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）

2.7.6 個々の試験のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
表目次 3
2.7.6.1 NN7088-3776 4
2.7.6.1.1 臨床試験概要 4
2.7.6.1.2 有害事象に関する表 11
2.7.6.2 NN7088-4033 14
2.7.6.2.1 臨床試験概要 14
2.7.6.2.2 有害事象に関する表 19
2.7.6.3 NN7088-3859 主要期間 20
2.7.6.3.1 臨床試験概要 20
2.7.6.3.2 有害事象に関する表 25
2.7.6.4 NN7088-3859 延長期間パート 1 35
2.7.6.4.1 臨床試験概要 35
2.7.6.4.2 有害事象に関する表 41
2.7.6.5 NN7088-3859 延長期間パート 2 55
2.7.6.5.1 臨床試験概要 55
2.7.6.5.2 有害事象に関する表 63
2.7.6.6 NN7088-3860 中間報告 2 82
2.7.6.6.1 臨床試験概要 82
2.7.6.6.2 有害事象に関する表 87
2.7.6.7 NN7088-3885 主要期間 91
2.7.6.7.1 臨床試験概要 91
2.7.6.7.2 有害事象に関する表 97
2.7.6.8 NN7088-3885 延長期間 101
2.7.6.8.1 臨床試験概要 101
2.7.6.8.2 有害事象に関する表 106

表目次

ページ

表 2.7.6.1-1　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3776）.....11
表 2.7.6.1-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3776）.....13
表 2.7.6.2-1　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-4033）.....19
表 2.7.6.2-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-4033）.....19
表 2.7.6.3-1　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3859　主要期間）.....25
表 2.7.6.3-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3859　主要期間）.....33
表 2.7.6.4-1　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3859　延長期間パート 1）.....41
表 2.7.6.4-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3859　延長期間パート 1）.....53
表 2.7.6.5-1　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3859　延長期間パート 2）.....63
表 2.7.6.5-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3859　延長期間パート 2）.....79
表 2.7.6.6-1　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3860）.....87
表 2.7.6.6-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3860）.....90
表 2.7.6.7-1　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3885　主要期間）.....97
表 2.7.6.7-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3885　主要期間）.....100
表 2.7.6.8-1　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3885　延長期間）.....106
表 2.7.6.8-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3885　延長期間）.....112

2.7.6.1 NN7088-3776

2.7.6.1.1 臨床試験概要

Trial registration ID-number： NCT01205724	**IND number** – BB-IND 14,410 **EudraCT number** – 2010-018520-68 **Japanese registration number –** JapicCTI-101293 **UTN number –** U1111-1116-2043
治験の標題： 血友病 A 患者を対象とした、NNC 0129-0000-1003 の静脈内投与における安全性及び薬物動態の検討－国際共同、非盲検、用量漸増試験	
治験責任医師名： 治験実施施設ごとに各 1 名の治験責任医師が任命された。治験総括報告書への署名責任を有する医師（Signatory Investigator）として、以下の医師が指名された：Dr. [redacted]	
治験実施施設： 本試験は 7 ヵ国、13 施設〔スイス（1 施設）：ドイツ（3 施設）、英国（2 施設）、日本（2 施設）、米国（3 施設）、トルコ（1 施設）及びイタリア（1 施設）〕で実施された。また、その他の 4 施設〔英国（1 施設）、日本（1 施設）及び米国（2 施設）〕についても規制当局及び独立倫理委員会により治験実施計画書が承認されたが、これらの施設では被験者は組み入れられなかった。	
公表文献： Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz SR, Matsushita T, Rea C, Knobe K, Viuff D. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. J Thromb Haemost 2013; 11: 670–8.	
治験期間： 2010 年 9 月 24 日～2011 年 4 月 18 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Data cut-off date： 2011 年 9 月 27 日	
目的： **主要目的**： • 血友病 A 患者〔第 VIII 因子活性（FVIII:C）≤1%〕を対象として、3 用量の 40K PEG 化遺伝子組換え第 VIII 因子（N8-GP）の静脈内単回投与後の安全性を評価する。 **副次的目的**： • 血友病 A 患者（FVIII:C≤1%）を対象として、3 用量の N8-GP の静脈内単回投与後の薬物動態特性を評価する。 • 被験者の治験前の FVIII 製剤と N8-GP の薬物動態を比較する。	
治験方法： • 本試験では、3 用量の N8-GP の静脈内単回投与について検討した。本試験は用量漸増試験であった。 • 6 例以上の被験者が組み入れられた 3 つのコホートにおいて、N8-GP 25、50 又は 75 U/kg の単回投与を行った。 • 本試験は 3 回の来院で構成された：スクリーニング及び治験前の FVIII 製剤の投与来院、N8-GP の投与来院、ならびに事後調査来院。来院 1 では、被験者の適格性を確認し、基準を満たしている被験者は、治験前の FVIII 製剤の単回投与を受けた。来院 2 では、来院 1 で投与した FVIII 製剤と同一用量の N8-GP を単回投与した。来院 3 は、N8-GP の投与から 4～5 週間後に、安全性及び抗体を評価するための事後調査来院であった。 • 各用量段階の完了後（6～10 例の被験者が来院 3 を終了し、完全な薬物動態プロファイルのデータが得	

られた後）に、ノボ ノルディスク社の Safety Group は次の用量段階の N8-GP の投与を許可するため、FVIII インヒビターのデータ及び FVIII:C に基づく薬物動態のデータを含む安全性データの評価を行った。

- 安全性は以下のパラメータで評価した：有害事象〔重篤な有害事象（SAE）、特に注目すべき医学的事象（MESI）を含む〕、抗 N8-GP 抗体の発生、インヒビター検査（Bethesda 法）、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査【血液学的検査、血液生化学的検査、凝固関連パラメータ〔フィブリノゲン、アンチトロンビン（AT）、プロトロンビンフラグメント 1+2（F1+2）、D ダイマー、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、プロトロンビン時間（PT）〕、トロポニン T 及び尿検査】
- 被験者の治験前の FVIII 製剤の FVIII 活性測定のための採血は、投与前、ならびに投与後 48 時間までの複数の時点で行った。N8-GP の FVIII 活性測定のための採血は、投与前、ならびに投与後 168 時間までの複数の時点で行った。

計画及び解析された被験者数：

- 3 つの用量段階おいて、それぞれ 6 例以上の被験者を組み入れることとした。
- 計 27 例がスクリーニングを受けた。
- 1 例はスクリーニング不適格例であり、26 例が治験を完了した。
- N8-GP の投与を受けた 26 例すべてが安全性解析対象集団に含まれた。N8-GP 投与後に治験を中止した被験者はいなかった。
- FVIII インヒビターを保有する血友病患者 1 例が用量段階 2（50 U/kg）に含まれた。当該被験者は、スクリーニング時のインヒビター検査が陽性であったが、治験実施計画書に従って治験を完了した。インヒビターを保有する患者と保有しない患者では N8-GP の薬物動態プロファイルが異なると予測されたため、インヒビター陽性であった当該被験者のデータは主要な薬物動態評価（外れ値を除く最大の解析対象集団）から除外された。

診断及び主要な組み入れ基準：

<u>選択基準：</u>

- 血友病 A
- BMI 35 kg/m^2 以下
- FVIII 製剤（予防治療／出血抑制／手術／出血時治療）による治療歴が 150 曝露日数以上

<u>除外基準：</u>

- FVIII インヒビターの既往歴を有する患者
- 治験中に手術が予定されている患者
- 血小板数が 50,000/μL 未満の患者（中央検査）
- 血友病 A 以外の先天性又は後天性の凝固障害がある患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

- N8-GP 製剤はノボ ノルディスク社より提供された：単回使用バイアル入り（含有量 2000 U/バイアル）の凍結乾燥粉末（ロット番号 [redacted]）。静脈内注射時に、各バイアルを生理食塩水 4.3 mL で溶解する。
- 溶解後の各バイアルには N8-GP が 500 U/mL の濃度で含まれた。溶液は無色・ほぼ澄明で、pH は 6.9 であった。投与前に溶液をさらに溶解したり、濾過したりすることは禁止された。
- N8-GP の投与は静脈内ボーラス注射により行われた。N8-GP の最初の 0.5 mL は、約 1 分間をかけて極めて緩徐に静脈内投与した。残りは最大注入速度 4 mL/分で投与した。注入後、N8-GP がすべて注射されたことを保証するため、適切な量の生理食塩水でラインを洗い流した。N8-GP の投与に用いたラインは抜去せず、少なくとも N8-GP の投与後 60 分間は留置を継続した。
- 被験者の治験前の FVIII 製剤は、ドイツ、スイス、トルコ、イタリア及び英国では治験薬とされたが、その他の国では非治験薬とされた。

投与期間：
被験者の治験前の FVIII 製剤の単回投与と N8-GP の単回投与は、4 日以上の間隔を空けて実施した。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
対照薬は、各被験者が本試験への組み入れ前に使用していた FVIII 製剤とした。血漿由来製剤でも遺伝子組換え製剤でも可とした。
各被験者の治験前の FVIII 製剤を用意し、製品特性概要（SPC）に従って投与した。個々の FVIII 製剤のロット番号及び販売名を記録した。

評価基準－有効性：
- 本試験では N8-GP の臨床的有効性は評価しなかった。
- 薬物動態パラメータはセカンダリーエンドポイントであった。
  薬物動態のエンドポイント：回収率〔IR_{30min}：投与後 30 分における FVIII 活性上昇値（[U/mL]/[U/kg]）〕、血漿中の半減期（$t_{1/2}$）、時間 0 から投与後 48 時間までの血漿中 FVIII 活性-時間曲線下面積（$AUC_{(0-48h)}$）、時間 0 から投与後 168 時間までの血漿中 FVIII 活性-時間曲線下面積（$AUC_{(0-168h)}$：N8-GP のみ）、時間 0 から無限大までの血漿中 FVIII 活性-時間曲線下面積（$AUC_{(0-inf)}$）、全身血漿クリアランス（CL）、投与後 30 分の血漿中 FVIII 活性（C_{30min}）、平均滞留時間（MRT）、見かけの分布容積（V_z）、ならびに定常状態での見かけの分布容積（V_{ss}）
- 血漿中 FVIII 活性は、3 種類の測定法を用いて中央検査機関で測定した〔免疫学的分析法（ELISA）及び 2 種類の生物学的分析法（発色性合成基質法及び凝固一段法）〕。両分析法において、N8-GP の検体は N8-GP 内部標準物質（PSS）及び国際ヒト血漿標準物質（IS）を用いて分析した。一方、治験前の FVIII 製剤の検体は IS のみを用いて分析した。すなわち、以下のデータセットが作成された。
  - 治験前の FVIII 製剤
    - IS を用いた発色性合成基質法
    - IS を用いた凝固一段法
  - N8-GP
    - N8-GP PSS を用いた発色性合成基質法（PSS の発色機能）
    - IS を用いた発色性合成基質法
    - N8-GP PSS を用いた凝固一段法（PSS の発色機能）
    - IS を用いた凝固一段法
    - N8-GP PSS を用いた凝固一段法（PSS の凝固機能）

本試験の主要な結論は、予定用量で補正した薬物動態プロファイルに基づいている（N8-GP の活性は、標準物質として PSS を用いた発色性合成基質法に基づく。治験前の FVIII 製剤の活性は、IS を用いた発色性合成基質法に基づく）。

評価基準－安全性：

<u>プライマリーエンドポイント：</u>
- N8-GP の投与後から来院 3 の完了までに報告された有害事象（AE）の発現頻度

<u>セカンダリーエンドポイント：</u>
- 安全性パラメータ：身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固関連パラメータ、トロポニン T 及び尿検査）に基づく評価

安全性評価のため、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査を、N8-GP の投与前及び投与後 168 時間までの複数の時点で行った。N8-GP の投与から 4 週間後に、インヒビター発生について検討した。有害事象は治験期間を通じて記録された。

統計手法：
- 安全性データの評価は記述統計量に基づいた。
- 薬物動態パラメータの評価のための主要な解析対象集団は、外れ値を除外した最大の解析対象集団に

であった。以下に該当する場合、被験者又は実測データを薬物動態の解析から除外することとした：a）計画とは別の FVIII 製剤（併用薬剤に基づく）の投与後の実測データ、及び FVIII 製剤の追加投与を示唆するプロファイル（血漿中活性の明らかな増加等）、b）投与前の活性が 5%を超えるプロファイル（ウォッシュアウトが不十分な可能性がある）、c）通常の急速点滴静脈内投与（初期の明らかな血漿中活性の増加）が示唆されないプロファイル、d）出血が示唆されるプロファイル（明らかな血漿中活性の減少等）がみられた場合、その発現後の血漿中活性は除外することとした、e）その他、薬物動態に重大な影響を与える可能性のある違反のあった場合

- 薬物動態パラメータは FVIII 活性に基づいた。薬物動態パラメータの算出には実際の採血時間を用いた。治験前の FVIII 製剤の投与では時間 0 から投与後 48 時間まで、N8-GP の投与では時間 0 から投与後 168 時間までのプロファイルからパラメータを求めた。薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法を用いて算出した。薬物動態パラメータの算出には実際の採血時間を用いた。さらに、薬物動態パラメータの算出前に、FVIII 活性データを実際の用量及びバイアルの力価で補正した。すべての被験者が重症型（FVIII:C が 1%以下）の血友病 A 患者であったため、ベースライン時の FVIII 活性に応じたデータの補正は行わなかった。N8-GP のすべての薬物動態エンドポイントは、対数変換を行った上で、用量を因子とした分散分析（ANOVA）によりモデル化して解析した。治験前の FVIII 製剤に関するすべてのエンドポイントは、同様のモデルによりモデル化して解析した。N8-GP の線形性は $AUC_{(0\text{-inf})}$ 及び C_{30min} に基づき評価した。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（ANCOVA）により評価した。傾きの推定値及びその 95%信頼区間を提示した。
- N8-GP と治験前の FVIII 製剤の間で、回収率（IR_{30min}）、CL、及び $t_{1/2}$ について比較した。N8-GP と治験前の FVIII 製剤の比較は、パラメータを対数変換した後、被験者を変量効果、治療を因子とした混合モデルによって行った。この比較は、解析に含まれる例数、平均の推定値と 95%信頼区間及び治療群間での比と 95%信頼区間として示した。
- 事後解析として、補正を行っていない薬物動態プロファイル、それらのプロファイルに基づくエンドポイントの要約、ならびに $AUC_{(0\text{-inf})}$、C_{30min}、CL 及び Vss に関する線形性を検討する解析を本報告書に含めた。

被験者背景：

- すべての被験者が男性であり、年齢の平均は 36.8 歳（範囲：20～60 歳）であった。
- 人種について、大部分の被験者は白人（コーカシアン）であった。また、民族について、ヒスパニック／ラテン系の被験者はいなかった。
- 身長の中央値は 1.75 m（範囲：1.57～1.90 m）、体重の中央値は 79 kg（範囲：58～103 kg）であった。
- BMI の中央値は 24.7 kg/m^2（範囲：19.4～34.7 kg/m^2）であった。

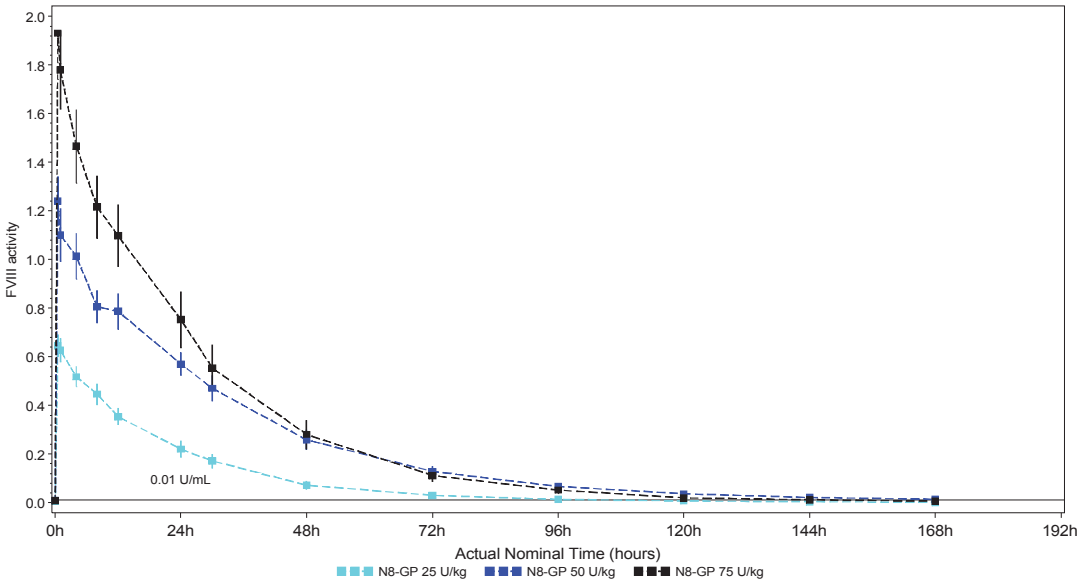
有効性の結果：

本試験の結論は、主に標準物質として N8-GP PSS を用いた発色性合成基質法による FVIII 活性データ（用量で補正）を使用し、外れ値を除外した最大の解析対象集団から得られた結果に基づいている。

- N8-GP の回収率（IR_{30min}）の推定値は 0.025 [U/mL]/[U/kg]であった。
- N8-GP の終末相半減期の平均の推定値は 18.98 時間であった。これは、被験者の治験前の FVIII 製剤（遺伝子組換え FVIII 及び血漿由来 FVIII）と比較して 1.6 倍の延長に相当する。
- N8-GP 単回投与後の薬物動態プロファイルは、25～75 U/kg の用量範囲において線形性があると考えられ、線形性からの逸脱は認められなかった。
- 補正を行ってないプロファイルに基づくエンドポイントの解析結果は、全体の結論と一致している。

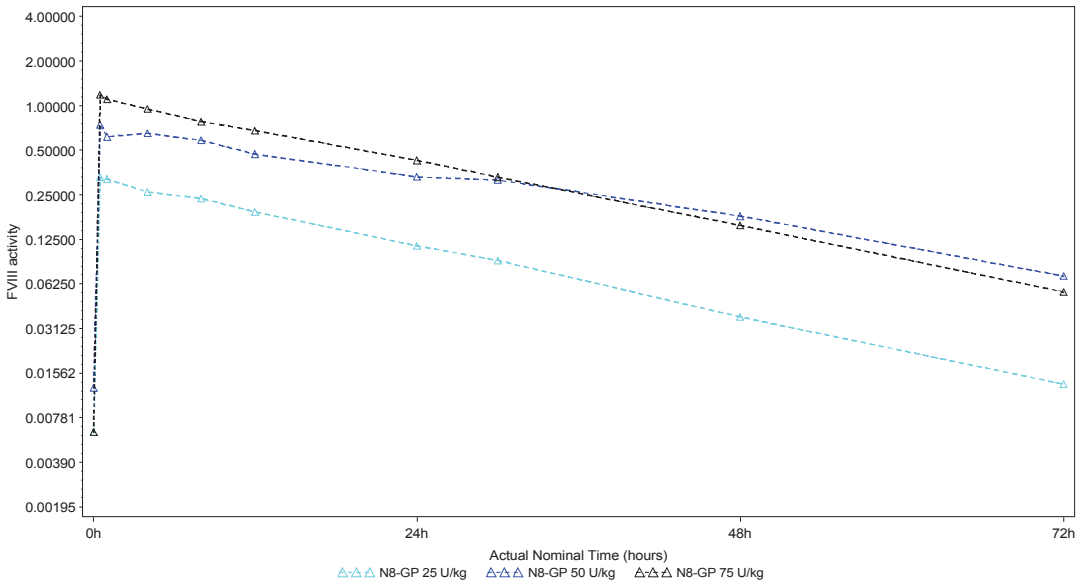
N8-GP（25、50 及び 75 U/kg）単回投与後の薬物動態プロファイル及び薬物動態パラメータの要約を以下に示す。

Mean PK profiles of N8-GP using chromogenic assay, N8-GP calibrator (chromogenic potency)
- full analysis set, dose adjusted and excluding outliers



Values below LLOQ prior to last quantifiable value are set to LLOQ/2.
The first value below LLOQ after last quantifiable value is set to LLOQ/2, thereafter values are set to zero
The bars show the standard errors.

Mean PK profiles of N8-GP using clot assay, plasma calibrator (log-scale)
- full analysis set, dose adjusted and excluding outliers



Values below LLOQ prior to last quantifiable value are set to LLOQ/2.
The first value below LLOQ after last quantifiable value is set to LLOQ/2, thereafter values are set to zero
The bars show the standard errors.

FVIII 活性（U/mL）に基づく N8-GP の薬物動態パラメータの要約 – N8-GP 内部標準物質を用いた発色性合成基質法 – 外れ値を除外した最大の解析対象集団

	25 U/kg	50 U/kg	75 U/kg	Total[a]
Number of patients	7	9	10	26
AUC $_{0\text{-}inf}$ (U*h/mL)				
N	7	8	9	
Mean (SD)	14.751 (5.367)	38.899 (11.452)	46.768 (20.570)	
Median	12.241	38.001	46.415	
Min ; Max	8.632 ; 23.848	25.195 ; 52.620	15.322 ; 75.094	
IR_{30min} ((U/mL)/(U/kg))				
N	7	8	10	25
Mean (SD)	0.026 (0.005)	0.025 (0.006)	0.026 (0.008)	0.025 (0.006)
Median	0.026	0.025	0.024	0.024
Min ; Max	0.019 ; 0.032	0.015 ; 0.033	0.016 ; 0.042	0.015 ; 0.042
C_{30min} (U/mL)				
N	7	8	10	
Mean (SD)	0.646 (0.117)	1.241 (0.279)	1.931 (0.576)	
Median	0.644	1.249	1.771	
Min ; Max	0.490 ; 0.799	0.762 ; 1.644	1.232 ; 3.163	
$t_{1/2}$ (h)				
N	7	8	9	24
Mean (SD)	16.646 (5.359)	24.403 (6.571)	18.332 (4.976)	19.864 (6.362)
Median	13.192	23.983	18.704	21.512
Min ; Max	11.787 ; 24.063	11.573 ; 31.806	12.093 ; 26.454	11.573 ; 31.806
CL (mL/h/kg)				
N	7	8	9	24
Mean (SD)	1.885 (0.636)	1.392 (0.421)	2.066 (1.312)	1.789 (0.920)
Median	2.042	1.321	1.616	1.576
Min ; Max	1.048 ; 2.896	0.950 ; 1.985	0.999 ; 4.895	0.950 ; 4.895
MRT (h)				
N	7	8	9	24
Mean (SD)	22.456 (6.441)	34.156 (8.453)	25.254 (7.111)	27.405 (8.676)
Median	17.652	34.642	26.399	28.671
Min ; Max	17.034 ; 30.571	17.474 ; 43.493	14.439 ; 36.714	14.439 ; 43.493
Vss (mL/kg)				
N	7	8	9	24
Mean (SD)	39.275 (6.546)	46.079 (15.598)	46.847 (21.440)	44.393 (16.015)
Median	37.645	42.824	40.665	40.825
Min ; Max	30.186 ; 51.120	30.379 ; 80.710	27.023 ; 98.249	27.023 ; 98.249
Vz (mL/kg)				
N	7	8	9	24
Mean (SD)	41.583 (6.491)	47.412 (16.888)	50.146 (25.215)	46.737 (18.213)
Median	41.644	44.988	41.539	44.232
Min ; Max	33.273 ; 52.208	30.562 ; 84.736	27.623 ; 109.025	27.623 ; 109.025
Time to one percent (days)				
N	7	8	9	
Mean (SD)	4.053 (1.291)	6.816 (1.684)	5.565 (1.608)	
Median	3.164	7.031	6.224	
Min ; Max	2.900 ; 5.655	3.563 ; 8.956	3.334 ; 7.671	

a: Total is summarised for all parameters except AUC parameters, C_{30min} and “time to one percent”, as these parameters are not comparable between doses

安全性の結果：

- 全体的に、N8-GP 単回静脈内投与の忍容性は良好であった。
- N8-GP 単回投与後の安全性プロファイルは、市販の FVIII 製剤と同様であると考えられた。
- 治験中に N8-GP との関連があると判定された重篤な有害事象の報告はなく、また有害事象により治験を中止した被験者もいなかった。
- N8-GP 投与後の有害事象の発現頻度は低く、因果関係のある有害事象の種類と発現頻度は予想された通りのものであった。

N8-GP 投与後に報告された有害事象の要約 – 安全性解析対象集団

	25 U/kg N (%) E	50 U/kg N (%) E	75 U/kg N (%) E	Total N (%) E
被験者数	7	9	10	26
すべての有害事象	3 (42.9) 4	3 (33.3) 4	5 (50.0) 9	11 (42.3) 17
- 重篤な有害事象	0 (0.0) 0	1 (11.1) 1	0 (0.0) 0	1 (3.8) 1
- 重度の有害事象	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
- N8-GP との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定されたの有害事象	0 (0.0) 0	1 (11.1) 1	0 (0.0) 0	1 (3.8) 1
- 中止に至った有害事象	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

N: 有害事象を発現した被験者数, %: 有害事象を発現した被験者の割合, E: 有害事象の件数
1 つの有害事象の症状が別の有害事象の診断と関連している場合、1 つの有害事象として集計する。

- 本試験において、N8-GP に対するインヒビターの発生は認められなかった。
- N8-GP 投与後に、安全性の臨床検査パラメータ（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査及びトロポニン T）、バイタルサインならびに心電図（ECG）所見について、N8-GP との関連があると治験責任医師が評価した、臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- 予想された通り、N8-GP 投与後に aPTT（単位：秒）の顕著な短縮、及びそれに続く経時的で緩徐な延長が認められた。他の凝固関連パラメータ（PT、血小板、D ダイマー、F1+2、フィブリノゲン及び AT）について、経時的で明らかな変化はみられなかった。

結論：

- N8-GP の単回静脈内投与は安全であり、忍容性は良好であると考えられた。
- ヒトへの初回投与（FHD）試験である本薬物動態比較試験において、治療歴のある重症型血友病 A 患者（PTP）における非出血時の N8-GP の半減期の平均は 18.98 時間であった。これは、市販の FVIII 製剤（被験者の前治療薬）と比較して 1.6 倍の延長に相当する。

本試験は、ヘルシンキ宣言及び ICH GCP（1996 年 5 月）を遵守して実施された。

2.7.6.1.2 有害事象に関する表

表 2.7.6.1-1　　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3776）

	25 U/kg N (%) E	50 U/kg N (%) E	75 U/kg N (%) E	Total N (%) E
Number of Subjects	7	9	10	26
Previous Product All Adverse Events	1 (14.3) 1	0 (00.0) 0	2 (20.0) 2	3 (11.5) 3
胃腸障害	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
歯痛	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
臨床検査	1 (14.3) 1	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	2 (7.7) 2
血中フィブリノゲン増加	1 (14.3) 1	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
尿中血陽性	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
N8-GP All Adverse Events	3 (42.9) 4	3 (33.3) 4	5 (50.0) 9	11 (42.3) 17
心臓障害	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
動悸	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
胃腸障害	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
悪心	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
疲労	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
感染症および寄生虫症	1 (14.3) 1	1 (11.1) 2	0 (00.0) 0	2 (7.7) 3
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
鼻咽頭炎	1 (14.3) 1	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
結核	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
臨床検査	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
血圧上昇	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3) 1	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	2 (7.7) 2
背部痛	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
横紋筋融解症	1 (14.3) 1	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
神経系障害	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	2 (20.0) 2	3 (11.5) 3
頭痛	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	1 (10.0) 1	2 (7.7) 2
感覚鈍麻	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
精神障害	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
錯覚	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3) 2	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (3.8) 2
咳嗽	1 (14.3) 1	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
口腔咽頭痛	1 (14.3) 1	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
皮膚および皮下組織障害	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
そう痒症	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1

N: Number of subjects with adverse event
%: Proportion of subjects with adverse event
E: Number of adverse events
If an AE symptom is linked to another AE diagnosis, they are counted as one AE instead of two.
Treatment Emergent Adverse Events for Previous Product are AES onset after Previous FVIII Product injection and before N8-GP Injection.
Treatment Emergent Adverse Events for N8-GP are AES onset after N8-GP and before follow up visit.
nn7088-3776/er_20141031_ctr - 31OCT2014 - t_14.3.1_ae.sas/14.3.1/t_14.3.1_teae.txt

	25 U/kg N (%) E	50 U/kg N (%) E	75 U/kg N (%) E	Total N (%) E
血管障害	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
高血圧	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
Total				
All Adverse Events	4 (57.1) 5	3 (33.3) 4	5 (50.0) 11	12 (46.2) 20
心臓障害	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
動悸	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
胃腸障害	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	2 (20.0) 2	2 (7.7) 2
悪心	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
歯痛	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
疲労	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
感染症および寄生虫症	1 (14.3) 1	1 (11.1) 2	0 (00.0) 0	2 (7.7) 3
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
鼻咽頭炎	1 (14.3) 1	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
結核	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
臨床検査	1 (14.3) 1	1 (11.1) 1	1 (10.0) 1	3 (11.5) 3
血中フィブリノゲン増加	1 (14.3) 1	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
血圧上昇	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
尿中血陽性	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3) 1	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	2 (7.7) 2
背部痛	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
横紋筋融解症	1 (14.3) 1	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
神経系障害	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	2 (20.0) 2	3 (11.5) 3
頭痛	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	1 (10.0) 1	2 (7.7) 2
感覚鈍麻	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
精神障害	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
錯覚	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3) 2	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (3.8) 2
咳嗽	1 (14.3) 1	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
口腔咽頭痛	1 (14.3) 1	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
皮膚および皮下組織障害	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
そう痒症	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
血管障害	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1
高血圧	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	1 (10.0) 1	1 (3.8) 1

N: Number of subjects with adverse event
%: Proportion of subjects with adverse event
E: Number of adverse events
If an AE symptom is linked to another AE diagnosis, they are counted as one AE instead of two.
Treatment Emergent Adverse Events for Previous Product are AES onset after Previous FVIII Product injection and before N8-GP Injection.
Treatment Emergent Adverse Events for N8-GP are AES onset after N8-GP and before follow up visit.

