	77.0
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 2	N8-GP 25 IU/kg	34.7	99	169	34.7	99.0

Individual demographic information for patients with pharmacokinetic profile - age >= 12 years old - Trials 3776, 3859 and 4033 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Race Country	Trial	PK Visit	Visit	Treatment	BMI (kg/m^2)	Body weight (kg)	Baseline Height (cm)	Baseline BMI (kg/m^2)	Baseline Body weight (kg)
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 1:2	FVIII 25 IU/kg	34.7	99	169	34.7	99.0
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 1	FVIII 25 IU/kg	24.6	73.7	173	24.6	73.7
			VISIT 2	N8-GP 25 IU/kg	24.2	72.4	173	24.6	73.7
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	23.7	71	173	23.7	71.0
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	24.3	72.7	173	23.7	71.0
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] Other [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 2	N8-GP 75 IU/kg	24.2	70	170	24.3	70.2
			VISIT 1:2	FVIII 75 IU/kg	24.3	70.2	170	24.3	70.2
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 1	FVIII 25 IU/kg	22.0	79.5	190	22.0	79.5
			VISIT 2	N8-GP 25 IU/kg	21.2	76.5	190	22.0	79.5
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] Asian [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 2	N8-GP 25 IU/kg	23.8	69.5	171	22.7	66.5
			VISIT 1:2	FVIII 25 IU/kg	22.7	66.5	171	22.7	66.5
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 1	FVIII 75 IU/kg	26.0	85.3	181	26.0	85.3
			VISIT 2	N8-GP 75 IU/kg	26.1	85.4	181	26.0	85.3
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 1	FVIII 50 IU/kg	19.8	58	171	19.8	58.0
			VISIT 2	N8-GP 50 IU/kg	19.8	58	171	19.8	58.0

Individual demographic information for patients with pharmacokinetic profile - age >= 12 years old - Trials 3776, 3859 and 4033 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Race Country	Trial	PK Visit	Visit	Treatment	BMI (kg/m^2)	Body weight (kg)	Baseline Height (cm)	Baseline BMI (kg/m^2)	Baseline Body weight (kg)
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 1	FVIII 50 IU/kg	28.7	83	170	28.7	83.0
			VISIT 2	N8-GP 75 IU/kg	28.7	83	170	28.7	83.0
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 2	N8-GP 50 IU/kg	29.5	89.4	174	28.8	87.2
			VISIT 1:2	FVIII 50 IU/kg	28.8	87.2	174	28.8	87.2
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 2	N8-GP 50 IU/kg	23.4	80	185	23.3	79.6
			VISIT 1:2	FVIII 50 IU/kg	23.3	79.6	185	23.3	79.6
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 1	FVIII 75 IU/kg	20.5	71	186	20.5	71.0
			VISIT 2	N8-GP 75 IU/kg	20.5	71	186	20.5	71.0
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] Asian [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 2	N8-GP 25 IU/kg	23.4	57.8	157	24.1	59.5
			VISIT 1:2	FVIII 25 IU/kg	24.1	59.5	157	24.1	59.5
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] Asian [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 2	N8-GP 75 IU/kg	25.2	65.2	161	25.3	65.5
			VISIT 1:2	FVIII 75 IU/kg	25.3	65.5	161	25.3	65.5
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 2	N8-GP 25 IU/kg	25.8	67	161	25.8	67.0
			VISIT 1:2	FVIII 25 IU/kg	25.8	67	161	25.8	67.0
NN7088_3776/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3776	Single dose PK	VISIT 1	FVIII 75 IU/kg	23.3	68	171	23.3	68.0
			VISIT 2	N8-GP 75 IU/kg	22.9	67	171	23.3	68.0

Individual demographic information for patients with pharmacokinetic profile - age >= 12 years old - Trials 3776, 3859 and 4033 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Race Country	Trial	PK Visit	Visit	Treatment	BMI (kg/m^2)	Body weight (kg)	Baseline Height (cm)	Baseline BMI (kg/m^2)	Baseline Body weight (kg)
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	21.3	58	165	21.3	58.0
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	21.6	68	177.5	21.6	68.0
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	21.6	68.2	177.5	21.6	68.0
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	22.1	81.3	192	22.1	81.3
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	22.8	84.1	192	22.1	81.3
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	32.8	102.9	177	32.8	102.9
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	32.8	102.9	177	32.8	102.9
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	26.1	84.5	180	26.1	84.5
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	26.1	84.5	180	26.1	84.5
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	19.7	61.6	177	19.7	61.6
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	19.8	62	177	19.7	61.6
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] NA [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	25.8	89.1	186	25.8	89.1
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	26.0	89.8	186	25.8	89.1

Individual demographic information for patients with pharmacokinetic profile - age >= 12 years old - Trials 3776, 3859 and 4033 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Race Country	Trial	PK Visit	Visit	Treatment	BMI (kg/m^2)	Body weight (kg)	Baseline Height (cm)	Baseline BMI (kg/m^2)	Baseline Body weight (kg)
NN7088_3859/[redacted] Asian [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	30.1	84	167	30.1	84.0
NN7088_3859/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	19.9	59	172	19.9	59.0
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	19.9	59	172	19.9	59.0
NN7088_3859/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 75 IU/kg	22.7	77	184	22.7	77.0
			Visit 3 day 1	N8-GP 75 IU/kg	22.7	77	184	22.7	77.0
NN7088_3859/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 75 IU/kg	27.5	95	186	27.5	95.0
			Visit 3 day 1	N8-GP 75 IU/kg	27.5	95	186	27.5	95.0
NN7088_3859/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	23.9	69	170	23.9	69.0
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	23.9	69	170	23.9	69.0
NN7088_3859/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	26.2	74	168	26.2	74.0
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	28.3	80	168	26.2	74.0
NN7088_3859/[redacted] Asian [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	23.2	71	175	23.2	71.0
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	22.9	70	175	23.2	71.0
NN7088_3859/[redacted] Asian [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	20.4	56	165.5	20.4	56.0

004401914 10

Individual demographic information for patients with pharmacokinetic profile - age >= 12 years old - Trials 3776, 3859 and 4033 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Race Country	Trial	PK Visit	Visit	Treatment	BMI (kg/m^2)	Body weight (kg)	Baseline Height (cm)	Baseline BMI (kg/m^2)	Baseline Body weight (kg)
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] Asian [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	20.9	57.2	165.5	20.4	56.0
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] Asian [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	29.0	83.6	169.8	29.0	83.6
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	28.2	81.4	169.8	29.0	83.6
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] Asian [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	24.9	68.9	166.4	24.9	68.9
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	25.6	70.9	166.4	24.9	68.9
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	22.1	79	189	22.1	79.0
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	23.0	82	189	22.1	79.0
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] Asian [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	24.1	71.3	172	24.1	71.3
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	25.2	74.5	172	24.1	71.3
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	21.0	72	185	21.0	72.0
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	20.9	71.5	185	21.0	72.0
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	23.6	71.5	174	23.6	71.5
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	23.6	71.5	174	23.6	71.5
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	24.2	75.9	177	24.2	75.9

Individual demographic information for patients with pharmacokinetic profile - age >= 12 years old - Trials 3776, 3859 and 4033 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Race Country	Trial	PK Visit	Visit	Treatment	BMI (kg/m^2)	Body weight (kg)	Baseline Height (cm)	Baseline BMI (kg/m^2)	Baseline Body weight (kg)
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	25.7	80.5	177	24.2	75.9
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	26.5	83	177	26.5	83.0
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	26.2	82	177	26.5	83.0
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	25.4	85	183	25.4	85.0
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	25.5	85.4	183	25.4	85.0
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] Black or African American [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	30.6	89.4	171	30.6	89.4
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	28.9	84.5	171	30.6	89.4
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	29.0	103	188.5	29.0	103.0
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	28.6	101.5	188.5	29.0	103.0
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] Other [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	22.5	66.1	171.5	22.5	66.1
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	22.7	66.9	171.5	22.5	66.1
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	23.5	78.3	182.5	23.5	78.3
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	22.7	75.6	182.5	23.5	78.3
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	31.4	104.1	182	31.4	104.1

00440191 4 10

Individual demographic information for patients with pharmacokinetic profile - age >= 12 years old - Trials 3776, 3859 and 4033 - full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Race Country	Trial	PK Visit	Visit	Treatment	BMI (kg/m^2)	Body weight (kg)	Baseline Height (cm)	Baseline BMI (kg/m^2)	Baseline Body weight (kg)
NN7088_3859/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	31.4	104	182	31.4	104.1
NN7088_3859/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	16.9	59	187	16.9	59.0
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	18.4	64.3	187	16.9	59.0
NN7088_3859/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	21.2	64.2	174	21.2	64.2
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	22.0	66.6	174	21.2	64.2
NN7088_3859/[redacted] White [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	29.8	89.3	173	29.8	89.3
NN7088_3859/[redacted] Asian [redacted]	Trial 3859	Single dose PK	Visit 2a	N8-GP 50 IU/kg	23.4	72.4	176	23.4	72.4
			Visit 7	N8-GP 50 IU/kg	24.5	75.8	176	23.4	72.4
NN7088_3859/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	23.7	75	178	23.7	75.0
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	23.7	75	178	23.7	75.0
NN7088_3859/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	24.1	63.3	162	24.1	63.3
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	24.1	63.3	162	24.1	63.3
NN7088_3859/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	20.6	76.7	193	20.6	76.7

Individual demographic information for patients with pharmacokinetic profile - age >= 12 years old - Trials 3776, 3859 and 4033
- full analysis set

Continued...

Patient ID/Age(yrs) Race Country	Trial	PK Visit	Visit	Treatment	BMI (kg/m^2)	Body weight (kg)	Baseline Height (cm)	Baseline BMI (kg/m^2)	Baseline Body weight (kg)
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	20.5	76.2	193	20.6	76.7
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	36.1	124.9	186	36.1	124.9
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	35.4	122.6	186	36.1	124.9
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	26.4	83.5	178	26.4	83.5
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	25.7	81.4	178	26.4	83.5
NN7088_3859/[redacted]/[redacted] White [redacted]	Trial 4033	Single dose PK	Visit 2 day 1	N8-GP 50 IU/kg	27.5	76.8	167	27.5	76.8
			Visit 3 day 1	N8-GP 50 IU/kg	27.3	76	167	27.5	76.8

46. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態プロファイルが得られた被験者の人口統計学的特性 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	13	11	3	42
Age at baseline in first PK session (year)				
N	13	11	3	42
Mean (SD)	3.2(1.5)	9.3(1.7)	13.3(0.6)	37.8(14.2)
Median	4.0	10.0	13.0	32.5
Min ; Max	1; 5	6; 11	13; 14	20; 71
Country, N (%)				
N	13(100.0)	11(100.0)	3(100.0)	42(100.0)
Australia	[redacted]			
Denmark				
France				
Germany				
Italy				
Japan				
Malaysia				
Netherlands				
Spain				
Switzerland				
Ukraine				
United Kingdom				
United States of America				
Ethnicity, N (%)				
N	13(100.0)	11(100.0)	3(100.0)	42(100.0)
Hispanic or Latino	-	1(9.1)	-	3(7.1)
Not Hispanic or Latino	13(100.0)	10(90.9)	3(100.0)	38(90.5)
NA	-	-	-	1(2.4)
Race, N (%)				
N	13(100.0)	11(100.0)	3(100.0)	42(100.0)
Asian	-	1(9.1)	-	6(14.3)
Black or African American	-	-	-	1(2.4)

00440914 10

Baseline demographics for patients with single-dose pharmacokinetic profile by age - 50 IU/kg - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years
White	13(100.0)	10(90.9)	2(66.7)	34(81.0)
Other	-	-	1(33.3)	-
NA	-	-	-	1(2.4)

Only patients/profiles which contribute to the primary PK analysis are included.
NA: Not applicable, from one patient from France in 4033

47. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

	0 -5 years	6 - 11 years	12 - 17 years	>=18 years
Number of patients	13	11	3	42
Number of PK profiles	13	11	5	79
Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))				
N	-	-	5	79
Mean (SD)	-	-	2.80 (0.34)	2.69 (0.57)
Median	-	-	2.93	2.68
Min ; Max	-	-	2.38 ; 3.22	1.50 ; 4.16
CV%	-	-	12.19	22.09
Geometric Mean	-	-	2.79	2.63
Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))				
N	13	11	5	79
Mean (SD)	1.87 (0.54)	2.05 (0.48)	2.60 (0.22)	2.49 (0.53)
Median	1.83	2.22	2.70	2.52
Min ; Max	1.01 ; 3.20	1.29 ; 2.64	2.34 ; 2.85	1.20 ; 3.71
CV%	29.14	24.91	8.58	23.43
Geometric Mean	1.80	1.99	2.59	2.43
AUC (0-t) (IU*h/dL)				
N	13	11	5	79
Mean (SD)	2272 (1170)	2650 (1215)	3173 (1271)	3687 (1089)
Median	2205	2235	2336	3466
Min ; Max	751 ; 4886	1631 ; 5722	2207 ; 4848	1634 ; 6538
CV%	56	41	40	32
Geometric Mean	2010	2454	2984	3524
AUC (0-Inf) (IU*h/dL)				
N	13	11	5	79
Mean (SD)	2362 (1122)	2717 (1305)	3335 (1456)	3891 (1273)
Median	2246	2261	2358	3574
Min ; Max	988 ; 4932	1645 ; 6065	2232 ; 5243	1652 ; 7122
CV%	47	42	44	35
Geometric Mean	2147	2503	3100	3686
AUC extrap (%)				
N	13	11	5	79
Mean (SD)	5.994 (8.578)	1.928 (1.429)	3.698 (3.375)	4.287 (4.444)
Median	1.808	1.383	1.659	2.755
Min ; Max	0.736 ; 23.974	0.810 ; 5.662	0.961 ; 7.544	0.548 ; 25.562

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters by age - 50 IU/kg - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - chrom PSS - full analysis set

Continued...

	0 -5 years	6 - 11 years	12 - 17 years	>=18 years
CV%	186.649	64.105	133.528	107.097
Geometric Mean	2.647	1.610	2.491	2.893
Terminal half life (h)				
N	13	11	5	79
Mean (SD)	13.9 (2.8)	14.7 (4.1)	16.9 (7.2)	21.0 (7.3)
Median	13.0	13.5	12.4	19.8
Min ; Max	10.6 ; 18.3	10.9 ; 24.0	11.2 ; 25.6	9.8 ; 52.3
CV%	20.4	26.1	43.2	34.2
Geometric Mean	13.6	14.2	15.8	19.9
Clearance (mL/h/kg)				
N	13	11	5	79
Mean (SD)	2.8 (1.2)	2.5 (0.9)	1.6 (0.6)	1.4 (0.5)
Median	2.7	2.7	1.9	1.4
Min ; Max	1.2 ; 5.4	1.2 ; 3.8	0.9 ; 2.2	0.8 ; 3.2
CV%	44.7	39.6	42.8	32.1
Geometric Mean	2.6	2.4	1.5	1.4
Mean residence time (h)				
N	13	11	5	67
Mean (SD)	17.4 (3.8)	18.0 (5.7)	23.4 (10.2)	26.2 (7.3)
Median	16.5	16.0	17.1	25.4
Min ; Max	13.1 ; 24.4	11.2 ; 30.5	14.3 ; 35.8	13.9 ; 44.9
CV%	21.8	31.0	44.9	28.6
Geometric Mean	17.0	17.3	21.7	25.2
Vz (mL/kg)				
N	13	11	5	79
Mean (SD)	53.7 (17.4)	50.5 (13.4)	35.0 (3.4)	40.9 (12.0)
Median	52.1	46.4	33.9	39.2
Min ; Max	26.9 ; 87.3	31.7 ; 73.4	30.8 ; 39.9	23.7 ; 84.7
CV%	33.1	26.4	9.7	27.5
Geometric Mean	51.2	49.0	34.9	39.4
Vss (mL/kg)				
N	13	11	5	79
Mean (SD)	46.5 (15.8)	42.4 (10.9)	33.5 (3.3)	39.1 (11.5)
Median	45.8	39.5	32.8	37.3
Min ; Max	22.5 ; 78.5	28.3 ; 62.4	29.6 ; 38.1	23.3 ; 82.3
CV%	34.4	24.9	9.9	27.3
Geometric Mean	44.2	41.2	33.4	37.7

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters by age - 50 IU/kg - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - chrom PSS - full analysis set

Continued...

	0 -5 years	6 - 11 years	12 - 17 years	>=18 years
Terminal rate constant (1/h)				
N	13	11	5	79
Mean (SD)	0.052 (0.010)	0.050 (0.012)	0.047 (0.017)	0.037 (0.012)
Median	0.054	0.051	0.056	0.035
Min ; Max	0.038 ; 0.065	0.029 ; 0.064	0.027 ; 0.062	0.013 ; 0.071
CV%	20.381	26.119	43.203	34.170
Geometric Mean	0.051	0.049	0.044	0.035
FVIII activity at 30 min (IU/dL)				
N	-	-	5	79
Mean (SD)	-	-	133.6 (11.7)	137.9 (30.9)
Median	-	-	132.2	136.9
Min ; Max	-	-	120.6 ; 148.7	71.7 ; 229.1
CV%	-	-	8.7	23.3
Geometric Mean	-	-	133.2	134.4
FVIII activity at 60 min (IU/dL)				
N	13	11	5	79
Mean (SD)	105.1 (33.0)	123.0 (31.1)	124.1 (8.2)	127.5 (27.2)
Median	94.5	127.4	121.7	129.9
Min ; Max	63.5 ; 194.3	83.6 ; 189.5	117.0 ; 137.6	57.5 ; 189.8
CV%	28.3	25.0	6.4	23.8
Geometric Mean	101.2	119.6	123.9	124.3
FVIII activity at 72 hour (IU/dL)				
N	13	11	-	-
Mean (SD)	3.0 (2.3)	4.7 (5.6)	-	-
Median	2.4	2.2	-	-
Min ; Max	0.7 ; 7.9	0.9 ; 19.7	-	-
CV%	105.3	123.0	-	-
Geometric Mean	2.2	2.9	-	-
FVIII activity at 96 hour (IU/dL)				
N	13	11	5	79
Mean (SD)	1.0 (1.0)	1.9 (2.9)	4.1 (5.1)	5.6 (5.0)
Median	0.5	0.6	0.5	4.3
Min ; Max	0.2 ; 3.1	0.2 ; 9.9	0.3 ; 10.7	0.2 ; 23.7
CV%	155.1	192.4	448.7	155.6

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters by age - 50 IU/kg - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - chrom PSS - full analysis set

Continued...

	0 -5 years	6 - 11 years	12 - 17 years	>=18 years
Geometric Mean	0.6	0.9	1.4	3.5
Time of last nonzero FVIII activity (h)				
N	13	11	5	79
Mean (SD)	71.6 (29.4)	82.4 (12.7)	81.2 (12.1)	98.4 (21.2)
Median	72.6	72.6	73.9	96.5
Min ; Max	22.1 ; 96.2	70.2 ; 96.1	71.6 ; 96.1	70.8 ; 173.8
CV%	63.5	15.5	14.6	19.1
Geometric Mean	63.2	81.6	80.5	96.5

Only patients/profiles which contribute to the primary PK analysis are included.
Vz: Volume of distribution based on the terminal phase, Vss: Volume of distribution at steady state
CV: Coefficient of variation
AUC: Area under the curve
AUC extrap (%): AUC (t-inf)/AUC (0-inf)*100
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.

48. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – PSS を用いた凝固一段法 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

	0 -5 years	6 - 11 years	12 - 17 years	>=18 years
Number of patients	12	10	3	42
Number of PK profiles	12	10	5	78
Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))				
N	-	-	5	78
Mean (SD)	-	-	2.48 (0.42)	2.60 (0.61)
Median	-	-	2.39	2.64
Min ; Max	-	-	2.08 ; 3.13	1.50 ; 5.08
CV%	-	-	16.43	23.80
Geometric Mean	-	-	2.45	2.53
Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))				
N	12	10	5	77
Mean (SD)	1.90 (0.63)	1.70 (0.38)	2.65 (0.24)	2.52 (0.67)
Median	1.71	1.66	2.70	2.45
Min ; Max	1.24 ; 3.15	1.22 ; 2.50	2.37 ; 2.91	0.66 ; 4.76
CV%	31.64	21.84	9.06	29.58
Geometric Mean	1.82	1.67	2.65	2.42
AUC (0-t) (IU*h/dL)				
N	12	10	5	78
Mean (SD)	2323 (995)	2196 (904)	3064 (1101)	4075 (1246)
Median	2361	2334	2365	3977
Min ; Max	940 ; 3820	1133 ; 3732	2188 ; 4588	1476 ; 6704
CV%	50	46	35	35
Geometric Mean	2110	2023	2918	3868
AUC (0-Inf) (IU*h/dL)				
N	12	10	5	78
Mean (SD)	2473 (936)	2336 (855)	3254 (1303)	4371 (1492)
Median	2457	2379	2408	4182
Min ; Max	1165 ; 3954	1401 ; 3881	2254 ; 5085	1548 ; 7870
CV%	42	38	40	38
Geometric Mean	2305	2197	3063	4110
AUC extrap (%)				
N	12	10	5	78
Mean (SD)	8.151 (7.583)	7.648 (7.396)	4.676 (3.654)	5.748 (4.956)
Median	3.632	4.091	2.926	4.331
Min ; Max	1.668 ; 22.570	1.583 ; 21.419	1.656 ; 9.790	0.774 ; 27.614

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters by age - 50 IU/kg - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - clot PSS - full analysis set

Continued...

	0 -5 years	6 - 11 years	12 - 17 years	>=18 years
CV%	109.174	117.624	96.801	88.871
Geometric Mean	5.590	5.111	3.602	4.288
Terminal half life (h)				
N	12	10	5	78
Mean (SD)	15.1 (3.8)	14.4 (4.5)	18.4 (7.2)	22.8 (7.7)
Median	15.5	12.9	14.3	21.4
Min ; Max	9.7 ; 21.2	8.0 ; 21.7	12.7 ; 28.1	11.1 ; 52.5
CV%	27.0	31.9	39.0	33.3
Geometric Mean	14.7	13.8	17.4	21.7
Clearance (mL/h/kg)				
N	12	10	5	78
Mean (SD)	2.6 (1.1)	2.9 (1.1)	1.6 (0.6)	1.3 (0.5)
Median	2.4	2.5	1.9	1.3
Min ; Max	1.5 ; 4.6	1.4 ; 4.3	0.9 ; 2.2	0.7 ; 3.1
CV%	42.0	41.5	38.6	33.8
Geometric Mean	2.4	2.7	1.6	1.2
Mean residence time (h)				
N	12	10	5	64
Mean (SD)	18.7 (4.7)	18.7 (6.1)	25.1 (10.6)	28.4 (7.8)
Median	19.0	17.0	18.5	27.6
Min ; Max	12.4 ; 25.3	9.4 ; 27.5	16.4 ; 38.7	15.6 ; 51.3
CV%	26.7	35.2	42.8	27.9
Geometric Mean	18.1	17.8	23.4	27.4
Vz (mL/kg)				
N	12	10	5	78
Mean (SD)	52.9 (11.3)	54.7 (14.4)	39.1 (4.5)	39.7 (9.9)
Median	54.9	52.3	38.3	38.6
Min ; Max	33.0 ; 70.2	36.2 ; 78.9	35.3 ; 46.2	21.2 ; 73.7
CV%	23.4	26.3	11.1	24.9
Geometric Mean	51.7	53.1	38.9	38.5
Vss (mL/kg)				
N	12	10	5	78
Mean (SD)	45.4 (10.4)	49.0 (14.2)	36.6 (4.3)	38.5 (9.9)
Median	48.3	44.6	36.6	38.0
Min ; Max	28.2 ; 61.8	35.3 ; 73.2	31.3 ; 41.5	21.5 ; 68.5
CV%	25.3	28.1	11.9	25.5
Geometric Mean	44.2	47.3	36.4	37.3

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters by age - 50 IU/kg - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - clot PSS - full analysis set

Continued...

	0 -5 years	6 - 11 years	12 - 17 years	>=18 years
Terminal rate constant (1/h)				
N	12	10	5	78
Mean (SD)	0.049 (0.013)	0.052 (0.017)	0.042 (0.014)	0.034 (0.011)
Median	0.045	0.054	0.049	0.032
Min ; Max	0.033 ; 0.072	0.032 ; 0.087	0.025 ; 0.054	0.013 ; 0.062
CV%	26.968	31.927	39.010	33.272
Geometric Mean	0.047	0.050	0.040	0.032
FVIII activity at 30 min (IU/dL)				
N	-	-	5	78
Mean (SD)	-	-	118.7 (17.4)	134.5 (34.2)
Median	-	-	110.9	133.6
Min ; Max	-	-	102.0 ; 145.2	75.9 ; 276.7
CV%	-	-	14.2	25.6
Geometric Mean	-	-	117.7	130.4
FVIII activity at 60 min (IU/dL)				
N	12	10	5	77
Mean (SD)	106.8 (29.3)	100.1 (18.2)	127.2 (8.5)	129.8 (35.2)
Median	95.9	96.9	125.2	126.7
Min ; Max	67.1 ; 153.8	74.1 ; 136.9	120.1 ; 141.1	32.1 ; 224.9
CV%	27.4	18.0	6.5	30.9
Geometric Mean	103.2	98.7	126.9	124.6
FVIII activity at 72 hour (IU/dL)				
N	12	10	-	-
Mean (SD)	4.3 (3.0)	3.8 (3.7)	-	-
Median	4.6	2.2	-	-
Min ; Max	0.4 ; 9.6	0.2 ; 11.2	-	-
CV%	144.2	178.3	-	-
Geometric Mean	2.9	2.3	-	-
FVIII activity at 96 hour (IU/dL)				
N	12	10	5	78
Mean (SD)	1.6 (1.3)	1.5 (1.8)	4.5 (5.4)	7.4 (6.2)
Median	1.5	0.6	1.0	5.4
Min ; Max	0.1 ; 4.0	0.0 ; 5.0	0.6 ; 12.3	0.2 ; 29.3
CV%	235.4	359.4	267.0	131.7

00440914 10

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters by age - 50 IU/kg - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - clot PSS - full analysis set

Continued...

	0 -5 years	6 - 11 years	12 - 17 years	>=18 years
Geometric Mean	0.9	0.7	2.1	4.9
Time of last nonzero FVIII activity (h)				
N	12	10	5	78
Mean (SD)	64.2 (30.6)	61.7 (29.8)	81.2 (12.1)	96.0 (20.2)
Median	72.0	70.3	73.9	96.4
Min ; Max	22.1 ; 96.2	27.5 ; 96.1	71.6 ; 96.1	46.8 ; 168.6
CV%	66.6	59.6	14.6	22.0
Geometric Mean	55.6	54.4	80.5	93.9

Only patients/profiles which contribute to the primary PK analysis are included.
Vz: Volume of distribution based on the terminal phase, Vss: Volume of distribution at steady state
CV: Coefficient of variation
AUC: Area under the curve
AUC extrap (%): AUC (t-inf)/AUC (0-inf)*100
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

49. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

	Asian	Black or African American	White	Other	NA
Number of patients	7	1	59	1	1
Number of PK profiles	13	1	90	2	2
Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))					
N	12	1	67	2	2
Mean (SD)	2.67 (0.56)	3.21 (.)	2.69 (0.58)	2.75 (0.27)	3.09 (0.03)
Median	2.81	3.21	2.65	2.75	3.09
Min ; Max	1.79 ; 3.47	3.21 ; 3.21	1.50 ; 4.16	2.55 ; 2.94	3.07 ; 3.11
CV%	22.54	.	22.08	9.99	0.90
Geometric Mean	2.61	3.21	2.62	2.74	3.09
Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))					
N	13	1	90	2	2
Mean (SD)	2.53 (0.45)	3.14 (.)	2.33 (0.58)	2.62 (0.32)	2.81 (0.01)
Median	2.57	3.14	2.35	2.62	2.81
Min ; Max	1.64 ; 3.25	3.14 ; 3.14	1.01 ; 3.71	2.40 ; 2.85	2.80 ; 2.82
CV%	18.77	.	27.18	12.41	0.46
Geometric Mean	2.50	3.14	2.26	2.61	2.81
AUC (0-t) (IU*h/dL)					
N	13	1	90	2	2
Mean (SD)	3460 (1050)	5187 (.)	3327 (1254)	4545 (429)	3563 (198)
Median	3775	5187	3174	4545	3563
Min ; Max	1631 ; 4991	5187 ; 5187	751 ; 6538	4241 ; 4848	3423 ; 3703
CV%	37	.	43	9	6
Geometric Mean	3283	5187	3080	4534	3560
AUC (0-Inf) (IU*h/dL)					
N	13	1	90	2	2
Mean (SD)	3663 (1183)	5358 (.)	3496 (1414)	4907 (475)	3592 (213)
Median	3872	5358	3251	4907	3592
Min ; Max	1645 ; 5434	5358 ; 5358	988 ; 7122	4571 ; 5243	3442 ; 3743
CV%	39	.	44	10	6
Geometric Mean	3453	5358	3219	4896	3589
AUC extrap (%)					
N	13	1	90	2	2
Mean (SD)	4.870 (3.260)	3.191 (.)	4.149 (5.205)	7.382 (0.229)	0.799 (0.355)
Median	3.042	3.191	1.961	7.382	0.799

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters by race - 50 IU/kg - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - chrom PSS - full analysis set

Continued...

	Asian	Black or African American	White	Other	NA
Min ; Max	0.869 ; 12.526	3.191 ; 3.191	0.558 ; 25.562	7.221 ; 7.544	0.548 ; 1.050
CV%	80.392	.	114.828	3.099	48.522
Geometric Mean	3.938	3.191	2.542	7.381	0.759
Terminal half life (h)					
N	13	1	90	2	2
Mean (SD)	21.5 (5.9)	19.4 (.)	19.0 (7.4)	24.7 (1.3)	14.1 (1.5)
Median	19.4	19.4	17.6	24.7	14.1
Min ; Max	11.0 ; 32.3	19.4 ; 19.4	9.8 ; 52.3	23.8 ; 25.6	13.1 ; 15.1
CV%	29.8	.	36.8	5.1	10.4
Geometric Mean	20.7	19.4	17.8	24.7	14.1
Clearance (mL/h/kg)					
N	13	1	90	2	2
Mean (SD)	1.5 (0.8)	0.9 (.)	1.8 (0.8)	1.0 (0.1)	1.5 (0.1)
Median	1.2	0.9	1.5	1.0	1.5
Min ; Max	0.9 ; 3.5	0.9 ; 0.9	0.8 ; 5.4	0.9 ; 1.1	1.5 ; 1.6
CV%	42.9	.	43.7	10.6	5.7
Geometric Mean	1.4	0.9	1.6	1.0	1.5
Mean residence time (h)					
N	13	1	78	2	2
Mean (SD)	29.4 (8.9)	27.9 (.)	22.8 (7.2)	34.6 (1.7)	19.2 (1.9)
Median	26.7	27.9	22.2	34.6	19.2
Min ; Max	11.2 ; 44.9	27.9 ; 27.9	11.9 ; 43.5	33.4 ; 35.8	17.9 ; 20.5
CV%	36.8	.	31.6	4.9	9.8
Geometric Mean	27.9	27.9	21.7	34.6	19.1
Vz (mL/kg)					
N	13	1	90	2	2
Mean (SD)	42.7 (9.8)	26.3 (.)	43.8 (14.0)	35.2 (1.9)	30.8 (1.4)
Median	41.2	26.3	41.0	35.2	30.8
Min ; Max	30.2 ; 60.0	26.3 ; 26.3	23.7 ; 87.3	33.9 ; 36.6	29.8 ; 31.8
CV%	22.8	.	30.3	5.4	4.7
Geometric Mean	41.7	26.3	41.9	35.2	30.8
Vss (mL/kg)					
N	13	1	90	2	2
Mean (SD)	39.7 (8.6)	26.2 (.)	40.7 (12.5)	34.2 (1.9)	29.0 (1.2)
Median	38.5	26.2	38.8	34.2	29.0
Min ; Max	28.8 ; 57.4	26.2 ; 26.2	22.5 ; 82.3	32.8 ; 35.5	28.2 ; 29.8

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters by race - 50 IU/kg - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - chrom PSS - full analysis set

Continued...

	Asian	Black or African American	White	Other	NA
CV%	21.3	.	28.9	5.7	4.1
Geometric Mean	38.9	26.2	39.0	34.1	29.0
Terminal rate constant (1/h)					
N	13	1	90	2	2
Mean (SD)	0.035 (0.011)	0.036 (.)	0.041 (0.014)	0.028 (0.001)	0.049 (0.005)
Median	0.036	0.036	0.039	0.028	0.049
Min ; Max	0.021 ; 0.063	0.036 ; 0.036	0.013 ; 0.071	0.027 ; 0.029	0.046 ; 0.053
CV%	29.789	.	36.784	5.128	10.376
Geometric Mean	0.033	0.036	0.039	0.028	0.049
FVIII activity at 30 min (IU/dL)					
N	12	1	67	2	2
Mean (SD)	127.5 (26.7)	161.9 (.)	138.3 (31.0)	133.3 (12.1)	168.7 (1.1)
Median	138.0	161.9	134.9	133.3	168.7
Min ; Max	86.9 ; 159.0	161.9 ; 161.9	71.7 ; 229.1	124.7 ; 141.8	167.9 ; 169.5
CV%	22.7	.	22.9	9.1	0.7
Geometric Mean	124.7	161.9	134.9	133.0	168.7
FVIII activity at 60 min (IU/dL)					
N	13	1	90	2	2
Mean (SD)	122.4 (19.4)	158.3 (.)	123.3 (29.7)	127.3 (14.6)	153.4 (1.1)
Median	126.0	158.3	123.6	127.3	153.4
Min ; Max	81.5 ; 149.0	158.3 ; 158.3	57.5 ; 194.3	117.0 ; 137.6	152.6 ; 154.1
CV%	17.4	.	25.8	11.5	0.7
Geometric Mean	120.8	158.3	119.6	126.9	153.3
FVIII activity at 72 hour (IU/dL)					
N	1	-	23	-	-
Mean (SD)	0.9 (.)	-	3.9 (4.2)	-	-
Median	0.9	-	2.4	-	-
Min ; Max	0.9 ; 0.9	-	0.7 ; 19.7	-	-
CV%	.	-	110.7	-	-
Geometric Mean	0.9	-	2.6	-	-
FVIII activity at 96 hour (IU/dL)					
N	13	1	90	2	2

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters by race - 50 IU/kg - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - chrom PSS - full analysis set

Continued...

	Asian	Black or African American	White	Other	NA
Mean (SD)	5.6 (4.0)	6.2 (.)	4.4 (5.0)	9.7 (1.5)	1.5 (0.7)
Median	4.5	6.2	2.3	9.7	1.5
Min ; Max	0.2 ; 11.9	6.2 ; 6.2	0.2 ; 23.7	8.7 ; 10.7	1.0 ; 2.0
CV%	167.4	.	227.4	15.1	50.9
Geometric Mean	3.8	6.2	2.2	9.7	1.4
Time of last nonzero FVIII activity (h)					
N	13	1	90	2	2
Mean (SD)	92.9 (9.2)	96.4 (.)	92.6 (25.2)	94.3 (2.5)	96.8 (1.4)
Median	96.4	96.4	95.9	94.3	96.8
Min ; Max	72.0 ; 98.6	96.4 ; 96.4	22.1 ; 173.8	92.5 ; 96.1	95.8 ; 97.8
CV%	11.0	.	32.9	2.7	1.4
Geometric Mean	92.5	96.4	88.7	94.3	96.8

Only patients/profiles which contribute to the primary PK analysis are included.
NA: Not applicable, from one patient from France in 4033
Vz: Volume of distribution based on the terminal phase, Vss: Volume of distribution at steady state
CV: Coefficient of variation
AUC: Area under the curve
AUC extrap (%): AUC (t-inf)/AUC (0-inf)*100
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.

50. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – PSS を用いた凝固一段法 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

	Asian	Black or African American	White	Other	NA
Number of patients	7	1	57	1	1
Number of PK profiles	13	1	87	2	2
Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))					
N	12	1	66	2	2
Mean (SD)	2.43 (0.49)	2.97 (.)	2.61 (0.63)	2.35 (0.38)	3.03 (0.03)
Median	2.58	2.97	2.65	2.35	3.03
Min ; Max	1.66 ; 3.09	2.97 ; 2.97	1.50 ; 5.08	2.08 ; 2.61	3.00 ; 3.05
CV%	21.89	.	24.09	16.43	1.10
Geometric Mean	2.39	2.97	2.54	2.33	3.03
Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))					
N	13	1	86	2	2
Mean (SD)	2.53 (0.97)	3.10 (.)	2.32 (0.65)	2.68 (0.33)	2.89 (0.05)
Median	2.28	3.10	2.36	2.68	2.89
Min ; Max	1.38 ; 4.76	3.10 ; 3.10	0.66 ; 3.75	2.45 ; 2.91	2.86 ; 2.93
CV%	36.25	.	31.48	12.38	1.58
Geometric Mean	2.38	3.10	2.22	2.67	2.89
AUC (0-t) (IU*h/dL)					
N	13	1	87	2	2
Mean (SD)	3680 (1379)	5098 (.)	3605 (1424)	4237 (496)	3963 (221)
Median	3750	5098	3562	4237	3963
Min ; Max	1382 ; 5634	5098 ; 5098	940 ; 6704	3886 ; 4588	3807 ; 4119
CV%	47	.	47	12	6
Geometric Mean	3391	5098	3295	4222	3960
AUC (0-Inf) (IU*h/dL)					
N	13	1	87	2	2
Mean (SD)	3923 (1538)	5451 (.)	3867 (1636)	4637 (634)	4027 (239)
Median	3880	5451	3629	4637	4027
Min ; Max	1474 ; 6330	5451 ; 5451	1165 ; 7870	4189 ; 5085	3858 ; 4197
CV%	49	.	47	14	6
Geometric Mean	3596	5451	3523	4616	4024
AUC extrap (%)					
N	13	1	87	2	2
Mean (SD)	5.646 (2.976)	6.474 (.)	6.275 (5.903)	8.518 (1.799)	1.591 (0.354)
Median	5.397	6.474	3.883	8.518	1.591

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters by race - 50 IU/kg - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - clot PSS - full analysis set

Continued...

	Asian	Black or African American	White	Other	NA
Min ; Max	2.044 ; 10.988	6.474 ; 6.474	0.774 ; 27.614	7.246 ; 9.790	1.341 ; 1.841
CV%	57.578	.	98.417	21.524	22.707
Geometric Mean	4.960	6.474	4.409	8.422	1.571
Terminal half life (h)					
N	13	1	87	2	2
Mean (SD)	21.8 (6.4)	24.7 (.)	20.7 (8.1)	26.1 (2.7)	16.4 (1.2)
Median	19.9	24.7	19.2	26.1	16.4
Min ; Max	8.0 ; 31.5	24.7 ; 24.7	9.7 ; 52.5	24.2 ; 28.1	15.6 ; 17.3
CV%	36.6	.	37.8	10.5	7.3
Geometric Mean	20.8	24.7	19.4	26.0	16.4
Clearance (mL/h/kg)					
N	13	1	87	2	2
Mean (SD)	1.5 (0.9)	0.9 (.)	1.7 (0.9)	1.1 (0.2)	1.4 (0.1)
Median	1.2	0.9	1.4	1.1	1.4
Min ; Max	0.8 ; 3.9	0.9 ; 0.9	0.7 ; 4.6	0.9 ; 1.2	1.3 ; 1.4
CV%	51.9	.	47.8	14.6	5.7
Geometric Mean	1.3	0.9	1.5	1.0	1.4
Mean residence time (h)					
N	13	1	73	2	2
Mean (SD)	30.2 (9.3)	34.1 (.)	24.8 (8.1)	36.5 (3.0)	22.8 (2.0)
Median	27.6	34.1	24.4	36.5	22.8
Min ; Max	9.4 ; 44.3	34.1 ; 34.1	12.4 ; 51.3	34.4 ; 38.7	21.4 ; 24.2
CV%	40.9	.	32.9	8.3	8.7
Geometric Mean	28.4	34.1	23.5	36.5	22.7
Vz (mL/kg)					
N	13	1	87	2	2
Mean (SD)	41.6 (12.4)	32.9 (.)	43.2 (11.9)	39.4 (1.6)	32.0 (0.5)
Median	38.7	32.9	42.2	39.4	32.0
Min ; Max	21.2 ; 73.7	32.9 ; 32.9	23.6 ; 78.9	38.3 ; 40.5	31.6 ; 32.3
CV%	29.5	.	27.6	4.1	1.5
Geometric Mean	40.1	32.9	41.6	39.4	32.0
Vss (mL/kg)					
N	13	1	87	2	2
Mean (SD)	39.4 (11.6)	31.4 (.)	40.7 (10.8)	38.2 (2.4)	30.7 (0.9)
Median	37.5	31.4	39.0	38.2	30.7
Min ; Max	21.5 ; 68.5	31.4 ; 31.4	23.6 ; 73.2	36.6 ; 39.9	30.1 ; 31.4

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters by race - 50 IU/kg - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - clot PSS - full analysis set

Continued...

	Asian	Black or African American	White	Other	NA
CV%	28.6	.	26.6	6.2	3.0
Geometric Mean	38.0	31.4	39.3	38.2	30.7
Terminal rate constant (1/h)					
N	13	1	87	2	2
Mean (SD)	0.036 (0.017)	0.028 (.)	0.038 (0.013)	0.027 (0.003)	0.042 (0.003)
Median	0.035	0.028	0.036	0.027	0.042
Min ; Max	0.022 ; 0.087	0.028 ; 0.028	0.013 ; 0.072	0.025 ; 0.029	0.040 ; 0.044
CV%	36.563	.	37.850	10.529	7.267
Geometric Mean	0.033	0.028	0.036	0.027	0.042
FVIII activity at 30 min (IU/dL)					
N	12	1	66	2	2
Mean (SD)	116.7 (22.9)	151.5 (.)	136.0 (35.0)	114.4 (17.5)	165.5 (2.2)
Median	124.2	151.5	133.6	114.4	165.5
Min ; Max	80.9 ; 141.8	151.5 ; 151.5	75.9 ; 276.7	102.0 ; 126.7	163.9 ; 167.0
CV%	21.6	.	25.5	15.4	1.3
Geometric Mean	114.4	151.5	131.8	113.7	165.4
FVIII activity at 60 min (IU/dL)					
N	13	1	86	2	2
Mean (SD)	122.0 (43.7)	158.3 (.)	123.1 (32.9)	130.6 (14.8)	158.1 (2.1)
Median	110.1	158.3	123.0	130.6	158.1
Min ; Max	69.5 ; 224.9	158.3 ; 158.3	32.1 ; 204.6	120.1 ; 141.1	156.6 ; 159.6
CV%	34.2	.	29.7	11.4	1.3
Geometric Mean	115.7	158.3	118.5	130.2	158.1
FVIII activity at 72 hour (IU/dL)					
N	1	-	21	-	-
Mean (SD)	0.2 (.)	-	4.3 (3.2)	-	-
Median	0.2	-	3.9	-	-
Min ; Max	0.2 ; 0.2	-	0.4 ; 11.2	-	-
CV%	.	-	125.2	-	-
Geometric Mean	0.2	-	2.9	-	-
FVIII activity at 96 hour (IU/dL)					
N	13	1	87	2	2

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters by race - 50 IU/kg - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - clot PSS - full analysis set

Continued...

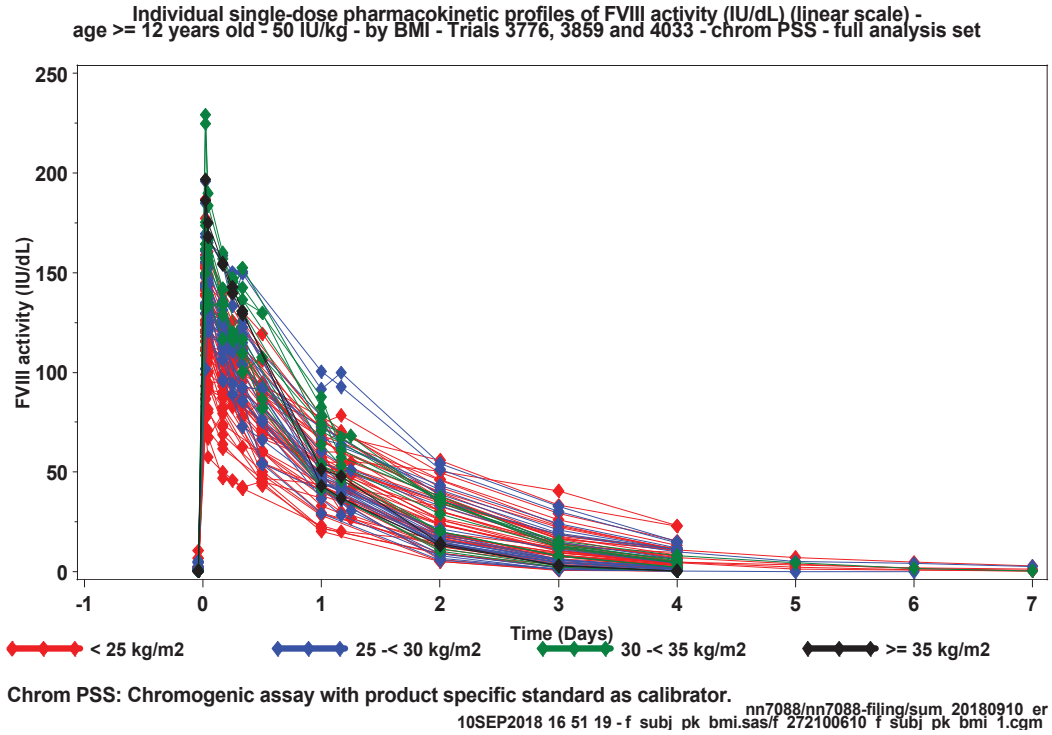
	Asian	Black or African American	White	Other	NA
Mean (SD)	6.3 (4.7)	10.0 (.)	5.9 (6.3)	10.1 (3.2)	2.8 (0.7)
Median	4.5	10.0	3.7	10.1	2.8
Min ; Max	0.0 ; 15.6	10.0 ; 10.0	0.1 ; 29.3	7.9 ; 12.3	2.3 ; 3.3
CV%	393.1	.	222.0	32.5	27.2
Geometric Mean	3.6	10.0	3.0	9.9	2.8
Time of last nonzero FVIII activity (h)					
N	13	1	87	2	2
Mean (SD)	89.7 (19.2)	96.4 (.)	87.8 (27.4)	94.3 (2.5)	96.8 (1.4)
Median	96.4	96.4	95.9	94.3	96.8
Min ; Max	30.0 ; 98.6	96.4 ; 96.4	22.1 ; 168.6	92.5 ; 96.1	95.8 ; 97.8
CV%	33.7	.	42.0	2.7	1.4
Geometric Mean	86.4	96.4	82.2	94.3	96.8

Only patients/profiles which contribute to the primary PK analysis are included.
NA: Not applicable, from one patient from France in 4033
Vz: Volume of distribution based on the terminal phase, Vss: Volume of distribution at steady state
CV: Coefficient of variation
AUC: Area under the curve
AUC extrap (%): AUC (t-inf)/AUC (0-inf)*100
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

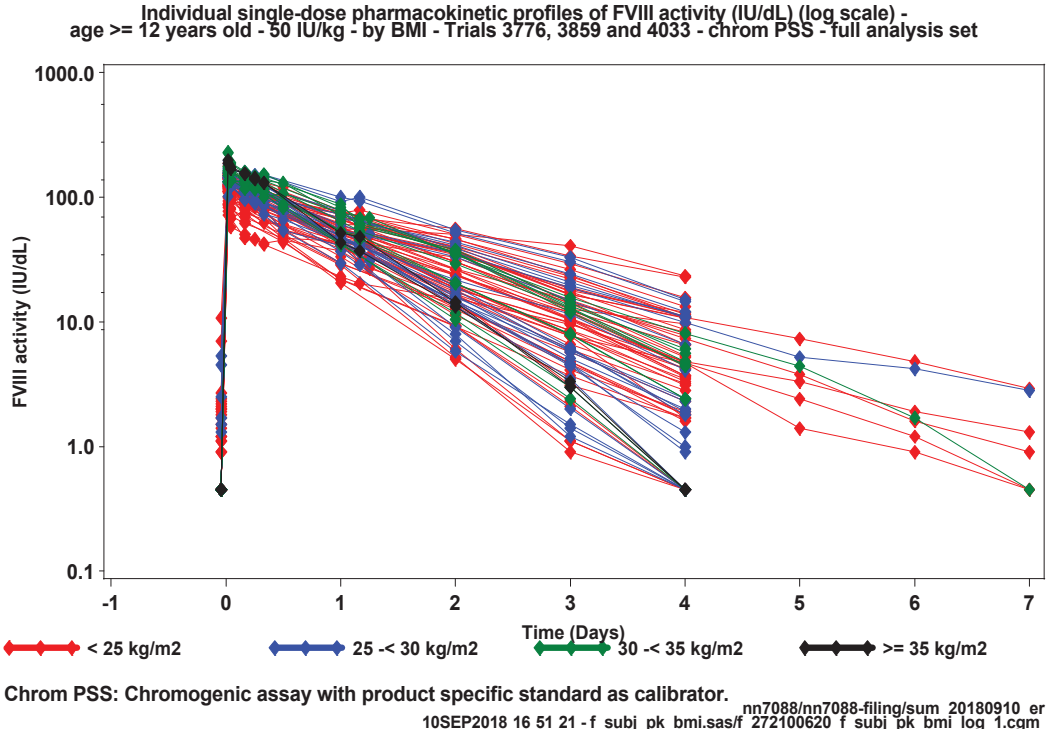
51. 定常状態における FVIII 活性の薬物動態予測 – 最大の解析対象集団

Treatment	Dose Interval (days)	Age-group	CL (mL/kg/h)	Vss (mL/kg)	SS Peak FVIII (IU/dL)	SS Trough FVIII (IU/dL)	Time to FVIII at 5% (days)	Time above FVIII 5% (%dose interval)	Time to FVIII at 1% (days)	Time above FVIII 1% (%dose interval)	Average FVIII (IU/dL)
N8-GP 60 IU/kg	3	0-5 years	2.9	56.0	109.8	2.6	2.5	82.2	3.8	100.0	28.5
		6-11 years	2.7	53.5	115.3	3.2	2.6	87.6	4.0	100.0	31.3
		0-11 years	2.8	54.8	112.4	2.8	2.5	84.6	3.8	100.0	29.8
	3/4	0-5 years	2.9	56.0	107.9/109.7	2.5/0.7	2.5/2.5	70.3	3.7/3.8	96.4	24.5
		6-11 years	2.7	53.5	113.1/115.3	3.1/1.0	2.6/2.6	74.9	4.0/4.0	99.7	26.8
		0-11 years	2.8	54.8	110.4/112.3	2.8/0.8	2.5/2.5	72.3	3.8/3.8	97.9	25.5
N8-GP 50 IU/kg	3/4	12-17 years	1.6	36.2	140.3/144.0	5.7/2.0	3.1/3.2	87.9	4.6/4.7	100.0	37.1
		>=18 years	1.5	39.0	132.0/137.1	8.9/3.8	3.6/3.7	95.6	5.4/5.5	100.0	40.8
		>=12 years	1.5	38.8	132.5/137.5	8.6/3.6	3.6/3.6	94.9	5.4/5.4	100.0	40.5
	4	12-17 years	1.6	36.2	140.3	2.0	3.1	78.3	4.6	100.0	32.5
		>=18 years	1.5	39.0	131.8	3.6	3.6	91.1	5.4	100.0	35.7
		>=12 years	1.5	38.8	132.3	3.5	3.6	90.0	5.4	100.0	35.4
N8-GP 75 IU/kg	7	12-17 years	1.6	36.2	207.5	0.1	3.5	50.0	5.0	71.6	27.8
		>=18 years	1.5	39.0	192.7	0.4	4.1	58.1	5.9	83.7	30.6
		>=12 years	1.5	38.8	193.6	0.3	4.0	57.4	5.8	82.7	30.3
Previous FVIII product 40/40/45 IU/kg	2/2/3	0-11 years	4.7	49.9	80.3/ 81.1/ 91.2	0.9/0.9/0.1	1.2/1.2/1.3	54.0	2.0/2.0/2.0	84.8	16.0
Previous FVIII product 30/30/35 IU/kg	2/2/3	>=12 years	2.3	41.0	74.7/ 78.0/ 90.4	4.8/5.0/1.5	2.0/2.0/2.1	86.6	3.1/3.2/3.3	100.0	24.1

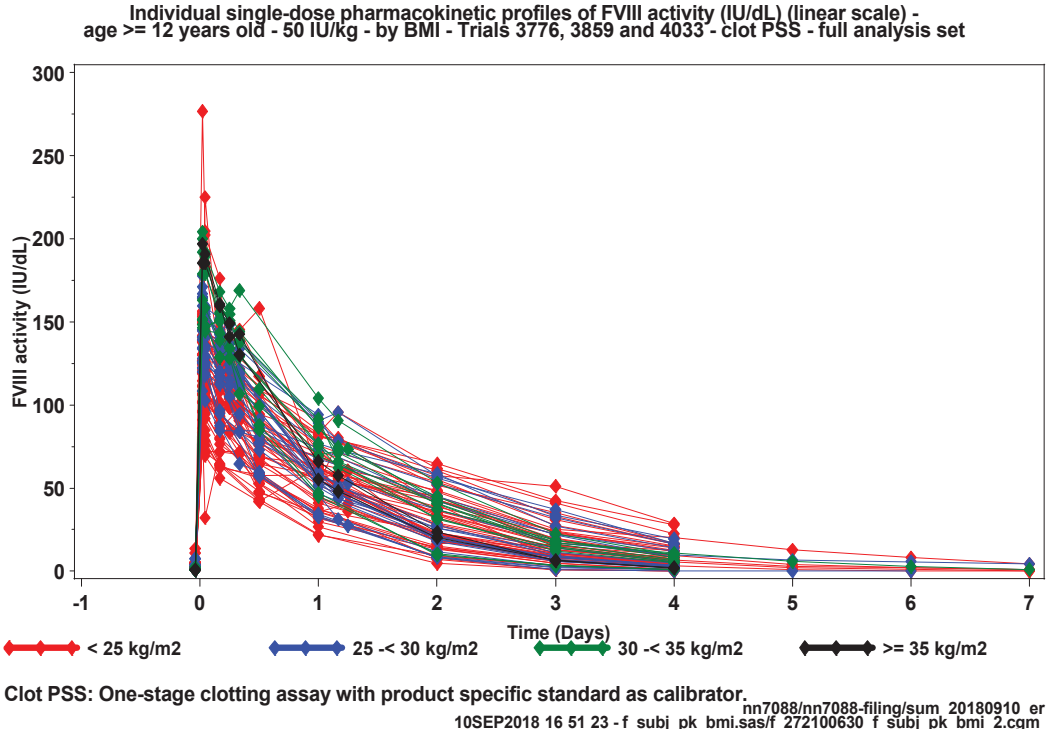
CL: Clearance, Vss: Volume of distribution at steady state
The predictions of FVIII activity profiles at steady-state are based on a one-compartment model with mono-exponential elimination and the PK parameters (CL and Vss) obtained from single-dose profiles at 50 IU/kg in the respective age-group.
For N8-GP, chromogenic assay with product specific standard as calibrator is used.
For previous FVIII product, chromogenic assay with normal human plasma as calibrator is used.



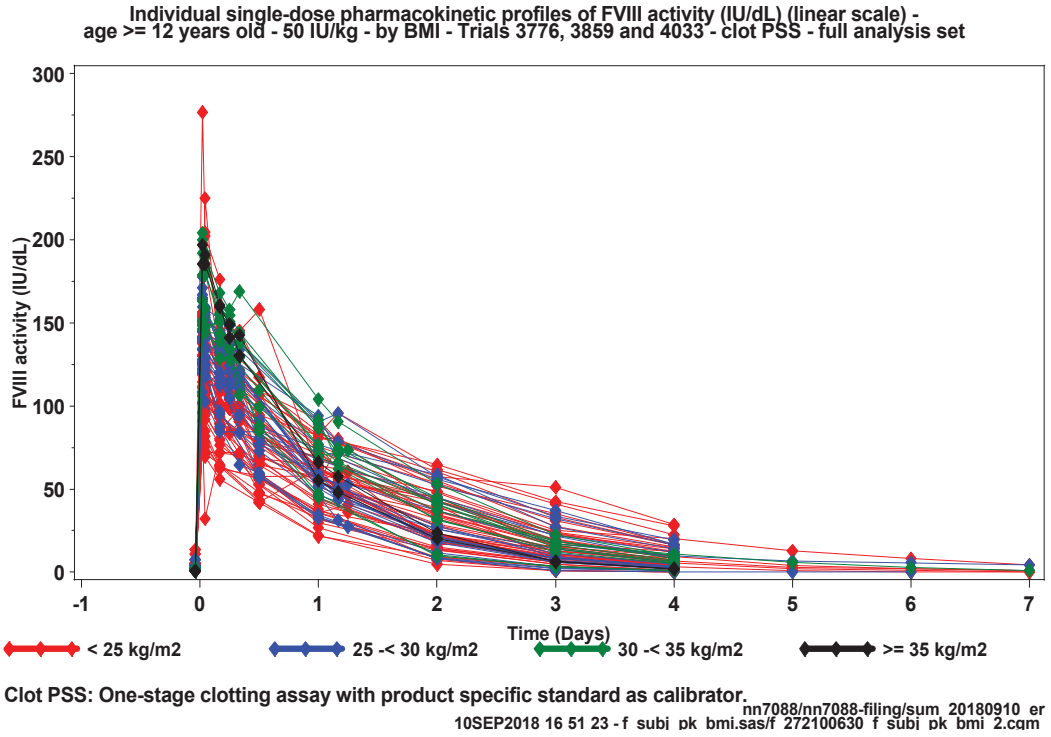
52. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）– 12 歳以上 – PSS を用いた発色性合成基質法 – BMI 別 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）



53. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）– 12 歳以上 – PSS を用いた発色性合成基質法 – BMI 別 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）



54. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）– 12 歳以上 – PSS を用いた凝固一段法 – BMI 別 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）



55. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）– 12 歳以上 – PSS を用いた凝固一段法 – BMI 別 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）

56. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 12 歳以上 – BMI 別 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）

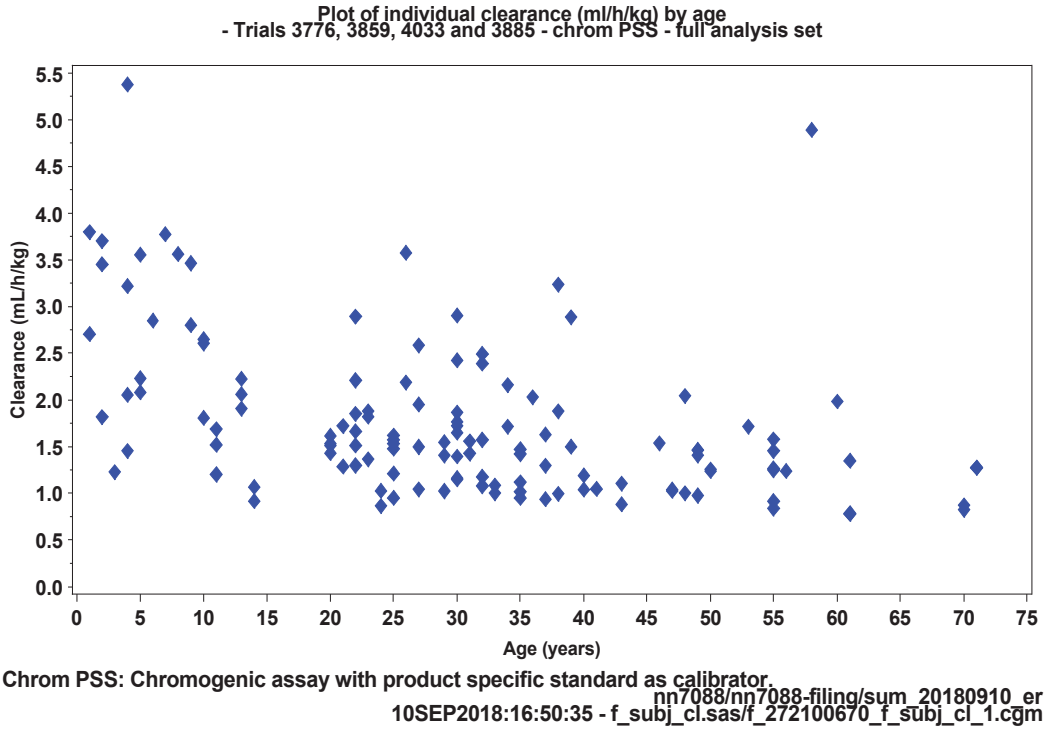
	BMI < 25 kg/m2		BMI 25-<30 kg/m2		BMI 30-<35 kg/m2	BMI >= 35 kg/m2
	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years	>=18 years	>=18 years
Number of patients	2	26	1	11	5	1
Number of PK profiles	3	48	2	19	10	2
Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))						
N	3	48	2	19	10	2
Mean (SD)	2.62 (0.29)	2.48 (0.51)	3.08 (0.20)	2.83 (0.37)	3.32 (0.57)	3.53 (0.21)
Median	2.55	2.53	3.08	2.89	3.23	3.53
Min ; Max	2.38 ; 2.94	1.50 ; 3.84	2.93 ; 3.22	2.11 ; 3.49	2.46 ; 4.16	3.38 ; 3.68
CV%	10.81	21.24	6.60	13.72	17.18	5.99
Geometric Mean	2.61	2.43	3.07	2.80	3.27	3.53
AUC (0-Inf) (IU*h/dL)						
N	3	48	2	19	10	2
Mean (SD)	4028 (1560)	3728 (1308)	2295 (90)	4053 (1359)	4412 (944)	3634 (153)
Median	4571	3506	2295	3442	4775	3634
Min ; Max	2269 ; 5243	1652 ; 6848	2232 ; 2358	2487 ; 7122	3060 ; 5358	3526 ; 3742
CV%	47	38	4	31	23	4
Geometric Mean	3789	3502	2294	3867	4314	3633
Terminal half life (h)						
N	3	48	2	19	10	2
Mean (SD)	20.6 (7.2)	22.9 (7.6)	11.3 (0.1)	19.2 (6.7)	17.3 (3.3)	12.1 (0.8)
Median	23.8	21.3	11.3	16.3	17.5	12.1
Min ; Max	12.4 ; 25.6	10.1 ; 52.3	11.2 ; 11.4	9.8 ; 30.5	11.6 ; 22.3	11.5 ; 12.6
CV%	41.5	32.5	1.1	36.4	20.4	6.5
Geometric Mean	19.7	21.8	11.3	18.1	17.0	12.1
Clearance (mL/h/kg)						
N	3	48	2	19	10	2
Mean (SD)	1.4 (0.7)	1.5 (0.6)	2.0 (0.1)	1.4 (0.4)	1.2 (0.2)	1.5 (0.1)
Median	1.1	1.4	2.0	1.5	1.1	1.5
Min ; Max	0.9 ; 2.2	0.8 ; 3.2	1.9 ; 2.1	0.8 ; 2.2	0.9 ; 1.5	1.4 ; 1.6
CV%	50.3	35.0	5.7	30.4	19.3	6.3
Geometric Mean	1.3	1.4	2.0	1.3	1.2	1.5

Only patients/profiles which contribute to the primary PK analysis are included.
Patient [redacted] is counted twice as his BMI changed from 25 -< 30 kg/m2 in 3859 to < 25 kg/m2 in 4033.
CV: Coefficient of variation
AUC: Area under the curve
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.

