TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 2
略号および用語の定義一覧 4
1. 背景および概観 6
1.1. 製剤開発 7
1.1.1. 原薬 7
1.1.2. 製剤 7
1.2. 生体試料分析法の概要 11
1.2.1. PK，PD および免疫原性試料の採取 11
1.2.2. PK 評価用の生体試料分析法 11
1.2.2.1. マルスタシマブ PK 評価用の ECL 法 B7849001 12
1.2.2.2. マルスタシマブ PK 評価用の ECL 法 B7849002 13
1.2.3. 免疫原性評価用試料の生体試料分析法（ADA および NAb） 13
1.2.3.1. マルスタシマブに対する ADA 分析法（B7847001，B7847003，B7847007 および B7847009） 15
1.2.3.2. マルスタシマブに対する NAb 分析法（PF-06741086_14Jun17_112934，B7847004 および B7841010） 16
1.2.4. PD 生体試料の分析法 17
1.2.4.1. 総 TFPI の分析法（B7848001） 17
2. 個々の試験結果の要約 17
2.1. B7841009 試験 18
2.1.1. 試験デザイン 18
2.1.2. 薬物動態の結果 19
2.1.3. 免疫原性の結果 22
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 22
4. 付録 23
参考文献 66

LIST OF TABLES

Table 1. Properties of the Marstacimab Molecule 7
Table 2. Marstacimab Investigational Products Used in Clinical Trials 9

Table 3. Ongoing Clinical Trial Providing Key Safety Data Only for Initial Submission 10
Table 4. Descriptive Summary of Average Plasma Marstacimab PK Parameters following Single Dose SC Administration of 300 mg Marstacimab to Healthy Participants using PFS and PFP (Study B7841009) 21
Table 5. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Marstacimab PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Participants who Completed all 4 (Completers), Protocol B7841009 21
Table 6. Summary of Marstacimab Assay Methods 23
Table 7. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Marstacimab PK (B7849001) 25
Table 8. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Marstacimab PK (B7849002) 26
Table 9. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Marstacimab ADA (B7847001, B7847003 and B7847007) 27
Table 10. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Marstacimab ADA (B7847009) 29
Table 11. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Marstacimab Neutralizing Competitive Ligand-Binding NAb Assay (PF-06741086_14Jun17_112934) 30
Table 12. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Marstacimab Neutralizing Competitive Ligand-Binding Assay (B7847004) 31
Table 13. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Marstacimab Neutralizing Competitive Ligand-Binding Assay (B7847010) 32
Table 14. Bioanalytical Method Life Cycle Information: PD Total TFPI 33
Table 15. Summary of Method Performance: Marstacimab PK (B7849001) 36
Table 16. Summary of Method Performance: Marstacimab PK (B7849002) 39
Table 17. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL ADA (B7847001) 42
Table 18. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL ADA (B7847003) 44
Table 19. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL ADA (B7847007) 46
Table 20. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL ADA (B7847009) 49
Table 21. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL CLB NAb (PF-06741086_14Jun17_112934) 53
Table 22. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL CLB NAb (B7847004) 55
Table 23. Summary of Method Performance: Marstacimab NAb (B7847010) 57
Table 24. Summary Method Performance: PD Total TFPI (B7848001) 60

LIST OF FIGURES

Figure 1. Marstacimab Immunogenicity Testing Paradigm 14

Figure 2. Median Plasma Marstacimab Concentration-Time Profiles by Treatment Group Following Subcutaneous Administration, Protocol B7841009 20

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
Ab(s)	antibody：抗体
ACP	assay cut point：分析法のカットポイント
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
AUC	area under concentration-time curve：濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time：0 時間（外挿）から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積
BE	bioequivalence：生物学的同等性
BLQ	below the limit of quantitation：定量限界未満
CAP	College of American Pathologists：米国臨床病理医協会
CCP	confirmatory cut point：確認用分析法のカットポイント
CHMP	The Committee for Medicinal Products for Human Use：欧州医薬品委員会
CI	confidence interval：信頼区間
CLB	competitive ligand binding assay：競合リガンド結合分析法
CL/F	apparent clearance：見かけのクリアランス
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments：臨床検査室改善法（米国）
cLPC	confirmatory low positive control
iLPC	informational low positive control
sLPC	screening low positive control
C_{max}	maximum observed concentration：最高血漿中濃度
CSR	clinical study report：臨床総括報告書
CV	coefficient of variation：変動係数
dPT	dilute prothrombin time：希釈プロトロンビン時間
ECL	electrochemiluminescence：電気化学発光
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EPT	end point titer：End Point 法による抗体価
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FIX	Factor IX：血液凝固第 IX 因子
FVIII	Factor VIII：血液凝固第 VIII 因子
FVIIa	activated Factor VII：活性型血液凝固第 VII 因子
FXa	activated Factor X：活性型血液凝固第 X 因子
HPC	high positive control：高濃度陽性対照
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IgG1	immunoglobulin G1：免疫グロブリン G1
IV	intravenous(ly)：静脈内投与
LC/MS/MS	liquid Chromatography with tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantitation：定量下限
LPC	low positive control：低濃度陽性対照
MPC	midium positive control：中濃度陽性対照
MRD	minimum required dilution：最小希釈倍率
Mu	murine：ネズミ
MSD	Meso Scale Discovery

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
N	number
N/A	not applicable：該当なし
NAb	neutralizing antibody：中和抗体
NC	negative control：陰性対照
PBS	phosphate buffered saline：リン酸緩衝生理食塩水
PC	positive control：陽性対照
PD	pharmacodynamic：薬力学
PF 1+2	prothrombin fragment 1 + 2：プロトロンビンフラグメント 1 + 2
PFP	prefilled pen：プレフィルドペン型注入器
PFS	prefilled syringe：プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetics：薬物動態
QC	quality control：品質管理
QW	once weekly：週 1 回
R&D	research and development
RLU	relative light unit：相対光単位
RU	relative unit：相対単位
SC	subcutaneous(ly)：皮下投与
SCP	screening cut point：スクリーニング用分析法のカットポイント
S/N	signal to noise：シグナルーノイズ比
SOP	standard operating procedure：標準作業手順書
SPEAD	solid-phase extraction and acid-dissociation：固相抽出および酸解離
$t_{1/2}$	terminal half-life：終末相の消失半減期
TCP	titer cut point：抗体価用分析法のカットポイント
TFPI	tissue factor pathway inhibitor：組織因子経路インヒビター
TGA	thrombin generation assay：トロンビン生成試験
T_{max}	time for C_{max}：最高濃度到達時間
ULOQ	lower limit of quantitation：定量上限
USA	United States of America：アメリカ合衆国
V_z/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積

1. 背景および概観

マルスタシマブ（別称 PF-06741086）は，外因系血液凝固カスケードの主要な阻害因子である TFPI の Kunitz ドメイン 2 を標的とするヒトモノクローナル抗体である。TFPI はプロテアーゼインヒビターであり，活性型血液凝固第 VII 因子（FVIIa）および活性型血液凝固第 X 因子（FXa）を不活化することにより外因系凝固経路を阻害し，血友病患者の血漿および非臨床動物種の血友病モデルにおいて止血を促進する。ヒト TFPI に対するマルスタシマブの結合親和性を示す解離定数は 3.7 nM であった。マルスタシマブは，血液凝固第 VIII（FVIII）または第 IX（FIX）因子に対するインヒビターを保有しない血友病患者における出血事象を予防または軽減することを目的として開発中である。

通常，12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の患者に対する推奨用法・用量は，マルスタシマブとして初回に 300 mg を皮下投与し，以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与することである。なお，体重 50 kg 以上で効果不十分な場合には，1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与することが可能である（M2.7.3.4 参照）。

健康成人治験参加者および血友病患者を対象としたマルスタシマブの臨床試験は 7 試験実施されている。そのうち 2 試験（B7841001 試験および B7841009 試験）は健康成人治験参加者を対象に，5 試験は血友病 A および血友病 B 患者を対象に実施した［B7841002 試験（第 2 相），B7841003 試験（第 2 相，非盲検，継続投与），B7841005 試験（第 3 相）および B7841007 試験（第 3 相，非盲検，継続投与）ならびに中国人血友病患者を対象とした B7841010 試験（第 1 相），Table 2］。その他，1 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有または非保有の重症血友病 A または血友病 B の小児患者を対象とした第 3 相臨床試験（B7841008 試験）が進行中である。

M2.7.1 では，マルスタシマブ製剤の開発の包括的概要およびその臨床開発プログラム全体を通じて用いられた生体試料分析法の概要を示す。

M2.7.1 に示したデータから，以下の結論が支持された。

1）マルスタシマブの PFP（申請した市販用製剤）と PFS 製剤は生物学的に同等であった（2 項）。

2）臨床開発プログラム全体を通じて用いられた分析法は，マルスタシマブの PK，PD および免疫原性（マルスタシマブに対する ADA および NAb）の評価に適している（1.2 項）。

M2.7.1 の情報は，12 歳以上のインヒビター非保有の血友病 A または血友病 B の患者における出血傾向の予防または軽減を目的に定期的に投与することとして申請したマルスタシマブの使用を裏付けるものである。

また，マルスタシマブは，PFS または PFP を用いて固定用量を週 1 回皮下投与でき，体重に応じた用量調節が必要な既存の血友病治療薬や，静脈内に投与する凝固因子製剤と比較して利便性があると考える。

1.1. 製剤開発

1.1.1. 原薬

マルスタシマブは，対応する内因性物質が存在しないヒト IgG1 抗 TFPI モノクローナル抗体である。マルスタシマブは，モノクローナル抗体の標準的な製造プロセスにより，チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マルスタシマブの特性を Table 1 に示す。また，マルスタシマブの構造の詳細については M3.2.S.1.2 に示す。

Table 1. Properties of the Marstacimab Molecule

Name	Description
Laboratory Code	PF-06741086
Antibody Type	Human monoclonal antibody (immunoglobulin gamma-1 with lambda light chains, IgG1 lambda) directed against the Kunitz 2 (K2) domain of tissue factor pathway inhibitor (TFPI).
Theoretical Molecular Mass[a]	145460.1 Da
Dosage Form	Solution for injection

a. Predominant N-linked glycoform of marstacimab.

開発段階で行った原薬の製造プロセスおよび[redacted]の変更については，M3.2.S.2.6（Manufacturing Process and Development）に記載する。

1.1.2. 製剤

マルスタシマブの 150 mg/mL 注射液は，単回投与用の PFS および（または）PFP として提供される。PFS または PFP の各製剤は，20 mmol/L ヒスチジン，85 mg/mL ショ糖，0.05 mg/mL エデト酸ナトリウム水和物および 0.2 mg/mL ポリソルベート 80 を含有する pH 5.8 の緩衝液 1 mL にマルスタシマブ 150 mg/mL を含有する。本製剤は防腐剤を含有しない，無色～淡黄色の溶液である。PFS はプランジャーストッパーが付いた 1 mL のガラスシリンジ（Type I）であり，PFP は使い切りのプレフィルドペンに PFS が封入されている製剤である。PFS および PFP はいずれも皮下投与用として設計している。本邦においては，市販後は PFP 製剤として提供する。

12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の患者には，マルスタシマブとして初回に 300 mg を皮下投与し，以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与する（なお，体重 50 kg 以上で効果不十分な場合には，1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与可能）。6 歳以上 12 歳未満の青年治験参加者に対しては，現在実施中の小児を対象とした B7841008 試験で 75 mg を週 1 回皮下投与している。インヒビターを保有する治験参加者に対する用量は，実施中の臨床試験でインヒビターを非保有の治験参加者に対する用量と同一用量を投与しており，インヒビター非保有の患者とインヒビター保有の患者で用量は同一となる予定である。

マルスタシマブは PFS または PFP を用いて皮下投与する。PFS および PFP は冷蔵保存する（2°C～8°C）。

第 1 相試験（B7841001 試験）および第 2 相試験（B7841002 試験）では，マルスタシマブは 100 mg/mL および 150 mg/mL の濃度の注射液を用い，静脈内または皮下投与用として 6 mL の透明ガラスバイアル（Type I）に注射液を充填して使用した。第 3 相試験（B7841005 試験）では

PFS を使用し，B7841005 試験の継続投与試験である B7841007 試験では PFS に加えて PFP を使用し皮下投与した。

開発段階で行った原薬の製剤処方，製造プロセスおよび[redacted]の変更については，M3.2.P.2.3 項（Manufacturing Process Development, Table 3.2.P.2.3-2）に記載する。

臨床試験に使用したマルスタシマブの治験薬の概要を Table 2 に示す。

Table 2. Marstacimab Investigational Products Used in Clinical Trials

Study No.	Description	Study Treatment
B7841001	Phase 1 first-in-human, single ascending dose, randomized, double-blind, sponsor open, placebo-controlled study investigating the safety, tolerability, PK, and PD of SC and IV administration of marstacimab in 7 cohorts of healthy male adult participants and in an additional cohort of healthy Japanese male participants.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 100 mg/mL vial Doses: 30 mg SC, 100 mg SC, 300 mg SC, 150 mg IV and 440 mg IV Route of administration: SC or IV
B7841002	Phase 1b/2 open-label study investigating the safety, tolerability, PK, PD, and efficacy of multiple SC doses of marstacimab in male adult participants (18 to <65 years) with severe hemophilia A or B with and without inhibitors to FVIII or FIX.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 100 mg/mL vial Doses: 150, 300, and 450 mg QW Route of administration: SC
B7841003	Phase 2 open-label extension study of B7841002 assessing the safety, tolerability, and efficacy of marstacimab as a prophylactic treatment regimen in participants with hemophilia A or B, with or without inhibitors to FVIII or FIX.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL vial Doses: 150 and 300 mg QW Route of administration: SC
B7841005	Phase 3 one-way, cross-over, open-label, multi-center study in adolescent and adult participants between ages 12 to <75 years with severe hemophilia A or moderately severe to severe hemophilia B (defined as FVIII activity <1%, or FIX activity ≤2%, respectively) with or without inhibitors.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL, PFS Dose: 150 mg SC QW Route of administration: SC
B7841007	Phase 3 open-label extension study of B7841005 to evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of marstacimab prophylaxis in participants with severe hemophilia A and B with or without inhibitors.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL, PFS and PFP Doses: Doses: 150 mg QW Route of administration: SC
B7841009	Phase 1 open-label, randomized, 4-period, 2 sequence, crossover study to evaluate the bioequivalence of marstacimab prefilled syringe and prefilled pen following single-dose subcutaneous administration in healthy adult male participants.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL, PFS and PFP Dose: 300 mg single dose Route of administration: SC
B7841010	Phase 1 single-arm, open-label, non-randomized, non-controlled multicenter study to evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single subcutaneous dose of marstacimab in Chinese adult participants with severe hemophilia.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL, PFS Dose: 300 mg single dose Route of administration: SC

Table 3. Ongoing Clinical Trial Providing Key Safety Data Only for Initial Submission

Study No.	Description	Study Treatment
B7841008	Phase 3 open-label study in pediatric (<18 years of age) severe hemophilia A participants (coagulation factor activity <1%) with or without inhibitors or moderately severe to severe hemophilia B participants (coagulation factor activity ≤2%) with or without inhibitors comparing 12 months of historical standard treatment to marstacimab prophylaxis.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL PFS, 150 mg/mL PFP, and 75 mg/0.5 mL PFS Dose: Ages ≥12 to <18 years: 300 mg loading dose; 150 mg QW or 300 mg QW; Ages ≥6 to <12 years: 150 mg loading dose; 75 mg QW or 150 mg QW; Ages ≥1 to <6 years: dose to be determined. Route of administration: SC injection

1.2. 生体試料分析法の概要

全試験において，PK 解析のためにフルバリデーションした ECL 法で血漿中マルスタシマブ濃度を測定した。

PD 解析のために，血漿試料を用いて 5 つの評価項目［1）総 TFPI，2）TGA でのトロンビン生成パラメータ（生成開始までの時間，最大トロンビン生成量および内因性トロンビン産生能），3）D-ダイマー，4）PF 1 + 2，および 5）dPT］を測定した。

遊離 TFPI の分析法の開発およびバリデーションを試みたが，臨床試料から遊離 TFPI を測定することはできなかった。TFPI に対するマルスタシマブの結合親和性が低いため，分析時に複合体から TFPI が解離するリスクが高まり，遊離 TFPI 測定の信頼性を低下させたと考えられる。

免疫原性の評価は，規制当局のガイダンス [2] および具体的な指示 [12] に基づき，抗体医薬品で一般的に用いられている多段階アプローチを採用した。ADA 陽性が認められた場合，ADA 陽性試料に対してさらに NAb の特性解析を行った。

マルスタシマブの薬物濃度（PK）および総 TFPI（PD）の測定ならびに ADA（抗マルスタシマブ抗体）および NAb（マルスタシマブに対する NAb）の検出は，関連する規制ガイダンス [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11] に従いフルバリデーションを実施した分析法を用いて実施した。総 TFPI 以外の 4 つの PD マーカーは，CAP/CLIA の要件に基づき分析施設が開発しバリデーションを実施した分析法を用いて測定した。

マルスタシマブの PK に関する生体試料分析法を 1.2.2 項に，免疫原性（ADA および NAb）の検出に関する生体試料分析法を 1.2.3 項に，PD に関する生体試料分析法を 1.2.4 項にそれぞれ要約した。PK および免疫原性の分析に関するすべての分析法バリデーション報告書番号を，使用した臨床試験番号および生体試料分析法の Method ID とともに Table 6 に示した。また，それぞれの分析法のライフサイクルに関する情報を Table 7〜Table 14 に，分析法の性能の概要を Table 15〜Table 24 に示した。

分析法の性能の詳細は，分析法バリデーション報告書および生体試料分析報告書に示した。バリデーション報告書，その補遺および改訂版は，本申請資料の M5.3.1.4 に含めた。

1.2.1. PK，PD および免疫原性試料の採取

健康成人治験参加者およびインヒビター保有または非保有の重症の血友病 A または中等症から重症の血友病 B の患者を対象としたすべての試験を Table 2 に示した。PK，PD（B7841009 試験を除く）および免疫原性試料は，それぞれの試験の試験実施計画書に従って採取，処理および保存した。試験実施計画書は，B7841001，B7841002，B7841003，B7841009 および B7841010 の CSR，ならびに B7841005 および B7841007 の CSR（中間報告）に添付した。

1.2.2. PK 評価用の生体試料分析法

全臨床試験において，PK 解析のために血漿試料中のマルスタシマブ濃度を測定した。

マルスタシマブの臨床開発期間に 2 種類の ECL 法を開発し，バリデーションを実施した。最初の PK 評価用生体試料分析法（B7849001）は第 1 の受託研究機関（米国）で開発し，フルバリ

デーションを実施した。次の ECL 法（B7849002）は第 2 の受託研究機関（中国）で開発およびバリデーションを実施した。この 2 つの ECL 法は同様な分析法であった。また，クロスバリデーションを実施し，両分析法（B7849001 および B7849002）を比較した。

第 1 の ECL 法（B7849001）を用いて，B7841001 試験，B7841002 試験，B7841003 試験，B7841005 試験，B7841007 試験および B7841009 試験の試料を分析した。第 2 の ECL 法（B7849002）を用いて B7841005 試験（中国国内で得られた試料のみ）および B7841010 試験の試料を分析した。

PK 評価用の両分析法のライフサイクルに関する情報を Table 7 および Table 8 にまとめた。分析法バリデーションに関するすべての報告書および改訂版，ならびに分析法の性能の概要を Table 15 および Table 16 に示した。

以下の項に，マルスタシマブの臨床試験のために開発し，バリデートした PK 評価用の両分析法の詳細を記載した。なお，バリデーション報告書および改訂版は，本申請資料の M5.3.1.4 に含めた。

1.2.2.1. マルスタシマブ PK 評価用の ECL 法 B7849001

健康成人および患者の血漿中マルスタシマブ濃度を測定するため，定量的な ECL 法を第 1 の受託研究機関で開発し，バリデーションを実施した。標準試料，QC 試料および実試料を希釈液で 1:100 に希釈し，TFPI を固定した MSD 96 ウェル標準プレート上でインキュベートした。その後，洗浄し，プレートに結合したマルスタシマブを一次検出抗体のマウス抗 TFPI 抗体とともにインキュベートした。さらに洗浄し，二次検出抗体のルテニウム標識（Sulfo-TAG）ヤギ抗マウス IgG を加えインキュベートした。最終洗浄後に，トリプロピルアミンを含有する緩衝液を添加し，直ちに MSD Sector Imager 600 プレートリーダーでプレートを測定した。プレートリーダーが電圧を印加すると，トリプロピルアミンの存在下で Sulfo-TAG が化学発光シグナルを生成し，検出されたシグナルが RU で報告される。シグナルは試料中のマスタシマブの量に正比例する。マルスタシマブ濃度は，重み付け（$1/Y^2$）をした 5 パラメータロジスティック曲線のプログラムを用いて，濃度に対して RU をプロットして得られた検量線から算出した。

各分析単位に，LLOQ および ULOQ を含む 11 個の検量線用標準試料を含めた。MRD は 1:100 で，定量範囲は 100～1000 ng/mL であった。カーブフィッティング向上のため，定量範囲外の検量線用標準試料 50 ng/mL および 1500 ng/mL をアンカーポイントとして設定した。試料分析のための QC 試料の濃度は，低濃度 250 ng/mL，中濃度 450 ng/mL，高濃度 750 ng/mL および希釈用濃度 250000 ng/mL であった。試薬および機器を含む分析法の詳細は，バリデーション報告書（B7849001）の付録にある分析法（Method ID：15-1536）に示した。

本 ECL 法は，精度，真度，選択性，特異性，希釈直線性および保存安定性に関して，フルバリデーションを実施した。長期保存安定性は，-20°C および-70°C で 545 日間保存し，評価基準を満たしたことを確認した（B7849001 Amendment 1）。

PK 評価用の第 1 の ECL 法のライフサイクルに関する情報を Table 7 に要約した。すべてのバリデーション報告書および改訂版における分析法性能の概要を Table 15 にまとめた。

1.2.2.2. マルスタシマブ PK 評価用の ECL 法 B7849002

健康成人および患者の血漿中のマルスタシマブ濃度を測定するため，定量的な ECL 法を第 2 の受託研究機関で開発し，バリデーションを実施した。前述の第 1 の分析法と異なる点は，プレートリーダーとして MSD MESO Quickplex SQ120 を使用したことである。

試薬および機器を含む分析法の詳細は，バリデーション報告書（B7849002）の付録にある分析法（Method ID：P7615MVHuP1AP）に示した。

本 ECL 法は，精度，真度，選択性，特異性，希釈直線性および保存安定性に関して，フルバリデーションを実施した。また，本 ECL 法と第 1 の受託研究機関でバリデーションを実施した方法（Method ID：15-1536）とのクロスバリデーションを行い，両分析法を比較した。マルスタシマブ濃度が C_{max} から LLOQ の約 3 倍までの範囲の試料 36 個で評価した結果，36 個中 26 個（72.2%）の試料が判定基準を満たした（B7849002 Amendment 1，Table 19）。長期保存安定性は，-20°C および-70°C で 530 日間保存し，評価基準を満たしたことを確認した（B7849002 Amendment 1）。

PK 評価用の第 2 の ECL 法のライフサイクルに関する情報の概要を Table 8 に，すべてのバリデーション報告書および改訂版における分析法の性能の概要を Table 16 に示した。

1.2.3. 免疫原性評価用試料の生体試料分析法（ADA および NAb）

免疫原性の特性評価として，血漿中の ADA および NAb（該当する場合）の有無を分析した。

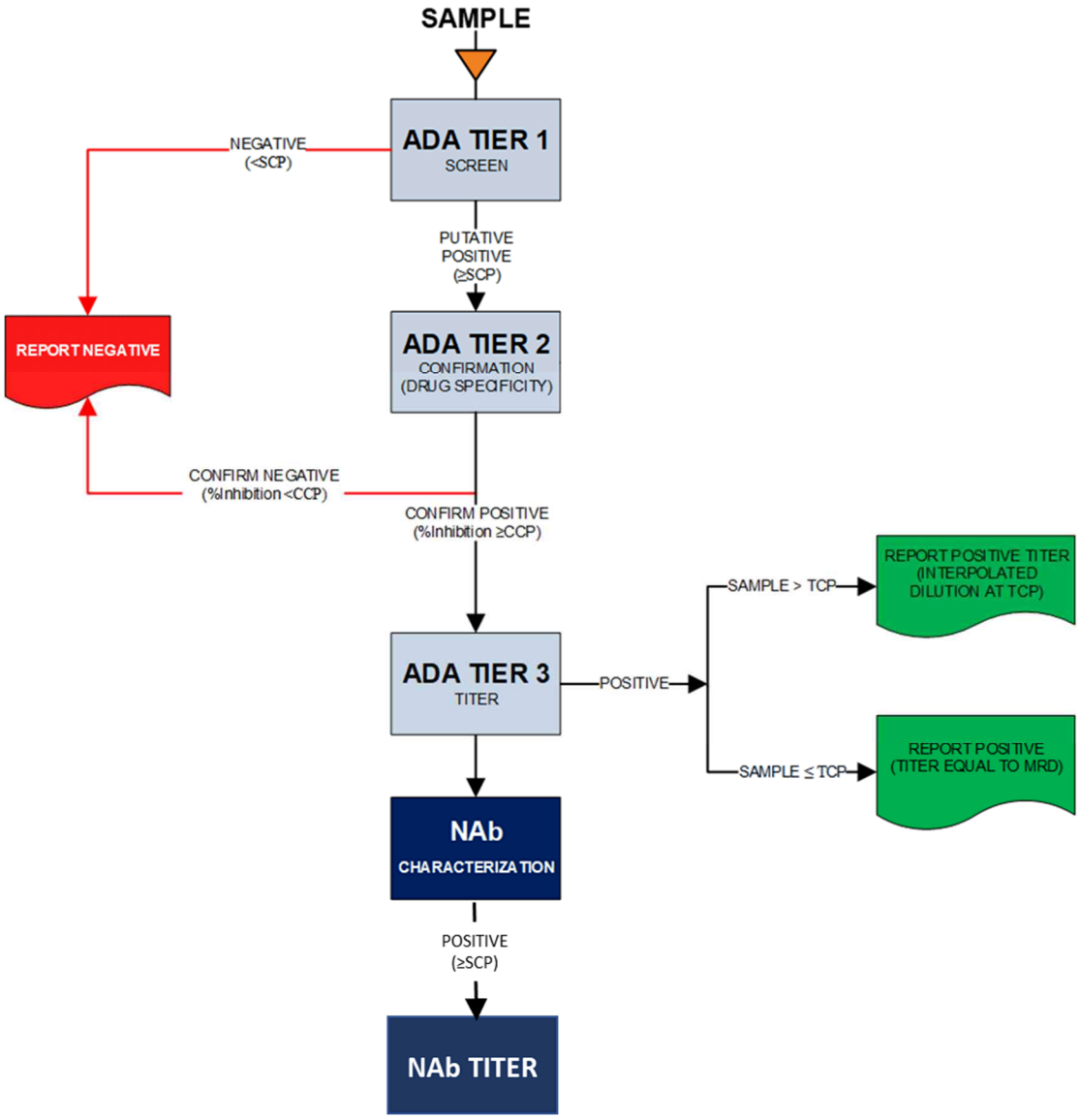
マルスタシマブの臨床開発期間において，ADA 分析用に 4 種類の ECL 法および Nab 分析用に 3 種類の ECL 法を開発し，フルバリデーションを実施した。

ADA については，3 つの ECL 法（B7847001，B7847003 および B7847007）を第 1 の受託研究機関（米国）で開発し，フルバリデーションを実施した。B7847007 分析法はのちに第 2 の受託研究機関（中国）へ移管した（B7847009）。B7847007 と B7847009 両分析法はクロスバリデーションで分析結果を比較した（B7847009）。

NAb については，ECL 法をファイザー社（米国）内で開発し，フルバリデーションを実施した（PF-06741086_14Jun17_112934）。その後，本 NAb 分析法を第 1 の受託研究機関（米国）に移管し，フルバリデーションを実施した（B7847004）。さらに本法を第 2 の受託研究機関（中国）へ移管しフルバリデーションを実施した（B7847010）。B7847004 と B7847010 両分析法を比較するクロスバリデーション試験は進行中である。

各臨床試験において，マルスタシマブに対する ADA および NAb の有無を分析するために実試料を採取した。マルスタシマブ投与群に無作為に割り付けられた治験参加者については，多段階アプローチを用いて測定した。スクリーニングでマルスタシマブに対する ADA 陽性と判定された試料は，マルスタシマブを用いた確認用分析法で分析した[2,12]。マルスタシマブに対する ADA 陽性が確認された試料について，抗体価およびマルスタシマブに対する NAb 特性を評価した（Figure 1）。

Figure 1. Marstacimab Immunogenicity Testing Paradigm



B7841001 試験の試料は，第 1 の受託研究機関でバリデーションを実施した最初の ECL 法（B7847001）を用いて ADA を分析し，ファイザーでバリデーションをした ECL 法（PF-06741086_14 Jun 17_112934-01）を用いて NAb を分析した。B7841002 試験および B7841003 試験の試料は，第 1 の受託研究機関でバリデーションを実施した 2 番目の ECL 法（B7847003）を用いて ADA を分析した。B7841005 試験，B7841007 試験，B7841009 試験および B7841010 試験の試料は，第 1 の受託研究機関でバリデートした 3 番目の ECL 法（B7847007）を用いて ADA を分析した。B7841002 試験，B7841005 試験，B7841007 試験，B7841009 試験および B7841010 試験の試料の NAb は，第 1 の受託研究機関でバリデーションを実施した ECL 法（B7847004）を用いて分析した。B7841003 試験の試料では ADA 陽性の被検者がいなかったため，NAb の分析は実施しなかった。B7841005 試験に参加した中国人治験参加者の試料の ADA 分析は，第 2 の受託研究機関（中国）でバリデーションを実施した分析法（B7847009）を用いて分析した。中

国人治験参加者の試料は，ADA 陽性と判定されたものがなかったため，NAb 特性の評価は実施しなかった。

ADA の 4 つの分析法および NAb の 3 つの分析法のライフサイクルに関する情報の概要をそれぞれ Table 9 および Table 13 に示した。ADA および NAb 評価用試料のすべての分析法バリデーション報告書および改訂版の一覧，ならびに分析法の性能の概要を Table 17～Table 20（ADA）および Table 21～Table 23（NAb）にまとめた。

以降の項では，マルスタシマブの臨床試験のために開発し，バリデーションを実施した ADA および NAb の分析法の詳細を示す。なお，バリデーション報告書および改訂版は，本申請資料の M5.3.1.4 に含めた。

1.2.3.1. マルスタシマブに対する ADA 分析法（B7847001，B7847003，B7847007 および B7847009）

マルスタシマブの臨床開発期間に，マルスタシマブに対する ADA 評価用試料を分析する 3 種類の類似した ECL 法を第 1 の受託研究機関（米国）で開発し，バリデーションを実施した。最初の ECL 法によるアッセイでは，試験試料，陰性対照および陽性対照を酢酸で 25 倍に希釈し，酸解離で前処理した。インキュベーション後，解離した試料をビオチン標識マルスタシマブ，ルテニウム（Sulfo-TAG）標識マルスタシマブおよび中和用の緩衝液によるマスターミックスで希釈し，インキュベートして ADA と標識したマルスタシマブ試薬との複合体を形成させた。その後，試料をストレプトアビジンでコーティングした MSD プレートに移し，インキュベートして，ADA と標識したマルスタシマブ試薬間に形成された複合体を捕捉し，ECL シグナルの検出により測定した。トリプロピルアミン含有リード緩衝液の存在下で，ルテニウムは電圧印加時に誘発される化学発光シグナルを生じる。生じた化学発光シグナルは，RU として測定され，陽性対照または試験試料中の ADA 量に正比例した。

マルスタシマブの臨床開発期間において，マルスタシマブに対する ADA 分析法を更新し，さらに分析法の精度，保存安定性，選択性，特異性，薬物耐性，カットポイントおよび頑健性を評価した。

最初の ADA 分析法は，第 1 の受託研究機関で開発し，フルバリデーションを実施した（B7847001）。本分析法（Method ID：15-1537）を B7841001 試験の試料分析に使用した。

その後，ADA 分析法は，SPEAD 法の検体前処理を追加し，TFPI に対するマウス IgG1（標的ブロッカー）を緩衝液に添加することで，薬物耐性を改善［最初の分析法（15-1537）：マルスタシマブ 100 µg/mL で陽性対照 500 ng/mL，改善後：マルスタシマブ 200 µg/mL で陽性対照 400 ng/mL］，およびターゲットの影響を低減させた［最初の分析法（15-1537）：TFPI 耐性 500 ng/mL，改善後： TFPI 耐性 1200 ng/mL］。更新した分析法は，第 1 の受託研究機関でフルバリデーションを実施した（B7847003）。本分析法（Method ID：15-1743）を B7841002 試験および B7841003 試験の試料分析に使用した。

ADA 分析法はさらに改善し，試料中の非特異的結合の可能性を低減するために，ヒト IgG を緩衝液に添加した。また，規制当局のガイダンスおよびファイザーの SOP の更新と合わせ、感度および LPC の濃度を再設定した。変更した本分析法は，第 1 の受託研究機関でフルバリデー

ションを実施した（B7847007）。本分析法（Method ID：15-1919）を B7841005 試験，B7841007 試験，B7841009 試験および B7841010 試験の試料分析に使用した。

B7847007 の分析法は，のちに第 2 の受託研究機関（中国）に移管し，フルバリデーションを実施した（B7847009）。B7847007 と B7847009 両分析法は，クロスバリデーションで比較した（B7847009）。

ADA 分析法のライフサイクルに関する情報の概要は， Table 9（B7847001，B7847003 および B7847007）および Table 10（B7847009）に示した。ADA 評価用試料の分析法バリデーション報告書および改訂版，ならびに分析法の性能の概要を Table 17～Table 20 にまとめた。

1.2.3.2. マルスタシマブに対する NAb 分析法（PF-06741086_14Jun17_112934，B7847004 および B7841010）

マルスタシマブの臨床開発期間に，3 つの分析施設（ファイザー社内および 2 つの受託研究機関）で同様なマルスタシマブに対する NAb のリガンド結合分析法を開発し，フルバリデーションを実施した。これらの定性的なリガンド結合 NAb 分析法を用いて，健康成人および患者の血漿中のマルスタシマブに対する NAb の存在を判定した。

これらの分析法では，実試料および陽性対照ならびに陰性対照を 100 mmol/L グリシン緩衝液で希釈する。酸性化した試料をビオチン標識マルスタシマブとともにインキュベートして複合体を形成させ，中和緩衝液を含むストレプトアビジンでコーティングしたプレートに移す。抗マルスタシマブ抗体の複合体は洗浄後にプレートに保持される。100 mmol/L グリシンを用いて，抗マルスタシマブ抗体を溶出する。溶出液を，中和緩衝液を含む標的ブロッカー（TFPI に特異的なマウス IgG1）でコーティングされたプレートに直接添加し，インキュベートする。この間に，試料中の TFPI はプレートに結合し，洗浄後もプレート内に保持される。上清をルテニウム標識（Sulfo-TAG）マルスタシマブを含有するポリプロピレンプレートに移してインキュベートし，抗マルスタシマブ抗体とルテニウム標識マルスタシマブの複合体を形成させる。インキュベーション後，試料をブロッキングおよび洗浄済みの TFPI でコーティングした高結合 MSD プレートに添加する。抗マルスタシマブ抗体により遮断されたルテニウム標識マルスタシマブは，プレートに結合した TFPI には結合しないため，プレート読み取り時の分析シグナルは減少する。

最初のマルスタシマブに対する NAb 分析法は，ファイザー社内で健康成人血漿を用いてフルバリデーションを実施した（PF-06741086_14Jun17_112934）。本分析法は B7841001 試験の試料分析に使用した。

その後，マルスタシマブに対する Nab 分析法は，第 1 の受託研究機関に移管し，そこで健康成人の血漿および患者の血漿を用いてフルバリデーションを実施した（B7847004）。本分析法は B7841002 試験，B7841005 試験，B7841007 試験，B7841009 試験および B7841010 試験の試料分析に使用した。

中国国内で得られた試料の NAb 分析のため，B7847004 の分析法を第 2 の受託研究機関（中国）に移管し，フルバリデーションを実施した（B7847010）。本申請資料作成時までに B7841005 試験からの中国人の試料は，ADA 陽性と判定されたものがなかったため，本分析法を

用いて NAb 特性を評価することはなかった。なお，B7847004 と B7847010 両分析法のクロスバリデーション試験による比較は，第 1 の受託研究機関で調製した試験用試料が第 2 の受託研究機関へ到着後に実施する予定である（B7847010）。

マルスタシマブに対する Nab 分析法のライフサイクルに関する情報の概要を Table 11（PF-06741086_14Jun17_112934），Table 12（B7847004）および Table 13（B7847010）に示した。マルスタシマブに対する Nab 分析法バリデーション報告書および分析法の性能の概要を Table 21（PF-06741086_14Jun17_112934），Table 22（B7847004）および Table 23（B7847010）にまとめた。

1.2.4. PD 生体試料の分析法

PD 解析のために，血漿試料を用いて次の 5 つの評価項目を測定した［1）総 TFPI，2）TGA でのトロンビン生成パラメータ（生成開始までの時間，最大トロンビン生成量および内因性トロンビン産生能），3）D-ダイマー，4）PF 1 + 2，および 5）dPT］。総 TFPI 以外の 4 つの PD マーカーは，CAP/CLIA の要件に基づき分析施設が開発しバリデーションを実施した分析法で測定した。総 TFPI はバイオマーカーとして目的に応じた（fit-for purpose）バリデーションを実施した分析法で測定した。

1.2.4.1. 総 TFPI の分析法（B7848001）

マルスタシマブは TFPI に結合し，TFPI を阻害する。TFPI はマルスタシマブのターゲットバイオマーカーで，分子量は約 32 kDa である。マルスタシマブ結合型および非結合型を含む総 TFPI は，非競合的なビオチン標識抗 TFPI 抗体を用いてヒト血漿から抽出した。この TFPI と抗体の複合体はストレプトアビジン電磁ビーズを用いて捕捉した。TFPI はヒト血漿中の内因性成分であるため，TFPI の定量法は代替マトリックスとしてマウス血漿を用いてバリデーションを実施した。TFPI は LC-MS/MS 法を用いた実用的な直接定量分析をするには大きすぎるため，ストレプトアビジンに結合させた後，標準的なタンパク質還元，アルキル化および変性処理段階を経た後，トリプシンによるタンパク質分解を施した。この手順により生成される特徴的なペプチド断片は，LC-MS/MS 法（多重反応モニタリング）により TFPI のタンパク質の代用物として定量することができる。

本分析法は B7841007 試験および B7841009 試験を除くすべての試験の試料分析に使用した。

総 TFPI の分析法のライフサイクルに関する情報の概要を Table 14 に示した。総 TFPI の分析法の性能の概要ならびにバリデーションに関する報告書（改訂版を含む）の一覧を Table 24 にまとめた。

2. 個々の試験結果の要約

本項では，健康成人を対象に実施した B7841009 試験の概要および結果を要約する。B7841009 試験は，PFS と PFP を用いた臨床試験の結果を橋渡しするために，マルスタシマブの PFS および PFP の BE を検討した試験である。

その他，マルスタシマブ臨床開発で実施した臨床試験から得られた PK および PD の結果の詳細については，M2.7.2 を参照のこと。

2.1. B7841009 試験

本試験では PFS および PFP を使用した。PFS は成人および青年を対象とした第 3 相臨床試験（B7841005 試験）で使用した。また，PFP は B7841007 試験で使用しており，市販予定製剤（固定針を備えた PFS を封入した PFP）である。

2.1.1. 試験デザイン

B7841009 試験は，健康成人男性治験参加者を対象に実施した，非盲検，無作為化，単回投与，4 期，2 投与順序，完全反復クロスオーバー，第 1 相試験である。PFS（対照製剤）および PFP（試験製剤）を用いて，治験参加者にマルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与（150 mg を 2 回皮下投与）した。B7841009 試験では 22 例が組み入れられたが，1 例に重篤な有害事象が報告されたため，本試験は途中で中止された（M2.7.4 参照）。無作為に割り付けられた 22 例がマルスタシマブの投与を 1 回以上受け，18 例が少なくとも 1 期を完了し，PK パラメータを算出するためのデータを得た。また，11 例が 4 期すべてを完了し，11 例から得られた PK パラメータを統計解析に使用した。

無作為化スケジュールに従って，各投与期において，規定された朝食を摂取した後にマルスタシマブを腹部に皮下投与した。300 mg の単回投与は，PFS または PFP を用いてそれぞれ 150 mg の注射を 2 回行った。4 つの各投与期において腹部の上半分と下半分に交互に投与した。各投与では，マルスタシマブ 150 mg を腹部の同じ側（左または右）上半分および下半分に各 1 回（計 2 回）皮下投与した。

各投与期において，マルスタシマブの投与 0（投与前），投与後 1，2，4，8，12，24，48 および 72 時間ならびに 7，14 および 21 日目に，血漿中マルスタシマブの PK 測定用血液試料を採取した。各投与期の投与前および投与期終了時（21 日目）にも血液試料を採取し，ADA/NAb の有無を分析した。

評価可能例数を約 34 例とするため，38 例（各投与順序につき 19 例）を組み入れることとした。BE の評価手法に基づき，治験参加者を 34 例とした場合に，C_{max} または AUC_{inf} の試験製剤/対照製剤の比の 90%CI が BE を判定する基準（80%～125%）の許容範囲内に含まれるための検出力が 90%以上になると推定され，結果として，本試験では，C_{max} および AUC_{inf} に関して，試験製剤と対照製剤の BE を示す全体の検出力は約 80%以上になると推定された（試験全体の検出力は，C_{max} および AUC_{inf} の検出力の積に基づく）。この推定値は，マルスタシマブの単回投与試験および反復投与試験（B7841001 試験および B7841002 試験：いずれも並行デザイン試験，バイアル製剤を使用）から得られた AUC_{inf} および C_{max} の試験製剤/対照製剤の真の比が 1.1 であるという仮定に基づいており，また，自然対数変換した C_{max} および AUC_{inf} の治験参加者内の標準偏差をそれぞれ 0.419 および 0.336 と仮定したときの推定値である。B7841009 試験の試験デザイン設計の時点では，完了済みのマルスタシマブのクロスオーバー試験がなく，治験参加者内変動の推定値が得られていなかったため，治験参加者内変動は，上記 2 試験で認められた変動の合計の 50%と推定した。

BE の解析対象となる実際の治験参加者数は予定した治験参加者数よりも少なかったため，少なくとも 2 つの投与期を完了したすべての治験参加者（各製剤を少なくとも 1 回受けた治験参加

者 15 例）のデータを用いて感度分析を実施し，今回提示したすべてを完了した治験参加者のデータを用いて得られた結果の頑健性および一貫性を評価した。

試験デザインおよび方法に関する更なる詳細は，M5.3.1.2.1（B7841009 試験，試験実施計画書 9 項）を参照のこと。

2.1.2. 薬物動態の結果

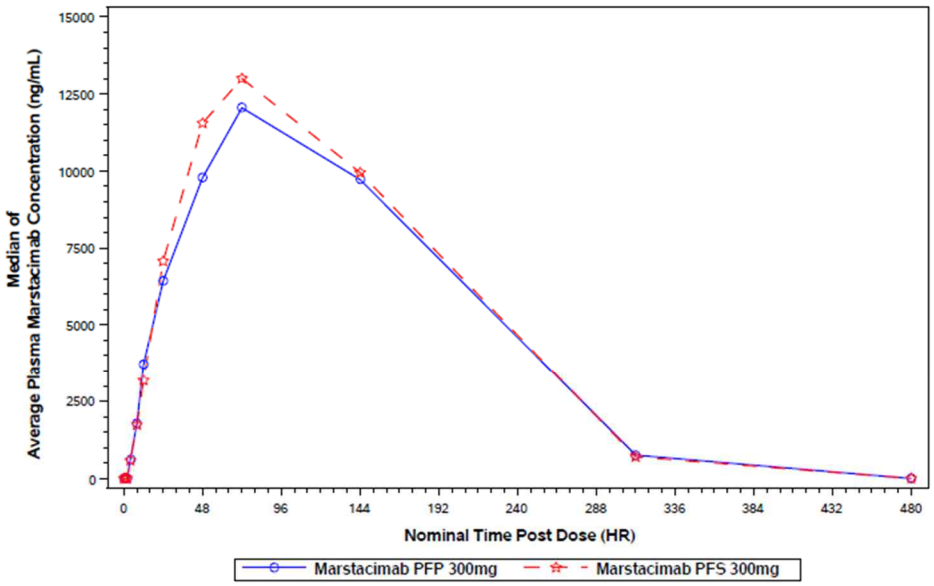
マルスタシマブの皮下投与後の血漿中濃度推移を Figure 2 に示す。健康成人治験参加者に PFS および PFP を用いてマルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与したときのマルスタシマブの PK パラメータの要約を Table 4 に，統計解析の結果を Table 5 に示す。

マルスタシマブ 300 mg を PFP および PFS で単回皮下投与したとき，T_{max} の中央値は 72 時間であり，マルスタシマブの血漿中濃度推移は同様であった（Figure 2）。マルスタシマブの $t_{1/2}$ の平均値は，PFP で 61.29 時間，PFS で 60.24 時間とほぼ同様な値であった。マルスタシマブの CL/F および V_z/F も PFS と PFP で同程度であった（Table 4）。

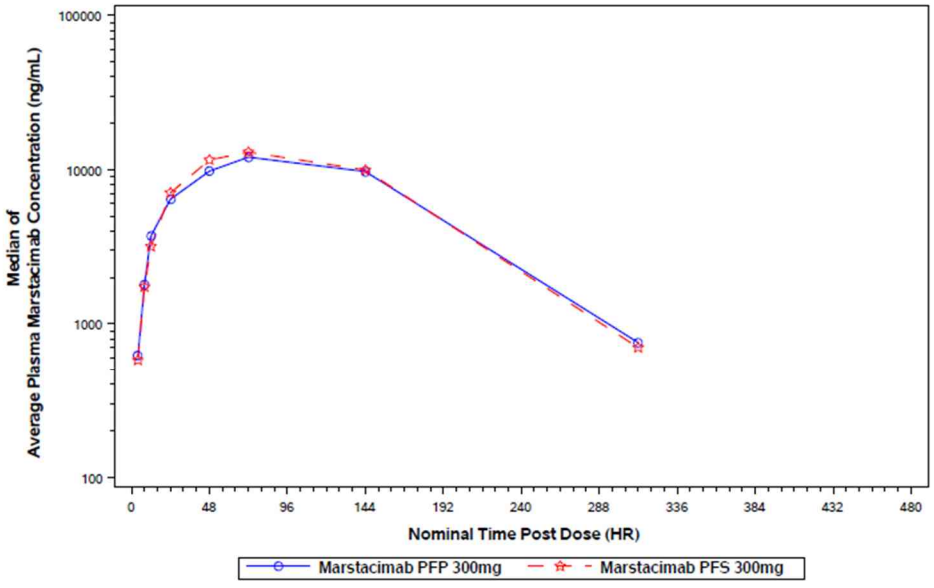
完了例（11 例）のデータを用いた統計解析から，マルスタシマブの AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の試験製剤/対照製剤の比（90%CI）はそれぞれ 107.5%（95.2%，121.4%）および 104.1%（93.7%，115.6%）であり，マルスタシマブの PFP（試験製剤）と PFS（対照製剤）は生物学的に同等であることが示された（判定基準：80%～125%）。

感度分析（15 例）でも，15 例から得られたマルスタシマブの AUC_{last} および C_{max} の幾何平均値の比（試験製剤/対照製剤）が BE の判定基準である 80%～125%の範囲に完全に含まれることが示された［AUC_{last}：111.9%（101.1%, 123.9%），C_{max}：107.7%（98.8%, 117.5%）］。

Figure 2. Median Plasma Marstacimab Concentration-Time Profiles by Treatment Group Following Subcutaneous Administration, Protocol B7841009



PK concentration analysis set was defined as all participants randomized and treated who had at least 1 concentration in at least 1 treatment period.
The lower limit of quantification was 100 ng/mL. Unplanned visits were not included in this presentation.
Averages of PK concentration values for replicate treatment have been used in this figure, averages are calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
Summary statistics have been calculated by setting averages of concentration values below the lower limit of quantification to zero.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26JAN2022 (05:06) Source Data: adpc Table Generation: 26JAN2022 (05:09)
Output File: ./nda1_cdisc/B7841009_PK2/adpc_f101_1



PK concentration analysis set was defined as all participants randomized and treated who had at least 1 concentration in at least 1 treatment period.
The lower limit of quantification was 100 ng/mL. Unplanned visits were not included in this presentation.
Averages of PK concentration values for replicate treatment have been used in this figure, averages are calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
Summary statistics have been calculated by setting averages of concentration values below the lower limit of quantification to zero.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26JAN2022 (05:06) Source Data: adpc Table Generation: 26JAN2022 (05:09)
Output File: ./nda1_cdisc/B7841009_PK2/adpc_f101_2

Upper panel and lower panel are linear and semi-logarithmic scales, respectively.