表 2.7.6.1-2　　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3776）

	25 U/kg N (%) E	50 U/kg N (%) E	75 U/kg N (%) E	Total N (%) E
Number of Subjects	7	9	10	26
Previous Product				
All Adverse Events	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0	0 (00.0) 0
N8-GP				
All Adverse Events	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
神経系障害	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
頭痛	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
Total				
All Adverse Events	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
神経系障害	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1
頭痛	0 (00.0) 0	1 (11.1) 1	0 (00.0) 0	1 (3.8) 1

N: Number of subjects with adverse event
%: Proportion of subjects with adverse event
E: Number of adverse events
If an AE symptom is linked to another AE diagnosis, they are counted as one AE instead of two.
Treatment Emergent Adverse Events for Previous Product are AES onset after Previous FVIII Product injection and before N8-GP Injection.
Treatment Emergent Adverse Events for N8-GP are AES onset after N8-GP and before follow up visit.
*An AE with onset after N8-GP injection and recorded as probably or possibly related to Previous Product is included in the summary of both Previous Product and N8-GP
nn7088-3776/er_20141031_ctr - 31OCT2014 - t_14.3.1_ae.sas/14.3.1/t_14.3.1_teae_rel.txt

2.7.6.2 NN7088-4033

2.7.6.2.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT02920398	**UTN –** U1111-1176-9523 **IND number –** 14,441 **EndraCT number –** 2015-005327-63 **Japanese registration number –** 該当無し
治験の標題： 重症型血友病 A 患者を対象とした、主要工程で製造したツロクトコグ アルファ ペゴル〔以下、N8-GP（[redacted]実生産工程）〕及び実生産工程で製造したツロクトコグ アルファ ペゴル〔N8-GP（[redacted]実生産工程）〕の単回投与後の薬物動態及び安全性の比較検討－多施設、二重盲検、無作為割り付け、クロスオーバー比較試験 以下、本臨床試験概要では NNC 0129-0000-1003 を「N8-GP」と記載する	
治験責任医師名： 治験実施施設ごとに各 1 名の治験責任医師が任命された。治験総括報告書への署名責任を有する医師（Signatory Investigator）として、以下の医師が指名され、治験総括報告書の確認と承認の責任を負った： Dr. [redacted]	
治験実施施設： 本試験は以下の 6 ヵ国、11 施設で実施された： デンマーク（1 施設）、フランス（1 施設）、ドイツ（1 施設）、オランダ（1 施設）、スペイン（2 施設）、米国（5 施設）	
公表文献（引用文献）： 治験総括報告書の作成時点で、公表文献はない。	
治験期間： 最初の患者の最初の来院（FPFV）：2016 年 10 月 4 日 最後の患者の最後の来院（LPLV）：2017 年 4 月 7 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Data cut-off date： 本臨床試験概要は、2017 年 6 月 7 日時点の臨床データベースに基づいている。	
目的： **主要目的**： • 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）をそれぞれ 50 U/kg 静脈内単回投与したときの薬物動態を比較検討する。 **副次的目的**： • 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）をそれぞれ 50 U/kg 静脈内単回投与したときの安全性を評価する。	
治験方法： 本試験は、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比較検討する、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 3859 試験から組み入れられており、FVIII インヒビターの既往歴／併発がなく、FVIII 製剤による治療歴が 150 曝露日数を超える、男性重症型先天性血友病 A 患者（FVIII 活性 1%未満）であった（医療記録に基づく）。各被験者の総治験期間は、計 3～9 週間であった（最大 28 日間のスクリーニング期間を含む）。 本試験では、N8-GP の 2 つのバッチ、すなわち N8-GP（[redacted]実生産工程）の 1 つのバッチ及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の 1 つのバッチ（いずれも 2000 U/バイアル）を評価した。	

本試験は、1回のスクリーニング来院（来院1）及び1回の治験終了来院（来院4）を含む4回の来院で構成された。5日間の薬物動態セッションを2回（来院2及び来院3）実施した。来院3での最終採血後すぐに（来院3での投与から96時間後に）来院4（治験終了来院）を実施した。治験終了来院において、被験者は3859試験へ戻ることとした。

計画及び解析された被験者数：

2つの薬物動態セッションの完了例として18例を確保するため、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）及びN8-GP（[redacted]実生産工程）の投与を受ける被験者として計22例のスクリーニングを実施した（2種類の工程で製造したN8-GPの薬物動態を十分に比較するための被験者数）。このうち1例は、除外基準5（被験者を危険にさらす可能性がある、又は治験実施計画書の遵守の妨げになると治験責任医師が判断する疾患を有する患者。ただし、血友病に関連する症状を除く）に抵触したためスクリーニング不適格とされ、計21例が無作為割り付けされた。N8-GPの投与を受けた21例すべてが治験を完了し、安全性解析対象集団（SAS）に含まれた。このうち1例は、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、主要解析から除外された。N8-GPの投与後に治験を中止した被験者はいなかった。

診断及び主要な組み入れ基準：

主な選択基準：

- 3859試験に参加中である
- 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）
- 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）

主な除外基準：

- 本試験組み入れ前の3859試験の最終来院時に、FVIIIインヒビター（0.6 BU以上）が認められた患者
- 治験中に手術が予定されている患者
- スクリーニング前4週間以内に大手術を受けた患者
- 本試験への参加歴がある患者（同意説明書への署名をもって「参加」とみなす）
- 被験者を危険にさらす可能性がある、又は治験実施計画書の遵守の妨げになると治験責任医師が判断する疾患を有する患者（血友病に関連する症状を除く）
- 他の治験（既承認薬／未承認薬を問わない）に参加している患者（3859試験を除く）
- 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）

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

以下の治験薬がノボ ノルディスク社より提供された：N8-GP（[redacted]実生産工程）2000 U/バイアル及びN8-GP（[redacted]実生産工程）2000 U/バイアル〔単回使用バイアル入りの2～8°C（36～46°F）で安定な滅菌済凍結乾燥粉末。静脈内注射時に、各バイアルを生理食塩水4.3 mLで溶解する〕。薬物動態セッションでのN8-GPの用量（50 U/kg）は、EMAのガイドラインの推奨及び3859試験での使用経験に基づいて設定した。

- ロット番号：[redacted]及び[redacted]

N8-GP（[redacted]実生産工程）は、治験中の自宅での投与及び出血時治療（自宅又は治験実施施設での投与）に使用された。すべての被験者及び／又は介助者は、自宅での初回投与を行う前に治験責任医師（又は治験実施施設スタッフ）から自宅での投与方法について説明を受けた。

投与期間：

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

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

N8-GP（[redacted]実生産工程）、2000 U/バイアル、1ロット

評価基準－有効性：
- 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）

評価基準－安全性：
- FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率
- 有害事象〔重篤な有害事象（SAE）、特に注目すべき医学的事象（MESI）を含む〕の発現件数

統計手法：

被験者数の設定：

3859 試験のデータに基づき、N8-GP（[redacted]実生産工程）と N8-GP（[redacted]実生産工程）の薬物動態を十分に比較するため、18 例以上の被験者に対して無作為割り付けクロスオーバーで 2 種類の製剤を投与することとした。$AUC_{0\text{-}96h}$ の変動係数（CV）に関する被験者内変動は最大 12%と予測された。この仮定に基づき、プライマリーエンドポイントについて真の比を 1:1 とすると、18 例以上の被験者数であれば、$AUC_{0\text{-}96h}$（用量 50 U/kg に補正）の比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内であることを示すための検出力が 90%以上となる。そのため、本試験の被験者数は 18 例で十分であると考えられた。

解析対象集団及び除外データ：

安全性解析対象集団と最大の解析対象集団は同一であり、投与を受けたすべての被験者で構成された。1 例は薬物動態の主要解析から除外された。

統計解析：
- 各薬物動態セッションにおけるプライマリーエンドポイント（発色性合成基質法による測定）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。すべての AUC は、FVIII 活性の実測値及び時点を用いた台形法により算出した。$AUC_{0\text{-}96h}$ は、最終測定時点までのすべてのデータに基づき、投与後 0～96 時間の FIVIII 活性 - 時間曲線下面積として算出した。投与後 0 時間での活性は最初の 2 回の投与後活性を用いた対数線形逆外挿法により推算した。最初の値より 2 回目の値の方が高かった場合、その値を投与後 0 時間の FVIII 活性とした。投与後 0～96 時間で FVIII 活性が測定できなかった場合、消失速度決定のための測定は十分であると仮定し、終末相における消失速度定数 λ_z の外挿により、欠測した終末相部分の曲線下面積を決定した。プライマリーエンドポイントは対数変換し、製剤、時点、投与順序及び投与順序内の被験者を因子とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。各製剤におけるプライマリーエンドポイントの値を元のスケールに戻し、平均の推定値とその両側信頼区間を提示した。両製剤の比について、両側 90%信頼区間を算出した。
- 薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイントは、各製剤の投与後 96 時間の薬物動態プロファイルに基づいて算出した。薬物動態パラメータは、発色性合成基質法及び凝固一段法により測定した血漿中 FVIII 活性を用い、ノンコンパートメント法により算出した。算出には実際の採血時間を用いた。
- すべての出血及び止血効果を一覧表に示した。本試験では、治験薬への曝露期間が短いため出血に基づく有効性は評価しなかった。
- すべての有害事象について、治験薬との因果関係別、重症度別、器官別大分類及び基本語（MedDRA でコーディング）別に要約した。すべての有害事象、重篤な有害事象（SAE）及び特に注目すべき医学的事象（MESI）について要約した。有害事象の記述統計には、1 件以上の有害事象を発現した被験者数及び被験者の割合、ならびに有害事象の総件数を含めた。2 つの薬物動態セッション及び非薬物動態セッションにおける、製造工程（製剤）別の有害事象の要約表を提示した。N8-GP（[redacted]実生産工程）又は N8-GP（[redacted]実生産工程）の薬物動態セッション期間中に報告された有害事象は、投与後 5 日まで（薬物動態セッション終了前に N8-GP の出血時治療が必要な場合は、その治療が終わるまで）の薬物動態セッションのすべての期間に発現した事象を製造工程（製剤）ごとに提示した。他の有害事象は非薬物動態セッションごとに提示した。
- その他のすべての安全性パラメータは要約し、一覧表に示した。

被験者背景：
治験対象集団は男性重症型血友病 A 患者で構成された。年齢の平均は 42.4 歳（範囲：25～71 歳）であった。人種について、大部分の被験者は白人（21 例中 19 例）であり、残りの被験者は黒人／アフリカ系アメリカ人（1 例）及び該当なし（1 例）であった。民族について、3 例はヒスパニック／ラテン系であった。身長の平均は 1.79 m（範囲：1.62～1.93 m）、体重の平均は 83.7 kg（範囲：61.6～124.9 kg）、BMI の平均は 26.1 kg/m^2（範囲：19.7～36.1 kg/m^2）であった。被験者の参加国は、デンマーク（3 例）、フランス（1 例）、ドイツ（2 例）、オランダ（2 例）、スペイン（2 例）及び米国（11 例）であった。

有効性の結果：
- 正常ヒト血漿を検量線試薬とした発色性合成基質法を用いた場合、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）の平均の推定値は、N8-GP（[redacted]実生産工程）では 34.06 U·h/mL、N8-GP（[redacted]実生産工程）では 34.25 U·h/mL であった。2 種類の製造工程の N8-GP の $AUC_{0\text{-}96h,\ norm}$ は同程度であり、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]）であった。
- 正常ヒト血漿を検量線試薬とした発色性合成基質法を用いた場合、以下の主なセカンダリーエンドポイントは、N8-GP（[redacted]実生産工程）の投与と N8-GP（[redacted]実生産工程）の投与で同程度であった。
  - 投与後 30 分の FVIII 活性（$C_{30min,\ norm}$）（用量 50 U/kg に補正）の比（[redacted]実生産工程／[redacted]実生産工程）の推定値は、1.02（90%信頼区間[0.99; 1.06]）であった。
  - 投与後 0～無限大までの FVIII 活性 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）の比（[redacted]実生産工程／[redacted]実生産工程）の推定値は、0.98（90%信頼区間[0.94; 1.02]）であった。
  - クリアランス（CL）の比（[redacted]実生産工程／[redacted]実生産工程）の推定値は、1.00（90%信頼区間[0.96; 1.04]）であった。
  - 回収率（IR_{30}=C_{30min}／実際の用量）の比（[redacted]実生産工程／[redacted]実生産工程）の推定値は、1.04（90%信頼区間[1.01; 1.07]）であった。
  - 終末相消失半減期（t1/2）の比（[redacted]実生産工程／[redacted]実生産工程）の推定値は、0.94（90%信頼区間[0.89; 1.00]）であった。
- 上述のプライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントについて、N8-GP 内部標準物質を検量線試薬とした発色性合成基質又は凝固一段法を用いた測定においても、同様の結果が得られた。

安全性の結果：
- 治験中に FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）は検出されなかった。
- 3 例（14.3%）で計 5 件の非重篤な有害事象（ウイルス性上気道感染、痂皮、上気道感染、腹痛及び静脈開裂）が報告された。上気道感染、腹痛及び静脈開裂は、薬物動態セッション外で報告された。
- 治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象は認められなかった。
- すべての有害事象の重症度は軽度（4 件）又は中等度（1 件）であった。重度の有害事象は認められなかった。
- 治験中に重篤な有害事象は認められなかった。
- 治験中に特に注目すべき医学的事象（MESI）は認められなかった。
- 有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。
- 治験中に抗 N8-GP 抗体及び抗 PEG 抗体の発生は認められなかった。
- 安全性の臨床検査パラメータ及びその他の安全性関連の検査の結果からは、N8-GP 投与に起因する臨床的に問題となる変化はみられなかった。
- 安全性シグナルは認められなかった。
- N8-GP（[redacted]実生産工程）と N8-GP（[redacted]実生産工程）の安全性プロファイルは同様であった。

結論：

- 重症型血友病 A 患者に N8-GP（50 U/kg）を静脈内投与したときの FVIII 活性（$AUC_{0\text{-}96h,\ norm}$ として測定）は、N8-GP（[redacted]実生産工程）と N8-GP（[redacted]実生産工程）で同程度であった。2 種類の工程で製造された N8-GP の $AUC_{0\text{-}96h,\ norm}$ は同程度であり、比（[redacted]実生産工程／[redacted]実生産工程）の推定値は 1.01（90%信頼区間[0.97; 1.04]）であった。
- 重症型血友病 A 患者に N8-GP（50 U/kg）を静脈内単回投与したときの薬物動態に関するセカンダリーエンドポイントは、いずれも N8-GP（[redacted]実生産工程）と N8-GP（[redacted]実生産工程）で同程度であった。
- FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）は検出されなかった。
- 全体的に、抗体、有害事象、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査の結果に基づく安全性シグナルは認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2008 年）、ICH GCP（1996 年）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.2.2 有害事象に関する表

表 2.7.6.2-1　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-4033）

	PK session											
	■実生産工程			■実生産工程			Non-PK session			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Number of subjects	21			21			21			21		
All adverse events	-			2	(9.5)	2	3	(14.3)	3	3	(14.3)	5
感染症および寄生虫症	-			1	(4.8)	1	1	(4.8)	1	2	(9.5)	2
上気道感染	-			-			1	(4.8)	1	1	(4.8)	1
ウイルス性上気道感染	-			1	(4.8)	1	-			1	(4.8)	1
胃腸障害	-			-			1	(4.8)	1	1	(4.8)	1
腹痛	-			-			1	(4.8)	1	1	(4.8)	1
皮膚および皮下組織障害	-			1	(4.8)	1	-			1	(4.8)	1
痂皮	-			1	(4.8)	1	-			1	(4.8)	1
血管障害	-			-			1	(4.8)	1	1	(4.8)	1
静脈破裂	-			-			1	(4.8)	1	1	(4.8)	1

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of subjects with an adverse event
%: Percentage of subjects with an adverse event
E: Number of adverse events

nn7088-4033/ctr_20170928_er - 28-SEP-2017 - t_1431_teae/t_14310020_ae.txt

表 2.7.6.2-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-4033）

There is no data to display

nn7088-4033/ctr_20170928_er - 28-SEP-2017 - t_1431_teae/t_14310030_ae_rel.txt

2.7.6.3 NN7088-3859　主要期間

2.7.6.3.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01480180	**UTN –** U1111-1119-7416 **IND number –** 014410 **EudraCT number –** 2011-001142-15 **Japanese registration number –** JapicCTI-121749

治験の標題：
血友病 A 患者を対象とした、出血の治療及び予防における NNC 0129-0000-1003[a] の安全性、有効性及び薬物動態を検討する国際共同試験（pathfinder™2）– 本試験の主要パートにおける結果

治験責任医師名：
77 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師が任命された。治験総括報告書への署名責任を有する医師（Signatory Investigator）として以下の医師が指名され、治験総括報告書の確認と承認の責任を負った：
Dr.[redacted]

治験実施施設：
本試験は以下の 22 ヵ国、77 施設で実施された：
オーストラリア（3 施設）、ブラジル（1 施設）、クロアチア（1 施設）、デンマーク（2 施設）、フランス（3 施設）、ドイツ（5 施設）、ハンガリー（2 施設）、イスラエル（1 施設）、イタリア（2 施設）、日本（8 施設）、マレーシア（2 施設）、オランダ（2 施設）、ノルウェー（1 施設）、ロシア（1 施設）、韓国（1 施設）、スペイン（2 施設）、スウェーデン（1 施設）、スイス（3 施設）、台湾（2 施設）、トルコ（3 施設）、英国（6 施設）及び米国（25 施設）

公表文献（引用文献）：
治験総括報告書最終版の作成時点で、公表文献はない。

治験期間： 開始日：2012 年 1 月 30 日 終了日：2014 年 1 月 29 日	**開発のフェーズ**： 第 3 相

Data cut-off date：
本報告書のデータ範囲は、各被験者の cut-off 来院までのすべてのデータに基づいている。予防治療群の最後の被験者は、2013 年 12 月 6 日に 50 曝露日数に達すると見込まれていた。2013 年 12 月 6 日より前の来院で 50 曝露日数に達した被験者は、2013 年 12 月 6 日より前にそれぞれの cut-off 来院を行った。それ以外の被験者は、2013 年 12 月 6 日以降の最初の来院を cut-off 来院とした。Cut-off 来院時の治験薬投与前に行われたすべての評価は含まれるが、cut-off 来院時の投与及び回収率の評価は含まれていない。そのため、本報告書に含まれる曝露量及び有害事象に関する情報は、各被験者の cut-off 来院日に基づいている。

目的：

主要目的（Co-primary objectives）：
- 治療歴のある血友病 A 患者を対象として、N8-GP の免疫原性を評価する。
- N8-GP の予防治療の臨床的有効性（予防治療中の出血回数）を評価する。

副次的目的：
- 血友病 A 患者を対象として、N8-GP の出血時治療の臨床的有効性を評価する。

治験方法：
本第 3 相試験は、多施設、国際共同、非盲検、非無作為化試験であった。本試験は主要期間及びそれに続く延長期間で構成された。本試験の主要期間では、出血時治療群及び予防治療群（50 IU/kg の 4 日毎投与）を

設定した。治療（出血時治療又は予防治療）は無作為割り付けではなく、被験者及び治験責任医師が選択した。すべての被験者が、FVIII 製剤による治療歴が 150 曝露日数以上の男性血友病 A 患者（年齢：12～66 歳）であった。
治験依頼者は、治験実施施設への訪問、電話、定期的な電子症例報告書の調査を十分な頻度で行うことにより本試験を監視し、治験実施計画書の遵守、データの完全性及び正確性、治験薬のドラッグアカウンタビリティーの実施、有害事象の記録を確認した。
中間解析を行い、予防治療群の被験者数を当初の 120 例から 160 例へ増加することを決定した。

計画及び解析された被験者数：
被験者数の調整後、約 172 例（出血時治療群 12 例以上及び予防治療群 160 例）を主要期間に組み入れる予定であった。計 215 例が本試験のスクリーニングを受け（表 1）、このうち 186 例が N8-GP の投与を受けた。25 例が青年（12～17 歳）であった。計 24 例が薬物動態評価の対象となった。
計 19 例が治験を中止した。曝露期間が 1 ヵ月未満であった 7 例は、年換算の出血率（ABR）を 24 回／人・年として補完した。

表 1

	Prophylaxis	On-demand	Total
Screened	-	-	215
Exposed to N8-GP	175(100.0)	12(100.0)	186(100.0)
Withdrawal	18(10.3)	1(8.3)	19(10.2)
Adverse events	-	-	-
Ineffective therapy	1(0.6)	-	1(0.5)
Non-compliance	3(1.7)	1(8.3)	4(2.2)
Other	4(2.3)	-	4(2.2)
Withdrawal criteria	10(5.7)	-	10(5.4)
Number of patients with <1 month of Exposure to N8-GP	7(4.0)	-	7(3.8)
Completed trial	4(2.3)	2(16.7)	6(3.2)
Full analysis set*	175(100.0)	12(100.0)	186(100.0)
Safety analysis set*	175(100.0)	12(100.0)	186(100.0)
PK sessions	24(13.7)	-	24(12.9)
Left for surgery trial	16(9.1)	1(8.3)	16(8.6)
Years in trial**	143	16	159
EDs in trial	13452	662	14114

One patient changed treatment regimen from on-demand to prophylaxis at Visit 6.
The patient is included in both the prophylaxis and on-demand arm for FAS (and SAS)
and for time dependent measurements when they occur, but only counted once in the total
*The full analysis set and the safety analysis set both consists of all patients exposed to N8-GP.
**Year in trial excluding time in surgery trial, if any.
The symbol '-' indicates zero observations.
ED: exposure days

診断及び主要な組み入れ基準：

選択基準：

- 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（年齢下限 18 歳のクロアチア、フランス、ロシア、イスラエル及びオランダを除く）

除外基準：

- 本試験への参加歴があり、N8-GP 投与後に中止・脱落した患者
- FVIII インヒビターの既往歴を有する患者
- スクリーニング時に FVIII インヒビター（0.6 BU/mL 以上）が認められた患者
- HIV（ヒト免疫不全ウイルス）陽性で、CD4（T リンパ球サブタイプ）陽性リンパ球数 200/μL 以下又はウイルス量 400,000 コピー/mL 超であることが確認された患者（医療記録に基づく）。医療記録に過去 6 ヵ月以内のデータがない場合、スクリーニング来院時に CD4 陽性リンパ球数を測定する
- 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
- 重大な血栓塞栓性事象（心筋梗塞、脳血管疾患又は深部静脈血栓症など）の既往歴を有する患者（医療記録に基づく）
- 血小板数が 50,000/μL 未満の患者（スクリーニング来院時の検査値）
- アラニンアミノトランスフェラーゼが中央検査機関の基準値上限の 3 倍を超える患者
- クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍以上の患者（中央検査機関の基準値）
- 免疫抑制剤又は化学療法剤を投与中の患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

以下の治験薬がノボ ノルディスク社より提供された：N8-GP 2000 IU／バイアル（211μg／バイアル）〔単回使用バイアル入りの 2～8°C（36～46°F）で安定な滅菌済凍結乾燥粉末。静脈内注射時に、各バイアルを生理食塩水 4.3 mL で溶解する〕。

本試験における投与方法は、予防治療（50 IU/kg の 4 日毎投与）又は出血時治療である。すべての出血を 20～75 IU/kg の用量で治療することとした。

- N8-GP のロット番号：[redacted]

投与期間：

予防治療群の治験期間は約 7 ヵ月間（200 日間＋2～3 週間のスクリーニング期間）～約 19 ヵ月間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし。

評価基準－有効性：

- 予防治療群における年換算の出血率（ABR）
- N8-GP の出血時治療の止血効果〔4 段階の止血反応の評価基準（著効、有効、やや有効、無効）に基づき、成功（著効、有効）又は失敗（やや有効、無効）を評価する〕
- 来院 2 及び来院 7（両来院間の間隔は 28 週間）での薬物動態セッションにおけるサブグループに基づく終末相半減期：$t_{1/2}$ (h)

評価基準－安全性：

- FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率
- 有害事象及び重篤な有害事象の発現件数
- N8-GP 結合抗体
- 臨床検査項目、身体所見及びバイタルサイン

統計手法：

検出力算出：

- 本試験では、主要期間で 2 つのプライマリーエンドポイント（co-primary endpoint）を設定しており、試験の成功には両方が成功する必要があった。当初の 120 例では、1 つ目のプライマリーエンドポイントの検出力が 97%、2 つ目のプライマリーエンドポイントの検出力が 79%と推定され、治験全体の検出力は概ね 97%×79%=76%になると予測された。

解析対象集団及び除外データ：

- 安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団は同一であり、N8-GP の投与を受けたすべての被験者で構成された。解析から除外された被験者はいなかった。

統計解析：

- インヒビター発生率を算出し、二項分布による精密計算に基づき、片側 97.5%信頼区間上限を算出した。インヒビター発生率の算出では、分子に中和抗体（インヒビター）を発現したすべての被験者を含め、分母には N8-GP の投与を 50 回曝露日数以上受けたすべての被験者、ならびに曝露日数に関わらずインヒビターが発現した被験者を含めた。片側 97.5%信頼区間の上限が 6.8%未満の場合に、インヒビターについて十分な安全性が示されたと結論付けた。
- ABR が 8.5 回／人・年を有意に下回った場合、N8-GP の予防効果が示されたと結論付けた。以下により対立仮説に対応する帰無仮説を検定した：H0: ABR ≥ 8.5 vs. HA: ABR < 8.5。本エンドポイントは、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）、予定される観察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 の点推定値と 95%信頼区間を示した。
- 成功率の片側 97.5%信頼区間の下限が 65%を上回る場合に、止血効果に基づく有効性が示されたと結論付けた。

被験者背景：

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）であった。すべての被験者の体重の平均は 75 kg（範囲：39.0～122 kg）であった。人種について、大部分の被験者は白人（74.2%）であり、次いで多いのはアジア人（18.8%）であった。被験者の 24.7%は米国、11.8%は英国、8.1%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。ベースライン時に、65 例（34.9%）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。3 例ではスクリーニング時に N8-GP 結合抗体が検出された。ベースライン時に、9 例が HIV 抗体陽性、107 例が C 型肝炎抗体陽性、6 例が B 型肝炎抗体陽性であった。

有効性の結果：

- N8-GP（50 IU/kg）の 4 日毎投与による予防効果が示された〔ABR の推定値：3.70 回／人・年（95%信頼区間[2.94; 4.66]）、ABR の中央値：1.33 回／人・年（四分位範囲[0.00; 4.61]）〕。
- すべての出血に対する治療の成功率の推定値は 84.2%（95%信頼区間[80.0; 87.7]）であり、N8-GP の止血効果が示された。
- 半減期（$t_{1/2}$）は、1 回目の薬物動態セッションでは 18.27 時間、2 回目の薬物動態セッションでは 18.18 時間であった（両薬物動態セッション間の間隔は 28 週間）。

安全性の結果：

- N8-GP の 50 曝露日数以上の投与を受けた 164 例のうち、1 例において 93 曝露日数後に FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生が認められた。FVIII インヒビターの発生率の推定値は 0.6%であり、片側 97.5%信頼区間の上限は 3.8%であった。この発生率は事前に設定した 6.8%の基準を下回っており、FVIII インヒビター発生率に関する主要検定は成功であった。
- 145 例（78%）で計 474 件（2.97 件／人・年に相当）の有害事象が報告された。最も高頻度で報告された有害事象は、鼻咽頭炎〔27 例（14.5%）〕、頭痛〔27 例（14.5%）〕、ウイルス感染〔14 例（7.5%）〕及び関節痛〔11 例（5.9%）〕であった。
- 17 例で報告された計 30 件（0.19 件／人・年に相当）の有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果

関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。
- 13 例（7.0%）で計 17 件の重篤な有害事象が報告された。これらの事象のうち、2 例で報告された 2 件の重篤な有害事象（第 VIII 因子抑制及び椎間板炎）は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。
- 本報告書の cut-off date 時点で、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。
- 予防治療群の 5 例で抗 N8-GP 結合抗体陽性が報告された。このうち 3 例は N8-GP 投与開始前（治験組み入れ時）から結合抗体を保有しており、2 例は N8-GP 投与後に結合抗体が発生した〔1 例は来院 5 でのみ陽性を示し、1 例は来院 10 以降に陽性を示した（同来院においてインヒビターも陽性であった）〕。
- 治験中に血栓塞栓性事象の発現は認められなかった。
- 6 例でアレルギー反応が認められたが〔特に注目すべき医学的事象（MESI）として報告〕、いずれも全身的治療は必要としなかった。このうち 2 例のアレルギー反応は、治験責任医師により N8-GP との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。
- 安全性の臨床検査パラメータ及びその他の安全性関連の検査の結果からは、N8-GP 投与に起因する臨床的に問題となる変化はみられなかった。
- 安全性シグナルは認められなかった。

結論：
- 安全性シグナルは認められなかった。
- 50 曝露日数以上 N8-GP の投与を受けた 164 例のうち、1 例において 93 曝露日数後に FVIII インヒビターの発生が認められた。FVIII インヒビターの発生率の推定値は 0.6%であり、片側 97.5%信頼区間の上限は 3.8%であった。この発生率は事前に設定した 6.8%の基準を下回っており、FVIII インヒビター発生率に関する主要検定は成功であった。
- N8-GP（50IU/kg）の 4 日毎投与による予防効果が示された〔ABR の推定値：3.70 回／人・年（95%信頼区間[2.94; 4.66]）〕。
- N8-GP の止血効果が示された〔成功率の推定値：84.2%（95%信頼区間[80.0; 87.7]）〕。

本試験は、ヘルシンキ宣言（ソウル、2008 年 10 月）、ICH GCP（ジュネーブ、1996 年 5 月）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.3.2 有害事象に関する表