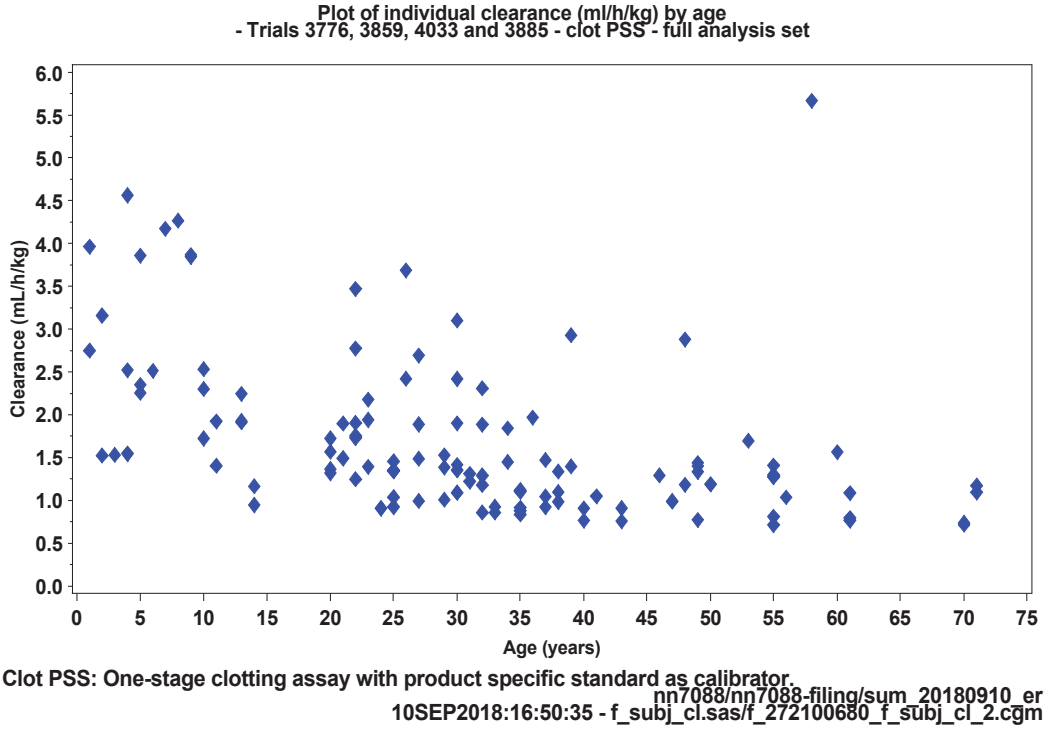
57. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – PSS を用いた凝固一段法 – 12 歳以上 – BMI 別 – 最大の解析対象集団（3776、3859 及び 4033 試験）

	BMI < 25 kg/m2		BMI 25-<30 kg/m2		BMI 30-<35 kg/m2	BMI >= 35 kg/m2
	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years	>=18 years	>=18 years
Number of patients	2	26	1	11	5	1
Number of PK profiles	3	47	2	19	10	2
Incremental recovery ((IU/dL)/(IU/kg))						
N	3	47	2	19	10	2
Mean (SD)	2.29 (0.29)	2.38 (0.62)	2.76 (0.52)	2.71 (0.29)	3.28 (0.35)	3.51 (0.08)
Median	2.18	2.29	2.76	2.66	3.29	3.51
Min ; Max	2.08 ; 2.61	1.50 ; 5.08	2.39 ; 3.13	2.16 ; 3.29	2.82 ; 3.81	3.46 ; 3.56
CV%	12.24	24.12	19.20	10.68	10.86	2.14
Geometric Mean	2.28	2.31	2.74	2.70	3.26	3.51
AUC (0-Inf) (IU*h/dL)						
N	3	47	2	19	10	2
Mean (SD)	3843 (1447)	4191 (1608)	2370 (54)	4448 (1354)	5083 (1185)	4284 (120)
Median	4189	4061	2370	3975	5453	4284
Min ; Max	2254 ; 5085	1548 ; 7870	2332 ; 2408	2172 ; 7218	3130 ; 7008	4199 ; 4369
CV%	44	42	2	31	26	3
Geometric Mean	3635	3888	2369	4259	4943	4283
Terminal half life (h)						
N	3	47	2	19	10	2
Mean (SD)	22.2 (7.1)	24.3 (8.2)	12.8 (0.0)	21.8 (7.3)	19.5 (4.3)	14.3 (0.5)
Median	24.2	22.9	12.8	18.8	19.5	14.3
Min ; Max	14.3 ; 28.1	11.1 ; 52.5	12.7 ; 12.8	11.8 ; 35.4	12.4 ; 25.3	13.9 ; 14.7
CV%	36.6	33.1	0.3	34.7	24.1	3.6
Geometric Mean	21.3	23.1	12.8	20.7	19.0	14.3
Clearance (mL/h/kg)						
N	3	47	2	19	10	2
Mean (SD)	1.4 (0.7)	1.4 (0.5)	1.9 (0.0)	1.3 (0.4)	1.1 (0.2)	1.3 (0.1)
Median	1.2	1.3	1.9	1.3	1.0	1.3
Min ; Max	0.9 ; 2.2	0.7 ; 3.1	1.9 ; 1.9	0.8 ; 2.2	0.8 ; 1.4	1.2 ; 1.3
CV%	47.5	37.7	0.5	28.9	20.4	4.9
Geometric Mean	1.4	1.3	1.9	1.2	1.0	1.3

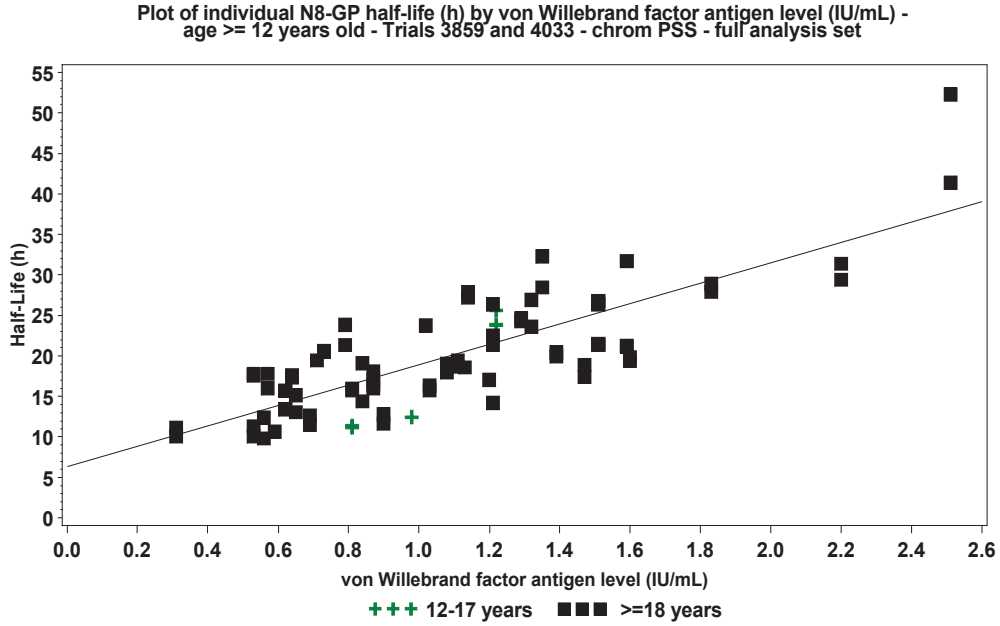
Only patients/profiles which contribute to the primary PK analysis are included.
Patient [redacted] is counted twice as his BMI changed from 25 -< 30 kg/m2 in 3859 to < 25 kg/m2 in 4033.
CV: Coefficient of variation
AUC: Area under the curve
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.



58. 年齢とクリアランス（ml/h/kg）の散布図 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



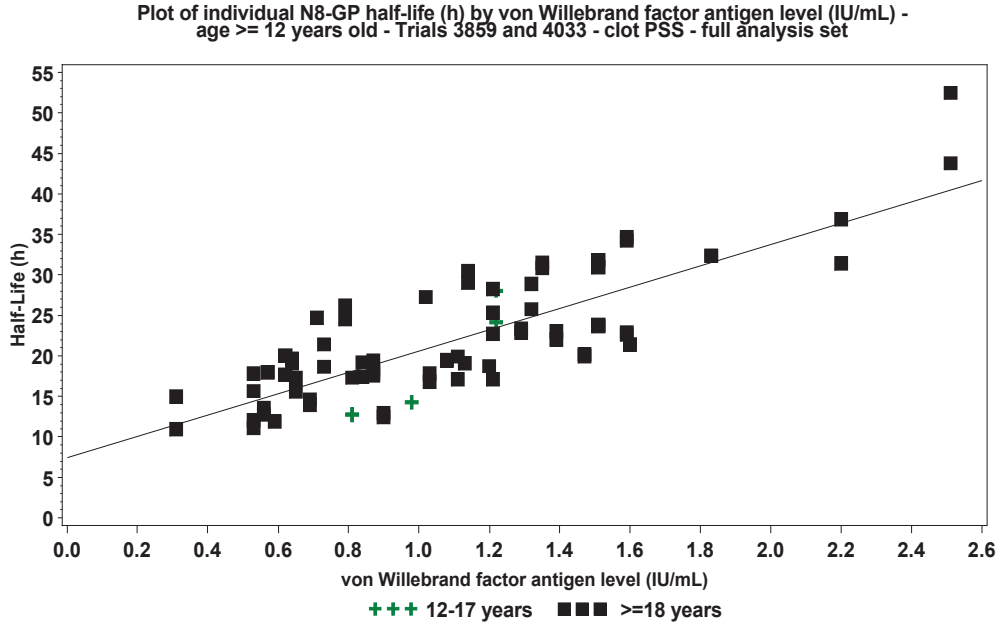
59. 年齢とクリアランス（ml/h/kg）の散布図 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.
The von Willebrand factor was not collected in trial 3776.

nn7088/nn7088-filing/sum_20180910_er
10SEP2018 16 51 32 - f_thalf_vwf.sas/f_272100690_f_thalf_vwf_n8_gp_1.cgm

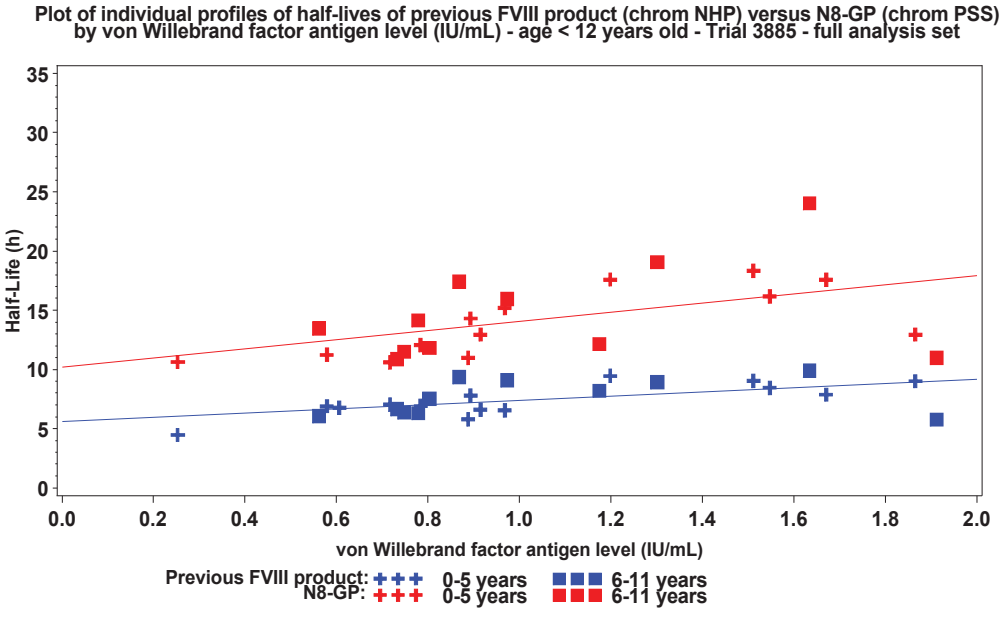
60. N8-GP の半減期（h）と von Willebrand 因子抗原値（IU/mL）の散布図 − PSS を用いた発色性合成基質法 – 12 歳以上 − 最大の解析対象集団（3859 及び 4033 試験）



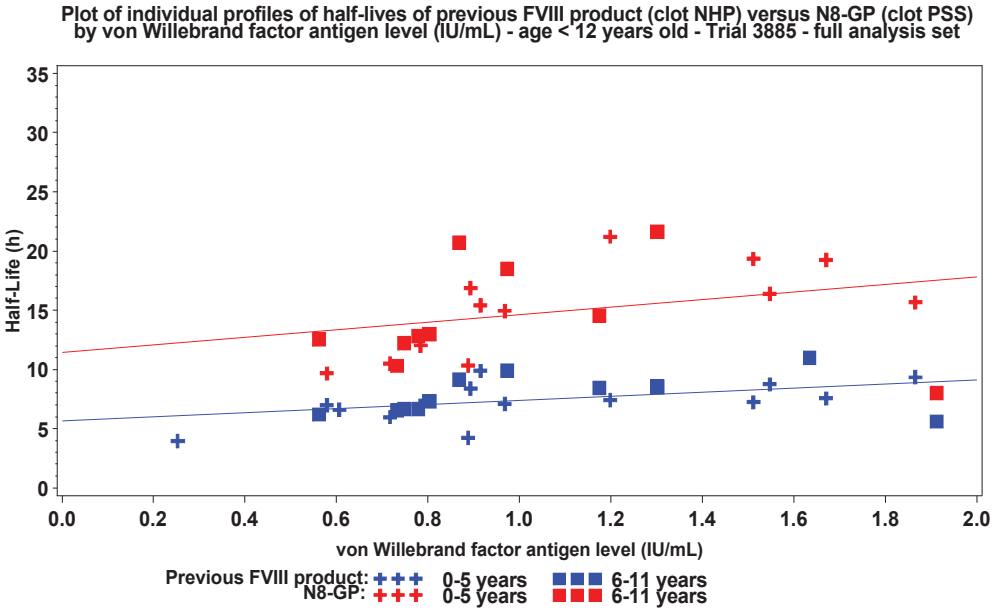
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
The von Willebrand factor was not collected in trial 3776.

nn7088/nn7088-filing/sum_20180910_er
10SEP2018 16 51 33 - f_thalf_vwf.sas/f_272100700_f_thalf_vwf_n8_gp_2.cgm

61. N8-GP の半減期（h）と von Willebrand 因子抗原値（IU/mL）の散布図 − PSS を用いた凝固一段法 – 12 歳以上 − 最大の解析対象集団（3859 及び 4033 試験）



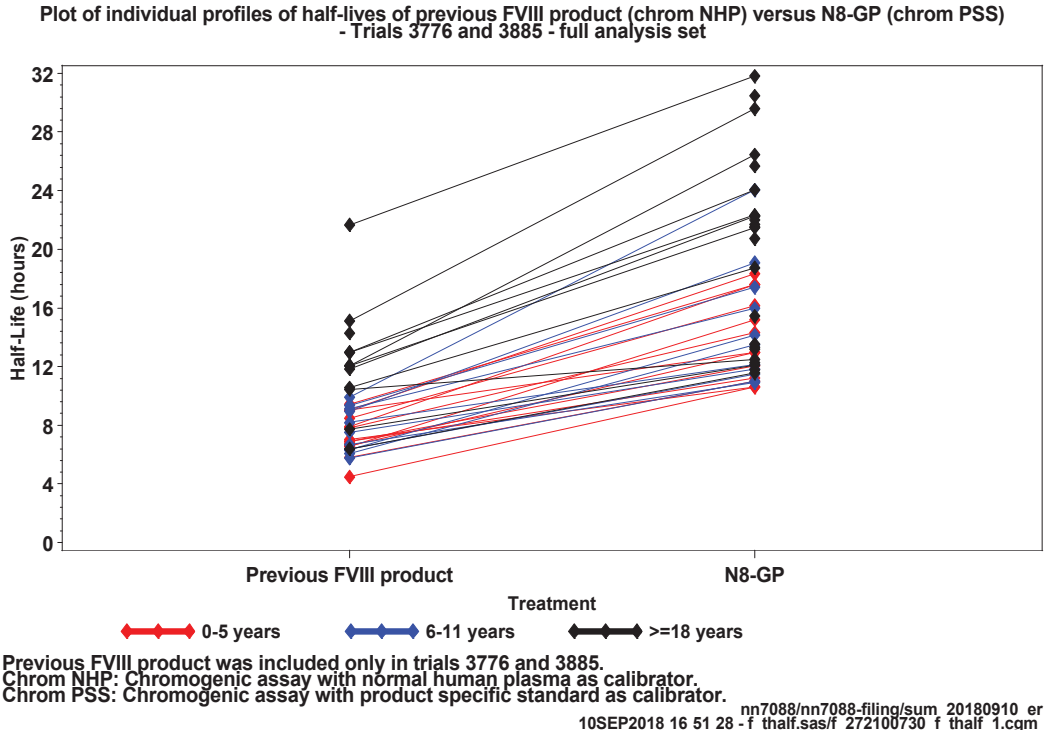
62. 治験前の FVIII 製剤（NHP を用いた発色性合成基質法）及び N8-GP（PSS を用いた発色性合成基質法）の半減期と von Willebrand 因子抗原値（IU/mL）の散布図 – 12 歳未満 – 最大の解析対象集団（3885 試験）



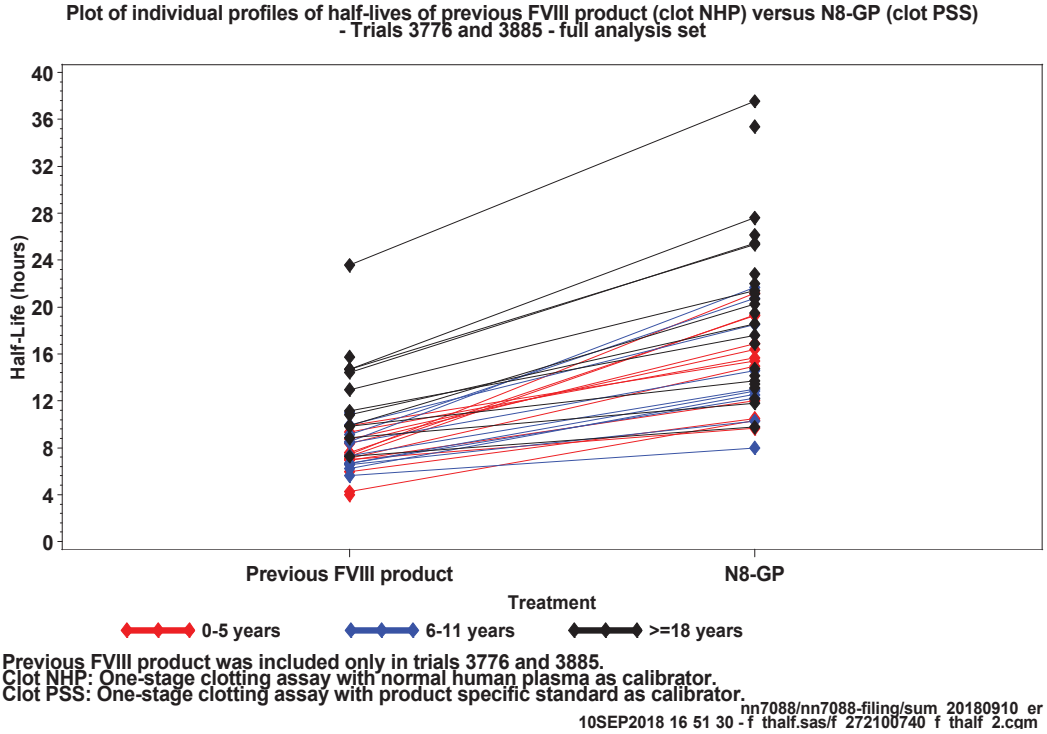
Clot NHP: One-stage clotting assay with normal human plasma as calibrator.
The von Willebrand factor was not collected in trial 3776.
Previous FVIII product was included only in trials 3776 and 3885.

nn7088/nn7088-filing/sum_20180910_er
10SEP2018 16 51 36 - f_thalf_vwf.sas/f_272100720_f_thalf_vwf_pre_2.cgm

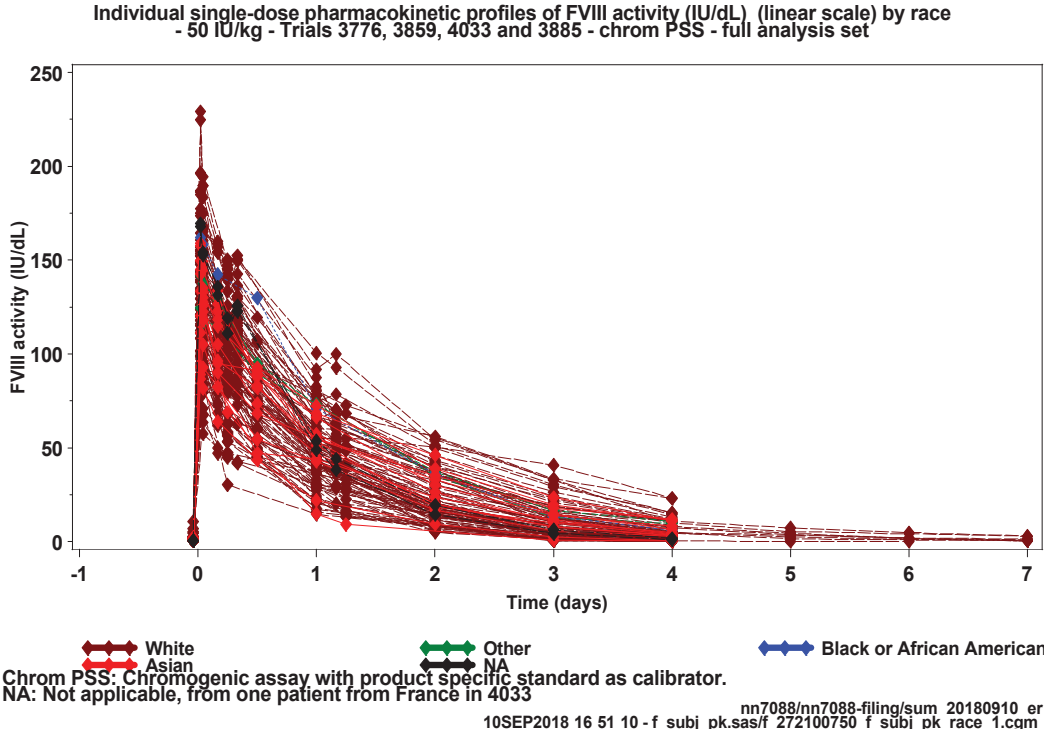
63. 治験前の FVIII 製剤（NHP を用いた凝固一段法）及び N8-GP（PSS を用いた凝固一段法）の半減期と von Willebrand 因子抗原値（IU/mL）の散布図 – 12 歳未満 – 最大の解析対象集団（3885 試験）



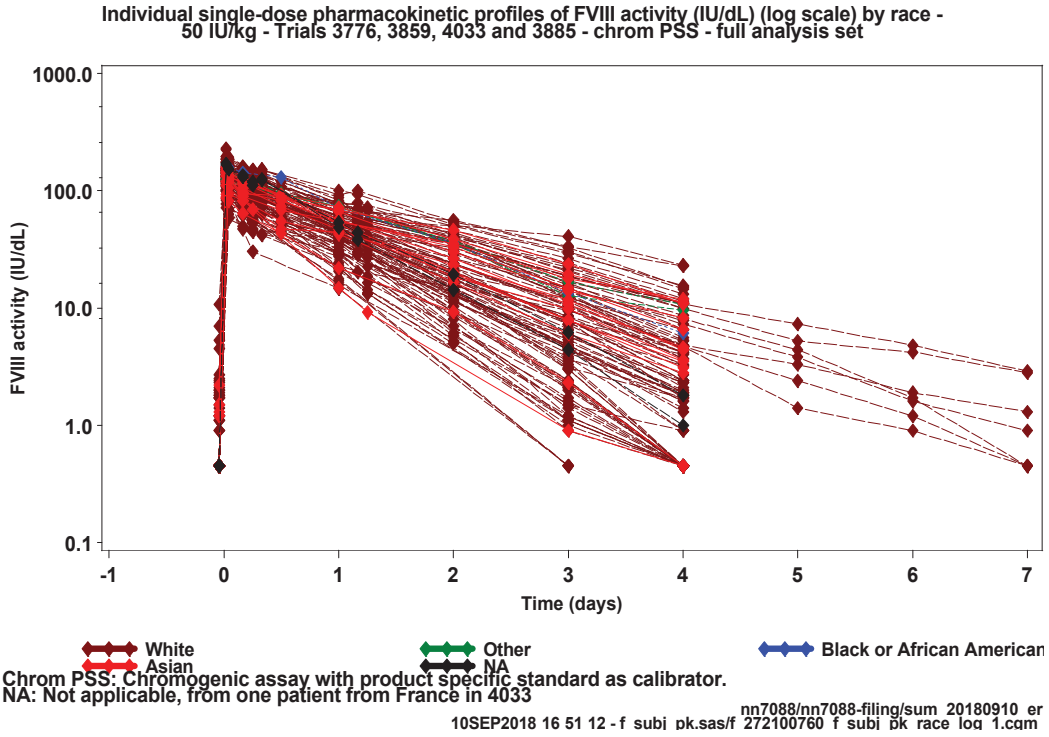
64. 治験前の FVIII 製剤（NHP を用いた発色性合成基質法）及び N8-GP（PSS を用いた発色性合成基質法）の半減期のプロット – 最大の解析対象集団（3776 及び 3885 試験）



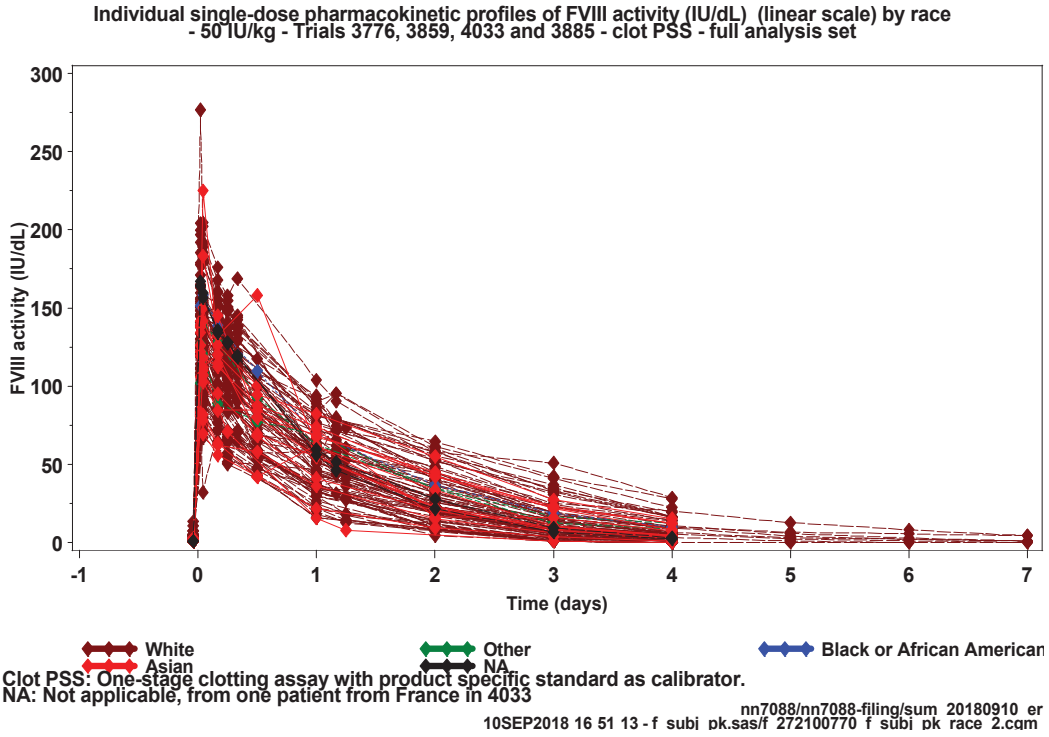
65. 個々の被験者における治験前の FVIII 製剤（NHP を用いた凝固一段法）及び N8-GP（PSS を用いた凝固一段法）の半減期 – 最大の解析対象集団（3776 及び 3885 試験）



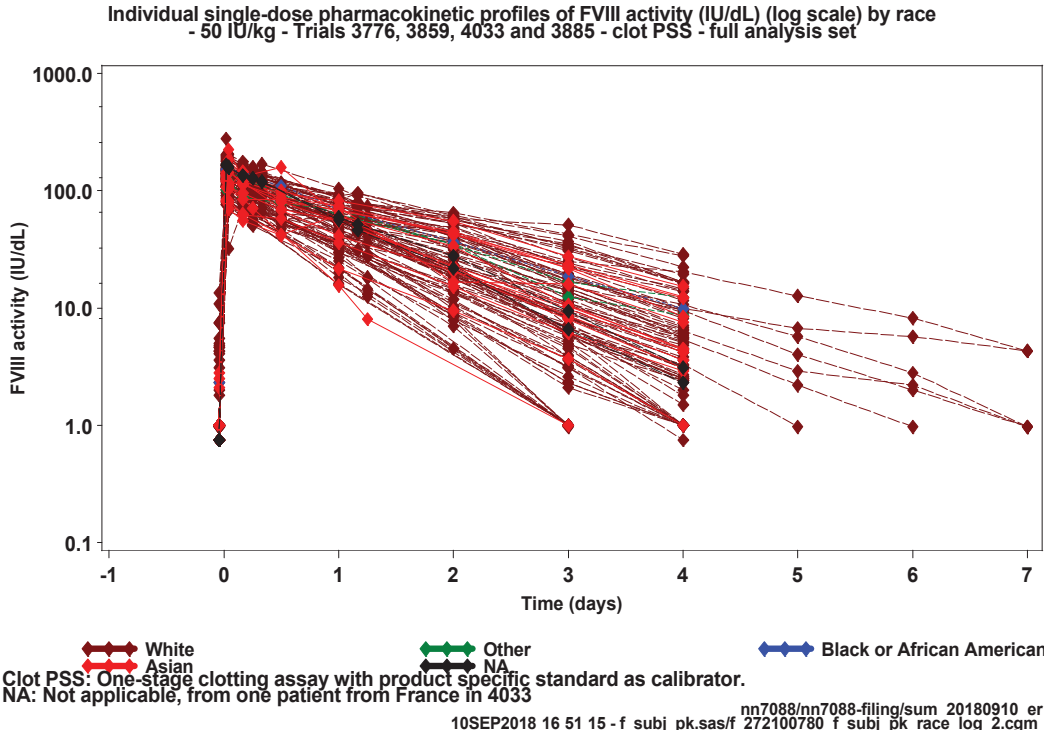
66. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）－ 人種別 － PSS を用いた発色性合成基質法 － 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



67. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）－ 人種別 － PSS を用いた発色性合成基質法 － 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



68. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（線形スケール）– 人種別 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



69. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）プロファイル（対数スケール）– 人種別 – PSS を用いた凝固一段法 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

70. 被験者数の概要 – 年齢グループ別 – 50 IU/kg – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

	3776	3859	4033	3885	Total
	No. of patients/ profiles	No. of patients/ profiles	No. of patients/ profiles	No. of patients/ profiles	No. of patients/ profiles
0-5 years	-	-	-	13/13	13/13
6-11 years	-	-	-	11/11	11/11
12-17 years	-	3/5	-	-	3/5
>=18 years	8/8	20/35	18/36	-	42/79

Only patients/profiles which contribute to the primary PK analysis are included.
The numbers of PK profiles in each trial column do not sum up to the total as patients may contribute with PK profiles in more than one trial.

nn7088/nn7088-filing/sum_20180910_er
10SEP2018:16:52:01 - t_overview.sas/t_272100790_overview_pk.txt

71. 回帰直線の推定値から得られる半減期 – von Willebrand 因子抗原値（IU/mL）別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

Product	Age group	Trials included	Assay	Slope	95% CI
N8-GP	>= 12 years old	3859/4033	Chrom PSS	12.58	[10.51 ; 14.65]
N8-GP	>= 12 years old	3859/4033	Clot PSS (chrom)	13.16	[11.02 ; 15.30]
Previous FVIII product	<12 years old	3885	Chrom NHP	1.78	[0.63 ; 2.94]
N8-GP	<12 years old	3885	Chrom PSS	3.88	[0.87 ; 6.88]
Previous FVIII product	<12 years old	3885	Clot NHP	1.73	[0.24 ; 3.22]
N8-GP	<12 years old	3885	Clot PSS (chrom)	3.19	[-1.24 ; 7.61]

CI: Confidence interval
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.
Chrom NHP: Chromogenic assay with normal human plasma as calibrator.
Clot NHP: One-stage clotting assay with normal human plasma as calibrator.

nn7088/nn7088-filing/sum_20180910_er
10SEP2018:16:53:09 - t_thalf_reg.sas/t_272100850_thalf_reg_est.txt

72. 個々の被験者における 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータ – 最大の解析対象集団（3885 試験）

Age group/Age (yrs)/ Patient ID/ Trial ID	Actual dose (IU/kg)	Weight (kg)	Height (m)	BMI (kg/m^2)	Assay	Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))	Terminal half life (h)	AUC (0-Inf) (IU*h/dL)	Clearance (mL/h/kg)	Vial strength (IU/vial)	AF	PKAF
0-5 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	62.5	14.0	0.87	18.5	Chrom PSS	1.26	13.0	2312	2.7	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	1.29	15.7	2271	2.8	2000	Y	Y
0-5 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	53.2	14.1	0.88	18.2	Chrom PSS	1.74	10.6	1402	3.8	500	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	1.69	10.5	1344	4.0	500	Y	Y
0-5 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	53.7	13.5	0.93	15.8	Chrom PSS	1.61	12.1	1556	3.5	500	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	1.72	12.0	1700	3.2	500	Y	Y
0-5 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	50.8	13.5	0.90	16.7	Chrom PSS	1.83	10.6	1371	3.7	500	Y	Y
0-5 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	51.9	16.2	0.89	20.5	Chrom PSS	2.08	16.2	2855	1.8	500	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	2.84	16.4	3403	1.5	500	Y	Y
0-5 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	60.6	17.0	0.98	17.7	Chrom PSS	3.20	15.2	4932	1.2	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	2.52	14.9	3954	1.5	2000	Y	Y
0-5 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	46.1	16.1	1.00	16.1	Chrom PSS	2.03	17.6	2246	2.1	500	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	3.15	21.2	2997	1.5	500	Y	Y
0-5 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	53.2	15.8	1.04	14.7	Chrom PSS	1.58	11.2	988	5.4	500	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	1.24	9.7	1165	4.6	500	Y	Y

Individual listings of pharmacokinetic parameters - single-dose 50 IU/kg - Trial 3885 - full analysis set

Continued...

Age group/Age (yrs)/ Patient ID/ Trial ID	Actual dose (IU/kg)	Weight (kg)	Height (m)	BMI (kg/m^2)	Assay	Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))	Terminal half life (h)	AUC (0-Inf) (IU*h/dL)	Clearance (mL/h/kg)	Vial strength (IU/vial)	AF	PKAF
0-5 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	59.6	19.0	1.07	16.6	Chrom PSS	2.32	17.6	4106	1.5	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	2.04	19.2	3849	1.5	2000	Y	Y
0-5 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	62.5	18.3	1.02	17.5	Chrom PSS	1.01	18.3	1941	3.2	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	1.26	19.3	2481	2.5	2000	Y	Y
0-5 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	56.3	19.2	1.20	13.3	Chrom PSS	1.93	14.3	2525	2.2	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	1.58	16.9	2495	2.3	2000	Y	Y
0-5 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	57.2	18.0	1.18	12.9	Chrom PSS	2.15	12.9	2751	2.1	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	1.70	15.4	2433	2.4	2000	Y	Y
0-5 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	61.4	21.3	1.13	16.7	Chrom PSS	1.56	11.0	1726	3.6	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	1.75	10.3	1589	3.9	2000	Y	Y
6-11 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	59.6	26.5	1.30	15.7	Chrom PSS	1.66	16.0	2287	2.6	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	1.46	18.5	2590	2.3	2000	Y	Y
6-11 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	55.5	38.0	1.42	18.8	Chrom PSS	1.61	11.8	2094	2.7	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	1.69	13.0	2194	2.5	2000	Y	Y
6-11 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	54.4	53.0	1.61	20.6	Chrom PSS	2.64	12.2	3010	1.8	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	2.06	14.6	3156	1.7	2000	Y	Y

Individual listings of pharmacokinetic parameters - single-dose 50 IU/kg - Trial 3885 - full analysis set

Continued...

Age group/Age (yrs)/ Patient ID/ Trial ID	Actual dose (IU/kg)	Weight (kg)	Height (m)	BMI (kg/m^2)	Assay	Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))	Terminal half life (h)	AUC (0-Inf) (IU*h/dL)	Clearance (mL/h/kg)	Vial strength (IU/vial)	AF	PKAF
6-11 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	54.5	47.0	1.55	19.6	Chrom PSS	2.63	17.4	3580	1.5	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	2.50	20.7	3881	1.4	2000	Y	Y
6-11 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	72.8	59.8	1.59	23.7	Chrom PSS	2.58	24.0	6065	1.2	2000	Y	Y
6-11 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	58.2	43.0	1.54	18.2	Chrom PSS	2.22	19.1	3453	1.7	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	1.63	21.7	3029	1.9	2000	Y	Y
6-11 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	64.4	18.6	1.11	15.1	Chrom PSS	1.29	11.5	2261	2.8	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	1.69	12.2	2563	2.5	2000	Y	Y
6-11 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	63.1	20.7	1.16	15.5	Chrom PSS	1.61	13.5	1672	3.8	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	1.26	12.5	1512	4.2	2000	Y	Y
6-11 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	59.8	25.5	1.23	16.9	Chrom PSS	1.73	14.1	1679	3.6	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	1.22	12.8	1401	4.3	2000	Y	Y
6-11 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	59.8	26.4	1.25	16.9	Chrom PSS	2.31	10.9	2136	2.8	2000	Y	Y
					Clot PSS (chrom)	1.62	10.3	1556	3.8	2000	Y	Y
6-11 years/[redacted]/ NN7088_3885/[redacted]/ NN7088_3885	57.0	25.3	1.34	14.2	Chrom PSS	2.23	11.0	1645	3.5	2000	Y	Y

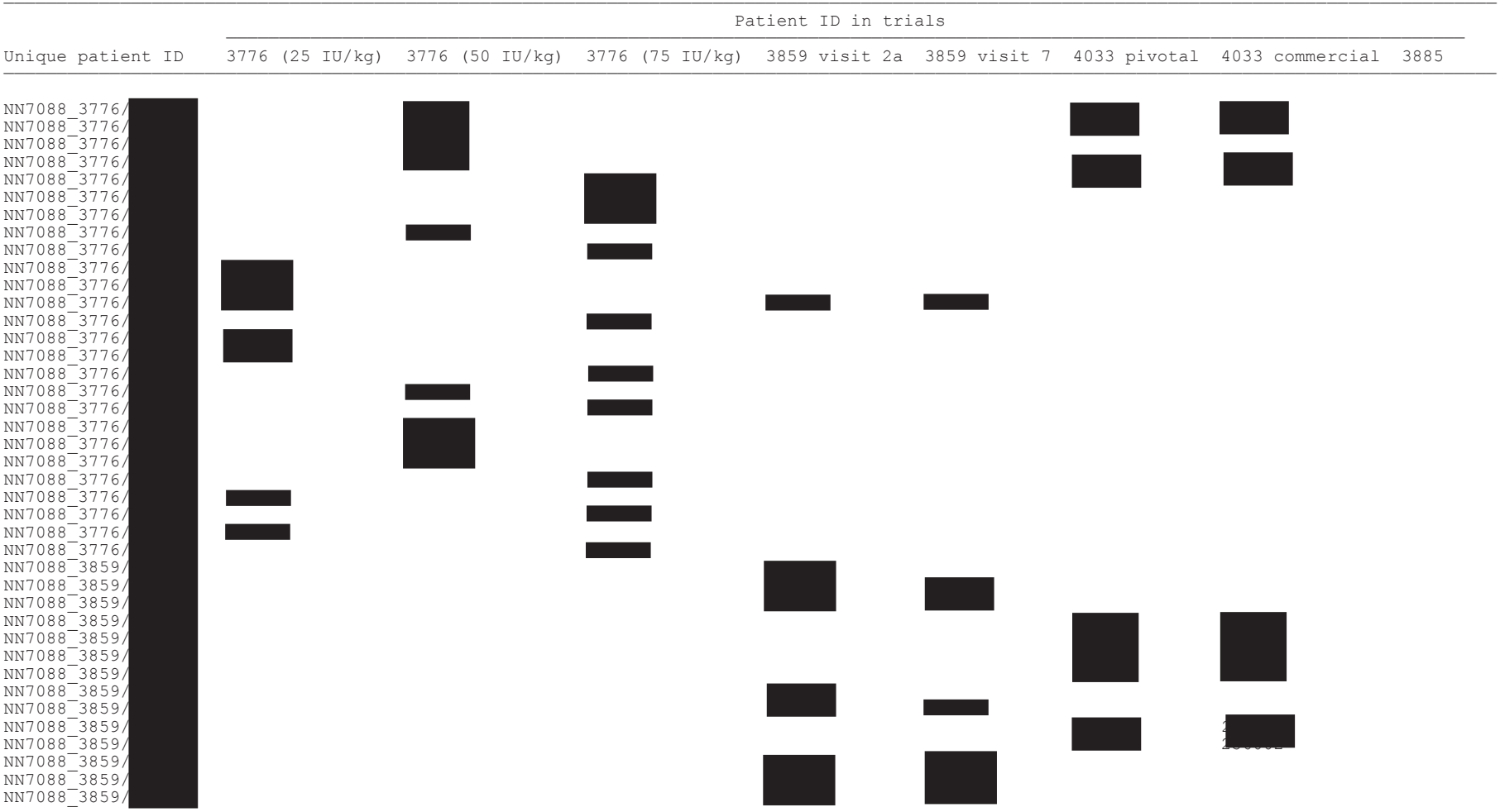
Only patients/profiles which contribute to the primary PK analysis are included.
AF: Analysis flag
PKAF: PK analysis flag
AUC: Area under the curve
Terminal half life is estimated using population-based approach.
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

73. 被験者数の概要 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

	3776	3859	4033	3885	Total
	No. of patients/ profiles	No. of patients/ profiles	No. of patients/ profiles	No. of patients/ profiles	No. of patients/ profiles
0-5 years	-	-	-	13/13	13/13
6-11 years	-	-	-	11/11	11/11
12-17 years	-	3/5	-	-	3/5
>=18 years	25/25	20/35	20/40	-	59/100

Only patients/profiles which contribute to the primary PK analysis are included.
The numbers of PK profiles in each trial column do not sum up to the total as patients may contribute with PK profiles in more than one trial.
All dose levels are included, i.e. 25, 50, 75 IU/kg

74. FVIII 活性プロファイルが得られた被験者の一覧 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）



Listing of patients with pharmacokinetic profiles of FVIII activity - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

	Patient ID in trials						
Unique patient ID	3776 (25 IU/kg)	3776 (50 IU/kg)	3776 (75 IU/kg)	3859 visit 2a	3859 visit 7	4033 pivotal	4033 commercial	3885
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3859/								
NN7088_3885/								
NN7088_3885/								
NN7088_3885/								
NN7088_3885/								
NN7088_3885/								
NN7088_3885/								
NN7088_3885/								
NN7088_3885/								
NN7088_3885/								
NN7088_3885/								
NN7088_3885/								
NN7088_3885/								
NN7088_3885/								
NN7088_3885/								
NN7088_3885/								

Listing of patients with pharmacokinetic profiles of FVIII activity - Trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

	Patient ID in trials							
Unique patient ID	3776 (25 IU/kg)	3776 (50 IU/kg)	3776 (75 IU/kg)	3859 visit 2a	3859 visit 7	4033 pivotal	4033 commercial	3885
NN7088_3885/[redacted]								[redacted]

All collected PK profiles are included, before excluding for analysis purpose for any reason.
In 4033, patients [redacted] and [redacted] were dosed with 75 IU/kg for both visits

75. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – PSS を用いた発色性合成基質法 – 12 歳未満 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

	0 -5 years	6 - 11 years	Total
Number of patients	13	11	24
Number of PK profiles	13	11	24
Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))			
N	13	11	24
Mean (SD)	1.87 (0.54)	2.05 (0.48)	1.95 (0.51)
Median	1.83	2.22	1.88
Min ; Max	1.01 ; 3.20	1.29 ; 2.64	1.01 ; 3.20
CV%	29.14	24.91	27.20
Geometric Mean	1.80	1.99	1.89
AUC (0-t) (IU*h/dL)			
N	13	11	24
Mean (SD)	2272 (1170)	2650 (1215)	2445 (1180)
Median	2205	2235	2220
Min ; Max	751 ; 4886	1631 ; 5722	751 ; 5722
CV%	56	41	50
Geometric Mean	2010	2454	2203
AUC (0-Inf) (IU*h/dL)			
N	13	11	24
Mean (SD)	2362 (1122)	2717 (1305)	2525 (1196)
Median	2246	2261	2254
Min ; Max	988 ; 4932	1645 ; 6065	988 ; 6065
CV%	47	42	45
Geometric Mean	2147	2503	2304
AUC extrap (%)			
N	13	11	24
Mean (SD)	5.994 (8.578)	1.928 (1.429)	4.131 (6.600)
Median	1.808	1.383	1.550
Min ; Max	0.736 ; 23.974	0.810 ; 5.662	0.736 ; 23.974
CV%	186.649	64.105	130.723
Geometric Mean	2.647	1.610	2.108
Terminal half life (h)			
N	13	11	24
Mean (SD)	13.9 (2.8)	14.7 (4.1)	14.3 (3.4)
Median	13.0	13.5	13.2
Min ; Max	10.6 ; 18.3	10.9 ; 24.0	10.6 ; 24.0
CV%	20.4	26.1	22.7

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters - age < 12 years old - 50 IU/kg - Trial 3885 - Chrom PSS - full analysis set

Continued...

	0 -5 years	6 - 11 years	Total
Geometric Mean	13.6	14.2	13.9
Clearance (mL/h/kg)			
N	13	11	24
Mean (SD)	2.8 (1.2)	2.5 (0.9)	2.7 (1.0)
Median	2.7	2.7	2.7
Min ; Max	1.2 ; 5.4	1.2 ; 3.8	1.2 ; 5.4
CV%	44.7	39.6	41.7
Geometric Mean	2.6	2.4	2.5
Mean residence time (h)			
N	13	11	24
Mean (SD)	17.4 (3.8)	18.0 (5.7)	17.7 (4.7)
Median	16.5	16.0	16.5
Min ; Max	13.1 ; 24.4	11.2 ; 30.5	11.2 ; 30.5
CV%	21.8	31.0	25.7
Geometric Mean	17.0	17.3	17.1
Vz (mL/kg)			
N	13	11	24
Mean (SD)	53.7 (17.4)	50.5 (13.4)	52.2 (15.4)
Median	52.1	46.4	48.9
Min ; Max	26.9 ; 87.3	31.7 ; 73.4	26.9 ; 87.3
CV%	33.1	26.4	29.6
Geometric Mean	51.2	49.0	50.1
Vss (mL/kg)			
N	13	11	24
Mean (SD)	46.5 (15.8)	42.4 (10.9)	44.6 (13.6)
Median	45.8	39.5	40.9
Min ; Max	22.5 ; 78.5	28.3 ; 62.4	22.5 ; 78.5
CV%	34.4	24.9	29.9
Geometric Mean	44.2	41.2	42.8
Terminal rate constant (1/h)			
N	13	11	24
Mean (SD)	0.052 (0.010)	0.050 (0.012)	0.051 (0.011)
Median	0.054	0.051	0.052
Min ; Max	0.038 ; 0.065	0.029 ; 0.064	0.029 ; 0.065
CV%	20.381	26.119	22.734
Geometric Mean	0.051	0.049	0.050

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters - age < 12 years old - 50 IU/kg - Trial 3885 - Chrom PSS - full analysis set

Continued...

	0 -5 years	6 - 11 years	Total
FVIII activity at 60 min (IU/dL)			
N	13	11	24
Mean (SD)	105.1 (33.0)	123.0 (31.1)	113.3 (32.7)
Median	94.5	127.4	103.2
Min ; Max	63.5 ; 194.3	83.6 ; 189.5	63.5 ; 194.3
CV%	28.3	25.0	27.7
Geometric Mean	101.2	119.6	109.2
FVIII activity at 72 hour (IU/dL)			
N	13	11	24
Mean (SD)	3.0 (2.3)	4.7 (5.6)	3.8 (4.2)
Median	2.4	2.2	2.3
Min ; Max	0.7 ; 7.9	0.9 ; 19.7	0.7 ; 19.7
CV%	105.3	123.0	111.7
Geometric Mean	2.2	2.9	2.5
FVIII activity at 96 hour (IU/dL)			
N	13	11	24
Mean (SD)	1.0 (1.0)	1.9 (2.9)	1.4 (2.1)
Median	0.5	0.6	0.6
Min ; Max	0.2 ; 3.1	0.2 ; 9.9	0.2 ; 9.9
CV%	155.1	192.4	168.8
Geometric Mean	0.6	0.9	0.7
Time of last nonzero FVIII activity (h)			
N	13	11	24
Mean (SD)	71.6 (29.4)	82.4 (12.7)	76.6 (23.5)
Median	72.6	72.6	72.6
Min ; Max	22.1 ; 96.2	70.2 ; 96.1	22.1 ; 96.2
CV%	63.5	15.5	47.6
Geometric Mean	63.2	81.6	71.1

Only patients/profiles which contribute to the primary PK analysis are included.
Vz: Volume of distribution based on the terminal phase, Vss: Volume of distribution at steady state
CV: Coefficient of variation
AUC: Area under the curve
AUC extrap (%): AUC (t-inf)/AUC (0-inf)*100
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.

76. 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – PSS を用いた凝固一段法 – 12 歳未満 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

	0 -5 years	6 - 11 years	Total
Number of patients	12	10	22
Number of PK profiles	12	10	22
Incremental recovery at 60 min ((IU/dL)/(IU/kg))			
N	12	10	22
Mean (SD)	1.90 (0.63)	1.70 (0.38)	1.81 (0.53)
Median	1.71	1.66	1.69
Min ; Max	1.24 ; 3.15	1.22 ; 2.50	1.22 ; 3.15
CV%	31.64	21.84	27.28
Geometric Mean	1.82	1.67	1.75
AUC (0-t) (IU*h/dL)			
N	12	10	22
Mean (SD)	2323 (995)	2196 (904)	2265 (934)
Median	2361	2334	2361
Min ; Max	940 ; 3820	1133 ; 3732	940 ; 3820
CV%	50	46	47
Geometric Mean	2110	2023	2070
AUC (0-Inf) (IU*h/dL)			
N	12	10	22
Mean (SD)	2473 (936)	2336 (855)	2411 (882)
Median	2457	2379	2457
Min ; Max	1165 ; 3954	1401 ; 3881	1165 ; 3954
CV%	42	38	39
Geometric Mean	2305	2197	2255
AUC extrap (%)			
N	12	10	22
Mean (SD)	8.151 (7.583)	7.648 (7.396)	7.922 (7.323)
Median	3.632	4.091	3.867
Min ; Max	1.668 ; 22.570	1.583 ; 21.419	1.583 ; 22.570
CV%	109.174	117.624	109.238
Geometric Mean	5.590	5.111	5.367
Terminal half life (h)			
N	12	10	22
Mean (SD)	15.1 (3.8)	14.4 (4.5)	14.8 (4.0)
Median	15.5	12.9	14.8
Min ; Max	9.7 ; 21.2	8.0 ; 21.7	8.0 ; 21.7
CV%	27.0	31.9	28.7

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters - age < 12 years old - 50 IU/kg - Trial 3885 - Clot PSS - full analysis set

Continued...

	0 -5 years	6 - 11 years	Total
Geometric Mean	14.7	13.8	14.3
Clearance (mL/h/kg)			
N	12	10	22
Mean (SD)	2.6 (1.1)	2.9 (1.1)	2.7 (1.0)
Median	2.4	2.5	2.5
Min ; Max	1.5 ; 4.6	1.4 ; 4.3	1.4 ; 4.6
CV%	42.0	41.5	41.0
Geometric Mean	2.4	2.7	2.5
Mean residence time (h)			
N	12	10	22
Mean (SD)	18.7 (4.7)	18.7 (6.1)	18.7 (5.2)
Median	19.0	17.0	18.6
Min ; Max	12.4 ; 25.3	9.4 ; 27.5	9.4 ; 27.5
CV%	26.7	35.2	30.0
Geometric Mean	18.1	17.8	17.9
Vz (mL/kg)			
N	12	10	22
Mean (SD)	52.9 (11.3)	54.7 (14.4)	53.7 (12.5)
Median	54.9	52.3	54.9
Min ; Max	33.0 ; 70.2	36.2 ; 78.9	33.0 ; 78.9
CV%	23.4	26.3	24.2
Geometric Mean	51.7	53.1	52.3
Vss (mL/kg)			
N	12	10	22
Mean (SD)	45.4 (10.4)	49.0 (14.2)	47.0 (12.1)
Median	48.3	44.6	48.3
Min ; Max	28.2 ; 61.8	35.3 ; 73.2	28.2 ; 73.2
CV%	25.3	28.1	26.2
Geometric Mean	44.2	47.3	45.6
Terminal rate constant (1/h)			
N	12	10	22
Mean (SD)	0.049 (0.013)	0.052 (0.017)	0.050 (0.015)
Median	0.045	0.054	0.047
Min ; Max	0.033 ; 0.072	0.032 ; 0.087	0.032 ; 0.087
CV%	26.968	31.927	28.729
Geometric Mean	0.047	0.050	0.049

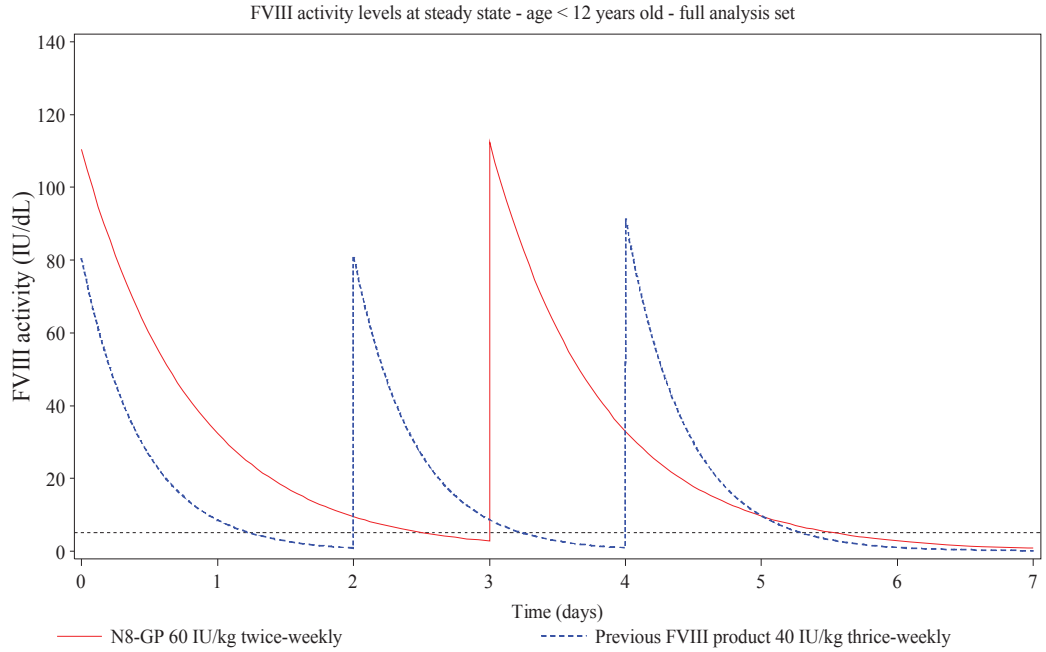
00440914 10

Summary of single-dose pharmacokinetic parameters - age < 12 years old - 50 IU/kg - Trial 3885 - Clot PSS - full analysis set

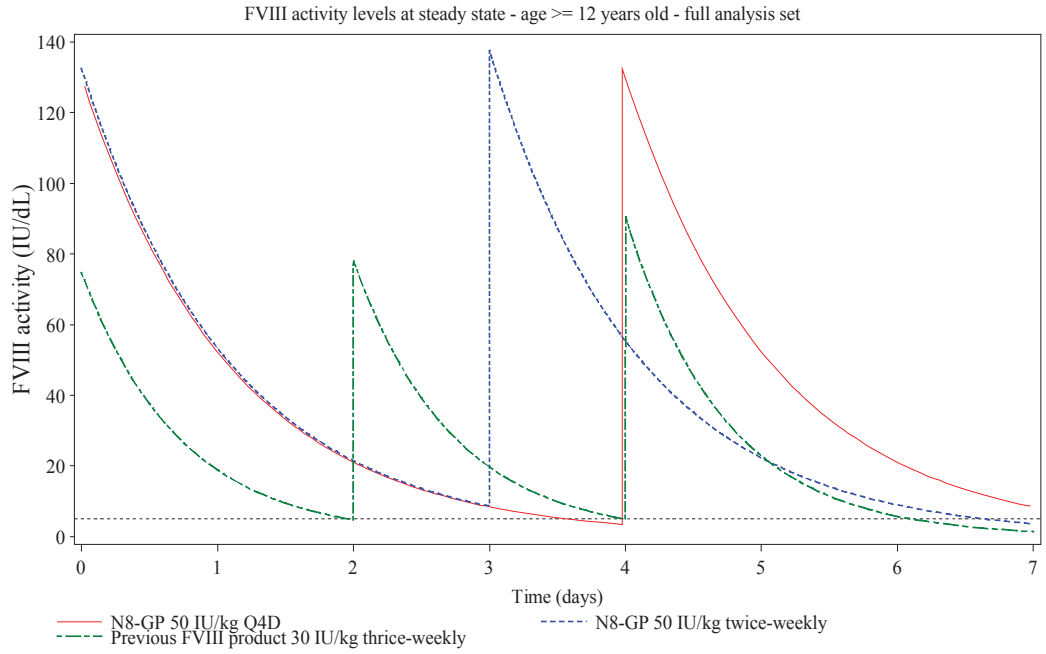
Continued...

	0 -5 years	6 - 11 years	Total
FVIII activity at 60 min (IU/dL)			
N	12	10	22
Mean (SD)	106.8 (29.3)	100.1 (18.2)	103.8 (24.5)
Median	95.9	96.9	96.9
Min ; Max	67.1 ; 153.8	74.1 ; 136.9	67.1 ; 153.8
CV%	27.4	18.0	23.1
Geometric Mean	103.2	98.7	101.1
FVIII activity at 72 hour (IU/dL)			
N	12	10	22
Mean (SD)	4.3 (3.0)	3.8 (3.7)	4.1 (3.2)
Median	4.6	2.2	3.8
Min ; Max	0.4 ; 9.6	0.2 ; 11.2	0.2 ; 11.2
CV%	144.2	178.3	154.2
Geometric Mean	2.9	2.3	2.6
FVIII activity at 96 hour (IU/dL)			
N	12	10	22
Mean (SD)	1.6 (1.3)	1.5 (1.8)	1.5 (1.5)
Median	1.5	0.6	1.0
Min ; Max	0.1 ; 4.0	0.0 ; 5.0	0.0 ; 5.0
CV%	235.4	359.4	272.5
Geometric Mean	0.9	0.7	0.8
Time of last nonzero FVIII activity (h)			
N	12	10	22
Mean (SD)	64.2 (30.6)	61.7 (29.8)	63.1 (29.5)
Median	72.0	70.3	72.0
Min ; Max	22.1 ; 96.2	27.5 ; 96.1	22.1 ; 96.2
CV%	66.6	59.6	61.7
Geometric Mean	55.6	54.4	55.1

Only patients/profiles which contribute to the primary PK analysis are included.
Vz: Volume of distribution based on the terminal phase, Vss: Volume of distribution at steady state
CV: Coefficient of variation
AUC: Area under the curve
AUC extrap (%): AUC (t-inf)/AUC (0-inf)*100
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.