Table 4. Descriptive Summary of Average Plasma Marstacimab PK Parameters following Single Dose SC Administration of 300 mg Marstacimab to Healthy Participants using PFS and PFP (Study B7841009)

Parameter (Unit)[a]	Marstacimab PFP 300 mg (N=18)	Marstacimab PFS 300 mg (N=18)
N2, N3	18, 15	18, 13
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	2523000 (56)	2482000 (49)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	2018000 (69)	2015000 (50)
CL/F (L/hr)	0.1215 (57)	0.1218 (48)
C_{max} (ng/mL)	12550 (54)	12870 (43)
$t_{1/2}$ (hr)	61.29 ± 20.073	60.24 ± 13.687
T_{max} (hr)	72.00 (60.0 - 146)	72.00 (60.0 - 146)
V_Z/F (L)	10.19 (37)	10.21 (39)

Source：M5.3.1.2.1, B7841009 CSR, Table 14.4.5.1.1.
Averages of PK parameter values for replicate treatment had been used in this table.
N = total number of participants in the treatment group in the indicated population
N2 = number of participants contributing to the summary statistics.
N3 = number of participants contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$, AUC_{inf}, V_Z/F and CL/F.
One participant was not included in this presentation.
PK parameter analysis set was defined as all participants randomized and treated who had at least 1 of the PK parameters of primary interest in at least 1 treatment period.
a. Geometric mean (geometric CV (%)) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{1/2}$.

Table 5. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Marstacimab PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Participants who Completed all 4 (Completers), Protocol B7841009

	Adjusted Geometric Means			
Parameter (Unit)	Marstacimab PFP 300mg (N=11) Test	Marstacimab PFS 300mg (N=11) Reference	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI (%) for Ratio[a]
AUC_{last} (ng.hr/mL)	2275000	2116000	107.50	(95.20, 121.39)
C_{max} (ng/mL)	13480	12950	104.07	(93.70, 115.60)

Source: M5.3.1.2.1, B7841009 CSR, Table 14.4.5.3.
Natural log-transformed AUC_{last} and C_{max} were analyzed using a mixed effect model with sequence, period, treatment as fixed effects.
PK parameter analysis set was defined as all participants randomized and treated who had at least 1 of the PK parameters of primary interest in at least 1 treatment period.
Values had been back-transformed from the log scale.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26JAN2022 (05:06) Source Data: adpp Table Generation: 26JAN2022 (05:09), Output File: ./nda1_cdisc/B7841009_PK2/adpp_s201_im

マルスタシマブの曝露量の治験参加者内変動の推定値と観察値の差および製剤間の真の差が約10%以下であったことから，本試験では完了例 11 例と少ない治験参加者数ではあったが BE の基準を満たしたと考えられた。本試験から算出した治験参加者内変動は，治験参加者数の設定に用いた治験参加者内変動の推定値よりも小さく，C_{max} が 19.6%，AUC が 22.9%であった。

結論として，PFS および PFP は生物学的に同等であることが示された。

2.1.3. 免疫原性の結果

ベースライン時（第 1 期の投与前）に ADA 陽性の治験参加者はいなかった。計 6 例（22 例中 6 例，27.3%）が 21 日目までに ADA 陽性となった（PFS と PFP の両製剤で陽性が 4 例，PFP のみ陽性が 1 例および PFS のみ陽性が 1 例）。PFP および PFS を用いてマルスタシマブを投与した後，6 例が ADA 陽性となったが，その ADA の抗体価は低かった［最大抗体価（log_{10}）：3.10，抗体価（log_{10}）のカットオフ値：1.53］。ADA 陽性の 6 例中 1 例は，試験終了時（第 4 期，投与 480 時間後）に ADA 陽性であった。

ADA 陽性の 6 例中 2 例は NAb 陽性であった。2 例とも NAb 陽性が認められたのは 1 時点のみであり，各治験参加者の抗体価は低かった［抗体価（log10）：1.08 および 1.39，抗体価（log10）のカットオフ値：1.08］。1 例（PFP で投与）は第 4 期の投与 0 時間後（投与前）に NAb 陽性となったが，第 4 期の投与 480 時間後に採取した試料では ADA 陰性であった。その後の規定外で採取した試料では ADA 陽性となったが，NAb の結果は得られなかった。 もう 1 例（PFS で投与）は第 4 期の投与 480 時間後に NAb 陽性となり，その後の ADA 陽性の試料では NAb 陰性（一過性）であった（M5.3.1.2，B7841009 – CSR Section 5.3）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床開発プログラムで実施されたマルスタシマブの生物薬剤学試験は 1 試験（B7841009 試験）のみであるため，試験間の結果の比較および解析については提示しない。

4. 付録

Table 6. Summary of Marstacimab Assay Methods

Method Validation (Pfizer Validation ID)	Method Life Cycle	Method Performance	Clinical Study	Method ID
Marstacimab PK				
B7849001	Table 7	Table 15	B7841001 B7841002 B7831003 B7841005 B7841009	15-1536 15-1536, 1536-01 & 1536-02 15-1536-02 15-1536-02 & 15-1536-03 15-1536-02
B7849002	Table 8	Table 16	B7841005 B7841010	P7615MVHuP1AP-01 P7615MVHuP1AP-01
Marstacimab ADA				
B7847001	Table 9	Table 17	B7841001	15-1537-01
B7847003	Table 9	Table 18	B7841002 B7841003	15-1743-02 15-1743-04
B7847007	Table 9	Table 19	B7841005 B7841007 B7841009 B7841010	15-1919-02 & 15-1919-03 15-1919-03 15-1919-02 15-1919-02
B7847009	Table 10	Table 20	B7841005	P7627MVHuPlAP-03
Marstacimab NAb				
PF-06741086_14Jun17_112934	Table 11	Table 21	B7841001	BAP PF-06741086_14Jun17_112934-01
B7847004	Table 12	Table 22	B7841002 B7841003 B7841005 B7841007 B7841009	15-1538 N/A 15-1538-05 15-1538-05 15-1538-04

Table 6. Summary of Marstacimab Assay Methods

			B7841010	15-1538-04
B7847010	Table 13	Table 23	B7841005	P7627MVHuPl01AP

Table 7. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Marstacimab PK (B7849001)

	Method validation #1
Analyte	Marstacimab (PF-06741086)
Validation type	Full validation
Duration of time method is in use	08/2015-Current
Matrix	Sodium Citrate Human Plasma
Platform	ECL
Format	A validated sandwich format using TFPI as capture and Mu anti-TFPI antibody followed by sulfo-tag labeled goat anti-mouse antibody as detection
Calibration ranges from the LLOQ to the ULOQ	100 ng/mL to 1000 ng/mL
Matrix study population	Normal Healthy and Hemophilia
Reports and applicable amendments	Module 5.3.1.4 B7849001 – Original Method Validation Report (30Jun2016) Module 5.3.1.4 B7849001 – Amendment 1 (11Dec2018) Module 5.3.1.4 B7849001 – Amendment 2 (03Jul2023)
Synopsis of amendment history	Amendment 1: Long Term Stability (545 days) at -70°C and -20°C; Additional Freeze/Thaw Cycle Stability Amendment 2: Additional Ambient Temperature Stability (72 hours)

Table 8. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Marstacimab PK (B7849002)

	Method validation #1
Analyte	Marstacimab (PF-06741086)
Validation type	Full validation
Duration of time method is in use	09/2021 - Current
Matrix	Sodium Citrate Human Plasma
Platform	ECL
Format	A validated sandwich format using TFPI as capture and Mu anti-TFPI antibody followed by sulfo-tag labeled goat anti-mouse antibody as detection
Calibration ranges from the LLOQ to the ULOQ	100 ng/mL to 1000 ng/mL
Matrix study population	Normal Healthy and Hemophilia
Reports and applicable amendments	Module 5.3.1.4 B7849002 Original Method Validation Report (01Apr2022) Module 5.3.1.4 B7849002 – Amendment 1 (14Jul2023)
Synopsis of amendment history	Amendment 1: Additional long-term stability, Selectivity in diseased matrix, parallelism and Cross-Validation Updated

Table 9. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Marstacimab ADA (B7847001, B7847003 and B7847007)

	Method validation #1 B7847001	Method validation #2 B7847003	Method validation #3 B7847007
Analyte	Anti-Marstacimab (PF-06741086) Antibodies	Anti-Marstacimab (PF-06741086) Antibodies	Anti-Marstacimab (PF-06741086) Antibodies
Validation type	Full validation	Full validation	Full validation
Duration of time method is in use	01/2016 – 09/2017	12/2017 – 12/2020	02/2020 – Current
Matrix	Sodium Citrate Human Plasma		
Platform	ECL		
Format	A validated bridging format using biotinylated PF-06741086 and ruthenium sulfo-tag-labeled PF-06741086 and acid dissociation.	A validated bridging format using biotinylated PF-06741086 and ruthenium sulfo-tag-labeled PF-06741086 with the addition of SPEAD sample pre-treatment and mouse anti-TFPI IgG1 target blocker to the mastermix for analysis of samples.	A validated bridging format using biotinylated PF-06741086 and ruthenium sulfo-tag-labeled PF-06741086 with the addition of SPEAD sample pre-treatment and mouse anti-TFPI IgG1 target blocker to the mastermix for analysis of samples. Additionally, human IgG was added to mastermix buffer and titer PC was replaced with discrete PC levels.
Calibration ranges from the LLOQ to the ULOQ	N/A, quasi-quantitative titer assay	N/A, quasi-quantitative titer assay	N/A, quasi-quantitative titer assay
Matrix study population	Normal healthy and hemophilia	Hemophilia	Hemophilia
Reports and applicable amendments	Module 5.3.1.4 B7847001 Original Method Validation Report (26Jul2016)	Module 5.3.1.4 B7847003 Original Method Validation Report (14May2018)	Module 5.3.1.4 B7847007 Original Method Validation Report (27Aug2021)

Table 9. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Marstacimab ADA (B7847001, B7847003 and B7847007)

	Method validation #1 B7847001	Method validation #2 B7847003	Method validation #3 B7847007
			Module 5.3.1.4 B7847007 Amendment 1 (30Jun2023)
Synopsis of amendment history	N/A	N/A	Amendment 1: Additional Ambient Temperature Stability (72 hours)

Table 10. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Marstacimab ADA (B7847009)	
	Method validation #1
Analyte	Anti-Marstacimab (PF-06741086) Antibodies
Validation type	Full validation
Duration of time method is in use	07/2023 - Current
Matrix	Sodium Citrate Human Plasma
Platform	ECL
Format	A validated bridging format using biotinylated PF-06741086 and ruthenium sulfo-tag-labeled PF-06741086 with SPEAD sample pre-treatment and mouse anti-TFPI IgG1 target blocker and human IgG added to the mastermix for analysis of samples.
Calibration ranges from the LLOQ to the ULOQ	N/A, quasi-quantitative titer assay
Matrix study population	Normal Healthy and Hemophilia
Reports and applicable amendments	Module 5.3.1.4 B7847009 Original Method Validation Report (18Aug2023)
Synopsis of amendment history	N/A

Table 11. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Marstacimab Neutralizing Competitive Ligand-Binding NAb Assay (PF-06741086_14Jun17_112934)

	Method validation #1
Analyte	Marstacimab NAb
Validation type	Full validation
Duration of time method is in use	06/2017- 08/2017
Matrix	Sodium Citrate Human Plasma
Platform	Competitive Ligand-Binding ECL NAb assay
Format	A validated ECL method containing SPEAD using biotinylated marstacimab to isolate marstacimab Abs. Anti-marstacimab antibodies are eluted and added to a plate coated with target blocker (mouse anti-IgG1 specific to TFPI) to remove TFPI from the sample. Supernatants are incubated with ruthenium sulfo-tag-labelled marstacimab to allow antibody complexes to form. Samples are added to a TFPI-coated plate. Ruthenium-labelled marstacimab blocked by bound anti-marstacimab antibody will not bind to the plate resulting in a reduction in final assay signal.
Calibration ranges from the LLOQ to the ULOQ	N/A, quasi-quantitative titer assay
Matrix study population	Normal Healthy
Reports and applicable amendments	Module 5.3.1.4 PF-06741086_14Jun17_112934 Original Method Validation Report (28Jul2017)
Synopsis of amendment history	N/A

Table 12. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Marstacimab Neutralizing Competitive Ligand-Binding Assay (B7847004)

	Method validation #1
Analyte	Marstacimab NAb
Validation type	Full validation
Duration of time method is in use	10/2017 - Present
Matrix	Sodium Citrate Human Plasma
Platform	Competitive Ligand-Binding ECL NAb assay
Format	A validated ECL method containing SPEAD using biotinylated marstacimab to isolate marstacimab Abs. Anti-marstacimab antibodies are eluted and added to a plate coated with target blocker (mouse anti-IgG1 specific to TFPI) to remove TFPI from the sample. Supernatants are incubated with ruthenium sulfo-tag-labelled marstacimab to allow antibody complexes to form. Samples are added to a TFPI-coated plate. Ruthenium-labelled marstacimab blocked by bound anti-marstacimab antibody will not bind to the plate resulting in a reduction in final assay signal.
Calibration ranges from the LLOQ to the ULOQ	N/A, quasi-quantitative titer assay
Matrix study population	Normal Healthy and Hemophilia
Reports and applicable amendments	Module 5.3.1.4 B7847004 – Original Method Validation Report (22Jan2018)
Synopsis of amendment history	N/A

Table 13. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Marstacimab Neutralizing Competitive Ligand-Binding Assay (B7847010)	
	Method validation #1
Analyte	Marstacimab NAb
Validation type	Full validation
Duration of time method is in use	07/2023 - Present
Matrix	Sodium Citrate Human Plasma
Platform	Competitive Ligand-Binding ECL NAb assay
Format	A validated ECL method containing SPEAD using biotinylated marstacimab to isolate marstacimab Abs. Anti-marstacimab antibodies are eluted and added to a plate coated with target blocker (mouse anti-IgG1 specific to TFPI) to remove TFPI from the sample. Supernatants are incubated with ruthenium sulfo-tag-labelled marstacimab to allow antibody complexes to form. Samples are added to a TFPI-coated plate. Ruthenium-labelled marstacimab blocked by bound anti-marstacimab antibody will not bind to the plate resulting in a reduction in final assay signal.
Calibration ranges from the LLOQ to the ULOQ	N/A, quasi-quantitative titer assay
Matrix study population	Normal Healthy and Hemophilia
Reports and applicable amendments	Module 5.3.1.4 B7847010 – Original Method Validation Report (18Aug2023)
Synopsis of amendment history	N/A

Table 14. Bioanalytical Method Life Cycle Information: PD Total TFPI

	Method validation B7848001	**Clinical study B7841001**	**Clinical study B7841002**	**Clinical study B7841003**	**Clinical study B7841005**	**Clinical study B7841010**
Analyte	Total TFPI	Total TFPI	Total TFPI	Total TFPI	Total TFPI	Total TFPI
Validation type	Full validation	In-study	In-study	In-study	In-study	In-study
Duration of time method is in use	01/2016 – present	01/2016 – 10/2016	05/2017 – 05/2019	02/2019 – 01/2021	12/2021 – present	01/2022 – 04/2022
Matrix	Sodium citrate human plasma					
Platform	LC/MS					
Format	A validated immunoaffinity sandwich format using biotinylated capture and using LC/MS to detect TFPI					
Calibration ranges from the LLOQ to the ULOQ	10.0 ng/mL to 1000 ng/mL					
Matrix study population	Normal	Normal	Severe hemophilia	Severe hemophilia	Moderate and severe hemophilia	Severe hemophilia
Reports and applicable amendments	Module 5.3.1.4 Original Report: B7848001 Validation Report – an LC-MSMS Method for the Determination of Total Tissue Factor Pathway Inhibitor Protein (TFPI) in Sodium Citrate Human Plasma, 10 August 2016	Module 5.3.3.1 B7841001 Appendix 16.2.5.10.4 Analytical Report Total Tissue Factor Pathway Inhibitor Protein (TFPI) in Human Sodium Citrate Plasma Samples	Module 5.3.5.2 B7841002 Appendix 16.2.5.10.2 Analytical Report – Total Tissue Factor Pathway Inhibitor Protein (TFPI) in Human Sodium Citrate Plasma Samples, 03 May 2019	Module 5.3.5.2 B7841003 Appendix 16.2.5.10.2 Analytical Report – Total Tissue Factor Pathway Inhibitor Protein (TFPI) in Human Sodium Citrate Plasma Samples, 15 Jan 2021	Module 5.3.5.2 B7841005 Appendix 16.2.5.10.2 Analytical Report - Total TFPI in Human Sodium Citrate Plasma Samples, 19 Jun 2023	Module 5.3.3.2 B7841010 Appendix 16.2.5.10.3 Analytical Report – Total TFPI in Human Sodium Citrate Plasma Samples, 04 Apr 2022

	Addendum 1: The Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Total Tissue Factor Pathway Inhibitor Protein (TFPI) in Sodium Citrate Human Plasma, 24 May 2017 Addendum 2: The Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Total Tissue Factor Pathway Inhibitor Protein (TFPI) in Sodium Citrate Human Plasma, 15 Jan 2021					
Synopsis of amendment history	Addendum 1: Long-term matrix stability extension at -20 and -70 °C up to 293 days	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

	Addendum 2: Hemolysis and Lipemic assessment					

Table 15. Summary of Method Performance: Marstacimab PK (B7849001)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Module 5.3.1.4 Original B7849001: Bioanalytical Method Validation Report: The Validation of an ECL Assay Method for the Determination of PF-06741086 in Sodium Citrate Human Plasma Module 5.3.1.4 B7849001 Amendment 1: Amended Bioanalytical Method Validation Report: The Validation of an ECL Assay Method for the Determination of PF-06741086 in Sodium Citrate Human Plasma Module 5.3.1.4 B7849001 Amendment 2: Amended Bioanalytical Method Validation Report: The Validation of an ECL Assay Method for the Determination of PF-06741086 in Sodium Citrate Human Plasma		
Method description	A validated sandwich format using TFPI as capture and Mu anti-TFPI Ab antibody followed by sulfo-tag labeled goat anti-mouse antibody as detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Marstacimab (PF-06741086), lot [redacted], expiration date [redacted]20[redacted], 100 mg/mL		
Validated assay range	100 ng/mL to 1000 ng/mL in undiluted sodium citrate human plasma		
Material used for QCs and concentration	Marstacimab (PF-06741086), lot [redacted], expiration date [redacted]20[redacted], 100 mg/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	1:100		
Regression model and weighting	5-Parameter logistic (5PL), $1/Y^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Module 5.3.1.4 Original B7849001 Table 3
	Cumulative accuracy (%bias)[a] from LLOQ to ULOQ	-3.3% to 41.3%	Module 5.3.1.4 Original B7849001 Table 3
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	1.6% to 4.7%	Module 5.3.1.4 Original B7849001 Table 3
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias)[a] in 5 QCs** (LLOQ, Low, Medium, High, and ULOQ)	-2.4% to 7.0%	Module 5.3.1.4 Original B7849001 Table 4
	Inter-batch %CV	3.4% to 6.8%	Module 5.3.1.4 Original B7849001 Table 4
	Total Error (TE)	Not Calculated	

Table 15. Summary of Method Performance: Marstacimab PK (B7849001)

Selectivity and matrix effect	Normal Healthy Plasma: Unspiked: 10/10 individual lots passed (BQL) LLOQ (100 ng/mL) spike: 10/10 individual lots were ±25% accuracy ULOQ (1000 ng/mL) spike: 10/10 individual lots were ±25% accuracy	Module 5.3.1.4 Original B7849001 Table 10
	Diseased Plasma: Unspiked: 10/10 individual lots passed (BQL) LLOQ (100 ng/mL) spike: 8/10 individual lots were ±25% accuracy ULOQ (1000 ng/mL) spike: 10/10 individual lots were ±25% accuracy	Module 5.3.1.4 Original B7849001 Table 11
Interference and specificity	Target (TFPI): No target interference observed up to and including 200 ng/mL of TFPI at both LLOQ and ULOQ ADA (Rb Anti-TFPI Ab): ADA interference observed at 250 ng/mLof Rb Anti-TFPI Ab at LLOQ No ADA interference observed up to and including 1000 ng/mL of Rb Anti-TFPI Ab at ULOQ	Module 5.3.1.4 Original B7849001 Table 13
Hemolysis effect	Unspiked: 6/6 individual lots passed (BQL) LLOQ (100 ng/mL) spike: 6/6 individual lots were ±25% accuracy ULOQ (1000 ng/mL) spike: 6/6 individual lots were ±25% accuracy	Module 5.3.1.4 Original B7849001 Table 12
Lipemic effect	Unspiked: 6/6 individual lots passed (BQL) LLOQ (100 ng/mL) spike: 5/6 individual lots were ±25% accuracy ULOQ (1000 ng/mL) spike: 6/6 individual lots were ±25% accuracy	Module 5.3.1.4 Original B7849001 Table 12
Dilution Linearity and hook effect	Dilution linearity was tested by spiking marstacimab (PF-06741086) stock standard into normal human plasma at a concentration of 250000 ng/mL. The sample was diluted 1:50, 1:100, 1:250, 1:500 and 1:1000. Cumulative %CV was 7.7% and cumulative accuracy was 3.2% for all concentrations that fell within the range of quantitation. Hook effect was not examined.	Module 5.3.1.4 Original B7849001 Table 6
Bench-top/process stability	72 hours in human plasma at ambient temperature	Module 5.3.1.4 B7849001 Amendment 2 Table 7b

Table 15. Summary of Method Performance: Marstacimab PK (B7849001)

Freeze-Thaw stability	5 Freeze-Thaw cycles stability established at -20°C 7 Freeze-Thaw cycles stability established at -70°C	Module 5.3.1.4 Original B7849001 Table 9a & 9b
Long-term storage stability	545 Days at -70°C and -20°C established	Module 5.3.1.4 B7849001 Amendment 1 Table 8b; Table 8d
Parallelism	N/A	
Carryover	N/A	

a. Bias refers to %RE as listed in the report.

Table 16. Summary of Method Performance: Marstacimab PK (B7849002)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Module 5.3.1.4 Original B7849002: Bioanalytical Method Full Validation Report: The Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Method for the Determination of PF-06741086 in Human Sodium Citrate Human Plasma Module 5.3.1.4 B7849002 Amendment 1: Amended Bioanalytical Method Full Validation Report: The Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Method for the Determination of PF-06741086 in Human Sodium Citrate Human Plasma		
Method description	A validated sandwich format using TFPI as capture and Mu anti-TFPI Ab antibody followed by sulfo-tag labeled goat anti-mouse antibody as detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Marstacimab (PF-06741086), lot [redacted], expiration date [redacted]20[redacted], 10.1 mg/mL		
Validated assay range	100 ng/mL to 1000 ng/mL in undiluted human sodium citrate plasma		
Material used for QCs and concentration	Marstacimab (PF-06741086), lot [redacted], expiration date [redacted]20[redacted], 10.1 mg/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	1:100		
Source and lot of reagents	Capture/Coat, TFPI, 1.0 mg/mL, Lot# [redacted], Pfizer, Address Detection Ab 1, Mu anti-TFPI Ab, 2.6 mg/mL, Lot# [redacted], [redacted], [redacted], USA Detection Ab 2, Sulfo-tag labeled Anti-Mouse Antibody (Goat), 0.5 mg/mL, Lot [redacted], [redacted], [redacted], USA		
Regression model and weighting	5-Parameter logistic (Marquardt), $1/Y^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Module 5.3.1.4 Original B7849002 Table 3
	Cumulative accuracy (%bias)[a] from LLOQ to ULOQ	-2.8% to 3.0%	Module 5.3.1.4 Original B7849002 Table 3
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	3.0% to 6.3%	Module 5.3.1.4 Original B7849002 Table 3
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs** (LLOQ, Low, Medium, High, and ULOQ)	-6.2% to 1.0%	Module 5.3.1.4 Original B7849002 Table 4
	Inter-batch %CV	8.3% to 15.8%	Module 5.3.1.4 Original B7849002 Table 4

Table 16. Summary of Method Performance: Marstacimab PK (B7849002)

	Total Error (TE)	9.9% to 16.8%	Module 5.3.1.4 Original B7849002 Table 4
Selectivity and matrix effect	Normal Healthy Plasma: Unspiked: 9/10 individual lots passed (BQL) LLOQ (100 ng/mL) spike: 8/10 individual lots were ±25% accuracy ULOQ (1000 ng/mL) spike: 10/10 individual lots were ±25% accuracy		Module 5.3.1.4 Original B7849002 Table 6
	Diseased Plasma: Unspiked: 10/10 individual lots passed (BQL) LLOQ (100 ng/mL) spike: 10/10 individual lots were ±25% accuracy ULOQ (1000 ng/mL) spike: 10/10 individual lots were ±25% accuracy		Module 5.3.1.4 Amendment 1 B7849002 Table 24
Interference and specificity	Target (TFPI): No target interference observed up to and including 200 ng/mL of TFPI at both LLOQ and ULOQ ADA (Mouse anti-TFPI Ab): No ADA interference observed up to and including 1000 ng/mL of Mu Anti-TFPI Ab at both LLOQ and ULOQ		Module 5.3.1.4 Original B7849002 Table 7-8
Hemolysis effect	Unspiked: 6/6 individual lots passed (BQL) LLOQ (100 ng/mL) spike: 6/6 individual lots were ±25% accuracy ULOQ (1000 ng/mL) spike: 6/6 individual lots were ±25% accuracy		Module 5.3.1.4 Original B7849002 Table 9
Lipemic effect	Unspiked: 6/6 individual lots passed (BQL) LLOQ (100 ng/mL) spike: 6/6 individual lots were ±25% accuracy ULOQ (1000 ng/mL) spike: 6/6 individual lots were ±25% accuracy		Module 5.3.1.4 Original B7849002 Table 10
Dilution Linearity and hook effect	Dilution linearity was tested by spiking marstacimab (PF-06741086) stock standard into normal human plasma at a concentration of 250000 ng/mL. The sample was diluted 1:50, 1:100, 1:250, 1:500, 1:1000 and 1:2000. A second dilution sample was prepared at a concentration of 10000 ng/mL marstacimab and diluted 1:10 and 1:50. Combined %CV for both samples was 1.2 to 2.7% and combined accuracy was -4.8 to 1.0% for all concentrations that fell within the range of quantitation. Hook effect was not examined.		Module 5.3.1.4 Original B7849002 Table 11
Bench-top/process stability	23 hours in human sodium citrate plasma at ambient temperature		Module 5.3.1.4 Original B7849002 Table 13

Table 16. Summary of Method Performance: Marstacimab PK (B7849002)

Freeze-Thaw stability	7 Freeze-Thaw cycles stability established at -70°C and -20°C	Module 5.3.1.4 Original B7849002 Table 15-16
Long-term storage stability	530 Days at -70°C and -20°C established	Module 5.3.1.4 B7849002 Amendment 1 Table 25-26
Parallelism	Demonstrated in 6 indivuals collected at ≥ 2 times (2x) of LOQ	Module 5.3.1.4 B7849002 Amendment 1 Table 27
Carryover	N/A	N/A

a. Bias refers to %RE as listed in the report.

Table 17. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL ADA (B7847001)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Module 5.3.1.4 Original B7847001: Bioanalytical Method Validation Report: The Validation of an ECL Method for the Detection of Anti-PF-06741086 Antibodies in Sodium Citrate Human Plasma				
Method description	A validated ECL bridging format using acid dissociation pre-treatment, biotinylated marstacimab (PF-06741086) as capture, and sulfo-tag marstacimab (PF-06741086) as detection.				
Minimum required dilutions (MRDs)	1:75 (after addition of mastermix)				
Source and lot of reagents	**Positive control (PC):** Rabbit anti-TFPI Ab (clone 106)-P01, Lot# [redacted], expiration date [redacted]20[redacted] Rabbit affinity purified anti-TFPI Ab (clone 106)-P01-P2, Lot# [redacted], expiration date [redacted]20[redacted] (used for mass-based assay sensitivity assessment) **Drug**: Marstacimab (PF-06741086), lot [redacted], expiration date [redacted]20[redacted]				
Validation parameters	**Method validation summary**				**Source location**
Positive Control (PC) Precision (End Point Titer (EPT))	**PC (Dilution of Rabbit anti-TFPI Ab (Clone 106)-P01 Raw Sera)**	**Intra-Assay (%CV)**	**Inter-Assay (%CV)**	**Acceptance Range**	Module 5.3.1.4 B7847001 Table 2; Table 4
	1:150	3.6%	4.6%	3.81 – 5.03	
Negative Control (NC) Precision	N/A	4.0% (intra-day)	9.5%	≤150 RU	Module 5.3.1.4 B7847001 Table 3 ; Table 4
Screening Cut Point (Normal)	Cut Point Factor: 1.08 (based on a 1.0% false positive rate) Mean RLU of Negative Control (NC) × Cut Point Factor				Module 5.3.1.4 B7847001 Table 5 A; Appendix 1
Screening Cut Point (Normal) – In-study pre-dose samples from B7841001	Cut Point Factor: 1.19 (based on a 1.0% false positive rate)				Module 5.3.1.4 B7847001 Table 5B

Table 17. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL ADA (B7847001)

Confirmatory Cut Point (Normal)	13.3% (based on a 0.1% false positive rate)	Module 5.3.1.4 B7847001 Table 6A; Table 7; Appendix H
Confirmatory Cut Point (Normal) – In-study pre-dose samples from B7841001	10.0% (based on a 0.1% false positive rate)	Module 5.3.1.4 B7847001 Table 6B
Sensitivity	18.3 ng/mL in 100% matrix	Module 5.3.1.4 B7847001 Table 15
Drug Tolerance	Anti-PF-06741086 antibody at 1:75 dilution can tolerate up to at least 100 µg/mL PF-06741086.	Module 5.3.1.4 B7847001 Table 12
Target Interference	Anti-PF-06741086 antibody at 1:75 dilution can tolerate up to at least 150 ng/mL TFPI and 500 ng/mL purified TFPI.	Module 5.3.1.4 B7847001 Table 13A; Table 13B
Selectivity and matrix effect	No matrix effect observed in 10/10 normal human sodium citrate plasma unspiked and spiked at both LPC and HPC. No matrix effect observed in 10/10 diseased human sodium citrate plasma unspiked and spiked at both LPC1 and HPC1.	Module 5.3.1.4 B7847001 Table 10; Table 11
Hemolysis effect	N/A	N/A
Lipemic effect	N/A	N/A
Dilution Linearity and hook effect	PC was diluted 1:150 and subsequently diluted 1:5, 1:10 and 1:20 in human sodium citrate plasma. Results of each dilution were normalized to the 1:150 titer and compared to the normalized 1:150 EPT. Results at all dilution levels were within the acceptable limits.	Module 5.3.1.4 B7847001 Table 14
Bench-top/process stability	24 hours in human plasma at ambient temperature	Module 5.3.1.4 B7847001 Table 8
Freeze-Thaw stability	5 Freeze-Thaw cycles stability established at -70°C 5 Freeze-Thaw cycles stability established at -20°C	Module 5.3.1.4 B7847001 Table 9A; Table 9B

Table 18. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL ADA (B7847003)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Module 5.3.1.4 Original B7847003: Bioanalytical Method Validation Report: The Validation of an ECL Method for the Determination of Anti-PF-06741086 Antibodies in Sodium Citrate Human Plasma				
Method description	A validated ECL bridging format using acid dissociation and SPEAD pre-treatment, biotinylated marstacimab (PF-06741086) as capture, mouse anti-TFPI IgG1 target blocker, and sulfo-tag marstacimab (PF-06741086) as detection.				
Minimum required dilutions (MRDs)	1:34 (after addition of mastermix)				
Source and lot of reagents	**Positive control (PC):** Mu anti-TFPI Ab (clone 106)-04, lot [redacted], expiration date [redacted]20[redacted] **Drug**: Marstacimab (PF-06741086), lot [redacted], expiration date [redacted]20[redacted]				
Validation parameters	**Method validation summary**				**Source location**
Positive Control (PC) Precision (End Point Titer (EPT))	**PC Concentration (µg/mL)**	**Intra-Assay (%CV)**	**Inter-Assay (%CV)**	**Acceptance Range**	Module 5.3.1.4 B7847003 Table 2; Table 4
	8.1	3.8%	4.0%	2.85 – 3.63	
Negative Control (NC) Precision	N/A	6.9% (intra-day)	9.7%	< 464 RU	Module 5.3.1.4 B7847003 Table 3; Table 4
Screening Cut Point (Diseased)	Cut Point Factor: 1.24 (based on a 5% false positive rate) Mean RLU of Negative Control (NC) × Cut Point Factor				Module 5.3.1.4 B7847003 Table 5; Appendix 1
Confirmatory Cut Point (Diseased)	70.4% (based on a 1.0% false positive rate)				Module 5.3.1.4 B7847003 Table 6; Appendix G
Sensitivity (Screening Assay)	245 ng/mL (with statistical outlier) 182 ng/mL (without statistical outlier)				Module 5.3.1.4 B7847003 Table 14
Sensitivity (Confirmatory Assay)	400 ng/mL				Module 5.3.1.4 B7847003 Table 15; Table 16
Drug Tolerance	Up to 200 µg/mL PF-06741086 tolerance at 400 ng/mL and 1620 ng/mL PC				Module 5.3.1.4 B7847003 Table 11
Target Interference	Up to 1200 ng/mL TFPI tolerance for NC and PC at 400 ng/mL and 1620 ng/mL				Module 5.3.1.4 B7847003 Table 12

Table 18. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL ADA (B7847003)

Selectivity and matrix effect	No matrix effect observed in 9/10 diseased human sodium citrate plasma unspiked and 10/10 diseased human sodium citrate plasma spiked at both LPC and HPC.	Module 5.3.1.4 B7847003 Table 10
Hemolysis effect	N/A	N/A
Lipemic effect	N/A	N/A
Dilution Linearity and hook effect	PC (8.1 µg/mL) was diluted 1:3, 1:9 and 1:27 in human sodium citrate plasma. All dilution levels were within the acceptable limits.	Module 5.3.1.4 B7847003 Table 13
Bench-top/process stability	24 hours in human plasma at ambient temperature	Module 5.3.1.4 B7847003 Table 8
Freeze-Thaw stability	5 Freeze-Thaw cycles stability established at -70°C 5 Freeze-Thaw cycles stability established at -20°C	Module 5.3.1.4 B7847003 Table 9A; Table 9B

Table 19. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL ADA (B7847007)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Module 5.3.1.4 Original B7847007: Bioanalytical Method Validation Report: The Validation of an ECL Method for the Determination of Anti-PF-06741086 Antibody in Human Sodium Citrate Plasma Module 5.3.1.4 B7847007 Amendment 1: Bioanalytical Method Validation Report: The Validation of an ECL Method for the Determination of Anti-PF-06741086 Antibody in Human Sodium Citrate Plasma				
Method description	A validated ECL bridging format using acid dissociation and SPEAD pre-treatment, biotinylated marstacimab (PF-06741086) as capture, mouse anti-TFPI IgG1 target blocker, human IgG, and sulfo-tag marstacimab (PF-06741086) as detection.				
Minimum required dilutions (MRDs)	1:34 (after addition of mastermix)				
Source and lot of reagents	**Positive control (PC):** Mu anti-TFPI Ab (clone 106)-04, lot [redacted], expiration date [redacted]20[redacted] **Drug**: Marstacimab (PF-06741086), lot [redacted], expiration date [redacted]20[redacted]				
Validation parameters	**Method validation summary**				**Source location**
Positive Control (PC) Precision (S/N)	**PC Concentration (ng/mL)**	**Intra-Assay (%CV)**	**Inter-Assay (%CV)**	**Acceptance Range (S/N)**	Module 5.3.1.4 B7847007 Table 6; Table 7
	1620 (HPC)	3.6%	16.5%	4.14 – 10.5	
	200 (LPC Initial)	N/A	8.3%	N/A	
	110 (LPC Final)	2.7%	6.5%	SCP – 1.71	
Positive Control (PC) Precision (% Inhibition)	1620 (HPC)	0.7%	2.5%	≥ CCP	Module 5.3.1.4 B7847007 Table 6; Table 7
	200 (LPC Initial)	N/A	10.7%	N/A	
	110 (LPC Final)	5.5%	5.5%	≥ CCP	
Negative Control (NC) Precision	N/A	2.9%	10.7%	≤130 RLU	Module 5.3.1.4 B7847007 Table 6; Table 7
Screening Cut Point (SCP) Diseased Human Plasma	Cut Point Factor: 1.26 (based on a 5% false positive rate) Mean RLU of Negative Control (NC) x Cut Point Factor				Module 5.3.1.4 B7847007 Table 2; Appendix 6
Confirmatory Cut Point (CCP) Diseased Human Plasma	25.6% (based on a 1.0% false positive rate)				Module 5.3.1.4 B7847007 Table 2; Appendix 5

Table 19. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL ADA (B7847007)

Sensitivity (Screening Assay)	110 ng/mL			Module 5.3.1.4 B7847007 Table 3
Sensitivity (Confirmatory Assay)	110 ng/mL			Module 5.3.1.4 B7847007 Table 3
Drug Tolerance	**Control**	**PF-06741086 Concentration (µg/mL)**	**Acceptance Range**	Module 5.3.1.4 B7847007 Table 11; Table 12
	PC1 (100 ng/mL)	25 µg/mL	≥ SCP	
	LPC (110 ng/mL)	100 µg/mL	≥ SCP	
	PC2 (250 ng/mL)	300 µg/mL	≥ SCP	
	HPC (1620 ng/mL)	400 µg/mL	≥ SCP	
	NC	400 µg/mL	< SCP	
Target Interference	**Control**	**TFPI Concentration (ng/mL)**	**Acceptance Range**	Module 5.3.1.4 B7847007 Table 13
	PC1 (100 ng/mL)	2000 ng/mL	≥ SCP	
	LPC (110 ng/mL)	2000 ng/mL	≥ SCP	
	PC2 (250 ng/mL)	2000 ng/mL	≥ SCP	
	HPC (1620 ng/mL)	2000 ng/mL	≥ SCP	
	NC	2000 ng/mL	< SCP	
Selectivity and matrix effect **PC1 (Mu anti-TFPI Ab (clone 106)-04)**	Screening Assay: 10/10 spiked samples HPC (S/N) > LPC (S/N) ≥ SCP 10/10 blank sample results < SCP Confirmatory Assay: 10/10 blank samples confirmed negative 10/10 spiked individual matrix samples at LPC confirmed positive 10/10 spiked individual matrix samples at HPC confirmed positive			Module 5.3.1.4 B7847007 Table 8
Hemolysis effect	6/6 hemolyzed samples HPC (S/N) > LPC (S/N) ≥ SCP			Module 5.3.1.4 B7847007 Table 9

Table 19. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL ADA (B7847007)

Lipemic effect	6/6 lipemic samples HPC (S/N) > LPC (S/N) ≥ SCP	Module 5.3.1.4 B7847007 Table 10
Dilution Linearity and hook effect	PC prepared at 100 µg/mL and diluted 3-fold ≥8 times in NC before analysis. No prozone/hook effect was observed	Module 5.3.1.4 B7847007 Table 14; Figure 1
Plate Homogeneity (LPC1)	5.5% CV (N=80 individual wells)	Module 5.3.1.4 B7847007 Table 15
Bench-top/process stability (PC1)	72 hours in human plasma at ambient temperature	Module 5.3.1.4 B7847007 Amendment 1 Table 25
Freeze-Thaw stability (PC1)	7 Freeze-Thaw cycles stability established at -70°C 7 Freeze-Thaw cycles stability established at -20°C	Module 5.3.1.4 B7847007 Table 17; Table 18
Freeze-Thaw stability of Labeled reagents	3 Freeze-Thaw cycles stability established at -70°C	Module 5.3.1.4 B7847007 Table 19
Assay Robustness	Assay robustness was demonstrated by 52 validation runs on 13 different days performed by 2 different analysts using multiple reagent lots, plate lots, incubation times and equipment	Module 5.3.1.4 B7847007 Table 20; Table 21; Table 22

Table 20. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL ADA (B7847009)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Module 5.3.1.4 Original B7847009: Bioanalytical Method Full Validation Report: The Validation of an ECL Method for the Determination of Anti-PF-06741086 Antibodies in Human Sodium Citrate Plasma				
Method description	A validated ECL bridging format using acid dissociation and SPEAD pre-treatment, biotinylated marstacimab (PF-06741086) as capture, mouse anti-TFPI IgG1 target blocker, human IgG, and sulfo-tag marstacimab (PF-06741086) as detection.				
Minimum required dilutions (MRDs)	1:34 (after addition of mastermix)				
Source and lot of reagents	**Positive control (PC):** Mu anti-TFPI Ab (clone 106)-04, lot [redacted], expiration date [redacted]20[redacted] **Drug**: Marstacimab (PF-06741086), lot [redacted], expiration date [redacted]20[redacted]				
Validation parameters	**Method validation summary**				**Source location**
Positive Control (PC) Precision (S/N)	**PC Concentration (ng/mL)**	**Intra-Assay (%CV)**	**Inter-Assay (%CV)**	**Acceptance Range (S/N)**	Module 5.3.1.4 B7847009 Table 7; Table 8
	5000 (HPC)	≤3.4%	48.2%	≥6.06	
	1620 (MPC)	≤13.9%	58.0%	N/A	
	200 (LPC Initial)	N/A	24.7%	N/A	
	200 (cLPC)	≤10.7%	37.4%	≥ SCP	
	156 (iLPC)	N/A	44.7%	≥ SCP	
	110 (sLPC)	N/A	62.5%	≥ SCP	
Positive Control (PC) Precision (% Inhibition)	5000 (HPC)	≤0.3%	3.5%	≥ CCP	Module 5.3.1.4 B7847009 Table 7; Table 8
	1620 (MPC)	≤1.3%	N/A	N/A	
	200 (LPC Initial)	N/A	32.7%	N/A	
	200 (cLPC)	≤5.9%	19.5%	≥ CCP	
	156 (iLPC)	N/A	52.9%	≥ CCP	
	110 (sLCP)	N/A	34.5%	≥ CCP	
Negative Control (NC) Precision	N/A	≤7.8%	21.3%	≤220.8 RLU	Module 5.3.1.4 B7847009 Table 7; Table 8

Table 20. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL ADA (B7847009)

Screening Cut Point (SCP) Normal Human Plasma	Cut Point Factor 1.55 (based on a 5% false positive rate) Mean RLU of Negative Control (NC) x Cut Point Factor			Module 5.3.1.4 B7847009 Table 2; Appendix 5.1
Screening Cut Point (SCP) Diseased Human Plasma	Cut Point Factor 1.32 (based on a 5% false positive rate) Mean RLU of Negative Control (NC) x Cut Point Factor			Module 5.3.1.4 B7847009 Table 3; Appendix 5.2
Confirmatory Cut Point (CCP) Normal Human Plasma	41.7% based on a 1.0% false positive rate			Module 5.3.1.4 B7847009 Table 2; Appendix 5.1
Confirmatory Cut Point (CCP) Diseased Human Plasma	42.3% based on a 1.0% false positive rate			Module 5.3.1.4 B7847009 Table 3; Appendix 5.2
Sensitivity (Screening Assay)	110 ng/mL based on sLPC (calculated assay sensitivity = 187.663 ng/mL)			Module 5.3.1.4 B7847009 Table 4-6
Sensitivity (Confirmatory Assay)	200 ng/mL based on cLPC (calculated assay sensitivity = 241.120 ng/mL)			Module 5.3.1.4 B7847009 Table 4-6
Drug Tolerance	**Control**	**PF-06741086 Concentration (ng/mL)**	**Acceptance Range**	Module 5.3.1.4 B7847009 Table 14-15
	sLPC (110 ng/mL)	25 µg/mL	≥ SCP	
	iLPC (156 ng/mL)	100 µg/mL	≥ SCP	
	cLPC (200 ng/mL)	100 µg/mL	≥ SCP	
	MPC (1620 ng/mL)	400 µg/mL	≥ SCP	
	HPC (5000 ng/mL)	400 µg/mL	≥ SCP	
	NC	400 µg/mL	< SCP	

Table 20. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL ADA (B7847009)

Target Interference	**Control**	**PF-06741086 Concentration (ng/mL)**	**Acceptance Range**	Module 5.3.1.4 B7847009 Table 16-17
	sLPC (110 ng/mL)	250 ng/mL	≥ SCP	
	iLPC (156 ng/mL)	2000 ng/mL	≥ SCP	
	cLPC (200 ng/mL)	2000 ng/mL	≥ SCP	
	MPC (1620 ng/mL)	2000 ng/mL	≥ SCP	
	HPC (5000 ng/mL)	2000 ng/mL	≥ SCP	
	NC	2000 ng/mL	< SCP	
Selectivity and matrix effect **PC1 (Mu anti-TFPI Ab (clone 106)-04)**	**Screening Assay:** 9/10 spiked samples HPC (S/N) > sLPC (S/N) ³ SCP (Diseased) 10/10 blank sample results < SCP (Diseased) **Confirmatory Assay:** 10/10 blank samples confirmed negative 8/10 spiked individual matrix samples at cLPC confirmed positive based on CCP (Diseased) 10/10 spiked individual matrix samples at HPC confirmed positive based on CCP (Diseased) 14/14 spiked individual matrix samples at ADA 250 ng/mL confirmed positive based on CCP (Diseased) 14/14 spiked individual matrix samples at ADA 300 ng/mL confirmed positive based on CCP (Diseased)			Module 5.3.1.4 B7847009 Table 9; Table 10; Table 11
Hemolysis effect	6/6 hemolyzed samples HPC (S/N) > sLPC (S/N) ≥ SCP (Diseased)			Module 5.3.1.4 B7847009 Table 12
Lipemic effect	6/6 lipemic samples HPC (S/N) > sLPC (S/N) ≥ SCP (Diseased)			Module 5.3.1.4 B7847009 Table 13
Dilution Linearity and hook effect	PC prepared at 100 µg/mL and diluted 3-fold ≥8 times in NC before analysis.			Module 5.3.1.4 B7847009 Table 18; Figure 1