表 2.7.6.3-1　　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3859　主要期間）

	Prophylaxis N (%) E [R]	On-Demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
Number of patients	175	12	186
Total time in trial (years)	143.39	16.02	159.41
Total number of exposure days	13452	662	14114
All adverse events	135 (77.1) 423 [2.95]	10 (83.3) 51 [3.18,0.077]	145 (78.0) 474 [2.97]
感染症および寄生虫症	67 (38.3) 99 [0.69]	7 (58.3) 11 [0.69,0.017]	74 (39.8) 110 [0.69]
鼻咽頭炎	23 (13.1) 27 [0.19]	4 (33.3) 6 [0.37,0.009]	27 (14.5) 33 [0.21]
上気道感染	14 (8.0) 15 [0.10]	-	14 (7.5) 15 [0.09]
ウイルス感染	6 (3.4) 8 [0.06]	-	6 (3.2) 8 [0.05]
インフルエンザ	5 (2.9) 5 [0.03]	2 (16.7) 2 [0.12,0.003]	7 (3.8) 7 [0.04]
気管支炎	3 (1.7) 3 [0.02]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	4 (2.2) 4 [0.03]
急性扁桃炎	3 (1.7) 3 [0.02]	-	3 (1.6) 3 [0.02]
扁桃炎	3 (1.7) 3 [0.02]	-	3 (1.6) 3 [0.02]
毛包炎	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
皮膚真菌感染	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
胃腸炎	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
麦粒腫	1 (0.6) 2 [0.01]	-	1 (0.5) 2 [0.01]
歯周炎	1 (0.6) 1 [0.01]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	2 (1.1) 2 [0.01]
咽頭炎	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
尿路感染	1 (0.6) 2 [0.01]	-	1 (0.5) 2 [0.01]
頚部膿瘍	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
カテーテル留置部位感染	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
クラミジア感染	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
シトロバクター感染	-	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	1 (0.5) 1 [0.01]
膀胱炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
感染性腸炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
細菌性性器感染	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
伝染性単核症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
感染性脊椎炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
椎間板炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis N (%) E [R]	On-Demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
喉頭炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
ムンプス	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
外耳炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
歯髄炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
鼻炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
副鼻腔炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
皮膚感染	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
足部白癬	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
歯膿瘍	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
前庭神経炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
筋骨格系および結合組織障害	30 (17.1) 43 [0.30]	4 (33.3) 6 [0.37,0.009]	34 (18.3) 49 [0.31]
関節痛	9 (5.1) 13 [0.09]	2 (16.7) 2 [0.12,0.003]	11 (5.9) 15 [0.09]
筋骨格痛	5 (2.9) 5 [0.03]	-	5 (2.7) 5 [0.03]
四肢痛	5 (2.9) 5 [0.03]	-	5 (2.7) 5 [0.03]
筋肉痛	3 (1.7) 3 [0.02]	-	3 (1.6) 3 [0.02]
関節障害	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
背部痛	1 (0.6) 1 [0.01]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	2 (1.1) 2 [0.01]
筋骨格系胸痛	1 (0.6) 1 [0.01]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	2 (1.1) 2 [0.01]
腱鞘炎	-	1 (8.3) 2 [0.12,0.003]	1 (0.5) 2 [0.01]
関節炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
滑液包炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
側腹部痛	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
血友病性関節症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
関節滲出液	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
関節ロック	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
筋骨格硬直	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
頚部痛	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
顎痛	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
骨膜炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
腱痛	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
腱炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
斜頚	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis N (%) E [R]	On-Demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
神経系障害	31 (17.7) 42 [0.29]	2 (16.7) 4 [0.25,0.006]	33 (17.7) 46 [0.29]
頭痛	25 (14.3) 31 [0.22]	2 (16.7) 2 [0.12,0.003]	27 (14.5) 33 [0.21]
浮動性めまい	5 (2.9) 6 [0.04]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	6 (3.2) 7 [0.04]
痙攣	1 (0.6) 1 [0.01]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	2 (1.1) 2 [0.01]
労作性めまい	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
神経圧迫	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
錯感覚	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
坐骨神経痛	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
胃腸障害	27 (15.4) 39 [0.27]	4 (33.3) 5 [0.31,0.008]	31 (16.7) 44 [0.28]
悪心	8 (4.6) 10 [0.07]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	9 (4.8) 11 [0.07]
下痢	4 (2.3) 5 [0.03]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	5 (2.7) 6 [0.04]
上腹部痛	4 (2.3) 5 [0.03]	-	4 (2.2) 5 [0.03]
齲歯	3 (1.7) 3 [0.02]	-	3 (1.6) 3 [0.02]
歯痛	3 (1.7) 3 [0.02]	-	3 (1.6) 3 [0.02]
鼓腸	-	1 (8.3) 2 [0.12,0.003]	1 (0.5) 2 [0.01]
胃炎	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
口内炎	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
嘔吐	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
腹痛	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
裂肛	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
歯不快感	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
消化不良	-	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	1 (0.5) 1 [0.01]
胃静脈瘤	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
胃食道逆流性疾患	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
肛門周囲紅斑	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
口蓋垂炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
傷害、中毒および処置合併症	28 (16.0) 36 [0.25]	2 (16.7) 2 [0.12,0.003]	30 (16.1) 38 [0.24]
四肢損傷	5 (2.9) 6 [0.04]	-	5 (2.7) 6 [0.04]
挫傷	4 (2.3) 4 [0.03]	-	4 (2.2) 4 [0.03]
転倒	3 (1.7) 3 [0.02]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	4 (2.2) 4 [0.03]
擦過傷	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
関節損傷	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis N (%) E [R]	On-Demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
裂傷	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
偶発的過量投与	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
節足動物咬傷	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
背部損傷	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
圧迫骨折	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
脳振盪	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
硬膜外血腫	-	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	1 (0.5) 1 [0.01]
大腿骨頚部骨折	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
前腕骨折	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
眼内異物	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
靭帯捻挫	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
下肢骨折	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
肉離れ	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
処置による疼痛	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
骨格損傷	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
腱損傷	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
熱傷	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
各種物質毒性	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
薬剤使用過程における誤った技法	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
臨床検査	17 (9.7) 26 [0.18]	3 (25.0) 12 [0.75,0.018]	20 (10.8) 38 [0.24]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.9) 5 [0.03]	2 (16.7) 4 [0.25,0.006]	7 (3.8) 9 [0.06]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.3) 4 [0.03]	2 (16.7) 4 [0.25,0.006]	6 (3.2) 8 [0.05]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.7) 3 [0.02]	1 (8.3) 2 [0.12,0.003]	4 (2.2) 5 [0.03]
血中ビリルビン増加	1 (0.6) 1 [0.01]	2 (16.7) 2 [0.12,0.003]	3 (1.6) 3 [0.02]
凝固第ＶＩＩＩ因子量増加	1 (0.6) 2 [0.01]	-	1 (0.5) 2 [0.01]
ヘモグロビン増加	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
血中ＨＩＶ－ＲＮＡ増加	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
血中コレステロール増加	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
心電図ＳＴ部分上昇	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
肝酵素上昇	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis N (%) E [R]	On-Demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
臨床検査異常	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
血小板数減少	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
赤血球数増加	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
体重減少	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (12.6) 36 [0.25]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	23 (12.4) 37 [0.23]
口腔咽頭痛	8 (4.6) 9 [0.06]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	9 (4.8) 10 [0.06]
呼吸障害	5 (2.9) 9 [0.06]	-	5 (2.7) 9 [0.06]
咳嗽	5 (2.9) 8 [0.06]	-	5 (2.7) 8 [0.05]
鼻出血	3 (1.7) 3 [0.02]	-	3 (1.6) 3 [0.02]
鼻漏	2 (1.1) 3 [0.02]	-	2 (1.1) 3 [0.02]
喘息	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
労作性呼吸困難	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
湿性咳嗽	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
くしゃみ	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
皮膚および皮下組織障害	18 (10.3) 25 [0.17]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	19 (10.2) 26 [0.16]
発疹	7 (4.0) 8 [0.06]	-	7 (3.8) 8 [0.05]
ざ瘡	3 (1.7) 3 [0.02]	-	3 (1.6) 3 [0.02]
紅斑	1 (0.6) 3 [0.02]	-	1 (0.5) 3 [0.02]
脱毛症	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
点状出血	1 (0.6) 2 [0.01]	-	1 (0.5) 2 [0.01]
円形脱毛症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
湿疹	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
多汗症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
爪の障害	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
そう痒症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
アレルギー性そう痒症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
蕁麻疹	-	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	1 (0.5) 1 [0.01]
尋常性白斑	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (8.6) 17 [0.12]	2 (16.7) 2 [0.12,0.003]	17 (9.1) 19 [0.12]
インフルエンザ様疾患	4 (2.3) 5 [0.03]	-	4 (2.2) 5 [0.03]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis N (%) E [R]	On-Demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
発熱	2 (1.1) 2 [0.01]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	3 (1.6) 3 [0.02]
医薬品副作用	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
疲労	-	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	1 (0.5) 1 [0.01]
全身健康状態低下	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
注入部位反応	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
注射部位紅斑	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
注射部位発疹	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
局所腫脹	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
限局性浮腫	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
医療機器合併症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
血管穿刺部位疼痛	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
血液およびリンパ系障害	9 (5.1) 11 [0.08]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	10 (5.4) 12 [0.08]
白血球増加症	1 (0.6) 3 [0.02]	-	1 (0.5) 3 [0.02]
リンパ節症	2 (1.1) 2 [0.01]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	3 (1.6) 3 [0.02]
貧血	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
好中球減少症	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
第ＶＩＩＩ因子抑制	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
単球増加症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
精神障害	7 (4.0) 7 [0.05]	2 (16.7) 2 [0.12,0.003]	9 (4.8) 9 [0.06]
不安	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
うつ病	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
不眠症	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
注意欠陥多動性障害	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
抑うつ気分	-	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	1 (0.5) 1 [0.01]
精神状態変化	-	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	1 (0.5) 1 [0.01]
眼障害	4 (2.3) 7 [0.05]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	5 (2.7) 8 [0.05]
眼瞼痙攣	1 (0.6) 4 [0.03]	-	1 (0.5) 4 [0.03]
白内障	-	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	1 (0.5) 1 [0.01]
結膜炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
角膜障害	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis N (%) E [R]	On-Demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
眼そう痒症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
代謝および栄養障害	8 (4.6) 8 [0.06]	-	8 (4.3) 8 [0.05]
ビタミンD欠乏	4 (2.3) 4 [0.03]	-	4 (2.2) 4 [0.03]
食欲減退	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
高脂血症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
鉄欠乏	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
免疫系障害	6 (3.4) 6 [0.04]	-	6 (3.2) 6 [0.04]
季節性アレルギー	3 (1.7) 3 [0.02]	-	3 (1.6) 3 [0.02]
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
薬物過敏症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
ゴム過敏症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
血管障害	5 (2.9) 5 [0.03]	-	5 (2.7) 5 [0.03]
高血圧	4 (2.3) 4 [0.03]	-	4 (2.2) 4 [0.03]
血腫	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.3) 4 [0.03]	-	4 (2.2) 4 [0.03]
眼の母斑	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
脂肪腫	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
遠隔転移を伴う膵癌	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
皮膚乳頭腫	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
腎および尿路障害	2 (1.1) 2 [0.01]	2 (16.7) 2 [0.12,0.003]	4 (2.2) 4 [0.03]
排尿困難	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
尿路結石	-	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	1 (0.5) 1 [0.01]
血尿	-	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	1 (0.5) 1 [0.01]
肝胆道系障害	2 (1.1) 2 [0.01]	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	3 (1.6) 3 [0.02]
肝硬変	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
肝線維症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
肝機能異常	-	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	1 (0.5) 1 [0.01]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis N (%) E [R]	On-Demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
生殖系および乳房障害	3 (1.7) 3 [0.02]	-	3 (1.6) 3 [0.02]
精巣上体炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
勃起不全	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
精巣腫脹	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
心臓障害	1 (0.6) 2 [0.01]	-	1 (0.5) 2 [0.01]
洞性不整脈	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
洞性徐脈	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
耳および迷路障害	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
耳垢栓塞	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
後天性外耳変形	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
外科および内科処置	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
歯科手術	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

表 2.7.6.3-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3859　主要期間）

	Prophylaxis N (%) E [R]	On-Demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
Number of patients	175	12	186
Total time in trial (years)	143.39	16.02	159.41
Total number of exposure days	13452	662	14114
All adverse events	14 (8.0) 26 [0.18]	3 (25.0) 4 [0.25,0.006]	17 (9.1) 30 [0.19]
臨床検査	5 (2.9) 8 [0.06]	-	5 (2.7) 8 [0.05]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
凝固第ＶＩＩＩ因子量増加	1 (0.6) 2 [0.01]	-	1 (0.5) 2 [0.01]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
血中ビリルビン増加	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
心電図ＳＴ部分上昇	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
胃腸障害	2 (1.1) 4 [0.03]	1 (8.3) 2 [0.12,0.003]	3 (1.6) 6 [0.04]
悪心	1 (0.6) 3 [0.02]	-	1 (0.5) 3 [0.02]
鼓腸	- -	1 (8.3) 2 [0.12,0.003]	1 (0.5) 2 [0.01]
胃炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
皮膚および皮下組織障害	3 (1.7) 5 [0.03]	-	3 (1.6) 5 [0.03]
紅斑	1 (0.6) 3 [0.02]	-	1 (0.5) 3 [0.02]
発疹	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
血液およびリンパ系障害	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
第ＶＩＩＩ因子抑制	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
好中球減少症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
心臓障害	1 (0.6) 2 [0.01]	-	1 (0.5) 2 [0.01]
洞性不整脈	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
洞性徐脈	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Prophylaxis N (%) E [R]	On-Demand N (%) E [R, F]	Total N (%) E [R]
神経系障害	2 (1.1) 2 [0.01]	-	2 (1.1) 2 [0.01]
浮動性めまい	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
頭痛	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
肝胆道系障害	-	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	1 (0.5) 1 [0.01]
肝機能異常	-	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	1 (0.5) 1 [0.01]
感染症および寄生虫症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
椎間板炎	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
薬剤使用過程における誤った技法	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
代謝および栄養障害	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
鉄欠乏	1 (0.6) 1 [0.01]	-	1 (0.5) 1 [0.01]
筋骨格系および結合組織障害	-	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	1 (0.5) 1 [0.01]
関節痛	-	1 (8.3) 1 [0.06,0.002]	1 (0.5) 1 [0.01]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

2.7.6.4 NN7088-3859　延長期間パート 1

2.7.6.4.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01480180	**UTN –** U1111-1119-7416 **IND number –** 014410 **EudraCT number –** 2011-001142-15 **Japanese registration number –** JapicCTI-121749
治験の標題： 血友病 A 患者を対象とした、出血の治療及び予防における NNC 0129-0000-1003[a] の安全性、有効性及び薬物動態を検討する国際共同試験（pathfinder™2）‐本試験の主要期間及び延長期間パート 1 における結果	
治験責任医師名： 77 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師が任命された。治験総括報告書への署名責任を有する医師（Signatory Investigator）として以下の医師が指名され、治験総括報告書の確認と承認の責任を負った： Dr. [redacted]	
治験実施施設： 本試験は以下の 22 ヵ国、77 施設で実施された： オーストラリア（3 施設）、ブラジル（1 施設）、クロアチア（1 施設）、デンマーク（2 施設）、フランス（3 施設）、ドイツ（5 施設）、ハンガリー（2 施設）、イスラエル（1 施設）、イタリア（2 施設）、日本（8 施設）、マレーシア（2 施設）、オランダ（2 施設）、ノルウェー（1 施設）、ロシア（1 施設）、韓国（1 施設）、スペイン（2 施設）、スウェーデン（1 施設）、スイス（3 施設）、台湾（2 施設）、トルコ（3 施設）、英国（6 施設）及び米国（25 施設）	
公表文献（引用文献）： Giangrande P, Chowdary P, Ehrenforth S, et al. Clinical evaluation of novel recombinant glycopegylated FVIII (turoctocog alfa pegol, N8-GP): efficacy and safety in previously treated patients with severe hemophilia a – Results of Pathfinder™2 international trial. Abstracts of the XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 20–25, 2015. Journal of Thrombosis and Haemostasis. Volume 13, Issue Supplement S2 Page 176.	
治験期間： 開始日：2012 年 1 月 30 日 終了日：2015 年 3 月 3 日（延長期間パート 1 における最後の被験者の最終来院）	**開発のフェーズ**： 第 3 相
Data cut-off date： Data cut-off：2017 年 8 月 15 日 ARGUS 安全性データベースのデータ：2017 年 8 月 15 日 データベースロック：2017 年 10 月 4 日 提示する結果は、2015 年 9 月 25 日時点の臨床データベースに含まれるデータを反映している。本報告書には、本試験の主要期間及び延長期間パート 1 におけるすべてのデータが含まれる〔手術試験（3860 試験）の参加中に報告されたデータを除く〕。	
報告書作成日： 2017 年 4 月 24 日	
目的： 主要パートでの目的： 主要目的（Co-primary objectives）： • 治療歴のある血友病 A 患者を対象として、N8-GP の免疫原性を評価する。	

• N8-GP の予防治療の臨床的有効性（予防治療中の出血回数）を評価する。

副次的目的：

• 血友病 A 患者を対象として、N8-GP の出血時治療の臨床的有効性を評価する。

本中間報告書に含まれる、主要期間及び延長期間パート 1 での目的：

主要目的：

• 年換算の出血率（ABR）を指標とし、7 日毎投与の安全性及び有効性を評価する。

副次的目的：

• 治療歴のある血友病 A 患者を対象として、N8-GP の出血時治療の免疫原性を評価する。

• 血友病 A 患者を対象として、N8-GP の出血時治療の臨床的安全性を評価する。

治験方法：

本第 3 相試験は、多施設、国際共同、非盲検試験であった。本試験は主要期間及びそれに続く延長期間で構成された。本試験の主要期間では、出血時治療群及び予防治療群（50 IU/kg の 4 日毎投与）を設定した。治療（出血時治療又は予防治療）は無作為割り付けではなく、被験者及び治験責任医師が選択した。

本試験の主要期間において N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 4 日毎投与）を受け、延長期間参加前の 6 ヵ月間で出血が 0～2 回であった被験者に対して、7 日毎投与又は 4 日毎投与への無作為割り付け（割り付け比率は 2:1）を提案した。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及び出血率は低いが無作為割り付けを望まなかった被験者は、N8-GP の 4 日毎投与を継続した。被験者は、延長期間パート 1（6 ヵ月投与）を完了した後にパート 2 を開始する予定である。

すべての被験者が、FVIII 製剤による治療歴が 150 曝露日数以上の男性血友病 A 患者（年齢：12～66 歳）であった。

治験依頼者は、治験実施施設への訪問、電話、定期的な電子症例報告書の調査を十分な頻度で行うことにより本試験を監視し、治験実施計画書の遵守、データの完全性及び正確性、治験薬のドラッグアカウンタビリティーの実施、有害事象の記録を確認した。

中間解析を行い、予防治療群の被験者数を当初の 120 例から 160 例へ増加することを決定した。

計画及び解析された被験者数：

被験者数の調整後、約 172 例（出血時治療群 12 例以上及び予防治療群 160 例）を主要期間に組み入れる予定であった。計 215 例が本試験のスクリーニングを受け、このうち 186 例が N8-GP の投与を受けた。25 例が青年（12～17 歳）であった。

本試験の主要期間では計 21 例、延長期間パート 1 では計 11 例が治験を中止した。7 日毎投与の 2 例は、投与後 1 か月以内に投与方法を変更しており、ABR を 24 回／人・年として補完した。

安全性解析対象集団と最大の解析対象集団は同一であり、N8-GP の投与を受けたすべての被験者で構成された。すなわち、計 186 例が両解析対象集団に含まれた。解析から除外された被験者はいなかった。

表 1.

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis Q4D	N8-GP 75 U/kg prophylaxis Q7D	N8-GP 20-75 U/kg on-demand	Total
Screened	-	-	-	215
Exposed*	175(100.0)	38(100.0)	12(100.0)	186(100.0)
Withdrawal in Main Phase	20(11.4)	-	1(8.3)	21(11.3)
AE	-	-	-	-
Ineff. therapy	1(0.6)	-	-	1(0.5)
Non-compliance	3(1.7)	-	-	3(1.6)

Other	4(2.3)	-	-	4(2.2)
Withdrawal criteria	12(6.9)	-	1(8.3)	13(7.0)
Number of patients with <1 month of exposure	6(3.4)	-###	-	6(3.2)
Completed main phase	155(88.6)	-	11(91.7)	165(88.7)
Not continued into extension phase**	12(6.9)	-	3(25.0)	15(8.1)
Continued in extension phase	143(81.7)	-	7(58.3)	150(80.6)
Started extension part 1***	105(100.0)	38(100.0)	7(100.0)	150(100.0)
Withdrawal in extension part 1	10(9.5)	1(2.6)	-	11(7.3)
AE	4(3.8)	1(2.6)	-	5(3.3)
Other	1(1.0)	-	-	1(0.7)
Withdrawal criteria	5(4.8)	-	-	5(3.3)
Change of treatment regimen #	-	9(23.7)	-	9(6.0)
Completed extension part 1	104(99.0)	28(73.7)	7(100.0)	139(92.7)
Full analysis set	175(100.0)	38(100.0)	12(100.0)	186(100.0)
Safety analysis set	175(100.0)	38(100.0)	12(100.0)	186(100.0)
Left for surgery trial*	22(12.6)	-	1(8.3)	22(11.8)
Years on current regimen##	250	15	21	286
EDs on current regimen##	23541	808	851	25200

* One patient changed treatment regimen from on-demand to prophylaxis during main phase, and is counted as exposed in both the prophylaxis and on-demand arm, but counted only once in the total.
**These patients have completed main phase but will not continue into the extension phase.
***on this regimen
9 patients left randomisation and continued on Q4D regimen.
Excluding time in surgery trial, if any.
2 patients withdrew/changed regimen within 1 month after randomisation
The symbol '-' indicates zero observations.
ED: exposure days, AE: adverse event

診断及び主要な組み入れ基準：

選択基準：

- 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
- 年齢 12 歳以上、かつ体重 35 kg 以上（年齢下限 18 歳のクロアチア、フランス、ロシア、イスラエル及びオランダを除く）

除外基準：

- 本試験への参加歴があり、N8-GP 投与後に中止・脱落した患者
- FVIII インヒビターの既往歴を有する患者
- スクリーニング時に FVIII インヒビター（0.6 BU/mL 以上）が認められた患者
- HIV（ヒト免疫不全ウイルス）陽性で、CD4（T リンパ球サブタイプ）陽性リンパ球数 200/μL 以下又はウイルス量 400,000 コピー/mL 超であることが確認された患者（医療記録に基づく）。医療記録に過去 6 ヵ月以内のデータがない場合、スクリーニング来院時に CD4 陽性リンパ球数を測定する
- 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

- 重大な血栓塞栓性事象（心筋梗塞、脳血管疾患又は深部静脈血栓症など）の既往歴を有する患者（医療記録に基づく）
- 血小板数が 50,000/μL 未満の患者（スクリーニング来院時の検査値）
- アラニンアミノトランスフェラーゼが中央検査機関の基準値上限の 3 倍を超える患者
- クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍以上の患者（中央検査機関の基準値）
- 免疫抑制剤又は化学療法剤を投与中の患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
以下の治験薬がノボ ノルディスク社より提供された：N8-GP 2000 IU／バイアル（211μg／バイアル）〔単回使用バイアル入りの 2～8°C（36～46°F）で安定な滅菌済凍結乾燥粉末。静脈内注射時に、各バイアルを生理食塩水 4.3 mL で溶解する〕。
本試験における投与方法は、予防治療（50 IU/kg の 4 日毎投与又は 75 IU/kg の 7 日毎投与）、もしくは出血時治療である。すべての出血を 20～75 IU/kg の用量で治療することとした。
- N8-GP のロット番号：[redacted]

投与期間：
主要期間における予防治療群の投与期間は、約 7 ヵ月間（200 日+ 2～3 週間のスクリーニング期間）～約 19 ヵ月間であった。延長期間パート 1 における投与期間は約 6 ヵ月間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
該当なし。

評価基準－有効性：
- 予防治療群（7 日毎投与）における年換算の出血率（ABR）
- N8-GP の出血時治療の止血効果〔4 段階の止血反応の評価基準（著効、有効、やや有効、無効）に基づき、成功（著効、有効）又は失敗（やや有効、無効）を評価する〕

評価基準－安全性：
- FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率
- 有害事象及び重篤な有害事象の発現件数
- N8-GP 結合抗体
- 抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体
- 臨床検査項目、身体所見及びバイタルサイン

統計手法：
検出力算出：
- 本試験では、主要期間で 2 つのプライマリーエンドポイント（co-primary endpoint）を設定しており、試験の成功には両方が成功する必要があった。当初の 120 例では、1 つ目のプライマリーエンドポイントの検出力が 97%、2 つ目のプライマリーエンドポイントの検出力が 79%と推定され、治験全体の検出力は概ね 97%×79%=76%になると予測された。

解析対象集団及び除外データ：
- 安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団は同一であり、N8-GP の投与を受けたすべての被験者で構成された。解析から除外された被験者はいなかった。

統計解析：
- インヒビター発生率を算出し、二項分布による精密計算に基づき、片側 97.5%信頼区間上限を算出した。インヒビター発生率の算出では、分子に中和抗体（インヒビター）を発現したすべての被験者を含め、分母には N8-GP の投与を 50 回曝露日数以上受けたすべての被験者、ならびに曝露日数に関わらずインヒビターが発現した被験者を含めた。片側 97.5%信頼区間の上限が 6.8%未満の場合に、インヒビターについて十分な安全性が示されたと結論付けた。
- ABR が 8.5 回／人・年を有意に下回った場合、N8-GP の予防効果が示されたと結論付けた。以下により対

立仮説に対応する帰無仮説を検定した：H0: ABR ≥ 8.5 vs. HA: ABR < 8.5。本エンドポイントは、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）、予定される観察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 の点推定値と 95%信頼区間を示した。

- 成功率の片側 97.5%信頼区間の下限が 65%を上回る場合に、止血効果に基づく有効性が示されたと結論付けた。

被験者背景：

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）であった。すべての被験者の体重の平均は 75 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（74.2%）であり、次いで多いのはアジア人（18.8%）であった。被験者の 24.7%は米国、11.8%は英国、8.1%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。ベースライン時に、65 例（34.9%）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。N8-GP 投与開始前に、3 例は抗 N8-GP 結合抗体を保有しており、13 例は抗 PEG 抗体を保有していた。ベースライン時に、9 例が HIV 抗体陽性、107 例が C 型肝炎抗体陽性、6 例が B 型肝炎抗体陽性であった。

有効性の結果：

- N8-GP（75 IU/kg）の 7 日毎投与（適格例：4 日毎投与を受けた直近 6 ヵ月間における出血が 2 回以下の被験者）による予防効果が示された〔ABR の推定値：3.57 回／人・年（95%信頼区間[2.13; 6.00]）、ABR の中央値：0 回／人・年（四分位範囲[0.00; 2.36]）〕。
- すべての出血に対する治療の成功率の推定値は 83.3%（95%信頼区間[79.4; 86.6]）であった。
- 本試験で発現した 1,436 回の出血のうち、82.2%は N8-GP の 1 回の投与、12.8%は N8-GP の 2 回以下の投与で治療された。すなわち、95.0%の出血は N8-GP の 2 回以下の投与で治療された。

安全性の結果：

- 全体的に、有害事象、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査の結果に基づく安全性シグナルは認められなかった。
- 安全性の臨床検査パラメータ及びその他の安全性関連の検査の結果からは、N8-GP 投与に起因する臨床的に問題となる変化はみられなかった。
- N8-GP の投与を受けた 186 例のうち、1 例において 93 曝露日数後に FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生が認められた（本試験の主要パートで報告された）。FVIII インヒビターの発生率の推定値は 0.6%であり、片側 97.5%信頼区間の上限は 3.7%であった。この発生率は事前に設定した 6.8%の基準を下回っており、FVIII インヒビター発生率に関する主要検定は成功であった。
- 161 例（86.6%）で計 847 件（2.96 件／人・年に相当）の有害事象が報告された。最も高頻度で報告された有害事象は、鼻咽頭炎〔41 例（22.0%）〕、頭痛〔35 例（18.8%）〕及び上気道感染〔19 例（10.2%）〕であった。予防治療群の 2 つの群間に明らかな違いは認められなかった。
- 25 例で報告された 44 件の有害事象（0.15 件／人・年に相当）は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。
- 23 例（12.4%）で計 32 件の重篤な有害事象が報告された。これらの事象のうち、2 例で報告された 2 件の重篤な有害事象（第 VIII 因子抑制及び椎間板炎）は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された（本試験の主要パートで報告された）。
- 1 件の死に至った有害事象「遠隔転移を伴う膵癌」が報告されたが、当該事象は、治験責任医師及びノボ ノルディスク社により N8-GP 投与との因果関係が「なし」と判定された。
- FVIII インヒビターが発生した被験者に加え、5 例が有害事象により治験を中止した。これらの事象はすべて重篤な有害事象であり、FVIII インヒビターの発生を除き、治験責任医師及びノボ ノルディスク社により N8-GP との因果関係は「なし」と判定された。
- 予防治療群の 5 例で抗 N8-GP 結合抗体陽性が報告された（本試験の主要パートで報告された）。このうち 3 例は N8-GP 投与開始前（治験組み入れ時）から結合抗体を保有しており、2 例は N8-GP 投与後に結合抗体が発生した〔1 例は来院 5 でのみ陽性を示し、他の 1 例は来院 10 以降に陽性を示した（同来院にお

いてインヒビターも陽性であった）〕。
- 治験中に血栓塞栓性事象の発現は認められなかった。
- 10 例でアレルギー反応が認められた〔特に注目すべき医学的事象（MESI）として報告〕。2 例のアレルギー反応（発疹及び軽度の紅斑）は、治験責任医師により N8-GP との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。

結論：
- 全体的に、有害事象、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査の結果に基づく安全性シグナルは認められなかった。
- N8-GP（75 IU/kg）の 7 日毎投与（適格例：4 日毎投与を受けた直近 6 ヵ月間における出血が 2 回以下の被験者）による予防効果が示された〔ABR の推定値：3.57 回／人・年（95%信頼区間[2.13; 6.00]）、ABR の中央値：0 回／人・年（四分位範囲[0.00; 2.36]）〕。
- 延長期間パート 1 で無作為割り付けされた被験者のサブグループにおける N8-GP 使用量の平均は、7 日毎投与（1 ヵ月あたり 349.2 IU/kg）と比較して 4 日毎投与（1 ヵ月あたり 407.9 IU/kg）で高かった。
- すべての出血に対する治療の成功率の推定値は 83.3%（95%信頼区間[79.4; 86.6]）であった。
- N8-GP の投与を受けた 186 例のうち、1 例において 93 曝露日数後に FVIII インヒビターの発生が認められた。FVIII インヒビターの発生率の推定値は 0.6%であり、片側 97.5%信頼区間の上限は 3.7%であった。この発生率は事前に設定した 6.8%の基準を下回っており、FVIII インヒビター発生率に関する主要検定は成功であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（ソウル、2008 年 10 月）、ICH GCP（ジュネーブ、1996 年 5 月）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.4.2 有害事象に関する表