77. 定常状態における FVIII 活性 – 12 歳未満 – 最大の解析対象集団



78. 定常状態における FVIII 活性 – 12 歳以上 – 最大の解析対象集団

ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.3 臨床的有効性

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 6
表目次 7
略語一覧 9
2.7.3.1 背景及び概観 10
2.7.3.1.1 序文 10
2.7.3.1.2 背景及び臨床的有用性の根拠を示した臨床試験の概観 10
2.7.3.1.3 試験デザイン及び方法の概観 13
2.7.3.1.3.1 試験デザイン 13
2.7.3.1.3.1.1 3859 試験 13
2.7.3.1.3.1.2 3885 試験 17
2.7.3.1.3.1.3 3860 試験 18
2.7.3.1.3.1.4 4033 試験 19
2.7.3.1.3.2 有効性に関する治験の目的 20
2.7.3.1.3.2.1 3859 試験 20
2.7.3.1.3.2.2 3885 試験 20
2.7.3.1.3.2.3 3860 試験 21
2.7.3.1.3.2.4 4033 試験 21
2.7.3.1.3.3 対照薬の選択 21
2.7.3.1.3.4 盲検化及び無作為化 21
2.7.3.1.3.5 治験対象集団 22
2.7.3.1.3.5.1 主な選択基準 22
2.7.3.1.3.5.2 主な除外基準 23
2.7.3.1.3.5.3 主な中止・脱落基準 24
2.7.3.1.3.6 N8-GP の投与方法 24
2.7.3.1.3.7 エンドポイント及び解析方法 24
2.7.3.1.3.7.1 プライマリーエンドポイント 24
2.7.3.1.3.7.2 セカンダリーエンドポイント 26
2.7.3.1.3.7.3 探索的解析 31
2.7.3.1.3.7.4 追加の有効性の評価 31
2.7.3.1.3.8 臨床的有効性の概要における統計手法 32
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 34

2.7.3.2.1　3859 試験 34
2.7.3.2.1.1　被験者の内訳、背景及びベースライン特性 34
2.7.3.2.1.2　N8-GP の曝露量 35
2.7.3.2.1.3　有効性の結果 35
2.7.3.2.1.3.1　年換算の出血率 35
2.7.3.2.1.3.2　出血の詳細 37
2.7.3.2.1.3.3　N8-GP の出血時治療の止血効果 37
2.7.3.2.1.3.4　FVIII 活性のトラフ値及びピーク値に基づき評価した N8-GP の止血効果 38
2.7.3.2.2　3885 試験 38
2.7.3.2.2.1　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性 38
2.7.3.2.2.2　N8-GP の曝露量 39
2.7.3.2.2.3　有効性 39
2.7.3.2.2.3.1　年換算の出血率 39
2.7.3.2.2.3.2　出血の詳細 40
2.7.3.2.2.3.3　N8-GP の出血時治療の止血効果 40
2.7.3.2.2.3.4　FVIII 活性のトラフ値及びピーク値に基づき評価した N8-GP の止血効果 40
2.7.3.2.3　3860 試験 41
2.7.3.2.3.1.1　被験者の内訳、背景及びベースライン特性 41
2.7.3.2.3.2　N8-GP の曝露量 41
2.7.3.2.3.3　有効性 42
2.7.3.2.3.3.1　手術中の止血効果 42
2.7.3.2.3.3.2　手術中の失血量 42
2.7.3.2.3.3.3　輸血 42
2.7.3.2.3.3.4　N8-GP の出血時治療の止血効果 42
2.7.3.2.4　4033 試験 43
2.7.3.2.4.1　被験者の内訳、背景及びベースライン特性 43
2.7.3.2.4.2　N8-GP の曝露量 43
2.7.3.2.4.3　N8-GP の出血時治療の止血効果 43
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 44
2.7.3.3.1　治験対象集団 44
2.7.3.3.1.1　被験者の内訳 44
2.7.3.3.1.2　ベースライン特性 47
2.7.3.3.1.2.1　年齢 47
2.7.3.3.1.2.2　人種、民族及び国籍 47

2.7.3.3.1.2.3　身体検査.....50
2.7.3.3.1.2.4　血友病に関連する既往歴.....50
2.7.3.3.1.2.5　遺伝子型.....50
2.7.3.3.1.2.6　治験前の止血治療.....50
2.7.3.3.1.3　N8-GP への曝露.....51
2.7.3.3.1.3.1　予防治療における曝露.....51
2.7.3.3.1.3.2　出血時治療における曝露.....51
2.7.3.3.2　N8-GP の予防治療の有効性.....52
2.7.3.3.2.1　青年及び成人患者における N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）.....52
2.7.3.3.2.1.1　出血の種類別の ABR − 50 IU/kg の 3～4 日毎投与.....54
2.7.3.3.2.1.2　出血部位別の ABR − 50 IU/kg の 3～4 日毎投与.....54
2.7.3.3.2.1.3　人種及び国別の ABR − 50 IU/kg の 3～4 日毎投与.....55
2.7.3.3.2.1.4　治験前及び治験中（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）の ABR の比較.....56
2.7.3.3.2.1.5　ABR の経時的推移 − 50 IU/kg の 3～4 日毎投与.....57
2.7.3.3.2.2　青年及び成人患者における N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）.....58
2.7.3.3.2.2.1　出血の種類別の ABR − 75 IU/kg の 7 日毎投与.....60
2.7.3.3.2.2.2　出血部位別の ABR − 75 IU/kg の 7 日毎投与.....60
2.7.3.3.2.2.3　人種及び国別の ABR − 75 IU/kg の 7 日毎投与.....61
2.7.3.3.2.2.4　治験前及び治験中（75 IU/kg の 7 日毎投与）の ABR の比較.....61
2.7.3.3.2.2.5　ABR の経時的推移 − 75 IU/kg の 7 日毎投与.....62
2.7.3.3.2.3　小児被験者における N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）.....63
2.7.3.3.2.3.1　出血の種類別の ABR − 約 60 IU/kg の週 2 回投与.....64
2.7.3.3.2.3.2　人種及び国別の ABR − 約 60 IU/kg の週 2 回投与.....65
2.7.3.3.2.3.3　治験前及び治験中（約 60 IU/kg の週 2 回投与）の ABR の比較.....66
2.7.3.3.2.3.4　ABR の経時的推移 − 約 60 IU/kg の週 2 回投与.....67
2.7.3.3.3　N8-GP の出血時治療の有効性.....68
2.7.3.3.3.1　出血の詳細.....68
2.7.3.3.3.2　出血時治療の止血効果.....69
2.7.3.3.3.2.1　年齢グループ別の止血効果.....70
2.7.3.3.3.2.2　治療法及び投与方法別の止血効果.....70
2.7.3.3.3.2.3　出血の重症度別の止血効果.....70
2.7.3.3.3.2.4　出血の種類及び部位別の止血効果.....71
2.7.3.3.3.2.5　国、人種及び民族別の止血効果.....71
2.7.3.3.3.3　出血 1 回あたりの投与回数.....72

2.7.3.3.4　FVIII 活性のトラフ値及びピーク値に基づき評価した N8-GP の止血効果.....73
2.7.3.3.4.1　N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を受けた青年及び成人患者における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値.....73
2.7.3.3.4.2　N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）を受けた青年及び成人患者におけるトラフ値及びピーク値.....74
2.7.3.3.4.3　N8-GP（約 60 IU/kg：50～75 IU/kg）の週 2 回投与を受けた小児患者におけるトラフ値及びピーク値.....76
2.7.3.3.5　周術期の止血管理における N8-GP の有効性.....77
2.7.3.3.6　N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の有効性の比較.....80
2.7.3.3.6.1　青年及び成人患者.....80
2.7.3.3.6.2　小児患者.....80
2.7.3.3.7　部分集団における有効性の結果の比較.....81
2.7.3.3.7.1　年齢グループ別の有効性.....81
2.7.3.3.7.2　日本人患者における有効性.....81
2.7.3.3.8　患者報告アウトカム.....82
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....83
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性.....86
参考文献.....89

2.7.3.6　付録
付録 1　解析結果

図目次

ページ

図 2.7.3.1-1　N8-GP の有効性を評価した臨床試験における患者の流れ 13
図 2.7.3.1-2　主要期間の主要パート（3859 試験） 15
図 2.7.3.1-3　主要期間における来院スケジュールの概要（3859 試験） 15
図 2.7.3.1-4　延長期間パート 1 における来院スケジュールの概要（3859 試験） 16
図 2.7.3.1-5　延長期間パート 2 における来院スケジュールの概要（3859 試験） 17
図 2.7.3.1-6　主要期間及び延長期間における来院スケジュールの概要（3885 試験） 18
図 2.7.3.1-7　来院スケジュールの概要（3860 試験） 19
表 2.7.3.5-1　N8-GP 投与後の FVIII 活性の平均プロファイル 86

表目次

ページ

表 2.7.3.1-1 N8-GP の有効性を評価した臨床試験の概要 11
表 2.7.3.1-2 N8-GP の臨床試験に参加した被験者の国籍 22
表 2.7.3.1-3 主な選択基準（3859、3885、3860 及び 4033 試験） 23
表 2.7.3.2-1 ABR（3859 試験） 36
表 2.7.3.2-2 N8-GP の出血時治療の止血効果（3859 試験） 37
表 2.7.3.2-3 N8-GP の出血時治療の止血効果（3885 試験） 40
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳 – 年齢グループ別（3859、4033 及び 3885 試験）– 最大の解析対象集団 45
表 2.7.3.3-2 人口統計学的特性及びベースライン特性 – 年齢グループ別（3859、4033 及び 3885 試験）– 最大の解析対象集団 48
表 2.7.3.3-3 予防治療における N8-GP の投与 51
表 2.7.3.3-4 N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）及び出血時治療における ABR（3859 試験の主要パート）– 最大の解析対象集団 53
表 2.7.3.3-5 N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）における ABR – 年齢グループ別（3589 試験の主要パート）– 最大の解析対象集団 53
表 2.7.3.3-6 N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）における AsBR 及び外傷性出血の ABR（3859 試験の主要パート）– 最大の解析対象集団 54
表 2.7.3.3-7 N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）における ABR – 人種別（3589 試験の主要パート）– 最大の解析対象集団 55
表 2.7.3.3-8 N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）における ABR – 国別（3589 試験の主要パート）– 最大の解析対象集団 56
表 2.7.3.3-9 N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）における ABR – 治験前の治療法別（3589 試験の主要パート）– 最大の解析対象集団 57
表 2.7.3.3-10 N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 4 日毎投与）における ABR（3859 試験全体：主要期間、延長期間パート 1 及びパート 2）– 最大の解析対象集団 58
表 2.7.3.3-11 N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 4 日毎投与又は 75 IU/kg の 7 日毎投与）における ABR（3859 試験の延長期間パート 1）– 最大の解析対象集団 59
表 2.7.3.3-12 N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）における ABR – 年齢グループ別（3859 試験の延長期間パート 1）– 最大の解析対象集団 59
表 2.7.3.3-13 N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）における AsBR 及び外傷性出血の ABR（3859 試験の延長期間パート 1）– 最大の解析対象集団 60

表 2.7.3.3-14　N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）における ABR – 治療別（3859 試験の延長期間パート 1 及びパート 2）– 最大の解析対象集団 62
表 2.7.3.3-15　N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）における ABR（3859 試験の延長期間パート 1 及びパート 2）– 最大の解析対象集団 63
表 2.7.3.3-16　N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）における ABR（3885 試験の主要期間）– 最大の解析対象集団 64
表 2.7.3.3-17　N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）における AsBR（3885 試験の主要期間）– 最大の解析対象集団 65
表 2.7.3.3-18　N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）における ABR – 人種別（3885 試験の主要期間）– 最大の解析対象集団 65
表 2.7.3.3-19　N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）における ABR – 国別（3885 試験の主要期間）– 最大の解析対象集団 66
表 2.7.3.3-20　N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）における ABR – 治験前の治療法別（3885 試験の主要期間）– 最大の解析対象集団 67
表 2.7.3.3-21　N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）における ABR（3885 試験の主要期間及び延長期間）– 最大の解析対象集団 68
表 2.7.3.3-22　標的関節出血（3885 試験の主要期間、感度分析）– 最大の解析対象集団 69
表 2.7.3.3-23　N8-GP の出血時治療の止血効果 – 国別 72
表 2.7.3.3-24　N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値（PSS を用いた発色性合成基質法に基づく）の解析結果（3859 試験）– 最大の解析対象集団 74
表 2.7.3.3-25　N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値（PSS を用いた発色性合成基質法に基づく）の解析結果（3859 試験）– 最大の解析対象集団 75
表 2.7.3.3-26　N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）を受けた小児患者における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値（PSS を用いた発色性合成基質法に基づく）の解析結果（3885 試験）– 最大の解析対象集団 77
表 2.7.3.3-27　実施された大手術の一覧（3860 試験） 78
表 2.7.3.3-28　手術中の N8-GP の止血効果（3860 試験）– 最大の解析対象集団 79

略語一覧

ABR	:	annualised bleeding rate（年換算の出血率）
AsBR	:	annualised spontaneous bleed rate（年換算の自然出血率）
AUC	:	area under the curve（曲線下面積）
BE	:	bleeding episodes（出血エピソード）
BMI	:	body mass index（体容量指数）
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）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
ED	:	exposure days（曝露日数）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
EOM	:	end of main phase（主要期間の終了）
FAS	:	full analysis set（最大の解析対象集団）
FIX	:	coagulation factor IX（血液凝固第 IX 因子）
FVIII	:	coagulation factor VIII（血液凝固第 VIII 因子）
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus（ヒト免疫不全ウィルス）
ICH	:	International Conference on Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
IR	:	incremental recovery（回収率：用量あたりの FVIII 活性上昇値）
ISTH	:	International Society on Thrombosis and Haemostasis （国際血栓止血学会）
IQR	:	interquartile range（四分位範囲）
IU	:	international units（国際単位）
LLOQ	:	lower limit of quantification（定量下限）
LOCF	:	last observation carried forward
N8-GP	:	turoctocog alpha pegol（ツロクトコグ アルファ ペゴル）
PEG	:	polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
PK	:	pharmacokinetics（薬物動態）
PPX	:	prophylaxis（予防投与）
PROs	:	patient reported outcomes（患者報告アウトカム）
PSS	:	product specific standard（製剤固有の標準物質）
WFH	:	World Federation of Hemophilia（世界血友病連盟）

臨床試験の表記：

本臨床概要では、個々の臨床試験（NN7088-xxxx）を「xxxx 試験」と表記する（例：「NN7088-3859」の場合、「3859 試験」と表記する）。

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 序文

本申請で示すデータは、ツロクトコグ アルファ ペゴル（N8-GP）の血友病 A〔先天性血液凝固第 VIII 因子（FVIII）欠乏症〕患者に対する使用を支持するものである。N8-GP は、既承認の遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（rFVIII）製剤であるノボエイト®（ツロクトコグ アルファ）を基盤とした新規 rFVIII 製剤であり、ツロクトコグ アルファの B ドメイン上の *O* 型糖鎖に 40 kDa ポリエチレングリコール（PEG）を共有結合させることで半減期を延長させている[1,2]。N8-GP の作用機序は、血友病 A 患者において不足又は欠乏している FVIII を補充することである。

2018 年 2 月に米国及び欧州、同年 3 月にスイス、同年 7 月にカナダにおいて N8-GP の製造販売承認申請を行った。

2.7.3.1.2 背景及び臨床的有用性の根拠を示した臨床試験の概観

治療歴のある重症型血友病 A 患者における N8-GP の有効性について、3 つの第 3 相試験（3859、3885 及び 3860 試験）で評価した。これらの臨床試験は、N8-GP の安全性及び有効性を評価する、国際共同、多施設、非対照、非盲検試験であった。3859 試験では青年及び成人患者、3885 試験では小児患者を対象として、N8-GP の予防治療及び出血時治療の有効性を評価した。3860 試験では周術期の止血管理における N8-GP の有効性を評価した。また、4033 試験において止血効果の追加データを収集し、本臨床概要に含めた。4033 試験は、青年及び成人患者を対象として、主要工程で製造した N8-GP〔以下、N8-GP（[redacted]実生産工程）〕と実生産工程で製造した N8-GP〔N8-GP（[redacted]実生産工程）〕の薬物動態及び安全性を比較した第 1 相試験である。4033 試験の薬物動態及び安全性データは、それぞれ Module 2.7.2 及び Module 2.7.4 に示す。

すべての臨床試験は、現行の関連ガイドライン〔欧州医薬品庁の遺伝子組換え及び血漿由来 FVIII 製剤の臨床試験に関するガイドライン（以下、EMA ガイドライン）[3]、国際血栓止血学会（ISTH）のガイドライン[4]等〕に準じており、ヘルシンキ宣言[5]及び日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）[6]を遵守して実施された。

N8-GP の有効性を評価した臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す。また、これらの臨床試験における患者の流れを図 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　　N8-GP の有効性を評価した臨床試験の概要

試験 ID／ 状況（cut-off 時点）	試験デザイン	N8-GP の用量及び投与方法 [a]	被験者数 [b]／ 年齢の範囲	プライマリーエンドポイント
治療歴のある患者を対象とした試験				
3859 試験 主要パート （中間報告）：完了	主要試験：非盲検、非対照 治療群：予防治療群及び出血時治療群（非無作為割り付け）	予防治療：50 IU/kg の 3～4 日毎投与 出血時治療： 20～75 IU/kg	186 例 12～66 歳	2 つのプライマリーエンドポイント（co-primary endpoint）： ・FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率 ・予防治療群における年換算の出血率（ABR）
延長期間パート 1 （中間報告）：完了	治療群：予防治療群（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）及び出血時治療群（非無作為割り付け）、ならびに予防治療群（75 IU/kg の 7 日毎投与）及び予防治療群（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）（割り付け比率=2:1）	予防治療：50 IU/kg の 3～4 日毎投与又は 75 IU/kg の 7 日毎投与 出血時治療：20～75 IU/kg	150 例	
延長期間パート 2 （中間報告）：実施中	治療群：予防治療群及び出血時治療群（非無作為割り付け）	予防治療：50 IU/kg の 3～4 日毎投与又は 75 IU/kg の 7 日毎投与 出血時治療： 20 ～75 IU/kg	139 例	
3885 試験 主要期間 （中間報告）：完了 延長期間 （中間報告）：実施中	小児試験：非盲検、非対照、1 群	予防治療：約 60 IU/kg（50～75 IU/kg）の週 2 回投与* 出血時治療：20 ～75 IU/kg	68 例 1～11 歳	FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率

3～4 日毎投与：4 日毎投与で開始したが、その後は週 2 回投与へ変更することができた。

*：投与方法は、個々の被験者の反応に応じて治験責任医師の判断により変更することができた。

a：出血は部位及び重症度に応じて治療された。治験責任医師の判断で追加投与を行うことができた。

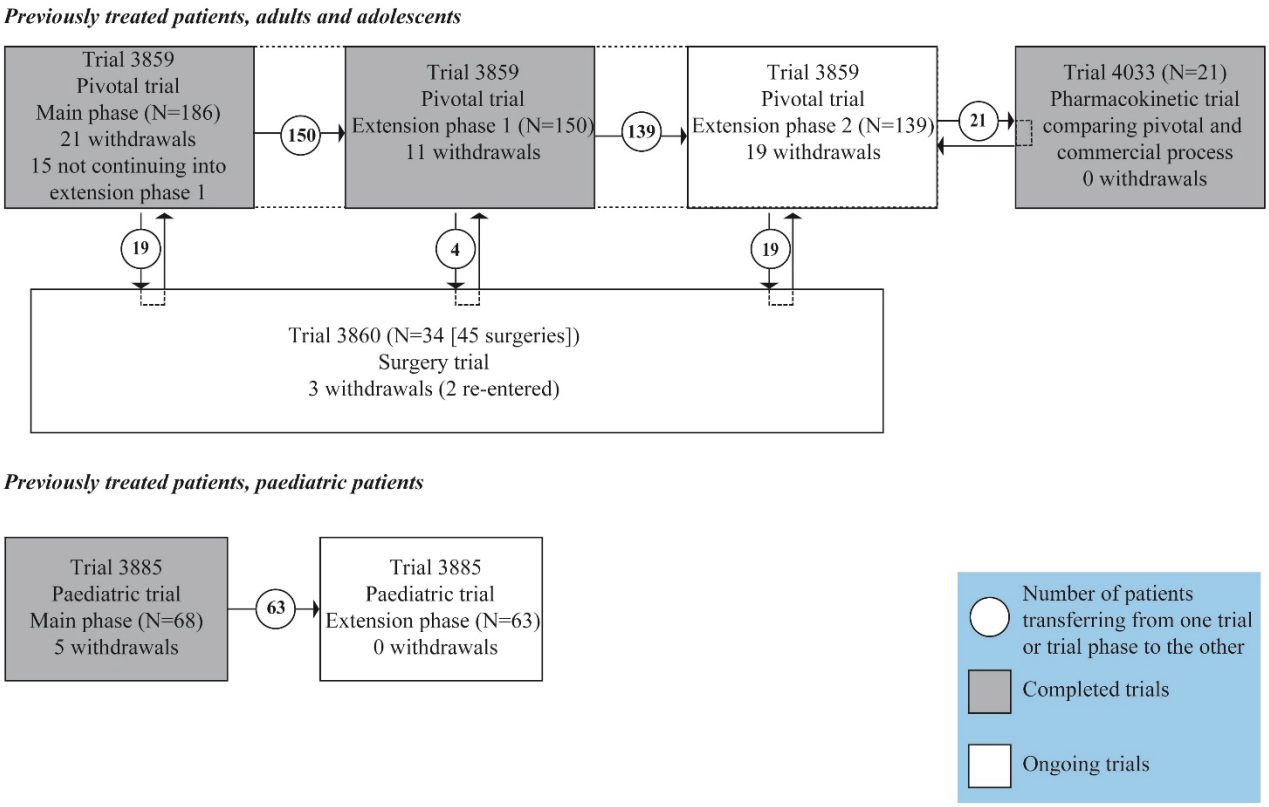
b：投与を受けた被験者数：すべての被験者は、重症型血友病 A 患者（FVIII 活性 1%未満）であった。

試験 ID／ 状況（cut-off 時点）	試験デザイン	N8-GP の用量及び投与方法 [a]	被験者数 [b]／ 年齢の範囲	プライマリーエンドポイント
治療歴のある患者を対象とした試験				
3860 試験 （中間報告）：実施中	手術試験（大手術）：非盲検、非対照、1 群試験	手術前期間： FVIII 活性 80%～100%を目標とした投与 手術後期間： 手術後 1～6 日：WFH ガイドラインに基づく、FVIII 活性 50%超を目標とした投与（治験責任医師の判断による） 手術後 7～14 日：治験責任医師の判断による投与	34 例 （手術 45 件） 15～69 歳	手術中の止血効果（4 段階の止血反応の評価基準に基づく）
4033 試験 完了	N8-GP（[redacted]実生産工程及）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の薬物動態及び安全性の比較検討試験：無作為割り付け、二重盲検、クロスオーバー試験 治療群：N8-GP（[redacted]実生産工程）群及び N8-GP（[redacted]実生産工程）群（割り付け比率=1:1）	薬物動態：50 IU/kg の単回投与 出血時治療：N8-GP（[redacted]実生産工程及） 20 IU～75 IU/kg	21 例 25～71 歳	投与後 0～96 時間の FVIII 活性 - 時間推曲線下面積

WFH：世界血友病連盟

a：出血は部位及び重症度に応じて治療された。治験責任医師の判断で追加投与を行うことができた。

b：すべての被験者は重症型血友病 A 患者（FVIII 活性 1%未満）であった。



N: Number of exposed patients. Prior to entering the extension phase(s) of the trials, patients had to re-consent to continue. Those who did not re-consent are denoted as 'not continuing' in the figure.
All the patients enrolled in trials 3860 and 4033 were recruited from trial 3859 and re-entered trial 3859 upon completion of trial 3860 or trial 4033. Three (3) patients withdrew from trial 3860 as they had their surgery postponed/cancelled of whom 2 patients re-entered trial 3860 to have surgery done at a later stage. Nine (9) patients entered trial 3860 more than once from different phases of trial 3859.

図 2.7.3.1-1　　N8-GP の有効性を評価した臨床試験における患者の流れ

2.7.3.1.3　試験デザイン及び方法の概観

2.7.3.1.3.1　試験デザイン

2.7.3.1.3.1.1　3859 試験

3859 試験は、青年及び成人重症型血友病 A 患者（年齢：12～66 歳）を対象とし、N8-GP の予防治療及び出血時治療の有効性を評価する、国際共同、多施設、非盲検、非対照試験であった。また、安全性及び薬物動態の評価も行った（Module 2.7.4 及び Module 2.7.2）。本試験に組み入れられた被験者は、治験前の FVIII 製剤による治療歴が 150 曝露日数以上の患者であった。

本試験は主要期間及び 2 つの延長期間で構成された。

主要期間（Main Phase）

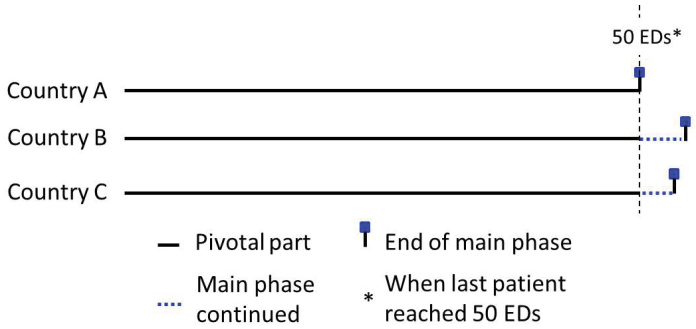
主要期間では、出血時治療群及び予防治療群を設定した。これらの治療群は無作為割り付けではなく、スクリーニング来院（来院 1）時に被験者及び治験責任医師が選択した。予防治療群の被験者は、N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 4 日毎投与）を被験者自身が在宅で行った。治験責任医師が必要と判断した場合には、投与間隔を短縮し週 2 回投与とすることができた。出血時治療群の被験者は、投与期間が 6 ヵ月を過ぎた後に組み入れ可能であった場合に限り予防治療群に変更することができた。本試験では、155 例以上の完了例（このうち、出血時治療群では 10 例以上の完了例）が必要であった。

すべての出血は、確認次第速やかに N8-GP（20～75 IU/kg：出血の重症度及び部位に応じて設定）で治療することとした。初回投与後 8 時間以内に、2 回目の投与の必要性が検討された。追加の投与が必要と判断された場合、被験者は治験責任医師に連絡を取ることが推奨された。24 時間以内の最大用量は 200 IU/kg とし、重篤な外傷又は重度の出血に限り使用できることとした。N8-GP を適切な用量で投与しても 48 時間後に止血反応が得られなかった場合、治験責任医師の判断により他の FVIII 製剤を選択することが可能であった。他の FVIII 製剤を使用した被験者は、本試験を中止した。

小手術が必要となった場合は、被験者は本試験を継続し、手術時の N8-GP（20～75 IU/kg）の追加投与を受けることができた。大手術が必要となった場合は、被験者は手術試験（3860 試験）に移行し、手術完了後に本試験に戻ることができた。

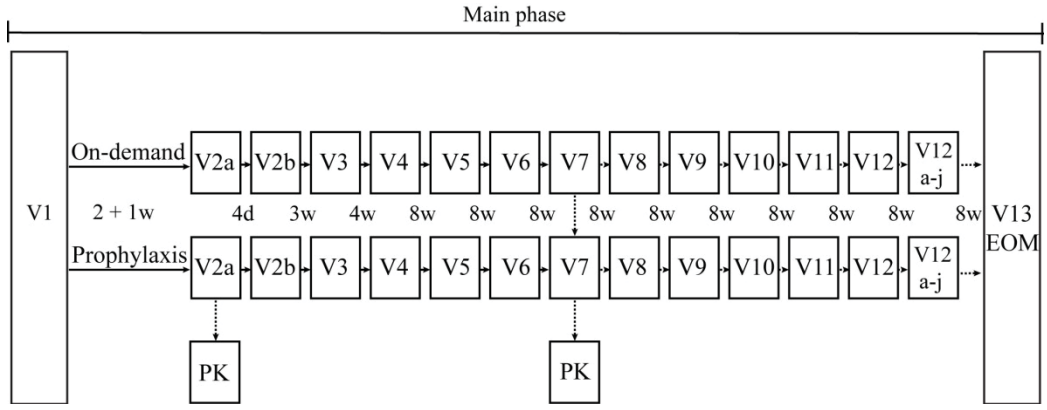
当初、治験の継続を希望するすべての被験者は主要期間の後に別の延長試験に移行することとしていたが、その後、本試験に延長期間を含めることとした。本変更について、被験者が延長期間に参加する前に複数の国で承認を得る必要があり、それまで主要期間を継続した。当初の主要期間は最後の被験者が 50 曝露日数に達した時点（手術試験に参加した被験者を除く）までとする予定であったが、その期間を「主要パート（Pivotal part）」とし、延長期間参加前の継続期間を含めて主要期間とすることに変更した。

主要期間の最終来院（来院 13）は、最後の被験者が 50 曝露日数に達した日又は各国で延長期間が承認された日であった（図 2.7.3.1-2）。そのため、来院 12 と来院 13 の間には、追加来院（来院 12a、来院 12b 等：図 2.7.3.1-3）を設定できることとした。本試験の継続を決めた被験者は、主要期間の最終来院時に延長期間に移行した。各被験者の主要期間は約 1 年間であった。



The pivotal part of the trial consisted of 50 exposure days (EDs), except those patients who entered the surgery trial. Patients continuing in the trial transferred at the end of the main phase, once approval was granted in their respective country or when the last patient reached 50 EDs.

図 2.7.3.1-2　　主要期間の主要パート（3859 試験）



V: visit; d: day; w: weeks; PK: pharmacokinetic assessment; a–j: additional visits if needed; EOM: end of main phase. Note the duration between each visit was the same for both on-demand and prophylaxis patients.

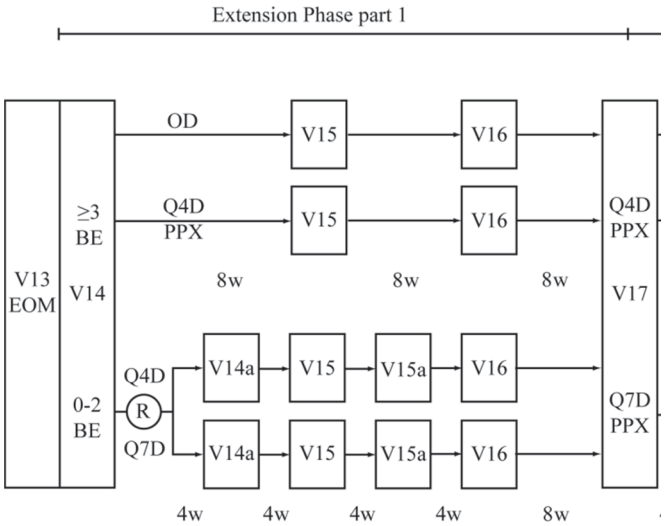
図 2.7.3.1-3　　主要期間における来院スケジュールの概要（3859 試験）

延長期間パート 1（Extension Phase part 1）

主要期間から延長期間パート 1 に移行した被験者は、主要期間の最終来院と同日に延長期間に組み入れられた（すなわち、来院 13 及び来院 14 は同日に実施された）（図 2.7.3.1-4）。延長期間パート 1 における投与期間は 6 ヵ月であった。

主要期間において予防治療を受け、かつ主要期間の最後の 6 ヵ月間で出血が 0～2 回であった被験者は、延長期間パート 1 において 75 IU/kg の 7 日毎投与又は 50 IU/kg の 4 日毎投与への無作為割り付け（割り付け比率は 2:1）を受けることを選択できた。主要期間の最後の 6 ヵ月間で出血が 3 回以上発現した被験者、ならびに出血率は低いが無作為割り付けを希望しなかった被験者は、4 日毎投与を継続した（非無作為割り付け群）。7 日毎投与に割り付けられた被験者は、8 週間の間に自然出血が 2 回発現した場合又は入院を必要とする重度の出血が 1 回発現した場合、4 日毎投与（非無作為割り付け群）へ戻ることとした。

主要期間において出血時治療を受けた被験者は、延長期間でも出血時治療を継続することとした。



EOM: End of main phase; OD: on-demand; PPX: prophylaxis; BE: bleeding episodes; ®: randomisation; Q4D: every fourth day dosing; Q7D: every seventh day dosing; w: weeks; v: visit
Visit 13 (end of main) and visit 14 occurred on the same day.

図 2.7.3.1-4　　延長期間パート 1 における来院スケジュールの概要（3859 試験）

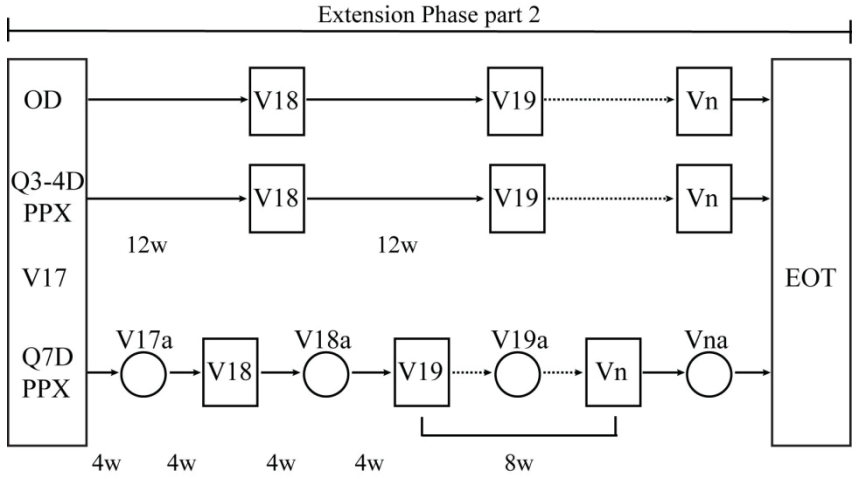
延長期間におけるすべての出血は、主要期間と同様、N8-GP（20～75 IU/kg：出血の重症度及び部位に応じて設定）で治療された。また、主要期間と同様、被験者は小手術が必要となった場合は本試験を継続し、大手術が必要となった場合は 3860 試験へ移行することができた。

延長期間パート 2（Extension Phase part 2）

延長期間パート 2 に移行した被験者は、パート 1 で受けた治療（予防治療又は出血時治療）を継続することとした。ただし、延長期間パート 2 での予防治療を受ける被験者は、延長期間パート 1 での投与方法変更基準に従い、4 日毎投与又 7 日毎投与の間で投与方法を変更することが可能であった。

7 日毎投与に変更した被験者は、最初の 4 ヵ月は 4 週間毎に来院することとした（すなわち、来院 17 で 7 日毎投与に変更した場合、来院 17a 及び来院 18a が追加される）。来院スケジュールの概要を図 2.7.3.1-5 に示す。

出血時治療及び手術時の止血管理については、主要期間と同様であった。



OD: on-demand; PPX: prophylaxis; Q3−4D: every fourth day dosing; Q7D: every seventh day dosing; w: weeks; v: visit. Note the duration between each visit was the same for both on-demand and Q3−4D patients.

図 2.7.3.1-5　　延長期間パート 2 における来院スケジュールの概要（3859 試験）

試験デザインの詳細は、3859 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

4 日毎投与の計画された統計解析には、週 2 回投与に変更した被験者も含めた。そのため、治験総括報告書、本臨床概要及び臨床に関する概括評価における解析結果では、「4 日毎投与」として記載している。統計解析に含めた投与方法を正確に反映させるため、4 日毎投与及び週 2 回投与の両方を含む解析について、以降は「3〜4 日毎投与」と記載する。統計解析の詳細は、2.7.3.1.3.7 を参照のこと。

2.7.3.1.3.1.2　3885 試験

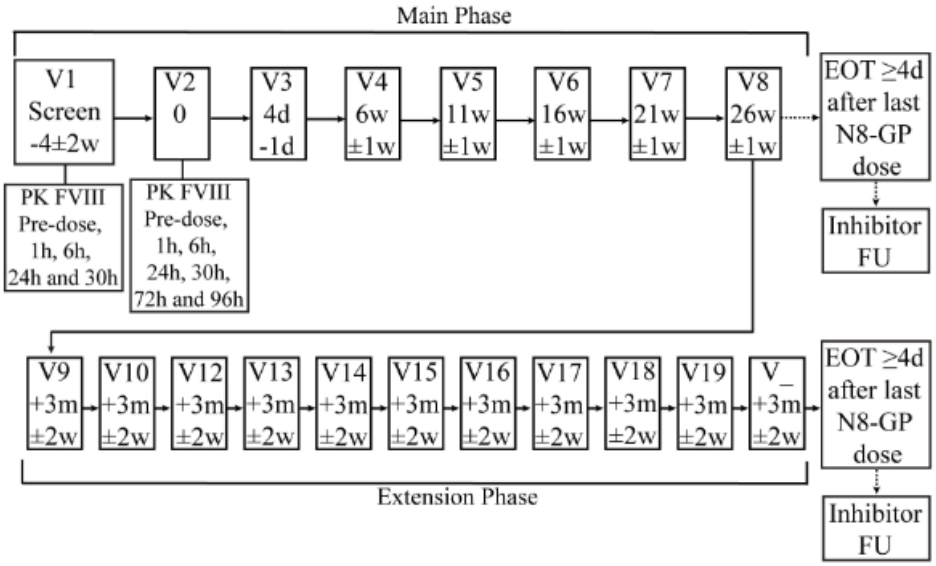
3885 試験は、小児重症型血友病 A 患者（年齢：12 歳未満）を対象とし、N8-GP の安全性、有効性及び薬物動態を評価する、国際共同、多施設、非盲検、1 群、非対照試験であった。安全性及び薬物動態のデータは、それぞれ Module 2.7.4 及び Module 2.7.2 を参照のこと。本試験に組み入れられた被験者は、治験前の FVIII 製剤による治療歴が 50 曝露日数（0〜5 歳の年齢グループ）又は 150 曝露日数（6〜11 歳の年齢グループ）を超える患者であった。

本試験は主要期間及び延長期間で構成された。いずれの期間においても、被験者は N8-GP の予防治療〔約 60 IU/kg（50〜75 IU/kg）の 3〜4 日毎投与（以下、週 2 回投与）〕を受けた。治験責任医師の判断により、投与方法を週 2 回投与から 3 日毎投与へ変更することが可能であった。予防治療の投与は、主に被験者自身が自宅で行った。

3859 試験と同様（2.7.3.1.3.1.1）、すべての出血は確認次第速やかに N8-GP（20〜75 IU/kg：出血の重症度及び部位に応じて設定）で治療することとした。

小手術、歯科処置又は中心静脈ポート留置術が必要となった場合は、被験者は本試験を継続し、手術時の N8-GP（20〜75 IU/kg）の追加投与を受けることができた。大手術が必要となった場合は、被験者は本試験を中止した。

各被験者の主要期間は約 26 週間であり、EMA ガイドライン[3]で要求されている最低限の曝露期間（50 曝露日数）に相当した。主要期間終了後、N8- GP の臨床開発プログラムが終了するまで、被験者は延長期間において治療を継続することができた（もしくは、各国の規制上の要求事項に基づく）。英国では、予定された最後の被験者の最終来院（2018 年 5 月）を延長期間の終了日に設定した。主要期間では、両年齢グループ（0～5 歳及び 6～11 歳）で 25 例以上の完了例が必要であった。来院スケジュールの概要を図 2.7.3.1-6 に示す。



w: week; d: day; h: hour; FU: follow-up; EOM: end of main phase. EOM was ≥4 days after the last N8-GP dose.
In the PK sessions, the 30h blood sample was only drawn from patients weighing ≥20.0 kg.

図 2.7.3.1-6　　主要期間及び延長期間における来院スケジュールの概要（3885 試験）

試験デザインの詳細は、3885 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

週 2 回投与の計画された統計解析には、3 日毎投与に変更した被験者も含めた。そのため、治験総括報告書、本臨床的有効性及び臨床に関する概括評価における解析結果では、「週 2 回」として記載している。統計解析の詳細は、2.7.3.1.3.7 を参照のこと。

2.7.3.1.3.1.3　3860 試験

3860 試験は、青年及び成人重症型血友病 A 患者（年齢：12 歳以上）を対象とし、手術中の N8-GP の有効性及び安全性を評価する、国際共同、多施設、非盲検、1 群、非対照試験であった。3859 試験の主要期間及び延長期間において N8-GP を 5 回以上投与した被験者のうち、大手術が必要となった被験者を対象とした。

スクリーニング時に、被験者は N8-GP（50 IU/kg）の投与を受け、周術期の用量及び目標とする FVIII 活性を決定した。手術前（来院 1 と来院 2 の間）は、本試験への移行前に受けていた投与方法に

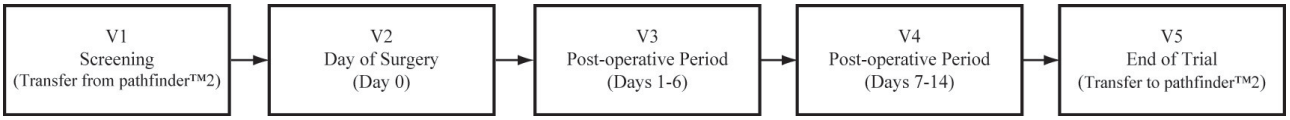
応じて、3859 試験と同じ治療法（予防治療又は出血時治療）を継続した。手術当日（0 日目）は、血漿中 FVIII 活性 80%～100%を目標として、N8-GP の手術前投与を行った。手術後 1～6 日目は、血漿中 FVIII 活性 50%超の維持を目標とした投与を行った。手術後 7～14 日目は、WFH ガイドラインを参考にして、治験責任医師の判断で投与を行った。本試験完了後、被験者は 3859 試験へ復帰し、本試験参加前と同じ治療法（予防治療又は出血時治療）を再開した。3859 試験へ復帰できる状態でないと治験責任医師が判断した場合、14 日目を超えて手術後期間を延長することができた。

小手術が必要となった場合は、被験者は本試験を継続し、手術時の N8-GP（20～75 IU/kg）の追加投与を受けることができた。治験期間に実施された小手術は手術としてカウントしなかった。小手術の定義は、3860 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.2, Section 9.1）を参照のこと。

3859 試験と同様（2.7.3.1.3.1.1）、すべての出血は確認次第速やかに N8-GP（20～75 IU/kg：出血の重症度及び部位に応じて設定）で治療することとした。

来院 1 と来院 2 の間、及び退院後における投与は、被験者自身が自宅で行った。それ以外の期間の投与は、治験実施施設で行われた。

各被験者の予定来院は 5 回であり、治験参加期間は 2～5 週間と予測された。手術後 1～6 日目は、治験実施施設で毎日評価が実施された。手術後 7～14 日目は、治験実施施設で 1 回のみ評価が実施された。来院スケジュールの概要を図 2.7.3.1-7 に示す。



V: visit; pathfinderTM2: NN7088−3859.

図 2.7.3.1-7　　来院スケジュールの概要（3860 試験）

手術中の有効性の検討には、10～15 例での 15 件以上の大手術における評価が必要であった。

試験デザインの詳細は、3860 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

2.7.3.1.3.1.4　4033 試験

4033 試験は、青年及び成人重症型血友病 A 患者（年齢：12 歳以上）を対象とし、N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted] 実生産工程）の単回投与後の薬物動態及び安全性を比較検討する、国際共同、多施設、二重盲検、無作為割り付け、クロスオーバー試験であった。本試験の被験者は、3895 試験から組み入れられた。

N8-GP の中間物質であるツロクトコグ アルファの製造は、当初の[redacted]した。当初の[redacted]で製造された N8-GP を「N8-GP（[redacted]実生産工程）」、[redacted]で製造された N8-GP を「N8-GP（[redacted]実生産工程）」と表記する。有効性のエンドポイントは設定しなかったが、止血効果に関するデータを収集した。

本試験では、無作為割り付け、クロスオーバーデザインで、N8-GP（[redacted]実生産工程）又は N8-GP（[redacted]実生産工程）を投与した。薬物動態を評価するセッションの前にウォッシュアウト期間を設定した。被験者は、各薬物動態セッションの 1 日目に N8-GP（50 IU/kg）の投与を受けた。

治験中は、すべての出血に対する治療において N8-GP（[redacted]実生産工程）を用いた。3859 試験と同様（2.7.3.1.3.1.1）、すべての出血は確認次第速やかに N8-GP（20～75 IU/kg：出血の重症度及び部位に応じて設定）で治療することとした。

各被験者の治験期間は、最大 28 日間のスクリーニング期間を含め、3～9 週間であった。

試験デザインの詳細は、4033 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.2）を参照のこと。

2.7.3.1.3.2　有効性に関する治験の目的

2.7.3.1.3.2.1　3859 試験

治験の目的は、主要期間と延長期間で同一であった。

2 つの主要目的（co-primary objective）：

- N8-GP の免疫原性を評価する（Module 2.7.4）。
- N8-GP の予防治療の臨床的有効性を評価する。

有効性の副次的目的：

- N8-GP の出血時治療の臨床的有効性を評価する。
- N8-GP の薬物動態特性を評価する。
- 患者報告アウトカム（PRO）を評価する。

2.7.3.1.3.2.2　3885 試験

治験の目的は、主要期間と延長期間で同一であった。

主要目的：

- N8-GP の免疫原性を評価する（Module 2.7.4）。

有効性の副次的目的：

- N8-GP の出血時治療の臨床的有効性を評価する。
- N8-GP の薬物動態特性を評価する。
- 患者報告アウトカム（PRO）を評価する。

2.7.3.1.3.2.3　3860 試験

主要目的：

- 手術中の N8-GP の止血効果を評価する。

有効性の副次的目的：

- 手術後期間における N8-GP の止血効果を評価する。
- 手術のための医療経済資源の使用（入院日数）を評価する。

2.7.3.1.3.2.4　4033 試験

主要目的：

- N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の薬物動態を比較検討する。

副次的目的：

- N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の安全性を評価する。

有効性の目的は設定しなかったが、止血効果に関する有効性データを収集した。

2.7.3.1.3.3　対照薬の選択

重症型血友病 A 患者に対して治療効果のない薬剤を投与することは非倫理的と考えられたため、本臨床開発プログラムではプラセボ対照群を設定していない。また、血友病 A は希少疾患であり、患者数が限られていることから、一般的に実薬対照群を設けることは困難と考えられている。以上を考慮し、第 3 相試験ではプラセボ群及び実薬対照群を設定しなかった。

第 3 相試験である 3859 及び 3885 試験では、治験中（on-trial）の年換算の出血率（ABR）と治験前（pre-trial）の ABR（ヒストリカルデータ）との比較により、N8-GP の予防効果を評価した。また、3859 試験では、ABR について予防治療と出血時治療との比較も行った。

2.7.3.1.3.4　盲検化及び無作為化

すべての第 3 相試験は、非盲検で実施した。

3859 試験の主要期間は無作為割り付けではなく、被験者及び治験責任医師が治療方法を選択した。3859 試験の延長期間パート 1 では、N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を受けており、かつ延長期間参加前（主要期間の最後の）6 ヵ月間で出血が 0～2 回であった被験者は、4 日毎投与又は 7 日毎投与への無作為割り付け（割り付け比率は 2:1）に参加することを選択できた。

3885 及び 3860 試験は 1 群試験であり、無作為割り付けは実施していない。

第 1 相薬物動態試験（4033 試験）では、二重盲検、クロスオーバーデザインで、被験者は N8-GP（[redacted]実生産工程）から投与を開始する群又は N8-GP（[redacted]実生産工程）から投与を開始する群のいずれかに無作為に割り付けられた（割り付け比率は 1:1）。

2.7.3.1.3.5　治験対象集団

治験対象集団は、治療歴のある男性重症型先天性血友病 A 患者（FVIII 活性 1%未満、医療記録に基づく）で構成された。

N8-GP の臨床試験は国際共同治験であり、世界各国で実施された（表 2.7.3.1-2）。

表 2.7.3.1-2　　N8-GP の臨床試験に参加した被験者の国籍

オーストラリア	フランス	イスラエル	マレーシア	ロシア	スイス	英国
ブラジル	ギリシャ	イタリア	オランダ	韓国	台湾	米国
クロアチア	ドイツ	日本	ノルウェー	スペイン	トルコ	デンマーク
カナダ	ハンガリー	リトアニア	ポルトガル	スウェーデン	ウクライナ	

2.7.3.1.3.5.1　主な選択基準

3859、3885、3860 及び 4033 試験における主な選択基準を表 2.7.3.1-3 に示す。

表 2.7.3.1-3　　主な選択基準（3859、3885、3860 及び 4033 試験）

3859 試験
• 男性重症型先天性血友病 A 患者（FVIII 活性 1%未満、医療記録に基づく） • 他の FVIII 製剤による治療歴が 150 曝露日数以上（記録がある） • 年齢 12 歳以上、かつ体重 35 kg 以上（クロアチア、フランス、ロシア、イスラエル及びオランダは 18 歳以上）
3885 試験
• 男性重症型先天性血友病 A 患者（FVIII 活性 1%未満） • FVIII 製剤による治療歴が 150 曝露日数（6～11 歳の年齢グループ）又は 50 曝露日数（0～5 歳の年齢グループ）を超える（記録がある） • 体重 10 kg 以上
3860 試験
• 3859 試験に参加中であり、N8-GP を 5 回以上投与している • 3 日以上に渡り FVIII 活性及び創傷の状態を毎日観察する必要がある大手術を受ける • 被験者及び／又は法定代理人が、出血の評価及び eDiary の記録を行うことができ、出血に対する在宅治療が可能で、その他の治験手順に従うことができる
4033 試験
• 3859 試験に参加中である • 同意取得時点で年齢 12 歳以上（一部の国では 18 歳以上）の男性

選択基準の詳細及び根拠は、個々の治験総括報告書（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

2.7.3.1.3.5.2　主な除外基準

3859、3885、3860 及び 4033 試験で共通の主な除外基準として、FVIII インヒビターの既往歴を有する又はスクリーニング時に FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）が認められた患者、治験薬に対する過敏症又はその疑いを有する患者（ハムスター由来タンパク質又は関連薬剤に対するアレルギー反応を含む）、重大な血栓塞栓性事象の既往歴を有する患者を設定した。

また、血友病 A 以外の先天性又は後天性凝固障害を有する患者又は HIV（ヒト免疫不全ウイルス）陽性（CD4 陽性リンパ球数 200/μL 以下又はウイルス量 400,000 コピー/mL 超）の患者も治験から除外した。

さらに、免疫抑制剤又は化学療法剤を投与中の患者も治験への参加を不可とした。

除外基準の詳細及び根拠は、個々の治験総括報告書（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

2.7.3.1.3.5.3　主な中止・脱落基準

3859、3885、3860 及び 4033 試験において、被験者はいつでも治験への参加を中止することができた。また、被験者に安全性上の懸念がある又は治験手順を遵守できないと判断された場合、治験責任医師の判断により当該被験者の治験を中止した。

FVIII インヒビター（0.6 BU 以上かつ N8-GP が臨床的に無効となる、又は 5 BU/mL 超）が発生した場合、もしくは治験薬に対するアレルギー／アナフィラキシー反応が発現した場合、当該被験者の治験を中止することとした。

その他の共通の主な中止・脱落基準として、血栓塞栓性事象を発現した場合及び N8-GP で止血を達成できない（適切な用量の N8-GP を投与しても 48 時間後に出血をコントロールできない）場合を設定した。

中止・脱落基準の詳細及び根拠は、個々の治験総括報告書（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

2.7.3.1.3.6　N8-GP の投与方法

N8-GP は個々の被験者の体重に応じて用量を設定し、急速静脈内投与した。

2.7.3.1.3.7　エンドポイント及び解析方法

全般的な統計手法

ノボ ノルディスク社が統計解析の責任を負い、ICH-E9 ガイドライン [6]に従って統計解析を実施した。

解析対象集団の定義

ICH-E9 ガイドライン [6]に従い、治験実施計画書及び統計解析計画書において解析対象集団を定義した。すべての治験において、最大の解析対象集団（FAS）には N8-GP の投与を受けたすべての被験者を含めた。すべての有効性のエンドポイントの解析には、最大の解析対象集団のデータを使用した。

2.7.3.1.3.7.1　プライマリーエンドポイント

3859 試験

以下の 2 つのプライマリーエンドポイント（co-primary endpoint）を設定した〔3859 試験（Module 5.3.5.2, Section 9.7.5.1）〕：

- FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率
- N8-GP の予防治療（3～4 日毎投与）における ABR

治験の成功には、2 つのプライマリーエンドポイントの両方が成功する必要があった。プライマリーエンドポイントは、主要期間の主要パートの結果（最後の被験者が 50 曝露日数に到達するまでのすべ

てのデータ）に基づき結論付けることを事前に定めた。同時に発生した複数部位での出血及び再出血は、1 回の出血としてカウントした。

ABR は、1 例あたりの出血回数について、過分散を考慮し（自由度で割ったピアソンの χ^2 統計量を利用）、予防治療期間の対数をオフセット項として利用する Poisson 回帰モデルを用いて解析した。ABR の推定値と 95%信頼区間を示した。

ABR の 95%信頼区間の上限が 8.5 回／人・年を下回った場合に、N8-GP の予防効果が示されたと結論付けた。この基準は、出血時治療における ABR のヒストリカルデータ（24.0 回／人・年）の 50%を下回り、かつ予防治療における ABR のヒストリカルデータ（6.8 回／人・年）の 25%以内である数値として事前に定めた。治験の成功には、2 つのプライマリーエンドポイントの両方について成功する必要があった。ABR のヒストリカルデータは文献の系統的レビューに基づき算出し、事前に規定した。詳細は、3859 試験（Module 5.3.5.2, Section 9.7.5.1）を参照のこと。

FDA より ABR に対する中止例の影響を評価するための追加計算を求められたことから、効果不十分による中止例の潜在的なバイアスを排除するために、治験を中止した被験者の ABR について単純補完を用いた推定も行った。予定した治療期間の対数をオフセット項として、観察された出血率を予定した治験期間での回数に外挿することで出血回数を補完した。被験者が最初の 1 ヵ月以内に中止した場合は、当該被験者の残りの期間の ABR を 24 回／人・年として補完した。

主要パートの解析では、中止例は主要パートの最後まで出血率を補完した。試験全体（主要期間及び延長期間）の解析では、延長期間に参加しなかった被験者は主要期間の最後まで出血率を補完した。延長期間パート 1 又は 2 の途中で中止した被験者は、それぞれの期間の最後まで出血率を補完した。

プライマリーエンドポイントについて実施した ABR の解析を、延長期間パート 1 において N8-GP の予防治療（4 日毎投与又は 7 日毎投与）に無作為割り付けされた被験者で報告された出血についても実施した。本解析モデルには投与方法を因子として追加した。ABR の 95%信頼区間の上限が 8.5 回／人・年を下回った場合に、7 日毎投与の予防効果が示されたと結論付けた。無作為割り付けされた 2 つの投与方法（4 日毎投与と 7 日毎投与）を比較し、その比の推定値と 95%信頼区間を示した。

累積データ（主要期間及び延長期間パート 1、ならびに主要期間、延長期間パート 1 及びパート 2）を用いて、無作為割り付け群と非無作為割り付け群の被験者を統合し、3～4 日毎投与の ABR について同様の解析を行った。7 日毎投与の ABR についても、累積データ（延長期間パート 1 及びパート 2）を用いて、無作為割り付け群と非無作為割り付け群の被験者を統合し、解析を行った。

ABR について、年齢グループ、出血の種類、出血の部位、人種及び国別の解析を行った。また、治験前の治療法別の ABR の解析も行った。治験前に予防治療又は出血時治療を 12 ヵ月間受けていた被験者について、医療記録に基づき治験前の ABR を算出した。この治験前の ABR と治験中〔3～4 日毎投与（主要パート）及び 7 日毎投与（延長期間パート 2）〕の ABR の比較を行った。

上記の補完を行った ABR の主要解析及び感度分析〔3859 試験（Module 5.3.5.2, Section 9.7.5.1）〕ではより保守的な推定値になると考えられたが、これらの解析でも N8-GP の予防効果が示された。そのため、本臨床概要では実測値に基づく ABR を記載し、補完に基づく ABR は 2.7.3.2 のみに示す。

3885 試験

以下のプライマリーエンドポイントを設定した〔3885 試験（Module 5.3.5.2, Section 9.7.5.1）〕：

- FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率

3860 試験

以下のプライマリーエンドポイントを設定した：

- 手術中の N8-GP の止血効果

事前に規定した 4 段階の評価基準を用いて手術終了（最後の縫合と定義）直後に治験責任医師又は執刀医が止血反応を評価した：

- 著効（Excellent）：同種の手順に対して期待／予想よりも良い
- 有効（Good）：同種の手順に対して期待通り
- やや有効（Moderate）：同種の手順に対して期待通りではないが、治療法を変更することなく止血反応を維持できる
- 無効（None）：十分な用量を投与しても適切な治療反応が得られない。治療法の変更が必要

プライマリーエンドポイントについて、記述統計量に基づく要約及び一覧表を作成した。

4033 試験

各薬物動態セッションにおいて、以下のプライマリーエンドポイントを設定した：

- 投与後 0～96 時間の FVIII 活性–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}96h,norm}$）（用量 50 U/kg に補正）

2 つの製剤間で比較を行い、その比の推定値及び両側 90%信頼区間を示した。

N8-GP 単回投与後の薬物動態の詳細は、Module 2.7.2 を参照のこと。

2.7.3.1.3.7.2　セカンダリーエンドポイント

3859 試験

以下の有効性の検証的セカンダリーエンドポイントを設定した：

- N8-GP の出血時治療の止血効果〔4 段階の評価基準（著効、有効、やや有効、無効）を用いて止血反応を評価した〕

False significance を防ぐため、2 つのプライマリーエンドポイントの両方が成功した場合に限り、上記のエンドポイントを検証的セカンダリーエンドポイントとして解析することとし、それ以外の場合には補足的セカンダリーエンドポイントとして解析することとした。主要評価は主要パートのデータを用いて行った。

すべての出血エピソードは、N8-GP による治療を必要とした出血（出血時治療及び予防治療において発現した出血を含む）について評価した。N8-GP による治療を必要としなかった出血は解析に含めていない。

4 段階の評価基準を用いて、初回投与後 8 時間以内に被験者又は保護者が出血時治療における N8-GP の止血反応を評価した：

1. 著効（Excellent）：初回投与後約 8 時間以内に急速に疼痛が緩和される、及び／又は客観的な出血徴候が明確に改善する
2. 有効（Good）：初回投与後約 8 時間以内に明らかに疼痛が緩和される、及び／又は出血徴候が改善するが、完全に消失するには複数回の投与が必要と考えられる
3. やや有効（Moderate）：初回投与後約 8 時間以内に有益な効果が得られると考えられる、又はわずかに得られる。通常、複数回の投与が必要である
4. 無効（None）：改善が認められない、又は症状が悪化する

著効又は有効と評価された場合に「成功」、やや有効又は無効と評価された場合に「失敗」とした。止血反応の情報が得られていない場合は「失敗」に含めた。

成功率 80%が目標と考えられたが、標本変動により、N8-GP の真の治療成功率が 80%であっても、本試験で治療成功率 80%を達成できるか定かでなかった。そのため、N8-GP の治療成功率が 65%を超える〔80%から最大で 15%（絶対値）低い〕ことを検証することとした。本エンドポイントはロジスティック回帰を用いて解析した。治療成功率の片側 97.5%信頼区間の下限が 65%を上回る場合に、十分な有効性が示されたと結論付けた。

止血反応について、要約及び一覧表を作成した。

止血反応に関する解析は、累積データ（主要期間及び延長期間パート 1、ならびに主要期間、延長期間パート 1 及びパート 2）についても行った。

止血反応が記録された出血のみを対象として（すなわち、確認された止血反応のみを対象とし、止血反応の情報が得られていない場合は「失敗」に含めない）、上記の主要解析と同様の解析を感度分析として行った。感度分析の結果は結論を変えるものではなかったことから、治験総括報告書に記載した〔3859 試験（Module 5.3.5.2, Section 9.7.5.2）〕。

その他の補足的セカンダリーエンドポイントは以下の通りであった：

- 出血 1 回あたりに必要とした N8-GP 使用量（投与回数及び使用量 IU/kg）
- 予防治療及び出血時治療における N8-GP 使用量（月及び年換算の投与回数及び使用量 IU/kg）

- 予防治療中の FVIII 活性のトラフ値及びピーク値に基づき評価した止血効果
- 患者報告アウトカム（PRO）

N8-GP 使用量に関するエンドポイントは、延長期間パート 1 で無作為割り付けされた被験者、ならびに累積データ（主要期間及び延長期間パート 1、ならびに主要期間、延長期間パート 1 及びパート 2）に基づくすべての被験者について、要約及び一覧表を作成した。出血 1 回あたりに必要とした N8-GP 使用量の算出には、出血時治療及び予防治療の期間中にみられた出血を含めた。また、予防治療における N8-GP 使用量は、投与方法別に算出した。

FVIII 活性のトラフ値及びピーク値に基づき評価した止血効果に関するエンドポイントは、予定来院時に以下の項目を測定し、結果の要約及び一覧表を作成した。

- トラフ値（IU/dL）
- ピーク値（投与後 30 分の FVIII 活性：C_{30min}）（IU/dL）
- 回収率（incremental recovery：IR）（用量あたりの血漿中 FVIII 活性上昇値）（[IU/dL]/[IU/kg]）

定常状態の薬物動態は、すべての被験者における FVIII 活性（トラフ値及びピーク値）の定期的な測定に基づき評価した。来院時に採血を行い、投与直前及び投与後 30 分の血漿中 FVIII 活性を測定した。回収率は投与後 30 分の用量あたりの FVIII 活性上昇値であり、確認できる最も高い FVIII 活性と考えられた。本臨床概要に示す FVIII 活性は、標準物質として N8-GP 内部標準物質（以下、PSS）を用いた発色性合成基質法で測定した値である。

定常状態における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の解析には、規定の時間枠（予防治療の投与間隔±2 日間及び出血に対する最終投与後の投与間隔の少なくとも 2 倍の期間）において投与前及び投与後に採取した検体のみを用いた。これにより、採取された検体の FVIII 活性は、通常の予防治療における FVIII 活性を代表する測定値であることが保証された。4 日毎投与から 7 日毎投与に変更した被験者の投与前の FVIII 活性は、定常状態に達していないと考えられるため解析から除外した。

FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の推定値は、年齢グループを固定効果、被験者を変量効果とした、対数変換した血漿中 FVIII 活性に対する混合モデルを用いて算出した。予防治療の各投与方法について個別にモデル化した。解析後の結果は元のスケールに戻して示した。定常状態における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値に関する主な結論は、3～4 日毎投与については主要期間（最大 36 週、来院 8 まで）、7 日毎投与については延長期間パート 1 のデータに基づく。その他の補足的データは延長期間で収集した。

患者報告アウトカム（PRO）は、HAEMO-QOL、HAEM-A-QOL、HEMO-SAT 及び EQ5D-VAS の質問票を用いて評価した。これらのスコアのベースラインから延長期間終了までの変化量について、平均及び標準偏差（SD）を示した。

3885 試験

以下のセカンダリーエンドポイントを設定した：

- N8-GP の予防治療における ABR
- N8-GP の出血時治療の止血効果〔4 段階の評価基準（著効、有効、やや有効、無効）を用いて止血反応を評価した〕
- 出血 1 回あたりに必要とした N8-GP 使用量（投与回数及び使用量 IU/kg）
- 予防治療における N8-GP 使用量（月及び年換算の投与回数及び使用量 IU/kg）
- 薬物動態学的エンドポイント
- 患者報告アウトカム（PRO）スコアのベースラインから投与終了までの変化量

いずれのエンドポイントも、主要期間のデータ及び累積データ（主要期間及び延長期間）を用いて解析した。同一事象（例：自転車事故等）により発生した複数部位での出血又は同時に発生した複数部位での出血は、1 回の出血としてカウントした。

治療を必要とした出血（実測値）に基づく ABR は、過分散を考慮し（自由度で割ったピアソンの χ^2 統計量を利用）、予防治療期間の対数をオフセット項として利用し、年齢グループを因子として含めた Poisson 回帰モデルを用いて解析した。ABR の推定値と両側 95%信頼区間を示した。

ABR について、年齢グループ、出血の種類、出血の部位、人種及び国別の解析を行った。また、治験前の治療法別の ABR の解析も行った。治験前に予防治療又は出血時治療を 12 ヵ月間受けていた被験者について、医療記録に基づき治験前の ABR の平均を算出し、治験中（主要期間）の ABR の平均と比較した。

これらのエンドポイントに関する感度分析〔3885 試験（Module 5.3.5.2）〕の結果は、全体の結論に影響を与えなかった。

4 段階の評価基準（著効、有効、やや有効及び無効）を用いて被験者又は保護者が N8-GP の止血反応を評価し、著効又は有効と評価された場合に「成功」、やや有効又は無効と評価された場合に「失敗」とした（評価の定義は 3859 試験と同様であった）。止血反応の情報が得られていない場合は「失敗」に含めた。止血反応について、要約及び一覧表を作成した。また、「成功／失敗」で分類した止血効果（止血反応の情報が得られていない出血は除く）についても要約した〔3885 試験（Module 5.3.5.2）〕。

N8-GP 使用量に関連するエンドポイントは、要約及び一覧表を作成した。

定常状態の薬物動態は、3859 試験と同様、すべての被験者における FVIII 活性（トラフ値及びピーク値）の定期的な測定に基づき評価した。来院時に採血を行い、投与直前及び投与後 60 分の血漿中 FVIII 活性を測定した。回収率は投与後 60 分の用量あたりの FVIII 活性上昇値であり、確認できる最も高い FVIII 活性と考えられた。本臨床概要に示す FVIII 活性は、標準物質として PSS を用いた発色性合成基質法で測定した値である。

FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の推定値は、年齢グループを固定効果、被験者を変量効果とした、対数変換した血漿中 FVIII 活性に対する混合モデルを用いて算出した。予防治療の各投与方法について、個別に解析を行った。解析後の結果は元のスケールに戻して示した。定常状態における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値に関する主な結論は、主要期間のデータに基づく。その他の補足的データは延長期間で収集した。

患者報告アウトカム（PRO）は、HAEMO-QOL 及び HEMO-STAT の質問票を用いて評価した。これらのスコアの初回評価から主要期間終了時までの変化量（及び初回評価から延長期間における 1 年毎の時点までの変化量）について、その平均及び SD を示した。

3860 試験

以下の大手術に関する有効性のセカンダリーエンドポイントを設定した：

- 手術中の推定失血量
- 手術中の N8-GP 使用量の平均
- 手術後期間（1～6 日目）における N8-GP の止血効果
- 手術後期間（1～6 日目）における N8-GP 使用量の平均
- 手術後期間（1～6 日目）における輸血回数
- 手術後期間（7～14 日目）における N8-GP の止血効果

これらのエンドポイントに関する規定の時間枠は以下の通りであった：

- 手術中とは、「メスによる皮膚の切開」から「最後の縫合」までの時間と定義した。
- 手術日を 0 日目と定義した。
- 手術後期間は 1～14 日目（この期間は治験責任医師の判断により延長できた）の期間と定義した。
- 最終来院は治験終了来院と定義した。手術後期間 14 日目より前に最終来院を行うことは不可とした。

治験責任医師又は執刀医が手術中の失血量の推定及び手術後期間における止血効果の評価を行った。すべてのエンドポイントについて、記述統計量を用いて要約及び一覧表を作成した。

N8-GP の出血時治療の止血効果は、手術後期間（1 日目～6 日目及び 7 日目～14 日目）に評価した。他の治験と同様、4 段階の評価基準（著効、有効、やや有効及び無効）を用いて被験者又は保護者が出血時治療における N8-GP の止血反応を評価した（評価の定義は、3859 試験を参照のこと）。

4033 試験

すべてのセカンダリーエンドポイントは、薬物動態に関する項目であった。エンドポイントの詳細及び結果は、Module 2.7.2 を参照のこと。有効性の結果は、2.7.3.1.3.7.4 を参照のこと。

2.7.3.1.3.7.3　探索的解析

有効性に関する探索的な解析は実施しなかった。

2.7.3.1.3.7.4　追加の有効性の評価

エンドポイントではないが、本臨床概要に記載した追加の有効性の評価について、以下に記述する。

3859 試験

延長期間において治験薬の使用製剤を N8-GP（[redacted]実生産工程：すべての治験で使用した製剤）から N8-GP（[redacted]実生産工程：市販予定製剤）へ切り替えた。そのため、N8-GP（[redacted]実生産工程）について以下の有効性の評価を行った：

- N8-GP の曝露量
- N8-GP 使用量
- 回収率（用量あたりの血漿中 FVIII 活性上昇値）：PSS を用いた発色性合成基質法に基づく
- ABR
- 止血効果

N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の両製剤の投与を受けた被験者のみを解析に含め、かつ予防治療におけるデータのみを用いた。両製剤の回収率は延長期間パート 2 のデータを用いて算出し、予防治療の投与方法別に示した。N8-GP（[redacted]実生産工程）は累積データ（主要期間、延長期間パート 1 及びパート 2）、N8-GP（[redacted]実生産工程）は延長期間パート 2 のデータに基づき解析し、3～4 日毎投与及び 7 日毎投与の両方の被験者を含めた。

プライマリーエンドポイント（2.7.3.1.3.7.1）及びセカンダリーエンドポイント（2.7.3.1.3.7.2）の項に記載した解析を実施した。

3885 試験

標的関節の定義「特定の関節において、6 ヵ月間で 3 回以上の出血が発現した」に基づき、標的関節の評価を行った。

3859 試験と同様、延長期間において治験薬の使用製剤を N8-GP（[redacted]実生産工程）から N8-GP（[redacted]実生産工程）へ切り替えた。そのため、N8-GP（[redacted]実生産工程）について以下の有効性の評価を行った：

- N8-GP の曝露量
- N8-GP 使用量
- 回収率（用量あたりの血漿中 FVIII 活性上昇値）：PSS を用いた発色性合成基質法に基づく
- ABR

- 止血効果

N8-GP（[redacted]実生産工程）及びN8-GP（[redacted]実生産工程）の両製剤の投与を受けた被験者のみを解析に含めた。N8-GP（[redacted]実生産工程）は累積データ（主要期間及び延長期間）、N8-GP（[redacted]実生産工程）は延長期間のデータに基づき解析した。セカンダリーエンドポイントの項（2.7.3.1.3.7.2）に記載した評価を行った。