Table 20. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL ADA (B7847009)

	No prozone/hook effect was observed	
Plate Homogeneity (sLPC)	17.4% CV (N=96 individual wells)	Module 5.3.1.4 B7847009 Table 19
Bench-top/process stability (PC1)	72 hours in human plasma at ambient temperature	Module 5.3.1.4 B7847009 Table 20; Table 21
Freeze-Thaw stability (PC1)	6 Freeze-Thaw cycles stability established at -70°C 6 Freeze-Thaw cycles stability established at -20°C	Module 5.3.1.4 B7847009 Table 22; Table 23
Assay Robustness	Assay robustness was demonstrated by 72 validation runs on 16 different days performed by 4 different analysts using multiple reagent lots, plate lots, incubation times and equipment	Module 5.3.1.4 B7847009 Table 24-26
Cross Validation	Screening and Confirmatory Assay: 100% (10/10) of NC, 100% (25/25) of LPC (110 ng/mL), and 100% (25/25) of HPC samples achieved the same negative/positive results after screening between the receiving and the reference labs. 44% (11/25) of LPC, and 100% (25/25) of HPC samples achieved the same positive results after confirmatory assay between the receiving and the reference labs due to the lower sensitivity of the confirmatory assay (Tier 2) at the receiving lab. The sLPC (110 ng/mL) is used as the screening positive control in the receiving lab, which all met the screening acceptability criteria. As the sLPC does not meet the confirmatory acceptability criteria, a higher concentration cLPC (200 ng/mL) will be used for the confirmatory assay. Additional cross-validation assessments will be performed upon receipt of additional mock samples prepared by the reference lab and data will be amended to this report.	Module 5.3.1.4 B7847009 Table 27

Table 21. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL CLB NAb (PF-06741086_14Jun17_112934)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Module 5.3.1.4 Original PF-06741086_14Jun17_112934: Validation of a Ligand-Binding Assay for the Detection of Anti-PF-06741086 Neutralizing Antibodies in Human Plasma (NA Citrate) Samples				
Method description	A validated ECL method containing SPEAD using biotinylated marstacimab to isolate marstacimab Abs. Anti-marstacimab antibodies are eluted and added to a plate coated with target blocker (mouse anti-IgG1 specific to TFPI) to remove TFPI from the sample. Supernatants are incubated with ruthenium sulfo-tag-labelled marstacimab to allow antibody complexes to form. Samples are added to a TFPI-coated plate. Ruthenium-labelled marstacimab blocked by bound anti-marstacimab antibody will not bind to the plate resulting in a reduction in final assay signal.				
Minimum required dilutions (MRDs)	1:12				
Source and lot of reagents	**Positive control (PC):** Mu Anti-TFPI Ab (clone 106)-04, Lot# [redacted] expiration date [redacted]20[redacted] **Drug**: Marstacimab (PF-06741086), lot [redacted], expiration date [redacted]20[redacted]				
Validation parameters	**Method validation summary**				**Source location**
Positive Control (PC) Precision (End Point Titer (EPT))	**PC Concentration (ng/mL)**	**Intra-Assay (%CV)**	**Inter-Assay (%CV)**	**Acceptance Range**	Module 5.3.1.4 PF-06741086_14Jun17_112934 Table 8.6; Table 8.9
	8100	4.0% (RLU) & 7.0% (EPT)	4.9% (EPT)	2.00 – 2.96	
Negative Control (NC) Precision	N/A	N/A	28.0% (RLU)	N/A	Module 5.3.1.4 PF-06741086_14Jun17_112934 Table 8.10
Screening Cut Point (Normal and Diseased)	Cut Point Factor: 0.78 (based on a 1% false positive rate) Mean RLU of Negative Control (NC) × Cut Point Factor				Module 5.3.1.4 PF-06741086_14Jun17_112934 Table 8.1; Table 8.2; Table 8.3; Table 8.4
Sensitivity	313 ng/mL in 100% matrix				Module 5.3.1.4 PF-06741086_14Jun17_112934 Table 8.5

Table 21. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL CLB NAb (PF-06741086_14Jun17_112934)

Drug Tolerance	LPC (500 ng/mL) less than 20 µg/mL of PF-06741086 HPC (1000 ng/mL) at least 50 µg/mL of PF-06741086	Module 5.3.1.4 PF-06741086_14Jun17_112934 Table 8.15
Target Interference	LPC (500 ng/mL) less than 250 ng/mL of TFPI NC & HPC (1000 ng/mL) at least 1200 ng/mL of TFPI	Module 5.3.1.4 PF-06741086_14Jun17_112934 Table 8.16
Selectivity and matrix effect	No matrix effect observed in 15/15 normal human sodium citrate plasma unspiked. For LPC at 500 ng/mL, 9/15 samples scored positive and 14/15 showed recovery of spike between 75-125%. For HPC spiked at 1000 ng/mL, 13/15 scored positive and 13/15 showed recovery between 75-125%.	Module 5.3.1.4 PF-06741086_14Jun17_112934 Table 8.17; Table 8.18
Hemolysis effect	N/A	N/A
Lipemic effect	N/A	N/A
Dilution Linearity and hook effect	HPC (24.3 µg/mL) was diluted 1:2, 1:3 and 1:9 in human plasma. No trend toward non-linearity was detected.	Module 5.3.1.4 PF-06741086_14Jun17_112934 Table 8.11
Bench-top/process stability	17.5 hours in human plasma at ambient temperature	Module 5.3.1.4 PF-06741086_14Jun17_112934 Table 8.12
Freeze-Thaw stability	6 Freeze-Thaw cycles stability established at -70°C	Module 5.3.1.4 PF-06741086_14Jun17_112934 Table 8.13
Robustness	Robustness of the method was demonstrated by 2 analysts performing the assay on 2 different days. The difference of the PC titer between the 2 analysts was less than 0.48.	Module 5.3.1.4 PF-06741086_14Jun17_112934 Table 8.14

Table 22. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL CLB NAb (B7847004)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Module 5.3.1.4 Original B7847004: Bioanalytical Method Validation Report: The Validation of a Competitive-Ligand Binding Assay for the Detection of Neutralizing Anti-Drug Antibodies to PF-06741086 in Sodium Citrate Human Plasma				
Method description	A validated ECL method containing SPEAD using biotinylated marstacimab to isolate marstacimab Abs. Anti-marstacimab antibodies are eluted and added to a plate coated with target blocker (mouse anti-IgG1 specific to TFPI) to remove TFPI from the sample. Supernatants are incubated with ruthenium sulfo-tag-labelled marstacimab to allow antibody complexes to form. Samples are added to a TFPI-coated plate. Ruthenium-labelled marstacimab blocked by bound anti-marstacimab antibody will not bind to the plate resulting in a reduction in final assay signal.				
Minimum required dilutions (MRDs)	1:12				
Source and lot of reagents	**Positive control (PC):** Mu Anti-TFPI Ab (clone 106)-04, Lot# [redacted] expiration date [redacted]20[redacted] **Drug**: Marstacimab (PF-06741086), lot [redacted], expiration date [redacted]20[redacted]				
Validation parameters	**Method validation summary**				**Source location**
Positive Control (PC) Precision (End Point Titer (EPT))	**PC Concentration (ng/mL)**	**Intra-Assay (%CV)**	**Inter-Assay (%CV)**	**Acceptance Range**	Module 5.3.1.4 B7847004 Table 2; Table 4a
	8100	6.0%	6.1%	1.88 – 2.72	
Negative Control (NC) Precision	N/A	14.0% (intra-day)	27.0%	< 8570 RU	Module 5.3.1.4 B7847004 Table 3; Table 4a
Screening Cut Point (Normal and Diseased)	Cut Point Factor: 0.69 (based on a 1% false positive rate) Mean RLU of Negative Control (NC) × Cut Point Factor				Module 5.3.1.4 B7847004 Table 5; Table 17; Table 18
Sensitivity	980 ng/mL in 100% matrix				Module 5.3.1.4 B7847004 Table 15
Drug Tolerance	LPC (1200 ng/mL) and HPC (2400 ng/mL) at least 50 µg/mL of PF-06741086				Module 5.3.1.4 B7847004 Table 13
Target Interference	LPC (1200 ng/mL), HPC (2400 ng/mL) and NC at least 1200 ng/mL of TFPI				Module 5.3.1.4 B7847004 Table 14

Table 22. Summary of Method Performance: Marstacimab ECL CLB NAb (B7847004)

Selectivity and matrix effect	No matrix effect observed in 20/20 normal human sodium citrate plasma spiked at LPC and 10/10 normal human sodium citrate plasma unspiked and spiked at HPC. No matrix effect observed in 20/20 diseased human sodium citrate plasma spiked at LPC and 10/10 diseased human sodium citrate plasma unspiked and spiked at HPC.	Module 5.3.1.4 B7847004 Table 9; Table 10; Table 11 ; Table 12
Hemolysis effect	N/A	N/A
Lipemic effect	N/A	N/A
Dilution Linearity and hook effect	Up to 3.375X dilution of 8100 ng/mL PC (pre MRD)	Module 5.3.1.4 B7847004 Table 16
Bench-top/process stability	24 hours in human plasma at ambient temperature	Module 5.3.1.4 B7847004 Table 6
Freeze-Thaw stability	5 Freeze-Thaw cycles stability established at -70°C 5 Freeze-Thaw cycles stability established at -20°C	Module 5.3.1.4 B7847004 Table 7; Table 8

Table 23. Summary of Method Performance: Marstacimab NAb (B7847010)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Module 5.3.1.4 Original B7847010: Bioanalytical Method Full Validation Report: The Validation of an ECL Method for the Determination of Neutralizing Anti-PF-06741086 Antibodies in Sodium Citrate Human Plasma				
Method description	A validated ECL method containing SPEAD using biotinylated marstacimab to isolate marstacimab Abs. Anti-marstacimab antibodies are eluted and added to a plate coated with target blocker (mouse anti-IgG1 specific to TFPI) to remove TFPI from the sample. Supernatants are incubated with ruthenium sulfo-tag-labelled marstacimab to allow antibody complexes to form. Samples are added to a TFPI-coated plate. Ruthenium-labelled marstacimab blocked by bound anti-marstacimab antibody will not bind to the plate resulting in a reduction in final assay signal.				
Minimum required dilutions (MRDs)	1:12				
Source and lot of reagents	**Positive control (PC):** Mu Anti-TFPI Ab (clone 106)-04, Lot# [redacted] expiration date [redacted]20[redacted] **Drug**: Marstacimab (PF-06741086), lot [redacted], expiration date [redacted]20[redacted]				
Validation parameters	**Method validation summary**				**Source location**
Positive Control (PC) Precision (% Inhibition)	**PC Concentration (ng/mL)**	**Intra-Assay (%CV)**	**Inter-Assay (%CV)**	**Acceptance Range**	Module 5.3.1.4 B7847010 Table 5; Table 6
	LPC (1200 ng/mL)	17.9%	16.4%	≤ ACP	
	MPC (2400 ng/mL)	6.9%	11.7%	N/A	
	HPC (5000 ng/mL)	1.8%	4.4%	≤0.19	
Negative Control (NC) Precision	N/A	12.6%	17.8%	<7747.0 RLU	Module 5.3.1.4 B7847010 Table 5; Table 6
Screening Cut Point (Normal and Diseased)	Cut Point Factor: 0.70 (based on a 1% false positive rate) Mean RLU of Negative Control (NC) × Cut Point Factor				Module 5.3.1.4 B7847010 Table 2; Appendix 5
Sensitivity	956 ng/mL in 100% matrix				Module 5.3.1.4 B7847010 Table 3; Figure 2
Drug Tolerance	LPC (1200 ng/mL), MPC (2400 ng/mL) and HPC (5000 ng/mL) and NC at least 50 µg/mL of PF-06741086				Module 5.3.1.4 B7847010 Table 11

Table 23. Summary of Method Performance: Marstacimab NAb (B7847010)

Target Interference	LPC (1200 ng/mL), MPC (2400 ng/mL) and HPC (5000 ng/mL) and NC at least 1200 ng/mL of TFPI	Module 5.3.1.4 B7847010 Table 12
Selectivity and matrix effect	8/10 spiked Normal samples HPC (RLU) < LPC (RLU) ≤ ACP 10/10 blank Normal sample results > ACP 10/10 spiked Diseased samples HPC (RLU) < LPC (RLU) ≤ ACP 10/10 blank Diseased sample results > ACP	Module 5.3.1.4 B7847010 Table 7; Table 8
Hemolysis effect	5/6 hemolyzed samples HPC (RLU) < LPC (RLU) ≤ ACP 6/6 blank sample results > ACP	Module 5.3.1.4 B7847010 Table 9
Lipemic effect	5/6 lipemic samples HPC (RLU) < LPC (RLU) ≤ ACP 6/6 blank sample results > ACP	Module 5.3.1.4 B7847010 Table 10
Dilution Linearity and hook effect	No Prozone Effect was observed.	Module 5.3.1.4 B7847010 Table 13; Figure 1
Plate Homogeneity	7.6% CV (N = 96 individual wells)	Module 5.3.1.4 B7847010 Table 14
Bench-top/process stability	72 hours in human plasma at ambient temperature	Module 5.3.1.4 B7847010 Table 15
Freeze-Thaw stability	7 Freeze-Thaw cycles stability established at -70°C 7 Freeze-Thaw cycles stability established at -20°C	Module 5.3.1.4 B7847010 Table 16
Plate Coat Stability	3 Days at 4°C	Module 5.3.1.4 B7847010 Table 17
Assay Robustness	Assay robustness was demonstrated by 25 validation runs on 6 different days performed by 2 different analysts using multiple reagent lots, plate lots, incubation times and equipment.	Module 5.3.1.4 B7847010 Table 18-20
Cross Validation	This assessment will be performed upon receipt of successfully imported samples from the reference laboratory and data will be amended to this report.	N/A
Method performance: B7847010 was not used to assess neutralizing antibody to marstacimab as at the time of submission no samples from China-participants resulted positive for anti-marstacimab antibody during ADA testing.		

Table 23. Summary of Method Performance: Marstacimab NAb (B7847010)

Assay passing rate	N/A	N/A
Screening Cut Point	Cut Point Factor: 0.70 (based on a 1% false positive rate) Mean RLU of Negative Control (NC) × Cut Point Factor (cut point factor established during validation).	
PC performance	Precision (%CV): N/A	N/A
NC performance	Precision (%CV): N/A	N/A

Table 24. Summary Method Performance: PD Total TFPI (B7848001)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Module 5.3.1.4 Original B7848001: The Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Total Tissue Factor Pathway Inhibitor Protein (TFPI) in Sodium Citrate Human Plasma Module 5.3.1.4 B7848001 Addendum 1: The Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Total Tissue Factor Pathway Inhibitor Protein (TFPI) in Sodium Citrate Human Plasma Module 5.3.1.4 B7848001 Addendum 2: The Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Total Tissue Factor Pathway Inhibitor Protein (TFPI) in Sodium Citrate Human Plasma
Method description	25.0-µL matrix aliquot is incubated overnight at 2 to 8 °C with 0.50 µg (10.0 µL of 50 µg/mL) of biotinylated BAF2974 (R&D) capture antibody (anti-human TFPI biotinylated affinity purified polyclonal goat antibody) and diluted with loading buffer. After overnight incubation, 20 µL of streptavidin magnetic beads (Life Technologies) are added to the diluted plasma sample to capture the TFPI-Ab complex. After incubating for 120 minutes at room temperature, beads are washed three times with 125 µL of PBS followed by one wash with 200 µL of PBS. After washing, 10 µL of a 50 nM stable isotope labeled (SIL) internal standard is added, followed by the addition of 40 µL of RapiGest and 25 µL 50 mM ammonium bicarbonate. After mixing, 10 µL of 0.1 M dithiothreitol is added, and samples are incubated at 60 °C for 30 minutes. Samples are allowed to cool at room temperature prior to addition of 25 µL of 0.1 M iodoacetamide and then placed in the dark for 30 minutes. Next, 10 µL of 0.250 mg/mL sequencing grade trypsin (Pierce) is added and incubated at 37 °C for overnight digestion (12 to 18 hr). Enzymatic digestion is quenched on the following day by addition of 15 µL of 2N HCl to neutralize the samples which are then incubated for 10 minutes at room temperature. The entire sample, including beads, is transferred using a Sorenson BenchTop Pipettor to a Multi-screen HTS filter plate. The original sample plate is rinsed with 50 µL of 95:5 water / acetonitrile, v/v, and all volume is transferred to the same Multi screen HTS filter plate. The filter plate is placed on top of a collection plate and centrifuged for 5 minutes at 3000 rpm to collect the filtrate. The final extract is analyzed via LC/MS/MS using positive-ion electrospray. A linear, l/concentration^2 weighted, least-squares regression algorithm is used to quantitate unknown samples.
Materials used for standard calibration curve and concentration	Human TFPI, Pfizer lot [redacted], 1.00 mg/mL solution
Validated assay range	10.0 ng/mL to 1000 ng/mL

Table 24. Summary Method Performance: PD Total TFPI (B7848001)

Material used for quality controls (QCs) and concentration	Human TFPI, Pfizer lot [redacted], 1.00 mg/mL solution			
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A			
Source and lot of reagents	Anti-hTFPI Capture Antibody Solution, lot [redacted], 50 microgram, [redacted], [redacted], [redacted], USA,			
Regression model and weighting	Linear, 1/concentration^2			
Validation parameters	**Method validation summary**			**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ		8	Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Table 3
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ		-1.74% to 2.41%	Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Table 3
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ		≤9.58%	Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Table 3
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs**	VS-LLOQ VS-ULOQ VS-END VS-Low VS-Mid VS-High	-19.6% -6.63% Not applicable 3.12% -4.86% -4.56%	Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Table 8
	Inter-batch %CV	VS-LLOQ VS-ULOQ VS-END VS-Low VS-Mid	≤10.9% ≤4.06% ≤4.41% ≤5.52% ≤7.72%	Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Table 8

Table 24. Summary Method Performance: PD Total TFPI (B7848001)

		VS-High	≤4.48%	
	Total Error (TE)		Not calculated	N/A
Selectivity & matrix effect	12 out of 15 individual human lots fortified with and without 100 ng/mL TFPI met acceptance criteria; 9 out of 10 human individual lot fortified with and without 500 ng/mL TFPI met acceptance criteria. 2 out of 2 hemolyzed human lots fortified with and without 100 ng/mL and 500 ng/mL of TFPI met the acceptance criteria. 2 out of 2 lipemic human lots fortified with and without 100 ng/mL and 500 ng/mL of TFPI met the acceptance criteria.			Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Table 10-17 Module 5.3.1.4 Validation Report B7848001 Addendum 2 Table 8-11
Interference & specificity	No effect on the quantitation of TFPI in human plasma fortified with marstacimab at concentrations of 250 µg/mL, 500 µg/mL, and 1000 µg/mL, demonstrating the assay measures total TFPI. The bias from theoretical concentration was from -16.9% to 8.72%. Precision was less than 6.01%.			Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Table 18
Hemolysis effect	2/2 hemolyzed individual lots fortified with 100 and 500 ng/mL TFPI were acceptable with a bias of -1.4% and 1.03% from theoretical concentration. Precision of each lot was less than 1.84%.			Module 5.3.1.4 Validation Report B7848001, Addendum 2 Table 10; Table 11
Lipemic effect	2/2 lipemic individual lots were acceptable with a bias of -0.164% to 1.08% and -2.89% to -0.889% from theoretical concentration, respectively. Precision of each lot was less than 1.83% at 100 ng/m and less than 2.43% at 500 ng/mL of TFPI.			Module 5.3.1.4 Validation Report B7848001, Addendum 2 Table 10; Table 11
Dilution linearity & hook effect	The highest concentration tested was 2000 ng/mL with three dilution factors of 5, 10, and 20. The mean bias were at -4.67% with a precision of 0.717% at dilution factor of 5, at -3.91% with a precision of 1.43% at dilution factor of 10, and at -4.95% with a precision of 1.67 at dilution factor of 20.			Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Table 9

Table 24. Summary Method Performance: PD Total TFPI (B7848001)

	The highest concentration tested was 2000 ng/mL with one dilution factor of 4. The mean bias was at -4.30% with a precision of 0.883%.	Module 5.3.1.4 Validation Report B7848001, Addendum 2 Table 7
Bench-top/process stability	Bench-top matrix stability at ambient was demonstrated for 25 hours at room temperature with bias of -16.7% to -7.55% from theoretical concentrations. The precision was less than 1.88%. Bench-top matrix stability at ambient was demonstrated for 25 hours at 2 to 8 °C with bias of -13.0% to -9.35% from theoretical concentrations. The precision was less than 4.32%. Processed (extract) stability was determined by the back calculation of the aged- extracted QCs versus the curve that was extracted and injected the day the aged extracts were extracted. Stability was established at 2 to 8 °C for approximately 228.57 with bias of -5.36% to -5.73% from theoretical concentrations. The precision was less than 3.23%.	Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Table 20 Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Table 21 Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Table 28
Freeze-Thaw stability	Freeze/Thaw matrix stability was demonstrated for five cycles, frozen at -20°C and thawed at room temperature for each cycle with bias of -2.92% to 5.57% from theoretical concentrations. The precision was less than 7.76%. Freeze/Thaw matrix stability was demonstrated for five cycles, frozen at -70°C and thawed at room temperature for each cycle with bias of -15.2% to 0.923% from theoretical concentrations. The precision was less than 2.88%.	Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Table 24 Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Table 25
Long-term storage	Frozen matrix storage stability in spiked samples was demonstrated for 21 days at -20 °C with bias of 0.464% to 1.91% from theoretical concentrations. The precision was less than 10.4%.	Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Table 22

Table 24. Summary Method Performance: PD Total TFPI (B7848001)

	Frozen matrix storage stability in spiked samples was demonstrated for 21 days at -70 °C with bias of -0.654% to 10.1% from theoretical concentrations. The precision was less than 4.61%.	Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Table 23
	Frozen matrix storage stability in spiked samples was demonstrated for 97 days at -20 °C with bias of 14.9% to 10.5% from theoretical concentrations. The precision was less than 6.97%.	Module 5.3.1.4 Validation Report B7848001 Addendum 1 Table 8
	Frozen matrix storage stability in spiked samples was demonstrated for 97 days at -70 °C with bias of 10.9% to 18.8% from theoretical concentrations. The precision was less than 10.2%.	Module 5.3.1.4 Validation Report B7848001 Addendum 1 Table 9
	Frozen matrix storage stability in spiked samples was demonstrated for 181 days at -20 °C with bias of 2.83% to 5.38% from theoretical concentrations. The precision was less than 9.99%.	Module 5.3.1.4 Validation Report B7848001 Addendum 1 Table 10
	Frozen matrix storage stability in spiked samples was demonstrated for 181 days at -70 °C with bias of 0.624% to 12.6% from theoretical concentrations. The precision was less than 12.4%.	Module 5.3.1.4 Validation Report B7848001 Addendum 1 Table 11
	Frozen matrix storage stability in spiked samples was demonstrated for 293 days at -70 °C with bias of 2.35% to 13.9% from theoretical concentrations. The precision was less than 11.1%.	Module 5.3.1.4 Validation Report B7848001 Addendum 1 Table 12
	Frozen matrix storage stability in spiked samples was demonstrated for 370 days at -20 °C with bias of 0.229% to 1.56% from theoretical concentrations. The precision was less than 5.33%.	Module 5.3.1.4 Validation Report B7848001 Addendum 1 Table 13

Table 24. Summary Method Performance: PD Total TFPI (B7848001)

	Frozen matrix storage stability in spiked samples was not demonstrated for 370 days at -70 °C. The low stability sample did not meet the acceptance criteria with a bias of 21.3% and precision of 5.66%. The high stability sample met acceptance criteria with a bias of -0.578 and precision of 5.79%. All stability assessments were performed by comparing the mean concentration of the stability samples evaluated at each time-point to the nominal concentration of the validation samples.	Module 5.3.1.4 Validation Report B7848001 Addendum 1 Table 14
Parallelism	Parallelism was not assessed.	Not applicable
Carry over	Analyte carryover was ≤ 8.45% and Internal Standard Carryover was ≤0.265%.	Module 5.3.1.4 Original Validation Report B7848001 Validation Summary

参考文献

1. FDA Draft Guidance for Industry, Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins. December 2009.

2. FDA Guidance Document on Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products. August 2014.

3. FDA Draft Guidance for Industry, Assay Development and Validation for Immunogenicity testing of Therapeutic Protein Products. April 2016.

4. FDA Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products Developing and Validating Assays Anti-Drug Antibody Detection, Guidance for Industry. February 2019.

5. FDA Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation. May 2018.

6. European Medicines Agency (EMA), Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. 18 May 2017.

7. European Medicines Agency (EMA), Guideline on Immunogenicity Assessment of Monoclonal Antibodies Intended for In Vivo Clinical Use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. 24 May 2012.

8. European Medicines Agency (EMA). Concept Paper Recommendation on the need for a (CHMP) Guideline on the validation of bioanalytical methods. EMEA/CHMP/EWP/531305/2008. March 2009.

9. European Medicines Agency (EMA) Draft Guideline on Validation of Bioanalytical Method. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009. May 2010.

10. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009. February 2012.

11. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: text and methodology. Q2(R1). November 2005.

12. FDA Pre-IND Type B Meeting Minutes, August 2015.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 7
臨床薬理試験 9
1. 背景および概観 11
1.1. in vitro 試験の概要 12
1.2. 臨床試験の概要 12
1.2.1. 生体試料分析法の概要 13
1.2.2. エンドポイントおよび分析の概要 14
1.2.2.1. 薬物動態 14
1.2.2.2. 薬力学 14
1.2.2.3. 免疫原性 15
1.2.2.4. ポピュレーション PK および PK-PD 解析 15
2. 個々の試験結果の要約 16
2.1. 第 1 相試験 16
2.1.1. B7841001 試験（FIH 試験） 16
2.1.1.1. 試験デザイン 16
2.1.1.2. 薬物動態の結果 16
2.1.1.3. 薬力学の結果 17
2.1.1.4. 免疫原性の結果 17
2.1.2. B7841010 試験（中国） 20
2.1.2.1. 試験デザイン 20
2.1.2.2. 薬物動態の結果 20
2.1.2.3. 薬力学の結果 20
2.1.2.4. 免疫原性の結果 20
2.2. 第 2 相および第 3 相試験 22
2.2.1. B7841002 試験（第 1b/2 相試験） 22
2.2.1.1. 試験デザイン 22
2.2.1.2. 薬物動態の結果 23
2.2.1.3. 薬力学の結果 23
2.2.1.4. 免疫原性の結果 23

2.2.2. B7841003 試験（第 2 相試験） 28
2.2.2.1. 試験デザイン 28
2.2.2.2. 薬物動態の結果 28
2.2.2.3. 薬力学の結果 28
2.2.2.4. 免疫原性の結果 28
2.2.3. B7841005 試験（第 3 相試験） 29
2.2.3.1. 試験デザイン 29
2.2.3.2. 薬物動態の結果 30
2.2.3.3. 薬力学の結果 32
2.2.3.4. 免疫原性の結果 40
2.2.4. B7841007 試験（第 3 相試験） 40
2.2.4.1. 試験デザイン 40
2.2.4.2. 薬物動態および薬力学の結果 41
2.2.4.3. 免疫原性の結果 41
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 41
3.1. 単回投与および反復投与における PK 41
3.1.1. 吸収，分布，代謝および排泄 41
3.1.1.1. 吸収 41
3.1.1.2. 分布 42
3.1.1.3. 代謝 42
3.1.1.4. 排泄 42
3.1.2. 健康な治験参加者および血友病患者 43
3.1.3. 定常状態時のマルスタシマブの曝露量および蓄積性 44
3.1.4. 用量比例性 47
3.1.5. 薬物動態の変動 47
3.2. 内因性要因および外因性要因 47
3.2.1. 体重 48
3.2.2. 年齢 48
3.2.3. 人種 48
3.2.4. 肝機能障害 49
3.2.5. 腎機能障害 49
3.2.6. 血友病型 49

3.2.7. 薬物相互作用 49
3.2.8. 免疫原性 50
3.3. ポピュレーション PK および PK-PD 解析 53
3.3.1. PMAR-EQDD-B784a-DP3-1021 53
3.3.1.1. PMAR-1021 から得られた主な PK および PD の結論 53
3.3.1.2. PMAR-1021 解析による分析の詳細 53
3.3.2. PMAR-EQDD-B784a-1331-Amendment 54
3.3.2.1. PMAR-1331 解析（Amendment）による主な PK および PK-PD の結論 54
3.3.2.2. PMAR-1331-Amendment 解析結果の詳細 56
3.3.3. 用法・用量の設定根拠 56
3.4. 薬力学 59
4. 特別な試験 59
5. 臨床薬理の結論 59
6. 付録 61
Appendix 1. Summary of Non-Compartmental Marstacimab PK parameters from the Phase 1 and Phase 2 Human PK Studies 61
Appendix 2. Summary of PK and PD Values by Study and Dose Group Across Phase 2 and Phase 3 Studies 63
Appendix 2.1. PK 63
Appendix 2.2. TGA Peak 68
Appendix 2.3. PF 1+2 73
Appendix 2.4. D-dimer 78
Appendix 2.5. dPT 83
Appendix 2.6. TFPI 88
REFERENCES 93

LIST OF TABLES

Table 1. Marstacimab Studies contributing PK, PD and Immunogenicity Data 13
Table 2. Descriptive Summary of Plasma Marstacimab Pharmacokinetic Parameters Following Single SC and IV Doses (B7841001) 18
Table 3. Descriptive Summary of Plasma Marstacimab PK Parameters in Chinese Hemophilia Participants Following Single Dose SC Administration of Marstacimab 300 mg (B7841010) 21

Table 4. Descriptive Summary of Marstacimab Plasma PK Parameters (Study B7841002) 26

Table 5. Descriptive Summary of Plasma Marstacimab PK Parameters (B7841003) in 2 Newly Enrolled Hemophilia Participants Following Administration of Weekly SC Doses of Marstacimab 150 mg With a Loading Dose of 300 mg (B7841003) 29

Table 6. Comparison of Marstacimab NCA PK Parameters Following Single Dose Administration of 300 mg SC to Healthy Participants and Patients With Hemophilia 43

Table 7. Summary of Population Based Marstacimab Exposure PK Parameters by Dose Regimen and Age Group 45

Table 8. Overall Incidence of Anti-marstacimab Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) for Phase 1b/2 Studies B7841002/B7841003 and Phase 3 Studies B7841005/B78410–7 - Marstacimab Dataset 52

Table 9. Appendix 2.1 Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Study and Dose Group - Marstacimab Safety Set 63

Table 10. Appendix 2.2 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nmol) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset 68

Table 11. Appendix 2.3 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1+2 (pmol/L) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset 73

Table 12. Appendix 2.4 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset 78

Table 13. Appendix 2.5 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Dilute Prothrombin Time (sec) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset 83

Table 14. Appendix 2.6 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset 88

LIST OF FIGURES

Figure 1. Median Marstacimab Plasma Concentration-Time Profiles (Linear Scale) Following Administration of Single SC or IV Doses to Healthy Participants (B7841001) 18

Figure 2. Plot of Median Absolute Values vs Time for PD Endpoints by Cohort and Dose Following Administration of Single SC or IV Doses of Marstacimab to Healthy Participants (B7841001) 19

Figure 3. Median Plasma Marstacimab Concentration-Time Profiles (Linear and Semi-Log Scales) in Chinese Hemophilia Participants Following Single Dose SC Administration of Marstacimab 300 mg (B7841010) 21

Figure 4. Plots of Median PD Endpoint Values vs Time in Chinese Hemophilia Participants Following Single Dose SC Administration of Marstacimab 300 mg (B7841010) 22

Figure 5. Median Marstacimab Plasma Concentration-Time Profiles Following Single and Multiple Dose SC Administration of Marstacimab to Hemophilia A and B Participants With or Without Inhibitors (B7841002) 25

Figure 6. Plot of Median Absolute Values vs Time for PD Endpoints Following Single and Multiple Dose Administration of Marstacimab to Hemophilia A and B Participants With or Without Inhibitors (Study B7841002) 27

Figure 7. Median Marstacimab Plasma Concentration-Time Profiles (Linear Scale) Following Multiple Dose SC Administration of Marstacimab to Hemophilia A and B Participants Without Inhibitors (B7841005) by Dose Group and Age Group 31

Figure 8. Box Plot of Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) for Adult Participants by Dose in Study B7841005 (Japanese n=4, other East Asian n=24, non-East Asian n=57) 32

Figure 9. Plot of Median Absolute Values vs Time for Peak TGA (nM) by Dose Group and Age Group (B7841005) 33

Figure 10. Plot of Median Absolute Value vs Time for PF 1+2 (pmol/L) by Dose Group and Age Group (B7841005) 34

Figure 11. Plot of Median Absolute Value vs Time for D-dimer (µg/mL) by Dose Group and Age Group (B7841005) 35

Figure 12. Plot of Median Absolute Value vs Time for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group and Age Group (B7841005) 36

Figure 13. Box Plot of Absolute Values for TGA Peak for Adult Participants by Dose in Study B7841005 (Japanese n=4, other East Asian n=24, non-East Asian n=57) 37

Figure 14. Box Plot of Absolute Values for Prothrombin Fragment 1+2 for Adult Participants by Dose in Study B7841005 (Japanese n=4, other East Asian n=24, non-East Asian n=57) 38

Figure 15. Box Plot of Absolute Values for D-Dimer for Adult Participants by Dose in Study B7841005 (Japanese n=4, other East Asian n=24, non-East Asian n=57) 39

Figure 16. Box Plot of Absolute Values for Total Tissue Factor Pathway Inhibitor for Adult Participants by Dose in Study B7841005 (Japanese n=4, other East Asian n=24, non-East Asian n=57) 39

Figure 17. Adolescent (Observed and Model-predicted) and Adult Peak Thrombin Data Following Multiple Dose SC Administration of 150 mg Marstacimab to Hemophilia A and B Patients 58

Figure 18. Appendix 2.1 Plot of Median Values for Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Study and Dose Group (Linear Scale) - Marstacimab Safety Set 67

Figure 19. Appendix 2.2 Plot of Median Absolute Values for TGA Peak (nmol) versus Time by Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset 72

Figure 20. Appendix 2.3 Plot of Median Absolute Values for Prothrombin Fragments 1+2 (pmol/L) versus Time by Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset 77

Figure 21. Appendix 2.4 Plot of Median Absolute Values for D-Dimer (ug/mL) versus Time by Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset 82

Figure 22. Appendix 2.5 Plot of Median Absolute Values for Dilute Prothrombin Time (sec) versus Time by Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset 87

Figure 23. Appendix 2.6 Plot of Median Absolute Values for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) versus Time by Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset 92

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
%CV	percent coefficient of variation：変動係数
ABR	annualized bleeding rate：年間出血率
ACCR	accumulation ratio：累積係数
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion：吸収，分布，代謝および排泄
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
Alag	absorption lag time：吸収遅延時間
aPTT	activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC from time 0 to infinite time：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{inf[dn]}$	dose normalized AUC_{inf}：用量で補正した 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC from time 0 to the time of last measurement：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{last[dn]}$	dose normalized AUC_{last}：用量で補正した 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{ss}	AUC at steady state：定常状態時の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{tau}	AUC over the dosing interval tau：投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BE	bioequivalence：生物学的同等性
BMI	body mass index：肥満指数
CDC	Center for Disease Control and Prevention：アメリカ疾病予防管理センター
CI	confidence interval：信頼区間
CL	clearance：クリアランス
CL/F	apparent clearance：見かけのクリアランス
$C_{avg,ss}$	average steady-state plasma concentration：定常状態時の平均血漿中濃度
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max[dn]}$	dose normalized C_{max}：用量で補正した最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	steady-state C_{max}：定常状態時の最高血漿中濃度
C_{min}	minimum observed plasma concentration：最低血漿中濃度
$C_{min,ss}$	steady-state C_{min}：定常状態時の最低血漿中濃度
CSR	clinical study report：治験総括報告書
DDI	drug-drug interaction：薬物間相互作用
dPT	dilute prothrombin time：希釈プロトロンビン時間
EC_{50}	median effective concentration：50%有効濃度
EC_{90}	median effective concentration：90%有効濃度
ECL	electrochemiluminescence：電気化学発光（エレクトロケミルミネッセンス）
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
E_{max}	maximum effect：最大効果
F	absolute bioavailability：絶対的バイオアベイラビリティ
FIH	first-in-human
FIX	Factor IX：血液凝固第 IX 因子
FVIIa	Factor VII activated：活性型血液凝固第 VII 因子
FVIII	Factor VIII：血液凝固第 VIII 因子
FXa	Factor X activated：活性型血液凝固第 X 因子
IFN	interferon：インターフェロン

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IIV	inter-individual variance：個体間変動
IL-6	interleukin 6：インターロイキン 6
ISI	integrated summary of immunogenicity
IV	intravenous(ly) ：静脈内
k_a	first-order absorption rate constant：一次吸収速度定数
K_D	dissociation constant：解離定数
K_m	Michaelis-Menten constant：ミカエリス–メンテン定数
LC/MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限値
MRT	mean residence time：平均滞留時間
NAb	neutralizing antibody：中和抗体
NC	not calculated：算出せず
NCA	non-compartmental analysis：ノンコンパートメント解析
OLE	open-label extension
P450	cytochrome P450：シトクローム P450
PD	pharmacodynamic(s) ：薬力学
PF1+2	prothrombin fragments 1+2：プロトロンビンフラグメント 1+2
PFP	prefilled pen：プレフィルドペン型注入器
PFS	prefilled syringe：プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic(s) ：薬物動態
PK-PD	Pharmacokinetic-pharmacodynamic：薬物動態/薬力学
PMAR	Population Modeling and Analysis Report
PT/INR	Prothrombin time/ International normalized ratio プロトロンビン時間／国際標準比
Q	inter-compartmental clearance：コンパートメント間クリアランス
QW	once a week：週 1 回
QSS	quasi steady-state：準定常状態
RSE	relative standard error：相対標準誤差
SC	subcutaneous(ly) ：皮下投与
SCP	summary of clinical pharmacology：臨床薬理の概要
SD	standard deviation：標準偏差
SPEAD	solid-phase extraction with acid dissociation：固相抽出酸解離
$t_{½}$	apparent terminal half-life：終末相の見かけの消失半減期
TFPI	tissue factor pathway inhibitor：組織因子経路インヒビター
TGA	thrombin generation assay：トロンビン生成試験
TLAG	absorption lag time：
T_{max}	time of occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
TMDD	target-mediated drug disposition：標的を介した薬物消失
TNF	tumor necrosis factor：腫瘍壊死因子
ULN	upper limit of normal：基準値上限
V_c	volume of distribution of central compartment：中心コンパートメントの分布容積
V_{max}	maximum velocity：最大反応速度
V_p	volume of distribution of peripheral compartment：末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態時の分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積

臨床薬理試験

本項では，すべての臨床試験から得られたマルスタシマブ（PF-06741086）の臨床薬理に関する包括的な評価を示す。臨床薬理に関する所見には，推奨用法・用量に対する PK，PD，ポピュレーション PK 解析および PK-PD 解析ならびに免疫原性に対する評価が含まれる。また，成人および青年（12 歳以上）のインヒビターなしの血友病 A または血友病 B 患者における出血事象に対して，予定しているマルスタシマブの定期投与を支持する臨床薬理の概要を示した。

推奨用法・用量：

- 通常，12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の患者には，マルスタシマブとして初回に 300 mg を皮下投与し，以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与する。
- 体重 50 kg 以上で効果不十分の場合には，1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与できる。

薬物動態：

- 吸収，分布および排泄（3.1.1 項）：
  - マルスタシマブを血友病患者に単回および反復皮下投与したときの T_{max} の中央値は，それぞれ 70～73 時間（範囲，23～167 時間）および 23～59 時間（範囲，22～97 時間）であった。
  - 150 mg から 450 mg の用量範囲でマルスタシマブを皮下投与した場合，マルスタシマブの曝露量（AUC_{ss} および $C_{max,ss}$）は用量比をわずかに上回って増加した。
  - 負荷用量 300 mg 皮下投与後に 150 mg 週 1 回皮下投与したときのマルスタシマブの PK の変動係数（$C_{avg,ss}$ の%CV）は約 53%～78%であった。
  - マルスタシマブを皮下投与したときの F は約 71%と推定された。腕，大腿部および腹部による投与部位間に意味のある差は認められなかった。
  - マルスタシマブを PFS または PFP を用いて投与したときの BE が示された（M2.7.1.2.1）。
  - マルスタシマブの V_{ss} は約 8.6 L であった。
  - マルスタシマブを週 1 回皮下投与したときの累積係数（ACCR）は約 4 であった。
  - 定常状態時の ACCR に基づき，マルスタシマブの有効半減期は約 16～18 日と考えられた。負荷用量としてマルスタシマブ 300 mg を皮下投与後，マルスタシマブ濃度は第 7 日には定常状態付近まで上昇し，続いてマルスタシマブ 150 mg を週 1 回皮下投与後約 60 日（すなわち 8 回目または 9 回目の投与時，有効半減期の 5 倍以内）までに定常状態に達した。ポピュレーション PK 解析によるマルスタシマブの消失時間の検討より，最終投与後の約 1 か月以内にマルスタシマブの約 90%が排泄されると予測された。
  - マルスタシマブの線形 CL は 0.0188 L/hr と推定された。

- 特別な集団（3.1.2 項および 3.2 項）：
    - 青年患者（12 歳以上 18 歳未満）のマルスタシマブ濃度は，成人患者と比較して約 2～2.5 倍高いと考えられた。青年患者の CL を体重で補正した場合，成人患者と比較して 3%低値を示したのみであったことから，成人および青年患者の PK の差の大部分は体重によって説明可能であることが示された。マルスタシマブの V_c は青年と成人で異なり，青年患者の体重で補正した V_c は成人と比較して 26%低かった。
        - これら PK の差は臨床的に意味のあるものとは考えられず，2 つの年齢層間で下流の PD マーカー［特に最大トロンビン生成量（TGA Peak）］に臨床的に意味のある差は認められなかったため，体重に基づく用量調節は不要である（検討した体重範囲：35～120 kg）。
    - 65 歳以上の血友病患者の治験参加者数は十分ではなかったため，高齢者に対する影響は検討しなかった［年齢の中央値（範囲）：31 歳（13～66 歳）］。
    - マルスタシマブの PK に関して，血友病型，人種，ADA 発現の有無，クレアチニンクリアランス（腎機能障害）および肝機能障害による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

薬力学（3.4 項，2.2.2.3 項および 2.2.3.3 項）：

- 抗 TFPI 機序と一致している。
    - マルスタシマブの標的である遊離 TFPI と結合することで，総 TFPI の消失が遅延し，その結果として総 TFPI 濃度が上昇する。
    - マルスタシマブの投与により，最大トロンビン生成量，D-ダイマーおよびプロトロンビンフラグメント 1+2（PF 1+2）などのトロンビン生成の下流バイオマーカーが上昇し，dPT は短縮する。これらの PD 評価項目の変化による，過度の薬理作用を示唆する臨床所見は認められなかった。
- PD の評価項目に関して，成人と青年，血友病 A と血友病 B ならびに ADA 陽性または陰性を示した患者間で臨床的に意味のある差は認められなかった。
- マルスタシマブを単回皮下投与した場合，PD マーカーの変化が 7 日を超えて持続したことから，マルスタシマブの週 1 回投与が適切であることが裏付けられた。

免疫原性（3.2.8 項）：

- マルスタシマブを週 1 回皮下投与したときの ADA 陽性の発現割合は 116 例中 23 例（19.8%）であった。ADA 陽性を示した治験参加者の抗体価は低く，大部分は一過性のプロファイルを示し，ADA 陽性を示した 23 例中 22 例（95.7%）は試験終了時までに消失した。NAb 陽性の発現割合も低く（5.2%），いずれも一過性のプロファイルを示し，試験終了時に NAb 陽性を示した治験参加者はいなかった。12 ヵ月を超えてマルスタシマブを長期投与したときの ADA 陽性は 1 例のみで，NAb 陽性を示した治験参加者はいなかった。以上より，12 ヵ月を超えてマルスタシマブを長期投与した場合でも投与に起因する ADA の発現リスクは上昇しないことが示唆された（第 3 相試験の B7841005 試験および B7841007 試験を併合した評価）。

- 全体として，ADA または NAb 陽性がマルスタシマブの安全性，有効性，PK および PD に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。抗体産生に関連した有害事象の報告または治験の中止は認められていない。

薬物相互作用（3.2.7 項）：

- マルスタシマブの DDI に関する臨床試験は実施していない。In vitro ヒト全血サイトカイン放出試験では，マルスタシマブは炎症性サイトカインの放出を誘発しなかった。したがって，サイトカインを介した P450 またはトランスポーターへの影響が DDI を引き起こす可能性は低いと予測される。

ポピュレーション PK および PK-PD 解析（3.3.1 項および 3.3.2 項）：

- 遊離型マルスタシマブの線形および非線形の消失過程を含むセミメカニスティック TMDD モデルを用いてマルスタシマブのポピュレーション PK 解析を実施した。TMDD モデルでは，PK-PD モデルに E_{max} モデルを用いて，主要なバイオマーカーである最大トロンビン生成量（血友病の反応評価項目として知られている ABR と最も相関が高いバイオマーカー）と関連する遊離 TFPI を算出した。

用量選択の根拠（3.3.2 項）：

- マルスタシマブの $t_{1/2}$ および PD マーカーの 7 日を超える持続性から，投与間隔を週 1 回とした。

- 予定している適応症におけるマルスタシマブの用法・用量を，安全性および有効性の結果に基づき，負荷用量 300 mg 皮下投与および維持用量 150 mg 週 1 回皮下投与とした。この用法・用量の適切性は，第 3 相試験の B7841005 試験で得られた PK および PD の結果からも裏付けられている（2.2 項）。高用量の維持用量である 300 mg 週 1 回皮下投与に関しては，第 2/3 相試験における有効性および安全性のデータにより裏付けられており，体重が 50 kg 以上の患者においては患者の状態に応じて増量可能としている。

- 第 3 相試験のデータから成人と青年の最大トロンビン生成量は大部分が重なっており，臨床的に意味のある差がなく，PK-PD シミュレーションの結果とともに，青年と成人で同じ用量とする適切性を裏付ける結果となった。

1. 背景および概観

マルスタシマブは外因性血液凝固カスケードの主要な阻害因子である TFPI の Kunitz ドメイン 2 を標的とするヒトモノクローナル抗体である。TFPI はプロテアーゼインヒビターであり，組織因子により活性化された FVIIa および FXa を不活化することで外因性凝固経路を阻害し，血友病患者の血漿および非臨床動物種の血友病モデルにおいて止血を促進する。ヒト TFPI に対するマルスタシマブの結合親和性（K_D）は 3.7 nM であった。

12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の患者に対する推奨用量は，マルスタシマブとして初回に 300 mg を皮下投与し，以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与することである。また，体重 50 kg 以上の患者で効果不十分の場合には，1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与することができる。体重の変動による用量の変更は不要である。また，本邦においてマルスタシマブは PFP を用いて皮下投与する予定である。

本項にまとめた臨床薬理試験のデータおよび解析結果，第 2 相および第 3 相試験の有効性（M2.7.3）および安全性（M2.7.4）の結果は，この推奨用量を支持している。

1.1. in vitro 試験の概要

マルスタシマブの PK，ADME および DDI の特性を明らかにするため，ヒトおよび動物の生体試料を用いた非臨床 in vitro および in vivo 試験を実施した。これらの評価の詳細については，M2.6.4 に示している。