表 2.7.6.4-1　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3859　延長期間パート 1）

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	N8-GP 50 U/kg prophylaxis E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	N8-GP 20-75 U/kg on-demand E [R,F]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	N8-GP 75 U/kg prophylaxis E [R]	Total N (%)	Total E [R]
Number of patients*		175		12		38		186
Total time in trial (years)**		249.58		21.25		15.14		285.97
Total number of exposure days**		23541		851		808		25200
All adverse events	151 (86.3)	701 [2.81]	10 (83.3)	75 [3.53,0.088]	26 (68.4)	71 [4.69]	161 (86.6)	847 [2.96]
感染症および寄生虫症**	87 (49.7)	162 [0.65]	8 (66.7)	16 [0.75,0.019]	12 (31.6)	15 [0.99]	96 (51.6)	193 [0.67]
鼻咽頭炎	35 (20.0)	43 [0.17]	5 (41.7)	8 [0.38,0.009]	2 (5.3)	2 [0.13]	41 (22.0)	53 [0.19]
上気道感染	18 (10.3)	25 [0.10]		-	3 (7.9)	3 [0.20]	19 (10.2)	28 [0.10]
インフルエンザ	8 (4.6)	8 [0.03]	2 (16.7)	2 [0.09,0.002]		-	10 (5.4)	10 [0.03]
ウイルス感染	6 (3.4)	8 [0.03]		-		-	6 (3.2)	8 [0.03]
気管支炎	4 (2.3)	4 [0.02]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]	1 (2.6)	1 [0.07]	6 (3.2)	6 [0.02]
胃腸炎	4 (2.3)	5 [0.02]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	5 (2.7)	6 [0.02]
扁桃炎	6 (3.4)	6 [0.02]		-		-	6 (3.2)	6 [0.02]
急性扁桃炎	4 (2.3)	5 [0.02]		-		-	4 (2.2)	5 [0.02]
耳感染	4 (2.3)	5 [0.02]		-		-	4 (2.2)	5 [0.02]
副鼻腔炎	3 (1.7)	3 [0.01]		-	2 (5.3)	2 [0.13]	5 (2.7)	5 [0.02]
尿路感染	2 (1.1)	3 [0.01]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	2 (1.1)	4 [0.01]
歯周炎	1 (0.6)	1 [0.00]	2 (16.7)	2 [0.09,0.002]		-	3 (1.6)	3 [0.01]
咽頭炎	3 (1.7)	3 [0.01]		-		-	3 (1.6)	3 [0.01]
歯髄炎	2 (1.1)	2 [0.01]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	3 (1.6)	3 [0.01]
足部白癬	3 (1.7)	3 [0.01]		-		-	3 (1.6)	3 [0.01]
歯膿瘍	2 (1.1)	2 [0.01]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	2 (1.1)	3 [0.01]
毛包炎	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]
皮膚真菌感染	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]
麦粒腫	1 (0.6)	2 [0.01]		-		-	1 (0.5)	2 [0.01]
限局性感染	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]
頚部膿瘍	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肛門膿瘍	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	Total N (%)	E [R]
カテーテル留置部位感染	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
蜂巣炎	-		-		1 (2.6)	1 [0.07]	1 (0.5)	1 [0.00]
クラミジア感染	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
シトロバクター感染	-		1 (8.3)	1 [0.05,0.001]	-		1 (0.5)	1 [0.00]
結膜炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
膀胱炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
医療機器関連感染	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
感染性腸炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
精巣上体炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
眼感染	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
消化管感染	-		-		1 (2.6)	1 [0.07]	1 (0.5)	1 [0.00]
陰部ヘルペス	-		-		1 (2.6)	1 [0.07]	1 (0.5)	1 [0.00]
細菌性性器感染	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
C型肝炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
切開部位感染	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
伝染性単核症	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
感染性脊椎炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
椎間板炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
喉頭炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
下気道感染	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
ムンプス	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
口腔ヘルペス	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
外耳炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
鼻炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
皮膚感染	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
皮下組織膿瘍	-		-		1 (2.6)	1 [0.07]	1 (0.5)	1 [0.00]
白癬感染	-		1 (8.3)	1 [0.05,0.001]	-		1 (0.5)	1 [0.00]
歯感染	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
前庭神経炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	Total N (%)	E [R]
筋骨格系および結合組織障害**	54 (30.9)	86 [0.34]	5 (41.7)	7 [0.33,0.008]	9 (23.7)	14 [0.92]	64 (34.4)	107 [0.37]
関節痛	16 (9.1)	23 [0.09]	2 (16.7)	2 [0.09,0.002]	6 (15.8)	9 [0.59]	23 (12.4)	34 [0.12]
筋骨格痛	8 (4.6)	8 [0.03]	-		1 (2.6)	1 [0.07]	9 (4.8)	9 [0.03]
背部痛	5 (2.9)	6 [0.02]	2 (16.7)	2 [0.09,0.002]	-		7 (3.8)	8 [0.03]
四肢痛	8 (4.6)	8 [0.03]	-		-		8 (4.3)	8 [0.03]
関節障害	4 (2.3)	4 [0.02]	-		1 (2.6)	1 [0.07]	5 (2.7)	5 [0.02]
血友病性関節症	5 (2.9)	5 [0.02]	-		-		5 (2.7)	5 [0.02]
筋肉痛	4 (2.3)	4 [0.02]	-		-		4 (2.2)	4 [0.01]
顎痛	3 (1.7)	3 [0.01]	-		1 (2.6)	1 [0.07]	3 (1.6)	4 [0.01]
滑膜炎	3 (1.7)	3 [0.01]	-		1 (2.6)	1 [0.07]	4 (2.2)	4 [0.01]
頚部痛	2 (1.1)	2 [0.01]	-		1 (2.6)	1 [0.07]	2 (1.1)	3 [0.01]
関節ロック	2 (1.1)	2 [0.01]	-		-		2 (1.1)	2 [0.01]
筋痙縮	2 (1.1)	2 [0.01]	-		-		2 (1.1)	2 [0.01]
筋骨格系胸痛	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]	-		2 (1.1)	2 [0.01]
変形性関節症	2 (1.1)	2 [0.01]	-		-		2 (1.1)	2 [0.01]
腱鞘炎	-		1 (8.3)	2 [0.09,0.002]	-		1 (0.5)	2 [0.01]
関節炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
滑液包炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
側腹部痛	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
関節滲出液	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
関節可動域低下	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
関節腫脹	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
筋骨格硬直	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
筋炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
骨膜炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
腱痛	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
腱炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
斜頚	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
神経系障害**	39 (22.3)	73 [0.29]	2 (16.7)	5 [0.24,0.006]	6 (15.8)	10 [0.66]	43 (23.1)	88 [0.31]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis		N8-GP 20-75 U/kg on-demand		N8-GP 75 U/kg prophylaxis		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R,F]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
頭痛	31 (17.7)	55 [0.22]	2 (16.7)	3 [0.14,0.004]	6 (15.8)	10 [0.66]	35 (18.8)	68 [0.24]
浮動性めまい	5 (2.9)	6 [0.02]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	6 (3.2)	7 [0.02]
錯感覚	3 (1.7)	3 [0.01]		-		-	3 (1.6)	3 [0.01]
痙攣発作	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	2 (1.1)	2 [0.01]
脳梗塞	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
脳微小出血	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
労作性めまい	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
神経圧迫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
坐骨神経痛	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
感覚消失	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
胃腸障害**	41 (23.4)	66 [0.26]	7 (58.3)	9 [0.42,0.011]	2 (5.3)	3 [0.20]	50 (26.9)	78 [0.27]
悪心	10 (5.7)	13 [0.05]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	11 (5.9)	14 [0.05]
下痢	8 (4.6)	10 [0.04]	2 (16.7)	2 [0.09,0.002]	1 (2.6)	1 [0.07]	11 (5.9)	13 [0.05]
歯痛	8 (4.6)	9 [0.04]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	9 (4.8)	10 [0.03]
上腹部痛	6 (3.4)	8 [0.03]		-		-	6 (3.2)	8 [0.03]
齲歯	3 (1.7)	3 [0.01]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	4 (2.2)	4 [0.01]
胃食道逆流性疾患	2 (1.1)	2 [0.01]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	3 (1.6)	3 [0.01]
嘔吐	3 (1.7)	3 [0.01]		-		-	3 (1.6)	3 [0.01]
腹痛	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	2 (1.1)	2 [0.01]
便秘	1 (0.6)	1 [0.00]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	2 (1.1)	2 [0.01]
嚥下障害	1 (0.6)	2 [0.01]		-		-	1 (0.5)	2 [0.01]
鼓腸		-	1 (8.3)	2 [0.09,0.002]		-	1 (0.5)	2 [0.01]
胃炎	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]
口内炎	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]
腹部不快感	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
裂肛	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
歯不快感	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
十二指腸潰瘍	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
十二指腸炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis		N8-GP 20-75 U/kg on-demand		N8-GP 75 U/kg prophylaxis		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R,F]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
消化不良		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
胃静脈瘤	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
口腔内潰瘍形成	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肛門周囲紅斑	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
直腸出血	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
口蓋垂炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
傷害、中毒および処置合併症**	43 (24.6)	63 [0.25]	3 (25.0)	5 [0.24,0.006]	5 (13.2)	7 [0.46]	48 (25.8)	75 [0.26]
挫傷	6 (3.4)	7 [0.03]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]	1 (2.6)	1 [0.07]	8 (4.3)	9 [0.03]
転倒	6 (3.4)	6 [0.02]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]	1 (2.6)	1 [0.07]	8 (4.3)	8 [0.03]
裂傷	6 (3.4)	6 [0.02]		-	2 (5.3)	2 [0.13]	8 (4.3)	8 [0.03]
四肢損傷	5 (2.9)	6 [0.02]		-		-	5 (2.7)	6 [0.02]
関節損傷	4 (2.3)	4 [0.02]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	5 (2.7)	5 [0.02]
頭部損傷	1 (0.6)	1 [0.00]		-	1 (2.6)	2 [0.13]	2 (1.1)	3 [0.01]
肉離れ	2 (1.1)	3 [0.01]		-		-	2 (1.1)	3 [0.01]
皮膚擦過傷	3 (1.7)	3 [0.01]		-		-	3 (1.6)	3 [0.01]
節足動物咬傷	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]
損傷	1 (0.6)	2 [0.01]		-		-	1 (0.5)	2 [0.01]
靭帯捻挫	1 (0.6)	2 [0.01]		-		-	1 (0.5)	2 [0.01]
偶発的過量投与	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
アルコール中毒	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
足関節部骨折		-		-	1 (2.6)	1 [0.07]	1 (0.5)	1 [0.00]
背部損傷	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
圧迫骨折	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
脳振盪	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
硬膜外血腫		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
大腿骨頚部骨折	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
足骨折		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
前腕骨折	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
眼内異物	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
下肢骨折	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	Total N (%)	E [R]
過量投与	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
処置による疼痛	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
橈骨骨折	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肋骨骨折	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
交通事故	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
骨格損傷	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
表在性異物	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
腱損傷	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
熱傷	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
歯牙損傷	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
各種物質毒性	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
薬剤使用過程における誤った技法	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
呼吸器、胸郭および縦隔障害**	36 (20.6)	61 [0.24]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]	4 (10.5)	4 [0.26]	39 (21.0)	66 [0.23]
咳嗽	9 (5.1)	13 [0.05]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	10 (5.4)	14 [0.05]
口腔咽頭痛	11 (6.3)	12 [0.05]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]	1 (2.6)	1 [0.07]	12 (6.5)	14 [0.05]
呼吸障害	5 (2.9)	11 [0.04]		-		-	5 (2.7)	11 [0.04]
鼻漏	7 (4.0)	10 [0.04]		-		-	7 (3.8)	10 [0.03]
鼻出血	5 (2.9)	5 [0.02]		-		-	5 (2.7)	5 [0.02]
喘息	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]
発声障害	1 (0.6)	2 [0.01]		-		-	1 (0.5)	2 [0.01]
鼻閉	1 (0.6)	1 [0.00]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	2 (1.1)	2 [0.01]
湿性咳嗽	1 (0.6)	1 [0.00]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	2 (1.1)	2 [0.01]
運動誘発喘息	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
労作性呼吸困難	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
くしゃみ	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
臨床検査**	20 (11.4)	38 [0.15]	6 (50.0)	15 [0.71,0.018]	5 (13.2)	5 [0.33]	29 (15.6)	58 [0.20]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.4)	8 [0.03]	2 (16.7)	4 [0.19,0.005]		-	8 (4.3)	12 [0.04]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	Total N (%)	E [R]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.4)	6 [0.02]	2 (16.7)	3 [0.14,0.004]	2 (5.3)	2 [0.13]	9 (4.8)	11 [0.04]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.3)	5 [0.02]	2 (16.7)	4 [0.19,0.005]		-	6 (3.2)	9 [0.03]
Ｃ－反応性蛋白増加	3 (1.7)	3 [0.01]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	4 (2.2)	4 [0.01]
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	1 [0.00]	2 (16.7)	2 [0.09,0.002]		-	3 (1.6)	3 [0.01]
凝固第ＶＩＩＩ因子量増加	1 (0.6)	2 [0.01]		-		-	1 (0.5)	2 [0.01]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血中ＨＩＶ－ＲＮＡ増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血中コレステロール増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血中クレアチニン増加		-		-	1 (2.6)	1 [0.07]	1 (0.5)	1 [0.00]
血圧上昇		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
Ｃ－反応性蛋白異常		-		-	1 (2.6)	1 [0.07]	1 (0.5)	1 [0.00]
心電図ＳＴ部分上昇	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
ヘモグロビン増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肝酵素上昇	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
臨床検査異常	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
単球数増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
好中球数増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血小板数減少	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
赤血球数増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
喀痰異常		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
トランスアミナーゼ異常	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
白血球数増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
皮膚および皮下組織障害**	25 (14.3)	38 [0.15]	3 (25.0)	4 [0.19,0.005]	3 (7.9)	4 [0.26]	29 (15.6)	46 [0.16]
湿疹	4 (2.3)	6 [0.02]	1 (8.3)	2 [0.09,0.002]	1 (2.6)	1 [0.07]	6 (3.2)	9 [0.03]
発疹	7 (4.0)	8 [0.03]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	7 (3.8)	9 [0.03]
ざ瘡	3 (1.7)	4 [0.02]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	4 (2.2)	5 [0.02]
紅斑	1 (0.6)	3 [0.01]		-		-	1 (0.5)	3 [0.01]
脱毛症	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

004401922 10

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	Total N (%)	E [R]
点状出血	1 (0.6)	2 [0.01]		-		-	1 (0.5)	2 [0.01]
円形脱毛症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
皮膚嚢腫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
接触皮膚炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
薬疹	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
皮膚乾燥		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
多汗症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
嵌入爪	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
爪の障害	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
色素沈着障害	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
そう痒症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
アレルギー性そう痒症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
紫斑	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
脂腺障害		-		-	1 (2.6)	1 [0.07]	1 (0.5)	1 [0.00]
皮膚病変	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
蕁麻疹		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
尋常性白斑	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
一般・全身障害および投与部位の状態**	18 (10.3)	22 [0.09]	2 (16.7)	3 [0.14,0.004]	3 (7.9)	4 [0.26]	22 (11.8)	29 [0.10]
インフルエンザ様疾患	5 (2.9)	6 [0.02]		-		-	5 (2.7)	6 [0.02]
発熱	4 (2.3)	4 [0.02]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]	1 (2.6)	1 [0.07]	6 (3.2)	6 [0.02]
医薬品副作用	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]
末梢腫脹	1 (0.6)	1 [0.00]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	2 (1.1)	2 [0.01]
胸痛		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
医療機器位置異常	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
疲労		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
全身健康状態低下	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
注入部位反応	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
注射部位紅斑	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
注射部位発疹	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	Total N (%)	E [R]
局所腫脹		-		-	1 (2.6)	1 [0.07]	1 (0.5)	1 [0.00]
限局性浮腫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
医療機器合併症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
疼痛		-		-	1 (2.6)	1 [0.07]	1 (0.5)	1 [0.00]
血管穿刺部位血腫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血管穿刺部位疼痛	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血液およびリンパ系障害**	12 (6.9)	16 [0.06]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]	1 (2.6)	1 [0.07]	14 (7.5)	18 [0.06]
貧血	4 (2.3)	5 [0.02]		-		-	4 (2.2)	5 [0.02]
白血球増加症	1 (0.6)	3 [0.01]		-		-	1 (0.5)	3 [0.01]
リンパ節症	2 (1.1)	2 [0.01]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	3 (1.6)	3 [0.01]
好中球減少症	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]
血小板減少症	1 (0.6)	1 [0.00]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	2 (1.1)	2 [0.01]
第ＶＩＩＩ因子抑制	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
単球増加症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
汎血球減少症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
代謝および栄養障害**	12 (6.9)	12 [0.05]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]	1 (2.6)	1 [0.07]	14 (7.5)	14 [0.05]
ビタミンD欠乏	6 (3.4)	6 [0.02]		-		-	6 (3.2)	6 [0.02]
糖尿病	1 (0.6)	1 [0.00]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	2 (1.1)	2 [0.01]
高脂血症	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]
食欲減退	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
痛風		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
高尿酸血症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
鉄欠乏	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
精神障害**	10 (5.7)	10 [0.04]	2 (16.7)	2 [0.09,0.002]	1 (2.6)	1 [0.07]	13 (7.0)	13 [0.05]
うつ病	4 (2.3)	4 [0.02]		-		-	4 (2.2)	4 [0.01]
不眠症	2 (1.1)	2 [0.01]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	3 (1.6)	3 [0.01]
不安	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]
注意欠陥多動性障害	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis		N8-GP 20-75 U/kg on-demand		N8-GP 75 U/kg prophylaxis		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R,F]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
抑うつ気分		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
精神状態変化		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
ストレス	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
眼障害**	6 (3.4)	9 [0.04]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	7 (3.8)	10 [0.03]
眼瞼痙攣	1 (0.6)	4 [0.02]		-		-	1 (0.5)	4 [0.01]
眼瞼炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
白内障		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
角膜障害	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
複視	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
眼乾燥	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
眼そう痒症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
免疫系障害**	8 (4.6)	9 [0.04]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	8 (4.3)	10 [0.03]
季節性アレルギー	6 (3.4)	6 [0.02]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	6 (3.2)	7 [0.02]
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
薬物過敏症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
ゴム過敏症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
心臓障害**	5 (2.9)	6 [0.02]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	6 (3.2)	7 [0.02]
心室性期外収縮	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]
大動脈弁狭窄	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
第一度房室ブロック		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
期外収縮	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
洞性不整脈	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
洞性徐脈	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
腎および尿路障害**	3 (1.7)	3 [0.01]	3 (25.0)	3 [0.14,0.004]	1 (2.6)	1 [0.07]	7 (3.8)	7 [0.02]
排尿困難	2 (1.1)	2 [0.01]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	3 (1.6)	3 [0.01]
尿路結石		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血尿		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
ＩｇＡ腎症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	Total N (%)	E [R]
尿失禁		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血管障害**	7 (4.0)	7 [0.03]		-		-	7 (3.8)	7 [0.02]
高血圧	6 (3.4)	6 [0.02]		-		-	6 (3.2)	6 [0.02]
血腫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肝胆道系障害**	4 (2.3)	4 [0.02]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	5 (2.7)	5 [0.02]
肝線維症	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]
胆嚢炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肝硬変	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肝機能異常		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	5 (2.9)	5 [0.02]		-		-	5 (2.7)	5 [0.02]
眼の母斑	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肝細胞癌	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
脂肪腫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
遠隔転移を伴う膵癌	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
皮膚乳頭腫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
先天性、家族性および遺伝性障害**	3 (1.7)	3 [0.01]		-		-	3 (1.6)	3 [0.01]
皮様嚢腫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
ジルベール症候群	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肥大型心筋症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
耳および迷路障害**	3 (1.7)	3 [0.01]		-		-	3 (1.6)	3 [0.01]
耳垢栓塞	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
後天性外耳変形	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
耳鳴	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	Total N (%)	E [R]
生殖系および乳房障害**	2 (1.1)	2 [0.01]	-		-		2 (1.1)	2 [0.01]
勃起不全	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
精巣腫脹	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
社会環境**	1 (0.6)	2 [0.01]	-		-		1 (0.5)	2 [0.01]
刺青	1 (0.6)	2 [0.01]	-		-		1 (0.5)	2 [0.01]
外科および内科処置**	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
歯科手術	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

表 2.7.6.4-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3859　延長期間パート 1）

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis		N8-GP 20-75 U/kg on-demand		N8-GP 75 U/kg prophylaxis		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R,F]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
Number of patients*	175		12		38		186	
Total time in trial (years)**	249.58		21.25		15.14		285.97	
Total number of exposure days**	23541		851		808		25200	
All adverse events	20 (11.4)	35 [0.14]	3 (25.0)	5 [0.24,0.006]	4 (10.5)	4 [0.26]	25 (13.4)	44 [0.15]
臨床検査**	8 (4.6)	13 [0.05]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	8 (4.3)	14 [0.05]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.3)	4 [0.02]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	4 (2.2)	5 [0.02]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	3 [0.01]		-		-	2 (1.1)	3 [0.01]
凝固第ＶＩＩＩ因子量増加	1 (0.6)	2 [0.01]		-		-	1 (0.5)	2 [0.01]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
心電図ＳＴ部分上昇	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
トランスアミナーゼ異常	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
皮膚および皮下組織障害**	5 (2.9)	7 [0.03]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	5 (2.7)	8 [0.03]
紅斑	1 (0.6)	3 [0.01]		-		-	1 (0.5)	3 [0.01]
発疹	2 (1.1)	2 [0.01]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	2 (1.1)	3 [0.01]
そう痒症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
紫斑	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
胃腸障害**	2 (1.1)	4 [0.02]	1 (8.3)	2 [0.09,0.002]		-	3 (1.6)	6 [0.02]
悪心	1 (0.6)	3 [0.01]		-		-	1 (0.5)	3 [0.01]
鼓腸		-	1 (8.3)	2 [0.09,0.002]		-	1 (0.5)	2 [0.01]
胃炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
神経系障害**	3 (1.7)	3 [0.01]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	4 (2.2)	4 [0.01]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	Total N (%)	E [R]
頭痛	2 (1.1)	2 [0.01]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	3 (1.6)	3 [0.01]
浮動性めまい	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血液およびリンパ系障害**	2 (1.1)	2 [0.01]		-	1 (2.6)	1 [0.07]	3 (1.6)	3 [0.01]
第ＶＩＩＩ因子抑制	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
好中球減少症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血小板減少症		-		-	1 (2.6)	1 [0.07]	1 (0.5)	1 [0.00]
心臓障害**	1 (0.6)	2 [0.01]		-		-	1 (0.5)	2 [0.01]
洞性不整脈	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
洞性徐脈	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
感染症および寄生虫症**	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	2 (1.1)	2 [0.01]
椎間板炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
白癬感染		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
傷害、中毒および処置合併症**	2 (1.1)	2 [0.01]		-		-	2 (1.1)	2 [0.01]
過量投与	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
薬剤使用過程における誤った技法	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肝胆道系障害**		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肝機能異常		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
代謝および栄養障害**	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
鉄欠乏	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
筋骨格系および結合組織障害**		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
関節痛		-	1 (8.3)	1 [0.05,0.001]		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

2.7.6.5 NN7088-3859　延長期間パート 2

2.7.6.5.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01480180	**UTN –** U1111-1119-7416 **IND number –** 014410 **EudraCT number –** 2011-001142-15 **Japanese registration number –** JapicCTI-121749
治験の標題： 血友病 A 患者を対象とした、出血の治療及び予防における NNC 0129-0000-1003[a] の安全性、有効性及び薬物動態を検討する国際共同試験（pathfinder™2）− 本試験の主要期間及び延長期間パート 1 における結果、ならびに延長期間パート 2 における中間データ （[a]以下、本臨床試験概要では「N8-GP」と記載する）	
治験責任医師名： 77 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師が任命された。治験総括報告書への署名責任を有する医師（Signatory Investigator）として以下の医師が指名され、治験総括報告書の確認と承認の責任を負った： Dr. [redacted]	
治験実施施設： 本試験は以下の 22 ヵ国、77 施設で実施された： オーストラリア（3 施設）、ブラジル（1 施設）、クロアチア（1 施設）、デンマーク（2 施設）、フランス（3 施設）、ドイツ（5 施設）、ハンガリー（2 施設）、イスラエル（1 施設）、イタリア（2 施設）、日本（8 施設）、マレーシア（2 施設）、オランダ（2 施設）、ノルウェー（1 施設）、ロシア（1 施設）、韓国（1 施設）、スペイン（2 施設）、スウェーデン（1 施設）、スイス（3 施設）、台湾（2 施設）、トルコ（3 施設）、英国（6 施設）及び米国（25 施設）	
公表文献（引用文献）： Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. Thromb Haemost. 2017;117(2):252-61. Curry N, Albayrak C, Escobar M, et al. Once-weekly prophylaxis with glycoPEGylated recombinant factor VIII (N8-GP) in severe hemophilia A: safety and efficacy results from a randomized phase 3 trial (pathfinder™2). Poster presented at ISTH2017 on Tuesday 11 July 2017. Giangrande P, Chowdary P, Ehrenforth S, et al. Clinical evaluation of novel recombinant glycoPEGylated FVIII (turoctocog alfa pegol, N8-GP): efficacy and safety in previously treated patients with severe hemophilia A – Results of Pathfinder™2 international trial. Abstracts of the XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 20–25, 2015. J Thromb Haemost. 2015;13(Suppl 2):176.	
治験期間： 開始日：2012 年 1 月 30 日 終了日：実施中	**開発のフェーズ**： 第 3 相
Data cut-off date： Data cut-off：2017 年 8 月 15 日 ARGUS 安全性データベースのデータ：2017 年 8 月 15 日 データベースロック：2017 年 10 月 4 日 本報告書には、本試験の主要期間及び延長期間パート 1（いずれも完了）におけるすべてのデータ、ならびに延長期間パート 2 における中間データが含まれる。	
報告書作成日： 2017 年 12 月 4 日	

目的：

本中間報告書（主要期間及び延長期間パート 1 における結果、ならびに延長期間パート 2 における中間データを含む）での目的：

主要目的（Co-primary objectives）：

- 治療歴のある血友病 A 患者を対象として、N8-GP の免疫原性を評価する。
- N8-GP の予防治療の臨床的有効性（予防治療中の出血回数）を評価する。

副次的目的：

- 血友病 A 患者を対象として、N8-GP の出血時治療の臨床的有効性を評価する。
- 血友病 A 患者を対象として、N8-GP の予防治療及び出血時治療の安全性を評価する。

治験方法：

本試験は、多施設、国際共同、非盲検試験であった。組み入れられた被験者は、FVIII 製剤による治療歴が 150 曝露日数以上の男性重症型血友病 A 患者（年齢：12～66 歳）であった。本試験は主要期間及びそれに続く延長期間で構成された。本試験の主要期間では、出血時治療群（20～75 IU/kg）及び予防治療群（50 IU/kg の 4 日毎投与）を設定した。治療（出血時治療又は予防治療）は無作為割り付けではなく、被験者及び治験責任医師が選択した。

本試験の延長期間は、2 つのパートで構成された。延長期間パート 1 では、本試験の主要期間において N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 4 日毎投与）を受け、延長期間参加前の 6 ヵ月間で出血が 0～2 回であった被験者に対して、7 日毎投与又は 4 日毎投与への無作為割り付け（割り付け比率は 2:1）を提案した。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及び出血率は低いが無作為割り付けを望まなかった被験者は、N8-GP の 4 日毎投与を継続した。被験者は、延長期間パート 1（6 ヵ月投与）を完了した後にパート 2 を開始した。パート 2 では、被験者は予防治療を継続し、4 日毎投与と 7 日毎投与との間で投与方法を変更することが可能であった。延長期間パート 1 及び 2 における N8-GP の用量は、4 日毎投与では 50 IU/kg、7 日毎投与では 75 IU/kg であった。主要期間において出血時治療群であった被験者は、延長期間でも出血時治療を継続した。

治験依頼者は、治験実施施設への訪問、電話、定期的な電子症例報告書の調査を十分な頻度で行うことにより本試験を監視し、治験実施計画書の遵守、データの完全性及び正確性、治験薬のドラッグアカウンタビリティーの実施、有害事象の記録を確認した。

中間解析を行い、予防治療群の被験者数を当初の 120 例から 160 例へ増加することを決定した。

以下 3 つの中間解析を実施した：（1）被験者数を調整すべきか否かを決定する解析（2）本試験の主要期間の解析（予防治療群のすべての被験者が 50 曝露日数以上に到達した時点）（3）延長期間パート 1 で無作為割り付けされた被験者のサブグループに焦点をあてた解析（延長期間パート 1 完了後）。中間解析（2）及び（3）について、治験総括報告書が作成された。

本中間報告書には、主要期間及び延長期間パート 1 におけるすべてのデータ、ならびに延長期間パート 2 における中間データが含まれる。

計画及び解析された被験者数：

被験者数の調整後、約 172 例（出血時治療群 12 例以上及び予防治療群 160 例）を主要期間に組み入れる予定であった。計 215 例が本試験のスクリーニングを受け、このうち 186 例が N8-GP の投与を受けた。25 例が青年（12～17 歳）、161 例が成人（18～70 歳）であった。

計 165 例が本試験の主要期間を完了し、150 例が延長期間を継続した。このうち 139 例がパート 1 の 6 ヵ月投与を完了し、それらすべての症例がパート 2 に参加した。本中間解析の cut-off 時点で、計 120 例が延長期間パート 2 を実施中である。

本中間解析の cut-off 時点までに、計 51 例が治験を中止した：主要期間では 21 例、延長期間パート 1 では 11 例、延長期間パート 2 では 19 例であった。

安全性解析対象集団と最大の解析対象集団は同一であり、N8-GP の投与を受けたすべての被験者で構成された。すなわち、計 186 例が両解析対象集団に含まれた。解析から除外された被験者はいなかった。

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis	N8-GP 75 U/kg prophylaxis	N8-GP 20-75 U/kg on-demand	Total
Screened				215
Exposed*	177 (100.0)	61 (100.0)	12 (100.0)	186 (100.0)
Withdrawal in main phase	20 (11.3)	NA	1 (8.3)	21 (11.3)
Ineff. therapy	1 (0.6)	NA	-	1 (0.5)
Non-compliance	3 (1.7)	NA	-	3 (1.6)
Other	4 (2.3)	NA	-	4 (2.2)
Withdrawal criteria	12 (6.8)	NA	1 (8.3)	13 (7.0)
Number of patients with <1 month of exposure	6 (3.4)	NA	-	6 (3.2)
Change of treatment regimen+	-	NA	1 (8.3)	1 (0.5)
Completed main phase	155 (87.6)	NA	11 (91.7)	165 (88.7)
Not continued into extension phase**	12 (6.8)	NA	3 (25.0)	15 (8.1)
Continued in extension phase++	143 (80.8)	NA	7 (58.3)	150 (80.6)
Started extension part 1***	105 (59.3)	38 (62.3)	7 (58.3)	150 (80.6)
Withdrawal in extension part 1	10 (5.6)	1 (1.6)	-	11 (5.9)
Ae	4 (2.3)	1 (1.6)	-	5 (2.7)
Other	1 (0.6)	-	-	1 (0.5)
Withdrawal criteria	5 (2.8)	-	-	5 (2.7)
Change of treatment regimen#	-	9 (14.8)	-	9 (4.8)
Completed extension part 1	104 (58.8)	28 (45.9)	7 (58.3)	139 (74.7)
Exposed in extension part 2	109 (61.6)	52 (85.2)	5 (41.7)	139 (74.7)
Started extension part 2***	94 (53.1)	40 (65.6)	5 (41.7)	139 (74.7)
Withdrawal in extension part 2	11 (6.2)	6 (9.8)	2 (16.7)	19 (10.2)
Ineff. therapy	4 (2.3)	-	-	4 (2.2)
Other	3 (1.7)	1 (1.6)	1 (8.3)	5 (2.7)
Withdrawal criteria	4 (2.3)	5 (8.2)	1 (8.3)	10 (5.4)
Change of treatment regimen****				
At V17	12 (6.8)	-	2 (16.7)	14 (7.5)
During extension part 2##	13 (7.3)	23 (37.7)	-	27 (14.5)
Remaining in the trial at cut-off date	93 (52.5)	24 (39.3)	3 (25.0)	120 (64.5)

* Several patients changed treatment regimen during the trial. Therefore a patient may be included in more than one treatment arm, but only counted once in the total.
** these patients have completed main phase but will not continue into the extension phase.
*** on this regimen
**** Q4D: Q4D -> Q7D, Q7D: Q7D -> Q4D, On-demand: On-demand -> Q4D.
+ 1 patient continued on Q4D regimen.
++ subjects summarised under the regimen they completed main phase under.
# 9 patients left randomisation and continued on Q4D regimen.
9 patients changed treatment more than one time during extension part 2.
The symbol '-' indicates zero observations, NA: Not Applicable.
ED: exposure days, AE: adverse event.