4033 試験

本薬物動態試験においても、N8-GP の出血時治療の止血効果を評価した。他の治験と同様、4 段階の基準（著効、有効、やや有効及び無効）を用いて、被験者又は保護者が出血時治療における N8-GP の止血反応を評価した（2.7.3.1.3.7.2）。

2.7.3.1.3.8　臨床的有効性の概要における統計手法

N8-GP（20～75 IU/kg）の出血時治療及び止血効果の評価の方法はすべての治験で同じであったため2.7.3.1.3.7.2）、3859（主要期間及び延長期間）、3885（主要期間及び延長期間）及び 4033 試験におけるデータを併合した。関連する解析（出血 1 回あたりの N8-GP の投与回数及び使用量等）についても、これら 3 試験のデータを併合した。

N8-GP の出血時治療の止血効果及び関連する解析は、年齢グループ、投与方法及び出血部位別に示した。また、止血反応及び投与回数は、出血の種類（自然発症出血／外傷性出血）、人種及び国別に示した。治療成功率は、止血反応の情報が得られていない出血を除いた場合（実測値に基づく治療成功率）と「失敗」に含めた場合で算出した。本臨床概要では止血反応の情報が得られていない出血を「失敗」に含めた治療成功率（より保守的な推定値になる）を記載し、実測値に基づく治療成功率は付録 1 に示す。

出血 1 回あたりの投与回数について、年齢グループ、投与方法、出血の種類、出血部位、人種及び国別の解析を行った。

被験者の内訳、ベースライン特性、ベースライン時の測定値、血友病罹病歴及び治療歴については、3859、3885 及び 4033 試験のデータを併合した。すべてのデータは、年齢グループ及び人種別に示した。また、被験者の内訳、ベースライン特性及びベースライン時の測定値は治療法別でも示した。

3859 及び 3885 試験の ABR の解析方法は、それぞれ 2.7.3.1.3.7.1 及び 2.7.3.1.3.7.2 を参照のこと。また、各年齢グループ（0～5 歳、6～11 歳、12～17 歳及び 18 歳以上）の ABR を各治験と同様の方法で個別のモデルを用いて推定を行った。すべての解析について、実測値に基づく ABR を提示した。

3859 及び 3885 試験における患者報告アウトカム（PRO）、FVIII 活性のトラフ値、ピーク値及び回収率を示した。本臨床概要のために、各治験と同様の解析方法で FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の推定を行った。これらの解析方法は、2.7.3.1.3.7.2 を参照のこと。

年齢グループ別のデータは、年少児（0〜5 歳の年齢グループ）、年長児（6〜11 歳の年齢グループ）、青年（12〜17 歳の年齢グループ）及び成人（18 歳以上の年齢グループ）に分類した。止血効果及び ABR については、0〜1 歳の年齢グループ及び 2〜5 歳の年齢グループのデータも提示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 3859 試験

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳、背景及びベースライン特性

3859 試験全体で計 186 例が N8-GP の投与を受けた。このうち 25 例は青年患者、その他は成人患者であった。これらの被験者が主要パートの最大の解析対象集団を構成した。175 例が予防治療、12 例が出血時治療を受けた。主要期間の主要パートにおいて、1 例が出血治療から予防治療へ変更した。

165 例が主要期間を完了し、このうち 150 例が延長期間へ移行した。さらに、139 例が延長期間パート 1 における 6 ヵ月投与を完了し、延長期間パート 2 へ移行した。Cut-off date 時点で、120 例が本試験に参加中であった。主要期間を完了した被験者のうち、155 例は予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を受け、11 例は出血時治療を受けた。

延長期間パート 1 では、88 例が非無作為割り付け群で予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を継続し、7 例が出血時治療を継続した。予防治療に無作為割り付けされた被験者は計 55 例（75 IU/kg の 7 日毎投与：38 例、50 IU/kg の 4 日毎投与：17 例）であった。延長期間パート 1 において、9 例が 75 IU/kg の 7 日毎投与から 50 IU/kg の 3～4 日毎投与へ変更した。

延長期間パート 2 の開始時に、12 例が 50 IU/kg の 3～4 日毎投与から 75 IU/kg の 7 日毎投与へ、2 例が出血時治療から予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）へ変更した（開始時の被験者数は、50 IU/kg の 3～4 日毎投与が 94 例、75 IU/kg の 7 日毎投与が 40 例、出血時治療が 5 例）。延長期間パート 2 において、13 例が 50 IU/kg の 3～4 日毎投与から 75 IU/kg の 7 日毎投与へ、23 例が 75 IU/kg の 7 日毎投与から 50 IU/kg の 3～4 日毎投与へ変更した。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.1）を参照のこと。

治験対象集団は男性重症型血友病 A 患者で構成され、ベースライン時の年齢の平均は 31.1 歳（範囲：12～66 歳）、体重の平均は 75.05 kg（範囲：39～122 kg）であった。人種について、大部分の被験者は白人（74%）であり、次いで多いのはアジア人（19%）であった。被験者の 25%は米国、12%は英国、8%は日本、7%はドイツからの参加であり、残りの被験者はその他の 18 ヵ国に分布していた〔3859 試験（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.1.1 及び 14.1.5）〕。

すべての被験者が他の FVIII 製剤による治療歴（150 曝露日数以上）を有しており、インヒビターの既往はなかった〔3859 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.1.9）〕。本試験参加前に、149 例（80%）は予防治療〔血漿由来 FVIII（pdFVIII）製剤：13 例、遺伝子組換え FVIII（rFVIII）製剤：136 例〕を受けており、その他の 37 例（20%）は出血時治療を受けていた〔3859 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.1.12）〕。

ベースライン時に、65 例（35%）において筋骨格系の臨床的に問題となる異常所見がみられたが、これは血友病 A に起因すると考えられた〔3859 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.1.15）〕。このうちの大部分（61 例）は成人患者（年齢：18～70 歳）であった。

2.7.3.2.1.2　N8-GP の曝露量

延長期間パート 2 の cut-off date 時点で、1 例あたりの N8-GP の総曝露日数の平均は 293.9 日であった〔3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.4）〕。

1 例あたりの N8-GP の年間使用量（予防治療、出血時治療、小手術及び薬物動態評価のための投与）の平均は、予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）では 4,835 IU/kg/年、予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）では 4,242 IU/kg/年、出血時治療では 1,549 IU/kg/年であった。1 例あたりの N8-GP の月間使用量の平均は、予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）では 402.9 IU/kg/月、予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）では 353.5 IU/kg/月、出血時治療では 129.0 IU/kg/月であった。N8-GP の年間使用量及び月間使用量は、50 IU/kg の 3～4 日毎投与と比較して 75 IU/kg の 7 日毎投与で少なかった。

N8-GP 使用量に関するデータは、3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.7）を参照のこと。

予防治療における曝露量

予防治療における 1 例あたりの N8-GP の総投与回数の平均は 276.8 回であった〔3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.4）〕。予防治療における N8-GP 使用量の平均は、50 IU/kg の 3～4 日毎投与では 52.2 IU/kg、75 IU/kg の 7 日毎投与では 77.1 IU/kg であった〔3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.7）〕。

出血時治療における曝露量

出血 1 回あたり（出血の開始から止血まで）に必要とした N8-GP 使用量の平均は 55.4 IU/kg（範囲：17～1,575 IU/kg）であった〔3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.7）〕。

2.7.3.2.1.3　有効性の結果

2.7.3.2.1.3.1　年換算の出血率

N8-GP 50 IU/kg の 3～4 日毎投与及び 75 IU/kg の 7 日毎投与のいずれについても、その予防効果が示された（表 2.7.3.2-1）。治験を中止した被験者の出血を補完して ABR を算出した場合及び実測値のみに基づき ABR を算出した場合のいずれにおいても、両投与方法で 95%信頼区間の上限が 8.5 回／人・年を下回った。そのため、上記 2 種類の算出方法による出血率は本項のみに示す（本項以外では実測値に基づく ABR のみを示す）。

主要期間では2つのプライマリーエンドポイントを設定した（表 2.7.3.2-1）。実測値に基づくと、主要パートでの予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）における ABR の中央値は 1.18 回／人・年であった。延長期間パート 1 で 50 IU/kg の 4 日毎投与又は 75 IU/kg の 7 日毎投与に無作為割り付けされた被験者における ABR の中央値は、両投与方法ともに 0 回／人・年であった。延長期間パート 2 の cut-off date 時点での ABR の中央値は、50 IU/kg の 3～4 日毎投与では 0.85 回／人・年、75 IU/kg の 7 日毎投与では 1.82 回／人・年であった。

実測値に基づく ABR は、治験を中止した被験者の出血を補完した ABR と同様であった。そのため、実測値に基づく ABR は、治験を中止した被験者による影響を受けていないことが示唆された。ただし、投与方法の変更基準は個々の被験者の出血パターンに応じた内容であったため、それが実測値に基づく ABR に影響を与えた可能性がある。

表 2.7.3.2-1　　ABR（3859 試験）

Phase	Number of patients	ABR Imputed[a]	ABR Observed[b]
50 IU/kg Q3−4D			
Pivotal part	175		
Poisson Estimate (95% CI)		3.70 (2.94 ; 4.66)	3.04 (2.45 ; 3.77)
Median (IQR)		1.33 (0.00 ; 4.61)	1.18 (0.00 ; 4.25)
Extension phase 1[c]	17		
Poisson Estimate (95% CI)		1.77 (0.59 ; 5.32)	1.66 (0.69 ; 4.04)
Median (IQR)		0.00 (0.00 ; 2.23)	0.00 (0.00 ; 2.23)
Main, Extension phase part 1 and 2[d]	177		
Poisson Estimate (95% CI)		2.60 (2.06 ; 3.27)	2.37 (1.91 ; 2.95)
Median (IQR)		0.99 (0.00 ; 3.13)	0.85 (0.00 ; 2.65)
75 IU/kg Q7D			
Extension phase 1[c]	38		
Poisson Estimate (95% CI)		3.57 (2.13 ; 6.00)	1.65 (0.87 ; 3.13)
Median (IQR)		0.00 (0.00 ; 2.36)	0.00 (0.00 ; 2.36)
Extension phase 1 and 2	61		
Poisson Estimate (95% CI)		4.43 (3.13; 6.29)	1.46 (1.00; 2.14)
Median (IQR)		1.94 (0.34 ; 6.52)	1.82 (0.34 ; 6.41)

[a]: Annualised bleeding rate with imputation of bleeds for patients who withdrew
[b]: Annualised bleeding rate based on observed bleeds only
[c]: Data for only randomised patients only
[d]: Includes data from the main phase after the pivotal part

治験前に出血時治療を 12 ヵ月以上受けており、主要パートで N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を受けた被験者における ABR の中央値は、治験前では 19.50 回／人・年、主要パートでは 2.71 回／人・年であった。また、治験前に出血時治療を 12 ヵ月以上受けており、延長期間パート 2 で N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）を受けた被験者における ABR の中央値は、治験前では 15.00 回／人・年、延長期間パート 2 では 1.99 回／人・年であった。

ABR のデータは、3859 試験（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.16 及び 14.2.21）、延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.215 及び 14.2.220）及び延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.16 及び 14.2.25）を参照のこと。治験中及び治験前の ABR の比較データは、3859 試験（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.74 及び 14.2.79）及び延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.70 及び 14.2.72）を参照のこと。

2.7.3.2.1.3.2　出血の詳細

主要パートにおいて、予防治療群及び出血時治療群の 117 例（63%）が計 968 回の出血に対して治療を受けた。大部分（99%）の出血は軽度又は中等度、8 回（1%）の出血は重度に分類された。すべての出血のうち、69%は自然出血、30%は外傷性出血、1%は小手術後の出血であった〔3859 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.86）〕。

2.7.3.2.1.3.3　N8-GP の出血時治療の止血効果

治療成功率の片側 97.5%信頼区間の下限が 65%を上回ったことから、N8-GP（20～75 IU/kg）の止血効果が統計的に検証された（表 2.7.3.2-2）。主要パートにおけるすべての出血に対する治療成功率は 84%であり、事前に規定した目標値である 80%を上回った。累積データ（主要期間及び延長期間）を用いた解析でも、治療成功率は 80%を上回った（表 2.7.3.2-2）。

表 2.7.3.2-2　　N8-GP の出血時治療の止血効果（3859 試験）

Phase	Dose	Number of bleeds	Success rate*
Pivotal part	20−75 IU/kg	968 (includes 4 missing responses)	84.2% (95% CI: 80.0; 87.7)
Main + Extension phase part 1	20−75 IU/kg	1436 (includes 16 missing responses)	83.3% (95% CI: 79.4; 86.6)
Main, Extension phase part 1 and 2	20−75 IU/kg	2479 (includes 41 missing responses)	84.0% (95% CI: 80.6; 86.9)

*Includes all bleeds treated with N8-GP that occurred in on-demand and prophylaxis patients; bleeding episodes without haemostatic responses were counted as failures
Analysed using logistic regression accounting for repeated measures within patient assuming compound symmetry working correlation.

主要パートで報告されたすべての出血のうち、95%（924 回）は N8-GP の 1～2 回の投与、5%（44 回）は 3 回以上の投与で治療された〔3859 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.83）〕。1～2 回の投与で治療された出血の割合は、延長期間パート 1 終了時までのデータと延長期間パート 2 終了時までのデータで同様であった（いずれも 95%）〔3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.83）及び延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.78）〕。

2.7.3.2.1.3.4　FVIII 活性のトラフ値及びピーク値に基づき評価した N8-GP の止血効果

主要期間（最大 36 週間、来院 8 まで）で N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を受けた青年患者及び成人患者における FVIII 活性のトラフ値の推定値はそれぞれ 2.7 及び 3.0 IU/dL であり、ピーク値の推定値はそれぞれ 137.9 及び 125.1 IU/dL であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-60 及び 61）。

延長期間パート 1 で N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）を受けた青年患者及び成人患者における FVIII 活性のトラフ値の推定値はそれぞれ 0.6 及び 1.3 IU/dL であり、ピーク値の推定値はともに 198 IU/dL であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-60 及び 61）。

無作為割り付けされた被験者の比較では、トラフ値の推定値は 50 IU/kg の 4 日毎投与（3.1 IU/dL）と比較して 75 IU/kg の 7 日毎投与（1.2 IU/dL）で低かった〔3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.288 及び 14.2.290）〕。回収率の中央値は、両投与方法ともに約 2.5 [IU/dL]/[IU/kg]であった〔3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.272 及び 14.2.273）〕。

2.7.3.2.2　3885 試験

2.7.3.2.2.1　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

3885 試験全体で計 68 例（年少児 34 例及び年長児 34 例）が N8-GP の投与を受けた。63 例が主要期間を完了し、延長期間へ移行した〔3885 試験延長期間（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.1）〕。

被験者は 15 ヵ国、35 施設で組み入れられた〔3885 試験（Module 5.3.5.2, Appendix 16.1.4）〕。治験対象集団は小児男性重症型血友病 A 患者で構成された。人種について、大部分の被験者は白人（81%）であり、残りの被験者はアジア人（7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（4%）、その他（3%）、報告なし／不明（4%）であった〔3885 試験（Module 5.3.5.2.14.1.1, EOT Table 14.1.1）〕。

年少児（0～5 歳の年齢グループ）では、ベースライン時の年齢の平均は 3.0 歳（範囲：1～5 歳）、身長の平均は 99.3 cm（範囲：80.0～120.0 cm）、体重の平均は 16.1 kg（範囲：10.9～23.0 kg）であった。年長児（6～11 歳の年齢グループ）では、ベースライン時の年齢の平均は 8.9 歳（範囲：6～11 歳）、身長の平均は 136.0 cm（範囲：111.1～160.5 cm）、体重の平均は 34.1 kg（範囲：17.0～60.4 kg）であった〔3885 試験（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.1.1 及び 14.1.3）〕。

すべての被験者が他の FVIII 製剤による治療歴を有しており、インヒビターの既往はなかった。治験前の他の FVIII 製剤による曝露日数の平均は、年少児では 207 日（範囲：51.0～567 日）、年長児では 810 日（範囲：164～1627 日）であった。これらの被験者の大部分（68 例中 65 例）は本試験参加前に予防治療を受けており、その他の 3 例は出血時治療を受けていた〔3885 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.1.7）〕。

ベースライン時に、6 例（9%）（年少児 3 例及び年長児 3 例）において筋骨格系の臨床的に問題となる異常所見がみられたが、これは血友病 A に起因すると考えられた〔3885 試験（Module 5.3.5.2,

EOT Table 14.1.8）〕。また、68 例中 13 例（19%）（年少児 5 例及び年長児 8 例）において標的関節が認められた（付録 1、表 2.7.3.6.1-62）。

2.7.3.2.2.2　N8-GP の曝露量

延長期間の cut-off date 時点で、1 例あたりの N8-GP の総曝露日数の平均は 362.1 日であった。

1 例あたりの N8-GP の年間使用量（予防治療、出血時治療、小手術及び薬物動態評価のための投与）の平均は 6,770 IU/kg/年であった。

N8-GP の曝露量及び使用量に関するデータは、3885 試験延長期間（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.41 及び 14.2.42）を参照のこと。

予防治療における曝露量

予防治療における 1 例あたりの N8-GP の総投与回数の平均は 356.0 回であった。予防治療における N8-GP 使用量の平均は 64.6 IU/kg であり、治験実施計画書で規定した約 60 IU/kg（50～75 IU/kg）とほぼ一致していた。

出血時治療における曝露量

出血 1 回あたり（出血の開始から止血まで）に必要とした N8-GP 使用量の平均は 94.8 IU/kg（範囲：29.7～564.9 IU/kg）であった。

2.7.3.2.2.3　有効性

2.7.3.2.2.3.1　年換算の出血率

すべての被験者（68 例）における ABR の中央値は、主要期間では 1.95 回／人・年、試験全体（主要期間及び延長期間）では 0.98 回／人・年であった〔3885 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.20）及び 3885 試験延長期間（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.20）〕。

治験前に出血時治療を 12 ヵ月以上受けており、主要期間で N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）を受けた年少児における ABR の中央値は、治験前（16.33 回／人・年）と比較して主要期間（1.89 回／人・年）で低かった。また、治験前に他の FVIII 製剤による予防治療を 12 ヵ月以上受けており、主要期間で N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）を受けた年長児における ABR の平均は治験前（7.94 回／人・年）と比較して主要期間（2.29 回／人・年）で低かったが、年少児における ABR の平均は治験前（4.65 回／人・年）と主要期間（4.06 回／人・年）で同様であった。治験前及び治験中の ABR の比較データは、3885 試験（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.25 及び 14.2.26）を参照のこと。

2.7.3.2.2.3.2　出血の詳細

主要期間においてN8-GPの予防治療（約60 IU/kgの週2回投与）を受けた小児患者のうち、29例（43%）では出血がみられなかった。その他の39例（57%）では計70回の出血が報告され、治療が行われた。主要期間で報告された出血はすべて軽度又は中等度に分類された。出血の大部分（71%）は外傷性出血であった〔3885試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.3）〕。

標的関節出血

ベースライン時に標的関節が認められた13例中10例では、延長期間のcut-off date時点で標的関節出血がみられなかった。その他の3例では計5回の標的関節出血が報告された〔3885試験延長期間（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.107）〕。

2.7.3.2.2.3.3　N8-GPの出血時治療の止血効果

N8-GPの出血時治療の治療成功率は、主要期間では79%、延長期間のcut-off date時点では81%であった（表 2.7.3.2-3）。

表 2.7.3.2-3　　N8-GPの出血時治療の止血効果（3885試験）

Phase	Dose	Number of bleeds	Success rate*
Main phase	20−75 IU/kg	70 (includes 3 missing responses)	78.6% (95% CI: 67.1; 86.9)
Main + Extension phase	20−75 IU/kg	282 (includes 8 missing responses)	80.9% (95% CI: 74.5; 86.0)

*Includes all bleeds treated with N8-GP including bleeds with missing responses as failures.
Analysed using logistic regression accounting for repeated measures within patient assuming compound symmetry working correlation.

主要期間で報告されたすべての出血のうち、80%（56回）はN8-GPの1〜2回の投与、20%（14回）は3回以上の投与で治療された〔3885試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.44）〕。試験全体（主要期間及び延長期間）では、1〜2回の投与で治療された出血の割合は88%（282回）であり、主要期間と同様であった〔3885試験延長期間（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.44）〕。

2.7.3.2.2.3.4　FVIII活性のトラフ値及びピーク値に基づき評価したN8-GPの止血効果

主要期間でN8-GPの予防治療（約60 IU/kgの週2回投与）を受けた小児患者におけるFVIII活性のトラフ値の推定値は、年少児（0〜5歳の年齢グループ）では1.2 IU/dL、年長児（6〜11歳の年齢グループ）では2.0 IU/dLであった。C_{60min}の推定値は、年少児では125.0 IU/dL、年長児では143.3 IU/dLであった（付録 1、表 2.7.3.6.1-60及び61）。

主要期間における回収率の中央値は、年少児では約 1.8 [IU/dL]/[IU/kg]、年長児では約 2.2 [IU/dL]/[IU/kg]であった〔3885 試験（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.62 及び 14.2.63）〕。

2.7.3.2.3　3860 試験

2.7.3.2.3.1.1　被験者の内訳、背景及びベースライン特性

中間報告 2 の cut-off 時点までに、33 例で計 45 件の大手術が実施された。34 例が本試験に組み入れられ、このうち 3 例が治験を中止した〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.1 及び Appendix 16.2.1, Listing 16.2.1.2）〕。2 例は手術が延期されたために治験を中止したが、その後本試験に再参加した〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.50 及び Appendix 16.2.4, Listing 16.2.4.2）〕。

32 例で実施された 42 件は待機手術であり、2 例で実施された 3 件は緊急手術であった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.2）〕。また、41 件は整形外科手術、4 件は非整形外科手術であった。整形外科手術のうち、9 件（20%）は関節鏡下手術、15 件（33%）は関節置換術、17 件（38%）はその他の整形外科手術であった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.51）〕。非整形外科手術は、偽腫瘍切除、乳房切除、環状切除及び胆嚢摘出であった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.2）〕。

治験対象集団は男性重症型血友病 A 患者で構成され、年齢の平均は 40.8 歳（範囲：15～69 歳）であった。本試験への組み入れ時に、1 例は青年患者（15 歳）、その他の被験者は成人患者（18 歳以上）であった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.4, Listing 16.2.4.3）〕。体重の平均は 79.9 kg（範囲：52.7～127.2 kg）であった。人種について、大部分の被験者は白人（82.4%）であり、残りの被験者はアジア人（14.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（2.9%）であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は、3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.1.1 and 14.1.2）を参照のこと。

本試験の被験者は 3859 試験から組み入れられたため、ベースライン特性は 3859 試験とほぼ同じであった。ベースライン時に、約 1/3（38%）の被験者において筋骨格系の臨床的に問題となる異常所見がみられたが、これは血友病 A に起因すると考えられた〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.1.5〕。これらの所見は、主に 1 つ又は複数の関節における関節症として記録された〔3860 試験（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.4, Listing 16.2.4.11）〕。

2.7.3.2.3.2　N8-GP の曝露量

1 例あたりの N8-GP の総投与回数の平均は 21.5 回（範囲：3.0～56.0 回）、総曝露日数の平均は 20.4 日（範囲：3.0～55.0 日）であった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.2）〕。

手術当日（0 日目）において、N8-GP の投与回数は 1～3 回（16 件の大手術では 1 回、27 件の大手術では 2 回、2 件の大手術では 3 回）であった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.4）〕。すべての被験者に対して、N8-GP の手術前投与が 1 回行われた（N8-GP 使用量の平均：55.3 IU/kg、範囲：

27.2～86.2 IU/kg）。1 件の大手術では、手術中に N8-GP（20.7 IU/kg）が 1 回投与された。29 件の大手術では、手術後投与が 1 回行われた（N8-GP 使用量の平均：31.0 IU/kg、範囲：10.1～58.8 IU/kg）。

手術後 1～6 日目における 1 日あたりの N8-GP 使用量の平均は 33.5 IU/kg（範囲：15.5～59.6 IU/kg）であった。

データの詳細は、3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.3）を参照のこと。

2.7.3.2.3.3　有効性

2.7.3.2.3.3.1　手術中の止血効果

大手術における手術中の N8-GP の治療成功率は 96%であった（45 件中 43 件の大手術では「著効」又は「有効」と評価された）〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.6）〕。2 件（4%）の大手術では「やや有効」と評価された。すべての大手術は、N8-GP の用法・用量を変更することなく実施された。

2.7.3.2.3.3.2　手術中の失血量

手術中の推定失血量の平均は 339.4 mL、中央値は 50.0 mL（範囲：0～4520 mL）であった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.13）〕。

2.7.3.2.3.3.3　輸血

5 例での 5 件の大手術において、計 11 回の輸血が行われた。このうち 2 回は手術当日、9 回は手術後 1～6 日目に輸血が行われた〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.10 及び Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.3）〕。

2.7.3.2.3.3.4　N8-GP の出血時治療の止血効果

本試験では計 7 回の出血が報告された。このうち 2 回の出血は手術前、5 回の出血は手術後期間（手術後 1～6 日目に 2 回、手術後 7～14 日目に 2 回、手術後 15 日目に 1 回）に発現した。手術後期間の出血のうち、4 回の出血は手術を受けた関節で発現した。6 回の出血では N8-GP による治療が成功し（「著効」又は「有効」と評価された）、1 回の出血では評価が行われなかった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.7）〕。

2.7.3.2.4　4033 試験

2.7.3.2.4.1　被験者の内訳、背景及びベースライン特性

3859 試験から組み入れられた計 21 例が N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の投与を受けた。

治験対象集団は男性重症型血友病 A 患者で構成され、年齢の平均は 42.4 歳（範囲：25～71 歳）、体重の平均は 83.7 kg（範囲：61.6～124.9 kg）であった。人種について、大部分の被験者は白人（90.5%）であり、1 例は黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例は不明であった。

3860 試験に組み入れられた被験者の約 1/3 において、ベースライン時に筋骨格系の臨床的に問題となる異常所見がみられたが、これは血友病 A に起因すると考えられた。

人口統計学的特性及びベースライン特性、ならびにベースライン時の身体検査及び身体所見に関するデータは、4033 試験（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.1.1, 14.1.2 及び 14.1.3）を参照のこと。

2.7.3.2.4.2　N8-GP の曝露量

1 例あたりの N8-GP の総投与回数の平均は 6 回（範囲：2.0～10.0 回）、総曝露日数の平均は 33.6 日（範囲：18～57 日）であった〔4033 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.2）〕。

2.7.3.2.4.3　N8-GP の出血時治療の止血効果

本試験では計 5 回の出血が報告された。このうち 3 回の出血は N8-GP（[redacted]実生産工程）の投与期、2 回の出血は N8-GP（[redacted]実生産工程）の投与期に発現した。すべての出血は N8-GP（[redacted]実生産工程）で治療され、止血効果は「著効」又は「有効」と評価された〔4033 試験（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.5）〕。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 治験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

計 254 例の治療歴のある患者が、有効性データを収集した治験（3859、4033 及び 3885 試験）の 1 つ以上で N8-GP の投与を受けた（表 2.7.3.3-1）。これらの被験者が有効性を評価する治験対象集団を構成した。実施中の臨床試験については、cut-off date である 2017 年 8 月 15 日（3885 試験のみ cut-off date は 2017 年 7 月 18 日）までに得られたデータを含めた。

本臨床開発プログラム全体（ヒトへの初回投与試験である 3776 試験を含む）で、N8-GP の投与を 2 年以上受けた被験者は 201 例、3 年以上受けた被験者は 192 例、4 年以上受けた被験者は 139 例、5 年以上受けた被験者は 18 例であった（Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-6）。有効性を評価した試験における総曝露日数は計 79,420 日であり、これは 880 人・年に相当した（表 2.7.3.3-1）。

N8-GP の投与を受けた被験者のうち、56 例が治験を中止した（表 2.7.3.3-1）。このうち 29 例は事前に規定した中止・脱落基準に合致した中止であった。その他の被験者の中止理由は、その他の理由（12 例）、有害事象（7 例）、有効性の欠如（5 例）又は治験実施計画書の不遵守（3 例）であった。

中止・脱落基準に合致した被験者は、3859 試験で 28 例、3885 試験で 1 例であった。このうち、3859 試験の 27 例は、中止・脱落基準「治験の手順を遵守できない又は協力する意思がない場合」、「凝固因子（N8-GP 以外の FVIII 製剤、新鮮凍結血漿又はクリオプレシピテート等）を使用した場合」又は「抗凝固薬（ヘパリン及びビタミン K 拮抗薬等）を使用した場合」に合致した。また、3885 試験の 1 例（被験者番号[redacted]）はアレルギー反応の発現により治験を中止し、3859 試験の 1 例（被験者番号[redacted]）は FVIII インヒビター発生により治験を中止した。アレルギー反応は、小児患者において N8-GP の 4 回目の投与後に発現した。当該被験者は低力価の抗 PEG 抗体を保有していたが、それ以外の抗 N8-GP 抗体及び抗 CHO 抗体等は検出されなかった。FVIII インヒビター（5 BU/mL 超）は、青年患者において投与後 93 日に実施した検査で検出された。詳細は、Module 2.7.4.2.1.6.1 を参照のこと。

表 2.7.3.3-1　　被験者の内訳 – 年齢グループ別（3859、4033 及び 3885 試験）– 最大の解析対象集団

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Screened	-	-	-	-	287
Exposed	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	161 (100.0)	254 (100.0)
Withdrawal	5 (14.7)	-	12 (48.0)	39 (24.2)	56 (22.0)
Adverse event	2 (5.9)	-	1 (4.0)	4 (2.5)	7 (2.8)
Lack of efficacy	-	-	2 (8.0)	3 (1.9)	5 (2.0)
Other	2 (5.9)	-	2 (8.0)	8 (5.0)	12 (4.7)
Protocol deviation	-	-	1 (4.0)	2 (1.2)	3 (1.2)
Withdrawal criteria	1 (2.9)	-	6 (24.0)	22 (13.7)	29 (11.4)
Completed main phase/trial	29 (85.3)	34 (100.0)	20 (80.0)	145 (90.1)	228 (89.8)
Started extension part*	-	-	19 (76.0)	131 (81.4)	150 (59.1)
extension part 2**	-	-	15 (60.0)	124 (77.0)	139 (54.7)
Full analysis set	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	161 (100.0)	254 (100.0)
Safety analysis set	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	161 (100.0)	254 (100.0)
Years in trial	106 (100.0)	128 (100.0)	76 (100.0)	570 (100.0)	880 (100.0)
Pivotal process	93 (87.7)	115 (89.8)	72 (94.7)	545 (95.6)	826 (93.9)
Commercial process	13 (12.3)	13 (10.2)	4 (5.3)	25 (4.4)	55 (6.3)
EDs in trial	11140 (100.0)	13481 (100.0)	6586 (100.0)	48213 (100.0)	79420 (100.0)
Pivotal process	9791 (87.9)	12142 (90.1)	6189 (94.0)	46055 (95.5)	74177 (93.4)
Commercial process	1349 (12.1)	1339 (9.9)	397 (6.0)	2158 (4.5)	5243 (6.6)

ED: exposure days.
The full analysis set and the safety analysis set both consists of all patients exposed to N8-GP.
* Only extension part in 3859 and 3885 trials.
** Only patients enrolled into 3859 trial.
nn7088/nn7088-filing/sum_20171208_er 09DEC2017:10:46:14 - t_subj_disp.sas/t_273100110_subj_disp_agegr1.txt

中止理由が「その他の理由」であった 12 例のうち、10 例は 3859 試験、2 例は 3885 試験の被験者であった。具体的な中止理由は以下の通りであった：

- 他の治験への参加を決めた（2 例）
- 通学開始、引越又は仕事上の都合により治験実施施設への来院が困難になった（3 例）
- 大手術において他の FVIII 製剤を受ける予定である（1 例）
- インヒビター検査において陰性を示す適切な結果が得られなかった（1 例）
- 手術のために参加した（2 例）
- 治療法の切り替えの許容期間外に出血時治療から予防治療へ切り替えた（1 例）
- 初回投与前のインヒビター検査が陽性であった（3885 試験の 1 例）
- 有害事象の治療のために高用量の FVIII 製剤を投与した（3885 試験の 1 例）

上記の高用量の FVIII 製剤が投与された有害事象は滑膜炎であり、当該被験者において治療を必要とした出血はみられなかった。当該被験者の治験中止は、治験責任医師の判断により決定された。

7 件の治験中止に至った有害事象のうち、3 件は治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」と判定された。このうち 2 件の有害事象（基本語）は、「出血」（3885 試験の被験者番号[redacted]）及び「第 VIII 因子抑制」（3859 試験の被験者番号[redacted]）であった。その他の治験中止に至った有害事象（3859 試験における 1 例の死亡を含む）は、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。死亡については、[redacted]歳の被験者（被験者番号[redacted]）において、N8-GP の 88 曝露日数後に「遠隔転移を伴う膵癌」による死亡が報告された。治験中止に至った有害事象の詳細は、Module 2.7.4.2.1.5.1 を参照のこと。

3859 試験では、5 例が効果不十分により治験を中止した。いずれの被験者においてもインヒビターの発生はみられなかった。このうち 2 例は治験中に 3～4 日毎投与を継続し、1 例は 8 ヵ月後（主要期間）、1 例は 37 ヵ月後（延長期間パート 2）に治験を中止した。また、他の 2 例は 3～4 日毎投与から週 2 回投与へ変更し、延長期間パート 2 の途中で治験を中止した。1 例は 3～4 日毎投与を 12 ヵ月間、週 2 回投与を 14 ヵ月間受け、1 例は 3～4 日毎投与を 15 ヵ月間、週 2 回投与を 10 ヵ月間受けた後、3～4 日毎投与に戻り 7 ヵ月間投与を受けた。さらに、その他の 1 例は 3～4 日毎投与を 23 ヵ月間、7 日毎投与を 11 ヵ月間受け、延長期間パート 2 の途中で治験を中止した。

治験を中止した被験者の詳細は、3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.1, Listing 16.2.1.2）、3885 試験延長期間（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.1, Listing 16.2.1.2）及び 3860 試験（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.1, Listing 16.2.1.2）を参照のこと。有害事象により治験を中止した被験者の詳細は、3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.1）及び 3885 試験延長期間（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.1）を参照のこと。効果不十分により治験を中止した被験者の詳細は、3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.5, Listing 16.2.5.1）を参照のこと。

2.7.3.3.1.2　ベースライン特性

3859、3885 及び 4033 試験に参加した被験者（計 254 例）の年齢グループ別のベースライン特性について以下に記述する。また、人種別のベースライン特性（被験者の内訳、人口統計学的特性及び身体検査）をそれぞれ付録 1、表 2.7.3.6.1-4、9 及び 14 に示す。

3859、3885、4033 及び 3776 試験（ヒトへの初回投与試験）に参加した被験者についても、年齢グループ別のベースライン特性（被験者の内訳、人口統計学的特性及び身体検査）をそれぞれ付録 1、表 2.7.3.6.1-1、6 及び 11 に、人種別のベースライン特性（被験者の内訳、人口統計学的特性及び身体検査）をそれぞれ付録 1、表 2.7.3.6.1-3、8 及び 13 に示す。

さらに、3859 及び 3885 試験に参加した被験者の予防治療の投与方法別の人口統計学的特性及びベースライン特性を付録 1、表 2.7.3.6.1-10 に示す。

2.7.3.3.1.2.1　年齢

年齢は、被験者が N8-GP の最初の治験に参加したときの年齢と定義した。年齢の平均は、年少児（0～5 歳の年齢グループ）では 3.0 歳（範囲：1～5 歳）、年長児（6～11 歳の年齢グループ）では 8.9 歳（範囲：6～11 歳）、青年（12～17 歳の年齢グループ）では 14.9 歳（範囲：12～17 歳）、成人（18 歳以上の年齢グループ）では 33.6 歳（範囲：18～66 歳）であった。

2.7.3.3.1.2.2　人種、民族及び国籍

N8-GP の臨床開発に参加した被験者の国籍は、オーストラリア、ブラジル、カナダ、クロアチア、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、リトアニア、マレーシア、オランダ、ノルウェー、ポルトガル、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、トルコ、ウクライナ、英国及び米国であった。

67 例（約 26%）は米国、28 例（11%）は英国、17 例（7%）は日本、16 例（6%）はトルコ、14 例（6%）はドイツからの参加であり、その他の国の被験者数はいずれも 5%以下であった（表 2.7.3.3-2）。

人種について、大部分の被験者は白人（76%）であった。また、民族について、大部分の被験者は非ヒスパニック／非ラテン系（93%）であった。（表 2.7.3.3-2）。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性 – 年齢グループ別（3859、4033 及び 3885 試験）– 最大の解析対象集団

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>= 18 years	Total
Number of patients	34	34	25	161	254
Age at baseline in first trial (year)					
N	34	34	25	161	254
Mean (SD)	3.0 (1.3)	8.9 (1.7)	14.9 (1.6)	33.6 (11.7)	24.4 (15.6)
Median	3.0	9.0	15.0	31.0	24.0
Min ; Max	1 ; 5	6 ; 11	12 ; 17	18 ; 66	1 ; 66
Country, N (%)					
N	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	161 (100.0)	254 (100.0)
Australia	[redacted]				4 (1.6)
Brazil					4 (1.6)
Canada					2 (0.8)
Croatia					3 (1.2)
Denmark					6 (2.4)
France					11 (4.3)
Germany					14 (5.5)
Greece					1 (0.4)
Hungary					10 (3.9)
Israel					6 (2.4)
Italy					8 (3.1)
Japan					17 (6.7)
Korea, Republic of					5 (2.0)
Lithuania					5 (2.0)
Malaysia					7 (2.8)
Netherlands					7 (2.8)
Norway					2 (0.8)
Portugal					2 (0.8)
Russia					5 (2.0)
Spain					2 (0.8)
Sweden					1 (0.4)
Switzerland					10 (3.9)
Taiwan					5 (2.0)
Turkey					16 (6.3)
Ukraine					6 (2.4)
United Kingdom					28 (11.0)

Continued...
Baseline demographics by age - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>= 18 years	Total
Country, N (%)					
United States of America	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	67 (26.4)
Ethnicity, N (%)					
N	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	161 (100.0)	254 (100.0)
Hispanic or Latino	-	3 (8.8)	3 (12.0)	10 (6.2)	16 (6.3)
Not Hispanic or Latino	34 (100.0)	30 (88.2)	22 (88.0)	150 (93.2)	236 (92.9)
NA	-	1 (2.9)	-	1 (0.6)	2 (0.8)
Race, N (%)					
N	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	161 (100.0)	254 (100.0)
Asian	1 (2.9)	4 (11.8)	1 (4.0)	34 (21.1)	40 (15.7)
Black or African American	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (12.0)	8 (5.0)	14 (5.5)
White	30 (88.2)	25 (73.5)	19 (76.0)	118 (73.3)	192 (75.6)
Other	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (8.0)	-	4 (1.6)
NA	-	3 (8.8)	-	1 (0.6)	4 (1.6)

Baseline is defined for each patient as entry in the first trial.

2.7.3.3.1.2.3　身体検査

体重の平均は、年少児（0～5 歳の年齢グループ）では 16.1 kg（範囲：11～23 kg）、年長児（6～11 歳の年齢グループ）では 34.1 kg（範囲：17～60 kg）、青年（12～17 歳の年齢グループ）では 64.0 kg（範囲：39～82 kg）、成人（18 歳以上の年齢グループ）では 76.7 kg（範囲：49～122 kg）であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-12）。

ベースライン時の身長、体重及び BMI について、年齢グループ別（付録 1、表 2.7.3.6.1-12）、人種別（付録 1、表 2.7.3.6.1-14）及び予防治療の投与方法別（付録 1、表 2.7.3.6.1-15）に示す。

2.7.3.3.1.2.4　血友病に関連する既往歴

本臨床開発プログラムに参加した計 254 例の被験者は、すべて重症型血友病 A 患者（FVIII 活性 1%以下）であった。

すべての被験者の約半数にあたる 120 例（47.2%）は血友病 A の近親者を、81 例（68%）はインヒビターを保有する近親者を有していた（付録 1、表 2.7.3.6.1-16）。

医療記録に基づくと、2 例（年少児 1 例及び年長児 1 例）は N8-GP の最初の治験に参加する前にインヒビターを保有している疑いがあった（付録 1、表 2.7.3.6.1-16）。

人種別の既往歴、治療歴及び遺伝子型をそれぞれ付録 1、表 2.7.3.6.1-17、19 及び 21 に示す。

2.7.3.3.1.2.5　遺伝子型

計 208 例で遺伝子型の情報が得られた。最も多くみられた FVIII 遺伝子変異はイントロン 22 の逆位〔91 例（44%）〕であり、次いで多くみられたのは、小欠失〔27 例（13%）〕、ミスセンス変異〔31 例（15%）〕及びノンセンス変異〔23 例（11%）〕であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-20）。

2.7.3.3.1.2.6　治験前の止血治療

すべての被験者で治療歴に関するデータが得られた。214 例（84%）は治験前に予防治療を受けていた。このうち 197 例は N8-GP の最初の治験に参加する前に rFVIII 製剤を使用しており、その他の被験者は血漿由来製剤を使用していた。

予防治療を受けていた被験者の投与方法で最も多いのはその他（53%）であり、次いで 2 日毎投与（28%）及び 3 日毎投与（14%）であった。4 日毎投与を受けていた被験者の割合は 2%、7 日毎投与を受けていた被験者の割合は 3%であった。

治験前の 12 ヵ月間で治療を必要とした出血回数の中央値は、予防治療を受けていた被験者では 3.0 回（ABR の平均：5.8 回／人・年）、出血時治療を受けていた被験者では 19.5 回（ABR の平均：31.6 回／人・年）であった。

治験前の治療法の種類に関わらず、176 例は治験前の過去 5 年間における手術歴を有していた。このうち 137 例（80%）の手術では rFVIII 製剤が使用された。

データの詳細は、付録 1、表 2.7.3.6.1-18 を参照のこと。

2.7.3.3.1.3　N8-GP への曝露

2.7.3.3.1.3.1　予防治療における曝露

予防治療の各投与方法における N8-GP 使用量の平均は、治験実施計画書で規定した用量と比べてわずかに高かった（表 2.7.3.3-3）。これは、投与量を計算する際に 0.1 mL 単位に切り上げたこと、ならびに双方向音声／ウェブ応答システム（IWRS）のデータには投与時の翼状針のデッドボリュームが含まれていることに起因する。すべての投与方法において、N8-GP 使用量の平均について年齢グループによる違いはみられなかった。

予防治療における 1 例あたりの投与回数の平均は、50 IU/kg の 3～4 日毎投与では約 260 回、60 IU/kg の週 2 回投与では約 360 回、75 IU/kg の 7 日毎投与では約 90 回であった（表 2.7.3.3-3）。

投与間隔の日数の平均は、治験実施計画書で規定した投与間隔と一致していた。

表 2.7.3.3-3　予防治療における N8-GP の投与

	~60 IU/kg (50−75 IU/kg) twice-weekly			50 IU/kg Q3−4D			75 IU/kg Q7D		
	0−5 years	6−11 years	Total	12−17 years	18−70 years	Total	12−17 years	18−70 years	Total
Number of patients	34	34	68	25	152	177	12	49	61
Mean number of PPX doses per patient	323.4	388.6	356.0	226.6	264.6	259.2	53.3	100.4	91.1
Mean dose (IU/kg)	65.2	64.1	64.6	52.3	52.2	52.2	77.5	77.0	77.1
Mean number of days between dosing	3.5	3.5	3.5	4.1	4.0	4.0	7.0	7.0	7.0

PPX: prophylaxis

2.7.3.3.1.3.2　出血時治療における曝露

すべての治験での出血時治療（出血開始から止血まで）における N8-GP 使用量の平均は 59.4 IU/kg であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-30）。

年齢グループ別の解析では、出血時治療における N8-GP 使用量の平均は 18 歳未満と比較して 18 歳以上で低かった。N8-GP 使用量の平均は、年少児、年長児及び青年患者（0～5 歳、0～6 歳及び 12～17

歳の各年齢グループ）では 89.3～106.5 IU/kg であったが、成人患者（18 歳以上の年齢グループ）では 52.9 IU/kg であった。年少児では 2 回以上の投与が必要な出血が発現したため、N8-GP 使用量の平均は治験実施計画書で規定した用量範囲（25～75 IU/kg）よりも高くなった。

出血時治療における N8-GP 使用量の平均は、出血時治療を受けた被験者（38.1 IU/kg）と比較して予防治療を受けた被験者（74.0 IU/kg）で高かった（付録 1、表 2.7.3.6.1-31）が、治験実施計画書で規定した用量範囲（25～75 IU/kg）内であった。

出血部位別の解析では、1 件の腹部出血を除き、N8-GP 使用量の平均は 36.5～84.3 IU/kg であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-32）。当該腹部出血の治療には N8-GP を 3 回投与する必要があり、N8-GP 使用量は 170.5 IU/kg であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-28 及び 32）。

2.7.3.3.2　N8-GP の予防治療の有効性

2.7.3.3.2.1　青年及び成人患者における N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）

3859 試験の主要パートにおいて N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を受けた青年及び成人患者のうち、70 例（40%）では出血がみられず、105 例で計 436 回の出血が報告された（表 2.7.3.3-4）。

50 IU/kg の 3～4 日毎投与について、ABR の推定値の 95%信頼区間の上限が 8.5 回／人・年（出血時治療及び予防治療における ABR のヒストリカルデータに基づき事前に規定した基準）を下回ったことから、その予防効果が示された〔3859 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.16）〕。

ABR の推定値は 3.04 回／人・年（95%信頼区間[2.45; 3.77]）、中央値は 1.18 回／人・年であり（表 2.7.3.3-4）、出血時治療における ABR の中央値（30.87 回／人・年）と比較して顕著に低かった。

ABR の中央値について、青年患者（12～17 歳の年齢グループ：2.22 回／人・年）と成人患者（18 歳以上の年齢グループ：1.17 回／人・年）で明らかな違いはみられなかった（表 2.7.3.3-5）。

予防治療の投与方法及び年齢グループ別の ABR は、付録 1、表 2.7.3.6.1-43 及び 44 を参照のこと。

表 2.7.3.3-4　N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）及び出血時治療における ABR（3859 試験の主要パート）– 最大の解析対象集団

	N8-GP 50 IU/kg Prophylaxis	On-demand
Number of patients	175	12
Number of patients with bleeds, N (%)	105 (60.0)	12 (100.0)
Number of observed bleeds	436	532
Bleeds per patient (min ; max)	0.0 ; 21.0	7.0 ; 131.0
Mean treatment period (years)	0.82	1.33
Individual ABRs		
Mean (SD)	3.00 (4.66)	31.90 (19.08)
Median	1.18	30.87
Interquartile range	0.00 ; 4.25	18.64 ; 38.51
Min ; Max	0.00 ; 28.42	4.75 ; 74.18
Poisson estimate of ABR+	3.04	–
95% CI	2.45 ; 3.77	–
P-value++	<0.001	–

+Analysis includes observed bleeds only and is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset. For all patients, the actual treatment duration is used.

++P-values are from the 1-sided test of the null hypothesis that the ABR is at least 8.5 evaluated at the 2.5% level.

表 2.7.3.3-5　N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）における ABR – 年齢グループ別（3589 試験の主要パート）– 最大の解析対象集団

	Age 12-17 years	Age 18-70 years
Number of patients	25	150
Number of patients with bleeds, N (%)	19 (76.0)	86 (57.3)
Number of observed bleeds	67	369
Bleeds per patient (min ; max)	0.00 ; 14.00	0.00 ; 21.00
Mean treatment period (years)	0.85	0.81
Individual ABRs		
Mean (SD)	3.47 (3.85)	2.92 (4.78)
Median	2.22	1.17
Interquartile range	0.87 ; 4.73	0.00 ; 3.71
Min ; Max	0.00 ; 13.04	0.00 ; 28.42
Poisson estimate of ABR+	3.16	3.02
95% CI	2.06 ; 4.83	2.37 ; 3.85
P-value++	<0.001	<0.001

+Analysis includes observed bleeds only and is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset. For all patients, the actual treatment duration is used.

++P-values are from the 1-sided test of the null hypothesis that the ABR is at least 8.5 evaluated at the 2.5% level.

2.7.3.3.2.1.1　出血の種類別の ABR – 50 IU/kg の 3～4 日毎投与

血友病治療の主な目標は自然出血の予防であることから、自然出血がみられなかった被験者数の評価を行った。3859 試験の主要パートにおいて N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を受けた青年及び成人患者のうち、99 例（57%）では自然出血がみられず、76 例で計 251 回の自然出血が報告された〔3689 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.24）〕。

また、102 例（58%）では外傷性出血がみられず、73 例で計 183 回の外傷性出血が報告された〔3689 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.25）〕。

自然出血の ABR（AsBR）及び外傷性出血の ABR の中央値は、ともに 0 回／人・年であった（表 2.7.3.3-6）。AsBR 及び外傷性出血の ARB の中央値は、両年齢グループ間で同様であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-45 及び 46）。

表 2.7.3.3-6　N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）における AsBR 及び外傷性出血の ABR（3859 試験の主要パート）– 最大の解析対象集団

	Spontaneous	Traumatic
Number of patients	175	175
Number of patients with bleeds, N (%)	76 (43.4)	73 (41.7)
Number of observed bleeds	251	183
Bleeds per patient (min ; max)	0.0 ; 17.0	0.0 ; 14.0
Mean treatment period (years)	0.82	0.82
Individual ABRs		
Mean (SD)	1.74 (3.50)	1.24 (2.33)
Median	0.00	0.00
Interquartile range	0.00 ; 1.82	0.00 ; 1.74
Min ; Max	0.00 ; 21.49	0.00 ; 15.14
Poisson estimate of ABR+	1.75	1.28
95% CI	1.34 ; 2.29	0.99 ; 1.64

+Analysis includes observed bleeds only and is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset. For all patients, the actual treatment duration is used.

2.7.3.3.2.1.2　出血部位別の ABR – 50 IU/kg の 3～4 日毎投与

血友病患者で最もよく出血が起こる部位は関節であることから、N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を受けた青年及び成人患者の関節内出血について解析した。関節内出血の ABR の中央値は 0.85 回／人・年（四分位範囲[0.00; 2.84]）であった〔3859 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.64）〕。

関節内出血の ABR の中央値について、青年患者（12～17 歳の年齢グループ：1.22 回／人・年）と成人患者（18 歳以上の年齢グループ：0 回／人・年）で明らかな違いはみられなかった（付録 1、表 2.7.3.6.1-47）。

2.7.3.3.2.1.3　人種及び国別の ABR – 50 IU/kg の 3～4 日毎投与

3859 試験の主要パートでは、すべての人種において ABR の中央値は同様であった（表 2.7.3.3-7）。ただし、黒人又はアフリカ系アメリカ人及びその他における ABR は、10 例以下に基づくデータである。

さらに、年齢グループ別に解析した結果、明らかな傾向はみられなかった（付録 1、表 2.7.3.6.1-48）。ただし、一部の人種では各年齢グループの被験者数が少ないため、限定的な解釈であることに留意する必要がある。

表 2.7.3.3-7　N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）における ABR – 人種別（3589 試験の主要パート）– 最大の解析対象集団

Race	Total number of patients	Median ABR (IQR)	Estimated ABR (95% CI)
Asian	31	1.98 (0.00 ; 9.61)	5.15 (3.44 ; 7.73)
Black or African American	8	0.44 (0.00 ; 1.81)	1.94 (0.83 ; 4.51)
White	134	1.17 (0.00 ; 3.71)	2.63 (2.03 ; 3.40)
Other	2	1.11 (0.00 ; 2.22)	1.62 (0.49 ; 5.37)

ABR: annualised bleeding rate

国別の解析では、ABR に若干の差異が認められた（表 2.7.3.3-8）。ただし、多くの国における ABR は、少ない被験者数に基づくデータである。

さらに、年齢グループ別に解析した結果、明らかな傾向はみられなかった（付録 1、表 2.7.3.6.1-49）。ただし、両方の年齢グループの被験者が参加した国は少ないため、限定的な解釈であることに留意する必要がある。

表 2.7.3.3-8　N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3〜4 日毎投与）における ABR – 国別（3589 試験の主要パート）– 最大の解析対象集団

	Total N patients	Median ABR (IQR)	Estimated ABR (95% CI)
Australia	4	2.36 (0.00 ; 6.38)	3.21 (0.96 ; 10.69)
Brazil	4	0.89 (0.00 ; 7.41)	1.01 (0.06 ; 17.41)
Croatia	3	7.22 (1.18 ; 28.42)	11.60 (2.88 ; 46.66)
Denmark	6	1.24 (0.00 ; 2.97)	2.63 (1.02 ; 6.77)
France	4	0.00 (0.00 ; 1.47)	0.72 (0.10 ; 5.25)
Germany	13	1.44 (0.00 ; 4.00)	2.02 (1.09 ; 3.73)
Hungary	10	0.00 (0.00 ; 1.17)	0.68 (0.26 ; 1.80)
Israel	4	5.43 (1.80 ; 7.34)	4.20 (1.79 ; 9.87)
Italy	7	0.00 (0.00 ; 1.33)	0.88 (0.16 ; 4.78)
Japan	13	2.10 (0.69 ; 9.61)	5.27 (2.67 ; 10.40)
Republic of Korea	5	12.25 (11.17 ; 12.99)	11.21 (7.41 ; 16.96)
Malaysia	5	0.00 (0.00 ; 1.46)	1.38 (0.39 ; 4.80)
Netherlands	7	1.51 (1.00 ; 3.55)	2.18 (1.46 ; 3.26)
Norway	2	0.00 (0.00 ; 0.00)	–
Russia	5	1.20 (1.20 ; 5.91)	5.28 (1.76 ; 15.80)
Spain	2	8.53 (0.00 ; 17.07)	9.77 (1.79 ; 53.18)
Sweden	1	0.00 (0.00 ; 0.00)	–
Switzerland	4	3.63 (1.09 ; 6.17)	4.05 (2.00 ; 8.18)
Taiwan	3	1.00 (1.00 ; 5.77)	2.23 (0.61 ; 8.16)
Turkey	10	0.55 (0.00 ; 1.85)	1.46 (0.59 ; 3.59)
United Kingdom	22	0.98 (0.00 ; 2.35)	1.81 (1.04 ; 3.12)
United States of America	41	1.21 (0.00 ; 4.30)	2.80 (1.90 ; 4.13)

N: number; ABR: annualised bleeding rate; IQR: interquartile range; CI: confidence interval.

2.7.3.3.2.1.4　治験前及び治験中（50 IU/kg の 3〜4 日毎投与）の ABR の比較

3589 試験への参加前に出血時治療を 12 ヵ月以上受けていた青年及び成人患者では、N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3〜4 日毎投与）により、ABR の顕著な低下がみられた。ABR の中央値は、治験前では 19.50 回／人・年、主要期間では 2.71 回／人・年であった（表 2.7.3.3-9）。

治験前に他の FVIII 製剤による予防治療を受けていた青年及び成人患者における ABR の中央値は、治験前では 2.00 回／人・年、主要期間では 1.17 回／人・年であった。

表 2.7.3.3-9　N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）における ABR – 治験前の治療法別（3589 試験の主要パート）– 最大の解析対象集団

	Previous On-demand	Previous Prophylaxis
Number of patients	20	135
Number of patients with bleeds, N (%)	13 (65.0)	81 (60.0)
Number of observed bleeds	101	274
Bleeds per patient (min ; max)	0.0 ; 20.0	0.0 ; 21.0
Mean treatment period (years)	0.79	0.83
Individual ABRs		
Mean (SD)	6.66 (8.42)	2.45 (3.58)
Median	2.71	1.17
Interquartile range	0.00 ; 12.08	0.00 ; 3.17
Min ; Max	0.00 ; 28.42	0.00 ; 21.49
Individual historical ABRs		
Mean (SD)	28.95 (23.32)	5.99 (10.80)
Median	19.50	2.00
Interquartile range	10.50 ; 48.00	1.00 ; 8.00
Min ; Max	2.00 ; 79.00	0.00 ; 100.00

For all patients, the actual treatment duration is used.

2.7.3.3.2.1.5　ABR の経時的推移 – 50 IU/kg の 3～4 日毎投与

3859 試験全体（主要期間、延長期間パート 1 及びパート 2）の N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）における ABR の解析は、計 177 例（無作為割り付け群及び非無作為割り付け群を含む）に基づくデータである。

ABR の中央値は、治験全体（0.85 回／人・年）と主要期間（1.18 回／人・年）で同様であった（表 2.7.3.3-10 及び表 2.7.3.3-4）。また、ABR の平均も治験全体（2.24 回／人・年）と主要期間（3.00 回／人・年）で同様であった。そのため、N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）の期間を通じて ABR は低く維持されたと考えられた。

表 2.7.3.3-10　　N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 4 日毎投与）における ABR（3859 試験全体：主要期間、延長期間パート 1 及びパート 2）– 最大の解析対象集団

	50 IU/kg Q4D prophylaxis
Number of patients	177
Number of patients with bleeds, N (%)	123 (69.5)
Number of observed bleeds	1196
Bleeds per patient (min ; max)	0 ; 75
Mean treatment period (years)‡‡	2.85
Individual ABRs	
Mean (SD)	2.24 (3.58)
Median	0.85
Interquartile range	0.00 ; 2.65
Min ; Max	0.00 ; 21.49
Poisson estimate of ABR+	2.37
95% CI	1.91 ; 2.95
P-value++	<0.001

+Analysis includes observed bleeds only and is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset. For all patients, the actual treatment duration is used.

++P-values are from the 1-sided test of the null hypothesis that the ABR is at least 8.5 evaluated at the 2.5% level.

2.7.3.3.2.2　　青年及び成人患者における N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）

3859 試験の延長期間パート 1 において N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）を受けた青年及び成人患者のうち、22 例（58%）では出血がみられず、16 例で計 25 回の出血が報告された（表 2.7.3.3-11）。

75 IU/kg の 7 日毎投与について、ABR の推定値の 95%信頼区間の上限が 8.5 回／人・年（予防治療における ABR のヒストリカルデータに基づき事前に規定した基準）を下回ったことから、その予防効果が示された〔3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.215）〕。

ABR の推定値は 1.65 回／人・年（95%信頼区間[0.87; 3.13]）、中央値は 0 回／人・年であった（表 2.7.3.3-11）。50 IU/kg の 4 日毎投与に対する 75 IU/kg の 7 日毎投与の ABR の比の推定値は 0.99（95%信頼区間[0.33; 2.96]）であった。無作為割り付けは一部の被験者に限られていたが、出血頻度の低い患者では予防効果を損なうことなく、7 日毎投与への変更が可能であることが示唆された。

ABR の中央値は、成人患者（18 歳以上の年齢グループ：0 回／人・年）と比較して青年患者（12～17 歳の年齢グループ：7.20 回／人・年）で高かった（表 2.7.3.3-12）。ただし、青年患者における ABR は少ない被験者数（6 例）に基づくデータである。

表 2.7.3.3-11　N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 4 日毎投与又は 75 IU/kg の 7 日毎投与）における ABR（3859 試験の延長期間パート 1）– 最大の解析対象集団

	N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D	N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D
Number of patients	17	38
Number of patients with bleeds, N (%)	8 (47.1)	16 (42.1)
Number of observed bleeds	13	25
Bleeds per patient (min ; max)	0 ; 4	0 ; 3
Mean treatment period (years)	0.459	0.398
Individual ABRs		
Mean (SD)	1.68 (2.34)	3.37(6.19)
Median	0.00	0.00
Interquartile range	0.00 ; 2.23	0.00 ; 2.36
Min ; max	0.00 ; 8.49	0.00 ; 26.09
Poisson estimate of ABR+	1.66	1.65
95% CI	0.69 ; 4.04	0.87 ; 3.13
P-value++	<0.001	<0.001
Poisson estimate of Ratio		0.99
95% CI		0.33 ; 2.96

+Analysis includes observed bleeds only and is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset. For all patients, the actual treatment duration is used.

++ P-values are from the 1-sided test of the null hypothesis that the ABR is at least 8.5 evaluated at the 2.5% level.

表 2.7.3.3-12　N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）における ABR – 年齢グループ別（3859 試験の延長期間パート 1）– 最大の解析対象集団

	Age 12–17 years	Age 18–70 years
Number of patients	6	32
Number of patients with bleeds, N (%)	5 (83.3)	11 (34.4)
Number of observed bleeds	9	16
Bleeds per patient (min ; max)	0 ; 3	0 ; 3
Mean treatment period (years)	0.319	0.413
Individual ABRs		
Mean (SD)	6.14(4.31)	2.86 (6.40)
Median	7.20	0.00
Interquartile range	2.10 ; 8.91	0.00 ; 2.16
Min ; Max	0.00 ; 11.41	0.00 ; 26.09
Poisson estimate of ABR+	4.70	1.21
95% CI	2.45 ; 9.02	0.50 ; 2.93

+Analysis includes observed bleeds only and is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset. For all patients, the actual treatment duration is used.

2.7.3.3.2.2.1　出血の種類別の ABR – 75 IU/kg の 7 日毎投与

3859 試験の延長期間パート 1 において N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）を受けた青年及び成人患者のうち、29 例（76%）では自然出血がみられず、9 例で計 16 回の自然出血が報告された（表 2.7.3.3-13）。

75 IU/kg の 7 日毎投与における AsBR 及び外傷性出血の ABR の中央値はともに 0 回／人・年であり、50 IU/kg の 4 日毎投与における ABR の中央値と同じであった〔3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.223 及び 14.2.224）〕。

AsBR の中央値は、成人患者（18 歳以上の年齢グループ：0 回／人・年）と比較して青年患者（12～17 歳の年齢グループ：2.85 回／人・年）で高かった。外傷性出血の ABR の中央値は、両年齢グループ間で同様であった。ただし、青年患者における ABR は少ない被験者数（6 例）に基づくデータである（付録 1、表 2.7.3.6.1-45 及び 46）。

表 2.7.3.3-13　N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）における AsBR 及び外傷性出血の ABR（3859 試験の延長期間パート 1）– 最大の解析対象集団

	Spontaneous	Traumatic
Number of patients	38	38
Number of patients with bleeds, N (%)	9 (23.7)	8 (21.1)
Number of observed bleeds	16	9
Bleeds per patient (min ; max)	0 ; 3	0 ; 2
Mean treatment period (years)	0.398	0.398
Individual ABRs		
Mean (SD)	2.71 (6.16)	0.66 (1.52)
Median	0.00	0.00
Interquartile range	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00
Min ; Max	0.00 ; 26.09	0.00 ; 6.41
Poisson estimate of ABR+	1.06	0.59
95% CI	0.42 ; 2.63	0.29 ; 1.20

+Analysis includes observed bleeds only and is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset. For all patients, the actual treatment duration is used.

2.7.3.3.2.2.2　出血部位別の ABR – 75 IU/kg の 7 日毎投与

3859 試験の延長期間パート 1 での関節内出血の ABR の中央値は、75 IU/kg の 7 日毎投与〔0 回／人・年（四分位範囲[0.00; 2.25]）〕と 50 IU/kg の 4 日毎投与〔0 回／人・年（四分位範囲[0.00; 2.16]）〕で同じであった〔3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.235）〕。

関節内出血の ABR の中央値は、青年患者（12～17 歳の年齢グループ）では 1.33 回／人・年、成人患者（18 歳以上の年齢グループ）では 0 回／人・年であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-47）。

2.7.3.3.2.2.3　人種及び国別の ABR – 75 IU/kg の 7 日毎投与

3859 試験の延長期間パート 1 では、すべての人種において ABR の中央値は 0 回／人・年であった〔3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.231〕。ただし、アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人における ABR は、少ない被験者数（アジア人：3 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人：1 例）に基づくデータである。

さらに、年齢グループ別に解析した結果、白人における ABR は成人患者（18 歳以上の年齢グループ）と比較して青年患者（12～17 歳の年齢グループ）で高かった（付録 1、表 2.7.3.6.1-48）。ただし、青年患者における ABR は少ない被験者数（6 例）に基づくデータである。その他の人種については、各年齢グループの被験者数が少なかった。

国及び年齢グループ別の解析は、各カテゴリーの被験者数が少なく、いずれの国も 10 例以下に基づくデータである。国別の ABR の平均は 3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.230）、国及び年齢グループ別の ABR の平均は付録 1、表 2.7.3.6.1-49 を参照のこと。

2.7.3.3.2.2.4　治験前及び治験中（75 IU/kg の 7 日毎投与）の ABR の比較

3859 試験への参加前に出血時治療を 12 ヵ月以上受けていた青年及び成人患者では、N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）により、ABR の低下がみられた。ABR の中央値は、治験前では 15.00 回／人・年、延長期間パート 2 終了時では 1.99 回／人・年であった（表 2.7.3.3-14）。ただし、これらの ABR は少ない被験者数（7 例）に基づくデータである。

治験前に他の FVIII 製剤による予防治療を受けていた青年及び成人患者では、ABR の中央値は治験前（2.00 回／人・年）と延長期間パート 2 終了時（1.57 回／人・年）で同様であった。

表 2.7.3.3-14　N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）における ABR – 治療別（3859 試験の延長期間パート 1 及びパート 2）– 最大の解析対象集団

	Previous On-demand	Previous Prophylaxis
Number of patients	7	50
Number of patients with bleeds, N (%)	7 (100.0)	39 (78.0)
Number of observed bleeds	19	128
Bleeds per patient (min ; max)	2 ; 4	0 ; 13
Mean treatment period (years)+	1.21	1.82
Individual ABRs		
Mean (SD)	7.28 (7.24)	3.67 (5.02)
Median	1.99	1.57
Interquartile range	1.85 ; 14.91	0.30 ; 5.22
Min ; Max	0.61 ; 17.12	0.00 ; 22.36
Individual historical ABRs		
Mean (SD)	27.86 (23.86)	4.58 (7.50)
Median	15.00	2.00
Interquartile range	9.00 ; 48.00	1.00 ; 4.00
Min ; Max	2.00 ; 67.00	0.00 ; 36.00

+For all patients, the actual treatment duration is used.