1.2. 臨床試験の概要

健康成人および血友病患者を対象にマルスタシマブの臨床試験 7 試験を実施した。健康成人被験者を対象とした 2 試験（B7841001 試験および B7841009 試験）および血友病 A および血友病 B 患者を対象とした 5 試験［B7841002 試験（第 1b/2 相），B7841003 試験（第 2 相 OLE），B7841005 試験（第 3 相），B7841007 試験（第 3 相 OLE）および B7841010 試験（重症の中国人血友病 A および血友病 B 患者）］であった。

インヒビター保有の有無を問わない血友病患者に関するデータは，第 1b/2 相試験（B7841002 試験）および第 2 相試験（B7841003 試験）の SCP に示している。

マルスタシマブの血漿中 PK および免疫原性を評価する試料はすべての臨床試験から，PD を評価する試料は B7841009 試験を除いたすべての臨床試験から入手した。PK，PD および免疫原性のデータに用いた，マルスタシマブを投与したすべての試験の詳細を Table 1 に示した。

Table 1. Marstacimab Studies contributing PK, PD and Immunogenicity Data

Study No.	Description	Study Treatment
B7841001	Phase 1 first-in-human, single ascending dose, randomized, double-blind, sponsor open, placebo-controlled study investigating the safety, tolerability, PK, and PD of SC and IV administration of marstacimab in 7 cohorts of healthy male adult participants and in an additional cohort of healthy Japanese male participants.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 100 mg/mL vial Doses: 30 mg SC, 100 mg SC, 300 mg SC, 150 mg IV and 440 mg IV Route of administration: SC or IV
B7841002	Phase 1b/2 open-label study investigating the safety, tolerability, PK, PD, and efficacy of multiple SC doses of marstacimab in male adult participants (18 to <65 years) with severe hemophilia A or B with and without inhibitors to FVIII or FIX.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 100 mg/mL vial Doses: 150, 300, and 450 mg QW Route of administration: SC
B7841003	Phase 2 open-label extension study of B7841002 assessing the safety, tolerability, and efficacy of marstacimab as a prophylactic treatment regimen in participants with hemophilia A or B, with or without inhibitors to FVIII or FIX.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL vial Doses: 150 mg and 300 mg QW Route of administration: SC
B7841005	Phase 3 one-way, cross-over, open-label, multi-center study in adolescent and adult participants between ages 12 to <75 years with severe hemophilia A or moderately severe to severe hemophilia B (defined as FVIII activity <1%, or FIX activity ≤2%, respectively) with or without inhibitors.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL, PFS Dose: 150 mg and 300 mg QW Route of administration: SC
B7841007	Phase 3 open-label extension study of B7841005 to evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of marstacimab prophylaxis in participants with severe hemophilia A and B with or without inhibitors.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL, PFS and PFP Dose: 150 mg and 300 mg QW Route of administration: SC
B7841009	Phase 1 open-label, randomized, 4-period, 2 sequence, crossover study to evaluate the bioequivalence of marstacimab prefilled syringe and prefilled pen following single-dose subcutaneous administration in healthy adult male participants.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL, PFS and PFP Dose: 300 mg single dose Route of administration: SC
B7841010	Phase 1 single-arm, open-label, non-randomized, non-controlled multicenter study to evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single subcutaneous dose of marstacimab in Chinese adult participants with severe hemophilia.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL, PFS Dose: 300 mg single dose Route of administration: SC

1.2.1. 生体試料分析法の概要

PK，PD および免疫原性評価のため，以下のとおりの生体試料分析法を開発，バリデーションを実施し，生体試料分析に用いた。

- 血漿中マルスタシマブ濃度測定を目的とした ECL 分析法
- 総 TFPI 濃度の測定を目的とした LC/MS/MS 法
- マルスタシマブに対する ADA および NAb の評価を目的とした ECL 分析法

なお，遊離 TFPI の分析法の開発はできなかった。これは TFPI に対するマルスタシマブの結合親和性が低いため（ナノモル），分析時に複合体から TFPI が解離するリスクが高まり，遊離 TFPI 測定の信頼性が低下したことによる。
PK，PD および免疫原性の特性を明らかにするために臨床薬理プログラムで用いた分析法およびその性能の概要は M2.7.1.1.2 に示している。

1.2.2. エンドポイントおよび分析の概要

1.2.2.1. 薬物動態

マルスタシマブの血漿中濃度の PK 解析は，適宜 NCA 解析またはポピュレーション PK 解析で実施した。

第 1 相試験（B7841001 試験，B7841009 試験および B7841010 試験）および第 2 相試験（B7841002 試験および B7841003 試験）のマルスタシマブの PK パラメータは，NCA 解析で算出した。第 3 相試験（B7841005 試験）については，他の試験データを組み込んでポピュレーション PK 解析を実施した。

マルスタシマブの血漿中濃度は，各コホート/投与群別に規定した PK 試料採取時間ごとに一覧にして，記述的に要約した。また，個々の血漿中の濃度-時間推移（実際の PK 試料採取時間に基づく）および中央値（規定の PK 試料採取時間に基づく）を各コホート/投与群別に示した。PK パラメータは，各コホート/投与群別に記述的に要約またはプロットした。

PK の解析対象集団は，マルスタシマブの投与を受け，薬物濃度が少なくとも 1 つ以上得られたすべての治験参加者と定義した。PK パラメータの解析対象集団は，マルスタシマブの投与を受け，対象となる PK パラメータが少なくとも 1 つ以上得られたすべての治験参加者と定義した。単回投与試験における PK パラメータは，可能な限り C_{max}，T_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，V_{ss}（静脈内投与のみ），V_z/F（皮下投与のみ），CL（静脈内投与のみ）または CL/F（皮下投与のみ），F および MRT とした。反復投与試験における PK パラメータは，可能な限り C_{max}（単回投与）または $C_{max,ss}$（定常状態）の T_{max}，AUC_{last}（単回投与）または AUC_{tau}（定常状態），C_{min}（単回投与）または $C_{min,ss}$（定常状態）および CL/F とした。

B7841001 試験および B7841002 試験では，PK パラメータと用量との関連性を評価するために，適宜個々の $AUC_{inf\,[dn]}$，$AUC_{last\,[dn]}$ および $C_{max\,[dn]}$ およびその%CV を用量に基づきプロットした。また，ポピュレーション PK 解析を用いた用量比例性解析を実施した（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment）。

BE 試験などでは，PK パラメータ［C_{max} および AUC（AUC_{last} および/または AUC_{inf}）］の幾何最小二乗平均値の比およびその 90% CI を求めた。

1.2.2.2. 薬力学

マルスタシマブの作用機序および薬理学に基づき，血液凝固経路の活性化を反映した薬理作用として，in vivo 評価項目である PF 1+2 および D-ダイマー，ex-vivo 評価項目である dPT および TGA［最大トロンビン生成開始までの時間，内因性トロンビン生成量および最大トロンビン生

成量］をモニタリングした。また，標的となる結合を検討するため血漿中総 TFPI 濃度も測定した。TFPI を阻害することで，PF 1+2 および D-ダイマーの上昇，最大トロンビン生成量および内因性トロンビン生成量の増加ならびに dPT およびトロンビン生成開始までの時間が短縮すると予測される。マルスタシマブと遊離 TFPI が結合することによりマルスタシマブに結合した TFPI の排泄が遅延して総 TFPI 濃度の上昇が期待される。総 TFPI 濃度の上昇は抗 TFPI の薬理作用と関連することが予測される。遊離 TFPI はベースライン時（薬物投与前）に最も高く，マルスタシマブが TFPI と結合することで低下することが予想されるため，遊離 TFPI と最大トロンビン生成量との関係は逆相関の関係にある。

サルを用いて実施した試験では，3 mg/kg の用量でマルスタシマブを皮下投与したときの dPT 短縮に関する EC_{50}（50%の効果を認める濃度）は約 651 ng/mL，EC_{90} は約 2247 ng/mL[1,2]で，薬物結合 TFPI に関する EC_{50} は約 7063 ng/mL であった。第 1 相および第 2 相試験から得られたヒトの dPT データを用いたモデルでは，EC_{50} は約 458 ng/mL と推定された[3]。

すべての臨床試験から得られた PD 評価項目を投与群および試料採取時間ごとに一覧にし，記述的に要約した。また絶対値およびベースラインからの最大変化量（必要に応じてベースラインからの変化量の AUC）を投与群/コホートごとに要約した。絶対値および/またはベースラインからの変化量の中央値および平均値（必要に応じてベースラインからの最大変化量）を投与群/コホートごとにプロットした。

1.2.2.3. 免疫原性

マルスタシマブの ADA および NAb の有無を測定して免疫原性を評価した。第 1 相および第 2 相試験においては，カットオフ値（最低希釈濃度 log_{10}）を基準にして評価した個々の ADA および NAb の抗体価を試料採取時間ごとに一覧表にし，発現割合の要約を報告した。また，第 3 相試験に関しては，試料採取時間ごとの発現割合および累積発現割合，全体の発現割合および一過性または持続型の発現割合についても報告した。記述統計量およびグラフによる解析を用いて，ADA の発現が安全性，有効性，PK および PD に及ぼす影響を評価した（M5.3.5.3 ISI 5.2）。さらに，ADA の発現がマルスタシマブの CL に及ぼす影響をポピュレーション解析により評価した（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment）。

1.2.2.4. ポピュレーション PK および PK-PD 解析

開発初期には第 1 相および第 1b/2 相試験（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1021）から得られたデータを用い，最終的には第 1 相試験（B7841001 試験，B7841009 試験および B7841010 試験），第 2 相試験（B7841002 試験および B7841003 試験）および第 3 相試験（B7841005 試験）（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment）から得られたデータを用いて，ポピュレーション PK および PK-PD 解析を実施した。この解析の目的は，関連する内因性および外因性要因（人口統計学的特性，クレアチニンクリアランス，ADA 発現の有無）がマルスタシマブの PK に及ぼす影響を評価することおよび年齢や体重の異なる（青年と成人）様々な集団（血友病型など）における用法・用量を裏付けることであった。PK パラメータの推定には，TMDD および一次吸収を含む 2-コンパートメントモデルを使用した。TMDD モデルは，E_{max} 型の PK-PD モデルを用いて，主要バイオマーカーである最大トロンビン生成量（血友病の評価項目である ABR と最も相関しているバイオマーカーとして知られる）と関係する遊離 TFPI を算出した。

ポピュレーション PK および PK-PD 解析のデザイン，評価，データの取り扱い，モデリング方法および結果については，2 つの population Modeling and Analysis Reports に詳細に記載している（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1021 および M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment）。各 PMAR のデザインおよび結論の概要は本項の 3.3 項に要約する。

2. 個々の試験結果の要約

本項に示した臨床試験の概要は，PK，PD および免疫原性に関連する重要なデザイン特性および結果に焦点を当てている。詳細については M5 の各 CSR を参照のこと。

2.1. 第 1 相試験

2.1.1. B7841001 試験（FIH 試験）

B7841001 試験は，健康な非日本人成人男性治験参加者（5 コホート：二重盲検，治験依頼者非盲検）および健康な日本人治験参加者（追加コホート：非盲検）を対象にマルスタシマブを用量漸増法で，単回皮下または静脈内投与（注入[1]，以下同）したときの安全性，忍容性，PK，PD および免疫原生を評価する無作為化，プラセボ対照，第 1 相 FIH 試験であった。

2.1.1.1. 試験デザイン

成人男性治験参加者計 41 例を 6 つのコホート［マルスタシマブ皮下投与 4 コホート（非日本人：30 mg，100 mg，300 mg，日本人：300 mg），マルスタシマブ静脈内投与 2 コホート（非日本人：150 mg および 440 mg）］に組み入れ，各コホートでは 6 例にマルスタシマブ，2 例にプラセボを投与した（ただし，日本人 300 mg 皮下投与コホートでは 4 例にマルスタシマブのみ，非日本人 30 mg 皮下投与コホートでは 4 例にマルスタシマブ，1 例にプラセボを投与した）。

バイアル中のマルスタシマブ 100 mg/mL 注射液を用いて皮下および静脈内投与した。血漿中 PK および PD 測定用の血液試料は，マルスタシマブ投与後 0（投与前），1，2［静脈内投与コホートのみ］，4，8［静脈内投与コホートのみ］，12，24，48，72 時間後および第 7，14，21，28，35，42，56，70 および 84 日の投与後に採取した。さらにすべてのコホートで，投与前（第 1 日）および第 14，21，28 および 42 日の投与前に採血を行い ADA/NAb を測定した。440 mg 静脈内投与コホートでは，第 35，56，70 および 84 日の投与後に追加で免疫原性試料を採取した。本試験における ADA 測定に用いた分析法（試料の前処理として酸解離を行ったブリッジング免疫測定法）は，その後のすべての臨床試験で用いた方法（試料の前処理として SPEAD 法を用い，標的ブロッカーを添加したブリッジング免疫測定法；詳細は M2.7.1 に記載）とは異なっていた。その後の方法では感度，薬物耐性およびターゲット耐性が改善された。

全体として，日本人グループはやや低身長，低体重で，BMI が低い傾向にあったが，非日本人集団における投与群間と比較して大きな違いは認められなかった。

試験デザインおよび方法に関する詳細は，M5.3.3.1 B7841001 試験 CSR 9 項に詳細を示した。

2.1.1.2. 薬物動態の結果

皮下投与した後の T_{max} はばらつきが大きく，各治験参加者で 48～144 時間であった。C_{max} に到達後，マルスタシマブ濃度は緩やかに低下し，用量が増加するにしたがって，みかけの t½は長くなる傾向が認められた。同じ投与経路では，用量で標準化した AUC_{inf} および C_{max} から，曝露量（特に AUC）は用量の増加を上回って増加すると考えられ，マルスタシマブの標的を介した消失が示唆された。マルスタシマブの t½（平均値）は 100 mg 皮下投与では 33 時間，300 mg 皮下投与では 66 時間であった。

[1] 約 1 時間かけて静脈内投与（治験実施計画書 6.2.2 項）

マルスタシマブを静脈内投与した後の C_{max} は 1 時間の注入終了時またはその直後に認められ，その後マルスタシマブ濃度は一相性の低下を示した。終末相の t½（平均値）は 150 mg 静脈内投与で 43.6 時間， 440 mg 静脈内投与で 79.5 時間であった。CL（平均値）は低く，マルスタシマブ 150 mg および 440 mg の静脈内投与でそれぞれ 0.0575 および 0.0306 L/hr であり，V_{ss}（平均値）はそれぞれ 3.5 L および 3.9 L であった（M5.3.3.1 B7841001 試験 CSR 11.4.2.1 項）。

AUC_{inf} に基づく静脈内投与に対する皮下投与の F は 27%であった。マルスタシマブ 300 mg を皮下投与したときの日本人の C_{max} および AUC_{last} の平均値は，非日本人治験参加者と同様であり，実測値に基づく PK に明らかな違いは認められなかった（M5.3.3.1 B7841001 試験 CSR 11.4.2.1 項）。単回皮下投与または静脈内投与したときのマルスタシマブの血漿中濃度の中央値と時間推移を Figure 1 に，PK パラメータを Table 2 に示した。

2.1.1.3. 薬力学の結果

治験薬と関連のある変化がすべての PD 評価項目で認められ，概して曝露量に依存した。具体的には，総 TFPI 濃度の上昇（遊離 TFPI とマルスタシマブの結合と一致），TGA でのトロンビン生成開始までの時間の短縮，最大トロンビン生成量および潜在的な内因性トロンビン生成量の増加，PF 1+2 および D-ダイマーの上昇ならびに dPT の短縮が認められた。

B7841001 試験でマルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与したときの総 TFPI 濃度および PD 評価項目（PF 1+2，トロンビン生成開始までの時間，最大トロンビン生成量および D-ダイマーなど）に対する薬理作用は，投与後 7 日を超えて持続することが示唆され，週 1 回皮下投与の裏付けが得られた。一部の PD 評価項目（TGA でのトロンビン生成開始までの時間，最大トロンビン生成量など）では，すべての用量群で効果が認められた。その他の PD 評価項目では，実施した用量群の中で高い用量群（100 mg 以上の用量群：D-ダイマー，PF 1+2 および dPT，150 mg 以上の用量群：総 TFPI 濃度）でのみ変化が認められた。最大効果またはそれと同程度の効果は，ベースラインからの最大変化量および AUC の変化量から，300 mg の単回皮下投与したときに認められた。（M5.3.3.1 B7841001 試験 CSR 11.4.2.2 項）。

主な PD 評価項目に関する絶対値の中央値-時間推移を Figure 2 に示した。内因性トロンビン生成の可能性およびトロンビン生成開始までの時間を含むすべての PD 評価項目の追加的なプロットは M5.3.3.1 B7841001 試験 Figure 14.2.7.1.2 および 14.2.5.1.2 に示した。

2.1.1.4. 免疫原性の結果

32 例中 15 例（46.9%）が ADA 陽性となり（30 mg 皮下投与群：0/4 例，100 mg 皮下投与群：5/6 例，300 mg 皮下投与群：4/6 例，150 mg 静脈内投与群：2/6 例，440 mg 静脈内投与群：1/6 例，日本人 300 mg 皮下投与群：3/4 例），ADA 発現割合は皮下投与群で 60%（12/20），静脈内投与群で 25%（3/12 例）であった（M5.3.3.1 B7841001 試験 Table 16.2.8.5.1.1）。

300 mg 皮下投与群の 1 例はベースライン時（投与前）に ADA 陽性であった。全投与群の治験参加者の抗体価（log_{10}）は 1.98～3.21［抗体価（log_{10}）カットオフ値は 1.88］であり，陽性値は第 14～42 日にも認められた。

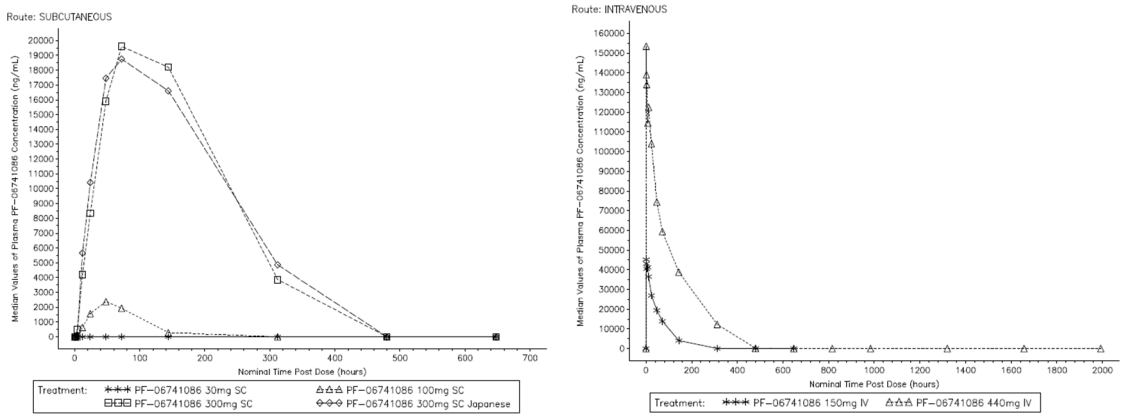
ADA 陽性となった治験参加者は 15 例おり，そのうち 10 例は，治験終了時（第 42 日）に ADA 陽性であったことから持続性の ADA 反応例として分類し，残りの 5 例の ADA 反応は一過性と判断した（M5.3.3.1 B7841001 試験 Table 16.2.8.5.1.1）。

ADA 陽性となった 15 例のうち NAb 陽性は 3 例のみであり，第 42 日目だけで認められ（3/15 例，20%），NAb の抗体価はいずれも低かった［抗体価（log_{10}）カットオフ値は 1.08，3 例の抗

体価（log_{10}）は 1.54，1.44 および 1.55 であった］。これらの治験参加者は試験終了時（第 42 日）に NAb 陽性であったことから持続性の NAb 陽性例と分類したが，抗体価が低かったために第 42 日以後は新たに試料を採取して評価しなかった（M5.3.3.1 B7841001 試験 CSR 12.5.4.1 項）。

ADA が安全性，PK および PD に臨床的に意味のある影響を及ぼすことはなかった。

Figure 1. Median Marstacimab Plasma Concentration-Time Profiles (Linear Scale) Following Administration of Single SC or IV Doses to Healthy Participants (B7841001)



Source: M5.3.3.1 B7841001 - Figure 14.4.3.2.1. Log scale: M5.3.3.1 B7841001 - Figure 14.4.3.2.2

Table 2. Descriptive Summary of Plasma Marstacimab Pharmacokinetic Parameters Following Single SC and IV Doses (B7841001)

	Parameter Summary Statistics[a] by Marstacimab Treatment Group					
Parameter (units)	**30 mg SC**	**100 mg SC**	**300 mg SC**	**300 mg SC Japanese**	**150 mg IV[c]**	**440 mg IV**
N, n	4, 0	6, 4	6, 3	4, 2[b]	6, 6	6, 5
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	NC	257700 (34)	2799000 (83)	4955000 (4240000-5670000)	2608000 (16)	14380000 (19)
AUC_{last} (ng•hr/mL)	0	81890 (391)	3120000 (68)	3551000 (28)	2346000 (14)	14290000 (21)
C_{max} (ng/mL)	0	1183 (287)	16490 (63)	18500 (25)	45640 (5)	152800 (12)
T_{max} (hr)	NC	48.0 (48.0-72.0)	72.0 (48.0-144)	108 (72.0-144)	1.07 (1.05-2.00)	1.54 (1.08-2.00)
$t_{½}$ (hr)	NC	33.30 ± 5.39	65.77 ± 18.01	98.35 (74.7-122)	43.58 ± 4.95	79.46 ± 17.71
CL/F (L/hr)	NC	0.3878 (34)	0.1072 (83)	0.06185 (0.0530-0.0707)	NA	NA
CL (L/hr)	NA	NA	NA	NA	0.05750 (16)	0.03061 (19)
V_z/F (L)	NC	18.43 (31)	9.90 (107)	8.47 (7620-9310)	NA	NA
V_{ss} (L)	NA	NA	NA	NA	3.525 (8)	3.880 (17)

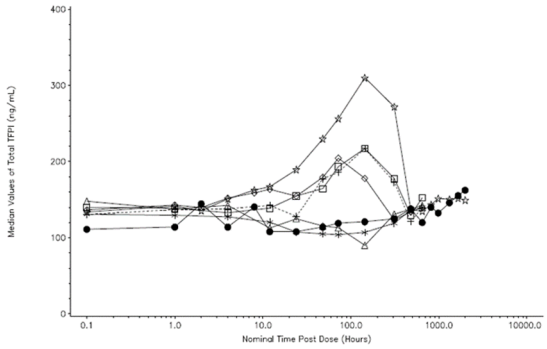
Source: M5.3.3.1 B7841001 – Table 14.4.4.1

N = number of participants contributing to the summary statistics, n = number of participants for $t_{½}$, AUC_{inf}, V_z/F (or V_{ss}) and CL/F (or CL), NA = not applicable, NC = not calculated

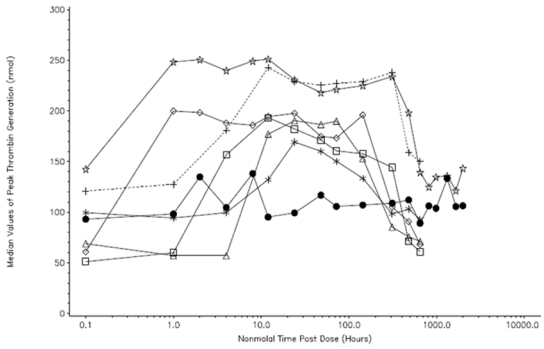
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean ± SD for $t_{½}$.
b. Median and range presented since N = 2.
c. The actual dose administered for Marstacimab 150 mg IV was 147 mg due to incorrect pump set and validation.

Figure 2. Plot of Median Absolute Values vs Time for PD Endpoints by Cohort and Dose Following Administration of Single SC or IV Doses of Marstacimab to Healthy Participants (B7841001)

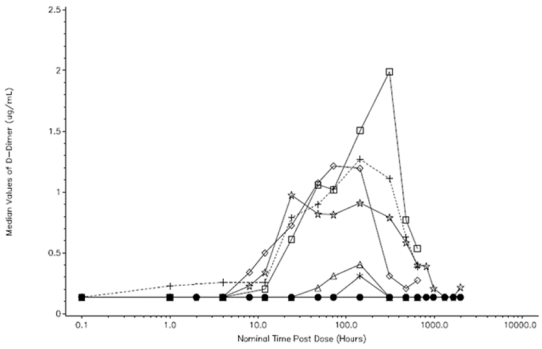
(a) Total TFPI



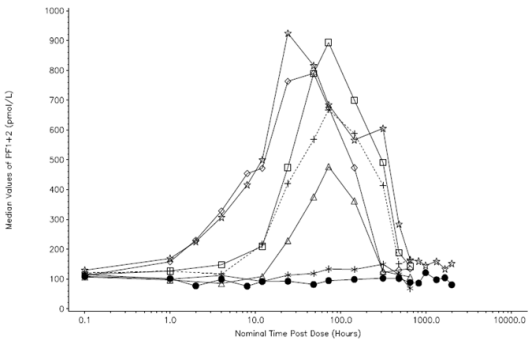
(b) Peak TGA



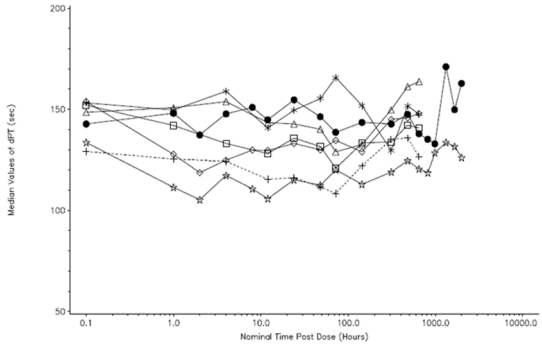
(c) D-dimer



(d) PF 1+2



(e) dPT





Source: M5.3.3.1 B7841001 - Figures 14.2.1.1.2, 14.2.6.1.2, 14.2.4.1.2, 14.2.3.1.2, and 14.2.2.1.2

2.1.2. B7841010 試験（中国）

B7841010 試験は，18 歳以上 75 歳未満のインヒビター保有の有無を問わない重症血友病 A または血友病 B（FVIII 活性または FIX 活性がそれぞれ 1%未満と定義）を有する中国人成人治験参加者を対象としてマルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与したときの安全性，忍容性，PK，PD および免疫原性を評価する単群，非盲検，非無作為化，非対照，多施設共同，第 1 相試験であった。

2.1.2.1. 試験デザイン

治験には，インヒビターなしのみの中国人男性血友病患者 6 例（血友病 A 患者 5 例，血友病 B 患者 1 例）が組み入れられ，PFS（150 mg/mL 溶液）を用いてマルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与した。

血漿中 PK および PD 測定用の血液試料は，マルスタシマブ投与後 0（投与前），1，4，12，24，48，72 時間後，および第 7，14，21 および 28 日目の投与後に採取した。また，投与前（第 1 日）および第 14，21 および 28 日の投与後にも血液試料を採取し，ADA/NAb の有無を測定した。

試験デザインおよび方法に関する詳細は，M5.3.3.2 B7841010 試験 CSR 9 項に示した。

2.1.2.2. 薬物動態の結果

マルスタシマブ300 mgを単回皮下投与したときのT_{max}（中央値）は73.15時間であり，$t_{1/2}$（算術平均値）は90.48時間であった（M5.3.3.2 B7841010試験 CSR 5.3項）。

マルスタシマブの血漿中濃度（中央値）-時間推移をFigure 3に，PKパラメータをTable 3に示した。

2.1.2.3. 薬力学の結果

インヒビターなしの重症の血友病 A または B を有する中国人治験参加者にマルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与したとき，治験薬と関連のある変化がすべての PD 評価項目で認められた。血漿中総 TFPI 濃度および D-ダイマーの上昇，最大トロンビン生成量および潜在的な内因性トロンビン生成量の増加が認められ，TGA でのトロンビン生成開始までの時間は短縮した。マルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与したときの総 TFPI 濃度およびその他すべての PD 評価項目に対する薬理作用は，投与後 7 日を超えて持続することが示唆された。すべての PD 評価項目について，ベースラインからの最大変化量を基にした最大効果またはそれと同程度の効果は最初の 1 週間に最も強く認められた（M5.3.3.2 B7841010 試験 CSR 5.4 項）。なお，本試験の PF 1+2 および dPT の測定結果について，当該検査機関で測定結果に影響を及ぼす可能性のある手順の逸脱があり，これらの測定値を用いることは不適切と判断したため，本試験の薬力学の評価から除外した。

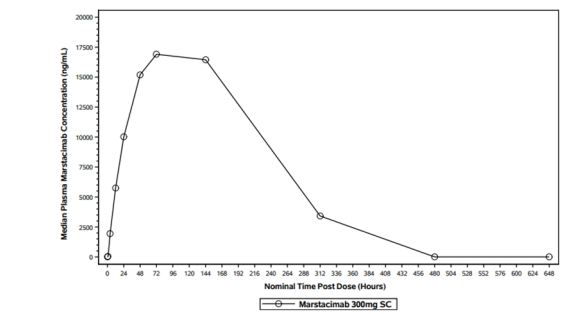
PD 評価項目（中央値）-時間のプロットを Figure 4 に示した。

2.1.2.4. 免疫原性の結果

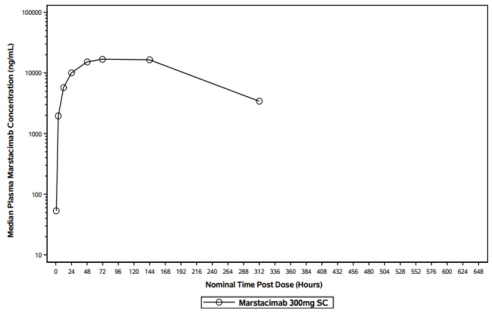
投与前（ベースライン）に ADA 陽性を示した治験参加者はいなかった。6 例中 2 例（33.3%）は，試験中に ADA 陽性［抗体価（log_{10}）は 1.54 以上］となった。1 例では第 21 日に，もう 1 例では第 28 日に抗体価が検出され，それぞれ 1.99 および 1.63 であった。第 21 日に ADA 陽性となった治験参加者は，第 28 日には陰性となり，ADA 反応は一過性のものであった。第 28 日に ADA 陽性となった治験参加者については，その後新たに ADA 解析は行わなかった（持続性 ADA 反応例とした）。しかし，ADA 陽性となったこの 2 例はいずれも NAb 陰性であった［抗

体価（log_{10}）は 1.08 未満，NAb 発現割合は 0%］。ADA が安全性，PK および PD に臨床的に意味のある影響を及ぼすことはなかった。（M5.3.3.2 B7841010 試験 CSR 5.5 項）。

Figure 3. Median Plasma Marstacimab Concentration-Time Profiles (Linear and Semi-Log Scales) in Chinese Hemophilia Participants Following Single Dose SC Administration of Marstacimab 300 mg (B7841010)



PK concentration analysis set was defined as all participants treated who had at least 1 concentration.
Study planned visits DAY7, 14, 21, 28 located at ticks 144, 312, 480, 648.
Summary statistics had been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
The lower limit of quantification was 100 ng/mL.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 11JAN2022 (20:57) Source Data: adpc Table Generation: 12JAN2022 (22:29)
(Database snapshot date : 02SEP2021) Output File: /nda1_cdisc/B7841010_PK/adpc_f201_im



PK concentration analysis set was defined as all participants treated who had at least 1 concentration.
Study planned visits DAY7, 14, 21, 28 located at ticks 144, 312, 480, 648.
Summary statistics had been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
The lower limit of quantification was 100 ng/mL.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 11JAN2022 (20:57) Source Data: adpc Table Generation: 12JAN2022 (22:29)
(Database snapshot date : 02SEP2021) Output File: /nda1_cdisc/B7841010_PK/adpc_f202_im

Source: M5.3.3.2 B7841010 - Figures 14.4.4.2-3

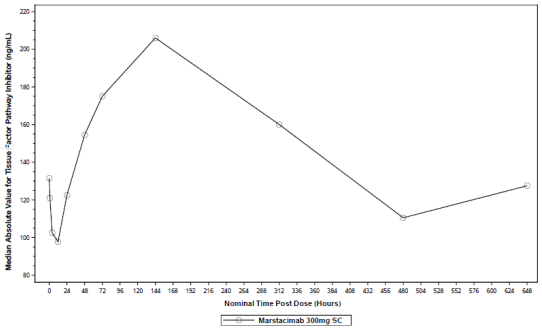
Table 3. Descriptive Summary of Plasma Marstacimab PK Parameters in Chinese Hemophilia Participants Following Single Dose SC Administration of Marstacimab 300 mg (B7841010)

Parameter (Unit)[a, b]	Marstacimab 300mg SC (N=6)
N2, N3	6, 4
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	4549000 (7)
AUC_{last} (ng•hr/mL)	2917000 (60)
C_{max} (ng/mL)	15610 (35)
T_{max} (hr)	73.15 (71.9 - 167)
$t_{1/2}$ (hr)	90.48 ± 26.025
CL/F (L/hr)	0.06595 (7)
V_z/F (L)	8.305 (29)

Source: M5.3.3.2 B7841010 – Table 14.4.5.1
PK parameter analysis set was defined as all participants treated who had at least 1 of the PK parameters.
N = Total number of participants in the actual treatment group in the indicated population.
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics.
N3 = Number of participants contributing to the summary statistics for AUC_{inf}, $t_{½}$, CL/F and V_z/F.
a. Geometric mean (geometric coefficient of variation (%)) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{½}$.
b. C_{max} was included in the terminal phase to calculate k_{el} derived PK parameters AUC_{inf}, $t_{½}$, CL/F and V_z/F.

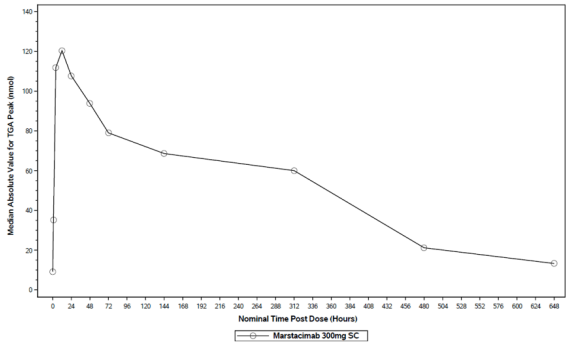
Figure 4. Plots of Median PD Endpoint Values vs Time in Chinese Hemophilia Participants Following Single Dose SC Administration of Marstacimab 300 mg (B7841010)

(a) Total TFPI



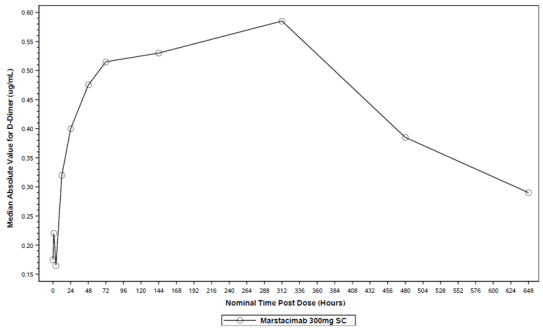
PD parameter analysis set was defined as all participants treated who had at least 1 of the PD parameters.
Study planned visits DAY7, 14, 21, 28 located at ticks 144, 312, 480, 648.
Tissue factor pathway inhibitor represented total tissue factor pathway inhibitor.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 31MAR2022 (05:20) Source Data: adpd2 Table Generation: 06APR2022 (06:55)
(Database snapshot date : 31MAR2022) Output File: ./nda1 cdisc/B7841010 PD/adpd f101 im

(b) TGA Peak



PD parameter analysis set was defined as all participants treated who had at least 1 of the PD parameters.
Study planned visits DAY7, 14, 21, 28 located at ticks 144, 312, 480, 648.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 31MAR2022 (05:20) Source Data: adpd2 Table Generation: 06APR2022 (06:55)
(Database snapshot date : 31MAR2022) Output File: ./nda1_cdisc/B7841010_PD/adpd_f106_im

(c) D-dimer



All values below the lower limit of quantification (LLQ) were imputed as 0.5 * LLQ.
PD parameter analysis set was defined as all participants treated who had at least 1 of the PD parameters.
Study planned visits DAY7, 14, 21, 28 located at ticks 144, 312, 480, 648.
The lower limit of quantification was 0.20 ug/mL.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 31MAR2022 (05:20) Source Data: adpd2 Table Generation: 06APR2022 (06:55)
(Database snapshot date : 31MAR2022) Output File: ./nda1_cdisc/B7841010_PD/adpd_f103_im

Source: M5.3.3.2 B7841010 – CSR

2.2. 第 2 相および第 3 相試験

2.2.1. B7841002 試験（第 1b/2 相試験）

B7841002 試験は，重症の血友病 A または B（インヒビター保有の有無を問わない）を有する成人男性治験参加者（18 歳～65 歳未満）を対象とし，マルスタシマブを反復皮下投与したときの安全性，忍容性，PK，PD および有効性を評価する非盲検第 1b/2 相試験であった。

2.2.1.1. 試験デザイン

計 27 例の男性治験参加者が組み入れられ，うち 26 例がマルスタシマブの投与を受けた（1 例は第 1 日の投与前に同意撤回により治験を中止した）。治験は以下の 4 つの用量コホートから構成された。

- コホート 1（7 例，インヒビターなし）：マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与
- コホート 2（6 例，インヒビターなし）：マルスタシマブ初回負荷用量 300 mg 皮下投与後，150 mg 週 1 回皮下投与

- コホート 3（6 例，インヒビターなし）：マルスタシマブ 450 mg 週 1 回皮下投与
- コホート 4（7 例，インヒビターあり）：マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与

バイアル中のマルスタシマブ 100 mg/mL 注射液を用いて皮下投与した。PK および PD 測定用の血液試料は，マルスタシマブ投与前（第 1 日）および第 1，2，4，8，15，22，29，30，33，57，85 および 113 日に採取した。また，投与前（第 1 日）および第 15，29，57，85 および 113 日の投与後に ADA/NAb の有無を評価するために血液試料を採取した。

試験デザインおよび方法に関する詳細は M5.3.5.2 B7841002 試験 CSR 9 項に示した。

2.2.1.2. 薬物動態の結果

マルスタシマブ 150～450 mg を週 1 回反復皮下投与したときの血漿中マルスタシマブ濃度は，投与ごとに第 29 日まで上昇した。T_{max}（中央値）は，すべてのコホートで 23～59 時間であった。AUC_{tau} および C_{max} は概して用量依存的に上昇した。第 57 日および第 85 日の血漿中マルスタシマブ濃度は同程度であったことから，おおむね第 57 日までに定常状態に達したと考えられた。反復皮下投与したときの CL/F は，すべてのコホートで 32～45 mL/hr であった。マルスタシマブの全体的な曝露量のばらつき（%CV）は，血漿中 AUC（AUC_{last} および AUC_{tau}）で 37%～79%，C_{max} で 37%～70%であった。（M5.3.5.2 B7841002 試験 CSR 11.1.2 項）。

血友病患者にマルスタシマブ 300 mg を週 1 回皮下投与したところ，インヒビターの有無および血友病 A と血友病 B 患者で PK の明らかな差は認められなかった。

マルスタシマブを単回および反復皮下投与したときのマルスタシマブの血漿中濃度（中央値）-時間推移を Figure 5 に，PK パラメータを Table 4 に示した。

2.2.1.3. 薬力学の結果

予測されたとおり，いずれのコホートでも PD のすべての評価項目において投与に関連する変化が認められた。具体的には，総 TFPI 濃度の上昇（マルスタシマブの半減期が非常に長いため，遊離 TFPI と比較してマルスタシマブと結合した TFPI の消失遅延が起こる），TGA でのトロンビン生成開始までの時間の短縮，最大トロンビン生成量，潜在的な内因性トロンビン生成量の増加，PF 1+2 および D-ダイマーの上昇ならびに dPT の短縮が認められた。これらの PD 評価項目の変化による，過度の薬理作用を示唆する臨床所見は認められなかった。インヒビター保有の有無を問わない治験参加者または血友病 A と血友病 B 患者で PD 反応は概して同程度であった。（M5.3.5.2 B7841002 試験 CSR 11.1.3 項）。

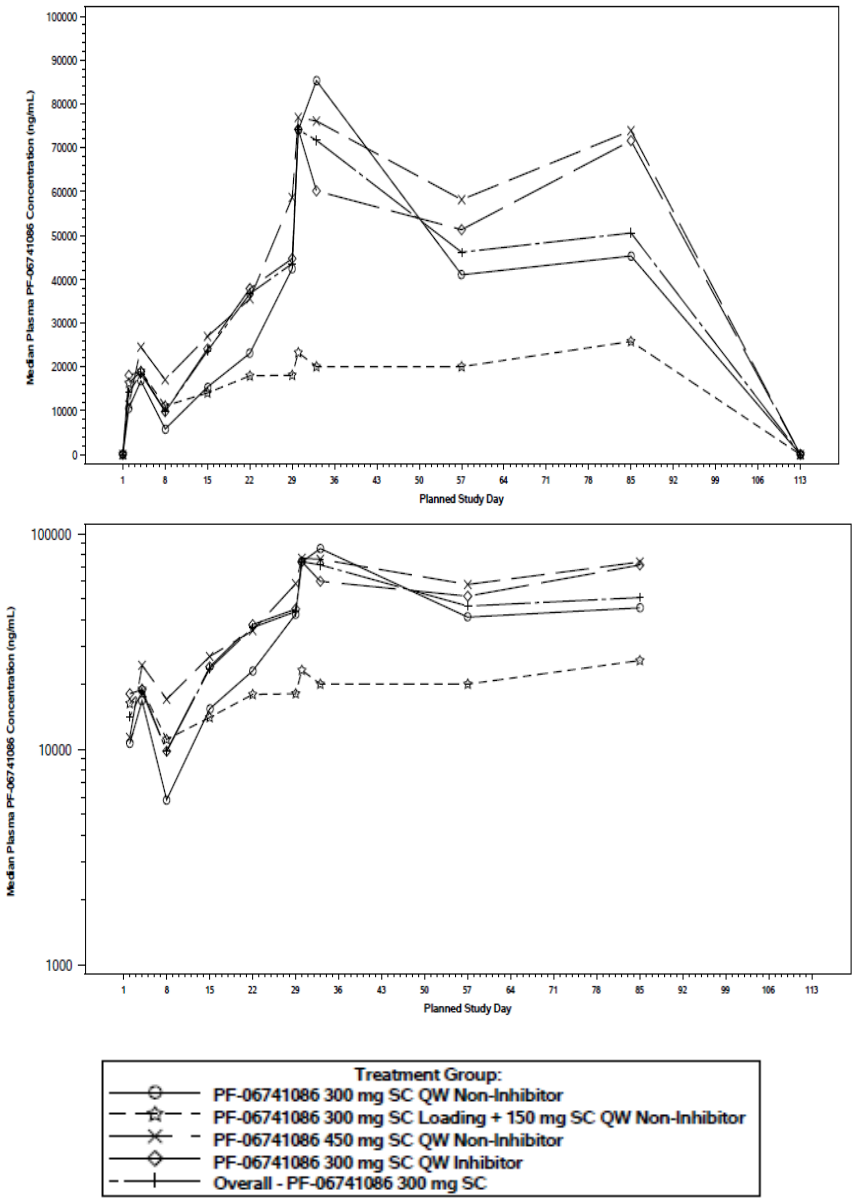
インヒビター保有の有無を問わない血友病 A および血友病 B を有する治験参加者にマルスタシマブを単回および反復投与したときの，すべての PD 評価項目に関するベースラインからの変化（中央値）を Figure 6 に示した。

2.2.1.4. 免疫原性の結果

マルスタシマブを投与した 26 例で，いずれもベースライン時の ADA は陽性（抗体価：1.53 以上）を示さなかった。投与に起因する ADA の総発現割合は 11.5%（3/26 例）であった。インヒビターなし 3 例から採取した 4 試料で ADA 陽性が認められ，抗体価は 1.72～2.89 であったが，いずれも NAb 陽性ではなかった。ADA 陽性となった 3 例中 1 例（150 mg 週 1 回皮下投与）は，第 113 日（追跡調査）でのみ ADA 陽性となり［抗体価（log_{10}）は 2.16，その後検査は実施

しなかったため持続性 ADA 反応例とした］，1 例（450 mg 週 1 回皮下投与）は第 29 日および第 57 日に ADA 陽性となり［抗体価（log_{10}）はそれぞれ 2.89 および 2.40］，第 85 日には ADA 陰性であった（一過性 ADA 反応例）。もう 1 例（450 mg 週 1 回皮下投与）は第 85 日に ADA 陽性となり［抗体価（log_{10}）は 1.72］，第 113 日（追跡調査）には ADA 陰性であった（一過性 ADA 反応例）。ADA 陽性治験参加者で，安全性，PK および PD に対する影響は認められなかった（M5.3.5.2 B7841002 試験 CSR 11.1.4 項）。

Figure 5. Median Marstacimab Plasma Concentration-Time Profiles Following Single and Multiple Dose SC Administration of Marstacimab to Hemophilia A and B Participants With or Without Inhibitors (B7841002)



Source: M5.3.5.2 B7841002 – Figures 14.4.4.2.1-2
Upper and lower panels are linear and semi-logarithmic scales, respectively.
The lower limit of quantification was 100 ng/mL. Study Visit "Day 113/Follow-up" located at tick 113 on X-axis.
The overall Marstacimab 300 mg SC group combined participants from both the marstacimab 300 mg SC QW non-inhibitor and inhibitor dose cohorts.
Summary statistics were calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to 0.
The dose of 1 participant was modified from 450 mg to 300 mg due to multiple severe injection site reactions; the participant was analyzed in the marstacimab 450 mg SC QW non-inhibitor dose cohort.
PK concentrations for 4 participants (1 participant from the marstacimab 300 mg SC QW non-inhibitor dose cohort, 2 participants from the marstacimab 450 mg SC QW non-inhibitor dose cohort and 1 participant from the marstacimab 300 mg SC QW inhibitor dose cohort) on Days 29, 30 and 33 were excluded from the presentation. Unplanned readings were excluded from this presentation.