診断及び主要な組み入れ基準：

選択基準：

- 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
- 年齢 12 歳以上、かつ体重 35 kg 以上（年齢下限 18 歳のクロアチア、フランス、ロシア、イスラエル及びオランダを除く）

除外基準：

- 本試験への参加歴があり、N8-GP 投与後に中止・脱落した患者
- FVIII インヒビターの既往歴を有する患者
- スクリーニング時に FVIII インヒビター（0.6 BU/mL 以上）が認められた患者
- HIV（ヒト免疫不全ウイルス）陽性で、CD4（T リンパ球サブタイプ）陽性リンパ球数 200/μL 以下又はウイルス量 400,000 コピー/mL 超であることが確認された患者（医療記録に基づく）。医療記録に過去 6 ヵ月以内のデータがない場合、スクリーニング来院時に CD4 陽性リンパ球数を測定する
- 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
- 重大な血栓塞栓性事象（心筋梗塞、脳血管疾患又は深部静脈血栓症など）の既往歴を有する患者（医療記録に基づく）
- 血小板数が 50,000/μL 未満の患者（スクリーニング来院時の検査値）
- アラニンアミノトランスフェラーゼが中央検査機関の基準値上限の 3 倍を超える患者
- クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍以上の患者（中央検査機関の基準値）
- 免疫抑制剤又は化学療法剤を投与中の患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

以下の治験薬がノボ ノルディスク社より提供された：N8-GP 2000 IU／バイアル及び N8-GP 3000 IU／バイアル〔単回使用バイアル入りの 2～8°C（36～46°F）で安定な滅菌済凍結乾燥粉末。静脈内注射時に、各バイアルを生理食塩水 4.3 mL で溶解する〕。

本試験における投与方法は、予防治療（50 IU/kg の 4 日毎投与又は 75 IU/kg の 7 日毎投与）、もしくは出血時治療である。すべての出血を 20～75 IU/kg の用量で治療することとした。

- N8-GP（2000 IU／バイアル）のロット番号：[redacted] 及び [redacted]
- N8-GP（3000 IU／バイアル）のロット番号：[redacted] 及び [redacted]
- NaCl（4.3 mL、0.9%）のロット番号：[redacted] 及び [redacted]

開発プログラム期間中、N8-GP 原薬の製造を[redacted]し、原薬製造工程を最適化した。以下、本変更の前後に製造された原薬をそれぞれ「N8-GP（[redacted]実生産工程）」及び「N8-GP（[redacted]実生産工程）」と記載する。

Cut-off 時点（2017 年 8 月 15 日）で、49 例が「N8-GP（[redacted]実生産工程）」から「N8-GP（[redacted]実生産工程）」へ切り替えている。

投与期間：

本中間解析の cut-off 時点で、治験期間の平均は 1265 日（範囲：5～1975 日）、曝露日数の平均は 294 日（範囲：1～556 日）であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし。

評価基準－有効性：

- 年換算の出血率（ABR）
- N8-GP の出血時治療の止血効果〔4 段階の止血反応の評価基準（著効、有効、やや有効、無効）に基づき、成功（著効、有効）又は失敗（やや有効、無効）を評価する〕

評価基準－安全性：

- FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率
- 有害事象及び重篤な有害事象の発現件数
- N8-GP 結合抗体
- 抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体
- 臨床検査項目、身体所見及びバイタルサイン

統計手法：

被験者数：

- 本試験では、主要期間で 2 つのプライマリーエンドポイント（co-primary endpoint）を設定しており、試験の成功には両方が成功する必要があった。これらの 2 つのエンドポイントはほぼ独立であると考えられることから、全体での検出力はそれぞれのプライマリーエンドポイントの検出力の積によって算出された。中間解析の結果による被験者数の調整後、約 172 例（出血時治療群 12 例以上及び予防治療群 160 例）を主要期間に組み入れる予定であった。

解析対象集団及び除外データ：

- 安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団は同一であり、N8-GP の投与を受けたすべての被験者で構成された。解析から除外された被験者はいなかった。

統計解析：

- インヒビター発生率を算出し、二項分布による精密計算に基づき、片側 97.5%信頼区間上限を算出した。インヒビター発生率の算出では、分子に中和抗体（インヒビター）を発現したすべての被験者を含め、分母には N8-GP の投与を 50 回曝露日数以上受けたすべての被験者、ならびに曝露日数に関わらずインヒビターが発現した被験者を含めた。片側 97.5%信頼区間の上限が 6.8%未満の場合に、インヒビターについて十分な安全性が示されたと結論付けた。
- ABR が 8.5 回／人・年を有意に下回った場合、N8-GP の予防効果が示されたと結論付けた。以下により対立仮説に対応する帰無仮説を検定した：H0: ABR ≥ 8.5 vs. HA: ABR < 8.5。本エンドポイントは、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）、予定される観察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 の点推定値と 95%信頼区間を示した。
- 成功率の片側 97.5%信頼区間の下限が 65%を上回る場合に、止血効果に基づく有効性が示されたと結論付けた。
- その他のエンドポイントについては、要約統計量及びグラフを用いて提示した。

被験者背景：

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）であった。すべての被験者の体重の平均は 75.5 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（74.2%）であり、次いで多いのはアジア人（18.8%）であった。被験者の 24.7%は米国、11.8%は英国、8.1%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。ベースライン時に、55 例（34.4%）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。N8-GP 投与開始前に、3 例は抗 N8-GP 抗体を保有しており、13 例は抗 PEG 抗体を保有していた。ベースライン時に、10 例が HIV 抗体陽性、109 例が C 型肝炎抗体陽性、6 例が B 型肝炎抗体陽性であった。

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis Q4D	N8-GP 75 U/kg prophylaxis Q7D	N8-GP 20-75 U/kg on-demand	Total
Number of patients	177	61	12	186

Age at baseline (years)				
N	177	61	12	186
Mean (SD)	30.9 (12.6)	29.0 (13.8)	39.8 (13.9)	31.1 (12.6)
Median	29.0	24.0	43.0	29.0
Min ; Max	12 ; 66	13 ; 66	22 ; 60	12 ; 66
Country, N (%)				
N	177 (100.0)	61 (100.0)	12 (100.0)	186 (100.0)
Australia	4 (2.3)	2 (3.3)	-	4 (2.2)
Brazil	4 (2.3)	-	-	4 (2.2)
Croatia	3 (1.7)	1 (1.6)	-	3 (1.6)
Denmark	6 (3.4)	3 (4.9)	-	6 (3.2)
France	4 (2.3)	3 (4.9)	-	4 (2.2)
Germany	13 (7.3)	3 (4.9)	-	13 (7.0)
Hungary	10 (5.6)	-	-	10 (5.4)
Israel	4 (2.3)	3 (4.9)	-	4 (2.2)
Italy	7 (4.0)	5 (8.2)	1 (8.3)	7 (3.8)
Japan	13 (7.3)	3 (4.9)	2 (16.7)	15 (8.1)
Korea, Republic of	5 (2.8)	-	-	5 (2.7)
Malaysia	5 (2.8)	2 (3.3)	-	5 (2.7)
Netherlands	7 (4.0)	2 (3.3)	-	7 (3.8)
Norway	2 (1.1)	1 (1.6)	-	2 (1.1)
Russia	5 (2.8)	1 (1.6)	-	5 (2.7)
Spain	2 (1.1)	1 (1.6)	-	2 (1.1)
Sweden	1 (0.6)	-	-	1 (0.5)
Switzerland	4 (2.3)	-	2 (16.7)	6 (3.2)
Taiwan	3 (1.7)	-	2 (16.7)	5 (2.7)
Turkey	10 (5.6)	8 (13.1)	-	10 (5.4)
United Kingdom	22 (12.4)	11 (18.0)	-	22 (11.8)
United States of America	43 (24.3)	12 (19.7)	5 (41.7)	46 (24.7)
Ethnicity, N (%)				
N	177 (100.0)	61 (100.0)	12 (100.0)	186 (100.0)
Hispanic or Latino	13 (7.3)	3 (4.9)	-	13 (7.0)
Not Hispanic or Latino	164 (92.7)	58 (95.1)	12 (100.0)	173 (93.0)
Race, N (%)				
N	177 (100.0)	61 (100.0)	12 (100.0)	186 (100.0)
Asian	31 (17.5)	6 (9.8)	4 (33.3)	35 (18.8)
Black or African American	8 (4.5)	1 (1.6)	3 (25.0)	11 (5.9)
White	136 (76.8)	54 (88.5)	5 (41.7)	138 (74.2)
Other	2 (1.1)	-	-	2 (1.1)

Subjects may be summarised under more than one treatment if they switched regimen during the study.

有効性の結果：

累積データに基づく結果は、以前の中間解析と一致していた。本中間報告書における N8-GP の長期投与の有効性及び薬物動態（回収率）に関する結論は、以下の通りである（特に記載しない限り、治験開始時からのデータに基づく）：

- 2 つのプライマリーエンドポイント（co-primary endpoints）から、FVIII インヒビターの発生率の推定値は 0.6%と低く、かつ N8-GP による効果的な出血予防が示された（ABR に基づく）。
- N8-GP（50 IU/kg）の 4 日毎投与による予防効果が示された〔ABR の推定値：2.60 回／人・年（95%信頼区間[2.06; 3.27]）、ABR の中央値：0.99 回／人・年（四分位範囲[0.00; 3.13]）〕。
- N8-GP（75 IU/kg）の 7 日毎投与による予防効果が示された〔ABR の推定値：4.43 回／人・年（95%信頼区間[3.13; 6.29]）、ABR の中央値：1.94 回／人・年（四分位範囲[0.34; 6.52]）〕。
- すべての出血に対する治療の成功率の推定値は、84.0%（95%信頼区間[80.6; 86.9]）であった。
- 本試験で発現した 2479 回の出血のうち、80.8%は N8-GP の 1 回の投与、95.1%は N8-GP の 2 回以下の投与で治療された。
- 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、予防治療（4 日毎投与）では 4835 IU/kg/年、予防治療（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。
- 延長期間パート 2 において、各来院時の発色性合成基質法（PSS）による回収率の平均は 0.020～0.030 [IU/mL]/[IU/kg]であり、安定していた。
- ベースラインから延長期間パート 2 までの患者報告アウトカムは、ベースラインから N8-GP の治療 5 年までと比較して若干の変化がみられた。
- 医療経済のエンドポイントについて、延長期間パート 2 において被験者が学校を欠席／会社を欠勤した日数の平均は 2.4 日（SD 14.4 日）、入院した日数の平均は 0.6 日（SD 2.6 日）、移動補助具を使用した日数の平均は 0.9 日（SD 4.5 日）であった。
- N8-GP（[redacted]実生産工程）と N8-GP（[redacted]実生産工程）の薬物動態（回収率）及び有効性（ABR 及び止血効果）は同様であった。

安全性の結果：
- 全体的に、有害事象、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査の結果に基づく安全性シグナルは認められなかった。
- 安全性の臨床検査パラメータ及びその他の安全性関連の検査の結果からは、N8-GP 投与に起因する臨床的に問題となる変化はみられなかった。
- N8-GP の投与を受けた 186 例（総曝露日数：644 年超）のうち、1 例において 93 曝露日数後に FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生が認められた。FVIII インヒビターの発生率の推定値は 0.6%であり、片側 97.5%信頼区間の上限は 3.7%であった。この発生率は事前に設定した 6.8%の基準を下回っており、FVIII インヒビター発生率に関する本検定から、インヒビターについて十分な安全性が示された。
- 169 例（90.9%）で計 1602 件（2.49 件／人・年に相当）の有害事象が報告された。最も高頻度で報告された有害事象は、ウイルス性上気道感染〔55 例（29.6%）〕、上気道感染〔35 例（18.8%）〕、関節痛〔37 例（19.9%）〕、頭痛〔41 例（22.0%）〕及び下痢〔23 例（12.4%）〕であった。29 例（15.6%）で報告された計 68 件（0.11 件／人・年に相当）の有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。
- 31 例（16.7%）で計 49 件の重篤な有害事象が報告された。これらの事象のうち、2 例で報告された 2 件の重篤な有害事象（第 VIII 因子抑制及び椎間板炎）は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。
- 1 件の死に至った有害事象「遠隔転移を伴う膵癌」が報告されたが、治験責任医師及びノボ ノルディスク社により N8-GP 投与との因果関係は「なし」と判定された。
- FVIII インヒビターが発生した被験者に加え、5 例が有害事象により治験を中止した〔遠隔転移を伴う膵癌（死に至った有害事象）、肝細胞癌、十二指腸潰瘍、交通事故及び足関節部骨折〕。これらの事象はすべて重篤な有害事象であり、FVIII インヒビターの発生を除き、治験責任医師及びノボ ノルディスク社により N8-GP との因果関係は「なし」と判定された。
- 予防治療群の 5 例で抗 N8-GP 抗体陽性が報告された（本試験の主要パートで報告された）。このうち 3 例は N8-GP 投与開始前（治験組み入れ時）から抗体を保有しており、2 例は N8-GP 投与後に抗体が発生した〔1 例は来院 5 でのみ陽性を示し、他の 1 例は来院 10 以降に陽性を示した（同来院においてインヒビターも陽性であった）〕。
- 治験中に 10 例で抗 PEG 抗体が発生したが、いずれも有害事象との関連はなかった。
- 治験中に 1 例で血栓塞栓性事象の疑い（重篤な有害事象）が認められたが、確定診断はされず、治験責任医師及びノボ ノルディスク社により N8-GP との因果関係は「なし」と判定された。
- 14 例でアレルギー反応が認められた〔特に注目すべき医学的事象（MESI）として報告〕。2 例のアレルギー反応（発疹及び軽度の紅斑）は、治験責任医師により N8-GP との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。
- N8-GP（[redacted]実生産工程）と N8-GP（[redacted]実生産工程）の安全性データ（有害事象）は同様であった。

結論：
- FVIII インヒビターの発生率の推定値は 0.6%であり、片側 97.5%信頼区間の上限は 3.7%であった。この発

生率は事前に設定した 6.8%の基準を下回っており、FVIII インヒビター発生率に関する本検定から、インヒビターについて十分な安全性が示された。 • N8-GP による効果的な出血予防が示された〔50 IU/kg の 4 日毎投与における ABR の推定値：2.60 回／人・年（95%信頼区間[2.06; 3.27]）、75 IU/kg の 7 日毎投与における ABR の推定値：4.43 回／人・年（95%信頼区間[3.13 ; 6.29]）〕。 • N8-GP の止血効果が示された〔成功率の推定値：84.0%（95%信頼区間[80.6; 86.9]）〕。 • 全体的に、抗体、有害事象、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査の結果に基づく安全性シグナルは認められなかった。
本試験は、ヘルシンキ宣言（ソウル、2008 年 10 月）、ICH GCP（ジュネーブ、1996 年 5 月）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.5.2 有害事象に関する表

表 2.7.6.5-1　　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3859　延長期間パート 2）

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis		N8-GP 75 U/kg prophylaxis		N8-GP 20-75 U/kg on-demand		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R,F]	N (%)	E [R]
Number of patients*	177		61		12		186	
Total time in trial (years)**	503.65		107.27		33.44		644.36	
Total number of exposure days**	47484		5783		1405		54672	
All adverse events	158 (89.3)	1171 [2.33]	51 (83.6)	315 [2.94]	10 (83.3)	116 [3.47,0.083]	169 (90.9)	1602 [2.49]
感染症および寄生虫症**	103 (58.2)	278 [0.55]	30 (49.2)	70 [0.65]	8 (66.7)	23 [0.69,0.016]	118 (63.4)	371 [0.58]
ウイルス性上気道感染	46 (26.0)	69 [0.14]	8 (13.1)	9 [0.08]	5 (41.7)	10 [0.30,0.007]	55 (29.6)	88 [0.14]
上気道感染	31 (17.5)	50 [0.10]	8 (13.1)	12 [0.11]		-	35 (18.8)	62 [0.10]
インフルエンザ	14 (7.9)	19 [0.04]	5 (8.2)	6 [0.06]	2 (16.7)	2 [0.06,0.001]	20 (10.8)	27 [0.04]
扁桃炎	10 (5.6)	11 [0.02]	4 (6.6)	5 [0.05]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	14 (7.5)	17 [0.03]
ウイルス感染	8 (4.5)	10 [0.02]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	9 (4.8)	11 [0.02]
気管支炎	7 (4.0)	7 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	9 (4.8)	9 [0.01]
胃腸炎	5 (2.8)	7 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	7 (3.8)	9 [0.01]
咽頭炎	5 (2.8)	5 [0.01]	2 (3.3)	2 [0.02]		-	6 (3.2)	7 [0.01]
副鼻腔炎	4 (2.3)	4 [0.01]	3 (4.9)	3 [0.03]		-	7 (3.8)	7 [0.01]
耳感染	4 (2.3)	5 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	5 (2.7)	6 [0.01]
歯膿瘍	2 (1.1)	4 [0.01]	2 (3.3)	2 [0.02]		-	3 (1.6)	6 [0.01]
尿路感染	3 (1.7)	4 [0.01]	1 (1.6)	2 [0.02]		-	3 (1.6)	6 [0.01]
蜂巣炎	1 (0.6)	4 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	5 [0.01]
結膜炎	5 (2.8)	5 [0.01]		-		-	5 (2.7)	5 [0.01]
下気道感染	2 (1.1)	4 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	3 (1.6)	5 [0.01]
鼻咽頭炎		-	2 (3.3)	3 [0.03]	1 (8.3)	2 [0.06,0.001]	3 (1.6)	5 [0.01]
鼻炎	3 (1.7)	4 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	4 (2.2)	5 [0.01]
眼感染	2 (1.1)	2 [0.00]	2 (3.3)	2 [0.02]		-	4 (2.2)	4 [0.01]
毛包炎	2 (1.1)	2 [0.00]		-	1 (8.3)	2 [0.06,0.001]	3 (1.6)	4 [0.01]
皮膚真菌感染	4 (2.3)	4 [0.01]		-		-	4 (2.2)	4 [0.01]
歯周炎	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]	2 (16.7)	2 [0.06,0.001]	3 (1.6)	4 [0.01]
歯髄炎	3 (1.7)	3 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	4 (2.2)	4 [0.01]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	Total N (%)	E [R]
麦粒腫	2 (1.1)	3 [0.01]		-		-	2 (1.1)	3 [0.00]
中耳炎	2 (1.1)	3 [0.01]		-		-	2 (1.1)	3 [0.00]
レンサ球菌性咽頭炎	3 (1.7)	3 [0.01]		-		-	3 (1.6)	3 [0.00]
気道感染	2 (1.1)	2 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	3 (1.6)	3 [0.00]
白癬感染	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	2 (1.1)	3 [0.00]
足部白癬	3 (1.7)	3 [0.01]		-		-	3 (1.6)	3 [0.00]
歯感染	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	2 [0.02]		-	2 (1.1)	3 [0.00]
細菌性敗血症	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
医療機器関連感染	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
ウイルス性胃腸炎	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
消化管感染		-	2 (3.3)	2 [0.02]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
陰部ヘルペス		-	1 (1.6)	2 [0.02]		-	1 (0.5)	2 [0.00]
帯状疱疹	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
限局性感染	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
爪真菌症	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
外耳炎	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
肺炎	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
頚部膿瘍	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
急性副鼻腔炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肛門膿瘍	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
体部白癬	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
カテーテル留置部位感染	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
クラミジア感染	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
シトロバクター感染		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
膀胱炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
感染性腸炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
精巣上体炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
真菌感染		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
細菌性性器感染	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
ヘリコバクター感染		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
C型肝炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	N8-GP 50 U/kg prophylaxis E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	N8-GP 75 U/kg prophylaxis E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	N8-GP 20-75 U/kg on-demand E [R,F]	Total N (%)	Total E [R]
伝染性単核症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
感染性脊椎炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
椎間板炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
迷路炎		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
喉頭炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
ムンプス	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
口腔ヘルペス	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
精巣炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
骨髄炎		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
術後創感染	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
猩紅熱	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
皮膚感染	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
皮下組織膿瘍		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
前庭神経炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
創傷感染	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
筋骨格系および結合組織障害**	69 (39.0)	146 [0.29]	24 (39.3)	48 [0.45]	6 (50.0)	13 [0.39,0.009]	89 (47.8)	207 [0.32]
関節痛	23 (13.0)	37 [0.07]	14 (23.0)	19 [0.18]	3 (25.0)	3 [0.09,0.002]	37 (19.9)	59 [0.09]
筋骨格痛	13 (7.3)	13 [0.03]	4 (6.6)	4 [0.04]		-	16 (8.6)	17 [0.03]
背部痛	7 (4.0)	10 [0.02]	3 (4.9)	3 [0.03]	3 (25.0)	3 [0.09,0.002]	13 (7.0)	16 [0.02]
四肢痛	12 (6.8)	13 [0.03]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	13 (7.0)	14 [0.02]
関節障害	7 (4.0)	9 [0.02]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	8 (4.3)	10 [0.02]
血友病性関節症	8 (4.5)	8 [0.02]		-		-	8 (4.3)	8 [0.01]
筋肉痛	5 (2.8)	5 [0.01]	1 (1.6)	3 [0.03]		-	6 (3.2)	8 [0.01]
滑膜炎	4 (2.3)	5 [0.01]	3 (4.9)	3 [0.03]		-	6 (3.2)	8 [0.01]
頚部痛	3 (1.7)	4 [0.01]	1 (1.6)	2 [0.02]		-	3 (1.6)	6 [0.01]
腱炎		-	6 (9.8)	6 [0.06]		-	6 (3.2)	6 [0.01]
関節腫脹	4 (2.3)	5 [0.01]		-		-	4 (2.2)	5 [0.01]
筋骨格硬直	3 (1.7)	3 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	4 (2.2)	4 [0.01]
顎痛	3 (1.7)	3 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	3 (1.6)	4 [0.01]
滑液包炎	2 (1.1)	2 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	3 (1.6)	3 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	Total N (%)	E [R]
関節ロック	3 (1.7)	3 [0.01]		-		-	3 (1.6)	3 [0.00]
筋骨格系胸痛	2 (1.1)	2 [0.00]		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	3 (1.6)	3 [0.00]
変形性関節症	2 (1.1)	2 [0.00]		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	3 (1.6)	3 [0.00]
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.6)	3 [0.01]		-		-	1 (0.5)	3 [0.00]
腱鞘炎		-		-	1 (8.3)	3 [0.09,0.002]	1 (0.5)	3 [0.00]
側腹部痛	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
関節可動域低下	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
筋痙縮	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
足底筋膜炎	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
リウマチ性障害		-		-	1 (8.3)	2 [0.06,0.001]	1 (0.5)	2 [0.00]
関節炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
骨痛	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肋軟骨炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
単径部痛		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
関節滲出液	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
筋肉内出血	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
筋緊張	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
筋骨格不快感	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
筋炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
病的骨折		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
骨膜炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
変形性脊椎症		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
腱痛	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
斜頚	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
胃腸障害**	59 (33.3)	119 [0.24]	17 (27.9)	35 [0.33]	7 (58.3)	13 [0.39,0.009]	76 (40.9)	167 [0.26]
下痢	16 (9.0)	20 [0.04]	5 (8.2)	6 [0.06]	2 (16.7)	2 [0.06,0.001]	23 (12.4)	28 [0.04]
悪心	13 (7.3)	17 [0.03]	3 (4.9)	3 [0.03]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	17 (9.1)	21 [0.03]
歯痛	10 (5.6)	11 [0.02]	3 (4.9)	3 [0.03]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	14 (7.5)	15 [0.02]
嘔吐	6 (3.4)	7 [0.01]	4 (6.6)	4 [0.04]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	11 (5.9)	12 [0.02]
上腹部痛	7 (4.0)	9 [0.02]	2 (3.3)	2 [0.02]		-	9 (4.8)	11 [0.02]
齲歯	5 (2.8)	6 [0.01]	2 (3.3)	2 [0.02]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	8 (4.3)	9 [0.01]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	Total N (%)	E [R]
腹痛	4 (2.3)	4 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	6 (3.2)	6 [0.01]
胃食道逆流性疾患	3 (1.7)	4 [0.01]	2 (3.3)	2 [0.02]	-	-	5 (2.7)	6 [0.01]
便秘	2 (1.1)	3 [0.01]	2 (3.3)	2 [0.02]	-	-	4 (2.2)	5 [0.01]
消化不良	4 (2.3)	4 [0.01]	-	-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	5 (2.7)	5 [0.01]
胃炎	4 (2.3)	4 [0.01]	-	-	-	-	4 (2.2)	4 [0.01]
腹部不快感	2 (1.1)	2 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]	-	-	3 (1.6)	3 [0.00]
過敏性腸症候群	1 (0.6)	1 [0.00]	-	-	1 (8.3)	2 [0.06,0.001]	2 (1.1)	3 [0.00]
口内炎	3 (1.7)	3 [0.01]	-	-	-	-	3 (1.6)	3 [0.00]
十二指腸潰瘍	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]	-	-	2 (1.1)	2 [0.00]
嚥下障害	1 (0.6)	2 [0.00]	-	-	-	-	1 (0.5)	2 [0.00]
鼓腸	-	-	-	-	1 (8.3)	2 [0.06,0.001]	1 (0.5)	2 [0.00]
食中毒	1 (0.6)	2 [0.00]	-	-	-	-	1 (0.5)	2 [0.00]
胃静脈瘤	1 (0.6)	2 [0.00]	-	-	-	-	1 (0.5)	2 [0.00]
痔核	1 (0.6)	1 [0.00]	-	-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	2 (1.1)	2 [0.00]
裂肛	1 (0.6)	1 [0.00]	-	-	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
アフタ性潰瘍	1 (0.6)	1 [0.00]	-	-	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
バレット食道	1 (0.6)	1 [0.00]	-	-	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
慢性胃炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-	-	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
歯不快感	1 (0.6)	1 [0.00]	-	-	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
横隔膜ヘルニア	-	-	1 (1.6)	1 [0.01]	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
十二指腸炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-	-	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
胃静脈瘤出血	-	-	1 (1.6)	1 [0.01]	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
びらん性胃炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-	-	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
胃腸障害	1 (0.6)	1 [0.00]	-	-	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
歯肉出血	-	-	1 (1.6)	1 [0.01]	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
舌痛	1 (0.6)	1 [0.00]	-	-	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
血便排泄	1 (0.6)	1 [0.00]	-	-	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
裂孔ヘルニア	-	-	1 (1.6)	1 [0.01]	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
鼠径ヘルニア	1 (0.6)	1 [0.00]	-	-	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
口唇潰瘍	-	-	1 (1.6)	1 [0.01]	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
口腔内潰瘍形成	1 (0.6)	1 [0.00]	-	-	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]
膵炎	-	-	1 (1.6)	1 [0.01]	-	-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	Total N (%)	E [R]
急性膵炎		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肛門周囲紅斑	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
直腸出血	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
レッチング		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
舌腫脹	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
口蓋垂炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
傷害、中毒および処置合併症**	59 (33.3)	105 [0.21]	18 (29.5)	29 [0.27]	3 (25.0)	14 [0.42,0.010]	70 (37.6)	148 [0.23]
挫傷	10 (5.6)	14 [0.03]	3 (4.9)	3 [0.03]	1 (8.3)	9 [0.27,0.006]	14 (7.5)	26 [0.04]
裂傷	10 (5.6)	12 [0.02]	5 (8.2)	5 [0.05]		-	15 (8.1)	17 [0.03]
転倒	7 (4.0)	7 [0.01]	2 (3.3)	2 [0.02]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	10 (5.4)	10 [0.02]
四肢損傷	5 (2.8)	6 [0.01]	3 (4.9)	4 [0.04]		-	8 (4.3)	10 [0.02]
靭帯捻挫	5 (2.8)	6 [0.01]	3 (4.9)	3 [0.03]		-	8 (4.3)	9 [0.01]
肉離れ	5 (2.8)	7 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	6 (3.2)	8 [0.01]
関節損傷	5 (2.8)	5 [0.01]		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	6 (3.2)	6 [0.01]
皮膚擦過傷	6 (3.4)	6 [0.01]		-		-	6 (3.2)	6 [0.01]
頭部損傷	2 (1.1)	2 [0.00]	2 (3.3)	3 [0.03]		-	4 (2.2)	5 [0.01]
節足動物咬傷	3 (1.7)	3 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	4 (2.2)	4 [0.01]
手骨折	2 (1.1)	3 [0.01]		-		-	2 (1.1)	3 [0.00]
引っかき傷	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	3 (1.6)	3 [0.00]
胸部損傷	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
損傷	1 (0.6)	2 [0.00]		-		-	1 (0.5)	2 [0.00]
外傷後疼痛	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
処置による疼痛	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
交通事故	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
腱損傷	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
創傷	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
偶発的過量投与	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
アルコール中毒	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
動物咬傷	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
足関節部骨折		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	Total N (%)	E [R]
背部損傷	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
圧迫骨折	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
脳振盪	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
角膜擦過傷	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
感電	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
上顎炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
硬膜外血腫		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
顔面損傷	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
大腿骨頚部骨折	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
足骨折		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
前腕骨折	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
眼内異物	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
下肢骨折	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
筋断裂		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
過量投与	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
製品調製過誤	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
橈骨骨折	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肋骨骨折	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
表在性異物	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
熱傷	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
歯牙損傷	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
各種物質毒性	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
外傷性出血		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
神経系障害**	51 (28.8)	107 [0.21]	14 (23.0)	23 [0.21]	3 (25.0)	7 [0.21,0.005]	59 (31.7)	137 [0.21]
頭痛	34 (19.2)	74 [0.15]	11 (18.0)	20 [0.19]	3 (25.0)	4 [0.12,0.003]	41 (22.0)	98 [0.15]
浮動性めまい	6 (3.4)	7 [0.01]		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	7 (3.8)	8 [0.01]
錯感覚	7 (4.0)	7 [0.01]		-		-	7 (3.8)	7 [0.01]
手根管症候群	1 (0.6)	1 [0.00]		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	2 (1.1)	2 [0.00]
失神寸前の状態	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
坐骨神経痛	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
痙攣発作	1 (0.6)	1 [0.00]		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	2 (1.1)	2 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	Total N (%)	E [R]
意識変容状態		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
脳梗塞	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
脳微小出血	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
認知障害	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
労作性めまい	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
てんかん	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
顔面麻痺	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
嗜眠	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
片頭痛	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
神経圧迫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
神経系障害	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
下肢静止不能症候群		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
感覚消失	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
失神	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
臨床検査**	32 (18.1)	75 [0.15]	9 (14.8)	23 [0.21]	7 (58.3)	19 [0.57,0.014]	46 (24.7)	117 [0.18]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (5.1)	13 [0.03]	3 (4.9)	3 [0.03]	3 (25.0)	5 [0.15,0.004]	14 (7.5)	21 [0.03]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.5)	9 [0.02]	3 (4.9)	5 [0.05]	3 (25.0)	4 [0.12,0.003]	12 (6.5)	18 [0.03]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (3.4)	9 [0.02]	1 (1.6)	1 [0.01]	3 (25.0)	5 [0.15,0.004]	9 (4.8)	15 [0.02]
Ｃ－反応性蛋白増加	5 (2.8)	7 [0.01]	3 (4.9)	3 [0.03]		-	8 (4.3)	10 [0.02]
凝固第ＶＩＩＩ因子量増加	1 (0.6)	7 [0.01]		-		-	1 (0.5)	7 [0.01]
血中コレステロール増加	4 (2.3)	4 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	5 (2.7)	5 [0.01]
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	3 [0.03]		-	2 (1.1)	4 [0.01]
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-	2 (16.7)	2 [0.06,0.001]	3 (1.6)	3 [0.00]
赤血球数増加	3 (1.7)	3 [0.01]		-		-	3 (1.6)	3 [0.00]
ヘモグロビン減少		-	1 (1.6)	2 [0.02]		-	1 (0.5)	2 [0.00]
ヘモグロビン増加	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
体重減少	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	Total N (%)	E [R]
血中ＨＩＶ－ＲＮＡ増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血圧上昇		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
血中トリグリセリド増加		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
Ｃ－反応性蛋白異常		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
心電図ＳＴ部分上昇	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
心電図Ｔ波逆転	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肝酵素上昇	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
眼圧検査		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
臨床検査異常	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肝機能検査異常		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
平均赤血球ヘモグロビン減少	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
平均赤血球容積減少	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
単球数増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
好中球数増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血小板数減少	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
前立腺特異性抗原異常		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血清フェリチン減少	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
喀痰異常		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
トランスアミナーゼ異常	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
ビタミンＤ減少	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
白血球数増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
尿中白血球陽性	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
呼吸器、胸郭および縦隔障害**	46 (26.0)	85 [0.17]	11 (18.0)	19 [0.18]	2 (16.7)	4 [0.12,0.003]	56 (30.1)	108 [0.17]
咳嗽	14 (7.9)	18 [0.04]	3 (4.9)	4 [0.04]	1 (8.3)	2 [0.06,0.001]	17 (9.1)	24 [0.04]
口腔咽頭痛	15 (8.5)	17 [0.03]	4 (6.6)	5 [0.05]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	19 (10.2)	23 [0.04]
呼吸障害	5 (2.8)	14 [0.03]		-		-	5 (2.7)	14 [0.02]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