2.7.3.3.2.2.5　ABR の経時的推移 – 75 IU/kg の 7 日毎投与

3859 試験全体（延長期間パート 2 の cut-off date 時点まで）の N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）における ABR の解析は、計 61 例（無作為割り付け群及び非無作為割り付け群を含む）に基づくデータである。

ABR の中央値は、治験全体では 1.82 回／人・年、延長期間パート 1 では 0 回／人・年であった（表 2.7.3.3-15 及び表 2.7.3.3-11）。また、ABR の平均は、治験全体では 4.33 回／人・年、延長期間パート 1 では 3.37 回／人・年であった。そのため、N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）の期間を通じて ABR は低く維持されたと考えられた。

表 2.7.3.3-15　N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）における ABR（3859 試験の延長期間パート 1 及びパート 2）– 最大の解析対象集団

	75 IU/kg Q7D prophylaxis
Number of patients	61
Number of patients with bleeds, N (%)	49 (80.3)
Number of observed bleeds	157
Bleeds per patient (min ; max)	0 ; 13
Mean treatment period (years)‡‡	1.76
Individual ABRs	
Mean (SD)	4.33 (5.97)
Median	1.82
Interquartile range	0.34 ; 6.41
Min ; Max	0.00 ; 26.09
Poisson estimate of ABR+	1.46
95% CI	1.00 ; 2.14
P-value++	<0.001

+Analysis includes observed bleeds only and is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset.

++ P-values are from the 1-sided test of the null hypothesis that the ABR is at least 8.5 evaluated at the 2.5% level.

‡‡ For all patients, the actual treatment duration is used.

2.7.3.3.2.3　小児被験者における N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）

3885 試験の主要期間において N8-GP の予防治療〔約 60 IU/kg（50～75 IU/kg）の週 2 回投与〕〔以下、N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）〕を受けた小児患者のうち、29 例（43%）では出血がみられず、39 例で計 70 回の出血が報告された（表 2.7.3.3-16）。

小児患者全体における ABR の中央値は 1.95 回／人・年であった（表 2.7.3.3-16）。

ABR の中央値は、年少児（0～5 歳の年齢グループ：1.94 回／人・年）と年長児（6～11 歳の年齢グループ：1.97 回／人・年）で同様であった。

表 2.7.3.3-16　　N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）における ABR（3885 試験の主要期間）– 最大の解析対象集団

	Younger children (0–5 years)	Older children (6–11 years)	Total
Number of patients	34	34	68
Number of patients with bleeds, N(%)	19 (55.9)	20 (58.8)	39 (57.4)
Number of bleeds	30	40	70
Bleeds per patient (min ; max)	0; 4	0; 6	0; 6
Mean treatment period (years)	0.455	0.513	0.484
Individual ABRs			
N	34	34	68
Mean (SD)	3.87 (9.68)	2.29 (2.86)	3.08 (7.13)
Median	1.94	1.97	1.95
Interquartile range	0.00; 2.08	0.00; 3.91	0.00; 2.79
Min ; max	0.00;45.66	0.00;11.53	0.00;45.66
Poisson estimate of ABR+	1.94	2.30	2.13
95% CI	1.10; 3.42	1.40; 3.75	1.48; 3.06

ABR; annualised bleeding rate

+Estimate of ABR based on a Poisson regression model with age group as a factor allowing over-dispersion and using treatment duration as an offset.

2.7.3.3.2.3.1　出血の種類別の ABR – 約 60 IU/kg の週 2 回投与

3885 試験の主要期間において N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）を受けた小児患者のうち、55 例（81%）では自然出血がみられず、13 例で計 19 回の自然出血が報告された（表 2.7.3.3-17）。

小児患者全体における AsBR の中央値は 0 回／人・年（四分位範囲[0.00; 0.00]）であった（表 2.7.3.3-17）。両年齢グループにおいて、AsBR の中央値は 0 回／人・年であった。

また、小児患者全体における外傷性出血の ABR の中央値は 0 回／人・年（四分位範囲[0.00; 2.03]）であった。外傷性出血の ABR の中央値は、年少児（0～5 歳の年齢グループ：0 回／人・年）と年長児（6～11 歳の年齢グループ：0.88 回／人・年）で同様であった。データの詳細は、3885 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.22）を参照のこと。

年齢グループ別の AsBR 及び外傷性出血の ABR は、付録 1、表 2.7.3.6.1-45 及び 46 を参照のこと。

表 2.7.3.3-17　N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）における AsBR（3885 試験の主要期間）– 最大の解析対象集団

	Younger children (0–5 years)	Older children (6–11 years)	Total
Number of patients	34	34	68
Number of patients with spontaneous bleeds, N(%)	6 (17.6)	7 (20.6)	13 (19.1)
Number of spontaneous bleeds	9	10	19
Spontaneous Bleeds per patient (min ; max)	0; 3	0; 4	0; 4
Mean treatment period (years)	0.455	0.513	0.484
Individual AsBRs			
N	34	34	68
Mean (SD)	2.09 (7.29)	0.57 (1.47)	1.33(5.27)
Median	0.00	0.00	0.00
Interquartile range	0.00; 0.00	0.00; 0.00	0.00; 0.00
Min ; max	0.00;36.53	0.00;7.69	0.00;36.53
Poisson estimate of AsBR+	0.58	0.57	0.58
95% CI	0.16; 2.12	0.17; 1.96	0.24; 1.40

AsBR; annualised spontaneous bleeding rate
+Estimate of AsBR based on a Poisson regression model with age group as a factor allowing over-dispersion and using treatment duration as an offset.

2.7.3.3.2.3.2　人種及び国別の ABR – 約 60 IU/kg の週 2 回投与

すべての人種において、ABR の中央値は同様であった（表 2.7.3.3-18）。ただし、アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人における ABR は、10 例以下に基づくデータである。

さらに年齢グループ別に解析した結果、明らかな傾向はみられなかった（付録 1、表 2.7.3.6.1-48）。ただし、一部の人種では各年齢グループの被験者数が少ないため、限定的な解釈であることに留意する必要がある。

表 2.7.3.3-18　N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）における ABR – 人種別（3885 試験の主要期間）– 最大の解析対象集団

Race	Total N patients	Median ABR (IQR)	Estimated ABR (95% CI)
Asian	5	2.02 (0.00; 5.86)	3.44 (1.18 ; 10.00)
Black or African American	3	2.00 (0.00; 3.99)	2.00 (0.64 ; 6.19)
White	55	1.99 (0.00; 3.51)	2.13 (1.41 ; 3.23)
Other	2	0.00 (0.00; 0.00)	–

N: number; ABR: annualised bleeding rate
– Mean ABR was 0.00.

ABR に対する国の影響はみられなかった。ただし、国及び年齢グループ別の解析は、各カテゴリーの被験者数が少なく、米国（21 例）以外の国は 10 例以下に基づくデータである（表 2.7.3.3-19）。

表 2.7.3.3-19　N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）における ABR – 国別（3885 試験の主要期間）– 最大の解析対象集団

	Total N patients	Median ABR (IQR)	Estimated ABR (95% CI)
Canada	2	3.01 (1.93; 4.08)	2.98 (1.47 ; 6.04)
France	7	2.03 (0.00; 2.08)	1.45 (0.87 ; 2.43)
Germany	1	0.00 (0.00; 0.00)	–
Greece	1	1.99 (1.99; 1.99)	1.99 (0.28 ; 14.09)
Israel	2	7.72 (3.91; 11.53)	7.75 (2.95 ; 20.33)
Italy	1	1.95 (1.95; 1.95)	1.95 (0.28 ; 13.87)
Japan	2	3.94 (2.02; 5.86)	3.97 (1.54 ; 10.25)
Lithuania	5	0.00 (0.00; 2.03)	1.98 (0.44 ; 8.79)
Malaysia	2	4.81 (0.00; 9.61)	4.55 (0.58 ; 35.93)
Portugal	2	3.91 (3.91; 3.91)	3.91 (1.47 ; 10.41)
Switzerland	4	3.88 (1.00; 5.81)	3.44 (1.51 ; 7.85)
Turkey	6	0.98 (0.00; 2.08)	1.24 (0.44 ; 3.48)
Ukraine	6	0.00 (0.00; 0.00)	0.36 (0.06 ; 2.23)
United Kingdom	6	2.00 (0.00; 3.99)	2.37 (0.26 ; 21.26)
United States of America	21	0.00 (0.00; 2.04)	1.58 (0.67 ; 3.73)

N: number; ABR: annualised bleeding rate
− Mean ABR was 0.00.

2.7.3.3.2.3.3　治験前及び治験中（約 60 IU/kg の週 2 回投与）の ABR の比較

3885 試験への参加前に、65 例は予防治療を 12 ヵ月以上受けており、3 例は出血時治療を 12 ヵ月以上受けていた。

治験前に出血時治療を受けていた年少児（0～5 歳の年齢グループ）では、N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）により、ABR が 16.33 回／人・年から 1.89 回／人・年へ低下した（表 2.7.3.3-20）。治験前に出血時治療を受けていた年長児（6～11 歳の年齢グループ）はいなかった。

治験前に予防治療を受けていた年長児では、他の FVIII 製剤から N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）へ変更したことにより、ABR が 7.94 回／人・年から 2.29 回／人・年へ低下した（表 2.7.3.3-20）。治験前に予防治療を受けていた年少児では、ABR は治験前と治験中で同様であった。

表 2.7.3.3-20　N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）における ABR – 治験前の治療法別（3885 試験の主要期間）– 最大の解析対象集団

	Younger children (0 – 5 years)	Older children (6 – 11 years)	Total
Previously on prophylactic treatment			
Number of patients	31	34	65
Historical ABRs*			
ABR	4.65	7.94	6.37
ABRs during trial			
ABR	4.06	2.29	3.14
Previously on-demand treatment			
Number of patients	3	0	3
Historical ABRs*			
ABR	16.33	-	16.33
ABRs during trial			
ABR	1.89	-	1.89

*Bleeding rate during last 12 months prior to trial

2.7.3.3.2.3.4　ABR の経時的推移 – 約 60 IU/kg の週 2 回投与

3885 試験全体（主要期間及び延長期間）の N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）における ABR の解析は、計 68 例（投与期間の平均：3.44 年）に基づくデータである。

ABR の中央値は、治験全体（0.98 回／人・年）と主要期間（1.95 回／人・年）で同様であった（表 2.7.3.3-21 及び表 2.7.3.3-16）。また、ABR の平均は、治験全体では 2.30 回／人・年、主要期間では 3.08 回／人・年であった。そのため、N8-GP の予防治療（60 IU/kg の週 2 回投与）の期間を通じて ABR は低く維持されたと考えられた。

表 2.7.3.3-21　N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）における ABR（3885 試験の主要期間及び延長期間）– 最大の解析対象集団

	Younger children (0–5 years)	Older children (6–11 years)	Total
Number of patients	34	34	68
Number of patients with bleeds, N(%)	25 (73.5)	29 (85.3)	54 (79.4)
Number of bleeds	90	192	282
Bleeds per patient (min ; max)	0 ; 11	0 ; 29	0 ; 29
Mean treatment period (years)	3.118	3.766	3.442
Individual ABRs			
N	34	34	68
Mean (SD)	3.10 (9.73)	1.51 (1.67)	2.30 (6.97)
Median	0.60	1.06	0.98
Interquartile range	0.00; 1.28	0.27; 1.91	0.27; 1.44
Min ; max	0.00;45.66	0.00; 7.89	0.00;45.66
Poisson estimate of ABR	0.85	1.50	1.20
95% CI	0.49; 1.47	1.03; 2.18	0.88; 1.64

ABR: Annualised bleeding rate.
Based on a Poisson regression model with age group as a factor allowing over-dispersion and using treatment duration as an offset.

2.7.3.3.3　N8-GP の出血時治療の有効性

2.7.3.3.3.1　出血の詳細

本項では治療を必要とした出血を「出血」と表記する。出血には、予防治療のすべての投与方法及び出血時治療において発現したすべての出血が含まれる。

本臨床開発プログラム（3859、4033 及び 3885 試験の併合データ）に参加した 254 例中 203 例で、計 2,766 回（出血時治療を受けた 12 例で 1,126 回、予防治療を受けた 193 例で 1,640 回）の出血が報告された。出血時治療を受けた被験者では、外傷性出血（23%）と比べて自然出血（76%）が多かった。予防治療を受けた被験者では、自然出血（53%）と外傷性出血（47%）の割合は同様であった。

予防治療及び出血時治療のいずれにおいても、小手術後の出血又は不明の出血はわずかであり（1%未満）、再出血は認められなかった。

全体的に、出血の大部分は関節（63%）、筋肉（13%）又は皮下（12%）での出血であった。2,727 回（99%）の出血は軽度又は中等度に分類された。34 回（1%）の出血のみが重度に分類された。重度の出血のうち、29 回は予防治療を受けた被験者で、その他は出血時治療を受けた被験者で報告された。重度の出血の大部分（20 回）は関節内出血であった。

データの詳細は、付録 1、表 2.7.3.6.1-22 を参照のこと。

標的関節での出血（小児患者）

3885 試験のベースライン時に、13 例（0～5 歳の年齢グループ：5 例、6～11 歳の年齢グループ：8 例）で 17 の標的関節が認められた。主要期間において、10 例では標的関節出血がみられず、3 例で計 5 回の標的関節出血が報告された（表 2.7.3.3-22）。

延長期間の cut-off date 時点での標的関節出血の評価では、ベースライン時に標的関節が認められた被験者のうち、7 例では標的関節出血がみられず、6 例で計 18 回の標的関節出血が報告された〔3885 試験延長期間（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.109）〕。

最初の 12 ヵ月では、10 例における 14 の標的関節で出血がみられなかった（付録 1、表 2.7.3.6.1-62）。また、標的関節出血について、経時的な増加は認められなかった。

表 2.7.3.3-22　　標的関節出血（3885 試験の主要期間、感度分析）– 最大の解析対象集団

	Younger children (0 – 5 years)	Older children (6 – 11 years)	Total
Number of patients	34	34	68
Number of patients with target joint bleeds at baseline	5	8	13
Number of target joints	7 (20.6)	10 (29.4)	17 (19.0)
Number of patients with target joint bleeds, N (%)			
0 bleeds	4 (80.0)	6 (75.0)	10 (76.9)
1 bleed	1 (20.0)	1 (12.5)	2 (15.4)
3 bleeds	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.7)
Number of target joints bleeds	1	4	5
Number of patients with target joint bleeds, N (%)			
N	5 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)
No	4 (80.0)	6 (75.0)	10 (76.9)
Yes	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (23.1)
Target joint bleeds, N (%)			
N	7 (100.0)	10 (100.0)	17 (100.0)
No	6 (85.7)	8 (80.0)	14 (82.4)
Yes	1 (14.3)	2 (20.0)	3 (17.6)

A target joint is defined as three or more bleeds in a period of 6 months in a particular joint. Patients [redacted] and [redacted] have been excluded from the analysis. No bleeds were reported from target joints.

2.7.3.3.3.2　出血時治療の止血効果

各治験における N8-GP の出血時治療の治療成功率は、以下の通りであった：

- 3859 試験（主要期間、延長期間パート 1 及びパート 2 での 2,479 回の出血）：84%
- 3885 試験（主要期間及び延長期間での 282 回の出血）：81%
- 4033 試験（5 回の出血）：100%

各治験における止血効果に関するその他の情報は、3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.87）、3885 試験延長期間（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.6）及び 4033 試験（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.5）を参照のこと。

すべての治験の併合データでは、計 2,766 回の出血のうち、2,717 回の出血に対する N8-GP の止血効果が評価され、その他の出血については止血効果の評価が行われなかった。出血時治療における N8-GP の全体的な治療成功率は 83.4%（95%信頼区間[80.5; 86.0]）であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-33）。

また、3859、3885 及び 4033 試験の止血効果の併合データについて、以下の解析を行った。

2.7.3.3.3.2.1　年齢グループ別の止血効果

年齢グループ別の止血効果について、明らかな傾向はみられなかった。治療成功率はすべての年齢グループで同様であり、年少児（0～5 歳の年齢グループ：計 90 回の出血）では 86%、年長児（6～11 歳の年齢グループ：計 192 回の出血）では 78%、青年（12～17 歳の年齢グループ：計 168 回の出血）では 78%、成人（18 歳以上の年齢グループ：計 2,316 回の出血）では 85%であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-33）。

2.7.3.3.3.2.2　治療法及び投与方法別の止血効果

予防治療を受けた被験者及び出血時治療を受けた被験者における止血効果は同様であった。治療成功率は、予防治療を受けた被験者（計 1,640 回の出血）では 85%、出血時治療を受けた被験者（計 1,126 回の出血）では 92%であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-40）。

予防治療の投与方法別の止血効果について、違いはみられなかった。治療成功率は、50 IU/kg の 4 日毎投与（計 1,196 回の出血）では 84%、75 IU/kg の 7 日毎投与（計 157 回の出血）では 82%であった〔3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.87）〕。ただし、75 IU/kg の 7 日毎投与の治療成功率は、少ない出血回数に基づくデータである。

2.7.3.3.3.2.3　出血の重症度別の止血効果

軽度／中等度の出血（計 2,727 回）及び重度の出血（計 34 回）に対する治療成功率は、それぞれ 88%及び 68%であった。ただし、重度の出血に対する治療成功率は、非常に少ない出血回数に基づくデータである。すべての年齢グループにおいて、軽度／中等度の出血に対する治療成功率は同様であった。ただし、18 歳未満の被験者における治療成功率は、少ない出血回数に基づくデータである。

データの詳細は、付録 1、表 2.7.3.6.1-39 を参照のこと。

2.7.3.3.3.2.4　出血の種類及び部位別の止血効果

自然出血（計 1,719 回）及び外傷性出血（計 1,026 回）に対する止血効果は同様であり、治療成功率はそれぞれ 89%及び 86%であった。すべての年齢グループにおいて、自然出血及び外傷性出血に対する治療成功率は 75%～90%であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-34 及び 35）。

出血部位別の止血効果について、関節内出血（計 1,738 回）、筋肉内出血（計 367 回）及び皮下出血（計 319 回）に対する治療成功率は、それぞれ 88%、83%及び 93%であった。粘膜、胃、皮膚、消化管、口腔内／歯肉／鼻での出血と、その他での出血に対する治療成功率（74%～100%）は同程度であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-42）。

2.7.3.3.3.2.5　国、人種及び民族別の止血効果

国、人種及び民族別の止血効果について、明らかな傾向はみられなかった。国別の止血効果を表 2.7.3.3-23 に示す。ブラジル、ギリシャ、ノルウェー、スウェーデン及びウクライナで報告された出血回数は 10 回未満であった。これらの国における治療成功率は、付録 1、表 2.7.3.6.1-37 を参照のこと。

止血効果の人種別の評価では、すべての人種で治療成功率は同様であった。治療成功率は、アジア人（計 979 回の出血）では 90%、黒人又はアフリカ系アメリカ人（計 123 回の出血）では 85%、白人（計 1,646 回の出血）では 87%であった。その他と報告された被験者（計 5 回の出血）における治療成功率は 60%であった。

止血効果の民族別の評価では、ヒスパニック／ラテン系（計 131 回の出血）と非ヒスパニック／非ラテン系（計 2,631 回の出血）のいずれにおいても、治療成功率は 88%であった。民族不明の 2 例では 4 回の出血が発現し、治療成功率は 100%であった。人種及び民族別の止血効果に関するデータは、それぞれ付録 1、表 2.7.3.6.1-36 及び 38 を参照のこと。

表 2.7.3.3-23　　N8-GP の出血時治療の止血効果 – 国別

Country	Number of patients with bleeds (%)	Number of bleeds	Success rate*
Australia	2 (50.0)	43	67.4%
Canada	2 (100.0)	10	70.0%
Croatia	3 (100.0)	96	87.5%
Denmark	4 (66.7)	33	78.8%
France	10 (90.9)	50	92.0%
Germany	8 (57.1)	47	91.5%
Hungary	4 (40.0)	20	100%
Israel	5 (83.3)	63	77.8%
Italy	6 (75.0)	49	87.8%
Japan	16 (94.1)	521	90.6%
Korea	4 (80.0)	146	86.3%
Lithuania	4 (80.0)	37	70.3%
Malaysia	6 (85.7)	28	82.1%
Netherlands	6 (85.7)	30	56.7%
Portugal	2 (100.0)	15	66.7%
Russia	4 (80.0)	99	97.0%
Spain	2 (100.0)	68	95.6%
Switzerland	10 (100)	305	92.8%
Taiwan	5 (100.0)	238	96.2%
Turkey	12 (75.0)	60	80.0%
United Kingdom	24 (85.7)	148	77.7%
United States of America	56 (83.6)	645	86.4%

*Success rates included missing treatment responses as failures
There were less than 10 bleeds in the following countries: Brazil, Greece, Norway, Sweden, and Ukraine.

2.7.3.3.3.3　出血 1 回あたりの投与回数

計 2,766 回の出血のうち、94%（2,611 回）は N8-GP の 1～2 回の投与、6%（155 回）は 3 回以上の投与で治療された。

年齢グループ別の解析では、1～2 回の投与で治療された出血の割合は、年少児（0～5 歳の年齢グループ）では 87%（78 回）、年長児（6～11 歳の年齢グループ）では 89%（171 回）、青年（12～17 歳の年齢グループ）では 90%（152 回）、成人（18 歳以上の年齢グループ）では 95%（2,210 回）であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-23）。

治療法別の解析では、1～2 回の投与で治療された出血の割合は、予防治療では 93%（1,521 回）、出血時治療では 97%（1,090 回）であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-29）。

さらに、出血の種類、部位、人種及び国別の評価では、出血治療に必要とした N8-GP の投与回数は、多くの投与を必要としたわずかな出血を除き、すべての年齢グループでほぼ同様であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-24～28）。

2.7.3.3.4 FVIII 活性のトラフ値及びピーク値に基づき評価した N8-GP の止血効果

2.7.3.3.4.1 N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を受けた青年及び成人患者における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値

3859 試験の主要期間（最大 36 週間、来院 8 まで）で N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を受けた青年及び成人患者における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値は、それぞれ約 3.0 及び 140 IU/dL であった〔3859 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.113）〕。来院 12c で FVIII 活性を測定した被験者数は限られており、投与後 90 週の FVIII 活性にはばらつきがみられた〔3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.6, Listings 16.2.6.10 及び 16.2.6.11）〕。

年齢グループ別の解析では、トラフ値の推定値は青年患者（2.7 IU/dL）と成人患者（3.0 IU/dL）で同様であった（表 2.7.3.3-24）。また、ピーク値の推定値についても青年患者（125.1 IU/dL）と成人患者（137.9 IU/dL）で同様であった（表 2.7.3.3-24）。

延長期間パート 1 で 4 日毎投与に無作為割り付けされた被験者における回収率（用量あたりの血漿中 FVIII 活性の上昇値）の中央値は、約 2.5 [IU/dl]/[IU/kg]であった〔3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.272）〕。

表 2.7.3.3-24　N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値（PSS を用いた発色性合成基質法に基づく）の解析結果（3859 試験）– 最大の解析対象集団

	50 IU/kg Q3-4D prophylaxis	
	12-17 years	≥18 years
Number of patients	25	150
FVIII trough level		
Number of patients contributing to the analysis	23	143
Number of trough values included in the analysis	112	722
Number of trough values excluded from the analysis	23	100
Number of values below LLOQ*	16	107
Mixed model results**		
Trough level (IU/dL)	2.7	3.0
95% CI	1.8; 4.0	2.6; 3.5
FVIII recovery level		
Number of patients contributing to the analysis	23	143
Number of post-dose values included in the analysis	111	718
Number of post-dose values excluded from the analysis	23	101
Mixed model results**		
Recovery level (IU/dL)	125.1	137.9
95% CI	116.0; 135.0	133.9; 142.2

*Plasma activities below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ.
**Mixed model on the log-transformed plasma activities with age group as fixed effect and patient as a random effect. The trough and recovery levels are presented back-transformed to the natural scale.
Data included in analysis: 3859 main phase until visit 8.
Only pre-dose and post-dose measurements collected at steady state for the given prophylaxis treatment are included in the analyses. Pre-dose and post-dose measurements are included if within time window of prophylaxis treatment interval +/- 2 days, (i.e., 1.5 – 5.5 days for twice-weekly) and if at least twice the prophylaxis treatment interval after last treatment of bleed.

2.7.3.3.4.2　N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）を受けた青年及び成人患者におけるトラフ値及びピーク値

3859 試験の延長期間パート 1 で N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）を受けた青年及び成人患者における FVIII 活性のトラフ値の推定値は、1.2 IU/dL であった〔3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.290）〕。

年齢グループ別の解析では、トラフ値の推定値は青年患者で 0.6 IU/dL、成人患者で 1.3 IU/dL であった（表 2.7.3.3-25）。ピーク値の推定値は、青年患者及び成人患者ともに約 198 IU/dL であった（表 2.7.3.3-25）。

表 2.7.3.3-25　N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値（PSS を用いた発色性合成基質法に基づく）の解析結果（3859 試験）– 最大の解析対象集団

	75 IU/kg Q7D prophylaxis	
	12–17 years	≥18 years
Number of patients	6	32
FVIII trough level		
Number of patients contributing to the analysis	6	29
Number of trough values included in the analysis	15	133
Number of trough values excluded from the analysis	5	8
Number of values below LLOQ*	11	67
Mixed model results**		
Trough level (IU/dL)	0.6	1.3
95% CI	0.2; 1.6	0.9; 2.0
FVIII recovery level		
Number of patients contributing to the analysis	6	29
Number of post-dose values included in the analysis	13	105
Number of post-dose values excluded from the analysis	4	7
Mixed model results**		
Recovery level (IU/dL)	198.0	197.9
95% CI	166.8; 235.2	184.2; 212.7

*Plasma activities below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ.
**Mixed model on the log-transformed plasma activities with age group as fixed effect and patient as a random effect. The trough and recovery levels are presented back-transformed to the natural scale.
Data included in analysis: 3859 extension phase part 1.
Only pre-dose and post-dose measurements collected at steady state for the given prophylaxis treatment are included in the analyses. Pre-dose and post-dose measurements are included if within time window of prophylaxis treatment interval +/- 2 days, (i.e., 1.5 – 5.5 days for twice-weekly) and if at least twice the prophylaxis treatment interval after last treatment of bleed.

無作為割り付けされた被験者の比較では、FVIII 活性のトラフ値の推定値は 50 IU/kg の 4 日毎投与（3.1 IU/dL）と比較して 75 IU/kg の 7 日毎投与（1.2 IU/dL）で低かった〔3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.288 及び 14.2.290）〕。回収率（用量あたりの血漿中 FVIII 活性の上昇値）の中央値は、両投与方法ともに約 2.5 [IU/dL]/[IU/kg]であった〔3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.272 及び 14.2.273〕。

2.7.3.3.4.3　N8-GP（約 60 IU/kg：50～75 IU/kg）の週 2 回投与を受けた小児患者におけるトラフ値及びピーク値

3885 試験の主要期間で N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）を受けた小児患者における FVIII 活性のトラフ値の推定値は、年少児（0～5 歳の年齢グループ）では 1.2 IU/dL、年長児（6～11 歳の年齢グループ）では 2.0 IU/dL であった。ピーク値の推定値は、年少児では 125.0 IU/dL、年長児では 143.3 IU/dL であった（表 2.7.3.3-26）。

主要期間における回収率（用量あたりの血漿中 FVIII 活性の上昇値）の中央値は、年少児では約 1.8 [IU/dL]/[IU/kg]、年長児では約 2.2 [IU/dL]/[IU/kg]であった〔3885 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.62 及び 14.2.63）〕。

定常状態での薬物動態は、延長期間においても同様であった〔3885 試験延長期間（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.56, 14.2.52 及び 14.2.53〕。

表 2.7.3.3-26　　N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）を受けた小児患者における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値（PSS を用いた発色性合成基質法に基づく）の解析結果（3885 試験）– 最大の解析対象集団

	60 IU/kg (50–75 IU/kg) twice-weekly prophylaxis	
	0–5 years	6–11 years
Number of patients	34	34
FVIII trough level*		
Number of patients contributing to the analysis	31	34
Number of trough values included in the analysis	144	161
Number of trough values excluded from the analysis	8	8
Number of values below LLOQ	62	43
Mixed model results**		
Trough level (IU/dL)	1.2	2.0
95% CI	0.8; 1.6	1.5; 2.7
FVIII recovery level		
Number of patients contributing to the analysis	28	34
Number of post-dose values included in the analysis	91	115
Number of post-dose values excluded from the analysis	21	22
Mixed model results**		
Recovery level (IU/dL)	125.0	143.3
95% CI	118.7; 131.6	136.8; 150.2

* Plasma activities below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ.
** Mixed model on the log-transformed plasma activities with age group as fixed effect and patient as a random effect. The trough and recovery levels are presented back-transformed to the natural scale. Data included in analysis: 3885 main phase.
Only pre-dose and post-dose measurements collected at steady state for the given prophylaxis treatment are included in the analyses. Pre-dose and post-dose measurements are included if within time window of prophylaxis treatment interval +/- 2 days, (i.e., 1.5 – 5.5 days for twice-weekly) and if at least twice the prophylaxis treatment interval after last treatment of bleed.

2.7.3.3.5　　周術期の止血管理における N8-GP の有効性

3860 試験中間報告 2 の cut-off date 時点までに、33 例で計 45 件の大手術が実施された。このうち 32 例で実施された 42 件は待機手術であり、2 例で実施された 3 件は緊急手術〔1 例で報告された胆嚢切除、ならびに 1 例で報告された感染人工関節除去及び関節固定術（いずれも右膝）〕であった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.1 及び Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.2）〕。

45 件中 41 件が整形外科手術であった（表 2.7.3.3-27）。このうち 9 件（20%）は関節鏡下手術、15 件（33%）は関節置換術、17 件（38%）はその他の整形外科手術であった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.51）〕。

表 2.7.3.3-27　　実施された大手術の一覧（3860 試験）

Patient ID	Description of surgery[a]
[redacted]	***Orthopaedic surgeries***
	Ankle joint replacement
	Percutaneous right subtalar arthrodesis with insertion of a bone autotransplant
	Change of metal socket implant (femoral)
	Repeated secondary surgical revision total right knee prosthesis
	Partial replacement of left knee prosthesis
	Knee prosthesis implantation
	Total right knee replacement
	Removing infected arthroplasty
	Re-revision surgery right and left knee (new prosthesis was inserted in both knees)
	Removal of knee prosthesis
	Knee arthrodesis
	Total hip replacement
	Stereoarthrolysis, artificial knee joint replacement
	Arthroscopic synovectomy
	Arthroscopic synovectomy
	Right total knee replacement
	Elective left total knee replacement
	Total knee arthroplasty
	Total knee prosthesis
	Total knee replacement
	Left ankle operations: arthroscopic debridement, open debridement, open synovectomy
	In situ calcaneo-talar fixation for talo-calcaneal posterior coalition at left ankle
	Left ankle arthrodesis nail implementation
	Outer surface of the femoral side of right leg opened up and the hip prosthesis was removed without putting a new one in
[redacted]	Left ankle arthrodesis
	Left ankle fusion (arthrodesis)
	Left elbow osteocapsular release arthroscopy
	Total hip replacement
	Open + arthroscopic debridement of left ankle
	Exploration and release of suspected bilateral trigger thumbs
	Arthroscopic synovectomy left elbow
	Left shoulder arthroscopic rotator cuff repair and bicep tenotomy and subacromial decompression
[redacted]	Bilateral ankle arthroscopy and debridement
	Right ankle arthroscopy and debridement
	Total hip replacement
	Right ankle arthroscopy with debridement
	Right elbow arthrotomy and synovectomy
	Lateral release of the retinaculum, medial imbrication of the joint capsule, tibial tubercle osteotomy, and an medial patellofemoral ligament reconstruction
[redacted]	Arthroscopic left elbow synovectomy, cheilectomy debridement, left cubital tunnel release
	Right ankle arthroscopy and open debridement with chondroplasty
	Knee replacement

Patient ID	Description of surgery[a]
[redacted]	***Non-orthopaedic surgeries*** Bilateral subcutaneous mastectomy Cholecystectomy Circumcision Laparotomy and excision of right psoas pseudotumour

[a]: As described by the investigator

大手術における手術中（皮膚の切開から最後の縫合まで）の N8-GP の治療成功率は 96%であり、止血効果は 49%の大手術では「著効」、47%の大手術では「有効」と評価された（表 2.7.3.3-28）。手術の種類による明らかな傾向はみられなかった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.51）〕。

2 件（4.4%）の大手術では「やや有効」と評価された（表 2.7.3.3-28）。このうち 1 件は股関節全置換術であり、手術時間は 2 時間 21 分であった。他の 1 件は足関節手術であり、手術時間は 1 時間 52 分であった。これら 2 件の大手術に関する詳細は、3860 試験（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.2）を参照のこと。

表 2.7.3.3-28　　手術中の N8-GP の止血効果（3860 試験）– 最大の解析対象集団

	Total
Number of patients	34
Number of patients undergoing surgery	33
Number of surgeries	45
Haemostatic response	
N (%)	45 (100.0)
Excellent	22 (48.9)
Good	21 (46.7)
Moderate	2 (4.4)
None	0 (0.0)
Success/failure	
N (%)	45 (100.0)
Success	43 (95.6)
Failure	2 (4.4)

N: number of surgeries, %: percentage of surgeries.
Patients may undergo more than one surgery.
Success: excellent or good haemostatic response. Failure: moderate or none haemostatic response.
During surgery is the time from knife to skin until last stitch
Three patients withdrew, having their surgical procedure cancelled or postponed, two of whom, re-entered the trial and completed surgery.
nn7088-3860/ctr_i2_20171201_er - 01DEC2017 - t_1420_haem_resp_surg/14200060_haem_resp_surg.txt

各大手術における手術当日の N8-GP の投与回数は 1～3 回（16 件の大手術では 1 回、27 件の大手術では 2 回、2 件の大手術では 3 回）であった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.4）〕。すべての被験者に対して、N8-GP の手術前投与が 1 回行われた（N8-GP 使用量の平均：55.3 IU/kg、範囲：27.2～86.2 IU/kg）〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.3）〕。1 件を除くすべての大手術では、手術中の N8-GP の追加投与は必要とされなかった。手術中の追加投与を必要とした 1 件の大手術では、

N8-GP（20.7 IU/kg）が 1 回投与された。29 件の大手術では、N8-GP の手術後投与が 1 回行われた（N8-GP 使用量の平均：31.0 IU/kg、範囲：10.1～58.8 IU/kg）。手術後 1～6 日目における N8-GP 使用量の平均は 33.5 IU/kg（範囲：15.5～59.6 IU/kg）であった。

手術中の推定失血量の平均は 339.4 mL、中央値は 50.0 mL（範囲：0～4520 mL）であった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.13）〕。5 例での 5 件の大手術（手術中又は手術後）において、計 11 回の輸血が行われた。このうち 2 回は手術当日、9 回は手術後 1～6 日目に輸血が行われた〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.10 及び Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.3）〕。

3860 試験では計 7 回の出血が報告された。このうち 2 回の出血は手術前、5 回の出血は手術後期間（手術後 15 日まで）に発現した。手術後期間の出血のうち、4 回の出血は手術を受けた関節で発現した。6 回の出血では N8-GP による治療が成功し、1 回の出血では評価が行われなかった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.7）〕。

2.7.3.3.6　N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の有効性の比較

2.7.3.3.6.1　青年及び成人患者

3859 試験の延長期間パート 2 では、N8-GP（[redacted]実生産工程）が使用可能となった時点で 49 例が同製剤へ切り替えた。このうち 1 例は、N8-GP（[redacted]実生産工程）の投与期間中に治験を中止した〔3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.125）〕。

N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の有効性について、止血効果及び ABR は同様であった〔3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.131 及び 14.2.130）〕。出血時治療の治療成功率は、N8-GP（[redacted]実生産工程）では 90%、N8-GP（[redacted]実生産工程）では 96%であった。また、ABR の中央値は、N8-GP（[redacted]実生産工程）では 0.94 回／人・年（四分位範囲[0.44; 2.79]）、N8-GP（[redacted]実生産工程）では 0 回／人・年（四分位範囲[0.00; 1.87]）であった。さらに、回収率も両製剤で同様であった〔3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Figure 14.2.128）〕。

1 例あたりの N8-GP の年間使用量及び出血時治療における N8-GP 使用量の平均は N8-GP（[redacted]実生産工程）と N8-GP（[redacted]実生産工程）で同様であり、年齢グループ間でも明らかな違いはみられなかった〔3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.127）〕。

2.7.3.3.6.2　小児患者

3885 試験では、43 例（0～5 歳の年齢グループ：21 例、6～11 歳の年齢グループ：22 例）が最初に N8-GP（[redacted]実生産工程）の投与を受け、その後、N8-GP（[redacted]実生産工程）へ切り替えた。N8-GP（[redacted]実生産工程）の投与期間中に治験を中止した被験者はいなかった〔3885 試験延長期間（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.92）〕。

N8-GP（[redacted]実生産工程）及びN8-GP（[redacted]実生産工程）の有効性について、止血効果及びABRは両製剤で同様であった〔3885試験延長期間（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.93及び14.2.94）〕。出血時治療の治療成功率は、N8-GP（[redacted]実生産工程）では81%、N8-GP（[redacted]実生産工程）では89%であった。また、ABRの中央値は、N8-GP（[redacted]実生産工程）では0.73回／人・年（四分位範囲[0.31; 1.46]）、N8-GP（[redacted]実生産工程）では0回／人・年（四分位範囲[0.00; 1.33]）であった。さらに、回収率も両製剤で同様であった〔3885試験延長期間（Module 5.3.5.2, EOT Figures 14.2.98及び14.2.99）〕。

1例あたりのN8-GPの年間使用量及び出血時治療におけるN8-GP使用量の平均は、N8-GP（[redacted]実生産工程）とN8-GP（[redacted]実生産工程）で同様であった〔3885試験延長期間（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.96）〕。

止血効果、ABR及びN8-GP使用量について、年少児と年長児で違いはみられなかった。

2.7.3.3.7　部分集団における有効性の結果の比較

2.7.3.3.7.1　年齢グループ別の有効性

すべての年齢グループにおいて、N8-GPの止血効果及び予防効果が認められた。

すべての出血に対する治療における止血効果の解析から、治療成功率はすべての年齢グループで同様（範囲：78%～86%）であることが示された（2.7.3.3.3.2.1）。

N8-GPの予防治療（50 IU/kgの3～4日毎投与）におけるABRについて、年齢グループ間で明らかな違いはみられなかった（ABRの中央値は、青年患者では2.22回／人・年、成人患者では1.17回／人・年）。N8-GPの予防治療（約60 IU/kgの週2回投与）におけるABRについても、年齢グループ間で同様であった（ABRの中央値は、年少児では1.94回／人・年、年長児では1.97回／人・年）。N8-GPの予防治療（75 IU/kgの7日毎投与）におけるABRは、成人患者と比較して青年患者で高かった（ABRの中央値は、青年患者では7.20回／人・年、成人患者では0回／人・年）。ただし、青年患者におけるABRは少ない被験者数に基づくデータである。詳細は、2.7.3.3.2を参照のこと。

年少児の追加解析では、止血効果及びABRの推定値について0～1歳の年齢グループと2～5歳の年齢グループで違いはみられなかった。止血効果については付録1、表2.7.3.6.1-50～55、ABRについては付録1、表2.7.3.6.1-56～59を参照のこと。

2.7.3.3.7.2　日本人患者における有効性

3859及び3885試験において、計17例の日本人患者がN8-GPの投与を受けた。年齢グループの内訳は、成人患者（18歳以上の年齢グループ）が14例、青年患者（12～17歳の年齢グループ）が1例、小児患者（6～11歳の年齢グループ）が2例であった〔付録1、表2.7.3.6.1-7（ただし、4033試験に日本人患者は含まれていない）〕。17例中15例が予防治療を受け（付録1、表2.7.3.6.1-10）、2例（3859試験の成人患者）が出血時治療を受けた。

N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を受けた日本人成人患者 12 例における ABR の中央値は、2.04 回／人・年（四分位範囲[0.35; 10.74]）であった。また、75 IU/kg の 7 日毎投与を受けた日本人成人患者 1 例における ABR は 0 回／人・年、50 IU/kg の 3～4 日毎投与を受けた日本人青年患者 1 例における ABR は 9.61 回／人・年であった。N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）を受けた日本人小児患者 2 例における ABR は、2.02 及び 5.86 回／人・年であった（付録 1、表 2.7.3.6.1-49）。

日本人患者 16 例で発現した計 521 回の出血に対する N8-GP の治療成功率は 91%であった。これらの出血のうち、大部分〔494 回（95%）〕は 1～2 回の投与、その他〔27 回（5%）〕は 3 回以上の投与で治療された（付録 1、表 2.7.3.6.1-37 及び 27）。

2.7.3.3.8　患者報告アウトカム

3859 試験では、患者報告アウトカム（PRO：HAEMO-QOL、HAEM-A-QOL 及び HEMO-SAT）のスコアについて、ベースラインから主要期間終了時（来院 13）までにわずかな変化が認められた。また、保護者が記載した結果も同様であった。また、EQ-5D-VAS 及び EQ-5D のスコアについても、ベースラインから主要期間終了時までにわずかな変化が認められた。これらの結果は、延長期間パート 1 及びパート 2 でも同様であった。

3859 試験の主要期間及び延長期間パート 1 の QOL データは、3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.174～14.2.180）を参照のこと。延長期間パート 2 の cut-off 時点での QOL のデータは、3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.109～14.2.121）を参照のこと。

3885 試験では、PRO（HAEMO-QOL 及び HEMO-SAT）の結果に基づき、ベースラインから主要期間終了時（来院 8）までに全体的な QOL の改善及び治療満足度の改善が示された。HAEMO-QOL の総スコアの変化量（[SD], N）は、4～7 歳の被験者で-13.9（[14.0], 13）、その保護者で-11.6（[13.0], 14）であった。8～12 歳の被験者でも同様の傾向がみられた〔被験者：-3.6（[9.3], 21）、保護者：-7.7（[8.7], 21）〕。保護者による治療満足度の記録（HEMO-SAT）についても、総スコアの改善がみられた〔-5.3（[13.1], 54）。延長期間の PRO スコアの結果も同様であった。

3885 試験の主要期間の QOL データは、3885 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.178～14.2.182）を参照のこと。延長期間の QOL データは、3885 試験延長期間（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.83～14.2.87）を参照のこと。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

予防治療

血友病 A は重篤かつ生命を脅かす可能性がある出血性疾患であり、その重症度は FVIII 活性に基づき分類される。世界血友病連盟（WFH）は、出血抑制を目的として血漿中の凝固因子活性を上昇させるための凝固因子補充による予防治療を推奨している[7]。複数の研究において、出血頻度と FVIII 活性には相関があり、FVIII 活性が 1%（1 IU/dL）未満である期間が長い患者ほど、より多くの関節出血を発現することが示されている[8]。既に予防治療を受けている患者では、投与方法の不遵守が凝固因子活性の低下及び出血頻度の増加の主な要因となる。予防治療を遵守する上での最大の障壁は、頻回注射による患者の負担である[9]。そのため、現在の血友病治療の目標は、疾患及び治療による患者の負担を軽減することである。

N8-GP の予防効果は、青年及び成人患者における 50 IU/kg の 3〜4 日毎投与（3859 試験の主要期間）、ならびに小児患者における約 60 IU/kg（50〜75 IU/kg）の週 2 回投与（3885 試験の主要期間）で確認され、ABR の中央値はそれぞれ 1.18 及び 1.95 回／人・年であった。さらに、すべての治験期間を 12 ヵ月毎で区切った場合、標的関節出血の回数について経時的な増加は認められなかった。小児患者における標的関節出血の予防は関節疾患の発症及び進展の防止に繋がることから、この結果は臨床的意義があるものと考えられた。

N8-GP の予防効果は青年及び成人患者における 75 IU/kg の 7 日毎投与でも認められ、ABR の中央値は 0 回／人・年であった（3859 試験の延長期間パート 1）。これは無作為割り付け前の 6 ヵ月間で出血が 0〜2 回であった被験者に基づく結果であるが、N8-GP が出血頻度の低い患者において投与頻度を減らし、治療による負担を軽減できることを示唆している。予防治療の有効性に関するすべての結果は、2.7.3.3.2 を参照のこと。

N8-GP 50 IU/kg の 3〜4 日毎投与及び 75 IU/kg の 7 日毎投与を受けた被験者における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値は、臨床的なアウトカムを支持するものであった。3859 試験の延長期間パート 1 におけるトラフ値の平均の推定値は、50 IU/kg の 4 日毎投与（3.1 IU/dL）に比べて 75 IU/kg の 7 日毎投与（1.2 IU/dL）で低かった。しかしながら、75 IU/kg の 7 日毎投与においても ABR は低く、このことは 1 週間のうち 57%の期間で FVIII 活性が 5%を超え、83%の期間で FVIII 活性が 1%を超えるという定常状態での薬物動態の予測からも説明される（Module 2.7.2.3.6）。FVIII 活性のトラフ値及びピーク値に関するすべての結果は、2.7.3.3.4 を参照のこと。

上記の結果に基づき、青年及び成人患者に対する N8-GP の予防治療では、「50 IU/kg の 4 日毎投与」が開始用量として推奨される。その後は、個々の患者の出血パターンに応じて「50 IU/kg の週 2 回投与」又は「75 IU/kg の週 1 回投与」に適宜調節することができる。また、小児患者に対する N8-GP の予防治療では、「50〜75 IU/kg の週 2 回投与」が推奨される。その後、患者の状態に応じて、投与頻度を週 2 回から 3 日毎に調節することができる。

出血時治療

本臨床開発プログラムにおいて、計 2,766 回の出血が報告された。このうち 2,727 回（99%）の出血は軽度又は中等度、34 回（1%）の出血は重度に分類された。すべての出血は N8-GP（20～75 IU/kg）で治療された。出血時治療における N8-GP の全体的な治療成功率は 83%であった。年齢グループによる違いはみられなかった。軽度及び中等度の出血に対する治療成功率は、それぞれ 88%及び 68%であった。重度の出血に対する治療成功率はそれよりも低かったが、これは出血回数が少なかったことに起因すると考えられる。止血効果に関する詳細は、2.7.3.3.3 を参照のこと。

3859 試験及び 3885 試験においてすべての出血に対する治療における N8-GP の用量範囲（20～75 IU/kg）は、第 1 相試験（3776 試験）で検討した用量（20～75 IU/kg）に基づき選択された。

実臨床の治療では、患者の年齢、治療方針及び出血の程度により出血の治療に使用される用量が選択される。したがって、患者の状態に応じて適宜用量調節を行うことが推奨される。

WFH ガイドライン基づくと、軽度及び中等度の出血エピソードの治療に必要な FVIII 活性値は 20～60 (%) (IU/dL)であり、申請用法・用量である体重 1 kg あたり 10～30 IU に相当する。この推奨用量は、約 2 [IU/dL]/[IU/kg]の N8-GP の回収率に相当し、以下の計算式で表される：

必要な単位（IU）／体重（kg）＝20～60 (%) (IU/dL)×0.5 (IU/kg/IU/dL) = 10～30 IU/kg

WFH ガイドライン及び臨床試験での結果を考慮し、軽度／中等度の出血の治療に対する N8-GP の用量を 10～30 IU/kg として申請した。

周術期における治療

3860 試験では、45 件の大手術における手術中の N8-GP の治療成功率は 96%であり、その有効性が示された。

手術当日（0 日目）は、すべての被験者に対して血漿中 FVIII 活性 80%～100%を目標とした N8-GP の手術前投与が 1 回行われた。1 件を除くすべての大手術では、手術中の N8-GP の追加投与は必要とされなかった。手術中の追加投与を必要とした 1 件の大手術では、N8-GP（20.7 IU/kg）が 1 回投与された。29 件の大手術では、N8-GP の手術後投与が 1 回行われた（N8-GP 使用量の平均：31.0 IU/kg）。

手術後 1～6 日目は、血漿中 FVIII 活性 50%超の維持を目標とした N8-GP の投与が行われた。N8-GP 使用量の平均は 33.5 IU/kg（範囲：15.5～59.6 IU/kg）であった。

手術後 7～14 日目は、WFH ガイドラインを参考にして、治験責任医師の判断で N8-GP の投与が行われた。

大手術に関する詳細は、2.7.3.3.5 を参照のこと。

上記の結果に基づき、大手術における N8-GP の推奨用量を「FVIII 活性 80%～100%を目標とする 1 回の手術前投与、手術当日の 1～2 回の投与、手術後 1～6 日目における FVIII 活性 50%超を維持するための投与、ならびに手術後 7～14 日目における医師の判断による投与」とした。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

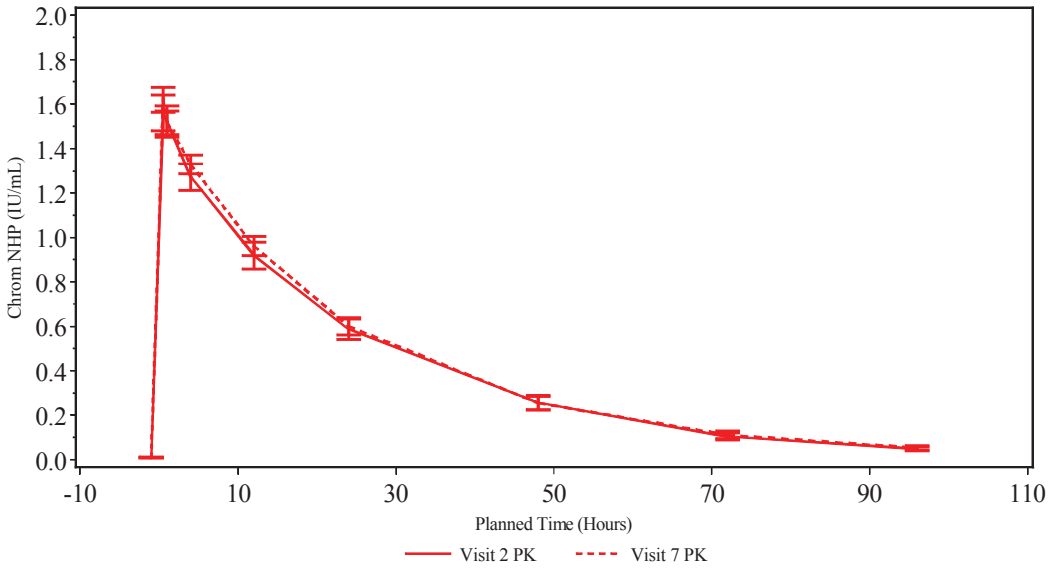
N8-GP の効果の持続性は、以下のパラメータの経時的推移に基づき評価した：

- FVIII 活性を指標とした止血効果
- ABR 及び出血に対する治療成功率
- FVIII インヒビターの発生

FVIII 活性を指標とした止血効果

3859 試験における薬物動態プロファイル、FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の経時的推移について評価した。安定した薬物動態は、N8-GP の持続的な止血効果を裏付けるものと考えられる。本項に示す結果は、標準物質として PSS を用いた発色性合成基質法で測定した値である。

3859 試験の主要期間では、一部の被験者（22 例）において、N8-GP の初回投与後及び約 6 ヵ月間の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）後の薬物動態プロファイルを検討した。両薬物動態プロファイルについて、明らかな違いはみられなかった（表 2.7.3.5-1）。



Mean ±SEM

表 2.7.3.5-1　　N8-GP 投与後の FVIII 活性の平均プロファイル

3859 試験の主要期間で N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を受けた被験者において、FVIII 活性のトラフ値及びピーク値はともに安定していた（2.7.3.3.4.1）。FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の中央値は、それぞれ約 3.0 及び 140 IU/dL であった。

3859 試験の延長期間パート 1 で N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）を受けた被験者においても、FVIII 活性のトラフ値及びピーク値は安定して維持された（2.7.3.3.4.2）。FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の中央値は、それぞれ約 1.2 及び 200 IU/dL であった。

3885 試験の主要期間及び延長期間を通じて、小児患者における N8-GP の薬物動態も安定していた（2.7.3.3.4.3）。FVIII 活性のトラフ値の推定値は、年少児で 1.2 IU/dL、年長児で 2.0 IU/dL であった。ピーク値の推定値は、年少児で 125 IU/dL、年長児で 143 IU/dL であった。

上記の薬物動態の結果から、N8-GP の効果の持続性が示唆された。N8-GP 単回投与後の薬物動態の詳細は、Module 2.7.2.3 を参照のこと。

ABR 及び出血に対する治療成功率

治験期間を通じて N8-GP の治療アウトカム、特に ABR 及び出血に対する治療成功率が維持されたことからも、その効果の持続性が示唆された。

3859 試験で N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を受けた青年及び成人患者における ABR は、主要期間から延長期間パート 2 の cut-off date 時点までの期間を通じて低く維持された（ABR の中央値は、主要期間では 1.18 回／人・年、延長期間パート 2 では 0.85 回／人・年）。また、N8-GP の予防治療（75 IU/kg の 7 日毎投与）を受けた青年及び成人患者における ABR は、延長期間パート 1 からパート 2 の cut-off date 時点までの期間を通じて低く維持された（ABR の中央値は、延長期間パート 1 では 0 回／人・年、延長期間パート 2 では 1.82 回／人・年）。さらに、3885 試験で N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）を受けた小児患者における ABR は、主要期間から延長期間の cut-off date 時点までの期間を通じて低く維持された（ABR の中央値は、主要期間では 1.95 回／人・年、延長期間では 0.98 回／人・年）。

3859 試験での青年及び成人患者における N8-GP の止血効果を主要期間から延長期間パート 2 の cut-off date 時点までの期間を通じて解析した結果、治療成功率の経時的な低下はみられなかった（治療成功率は 83%～84%）。同様に、3885 試験での小児被験者における N8-GP の止血効果は、主要期間から延長期間までの期間を通じて高く維持された（治療成功率は 79%～81%）。

上記のように小児、青年及び成人患者において N8-GP の持続的な予防効果及び止血効果が認められたから、その効果の持続性が示唆された

N8-GP の予防効果及び止血効果に関する詳細は、2.7.3.2 及び 2.7.3.3 を参照のこと。

FVIII インヒビターの発生

抗 FVIII 中和抗体（FVIII インヒビター）の発生は、血友病治療における最も重篤かつ困難な合併症の 1 つである。FVIII 補充療法を受けている血友病 A 患者では FVIII インヒビターが発生する可能性があり、それにより治療効果が中和され、薬効の部分的又は完全な欠如に繋がる。そのため、本臨床開

発プログラムでのプライマリーエンドポイントとして、FVIII インヒビター発生に関連した N8-GP の持続的な耐薬性を検討した。

本臨床開発プログラムで N8-GP の投与を 50 曝露日数以上受けた 235 例のうち、1 例で FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生が認められた。本事象は、3859 試験の主要期間で N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 4 日毎投与）を受けた 18 歳の被験者において、93 曝露日数後に報告された。本事象の発現により、インヒビター発生率の推定値は 0.4%となった。この結果は、既承認の FVIII 製剤におけるインヒビター発生リスクと同様である。詳細は、Module 2.7.4 及び Module 5.3.5.3（Integrated Summary of Immunogenicity）を参照のこと。

上記の結果から、N8-GP の持続的な耐薬性が支持された。

参考文献

1 Stennicke HR, Kjalke M, Karpf DM, Balling KW, Johansen PB, Elm T, et al. A novel B-domain O-glycoPEGylated FVIII (N8-GP) demonstrates full efficacy and prolonged effect in hemophilic mice models. Blood. 2013;121(11):2108-16.

2 Agerso H, Stennicke HR, Pelzer H, Olsen EN, Merricks EP, Defriess NA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of turoctocog alfa and N8-GP in haemophilia A dogs. Haemophilia. 2012;18(6):941-7.

3 European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. 2011.

4 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.

5 World Medical Association. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea. October 2008.

6 International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Cinical Practice. Geneva, Switzerland. 5/1/1996 1996.

7 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.

8 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):689-97.

9 Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. Haemophilia. 2001;7(4):392-6.

ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

2.7.3.6 付録 1

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

Page

1. 被験者の内訳 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....5
2. 被験者の内訳 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....6
3. 被験者の内訳 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....7
4. 被験者の内訳 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....8
5. 被験者の内訳 – 予防治療の投与方法別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）.....9
6. 人口統計学的特性 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....10
7. 人口統計学的特性 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....12
8. 人口統計学的特性 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....14
9. 人口統計学的特性 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....16
10. 人口統計学的特性 – 予防治療の投与方法別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）.....18
11. ベースライン特性 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....20
12. ベースライン特性 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....21
13. ベースライン特性 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....22
14. ベースライン特性 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....23
15. ベースライン特性 – 予防治療の投与方法別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）.....24
16. 血友病及びインヒビターに関する既往歴 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....25
17. 血友病及びインヒビターに関する既往歴 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....26
18. 治療歴 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....27
19. 治療歴 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....30
20. 遺伝子型 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....34
21. 遺伝子型 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....35
22. 出血の詳細 – 治療法別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....36
23. 出血 1 回あたりの投与回数 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....38
24. 出血 1 回あたりの投与回数 – 自然出血、年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....39
25. 出血 1 回あたりの投与回数 – 外傷性出血、年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....40
26. 出血 1 回あたりの投与回数 – 年齢グループ別及び人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....41
27. 出血 1 回あたりの投与回数 – 年齢グループ別及び国別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....46

28. 出血 1 回あたりの投与回数 – 年齢グループ別及び出血部位別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....73
29. 出血 1 回あたりの投与回数 – 治療法別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....83
30. 出血時治療における N8-GP 使用量 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....84
31. 出血時治療における N8-GP 使用量 – 治療法別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....85
32. 出血時治療における N8-GP 使用量 – 出血部位別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....86
33. 止血効果 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....87
34. 止血効果 – 自然出血、年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....88
35. 止血効果 – 外傷性出血、年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....89
36. 止血効果 – 年齢グループ別及び人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....90
37. 止血効果 – 年齢グループ別及び国別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....95
38. 止血効果 – 年齢グループ別及び民族別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....122
39. 止血効果 – 年齢グループ別及び出血の重症度別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....125
40. 止血効果 – 治療法別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....128
41. 止血効果 – 出血部位別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....129
42. 止血効果（止血反応の情報が得られていない場合を「失敗」として扱う） – 出血部位別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）.....130
43. 年換算の出血率（補完に基づく） – 予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）.....131
44. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）.....132
45. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 自然出血、予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）.....133
46. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 外傷性出血、予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）.....134
47. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 関節内出血、予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）.....135
48. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 予防治療の投与方法別、年齢グループ別及び人種別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）.....136
49. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 予防治療の投与方法別、年齢グループ別及び国別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）.....141
50. 止血効果 – 0～5 歳 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3885 試験）.....168
51. 止血効果 – 0～5 歳 – 自然出血、年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3885 試験）.....169
52. 止血効果 – 0～5 歳 – 外傷性出血、年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3885 試験）.....170
53. 止血効果 – 0～5 歳 – 年齢グループ別及び人種別 – 最大の解析対象集団（3885 試験）.....171
54. 止血効果 – 0～5 歳 – 出血部位別 – 最大の解析対象集団（3885 試験）.....174

55. 止血効果（止血反応の情報が得られていない場合を「失敗」として扱う） – 0～5 歳 – 出血部位別 – 最大の解析対象集団（3885 試験） 175
56. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 0～5 歳 – 予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3885 試験） 176
57. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 0～5 歳 – 自然出血、予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3885 試験） 177
58. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 0～5 歳 – 外傷性出血、予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3885 試験） 178
59. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 0～5 歳 – 関節内出血、予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3885 試験） 179
60. FVIII 活性のトラフ値（PSS を用いた発色性合成基質法に基づく）の解析結果 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験） 180
61. 投与後 30 分における FVIII 活性（PSS を用いた発色性合成基質法に基づく）の解析結果 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験） 181
62. 標的関節（ベースライン時に特定）における出血 – 最大の解析対象集団（3885 試験） 182

1. 被験者の内訳 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Screened	-	-	-	-	304
Exposed	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	177 (100.0)	270 (100.0)
Withdrawal	5 (14.7)	-	12 (48.0)	39 (22.0)	56 (20.7)
Adverse event	2 (5.9)	-	1 (4.0)	4 (2.3)	7 (2.6)
Lack of efficacy	-	-	2 (8.0)	3 (1.7)	5 (1.9)
Other	2 (5.9)	-	2 (8.0)	8 (4.5)	12 (4.4)
Protocol deviation	-	-	1 (4.0)	2 (1.1)	3 (1.1)
Withdrawal criteria	1 (2.9)	-	6 (24.0)	22 (12.4)	29 (10.7)
Completed main phase/trial	29 (85.3)	34 (100.0)	20 (80.0)	161 (91.0)	244 (90.4)
Started extension part*	-	-	19 (76.0)	131 (74.0)	150 (55.6)
extension part 2**	-	-	15 (60.0)	124 (70.1)	139 (51.5)
Full analysis set	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	177 (100.0)	270 (100.0)
Safety analysis set	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	177 (100.0)	270 (100.0)
Years in trial	106 (100.0)	128 (100.0)	76 (100.0)	572 (100.0)	882 (100.0)
Pivotal process	93 (87.7)	115 (89.8)	72 (94.7)	547 (95.6)	827 (93.8)
Commercial process	13 (12.3)	13 (10.2)	4 (5.3)	25 (4.4)	55 (6.2)
EDs in trial	11140 (100.0)	13481 (100.0)	6586 (100.0)	48239 (100.0)	79446 (100.0)
Pivotal process	9791 (87.9)	12142 (90.1)	6189 (94.0)	46081 (95.5)	74203 (93.4)
Commercial process	1349 (12.1)	1339 (9.9)	397 (6.0)	2158 (4.5)	5243 (6.6)

ED: exposure days.
The full analysis set and the safety analysis set both consists of all patients exposed to N8-GP.
* Only extension part in 3859 and 3885 trials.
** Only patients enrolled into 3859 trial.

2. 被験者の内訳 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Screened	-	-	-	-	287
Exposed	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	161 (100.0)	254 (100.0)
Withdrawal	5 (14.7)	-	12 (48.0)	39 (24.2)	56 (22.0)
Adverse event	2 (5.9)	-	1 (4.0)	4 (2.5)	7 (2.8)
Lack of efficacy	-	-	2 (8.0)	3 (1.9)	5 (2.0)
Other	2 (5.9)	-	2 (8.0)	8 (5.0)	12 (4.7)
Protocol deviation	-	-	1 (4.0)	2 (1.2)	3 (1.2)
Withdrawal criteria	1 (2.9)	-	6 (24.0)	22 (13.7)	29 (11.4)
Completed main phase/trial	29 (85.3)	34 (100.0)	20 (80.0)	145 (90.1)	228 (89.8)
Started extension part*	-	-	19 (76.0)	131 (81.4)	150 (59.1)
extension part 2**	-	-	15 (60.0)	124 (77.0)	139 (54.7)
Full analysis set	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	161 (100.0)	254 (100.0)
Safety analysis set	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	161 (100.0)	254 (100.0)
Years in trial	106 (100.0)	128 (100.0)	76 (100.0)	570 (100.0)	880 (100.0)
Pivotal process	93 (87.7)	115 (89.8)	72 (94.7)	545 (95.6)	826 (93.9)
Commercial process	13 (12.3)	13 (10.2)	4 (5.3)	25 (4.4)	55 (6.3)
EDs in trial	11140 (100.0)	13481 (100.0)	6586 (100.0)	48213 (100.0)	79420 (100.0)
Pivotal process	9791 (87.9)	12142 (90.1)	6189 (94.0)	46055 (95.5)	74177 (93.4)
Commercial process	1349 (12.1)	1339 (9.9)	397 (6.0)	2158 (4.5)	5243 (6.6)

ED: exposure days.
The full analysis set and the safety analysis set both consists of all patients exposed to N8-GP.
* Only extension part in 3859 and 3885 trials.
** Only patients enrolled into 3859 trial.