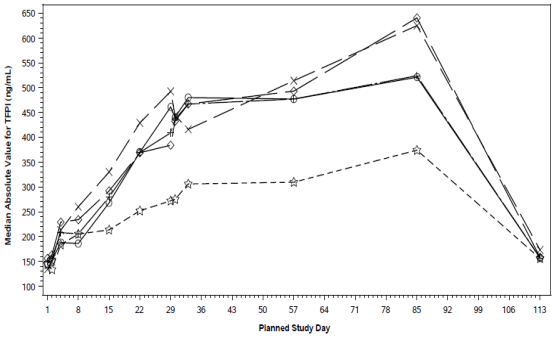
Table 4. Descriptive Summary of Marstacimab Plasma PK Parameters (Study B7841002)

Parameter (Unit)[a]	Marstacimab 300 mg SC Loading + 150 mg SC QW Non-Inhibitor[c] (N=6)	Marstacimab 300 mg SC QW Non-Inhibitor (N=7)	Marstacimab 450 mg SC QW Non-Inhibitor (N=6)	Marstacimab 300 mg SC QW Inhibitor (N=7)	Overall – Marstacimab 300 mg SC (N=14)
Day 1 (Week 1)					
n	6	7	6	7	14
AUC_{last} (ng•hr/mL)	2675000 (41)	1818000 (79)	2806000 (37)	2495000 (40)	2130000 (61)
C_{max} (ng/mL)	19480 (42)	14880 (70)	23070 (37)	19680 (51)	17110 (61)
C_{min} (ng/mL)	13040 (43)	7980 (112)	15660 (44)	11140 (41)	9429 (78)
T_{max} (hr)	69.7 (68.2, 71.1)	70.0 (69.1, 72.8)	71.6 (67.6, 72.3)	70.7 (22.8, 167)	70.1 (22.8, 167)
Day 29 (Week 5)					
n	6	5	4	5	10
AUC_{tau} (ng•hr/mL)	3309000 (50)	9045000 (49)	11090000 (43)	9248000 (38)	9146000 (41)
C_{max} (ng/mL)	24150 (44)	61850 (47)	73490 (38)	66070 (44)	63930 (43)
C_{min} (ng/mL)	15000 (59)	42120 (52)	53630 (61)	39490 (37)	40790 (42)
CL/F (mL/hr)	45.34 (50)	33.16 (49)	40.60 (43)	32.43 (38)	32.79 (41)
T_{max} (hr)	23.7 (22.0, 71.7)	23.7 (23.1, 94.2)	58.5 (23.3, 97.0)	22.8 (22.1, 94.7)	23.3 (22.1, 94.7)
Day 85 (Week 13)[b]					
n	5	6	6	5	11
C_{min} (ng/mL)	20630 (43)	57050 (58)	37310 (656)	61140 (51)	58880 (52)

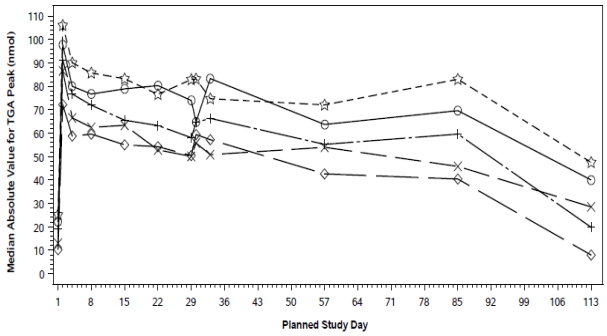
Source: M5.3.5.2 B7841002 – Table 14.4.5.2
The dose of 1 participant was modified from 450 mg to 300 mg due to multiple severe injection site reactions; the subject was analyzed in the Marstacimab 450 mg SC QW
non-inhibitor dose cohort. The overall Marstacimab 300 mg SC group combined subjects from both the Marstacimab 300 mg SC QW non-inhibitor and inhibitor dose cohorts.
PK parameters for 4 subjects (1 subject from the Marstacimab 300 mg SC QW non-inhibitor dose cohort, 2 subjects from the Marstacimab 450 mg SC QW non-inhibitor
dose cohort and 1 subject from the Marstacimab 300 mg SC QW inhibitor dose cohort) on Day 29 (Week 5) were excluded from the presentation.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except median (range) for T_{max}.
b. C_{min} of Day 85 (Week 13) represents plasma Marstacimab concentration of Day 85 (Week 13). Data points were excluded if there was a dose missed within 4 weeks prior to Day 85 (Week 13).
c. Day 1 (Week 1): 300 mg SC (loading dose); Day 29 (Week 5): 4th weekly dose of 150 mg SC following a loading dose of 300 mg SC.

Figure 6. Plot of Median Absolute Values vs Time for PD Endpoints Following Single and Multiple Dose Administration of Marstacimab to Hemophilia A and B Participants With or Without Inhibitors (Study B7841002)

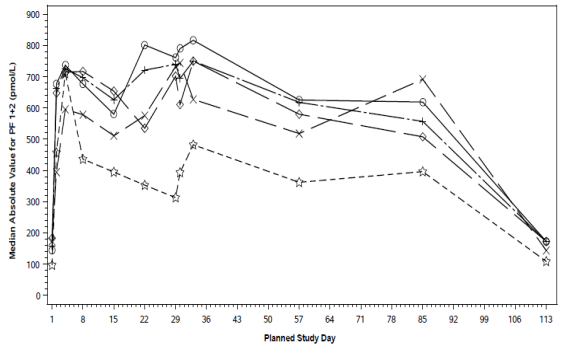
(a) TFPI



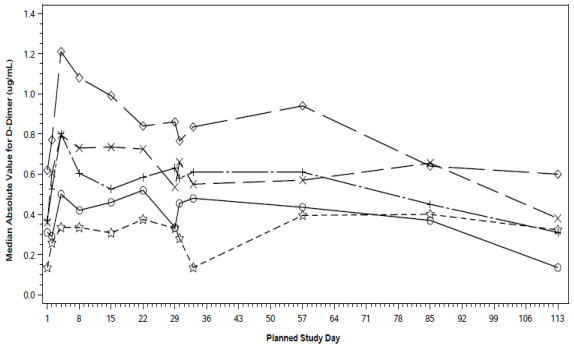
(b) Peak TGA



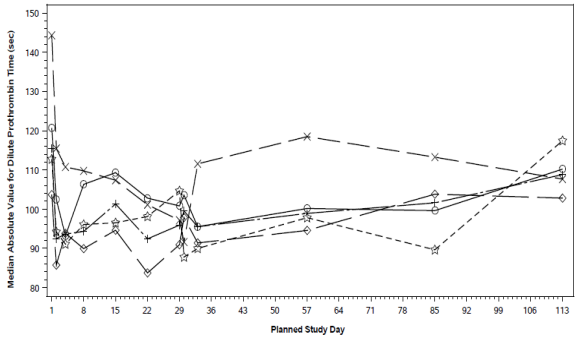
(c) PF 1+2

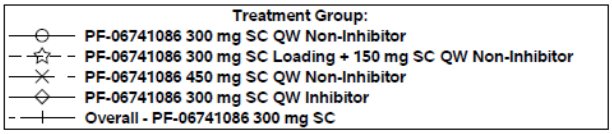


(d) D-dimer



(e) dPT





Source: M5.3.5.2 B7841002 - Figures 14.5.7.1.2, 14.5.2.1.2, 14.5.4.1.2, 14.5.5.1.2, and 14.5.6.1.2
Unplanned readings were excluded from this presentation. Follow-up samples were excluded if they were collected within 16 days after the last dose.
For D-dimer, the LLOQ was 0.27 µg/mL. All values below the LLOQ were imputed as 0.5 × LLOQ.
Study Visit “Day 113/Follow-up” located at tick 113 on X-axis.
The dose of 1 participant was modified from 450 mg to 300 mg due to multiple severe injection site reactions; the participant was analyzed in the Marstacimab 450 mg SC QW non-inhibitor dose cohort.
Overall Marstacimab 300 mg SC group combined participants from both the Marstacimab 300 mg SC QW non-inhibitor and inhibitor dose cohorts.

2.2.2. B7841003 試験（第 2 相試験）

B7841003 試験は，FVIII または FIX に対するインヒビター保有の有無を問わない血友病 A または血友病 B を有する治験参加者を対象とした定期補充療法としてのマルスタシマブの安全性，忍容性および有効性を評価する非盲検，継続投与，第 2 相試験であった。

2.2.2.1. 試験デザイン

計 20 例の男性治験参加者を組み入れ，2 例は新規組み入れ，18 例は B7841002 試験からの継続であった。

本試験の用法・用量は 300 mg 週 1 回皮下投与または負荷用量 300 mg 皮下投与 + 150 mg 週 1 回皮下投与であった。B7841002 試験のコホート 1 およびコホート 4 に組み入れられた治験参加者は 300 mg 週 1 回皮下投与で継続し，その他のすべてのコホートに組み入れられた治験参加者および新たに登録した 2 例の治験参加者に対しては負荷用量 300 mg 皮下投与 + 150 mg 週 1 回皮下投与した。

バイアル中のマルスタシマブ 100 mg/mL 注射液を用いて皮下投与した。PK，PD 測定用および免疫原性評価用の血液試料は，マルスタシマブの投与前（第 1 日）および第 1，3，6，9 および 13 ヵ月目にすべての治験参加者から採取した。新たに組み入れられた 2 例については，別途 PK および PD 測定用に第 2，4，8，15 および 22 日に，免疫原性評価用に第 15 日に血液試料を採取した。

2.2.2.2. 薬物動態の結果

新たに組み入れられたインヒビターありの治験参加者 2 例に対し，マルスタシマブを単回皮下投与したときの PK パラメータを算出した。2 例の PK パラメータは B7841002 試験の結果と同様であった。

B7841003 試験に新たに組み入れられた 2 例の血漿中 PK パラメータを Table 5 に示した。

2.2.2.3. 薬力学の結果

B7841002 試験で得られた PD の結果と同様に，新たに登録した負荷用量 300 mg + 150 mg（インヒビターあり）コホートでは，TGA でのトロンビン生成開始までの時間を除く PD のすべての評価項目において投与に関連する変化が認められた。具体的には，遊離 TFPI とマルスタシマブの結合と一致する総 TFPI 濃度および PF 1+2 の上昇ならびに最大トロンビン生成量の増加が認められた。

PD 評価項目（中央値およびベースラインからの変化量）のプロットは CSR（M5.3.5.2 B7841003 試験 CSR）に示した。

2.2.2.4. 免疫原性の結果

ベースライン時に ADA 陽性を示した治験参加者はいなかった。B7841002 試験の組み入れ時に ADA 陽性であった 3 例を含めた 18 例および負荷用量 300 mg 皮下投与 +150 mg 週 1 回皮下投与（インヒビターあり）コホートに新たに組み入れられた 2 例に ADA 陽性は認められなかった（20 例中 0 例）。したがって，NAb の測定は実施しなかった。

Table 5. Descriptive Summary of Plasma Marstacimab PK Parameters (B7841003) in 2 Newly Enrolled Hemophilia Participants Following Administration of Weekly SC Doses of Marstacimab 150 mg With a Loading Dose of 300 mg (B7841003)

	AUC_{last} (ng•hr/mL)	C_{168} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{last} (hr)	T_{max} (hr)
Hemophilia Type					
Hemophilia A	2870000		23300	143	92.3
Hemophilia A	2400000	15500	17400	165	45.0
n	2	1	2	2	2
Min	2400000	15500	17400	143	45.0
max	2870000	15500	23300	165	92.3

Source: M5.3.5.2 B7841003 – Table 16.2.5.5.1

2.2.3. B7841005 試験（第 3 相試験）

B7841005 試験は，12 歳以上 75 歳未満の青年または成人被験者を対象にインヒビター保有の有無を問わない重症血友病 A または中等から重症の血友病 B 患者（FVIII または FIX 活性がそれぞれ 1%未満または 2%以下）を対象とした一方向クロスオーバー，非盲検，多施設共同試験であり，治験参加者の約 20%が青年（12 歳以上 18 歳未満）であった [3,4]。

2.2.3.1. 試験デザイン

インヒビターなしの成人 97 例および青年 19 例（成人と青年を合わせた 116 例の内訳は血友病 A 患者 91 例および血友病 B 患者 25 例）が治験に参加した（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim Table 14.1.2.2.3）。初回負荷用量としてマルスタシマブ 300 mg を皮下投与後，維持用量として 150 mg を週 1 回皮下投与とした。治験実施計画書に規定した破綻出血に基づく用量増量基準に該当した治験参加者は，維持用量を 300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能とした。両投与群から得られたデータをポピュレーション PK 解析し，個々の推定値を得た。

マルスタシマブは，PFS に充填された 150 mg/mL 注射液を用いて皮下投与した。血漿中 PK および PD 測定用の血液試料は，マルスタシマブ投与前（第 0 日），7，28，60，120，180（M5.3.5.2 B7841005 試験 Protocol Amendment 5 までのみ採取），240，300 および 360 日に採取した。また，投与前（第 0 日），28，60，120，180 日（M5.3.5.2 B7841005 試験 Protocol Amendment 5 までのみ採取），240，300 および 360 日の投与後に ADA/NAb の有無を評価するため血液試料を採取した。

試験デザインおよび方法に関する詳細は，M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim CSR 3 項に示した。

.

2.2.3.2. 薬物動態の結果

マルスタシマブ 150 mg または 300 mg を週 1 回皮下投与したインヒビターなしコホートの血友病 A および血友病 B の治験参加者（成人および青年）のうち，評価可能な PK 濃度データが 1 つ以上得られた合計 116 例において PK 解析を行った。

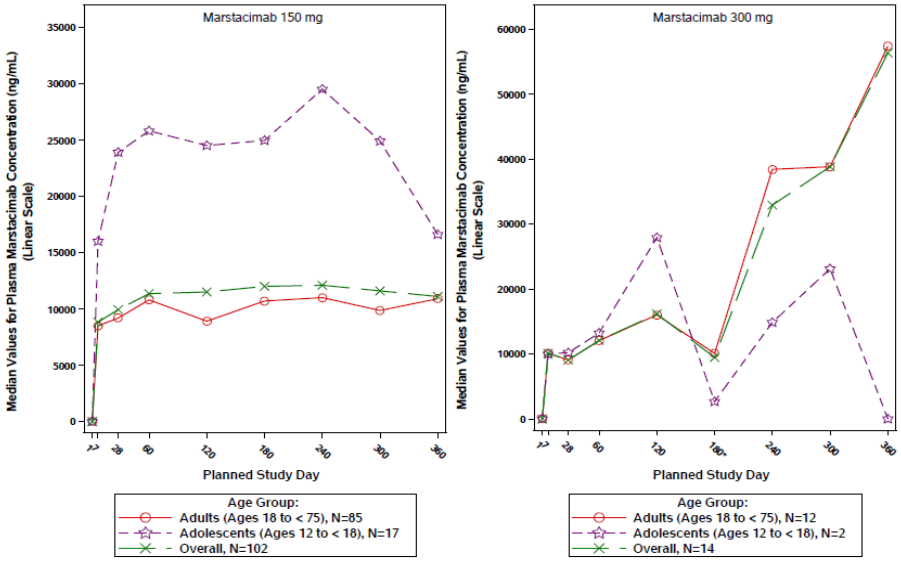
150 mg 用量群では全治験期間を通してマルスタシマブ 150 mg を週 1 回皮下投与であったのに対し，300 mg 用量群では，第 180 日（来院 14）まで 150 mg を週 1 回皮下投与，その後 300 mg に増量して週 1 回皮下投与した。

負荷用量としてマルスタシマブ 300 mg を皮下投与後，マルスタシマブ濃度は第 7 日には定常状態付近まで上昇し，続いてマルスタシマブ 150 mg を週 1 回皮下投与したとき，血漿中マルスタシマブ濃度は投与後約 60 日（マルスタシマブ週 1 回投与の 8 回目または 9 回目の投与）までに定常状態に達したと考えられた。マルスタシマブ 150 mg を週 1 回投与したときの定常状態での血漿中マルスタシマブ濃度（中央値）は，成人で約 10,000～11,000 ng/mL，青年で約 25,000～30,000 ng/mL であった（Figure 7）。成人と青年の濃度-時間推移は，大部分が同様の濃度範囲内にあると考えられた（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim Figure 14.4.4.6）。マルスタシマブ濃度は概してばらつきが大きかった（150 mg 週 1 回皮下投与時の%CV は成人で約 62%～92%，青年で約 40%～85%）（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim CSR 5.3 項）。

300 mg 週 1 回皮下投与に増量すると血漿中マルスタシマブ濃度は上昇し，150 mg 投与時に認められた値よりも高値を示した。（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim CSR）。

血漿中マルスタシマブ曝露量は，ADA 陽性例と陰性例および血友病 A と血友病 B 治験参加者で概して同程度であった。（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim Figure 14.4.4.4），（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim Figures 14.4.4.5）。

Figure 7. Median Marstacimab Plasma Concentration-Time Profiles (Linear Scale) Following Multiple Dose SC Administration of Marstacimab to Hemophilia A and B Participants Without Inhibitors (B7841005) by Dose Group and Age Group



N: Total number of participants in each dose and age group.
* Dose escalated to 300 mg on or after D180.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 08JUN2023 (12:16) Source Data: adpc Table Generation: 15AUG2023 (22:24)
(Data cutoff date : 17APR2023 Database snapshot date : 05MAY2023) Output File: ./ndal cdisc/B7841005 pkpd/adpc f202

Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim – Figure 14.4.4.2

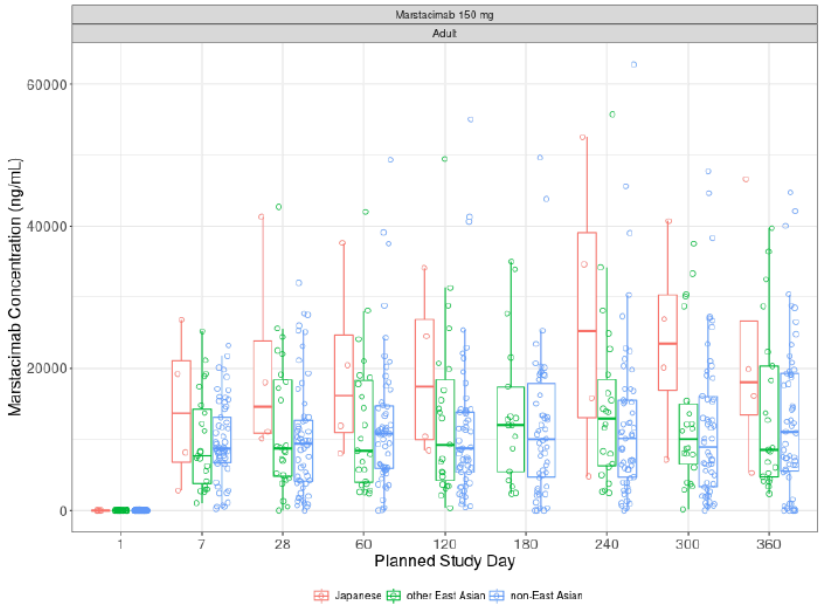
上記の解析に加え，第 1 相および第 2 相試験から得られた PK データおよび最大トロンビン生成量データを用いてポピュレーション PK 解析を実施した。ポピュレーション PK 解析のデザイン，評価，データの取り扱い，モデリング方法および結果の詳細については，Population Modeling and Analysis Report（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment）に示した。

2.2.3.2.1. 日本人，アジア人および非アジア人の薬物動態の比較

成人患者 85 例にマルスタシマブ 150 mg を週 1 回投与したときの血漿中濃度推移（Figure 7）について，日本人，日本人以外のアジア人および非アジア人における血漿中マルスタシマブ濃度を各来院日で比較した（Figure 8）。各来院時点の血漿中濃度の要約統計量は M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP4-1694-Amendment2, Appendix 10, A10.1 に示す。なお，日本人の 180 日目のデータはプロトコルの変更に伴い入手していない。また，日本人以外のアジア人としては東アジア（韓国，香港および中国）からのデータを用いた。

比較の結果，いずれの来院時においても，日本人患者における血漿中マルスタシマブ濃度は，日本人以外のアジア人および非アジア人患者の濃度範囲内にあることが示された。

Figure 8. Box Plot of Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) for Adult Participants by Dose in Study B7841005 (Japanese n=4, other East Asian n=24, non-East Asian n=57)



Box plot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range. Open circles represent individual values. Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP4-1694-Amendment2 – Figure 1

2.2.3.3. 薬力学の結果

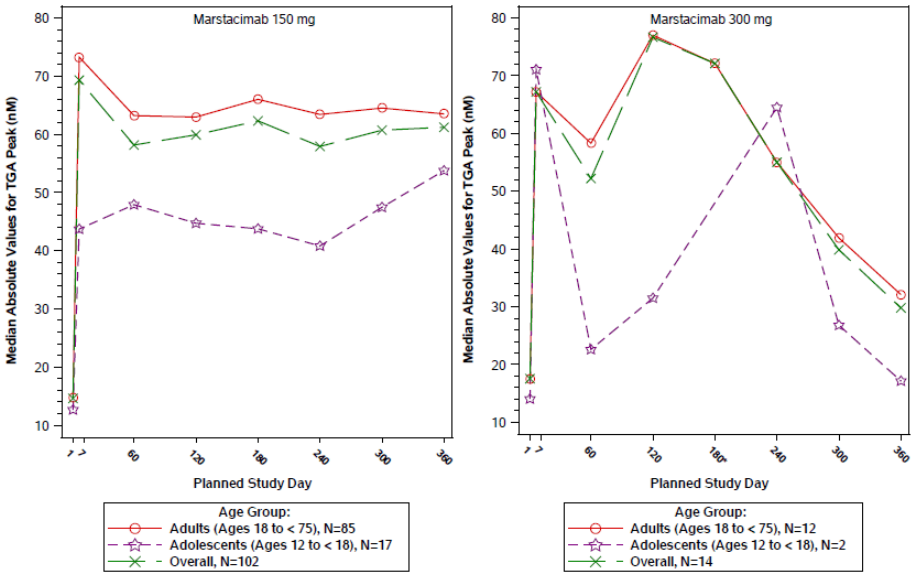
血友病 A および血友病 B 治験参加者で評価可能な PD 濃度データが 1 つ以上得られた合計 116 例において PD 解析を行った。なお，本治験の中国の治験参加者 4 例の PF 1+2 および dPT の測定については，当該検査機関で測定結果に影響を及ぼす可能性のある手順の逸脱があり，これらの測定値を用いることは不適切と判断したため，本治験の PF 1+2 および dPT の評価から中国の治験参加者 4 例の測定結果を除外した結果を提示した。

a. **最大トロンビン生成量（最大 TGA）**：ベースライン時の最大トロンビン生成量（中央値）は，成人と青年（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim Table 14.5.1.1.1）および血友病 A と血友病 B（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim Table 14.5.6.1.1）の治験参加者で意味のある差は認められなかった。マルスタシマブを週 1 回皮下投与したとき，いずれの用量群でも成人と青年の両方で最大トロンビン生成量の絶対値が増加した（Figure 9）。最大トロンビン生成量（中央値）は初回投与後に増加し，第 7 日までに最高値に達し，その後は一定に推移した。150 mg を週 1 回皮下投与したときの定常状態（第 60 日以降）における最大トロンビン生成量の絶対値（中央値）は，青年（17 例）では 41～54 nmol/L であったのに対し，成人（85 例）では 63～66 nmol/L であった。成人と青年の個々の最大トロンビン生成量は大部分がオーバーラップしていた（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim Figure 14.5.1.2.2）。300 mg を皮下投与したとき，150 mg 投与と比較して TGA での最大トロンビン生成量に臨床的に意味のある差はないと思われたが， 300 mg 皮下投与群の治験参加者数が少ないこと（成人 12 例および青年 2 例）および最大トロンビン生成量にばらつきがあることから，明確な結論を導き出すことはできない。

成人および青年（150 mg 皮下投与群）における投与後の最大 TGA のばらつき（%CV）は 33%～52%であった。最大 TGA での絶対値は，ADA 陽性例と陰性例で同程度であった。（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim Figure 14.5.1.2.3）。また，血友病 A および血友病 B 患者でも同程度であった（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim Figures 14.5.1.2.4）。

用量群および年齢群別の最大 TGA の絶対値の中央値の推移を Figure 9 に示した。TGA での最大トロンビン生成量の図表は M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim CSR に示した。

Figure 9. Plot of Median Absolute Values vs Time for Peak TGA (nM) by Dose Group and Age Group (B7841005)



N: Total number of participants in each dose and age group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
* Dose escalated to 300 mg on or after D180.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23JUN2023 (16:41) Source Data: adpd Table Generation: 26JUN2023 (23:33)
(Data cutoff date : 17APR2023 Database snapshot date : 05MAY2023) Output File: ./ndal cdisc/B7841005 pkpd/adptg f001

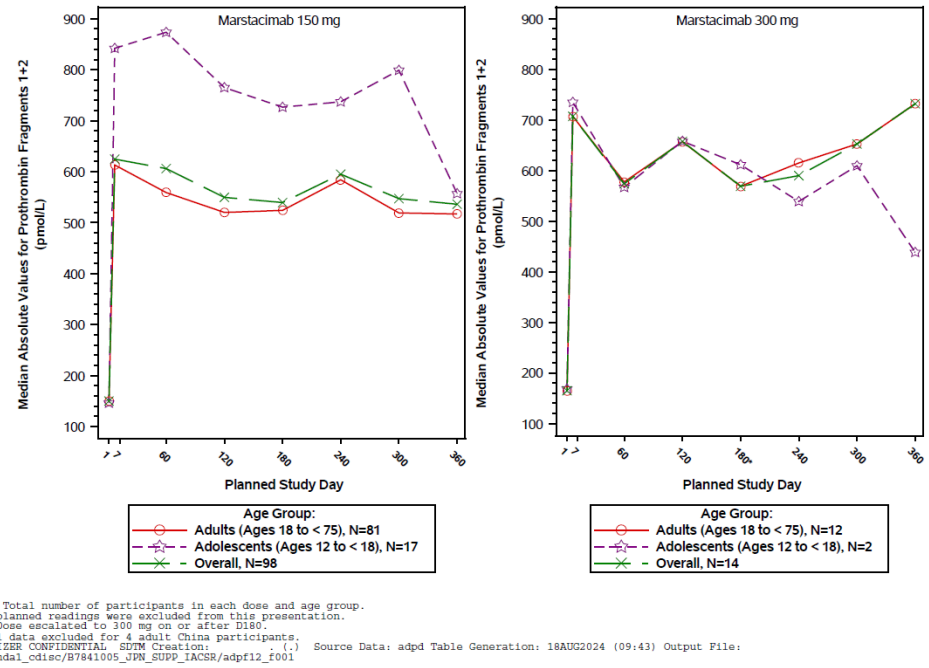
Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim – Figure 14.5.1.2.1

b. **PF 1+2：**ベースライン時の PF 1+2（中央値）において，成人と青年（M5.3.5.2 B7841005 試験 Supplemental CSRTable 14.5.2.1.1a）および血友病 A と血友病 B（M5.3.5.2 B7841005 試験 Supplemental CSR Table 14.5.6.1.1a）の治験参加者で臨床的に意味のある差は認められなかった。マルスタシマブを週 1 回皮下投与したとき，いずれの用量群でも成人と青年の両方で PF 1+2 の絶対値が上昇した（Figure 10）。PF 1+2（中央値）は初回投与後に上昇し，第 7 日までに最高値に達し，その後は一定に推移した。150 mg を週 1 回皮下投与したときの定常状態（第 60 日以降）における PF 1+2 の絶対値（中央値）は，青年（17 例）では 557～874 pmoL/L および成人（81 例）では 517～559 pmoL/L であった。300 mg を皮下投与したとき，中央値に臨床的に意味のある差は認められなかった（成人 12 例および青年 2 例）。

成人および青年（150 mg 皮下投与群）における投与後の PF 1+2 データのばらつき（%CV）は 25%～99%であった。PF 1+2 の絶対値は，ADA 陽性例と陰性例で同程度であった（M5.3.5.2 B7841005 試験 Supplemental CSR Figure 14.5.2.2.3a）。また，血友病 A および B の治験参加者でも同程度であった（M5.3.5.2 B7841005 試験 Supplemental CSR Figures 14.5.2.2.3a および 14.5.2.2.4a）。

用量群および年齢群別の PF 1+2 の絶対値（中央値）の推移を Figure 10 に示した。PF 1+2 に関する図表は M5.3.5.2 B7841005 試験 Supplemental CSR に示した。

Figure 10. Plot of Median Absolute Value vs Time for PF 1+2 (pmol/L) by Dose Group and Age Group (B7841005)



N: Total number of participants in each dose and age group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
* Dose escalated to 300 mg on or after D180.
All data excluded for 4 adult China participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: , (.) Source Data: adpd Table Generation: 18AUG2024 (09:43) Output File: ./ndal_cdisc/B7841005_JPN_SUPP_IACSR/adpf12_f001

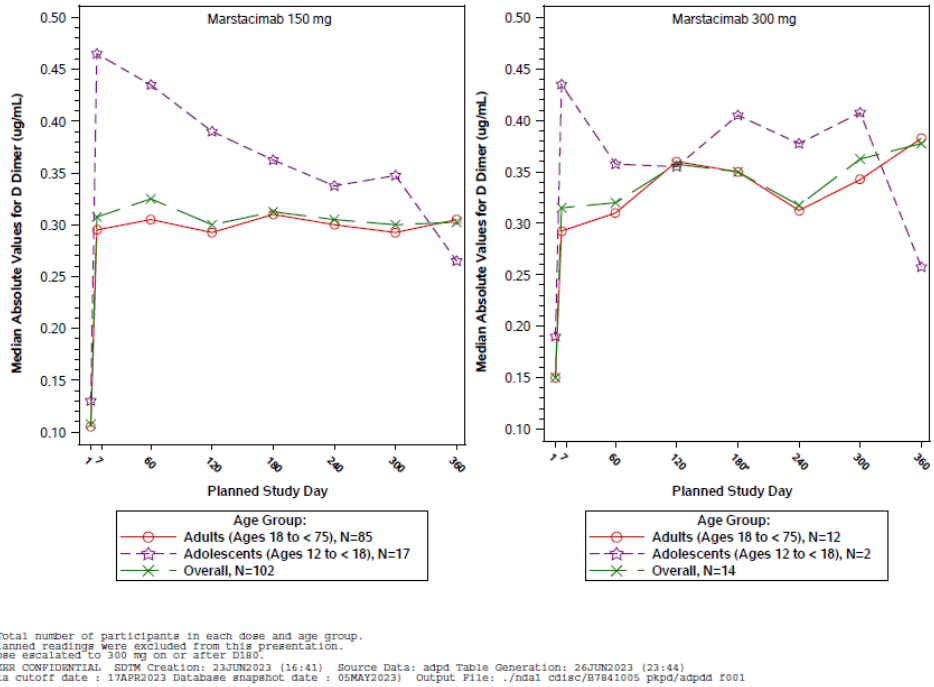
Source: M5.3.5.2 B7841005 Supplemental CSR – Figure 14.5.2.2.1a

c. **D-ダイマー：**ベースライン時の D-ダイマー（中央値）は，成人と青年（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim Table 14.5.3.1.1）および血友病 A と血友病 B（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim Table 14.5.6.1.1）の治験参加者で臨床的に意味のある差は認められなかった。マルスタシマブを週 1 回皮下投与したとき，いずれの用量群でも成人と青年の両方で D-ダイマーの絶対値が上昇した（Figure 11）。TGA での最大トロンビン生成量および PF 1+2 と同様に，D-ダイマー（中央値）も初回投与後に上昇し，第 7 日までに最高値に達し，その後は一定に推移した。150 mg を週 1 回皮下投与したときの定常状態（第 60 日以降）における D-ダイマーの絶対値（中央値）は，青年（17 例）では 0.3～0.4 µg/mL，成人（85 例）では 0.3 µg/mL であった。300 mg SC 投与群（成人 12 例および青年 2 例）でも同様の結果がみられた。

成人および青年（150 mg 皮下投与群）における投与後の D-ダイマーの値のばらつき（%CV）は 40%～76%であった。D-ダイマーの絶対値は，ADA 陽性例と陰性例（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim Figure 14.5.3.2.3 および血友病 A と血友病 B（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim Figures 14.5.3.2.3 および 14.5.3.2.4）の治験参加者で概して同程度であった。

用量群および年齢群別の D-ダイマーの絶対値（中央値）の推移を Figure 11 に示した。D-ダイマーに関する図表は M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim CSR に示した。

Figure 11. Plot of Median Absolute Value vs Time for D-dimer (µg/mL) by Dose Group and Age Group (B7841005)



N: Total number of participants in each dose and age group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
* Dose escalated to 300 mg on or after D180.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23JUN2023 (16:41) Source Data: adpd Table Generation: 26JUN2023 (23:44)
(Data cutoff date : 17APR2023 Database snapshot date : 05MAY2023) Output File: ./ndal cdisc/B7841005 pkpd/adpdd f001

Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim – Figure 14.5.3.2.1

d. **dPT：**本治験における dPT（安全性マーカーの 1 つ）の測定は，主にヒト血漿中のループス抗凝固因子の測定用に開発されたバリデートされた市販の分析法（ACTICLOT® dPT™）を用いて実施した。ACTICLOT® dPT™は，外因性凝固経路を活性化することにより血漿中のループス抗凝固因子の有無を確認する定性的な凝固分析法であり，第 3 相試験で発生する大量の試料に対応することを目的に第 1b/2 相試験（B7841002 試験）で用いた測定法を変更した。しかしながら，この分析法は対象集団（血友病患者集団）における抗 TFPI 作用に関連した dPT の変化を検出できる十分な試料の希釈を行わない方法であったため，B7841002 試験で使用していた分析法とは異なり，感度が低い可能性があった。したがって，本治験で得られた dPT の測定結果からは TFPI に対するマルスタシマブの薬力学的作用を解釈することはできなかった。ただし，マルスタシマブ投与時の dPT への影響については B7841002 試験で明らかにしており，マルスタシマブを週 1 回投与したとき，検討したすべての用量レベルで臨床的に意味のある dPT の短縮が認められた。このことから，dPT の変化はマルスタシマブの TFPI に対する作用機序と一致することが示されている。

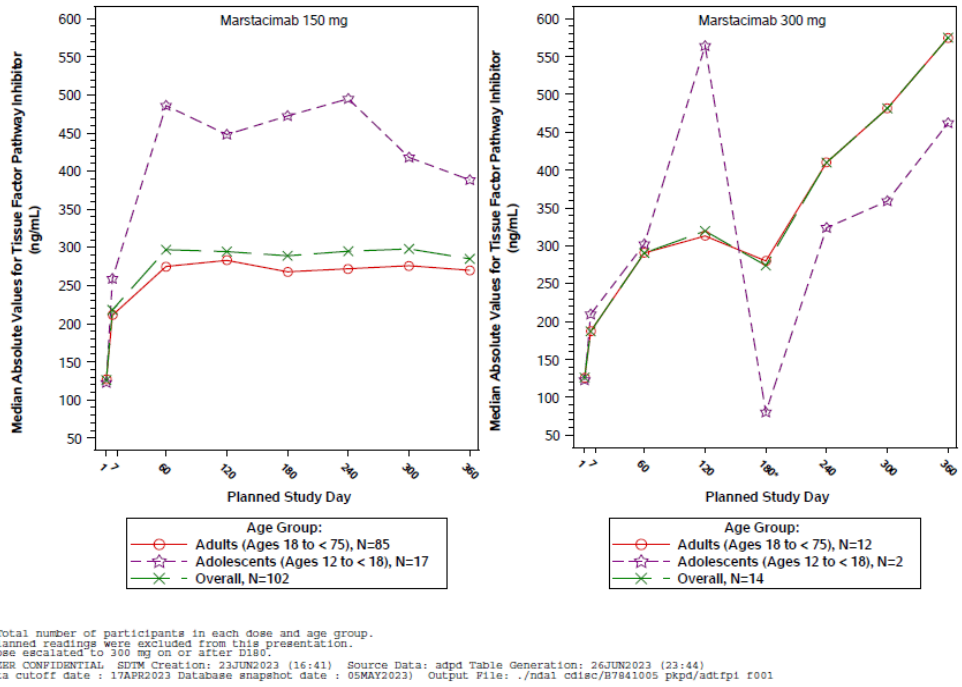
e. **総 TFPI：**ベースライン時の総 TFPI 濃度（中央値）において，成人と青年（M5.3.5.2 B7841005 Interim Table 14.5.5.1.1）および血友病 A と血友病 B（M5.3.5.2 B7841005 Interim Table 14.5.6.1.1）の治験参加者で臨床的に意味のある差は認められなかった。マルスタシマブを週 1 回皮下投与したとき，いずれの用量群でも成人と青年の両方で総 TFPI 濃度が上昇した（Figure 12）。この上昇は，マルスタシマブと遊離 TFPI の結合と一致しており，マルスタシマブの半減期は標的である TFPI よりもはるかに長いため，マルスタシマブに結合した TFPI の消失が遅延した。総 TFPI 濃度（中央値）は初回投与後に上昇し，第 60 日までに最高値に達し，その後は一定に推移した。150 mg を週 1 回皮下投与したときの定常状態（第 60 日以降）における総 TFPI 濃度（中央値）は，青年（17 例）では 389～495 ng/mL，成人（85 例）では 268～283 ng/mL であった。個々の成人と青年の総 TFPI 濃度は大部分が

オーバーラップしていた。300 mg 皮下投与に増量すると総 TFPI 濃度（中央値）は第 180 日前後で上昇し，150 mg SC 投与時に認められた値よりも高値を示した。

成人および青年（150 mg 皮下投与群）における総 TFPI 濃度のばらつき（%CV）は 19%～58%であり，絶対値は，ADA 陽性例と陰性例（M5.3.5.2 B7841005 Interim Figure 14.5.5.2.3）および血友病 A と血友病 B（M5.3.5.2 B7841005 Interim – Figures 14.5.5.2.3 and 14.5.5.2.4）の治験参加者で概して同程度であった。

用量群および年齢群別の総 TFPI 濃度の絶対値（中央値）の推移を Figure 12 に示した。TFPI に関する図表を M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim CSR に示した。

Figure 12. Plot of Median Absolute Value vs Time for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group and Age Group (B7841005)



N: Total number of participants in each dose and age group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
* Dose escalated to 300 mg on or after D180.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23JUN2023 (16:41) Source Data: adpd Table Generation: 26JUN2023 (23:44)
(Data cutoff date : 17APR2023 Database snapshot date : 05MAY2023) Output File: ./ndal cdisc/B7841005 pkpd/adtfpi f001

Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim – Figure 14.5.5.2.1

結論として，マルスタシマブが標的である TFPI と結合すると，総 TFPI の消失が遅延し，その結果として総 TFPI 濃度が上昇する。また，マルスタシマブを投与すると下流のバイオマーカーであるトロンビン生成（最大トロンビン生成量を含む），D-ダイマーおよび PF 1+2 が上昇した。これらの PD 評価項目の変化による，過度の薬理作用を示唆する臨床所見は認められなかった。

成人および青年の血友病 A と血友病 B 治験参加者ならびに ADA 陽性例と陰性例で，PD 評価項目のベースライン値に意味のある差は認められなかった。

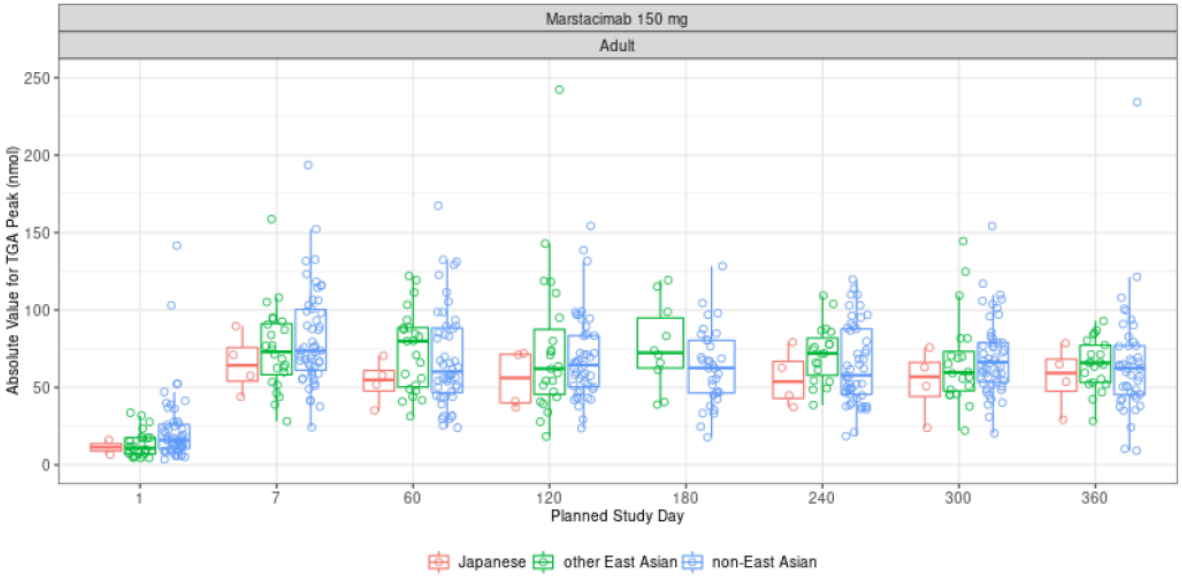
上記の解析に加え，第 1 相試験，第 2 相試験ならびに本治験から得られた PK データおよび最大トロンビン生成量のデータを用いてポピュレーション PK-PD 解析を実施した。ポピュレーション PK 解析のデザイン，評価，データ取り扱い，モデリング方法および結果の詳細については，Population Modeling and Analysis Report（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment）に示した。

2.2.3.3.1. 日本人，アジア人および非アジア人の薬力学の比較

成人患者 85 例にマルスタシマブ 150 mg を週 1 回投与したときの PD パラメータについて，日本人，日本人以外のアジア人および非アジア人における PD パラメータを各来院日で比較した。各来院時点の PD パラメータの要約統計量は M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP4-1694-Amendment2 Appendix 10, A10.2-10.5 に示す。なお，TGA および TFPI に関しては日本人の 180 日目のデータはプロトコルの変更に伴い入手していない。また，日本人以外のアジア人としては東アジア人（韓国，香港および中国）のデータを用いた。なお，本治験の中国の治験参加者 4 例の PF 1+2 および dPT の測定については，当該検査機関で測定結果に影響を及ぼす可能性のある手順の逸脱があり，これらの測定値を用いることは不適切と判断したため，本項の PF 1+2 については中国の治験参加者 4 例の測定結果を除外した結果を提示した。

a. 最大トロンビン生成量（最大 TGA）：比較結果を Figure 13 に示す。いずれの来院時においても，150 mg 投与群の最大 TGA の絶対値は日本人，日本人以外のアジア人および非アジア人の間で同様であった。

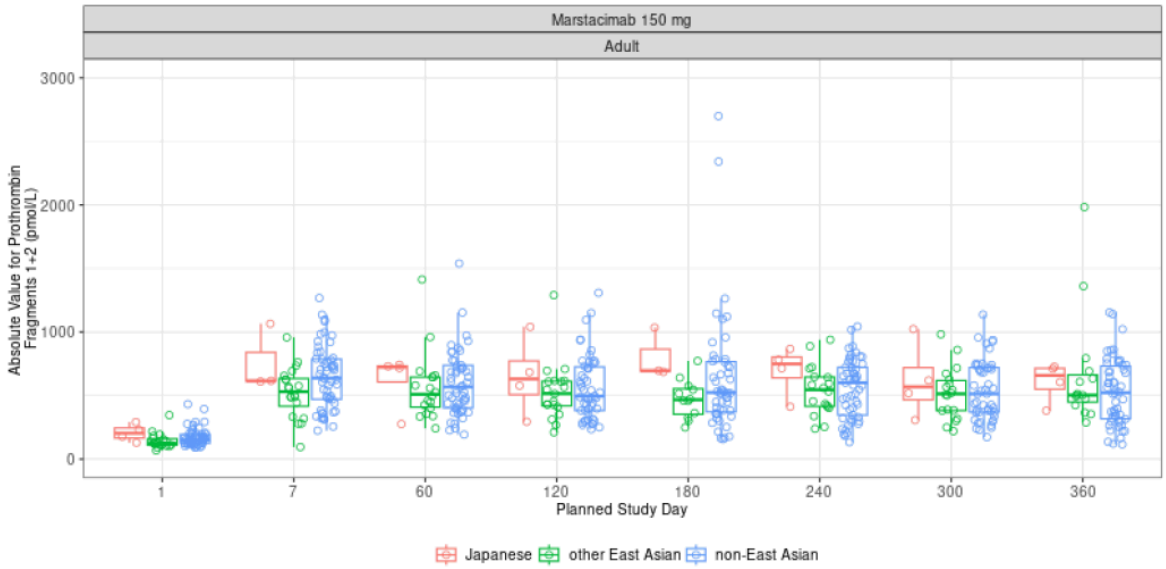
Figure 13. Box Plot of Absolute Values for TGA Peak for Adult Participants by Dose in Study B7841005 (Japanese n=4, other East Asian n=24, non-East Asian n=57)



Box plot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range. Open circles represent individual values. Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP4-1694-Amendment2 – Figure 6

b. PF 1+2：比較結果を Figure 14 に示す。いずれの来院時においても，150 mg 投与群の日本人における PF 1+2 の絶対値は，おおむね日本人以外のアジア人および非アジア人の絶対値の範囲内であった。

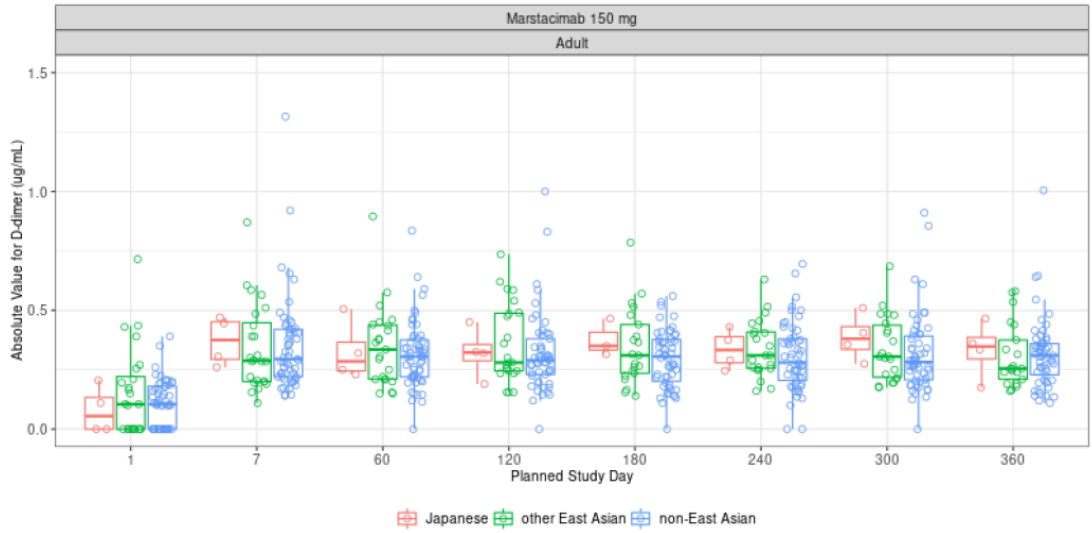
Figure 14. Box Plot of Absolute Values for Prothrombin Fragment 1+2 for Adult Participants by Dose in Study B7841005 (Japanese n=4, other East Asian n=20, non-East Asian n=57)



Box plot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range. Open circles represent individual values.
Out of range observations in 150 mg group: 12801 and 12801 pmol/mL (Planned Study Day 60), 6224 pmol/mL (Planned Study Day 180), 12302 pmol/mL (Planned Study Day 300) All of these observations were from non-East Asian. Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP4-1694-Amendment2 – Figure 8

c. D-ダイマー：比較結果を Figure 15 に示す。いずれの来院時においても，150 mg 投与群の D-ダイマーの絶対値は日本人，日本人以外のアジア人および非アジア人の間で同様であった。