004401922 10

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	Total N (%)	E [R]
鼻漏	8 (4.5)	11 [0.02]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	8 (4.3)	12 [0.02]
鼻出血	7 (4.0)	9 [0.02]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	8 (4.3)	10 [0.02]
鼻閉	2 (1.1)	2 [0.00]	1 (1.6)	3 [0.03]		-	3 (1.6)	5 [0.01]
喀血	1 (0.6)	3 [0.01]		-		-	1 (0.5)	3 [0.00]
喘息	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
発声障害	1 (0.6)	2 [0.00]		-		-	1 (0.5)	2 [0.00]
湿性咳嗽	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
アレルギー性呼吸器疾患	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
運動誘発喘息	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
呼吸困難		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
労作性呼吸困難	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
中葉症候群	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
鼻閉塞		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
副鼻腔うっ血		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
睡眠時無呼吸症候群		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
くしゃみ	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
上気道うっ血		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
皮膚および皮下組織障害**	36 (20.3)	64 [0.13]	12 (19.7)	15 [0.14]	4 (33.3)	7 [0.21,0.005]	49 (26.3)	86 [0.13]
湿疹	5 (2.8)	8 [0.02]	2 (3.3)	2 [0.02]	1 (8.3)	2 [0.06,0.001]	8 (4.3)	12 [0.02]
発疹	9 (5.1)	10 [0.02]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	9 (4.8)	11 [0.02]
ざ瘡	3 (1.7)	4 [0.01]	4 (6.6)	4 [0.04]		-	7 (3.8)	8 [0.01]
水疱	1 (0.6)	3 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	3 (1.6)	5 [0.01]
蕁麻疹	2 (1.1)	2 [0.00]	2 (3.3)	2 [0.02]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	5 (2.7)	5 [0.01]
皮膚びらん	1 (0.6)	3 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	4 [0.01]
皮膚乾燥	2 (1.1)	2 [0.00]		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	3 (1.6)	3 [0.00]
紅斑	1 (0.6)	3 [0.01]		-		-	1 (0.5)	3 [0.00]
多汗症	2 (1.1)	2 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	3 (1.6)	3 [0.00]
そう痒症	2 (1.1)	2 [0.00]		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	3 (1.6)	3 [0.00]
脱毛症	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	Total N (%)	E [R]
皮膚嚢腫	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
丘疹	1 (0.6)	2 [0.00]		-		-	1 (0.5)	2 [0.00]
点状出血	1 (0.6)	2 [0.00]		-		-	1 (0.5)	2 [0.00]
光線過敏性反応	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
そう痒性皮疹	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
円形脱毛症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
皮膚炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
接触皮膚炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
薬疹	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
皮脂欠乏性湿疹		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
嵌入爪	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
機械性蕁麻疹	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
爪の障害	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
色素沈着障害	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
アレルギー性そう痒症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
乾癬	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
紫斑	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
脂腺障害		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
皮膚障害		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
皮膚病変	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
皮膚潰瘍	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
尋常性白斑	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
一般・全身障害および投与部位の状態**	30 (16.9)	36 [0.07]	14 (23.0)	23 [0.21]	3 (25.0)	4 [0.12,0.003]	42 (22.6)	63 [0.10]
発熱	7 (4.0)	8 [0.02]	5 (8.2)	7 [0.07]	2 (16.7)	2 [0.06,0.001]	13 (7.0)	17 [0.03]
インフルエンザ様疾患	6 (3.4)	7 [0.01]	1 (1.6)	2 [0.02]		-	6 (3.2)	9 [0.01]
疲労	4 (2.3)	4 [0.01]	1 (1.6)	2 [0.02]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	6 (3.2)	7 [0.01]
胸痛	2 (1.1)	2 [0.00]	2 (3.3)	2 [0.02]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	5 (2.7)	5 [0.01]
末梢性浮腫	2 (1.1)	2 [0.00]	2 (3.3)	2 [0.02]		-	4 (2.2)	4 [0.01]
悪寒		-	2 (3.3)	3 [0.03]		-	2 (1.1)	3 [0.00]
医薬品副作用	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	Total N (%)	E [R]
局所腫脹	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
末梢腫脹	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
医療機器関連合併症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
全身健康状態低下	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
注入部位反応	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
注射部位紅斑	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
注射部位発疹	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
注射部位反応	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
限局性浮腫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
浮腫		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
疼痛		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
潰瘍		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血管穿刺部位血腫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血管穿刺部位疼痛	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
免疫系障害**	15 (8.5)	20 [0.04]	3 (4.9)	4 [0.04]		-	17 (9.1)	24 [0.04]
季節性アレルギー	10 (5.6)	13 [0.03]	2 (3.3)	3 [0.03]		-	11 (5.9)	16 [0.02]
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
化学物質アレルギー	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
金属アレルギー	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
植物アレルギー		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
薬物過敏症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
食物アレルギー	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
過敏症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
ゴム過敏症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
眼障害**	9 (5.1)	20 [0.04]	2 (3.3)	2 [0.02]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	12 (6.5)	23 [0.04]
眼瞼痙攣	1 (0.6)	4 [0.01]		-		-	1 (0.5)	4 [0.01]
白内障	2 (1.1)	3 [0.01]		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	3 (1.6)	4 [0.01]
複視	2 (1.1)	4 [0.01]		-		-	2 (1.1)	4 [0.01]
眼乾燥	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	Total N (%)	E [R]
緑内障	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
眼筋無力症	1 (0.6)	2 [0.00]		-		-	1 (0.5)	2 [0.00]
眼瞼炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
結膜出血		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
角膜障害	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
眼刺激	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
眼そう痒症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
精神障害**	18 (10.2)	19 [0.04]	2 (3.3)	2 [0.02]	2 (16.7)	2 [0.06,0.001]	22 (11.8)	23 [0.04]
うつ病	7 (4.0)	7 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	8 (4.3)	8 [0.01]
不眠症	4 (2.3)	4 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	5 (2.7)	5 [0.01]
不安	3 (1.7)	3 [0.01]		-		-	3 (1.6)	3 [0.00]
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
アルコール乱用	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
注意欠陥多動性障害	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
抑うつ気分		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
精神状態変化		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
睡眠障害	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
ストレス	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血管障害**	15 (8.5)	15 [0.03]	6 (9.8)	7 [0.07]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	22 (11.8)	23 [0.04]
高血圧	14 (7.9)	14 [0.03]	4 (6.6)	5 [0.05]		-	18 (9.7)	19 [0.03]
循環虚脱		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
本態性高血圧症		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
血腫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
末梢静脈疾患		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
代謝および栄養障害**	15 (8.5)	15 [0.03]	4 (6.6)	4 [0.04]	1 (8.3)	2 [0.06,0.001]	20 (10.8)	21 [0.03]
ビタミンD欠乏	6 (3.4)	6 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	7 (3.8)	7 [0.01]
痛風		-	1 (1.6)	1 [0.01]	1 (8.3)	2 [0.06,0.001]	2 (1.1)	3 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	Total N (%)	E [R]
高脂血症	3 (1.7)	3 [0.01]		-		-	3 (1.6)	3 [0.00]
糖尿病	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
高コレステロール血症	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
鉄欠乏	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
食欲減退	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
高尿酸血症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血液およびリンパ系障害**	13 (7.3)	17 [0.03]	1 (1.6)	1 [0.01]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	15 (8.1)	19 [0.03]
貧血	4 (2.3)	5 [0.01]		-		-	4 (2.2)	5 [0.01]
白血球増加症	1 (0.6)	3 [0.01]		-		-	1 (0.5)	3 [0.00]
リンパ節症	2 (1.1)	2 [0.00]		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	3 (1.6)	3 [0.00]
好中球減少症	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
血小板減少症	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
第ＶＩＩＩ因子抑制	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
単球増加症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
汎血球減少症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
腎および尿路障害**	5 (2.8)	5 [0.01]	5 (8.2)	5 [0.05]	3 (25.0)	3 [0.09,0.002]	13 (7.0)	13 [0.02]
排尿困難	3 (1.7)	3 [0.01]	3 (4.9)	3 [0.03]		-	6 (3.2)	6 [0.01]
尿路結石		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
血尿		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
ＩｇＡ腎症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
腎結石症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
腎仙痛		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
尿細管間質性腎炎		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
尿失禁		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
心臓障害**	6 (3.4)	7 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	8 (4.3)	9 [0.01]
心室性期外収縮	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
大動脈弁狭窄	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
心房細動		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	Total N (%)	E [R]
第一度房室ブロック		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
期外収縮	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
心膜炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
洞性不整脈	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
洞性徐脈	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
外科および内科処置**	5 (2.8)	7 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	6 (3.2)	8 [0.01]
歯科手術	1 (0.6)	2 [0.00]		-		-	1 (0.5)	2 [0.00]
抜歯	1 (0.6)	2 [0.00]		-		-	1 (0.5)	2 [0.00]
智歯抜歯	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
歯科インプラント埋込み	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
爪手術		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
先天性、家族性および遺伝性障害**	6 (3.4)	6 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	7 (3.8)	7 [0.01]
ジルベール症候群	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
皮様嚢腫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
陰嚢水瘤	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肥大型心筋症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
歯原性嚢胞	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
αサラセミア		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肝胆道系障害**	6 (3.4)	6 [0.01]		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	7 (3.8)	7 [0.01]
肝線維症	3 (1.7)	3 [0.01]		-		-	3 (1.6)	3 [0.00]
胆嚢炎	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肝硬変	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肝機能異常		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
脂肪肝	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	6 (3.4)	6 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	7 (3.8)	7 [0.01]
眼の母斑	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

004401922 10

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	Total N (%)	E [R]
肝細胞癌	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
脂肪腫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
鼻咽頭の良性新生物	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
神経腫		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
遠隔転移を伴う膵癌	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
皮膚乳頭腫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
耳および迷路障害**	4 (2.3)	4 [0.01]		-		-	4 (2.2)	4 [0.01]
後天性外耳変形	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
耳垢分泌過多	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
乗物酔い	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
耳鳴	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
生殖系および乳房障害**	3 (1.7)	4 [0.01]		-		-	3 (1.6)	4 [0.01]
勃起不全	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
精巣痛	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
精巣腫脹	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
精索静脈瘤	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
社会環境**	1 (0.6)	3 [0.01]		-		-	1 (0.5)	3 [0.00]
刺青	1 (0.6)	3 [0.01]		-		-	1 (0.5)	3 [0.00]
内分泌障害**	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	2 [0.00]
副腎機能不全		-	1 (1.6)	1 [0.01]		-	1 (0.5)	1 [0.00]
甲状腺腫	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
製品の問題**	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
医療機器位置異常	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

表 2.7.6.5-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3859　延長期間パート 2）

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis		N8-GP 75 U/kg prophylaxis		N8-GP 20-75 U/kg on-demand		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R,F]	N (%)	E [R]
Number of patients*		177		61		12		186
Total time in trial (years)**		503.65		107.27		33.44		644.36
Total number of exposure days**		47484		5783		1405		54672
All adverse events	23 (13.0)	54 [0.11]	5 (8.2)	5 [0.05]	4 (33.3)	9 [0.27,0.006]	29 (15.6)	68 [0.11]
臨床検査**	11 (6.2)	26 [0.05]	1 (1.6)	1 [0.01]	2 (16.7)	4 [0.12,0.003]	13 (7.0)	31 [0.05]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.8)	5 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	6 (3.2)	7 [0.01]
凝固第ＶＩＩＩ因子量増加	1 (0.6)	7 [0.01]		-		-	1 (0.5)	7 [0.01]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.7)	4 [0.01]		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	4 (2.2)	5 [0.01]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	2 (1.1)	2 [0.00]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
心電図ＳＴ部分上昇	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肝機能検査異常		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
平均赤血球ヘモグロビン減少	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
平均赤血球容積減少	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
血清フェリチン減少	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
トランスアミナーゼ異常	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
皮膚および皮下組織障害**	5 (2.8)	7 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	5 (2.7)	8 [0.01]
紅斑	1 (0.6)	3 [0.01]		-		-	1 (0.5)	3 [0.00]
発疹	2 (1.1)	2 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]		-	2 (1.1)	3 [0.00]
そう痒症	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
紫斑	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	E [R,F]	Total N (%)	E [R]
胃腸障害**	2 (1.1)	4 [0.01]	-		1 (8.3)	2 [0.06,0.001]	3 (1.6)	6 [0.01]
悪心	1 (0.6)	3 [0.01]	-		-		1 (0.5)	3 [0.00]
鼓腸	-		-		1 (8.3)	2 [0.06,0.001]	1 (0.5)	2 [0.00]
胃炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
筋骨格系および結合組織障害**	3 (1.7)	3 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	5 (2.7)	5 [0.01]
関節痛	1 (0.6)	1 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	3 (1.6)	3 [0.00]
関節可動域低下	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
筋肉内出血	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
神経系障害**	4 (2.3)	4 [0.01]	1 (1.6)	1 [0.01]	-		5 (2.7)	5 [0.01]
頭痛	2 (1.1)	2 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]	-		3 (1.6)	3 [0.00]
浮動性めまい	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
失神寸前の状態	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
血液およびリンパ系障害**	2 (1.1)	2 [0.00]	1 (1.6)	1 [0.01]	-		3 (1.6)	3 [0.00]
第ＶＩＩＩ因子抑制	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
好中球減少症	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
血小板減少症	-		1 (1.6)	1 [0.01]	-		1 (0.5)	1 [0.00]
心臓障害**	1 (0.6)	2 [0.00]	-		-		1 (0.5)	2 [0.00]
洞性不整脈	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
洞性徐脈	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
一般・全身障害および投与部位の状態**	2 (1.1)	2 [0.00]	-		-		2 (1.1)	2 [0.00]
注射部位反応	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
発熱	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]
感染症および寄生虫症**	1 (0.6)	1 [0.00]	-		1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	2 (1.1)	2 [0.00]
椎間板炎	1 (0.6)	1 [0.00]	-		-		1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	N8-GP 50 U/kg prophylaxis N (%)	N8-GP 50 U/kg prophylaxis E [R]	N8-GP 75 U/kg prophylaxis N (%)	N8-GP 75 U/kg prophylaxis E [R]	N8-GP 20-75 U/kg on-demand N (%)	N8-GP 20-75 U/kg on-demand E [R,F]	Total N (%)	Total E [R]
白癬感染		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
傷害、中毒および処置合併症**	2 (1.1)	2 [0.00]		-		-	2 (1.1)	2 [0.00]
過量投与	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
製品調製過誤	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
肝胆道系障害**		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
肝機能異常		-		-	1 (8.3)	1 [0.03,0.001]	1 (0.5)	1 [0.00]
代謝および栄養障害**	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]
鉄欠乏	1 (0.6)	1 [0.00]		-		-	1 (0.5)	1 [0.00]

* Numbers based on the number of patients treated on each treatment arm at any time during the trial.
** Numbers based on the treatment arm at the time of each assessment. Patients who switch arms are represented in multiple columns.
All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

2.7.6.6 NN7088-3860　中間報告 2

2.7.6.6.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01489111	**UTN** – U1111-1119-7326 **IND number** – 14.440 **EudraCT number** – 2011-001144-30 **Japanese registration number** – 132215

治験の標題：
血友病 A 患者を対象とした、大手術における NNC 0129-0000-1003[a] の有効性及び安全性
（[a]以下、本臨床試験概要では「N8-GP」と記載する）

治験責任医師名：
治験実施施設ごとに各 1 名の治験責任医師が任命された。治験総括報告書への署名責任を有する医師（Signatory Investigator）として以下の医師が指名され、治験総括報告書の確認と承認の責任を負った：
Dr. [redacted]

治験実施施設：
本試験は以下の 13 ヵ国、25 施設で実施された：
オーストラリア（1 施設）、デンマーク（1 施設）、フランス（2 施設）、ハンガリー（1 施設）、イスラエル（1 施設）、イタリア（2 施設）、日本（3 施設）、マレーシア（1 施設）、オランダ（1 施設）、スイス（1 施設）、トルコ（3 施設）、英国（4 施設）及び米国（4 施設）

公表文献（引用文献）：
Hampton K, Chowdary P, Dunkley S, Ehrenforth S, Jacobsen L, Neff A, et al. First report on the safety and efficacy of an extended half-life glycoPEGylated recombinant FVIII for major surgery in severe haemophilia A. Haemophilia. 2017 May 4. doi: 10.1111/hae.13246.

治験期間： 開始日：2012 年 8 月 3 日 終了日：実施中	**開発のフェーズ**： 第 3 相

Data cut-off date：
Data cut-off：2017 年 8 月 15 日
ARGUS 安全性データベースのデータ：2017 年 8 月 15 日
データベースロック：2017 年 10 月 4 日
提示する結果は、主要試験（3859 試験）の解析に含まれた被験者の臨床データベースにおけるデータを反映している。

報告書作成日
2017 年 12 月 04 日

目的：
主要目的：
- 血友病 A 患者を対象として、手術中の N8-GP の止血効果を評価する。

副次的目的：
- 周術期を通じて、N8-GP による出血抑制及び出血時治療の全般的安全性（免疫原性を含む）を評価する。
- 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。

治験方法：
本試験は、重症型血友病 A 患者を対象として手術中の N8-GP の有効性及び安全性を評価する、多施設、国

際共同、非盲検、非無作為化、1群試験であった。本試験に組み入れられた被験者は、主要試験（3859試験）で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に本試験への参加が提案された。治験期間は計2～5週間と予測された。すべての被験者がスクリーニング来院（手術の0～3週間前）に参加した。手術は0日目に行われた。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。手術後期間の最終日が14日目を超えて延長された場合、治験責任医師／医療資格を有する者は、手術後管理が終了するまで、週1回の被験者の来院を実施した。本試験完了後、被験者は3859試験へ復帰した。

N8-GPの手術期における有効性は、4段階の止血反応の評価基準（著効、有効、やや有効、無効）に基づき評価した。さらに、輸血の必要性、N8-GP使用量、推定失血量を有効性評価の一部として記録した。すべての来院時に、FVIII活性及び安全性の臨床検査パラメータ測定のための採血を行った。

計画及び解析された被験者数：

完了被験者数は、最低10～15例（15件の手術）を目標とした。計34例がスクリーニングされ、すべての被験者が治験薬の投与を受け、33例が治験を完了した。計45件の手術が完了した：33例のうち、10例は本試験に再度組み入れられた（4例は2件の手術、3例は3件の手術、1例は4件の手術を受けた。また、本試験への再参加を中止した2例がその後手術を受けた）。

すべての被験者（34例）が最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び主要な組み入れ基準：

本試験への組み入れに適格とされた被験者は、大手術が予定されている男性重症型先天性血友病A患者（ベースラインのFVIII活性が1%未満、診療記録に基づく）であった。本試験の被験者は、主要試験（3859試験：他のFVIII製剤による治療歴が150曝露日数以上、年齢12歳以上が組み入れ基準）から組み入れられた。

選択基準：

- 治験に関連する何らかの手順を実施する前に、本試験への参加について文書で同意が得られている（「治験に関連する手順」とは、被験者の通常の治療においては実施されないと考えられる手順を示す）
- 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

除外基準：

- 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）
- 3859試験への参加歴があり、治験薬投与後に中止・脱落した患者（3860試験への参加による中断を除く）
- 本試験への組み入れ前30日以内に、N8-GP以外の治験薬の投与を受けた患者
- スクリーニング時にFVIIIインヒビター（0.6 BU/mL以上）が認められた患者
- 動脈血栓性事象（心筋梗塞及び頭蓋内血栓症など）、深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往歴を有する患者（医療記録に基づく）
- 免疫抑制剤又は化学療法剤を投与中である患者
- 被験者を危険にさらす可能性があり、治験参加又は治験結果の妨げとなる疾患（肝臓、腎臓、炎症、及び精神疾患を含む）又は健康状態を有する患者（治験責任医師の判断による）
- 治験に協力する意思がない、十分な理解及び／又は協力を妨げる言語又はその他の障壁がある患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

以下の治験薬がノボ ノルディスク社より提供された：N8-GP 2000 IU／バイアル〔単回使用バイアル入りの2～8°C（36～46°F）で安定な滅菌済凍結乾燥粉末。静脈内注射時に、各バイアルを生理食塩水4.3 mLで溶解する〕。

- N8-GP のロット番号（2000 IU／バイアル）：[redacted]
- NaCl のロット番号（4.3 mL、0.9%）：[redacted]

治験薬は緩徐に静脈内にボーラス投与した。投与は自宅及び治験実施施設の両方で実施した。用量は治験責任医師の判断により決定した（来院 1 の固定用量 50 IU/kg を除く）。治験中の N8-GP の用量は、世界血友病連盟（WFH）のガイドラインで推奨される FVIII 活性に従って選択した。治験実施施設での手術の種類及び標準治療によってはさらに高用量が必要となる場合がある。WFH ガイドラインで大手術の際に望ましいとされる FVIII 活性は、手術前 0 日目で 80%～100%、手術後 1～3 日目で 60%～80%、4～6 日目で 40%～60%、7～14 日目で 30%～50%である。出血時治療では、すべての被験者が 20～75 IU/kg の投与を受けた。各被験者における 24 時間以内の最大用量は 200 IU/kg とした。

開発プログラム期間中、N8-GP 原薬の製造を[redacted]し、原薬製造工程を最適化した。以下、本変更の前後に製造された原薬をそれぞれ「N8-GP（[redacted]実生産工程）」及び「N8-GP（[redacted]実生産工程）」と記載する。

Cut-off 時点（2017 年 8 月 15 日）で、1 例が「N8-GP（[redacted]実生産工程）」から「N8-GP（[redacted]実生産工程）」へ切り替えている。

投与期間：

各被験者の治験参加期間は、2～5 週間と予測された。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし。

評価基準－有効性：

- 手術中[a]の N8-GP の止血効果：4 段階の止血反応の評価基準（著効、有効、やや有効、無効）に基づき、治験責任医師／手術日の執刀医が評価した
- 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
- 医療経済：治験終了時に、入院日数及び集中治療日数について評価した

[a]手術中とは「メスによる皮膚の切開」から「最後の縫合」までをいい、手術日を 0 日目と定義する。

評価基準－安全性：

- 治験中に報告された有害事象及び重篤な有害事象
- FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率

統計手法：

検出力計算：

- 正式な被験者数の計算は行わなかった。被験者数は EMA ガイドライン「遺伝子組換え及びヒト血漿由来 FVIII 製剤の臨床試験に関するガイドライン（2011 年）」に基づいて設定した。

解析対象集団及び除外データ：

- 安全性解析対象集団と最大の解析対象集団は同一であり、N8-GP 投与を受けたすべての被験者を含めた。解析から除外された被験者はいなかった。

統計解析：

- すべてのエンドポイントを要約し、一覧表に示した。統計解析は計画、実施していない。

被験者背景：

治験対象集団は男性血友病 A 患者であり、年齢の平均は 40.8 歳（範囲：15～69 歳）であった。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。体容積指数（BMI）の平均は 25.4 kg/m^2

（範囲：18.4～36.7 kg/m^2）であった。人種について、大部分の被験者は白人〔28 例（82.4%）〕であり、残りの被験者はアジア人〔5 例（14.7%）〕、黒人又はアフリカ系アメリカ人〔1 例（2.9%）〕であった。被験者の参加国は、オーストラリア（1 例）、デンマーク（1 例）、フランス（3 例）、ハンガリー（3 例）、イタリア（1 例）、イスラエル（1 例）、日本（4 例）、マレーシア（1 例）、オランダ（1 例）、スイス（1 例）、トルコ（3 例）、英国（8 例）及び米国（6 例）であった。

有効性の結果：

- 大手術における N8-GP の止血効果が示された。
  - 手術中の N8-GP の治療成功率は 95.6%であった（45 件中 43 件の大手術で「著効」又は「有効」と評価された）。
  - 2 件（4.4%）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、効果的に実施された。
- 推定失血量の平均は 339 mL（中央値：50 mL、範囲：0～4520 mL）であった。
- 手術当日は、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、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）。
- 手術後の止血効果について、4 回の出血のうち 3 回の出血では「著効」又は「有効」と評価された〔手術後 1～6 日目に発現した 2 回の出血：「有効」及び「効果不明」、ならびに手術後 7～14 日目に発現した 2 回の出血：「著効」及び「有効」〕。
- 手術後 1～6 日目において、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。
- 5 件の手術において、手術後 1～6 日目に計 9 回の血液製剤による輸血が行われた。
- 治験中の入院日数の平均は 10.11 日（範囲：0～39 日）であり、1 例は集中治療室に 1 日収容された。

安全性の結果：

- 計画された 48 件の手術のうちの 37 件において、計 118 件の有害事象が報告された：
  - 大部分の有害事象（基本語）は 1～2 回のみの発現であった。最も高頻度で報告された有害事象は、便秘〔手術 11 件（23%）〕及び悪心〔手術 6 件（12%）〕であった。
  - 5 件の手術における計 19 件の有害事象は、治験責任医師により N8-GP との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。19 件中 17 件は非重篤な有害事象であった。
  - 5 件の重篤な有害事象が報告された。このうち 2 件（出血及び虚血）は同一の手術において報告され、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された。その他の重篤な有害事象は、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
  - 大部分の有害事象の重症度は「軽度」又は「中等度」であった。1 件の非重篤な有害事象（骨痛）が重度と評価され、治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された。
  - 有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。
  - 2 件の有害事象（アレルギー性皮膚炎及び水疱）は特に注目すべき医学的事象（MESI）として報告された。両事象とも治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
  - 有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。
- FVIII インヒビターは検出されず、血栓塞栓性事象の発現もなかった。
- 安全性の臨床検査パラメータ及びその他の安全性関連の検査の結果からは、N8-GP 投与に起因する臨床的に問題となる変化はみられなかった。
- 1 例は N8-GP（[redacted]実生産工程）の投与を受けたが、その投与中に有害事象は認められなかった。
- 安全性上の問題は認められなかった。

結論：
- 手術中の N8-GP の止血効果が示された。N8-GP の止血効果について、45 件の手術のうち、43 件（95.6%）で「著効」又は「有効」、2 件で「やや有効」と評価された。
- 手術後期間（1～6 日目及び 7～14 日目）における N8-GP の止血効果が示された。手術後期間中の 4 件の出血のうち、3 件で「著効」又は「有効」と評価された。1 件では止血効果は評価されなかった。
- 治験中の入院日数の平均は 10.11 日（範囲：0～39 日）であり、1 例は集中治療室に 1 日収容された。
- FVIII インヒビターは検出されず、血栓塞栓性事象の発現もなかった。その他の臨床的に意義のある安全性上の問題は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（ソウル、2008 年 10 月）、ICH GCP（ジュネーブ、1996 年 5 月）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.6.2 有害事象に関する表

表 2.7.6.6-1　　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3860）

	Total N (%) E [R, F]
Number of planned surgeries	48
Number of surgeries	45
Total time in trial (years)	6.40
Total number of exposure days	979
All adverse events	37 (77.1)118 [18.44,0.121]
胃腸障害	17 (35.4) 26 [4.06,0.027]
便秘	11 (22.9) 11 [1.72,0.011]
悪心	6 (12.5) 6 [0.94,0.006]
下痢	3 (6.3) 3 [0.47,0.003]
嘔吐	3 (6.3) 3 [0.47,0.003]
胃食道逆流性疾患	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
痔核	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
急性膵炎	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
臨床検査	11 (22.9) 21 [3.28,0.021]
Ｃ－反応性蛋白増加	4 (8.3) 4 [0.63,0.004]
ヘモグロビン減少	3 (6.3) 3 [0.47,0.003]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.2) 2 [0.31,0.002]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.2) 2 [0.31,0.002]
血中カリウム減少	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
体温上昇	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
凝固第ＶＩＩＩ因子量増加	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
フィブリンＤダイマー増加	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
フィブリン分解産物増加	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
ヘマトクリット減少	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
血小板数増加	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
赤血球数減少	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
傷害、中毒および処置合併症	13 (27.1) 19 [2.97,0.019]
処置による疼痛	5 (10.4) 5 [0.78,0.005]
処置後炎症	3 (6.3) 3 [0.47,0.003]
切開部位浮腫	2 (4.2) 2 [0.31,0.002]
術後貧血	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
切開部位合併症	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
切開部位小水疱	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
誤用量投与	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
処置後挫傷	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
術後発熱	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
処置による低血圧	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
処置による悪心	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
処置による嘔吐	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (18.8) 10 [1.56,0.010]