3. 被験者の内訳 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

	Asian	Black or African American	White	Other	NA	Total
Screened	-	-	-	-	-	304
Exposed	43 (100.0)	15 (100.0)	203 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	270 (100.0)
Withdrawal	11 (25.6)	7 (46.7)	36 (17.7)	2 (40.0)	-	56 (20.7)
Adverse event	1 (2.3)	-	6 (3.0)	-	-	7 (2.6)
Lack of efficacy	1 (2.3)	-	4 (2.0)	-	-	5 (1.9)
Other	-	1 (6.7)	10 (4.9)	1 (20.0)	-	12 (4.4)
Protocol deviation	-	2 (13.3)	1 (0.5)	-	-	3 (1.1)
Withdrawal criteria	9 (20.9)	4 (26.7)	15 (7.4)	1 (20.0)	-	29 (10.7)
Completed main phase/trial	38 (88.4)	10 (66.7)	189 (93.1)	3 (60.0)	4 (100.0)	244 (90.4)
Started extension part*	23 (53.5)	4 (26.7)	121 (59.6)	1 (20.0)	1 (25.0)	150 (55.6)
extension part 2**	21 (48.8)	3 (20.0)	113 (55.7)	1 (20.0)	1 (25.0)	139 (51.5)
Full analysis set	43 (100.0)	15 (100.0)	203 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	270 (100.0)
Safety analysis set	43 (100.0)	15 (100.0)	203 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	270 (100.0)
Years in trial	123 (100.0)	32 (100.0)	703 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)	882 (100.0)
Pivotal process	119 (96.7)	29 (90.6)	658 (93.6)	9 (100.0)	13 (86.7)	827 (93.8)
Commercial process	4 (3.3)	3 (9.4)	45 (6.4)	1 (11.1)	3 (20.0)	55 (6.2)
EDs in trial	11311 (100.0)	2439 (100.0)	63362 (100.0)	884 (100.0)	1450 (100.0)	79446 (100.0)
Pivotal process	10943 (96.7)	2179 (89.3)	59058 (93.2)	821 (92.9)	1202 (82.9)	74203 (93.4)
Commercial process	368 (3.3)	260 (10.7)	4304 (6.8)	63 (7.1)	248 (17.1)	5243 (6.6)

NA: not applicable (e.g. due to local law).
ED: exposure days.
The full analysis set and the safety analysis set both consists of all patients exposed to N8-GP.
The sum of patients in individual columns is in some cases 1 greater than the sum in the total column. This is caused by a patient with reported race in 3859, but due to change in local regulations race was reported as NA in 4033.
* Only extension part in 3859 and 3885 trials.
** Only patients enrolled into 3859 trial.

4. 被験者の内訳 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	Asian	Black or African American	White	Other	NA	Total
Screened	-	-	-	-	-	287
Exposed	40 (100.0)	14 (100.0)	192 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	254 (100.0)
Withdrawal	11 (27.5)	7 (50.0)	36 (18.8)	2 (50.0)	-	56 (22.0)
Adverse event	1 (2.5)	-	6 (3.1)	-	-	7 (2.8)
Lack of efficacy	1 (2.5)	-	4 (2.1)	-	-	5 (2.0)
Other	-	1 (7.1)	10 (5.2)	1 (25.0)	-	12 (4.7)
Protocol deviation	-	2 (14.3)	1 (0.5)	-	-	3 (1.2)
Withdrawal criteria	9 (22.5)	4 (28.6)	15 (7.8)	1 (25.0)	-	29 (11.4)
Completed main phase/trial	35 (87.5)	9 (64.3)	178 (92.7)	2 (50.0)	4 (100.0)	228 (89.8)
Started extension part*	23 (57.5)	4 (28.6)	121 (63.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	150 (59.1)
extension part 2**	21 (52.5)	3 (21.4)	113 (58.9)	1 (25.0)	1 (25.0)	139 (54.7)
Full analysis set	40 (100.0)	14 (100.0)	192 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	254 (100.0)
Safety analysis set	40 (100.0)	14 (100.0)	192 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	254 (100.0)
Years in trial	123 (100.0)	32 (100.0)	701 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)	880 (100.0)
Pivotal process	119 (96.7)	29 (90.6)	657 (93.7)	9 (100.0)	13 (86.7)	826 (93.9)
Commercial process	4 (3.3)	3 (9.4)	45 (6.4)	1 (11.1)	3 (20.0)	55 (6.3)
EDs in trial	11308 (100.0)	2438 (100.0)	63341 (100.0)	883 (100.0)	1450 (100.0)	79420 (100.0)
Pivotal process	10940 (96.7)	2178 (89.3)	59037 (93.2)	820 (92.9)	1202 (82.9)	74177 (93.4)
Commercial process	368 (3.3)	260 (10.7)	4304 (6.8)	63 (7.1)	248 (17.1)	5243 (6.6)

NA: not applicable (e.g. due to local law).
ED: exposure days.
The full analysis set and the safety analysis set both consists of all patients exposed to N8-GP.
The sum of patients in individual columns is in some cases 1 greater than the sum in the total column. This is caused by a patient with reported race in 3859, but due to change in local regulations race was reported as NA in 4033.
* Only extension part in 3859 and 3885 trials.
** Only patients enrolled into 3859 trial.

5. 被験者の内訳 – 予防治療の投与方法別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D		
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years	Total
Screened	-	-	-	-	-	-	287
Exposed	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	150 (100.0)	6 (100.0)	32 (100.0)	243 (100.0)
PK patients	15 (44.1)	12 (35.3)	3 (12.0)	21 (14.0)	-	6 (18.8)	-
Withdrawal	5 (14.7)	-	7 (28.0)	21 (14.0)	1 (16.7)	-	34 (14.0)
Adverse event	2 (5.9)	-	-	4 (2.7)	1 (16.7)	-	7 (2.9)
Lack of efficacy	-	-	-	1 (0.7)	-	-	1 (0.4)
Other	2 (5.9)	-	2 (8.0)	3 (2.0)	-	-	7 (2.9)
Protocol deviation	-	-	1 (4.0)	2 (1.3)	-	-	3 (1.2)
Withdrawal criteria	1 (2.9)	-	4 (16.0)	11 (7.3)	-	-	16 (6.6)
Full analysis set	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	150 (100.0)	6 (100.0)	32 (100.0)	243 (100.0)
Safety analysis set	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	150 (100.0)	6 (100.0)	32 (100.0)	243 (100.0)
Years on current regimen	15 (100.0)	17 (100.0)	27 (100.0)	165 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)	240 (100.0)
Pivotal process	15 (100.0)	17 (100.0)	27 (100.0)	165 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)	240 (100.0)
EDs on current regimen	1631 (100.0)	1843 (100.0)	2526 (100.0)	15648 (100.0)	105 (100.0)	703 (100.0)	22456 (100.0)
Pivotal process	1631 (100.0)	1843 (100.0)	2526 (100.0)	15648 (100.0)	105 (100.0)	703 (100.0)	22456 (100.0)

ED: exposure days.
Q2W: Twice weekly dosing. Q4D: Every fourth day dosing (but including 10 patients on twice weekly dosing). Q7D: Every seventh day dosing.
The full analysis set and the safety analysis set both consists of all patients exposed to N8-GP.
Data included in analysis: 3859 interim 1 – pivotal part 50 IU/kg Q4D, 3859 interim 2 – extension phase part 1 for 75 IU/kg Q7D,
3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg Q2W

6. 人口統計学的特性 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	177	270
Age at baseline in first trial (year)					
N	34	34	25	177	270
Mean (SD)	3.0 (1.3)	8.9 (1.7)	14.9 (1.6)	33.8 (11.8)	25.1 (15.7)
Median	3.0	9.0	15.0	31.0	24.0
Min ; Max	1 ; 5	6 ; 11	12 ; 17	18 ; 66	1 ; 66
Country, N (%)					
N	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	177 (100.0)	270 (100.0)
Australia	[redacted]				4 (1.5)
Brazil					4 (1.5)
Canada					2 (0.7)
Croatia					3 (1.1)
Denmark					6 (2.2)
France					11 (4.1)
Germany					20 (7.4)
Greece					1 (0.4)
Hungary					10 (3.7)
Israel					6 (2.2)
Italy					8 (3.0)
Japan					19 (7.0)
Korea, Republic of					5 (1.9)
Lithuania					5 (1.9)
Malaysia					7 (2.6)
Netherlands					7 (2.6)
Norway					2 (0.7)
Portugal					2 (0.7)
Russia					5 (1.9)
Spain					2 (0.7)
Sweden					1 (0.4)
Switzerland					11 (4.1)
Taiwan					5 (1.9)
Turkey					16 (5.9)
Ukraine					6 (2.2)
United Kingdom					32 (11.9)
United States of America					70 (25.9)
Ethnicity, N (%)					
N	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	177 (100.0)	270 (100.0)
Hispanic or Latino	-	3 (8.8)	3 (12.0)	10 (5.6)	16 (5.9)

Baseline demographics by age - trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Not Hispanic or Latino	34 (100.0)	30 (88.2)	22 (88.0)	166 (93.8)	252 (93.3)
NA	-	1 (2.9)	-	1 (0.6)	2 (0.7)
Race, N (%)					
N	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	177 (100.0)	270 (100.0)
Asian	1 (2.9)	4 (11.8)	1 (4.0)	37 (20.9)	43 (15.9)
Black or African American	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (12.0)	9 (5.1)	15 (5.6)
White	30 (88.2)	25 (73.5)	19 (76.0)	129 (72.9)	203 (75.2)
Other	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (8.0)	1 (0.6)	5 (1.9)
NA	-	3 (8.8)	-	1 (0.6)	4 (1.5)

Baseline is defined for each patient as entry in the first trial.

7. 人口統計学的特性 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	161	254
Age at baseline in first trial (year)					
N	34	34	25	161	254
Mean (SD)	3.0 (1.3)	8.9 (1.7)	14.9 (1.6)	33.6 (11.7)	24.4 (15.6)
Median	3.0	9.0	15.0	31.0	24.0
Min ; Max	1 ; 5	6 ; 11	12 ; 17	18 ; 66	1 ; 66
Country, N (%)					
N	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	161 (100.0)	254 (100.0)
Australia	[redacted]				4 (1.6)
Brazil					4 (1.6)
Canada					2 (0.8)
Croatia					3 (1.2)
Denmark					6 (2.4)
France					11 (4.3)
Germany					14 (5.5)
Greece					1 (0.4)
Hungary					10 (3.9)
Israel					6 (2.4)
Italy					8 (3.1)
Japan					17 (6.7)
Korea, Republic of					5 (2.0)
Lithuania					5 (2.0)
Malaysia					7 (2.8)
Netherlands					7 (2.8)
Norway					2 (0.8)
Portugal					2 (0.8)
Russia					5 (2.0)
Spain					2 (0.8)
Sweden					1 (0.4)
Switzerland					10 (3.9)
Taiwan					5 (2.0)
Turkey					16 (6.3)
Ukraine					6 (2.4)
United Kingdom					28 (11.0)
United States of America					67 (26.4)
Ethnicity, N (%)					
N	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	161 (100.0)	254 (100.0)
Hispanic or Latino	-	3 (8.8)	3 (12.0)	10 (6.2)	16 (6.3)

Baseline demographics by age - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Not Hispanic or Latino	34 (100.0)	30 (88.2)	22 (88.0)	150 (93.2)	236 (92.9)
NA	-	1 (2.9)	-	1 (0.6)	2 (0.8)
Race, N (%)					
N	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	161 (100.0)	254 (100.0)
Asian	1 (2.9)	4 (11.8)	1 (4.0)	34 (21.1)	40 (15.7)
Black or African American	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (12.0)	8 (5.0)	14 (5.5)
White	30 (88.2)	25 (73.5)	19 (76.0)	118 (73.3)	192 (75.6)
Other	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (8.0)	-	4 (1.6)
NA	-	3 (8.8)	-	1 (0.6)	4 (1.6)

Baseline is defined for each patient as entry in the first trial.

8. 人口統計学的特性 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

	Asian	Black or African American	White	Other	NA	Total
Number of patients	43	15	203	5	4	270
Age at baseline in first trial (year)						
N	43	15	203	5	4	270
Mean (SD)	30.0 (13.0)	22.2 (12.6)	24.6 (16.2)	15.8 (12.2)	18.0 (22.0)	25.1 (15.7)
Median	27.0	18.0	23.0	14.0	7.5	24.0
Min ; Max	4 ; 58	3 ; 43	1 ; 66	3 ; 36	6 ; 51	1 ; 66
Country, N (%)						
N	43 (100.0)	15 (100.0)	203 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	270 (100.0)
Australia	[redacted]					4 (1.5)
Brazil						4 (1.5)
Canada						2 (0.7)
Croatia						3 (1.1)
Denmark						6 (2.2)
France						11 (4.1)
Germany						20 (7.4)
Greece						1 (0.4)
Hungary						10 (3.7)
Israel						6 (2.2)
Italy						8 (3.0)
Japan						19 (7.0)
Korea, Republic of						5 (1.9)
Lithuania						5 (1.9)
Malaysia						7 (2.6)
Netherlands						7 (2.6)
Norway						2 (0.7)
Portugal						2 (0.7)
Russia						5 (1.9)
Spain						2 (0.7)
Sweden						1 (0.4)
Switzerland						11 (4.1)
Taiwan						5 (1.9)
Turkey						16 (5.9)
Ukraine						6 (2.2)
United Kingdom						32 (11.9)
United States of America						70 (25.9)
Ethnicity, N (%)						

Baseline demographics by race - trials 3776, 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

	Asian	Black or African American	White	Other	NA	Total
N	43 (100.0)	15 (100.0)	203 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	270 (100.0)
Hispanic or Latino	-	-	14 (6.9)	2 (40.0)	-	16 (5.9)
Not Hispanic or Latino	43 (100.0)	15 (100.0)	189 (93.1)	3 (60.0)	2 (50.0)	252 (93.3)
NA	-	-	-	-	2 (50.0)	2 (0.7)

Baseline is defined for each patient as entry in the first trial.
NA: not applicable (e.g. due to local law).

9. 人口統計学的特性 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	Asian	Black or African American	White	Other	NA	Total
Number of patients	40	14	192	4	4	254
Age at baseline in first trial (year)						
N	40	14	192	4	4	254
Mean (SD)	29.6 (12.6)	21.1 (12.3)	23.9 (16.1)	10.8 (5.4)	18.0 (22.0)	24.4 (15.6)
Median	28.5	18.0	23.0	12.5	7.5	24.0
Min ; Max	4 ; 56	3 ; 43	1 ; 66	3 ; 15	6 ; 51	1 ; 66
Country, N (%)						
N	40 (100.0)	14 (100.0)	192 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	254 (100.0)
Australia	[redacted]					4 (1.6)
Brazil						4 (1.6)
Canada						2 (0.8)
Croatia						3 (1.2)
Denmark						6 (2.4)
France						11 (4.3)
Germany						14 (5.5)
Greece						1 (0.4)
Hungary						10 (3.9)
Israel						6 (2.4)
Italy						8 (3.1)
Japan						17 (6.7)
Korea, Republic of						5 (2.0)
Lithuania						5 (2.0)
Malaysia						7 (2.8)
Netherlands						7 (2.8)
Norway						2 (0.8)
Portugal						2 (0.8)
Russia						5 (2.0)
Spain						2 (0.8)
Sweden						1 (0.4)
Switzerland						10 (3.9)
Taiwan						5 (2.0)
Turkey						16 (6.3)
Ukraine						6 (2.4)
United Kingdom						28 (11.0)
United States of America						67 (26.4)
Ethnicity, N (%)						

Baseline demographics by race - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

	Asian	Black or African American	White	Other	NA	Total
N	40 (100.0)	14 (100.0)	192 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	254 (100.0)
Hispanic or Latino	-	-	14 (7.3)	2 (50.0)	-	16 (6.3)
Not Hispanic or Latino	40 (100.0)	14 (100.0)	178 (92.7)	2 (50.0)	2 (50.0)	236 (92.9)
NA	-	-	-	-	2 (50.0)	2 (0.8)

Baseline is defined for each patient as entry in the first trial.
NA: not applicable (e.g. due to local law).

10. 人口統計学的特性 – 予防治療の投与方法別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D		Total
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years	
Number of patients	34	34	25	150	6	32	243
Age at baseline in first trial (year)							
N	34	34	25	150	6	32	243
Mean (SD)	3.0 (1.3)	8.9 (1.7)	15.0 (1.6)	33.7 (11.6)	15.0 (1.1)	33.9 (14.5)	28.5 (14.4)
Median	3.0	9.0	15.0	31.0	15.0	28.5	27.0
Min ; Max	1 ; 5	6 ; 11	12 ; 17	18 ; 66	14 ; 17	20 ; 66	1 ; 66
Country, N (%)							
N	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	150 (100.0)	6 (100.0)	32 (100.0)	243 (100.0)
Australia	[redacted]						4 (1.6)
Brazil							4 (1.6)
Canada							2 (0.8)
Croatia							3 (1.2)
Denmark							6 (2.5)
France							11 (4.5)
Germany							14 (5.8)
Greece							1 (0.4)
Hungary							10 (4.1)
Israel							6 (2.5)
Italy							8 (3.3)
Japan							15 (6.2)
Korea, Republic of							5 (2.1)
Lithuania							5 (2.1)
Malaysia							7 (2.9)
Netherlands							7 (2.9)
Norway							2 (0.8)
Portugal							2 (0.8)
Russia							5 (2.1)
Spain							2 (0.8)
Sweden							1 (0.4)
Switzerland							8 (3.3)
Taiwan							3 (1.2)
Turkey							16 (6.6)
Ukraine							6 (2.5)
United Kingdom							28 (11.5)
United States of America							62 (25.5)
Ethnicity, N (%)							

Baseline demographics by prophylaxis treatment - trials 3859 and 3885 - full analysis set

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D		Total
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years	
N	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	150 (100.0)	6 (100.0)	32 (100.0)	243 (100.0)
Hispanic or Latino	-	3 (8.8)	3 (12.0)	10 (6.7)	1 (16.7)	1 (3.1)	16 (6.6)
Not Hispanic or Latino	34 (100.0)	30 (88.2)	22 (88.0)	139 (92.7)	5 (83.3)	30 (93.8)	225 (92.6)
NA	-	1 (2.9)	-	1 (0.7)	-	1 (3.1)	2 (0.8)
Race, N (%)							
N	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	150 (100.0)	6 (100.0)	32 (100.0)	243 (100.0)
Asian	1 (2.9)	4 (11.8)	1 (4.0)	30 (20.0)	-	3 (9.4)	36 (14.8)
Black or African American	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (12.0)	5 (3.3)	-	1 (3.1)	11 (4.5)
White	30 (88.2)	25 (73.5)	19 (76.0)	114 (76.0)	6 (100.0)	27 (84.4)	188 (77.4)
Other	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (8.0)	-	-	-	4 (1.6)
NA	-	3 (8.8)	-	1 (0.7)	-	1 (3.1)	4 (1.6)

Baseline is defined for each patient as entry in the first trial.
Data included in analysis: 3859 interim 1 - pivotal part 50 IU/kg Q4D, 3859 interim 2 - extension phase part 1 for 75 IU/kg Q7D, 3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg Q2W

11. ベースライン特性 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	177	270
Height (cm)					
N	34	34	25	177	270
Mean (SD)	99.3 (10.8)	136.0 (13.9)	171.0 (8.6)	175.8 (7.7)	160.7 (28.2)
Median	100.9	136.0	171.5	175.0	172.0
Min ; Max	80 ; 120	111 ; 161	153 ; 190	156 ; 198	80 ; 198
Body Weight (kg)					
N	34	34	25	177	270
Mean (SD)	16.1 (3.4)	34.1 (11.5)	64.0 (11.8)	76.7 (13.7)	62.5 (25.7)
Median	16.1	33.8	62.0	75.0	68.4
Min ; Max	11 ; 23	17 ; 60	39 ; 82	49 ; 122	11 ; 122
BMI (kg/m^2)					
N	34	34	25	177	270
Mean (SD)	16.3 (1.9)	17.9 (3.4)	21.8 (3.4)	24.8 (3.8)	22.6 (4.8)
Median	16.0	16.9	21.3	24.3	22.6
Min ; Max	13 ; 22	13 ; 28	15 ; 28	17 ; 35	13 ; 35

Baseline is defined for each patient as entry in the first trial.
The baseline value for height is the measurement at Visit 1. The baseline value for weight is the value from Visit 2 (2a for Trial 3859).
If the Visit 2 (2a for Trial 3859) value for weight is missing, the value from Visit 1 is used as baseline.
BMI: body mass index.

12. ベースライン特性 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	161	254
Height (cm)					
N	34	34	25	161	254
Mean (SD)	99.3 (10.8)	136.0 (13.9)	171.0 (8.6)	175.9 (7.5)	159.8 (28.8)
Median	100.9	136.0	171.5	175.4	172.0
Min ; Max	80 ; 120	111 ; 161	153 ; 190	156 ; 198	80 ; 198
Body Weight (kg)					
N	34	34	25	161	254
Mean (SD)	16.1 (3.4)	34.1 (11.5)	64.0 (11.8)	76.7 (13.9)	61.6 (26.1)
Median	16.1	33.8	62.0	75.0	68.0
Min ; Max	11 ; 23	17 ; 60	39 ; 82	49 ; 122	11 ; 122
BMI (kg/m^2)					
N	34	34	25	161	254
Mean (SD)	16.3 (1.9)	17.9 (3.4)	21.8 (3.4)	24.7 (3.8)	22.4 (4.8)
Median	16.0	16.9	21.3	24.1	22.4
Min ; Max	13 ; 22	13 ; 28	15 ; 28	17 ; 35	13 ; 35

Baseline is defined for each patient as entry in the first trial.
The baseline value for height is the measurement at Visit 1. The baseline value for weight is the value from Visit 2 (2a for Trial 3859).
If the Visit 2 (2a for Trial 3859) value for weight is missing, the value from Visit 1 is used as baseline.
BMI: body mass index.

13. ベースライン特性 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

	Asian	Black or African American	White	Other	NA	Total
Number of patients	43	15	203	5	4	270
Height (cm)						
N	43	15	203	5	4	270
Mean (SD)	163.9 (17.4)	164.3 (26.5)	160.3 (30.1)	151.3 (29.7)	141.8 (28.6)	160.7 (28.2)
Median	168.8	172.0	173.0	167.5	130.0	172.0
Min ; Max	90 ; 179	100 ; 188	80 ; 198	102 ; 172	123 ; 184	80 ; 198
Body Weight (kg)						
N	43	15	203	5	4	270
Mean (SD)	64.5 (17.7)	63.5 (24.7)	62.5 (27.2)	58.9 (23.9)	42.6 (27.5)	62.5 (25.7)
Median	66.5	63.0	69.0	66.1	33.0	68.4
Min ; Max	12 ; 105	16 ; 101	11 ; 122	18 ; 80	22 ; 82	11 ; 122
BMI (kg/m^2)						
N	43	15	203	5	4	270
Mean (SD)	23.4 (4.3)	22.3 (5.1)	22.4 (4.9)	24.2 (4.5)	19.4 (4.7)	22.6 (4.8)
Median	23.2	20.7	22.4	24.3	19.2	22.6
Min ; Max	14 ; 34	16 ; 34	13 ; 35	17 ; 28	15 ; 24	13 ; 35

Baseline is defined for each patient as entry in the first trial.
The baseline value for height is the measurement at Visit 1. The baseline value for weight is the value from Visit 2 (2a for Trial 3859).
If the Visit 2 (2a for Trial 3859) value for weight is missing, the value from Visit 1 is used as baseline.
NA: not applicable (e.g. due to local law).
BMI: body mass index.

14. ベースライン特性 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	Asian	Black or African American	White	Other	NA	Total
Number of patients	40	14	192	4	4	254
Height (cm)						
N	40	14	192	4	4	254
Mean (SD)	163.9 (17.9)	163.0 (27.0)	159.4 (30.6)	146.6 (32.1)	141.8 (28.6)	159.8 (28.8)
Median	169.3	172.0	173.0	156.8	130.0	172.0
Min ; Max	90 ; 179	100 ; 188	80 ; 198	102 ; 172	123 ; 184	80 ; 198
Body Weight (kg)						
N	40	14	192	4	4	254
Mean (SD)	64.5 (18.3)	61.9 (24.9)	61.5 (27.5)	56.0 (26.6)	42.6 (27.5)	61.6 (26.1)
Median	67.5	62.5	68.8	63.3	33.0	68.0
Min ; Max	12 ; 105	16 ; 101	11 ; 122	18 ; 80	22 ; 82	11 ; 122
BMI (kg/m^2)						
N	40	14	192	4	4	254
Mean (SD)	23.3 (4.5)	22.1 (5.2)	22.2 (4.9)	24.2 (5.3)	19.4 (4.7)	22.4 (4.8)
Median	23.2	20.7	22.3	25.4	19.2	22.4
Min ; Max	14 ; 34	16 ; 34	13 ; 35	17 ; 28	15 ; 24	13 ; 35

Baseline is defined for each patient as entry in the first trial.
The baseline value for height is the measurement at Visit 1. The baseline value for weight is the value from Visit 2 (2a for Trial 3859).
If the Visit 2 (2a for Trial 3859) value for weight is missing, the value from Visit 1 is used as baseline.
NA: not applicable (e.g. due to local law).
BMI: body mass index.

15. ベースライン特性 – 予防治療の投与方法別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D		Total
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years	
Number of patients	34	34	25	150	6	32	243
Height (cm)							
N	34	34	25	150	6	32	243
Mean (SD)	99.3 (10.8)	136.0 (13.9)	171.9 (8.4)	176.2 (7.5)	172.3 (3.9)	176.0 (8.2)	169.1 (21.0)
Median	100.9	136.0	171.7	176.0	171.3	176.0	174.3
Min ; Max	80 ; 120	111 ; 161	153 ; 190	156 ; 198	168 ; 179	160 ; 192	80 ; 198
Body Weight (kg)							
N	34	34	25	150	6	32	243
Mean (SD)	16.1 (3.4)	34.1 (11.5)	64.6 (11.0)	77.2 (13.9)	71.3 (13.4)	77.4 (14.2)	70.0 (21.2)
Median	16.1	33.8	63.0	75.0	78.0	77.2	72.4
Min ; Max	11 ; 23	17 ; 60	39 ; 82	49 ; 122	52 ; 82	53 ; 104	11 ; 122
BMI (kg/m^2)							
N	34	34	25	150	6	32	243
Mean (SD)	16.3 (1.9)	17.9 (3.4)	21.8 (3.2)	24.8 (3.7)	23.9 (3.9)	25.0 (4.0)	23.6 (4.4)
Median	16.0	16.9	21.3	24.2	25.3	24.6	23.7
Min ; Max	13 ; 22	13 ; 28	15 ; 28	17 ; 35	18 ; 28	17 ; 34	13 ; 35

The baseline value for height is the measurement at Visit 1. The baseline value for weight is the value from Visit 2 (2a for Trial 3859).
If the Visit 2 (2a for Trial 3859) value for weight is missing, the value from Visit 1 is used as baseline.
BMI: body mass index.
Data included in analysis: 3859 interim 1 – pivotal part 50 IU/kg Q4D, 3859 interim 2 – extension phase part 1 for 75 IU/kg Q7D,
3885 interim 1 – main phase 50-75 IU/kg Q2W

16. 血友病及びインヒビターに関する既往歴 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	161	254
History of haemophilia A among relatives, N (%)					
N	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	161 (100.0)	254 (100.0)
Yes	17 (50.0)	13 (38.2)	11 (44.0)	79 (49.1)	120 (47.2)
No	17 (50.0)	19 (55.9)	13 (52.0)	74 (46.0)	123 (48.4)
Unknown	-	2 (5.9)	1 (4.0)	8 (5.0)	11 (4.3)
Relatives with haemophilia A and inhibitors*, N (%)					
N	17 (100.0)	13 (100.0)	11 (100.0)	79 (100.0)	120 (100.0)
Siblings / cousins	[redacted]				
Maternal uncle					
Maternal grandfather					
Maternal grandparents brothers					
Siblings / cousins, maternal grandfather					
Siblings / cousins, maternal uncle					
Siblings / cousins, maternal uncle, maternal grandfather					
None					
Clinical suspicion of inhibitors, N (%)					
N	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	161 (100.0)	254 (100.0)
Yes	1 (2.9)	1 (2.9)	-	-	2 (0.8)
No	33 (97.1)	33 (97.1)	25 (100.0)	161 (100.0)	252 (99.2)
Number of recovery tests within the last 8 years					
N	-	-	25	159	184
Mean (SD)	-	-	6.9 (7.8)	3.7 (5.2)	4.1 (5.7)
Median	-	-	5.0	2.0	2.0
Min ; Max	-	-	0 ; 28	0 ; 44	0 ; 44
Number of inhibitor tests within 8 years					
N	-	-	25	161	186
Mean (SD)	-	-	10.0 (6.7)	9.7 (7.2)	9.7 (7.2)
Median	-	-	8.0	8.0	8.0
Min ; Max	-	-	3 ; 27	0 ; 50	0 ; 50

* N in this block refers to the number of patients who answered 'yes' to the question 'History of relatives with haemophilia'.

17. 血友病及びインヒビターに関する既往歴 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	Asian	Black or African American	White	Other	NA	Total
Number of patients	40	14	192	4	4	254
History of haemophilia A among relatives, N (%)						
N	40 (100.0)	14 (100.0)	192 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	254 (100.0)
Yes	17 (42.5)	7 (50.0)	91 (47.4)	3 (75.0)	2 (50.0)	120 (47.2)
No	19 (47.5)	6 (42.9)	95 (49.5)	1 (25.0)	2 (50.0)	123 (48.4)
Unknown	4 (10.0)	1 (7.1)	6 (3.1)	-	-	11 (4.3)
Relatives with haemophilia A and inhibitors*, N (%)						
N	17 (100.0)	7 (100.0)	91 (100.0)	3 (100.0)	2 (100.0)	120 (100.0)
Siblings / cousins	[redacted]					
Maternal uncle						
Maternal grandfather						
Maternal grandparents brothers						
Siblings / cousins, maternal grandfather						
Siblings / cousins, maternal uncle						
Siblings / cousins, maternal uncle, maternal grandfather						
None						
Clinical suspicion of inhibitors, N (%)						
N	40 (100.0)	14 (100.0)	192 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	254 (100.0)
Yes	-	-	2 (1.0)	-	-	2 (0.8)
No	40 (100.0)	14 (100.0)	190 (99.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	252 (99.2)
Number of recovery tests within the last 8 years						
N	35	11	135	2	1	184
Mean (SD)	4.3 (8.3)	2.8 (3.8)	4.1 (4.9)	10.5 (10.6)	2.0 (-)	4.1 (5.7)
Median	1.0	2.0	2.0	10.5	2.0	2.0
Min ; Max	0 ; 44	0 ; 12	0 ; 28	3 ; 18	2 ; 2	0 ; 44
Number of inhibitor tests within 8 years						
N	35	11	137	2	1	186
Mean (SD)	12.9 (11.8)	6.5 (2.3)	9.0 (5.4)	17.0 (8.5)	13.0 (-)	9.7 (7.2)
Median	9.0	7.0	8.0	17.0	13.0	8.0
Min ; Max	0 ; 50	2 ; 10	2 ; 27	11 ; 23	13 ; 13	0 ; 50

NA: not applicable (e.g. due to local law).
* N in this block refers to the number of patients who answered 'yes' to the question 'History of relatives with haemophilia'.

18. 治療歴 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	161	254
Current treatment prior to trial, N (%)					
N	34 (100.0)	34 (100.0)	25 (100.0)	161 (100.0)	254 (100.0)
On-demand	3 (8.8)	-	1 (4.0)	36 (22.4)	40 (15.7)
Prophylaxis regimen	31 (91.2)	34 (100.0)	24 (96.0)	125 (77.6)	214 (84.3)
Previous prophylaxis patients:					
Months on prophylaxis					
N	31	34	24	124	213
Mean (SD)	21.5 (13.7)	69.8 (32.8)	127.1 (79.1)	106.2 (98.7)	90.4 (87.1)
Median	20.0	72.0	147.5	63.0	56.0
Min ; Max	2 ; 50	6 ; 130	1 ; 322	1 ; 480	1 ; 480
Dose level (IU/kg)					
N	29	33	24	125	211
Mean (SD)	39.1 (11.5)	39.6 (14.6)	32.8 (11.9)	36.8 (14.9)	37.1 (14.1)
Median	40.0	40.0	30.1	33.9	35.0
Min ; Max	20 ; 60	13 ; 78	16 ; 55	0 ; 96	0 ; 96
Frequency of dosing, N (%)					
N	31 (100.0)	34 (100.0)	24 (100.0)	125 (100.0)	214 (100.0)
Every 2nd day	11 (35.5)	6 (17.6)	6 (25.0)	36 (28.8)	59 (27.6)
Every 3rd day	2 (6.5)	6 (17.6)	4 (16.7)	18 (14.4)	30 (14.0)
Every 4th day	-	-	-	5 (4.0)	5 (2.3)
Every 7th day	1 (3.2)	-	3 (12.5)	2 (1.6)	6 (2.8)
Other	17 (54.8)	22 (64.7)	11 (45.8)	64 (51.2)	114 (53.3)
FVIII product given, N (%)					
N	31 (100.0)	34 (100.0)	24 (100.0)	125 (100.0)	214 (100.0)
Plasma FVIII product	-	4 (11.8)	1 (4.2)	12 (9.6)	17 (7.9)
Recombinant FVIII	31 (100.0)	30 (88.2)	23 (95.8)	113 (90.4)	197 (92.1)
Common doses used to treat a bleed					
N	29	34	23	121	207
Mean (SD)	1.7 (1.1)	1.7 (0.8)	1.9 (1.5)	1.8 (1.3)	1.8 (1.3)
Median	1.0	2.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 6	1 ; 4	1 ; 6	0 ; 8	0 ; 8

Treatment history by age - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Common dose level (IU/kg)					
N	29	34	24	125	212
Mean (SD)	35.5 (10.4)	32.1 (12.5)	27.1 (7.7)	28.3 (10.4)	29.7 (10.8)
Median	35.0	26.0	26.1	27.0	27.6
Min ; Max	20 ; 52	10 ; 60	15 ; 41	6 ; 53	6 ; 60
Bleeding episodes prior to prophylaxis Treatment requiring					
N	26	22	21	84	153
Mean (SD)	4.7 (5.5)	14.0 (11.2)	9.0 (13.4)	21.1 (28.3)	15.6 (23.0)
Median	3.0	9.5	4.0	12.0	7.0
Min ; Max	0 ; 26	0 ; 38	0 ; 52	0 ; 120	0 ; 120
Bleeding episodes within the last 12 months# Treatment requiring					
N	31	34	24	123	212
Mean (SD)	2.6 (2.9)	6.0 (6.6)	9.9 (21.2)	5.8 (7.4)	5.8 (9.6)
Median	2.0	4.0	3.0	2.0	3.0
Min ; Max	0 ; 13	0 ; 24	0 ; 100	0 ; 30	0 ; 100
Switched FVIII product since diagnosis of haemophilia A, N (%)					
N	31 (100.0)	34 (100.0)	24 (100.0)	124 (100.0)	213 (100.0)
Yes	14 (45.2)	24 (70.6)	15 (62.5)	121 (97.6)	174 (81.7)
No	17 (54.8)	10 (29.4)	9 (37.5)	3 (2.4)	39 (18.3)
Previous on-demand patients:					
Months on on-demand					
N	3	-	1	36	40
Mean (SD)	29.0 (14.7)	-	6.0 (-)	213.2 (182.8)	194.2 (182.6)
Median	21.0	-	6.0	183.0	119.0
Min ; Max	20 ; 46	-	6 ; 6	1 ; 608	1 ; 608
Common doses used to treat a bleed					
N	3	-	1	35	39
Mean (SD)	1.7 (0.6)	-	2.0 (-)	1.6 (0.8)	1.7 (0.7)
Median	2.0	-	2.0	1.2	2.0
Min ; Max	1 ; 2	-	2 ; 2	1 ; 4	1 ; 4

Treatment history by age - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Bleeding episodes within the last 12 months##					
Treatment requiring					
N	3	-	1	36	40
Mean (SD)	22.7 (19.3)	-	4.0 (-)	33.1 (39.4)	31.6 (38.0)
Median	12.0	-	4.0	24.0	19.5
Min ; Max	11 ; 45	-	4 ; 4	2 ; 215	2 ; 215
FVIII product given, N (%)					
N	3 (100.0)	-	1 (100.0)	36 (100.0)	40 (100.0)
Plasma FVIII product	-	-	-	18 (50.0)	18 (45.0)
Recombinant FVIII	3 (100.0)	-	1 (100.0)	18 (50.0)	22 (55.0)
Surgeries (all patients):					
Any surgery within the last 5 years, N (%)					
N	19 (100.0)	24 (100.0)	26 (100.0)	107 (100.0)	176 (100.0)
Yes	19 (100.0)	24 (100.0)	26 (100.0)	107 (100.0)	176 (100.0)
FVIII product during surgery, N (%)					
N	17 (100.0)	22 (100.0)	26 (100.0)	107 (100.0)	172 (100.0)
Plasma FVIII product	-	2 (9.1)	-	33 (30.8)	35 (20.3)
Recombinant FVIII	17 (100.0)	20 (90.9)	26 (100.0)	74 (69.2)	137 (79.7)
Vaccinations (all patients):					
Vaccinations during the last 12 months, N (%)					
N	-	-	25 (100.0)	161 (100.0)	186 (100.0)
Yes	-	-	5 (20.0)	25 (15.5)	30 (16.1)
No	-	-	20 (80.0)	136 (84.5)	156 (83.9)
Planned vaccinations 12 months from screening, N (%)					
N	-	-	25 (100.0)	161 (100.0)	186 (100.0)
Yes	-	-	4 (16.0)	15 (9.3)	19 (10.2)
No	-	-	21 (84.0)	146 (90.7)	167 (89.8)

Treatment history is prior to entry in 3859/3885.
3859 - If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
3885 - If less than 12 months on prophylaxis only the number of bleeding episodes during prophylaxis should be recorded.
3859 - If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
History data is from the first phase 3 trial.

19. 治療歴 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	Asian	Black or African American	White	Other	NA	Total
Number of patients	40	14	192	4	4	254
Current treatment prior to trial, N (%)						
N	40 (100.0)	14 (100.0)	192 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	254 (100.0)
On-demand	12 (30.0)	6 (42.9)	22 (11.5)	-	-	40 (15.7)
Prophylaxis regimen	28 (70.0)	8 (57.1)	170 (88.5)	4 (100.0)	4 (100.0)	214 (84.3)
Previous prophylaxis patients:						
Months on prophylaxis						
N	28	8	169	4	4	213
Mean (SD)	79.6 (74.7)	66.8 (35.5)	94.1 (91.5)	95.3 (82.3)	54.0 (47.5)	90.4 (87.1)
Median	42.0	56.0	57.0	92.5	48.5	56.0
Min ; Max	5 ; 285	28 ; 114	1 ; 480	16 ; 180	6 ; 113	1 ; 480
Dose level (IU/kg)						
N	28	8	167	4	4	211
Mean (SD)	35.8 (20.2)	40.8 (13.0)	37.5 (13.2)	32.6 (5.0)	27.8 (5.7)	37.1 (14.1)
Median	29.1	50.0	36.0	30.1	25.0	35.0
Min ; Max	13 ; 96	25 ; 51	0 ; 87	30 ; 40	25 ; 36	0 ; 96
Frequency of dosing, N (%)						
N	28 (100.0)	8 (100.0)	170 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	214 (100.0)
Every 2nd day	8 (28.6)	1 (12.5)	48 (28.2)	2 (50.0)	-	59 (27.6)
Every 3rd day	2 (7.1)	1 (12.5)	27 (15.9)	-	-	30 (14.0)
Every 4th day	1 (3.6)	1 (12.5)	3 (1.8)	-	-	5 (2.3)
Every 7th day	1 (3.6)	1 (12.5)	3 (1.8)	1 (25.0)	-	6 (2.8)
Other	16 (57.1)	4 (50.0)	89 (52.4)	1 (25.0)	4 (100.0)	114 (53.3)
FVIII product given, N (%)						
N	28 (100.0)	8 (100.0)	170 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	214 (100.0)
Plasma FVIII product	4 (14.3)	-	13 (7.6)	-	-	17 (7.9)
Recombinant FVIII	24 (85.7)	8 (100.0)	157 (92.4)	4 (100.0)	4 (100.0)	197 (92.1)
Common doses used to treat a bleed						
N	28	8	163	4	4	207
Mean (SD)	1.8 (1.4)	2.0 (1.8)	1.8 (1.2)	1.5 (0.6)	1.3 (0.5)	1.8 (1.3)
Median	1.0	1.0	1.0	1.5	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 6	1 ; 6	0 ; 8	1 ; 2	1 ; 2	0 ; 8

Treatment history by race - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

	Asian	Black or African American	White	Other	NA	Total
Common dose level (IU/kg)						
N	28	8	169	3	4	212
Mean (SD)	25.4 (8.4)	37.3 (13.6)	30.1 (10.8)	31.7 (17.5)	27.8 (5.7)	29.7 (10.8)
Median	25.0	37.5	28.6	30.0	25.0	27.6
Min ; Max	12 ; 41	23 ; 50	6 ; 60	15 ; 50	25 ; 36	6 ; 60
Bleeding episodes prior to prophylaxis Treatment requiring						
N	22	6	117	4	4	153
Mean (SD)	22.6 (23.6)	2.2 (3.0)	15.4 (23.6)	10.3 (17.3)	9.3 (6.1)	15.6 (23.0)
Median	18.5	0.5	6.0	2.5	9.0	7.0
Min ; Max	1 ; 104	0 ; 6	0 ; 120	0 ; 36	2 ; 17	0 ; 120
Bleeding episodes within the last 12 months# Treatment requiring						
N	28	8	168	4	4	212
Mean (SD)	12.2 (19.6)	2.4 (3.2)	5.0 (6.7)	4.0 (3.3)	4.8 (4.1)	5.8 (9.6)
Median	6.0	1.0	2.0	4.0	4.5	3.0
Min ; Max	0 ; 100	0 ; 10	0 ; 36	0 ; 8	0 ; 10	0 ; 100
Switched FVIII product since diagnosis of haemophilia A, N (%)						
N	28 (100.0)	8 (100.0)	169 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	213 (100.0)
Yes	25 (89.3)	5 (62.5)	137 (81.1)	3 (75.0)	4 (100.0)	174 (81.7)
No	3 (10.7)	3 (37.5)	32 (18.9)	1 (25.0)	-	39 (18.3)
Previous on-demand patients:						
Months on on-demand						
N	12	6	22	-	-	40
Mean (SD)	194.0 (150.3)	86.8 (134.9)	223.6 (203.8)	-	-	194.2 (182.6)
Median	186.2	38.0	183.0	-	-	119.0
Min ; Max	6 ; 420	1 ; 354	1 ; 608	-	-	1 ; 608
Common doses used to treat a bleed						
N	12	6	21	-	-	39
Mean (SD)	1.5 (0.5)	1.8 (0.8)	1.7 (0.8)	-	-	1.7 (0.7)
Median	1.1	2.0	2.0	-	-	2.0

Treatment history by race - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

	Asian	Black or African American	White	Other	NA	Total
Min ; Max	1 ; 2	1 ; 3	1 ; 4	-	-	1 ; 4

Treatment history by race - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set
Continued...

	Asian	Black or African American	White	Other	NA	Total
Bleeding episodes within the last 12 months##						
Treatment requiring						
N	12	6	22	-	-	40
Mean (SD)	41.1 (61.1)	19.8 (23.3)	29.6 (22.3)	-	-	31.6 (38.0)
Median	15.0	8.5	27.0	-	-	19.5
Min ; Max	2 ; 215	2 ; 60	2 ; 79	-	-	2 ; 215
FVIII product given, N (%)						
N	12 (100.0)	6 (100.0)	22 (100.0)	-	-	40 (100.0)
Plasma FVIII product	5 (41.7)	2 (33.3)	11 (50.0)	-	-	18 (45.0)
Recombinant FVIII	7 (58.3)	4 (66.7)	11 (50.0)	-	-	22 (55.0)
Surgeries (all patients):						
Any surgery within the last 5 years, N (%)						
N	20 (100.0)	11 (100.0)	139 (100.0)	-	6 (100.0)	176 (100.0)
Yes	20 (100.0)	11 (100.0)	139 (100.0)	-	6 (100.0)	176 (100.0)
FVIII product during surgery, N (%)						
N	19 (100.0)	11 (100.0)	137 (100.0)	-	5 (100.0)	172 (100.0)
Plasma FVIII product	5 (26.3)	-	30 (21.9)	-	-	35 (20.3)
Recombinant FVIII	14 (73.7)	11 (100.0)	107 (78.1)	-	5 (100.0)	137 (79.7)
Vaccinations (all patients):						
Vaccinations during the last 12 months, N (%)						
N	35 (100.0)	11 (100.0)	137 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	186 (100.0)
Yes	4 (11.4)	1 (9.1)	25 (18.2)	-	-	30 (16.1)
No	31 (88.6)	10 (90.9)	112 (81.8)	2 (100.0)	1 (100.0)	156 (83.9)
Planned vaccinations 12 months from screening, N (%)						
N	35 (100.0)	11 (100.0)	137 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	186 (100.0)
Yes	1 (2.9)	1 (9.1)	16 (11.7)	1 (50.0)	-	19 (10.2)
No	34 (97.1)	10 (90.9)	121 (88.3)	1 (50.0)	1 (100.0)	167 (89.8)

Treatment history is prior to entry in 3859/3885.
NA: not applicable (e.g. due to local law).
3859 - If less than 12 months on prophylaxis, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
3885 - If less than 12 months on prophylaxis only the number of bleeding episodes during prophylaxis should be recorded.
3859 - If less than 12 months on on-demand, the annual number of bleeding episodes has been imputed.
Vaccinations are recorded in concomitant medications. Planned vaccinations are recorded in concomitant medication at time of vaccination.
History data is from the first phase 3 trial.

20. 遺伝子型 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

Mutation**	Submutation**	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients		34	34	25	161	254
Number of patients with genotype information*		29 (100.0)	24 (100.0)	19 (100.0)	136 (100.0)	208 (100.0)
Deletion	Large deletion Small deletion Missing	[redacted]				
Duplication	Small insertion Other					
Insertion	Small insertion					
Inversion	Intron 1 Intron 22					
Splice site mutation	Other Missing					
Substitution	Missense mutation Nonsense mutation					
Other	Indels Missing					
Missing	No mutation					
No mutation found	Missing					

* Mutations are determined by either laboratory analysis carried out in the trial or alternatively by post-hoc classification of gene defects reported in patients medical records where possible. If both results are available only the most recent test result is presented. If neither mutation nor submutation information is reported then the genotype information is not presented.
** Missing indicates that no information is reported.

21. 遺伝子型 – 人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

Mutation**	Submutation**	Asian	Black or African American	White	Other	NA	Total
Number of patients		40	14	192	4	4	254
Number of patients with genotype information*		36 (100.0)	7 (100.0)	158 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	208 (100.0)
Deletion	Large deletion	[redacted]					3 (1.4)
	Small deletion						27 (13.0)
	Missing						1 (0.5)
Duplication	Small insertion						1 (0.5)
	Other						2 (1.0)
Insertion	Small insertion						11 (5.3)
Inversion	Intron 1						1 (0.5)
	Intron 22						91 (43.8)
Splice site mutation	Other						6 (2.9)
	Missing						2 (1.0)
Substitution	Missense mutation						31 (14.9)
	Nonsense mutation						23 (11.1)
Other	Indels						2 (1.0)
	Missing						4 (1.9)
Missing	No mutation						2 (1.0)
No mutation found	Missing						1 (0.5)

NA: not applicable (e.g. due to local law).
* Mutations are determined by either laboratory analysis carried out in the trial or alternatively by post-hoc classification of gene defects reported in patients medical records where possible. If both results are available only the most recent test result is presented. If neither mutation nor submutation information is reported then the genotype information is not presented.
** Missing indicates that no information is reported.

22. 出血の詳細 – 治療法別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	Prophylaxis multiple dose	On-demand	Total
Number of patients	245	12	254
Number of patients with bleed	193	12	203
Number of bleeds	1640	1126	2766
Cause of bleed, N (%)			
N	1640 (100.0)	1126 (100.0)	2766 (100.0)
Spontaneous	863 (52.6)	856 (76.0)	1719 (62.1)
Traumatic	765 (46.6)	261 (23.2)	1026 (37.1)
After minor surgery	10 (0.6)	9 (0.8)	19 (0.7)
Missing	2 (0.1)	-	2 (0.1)
Re-bleed, N (%)			
N	1640 (100.0)	1126 (100.0)	2766 (100.0)
No	1640 (100.0)	1126 (100.0)	2766 (100.0)
Location of bleed, N (%)			
N	1640 (100.0)	1126 (100.0)	2766 (100.0)
Gastrointestinal	13 (0.8)	6 (0.5)	19 (0.7)
Joint	1151 (70.2)	587 (52.1)	1738 (62.8)
Mouth/gums/nose	17 (1.0)	-	17 (0.6)
Mucosal	50 (3.0)	49 (4.4)	99 (3.6)
Muscular	205 (12.5)	162 (14.4)	367 (13.3)
Skin	50 (3.0)	-	50 (1.8)
Stomach	1 (0.1)	-	1 (0.0)
Subcutaneous	44 (2.7)	275 (24.4)	319 (11.5)
Other	109 (6.6)	47 (4.2)	156 (5.6)
Classification of bleed, N (%)			
N	1640 (100.0)	1126 (100.0)	2766 (100.0)
Mild/moderate	1608 (98.0)	1119 (99.4)	2727 (98.6)
Severe	29 (1.8)	5 (0.4)	34 (1.2)
Missing	3 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.2)

Details of bleeding episodes by treatment - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued...

	Prophylaxis multiple dose	On-demand	Total
Location of bleed for severe bleeds, N (%)			
N	29 (100.0)	5 (100.0)	34 (100.0)
Gastrointestinal	5 (17.2)	-	5 (14.7)
Joint	17 (58.6)	3 (60.0)	20 (58.8)
Mouth/gums/nose	1 (3.4)	-	1 (2.9)
Muscular	2 (6.9)	-	2 (5.9)
Subcutaneous	-	1 (20.0)	1 (2.9)
Other	4 (13.8)	1 (20.0)	5 (14.7)
Time of onset of bleed, N (%)			
N	1640 (100.0)	1126 (100.0)	2766 (100.0)
From 3 a.m. to < 7 a.m.	95 (5.8)	71 (6.3)	166 (6.0)
From 7 a.m. to < 11 a.m.	365 (22.3)	285 (25.3)	650 (23.5)
From 11 a.m. to < 3 p.m.	302 (18.4)	112 (9.9)	414 (15.0)
From 3 p.m. to < 7 p.m.	322 (19.6)	159 (14.1)	481 (17.4)
From 7 p.m. to < 11 p.m.	311 (19.0)	267 (23.7)	578 (20.9)
From 11 p.m. to < 3 a.m.	108 (6.6)	225 (20.0)	333 (12.0)
Missing	137 (8.4)	7 (0.6)	144 (5.2)
Duration of bleed (hours)			
N	1432	1113	2545
Mean (SD)	26.6 (36.6)	26.6 (57.5)	26.6 (46.9)
Median	16.0	12.1	14.0
Min ; Max	0 ; 473	0 ; 805	0 ; 805

Duration is only calculated if the start and the stop time of the bleed is reported.
For all trials data are included from main and extension phases.

23. 出血 1 回あたりの投与回数 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	161	254
Number of patients with bleed	25	29	22	127	203
Number of bleeds	90	192	168	2316	2766
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	90 (100.0)	192 (100.0)	168 (100.0)	2316 (100.0)	2766 (100.0)
1 injection	59 (65.6)	144 (75.0)	112 (66.7)	1895 (81.8)	2210 (79.9)
2 injections	19 (21.1)	27 (14.1)	40 (23.8)	315 (13.6)	401 (14.5)
3 injections	4 (4.4)	10 (5.2)	4 (2.4)	53 (2.3)	71 (2.6)
4 injections	4 (4.4)	5 (2.6)	3 (1.8)	26 (1.1)	38 (1.4)
5 injections	1 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.2)	15 (0.6)	21 (0.8)
6 injections	2 (2.2)	2 (1.0)	2 (1.2)	2 (0.1)	8 (0.3)
7 injections	-	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.1)	4 (0.1)
8 injections	-	-	1 (0.6)	1 (0.0)	2 (0.1)
9 injections	1 (1.1)	-	2 (1.2)	2 (0.1)	5 (0.2)
10 injections	-	-	-	1 (0.0)	1 (0.0)
12 injections	-	-	-	2 (0.1)	2 (0.1)
13 injections	-	-	-	1 (0.0)	1 (0.0)
18 injections	-	-	-	1 (0.0)	1 (0.0)
24 injections	-	-	1 (0.6)	-	1 (0.0)
N	90	192	168	2316	2766
Mean (SD)	1.7 (1.3)	1.5 (1.0)	1.8 (2.2)	1.3 (0.9)	1.3 (1.1)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 9	1 ; 7	1 ; 24	1 ; 18	1 ; 24

* N is number of bleeds.
For all trials data are included from main and extension phases.

24. 出血 1 回あたりの投与回数 – 自然出血、年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	161	254
Number of patients with bleed	17	16	18	114	165
Number of bleeds	29	63	84	1543	1719
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	29 (100.0)	63 (100.0)	84 (100.0)	1543 (100.0)	1719 (100.0)
1 injection	15 (51.7)	52 (82.5)	57 (67.9)	1280 (83.0)	1404 (81.7)
2 injections	9 (31.0)	10 (15.9)	22 (26.2)	202 (13.1)	243 (14.1)
3 injections	2 (6.9)	1 (1.6)	1 (1.2)	28 (1.8)	32 (1.9)
4 injections	2 (6.9)	-	1 (1.2)	18 (1.2)	21 (1.2)
5 injections	-	-	1 (1.2)	11 (0.7)	12 (0.7)
6 injections	1 (3.4)	-	1 (1.2)	1 (0.1)	3 (0.2)
7 injections	-	-	1 (1.2)	-	1 (0.1)
12 injections	-	-	-	1 (0.1)	1 (0.1)
13 injections	-	-	-	1 (0.1)	1 (0.1)
18 injections	-	-	-	1 (0.1)	1 (0.1)
N	29	63	84	1543	1719
Mean (SD)	1.8 (1.2)	1.2 (0.4)	1.5 (1.0)	1.3 (0.9)	1.3 (0.9)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 6	1 ; 3	1 ; 7	1 ; 18	1 ; 18

* N is number of bleeds.
For all trials data are included from main and extension phases.

25. 出血 1 回あたりの投与回数 – 外傷性出血、年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	161	254
Number of patients with bleed	22	27	19	103	171
Number of bleeds	58	129	84	755	1026
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	58 (100.0)	129 (100.0)	84 (100.0)	755 (100.0)	1026 (100.0)
1 injection	41 (70.7)	92 (71.3)	55 (65.5)	599 (79.3)	787 (76.7)
2 injections	10 (17.2)	17 (13.2)	18 (21.4)	112 (14.8)	157 (15.3)
3 injections	2 (3.4)	9 (7.0)	3 (3.6)	25 (3.3)	39 (3.8)
4 injections	2 (3.4)	5 (3.9)	2 (2.4)	8 (1.1)	17 (1.7)
5 injections	1 (1.7)	3 (2.3)	1 (1.2)	4 (0.5)	9 (0.9)
6 injections	1 (1.7)	2 (1.6)	1 (1.2)	1 (0.1)	5 (0.5)
7 injections	-	1 (0.8)	-	1 (0.1)	2 (0.2)
8 injections	-	-	1 (1.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
9 injections	1 (1.7)	-	2 (2.4)	2 (0.3)	5 (0.5)
10 injections	-	-	-	1 (0.1)	1 (0.1)
12 injections	-	-	-	1 (0.1)	1 (0.1)
24 injections	-	-	1 (1.2)	-	1 (0.1)
N	58	129	84	755	1026
Mean (SD)	1.6 (1.4)	1.6 (1.2)	2.0 (2.9)	1.3 (1.0)	1.4 (1.3)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 9	1 ; 7	1 ; 24	1 ; 12	1 ; 24

* N is number of bleeds.
For all trials data are included from main and extension phases.

26. 出血 1 回あたりの投与回数 – 年齢グループ別及び人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Asian					
Number of patients	1	4	1	34	40
Number of patients with bleed	1	3	1	30	35
Number of bleeds	2	31	5	941	979
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	2 (100.0)	31 (100.0)	5 (100.0)	941 (100.0)	979 (100.0)
1 injection	2 (100.0)	20 (64.5)	5 (100.0)	733 (77.9)	760 (77.6)
2 injections	-	7 (22.6)	-	151 (16.0)	158 (16.1)
3 injections	-	2 (6.5)	-	33 (3.5)	35 (3.6)
4 injections	-	1 (3.2)	-	12 (1.3)	13 (1.3)
5 injections	-	-	-	5 (0.5)	5 (0.5)
6 injections	-	1 (3.2)	-	1 (0.1)	2 (0.2)
7 injections	-	-	-	2 (0.2)	2 (0.2)
10 injections	-	-	-	1 (0.1)	1 (0.1)
12 injections	-	-	-	2 (0.2)	2 (0.2)
13 injections	-	-	-	1 (0.1)	1 (0.1)
N	2	31	5	941	979
Mean (SD)	1.0 (0.0)	1.6 (1.1)	1.0 (0.0)	1.4 (1.0)	1.4 (1.0)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 1	1 ; 6	1 ; 1	1 ; 13	1 ; 13

Number of injections to treat a bleed by age and race - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Black or African American					
Number of patients	2	1	3	8	14
Number of patients with bleed	2	1	3	4	10
Number of bleeds	5	1	10	107	123
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	5 (100.0)	1 (100.0)	10 (100.0)	107 (100.0)	123 (100.0)
1 injection	4 (80.0)	1 (100.0)	9 (90.0)	90 (84.1)	104 (84.6)
2 injections	1 (20.0)	-	1 (10.0)	13 (12.1)	15 (12.2)
3 injections	-	-	-	1 (0.9)	1 (0.8)
5 injections	-	-	-	3 (2.8)	3 (2.4)
N	5	1	10	107	123
Mean (SD)	1.2 (0.4)	1.0 (-)	1.1 (0.3)	1.3 (0.7)	1.2 (0.7)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 2	1 ; 1	1 ; 2	1 ; 5	1 ; 5

Number of injections to treat a bleed by age and race - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
White					
Number of patients	30	25	19	118	192
Number of patients with bleed	22	22	17	92	153
Number of bleeds	83	148	148	1267	1646
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	83 (100.0)	148 (100.0)	148 (100.0)	1267 (100.0)	1646 (100.0)
1 injection	53 (63.9)	117 (79.1)	96 (64.9)	1071 (84.5)	1337 (81.2)
2 injections	18 (21.7)	18 (12.2)	37 (25.0)	151 (11.9)	224 (13.6)
3 injections	4 (4.8)	6 (4.1)	4 (2.7)	19 (1.5)	33 (2.0)
4 injections	4 (4.8)	4 (2.7)	2 (1.4)	14 (1.1)	24 (1.5)
5 injections	1 (1.2)	2 (1.4)	2 (1.4)	7 (0.6)	12 (0.7)
6 injections	2 (2.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.1)	6 (0.4)
7 injections	-	-	1 (0.7)	-	1 (0.1)
8 injections	-	-	1 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.1)
9 injections	1 (1.2)	-	2 (1.4)	2 (0.2)	5 (0.3)
18 injections	-	-	-	1 (0.1)	1 (0.1)
24 injections	-	-	1 (0.7)	-	1 (0.1)
N	83	148	148	1267	1646
Mean (SD)	1.7 (1.4)	1.4 (0.9)	1.8 (2.3)	1.2 (0.8)	1.3 (1.1)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 9	1 ; 6	1 ; 24	1 ; 18	1 ; 24

Number of injections to treat a bleed by age and race - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Other					
Number of patients	1	1	2	-	4
Number of patients with bleed	-	-	1	-	1
Number of bleeds	-	-	5	-	5
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	5 (100.0)	-	5 (100.0)
1 injection	-	-	2 (40.0)	-	2 (40.0)
2 injections	-	-	2 (40.0)	-	2 (40.0)
4 injections	-	-	1 (20.0)	-	1 (20.0)
N	-	-	5	-	5
Mean (SD)	-	-	2.0 (1.2)	-	2.0 (1.2)
Median	-	-	2.0	-	2.0
Min ; Max	-	-	1 ; 4	-	1 ; 4

Number of injections to treat a bleed by age and race - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
NA					
Number of patients	-	3	-	1	4
Number of patients with bleed	-	3	-	1	4
Number of bleeds	-	12	-	1	13
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	12 (100.0)	-	1 (100.0)	13 (100.0)
1 injection	-	6 (50.0)	-	1 (100.0)	7 (53.8)
2 injections	-	2 (16.7)	-	-	2 (15.4)
3 injections	-	2 (16.7)	-	-	2 (15.4)
5 injections	-	1 (8.3)	-	-	1 (7.7)
7 injections	-	1 (8.3)	-	-	1 (7.7)
N	-	12	-	1	13
Mean (SD)	-	2.3 (1.9)	-	1.0 (-)	2.2 (1.9)
Median	-	1.5	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	1 ; 7	-	1 ; 1	1 ; 7

* N is number of bleeds.
For all trials data are included from main and extension phases.