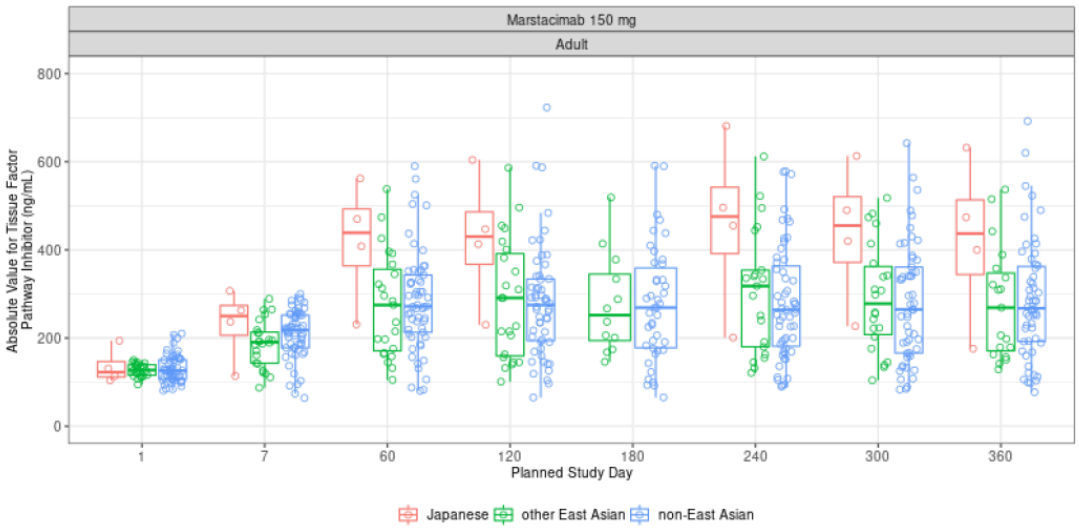
Figure 15. Box Plot of Absolute Values for D-Dimer for Adult Participants by Dose in Study B7841005 (Japanese n=4, other East Asian n=24, non-East Asian n=57)



Box plot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range. Open circles represent individual values. Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP4-1694-Amendment2 – Figure 10

d. 総 TFPI：比較結果を Figure 16 に示す。いずれの来院時においても，150 mg 投与群の日本人患者における総 TFPI の絶対値はやや高い傾向が認められたものの，その範囲はおおむね日本人以外のアジア人および非アジア人患者の絶対値の範囲内であった。

Figure 16. Box Plot of Absolute Values for Total Tissue Factor Pathway Inhibitor for Adult Participants by Dose in Study B7841005 (Japanese n=4, other East Asian n=24, non-East Asian n=57)



Box plot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range. Open circles represent individual values. Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP4-1694-Amendment2 – Figure 4

2.2.3.4. 免疫原性の結果

インヒビターなしコホートにおいてマルスタシマブ 150 mg の週 1 回皮下投与または 300 mg の週 1 回皮下投与を受けた血友病 A および血友病 B 患者 116 例から ADA 解析において 1 つ以上の評価可能な結果が得られた。

ADA 評価可能な 116 例中 23 例（発現割合 19.8%）に ADA 陽性（投与に起因する）が認められた。ADA 陽性が認められた 23 例中 21 例は成人（21/97 例，21.6%），2 例は青年（2/19 例，10.5%）であった。ADA 陽性例の大部分（16/23 例，69.5%）において抗体価は低く［最高抗体価（log_{10}）は 3.34，抗体価（log_{10}）カットオフ値は 1］53）］，これらの治験参加者は投与後初回来院時（第 28 日）までに ADA 陽性となった。ADA 陽性が認められた 61%（14/23 例）は一過性であり，39%（9/23 例）は持続性の ADA 反応例であったことから，大部分の治験参加者の ADA 反応が一過性のものであったことが示された。ADA 陽性が認められた 23 例中 22 例（95.7%）では試験終了時までに ADA が消失した［23 例中 1 例は試験終了時に ADA 陽性で，抗体価（log_{10}）は 2.48 であった］（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim Tables 14.3.1.3.1.2 および 14.3.1.3.1.3）。ADA 陽性となった 23 例中 6 例が NAb 陽性であった［ADA 陽性例における NAb 発現割合は 26.1%（6/23 例），ADA 評価可能例における NAb 発現割合は 5.2%（6/116 例）］。これらの NAb 陽性反応は，いずれも投与に起因する一過性のものであった。試験終了時に NAb 陽性であった治験参加者はいなかった。（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim CSR 5.5.1 項）。免疫原性の解析を実施した結果，本試験集団で認められたマルスタシマブの免疫原性の特徴として，抗体発現割合が低く，抗体発現時期が比較的早期で抗体価が低く，大部分が一過性のものであった。

全体として，ADA または NAb がマルスタシマブの有効性，安全性，PK および PD に臨床的に意味のある影響を及ぼすことはなかった。（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim CSR 5.5.2 項，M5.3.5.3 ISI）。有害事象の報告または試験中止の観点から，抗体形成と関連した臨床的影響は認められなかった。

2.2.4. B7841007 試験（第 3 相試験）

B7841007 試験は，第 3 相 B7841005 試験を完了した治験参加者を対象としてマルスタシマブの定期投与による長期の安全性，忍容性および有効性を評価する進行中の非盲検継続投与試験である。B7841007 試験は，マルスタシマブが各国で市販されるか，治験参加者が 7 年間の B7841007 試験参加期間を完了する時点のいずれか早い時点まで継続する。したがって，各治験参加者の試験参加期間は一定ではない。

2.2.4.1. 試験デザイン

本試験の中間解析には，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以前に先行試験である B7841005 試験を完了し，2023 年 3 月 [redacted] 日以前に B7841007 試験に登録された治験参加者から得られたデータを含めた。2023 年 3 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点では，インヒビターなしの血友病患者 87 例がマルスタシマブの投与を受けた。

先行試験である B7841005 試験参加中に確立した用量を用いて，B7841007 試験の参加者は治験期間中，規定されたマルスタシマブの週 1 回皮下投与を受けた。マルスタシマブ 150 mg 週 1 回皮下投与を受けた治験参加者で，治験実施計画書に規定された用量増量基準に該当した治験参加者は，維持用量として 300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能とした。

マルスタシマブ 150 mg/mL は，PFP に充填された注射液を用いて皮下投与した（中国では，PFP を市販用製剤としての申請は予定しておらず，PFS が使用された）。PFP の投与が困難であった

治験参加者に対しては，治験責任医師の判断で PFS の使用を許容した。また，本治験開始時において，サブスタディの治験参加者または介護者が治験依頼者の PFP を用いてマルスタシマブを安全かつ有効に投与できるかを評価するため，23 例に対して任意の 6 週間のサブスタディを実施した。

第 1 日（または B7841005 試験終了時），第 180 日（6 ヵ月）および第 360 日（12 ヵ月）の投与後に ADA/NAb の有無を評価するために血液試料を採取した。ADA および NAb の両方で陽性を示した治験参加者については，可能な限り速やかにマルスタシマブ濃度および PD（TFPI，PF 1+2，TGA および dPT）評価用の血液試料を採取した。

試験デザインおよび方法に関する詳細は M5.3.5.2 B7841007 試験 Interim CSR 3 項に示した。

2.2.4.2. 薬物動態および薬力学の結果

ADA および NAb の両方で陽性を示した治験参加者が認められなかったため，治験実施計画書に従い，PK および PD の評価は行わなかった。

2.2.4.3. 免疫原性の結果

ベースラインは B7841005 試験の投与前測定値とした。

先行試験の B7841005 試験から移行した合計 44 例（成人 41 例，青年 3 例）において，第 180 日の時点で 44 例全例，第 360 日の時点で 11 例の ADA の測定結果が得られた。

ADA 評価可能な 44 例のうち，成人 1 例で持続性の ADA 陽性反応が認められた［発現割合 2.3%（1/44 例）］。この治験参加者は，先行試験である B7841005 試験でマルスタシマブ投与開始前には ADA 陰性であったが，試験期間中に持続性の ADA 陽性反応を示し，試験終了時および非盲検継続投与試験である B7841007 試験の第 180 日でも ADA 陽性であった［抗体価（$\log_{10}$）は 2.41］が，NAb はいずれの時点でも陰性であった。他に持続性の ADA 陽性反応を示した治験参加者はいなかった。（M5.3.5.2 B7841007 試験 Interim Table 16.2.8.5.10）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 単回投与および反復投与における PK

以下の項に，NCA 解析およびポピュレーション PK 解析から得られた主要な結果を記載する。

ヒトの PK 試験にてマルスタシマブを単回および反復投与したときのマルスタシマブの NCA 解析で得られた PK パラメータを Appendix 1.に要約する。また，第 2 相および第 3 相試験の Visit および用量群ごとの血漿中濃度データおよび血漿中濃度-時間プロットを Appendix 2.に示した。

3.1.1. 吸収，分布，代謝および排泄

3.1.1.1. 吸収

マルスタシマブを単回皮下投与したときの T_{max}（中央値）は，健康成人被験者で 48～108 時間（範囲，48～144 時間），血友病患者で 70～73 時間（範囲，23～167 時間）であった（M5.3.3.1 B7841001 試験 CSR，M5.3.3.2 B7841010 試験 CSR，M5.3.3.2 B7841002 試験 CSR, Appendix）。血友病患者にマルスタシマブを反復皮下投与したときの T_{max}（中央値）は 23～59 時間（範囲，22～97 時間）であった（M5.3.5.2 B7841002 試験 CSR）。

健康成人治験参加者から得られたデータを用いて，静脈内投与に対する皮下投与の F を調整済み平均を用いて算出した結果，27%であった（M5.3.3.1 B7841001 試験 CSR Table 12）。ポピュ

レーション PK 解析により，マルスタシマブを皮下投与したときの F は約 71%（4.4% RSE；95% CI：55%，74%）と推定された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 11）。単回投与（NCA 解析）および反復投与（ポピュレーション PK 解析）との間で F の推定値に差が生じたのは，高用量ではマルスタシマブの PK は非線形性を示すためと考えられる。非線形性の PK を示す薬物については，静脈内投与および皮下投与時の用量で標準化した AUC の比を用いて F を推定すると，F は過小または過大に推定されるとの報告がある[5]。

投与部位（腕、大腿部および腹部）の影響を評価したポピュレーション PK 解析では、腕、大腿部および腹部に投与したときのマルスタシマブの F に統計的な有意差は認められなかった。（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment）

3.1.1.2. 分布

健康な治験参加者を対象にマルスタシマブを単回静脈内投与したときのマルスタシマブの V_{ss} は 3.5～3.9 L であり（M5.3.3.1 B7841001 試験 CSR），健康な治験参加者および血友病患者を対象にマルスタシマブを単回皮下投与したときのマルスタシマブの V_z/F は 8.3～18.4 L であった（M5.3.3.2 B7841010 試験 CSR，M5.3.3.1 B7841001 試験 CSR）。

ポピュレーション PK 解析による中央の分布容積（V_c），末梢の分布容積（V_p）およびこれらの値から求めた定常状態の分布容積（V_{ss}）の推定値（%RSE）はそれぞれ，3.6 L（9.2%），5.0 L（10.5%），8.6 L であった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-13331-Amendment Table 11）。これらの結果より，血管外への分布が限定的であることから，マルスタシマブは血管内にとどまることが示唆された。

3.1.1.3. 代謝

マルスタシマブのような生物学的製剤の代謝試験は不要と考えられるため，マルスタシマブの代謝試験は実施していない（M2.6.4.5）[6]。また，マルスタシマブは他のタンパク質製剤と同様に，タンパク質分解による異化作用および受容体を介した CL によって消失すると予測される[7,8,9]。さらに，標的介在性の薬物動態（TMDD）を示唆する消失パターンが認められたことから，マルスタシマブはマルスタシマブ/TFPI 複合体を形成し，標的分子を介した CL により消失すると予測される。また，血漿中 TFPI は，タンパク質分解に加え，低比重リポタンパク受容体関連タンパク質およびヘパラン硫酸プロテオグリカンによる受容体を介した CL により消失することが報告されている[10]。

3.1.1.4. 排泄

マルスタシマブの排泄試験は実施していない。マルスタシマブの分子量から，マルスタシマブは異化作用によって代謝され，腎からは排泄されないと考えられる。

NCA の結果，血友病患者に週 1 回皮下投与したときの総 CL/F は 0.03～0.05 L/hr の範囲であった（M5.3.3.2 B7841002 試験 CSR）。マルスタシマブの消失に関して，線形および非線形の CL に分割してポピュレーション PK 解析を実施し（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Figure 1），TFPI 結合型とのマルスタシマブの結合性を説明するため，非線形を部分的に追加した。最終のポピュレーション PK 解析の結果，マルスタシマブの非線形な CL（RSE%，以下同），ミカエリス–メンテン定数（K_m）および最大反応速度（V_{max}）は，それぞれ 0.0188 L/hr（11.3%），4.31 nM（9.9%），0.53 nM/hr（8.0%）と推定された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 11）。

ポピュレーション PK 解析の結果，青年患者におけるマルスタシマブの CL（中央値；L/hr）は成人患者と比較して約 29%低いと推定されたが，体重当りの青年の CL（L/hr/kg）は成人とに比

較して約 3%低い程度であることから，CL の差のほとんどは体重の差によるものであることが示唆された。

マルスタシマブの有効 $t_{1/2}$（%CV）を ACCR から算出したところ，すべての用量群の成人および青年全体で約 16～18 日間の範囲であった[11]。マルスタシマブを 150 mg 週 1 回皮下投与したときの有効 $t_{1/2}$（%CV）は成人患者で 17.1 日，青年患者で 17.9 日であった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 13）。ポピュレーション PK 解析によるマルスタシマブの消失時間の検討より，最終投与後の約 1 か月以内にマルスタシマブの約 90%が排泄されると予測された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 18)。

3.1.2. 健康な治験参加者および血友病患者

NCA 解析（B7841001 試験，B7841002 試験，B7841009 試験および B7841010 試験）およびポピュレーション PK 解析から得られた PK パラメータを用いて，健康な治験参加者と血友病患者にマルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与したときの PK を比較した。

マルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与したときの PK パラメータを NCA 解析により比較したところ（Table 6），健康な治験参加者および血友病患者におけるマルスタシマブの PK パラメータは概して同程度であることが示唆された。欧米人および中国人にマルスタシマブを単回投与したときのマルスタシマブの CL/F（および AUC_{inf}）の差は，体重の差によるものと考えられる。

ポピュレーション PK 解析の結果，健康な治験参加者の CL は血友病患者より 19.9%（106% RSE，95% CI：-12.4%，- 84.2%）高いことが示唆された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 11）。体重で補正した健康な治験参加者の CL（L/hr/kg）は血友病患者と比較して約 12%高く（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 12），これらは臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

Table 6. Comparison of Marstacimab NCA PK Parameters Following Single Dose Administration of 300 mg SC to Healthy Participants and Patients With Hemophilia

Population	B7841001	B7841009	B7841002	B7841010
	Healthy participants; Western	Healthy participants; Western	Hemophilia Patients; Western	Hemophilia patients; Chinese
N, n	6,3	18, 13	14, 14	6, 4
C_{max} (ng/mL)	16490 (63)	12870 (43)	17110 (61)	15610 (35)
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	2799000 (83)	2482000 (49)	NC	4549000 (7)
T_{max} (hr)	72 (48 -144)	72 (60 - 146)	70 (23 - 167)	73 (72 - 167)
$t_{½}$ (hr)	65.8 +/- 18.0	60.2 +/- 13.7	NC	90.5 +/- 26.0
CL/F (L/hr)	0.107 (83)	0.122 (48)	NC	0.066 (7)
V_z/F (L)	9.9 (107)	10.2 (39)	NC	8.3 (29)

N: number of participants contributing to summary statistics
n: number of participants for $t_{½}$, AUC_{inf}, CL/F and V_z/F
Geometric mean (geometric coefficient of variation [%]) for all parameters except median (range) for Tmax and arithmetic mean +/- standard deviation for t½.
B7841009: Results are reported for PFS
NC: not calculated

3.1.3. 定常状態時のマルスタシマブの曝露量および蓄積性

負荷用量としてマルスタシマブ 300 mg を皮下投与後，マルスタシマブ濃度は第 7 日には定常状態付近まで上昇し，続いてマルスタシマブ 150 mg を週 1 回皮下投与後約 60 日（すなわち 8 回目または 9 回目の投与時，有効半減期の 5 倍以内）までに定常状態に達した（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim CSR 5.3）。

ポピュレーション PK 解析で求めたマルスタシマブの定常状態時の $C_{max,ss}$，$C_{min,ss}$，$C_{avg,ss}$，AUC_{ss}，ACCR および有効 $t_{1/2}$ のモデル推定値を Table 7 に示した（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment）。ACCR（%CV）は初回投与後の AUC と定常状態時の AUC の比として算出し，用量群間および年齢群間ともに，その値は約 4 であった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 13）。

Table 7. Summary of Population Based Marstacimab Exposure PK Parameters by Dose Regimen and Age Group

Parameter	150 mg SC QW (Adults)	300 mg SC QW (Adults)	150 mg SC QW (Adolescents)	300 mg SC QW (Adolescents)
Participants (N)	99	32	17	2
Mean $C_{min,ss}$ (%CV)	13700 (90.4)	46500 (48.3)	27300 (53.2)	60700 (99.9)
Geometric Mean $C_{min,ss}$	8320	41200	23400	42900
Median $C_{min,ss}$ (2.5 - 97.5%ile)	9400 (500 - 46000)	47300 (14000 - 94300)	28000 (8150 - 53000)	60700 (20000 - 101000)
Mean $C_{max,ss}$ (% CV)	17900 (77.5)	58200 (45.1)	34700 (48.5)	71700 (91.4)
Geometric Mean $C_{max,ss}$	12800	52200	30500	54700
Median $C_{max,ss}$ (2.5 - 97.5%ile)	13600 (1710 - 53000)	57300 (19600 - 109000)	32400 (11400 - 62200)	71700 (27700 - 116000)
Mean $C_{avg,ss}$ (% CV)	16500 (81.2)	54200 (45.7)	32100 (49.5)	68100 (94.1)
Geometric Mean $C_{avg,ss}$	11400	48500	28100	50900
Median $C_{avg,ss}$ (2.5 - 97.5%ile)	12600 (1280 - 50800)	54700 (17700 - 104000)	31300 (10300 - 59200)	68100 (25100 - 111000)
Mean AUC_{ss} (% CV)	2770000 (81.2)	9100000 (45.7)	5390000 (49.5)	11400000 (94.1)
Geometric Mean AUC_{ss}	1910000	8150000	4720000	8550000
Median AUC_{ss} (2.5 - 97.5%ile)	2110000 (214000 - 8530000)	9200000 (2970000 - 17500000)	5260000 (1730000 - 9950000)	11400000 (4210000 - 18700000)
Mean ACCR (% CV)	4.86 (58.1)	4.72 (61.2)	4.88 (50.3)	3.94 (24.1)
Geometric Mean ACCR	4.19	4.14	4.32	3.89
Median ACCR (2.5 - 97.5%ile)	4.37 (1.42 - 12.5)	3.9 (1.8 - 11.3)	4.46 (1.7 - 10.1)	3.94 (3.31 - 4.58)
Mean $t_{1/2}$ (% CV)	21 (65.6)	20.3 (69.2)	21.1 (56.7)	16.6 (28)
Geometric Mean $t_{½}$	17.1	17.1	17.9	16.3
Median $t_{½}$ (2.5 - 97.5%ile)	18.7 (3.95 - 58)	16.4 (5.98 - 52.6)	19.1 (5.48 - 46.4)	16.6 (13.5 - 19.7)

Table 7. Summary of Population Based Marstacimab Exposure PK Parameters by Dose Regimen and Age Group

Parameter	150 mg SC QW (Adults)	300 mg SC QW (Adults)	150 mg SC QW (Adolescents)	300 mg SC QW (Adolescents)

N: number of participants in the sub-group. 2.5 - 97.5%ile denotes 2.5th to 97.5th percentile.
Participants from the 150 mg SC QW (with a loading dose of 300 mg SC) and 450 mg SC QW (who transferred to 150 mg SC QW in study B7841003) dose groups from study B7841002 and participants from the 150 mg SC QW (with a loading dose of 300 mg SC) dose group in study B7841005 who did not escalate to 300 mg SC QW were categorized into the 150 mg SC QW dosing regimen.
Participants from the 300 mg SC QW dose groups in studies B7841002 and B7841003 along with participants from study B7841005 who got escalated to 300 mg SC QW were categorized into the 300 mg SC QW dosing regimen.
C_{min}, C_{max} and C_{avg} are in ng/mL, AUC is in ng*hr/mL and $t_{½}$ is in days.
A full description of how different doses in study B7841002, B7841003 and B7841005 were categorized is provided in M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 13.

3.1.4. 用量比例性

B7841001 試験において同じ投与経路で健康な治験参加者にマルスタシマブを単回投与した場合，用量で標準化した AUC_{inf} および C_{max} は用量比を上回って上昇すると考えられ，マルスタシマブは TMDD の影響を受ける可能性が示唆された（M5.3.3.1 B7841001 試験 CSR）。

B7841002 試験において，血友病患者にマルスタシマブを反復皮下投与したときの C_{max} および定常状態時の AUC_{tau} は，150～450 mg の範囲で用量比を超えて上昇した（M5.3.5.2 B7841002 試験 CSR）。

ポピュレーション PK 解析では，Wolfsegger et al[12]のレポートに記載されたべき乗モデル［$AUC_{ss} = mDose^b$ または log AUCss = b×log(Dose) + m］を用いて，3 つの用量（150 mg，300 mg および 450 mg）における血友病患者での用量比例性を評価した。その結果，m（切片）の点推定値は 5.47（95% CI：2.14，8.81），b（比例指数または線形化方程式の傾き）の点推定値は 1.81（95% CI：-2.15，5.77）であった。傾きの点推定値 1.81（p 値=0.109）から，用量を 2 倍にしたときの AUC_{ss} は 3.51 倍（$2^{1.81}$）に上昇すると予測されるが，データのバラツキが大きく 95% CI には 1 が含まれたことから，150 mg から 450 mg の用量範囲で AUC_{ss} に用量比を上回る上昇が認められたものの，用量比例性から外れると結論づけることはできなかった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 14）。

150 mg 週 1 回皮下投与および 300 mg 週 1 回皮下投与したときの成人におけるマルスタシマブの AUC_{ss} のモデル推定値（中央値）は，それぞれ 2110 µg•hr/mL（2.5～97.5 パーセンタイル：214～8530 µg•hr/mL）および 9200 µg•hr/mL（2.5～97.5 パーセンタイル：2970～17500 µg•hr/mL）で，用量を 2 倍にしたとき約 4.36 倍に上昇すると予想された（Table 7, M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 13）。$C_{max,ss}$ のモデル予測推定値でも同様の傾向が認められた。

150～450 mg の範囲で皮下投与したときのマルスタシマブ曝露量（AUC_{ss} および $C_{max,ss}$）は用量比をわずかに上回って上昇した。

3.1.5. 薬物動態の変動

血友病患者におけるマルスタシマブの血漿中濃度（負荷用量 300 mg 皮下投与後 150 mg 週 1 回皮下投与）の変動係数（%CV）は，第 2 相試験で約 12%～83%（M5.3.5.2 B7841002 試験 CSR），第 3 相試験は成人で約 62%～92%，青年で約 40%～85%であった（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim CSR）。ポピュレーション PK 解析の結果では，血友病患者を対象にマルスタシマブ 150 mg を週 1 回皮下投与したときのマルスタシマブの AUC_{ss} の変動係数（%CV）の範囲は 50%（青年）～81%（成人）であった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-13131-Amendment Table 13）。

3.2. 内因性要因および外因性要因

すべての第 1 相試験（B7841001 試験，B7841009 試験および B7841010 試験），第 2 相試験（B7841002 試験および B7841003 試験）および第 3 相試験（B7841005 試験）から得られたマルスタシマブの PK（濃度）および PD（総 TFPI および最大トロンビン生成量）を用いてポピュレーション PK および PK-PD 解析を実施した。また，さまざまな年齢および体重（青年対成人）の異なる集団（血友病型など）における用法・用量を支持するために，内因性および外因性要因（人口統計学的特性），クレアチニンクリアランスおよび ADA 陽性の有無等がマルスタシマブの PK に及ぼす影響を評価した。PK パラメータの推定には，TMDD および一次吸収を含む 2-コンパートメントモデルを使用した。ポピュレーション PK および PK-PD 解析のデザ

イン，評価，データの取り扱い，モデリング方法ならびに結果の詳細は，Population Modeling and Analysis Report（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment）に示した。

3.2.1. 体重

体重はマルスタシマブの PK を記述する重要な共変量であった。体重を V_c，CL，Q および V_p に対する共変量として含めた。CL および V_c のアロメトリー定数はそれぞれ 1.14 および 1.86 と推定され，Q および Vp のアロメトリー定数はそれぞれ 0.75 および 1 に固定した（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 11）。

成人および青年患者における PK の差は，主に体重によって説明が可能であった。ポピュレーション PK 解析に基づき，青年患者におけるマルスタシマブの CL の中央値（L/hr）は，成人患者と比較して約 29%低いと推定されたが，体重で調整した青年の CL（L/hr/kg）は，成人に比べて約 3%低いと推定された。この結果から CL の差の大部分は体重によるものであることが示唆された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 12）。

成人と青年の 2 つの年齢群間で下流の PD マーカーである最大トロンビン生成量レベルに臨床的に意味のある差が生じなかったため，成人と青年患者で認められた PK の差は臨床的に意味のある差ではなく，体重に基づく用量調節は不要である（検討した体重範囲：35～120 kg；M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 6）。

3.2.2. 年齢

血友病の患者集団の年齢の中央値は 31 歳（範囲：13～66 歳）と若い集団であり，体重を共変量としてモデルに組み込むことによって青年と成人間の PK の差が説明できたことから，年齢の影響はモデルの共変量に含めなかった。

3.2.3. 人種

ポピュレーション PK 解析に人種を共変量として組み込むことで，マルスタシマブの PK に対する人種の影響を評価した。さらに，マルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与した場合について，B7841001 試験の日本人コホート（n = 4）（M5.3.3.1 B7841001 試験 CSR）および B7841010 試験の中国人治験参加者（M5.3.3.2 B7841010 試験 CSR）から得られた PK パラメータと B7841001 試験（M5.3.3.1 B7841001 試験 CSR）および B7841002 試験（M5.3.5.2 B7841002 CSR）の非アジア人から得られた PK パラメータを比較した。日本人，中国人および非アジア人の C_{max} は同程度であり，マルスタシマブの曝露量（AUC）はアジア人群でやや高かったが，これらの差は臨床的に意味のあるものではなく，体重の差によるものと考えられた（M5.3.3.1 B7841001 試験 CSR, M5.3.5.2 B7841002 試験 CSR, M5.3.3.2 B7841010 試験 CSR）。

ポピュレーション PK 解析の結果，アジア人と非アジア人治験参加者におけるマルスタシマブの CL の差は 34.6%（RSE：54.8%）であった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 11）。また，アジア人と非アジア人治験参加者におけるマルスタシマブの体重で補正した個別 CL の中央値の差は約 31.9%であった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 12）。アジア人と非アジア人治験参加者の個別に体重補正した場合としない場合の CL はいずれもその大部分は重なっており（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Figure 16 および Figure A5.14），アジア人と非アジア人治験参加者の間の CL の差は臨床的に意味のあるものではないと考える。

3.2.4. 肝機能障害

肝機能障害はモノクローナル抗体に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられているため[13]，肝機能障害がマルスタシマブの PK に及ぼす影響を評価する臨床試験は実施していない。

ポピュレーション PK 解析で用いた血友病 A および血友病 B 患者はすべて肝機能が正常［N = 135，総ビリルビンおよび AST ≤ upper limit of normal (ULN)］ または軽度肝機能障害（N = 15，総ビリルビン：1.0×ULN から 1.5×ULN または AST > ULN）であり，軽度肝機能障害はマルスタシマブの PK に影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 12）。軽度肝機能障害を有する患者への用量調節は不要である。

中等度または重度の肝機能障害を有する患者にマルスタシマブを投与したデータは得られていない。

3.2.5. 腎機能障害

モノクローナル抗体は分子量が大きく糸球体を介して濾過されないため，モノクローナル抗体の消失に腎 CL は重要ではないと考える。したがって，腎機能障害の影響を評価する臨床試験は実施していない。

ポピュレーション PK 解析で用いた血友病 A および血友病 B 患者はすべて腎機能が正常（N = 129，eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2）または軽度腎機能障害（N = 21，eGFR 60～89 mL/min/1.73 m^2）であった。

軽度の腎機能障害はマルスタシマブの CL において臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。ポピュレーション PK 解析の結果から，軽度腎機能障害を有する患者の CL は腎機能が正常な患者と比較して 16.8%低かった（95% CI：-34.0%，12.1%）（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 11）。この差は臨床的に意味のあるものとは考えられず，軽度の腎機能障害に関して用量調節は必要ない。

中等度または重度腎機能障害を有する患者にマルスタシマブを投与したデータは得られていない。

3.2.6. 血友病型

ポピュレーション PK 解析の結果，血友病型は臨床的に意味のある共変量ではなかった（血友病 B の CL は血友病 A と比較して 11.8%上昇，95% CI：-15%，40%）。また，マルスタシマブの PK に関して，血友病 A および血友病 B 患者間で意味のある差はなかった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD- B784a-DP3-1331-Amendment Table 11 および M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim Figure 14.4.4.5）。

3.2.7. 薬物相互作用

臨床での DDI 試験は実施していない。

ヒト全血を用いた in vitro サイトカイン放出試験（M4.2.3.7.2.2 15GR044; M2.6.6）で，マルスタシマブは 3 種のヒト炎症性サイトカイン（TNF-α，IL-6，および IFN-γ）放出を誘発しなかった。したがって，サイトカインを介した P450 またはトランスポーターへの影響が薬物相互作用を引き起こすことはないと予測される。また，マルスタシマブの主な消失機序は，標的分子（TFPI）との結合後に生じる受容体を介したエンドサイトーシスおよび通常の IgG 異化経路と予測されることから，P450 がマルスタシマブの CL に影響を及ぼさないと予測される（M2.6.4.7）。したがって，マルスタシマブは DDI のリスクを示さないと予測される。

サイトカイン類に属するタンパク質医薬品の多くは，P450 活性に影響を及ぼすと考えられる。また，サイトカインモジュレーターは，P450 に対するサイトカインの影響を変化させることにより，P450 活性に影響を及ぼす可能性がある。しかしながら，マルスタシマブはサイトカイン類に属しておらず，低い結合親和性でヒト TFPI K2 ドメインに結合するが，ヒト TFPI K1 ドメインには結合しない（M2.4.2.1.1.2）。したがって，サイトカインと結合してその濃度を調節することはなく，サイトカイン依存性の P450 発現の変化はないと考える。

ラットを用いた探索的薬力学試験において，マルスタシマブ単独投与およびマルスタシマブをノボセブン RT，ファイバまたはバイクロットと併用投与した際の曝露量（AUC）は，いずれの投与群においても同様であった（M2.6.4.3.2）ことから，併用投与によりマルスタシマブの非臨床 PK に対する薬物動態学的相互作用を示さないと考えられた（M2.6.4.7）。

3.2.8. 免疫原性

マルスタシマブの免疫原性に関するリスクは ISI（M5.3.5.3 ISI）に記載した。ADA および NAb の発現割合は，第 1 相試験（B7841001 試験，B7841009 試験および B7841010 試験），第 2 相試験（B7841002 試験，B7841003 試験）および第 3 相試験（B7841005 試験，B7841007 試験）の結果に基づき報告している。個々の試験における ADA の詳細は CSR を参照のこと（M5.3.3.1 B7841001 試験 CSR，M5.3.1.2 B7841009 試験 CSR，M5.3.3.2 B7841010 試験 CSR，M5.3.5.2 B7841002 試験 CSR，M5.3.5.2 B7841003 試験 CSR，M5.3.5.2 B7841005 試験 interim CSR，M5.3.5.2 B7841007 試験 Interim CSR および M5.3.5.3 ISI 5 項）。

ADA および NAb の測定にはバリデートされた生物学的分析法を使用した。ADA および NAb の分析法の詳細は M2.7.1 に記載している。ADA の評価および影響の度合いは，各試験の CSR に加え，ADA の用語および定義の一覧（M5.3.5.3 ISI Table 6）に基づいている。

第 2 相試験（B7841002 試験および B7841003 試験）を併合した ADA の発現割合は 10.7%であった［治験参加者 28 例中インヒビターなしの患者の 3 例の割合，28 例は B7841002 試験の治験参加者 26 例および B7841003 試験の新たに登録した治験参加者 2 例（M5.3.5.3 ISI Table 7 および Figure 1）］。NAb 陽性を示した治験参加者はいなかった。

第 3 相試験（B7841005 試験，B7841007 試験）を併合した ADA の発現割合は 19.8%であった（116 例中 23 例，B7841005 試験は 116 例で B7841007 試験の全 44 例は B7841005 試験から移行した治験参加者）（M5.3.5.3 ISI Table 8 および Figure 2）。全体として，ADA の抗体価は低く，大部分の治験参加者は一過性の ADA プロファイルを示し，B7841005 試験の終了までに 1 例（22/23 例 ＝95.7%）を除いて消失した（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim CSR Section 5.5.1）。NAb の発現割合は低く（5.2%），いずれも一過性のプロファイルを示し，B7841005 試験終了時または非盲検継続投与試験中に NAb 陽性を示した治験参加者はいなかった。

すべての第 2 相および第 3 相試験の ADA および NAb の発現割合を Table 8 に示した。

B7841005 試験データから，ADA 陽性および陰性の治験参加者のマルスタシマブの PK を比較したところ，これら 2 群間のマルスタシマブの濃度に臨床的に意味のある差は認められなかった（M5.3.5.3 ISI Figure 5）。ポピュレーション PK 解析の結果，ADA 陽性を示した治験参加者では陰性の治験参加者と比較して CL が 22.9%（95% CI：-3.8%，48%，0 を含む）上昇すると推定され，ADA の発現は統計的に有意な共変量ではなかった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 11）。ADA 陽性および陰性被験者の PD 評価項目（総 TFPI，TGA での最大トロンビン生成量，PF 1+2，dPT および D-ダイマー）を比較したところ，PD 評価項目のい

ずれについても，2 群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（M5.3.5.3 ISI Figures 6-10）。

以上より，ADA の発現はマルスタシマブの PK および PD，安全性および有効性に対して ADA の発現による臨床的に意味のある影響は認められなかった（M5.3.5.3 ISI）。

Table 8. Overall Incidence of Anti-marstacimab Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) for Phase 1b/2 Studies B7841002/B7841003 and Phase 3 Studies B7841005/B78410–7 - Marstacimab Dataset

	Study B7841002/B7841003 (N=28)			Study B7841005/B7841007 (N=116)		
Number (%) of Participants	**ADA**	**NAb ***	**NAb #**	**ADA**	**NAb ***	**NAb #**
ADA or NAb evaluable (N1)	28	3	28	116	23	116
Evaluable participants with pre-existing antibody, n/N1 (%)	0/ 28 (0.0)	0/ 3 (0.0)	0/ 28 (0.0)	2/116 (1.7)	0/ 23 (0.0)	0/116 (0.0)
Baseline-positive participants with nonboosted antibody response, n1/N1 (%)	0/ 28 (0.0)	0/ 3 (0.0)	0/ 28 (0.0)	2/116 (1.7)	0/ 23 (0.0)	0/116 (0.0)
Overall incidence, n2/N1 (%)	3/ 28 (10.7)	0/ 3 (0.0)	0/ 28 (0.0)	23/116 (19.8)	6/ 23 (26.1)	6/116 (5.2)
Treatment-induced	3/ 28 (10.7)	0/ 3 (0.0)	0/ 28 (0.0)	23/116 (19.8)	6/ 23 (26.1)	6/116 (5.2)
Treatment-boosted	0/ 28 (0.0)	0/ 3 (0.0)	0/ 28 (0.0)	0/116 (0.0)	0/ 23 (0.0)	0/116 (0.0)

ADA+: ADA positive; ADA-: ADA negative; NAb+: NAb positive; NAb-: NAb negative.
Incidence is defined as the percent of ADA+ or NAb+ participants in a treatment group or trial.
ADA evaluable: All participants with ≥1 post-treatment ADA result.
NAb evaluable: ADA+ participants only with ≥1 post-treatment NAb result; an ADA+ participant without any post-treatment NAb data is excluded from the analysis population.
ADA+ participant: A participant with ≥1 treatment-induced (Baseline ADA titer is missing or negative, and participant has ≥1 post-treatment positive ADA titer) or treatment-boosted (ie ≥4-fold dilution increase in ADA titer from baseline in ≥1 post-treatment sample) ADA response.
NAb+ participant: An ADA+ participant with ≥1 treatment-induced (Baseline NAb titer is missing or negative or ADA-, and participant has ≥1 post-treatment positive NAb titer) or treatment-boosted (≥4-fold dilution increase in NAb titer from baseline in ≥1 post-treatment sample) NAb response.
Baseline is defined as the last predose measurement.
N = Number of participants who received at least one dose of marstacimab; N1 = Number of ADA or NAb evaluable participants;
n = Number of ADA or NAb evaluable participants with positive ADA or NAb titer at baseline; n1 = Number of ADA or NAb evaluable participants with positive ADA or NAb titer at baseline but did not become boosted post-treatment; n2 = Number of ADA+ or NAb+ participants (treatment-induced or treatment-boosted).
*: NAb incidence relative to ADA+. #: NAb incidence relative to ADA evaluable.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adisda Table Generation: 11AUG2023 (06:15)
Output File: ./nda1_cdisc/B784_ISI_BLA/adisda_sp03

3.3. ポピュレーション PK および PK-PD 解析

3.3.1. PMAR-EQDD-B784a-DP3-1021

M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1021（PMAR-1021）は，第 1 相 B7841001 試験（健康成人）および第 2 相 B7841002 試験（成人血友病患者）から得られたデータを用いたポピュレーション PK および PK-PD 解析である。この解析の目的は，マルスタシマブの PK を明らかにし，マルスタシマブの濃度と主要バイオマーカーである最大トロンビン生成量との関連を明らかにすること，およびこのモデルを用いて青年（12 歳以上 18 歳未満）血友病患者における用法・用量を裏付けることであった。

3.3.1.1. PMAR-1021 から得られた主な PK および PD の結論

- マルスタシマブのポピュレーション PK は，QSS 近似を仮定した二相性の TMDD モデルおよびマルスタシマブと標的分子の複合体における線形および非線形の消失過程を有するモデルで記述された。

- 体重はマルスタシマブの PK を記述する重要な共変量であり，V_c，CL，Q および V_p に対する共変量として含めた。人種はマルスタシマブの PK に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった。

- TMDD モデルにより PK-PD の E_{max} モデルを用いて，重要なバイオマーカーである最大トロンビン生成量（血友病の反応評価項目である ABR と最も相関している既知のバイオマーカー）と関連する遊離型標的（遊離 TFPI）を算出した。

- TMDD モデルおよび PK-PD モデルを用いて，CDC による 12 歳以上 18 歳未満の健康な青年の成長曲線に基づいた体重分布を有する青年集団における最大トロンビン生成量をシミュレートした。シミュレーションの結果から，青年と成人における最大トロンビン生成量に臨床的に意味のある差はないことが示され，青年への用量調整は不要であると考えられた。PK-PD モデルからの予測データと B7841005 試験における青年の PK および PD に関する実データとの間には良好な一致が認められ，青年と成人で同様の用量を用いることが裏付けられた。

3.3.1.2. PMAR-1021 解析による分析の詳細

マルスタシマブのポピュレーション PK 解析では，マルスタシマブの PK を CL，V_c，Q，V_p，ka および TLAG で定義した QSS 近似を仮定した二相性の TMDD モデルで記述した。B7841001 試験で健康な治験参加者に静脈内投与したときのデータを用いて皮下投与後の F を推定した。また，遊離薬物および標的分子の複合体における線形および非線形の消失過程を組み込んだ。総薬物濃度および総 TFPI データの両方を用いて，モデルパラメータを推定した。ミカエリス-メンテン近似や QSS 近似など，異なる近似法を使用し，薬物濃度と総 TFPI 濃度の両方を最もよく表すモデルを得た。

ポピュレーション PK モデルの薬物濃度から算出した薬物濃度および遊離 TFPI と最大トロンビン生成量との関係を記述するため，E_{max} 型の PD モデルを構築した。遊離 TFPI と最大トロンビン生成量の間には逆相関が認められ，遊離 TFPI レベルが低いほど最大トロンビン生成量が高くなることから，予測される遊離 TFPI の逆数を修正独立変数として用いた。ベースラインにおける最大トロンビン生成量および E_{max} を IIV に含め，さらに 2 つの異なる試験におけるベースラインにおける最大トロンビン生成量，E_{max} および EC_{50} の個別の代表値をモデル推定パラメータに用いた。

詳細な方法および結果については，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1021 に記載した。

3.3.2. PMAR-EQDD-B784a-1331-Amendment

M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment（PMAR-1331）は，第 1 相，2 相および 3 相試験における健康治験参加者，成人血友病患者（18 歳以上）および青年血友病患者（12 歳以上 18 歳未満）から得られたデータを用いて，ポピュレーション PK および PK-PD 解析を実施した。第 2 相試験からはインヒビター保有の有無を問わない血友病患者を含め，第 3 相試験からは，インヒビターなしの血友病患者のみを含めた。

本ポピュレーション PK および PK-PD 解析の目的を以下に示した。

- マルスタシマブの血漿中濃度および総 TFPI 濃度の統合的ポピュレーション PK モデルを構築する
- マルスタシマブ濃度に影響を及ぼす潜在的共変量を特定する
- PK-PD モデリングを用いて，遊離型標的（遊離 TFPI）と主要バイオマーカー（最大トロンビン生成量）との関係を検討する。

上記に加え，青年血友病患者への用法・用量を裏付けるために，青年における PK および PD の実測値と予測値の比較および青年における実測値と B7841005 試験の成人における PK および最大トロンビン生成量の結果を比較した。また，薬剤の投与部位（大腿部，腕および腹部）がマルスタシマブの PK に与える影響を評価した。

3.3.2.1. PMAR-1331 解析（Amendment）による主な PK および PK-PD の結論

- ポピュレーション PK の結論：
    - マルスタシマブおよび総 TFPI の濃度-時間推移は，非線形の消失過程を組み込み，QSS 近似を仮定したセミメカニスティック TMDD モデルにより適切に特徴づけられた。
    - マルスタシマブの線形過程の消失は 0.0188 L/hr（11.3% RSE）であった。中央分布容積は 3.6 L（9.2% RSE）および末梢分布容積は 4.99 L（10.5% RSE）と推定され，総分布容積が 8.6 L となることから，マルスタシマブは末梢組織に広範に分布しないことが示唆された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 11）。
    - F は 70.5%（4.4% RSE）と推定された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 11）。
    - 体重を CL，V_c，Q および V_p の共変量としてモデルに組み込んだ。CL および V_c の体重に対する指数はそれぞれ 1.14（32.0% RSE）および 1.86（18.5% RSE）と推定された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 11）。
    - マルスタシマブの CL および V_c の青年と成人の差はそれぞれ約 29%および 43%であったが，体重で調整すると，それぞれ 3.1%および 25.9%であった。このことは，2 つの年齢群間で認められた CL の差の大部分は体重によって説明可能であることを示している（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 12）。

- 健康治験参加者および血友病治験参加者の体重で補正した CL の差は 12.1%であった。アジア人および非アジア人治験参加者の体重で補正した CL の差は約 31.9%であった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 12）。アジア人と非アジア人治験参加者の個別 CL の大部分は重なっており（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Figure 16 および Figure A5.14），この差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。また，腎機能障害，肝機能障害，ADA 発現の有無または血友病型に関しては PK に臨床的に意味のある差は認められなかった。したがって，腎機能障害，肝機能障害，ADA 発現の有無または血友病の病型への用量調節は不要である。

- ポピュレーション PK 解析から得られた副次的 PK パラメータにより，青年と成人のいずれも 150 mg と 300 mg 週 1 回皮下投与間で用量比を上回る $C_{avg,ss}$ の上昇が示唆されたが，150～450 mg の用量範囲においては，ばらつきが大きく用量比例性から外れると結論づけることはできなかった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 14）。

- ACCR は用量依存的であり，約 4 であると推定された。定常状態時のピーク-トラフ濃度比（$C_{max,ss}$ と $C_{min,ss}$ の比）は小さく，平均有効半減期は約 16～18 日であったことから，マルスタシマブの週 1 回の用法・用量が裏付けられた（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 13）。ポピュレーション PK 解析によるマルスタシマブの消失時間の検討より，最終投与後の約 1 か月以内にマルスタシマブの約 90%が消失すると予測された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 18）。

- マルスタシマブは，投与ごとに異なる部位に反復投与した。投与回数が最も多かったのは第 3 相（B7841005 試験）の 150 mg 週 1 回皮下投与コホートで，試験全体の約 62%を占めた。本コホートにおける注射部位は，腹部（約 67%），腕（約 21%）および大腿部（約 11%）であった。

- 腹部へ投与した場合の F（70.5%）を対象集団の標準値とすると，腕へ投与した場合の F は 0.951 倍（F_{arm} = 67.0%），大腿部へ投与した場合の F は 0.959 倍（F_{thigh} = 67.6%）であった。

- 95% CI における F の比および個々のベイズ推定値から，投与部位（腕，大腿部および腹部）によってマルスタシマブの F に統計的に有意な差はないことが示された。

- ポピュレーション PK-PD の結論：

  - 成人および青年における薬物濃度と，モデルから予測された遊離 TFPI および最大トロンビン生成量との関係は，E_{max} モデルで説明することができた。

  - 最大トロンビン生成量（E_{max}；91 nM）の 50%量における遊離 TFPI 濃度の推定値 EC_{50} は，2.92 nM（約 99 ng/mL）であった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment Table 19）。

  - ポピュレーション PK-PD 解析の結果から，青年患者において PK および最大トロンビン生成量の実測値および推定値に良好な一致が認められた。さらに，成人（中央値：60～70 nM）と比較した場合，青年の中央値は 40～50 nM とわずかに低かった

が，最大トロンビン生成量の大部分は成人および青年間でオーバーラップしており，臨床的に意味のある差ではないと考える。このことから成人と青年で同じ用量を用いることの適切性が支持された（M5.3.5.2 B7841005 Interim Table 14.5.1.1.1 and Figure 14.5.1.2.1）。

- 本モデルは，より若齢の集団における用量を推定する際に使用することも可能と考える。

3.3.2.2. PMAR-1331-Amendment 解析結果の詳細

マルスタシマブのポピュレーション PK は，セミメカニスティック TMDD モデルに，マルスタシマブの非線形の消失過程および CL，V_c，Q，V_p，ka および TLAG を定義した QSS 近似を追加したモデルで記述した。また，B7841001 試験の健康な治験参加者に静脈内投与したときに得られたデータを用いることで皮下投与後の F を推定し，さらに総薬物濃度および総 TFPI データの両方を用いて，モデルのパラメータを推定した。薬物濃度と総 TFPI 濃度の両方を最もよく表すモデルを，ミカエリス-メンテン近似や QSS 近似など異なる近似法を用いて検討した。フルモデリング法を用い，すべての臨床的に意味のある共変量の影響を解析し，標準化した体重をモデルの共変量として含めた。

最大トロンビン生成量ならびに薬物濃度と遊離 TFPI との関係を記述するため，E_{max} PD モデルを構築した。最終的なポピュレーション PK モデルにより個々の遊離 TFPI を算出し（経験ベイズ推定法による），遊離 TFPI を独立変数，最大トロンビン生成量の実測値を従属変数として，E_{max} モデルを用いてモデルにより生成した遊離 TFPI を主要バイオマーカーである最大トロンビン生成量と関連づけた。ポピュレーション PK モデルと同様に，相乗指数変量効果モデルを用いて IIV をモデル化し，PK-PD モデルのすべてのパラメータについて検討した。

薬剤の投与部位がマルスタシマブの PK に及ぼす影響を評価するために，第 3 相試験（B7841005）の 150 mg 皮下投与コホートから得られたデータを用いた。このコホートは，他の試験と比較して投与回数が最も多く（全投与の約 62%），また 1 回の投与につき 1 回の投与が最も多いコホート（負荷用量を除く）であった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment）。