All adverse events in this table are treatment emergent.
Three patients had their surgical procedure cancelled or postponed.
N: Number of planned surgeries with adverse events,
%: Percentage of planned surgeries with adverse events,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per year of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

nn7088-3860/ctr_i2_20171201_er - 01DEC2017 - t_1431_teae_all/14310020_teae.txt

	Total N (%) E [R, F]
発熱	4 (8.3) 4 [0.63,0.004]
疼痛	2 (4.2) 2 [0.31,0.002]
薬効欠如	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
異常感	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
末梢性浮腫	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
末梢腫脹	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
筋骨格系および結合組織障害	6 (12.5) 8 [1.25,0.008]
四肢痛	2 (4.2) 2 [0.31,0.002]
関節痛	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
背部痛	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
骨痛	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
関節腫脹	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
運動性低下	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
筋拘縮	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
皮膚および皮下組織障害	8 (16.7) 8 [1.25,0.008]
紅斑	2 (4.2) 2 [0.31,0.002]
発疹	2 (4.2) 2 [0.31,0.002]
水疱	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
アレルギー性皮膚炎	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
接触皮膚炎	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
そう痒症	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
神経系障害	6 (12.5) 6 [0.94,0.006]
錯感覚	2 (4.2) 2 [0.31,0.002]
頭痛	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
感覚鈍麻	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
坐骨神経痛	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
失神	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
血液およびリンパ系障害	3 (6.3) 3 [0.47,0.003]
貧血	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
白血球増加症	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
白血球減少症	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
感染症および寄生虫症	2 (4.2) 3 [0.47,0.003]
結膜炎	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
口腔真菌感染	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
白癬感染	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
腎および尿路障害	2 (4.2) 3 [0.47,0.003]
血尿	1 (2.1) 2 [0.31,0.002]
排尿困難	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.3) 3 [0.47,0.003]
咳嗽	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
しゃっくり	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
口腔咽頭痛	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
心臓障害	2 (4.2) 2 [0.31,0.002]
心不全	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
頻脈	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]

All adverse events in this table are treatment emergent.
Three patients had their surgical procedure cancelled or postponed.
N: Number of planned surgeries with adverse events,
%: Percentage of planned surgeries with adverse events,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per year of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)

	Total N (%) E [R, F]
血管障害	1 (2.1) 2 [0.31,0.002]
出血	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
虚血	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
眼障害	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
眼そう痒症	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
代謝および栄養障害	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
低カリウム血症	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
精神障害	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
不眠症	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
外科および内科処置	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
抜歯	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]

All adverse events in this table are treatment emergent.
Three patients had their surgical procedure cancelled or postponed.
N: Number of planned surgeries with adverse events,
%: Percentage of planned surgeries with adverse events,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per year of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
nn7088-3860/ctr_i2_20171201_er - 01DEC2017 - t_1431_teae_all/14310020_teae.txt

表 2.7.6.6-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3860）

	Total N (%) E [R, F]
Number of planned surgeries	48
Number of surgeries	45
Total time in trial (years)	6.40
Total number of exposure days	979
All adverse events	5 (10.4) 19 [2.97,0.019]
臨床検査	4 (8.3) 8 [1.25,0.008]
ヘモグロビン減少	2 (4.2) 2 [0.31,0.002]
凝固第ＶＩＩＩ因子量増加	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
フィブリンＤダイマー増加	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
フィブリン分解産物増加	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
ヘマトクリット減少	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
赤血球数減少	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
傷害、中毒および処置合併症	3 (6.3) 5 [0.78,0.005]
術後貧血	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
切開部位浮腫	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
誤用量投与	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
処置後挫傷	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
処置による低血圧	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.2) 2 [0.31,0.002]
骨痛	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
関節腫脹	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
血管障害	1 (2.1) 2 [0.31,0.002]
出血	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
虚血	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
血液およびリンパ系障害	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
白血球減少症	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]
薬効欠如	1 (2.1) 1 [0.16,0.001]

All adverse events in this table are treatment emergent.
Three patients had their surgical procedure cancelled or postponed.
N: Number of planned surgeries with adverse events,
%: Percentage of planned surgeries with adverse events,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per year of exposure (E/total time in trial)
[F]: Number of adverse events per exposure days (E/total number of exposure days)
nn7088-3860/ctr_i2_20171201_er - 01DEC2017 - t_1431_teae_all/14310030_teae_rel.txt

2.7.6.7 NN7088-3885　主要期間

2.7.6.7.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01731600	**UTN –** U1111-1129-6009 **IND number –** 14008 **EudraCT number –** 2012-001711-23 **Japanese registration number –** 132214

治験の標題：
治療歴のある小児重症型血友病 A 患者を対象とした、NNC 0129-0000-1003 の安全性、有効性及び薬物動態を検討する国際共同、非盲検、非対照試験（pathfinder™5）

治験責任医師名：
35 の治験実施施設ごとに各 1 名の治験責任医師が任命された。治験総括報告書への署名責任を有する医師（Signatory Investigator）として以下の医師が指名され、治験総括報告書の確認と承認の責任を負った：
Dr. [redacted]
[redacted]
France

治験実施施設：
本試験は以下の 15 ヵ国、35 施設で実施された：
カナダ（1 施設）、フランス（1 施設）、ドイツ（1 施設）、ギリシャ（2 施設）、イスラエル（1 施設）、イタリア（1 施設）、日本（2 施設）、リトアニア（1 施設）、マレーシア（1 施設）、ポルトガル（1 施設）、スイス（3 施設）、トルコ（3 施設）、ウクライナ（2 施設）、英国（3 施設）、米国（12 施設）

公表文献（引用文献）：
治験総括報告書概要の作成時点で、公表文献はない。

治験期間：	**開発のフェーズ**：
開始日：2013 年 2 月 20 日 終了日：2014 年 11 月 17 日	第 3 相

Data cut-off date：
本報告書のデータ範囲は、各被験者の cut-off 来院までのすべてのデータに基づいている。本報告書には、本試験の主要期間のすべてのデータと、延長期間の来院 8 までの一部のデータが含まれている（3 例については、主要期間の報告と同様に来院 9 のデータが記載されている）。Cut-off 来院時の治験薬投与前に行われたすべての評価は含まれるが、cut-off 来院時の投与と回収率の評価は含まれていない。そのため、本報告書に含まれる曝露量及び有害事象に関する情報は、被験者の cut-off 来院日に基づいている。

報告日：
2015 年 11 月 13 日

目的：
<u>主要目的：</u>
- N8-GP の免疫原性を評価する。

<u>副次的目的：</u>
- N8-GP の免疫原性以外の安全性を評価する。
- 出血の予防及び治療における N8-GP の有効性を評価する。
- N8-GP の薬物動態特性を評価し、治験前の FVIII 製剤と比較する（薬物動態評価のみ）。

- N8-GP の母集団薬物動態モデルの作成を支援する（薬物動態評価のみ）。
- 患者報告アウトカム（PRO）を評価する。

治験方法：

本試験は、N8-GP の免疫原性を含む安全性、有効性及び薬物動態を評価する、国際共同、非盲検、1 群、非対照試験であった。12 歳未満の重症型血友病 A で、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）を超える患者を対象とし、予防治療及び出血時治療として治験薬を投与した。1 曝露日は、24 時間以内の投与回数に関係なく、被験者が N8-GP の投与を受けた日と定義した。

本試験の主要期間では 1 つの予防治療群のみを対象とした。主要期間の終了後、N8-GP が各国で発売されるまで又は N8- GP の臨床開発プログラムが終了するまで、被験者は延長期間で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）。治験依頼者は、治験実施施設への訪問、電話、定期的な症例報告書（CRF）の調査を十分な頻度で行うことにより本試験を監視し、治験実施計画書の遵守、データの完全性及び正確性、治験薬のドラッグアカウンタビリティーの実施、有害事象の記録を確認した。

計画及び解析された被験者数：

最大の解析対象集団（FAS）と安全性解析対象集団は同一であった。すなわち投与を受けたすべての被験者であった。解析から除外された被験者はいなかった。

計 72 例がスクリーニングを受け、このうち N8-GP の投与を受けた 68 例が FAS に含まれた（0～5 歳及び 6～11 歳の 2 つの年齢グループに 34 例ずつ均等に割り付けられた）。残りの 4 例はスクリーニング不適格例であり、N8-GP は投与されなかった。計 27 例（FAS の 40%）が薬物動態評価の対象となった（0～5 歳の年齢グループ：15 例、6～11 歳の年齢グループ：12 例、表 1 参照）。

表 1

	Younger children (0 - 5 years)	Older children (6 - 11 years)	Total
Screened	37	35	72
Exposed	34(100.0)	34(100.0)	68(100.0)
PK patients	15(44.1)	12(35.3)	27(39.7)
Withdrawal	5(14.7)	0(0.0)	5(7.4)
Adverse Events	2(5.9)	0(0.0)	2(2.9)
Other	2(5.9)	0(0.0)	2(2.9)
Withdrawal Criteria	1(2.9)	0(0.0)	1(1.5)
Full analysis set	34(100.0)	34(100.0)	68(100.0)
Safety analysis set	34(100.0)	34(100.0)	68(100.0)
Undergone minor surgery*	2(5.9)	2(5.9)	4(5.9)
Years in trial	15	17	33
EDs in trial	1632	1843	3475

* Minor surgery during trial
The full analysis set and the safety analysis set both consists of all patients exposed to N8-GP
ED: Exposure days

診断及び主要な組み入れ基準：

<u>選択基準：</u>

- 男性重症型先天性血友病 A 患者（FVIII 活性 1%未満）
- 体重 10 kg 以上

- 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）

除外基準：
- FVIII インヒビターの既往歴を有する患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
N8-GP 製剤はノボ ノルディスク社より提供された：単回使用バイアル入り（含有量 500 U/バイアル又は 2000 U/バイアル）の 2～8°C（36～46°F）で安定な滅菌済凍結乾燥粉末。静脈内注射時に、各バイアルを生理食塩水 4.3 mL で溶解する。
予防治療群の用量・用法は 60 U/kg の週 2 回投与であり、用量範囲は 50～75 U/kg であった。
- N8-GP のロット番号：[redacted]（500 U/バイアル）及び[redacted]（2000 U/バイアル）

投与期間：
各被験者の主要期間は、約 26 週間（50 曝露日数に相当）であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
該当なし。

評価基準－有効性及び薬物動態：
有効性（投与 0～26 週）：
- N8-GP の出血時治療の止血効果
- N8-GP の予防治療中の出血回数（年換算の出血率：ABR）
- 出血 1 回あたりに必要とした N8-GP 使用量（投与回数及び U/kg）
- 予防治療中の N8-GP 使用量（月及び年換算の投与回数及び U/kg）
- PRO スコアのベースラインから主要期間終了までの変化量

治験前の FVIII 製剤及び N8-GP の薬物動態エンドポイント：
- 回収率（IR_{60min}：投与終了後 60 分における FVIII 活性上昇値）
- 曲線下面積（AUC、h×U/mL）
- 終末相半減期（t½、h）
- クリアランス（CL、mL/h/kg）

評価基準－安全性：
- 主要期間（投与後 0～26 週の治療）における FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率
- 治験期間において報告された重篤な有害事象を含む有害事象の発現頻度

統計手法：
検出力算出：
- 正式な被験者数の計算は行わなかった。被験者数は最新の EMA ガイドラインに基づいて設定した。

解析対象集団及び除外データ：
- 最大の解析対象集団（FAS）と安全性解析対象集団は同一であり、投与を受けたすべての被験者を含めた。解析から除外された被験者はいなかった。

統計解析：
- FVIII インヒビターの発生率は、インヒビターが発生した被験者数を 50 曝露日数以上の被験者数で除して算出した。二項分布における精密計算に基づき、片側 97.5%信頼区間の上限を算出した。
- 有効性に関するエンドポイントはすべて全体及び年齢グループ（スクリーニングの時点で 0～5 歳及び 6～11 歳の小児）別に要約した。連続変数のエンドポイントの要約には、総数（N）、平均値（SD）、中央値及び最小／最大値を含め、薬物動態のエンドポイントには、幾何平均値及び CV%も含めた。非連続変数のエンドポイントの要約には、各結果カテゴリーについて、総数（N）、件数（n）、パーセンテー

ジ（%）を含めた。
- 薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法を用いて算出した。薬物動態パラメータの算出には、実際の採血時間を用いた。投与前の活性が 5%を超えるプロファイルは薬物動態の解析から除外した。薬物動態エンドポイントに関する個々のデータを要約し、一覧表に示した。
- 被験者及び治療を固定効果とする ANOVA モデルで、治験前の FVIII 製剤（国際標準品）及び N8-GP（N8-GP 内部標準物質）の t½（対数変換値）を比較した。差の推定値及び両側 95%信頼区間を示した。FVIII 活性は、治験前の FVIII 製剤と N8-GP の両方について、使用した測定法ごと及び標準物質ごとに要約し、一覧表に示した。また、被験者間変動を考慮し、非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析を行った。薬物動態プロファイルの終末相は単一指数関数的に減衰すると仮定した。母集団半減期の推定には、治験前の FVIII 製剤は 1～30 時間の検体を、N8-GP は 6～96 時間の検体を使用した。

被験者背景：

治験対象集団は、15 ヵ国から組み入れられた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（80.9%）であり、次いで多いのはアジア人（7.4%）であった。残りの被験者は、黒人又はアフリカ系米国人（4.4%）、その他（2.9%）、報告なし／不明（4.4%）のいずれかであった。ベースライン時の 0～5 歳グループの年齢の平均は 3.0 歳（範囲：1～5 歳）、身長の平均は 99.3 cm（範囲：80.0～120 cm）、体重の平均は 16.1 kg（範囲：10.9～23.0 kg）であった。一方、6～11 歳グループの年齢の平均は 8.9 歳（範囲：6～11 歳）、身長の平均は 136 cm（範囲：111～161 cm）、体重の平均は 34.1 kg（範囲：17.0～60.4 kg）であった。

本試験への組み入れ前に、65 例（FAS の 96%）が予防治療を受けていた（遺伝子組換え FVIII 製剤 61 例、血漿由来 FVIII 製剤 4 例）。残りの 3 例（4%、すべて 0～5 歳グループ）は出血時治療を受けていた。ベースライン時に、6 例（8.8%、各年齢グループ 3 例ずつ）において血友病 A の病態に関連すると考えられる、筋骨格系の臨床的に問題となる異常所見がみられた。ベースライン時に、すべての被験者が HIV 及び C 型肝炎陰性であった。

有効性及び薬物動態の結果：
- 29 例（42.6%）では、治験中に出血が認められなかった。残りの 39 例（57.4%）は、治験中に 70 回の出血に対して治療を受けた。これらの出血はいずれも軽度／中等度に分類された。また、出血の大部分（71.4%）は外傷性出血であった。
- N8-GP の出血時治療の止血効果について、成功率の推定値は 78.6%（失敗とされた 3 例の効果不明を含む）であり、そのうち 80%の出血では投与回数が 2 回以下であった。
- ABR の平均の推定値は 2.13 回／人・年（中央値：1.95 回／人・年）であった。治験前に予防治療を受けていた 65 例（96%）について、治験前の ABR は 6.37 回／人・年であったのに対し、治験中の ABR の平均は 3.14 回／人・年であった。
- ベースライン時に標的関節が報告された 15 例中 11 例では、治験中に標的関節出血は発現しなかった。
- 計 70 回の出血のうちの 56 回（80.0%）では、N8-GP の投与回数が 2 回以下であった。出血開始から止血までに必要とした N8-GP 使用量の平均は、0～5 歳グループで 123 U/kg（範囲：44.9～435.5 U/kg）、6～11 歳グループで 99.0 U/kg（範囲：49.9～296.4 U/kg）であった。
- 予防治療における総投与回数は 3391 回、用量の平均は 63.7 U/kg（治験実施計画書で規定した 60 U/kg とほぼ同量）であった。
- 患者報告アウトカムから、QOL の全体的な改善及び治療満足度の改善が示唆された。
- N8-GP の回収率（IR_{60min}）は、6～11 歳グループ（0.027 IU/mL）と比べて 0～5 歳グループ（0.023 IU/mL）で若干低かった。
- 曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）（IU×h/mL）は、両年齢グループともに治験前の FVIII 製剤と比べて N8-GP で約 3 倍大きかった。

- 母集団薬物動態解析により推定した t½は、治験前の FVIII 製剤で 7.4 時間、N8-GP で 14.6 時間であった。
- クリアランス（mL/h/kg）は、両年齢グループともに N8-GP と比べて治験前の FVIII 製剤で約 2.5 倍高かった。

安全性の結果：

- 本試験の主要期間（投与後 0～26 週の投与期間）中に、FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）は検出されなかった。
- 50 例（74%）で計 157 件（4.79 件／人・年に相当）の有害事象が報告された。最も高頻度で報告された有害事象は、上気道感染〔9 件（0.27 件／人・年）〕、胃腸炎、鼻咽頭炎、咳嗽〔いずれも 6 件（0.18 件／人・年）〕であった（表 2 参照）。
- 本報告の cut-off date の時点で、0～5 歳の年齢グループの 2 例は、有害事象により治験を中止した〔1 件の出血（治験責任医師により N8-GP との因果関係が「あり」と判定された）及び 1 件の関節腫脹（治験責任医師により N8-GP との因果関係は「なし」と判定された）〕。いずれの被験者も、治験終了時までに回復した。

表 2

	Younger children (0 - 5 years) N (%) E [R]	Older children (6 - 11 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Number of patients	34	34	68
Total time in trial (years)	15.44	17.39	32.83
Total number of exposure days	1632	1843	3475
All adverse events	24 (70.6) 75 [4.87]	26 (76.5) 82 [4.74]	50 (73.5) 157 [4.79]
Serious adverse events	3 (8.8) 4 [0.26]	1 (2.9) 1 [0.06]	4 (5.9) 5 [0.15]
Adverse events by severity			
Mild	19 (55.9) 56 [3.64]	26 (76.5) 75 [4.34]	45 (66.2) 131 [3.99]
Moderate	10 (29.4) 17 [1.10]	5 (14.7) 6 [0.35]	15 (22.1) 23 [0.70]
Severe	2 (5.9) 2 [0.13]	1 (2.9) 1 [0.06]	3 (4.4) 3 [0.09]
Adverse events by relationship			
Probably or possibly related	8 (23.5) 11 [0.71]	2 (5.9) 2 [0.12]	10 (14.7) 13 [0.40]
Unlikely related	20 (58.8) 59 [3.83]	26 (76.5) 80 [4.62]	46 (67.6) 139 [4.24]
NA	1 (2.9) 5 [0.32]	-	1 (1.5) 5 [0.15]
Adverse events			
Leading to withdrawal	2 (5.9) 2 [0.13]	-	2 (2.9) 2 [0.06]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)

- 治験中に血栓性事象の発現はみられなかった。
- 3 例で低力価の抗 N8-GP 抗体陽性が報告された。このうち 2 例は治験薬投与前及び治験参加期間を通じて確認され、残りの 1 例は 27 曝露日数後に確認された。
- 21 例（31.4%）で N8-GP 投与開始前に抗 PEG 抗体陽性が報告された。3 例で N8-GP 投与後に低力価の陽性が報告された。
- 安全性の臨床検査パラメータ及びその他の安全性関連の検査の結果からは、N8-GP 投与に起因する臨床的

に問題となる変化はみられなかった。
結論： • FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）は検出されなかった。 • 安全性シグナルは認められなかった。 • 計 5 件の重篤な有害事象が認められ、このうち 2 件は治験責任医師により N8-GP 投与との関連があると判定された。 • 出血時治療の成功率の推定値は 78.6%（失敗とされた 3 例の効果不明を除いた場合は 82.1%）であり、N8-GP の止血効果が示された。 • ABR の中央値は 1.95 回／人・年、平均の推定値は 2.13 回／人・年であり、N8-GP の予防治療は有効であることが示された。 • 母集団に基づく終末相半減期の推定値は、治験前の FVIII 製剤は 7.4 時間であったのに対し、N8-GP は 14.6 時間であった。
本試験は、ヘルシンキ宣言（ソウル、2008 年 10 月）、ICH GCP（ジュネーブ、1996 年 5 月）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.7.2 有害事象に関する表

表 2.7.6.7-1　　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3885　主要期間）

	Younger children (0 - 5 years) N (%) E [R]	Older children (6 - 11 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Number of patients	34	34	68
Total time in trial (years)	15.44	17.39	32.83
Total number of exposure days	1632	1843	3475
All adverse events	24 (70.6) 75 [4.87]	26 (76.5) 82 [4.74]	50 (73.5) 157 [4.79]
感染症および寄生虫症	15 (44.1) 18 [1.17]	19 (55.9) 34 [1.97]	34 (50.0) 52 [1.59]
上気道感染	2 (5.9) 2 [0.13]	5 (14.7) 7 [0.40]	7 (10.3) 9 [0.27]
胃腸炎	2 (5.9) 2 [0.13]	3 (8.8) 4 [0.23]	5 (7.4) 6 [0.18]
鼻咽頭炎	1 (2.9) 1 [0.06]	3 (8.8) 5 [0.29]	4 (5.9) 6 [0.18]
鼻炎	2 (5.9) 2 [0.13]	2 (5.9) 2 [0.12]	4 (5.9) 4 [0.12]
インフルエンザ	1 (2.9) 1 [0.06]	2 (5.9) 2 [0.12]	3 (4.4) 3 [0.09]
急性扁桃炎	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (2.9) 1 [0.06]	2 (2.9) 2 [0.06]
耳感染	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (2.9) 1 [0.06]	2 (2.9) 2 [0.06]
中耳炎	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (2.9) 1 [0.06]	2 (2.9) 2 [0.06]
レンサ球菌性咽頭炎	-	1 (2.9) 2 [0.12]	1 (1.5) 2 [0.06]
肺炎	-	2 (5.9) 2 [0.12]	2 (2.9) 2 [0.06]
水痘	2 (5.9) 2 [0.13]	-	2 (2.9) 2 [0.06]
細菌性結膜炎	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
医療機器関連感染	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
脳炎	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
蟯虫症	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
眼感染	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
ウイルス性胃腸炎	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
膿痂疹	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
咽頭炎	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
咽頭扁桃炎	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
レンサ球菌感染	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
ウイルス性下痢	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
ウイルス性上気道感染	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (20.6) 10 [0.65]	7 (20.6) 11 [0.64]	14 (20.6) 21 [0.64]
咳嗽	4 (11.8) 6 [0.39]	-	4 (5.9) 6 [0.18]
口腔咽頭痛	-	4 (11.8) 4 [0.23]	4 (5.9) 4 [0.12]
鼻漏	1 (2.9) 1 [0.06]	2 (5.9) 3 [0.17]	3 (4.4) 4 [0.12]
鼻閉	1 (2.9) 1 [0.06]	2 (5.9) 2 [0.12]	3 (4.4) 3 [0.09]
気管支反応性亢進	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
鼻出血	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
くしゃみ	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
上気道感染	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
傷害、中毒および処置合併症	6 (17.6) 6 [0.39]	8 (23.5) 14 [0.81]	14 (20.6) 20 [0.61]
挫傷	1 (2.9) 1 [0.06]	2 (5.9) 2 [0.12]	3 (4.4) 3 [0.09]
節足動物刺傷	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (2.9) 1 [0.06]	2 (2.9) 2 [0.06]
関節損傷	-	1 (2.9) 2 [0.12]	1 (1.5) 2 [0.06]
腹部損傷	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
偶発的過量投与	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
節足動物咬傷	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
薬剤誤投与	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
顔面損傷	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
頭部損傷	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
靭帯捻挫	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
nn7088-3885/ctr_20151013_er - 25NOV2015 - t_1431_teae/14310020_tae.txt

	Younger children (0 - 5 years) N (%) E [R]	Older children (6 - 11 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
四肢損傷	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
投薬過誤	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
口腔内損傷	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
処置後合併症	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
外傷後疼痛	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
創傷	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
胃腸障害	6 (17.6) 7 [0.45]	4 (11.8) 4 [0.23]	10 (14.7) 11 [0.34]
嘔吐	3 (8.8) 3 [0.19]	-	3 (4.4) 3 [0.09]
上腹部痛	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (2.9) 1 [0.06]	2 (2.9) 2 [0.06]
便秘	2 (5.9) 2 [0.13]	-	2 (2.9) 2 [0.06]
アフタ性口内炎	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
口唇のひび割れ	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
下痢	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
軟便	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
筋骨格系および結合組織障害	2 (5.9) 2 [0.13]	7 (20.6) 9 [0.52]	9 (13.2) 11 [0.34]
四肢痛	-	3 (8.8) 4 [0.23]	3 (4.4) 4 [0.12]
関節腫脹	2 (5.9) 2 [0.13]	-	2 (2.9) 2 [0.06]
関節痛	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
関節障害	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
背部痛	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
筋骨格痛	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
筋骨格硬直	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
皮膚および皮下組織障害	5 (14.7) 8 [0.52]	1 (2.9) 1 [0.06]	6 (8.8) 9 [0.27]
湿疹	2 (5.9) 2 [0.13]	1 (2.9) 1 [0.06]	3 (4.4) 3 [0.09]
紅斑	2 (5.9) 2 [0.13]	-	2 (2.9) 2 [0.06]
汗疹	1 (2.9) 2 [0.13]	-	1 (1.5) 2 [0.06]
発疹	1 (2.9) 2 [0.13]	-	1 (1.5) 2 [0.06]
免疫系障害	2 (5.9) 8 [0.52]	-	2 (2.9) 8 [0.24]
動物アレルギー	1 (2.9) 2 [0.13]	-	1 (1.5) 2 [0.06]
食物アレルギー	1 (2.9) 2 [0.13]	-	1 (1.5) 2 [0.06]
過敏症	1 (2.9) 2 [0.13]	-	1 (1.5) 2 [0.06]
家塵アレルギー	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
真菌アレルギー	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (11.8) 5 [0.32]	1 (2.9) 1 [0.06]	5 (7.4) 6 [0.18]
発熱	2 (5.9) 3 [0.19]	-	2 (2.9) 3 [0.09]
高熱	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (2.9) 1 [0.06]	2 (2.9) 2 [0.06]
注射部位腫脹	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
神経系障害	1 (2.9) 1 [0.06]	3 (8.8) 4 [0.23]	4 (5.9) 5 [0.15]
頭痛	1 (2.9) 1 [0.06]	3 (8.8) 4 [0.23]	4 (5.9) 5 [0.15]
眼障害	1 (2.9) 2 [0.13]	1 (2.9) 1 [0.06]	2 (2.9) 3 [0.09]
眼そう痒症	1 (2.9) 2 [0.13]	-	1 (1.5) 2 [0.06]
眼のアレルギー	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
血管障害	3 (8.8) 3 [0.19]	-	3 (4.4) 3 [0.09]
潮紅	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
血腫	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
出血	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
耳および迷路障害	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (2.9) 1 [0.06]	2 (2.9) 2 [0.06]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)

	Younger children (0 - 5 years) N (%) E [R]	Older children (6 - 11 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
耳痛	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
鼓膜穿孔	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
臨床検査	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (2.9) 1 [0.06]	2 (2.9) 2 [0.06]
抗第ＶＩＩＩ因子抗体陽性	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
抗第ＶＩＩＩ因子抗体検査	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
血液およびリンパ系障害	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
白血球増加症	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
精神障害	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
注意欠陥多動性障害	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
腎および尿路障害	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
頻尿	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
生殖系および乳房障害	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
後天性包茎	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
nn7088-3885/ctr_20151013_er - 25NOV2015 - t_1431_teae/14310020_tae.txt

表 2.7.6.7-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3885　主要期間）

	Younger children (0 - 5 years) N (%) E [R]	Older children (6 - 11 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Number of patients	34	34	68
Total time in trial (years)	15.44	17.39	32.83
Total number of exposure days	1632	1843	3475
All adverse events	8 (23.5) 11 [0.71]	2 (5.9) 2 [0.12]	10 (14.7) 13 [0.40]
傷害、中毒および処置合併症	3 (8.8) 3 [0.19]	1 (2.9) 1 [0.06]	4 (5.9) 4 [0.12]
偶発的過量投与	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
挫傷	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
薬剤誤投与	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
処置後合併症	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
免疫系障害	1 (2.9) 2 [0.13]	-	1 (1.5) 2 [0.06]
過敏症	1 (2.9) 2 [0.13]	-	1 (1.5) 2 [0.06]
臨床検査	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (2.9) 1 [0.06]	2 (2.9) 2 [0.06]
抗第ＶＩＩＩ因子抗体陽性	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
抗第ＶＩＩＩ因子抗体検査	-	1 (2.9) 1 [0.06]	1 (1.5) 1 [0.03]
血管障害	2 (5.9) 2 [0.13]	-	2 (2.9) 2 [0.06]
血腫	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
出血	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
注射部位腫脹	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
咳嗽	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
皮膚および皮下組織障害	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]
発疹	1 (2.9) 1 [0.06]	-	1 (1.5) 1 [0.03]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
nn7088-3885/ctr_20151013_er - 25NOV2015 - t_1431_teae/14310030_teae_rel.txt

2.7.6.8 NN7088-3885　延長期間

2.7.6.8.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01731600	**UTN –** U1111-1129-6009 **IND number –** 14008 **EudraCT number –** 2012-001711-23 **Japanese registration number –** 132214
治験の標題： 治療歴のある小児重症型血友病 A 患者を対象とした、NNC 0129-0000-1003[a] の安全性、有効性及び薬物動態を検討する国際共同、非盲検、非対照試験（pathfinder™5） （[a] 以下、本臨床試験概要では「N8-GP」と記載する）	
治験責任医師名： 36 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師が任命された。治験総括報告書への署名責任を有する医師（Signatory Investigator）として以下の医師が指名され、治験総括報告書の確認と承認の責任を負った： Dr [redacted]	
治験実施施設： 本試験は以下の 15 ヵ国、36 施設で実施された： カナダ（1 施設）、フランス（2 施設）、ドイツ（1 施設）、ギリシャ（2 施設）、イスラエル（1 施設）、イタリア（1 施設）、日本（2 施設）、リトアニア（1 施設）、マレーシア（1 施設）、ポルトガル（1 施設）、スイス（3 施設）、トルコ（3 施設）、ウクライナ（2 施設）、英国（3 施設）、米国（12 施設）	
公表文献（引用文献）： Meunier S, Alamelu J, Ehrenforth S, Hanabusa H, Abdul F, et al. First report of safety and efficacy of a glycoPEGylated FVIII (N8-GP) in previously treated paediatric patients with severe haemophilia A - results from the international phase 3 pathfinder(TM)5 trial (P-T-103). Haemophilia 2016; 22(Suppl. 4):49-50.	
治験期間： 開始日：2013 年 2 月 20 日 完了日：実施中	**開発のフェーズ**： 第 3 相
Data cut-off date： Data cut-off：2017 年 7 月 18 日 ARGUS 安全性データベースのデータ：2017 年 8 月 15 日 データベースロック：2017 年 9 月 1 日 本報告書には、主要期間のすべてのデータ及び延長期間の cut-off 時点のデータが含まれる。	
報告書作成日： 2017 年 11 月 2 日	
目的： 主要目的： • N8-GP の免疫原性を評価する。 副次的目的： • N8-GP の免疫原性以外の安全性を評価する。 • 出血の予防及び治療における N8-GP の有効性を評価する。 • N8-GP の薬物動態特性を評価し、治験前の FVIII 製剤と比較する（薬物動態評価のみ）。 • N8-GP の母集団薬物動態モデルの作成を支援する（薬物動態評価のみ）。 • 患者報告アウトカム（PRO）を評価する。	