27. 出血 1 回あたりの投与回数 – 年齢グループ別及び国別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	-	3	1	4
Number of patients with bleed	-	-	2	-	2
Number of bleeds	-	-	43	-	43
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	43 (100.0)	-	43 (100.0)
1 injection	-	-	31 (72.1)	-	31 (72.1)
2 injections	-	-	9 (20.9)	-	9 (20.9)
3 injections	-	-	1 (2.3)	-	1 (2.3)
6 injections	-	-	1 (2.3)	-	1 (2.3)
24 injections	-	-	1 (2.3)	-	1 (2.3)
N	-	-	43	-	43
Mean (SD)	-	-	1.9 (3.6)	-	1.9 (3.6)
Median	-	-	1.0	-	1.0
Min ; Max	-	-	1 ; 24	-	1 ; 24

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	-	1	3	4
Number of patients with bleed	-	-	1	2	3
Number of bleeds	-	-	1	3	4
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
1 injection	-	-	-	2 (66.7)	2 (50.0)
2 injections	-	-	-	1 (33.3)	1 (25.0)
4 injections	-	-	1 (100.0)	-	1 (25.0)
N	-	-	1	3	4
Mean (SD)	-	-	4.0 (-)	1.3 (0.6)	2.0 (1.4)
Median	-	-	4.0	1.0	1.5
Min ; Max	-	-	4 ; 4	1 ; 2	1 ; 4

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	2	-	-	2
Number of patients with bleed	-	2	-	-	2
Number of bleeds	-	10	-	-	10
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	10 (100.0)	-	-	10 (100.0)
1 injection	-	10 (100.0)	-	-	10 (100.0)
N	-	10	-	-	10
Mean (SD)	-	1.0 (0.0)	-	-	1.0 (0.0)
Median	-	1.0	-	-	1.0
Min ; Max	-	1 ; 1	-	-	1 ; 1

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	-	-	3	3
Number of patients with bleed	-	-	-	3	3
Number of bleeds	-	-	-	96	96
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	-	96 (100.0)	96 (100.0)
1 injection	-	-	-	78 (81.3)	78 (81.3)
2 injections	-	-	-	17 (17.7)	17 (17.7)
5 injections	-	-	-	1 (1.0)	1 (1.0)
N	-	-	-	96	96
Mean (SD)	-	-	-	1.2 (0.5)	1.2 (0.5)
Median	-	-	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	-	1 ; 5	1 ; 5

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	-	-	6	6
Number of patients with bleed	-	-	-	4	4
Number of bleeds	-	-	-	33	33
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	-	33 (100.0)	33 (100.0)
1 injection	-	-	-	28 (84.8)	28 (84.8)
2 injections	-	-	-	4 (12.1)	4 (12.1)
3 injections	-	-	-	1 (3.0)	1 (3.0)
N	-	-	-	33	33
Mean (SD)	-	-	-	1.2 (0.5)	1.2 (0.5)
Median	-	-	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	-	1 ; 3	1 ; 3

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	4	3	-	4	11
Number of patients with bleed	4	2	-	4	10
Number of bleeds	18	19	-	13	50
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	18 (100.0)	19 (100.0)	-	13 (100.0)	50 (100.0)
1 injection	12 (66.7)	16 (84.2)	-	12 (92.3)	40 (80.0)
2 injections	5 (27.8)	2 (10.5)	-	1 (7.7)	8 (16.0)
3 injections	1 (5.6)	1 (5.3)	-	-	2 (4.0)
N	18	19	-	13	50
Mean (SD)	1.4 (0.6)	1.2 (0.5)	-	1.1 (0.3)	1.2 (0.5)
Median	1.0	1.0	-	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 3	1 ; 3	-	1 ; 2	1 ; 3

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	1	-	-	13	14
Number of patients with bleed	-	-	-	8	8
Number of bleeds	-	-	-	47	47
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	-	47 (100.0)	47 (100.0)
1 injection	-	-	-	38 (80.9)	38 (80.9)
2 injections	-	-	-	5 (10.6)	5 (10.6)
3 injections	-	-	-	2 (4.3)	2 (4.3)
4 injections	-	-	-	1 (2.1)	1 (2.1)
5 injections	-	-	-	1 (2.1)	1 (2.1)
N	-	-	-	47	47
Mean (SD)	-	-	-	1.3 (0.8)	1.3 (0.8)
Median	-	-	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	-	1 ; 5	1 ; 5

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	1	-	-	1
Number of patients with bleed	-	1	-	-	1
Number of bleeds	-	6	-	-	6
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	6 (100.0)	-	-	6 (100.0)
1 injection	-	5 (83.3)	-	-	5 (83.3)
3 injections	-	1 (16.7)	-	-	1 (16.7)
N	-	6	-	-	6
Mean (SD)	-	1.3 (0.8)	-	-	1.3 (0.8)
Median	-	1.0	-	-	1.0
Min ; Max	-	1 ; 3	-	-	1 ; 3

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	-	-	10	10
Number of patients with bleed	-	-	-	4	4
Number of bleeds	-	-	-	20	20
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	-	20 (100.0)	20 (100.0)
1 injection	-	-	-	20 (100.0)	20 (100.0)
N	-	-	-	20	20
Mean (SD)	-	-	-	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)
Median	-	-	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	-	1 ; 1	1 ; 1

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	2	-	4	6
Number of patients with bleed	-	2	-	3	5
Number of bleeds	-	17	-	46	63
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	17 (100.0)	-	46 (100.0)	63 (100.0)
1 injection	-	8 (47.1)	-	36 (78.3)	44 (69.8)
2 injections	-	3 (17.6)	-	10 (21.7)	13 (20.6)
3 injections	-	2 (11.8)	-	-	2 (3.2)
4 injections	-	3 (17.6)	-	-	3 (4.8)
5 injections	-	1 (5.9)	-	-	1 (1.6)
N	-	17	-	46	63
Mean (SD)	-	2.2 (1.4)	-	1.2 (0.4)	1.5 (0.9)
Median	-	2.0	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	1 ; 5	-	1 ; 2	1 ; 5

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	1	1	6	8
Number of patients with bleed	-	1	1	4	6
Number of bleeds	-	8	6	35	49
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	8 (100.0)	6 (100.0)	35 (100.0)	49 (100.0)
1 injection	-	7 (87.5)	1 (16.7)	30 (85.7)	38 (77.6)
2 injections	-	1 (12.5)	2 (33.3)	2 (5.7)	5 (10.2)
3 injections	-	-	-	1 (2.9)	1 (2.0)
4 injections	-	-	-	1 (2.9)	1 (2.0)
5 injections	-	-	1 (16.7)	1 (2.9)	2 (4.1)
6 injections	-	-	1 (16.7)	-	1 (2.0)
9 injections	-	-	1 (16.7)	-	1 (2.0)
N	-	8	6	35	49
Mean (SD)	-	1.1 (0.4)	4.2 (3.1)	1.3 (0.9)	1.6 (1.6)
Median	-	1.0	3.5	1.0	1.0
Min ; Max	-	1 ; 2	1 ; 9	1 ; 5	1 ; 9

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Japan					
Number of patients	-	2	1	14	17
Number of patients with bleed	-	2	1	13	16
Number of bleeds	-	16	5	500	521
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	16 (100.0)	5 (100.0)	500 (100.0)	521 (100.0)
1 injection	-	11 (68.8)	5 (100.0)	424 (84.8)	440 (84.5)
2 injections	-	5 (31.3)	-	49 (9.8)	54 (10.4)
3 injections	-	-	-	11 (2.2)	11 (2.1)
4 injections	-	-	-	7 (1.4)	7 (1.3)
5 injections	-	-	-	3 (0.6)	3 (0.6)
6 injections	-	-	-	1 (0.2)	1 (0.2)
7 injections	-	-	-	2 (0.4)	2 (0.4)
12 injections	-	-	-	2 (0.4)	2 (0.4)
13 injections	-	-	-	1 (0.2)	1 (0.2)
N	-	16	5	500	521
Mean (SD)	-	1.3 (0.5)	1.0 (0.0)	1.3 (1.1)	1.3 (1.1)
Median	-	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	-	1 ; 2	1 ; 1	1 ; 13	1 ; 13

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	-	-	5	5
Number of patients with bleed	-	-	-	4	4
Number of bleeds	-	-	-	146	146
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	-	146 (100.0)	146 (100.0)
1 injection	-	-	-	74 (50.7)	74 (50.7)
2 injections	-	-	-	59 (40.4)	59 (40.4)
3 injections	-	-	-	11 (7.5)	11 (7.5)
4 injections	-	-	-	1 (0.7)	1 (0.7)
5 injections	-	-	-	1 (0.7)	1 (0.7)
N	-	-	-	146	146
Mean (SD)	-	-	-	1.6 (0.7)	1.6 (0.7)
Median	-	-	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	-	1 ; 5	1 ; 5

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	1	4	-	-	5
Number of patients with bleed	1	3	-	-	4
Number of bleeds	1	36	-	-	37
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	1 (100.0)	36 (100.0)	-	-	37 (100.0)
1 injection	1 (100.0)	34 (94.4)	-	-	35 (94.6)
2 injections	-	2 (5.6)	-	-	2 (5.4)
N	1	36	-	-	37
Mean (SD)	1.0 (-)	1.1 (0.2)	-	-	1.1 (0.2)
Median	1.0	1.0	-	-	1.0
Min ; Max	1 ; 1	1 ; 2	-	-	1 ; 2

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	1	1	-	5	7
Number of patients with bleed	1	1	-	4	6
Number of bleeds	2	15	-	11	28
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	2 (100.0)	15 (100.0)	-	11 (100.0)	28 (100.0)
1 injection	2 (100.0)	9 (60.0)	-	8 (72.7)	19 (67.9)
2 injections	-	2 (13.3)	-	1 (9.1)	3 (10.7)
3 injections	-	2 (13.3)	-	-	2 (7.1)
4 injections	-	1 (6.7)	-	1 (9.1)	2 (7.1)
6 injections	-	1 (6.7)	-	-	1 (3.6)
10 injections	-	-	-	1 (9.1)	1 (3.6)
N	2	15	-	11	28
Mean (SD)	1.0 (0.0)	1.9 (1.5)	-	2.2 (2.8)	2.0 (2.0)
Median	1.0	1.0	-	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 1	1 ; 6	-	1 ; 10	1 ; 10

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	-	-	7	7
Number of patients with bleed	-	-	-	6	6
Number of bleeds	-	-	-	30	30
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	-	30 (100.0)	30 (100.0)
1 injection	-	-	-	15 (50.0)	15 (50.0)
2 injections	-	-	-	8 (26.7)	8 (26.7)
3 injections	-	-	-	4 (13.3)	4 (13.3)
4 injections	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)
5 injections	-	-	-	2 (6.7)	2 (6.7)
N	-	-	-	30	30
Mean (SD)	-	-	-	1.9 (1.2)	1.9 (1.2)
Median	-	-	-	1.5	1.5
Min ; Max	-	-	-	1 ; 5	1 ; 5

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	-	-	2	2
Number of patients with bleed	-	-	-	1	1
Number of bleeds	-	-	-	3	3
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	-	3 (100.0)	3 (100.0)
1 injection	-	-	-	3 (100.0)	3 (100.0)
N	-	-	-	3	3
Mean (SD)	-	-	-	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)
Median	-	-	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	-	1 ; 1	1 ; 1

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	2	-	-	2
Number of patients with bleed	-	2	-	-	2
Number of bleeds	-	15	-	-	15
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	15 (100.0)	-	-	15 (100.0)
1 injection	-	13 (86.7)	-	-	13 (86.7)
2 injections	-	1 (6.7)	-	-	1 (6.7)
5 injections	-	1 (6.7)	-	-	1 (6.7)
N	-	15	-	-	15
Mean (SD)	-	1.3 (1.0)	-	-	1.3 (1.0)
Median	-	1.0	-	-	1.0
Min ; Max	-	1 ; 5	-	-	1 ; 5

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	-	-	5	5
Number of patients with bleed	-	-	-	4	4
Number of bleeds	-	-	-	99	99
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	-	99 (100.0)	99 (100.0)
1 injection	-	-	-	83 (83.8)	83 (83.8)
2 injections	-	-	-	15 (15.2)	15 (15.2)
3 injections	-	-	-	1 (1.0)	1 (1.0)
N	-	-	-	99	99
Mean (SD)	-	-	-	1.2 (0.4)	1.2 (0.4)
Median	-	-	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	-	1 ; 3	1 ; 3

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	-	-	2	2
Number of patients with bleed	-	-	-	2	2
Number of bleeds	-	-	-	68	68
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	-	68 (100.0)	68 (100.0)
1 injection	-	-	-	61 (89.7)	61 (89.7)
2 injections	-	-	-	6 (8.8)	6 (8.8)
3 injections	-	-	-	1 (1.5)	1 (1.5)
N	-	-	-	68	68
Mean (SD)	-	-	-	1.1 (0.4)	1.1 (0.4)
Median	-	-	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	-	1 ; 3	1 ; 3

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	-	-	1	1
Number of patients with bleed	-	-	-	-	-

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	2	2	-	6	10
Number of patients with bleed	2	2	-	6	10
Number of bleeds	16	7	-	282	305
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	16 (100.0)	7 (100.0)	-	282 (100.0)	305 (100.0)
1 injection	9 (56.3)	4 (57.1)	-	243 (86.2)	256 (83.9)
2 injections	3 (18.8)	2 (28.6)	-	32 (11.3)	37 (12.1)
3 injections	2 (12.5)	-	-	5 (1.8)	7 (2.3)
4 injections	1 (6.3)	1 (14.3)	-	1 (0.4)	3 (1.0)
6 injections	1 (6.3)	-	-	-	1 (0.3)
18 injections	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.3)
N	16	7	-	282	305
Mean (SD)	1.9 (1.4)	1.7 (1.1)	-	1.2 (1.1)	1.3 (1.1)
Median	1.0	1.0	-	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 6	1 ; 4	-	1 ; 18	1 ; 18

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	-	-	-	5	5
Number of patients with bleed	-	-	-	5	5
Number of bleeds	-	-	-	238	238
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	-	238 (100.0)	238 (100.0)
1 injection	-	-	-	192 (80.7)	192 (80.7)
2 injections	-	-	-	34 (14.3)	34 (14.3)
3 injections	-	-	-	10 (4.2)	10 (4.2)
4 injections	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.4)
5 injections	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.4)
N	-	-	-	238	238
Mean (SD)	-	-	-	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)
Median	-	-	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	-	1 ; 5	1 ; 5

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	2	4	3	7	16
Number of patients with bleed	1	4	2	5	12
Number of bleeds	2	14	6	38	60
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	2 (100.0)	14 (100.0)	6 (100.0)	38 (100.0)	60 (100.0)
1 injection	1 (50.0)	5 (35.7)	2 (33.3)	29 (76.3)	37 (61.7)
2 injections	1 (50.0)	3 (21.4)	3 (50.0)	9 (23.7)	16 (26.7)
3 injections	-	3 (21.4)	-	-	3 (5.0)
5 injections	-	1 (7.1)	-	-	1 (1.7)
6 injections	-	1 (7.1)	-	-	1 (1.7)
7 injections	-	1 (7.1)	1 (16.7)	-	2 (3.3)
N	2	14	6	38	60
Mean (SD)	1.5 (0.7)	2.7 (2.0)	2.5 (2.3)	1.2 (0.4)	1.7 (1.4)
Median	1.5	2.0	2.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 2	1 ; 7	1 ; 7	1 ; 2	1 ; 7

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	6	-	-	-	6
Number of patients with bleed	1	-	-	-	1
Number of bleeds	2	-	-	-	2
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	2 (100.0)	-	-	-	2 (100.0)
1 injection	1 (50.0)	-	-	-	1 (50.0)
2 injections	1 (50.0)	-	-	-	1 (50.0)
N	2	-	-	-	2
Mean (SD)	1.5 (0.7)	-	-	-	1.5 (0.7)
Median	1.5	-	-	-	1.5
Min ; Max	1 ; 2	-	-	-	1 ; 2

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	5	1	4	18	28
Number of patients with bleed	4	-	4	17	25
Number of bleeds	15	-	31	102	148
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	15 (100.0)	-	31 (100.0)	102 (100.0)	148 (100.0)
1 injection	12 (80.0)	-	19 (61.3)	71 (69.6)	102 (68.9)
2 injections	2 (13.3)	-	9 (29.0)	21 (20.6)	32 (21.6)
3 injections	-	-	-	2 (2.0)	2 (1.4)
4 injections	1 (6.7)	-	1 (3.2)	7 (6.9)	9 (6.1)
5 injections	-	-	1 (3.2)	-	1 (0.7)
6 injections	-	-	-	1 (1.0)	1 (0.7)
9 injections	-	-	1 (3.2)	-	1 (0.7)
N	15	-	31	102	148
Mean (SD)	1.3 (0.8)	-	1.8 (1.6)	1.5 (1.0)	1.5 (1.1)
Median	1.0	-	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 4	-	1 ; 9	1 ; 6	1 ; 9

Number of injections to treat a bleed by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
[redacted]					
Number of patients	12	9	12	34	67
Number of patients with bleed	11	7	11	28	57
Number of bleeds	34	29	76	506	645
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	34 (100.0)	29 (100.0)	76 (100.0)	506 (100.0)	645 (100.0)
1 injection	21 (61.8)	22 (75.9)	54 (71.1)	448 (88.5)	545 (84.5)
2 injections	7 (20.6)	6 (20.7)	17 (22.4)	41 (8.1)	71 (11.0)
3 injections	1 (2.9)	1 (3.4)	3 (3.9)	4 (0.8)	9 (1.4)
4 injections	2 (5.9)	-	1 (1.3)	5 (1.0)	8 (1.2)
5 injections	1 (2.9)	-	-	5 (1.0)	6 (0.9)
6 injections	1 (2.9)	-	-	-	1 (0.2)
8 injections	-	-	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
9 injections	1 (2.9)	-	-	2 (0.4)	3 (0.5)
N	34	29	76	506	645
Mean (SD)	1.9 (1.8)	1.3 (0.5)	1.4 (1.0)	1.2 (0.8)	1.3 (0.9)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 9	1 ; 3	1 ; 8	1 ; 9	1 ; 9

* N is number of bleeds.
For all trials data are included from main and extension phases.

28. 出血 1 回あたりの投与回数 – 年齢グループ別及び出血部位別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Gastrointestinal					
Number of patients	-	-	-	13	13
Number of patients with bleed	-	-	-	12	12
Number of bleeds	-	-	-	19	19
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	-	19 (100.0)	19 (100.0)
1 injection	-	-	-	11 (57.9)	11 (57.9)
2 injections	-	-	-	4 (21.1)	4 (21.1)
3 injections	-	-	-	1 (5.3)	1 (5.3)
4 injections	-	-	-	2 (10.5)	2 (10.5)
18 injections	-	-	-	1 (5.3)	1 (5.3)
N	-	-	-	19	19
Mean (SD)	-	-	-	2.5 (3.9)	2.5 (3.9)
Median	-	-	-	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	-	1 ; 18	1 ; 18

Number of injections to treat a bleed by age and location of bleed - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Joint					
Number of patients	18	26	21	119	184
Number of patients with bleed	17	25	20	118	180
Number of bleeds	35	108	88	1507	1738
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	35 (100.0)	108 (100.0)	88 (100.0)	1507 (100.0)	1738 (100.0)
1 injection	16 (45.7)	79 (73.1)	57 (64.8)	1200 (79.6)	1352 (77.8)
2 injections	10 (28.6)	17 (15.7)	22 (25.0)	237 (15.7)	286 (16.5)
3 injections	3 (8.6)	4 (3.7)	2 (2.3)	41 (2.7)	50 (2.9)
4 injections	3 (8.6)	4 (3.7)	-	17 (1.1)	24 (1.4)
5 injections	1 (2.9)	2 (1.9)	2 (2.3)	8 (0.5)	13 (0.7)
6 injections	2 (5.7)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (0.1)	6 (0.3)
7 injections	-	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.1)	3 (0.2)
8 injections	-	-	1 (1.1)	-	1 (0.1)
9 injections	-	-	2 (2.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
N	35	108	88	1507	1738
Mean (SD)	2.1 (1.5)	1.5 (1.1)	1.8 (1.7)	1.3 (0.7)	1.3 (0.8)
Median	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 6	1 ; 7	1 ; 9	1 ; 9	1 ; 9

Number of injections to treat a bleed by age and location of bleed - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Mouth/gums/nose					
Number of patients	9	12	-	1	22
Number of patients with bleed	6	6	-	1	13
Number of bleeds	8	8	-	1	17
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	8 (100.0)	8 (100.0)	-	1 (100.0)	17 (100.0)
1 injection	6 (75.0)	8 (100.0)	-	1 (100.0)	15 (88.2)
2 injections	2 (25.0)	-	-	-	2 (11.8)
N	8	8	-	1	17
Mean (SD)	1.3 (0.5)	1.0 (0.0)	-	1.0 (-)	1.1 (0.3)
Median	1.0	1.0	-	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 2	1 ; 1	-	1 ; 1	1 ; 2

Number of injections to treat a bleed by age and location of bleed - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Mucosal					
Number of patients	-	-	7	24	31
Number of patients with bleed	-	-	6	20	26
Number of bleeds	-	-	7	92	99
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	7 (100.0)	92 (100.0)	99 (100.0)
1 injection	-	-	5 (71.4)	87 (94.6)	92 (92.9)
2 injections	-	-	2 (28.6)	5 (5.4)	7 (7.1)
N	-	-	7	92	99
Mean (SD)	-	-	1.3 (0.5)	1.1 (0.2)	1.1 (0.3)
Median	-	-	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	1 ; 2	1 ; 2	1 ; 2

Number of injections to treat a bleed by age and location of bleed - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Muscular					
Number of patients	9	17	10	53	89
Number of patients with bleed	8	16	9	53	86
Number of bleeds	12	38	46	271	367
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	12 (100.0)	38 (100.0)	46 (100.0)	271 (100.0)	367 (100.0)
1 injection	8 (66.7)	26 (68.4)	26 (56.5)	220 (81.2)	280 (76.3)
2 injections	2 (16.7)	7 (18.4)	14 (30.4)	38 (14.0)	61 (16.6)
3 injections	-	3 (7.9)	2 (4.3)	5 (1.8)	10 (2.7)
4 injections	1 (8.3)	1 (2.6)	2 (4.3)	2 (0.7)	6 (1.6)
5 injections	-	-	-	3 (1.1)	3 (0.8)
6 injections	-	1 (2.6)	1 (2.2)	-	2 (0.5)
9 injections	1 (8.3)	-	-	-	1 (0.3)
12 injections	-	-	-	2 (0.7)	2 (0.5)
13 injections	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.3)
24 injections	-	-	1 (2.2)	-	1 (0.3)
N	12	38	46	271	367
Mean (SD)	2.1 (2.4)	1.6 (1.1)	2.1 (3.4)	1.4 (1.3)	1.5 (1.8)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 9	1 ; 6	1 ; 24	1 ; 13	1 ; 24

Number of injections to treat a bleed by age and location of bleed - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Other					
Number of patients	8	9	8	50	75
Number of patients with bleed	8	8	8	47	71
Number of bleeds	13	10	15	118	156
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	13 (100.0)	10 (100.0)	15 (100.0)	118 (100.0)	156 (100.0)
1 injection	9 (69.2)	7 (70.0)	13 (86.7)	91 (77.1)	120 (76.9)
2 injections	3 (23.1)	-	1 (6.7)	12 (10.2)	16 (10.3)
3 injections	1 (7.7)	2 (20.0)	-	5 (4.2)	8 (5.1)
4 injections	-	-	1 (6.7)	5 (4.2)	6 (3.8)
5 injections	-	1 (10.0)	-	2 (1.7)	3 (1.9)
7 injections	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.6)
9 injections	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.6)
10 injections	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.6)
N	13	10	15	118	156
Mean (SD)	1.4 (0.7)	1.8 (1.4)	1.3 (0.8)	1.6 (1.5)	1.5 (1.4)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 3	1 ; 5	1 ; 4	1 ; 10	1 ; 10

Number of injections to treat a bleed by age and location of bleed - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Skin					
Number of patients	15	14	-	1	30
Number of patients with bleed	14	11	-	1	26
Number of bleeds	22	27	-	1	50
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	22 (100.0)	27 (100.0)	-	1 (100.0)	50 (100.0)
1 injection	20 (90.9)	24 (88.9)	-	1 (100.0)	45 (90.0)
2 injections	2 (9.1)	3 (11.1)	-	-	5 (10.0)
N	22	27	-	1	50
Mean (SD)	1.1 (0.3)	1.1 (0.3)	-	1.0 (-)	1.1 (0.3)
Median	1.0	1.0	-	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 2	1 ; 2	-	1 ; 1	1 ; 2

Number of injections to treat a bleed by age and location of bleed - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Stomach					
Number of patients	-	1	-	-	1
Number of patients with bleed	-	1	-	-	1
Number of bleeds	-	1	-	-	1
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	1 (100.0)	-	-	1 (100.0)
3 injections	-	1 (100.0)	-	-	1 (100.0)
N	-	1	-	-	1
Mean (SD)	-	3.0 (-)	-	-	3.0 (-)
Median	-	3.0	-	-	3.0
Min ; Max	-	3 ; 3	-	-	3 ; 3

Number of injections to treat a bleed by age and location of bleed - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Subcutaneous					
Number of patients	-	-	7	38	45
Number of patients with bleed	-	-	7	34	41
Number of bleeds	-	-	12	307	319
Number of injections to treat the bleed*, N (%)					
N	-	-	12 (100.0)	307 (100.0)	319 (100.0)
1 injection	-	-	11 (91.7)	284 (92.5)	295 (92.5)
2 injections	-	-	1 (8.3)	19 (6.2)	20 (6.3)
3 injections	-	-	-	1 (0.3)	1 (0.3)
5 injections	-	-	-	2 (0.7)	2 (0.6)
8 injections	-	-	-	1 (0.3)	1 (0.3)
N	-	-	12	307	319
Mean (SD)	-	-	1.1 (0.3)	1.1 (0.6)	1.1 (0.6)
Median	-	-	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	-	-	1 ; 2	1 ; 8	1 ; 8

Number of injections to treat a bleed by age and location of bleed - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Continued ...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Urinary system					
Number of patients	-	1	-	-	1
Number of patients with bleed	-	-	-	-	-

* N is number of bleeds.
For all trials data are included from main and extension phases.

29. 出血 1 回あたりの投与回数 – 治療法別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	Prophylaxis multiple dose	On-demand	Total
Number of patients	245	12	254
Number of patients with bleed	193	12	203
Number of bleeds	1640	1126	2766
Number of injections to treat the bleed*, N (%)			
N	1640 (100.0)	1126 (100.0)	2766 (100.0)
1 injection	1232 (75.1)	978 (86.9)	2210 (79.9)
2 injections	289 (17.6)	112 (9.9)	401 (14.5)
3 injections	51 (3.1)	20 (1.8)	71 (2.6)
4 injections	35 (2.1)	3 (0.3)	38 (1.4)
5 injections	15 (0.9)	6 (0.5)	21 (0.8)
6 injections	7 (0.4)	1 (0.1)	8 (0.3)
7 injections	4 (0.2)	-	4 (0.1)
8 injections	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
9 injections	4 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.2)
10 injections	1 (0.1)	-	1 (0.0)
12 injections	-	2 (0.2)	2 (0.1)
13 injections	-	1 (0.1)	1 (0.0)
18 injections	-	1 (0.1)	1 (0.0)
24 injections	1 (0.1)	-	1 (0.0)
N	1640	1126	2766
Mean (SD)	1.4 (1.1)	1.2 (1.0)	1.3 (1.1)
Median	1.0	1.0	1.0
Min ; Max	1 ; 24	1 ; 18	1 ; 24

* N is number of bleeds.
For all trials data are included from main and extension phases.

30. 出血時治療における N8-GP 使用量 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	161	254
Number of patients with bleed	25	29	22	127	203
Number of bleeds	90	192	168	2316	2766
N8-GP (IU/kg) dose used to treat the bleed*					
N	90	192	166	2315	2763
Mean (SD)	106.5 (86.3)	89.3 (56.7)	90.2 (135.4)	52.9 (42.7)	59.4 (57.6)
Median	69.4	66.1	53.1	51.7	52.1
Min ; Max	45 ; 565	30 ; 345	21 ; 1575	17 ; 656	17 ; 1575
Missing	-	-	2	1	3

Dose to treat a bleed includes the entire amount of N8-GP given to treat a bleed from start to stop of bleed.
* N is number of bleeds.
For all trials data are included from main and extension phases.

31. 出血時治療における N8-GP 使用量 – 治療法別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	Prophylaxis multiple dose	On-demand	Total
Number of patients	245	12	254
Number of patients with bleed	193	12	203
Number of bleeds	1640	1126	2766
N8-GP (IU/kg) dose used to treat the bleed*			
N	1637	1126	2763
Mean (SD)	74.0 (63.8)	38.1 (38.1)	59.4 (57.6)
Median	52.8	27.8	52.1
Min ; Max	19 ; 1575	17 ; 656	17 ; 1575
Missing	3	-	3

Dose to treat a bleed includes the entire amount of N8-GP given to treat a bleed from start to stop of bleed.
* N is number of bleeds.
For all trials data are included from main and extension phases.

32. 出血時治療における N8-GP 使用量 – 出血部位別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

		Number of bleeds	Total dose to treat bleed (IU/kg) Mean (SD) dose	Median (IQR) dose
Number of patients	254			
Number of patients with bleed N(%)	203 (79.9)			
Number of bleeds	2766			
Bleed locations				
Gastrointestinal		19	84.3 (103.6)	52.9 (51.9; 72.4)
Joint		1738	61.4 (47.4)	52.3 (28.7; 63.1)
Mouth/gums/nose		17	73.4 (27.2)	69.4 (63.1; 71.4)
Mucosal		99	39.6 (19.2)	28.7 (24.6; 51.8)
Muscular		367	68.1 (103.5)	52.4 (28.1; 67.9)
Other		156	69.5 (63.0)	52.9 (38.5; 75.0)
Skin		50	64.5 (15.0)	64.1 (58.1; 67.5)
Stomach		1	170.5 (-)	170.5 (170.5; 170.5)
Subcutaneous		319	36.5 (24.7)	27.9 (27.0; 31.4)

Dose to treat a bleed includes the entire amount of N8-GP given to treat a bleed from start to stop of bleed.
IQR: Interquartile range.
For bleeds with multiple locations, only the primary location is counted.
For all trials data are included from main and extension phases.

33. 止血効果 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	161	254
Number of patients with bleed N(%)	25 (73.5)	29 (85.3)	22 (88.0)	127 (78.9)	203 (79.9)
Number of bleeds	90	192	168	2316	2766
Haemostatic response, N(%)					
N	90 (100.0)	192 (100.0)	168 (100.0)	2316 (100.0)	2766 (100.0)
Excellent	37 (41.1)	85 (44.3)	68 (40.5)	1281 (55.3)	1471 (53.2)
Good	41 (45.6)	62 (32.3)	61 (36.3)	792 (34.2)	956 (34.6)
Moderate	8 (8.9)	37 (19.3)	30 (17.9)	203 (8.8)	278 (10.1)
None	2 (2.2)	2 (1.0)	-	8 (0.3)	12 (0.4)
Missing	2 (2.2)	6 (3.1)	9 (5.4)	32 (1.4)	49 (1.8)
Success/Failure					
N	88 (100.0)	186 (100.0)	159 (100.0)	2284 (100.0)	2717 (100.0)
Success	78 (88.6)	147 (79.0)	129 (81.1)	2073 (90.8)	2427 (89.3)
Failure	10 (11.4)	39 (21.0)	30 (18.9)	211 (9.2)	290 (10.7)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	90 (100.0)	192 (100.0)	168 (100.0)	2316 (100.0)	2766 (100.0)
Success	78 (86.7)	147 (76.6)	129 (76.8)	2073 (89.5)	2427 (87.7)
Failure	12 (13.3)	45 (23.4)	39 (23.2)	243 (10.5)	339 (12.3)
Success rate					
Rate	87.5	80.8	82.6	85.9	85.0
95% CI	74.8 ; 94.3	72.7 ; 86.9	72.1 ; 89.7	82.6 ; 88.7	82.2 ; 87.5
Success rate (incl. missing as failure)					
Rate	86.0	77.8	78.0	85.1	83.4
95% CI	74.6 ; 92.8	70.0 ; 84.0	64.8 ; 87.3	81.8 ; 87.9	80.5 ; 86.0

Success rate analysed using logistic regression accounting for repeated measures within subject assuming compound symmetry working correlation.
For all trials data are included from main and extension phases.

34. 止血効果 – 自然出血、年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	161	254
Number of patients with bleed N(%)	17 (50.0)	16 (47.1)	18 (72.0)	114 (70.8)	165 (65.0)
Number of bleeds	29	63	84	1543	1719
Haemostatic response, N(%)					
N	29 (100.0)	63 (100.0)	84 (100.0)	1543 (100.0)	1719 (100.0)
Excellent	9 (31.0)	30 (47.6)	36 (42.9)	881 (57.1)	956 (55.6)
Good	14 (48.3)	17 (27.0)	31 (36.9)	505 (32.7)	567 (33.0)
Moderate	4 (13.8)	14 (22.2)	17 (20.2)	126 (8.2)	161 (9.4)
None	-	-	-	4 (0.3)	4 (0.2)
Missing	2 (6.9)	2 (3.2)	-	27 (1.7)	31 (1.8)
Success/Failure					
N	27 (100.0)	61 (100.0)	84 (100.0)	1516 (100.0)	1688 (100.0)
Success	23 (85.2)	47 (77.0)	67 (79.8)	1386 (91.4)	1523 (90.2)
Failure	4 (14.8)	14 (23.0)	17 (20.2)	130 (8.6)	165 (9.8)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	29 (100.0)	63 (100.0)	84 (100.0)	1543 (100.0)	1719 (100.0)
Success	23 (79.3)	47 (74.6)	67 (79.8)	1386 (89.8)	1523 (88.6)
Failure	6 (20.7)	16 (25.4)	17 (20.2)	157 (10.2)	196 (11.4)

For all trials data are included from main and extension phases.

35. 止血効果 – 外傷性出血、年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	161	254
Number of patients with bleed N(%)	22 (64.7)	27 (79.4)	19 (76.0)	103 (64.0)	171 (67.3)
Number of bleeds	58	129	84	755	1026
Haemostatic response, N(%)					
N	58 (100.0)	129 (100.0)	84 (100.0)	755 (100.0)	1026 (100.0)
Excellent	26 (44.8)	55 (42.6)	32 (38.1)	389 (51.5)	502 (48.9)
Good	26 (44.8)	45 (34.9)	30 (35.7)	281 (37.2)	382 (37.2)
Moderate	4 (6.9)	23 (17.8)	13 (15.5)	76 (10.1)	116 (11.3)
None	2 (3.4)	2 (1.6)	-	4 (0.5)	8 (0.8)
Missing	-	4 (3.1)	9 (10.7)	5 (0.7)	18 (1.8)
Success/Failure					
N	58 (100.0)	125 (100.0)	75 (100.0)	750 (100.0)	1008 (100.0)
Success	52 (89.7)	100 (80.0)	62 (82.7)	670 (89.3)	884 (87.7)
Failure	6 (10.3)	25 (20.0)	13 (17.3)	80 (10.7)	124 (12.3)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	58 (100.0)	129 (100.0)	84 (100.0)	755 (100.0)	1026 (100.0)
Success	52 (89.7)	100 (77.5)	62 (73.8)	670 (88.7)	884 (86.2)
Failure	6 (10.3)	29 (22.5)	22 (26.2)	85 (11.3)	142 (13.8)

For all trials data are included from main and extension phases.

00440916 10

36. 止血効果 – 年齢グループ別及び人種別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

Asian

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	1	4	1	34	40
Number of patients with bleed N(%)	1 (100.0)	3 (75.0)	1 (100.0)	30 (88.2)	35 (87.5)
Number of bleeds	2	31	5	941	979
Haemostatic response, N(%)					
N	2 (100.0)	31 (100.0)	5 (100.0)	941 (100.0)	979 (100.0)
Excellent	1 (50.0)	14 (45.2)	4 (80.0)	588 (62.5)	607 (62.0)
Good	1 (50.0)	13 (41.9)	1 (20.0)	258 (27.4)	273 (27.9)
Moderate	-	4 (12.9)	-	72 (7.7)	76 (7.8)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	23 (2.4)	23 (2.3)
Success/Failure					
N	2 (100.0)	31 (100.0)	5 (100.0)	918 (100.0)	956 (100.0)
Success	2 (100.0)	27 (87.1)	5 (100.0)	846 (92.2)	880 (92.1)
Failure	-	4 (12.9)	-	72 (7.8)	76 (7.9)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	2 (100.0)	31 (100.0)	5 (100.0)	941 (100.0)	979 (100.0)
Success	2 (100.0)	27 (87.1)	5 (100.0)	846 (89.9)	880 (89.9)
Failure	-	4 (12.9)	-	95 (10.1)	99 (10.1)

Haemostatic response by age and race - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Black or African American
Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	2	1	3	8	14
Number of patients with bleed N(%)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (50.0)	10 (71.4)
Number of bleeds	5	1	10	107	123
Haemostatic response, N(%)					
N	5 (100.0)	1 (100.0)	10 (100.0)	107 (100.0)	123 (100.0)
Excellent	4 (80.0)	1 (100.0)	9 (90.0)	11 (10.3)	25 (20.3)
Good	1 (20.0)	-	1 (10.0)	78 (72.9)	80 (65.0)
Moderate	-	-	-	18 (16.8)	18 (14.6)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	5 (100.0)	1 (100.0)	10 (100.0)	107 (100.0)	123 (100.0)
Success	5 (100.0)	1 (100.0)	10 (100.0)	89 (83.2)	105 (85.4)
Failure	-	-	-	18 (16.8)	18 (14.6)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	5 (100.0)	1 (100.0)	10 (100.0)	107 (100.0)	123 (100.0)
Success	5 (100.0)	1 (100.0)	10 (100.0)	89 (83.2)	105 (85.4)
Failure	-	-	-	18 (16.8)	18 (14.6)

Haemostatic response by age and race - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

White
Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	30	25	19	118	192
Number of patients with bleed N(%)	22 (73.3)	22 (88.0)	17 (89.5)	92 (78.0)	153 (79.7)
Number of bleeds	83	148	148	1267	1646
Haemostatic response, N(%)					
N	83 (100.0)	148 (100.0)	148 (100.0)	1267 (100.0)	1646 (100.0)
Excellent	32 (38.6)	65 (43.9)	55 (37.2)	681 (53.7)	833 (50.6)
Good	39 (47.0)	45 (30.4)	56 (37.8)	456 (36.0)	596 (36.2)
Moderate	8 (9.6)	30 (20.3)	28 (18.9)	113 (8.9)	179 (10.9)
None	2 (2.4)	2 (1.4)	-	8 (0.6)	12 (0.7)
Missing	2 (2.4)	6 (4.1)	9 (6.1)	9 (0.7)	26 (1.6)
Success/Failure					
N	81 (100.0)	142 (100.0)	139 (100.0)	1258 (100.0)	1620 (100.0)
Success	71 (87.7)	110 (77.5)	111 (79.9)	1137 (90.4)	1429 (88.2)
Failure	10 (12.3)	32 (22.5)	28 (20.1)	121 (9.6)	191 (11.8)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	83 (100.0)	148 (100.0)	148 (100.0)	1267 (100.0)	1646 (100.0)
Success	71 (85.5)	110 (74.3)	111 (75.0)	1137 (89.7)	1429 (86.8)
Failure	12 (14.5)	38 (25.7)	37 (25.0)	130 (10.3)	217 (13.2)

Haemostatic response by age and race - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Other
Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	1	1	2	-	4
Number of patients with bleed N(%)	-	-	1 (50.0)	-	1 (25.0)
Number of bleeds	-	-	5	-	5
Haemostatic response, N(%)					
N	-	-	5 (100.0)	-	5 (100.0)
Excellent	-	-	-	-	-
Good	-	-	3 (60.0)	-	3 (60.0)
Moderate	-	-	2 (40.0)	-	2 (40.0)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	-	-	5 (100.0)	-	5 (100.0)
Success	-	-	3 (60.0)	-	3 (60.0)
Failure	-	-	2 (40.0)	-	2 (40.0)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	-	5 (100.0)	-	5 (100.0)
Success	-	-	3 (60.0)	-	3 (60.0)
Failure	-	-	2 (40.0)	-	2 (40.0)

00440191 6 10

Haemostatic response by age and race - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

NA
Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	3	-	1	4
Number of patients with bleed N(%)	-	3 (100.0)	-	1 (100.0)	4 (100.0)
Number of bleeds	-	12	-	1	13
Haemostatic response, N(%)					
N	-	12 (100.0)	-	1 (100.0)	13 (100.0)
Excellent	-	5 (41.7)	-	1 (100.0)	6 (46.2)
Good	-	4 (33.3)	-	-	4 (30.8)
Moderate	-	3 (25.0)	-	-	3 (23.1)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	-	12 (100.0)	-	1 (100.0)	13 (100.0)
Success	-	9 (75.0)	-	1 (100.0)	10 (76.9)
Failure	-	3 (25.0)	-	-	3 (23.1)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	12 (100.0)	-	1 (100.0)	13 (100.0)
Success	-	9 (75.0)	-	1 (100.0)	10 (76.9)
Failure	-	3 (25.0)	-	-	3 (23.1)

For all trials data are included from main and extension phases.

37. 止血効果 – 年齢グループ別及び国別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

[redacted]

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	-	3	1	4
Number of patients with bleed N(%)	-	-	2 (66.7)	-	2 (50.0)
Number of bleeds	-	-	43	-	43
Haemostatic response, N(%)					
N	-	-	43 (100.0)	-	43 (100.0)
Excellent	-	-	16 (37.2)	-	16 (37.2)
Good	-	-	13 (30.2)	-	13 (30.2)
Moderate	-	-	7 (16.3)	-	7 (16.3)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	7 (16.3)	-	7 (16.3)
Success/Failure					
N	-	-	36 (100.0)	-	36 (100.0)
Success	-	-	29 (80.6)	-	29 (80.6)
Failure	-	-	7 (19.4)	-	7 (19.4)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	-	43 (100.0)	-	43 (100.0)
Success	-	-	29 (67.4)	-	29 (67.4)
Failure	-	-	14 (32.6)	-	14 (32.6)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	-	1	3	4
Number of patients with bleed N(%)	-	-	1 (100.0)	2 (66.7)	3 (75.0)
Number of bleeds	-	-	1	3	4
Haemostatic response, N(%)					
N	-	-	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
Excellent	-	-	1 (100.0)	2 (66.7)	3 (75.0)
Good	-	-	-	-	-
Moderate	-	-	-	1 (33.3)	1 (25.0)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	-	-	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
Success	-	-	1 (100.0)	2 (66.7)	3 (75.0)
Failure	-	-	-	1 (33.3)	1 (25.0)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	-	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
Success	-	-	1 (100.0)	2 (66.7)	3 (75.0)
Failure	-	-	-	1 (33.3)	1 (25.0)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	2	-	-	2
Number of patients with bleed N(%)	-	2 (100.0)	-	-	2 (100.0)
Number of bleeds	-	10	-	-	10
Haemostatic response, N(%)					
N	-	10 (100.0)	-	-	10 (100.0)
Excellent	-	5 (50.0)	-	-	5 (50.0)
Good	-	2 (20.0)	-	-	2 (20.0)
Moderate	-	2 (20.0)	-	-	2 (20.0)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	1 (10.0)	-	-	1 (10.0)
Success/Failure					
N	-	9 (100.0)	-	-	9 (100.0)
Success	-	7 (77.8)	-	-	7 (77.8)
Failure	-	2 (22.2)	-	-	2 (22.2)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	10 (100.0)	-	-	10 (100.0)
Success	-	7 (70.0)	-	-	7 (70.0)
Failure	-	3 (30.0)	-	-	3 (30.0)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	-	-	3	3
Number of patients with bleed N(%)	-	-	-	3 (100.0)	3 (100.0)
Number of bleeds	-	-	-	96	96
Haemostatic response, N(%)					
N	-	-	-	96 (100.0)	96 (100.0)
Excellent	-	-	-	36 (37.5)	36 (37.5)
Good	-	-	-	48 (50.0)	48 (50.0)
Moderate	-	-	-	12 (12.5)	12 (12.5)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	-	-	-	96 (100.0)	96 (100.0)
Success	-	-	-	84 (87.5)	84 (87.5)
Failure	-	-	-	12 (12.5)	12 (12.5)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	-	-	96 (100.0)	96 (100.0)
Success	-	-	-	84 (87.5)	84 (87.5)
Failure	-	-	-	12 (12.5)	12 (12.5)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	-	-	6	6
Number of patients with bleed N(%)	-	-	-	4 (66.7)	4 (66.7)
Number of bleeds	-	-	-	33	33
Haemostatic response, N(%)					
N	-	-	-	33 (100.0)	33 (100.0)
Excellent	-	-	-	9 (27.3)	9 (27.3)
Good	-	-	-	17 (51.5)	17 (51.5)
Moderate	-	-	-	5 (15.2)	5 (15.2)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	2 (6.1)	2 (6.1)
Success/Failure					
N	-	-	-	31 (100.0)	31 (100.0)
Success	-	-	-	26 (83.9)	26 (83.9)
Failure	-	-	-	5 (16.1)	5 (16.1)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	-	-	33 (100.0)	33 (100.0)
Success	-	-	-	26 (78.8)	26 (78.8)
Failure	-	-	-	7 (21.2)	7 (21.2)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	4	3	-	4	11
Number of patients with bleed N(%)	4 (100.0)	2 (66.7)	-	4 (100.0)	10 (90.9)
Number of bleeds	18	19	-	13	50
Haemostatic response, N(%)					
N	18 (100.0)	19 (100.0)	-	13 (100.0)	50 (100.0)
Excellent	8 (44.4)	16 (84.2)	-	9 (69.2)	33 (66.0)
Good	8 (44.4)	2 (10.5)	-	3 (23.1)	13 (26.0)
Moderate	1 (5.6)	-	-	1 (7.7)	2 (4.0)
None	1 (5.6)	-	-	-	1 (2.0)
Missing	-	1 (5.3)	-	-	1 (2.0)
Success/Failure					
N	18 (100.0)	18 (100.0)	-	13 (100.0)	49 (100.0)
Success	16 (88.9)	18 (100.0)	-	12 (92.3)	46 (93.9)
Failure	2 (11.1)	-	-	1 (7.7)	3 (6.1)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	18 (100.0)	19 (100.0)	-	13 (100.0)	50 (100.0)
Success	16 (88.9)	18 (94.7)	-	12 (92.3)	46 (92.0)
Failure	2 (11.1)	1 (5.3)	-	1 (7.7)	4 (8.0)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	1	-	-	13	14
Number of patients with bleed N(%)	-	-	-	8 (61.5)	8 (57.1)
Number of bleeds	-	-	-	47	47
Haemostatic response, N(%)					
N	-	-	-	47 (100.0)	47 (100.0)
Excellent	-	-	-	19 (40.4)	19 (40.4)
Good	-	-	-	24 (51.1)	24 (51.1)
Moderate	-	-	-	4 (8.5)	4 (8.5)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	-	-	-	47 (100.0)	47 (100.0)
Success	-	-	-	43 (91.5)	43 (91.5)
Failure	-	-	-	4 (8.5)	4 (8.5)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	-	-	47 (100.0)	47 (100.0)
Success	-	-	-	43 (91.5)	43 (91.5)
Failure	-	-	-	4 (8.5)	4 (8.5)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	1	-	-	1
Number of patients with bleed N(%)	-	1 (100.0)	-	-	1 (100.0)
Number of bleeds	-	6	-	-	6
Haemostatic response, N(%)					
N	-	6 (100.0)	-	-	6 (100.0)
Excellent	-	5 (83.3)	-	-	5 (83.3)
Good	-	-	-	-	-
Moderate	-	-	-	-	-
None	-	-	-	-	-
Missing	-	1 (16.7)	-	-	1 (16.7)
Success/Failure					
N	-	5 (100.0)	-	-	5 (100.0)
Success	-	5 (100.0)	-	-	5 (100.0)
Failure	-	-	-	-	-
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	6 (100.0)	-	-	6 (100.0)
Success	-	5 (83.3)	-	-	5 (83.3)
Failure	-	1 (16.7)	-	-	1 (16.7)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	-	-	10	10
Number of patients with bleed N(%)	-	-	-	4 (40.0)	4 (40.0)
Number of bleeds	-	-	-	20	20
Haemostatic response, N(%)					
N	-	-	-	20 (100.0)	20 (100.0)
Excellent	-	-	-	15 (75.0)	15 (75.0)
Good	-	-	-	5 (25.0)	5 (25.0)
Moderate	-	-	-	-	-
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	-	-	-	20 (100.0)	20 (100.0)
Success	-	-	-	20 (100.0)	20 (100.0)
Failure	-	-	-	-	-
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	-	-	20 (100.0)	20 (100.0)
Success	-	-	-	20 (100.0)	20 (100.0)
Failure	-	-	-	-	-

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	2	-	4	6
Number of patients with bleed N(%)	-	2 (100.0)	-	3 (75.0)	5 (83.3)
Number of bleeds	-	17	-	46	63
Haemostatic response, N(%)					
N	-	17 (100.0)	-	46 (100.0)	63 (100.0)
Excellent	-	4 (23.5)	-	19 (41.3)	23 (36.5)
Good	-	7 (41.2)	-	19 (41.3)	26 (41.3)
Moderate	-	3 (17.6)	-	7 (15.2)	10 (15.9)
None	-	2 (11.8)	-	1 (2.2)	3 (4.8)
Missing	-	1 (5.9)	-	-	1 (1.6)
Success/Failure					
N	-	16 (100.0)	-	46 (100.0)	62 (100.0)
Success	-	11 (68.8)	-	38 (82.6)	49 (79.0)
Failure	-	5 (31.3)	-	8 (17.4)	13 (21.0)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	17 (100.0)	-	46 (100.0)	63 (100.0)
Success	-	11 (64.7)	-	38 (82.6)	49 (77.8)
Failure	-	6 (35.3)	-	8 (17.4)	14 (22.2)

00440191 6 10

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	1	1	6	8
Number of patients with bleed N(%)	-	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (66.7)	6 (75.0)
Number of bleeds	-	8	6	35	49
Haemostatic response, N(%)					
N	-	8 (100.0)	6 (100.0)	35 (100.0)	49 (100.0)
Excellent	-	4 (50.0)	-	13 (37.1)	17 (34.7)
Good	-	3 (37.5)	4 (66.7)	19 (54.3)	26 (53.1)
Moderate	-	1 (12.5)	2 (33.3)	3 (8.6)	6 (12.2)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	-	8 (100.0)	6 (100.0)	35 (100.0)	49 (100.0)
Success	-	7 (87.5)	4 (66.7)	32 (91.4)	43 (87.8)
Failure	-	1 (12.5)	2 (33.3)	3 (8.6)	6 (12.2)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	8 (100.0)	6 (100.0)	35 (100.0)	49 (100.0)
Success	-	7 (87.5)	4 (66.7)	32 (91.4)	43 (87.8)
Failure	-	1 (12.5)	2 (33.3)	3 (8.6)	6 (12.2)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Japan
Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	2	1	14	17
Number of patients with bleed N(%)	-	2 (100.0)	1 (100.0)	13 (92.9)	16 (94.1)
Number of bleeds	-	16	5	500	521
Haemostatic response, N(%)					
N	-	16 (100.0)	5 (100.0)	500 (100.0)	521 (100.0)
Excellent	-	11 (68.8)	4 (80.0)	380 (76.0)	395 (75.8)
Good	-	3 (18.8)	1 (20.0)	73 (14.6)	77 (14.8)
Moderate	-	2 (12.5)	-	27 (5.4)	29 (5.6)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	20 (4.0)	20 (3.8)
Success/Failure					
N	-	16 (100.0)	5 (100.0)	480 (100.0)	501 (100.0)
Success	-	14 (87.5)	5 (100.0)	453 (94.4)	472 (94.2)
Failure	-	2 (12.5)	-	27 (5.6)	29 (5.8)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	16 (100.0)	5 (100.0)	500 (100.0)	521 (100.0)
Success	-	14 (87.5)	5 (100.0)	453 (90.6)	472 (90.6)
Failure	-	2 (12.5)	-	47 (9.4)	49 (9.4)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	-	-	5	5
Number of patients with bleed N(%)	-	-	-	4 (80.0)	4 (80.0)
Number of bleeds	-	-	-	146	146
Haemostatic response, N(%)					
N	-	-	-	146 (100.0)	146 (100.0)
Excellent	-	-	-	48 (32.9)	48 (32.9)
Good	-	-	-	78 (53.4)	78 (53.4)
Moderate	-	-	-	18 (12.3)	18 (12.3)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	2 (1.4)	2 (1.4)
Success/Failure					
N	-	-	-	144 (100.0)	144 (100.0)
Success	-	-	-	126 (87.5)	126 (87.5)
Failure	-	-	-	18 (12.5)	18 (12.5)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	-	-	146 (100.0)	146 (100.0)
Success	-	-	-	126 (86.3)	126 (86.3)
Failure	-	-	-	20 (13.7)	20 (13.7)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	1	4	-	-	5
Number of patients with bleed N(%)	1 (100.0)	3 (75.0)	-	-	4 (80.0)
Number of bleeds	1	36	-	-	37
Haemostatic response, N(%)					
N	1 (100.0)	36 (100.0)	-	-	37 (100.0)
Excellent	1 (100.0)	17 (47.2)	-	-	18 (48.6)
Good	-	8 (22.2)	-	-	8 (21.6)
Moderate	-	10 (27.8)	-	-	10 (27.0)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	1 (2.8)	-	-	1 (2.7)
Success/Failure					
N	1 (100.0)	35 (100.0)	-	-	36 (100.0)
Success	1 (100.0)	25 (71.4)	-	-	26 (72.2)
Failure	-	10 (28.6)	-	-	10 (27.8)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	1 (100.0)	36 (100.0)	-	-	37 (100.0)
Success	1 (100.0)	25 (69.4)	-	-	26 (70.3)
Failure	-	11 (30.6)	-	-	11 (29.7)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	1	1	-	5	7
Number of patients with bleed N(%)	1 (100.0)	1 (100.0)	-	4 (80.0)	6 (85.7)
Number of bleeds	2	15	-	11	28
Haemostatic response, N(%)					
N	2 (100.0)	15 (100.0)	-	11 (100.0)	28 (100.0)
Excellent	1 (50.0)	3 (20.0)	-	4 (36.4)	8 (28.6)
Good	1 (50.0)	10 (66.7)	-	4 (36.4)	15 (53.6)
Moderate	-	2 (13.3)	-	3 (27.3)	5 (17.9)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	2 (100.0)	15 (100.0)	-	11 (100.0)	28 (100.0)
Success	2 (100.0)	13 (86.7)	-	8 (72.7)	23 (82.1)
Failure	-	2 (13.3)	-	3 (27.3)	5 (17.9)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	2 (100.0)	15 (100.0)	-	11 (100.0)	28 (100.0)
Success	2 (100.0)	13 (86.7)	-	8 (72.7)	23 (82.1)
Failure	-	2 (13.3)	-	3 (27.3)	5 (17.9)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	-	-	7	7
Number of patients with bleed N(%)	-	-	-	6 (85.7)	6 (85.7)
Number of bleeds	-	-	-	30	30
Haemostatic response, N(%)					
N	-	-	-	30 (100.0)	30 (100.0)
Excellent	-	-	-	5 (16.7)	5 (16.7)
Good	-	-	-	12 (40.0)	12 (40.0)
Moderate	-	-	-	9 (30.0)	9 (30.0)
None	-	-	-	2 (6.7)	2 (6.7)
Missing	-	-	-	2 (6.7)	2 (6.7)
Success/Failure					
N	-	-	-	28 (100.0)	28 (100.0)
Success	-	-	-	17 (60.7)	17 (60.7)
Failure	-	-	-	11 (39.3)	11 (39.3)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	-	-	30 (100.0)	30 (100.0)
Success	-	-	-	17 (56.7)	17 (56.7)
Failure	-	-	-	13 (43.3)	13 (43.3)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	-	-	2	2
Number of patients with bleed N(%)	-	-	-	1 (50.0)	1 (50.0)
Number of bleeds	-	-	-	3	3
Haemostatic response, N(%)					
N	-	-	-	3 (100.0)	3 (100.0)
Excellent	-	-	-	1 (33.3)	1 (33.3)
Good	-	-	-	2 (66.7)	2 (66.7)
Moderate	-	-	-	-	-
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	-	-	-	3 (100.0)	3 (100.0)
Success	-	-	-	3 (100.0)	3 (100.0)
Failure	-	-	-	-	-
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	-	-	3 (100.0)	3 (100.0)
Success	-	-	-	3 (100.0)	3 (100.0)
Failure	-	-	-	-	-

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	2	-	-	2
Number of patients with bleed N(%)	-	2 (100.0)	-	-	2 (100.0)
Number of bleeds	-	15	-	-	15
Haemostatic response, N(%)					
N	-	15 (100.0)	-	-	15 (100.0)
Excellent	-	3 (20.0)	-	-	3 (20.0)
Good	-	7 (46.7)	-	-	7 (46.7)
Moderate	-	5 (33.3)	-	-	5 (33.3)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	-	15 (100.0)	-	-	15 (100.0)
Success	-	10 (66.7)	-	-	10 (66.7)
Failure	-	5 (33.3)	-	-	5 (33.3)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	15 (100.0)	-	-	15 (100.0)
Success	-	10 (66.7)	-	-	10 (66.7)
Failure	-	5 (33.3)	-	-	5 (33.3)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	-	-	5	5
Number of patients with bleed N(%)	-	-	-	4 (80.0)	4 (80.0)
Number of bleeds	-	-	-	99	99
Haemostatic response, N(%)					
N	-	-	-	99 (100.0)	99 (100.0)
Excellent	-	-	-	75 (75.8)	75 (75.8)
Good	-	-	-	21 (21.2)	21 (21.2)
Moderate	-	-	-	3 (3.0)	3 (3.0)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	-	-	-	99 (100.0)	99 (100.0)
Success	-	-	-	96 (97.0)	96 (97.0)
Failure	-	-	-	3 (3.0)	3 (3.0)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	-	-	99 (100.0)	99 (100.0)
Success	-	-	-	96 (97.0)	96 (97.0)
Failure	-	-	-	3 (3.0)	3 (3.0)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	-	-	2	2
Number of patients with bleed N(%)	-	-	-	2 (100.0)	2 (100.0)
Number of bleeds	-	-	-	68	68
Haemostatic response, N(%)					
N	-	-	-	68 (100.0)	68 (100.0)
Excellent	-	-	-	62 (91.2)	62 (91.2)
Good	-	-	-	3 (4.4)	3 (4.4)
Moderate	-	-	-	3 (4.4)	3 (4.4)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	-	-	-	68 (100.0)	68 (100.0)
Success	-	-	-	65 (95.6)	65 (95.6)
Failure	-	-	-	3 (4.4)	3 (4.4)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	-	-	68 (100.0)	68 (100.0)
Success	-	-	-	65 (95.6)	65 (95.6)
Failure	-	-	-	3 (4.4)	3 (4.4)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	-	-	1	1
Number of patients with bleed N(%)	-	-	-	-	-
Number of bleeds	-	-	-	-	-
Haemostatic response, N(%)					
N	-	-	-	-	-
Excellent	-	-	-	-	-
Good	-	-	-	-	-
Moderate	-	-	-	-	-
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	-	-	-	-	-
Success	-	-	-	-	-
Failure	-	-	-	-	-
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	-	-	-	-
Success	-	-	-	-	-
Failure	-	-	-	-	-

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	2	2	-	6	10
Number of patients with bleed N(%)	2 (100.0)	2 (100.0)	-	6 (100.0)	10 (100.0)
Number of bleeds	16	7	-	282	305
Haemostatic response, N(%)					
N	16 (100.0)	7 (100.0)	-	282 (100.0)	305 (100.0)
Excellent	7 (43.8)	2 (28.6)	-	156 (55.3)	165 (54.1)
Good	7 (43.8)	4 (57.1)	-	107 (37.9)	118 (38.7)
Moderate	1 (6.3)	1 (14.3)	-	19 (6.7)	21 (6.9)
None	-	-	-	-	-
Missing	1 (6.3)	-	-	-	1 (0.3)
Success/Failure					
N	15 (100.0)	7 (100.0)	-	282 (100.0)	304 (100.0)
Success	14 (93.3)	6 (85.7)	-	263 (93.3)	283 (93.1)
Failure	1 (6.7)	1 (14.3)	-	19 (6.7)	21 (6.9)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	16 (100.0)	7 (100.0)	-	282 (100.0)	305 (100.0)
Success	14 (87.5)	6 (85.7)	-	263 (93.3)	283 (92.8)
Failure	2 (12.5)	1 (14.3)	-	19 (6.7)	22 (7.2)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	-	-	5	5
Number of patients with bleed N(%)	-	-	-	5 (100.0)	5 (100.0)
Number of bleeds	-	-	-	238	238
Haemostatic response, N(%)					
N	-	-	-	238 (100.0)	238 (100.0)
Excellent	-	-	-	154 (64.7)	154 (64.7)
Good	-	-	-	75 (31.5)	75 (31.5)
Moderate	-	-	-	9 (3.8)	9 (3.8)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	-	-	-	238 (100.0)	238 (100.0)
Success	-	-	-	229 (96.2)	229 (96.2)
Failure	-	-	-	9 (3.8)	9 (3.8)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	-	-	238 (100.0)	238 (100.0)
Success	-	-	-	229 (96.2)	229 (96.2)
Failure	-	-	-	9 (3.8)	9 (3.8)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	2	4	3	7	16
Number of patients with bleed N(%)	1 (50.0)	4 (100.0)	2 (66.7)	5 (71.4)	12 (75.0)
Number of bleeds	2	14	6	38	60
Haemostatic response, N(%)					
N	2 (100.0)	14 (100.0)	6 (100.0)	38 (100.0)	60 (100.0)
Excellent	1 (50.0)	4 (28.6)	4 (66.7)	18 (47.4)	27 (45.0)
Good	-	6 (42.9)	2 (33.3)	13 (34.2)	21 (35.0)
Moderate	1 (50.0)	3 (21.4)	-	6 (15.8)	10 (16.7)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	1 (7.1)	-	1 (2.6)	2 (3.3)
Success/Failure					
N	2 (100.0)	13 (100.0)	6 (100.0)	37 (100.0)	58 (100.0)
Success	1 (50.0)	10 (76.9)	6 (100.0)	31 (83.8)	48 (82.8)
Failure	1 (50.0)	3 (23.1)	-	6 (16.2)	10 (17.2)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	2 (100.0)	14 (100.0)	6 (100.0)	38 (100.0)	60 (100.0)
Success	1 (50.0)	10 (71.4)	6 (100.0)	31 (81.6)	48 (80.0)
Failure	1 (50.0)	4 (28.6)	-	7 (18.4)	12 (20.0)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	6	-	-	-	6
Number of patients with bleed N(%)	1 (16.7)	-	-	-	1 (16.7)
Number of bleeds	2	-	-	-	2
Haemostatic response, N(%)					
N	2 (100.0)	-	-	-	2 (100.0)
Excellent	1 (50.0)	-	-	-	1 (50.0)
Good	1 (50.0)	-	-	-	1 (50.0)
Moderate	-	-	-	-	-
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	2 (100.0)	-	-	-	2 (100.0)
Success	2 (100.0)	-	-	-	2 (100.0)
Failure	-	-	-	-	-
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	2 (100.0)	-	-	-	2 (100.0)
Success	2 (100.0)	-	-	-	2 (100.0)
Failure	-	-	-	-	-

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	5	1	4	18	28
Number of patients with bleed N(%)	4 (80.0)	-	4 (100.0)	17 (94.4)	25 (89.3)
Number of bleeds	15	-	31	102	148
Haemostatic response, N(%)					
N	15 (100.0)	-	31 (100.0)	102 (100.0)	148 (100.0)
Excellent	8 (53.3)	-	5 (16.1)	29 (28.4)	42 (28.4)
Good	5 (33.3)	-	18 (58.1)	50 (49.0)	73 (49.3)
Moderate	1 (6.7)	-	7 (22.6)	19 (18.6)	27 (18.2)
None	1 (6.7)	-	-	-	1 (0.7)
Missing	-	-	1 (3.2)	4 (3.9)	5 (3.4)
Success/Failure					
N	15 (100.0)	-	30 (100.0)	98 (100.0)	143 (100.0)
Success	13 (86.7)	-	23 (76.7)	79 (80.6)	115 (80.4)
Failure	2 (13.3)	-	7 (23.3)	19 (19.4)	28 (19.6)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	15 (100.0)	-	31 (100.0)	102 (100.0)	148 (100.0)
Success	13 (86.7)	-	23 (74.2)	79 (77.5)	115 (77.7)
Failure	2 (13.3)	-	8 (25.8)	23 (22.5)	33 (22.3)

Haemostatic response by age and country - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	12	9	12	34	67
Number of patients with bleed N(%)	11 (91.7)	7 (77.8)	11 (91.7)	28 (82.4)	57 (85.1)
Number of bleeds	34	29	76	506	645
Haemostatic response, N(%)					
N	34 (100.0)	29 (100.0)	76 (100.0)	506 (100.0)	645 (100.0)
Excellent	10 (29.4)	11 (37.9)	38 (50.0)	227 (44.9)	286 (44.3)
Good	19 (55.9)	10 (34.5)	23 (30.3)	219 (43.3)	271 (42.0)
Moderate	4 (11.8)	8 (27.6)	14 (18.4)	54 (10.7)	80 (12.4)
None	-	-	-	5 (1.0)	5 (0.8)
Missing	1 (2.9)	-	1 (1.3)	1 (0.2)	3 (0.5)
Success/Failure					
N	33 (100.0)	29 (100.0)	75 (100.0)	505 (100.0)	642 (100.0)
Success	29 (87.9)	21 (72.4)	61 (81.3)	446 (88.3)	557 (86.8)
Failure	4 (12.1)	8 (27.6)	14 (18.7)	59 (11.7)	85 (13.2)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	34 (100.0)	29 (100.0)	76 (100.0)	506 (100.0)	645 (100.0)
Success	29 (85.3)	21 (72.4)	61 (80.3)	446 (88.1)	557 (86.4)
Failure	5 (14.7)	8 (27.6)	15 (19.7)	60 (11.9)	88 (13.6)

For all trials data are included from main and extension phases.