注射部位は吸収パラメータに対する共変量として含め（他のパラメータは構築済みの包括的モデルから得られた値に固定），投与部位が F に及ぼす影響を相乗効果として追加した（$F = \theta_P \times \theta_{A;T}$：$\theta_P$＝母集団平均 F）。腹部への投与が最も多かったため，腹部の F を平均とし，$\theta_{A;T}$ は腕（A）または大腿部（T）などの代替部位における乗法因子とした。腕および大腿部の F と関連する乗法因子ならびに集団パラメータと関連する IIV のみを推定した。

投与部位に関するデータがないものが 0.3%あったが，これらは腹部への投与とした。第 3 相試験では試料採取が少ないため，投与部位は F のみに共変量として含め，k_a および Alag などの他の吸収パラメータには含めなかった。

詳細な方法および結果については，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment に記載した。

3.3.3. 用法・用量の設定根拠

- マルスタシマブは，TFPI に結合して TFPI 活性を阻害することにより，外因性凝固カスケードに対して増強効果を生み出す。最大トロンビン生成量は，トロンビン生成の下流バイオマーカーであり，凝固能および PD 作用の直接的な指標である。

- 成人を対象とした第 2 相 B7841002 試験の安全性，有効性，PK（濃度）および PD（最大トロンビン生成量）の結果に基づき，第 3 相試験で用いる用法・用量（負荷用量 300 mg 皮下投与後 150 mg 週 1 回皮下投与）を決定した。これは，第 2 相試験のデータを用いた解析の結果，初回に 300 mg を皮下投与し，以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与した場合，a）健康治験参加者の実測データに基づき，最大トロンビン生成量の基準値の 90% CI（44, 176 nM）[3,4] の下限を上回る最大トロンビン生成量が維持され，b）投与期間全体にわたり，目標濃度［約 651 ng/mL（サルにおける dPT データのモデリングに基づく EC_{50} 値）および約 458 ng/mL（第 1 相および第 2 相試験におけるヒトの dPT データ [1,2,3] のモデリングに基づく濃度）に相当する濃度と定義］の範囲内にマルスタシマブの定常状態時のトラフ濃度が維持されると予測されたためである。B7841005 試験で良好な安全性および有効性の結果が得られたことから，予定する適応症に対し，12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の患者に，マルスタシマブとして初回に 300 mg を皮下投与し，以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与することの適切性が確認された。また，B7841005 試験から得られた PK および PD のデータからもこれらの妥当性は裏付けられた。

- 第 3 相 B7841005 試験では，治験実施計画書に従い，体重 50 kg 以上で効果不十分な場合には 1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与することを可能とした。これは，第 2 相および第 3 相試験の有効性および安全性のデータによって裏付けられている。第 2 相試験（M5.3.5.2 B7841002 試験 CSR）および第 3 相試験（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim CSR）ならびにすでに確立された PK-PD 解析（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment）の結果，150 mg 週 1 回皮下投与および 300 mg 週 1 回皮下投与間の最大トロンビン生成量に臨床的に意味のある差はないことが示され，過度の薬理作用は認められないこと，つまり高用量での投与が可能であることが示唆された。

- マルスタシマブの有効 $t_{1/2}$（PK）および PD マーカーの変化が 7 日間持続することから，週 1 回の投与間隔が適切であることが支持された。第 2 相および第 3 相試験を併合したポピュレーション PK 解析の結果，血友病 A および血友病 B 患者の人口統計学的特性の範囲を裏付ける，曝露量のばらつきを特徴づけることができた。

- マルスタシマブの PK-PD モデリング解析の結果，成人と青年の間で最大トロンビン生成量に臨床的に意味のある差が認められないことから，成人と青年で同じ用法・用量を用いることが裏付けられた。

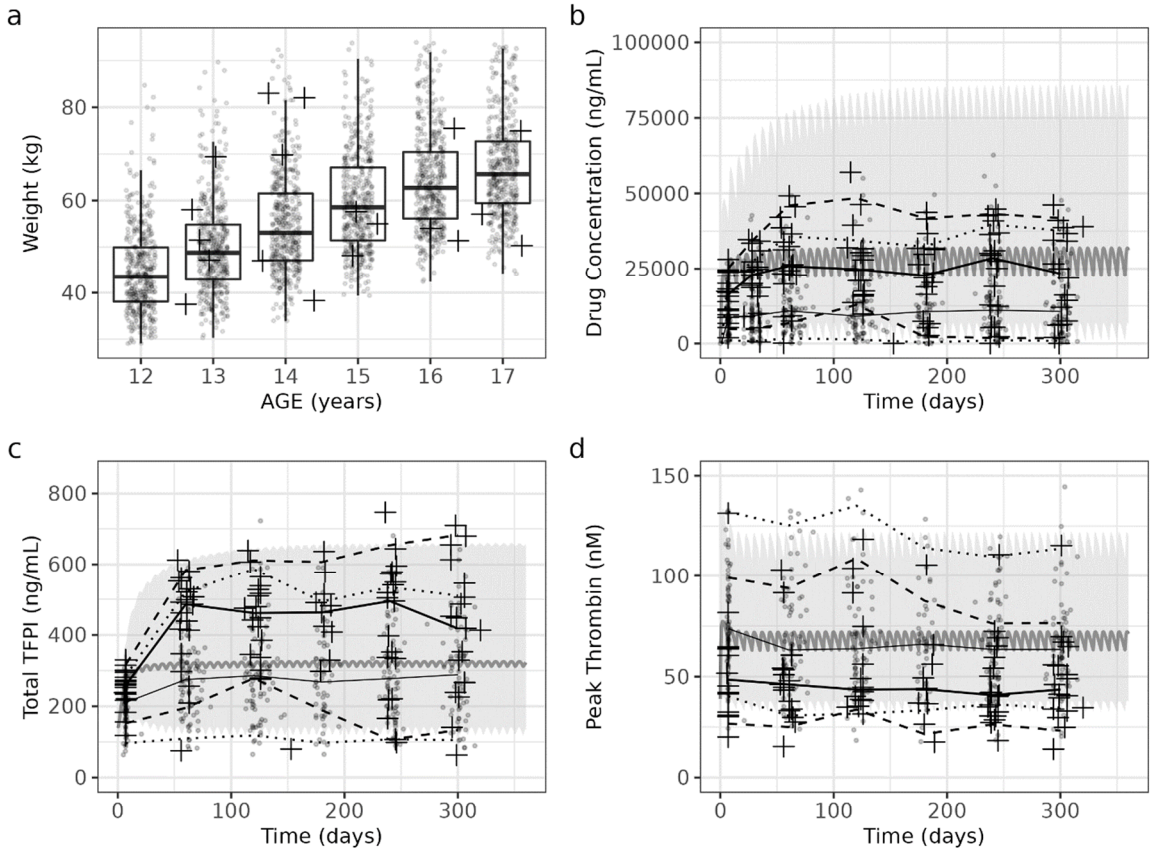
    - 第 1 相および第 2 相試験から得られた成人データおよび CDC 成長曲線の体重分布（青年の体重範囲：29～94 kg，CDC 成長曲線の 3～97 パーセンタイル）を用いてシミュレーションした青年における PK-PD の推定値に基づき，12 歳以上 18 歳未満の青年に対しても成人と同じ用法・用量とすることとした（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1021）。

    - PK 解析の結果，青年のマルスタシマブ濃度は，成人と比較して約 2 倍高いことが推定されたが，これは体重差に起因する可能性が高く，第 1 相試験で検討した最高用量での静脈内投与後に認められた C_{max} を下回る濃度であった。PD 解析の結果から，青年の最大トロンビン生成量は，成人と比較して臨床的に意味のある差は認められなかったことから，青年と成人の間で同じ用法・用量とすることの適切性が確認された。

    - B7841005 試験の有効性，安全性，PK および PD の結果（M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim CSR），ならびにポピュレーション PK-PD 解析の結果（M5.3.5.5 PMAR-

EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment）から，青年に対して成人と同じ用法・用量を用いることとした。すなわち，ポピュレーション PK-PD 解析の結果（Figure 17）から，青年患者において PK および最大トロンビン生成量の実測値と予測値はおおむね一致しており，また成人および青年の最大トロンビン生成量の中央値は，成人（60～70 nM）と比較して，青年でわずかに低かった（40～50 nM）が，大部分がオーバーラップしており，臨床的に意味のある差はないと考えられた。これらのことから成人と青年で同じ用法・用量を用いることの適切性が支持された。

Figure 17. Adolescent (Observed and Model-predicted) and Adult Peak Thrombin Data Following Multiple Dose SC Administration of 150 mg Marstacimab to Hemophilia A and B Patients



Source: Improve at CP1:FI-43831178.
Figure a shows the overlay of observed weights of adolescent participants in Study B7841005 on top of weights of approximately 3000 simulated subjects. Figure b, Figure c and Figure d show the overlay of observed marstacimab concentration, total TFPI and peak thrombin respectively for adults (circles) and adolescents (+ symbols) on top of predictions for adolescent population made from the model in M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1021. The gray bands show 95% prediction intervals in these plots and the solid gray line shows the median values from simulations of adolescent population. The solid thick lines show the median of the observed values from Study B7841005 for adolescents, the solid thin lines show the same for adults, whereas the dashed and dotted lines show the 5th and 95th percentile of the observed data for drug concentrations, total TFPI and peak thrombin for adolescents and adults respectively.

3.4. 薬力学

個々の試験結果の要約（2 項）の記載に加え，第 2 相試験（第 1b/2 相および第 2 相試験）および第 3 相試験の Visit および用量群ごとの主要 PD 評価項目（総 TFPI，TGA でのトロンビン生成開始までの時間，D-ダイマー，PF 1+2 および dPT）の要約（Table および Figure）を Appendix 2 に示した。

抗 TFPI の機序と一致して，マルスタシマブが標的に結合することで総 TFPI の排泄が遅延し，これに伴い，総 TFPI 濃度が上昇することが該当するすべての試験で認められた。また，マルスタシマブを投与することにより，最大トロンビン生成量，D-ダイマーおよび PF 1+2 を含むトロンビンの下流バイオマーカーに一貫性のある上昇が認められ，dPT は短縮した（M5.3.5.2 B7841002 試験 CSR）。

血液凝固系の負の制御因子の阻害により，過剰な薬理作用の結果として，安全性パラメータに影響を及ぼす血栓症のリスクが増大する可能性がある。第 2 相および第 3 相試験のいずれにおいても，血液凝固異常（過剰な薬理作用）により変動する臨床検査項目［特に PT/INR，aPTT，フィブリノーゲン，アンチトロンビン濃度，血小板数および血栓関連事象をスクリーニングするパラメータ（心筋トロポニンなど）］に臨床的に意味のある影響や安全性の懸念は認められなかった（M5.3.5.2 B7841002 試験 CSR，M5.3.5.2 B7841015 試験 Interim CSR）。 マルスタシマブによる PD の変化が過剰な薬理作用の結果であることを示唆する臨床所見は認められなかった。

マルスタシマブを単回皮下投与後 7 日間 PD マーカーが持続して変化したことは，マルスタシマブの用法・用量を週 1 回投与とすることの裏付けとなっている（M5.3.3.1 B7841001 試験 CSR，M5.3.5.2 B7841002 試験 CSR，M5.3.5.2 B7841005 試験 Interim CSR）。

4. 特別な試験

該当せず

5. 臨床薬理の結論

- マルスタシマブの有効半減期が約 16～18 日であること，および 7 日間を超えて PD マーカーの変化が持続したことは，マルスタシマブの用法・用量を週 1 回投与とすることを支持する。

- 血友病患者において，マルスタシマブの PK は，血友病型，人種，ADA 発現の有無，クレアチニンクリアランス（腎機能障害）および肝機能障害により，臨床的に意味のある影響は認められなかった。

- 成人および青年のグループ間に認められた PK の差の大部分は体重で説明することができるが，下流の PD マーカーの濃度に臨床的に意味のある差は認められなかったため，体重に基づく用量調節は必要ない。

- マルスタシマブは，抗 TFPI の機序と一致して総 TFPI，最大トロンビン生成量，D-ダイマーおよび PF 1+2 の一貫した上昇を認め，dPT は短縮させた。

- マルスタシマブの PK-PD モデリングにより，成人および青年患者に対し，マルスタシマブとして初回に 300 mg を皮下投与し，以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与する用法・用量が裏付けられた。さらに，PK-PD 解析により 300 mg 週 1 回皮下投与の高用量維持投与も支持された。

- マルスタシマブを週 1 回皮下投与したときの ADA および NAb の発現割合はそれぞれ 19.8%および 5.2%である。マルスタシマブの免疫原性の発現割合およびその抗体価は低く，比較的早期に発現するものの，そのほとんどが一過性であった。

6. 付録

Appendix 1. Summary of Non-Compartmental Marstacimab PK parameters from the Phase 1 and Phase 2 Human PK Studies

Study	Study Design and demographics	Dose (mg)	N, n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (ng•hr/mL)	AUC_{inf} (ng•hr/mL)	CL/F or CL (L/hr)	V_z/F or V_{ss} (L)	$t_{½}$ (hr)
B7841001	Ph 1 Single dose SC and IV, healthy participants (with 1 Japanese cohort)	30 mg SC	4, 0	0	NC	0	NC	NC	NC	NC
		100 mg SC	6, 4	1183 (287)	48.0 (48.0-72.0)	81890 (391)	257700 (34)	0.388 (34)	18.43 (31)	33.3 ± 5.39
		300 mg SC	6, 3	16490 (63)	72.0 (48.0-144)	3120000 (68)	2799000 (83)	0.107 (83)	9.90 (107)	65.8 ± 18.0
		300 mg SC Japanese*	4, 2	18500 (25)	108 (72.0-144)	3551000 (28)	4955000 (4240000-5670000)	0.062 (0.053-0.071)	8.47 (7.62 - 9.31)	98.4 (74.7-122)
		150 mg IV**	6, 6	45640 (5)	1.07 (1.05-2.00)	2346000 (14)	2608000 (16)	0.058 (16)	3.53 (8)	43.6 ± 4.95
		440 mg IV	6, 5	152800 (12)	1.54 (1.08-2.00)	14290000 (21)	14380000 (19)	0.031 (19)	3.88 (17)	79.5 ± 17.7
B7841009	Ph 1 Single dose SC, healthy participants	300 mg PFS	18, 13	12870 (43)	72 (60 - 146)	2015000 (50)	2482000 (49)	0.122 (48)	10.2 (39)	60.2 ± 13.7
		300 mg PFP	18, 15	12550 (54)	72 (60 - 146)	2018000 (69)	2523000 (56)	0.122 (57)	10.2 (37)	61.3 ± 20.1
B7841010	Ph 1 Single dose SC, Chinese Hemophilia patients	300 mg	6, 4	15610 (35)	73 (72 - 167)	2917000 (60)	4549000 (7)	0.066 (7)	8.31 (29)	90.5 ± 26.0

Study	Study Design and demographics	Dose (mg)	N, n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} or AUC_{tau} (ng•hr/mL)	CL/F (L/hr)	C_{min} (ng/mL)
B7841002	Ph 1b/2 Multiple dose SC, Hemophilia Patients	300 mg Loading + 150 mg Non Inh	6	19480 (42)	69.7 (68.2, 71.1)	2675000 (41)	NC	13040 (43)
		300 mg SC Non Inh	7	14880 (70)	70.0 (69.1, 72.8)	1818000 (79)	NC	7980 (112)
		450 mg SC Non Inh	6	23070 (37)	71.6 (67.6, 72.3)	2806000 (37)	NC	15660 (44)
		300 mg SC Inh	7	19680 (51)	70.7 (22.8, 167)	2495000 (40)	NC	11140 (41)
	Single dose (Day 1)	Overall 300 mg SC (Non Inh + Inh)	14	17110 (61)	70.1 (22.8, 167)	2130000 (61)	NC	9429 (78)
	Ph 1b/2 Multiple dose SC, Hemophilia Patients	300 mg Loading + 150 mg Non Inh	6	24150 (44)	23.7 (22.0, 71.7)	3309000 (50)	0.045 (50)	15000 (59)
		300 mg SC Non Inh	5	61850 (47)	23.7 (23.1, 94.2)	9045000 (49)	0.033 (49)	42120 (52)
		450 mg SC Non Inh	4	73490 (38)	58.5 (23.3, 97.0)	11090000 (43)	0.041 (43)	53630 (61)
		300 mg SC Inh	5	66070 (44)	22.8 (22.1, 94.7)	9248000 (38)	0.032 (38)	39490 (37)
	Steady State (Day 29)	Overall 300 mg SC (Non Inh + Inh)	10	63930 (43)	23.3 (22.1, 94.7)	9146000 (41)	0.033 (41)	40790 (42)

Geometric mean (geometric %CV) for all except median (range) for T_{max}; arithmetic mean ± SD for $t_{½}$.
* Median and range presented since N = 2.
**The actual dose administered for Marstacimab 150 mg IV was 147 mg due to incorrect pump set and validation.
N: number of participants contributing to summary statistics
n: number of participants for $t_{½}$, AUC_{inf}, CL/F and Vz/F
NC: not calculated
AUC: For single dose studies AUC_{inf} is reported. For multiple dose study, AUC_{last} is reported for Day 1 and AUC_{tau} is reported for Day 29.
For B7841001: Errata to the CSR was issued to clarify that units for Vz/F should be 'mL' instead of 'L' (M5.3.3.1 B78410–1 - CSR Errata).

Appendix 2. Summary of PK and PD Values by Study and Dose Group Across Phase 2 and Phase 3 Studies

Appendix 2.1. PK

Table 9. Appendix 2.1 Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Study and Dose Group - Marstacimab Safety Set

						B7841005 150 mg SC		B7841005 300 mg SC	
	B7841002 150 mg SC (N=6)	B7841002 300 mg SC (N=14)	B7841002 450 mg SC (N=6)	B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)	B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)	Adults (Ages 18 to <75) (N=85)	Adol (Ages 12 to <18) (N=17)	Adults (Ages 18 to <75) (N=12)	Adol (Ages 12 to <18) (N=2)
Visit/ Summary Statistics	Obs Val	Obs Val	Obs Val	Obs Val	Obs Val	Obs Val	Obs Val	Obs Val	Obs Val
Baseline									
n	6	14	6	10	14	84	16	12	2
Median	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arithmetic Mean	0	0	0	0	0	2.869	0	0	0
Standard Deviation	0	0	0	0	0	18.501	0	0	0
CV (%)	-	-	-	-	-	645	-	-	-
Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Max	0	0	0	0	0	126	0	0	0
Day 7									
n	6	14	6	6	14	84	17	12	2
Median	14810	13860	18900	14810	13860	8495	16000	10100	9985
Arithmetic Mean	16840	15290	17530	16840	15290	9942	16200	11230	9985
Standard Deviation	7157.5	8271.5	4890.8	7157.5	8271.5	6189.5	6883	7004.6	11476
CV (%)	42	54	28	42	54	62	42	62	115
Min	8770	4780	8480	8770	4780	228	5300	518	1870
Max	27000	30000	23000	27000	30000	26800	28100	24000	18100
Day 28									
n	6	14	6	8	14	84	17	12	2
Median	18340	33210	38590	18340	33210	9190	23900	9065	10190
Arithmetic Mean	18960	39500	46960	19170	39500	11180	22260	13210	10190
Standard Deviation	8495.1	18944	22486	7269.3	18944	9182.4	8831.5	10566	13730
CV (%)	45	48	48	38	48	82	40	80	135

Table 9. Appendix 2.1 Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Study and Dose Group - Marstacimab Safety Set

						B7841005 150 mg SC		B7841005 300 mg SC	
	B7841002 150 mg SC (N=6)	B7841002 300 mg SC (N=14)	B7841002 450 mg SC (N=6)	B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)	B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)	Adults (Ages 18 to <75) (N=85)	Adol (Ages 12 to <18) (N=17)	Adults (Ages 18 to <75) (N=12)	Adol (Ages 12 to <18) (N=2)
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**Obs Val**	**Obs Val**	**Obs Val**	**Obs Val**	**Obs Val**	**Obs Val**	**Obs Val**	**Obs Val**
Min	9690	12700	25900	9690	12700	0	5260	1220	483
Max	29300	70500	81000	29300	70500	42700	34700	33400	19900
Day 60									
n	6	12	6	10	12	83	17	12	2
Median	21350	46150	64080	25180	41580	10800	25800	12050	13210
Arithmetic Mean	17560	55220	71480	19930	50000	12450	27910	15580	13210
Standard Deviation	13649	29553	43185	15313	28691	9830	12527	11342	18517
CV (%)	78	54	60	77	57	79	45	73	140
Min	0	8370	21300	0	8370	0	7460	4580	113
Max	31500	112000	124000	38600	113000	49300	49200	45000	26300
Day 120									
n	2	11	3	5	11	81	17	11	1
Median	0	0	0	990	0	8910	24500	16000	27900
Arithmetic Mean	0	3661	0	5506	3661	12300	25720	17500	27900
Standard Deviation	0	10711	0	8104.7	10711	10954	13118	11055	-
CV (%)	-	293	-	147	293	89	51	63	-
Min	0	0	0	0	0	347	7260	420	27900
Max	0	35800	0	18800	35800	55000	57000	38300	27900
Day 180									
n	0	0	0	3	0	67	16	6	1
Median	-	-	-	8980	-	10700	24950	10080	2660
Arithmetic Mean	-	-	-	15380	-	12160	24570	13170	2660
Standard Deviation	-	-	-	18277	-	10106	11841	11976	-
CV (%)	-	-	-	119	-	83	48	91	-
Min	-	-	-	1170	-	0	5270	1570	2660

Table 9. Appendix 2.1 Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Study and Dose Group - Marstacimab Safety Set

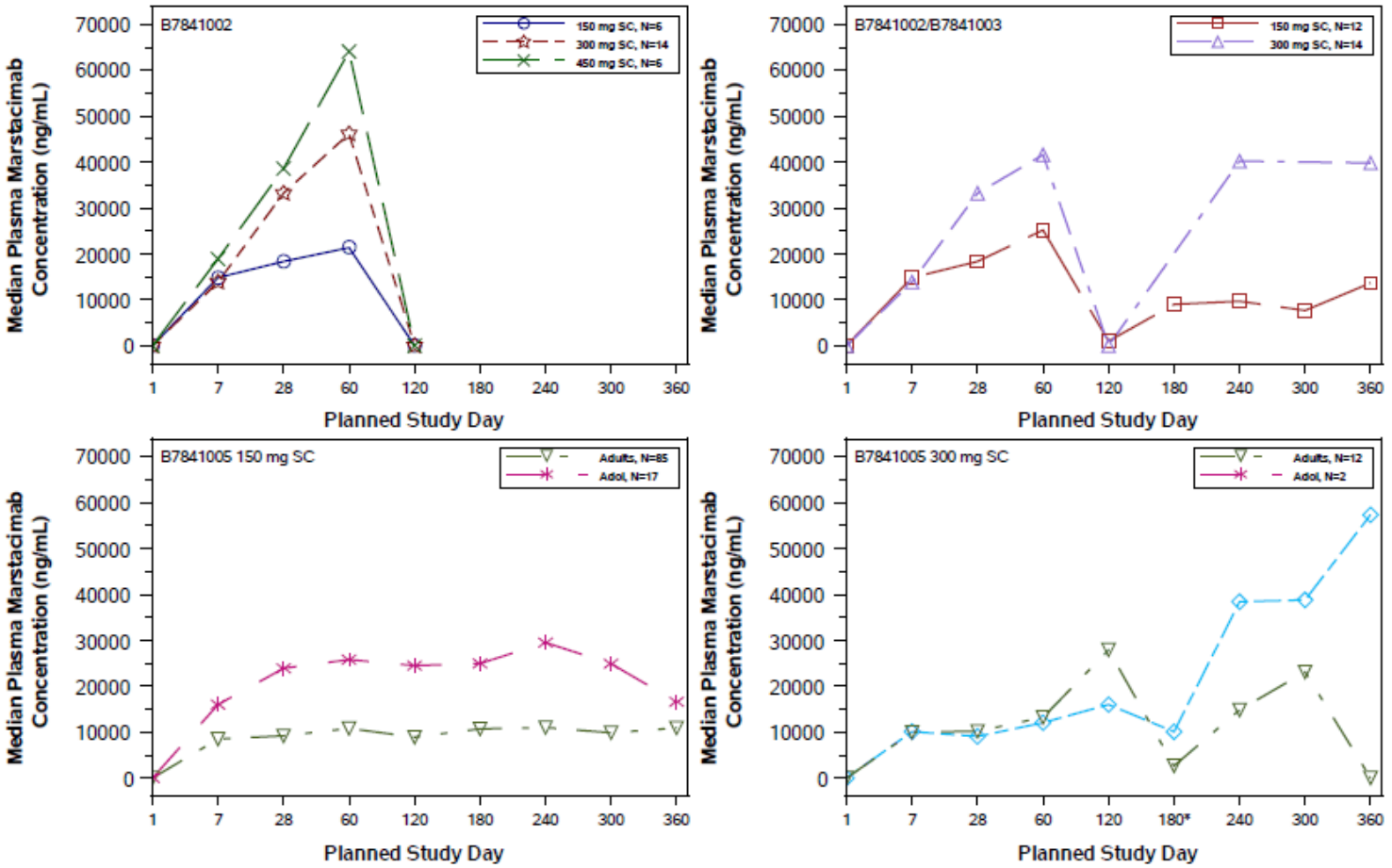
Visit/ Summary Statistics	B7841002 150 mg SC (N=6) Obs Val	B7841002 300 mg SC (N=14) Obs Val	B7841002 450 mg SC (N=6) Obs Val	B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12) Obs Val	B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14) Obs Val	B7841005 150 mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=85) Obs Val	B7841005 150 mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17) Obs Val	B7841005 300 mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=12) Obs Val	B7841005 300 mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2) Obs Val
Max	-	-	-	36000	-	49600	43700	36500	2660
Day 240									
n	0	0	0	6	9	79	17	11	2
Median	-	-	-	9670	40200	11000	29500	38400	14840
Arithmetic Mean	-	-	-	13390	58420	13810	24420	34480	14840
Standard Deviation	-	-	-	10847	35588	12759	15787	25795	17904
CV (%)	-	-	-	81	61	92	65	75	121
Min	-	-	-	2880	20400	0	0	977	2180
Max	-	-	-	30400	117000	62700	44800	82800	27500
Day 300									
n	0	0	0	1	0	80	17	12	2
Median	-	-	-	7660	-	9860	24900	38800	23100
Arithmetic Mean	-	-	-	7660	-	12900	24660	44380	23100
Standard Deviation	-	-	-	-	-	11289	15667	39722	32668
CV (%)	-	-	-	-	-	87	64	90	141
Min	-	-	-	7660	-	0	1980	1570	0
Max	-	-	-	7660	-	47700	57500	144000	46200
Day 360									
n	0	0	0	2	2	79	10	12	1
Median	-	-	-	13640	39800	10900	16600	57350	0
Arithmetic Mean	-	-	-	13640	39800	13720	21140	65730	0
Standard Deviation	-	-	-	12389	17961	11623	17980	34810	-
CV (%)	-	-	-	91	45	85	85	53	-
Min	-	-	-	4880	27100	0	1170	9310	0
Max	-	-	-	22400	52500	46600	47600	153000	0

Table 9. Appendix 2.1 Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Study and Dose Group - Marstacimab Safety Set

						B7841005 150 mg SC		B7841005 300 mg SC	
	B7841002 150 mg SC (N=6)	B7841002 300 mg SC (N=14)	B7841002 450 mg SC (N=6)	B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)	B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)	Adults (Ages 18 to <75) (N=85)	Adol (Ages 12 to <18) (N=17)	Adults (Ages 18 to <75) (N=12)	Adol (Ages 12 to <18) (N=2)
Visit/ Summary Statistics	Obs Val	Obs Val	Obs Val	Obs Val	Obs Val	Obs Val	Obs Val	Obs Val	Obs Val

N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants contributing to the summary statistics. Unplanned readings were excluded from this presentation. Adolescents enrolled only in Study B7841005.
Study B7841002/B7841003: Data are pooled across Studies B7841002 and B7841003.
B7841002/B7841003 150 mg SC: Includes participants who received 450 mg SC QW in B7841002.
Table created by: /Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCP/saseng/cdisc3_0/macros/adpc_s101.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpc Table Generation: 16AUG2023 (07:28)
Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCP/adpc_s101

Figure 18. Appendix 2.1 Plot of Median Values for Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Study and Dose Group (Linear Scale) - Marstacimab Safety Set



Unplanned readings have been excluded from this presentation.
* Dose escalated to 300 mg on or after D180. Adolescents enrolled only in Study B7841005.
Study B7841002/B7841003: Data are pooled across Studies B7841002 and B7841003.
B7841002/B7841003 150 mg SC: Includes participants who received 450 mg SC QW in B7841002.
Table created by: /Volumes/app/cdars/prod/prjB784/ndal_cdisc/B784_SCP/saseng/cdisc3_0/macros/adpc_f101.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 14.5.5.3 Date of Table Generation: 16AUG2023 (08:02)

Appendix 2.2. TGA Peak

Table 10. Appendix 2.2 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nmol) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		B7841005 150mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=85)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		B7841005 150mg SC Overall (N=102)		B7841005 300mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		B7841005 300mg SC Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Baseline																						
n	6	NA	14	NA	6	NA	12	NA	14	NA	77	NA	14	NA	91	NA	12	NA	2	NA	14	NA
Geometric Mean	27.6	NA	17.3	NA	13.9	NA	20.3	NA	16.2	NA	14.8	NA	13.3	NA	14.6	NA	18.4	NA	11.5	NA	17.2	NA
Geometric CV (%)	51	NA	69	NA	53	NA	51	NA	66	NA	84	NA	50	NA	79	NA	105	NA	116	NA	103	NA
Arithmetic Mean	30.5	NA	20.8	NA	15.4	NA	22.4	NA	19.5	NA	19.9	NA	14.8	NA	19.2	NA	25.7	NA	14.1	NA	24.0	NA
Standard Deviation	15.45	NA	14.09	NA	7.69	NA	10.30	NA	14.39	NA	20.57	NA	7.70	NA	19.22	NA	23.42	NA	11.38	NA	22.18	NA
Median	25.2	NA	19.0	NA	13.0	NA	20.0	NA	18.8	NA	14.7	NA	12.7	NA	14.6	NA	17.6	NA	14.1	NA	17.6	NA
Min - Max	14.3 - 57.2	NA	7.1 - 60.0	NA	6.6 - 28.8	NA	9.0 – 41.7	NA	7.0 - 64.2	NA	3.6 - 141.6	NA	6.9 - 33.0	NA	3.6 - 141.6	NA	3.6 - 87.4	NA	6.0 - 22.1	NA	3.6 - 87.4	NA
ATP Day 7_29																						
n	6	6	14	14	6	6	8	8	14	14	78	71	12	9	90	80	11	11	2	2	13	13
Geometric Mean	82.9	44.8	68.7	44.2	59.8	41.7	86.1	47.4	68.7	44.2	73.7	55.8	45.8	26.6	69.2	51.4	66.2	47.6	70.2	56.9	66.8	49.0
Geometric CV (%)	27	98	31	73	23	55	26	84	31	73	39	57	52	118	44	69	40	69	22	6	37	62
Arithmetic Mean	85.4	54.9	71.7	50.8	61.1	45.8	88.6	56.2	71.7	50.8	78.9	62.1	51.5	37.4	75.3	59.4	70.6	46.6	71.1	57.0	70.7	48.2
Standard Deviation	22.76	29.46	21.73	21.61	13.86	18.66	22.30	27.56	21.73	21.61	30.09	25.97	29.12	32.99	31.24	27.74	26.14	42.03	15.06	3.68	24.26	38.58
Median	82.6	54.3	68.8	46.4	60.2	46.9	87.6	54.3	68.8	46.4	73.3	62.4	43.7	32.2	69.3	60.4	67.2	55.5	71.1	57.0	67.2	55.5
Min - Max	61.5 - 118.5	9.3 - 96.7	39.5 - 110.7	6.9 – 82.2	45.3 - 77.9	16.5 - 65.8	61.5 - 118.5	9.3 - 96.7	39.5 - 110.7	6.9 – 82.2	24.3 - 193.6	4.5 – 146.8	20.1 - 131.4	4.5 - 115.8	20.1 - 193.6	4.5 – 146.8	33.8 - 116.5	-45.0 – 108.1	60.4 - 81.7	54.4 - 59.6	33.8 - 116.5	-45.0 – 108.1
ATP Day 60																						
n	6	6	13	13	6	6	6	6	13	13	75	70	15	12	90	82	11	11	2	2	13	13
Geometric Mean	58.7	24.7	50.9	33.4	48.0	40.4	58.7	24.7	50.9	33.4	63.7	44.6	49.4	35.4	61.0	43.1	62.6	40.6	21.4	23.8	53.1	38.7

Table 10. Appendix 2.2 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nmol) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		Adults (Ages 18 to <75) (N=85)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		Overall (N=102)		Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Geometric CV (%)	47	120	41	54	34	30	47	120	41	54	46	84	37	53	45	80	45	75	49	-	63	73
Arithmetic Mean	63.1	32.6	54.3	33.4	50.1	34.7	63.1	32.6	54.3	33.4	69.8	50.8	52.6	39.3	66.9	49.1	68.7	44.7	22.6	8.6	61.6	39.2
Standard Deviation	22.52	20.37	19.18	16.84	14.38	20.58	22.52	20.37	19.18	16.84	29.97	34.67	20.68	18.16	29.25	32.95	34.12	42.48	10.18	21.57	35.76	41.56
Median	72.1	36.8	53.9	36.8	54.0	37.5	72.1	36.8	53.9	36.8	63.2	46.6	47.9	37.3	58.2	44.0	58.3	27.2	22.6	8.6	52.2	27.1
Min - Max	26.8 - 83.1	5.0 - 56.7	19.8 - 94.6	-3.5 – 59.7	27.7 - 64.6	-1.1 – 58.0	26.8 – 83.1	5.0 - 56.7	19.8 - 94.6	-3.5 – 59.7	24.0 - 167.4	-96.8 - 150.2	27.5 - 103.0	12.5 - 76.0	24.0 - 167.4	-96.8 - 150.2	35.7 - 142.5	-15.1 - 130.1	15.4 - 29.8	-6.7 – 23.8	15.4 - 142.5	-15.1 – 130.1
ATP Day 120																						
n	5	5	13	13	6	6	9	9	13	13	72	66	13	11	85	77	11	11	1	1	12	12
Geometric Mean	81.0	46.0	38.0	18.6	44.9	29.8	64.8	38.1	40.7	21.9	63.3	48.1	53.8	38.1	61.8	46.5	83.6	60.0	31.5	25.5	77.1	55.5
Geometric CV (%)	43	79	88	249	55	71	43	59	90	264	47	58	45	77	47	61	25	50	-	-	38	55
Arithmetic Mean	86.6	55.3	47.4	25.8	50.3	34.9	69.8	43.9	50.7	30.1	70.0	51.9	59.1	46.5	68.4	51.1	85.9	58.7	31.5	25.5	81.4	55.9
Standard Deviation	34.40	35.62	28.56	18.92	27.58	20.93	28.64	27.03	29.63	20.18	35.02	38.43	28.52	30.42	34.18	37.26	21.04	33.99	-	-	25.47	33.80
Median	78.4	47.1	45.0	23.0	45.6	32.4	62.8	34.6	60.3	37.3	63.0	45.1	44.7	41.2	59.9	44.4	77.0	57.6	31.5	25.5	76.7	57.2
Min - Max	48.4 - 125.0	21.2 - 103.2	7.7 - 98.6	-4.8 – 53.8	24.6 - 100.4	10.7 - 71.6	32.7 - 125.0	20.7 - 103.2	7.7 - 106.9	-4.8 – 60.9	18.4 - 242.3	-77.1 - 218.8	34.8 - 118.3	11.9 - 107.6	18.4 - 242.3	-77.1 - 218.8	51.9 - 125.5	-10.4 - 111.6	31.5 - 31.5	25.5 - 25.5	31.5 - 125.5	-10.4 – 111.6
ATP Day 180																						
n	0	0	0	0	0	0	9	9	9	9	43	40	10	9	53	49	3	3	0	0	3	3
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	65.0	45.6	46.5	33.0	61.2	39.7	43.3	29.3	57.3	37.5	76.0	65.8	-	-	76.0	65.8
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	48	62	34	46	44	99	52	67	48	94	60	51	-	-	60	51
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	70.3	51.1	49.1	28.6	66.3	48.9	48.2	34.2	62.9	46.2	84.1	71.0	-	-	84.1	71.0
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	26.89	21.84	18.60	28.41	25.67	29.63	24.42	19.44	26.21	28.45	46.24	33.88	-	-	46.24	33.88
Median	-	-	-	-	-	-	69.6	45.6	43.9	26.7	66.0	45.1	43.8	29.1	62.3	42.8	72.1	63.5	-	-	72.1	63.5

Table 10. Appendix 2.2 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nmol) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

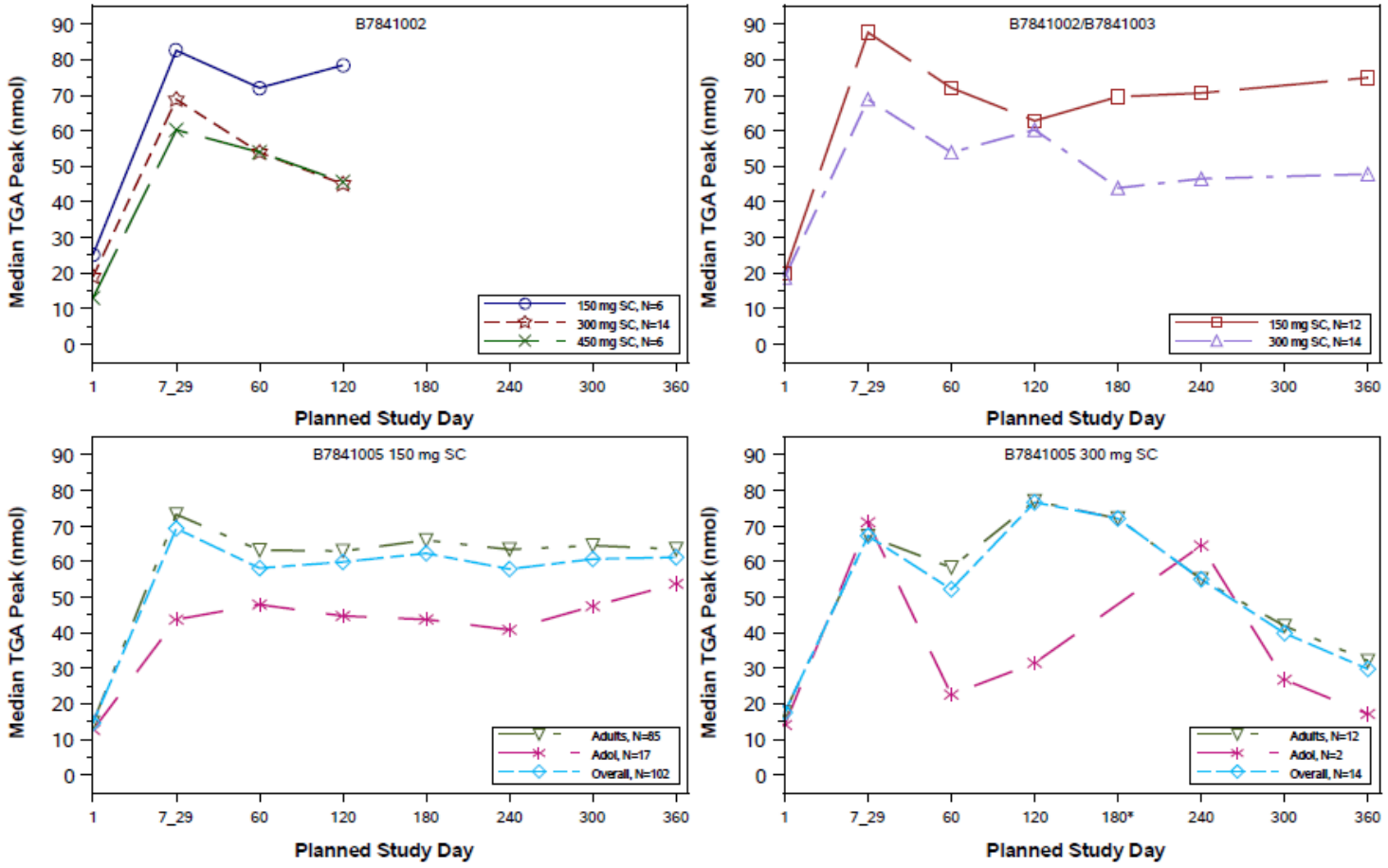
	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		Adults (Ages 18 to <75) (N=85)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		Overall (N=102)		Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Min - Max	-	-	-	-	-	-	24.2 - 117.5	12.2 - 83.1	32.7 - 85.8	-32.5 – 67.0	17.8 - 128.4	-3.5 - 122.4	17.6 - 105.5	9.8 - 72.5	17.6 - 128.4	-3.5 - 122.4	45.1 - 135.2	41.5 - 108.0	-	-	45.1 - 135.2	41.5 - 108.0
ATP Day 240																						
n	0	0	0	0	0	0	5	5	8	8	72	64	17	14	89	78	9	9	2	2	11	11
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	53.1	32.5	47.9	20.2	61.7	46.0	42.3	25.2	57.4	41.1	46.0	25.4	45.0	33.0	45.8	26.9
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	94	239	72	290	40	83	33	71	42	86	50	70	201	245	63	86
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	65.2	51.5	57.0	35.5	66.1	49.4	44.5	30.0	62.0	45.9	50.4	20.1	64.5	50.5	53.0	25.6
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	39.45	36.52	35.33	25.53	23.85	26.51	14.71	16.93	23.91	26.07	21.91	30.91	65.34	53.95	29.04	34.73
Median	-	-	-	-	-	-	70.6	61.3	46.5	37.6	63.4	48.2	40.8	27.0	57.9	43.3	55.0	17.6	64.5	50.5	55.0	17.6
Min - Max	-	-	-	-	-	-	15.1 - 120.1	3.1 - 99.8	18.4 - 122.0	1.0 – 67.5	18.6 - 119.7	-45.3 - 96.7	27.2 - 72.4	7.2 - 59.5	18.6 - 119.7	-45.3 - 96.7	21.2 - 94.5	-32.4 - 82.1	18.3 - 110.7	12.3 - 88.6	18.3 - 110.7	-32.4 – 88.6
ATP Day 300																						
n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	74	67	16	13	90	80	12	12	2	2	14	14
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	63.7	46.0	47.1	33.3	60.4	43.6	43.1	28.1	23.6	11.9	39.6	24.0
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40	53	40	54	42	55	60	79	84	58	65	85
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	68.3	50.3	50.7	37.4	65.2	48.2	49.1	23.4	26.8	12.8	45.9	21.9
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25.76	27.87	21.95	19.36	25.91	26.99	25.35	31.46	17.96	6.58	25.17	29.25
Median	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	64.5	45.4	47.5	34.3	60.7	43.5	41.9	20.5	26.8	12.8	39.9	17.4
Min - Max	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20.4 - 154.2	-40.3 - 137.6	24.9 - 115.3	15.9 - 82.3	20.4 - 154.2	-40.3 - 137.6	13.5 - 107.9	-21.4 - 95.5	14.1 - 39.5	8.1 – 17.4	13.5 - 107.9	-21.4 – 95.5
ATP Day 360																						
n	0	0	0	0	0	0	9	9	8	8	68	65	16	13	84	78	11	11	2	2	13	13
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	77.6	58.6	50.9	37.8	58.5	38.6	50.9	35.4	57.0	38.0	30.1	13.6	16.9	8.4	27.6	12.8

Table 10. Appendix 2.2 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nmol) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		Adults (Ages 18 to <75) (N=85)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		Overall (N=102)		B7841005 300mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	35	40	24	31	51	95	42	59	50	88	57	114	23	-	57	105
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	81.9	62.7	52.3	30.9	64.7	45.3	54.9	40.3	62.8	44.5	33.7	6.5	17.2	3.1	31.2	6.0
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	29.46	25.39	13.22	25.98	30.15	34.05	22.19	20.44	28.94	32.13	15.89	23.22	3.89	7.50	15.83	21.35
Median	-	-	-	-	-	-	74.9	54.3	47.8	34.9	63.5	44.0	53.8	39.3	61.2	43.0	32.1	4.9	17.2	3.1	29.8	4.9
Min - Max	-	-	-	-	-	-	45.5 - 131.9	36.5 - 107.7	40.6 - 76.6	-27.4 – 57.8	9.2 - 234.2	-51.4 - 224.8	24.3 - 111.1	15.3 - 78.1	9.2 - 234.2	-51.4 - 224.8	9.5 - 66.5	-34.8 - 54.1	14.4 - 19.9	-2.2 – 8.4	9.5 - 66.5	-34.8 – 54.1

CFB = Change from baseline.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants contributing to the summary statistics. Unplanned readings were excluded from this presentation.
ATP Day 7_29: Data are pooled for days 7, 15 and 29 as study visit days were different across studies, based on study duration. Adolescents enrolled only in Study B7841005.
Study B7841002/B7841003: Data are pooled across Studies B7841002 and B7841003.
B7841002/B7841003 150 mg SC: Includes participants who received 450 mg SC QW in B7841002.
Table created by: /Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCP/saseng/cdisc3_0/macros/adptg_s001.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 20JUL2023 (08:26)
Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCP/adptg_s001

Figure 19. Appendix 2.2 Plot of Median Absolute Values for TGA Peak (nmol) versus Time by Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset



* Dose escalated to 300 mg on or after D180. Unplanned readings have been excluded from this presentation.
ATP Day 7_29: Data are pooled for days 7, 15 and 29 as study visit days were different across studies, based on study duration. Adolescents enrolled only in Study B7841005.
Study B7841002/B7841003: Data are pooled across Studies B7841002 and B7841003.
B7841002/B7841003 150 mg SC: Includes participants who received 450 mg SC QW in B7841002.
Table created by: /Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCP/sasang/cdisc3_0/macros/adpd_f001b.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 14.5.1.1 Date of Table Generation: 14JUL2023 (08:23)