治験方法：

本試験は、N8-GP の免疫原性を含む安全性、有効性及び薬物動態を評価する、国際共同、非盲検、1 群、非対照試験であった。12 歳未満の重症型血友病 A 患者で、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）を超える患者を対象とし、予防治療及び出血時治療として治験薬を投与した。1 曝露日は、24 時間以内の投与回数に関係なく、被験者が N8-GP の投与を受けた日と定義した。本試験は主要期間及び延長期間で構成された。各被験者の主要期間は、約 26 週間（50 曝露日数に相当）であった。主要期間終了後、N8-GP が各国で発売されるまで又は N8-GP の臨床開発プログラムが終了するまで、被験者は延長期間で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）。治験依頼者は、治験実施施設への訪問、電話、定期的な症例報告書（CRF）の調査を十分な頻度で行うことにより本試験を監視し、治験実施計画書の遵守、データの完全性及び正確性、治験薬のドラッグアカウンタビリティーの実施、有害事象の記録を確認した。

計画及び解析された被験者数：

最大の解析対象集団と安全性解析対象集団は同一であった。ただし、1 例（被験者 ID[redacted]）は FVIII インヒビターの既往歴を有しており、誤って組み入れられたことが判明したため、主要解析及び ABR に関する追加の感度分析から除外された。計 72 例の患者がスクリーニングを受け、このうち 68 例が N8-GP の投与を受けた（0～5 歳の年齢グループ及び 6～11 歳の年齢グループに 34 例ずつ均等に割り付けられた）。残りの 4 例はスクリーニング不適格例であり、N8-GP は投与されなかった。0～5 歳の年齢グループの 5 例は主要期間中に治験を中止した。延長期間において治験を中止した被験者はいなかった。

	Younger children (0 - 5 years)	Older children (6 - 11 years)	Total
Screened	37	35	72
Exposed, N(%)	34(100.0)	34(100.0)	68(100.0)
Withdrawal in main phase, N(%)	5(14.7)	0(0.0)	5(7.4)
Adverse Event	2(5.9)	0(0.0)	2(2.9)
Other	2(5.9)	0(0.0)	2(2.9)
Withdrawal Criteria	1(2.9)	0(0.0)	1(1.5)
Completed main phase, N(%)	29(85.3)	34(100.0)	63(92.6)
Continued into extension phase, N(%)	29(85.3)	34(100.0)	63(92.6)
Withdrawal in extension phase, N(%)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Remaining in the trial at cut for submission, N(%)	29(85.3)	34(100.0)	63(92.6)
Full analysis set, N(%)	34(100.0)	34(100.0)	68(100.0)
Safety analysis set, N(%)	34(100.0)	34(100.0)	68(100.0)
Undergone minor surgery, N*(%)	9(26.5)	13(38.2)	22(32.4)
Years in trial	106	128	234
EDs in trial	11140	13481	24621

* Minor surgery during trial
The full analysis set and the safety analysis set both consists of all patients exposed to N8-GP
ED: Exposure days

診断及び主要な組み入れ基準：

<u>選択基準：</u>

- 男性重症型先天性血友病 A 患者（FVIII 活性 1%未満）
- 体重 10 kg 以上
- 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（記録がある）

<u>除外基準：</u>

- FVIII インヒビターの既往歴を有する患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

N8-GP 製剤はノボ ノルディスク社より提供された：単回使用バイアル入り（含有量 500 U/バイアル又は 2000 U/バイアル）の 2～8°C（36～46°F）で安定な滅菌済凍結乾燥粉末。静脈内注射時に、各バイアルを生理食塩水 4.3 mL で溶解する。

予防治療群の用量・用法は 60 U/kg の週 2 回投与であり、用量範囲は 50～75 U/kg であった。

- N8-GP のロット番号：[redacted]（500 U/バイアル）及び[redacted]（2000 U/バイアル）
- NaCl（4.3 mL、0.9%）のロット番号：[redacted]

投与期間：

各被験者の主要期間は、約 26 週間（50 曝露日数に相当）であった。主要期間終了後、N8-GP が各国で発売されるまで又は N8-GP の臨床開発プログラムが終了するまで、被験者は延長期間で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）。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし。

評価基準－有効性：

- N8-GP の出血時治療の止血効果
- N8-GP の予防治療中の出血回数（年換算の出血率：ABR）
- 出血 1 回あたりに必要とした N8-GP 使用量（投与回数及び U/kg）
- 予防治療中の N8-GP 使用量（月及び年換算の投与回数及び U/kg）
- 薬物動態エンドポイント（回収率、曲線下面積、終末相半減期及びクリアランス）は、主要期間の治験総括報告書を参照のこと。

評価基準－安全性：

- 主要期間（投与後 0～26 週）における FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率（主要期間の治験総括報告書に記載）
- 主要期間及び進行中の延長期間の総期間における FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率
- 主要期間及び進行中の延長期間の総期間において報告された有害事象（重篤な有害事象を含む）の発現頻度

統計手法：

<u>検出力算出：</u>

- 正式な被験者数の計算は行わなかった。被験者数は EMA ガイドライン「遺伝子組換え及びヒト血漿由来 FVIII 製剤の臨床試験に関するガイドライン（2011 年）」に基づいて設定した。

<u>解析対象集団及び除外データ：</u>

- 最大の解析対象集団：治療に割り付けられ、薬物動態又は有効性のエンドポイントのうち少なくとも 1 つの評価を受けた、すべての被験者が含まれた。最大の解析対象集団の被験者の解析は、実際に受けた治療に従って行った。
- 安全性解析対象集団：治験薬が少なくとも 1 回投与されたすべての被験者が含まれた。安全性解析対象集団の被験者の解析は、実際に受けた治療に従って行った。

最大の解析対象集団と安全性解析対象集団は同一であった。これら 2 つの解析対象集団から除外された被験

者はいなかったが、1 例（被験者 ID[redacted]）は FVIII インヒビターの既往歴を有しており、誤って組み入れられたことが判明したため、主要解析及び ABR に関する追加の感度分析から除外された。

統計解析：

- FVIII インヒビターの発生率は、インヒビターが発生した被験者数を N8-GP の投与を 50 曝露日数以上受けた被験者数で除して算出した。50 曝露日数に達する前にインヒビターが発生した被験者も分母に含めた。二項分布における精密計算に基づき、片側 97.5%信頼区間上限を算出した。エンドポイントである、主要期間及び進行中の延長期間の総期間における FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率は、統計解析計画書で事前に規定した通り、データベースロック前に追加した。
- 止血効果は、同一被験者の繰り返し測定を考慮し、複合対称構造の作業相関行列を仮定したロジスティック回帰を用いた解析を行った。
- ABR の推定値は、過分散を考慮し、年齢グループを効果、投与期間をオフセット項とした Poisson 回帰モデルに基づいて算出した。
- 有効性に関するエンドポイントは全体及び年齢グループ（スクリーニングの時点で 0～5 歳及び 6～11 歳の小児）別に要約した。連続変数のエンドポイントの要約には、総数（N）、平均値（SD）、中央値及び最小／最大値を含め、薬物動態のエンドポイントの要約には、幾何平均値及び CV%も含めた。非連続変数のエンドポイントの要約には、各結果カテゴリーについて、総数（N）、件数（n）、パーセンテージ（%）を含めた。

被験者背景：

治験対象集団は、15 ヵ国から組み入れられた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（80.9%）であり、次いで多いのはアジア人（7.4%）であった。残りの被験者は、黒人又はアフリカ系米国人（4.4%）、その他（2.9%）、報告なし／不明（4.4%）のいずれかであった。ベースライン時の 0～5 歳グループの年齢の平均は 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。一方、6～11 歳グループの年齢の平均は 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。

本試験への組み入れ前に、65 例（最大の解析対象集団の 96%）が予防治療を受けていた（遺伝子組換え FVIII 製剤 61 例、血漿由来 FVIII 製剤 4 例）。残りの 3 例（最大の解析対象集団の 4%、いずれも 0～5 歳グループ）は出血時治療を受けていた。ベースライン時に、6 例（最大の解析対象集団の 8.8%、各年齢グループ 3 例ずつ）において血友病 A の病態に関連すると考えられる、筋骨格系の臨床的に問題となる異常所見がみられた。ベースライン時に、すべての被験者が HIV 及び C 型肝炎陰性であった。

有効性の結果：

- 14 例（20.6%）では、治験中に出血が認められなかった。残りの 54 例（79.4%）は、治験中に 282 回の出血に対して治療を受けた。これらの出血は、3 回の重度の出血を除き、いずれも軽度又は中等度に分類された。また、出血の大部分（66.3%）は外傷性出血であった。
- N8-GP の出血時治療の止血効果について、成功率の推定値は 80.9%（失敗とされた 8 件の効果不明を含む）であった。
- 全体として、249 回（88.3%）の出血は N8-GP の 2 回以下の投与で治療された。1 回又は 2 回投与のいずれにおいても、N8-GP 使用量の平均は、0～5 歳グループで 78.9 U/kg（範囲：44.9～142.9 U/kg）、6～11 歳グループで 72.5 U/kg（範囲：29.7～146.8 U/kg）であった。
- ABR の平均の推定値は 1.20 回／人・年であった（中央値は 0.98 回／人・年）。治験前に予防治療を受けていた 65 例（96%）について、治験前の ABR は 6.37 回／人・年であったのに対し、治験中の ABR の平均は 2.39 回／人・年であった。
- ベースライン時に標的関節が報告された 13 例中 7 例（53.8%）では、治験中に標的関節出血は発現しなかった。
- 予防治療における総投与回数は 24240 回、用量の平均は 64.6 U/kg（治験実施計画書で規定した 60 U/kg と

ほぼ同量）であった。
- 患者報告アウトカムから、QOL の全体的な改善及び治療満足度の改善が示唆された。
- N8-GP（[redacted]実生産工程）と N8-GP（[redacted]実生産工程）有効性に違いは認められなかった。

安全性の結果：
- 治験中にインヒビター（FVIII 0.6 BU 以上）は検出されなかった。
- 65 例（95.6%）で計 683 件（2.92 件／人・年に相当）の有害事象が報告された。最も高頻度で報告された有害事象は、上気道感染〔42 件（0.18 件／人・年）〕、ウイルス性上気道感染〔40 件（0.17 件／人・年）〕、咳嗽〔28 件（0.12 件／人・年）〕、発熱〔24 件（0.10 件／人・年）〕及び鼻出血〔20 件（0.09 件／人・年）〕であった。
- 計 683 件の有害事象のうち、15 件（2.2%）は治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。これらの有害事象は 6〜11 歳の年齢グループ〔3 例、3 件（0.02 件／人・年）〕に比べて 0〜5 歳の年齢グループ〔7 例、12 件（0.11 件／人・年）〕で多く認められた。
- 大部分の有害事象の重症度は軽度〔576 件（2.46 件／人・年）〕又は中等度〔96 件（0.41 件／人・年）〕であり、残りの 11 件（0.05 件／人・年）は重度と報告された。
- 15 例（22.1%）で計 17 件（0.07 件／人・年）の重篤な有害事象が報告された。このうち 2 件（過敏症及び出血）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。
- 10 例（14.7%）で計 16 件（0.07 件／人・年）の特に注目すべき医学的事象（MESI）が報告された。このうち 9 件は、治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と報告された。
- 0〜5 歳の年齢グループの 2 例は、有害事象により治験を中止した〔1 件の出血（治験責任医師により N8-GP との因果関係が「あり」と判定された）及び 1 件の関節腫脹（治験担当医師により N8-GP との因果関係は「なし」と判定された）〕。いずれも転帰は回復であった。また、1 例が中止・脱落基準 no. 3「治験薬に関連するアレルギー／アナフィラキシー」に合致したため、治験を中止した。
- 治験中に血栓性事象の発現はみられなかった。
- 3 例で低力価の抗 N8-GP 抗体陽性が報告された。このうち 2 例は治験薬投与前及び治験参加期間を通じて確認され、残りの 1 例は 27 曝露日数後に確認された。
- N8-GP 投与開始前に、21 例（30.9%）で抗 PEG 抗体陽性が報告された。N8-GP 投与後に、5 例で低力価の抗 PEG 抗体陽性が報告されたが、このうち 4 例は N8-GP 投与開始前にも陽性であった。
- 安全性の臨床検査パラメータ及びその他の安全性関連の検査の結果からは、N8-GP 投与に起因する臨床的に問題となる変化はみられなかった。
- 安全性シグナルは認められなかった。
- N8-GP（[redacted]実生産工程）と N8-GP（[redacted]実生産工程）の安全性データは一致していた。

結論：
- インヒビター（FVIII 0.6 BU 以上）は検出されなかった。
- 安全性シグナルは認められなかった。
- 計 17 件の重篤な有害事象が報告され、このうち 2 件は治験担当医師により N8-GP 投与との関連があると判定された。
- ABR の平均の推定値は 1.20 回／人・年、中央値は 0.98 回／人・年であり、N8-GP の予防治療は有効であることが示された。
- 出血時治療の成功率の推定値は 80.9%（失敗とされた効果不明を除いた場合は 83.3%）であり、N8-GP の止血効果が示された。
- 患者報告アウトカムから、QOL の全体的な改善及び治療満足度の改善が示唆された。

本試験は、ヘルシンキ宣言（ソウル、2008 年 10 月）、ICH GCP（ジュネーブ、1996 年 5 月）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.8.2 有害事象に関する表

表 2.7.6.8-1　　すべての有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3885　延長期間）

	Younger children (0 - 5 years) N (%) E [R]	Older children (6 - 11 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Number of patients	34	34	68
Total time in trial (years)	106.03	128.04	234.07
Total number of exposure days	11140	13481	24621
All adverse events	32 (94.1) 350 [3.30]	33 (97.1) 333 [2.60]	65 (95.6) 683 [2.92]
感染症および寄生虫症	26 (76.5) 113 [1.07]	27 (79.4) 129 [1.01]	53 (77.9) 242 [1.03]
上気道感染	10 (29.4) 16 [0.15]	12 (35.3) 26 [0.20]	22 (32.4) 42 [0.18]
ウイルス性上気道感染	11 (32.4) 22 [0.21]	10 (29.4) 18 [0.14]	21 (30.9) 40 [0.17]
胃腸炎	5 (14.7) 8 [0.08]	8 (23.5) 11 [0.09]	13 (19.1) 19 [0.08]
インフルエンザ	3 (8.8) 5 [0.05]	6 (17.6) 10 [0.08]	9 (13.2) 15 [0.06]
鼻炎	7 (20.6) 7 [0.07]	4 (11.8) 7 [0.05]	11 (16.2) 14 [0.06]
耳感染	5 (14.7) 5 [0.05]	3 (8.8) 5 [0.04]	8 (11.8) 10 [0.04]
気管支炎	3 (8.8) 5 [0.05]	3 (8.8) 3 [0.02]	6 (8.8) 8 [0.03]
中耳炎	3 (8.8) 3 [0.03]	4 (11.8) 4 [0.03]	7 (10.3) 7 [0.03]
扁桃炎	1 (2.9) 1 [0.01]	3 (8.8) 6 [0.05]	4 (5.9) 7 [0.03]
蟯虫症	1 (2.9) 5 [0.05]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 6 [0.03]
結膜炎	2 (5.9) 2 [0.02]	2 (5.9) 2 [0.02]	4 (5.9) 4 [0.02]
レンサ球菌性咽頭炎	2 (5.9) 2 [0.02]	1 (2.9) 2 [0.02]	3 (4.4) 4 [0.02]
水痘	3 (8.8) 3 [0.03]	1 (2.9) 1 [0.01]	4 (5.9) 4 [0.02]
ウイルス感染	2 (5.9) 2 [0.02]	2 (5.9) 2 [0.02]	4 (5.9) 4 [0.02]
医療機器関連感染	2 (5.9) 3 [0.03]	-	2 (2.9) 3 [0.01]
伝染性軟属腫	2 (5.9) 2 [0.02]	1 (2.9) 1 [0.01]	3 (4.4) 3 [0.01]
急性中耳炎	-	1 (2.9) 3 [0.02]	1 (1.5) 3 [0.01]
爪囲炎	-	1 (2.9) 3 [0.02]	1 (1.5) 3 [0.01]
咽頭炎	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (2.9) 2 [0.02]	2 (2.9) 3 [0.01]
肺炎	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (5.9) 2 [0.02]	3 (4.4) 3 [0.01]
急性副鼻腔炎	-	2 (5.9) 2 [0.02]	2 (2.9) 2 [0.01]
眼感染	-	1 (2.9) 2 [0.02]	1 (1.5) 2 [0.01]
ウイルス性胃腸炎	-	2 (5.9) 2 [0.02]	2 (2.9) 2 [0.01]
蠕虫感染	1 (2.9) 2 [0.02]	-	1 (1.5) 2 [0.01]
膿痂疹	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 2 [0.01]
咽頭扁桃炎	-	2 (5.9) 2 [0.02]	2 (2.9) 2 [0.01]
副鼻腔炎	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 2 [0.01]
レンサ球菌感染	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 2 [0.01]
歯膿瘍	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 2 [0.01]
歯感染	-	1 (2.9) 2 [0.02]	1 (1.5) 2 [0.01]
上気道感染	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 2 [0.01]
ウイルス性咽頭炎	2 (5.9) 2 [0.02]	-	2 (2.9) 2 [0.01]
蜂巣炎	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
細菌性結膜炎	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
膀胱炎	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
脳炎	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
限局性感染	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
鼻咽頭炎	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
外耳炎	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
歯周炎	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
猩紅熱	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
敗血症症候群	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
細菌性副鼻腔炎	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
レンサ球菌性扁桃炎	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
If the same AE was reported twice with different attributes (if investigator evaluated the AE for both available vial sizes), only one was included in the summary tables based on strongest relationship/most salient action taken/vial size dosed at the time of the AE.

nn7088-3885/ctr_20170925_er - 27SEP2017 - t_1431_teae/14310020_tae.txt

	Younger children (0 - 5 years) N (%) E [R]	Older children (6 - 11 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
気管炎	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
尿道炎	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
ウイルス性下痢	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
ウイルス性耳下腺炎	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
傷害、中毒および処置合併症	14 (41.2) 34 [0.32]	22 (64.7) 55 [0.43]	36 (52.9) 89 [0.38]
四肢損傷	4 (11.8) 4 [0.04]	4 (11.8) 12 [0.09]	8 (11.8) 16 [0.07]
転倒	5 (14.7) 7 [0.07]	2 (5.9) 2 [0.02]	7 (10.3) 9 [0.04]
頭部損傷	2 (5.9) 3 [0.03]	3 (8.8) 4 [0.03]	5 (7.4) 7 [0.03]
節足動物刺傷	1 (2.9) 3 [0.03]	3 (8.8) 3 [0.02]	4 (5.9) 6 [0.03]
挫傷	2 (5.9) 2 [0.02]	4 (11.8) 4 [0.03]	6 (8.8) 6 [0.03]
関節損傷	2 (5.9) 2 [0.02]	3 (8.8) 4 [0.03]	5 (7.4) 6 [0.03]
靭帯捻挫	-	5 (14.7) 5 [0.04]	5 (7.4) 5 [0.02]
節足動物咬傷	1 (2.9) 2 [0.02]	2 (5.9) 2 [0.02]	3 (4.4) 4 [0.02]
裂傷	1 (2.9) 1 [0.01]	3 (8.8) 3 [0.02]	4 (5.9) 4 [0.02]
擦過傷	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (5.9) 2 [0.02]	3 (4.4) 3 [0.01]
顔面損傷	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (5.9) 2 [0.02]	3 (4.4) 3 [0.01]
皮膚擦過傷	-	1 (2.9) 2 [0.02]	1 (1.5) 2 [0.01]
腹部損傷	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
偶発的過量投与	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
薬剤誤投与	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
骨端損傷	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
足骨折	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
手骨折	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
投薬過誤	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
口腔内損傷	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
肉離れ	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
処置後合併症	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
外傷後疼痛	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
交通事故	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
サンバーン	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
熱傷	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
外傷性血腫	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
外傷性出血	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
ワクチン接種合併症	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
創傷	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (47.1) 57 [0.54]	16 (47.1) 28 [0.22]	32 (47.1) 85 [0.36]
咳嗽	14 (41.2) 23 [0.22]	5 (14.7) 5 [0.04]	19 (27.9) 28 [0.12]
鼻出血	4 (11.8) 17 [0.16]	1 (2.9) 3 [0.02]	5 (7.4) 20 [0.09]
口腔咽頭痛	2 (5.9) 2 [0.02]	7 (20.6) 9 [0.07]	9 (13.2) 11 [0.05]
鼻漏	4 (11.8) 4 [0.04]	3 (8.8) 4 [0.03]	7 (10.3) 8 [0.03]
鼻閉	2 (5.9) 3 [0.03]	2 (5.9) 2 [0.02]	4 (5.9) 5 [0.02]
喘息	1 (2.9) 3 [0.03]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 4 [0.02]
アレルギー性鼻炎	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 2 [0.01]
アデノイド肥大	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
喘息クリーゼ	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
気管支反応性亢進	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
低酸素症	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
くしゃみ	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
上気道感染	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
喘鳴	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
If the same AE was reported twice with different attributes (if investigator evaluated the AE for both available vial sizes), only one was included in the summary tables based on strongest relationship/most salient action taken/vial size dosed at the time of the AE.

	Younger children (0 - 5 years) N (%) E [R]	Older children (6 - 11 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
胃腸障害	14 (41.2) 35 [0.33]	15 (44.1) 26 [0.20]	29 (42.6) 61 [0.26]
嘔吐	8 (23.5) 9 [0.08]	1 (2.9) 3 [0.02]	9 (13.2) 12 [0.05]
下痢	5 (14.7) 7 [0.07]	3 (8.8) 4 [0.03]	8 (11.8) 11 [0.05]
腹痛	5 (14.7) 6 [0.06]	1 (2.9) 1 [0.01]	6 (8.8) 7 [0.03]
便秘	2 (5.9) 2 [0.02]	3 (8.8) 4 [0.03]	5 (7.4) 6 [0.03]
齲歯	1 (2.9) 3 [0.03]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 4 [0.02]
胃炎	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (5.9) 2 [0.02]	3 (4.4) 3 [0.01]
上腹部痛	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 2 [0.01]
口唇のひび割れ	-	2 (5.9) 2 [0.02]	2 (2.9) 2 [0.01]
腹部ヘルニア	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
アフタ性潰瘍	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
歯組織の壊死	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
腸炎	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
軟便	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
胃腸障害	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
胃食道逆流性疾患	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
歯肉腫脹	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
弛緩歯	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
口腔内出血	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
非感染性歯肉炎	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
口腔内痛	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
肛門周囲紅斑	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
歯痛	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
皮膚および皮下組織障害	11 (32.4) 25 [0.24]	13 (38.2) 18 [0.14]	24 (35.3) 43 [0.18]
湿疹	2 (5.9) 2 [0.02]	5 (14.7) 5 [0.04]	7 (10.3) 7 [0.03]
発疹	5 (14.7) 7 [0.07]	-	5 (7.4) 7 [0.03]
紅斑	3 (8.8) 5 [0.05]	1 (2.9) 1 [0.01]	4 (5.9) 6 [0.03]
接触皮膚炎	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (5.9) 2 [0.02]	3 (4.4) 3 [0.01]
汗疹	1 (2.9) 3 [0.03]	-	1 (1.5) 3 [0.01]
皮膚病変	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 2 [0.01]
蕁麻疹	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 2 [0.01]
ざ瘡	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
血性水疱	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
皮膚炎	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
おむつ皮膚炎	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
皮膚乾燥	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
逆むけ	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
嵌入爪	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
爪痛	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
全身性そう痒症	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
紫斑	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
丘疹性皮疹	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
皮膚刺激	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
毛細血管拡張症	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
筋骨格系および結合組織障害	8 (23.5) 18 [0.17]	14 (41.2) 22 [0.17]	22 (32.4) 40 [0.17]
四肢痛	3 (8.8) 9 [0.08]	6 (17.6) 7 [0.05]	9 (13.2) 16 [0.07]
関節痛	2 (5.9) 3 [0.03]	4 (11.8) 4 [0.03]	6 (8.8) 7 [0.03]
関節可動域低下	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 2 [0.01]
関節腫脹	2 (5.9) 2 [0.02]	-	2 (2.9) 2 [0.01]
関節障害	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
If the same AE was reported twice with different attributes (if investigator evaluated the AE for both available vial sizes), only one was included in the summary tables based on strongest relationship/most salient action taken/vial size dosed at the time of the AE.

	Younger children (0 - 5 years) N (%) E [R]	Older children (6 - 11 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
背部痛	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
軟骨疾患	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
成長痛	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
血友病性関節症	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
四肢不快感	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
筋肉内出血	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
筋骨格痛	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
筋骨格硬直	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
筋肉痛	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
側弯症	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
滑膜障害	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
腱炎	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (23.5) 19 [0.18]	12 (35.3) 17 [0.13]	20 (29.4) 36 [0.15]
発熱	7 (20.6) 16 [0.15]	5 (14.7) 8 [0.06]	12 (17.6) 24 [0.10]
高熱	2 (5.9) 2 [0.02]	1 (2.9) 1 [0.01]	3 (4.4) 3 [0.01]
インフルエンザ様疾患	-	1 (2.9) 2 [0.02]	1 (1.5) 2 [0.01]
末梢腫脹	-	2 (5.9) 2 [0.02]	2 (2.9) 2 [0.01]
疲労	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
注射部位腫脹	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
局所腫脹	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
末梢性浮腫	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
圧痛	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
神経系障害	5 (14.7) 7 [0.07]	12 (35.3) 16 [0.12]	17 (25.0) 23 [0.10]
頭痛	5 (14.7) 6 [0.06]	8 (23.5) 12 [0.09]	13 (19.1) 18 [0.08]
外傷後頭痛	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 2 [0.01]
浮動性めまい	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
体位性めまい	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
咬舌	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
免疫系障害	6 (17.6) 13 [0.12]	4 (11.8) 5 [0.04]	10 (14.7) 18 [0.08]
食物アレルギー	1 (2.9) 2 [0.02]	2 (5.9) 3 [0.02]	3 (4.4) 5 [0.02]
季節性アレルギー	2 (5.9) 2 [0.02]	1 (2.9) 1 [0.01]	3 (4.4) 3 [0.01]
アレルギー性浮腫	1 (2.9) 2 [0.02]	-	1 (1.5) 2 [0.01]
動物アレルギー	1 (2.9) 2 [0.02]	-	1 (1.5) 2 [0.01]
過敏症	1 (2.9) 2 [0.02]	-	1 (1.5) 2 [0.01]
節足動物咬傷アレルギー	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
節足動物刺傷アレルギー	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
ダニアレルギー	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
真菌アレルギー	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
耳および迷路障害	5 (14.7) 7 [0.07]	2 (5.9) 3 [0.02]	7 (10.3) 10 [0.04]
耳痛	4 (11.8) 4 [0.04]	1 (2.9) 2 [0.02]	5 (7.4) 6 [0.03]
耳垢栓塞	2 (5.9) 2 [0.02]	-	2 (2.9) 2 [0.01]
耳の障害	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
鼓膜穿孔	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
眼障害	3 (8.8) 3 [0.03]	5 (14.7) 6 [0.05]	8 (11.8) 9 [0.04]
アレルギー性結膜炎	-	3 (8.8) 4 [0.03]	3 (4.4) 4 [0.02]
近視	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 2 [0.01]
眼のアレルギー	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
眼そう痒症	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
眼部腫脹	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
If the same AE was reported twice with different attributes (if investigator evaluated the AE for both available vial sizes), only one was included in the summary tables based on strongest relationship/most salient action taken/vial size dosed at the time of the AE.

	Younger children (0 - 5 years) N (%) E [R]	Older children (6 - 11 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
血液およびリンパ系障害	3 (8.8) 3 [0.03]	3 (8.8) 3 [0.02]	6 (8.8) 6 [0.03]
貧血	2 (5.9) 2 [0.02]	1 (2.9) 1 [0.01]	3 (4.4) 3 [0.01]
好酸球増加症	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
白血球増加症	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
リンパ節炎	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
血管障害	5 (14.7) 5 [0.05]	-	5 (7.4) 5 [0.02]
血腫	2 (5.9) 2 [0.02]	-	2 (2.9) 2 [0.01]
潮紅	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
出血	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
静脈障害	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
臨床検査	2 (5.9) 3 [0.03]	1 (2.9) 1 [0.01]	3 (4.4) 4 [0.02]
抗第ＶＩＩＩ因子抗体検査	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
血中クレアチニン増加	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
血中ナトリウム増加	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
生殖系および乳房障害	3 (8.8) 3 [0.03]	-	3 (4.4) 3 [0.01]
後天性包茎	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
陰茎癒着	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
陰茎障害	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (2.9) 1 [0.01]	2 (2.9) 2 [0.01]
化膿性肉芽腫	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
皮膚乳頭腫	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
先天性、家族性および遺伝性障害	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
鳩胸	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
肝胆道系障害	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
肝腫大	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
代謝および栄養障害	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
鉄欠乏	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
製品の問題	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
医療機器機能不良	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
精神障害	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
注意欠陥多動性障害	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
腎および尿路障害	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
頻尿	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
If the same AE was reported twice with different attributes (if investigator evaluated the AE for both available vial sizes), only one was included in the summary tables based on strongest relationship/most salient action taken/vial size dosed at the time of the AE.

	Younger children (0 - 5 years) N (%) E [R]	Older children (6 - 11 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
外科および内科処置	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
抜歯	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
If the same AE was reported twice with different attributes (if investigator evaluated the AE for both available vial sizes), only one was included in the summary tables based on strongest relationship/most salient action taken/vial size dosed at the time of the AE.

表 2.7.6.8-2　因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団（NN7088-3885　延長期間）

	Younger children (0 - 5 years) N (%) E [R]	Older children (6 - 11 years) N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Number of patients	34	34	68
Total time in trial (years)	106.03	128.04	234.07
Total number of exposure days	11140	13481	24621
All adverse events	7 (20.6) 12 [0.11]	3 (8.8) 3 [0.02]	10 (14.7) 15 [0.06]
傷害、中毒および処置合併症	3 (8.8) 3 [0.03]	1 (2.9) 1 [0.01]	4 (5.9) 4 [0.02]
偶発的過量投与	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
挫傷	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
薬剤誤投与	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
処置後合併症	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
皮膚および皮下組織障害	1 (2.9) 3 [0.03]	-	1 (1.5) 3 [0.01]
発疹	1 (2.9) 3 [0.03]	-	1 (1.5) 3 [0.01]
免疫系障害	1 (2.9) 2 [0.02]	-	1 (1.5) 2 [0.01]
過敏症	1 (2.9) 2 [0.02]	-	1 (1.5) 2 [0.01]
血管障害	2 (5.9) 2 [0.02]	-	2 (2.9) 2 [0.01]
血腫	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
出血	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
注射部位腫脹	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
臨床検査	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
抗第ＶＩＩＩ因子抗体検査	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
神経系障害	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
浮動性めまい	-	1 (2.9) 1 [0.01]	1 (1.5) 1 [0.00]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]
咳嗽	1 (2.9) 1 [0.01]	-	1 (1.5) 1 [0.00]

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event,
E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total time in trial)
If the same AE was reported twice with different attributes (if investigator evaluated the AE for both available vial sizes), only one was included in the summary tables based on strongest relationship/most salient action taken/vial size dosed at the time of the AE.

nn7088-3885/ctr_20170925_er - 27SEP2017 - t_1431_teae/14310030_teae_rel.txt