38. 止血効果 – 年齢グループ別及び民族別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

Hispanic or Latino

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	3	3	10	16
Number of patients with bleed N(%)	-	2 (66.7)	2 (66.7)	9 (90.0)	13 (81.3)
Number of bleeds	-	12	7	112	131
Haemostatic response, N(%)					
N	-	12 (100.0)	7 (100.0)	112 (100.0)	131 (100.0)
Excellent	-	5 (41.7)	1 (14.3)	97 (86.6)	103 (78.6)
Good	-	4 (33.3)	1 (14.3)	7 (6.3)	12 (9.2)
Moderate	-	3 (25.0)	5 (71.4)	8 (7.1)	16 (12.2)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	-	12 (100.0)	7 (100.0)	112 (100.0)	131 (100.0)
Success	-	9 (75.0)	2 (28.6)	104 (92.9)	115 (87.8)
Failure	-	3 (25.0)	5 (71.4)	8 (7.1)	16 (12.2)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	12 (100.0)	7 (100.0)	112 (100.0)	131 (100.0)
Success	-	9 (75.0)	2 (28.6)	104 (92.9)	115 (87.8)
Failure	-	3 (25.0)	5 (71.4)	8 (7.1)	16 (12.2)

Haemostatic response by age and ethnicity - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Not Hispanic or Latino
Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	30	22	150	236
Number of patients with bleed N(%)	25 (73.5)	26 (86.7)	20 (90.9)	117 (78.0)	188 (79.7)
Number of bleeds	90	177	161	2203	2631
Haemostatic response, N(%)					
N	90 (100.0)	177 (100.0)	161 (100.0)	2203 (100.0)	2631 (100.0)
Excellent	37 (41.1)	78 (44.1)	67 (41.6)	1183 (53.7)	1365 (51.9)
Good	41 (45.6)	57 (32.2)	60 (37.3)	785 (35.6)	943 (35.8)
Moderate	8 (8.9)	34 (19.2)	25 (15.5)	195 (8.9)	262 (10.0)
None	2 (2.2)	2 (1.1)	-	8 (0.4)	12 (0.5)
Missing	2 (2.2)	6 (3.4)	9 (5.6)	32 (1.5)	49 (1.9)
Success/Failure					
N	88 (100.0)	171 (100.0)	152 (100.0)	2171 (100.0)	2582 (100.0)
Success	78 (88.6)	135 (78.9)	127 (83.6)	1968 (90.6)	2308 (89.4)
Failure	10 (11.4)	36 (21.1)	25 (16.4)	203 (9.4)	274 (10.6)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	90 (100.0)	177 (100.0)	161 (100.0)	2203 (100.0)	2631 (100.0)
Success	78 (86.7)	135 (76.3)	127 (78.9)	1968 (89.3)	2308 (87.7)
Failure	12 (13.3)	42 (23.7)	34 (21.1)	235 (10.7)	323 (12.3)

Haemostatic response by age and ethnicity - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

NA
Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	-	1	-	1	2
Number of patients with bleed N(%)	-	1 (100.0)	-	1 (100.0)	2 (100.0)
Number of bleeds	-	3	-	1	4
Haemostatic response, N(%)					
N	-	3 (100.0)	-	1 (100.0)	4 (100.0)
Excellent	-	2 (66.7)	-	1 (100.0)	3 (75.0)
Good	-	1 (33.3)	-	-	1 (25.0)
Moderate	-	-	-	-	-
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	-	-
Success/Failure					
N	-	3 (100.0)	-	1 (100.0)	4 (100.0)
Success	-	3 (100.0)	-	1 (100.0)	4 (100.0)
Failure	-	-	-	-	-
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	3 (100.0)	-	1 (100.0)	4 (100.0)
Success	-	3 (100.0)	-	1 (100.0)	4 (100.0)
Failure	-	-	-	-	-

For all trials data are included from main and extension phases.

39. 止血効果 – 年齢グループ別及び出血の重症度別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

Mild/moderate

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	161	254
Number of patients with bleed N(%)	25 (73.5)	29 (85.3)	22 (88.0)	124 (77.0)	200 (78.7)
Number of bleeds	88	191	163	2285	2727
Haemostatic response, N(%)					
N	88 (100.0)	191 (100.0)	163 (100.0)	2285 (100.0)	2727 (100.0)
Excellent	37 (42.0)	85 (44.5)	68 (41.7)	1274 (55.8)	1464 (53.7)
Good	39 (44.3)	62 (32.5)	60 (36.8)	777 (34.0)	938 (34.4)
Moderate	8 (9.1)	36 (18.8)	27 (16.6)	197 (8.6)	268 (9.8)
None	2 (2.3)	2 (1.0)	-	8 (0.4)	12 (0.4)
Missing	2 (2.3)	6 (3.1)	8 (4.9)	29 (1.3)	45 (1.7)
Success/Failure					
N	86 (100.0)	185 (100.0)	155 (100.0)	2256 (100.0)	2682 (100.0)
Success	76 (88.4)	147 (79.5)	128 (82.6)	2051 (90.9)	2402 (89.6)
Failure	10 (11.6)	38 (20.5)	27 (17.4)	205 (9.1)	280 (10.4)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	88 (100.0)	191 (100.0)	163 (100.0)	2285 (100.0)	2727 (100.0)
Success	76 (86.4)	147 (77.0)	128 (78.5)	2051 (89.8)	2402 (88.1)
Failure	12 (13.6)	44 (23.0)	35 (21.5)	234 (10.2)	325 (11.9)

Haemostatic response by age and bleed severity - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Severe
Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	161	254
Number of patients with bleed N(%)	2 (5.9)	1 (2.9)	3 (12.0)	16 (9.9)	22 (8.7)
Number of bleeds	2	1	4	27	34
Haemostatic response, N(%)					
N	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	27 (100.0)	34 (100.0)
Excellent	-	-	-	7 (25.9)	7 (20.6)
Good	2 (100.0)	-	1 (25.0)	13 (48.1)	16 (47.1)
Moderate	-	1 (100.0)	2 (50.0)	5 (18.5)	8 (23.5)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	1 (25.0)	2 (7.4)	3 (8.8)
Success/Failure					
N	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	25 (100.0)	31 (100.0)
Success	2 (100.0)	-	1 (33.3)	20 (80.0)	23 (74.2)
Failure	-	1 (100.0)	2 (66.7)	5 (20.0)	8 (25.8)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	27 (100.0)	34 (100.0)
Success	2 (100.0)	-	1 (25.0)	20 (74.1)	23 (67.6)
Failure	-	1 (100.0)	3 (75.0)	7 (25.9)	11 (32.4)

Haemostatic response by age and bleed severity - trials 3859, 4033 and 3885 - full analysis set

Missing
Continued...

	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	Total
Number of patients	34	34	25	161	254
Number of patients with bleed N(%)	-	-	1 (4.0)	4 (2.5)	5 (2.0)
Number of bleeds	-	-	1	4	5
Haemostatic response, N(%)					
N	-	-	1 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)
Excellent	-	-	-	-	-
Good	-	-	-	2 (50.0)	2 (40.0)
Moderate	-	-	1 (100.0)	1 (25.0)	2 (40.0)
None	-	-	-	-	-
Missing	-	-	-	1 (25.0)	1 (20.0)
Success/Failure					
N	-	-	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
Success	-	-	-	2 (66.7)	2 (50.0)
Failure	-	-	1 (100.0)	1 (33.3)	2 (50.0)
Success/Failure (incl. missing as failure)					
N	-	-	1 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)
Success	-	-	-	2 (50.0)	2 (40.0)
Failure	-	-	1 (100.0)	2 (50.0)	3 (60.0)

For all trials data are included from main and extension phases.

40. 止血効果 – 治療法別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

	Prophylaxis multiple dose	On-demand	Total
Number of patients	245	12	254
Number of patients with bleed N(%)	193 (78.8)	12 (100.0)	203 (79.9)
Number of bleeds	1640	1126	2766
Haemostatic response, N(%)			
N	1640 (100.0)	1126 (100.0)	2766 (100.0)
Excellent	746 (45.5)	725 (64.4)	1471 (53.2)
Good	643 (39.2)	313 (27.8)	956 (34.6)
Moderate	211 (12.9)	67 (6.0)	278 (10.1)
None	11 (0.7)	1 (0.1)	12 (0.4)
Missing	29 (1.8)	20 (1.8)	49 (1.8)
Success/Failure			
N	1611 (100.0)	1106 (100.0)	2717 (100.0)
Success	1389 (86.2)	1038 (93.9)	2427 (89.3)
Failure	222 (13.8)	68 (6.1)	290 (10.7)
Success/Failure (incl. missing as failure)			
N	1640 (100.0)	1126 (100.0)	2766 (100.0)
Success	1389 (84.7)	1038 (92.2)	2427 (87.7)
Failure	251 (15.3)	88 (7.8)	339 (12.3)

For all trials data are included from main and extension phases.
Three patients changed from on-demand to prophylaxis during the course of trial 3859. These are counted in both treatment arms, but only counted once in the total.

41. 止血効果 – 出血部位別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

		Number of Bleeds (Success Rate)
Number of patients	254	
Number of patients with bleed N(%)	203 (79.9)	
Number of bleeds	2717	
Location of Bleeding		
Gastrointestinal		17 (82.4)
Joint		1717 (88.8)
Mouth/gums/nose		17 (94.1)
Mucosal		98 (95.9)
Muscular		362 (83.7)
Skin		49 (93.9)
Stomach		1 (100.0)
Subcutaneous		303 (97.4)
Other		153 (86.9)

Number of bleeds includes all bleeds except bleeds with missing response.
For bleeds with multiple locations, only the primary location is counted.
For all trials data are included from main and extension phases.

42. 止血効果（止血反応の情報が得られていない場合を「失敗」として扱う） – 出血部位別 – 最大の解析対象集団（3859、4033 及び 3885 試験）

		Number of Bleeds (Success Rate)
Number of patients	254	
Number of patients with bleed N(%)	203 (79.9)	
Number of bleeds	2766	
Location of Bleeding		
Gastrointestinal		19 (73.7)
Joint		1738 (87.7)
Mouth/gums/nose		17 (94.1)
Mucosal		99 (94.9)
Muscular		367 (82.6)
Skin		50 (92.0)
Stomach		1 (100.0)
Subcutaneous		319 (92.5)
Other		156 (85.3)

For bleeds with multiple locations, only the primary location is counted.
For all trials data are included from main and extension phases.

43. 年換算の出血率（補完に基づく） – 予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	34	34	25	150	6	32
Number of patients with bleed N (%)	19 (55.9)	20 (58.8)	19 (76.0)	86 (57.3)	5 (83.3)	11 (34.4)
Number of patients with LOCF	1	-	3	9	1	-
Number of observed bleeds	30	40	67	369	9	16
Number of bleeds using imputation*	75	40	85	491	19	44
Number of patients with less than 1 month exposure	4	-	1	6	-	-
Bleeds per patient (min; max)*	0; 13	0; 6	0; 17	0; 45	0; 6	0; 12
Mean treatment period (yrs)**	0.51	0.51	0.90	0.89	0.46	0.46
Individual ABRs						
N	34	34	25	150	6	32
Mean (SD)	4.34 (7.72)	2.29 (2.86)	3.96 (5.30)	3.70 (6.01)	6.87 (5.05)	2.98 (6.76)
Median	2.00	1.97	2.22	1.19	7.61	0.00
Interquartile range	0.00; 3.99	0.00; 3.91	0.87; 4.73	0.00; 4.40	2.10; 10.87	0.00; 2.16
Min ; Max	0.00; 26.09	0.00; 11.53	0.00; 23.97	0.00; 28.42	0.00; 13.04	0.00; 26.09
Poisson estimate of ABR	4.28	2.30	3.78	3.69	6.84	2.96
95% CI	2.36; 7.79	1.51; 3.50	2.26; 6.32	2.86; 4.76	3.78; 12.35	1.35; 6.51
Negative binomial estimate of ABR***	4.34	2.30	3.91	3.66	6.85	2.98
95% CI	2.53; 7.42	1.52; 3.48	2.43; 6.31	2.82; 4.75	3.76; 12.48	1.29; 6.88

The analysis is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset, except for patients withdrawing prematurely, where the log planned treatment duration is used as offset. Data included in analysis: 3859 interim 1 – pivotal part 50 IU/kg Q4D, 3859 interim 2 – extension phase part 1 for 75 IU/kg Q7D, 3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg Q2W.
* Imputation: For patients withdrawing prematurely from trial 3859, the number of bleeding episodes is imputed up according to the planned treatment
duration. For patients with <1 month of exposure, the annual bleeding rate is imputed as 24 episodes per year for the missing period.
** For patients withdrawing prematurely from trial 3859, the planned treatment duration is used. For completers, the actual treatment duration is used.
*** Sensitivity analysis based on a negative binomial model.

44. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	34	34	25	150	6	32
Number of patients with bleed N (%)	19 (55.9)	20 (58.8)	19 (76.0)	86 (57.3)	5 (83.3)	11 (34.4)
Number of observed bleeds	30	40	67	369	9	16
Bleeds per patient (min; max)	0; 4	0; 6	0; 14	0; 21	0; 3	0; 3
Mean treatment period (yrs)	0.46	0.51	0.85	0.81	0.32	0.41
Individual ABRs						
N	34	34	25	150	6	32
Mean (SD)	3.87 (9.68)	2.29 (2.86)	3.47 (3.85)	2.92 (4.78)	6.14 (4.31)	2.86 (6.40)
Median	1.94	1.97	2.22	1.17	7.20	0.00
Interquartile range	0.00; 2.08	0.00; 3.91	0.87; 4.73	0.00; 3.71	2.10; 8.91	0.00; 2.16
Min ; Max	0.00; 45.66	0.00; 11.53	0.00; 13.04	0.00; 28.42	0.00; 11.41	0.00; 26.09
Poisson estimate of ABR	1.94	2.30	3.16	3.02	4.70	1.21
95% CI	1.02; 3.67	1.51; 3.50	2.06; 4.83	2.37; 3.85	2.30; 9.63	0.46; 3.15
Negative binomial estimate of ABR*	2.00	2.30	3.18	2.94	4.81	1.74
95% CI	1.31; 3.06	1.52; 3.48	2.06; 4.92	2.29; 3.77	2.27; 10.19	0.73; 4.14

Analysis including observed bleeds only and actual treatment duration.
The analysis is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset.
Data included in analysis: 3859 interim 1 – pivotal part 50 IU/kg Q4D, 3859 interim 2 – extension phase part 1 for 75 IU/kg Q7D, 3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg Q2W.
* Sensitivity analysis based on a negative binomial model.

45. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 自然出血、予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	34	34	25	150	6	32
Number of patients with bleed N (%)	6 (17.6)	7 (20.6)	11 (44.0)	65 (43.3)	3 (50.0)	6 (18.8)
Number of observed bleeds	9	10	30	221	5	11
Bleeds per patient (min; max)	0; 3	0; 4	0; 7	0; 17	0; 3	0; 3
Mean treatment period (yrs)	0.46	0.51	0.85	0.81	0.32	0.41
Individual ABRs						
N	34	34	25	150	6	32
Mean (SD)	2.09 (7.29)	0.57 (1.47)	1.39 (2.39)	1.80 (3.65)	3.77 (4.26)	2.52 (6.48)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	2.85	0.00
Interquartile range	0.00; 0.00	0.00; 0.00	0.00; 1.47	0.00; 1.85	0.00; 8.00	0.00; 0.00
Min ; Max	0.00; 36.53	0.00; 7.69	0.00; 9.61	0.00; 21.49	0.00; 8.91	0.00; 26.09
Poisson estimate of ABR	0.58	0.57	1.41	1.81	2.61	0.83
95% CI	0.12; 2.85	0.24; 1.36	0.75; 2.65	1.35; 2.43	0.77; 8.90	0.21; 3.34
Negative binomial estimate of ABR*	1.12	0.57	1.41	1.77	3.10	1.94
95% CI	0.25; 5.12	0.26; 1.28	0.72; 2.78	1.32; 2.39	0.83; 11.52	0.48; 7.84

Analysis including observed bleeds only and actual treatment duration.
The analysis is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset.
Data included in analysis: 3859 interim 1 – pivotal part 50 IU/kg Q4D, 3859 interim 2 – extension phase part 1 for 75 IU/kg Q7D, 3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg Q2W.
* Sensitivity analysis based on a negative binomial model.

46. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 外傷性出血、予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	34	34	25	150	6	32
Number of patients with bleed N (%)	15 (44.1)	17 (50.0)	16 (64.0)	57 (38.0)	3 (50.0)	5 (15.6)
Number of observed bleeds	20	30	37	146	4	5
Bleeds per patient (min; max)	0; 4	0; 6	0; 7	0; 14	0; 2	0; 1
Mean treatment period (yrs)	0.46	0.51	0.85	0.81	0.32	0.41
Individual ABRs						
N	34	34	25	150	6	32
Mean (SD)	1.72 (4.00)	1.72 (2.50)	2.08 (2.88)	1.10 (2.21)	2.37 (2.98)	0.34 (0.80)
Median	0.00	0.88	1.33	0.00	1.05	0.00
Interquartile range	0.00; 2.03	0.00; 2.04	0.00; 2.58	0.00; 1.42	0.00; 5.71	0.00; 0.00
Min ; Max	0.00; 22.83	0.00; 11.53	0.00; 13.04	0.00; 15.14	0.00; 6.41	0.00; 2.36
Poisson estimate of ABR	1.29	1.72	1.74	1.19	2.09	0.38
95% CI	0.78; 2.15	1.05; 2.81	1.13; 2.69	0.89; 1.60	0.72; 6.04	0.18; 0.81
Negative binomial estimate of ABR*	1.29	1.72	1.74	1.16	2.09	0.38
95% CI	0.82; 2.04	1.08; 2.75	1.12; 2.70	0.86; 1.56	0.78; 5.57	0.16; 0.91

Analysis including observed bleeds only and actual treatment duration.
The analysis is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset.
Data included in analysis: 3859 interim 1 – pivotal part 50 IU/kg Q4D, 3859 interim 2 – extension phase part 1 for 75 IU/kg Q7D, 3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg Q2W.
* Sensitivity analysis based on a negative binomial model.

47. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 関節内出血、予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	34	34	25	150	6	32
Number of patients with bleed N (%)	7 (20.6)	12 (35.3)	16 (64.0)	74 (49.3)	3 (50.0)	8 (25.0)
Number of observed bleeds	10	24	37	288	5	12
Bleeds per patient (min; max)	0; 2	0; 5	0; 7	0; 20	0; 2	0; 3
Mean treatment period (yrs)	0.46	0.51	0.85	0.81	0.32	0.41
Individual ABRs						
N	34	34	25	150	6	32
Mean (SD)	1.53 (6.28)	1.37 (2.40)	1.76 (2.19)	2.32 (4.32)	3.41 (4.66)	2.42 (6.12)
Median	0.00	0.00	1.22	0.00	1.33	0.00
Interquartile range	0.00; 0.00	0.00; 2.00	0.00; 2.84	0.00; 2.84	0.00; 6.41	0.00; 1.00
Min ; Max	0.00; 36.53	0.00; 9.61	0.00; 8.04	0.00; 24.16	0.00; 11.41	0.00; 26.09
Poisson estimate of ABR	0.65	1.38	1.74	2.36	2.61	0.91
95% CI	0.18; 2.31	0.76; 2.48	1.10; 2.76	1.79; 3.11	0.77; 8.84	0.28; 2.96
Negative binomial estimate of ABR*	0.76	1.38	1.77	2.32	2.99	1.56
95% CI	0.29; 1.99	0.74; 2.56	1.13; 2.77	1.75; 3.07	0.91; 9.85	0.51; 4.79

Analysis including observed bleeds only and actual treatment duration.
The analysis is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset.
Data included in analysis: 3859 interim 1 – pivotal part 50 IU/kg Q4D, 3859 interim 2 – extension phase part 1 for 75 IU/kg Q7D, 3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg Q2W.
* Sensitivity analysis based on a negative binomial model.

48. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 予防治療の投与方法別、年齢グループ別及び人種別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）

Asian

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	1	4	1	30	-	3
Number of patients with bleed N (%)	-	3 (75.0)	1 (100.0)	21 (70.0)	-	-
Number of observed bleeds	-	9	5	125	-	-
Bleeds per patient (min; max)	0; 0	0; 5	5; 5	0; 21	-	0; 0
Mean treatment period (yrs)	0.58	0.51	0.52	0.82	-	0.46
Individual ABRs						
N	1	4	1	30	-	3
Mean (SD)	0.00 (-)	4.37 (4.26)	9.61 (-)	5.12 (6.62)	-	0.00 (0.00)
Median	0.00	3.94	9.61	1.91	-	0.00
Interquartile range	0.00; 0.00	1.01; 7.74	9.61; 9.61	0.00; 9.13	-	0.00; 0.00
Min ; Max	0.00; 0.00	0.00; 9.61	9.61; 9.61	0.00; 21.81	-	0.00; 0.00
Poisson estimate of ABR	-	-	-	5.06	-	-
95% CI	-	-	-	3.32; 7.72	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and race, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

Black or African American
Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	2	1	3	5	-	1
Number of patients with bleed N (%)	2 (100.0)	-	3 (100.0)	1 (20.0)	-	-
Number of observed bleeds	3	-	10	1	-	-
Bleeds per patient (min; max)	1; 2	0; 0	1; 7	0; 1	-	0; 0
Mean treatment period (yrs)	0.50	0.50	1.04	0.51	-	0.48
Individual ABRs						
N	2	1	3	5	-	1
Mean (SD)	2.99 (1.41)	0.00 (-)	3.11 (2.63)	0.24 (0.53)	-	0.00 (-)
Median	2.99	0.00	2.44	0.00	-	0.00
Interquartile range	2.00; 3.99	0.00; 0.00	0.88; 6.02	0.00; 0.00	-	0.00; 0.00
Min ; Max	2.00; 3.99	0.00; 0.00	0.88; 6.02	0.00; 1.18	-	0.00; 0.00
Poisson estimate of ABR	-	-	-	0.39	-	-
95% CI	-	-	-	0.10; 1.58	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and race, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

White
Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	30	25	19	114	6	27
Number of patients with bleed N (%)	17 (56.7)	16 (64.0)	14 (73.7)	64 (56.1)	5 (83.3)	10 (37.0)
Number of observed bleeds	27	30	49	243	9	15
Bleeds per patient (min; max)	0; 4	0; 6	0; 14	0; 20	0; 3	0; 3
Mean treatment period (yrs)	0.46	0.51	0.83	0.83	0.32	0.40
Individual ABRs						
N	30	25	19	114	6	27
Mean (SD)	4.18 (10.26)	2.34 (2.72)	3.45 (4.01)	2.48 (4.13)	6.14 (4.31)	3.30 (6.88)
Median	1.94	2.00	1.85	1.14	7.20	0.00
Interquartile range	0.00; 2.08	0.00; 3.91	0.00; 4.73	0.00; 3.55	2.10; 8.91	0.00; 2.25
Min ; Max	0.00; 45.66	0.00; 11.53	0.00; 13.04	0.00; 28.42	0.00; 11.41	0.00; 26.09
Poisson estimate of ABR	1.95	2.33	3.12	2.58	4.70	1.38
95% CI	0.96; 3.96	1.47; 3.69	1.85; 5.25	1.92; 3.45	2.30; 9.63	0.51; 3.74

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and race, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

Other
Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	1	1	2	-	-	-
Number of patients with bleed N (%)	-	-	1 (50.0)	-	-	-
Number of observed bleeds	-	-	3	-	-	-
Bleeds per patient (min; max)	0; 0	0; 0	0; 3	-	-	-
Mean treatment period (yrs)	0.07	0.51	0.93	-	-	-
Individual ABRs						
N	1	1	2	-	-	-
Mean (SD)	0.00 (-)	0.00 (-)	1.11 (1.57)	-	-	-
Median	0.00	0.00	1.11	-	-	-
Interquartile range	0.00; 0.00	0.00; 0.00	0.00; 2.22	-	-	-
Min ; Max	0.00; 0.00	0.00; 0.00	0.00; 2.22	-	-	-
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and race, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

NA
Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	3	-	1	-	1
Number of patients with bleed N (%)	-	1 (33.3)	-	-	-	1 (100.0)
Number of observed bleeds	-	1	-	-	-	1
Bleeds per patient (min; max)	-	0; 1	-	0; 0	-	1; 1
Mean treatment period (yrs)	-	0.50	-	0.55	-	0.46
Individual ABRs						
N	-	3	-	1	-	1
Mean (SD)	-	0.65 (1.13)	-	0.00 (-)	-	2.16 (-)
Median	-	0.00	-	0.00	-	2.16
Interquartile range	-	0.00; 1.95	-	0.00; 0.00	-	2.16; 2.16
Min ; Max	-	0.00; 1.95	-	0.00; 0.00	-	2.16; 2.16
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

Analysis including observed bleeds only and actual treatment duration.
The analysis is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset.
Data included in analysis: 3859 interim 1 - pivotal part 50 IU/kg Q4D, 3859 interim 2 - extension phase part 1 for 75 IU/kg Q7D,
3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg Q2W.
* Sensitivity analysis based on a negative binomial model.

49. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 予防治療の投与方法別、年齢グループ別及び国別 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）

[redacted]

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	-	3	1	-	1
Number of patients with bleed N (%)	-	-	2 (66.7)	-	-	-
Number of observed bleeds	-	-	11	-	-	-
Bleeds per patient (min; max)	-	-	0; 7	0; 0	-	0; 0
Mean treatment period (yrs)	-	-	0.80	1.02	-	0.46
Individual ABRs						
N	-	-	3	1	-	1
Mean (SD)	-	-	4.26 (4.04)	0.00 (-)	-	0.00 (-)
Median	-	-	4.73	0.00	-	0.00
Interquartile range	-	-	0.00; 8.04	0.00; 0.00	-	0.00; 0.00
Min ; Max	-	-	0.00; 8.04	0.00; 0.00	-	0.00; 0.00
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	-	1	3	-	-
Number of patients with bleed N (%)	-	-	1 (100.0)	1 (33.3)	-	-
Number of observed bleeds	-	-	1	1	-	-
Bleeds per patient (min; max)	-	-	1; 1	0; 1	-	-
Mean treatment period (yrs)	-	-	0.08	0.63	-	-
Individual ABRs						
N	-	-	1	3	-	-
Mean (SD)	-	-	13.04 (-)	0.59 (1.02)	-	-
Median	-	-	13.04	0.00	-	-
Interquartile range	-	-	13.04; 13.04	0.00; 1.77	-	-
Min ; Max	-	-	13.04; 13.04	0.00; 1.77	-	-
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set [redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	2	-	-	-	-
Number of patients with bleed N (%)	-	2 (100.0)	-	-	-	-
Number of observed bleeds	-	3	-	-	-	-
Bleeds per patient (min; max)	-	1; 2	-	-	-	-
Mean treatment period (yrs)	-	0.50	-	-	-	-
Individual ABRs						
N	-	2	-	-	-	-
Mean (SD)	-	3.01 (1.52)	-	-	-	-
Median	-	3.01	-	-	-	-
Interquartile range	-	1.93; 4.08	-	-	-	-
Min ; Max	-	1.93; 4.08	-	-	-	-
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	-	-	3	-	1
Number of patients with bleed N (%)	-	-	-	3 (100.0)	-	1 (100.0)
Number of observed bleeds	-	-	-	26	-	1
Bleeds per patient (min; max)	-	-	-	1; 20	-	1; 1
Mean treatment period (yrs)	-	-	-	0.75	-	0.42
Individual ABRs						
N	-	-	-	3	-	1
Mean (SD)	-	-	-	12.27 (14.31)	-	2.36 (-)
Median	-	-	-	7.22	-	2.36
Interquartile range	-	-	-	1.18; 28.42	-	2.36; 2.36
Min ; Max	-	-	-	1.18; 28.42	-	2.36; 2.36
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

00440916 10

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	-	-	6	-	2
Number of patients with bleed N (%)	-	-	-	3 (50.0)	-	1 (50.0)
Number of observed bleeds	-	-	-	19	-	2
Bleeds per patient (min; max)	-	-	-	0; 12	-	0; 2
Mean treatment period (yrs)	-	-	-	1.21	-	0.29
Individual ABRs						
N	-	-	-	6	-	2
Mean (SD)	-	-	-	2.15 (2.92)	-	7.45 (10.54)
Median	-	-	-	1.24	-	7.45
Interquartile range	-	-	-	0.00; 2.97	-	0.00; 14.91
Min ; Max	-	-	-	0.00; 7.44	-	0.00; 14.91
Poisson estimate of ABR	-	-	-	2.63	-	-
95% CI	-	-	-	1.02; 6.77	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	4	3	-	4	-	2
Number of patients with bleed N (%)	3 (75.0)	2 (66.7)	-	1 (25.0)	-	1 (50.0)
Number of observed bleeds	3	2	-	2	-	1
Bleeds per patient (min; max)	0; 1	0; 1	-	0; 2	-	0; 1
Mean treatment period (yrs)	0.49	0.49	-	0.70	-	0.46
Individual ABRs						
N	4	3	-	4	-	2
Mean (SD)	1.53 (1.02)	1.38 (1.20)	-	0.73 (1.47)	-	1.08 (1.53)
Median	2.01	2.08	-	0.00	-	1.08
Interquartile range	1.00; 2.05	0.00; 2.08	-	0.00; 1.47	-	0.00; 2.16
Min ; Max	0.00; 2.08	0.00; 2.08	-	0.00; 2.93	-	0.00; 2.16
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	1	-	-	13	-	1
Number of patients with bleed N (%)	-	-	-	7 (53.8)	-	-
Number of observed bleeds	-	-	-	19	-	-
Bleeds per patient (min; max)	0; 0	-	-	0; 4	-	0; 0
Mean treatment period (yrs)	0.04	-	-	0.72	-	0.48
Individual ABRs						
N	1	-	-	13	-	1
Mean (SD)	0.00 (-)	-	-	1.97 (2.28)	-	0.00 (-)
Median	0.00	-	-	1.44	-	0.00
Interquartile range	0.00; 0.00	-	-	0.00; 4.00	-	0.00; 0.00
Min ; Max	0.00; 0.00	-	-	0.00; 5.77	-	0.00; 0.00
Poisson estimate of ABR	-	-	-	2.02	-	-
95% CI	-	-	-	1.09; 3.73	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	1	-	-	-	-
Number of patients with bleed N (%)	-	1 (100.0)	-	-	-	-
Number of observed bleeds	-	1	-	-	-	-
Bleeds per patient (min; max)	-	1; 1	-	-	-	-
Mean treatment period (yrs)	-	0.50	-	-	-	-
Individual ABRs						
N	-	1	-	-	-	-
Mean (SD)	-	1.99 (-)	-	-	-	-
Median	-	1.99	-	-	-	-
Interquartile range	-	1.99; 1.99	-	-	-	-
Min ; Max	-	1.99; 1.99	-	-	-	-
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	-	-	10	-	-
Number of patients with bleed N (%)	-	-	-	3 (30.0)	-	-
Number of observed bleeds	-	-	-	5	-	-
Bleeds per patient (min; max)	-	-	-	0; 2	-	-
Mean treatment period (yrs)	-	-	-	0.73	-	-
Individual ABRs						
N	-	-	-	10	-	-
Mean (SD)	-	-	-	0.60 (1.05)	-	-
Median	-	-	-	0.00	-	-
Interquartile range	-	-	-	0.00; 1.17	-	-
Min ; Max	-	-	-	0.00; 2.89	-	-
Poisson estimate of ABR	-	-	-	0.68	-	-
95% CI	-	-	-	0.26; 1.80	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	2	-	4	-	2
Number of patients with bleed N (%)	-	2 (100.0)	-	3 (75.0)	-	1 (50.0)
Number of observed bleeds	-	8	-	10	-	1
Bleeds per patient (min; max)	-	2; 6	-	0; 4	-	0; 1
Mean treatment period (yrs)	-	0.52	-	0.59	-	0.45
Individual ABRs						
N	-	2	-	4	-	2
Mean (SD)	-	7.72 (5.39)	-	4.57 (3.52)	-	1.08 (1.53)
Median	-	7.72	-	5.43	-	1.08
Interquartile range	-	3.91; 11.53	-	1.80; 7.34	-	0.00; 2.16
Min ; Max	-	3.91; 11.53	-	0.00; 7.42	-	0.00; 2.16
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	1	1	6	-	2
Number of patients with bleed N (%)	-	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (16.7)	-	-
Number of observed bleeds	-	1	1	4	-	-
Bleeds per patient (min; max)	-	1; 1	1; 1	0; 4	-	0; 0
Mean treatment period (yrs)	-	0.51	0.75	0.82	-	0.48
Individual ABRs						
N	-	1	1	6	-	2
Mean (SD)	-	1.95 (-)	1.33 (-)	0.95 (2.32)	-	0.00 (0.00)
Median	-	1.95	1.33	0.00	-	0.00
Interquartile range	-	1.95; 1.95	1.33; 1.33	0.00; 0.00	-	0.00; 0.00
Min ; Max	-	1.95; 1.95	1.33; 1.33	0.00; 5.68	-	0.00; 0.00
Poisson estimate of ABR	-	-	-	0.82	-	-
95% CI	-	-	-	0.10; 6.94	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

Japan
Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	2	1	12	-	1
Number of patients with bleed N (%)	-	2 (100.0)	1 (100.0)	9 (75.0)	-	-
Number of observed bleeds	-	4	5	49	-	-
Bleeds per patient (min; max)	-	1; 3	5; 5	0; 21	-	0; 0
Mean treatment period (yrs)	-	0.50	0.52	0.81	-	0.44
Individual ABRs						
N	-	2	1	12	-	1
Mean (SD)	-	3.94 (2.72)	9.61 (-)	6.26 (8.26)	-	0.00 (-)
Median	-	3.94	9.61	2.04	-	0.00
Interquartile range	-	2.02; 5.86	9.61; 9.61	0.35; 10.74	-	0.00; 0.00
Min ; Max	-	2.02; 5.86	9.61; 9.61	0.00; 21.81	-	0.00; 0.00
Poisson estimate of ABR	-	-	-	5.04	-	-
95% CI	-	-	-	2.37; 10.70	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set [redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	-	-	5	-	-
Number of patients with bleed N (%)	-	-	-	4 (80.0)	-	-
Number of observed bleeds	-	-	-	56	-	-
Bleeds per patient (min; max)	-	-	-	0; 18	-	-
Mean treatment period (yrs)	-	-	-	1.00	-	-
Individual ABRs						
N	-	-	-	5	-	-
Mean (SD)	-	-	-	10.41 (6.05)	-	-
Median	-	-	-	12.25	-	-
Interquartile range	-	-	-	11.17; 12.99	-	-
Min ; Max	-	-	-	0.00; 15.65	-	-
Poisson estimate of ABR	-	-	-	11.21	-	-
95% CI	-	-	-	7.41; 16.96	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	1	4	-	-	-	-
Number of patients with bleed N (%)	-	2 (50.0)	-	-	-	-
Number of observed bleeds	-	5	-	-	-	-
Bleeds per patient (min; max)	0; 0	0; 4	-	-	-	-
Mean treatment period (yrs)	0.51	0.50	-	-	-	-
Individual ABRs						
N	1	4	-	-	-	-
Mean (SD)	0.00 (-)	2.43 (3.63)	-	-	-	-
Median	0.00	1.01	-	-	-	-
Interquartile range	0.00; 0.00	0.00; 4.86	-	-	-	-
Min ; Max	0.00; 0.00	0.00; 7.69	-	-	-	-
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	1	1	-	5	-	2
Number of patients with bleed N (%)	-	1 (100.0)	-	2 (40.0)	-	-
Number of observed bleeds	-	5	-	4	-	-
Bleeds per patient (min; max)	0; 0	5; 5	-	0; 3	-	0; 0
Mean treatment period (yrs)	0.58	0.52	-	0.58	-	0.47
Individual ABRs						
N	1	1	-	5	-	2
Mean (SD)	0.00 (-)	9.61 (-)	-	1.16 (1.88)	-	0.00 (0.00)
Median	0.00	9.61	-	0.00	-	0.00
Interquartile range	0.00; 0.00	9.61; 9.61	-	0.00; 1.46	-	0.00; 0.00
Min ; Max	0.00; 0.00	9.61; 9.61	-	0.00; 4.33	-	0.00; 0.00
Poisson estimate of ABR	-	-	-	1.38	-	-
95% CI	-	-	-	0.39; 4.80	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	-	-	7	-	2
Number of patients with bleed N (%)	-	-	-	6 (85.7)	-	1 (50.0)
Number of observed bleeds	-	-	-	14	-	2
Bleeds per patient (min; max)	-	-	-	0; 5	-	0; 2
Mean treatment period (yrs)	-	-	-	0.85	-	0.48
Individual ABRs						
N	-	-	-	7	-	2
Mean (SD)	-	-	-	2.04 (1.45)	-	2.02 (2.85)
Median	-	-	-	1.51	-	2.02
Interquartile range	-	-	-	1.00; 3.55	-	0.00; 4.04
Min ; Max	-	-	-	0.00; 3.76	-	0.00; 4.04
Poisson estimate of ABR	-	-	-	2.35	-	-
95% CI	-	-	-	1.59; 3.48	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	-	-	2	-	1
Number of patients with bleed N (%)	-	-	-	-	-	1 (100.0)
Number of observed bleeds	-	-	-	-	-	2
Bleeds per patient (min; max)	-	-	-	0; 0	-	2; 2
Mean treatment period (yrs)	-	-	-	0.44	-	0.08
Individual ABRs						
N	-	-	-	2	-	1
Mean (SD)	-	-	-	0.00 (0.00)	-	26.09 (-)
Median	-	-	-	0.00	-	26.09
Interquartile range	-	-	-	0.00; 0.00	-	26.09; 26.09
Min ; Max	-	-	-	0.00; 0.00	-	26.09; 26.09
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	2	-	-	-	-
Number of patients with bleed N (%)	-	2 (100.0)	-	-	-	-
Number of observed bleeds	-	4	-	-	-	-
Bleeds per patient (min; max)	-	2; 2	-	-	-	-
Mean treatment period (yrs)	-	0.51	-	-	-	-
Individual ABRs						
N	-	2	-	-	-	-
Mean (SD)	-	3.91 (0.00)	-	-	-	-
Median	-	3.91	-	-	-	-
Interquartile range	-	3.91; 3.91	-	-	-	-
Min ; Max	-	3.91; 3.91	-	-	-	-
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	-	-	5	-	-
Number of patients with bleed N (%)	-	-	-	4 (80.0)	-	-
Number of observed bleeds	-	-	-	22	-	-
Bleeds per patient (min; max)	-	-	-	0; 15	-	-
Mean treatment period (yrs)	-	-	-	0.83	-	-
Individual ABRs						
N	-	-	-	5	-	-
Mean (SD)	-	-	-	4.72 (6.33)	-	-
Median	-	-	-	1.20	-	-
Interquartile range	-	-	-	1.20; 5.91	-	-
Min ; Max	-	-	-	0.00; 15.30	-	-
Poisson estimate of ABR	-	-	-	5.28	-	-
95% CI	-	-	-	1.76; 15.80	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	-	-	2	-	1
Number of patients with bleed N (%)	-	-	-	1 (50.0)	-	1 (100.0)
Number of observed bleeds	-	-	-	20	-	1
Bleeds per patient (min; max)	-	-	-	0; 20	-	1; 1
Mean treatment period (yrs)	-	-	-	1.02	-	0.50
Individual ABRs						
N	-	-	-	2	-	1
Mean (SD)	-	-	-	8.53 (12.07)	-	2.00 (-)
Median	-	-	-	8.53	-	2.00
Interquartile range	-	-	-	0.00; 17.07	-	2.00; 2.00
Min ; Max	-	-	-	0.00; 17.07	-	2.00; 2.00
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	-	-	1	-	-
Number of patients with bleed N (%)	-	-	-	-	-	-
Number of observed bleeds	-	-	-	-	-	-
Bleeds per patient (min; max)	-	-	-	0; 0	-	-
Mean treatment period (yrs)	-	-	-	1.00	-	-
Individual ABRs						
N	-	-	-	1	-	-
Mean (SD)	-	-	-	0.00 (-)	-	-
Median	-	-	-	0.00	-	-
Interquartile range	-	-	-	0.00; 0.00	-	-
Min ; Max	-	-	-	0.00; 0.00	-	-
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	2	2	-	4	-	-
Number of patients with bleed N (%)	2 (100.0)	1 (50.0)	-	4 (100.0)	-	-
Number of observed bleeds	6	1	-	18	-	-
Bleeds per patient (min; max)	3; 3	0; 1	-	1; 9	-	-
Mean treatment period (yrs)	0.52	0.50	-	1.11	-	-
Individual ABRs						
N	2	2	-	4	-	-
Mean (SD)	5.81 (0.07)	1.00 (1.41)	-	3.63 (2.94)	-	-
Median	5.81	1.00	-	3.63	-	-
Interquartile range	5.77; 5.86	0.00; 2.00	-	1.09; 6.17	-	-
Min ; Max	5.77; 5.86	0.00; 2.00	-	0.99; 6.26	-	-
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	-	-	-	3	-	-
Number of patients with bleed N (%)	-	-	-	3 (100.0)	-	-
Number of observed bleeds	-	-	-	6	-	-
Bleeds per patient (min; max)	-	-	-	1; 4	-	-
Mean treatment period (yrs)	-	-	-	0.90	-	-
Individual ABRs						
N	-	-	-	3	-	-
Mean (SD)	-	-	-	2.59 (2.76)	-	-
Median	-	-	-	1.00	-	-
Interquartile range	-	-	-	1.00; 5.77	-	-
Min ; Max	-	-	-	1.00; 5.77	-	-
Poisson estimate of ABR	-	-	-	-	-	-
95% CI	-	-	-	-	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	2	4	3	7	-	5
Number of patients with bleed N (%)	1 (50.0)	2 (50.0)	1 (33.3)	4 (57.1)	-	2 (40.0)
Number of observed bleeds	1	3	1	9	-	4
Bleeds per patient (min; max)	0; 1	0; 2	0; 1	0; 6	-	0; 3
Mean treatment period (yrs)	0.49	0.56	0.85	0.61	-	0.41
Individual ABRs						
N	2	4	3	7	-	5
Mean (SD)	1.04 (1.47)	1.46 (1.87)	0.62 (1.07)	1.58 (2.11)	-	3.06 (5.67)
Median	1.04	0.98	0.00	1.11	-	0.00
Interquartile range	0.00; 2.08	0.00; 2.93	0.00; 1.85	0.00; 2.25	-	0.00; 2.25
Min ; Max	0.00; 2.08	0.00; 3.91	0.00; 1.85	0.00; 5.88	-	0.00; 13.04
Poisson estimate of ABR	-	-	-	2.09	-	1.94
95% CI	-	-	-	0.89; 4.93	-	0.25; 14.92

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	6	-	-	-	-	-
Number of patients with bleed N (%)	1 (16.7)	-	-	-	-	-
Number of observed bleeds	1	-	-	-	-	-
Bleeds per patient (min; max)	0; 1	-	-	-	-	-
Mean treatment period (yrs)	0.46	-	-	-	-	-
Individual ABRs						
N	6	-	-	-	-	-
Mean (SD)	0.32 (0.78)	-	-	-	-	-
Median	0.00	-	-	-	-	-
Interquartile range	0.00; 0.00	-	-	-	-	-
Min ; Max	0.00; 1.92	-	-	-	-	-
Poisson estimate of ABR	0.36	-	-	-	-	-
95% CI	0.06; 2.23	-	-	-	-	-

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set

[redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	5	1	4	18	1	5
Number of patients with bleed N (%)	4 (80.0)	-	3 (75.0)	10 (55.6)	1 (100.0)	2 (40.0)
Number of observed bleeds	6	-	11	26	1	2
Bleeds per patient (min; max)	0; 2	0; 0	0; 5	0; 8	1; 1	0; 1
Mean treatment period (yrs)	0.41	0.49	1.01	0.92	0.11	0.38
Individual ABRs						
N	5	1	4	18	1	5
Mean (SD)	10.73 (19.58)	0.00 (-)	2.92 (2.99)	1.75 (2.59)	8.91 (-)	4.47 (8.89)
Median	2.00	0.00	2.29	0.86	8.91	0.00
Interquartile range	2.00; 3.99	0.00; 0.00	1.11; 4.73	0.00; 2.28	8.91; 8.91	0.00; 2.08
Min ; Max	0.00; 45.66	0.00; 0.00	0.00; 7.11	0.00; 9.13	8.91; 8.91	0.00; 20.29
Poisson estimate of ABR	2.94	-	-	1.58	-	1.04
95% CI	0.34; 25.47	-	-	0.79; 3.15	-	0.05; 22.16

Annualised bleeding rate by prophylaxis treatment, age and country, observed bleeding episodes - trials 3859 and 3885 - full analysis set [redacted]

Continued...

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	12	9	12	29	5	4
Number of patients with bleed N (%)	8 (66.7)	2 (22.2)	10 (83.3)	17 (58.6)	4 (80.0)	-
Number of observed bleeds	13	3	37	59	8	-
Bleeds per patient (min; max)	0; 4	0; 2	0; 14	0; 9	0; 3	0; 0
Mean treatment period (yrs)	0.46	0.51	0.91	0.81	0.36	0.39
Individual ABRs						
N	12	9	12	29	5	4
Mean (SD)	4.68 (10.18)	0.62 (1.28)	3.04 (3.43)	2.58 (3.82)	5.58 (4.58)	0.00 (0.00)
Median	1.97	0.00	1.93	1.18	6.41	0.00
Interquartile range	0.00; 3.03	0.00; 0.00	0.88; 4.31	0.00; 2.94	2.10; 8.00	0.00; 0.00
Min ; Max	0.00; 36.53	0.00; 3.51	0.00; 12.15	0.00; 17.03	0.00; 11.41	0.00; 0.00
Poisson estimate of ABR	2.34	0.65	3.40	2.52	4.44	-
95% CI	0.88; 6.22	0.17; 2.44	1.84; 6.28	1.52; 4.19	1.91; 10.30	-

Analysis including observed bleeds only and actual treatment duration.
The analysis is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset.
Data included in analysis: 3859 interim 1 - pivotal part 50 IU/kg Q4D, 3859 interim 2 - extension phase part 1 for 75 IU/kg Q7D, 3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg Q2W.
* Sensitivity analysis based on a negative binomial model.

50. 止血効果 – 0〜5 歳 – 年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

	0-1 years	2-5 years	0-5 years
Number of patients	6	28	34
Number of patients with bleed N(%)	5 (83.3)	20 (71.4)	25 (73.5)
Number of bleeds	14	76	90
Haemostatic response, N(%)			
N	14 (100.0)	76 (100.0)	90 (100.0)
Excellent	4 (28.6)	33 (43.4)	37 (41.1)
Good	9 (64.3)	32 (42.1)	41 (45.6)
Moderate	-	8 (10.5)	8 (8.9)
None	1 (7.1)	1 (1.3)	2 (2.2)
Missing	-	2 (2.6)	2 (2.2)
Success/Failure			
N	14 (100.0)	74 (100.0)	88 (100.0)
Success	13 (92.9)	65 (87.8)	78 (88.6)
Failure	1 (7.1)	9 (12.2)	10 (11.4)
Success/Failure (incl. missing as failure)			
N	14 (100.0)	76 (100.0)	90 (100.0)
Success	13 (92.9)	65 (85.5)	78 (86.7)
Failure	1 (7.1)	11 (14.5)	12 (13.3)

Success rate analysed using logistic regression accounting for repeated measures within subject assuming compound symmetry working correlation.
Data are included from main and extension phase.

51. 止血効果 – 0～5 歳 – 自然出血、年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

	0-1 years	2-5 years	0-5 years
Number of patients	6	28	34
Number of patients with bleed N(%)	3 (50.0)	14 (50.0)	17 (50.0)
Number of bleeds	3	26	29
Haemostatic response, N(%)			
N	3 (100.0)	26 (100.0)	29 (100.0)
Excellent	-	9 (34.6)	9 (31.0)
Good	3 (100.0)	11 (42.3)	14 (48.3)
Moderate	-	4 (15.4)	4 (13.8)
None	-	-	-
Missing	-	2 (7.7)	2 (6.9)
Success/Failure			
N	3 (100.0)	24 (100.0)	27 (100.0)
Success	3 (100.0)	20 (83.3)	23 (85.2)
Failure	-	4 (16.7)	4 (14.8)
Success/Failure (incl. missing as failure)			
N	3 (100.0)	26 (100.0)	29 (100.0)
Success	3 (100.0)	20 (76.9)	23 (79.3)
Failure	-	6 (23.1)	6 (20.7)

Data are included from main and extension phase.

52. 止血効果 – 0～5 歳 – 外傷性出血、年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

	0-1 years	2-5 years	0-5 years
Number of patients	6	28	34
Number of patients with bleed N(%)	4 (66.7)	18 (64.3)	22 (64.7)
Number of bleeds	11	47	58
Haemostatic response, N(%)			
N	11 (100.0)	47 (100.0)	58 (100.0)
Excellent	4 (36.4)	22 (46.8)	26 (44.8)
Good	6 (54.5)	20 (42.6)	26 (44.8)
Moderate	-	4 (8.5)	4 (6.9)
None	1 (9.1)	1 (2.1)	2 (3.4)
Missing	-	-	-
Success/Failure			
N	11 (100.0)	47 (100.0)	58 (100.0)
Success	10 (90.9)	42 (89.4)	52 (89.7)
Failure	1 (9.1)	5 (10.6)	6 (10.3)
Success/Failure (incl. missing as failure)			
N	11 (100.0)	47 (100.0)	58 (100.0)
Success	10 (90.9)	42 (89.4)	52 (89.7)
Failure	1 (9.1)	5 (10.6)	6 (10.3)

Data are included from main and extension phase.

53. 止血効果 – 0～5 歳 – 年齢グループ別及び人種別 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

Hispanic or Latino

	0-1 years	2-5 years	0-5 years
Number of patients	-	-	-
Number of patients with bleed N(%)	-	-	-
Number of bleeds	-	-	-
Haemostatic response, N(%)	-	-	-
N	-	-	-
Excellent	-	-	-
Good	-	-	-
Moderate	-	-	-
None	-	-	-
Missing	-	-	-
Success/Failure	-	-	-
N	-	-	-
Success	-	-	-
Failure	-	-	-
Success/Failure (incl. missing as failure)	-	-	-
N	-	-	-
Success	-	-	-
Failure	-	-	-

Haemostatic response by age and ethnicity for patients 0-5 years - trial 3885 - full analysis set

Not Hispanic or Latino
Continued...

	0-1 years	2-5 years	0-5 years
Number of patients	6	28	34
Number of patients with bleed N(%)	5 (83.3)	20 (71.4)	25 (73.5)
Number of bleeds	14	76	90
Haemostatic response, N(%)			
N	14 (100.0)	76 (100.0)	90 (100.0)
Excellent	4 (28.6)	33 (43.4)	37 (41.1)
Good	9 (64.3)	32 (42.1)	41 (45.6)
Moderate	-	8 (10.5)	8 (8.9)
None	1 (7.1)	1 (1.3)	2 (2.2)
Missing	-	2 (2.6)	2 (2.2)
Success/Failure			
N	14 (100.0)	74 (100.0)	88 (100.0)
Success	13 (92.9)	65 (87.8)	78 (88.6)
Failure	1 (7.1)	9 (12.2)	10 (11.4)
Success/Failure (incl. missing as failure)			
N	14 (100.0)	76 (100.0)	90 (100.0)
Success	13 (92.9)	65 (85.5)	78 (86.7)
Failure	1 (7.1)	11 (14.5)	12 (13.3)

Haemostatic response by age and ethnicity for patients 0-5 years - trial 3885 - full analysis set

NA
Continued...

	0-1 years	2-5 years	0-5 years
Number of patients	-	-	-
Number of patients with bleed N(%)	-	-	-
Number of bleeds	-	-	-
Haemostatic response, N(%)	-	-	-
N	-	-	-
Excellent	-	-	-
Good	-	-	-
Moderate	-	-	-
None	-	-	-
Missing	-	-	-
Success/Failure	-	-	-
N	-	-	-
Success	-	-	-
Failure	-	-	-
Success/Failure (incl. missing as failure)	-	-	-
N	-	-	-
Success	-	-	-
Failure	-	-	-

Data are included from main and extension phase.

54. 止血効果 – 0〜5 歳 – 出血部位別 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

	0-1 years Number of Bleeds/ (Success Rate)	2-5 years Number of Bleeds/ (Success Rate)	0-5 years Number of Bleeds/ (Success Rate)
Number of patients	6	28	34
Number of patients with bleed N(%)	5 (83.3)	20 (71.4)	25 (73.5)
Number of bleeds	14	74	88
Location of Bleeding			
Joint	4 (75.0)	30 (83.3)	34 (82.4)
Mouth/gums/nose	2 (100.0)	6 (83.3)	8 (87.5)
Muscular	3 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)
Skin	4 (100.0)	17 (88.2)	21 (90.5)
Other	1 (100.0)	12 (91.7)	13 (92.3)

Number of bleeds includes all bleeds except bleeds with missing response.
For bleeds with multiple locations, only the primary location is counted.
Data are included from main and extension phase.

55. 止血効果（止血反応の情報が得られていない場合を「失敗」として扱う） – 0～5 歳 – 出血部位別 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

	0-1 years Number of Bleeds/ (Success Rate)	2-5 years Number of Bleeds/ (Success Rate)	0-5 years Number of Bleeds/ (Success Rate)
Number of patients	6	28	34
Number of patients with bleed N(%)	5 (83.3)	20 (71.4)	25 (73.5)
Number of bleeds	14	76	90
Location of Bleeding			
Joint	4 (75.0)	31 (80.6)	35 (80.0)
Mouth/gums/nose	2 (100.0)	6 (83.3)	8 (87.5)
Muscular	3 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)
Skin	4 (100.0)	18 (83.3)	22 (86.4)
Other	1 (100.0)	12 (91.7)	13 (92.3)

For bleeds with multiple locations, only the primary location is counted.
Data are included from main and extension phase.

56. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 0～5 歳 – 予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		
	0-1 years	2-5 years	0-5 years
Number of patients	6	28	34
Number of patients with bleed N (%)	3 (50.0)	16 (57.1)	19 (55.9)
Number of observed bleeds	6	24	30
Bleeds per patient (min; max)	0; 4	0; 3	0; 4
Mean treatment period (yrs)	0.54	0.44	0.46
Individual ABRs			
N	6	28	34
Mean (SD)	1.60 (2.22)	4.35 (10.59)	3.87 (9.68)
Median	0.94	1.97	1.94
Interquartile range	0.00; 2.03	0.00; 2.08	0.00; 2.08
Min ; Max	0.00; 5.68	0.00; 45.66	0.00; 45.66
Poisson estimate of ABR	1.86	1.96	1.94
95% CI	0.66; 5.22	0.92; 4.17	1.02; 3.67
Negative binomial estimate of ABR*	1.75	2.04	2.00
95% CI	0.62; 4.97	1.27; 3.26	1.31; 3.06

Analysis including observed bleeds only and actual treatment duration.
The analysis is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset.
Data included in analysis: 3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg Q2W.
* Sensitivity analysis based on a negative binomial model.

00440916 10

57. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 0～5 歳 – 自然出血、予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		
	0-1 years	2-5 years	0-5 years
Number of patients	6	28	34
Number of patients with bleed N (%)	1 (16.7)	5 (17.9)	6 (17.6)
Number of observed bleeds	1	8	9
Bleeds per patient (min; max)	0; 1	0; 3	0; 3
Mean treatment period (yrs)	0.54	0.44	0.46
Individual ABRs			
N	6	28	34
Mean (SD)	0.31 (0.77)	2.47 (8.00)	2.09 (7.29)
Median	0.00	0.00	0.00
Interquartile range	0.00; 0.00	0.00; 0.00	0.00; 0.00
Min ; Max	0.00; 1.88	0.00; 36.53	0.00; 36.53
Poisson estimate of ABR	0.31	0.65	0.58
95% CI	0.04; 2.23	0.11; 3.74	0.12; 2.85
Negative binomial estimate of ABR*	0.31	1.53	1.12
95% CI	0.04; 2.20	0.28; 8.27	0.25; 5.12

Analysis including observed bleeds only and actual treatment duration.
The analysis is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset.
Data included in analysis: 3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg Q2W.
* Sensitivity analysis based on a negative binomial model.

58. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 0～5 歳 – 外傷性出血、予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		
	0-1 years	2-5 years	0-5 years
Number of patients	6	28	34
Number of patients with bleed N (%)	2 (33.3)	13 (46.4)	15 (44.1)
Number of observed bleeds	5	15	20
Bleeds per patient (min; max)	0; 4	0; 2	0; 4
Mean treatment period (yrs)	0.54	0.44	0.46
Individual ABRs			
N	6	28	34
Mean (SD)	1.29 (2.30)	1.82 (4.31)	1.72 (4.00)
Median	0.00	0.00	0.00
Interquartile range	0.00; 2.03	0.00; 2.02	0.00; 2.03
Min ; Max	0.00; 5.68	0.00; 22.83	0.00; 22.83
Poisson estimate of ABR	1.55	1.22	1.29
95% CI	0.42; 5.68	0.70; 2.14	0.78; 2.15
Negative binomial estimate of ABR*	1.38	1.22	1.29
95% CI	0.31; 6.02	0.74; 2.03	0.82; 2.04

Analysis including observed bleeds only and actual treatment duration.
The analysis is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset.
Data included in analysis: 3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg Q2W.
* Sensitivity analysis based on a negative binomial model.

59. 年換算の出血率（実測値に基づく） – 0～5 歳 – 関節内出血、予防治療の投与方法別及び年齢グループ別 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		
	0-1 years	2-5 years	0-5 years
Number of patients	6	28	34
Number of patients with bleed N (%)	1 (16.7)	6 (21.4)	7 (20.6)
Number of observed bleeds	1	9	10
Bleeds per patient (min; max)	0; 1	0; 2	0; 2
Mean treatment period (yrs)	0.54	0.44	0.46
Individual ABRs			
N	6	28	34
Mean (SD)	0.31 (0.77)	1.80 (6.90)	1.53 (6.28)
Median	0.00	0.00	0.00
Interquartile range	0.00; 0.00	0.00; 0.00	0.00; 0.00
Min ; Max	0.00; 1.88	0.00; 36.53	0.00; 36.53
Poisson estimate of ABR	0.31	0.73	0.65
95% CI	0.04; 2.23	0.19; 2.91	0.18; 2.31
Negative binomial estimate of ABR*	0.31	0.92	0.76
95% CI	0.04; 2.20	0.30; 2.80	0.29; 1.99

Analysis including observed bleeds only and actual treatment duration.
The analysis is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset.
Data included in analysis: 3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg Q2W.
* Sensitivity analysis based on a negative binomial model.

60. FVIII 活性のトラフ値（PSS を用いた発色性合成基質法に基づく）の解析結果 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	34	34	25	150	6	32
Number of patients contributing to the analysis	31	34	23	143	6	29
Number of trough values included in the analysis	144	161	112	722	15	133
Number of trough values excluded from the analysis	8	8	23	100	5	8
Number of trough values below lower limit of quantification*	62	43	16	107	11	67
Mixed model results**						
Trough level (IU/dL)	1.2	2.0	2.7	3.0	0.6	1.3
95% CI	0.8; 1.6	1.5; 2.7	1.8; 4.0	2.6; 3.5	0.2; 1.6	0.9; 2.0

* Plasma activities below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ.
** Mixed model on the log-transformed plasma activities with age group as fixed effect and patient as a random effect. Separate modelling is done for each prophylaxis treatment (i.e. for each dosing frequency). The trough level is presented back-transformed to the natural scale.
Data included in analysis: 3859 main phase until visit 8 50 IU/kg Q4D, 3859 interim 2 – extension phase part 1 for 75 IU/kg Q7D, 3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg Q2W.
Only pre-dose measurements collected at steady state for the given prophylaxis treatment are included in the analyses.
Pre-dose measurements are included if within time window of prophylaxis treatment interval +/- 2 days, (i.e. 1.5 – 5.5 days for Q2W, 2 – 6 days for Q4D and 5 – 9 days for Q7D) and if at least twice the prophylaxis treatment interval after last treatment of bleed.

61. 投与後 30 分における FVIII 活性（PSS を用いた発色性合成基質法に基づく）の解析結果 – 最大の解析対象集団（3859 及び 3885 試験）

	N8-GP 60 IU/kg prophylaxis BW		N8-GP 50 IU/kg prophylaxis Q4D		N8-GP 75 IU/kg prophylaxis Q7D	
	0-5 years	6-11 years	12-17 years	>=18 years	12-17 years	>=18 years
Number of patients	34	34	25	150	6	32
Number of patients contributing to the analysis	28	34	23	143	6	29
Number of post-dose values included in the analysis	91	115	111	718	13	105
Number of post-dose values excluded from the analysis	21	22	23	101	4	7
Mixed model results**						
Post-dose level (IU/dL)	125.0	143.3	125.1	137.9	198.0	197.9
95% CI	118.7; 131.6	136.8; 150.2	116.0; 135.0	133.9; 142.2	166.8; 235.2	184.2; 212.7

* Mixed model on the log-transformed plasma activities with age group as fixed effect and patient as a random effect. Separate modelling is done for each prophylaxis treatment (i.e. for each dosing frequency). The post-dose level is presented back-transformed to the natural scale.
Data included in analysis: 3859 main phase until visit 8 50 IU/kg Q4D, 3859 interim 2 – extension phase part 1 for 75 IU/kg Q7D, 3885 interim 1 - main phase 50-75 IU/kg Q2W.
Only post-dose measurements collected at steady state for the given prophylaxis treatment are included in the analyses.
Post-dose measurements are included if within time window of prophylaxis treatment interval +/- 2 days, (i.e. 1.5 – 5.5 days for Q2W, 2 – 6 days for Q4D and 5 – 9 days for Q7D) and if at least twice the prophylaxis treatment interval after last treatment of bleed.

62. 標的関節（ベースライン時に特定）における出血 – 最大の解析対象集団（3885 試験）

	0-5 years	6-11 years	Total
Number of patients with target joints at baseline	5	8	13
Number of target joints at baseline	7	10	17
Number of target joints bleeds	4	14	18
All			
Number of patients with target joints, N (%)	5 (100)	8 (100)	13 (100)
0 bleeds	4 (80.0)	3 (37.5)	7 (53.8)
1 bleeds	-	1 (12.5)	1 (7.7)
2 bleeds	-	2 (25.0)	2 (15.4)
3 bleeds	-	1 (12.5)	1 (7.7)
4 bleeds	1 (20.0)	-	1 (7.7)
5 bleeds	-	-	-
6 bleeds	-	1 (12.5)	1 (7.7)
Number of target joints, N (%)	7 (100)	10 (100)	17 (100)
0 bleeds	6 (85.7)	5 (50.0)	11 (64.7)
1 bleeds	-	1 (10.0)	1 (5.9)
2 bleeds	-	2 (20.0)	2 (11.8)
3 bleeds	-	1 (10.0)	1 (5.9)
4 bleeds	1 (14.3)	-	1 (5.9)
5 bleeds	-	-	-
6 bleeds	-	1 (10.0)	1 (5.9)
0-12 months *			
Number of patients with target joints, N (%)	5 (100)	8 (100)	13 (100)
0 bleeds	4 (80.0)	6 (75.0)	10 (76.9)
1 bleeds	1 (20.0)	1 (12.5)	2 (15.4)
2 bleeds	-	-	-
3 bleeds	-	1 (12.5)	1 (7.7)
Number of target joints, N (%)	7 (100)	10 (100)	17 (100)
0 bleeds	6 (85.7)	8 (80.0)	14 (82.4)
1 bleeds	1 (14.3)	1 (10.0)	2 (11.8)
2 bleeds	-	-	-
3 bleeds	-	1 (10.0)	1 (5.9)
>12-24 months			
Number of patients with target joints, N (%)	4 (100)	8 (100)	12 (100)
0 bleeds	3 (75.0)	5 (62.5)	8 (66.7)
1 bleeds	-	2 (25.0)	2 (16.7)
2 bleeds	1 (25.0)	1 (12.5)	2 (16.7)
3 bleeds	-	-	-
Number of target joints, N (%)	6 (100)	10 (100)	16 (100)
0 bleeds	5 (83.3)	7 (70.0)	12 (75.0)
1 bleeds	-	2 (20.0)	2 (12.5)
2 bleeds	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (12.5)
3 bleeds	-	-	-
>24-36 months			
Number of patients with target joints, N (%)	4 (100)	8 (100)	12 (100)
0 bleeds	3 (75.0)	5 (62.5)	8 (66.7)
1 bleeds	1 (25.0)	2 (25.0)	3 (25.0)
2 bleeds	-	1 (12.5)	1 (8.3)
3 bleeds	-	-	-
Number of target joints, N (%)	6 (100)	10 (100)	16 (100)
0 bleeds	5 (83.3)	7 (70.0)	12 (75.0)
1 bleeds	1 (16.7)	2 (20.0)	3 (18.8)
2 bleeds	-	1 (10.0)	1 (6.3)
3 bleeds	-	-	-

Bleeds in target joints defined at baseline - Trial 3885 - full analysis set

Continued...

	0-5 years	6-11 years	Total
>36-48 months **			
Number of patients with target joints, N (%)	4 (100)	8 (100)	12 (100)
0 bleeds	4 (100)	7 (87.5)	11 (91.7)
1 bleeds	-	-	-
2 bleeds	-	1 (12.5)	1 (8.3)
3 bleeds	-	-	-
Number of target joints, N (%)	6 (100)	10 (100)	16 (100)
0 bleeds	6 (100)	9 (90.0)	15 (93.8)
1 bleeds	-	-	-
2 bleeds	-	1 (10.0)	1 (6.3)
3 bleeds	-	-	-

A target joint is defined as three or more bleeds in a period of 6 months in a particular joint.
Only target joints defined at baseline are included in this summary.
* Patient NN7088_3885/[redacted] was exposed for 95 days with no target joint bleed.
** All patients were exposed > 40 months and 8 of them were exposed > 44 months.
One patient NN7088_3885/[redacted] was exposed for > 48 months with no target joint bleeds reported after 48 months.
Two patients have been excluded from the summary as they did not report bleeds in their reported target joints at baseline.
NN7088_3885/[redacted] reported 0 bleeds in his target joint during the past 12 months and
NN7088_3885/[redacted] had missing information.

nn7088/nn7088-filing/sum_20180910_er
10SEP2018:16:54:46 - t_tj_time_int/t_273100820_tj_time_int.txt