Appendix 2.3. PF 1+2

Table 11. Appendix 2.3 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1+2 (pmol/L) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		B7841005 150mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=81)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		B7841005 150mg SC Overall (N=98)		B7841005 300mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		B7841005 300mg SC Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Baseline																						
n	6	NA	14	NA	6	NA	12	NA	14	NA	79	NA	14	NA	93	NA	12	NA	2	NA	14	NA
Geometric Mean	95.0	NA	170.3	NA	180.6	NA	123.3	NA	172.3	NA	154.2	NA	159.6	NA	155.0	NA	178.7	NA	168.3	NA	177.2	NA
Geometric CV (%)	30	NA	59	NA	67	NA	35	NA	48	NA	37	NA	42	NA	37	NA	33	NA	7	NA	30	NA
Arithmetic Mean	98.3	NA	199.8	NA	216.0	NA	129.8	NA	193.1	NA	164.9	NA	175.2	NA	166.5	NA	187.5	NA	168.5	NA	184.8	NA
Standard Deviation	27.27	NA	137.45	NA	164.79	NA	43.08	NA	116.79	NA	67.58	NA	101.18	NA	73.02	NA	63.60	NA	12.02	NA	59.00	NA
Median	96.0	NA	158.0	NA	172.5	NA	124.5	NA	159.8	NA	149.9	NA	146.0	NA	149.9	NA	165.0	NA	168.5	NA	165.0	NA
Min - Max	59.0 - 132.0	NA	84.0 - 548.0	NA	100.0 - 542.0	NA	66.5 - 211.0	NA	99.5 - 548.0	NA	68.0 – 432.0	NA	100.0 - 507.0	NA	68.0 - 507.0	NA	108.0 - 317.0	NA	160.0 - 177.0	NA	108.0 - 317.0	NA
ATP Day 7_29																						
n	6	6	14	14	6	6	8	8	14	14	78	76	14	13	92	89	12	12	2	2	14	14
Geometric Mean	501.5	395.9	676.6	418.2	692.6	495.1	517.3	401.6	676.6	418.2	570.0	411.6	756.5	554.6	595.1	430.1	679.9	470.2	699.4	515.7	682.7	476.4
Geometric CV (%)	76	88	49	96	65	70	62	72	49	96	47	56	42	49	47	56	40	66	47	69	39	63
Arithmetic Mean	629.0	530.7	746.1	546.3	803.4	587.4	613.9	503.5	746.1	546.3	620.8	458.8	815.3	613.6	650.4	481.4	722.9	535.4	735.0	566.5	724.6	539.9
Standard Deviation	557.75	542.76	349.41	383.97	483.54	401.62	472.46	462.20	349.41	383.97	240.46	227.80	322.65	295.01	262.17	243.15	241.39	241.75	319.61	331.63	239.13	240.91
Median	435.1	328.1	672.8	477.9	593.8	436.8	481.7	358.2	672.8	477.9	613.0	433.0	842.0	540.0	624.5	450.0	707.0	539.5	735.0	566.5	707.0	539.5
Min - Max	226.9 - 1750.4	167.9 - 1625.4	309.0 - 1618.4	87.6 - 1411.4	316.8 - 1534.5	210.8 - 1331.5	226.9 - 1750.4	167.9 - 1625.4	309.0 - 1618.4	87.6 - 1411.4	95.0 - 1267.5	-28.0 – 1117.6	409.0 - 1481.0	271.0 - 1310.0	95.0 - 1481.0	-28.0 - 1310.0	266.0 - 1069.0	103.0 - 884.0	509.0 - 961.0	332.0 - 801.0	266.0 - 1069.0	103.0 - 884.0
ATP Day 60																						
n	6	6	13	13	6	6	6	6	13	13	77	75	14	13	91	88	12	12	1	1	13	13
Geometric Mean	246.3	185.4	573.1	372.7	575.1	378.3	246.3	185.4	573.1	372.7	583.0	393.1	832.0	618.8	615.8	420.4	615.5	425.2	567.0	407.0	611.6	423.8

Table 11. Appendix 2.3 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1+2 (pmol/L) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		Adults (Ages 18 to <75) (N=81)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		Overall (N=98)		Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Geometric CV (%)	113	181	71	113	72	88	113	181	71	113	73	101	38	47	70	96	32	42	-	-	31	40
Arithmetic Mean	314.8	216.5	682.8	478.8	681.3	465.3	314.8	216.5	682.8	478.8	902.1	748.8	879.5	673.3	898.6	737.6	644.7	457.2	567.0	407.0	638.7	453.3
Standard Deviation	178.61	173.44	404.46	436.87	443.97	300.84	178.61	173.44	404.46	436.87	1971.52	1993.87	279.09	268.77	1814.82	1841.79	210.49	180.19	-	-	202.67	173.08
Median	361.5	270.0	568.0	370.0	518.0	382.0	361.5	270.0	568.0	370.0	559.0	397.0	873.5	607.0	606.0	443.5	577.5	414.5	567.0	407.0	574.0	410.0
Min - Max	48.0 - 513.0	-11.0 - 422.0	167.0 - 1406.0	-76.0 - 1284.0	214.0 - 1487.0	108.0 - 945.0	48.0 - 513.0	-11.0 - 422.0	167.0 - 1406.0	-76.0 - 1284.0	193.0 - 12801.0	69.0 - 12652.0	356.0 - 1244.9	230.0 - 1073.0	193.0 - 12801.0	69.0 - 12652.0	387.0 - 1063.0	188.0 - 833.0	567.0 - 567.0	407.0 - 407.0	387.0 - 1063.0	188.0 - 833.0
ATP Day 120																						
n	5	5	13	13	6	6	9	9	13	13	74	73	16	14	90	87	11	11	1	1	12	12
Geometric Mean	365.2	263.7	412.0	275.8	433.1	208.5	387.7	269.7	451.8	285.5	511.6	332.0	766.7	554.7	549.8	360.6	613.8	412.4	658.0	498.0	617.3	418.9
Geometric CV (%)	66	89	47	74	74	155	49	69	43	79	45	70	35	50	46	71	30	52	-	-	29	50
Arithmetic Mean	423.5	331.9	454.8	258.4	501.7	285.7	426.8	318.2	488.1	296.4	559.5	393.7	810.1	616.7	604.0	429.6	638.2	450.0	658.0	498.0	639.8	454.0
Standard Deviation	263.77	247.07	230.73	296.29	253.45	169.38	199.86	190.22	200.26	270.53	244.97	222.64	278.84	300.45	267.60	248.87	185.91	166.38	-	-	177.35	159.25
Median	282.0	223.0	335.0	204.0	459.8	277.0	380.7	282.7	429.7	286.7	520.0	357.0	765.0	565.0	549.5	382.0	657.0	473.0	658.0	498.0	657.5	483.0
Min - Max	197.5 - 818.0	115.5 - 693.0	238.0 - 928.0	-310.0 - 814.5	130.0 - 859.5	24.0 - 529.0	197.5 - 818.0	115.5 - 693.0	238.0 - 883.0	-310.0 - 765.7	211.0 - 1308.0	27.8 - 1073.0	458.0 - 1327.0	269.0 - 1198.0	211.0 - 1327.0	27.8 - 1198.0	350.0 - 1042.0	120.0 - 748.0	658.0 - 658.0	498.0 - 498.0	350.0 - 1042.0	120.0 - 748.0
ATP Day 180																						
n	0	0	0	0	0	0	9	9	10	10	67	66	16	15	83	81	9	9	2	2	11	11
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	507.7	362.0	627.1	462.2	539.1	335.0	672.7	499.1	562.6	361.4	626.3	426.2	609.5	441.1	623.2	428.8
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	45	54	49	65	70	140	25	36	63	123	48	63	12	13	43	56
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	549.1	405.9	690.0	538.8	694.9	524.3	692.6	527.6	694.4	524.9	693.0	501.8	611.5	443.0	678.2	491.1
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	231.51	221.26	313.24	307.87	804.05	812.96	173.09	182.30	725.15	736.75	358.31	335.88	70.00	57.98	322.93	301.92
Median	-	-	-	-	-	-	488.0	332.0	605.5	462.0	524.0	360.0	726.5	545.0	539.4	392.0	569.0	339.0	611.5	443.0	569.0	402.0

Table 11. Appendix 2.3 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1+2 (pmol/L) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

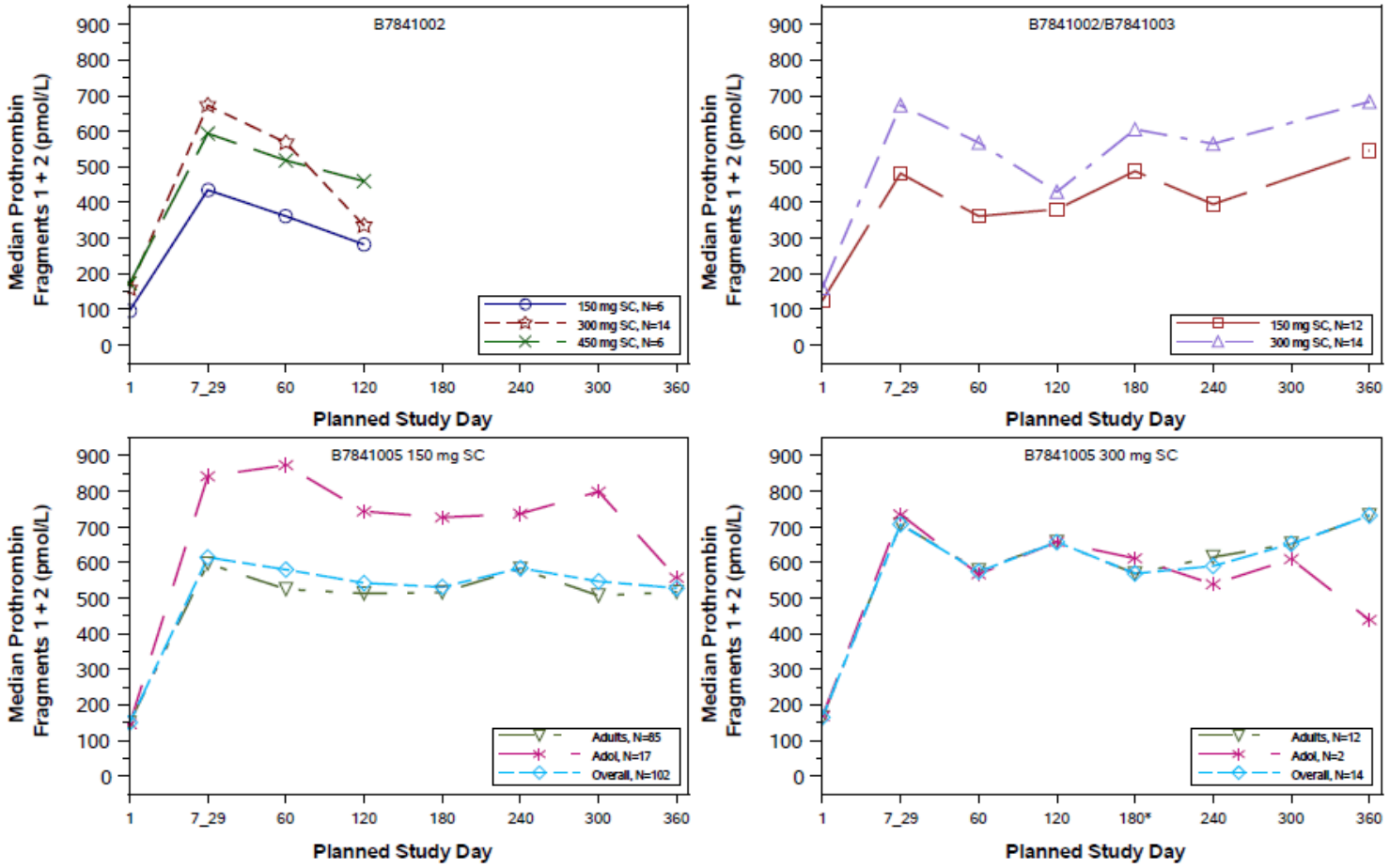
	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		Adults (Ages 18 to <75) (N=81)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		Overall (N=98)		Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Min - Max	-	-	-	-	-	-	212.5 - 1053.0	138.5 - 927.0	313.0 - 1176.0	189.0 - 1037.0	157.0 - 6224.0	-109.0 - 6101.0	451.0 - 1066.0	281.0 - 948.0	157.0 - 6224.0	-109.0 - 6101.0	379.0 - 1389.0	216.0 - 1223.0	562.0 - 661.0	402.0 - 484.0	379.0 - 1389.0	216.0 - 1223.0
ATP Day 240																						
n	0	0	0	0	0	0	5	5	9	9	75	74	14	13	89	87	11	11	2	2	13	13
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	381.3	241.6	578.0	418.7	512.2	316.5	637.3	492.1	530.1	336.6	611.9	412.1	536.6	365.7	599.6	404.6
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	41	53	37	49	49	89	99	196	58	104	35	52	13	23	33	48
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	404.2	267.2	611.7	459.7	561.9	395.0	912.2	789.5	617.0	454.0	644.5	456.3	539.0	370.5	628.2	443.1
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	146.97	139.14	215.31	207.30	220.44	216.37	1077.98	1119.53	478.51	484.38	212.01	202.81	72.12	84.15	198.64	189.48
Median	-	-	-	-	-	-	395.0	227.0	565.0	432.0	584.0	413.0	737.0	621.0	595.0	420.0	615.0	418.0	539.0	370.5	590.0	418.0
Min - Max	-	-	-	-	-	-	209.0 - 613.0	135.0 - 490.0	333.0 - 987.0	227.0 - 848.0	133.0 - 1043.3	31.0 - 926.8	138.0 - 4527.0	-38.0 - 4389.0	133.0 - 4527.0	-38.0 - 4389.0	358.0 - 972.0	187.0 - 806.0	488.0 - 590.0	311.0 - 430.0	358.0 - 972.0	187.0 - 806.0
ATP Day 300																						
n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	71	70	14	12	85	82	12	12	2	2	14	14
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	515.2	313.9	777.9	599.0	551.4	345.1	623.4	431.3	586.9	405.7	618.1	427.6
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	63	122	61	106	65	124	32	42	41	64	32	42
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	705.1	544.0	895.7	773.3	736.5	557.6	650.2	462.7	609.5	441.0	644.4	459.6
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1414.13	1428.49	500.36	519.35	1307.78	1334.75	183.44	173.54	232.64	244.66	181.26	173.63
Median	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	519.0	344.0	799.0	639.0	547.0	382.5	652.5	440.5	609.5	441.0	652.5	440.5
Min - Max	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	173.0 - 12302.0	4.0 - 12194.0	239.0 - 2116.0	63.0 - 1978.0	173.0 - 12302.0	4.0 - 12194.0	320.0 - 976.0	193.0 - 812.0	445.0 - 774.0	268.0 - 614.0	320.0 - 976.0	193.0 - 812.0
ATP Day 360																						
n	0	0	0	0	0	0	9	9	8	8	73	72	16	15	89	87	12	12	2	2	14	14
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	466.6	318.2	738.6	559.1	487.5	315.1	544.3	355.3	497.3	321.9	820.4	613.1	305.6	593.0	712.5	611.6

Table 11. Appendix 2.3 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1+2 (pmol/L) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		Adults (Ages 18 to <75) (N=81)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		Overall (N=98)		Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	46	62	51	67	59	102	31	53	55	93	52	64	202	-	76	61
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	503.9	360.7	828.0	670.8	559.6	394.0	568.2	394.6	561.2	394.1	968.3	780.8	438.5	270.0	892.6	707.8
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	191.56	169.92	487.84	501.42	303.43	307.02	171.55	179.37	283.47	288.20	868.05	858.13	444.77	456.79	830.55	820.70
Median	-	-	-	-	-	-	545.0	354.0	683.0	507.5	517.0	372.5	557.0	380.0	536.0	374.0	732.0	557.5	438.5	270.0	732.0	557.5
Min - Max	-	-	-	-	-	-	193.0 - 834.0	119.0 - 667.0	380.0 - 1950.0	256.0 - 1811.0	116.0 - 1983.0	-79.0 - 1859.0	307.0 - 966.0	131.0 - 799.0	116.0 - 1983.0	-79.0 - 1859.0	613.0 - 3716.0	319.0 - 3486.0	124.0 - 753.0	-53.0 - 593.0	124.0 - 3716.0	-53.0 - 3486.0

CFB = Change from baseline.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants contributing to the summary statistics. Unplanned readings were excluded from this presentation.
ATP Day 7_29: Data are pooled for days 7, 15 and 29 as study visit days were different across studies, based on study duration. Adolescents enrolled only in Study B7841005.
Study B7841002/B7841003: Data are pooled across Studies B7841002 and B7841003.
B7841002/B7841003 150 mg SC: Includes participants who received 450 mg SC QW in B7841002.
Table created by: /Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCP/saseng/cdisc3_0/macros/adptg_s001.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 14JUL2023 (07:08)
Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCP/adpf12_s001
Source Table for B7841005 150 mg SC and 300 mg SC: Table 14.5.2.1.1a

Figure 20. Appendix 2.3 Plot of Median Absolute Values for Prothrombin Fragments 1+2 (pmol/L) versus Time by Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset



* Dose escalated to 300 mg on or after D180. Unplanned readings have been excluded from this presentation.
ATP Day 7_29: Data are pooled for days 7, 15 and 29 as study visit days were different across studies, based on study duration. Adolescents enrolled only in Study B7841005.
Study B7841002/B7841003: Data are pooled across Studies B7841002 and B7841003.
B7841002/B7841003 150 mg SC: Includes participants who received 450 mg SC QW in B7841002.
Table created by: /Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCP/sasang/cdisc3_0/macros/adpd_f001b.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 14.5.2.1 Date of Table Generation: 14JUL2023 (08:24)

Appendix 2.4. D-dimer

Table 12. Appendix 2.4 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		Adults (Ages 18 to <75) (N=85)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		Overall (N=102)		Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Baseline																						
n	6	NA	14	NA	6	NA	6	NA	14	NA	83	NA	15	NA	98	NA	11	NA	2	NA	13	NA
Geometric Mean	0.2	NA	0.5	NA	0.3	NA	0.2	NA	0.5	NA	0.2	NA	0.2	NA	0.2	NA	0.2	NA	0.2	NA	0.2	NA
Geometric CV (%)	57	NA	116	NA	99	NA	57	NA	116	NA	49	NA	73	NA	53	NA	33	NA	77	NA	38	NA
Arithmetic Mean	0.2	NA	0.8	NA	0.4	NA	0.2	NA	0.8	NA	0.1	NA	0.2	NA	0.1	NA	0.1	NA	0.2	NA	0.1	NA
Standard Deviation	0.13	NA	1.31	NA	0.32	NA	0.13	NA	1.31	NA	0.13	NA	0.24	NA	0.15	NA	0.09	NA	0.12	NA	0.09	NA
Median	0.1	NA	0.4	NA	0.4	NA	0.1	NA	0.4	NA	0.1	NA	0.1	NA	0.1	NA	0.2	NA	0.2	NA	0.2	NA
Min - Max	0.1 - 0.4	NA	0.1 - 5.3	NA	0.1 - 0.9	NA	0.1 – 0.4	NA	0.1 – 5.3	NA	0.0 - 0.7	NA	0.0 - 1.0	NA	0.0 - 1.0	NA	0.0 - 0.3	NA	0.1 - 0.3	NA	0.0 - 0.3	NA
ATP Day 7_29																						
n	6	6	14	14	6	6	6	6	14	14	85	83	15	14	100	97	12	11	2	2	14	13
Geometric Mean	0.3	0.2	0.7	0.4	0.6	0.3	0.3	0.2	0.7	0.4	0.3	0.2	0.4	0.3	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2
Geometric CV (%)	68	134	98	76	45	64	68	134	98	76	49	69	43	56	50	70	44	59	34	9	42	53
Arithmetic Mean	0.4	0.2	1.0	0.1	0.7	0.2	0.4	0.2	1.0	0.1	0.3	0.2	0.5	0.3	0.4	0.2	0.4	0.3	0.4	0.2	0.4	0.2
Standard Deviation	0.27	0.29	1.03	0.59	0.24	0.28	0.27	0.29	1.03	0.59	0.19	0.15	0.18	0.17	0.19	0.15	0.23	0.19	0.14	0.02	0.22	0.18
Median	0.2	0.1	0.6	0.2	0.7	0.3	0.2	0.1	0.6	0.2	0.3	0.2	0.5	0.3	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2
Min - Max	0.2 - 0.8	-0.2 – 0.6	0.2 - 4.0	-1.3 – 1.5	0.3 - 1.0	-0.1 – 0.6	0.2 – 0.8	-0.2 – 0.6	0.2 – 4.0	-1.3 – 1.5	0.1 - 1.3	-0.0 – 1.2	0.2 - 0.8	0.1 – 0.7	0.1 - 1.3	-0.0 – 1.2	0.2 - 1.1	0.1 – 0.8	0.3 - 0.5	0.2 – 0.3	0.2 - 1.1	0.1 – 0.8
ATP Day 60																						
n	6	6	13	13	6	6	6	6	13	13	82	80	17	16	99	96	11	10	2	2	13	12
Geometric Mean	0.4	0.3	0.7	0.3	0.6	0.3	0.4	0.3	0.7	0.3	0.3	0.2	0.4	0.3	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2

Table 12. Appendix 2.4 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		Adults (Ages 18 to <75) (N=85)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		Overall (N=102)		Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Geometric CV (%)	64	34	83	132	26	26	64	34	83	132	45	70	54	135	48	81	49	59	13	48	45	56
Arithmetic Mean	0.4	0.2	0.8	-0.0	0.6	0.1	0.4	0.2	0.8	-0.0	0.3	0.2	0.5	0.3	0.4	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2
Standard Deviation	0.20	0.23	0.52	1.24	0.14	0.36	0.20	0.23	0.52	1.24	0.15	0.13	0.22	0.34	0.17	0.18	0.19	0.14	0.05	0.07	0.18	0.13
Median	0.4	0.3	0.7	0.2	0.6	0.3	0.4	0.3	0.7	0.2	0.3	0.2	0.4	0.3	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2
Min - Max	0.1 - 0.7	-0.1 – 0.5	0.1 - 1.9	-4.0 – 1.0	0.4 - 0.8	-0.3 – 0.5	0.1 – 0.7	-0.1 – 0.5	0.1 – 1.9	-4.0 – 1.0	0.0 - 0.9	-0.3 – 0.5	0.2 - 0.9	-0.7 – 0.7	0.0 - 0.9	-0.7 – 0.7	0.2 - 0.9	0.1 – 0.6	0.3 - 0.4	0.1 – 0.2	0.2 - 0.9	0.1 – 0.6
ATP Day 120																						
n	5	5	13	13	6	6	5	5	13	13	80	79	17	16	97	95	11	10	1	1	12	11
Geometric Mean	0.5	0.5	0.5	0.2	0.5	0.3	0.5	0.5	0.5	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	0.3	0.3	0.2
Geometric CV (%)	109	105	64	113	35	43	109	105	64	113	46	78	44	74	46	78	36	25	-	-	35	24
Arithmetic Mean	0.6	0.4	0.5	0.1	0.6	0.1	0.6	0.4	0.5	0.1	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	0.3	0.3	0.2
Standard Deviation	0.53	0.57	0.30	0.26	0.17	0.38	0.53	0.57	0.30	0.26	0.16	0.14	0.20	0.30	0.17	0.18	0.11	0.05	-	-	0.10	0.05
Median	0.4	0.3	0.4	0.1	0.6	0.2	0.4	0.3	0.4	0.1	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	0.3	0.4	0.2
Min - Max	0.1 - 1.5	-0.1 – 1.4	0.1 - 1.2	-0.5 – 0.4	0.3 - 0.7	-0.5 – 0.5	0.1 – 1.5	-0.1 – 1.4	0.1 – 1.2	-0.5 – 0.4	0.0 - 1.0	-0.4 – 0.7	0.0 - 0.8	-0.6 – 0.8	0.0 - 1.0	-0.6 – 0.8	0.2 - 0.6	0.2 – 0.3	0.4 - 0.4	0.3 – 0.3	0.2 - 0.6	0.2 – 0.3
ATP Day 180																						
n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	78	77	16	15	94	92	11	10	2	2	13	12
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	44	86	54	69	46	84	62	75	20	20	56	67
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.2	0.4	0.3	0.3	0.2	0.4	0.3	0.4	0.2	0.4	0.3
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.13	0.14	0.22	0.17	0.15	0.14	0.32	0.36	0.08	0.04	0.29	0.33
Median	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2

Table 12. Appendix 2.4 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

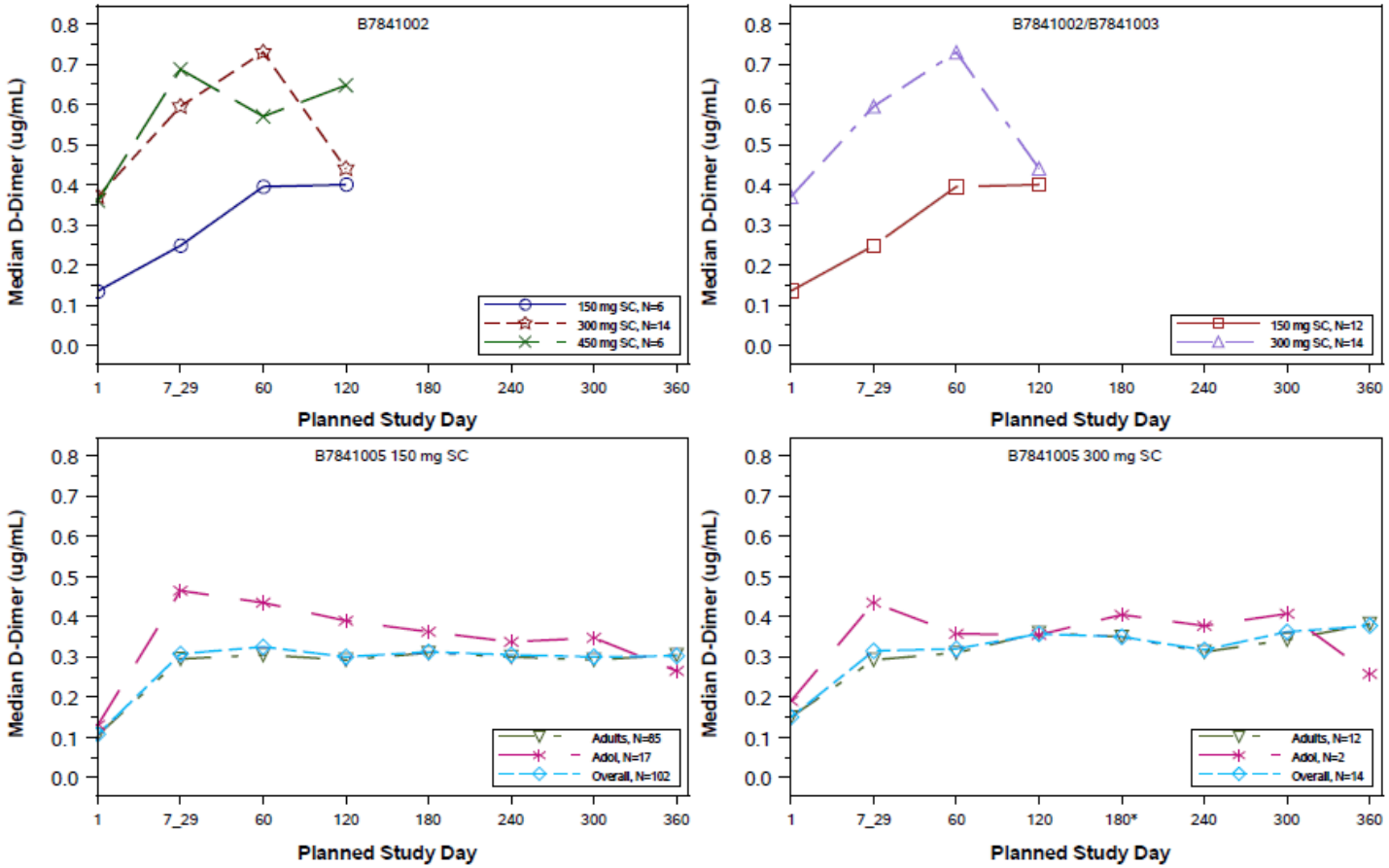
	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		B7841005 150mg SC						B7841005 300mg SC					
											Adults (Ages 18 to <75) (N=85)		Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		Overall (N=102)		Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Min - Max	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0 - 0.8	-0.4 – 0.5	0.2 - 1.0	0.1 – 0.7	0.0 - 1.0	-0.4 – 0.7	0.1 - 1.3	0.1 – 1.3	0.4 - 0.5	0.2 – 0.2	0.1 - 1.3	0.1 – 1.3
ATP Day 240																						
n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	79	78	16	15	95	93	12	11	2	2	14	13
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	43	95	76	269	49	117	46	100	32	2	43	88
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.2	0.4	0.3	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.14	0.14	0.41	0.51	0.21	0.24	0.15	0.13	0.12	0.00	0.14	0.12
Median	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2
Min - Max	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0 - 0.7	-0.5 – 0.7	0.1 - 1.9	-0.7 – 1.8	0.0 - 1.9	-0.7 – 1.8	0.2 - 0.6	0.0 – 0.5	0.3 - 0.5	0.2 – 0.2	0.2 - 0.6	0.0 – 0.5
ATP Day 300																						
n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	80	79	16	16	96	95	12	11	2	2	14	13
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	44	96	48	87	45	95	36	44	13	32	34	41
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.15	0.15	0.23	0.34	0.17	0.20	0.12	0.10	0.05	0.07	0.11	0.09
Median	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.4	0.2	0.4	0.3
Min - Max	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0 - 0.9	-0.5 – 0.8	0.2 - 1.0	-0.7 – 0.8	0.0 - 1.0	-0.7 – 0.8	0.2 - 0.6	0.1 – 0.4	0.4 - 0.4	0.2 – 0.3	0.2 - 0.6	0.1 – 0.4
ATP Day 360																						
n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	79	78	17	16	96	94	12	11	2	2	14	13
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	0.3	0.2	0.3	0.4	0.3

Table 12. Appendix 2.4 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		B7841005 150mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=85)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		B7841005 150mg SC Overall (N=102)		B7841005 300mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		B7841005 300mg SC Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45	75	40	58	44	72	39	31	95	-	48	30
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.2	0.3	0.1	0.3	0.2	0.4	0.3	0.3	0.1	0.4	0.2
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.14	0.15	0.16	0.24	0.15	0.17	0.16	0.10	0.19	0.31	0.17	0.15
Median	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.2	0.3	0.1	0.3	0.2	0.4	0.3	0.3	0.1	0.4	0.3
Min - Max	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1 - 1.0	-0.5 – 0.9	0.0 - 0.6	-0.6 – 0.6	0.0 - 1.0	-0.6 – 0.9	0.2 - 0.8	0.2 – 0.5	0.1 - 0.4	-0.2 – 0.3	0.1 - 0.8	-0.2 – 0.5

CFB = Change from baseline.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants contributing to the summary statistics. Unplanned readings were excluded from this presentation.
ATP Day 7_29: Data are pooled for days 7, 15 and 29 as study visit days were different across studies, based on study duration. Adolescents enrolled only in Study B7841005.
Study B7841002/B7841003: Data are pooled across Studies B7841002 and B7841003.
B7841002/B7841003 150 mg SC: Includes participants who received 450 mg SC QW in B7841002.
Table created by: /Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCP/saseng/cdisc3_0/macros/adptg_s001.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 14JUL2023 (07:08)
Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCP/addmr_s001

Figure 21. Appendix 2.4 Plot of Median Absolute Values for D-Dimer (ug/mL) versus Time by Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset



* Dose escalated to 300 mg on or after D180. Unplanned readings have been excluded from this presentation.
ATP Day 7_29: Data are pooled for days 7, 15 and 29 as study visit days were different across studies, based on study duration. Adolescents enrolled only in Study B7841005.
Study B7841002/B7841003: Data are pooled across Studies B7841002 and B7841003.
B7841002/B7841003 150 mg SC: Includes participants who received 450 mg SC QW in B7841002.
Table created by: /Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCP/sasang/cdisc3_0/macros/adpd_f001b.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 14.5.3.1 Date of Table Generation: 14JUL2023 (08:26)

Appendix 2.5. dPT

Table 13. Appendix 2.5 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Dilute Prothrombin Time (sec) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		B7841005 150mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=81)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		B7841005 150mg SC Overall (N=98)		B7841005 300mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		B7841005 300mg SC Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Baseline																						
n	6	NA	14	NA	6	NA	6	NA	14	NA	79	NA	17	NA	96	NA	11	NA	2	NA	13	NA
Geometric Mean	111.2	NA	114.6	NA	138.4	NA	111.2	NA	114.6	NA	37.7	NA	37.1	NA	37.6	NA	40.6	NA	41.2	NA	40.7	NA
Geometric CV (%)	21	NA	24	NA	20	NA	21	NA	24	NA	11	NA	14	NA	12	NA	13	NA	1	NA	12	NA
Arithmetic Mean	113.3	NA	117.6	NA	140.5	NA	113.3	NA	117.6	NA	37.9	NA	37.4	NA	37.9	NA	40.9	NA	41.3	NA	40.9	NA
Standard Deviation	24.05	NA	27.88	NA	26.65	NA	24.05	NA	27.88	NA	4.27	NA	5.27	NA	4.44	NA	5.10	NA	0.49	NA	4.66	NA
Median	112.8	NA	115.4	NA	144.4	NA	112.8	NA	115.4	NA	37.5	NA	37.5	NA	37.5	NA	41.1	NA	41.3	NA	41.1	NA
Min - Max	83.8 - 151.7	NA	70.5 - 171.4	NA	108.4 - 171.3	NA	83.8 - 151.7	NA	70.5 - 171.4	NA	29.7 - 48.1	NA	28.3 - 48.2	NA	28.3 - 48.2	NA	31.3 - 46.7	NA	40.9 - 41.6	NA	31.3 - 46.7	NA
ATP Day 7_29																						
n	6	6	14	14	6	6	6	6	14	14	81	79	16	16	97	95	12	11	2	2	14	13
Geometric Mean	96.8	4.1	97.4	12.3	105.7	-	96.8	4.1	97.4	12.3	37.1	2.0	38.8	2.0	37.4	2.0	42.3	3.9	40.9	5.0	42.1	4.1
Geometric CV (%)	11	6	10	-	14	-	11	6	10	-	14	127	10	129	14	125	20	61	19	-	19	56
Arithmetic Mean	97.3	-16.0	97.8	-19.8	106.5	-34.0	97.3	-16.0	97.8	-19.8	37.5	-0.4	39.0	1.8	37.8	-0.0	43.1	0.5	41.3	0.0	42.8	0.4
Standard Deviation	10.64	19.54	9.69	20.80	13.88	15.83	10.64	19.54	9.69	20.80	5.35	4.72	4.01	3.15	5.16	4.55	8.54	4.89	7.57	7.07	8.16	4.91
Median	93.6	-16.9	96.0	-16.5	110.3	-33.8	93.6	-16.9	96.0	-16.5	37.4	-0.1	38.8	1.3	37.9	0.5	41.9	1.4	41.3	0.0	41.9	1.4
Min - Max	88.1 - 114.8	-47.1 - 4.3	82.8 - 118.2	-65.5 - 12.3	84.4 - 122.7	-56.7 – -11.5	88.1 - 114.8	-47.1 – 4.3	82.8 - 118.2	-65.5 – 12.3	25.9 - 51.9	-16.3 - 15.4	31.9 - 46.9	-2.9 – 8.5	25.9 - 51.9	-16.3 - 15.4	28.4 - 61.8	-7.8 - 6.5	35.9 - 46.6	-5.0 - 5.0	28.4 - 61.8	-7.8 - 6.5
ATP Day 60																						
n	6	6	13	13	6	6	6	6	13	13	79	77	17	17	96	94	12	11	2	2	14	13

Table 13. Appendix 2.5 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Dilute Prothrombin Time (sec) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		Adults (Ages 18 to <75) (N=81)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		Overall (N=98)		B7841005 300mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Geometric Mean	100.1	3.1	100.1	22.7	112.7	-	100.1	3.1	100.1	22.7	38.4	2.0	38.5	2.3	38.4	2.1	39.5	1.8	43.8	9.4	40.1	2.7
Geometric CV (%)	17	133	13	249	15	-	17	133	13	249	15	214	16	77	15	179	16	35	22	-	16	108
Arithmetic Mean	101.3	-12.0	100.9	-12.7	113.7	-26.8	101.3	-12.0	100.9	-12.7	38.8	0.8	39.0	1.6	38.8	1.0	39.9	-1.3	44.3	3.1	40.5	-0.6
Standard Deviation	16.91	30.81	13.32	29.28	15.85	12.91	16.91	30.81	13.32	29.28	6.06	5.21	6.14	2.70	6.04	4.85	5.85	2.52	9.48	8.98	6.20	3.83
Median	97.8	1.5	97.5	-18.8	118.5	-27.3	97.8	1.5	97.5	-18.8	37.9	0.4	40.0	1.6	38.6	0.8	42.4	-1.5	44.3	3.1	42.4	-1.5
Min - Max	79.4 - 127.4	-72.3 - 7.9	84.4 - 131.8	-71.1 - 61.3	90.1 - 129.1	-45.7 – -7.9	79.4 - 127.4	-72.3 – 7.9	84.4 - 131.8	-71.1 – 61.3	22.8 - 65.8	-13.4 - 19.0	27.2 - 51.5	-3.9 – 6.7	22.8 - 65.8	-13.4 - 19.0	29.3 - 46.8	-6.3 - 2.6	37.6 - 51.0	-3.3 - 9.4	29.3 - 51.0	-6.3 - 9.4
ATP Day 120																						
n	5	5	13	13	6	6	5	5	13	13	77	75	17	17	94	92	11	10	1	1	12	11
Geometric Mean	98.7	27.0	101.7	13.6	108.8	-	98.7	27.0	101.7	13.6	37.8	1.8	38.0	1.5	37.9	1.8	40.0	2.7	37.7	-	39.8	2.7
Geometric CV (%)	16	-	14	220	20	-	16	-	14	220	14	202	13	155	13	189	11	60	-	-	11	60
Arithmetic Mean	99.6	-19.6	102.6	-16.1	110.7	-29.8	99.6	-19.6	102.6	-16.1	38.2	0.3	38.3	0.8	38.2	0.4	40.2	-1.5	37.7	-3.2	40.0	-1.6
Standard Deviation	15.41	33.41	13.46	23.57	23.33	21.16	15.41	33.41	13.46	23.57	5.53	5.60	5.00	2.49	5.42	5.16	4.29	3.25	-	-	4.15	3.13
Median	100.1	-17.1	105.2	-15.5	107.3	-29.4	100.1	-17.1	105.2	-15.5	37.1	0.2	39.1	1.2	37.4	0.3	40.7	-2.9	37.7	-3.2	40.2	-3.0
Min - Max	83.6 - 120.3	-65.9 - 27.0	79.1 - 125.1	-63.6 - 34.7	86.3 - 153.0	-55.8 – -8.7	83.6 - 120.3	-65.9 – 27.0	79.1 - 125.1	-63.6 – 34.7	28.2 - 61.3	-11.2 - 25.8	29.5 - 51.2	-3.9 – 6.3	28.2 - 61.3	-11.2 - 25.8	32.9 - 46.8	-5.0 - 4.8	37.7 - 37.7	-3.2 – -3.2	32.9 - 46.8	-5.0 - 4.8
ATP Day 180																						
n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49	47	11	11	60	58	4	3	1	1	5	4
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38.0	2.2	37.1	1.9	37.8	2.1	42.8	3.3	50.0	8.4	44.1	5.3
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	134	6	194	12	141	19	-	-	-	18	74
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38.3	0.2	37.1	1.5	38.1	0.5	43.4	-0.0	50.0	8.4	44.7	2.1

Table 13. Appendix 2.5 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Dilute Prothrombin Time (sec) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

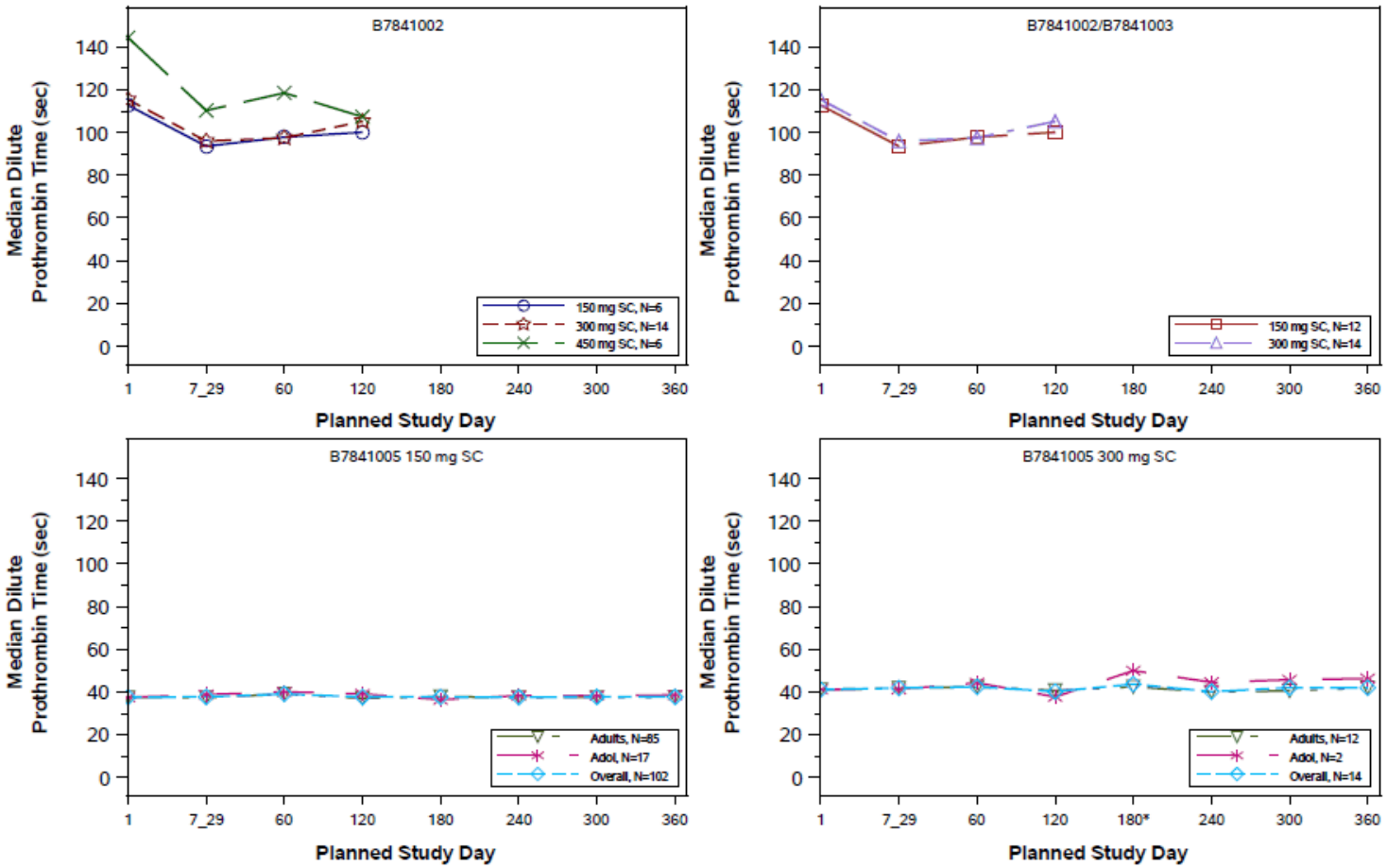
Visit/ Summary Statistics	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		B7841005 150mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=81)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		B7841005 150mg SC Overall (N=98)		B7841005 300mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		B7841005 300mg SC Overall (N=14)	
	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.10	4.89	2.39	3.61	4.73	4.67	8.25	3.30	-	-	7.74	5.00
Median	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	37.8	0.4	36.4	0.7	37.7	0.5	42.5	-0.1	50.0	8.4	43.7	1.6
Min - Max	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28.0 - 53.4	-10.3 - 16.3	34.4 - 41.0	-2.7 – 8.1	28.0 - 53.4	-10.3 - 16.3	34.3 - 54.2	-3.3 - 3.3	50.0 - 50.0	8.4 - 8.4	34.3 - 54.2	-3.3 - 8.4
ATP Day 240																						
n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	75	73	17	17	92	90	10	9	2	2	12	11
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	37.4	2.3	37.8	1.9	37.5	2.2	40.3	2.5	44.3	8.0	41.0	3.1
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	145	14	201	12	154	16	73	16	-	16	87
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	37.7	-0.1	38.2	0.7	37.8	0.1	40.8	-1.9	44.6	3.3	41.4	-1.0
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.81	4.14	5.39	4.32	4.89	4.16	6.68	6.17	7.14	6.65	6.57	6.27
Median	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	37.4	-0.4	38.3	0.3	37.4	-0.3	40.0	1.1	44.6	3.3	40.2	1.1
Min - Max	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	27.9 - 61.8	-10.2 - 14.1	27.5 - 49.2	-9.0 – 9.5	27.5 - 61.8	-10.2 - 14.1	32.7 - 53.3	-11.2 - 5.9	39.5 - 49.6	-1.4 - 8.0	32.7 - 53.3	-11.2 - 8.0
ATP Day 300																						
n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	74	16	16	92	90	12	11	2	2	14	13
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	37.3	2.4	39.2	3.0	37.7	2.5	39.2	3.1	45.6	4.0	40.1	3.4
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15	182	8	91	14	158	16	28	7	69	15	39
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	37.7	0.1	39.4	1.4	38.0	0.3	39.7	-1.7	45.7	4.5	40.5	-0.8
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.88	5.20	3.27	3.62	5.54	4.96	5.79	5.86	3.11	2.62	5.83	5.88
Median	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	37.3	-0.2	38.4	1.3	37.6	-0.1	40.6	-1.3	45.7	4.5	42.0	-0.8
Min - Max	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26.5 - 65.9	-13.0 - 18.2	34.1 - 47.2	-3.8 – 9.2	26.5 - 65.9	-13.0 - 18.2	29.9 - 47.0	-16.7 - 3.9	43.5 - 47.9	2.6 - 6.3	29.9 - 47.9	-16.7 - 6.3
ATP Day 360																						

Table 13. Appendix 2.5 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Dilute Prothrombin Time (sec) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		B7841005 150mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=81)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		B7841005 150mg SC Overall (N=98)		B7841005 300mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		B7841005 300mg SC Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	74	12	12	88	86	12	11	1	1	13	12
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38.6	2.4	38.8	1.6	38.6	2.3	41.6	2.5	46.3	4.7	41.9	2.7
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	204	15	387	14	225	10	145	-	-	10	133
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	39.0	1.2	39.2	1.9	39.0	1.3	41.8	0.7	46.3	4.7	42.1	1.0
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.75	4.97	5.79	3.84	5.72	4.81	4.26	5.34	-	-	4.26	5.22
Median	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	37.4	0.3	38.6	0.6	37.4	0.3	42.0	0.8	46.3	4.7	42.0	1.5
Min - Max	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30.0 – 57.5	-9.0 - 15.4	29.5 - 48.8	-2.3 – 10.5	29.5 – 57.5	-9.0 - 15.4	35.9 - 50.8	-8.7 - 11.0	46.3 - 46.3	4.7 - 4.7	35.9 - 50.8	-8.7 - 11.0

CFB = Change from baseline.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants contributing to the summary statistics. Unplanned readings were excluded from this presentation.
ATP Day 7_29: Data are pooled for days 7, 15 and 29 as study visit days were different across studies, based on study duration.
For Study B7841005: dPT results in this study cannot be interpreted in terms of the anti-TFPI pharmacodynamic effects due to assay methodology considerations (Section 2.7.2.2.2.3.2).
Adolescents enrolled only in Study B7841005. Study B7841002/B7841003: Data are pooled across Studies B7841002 and B7841003.
B7841002/B7841003 150 mg SC: Includes participants who received 450 mg SC QW in B7841002.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 14JUL2023 (07:08)
Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCP/addpt_s001
Source Table for B7841005 150 mg SC and 300 mg SC: Table 14.5.4.1.1a

Figure 22. Appendix 2.5 Plot of Median Absolute Values for Dilute Prothrombin Time (sec) versus Time by Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset



* Dose escalated to 300 mg on or after D180. Unplanned readings have been excluded from this presentation.
ATP Day 7_29: Data are pooled for days 7, 15 and 29 as study visit days were different across studies, based on study duration.
For Study B7841005: dPT results cannot be interpreted in terms of the anti-TFPI pharmacodynamic effects due to assay methodology considerations (Section 2.7.2.2.2.3.2).
Adolescents enrolled only in Study B7841005.
Study B7841002/B7841003: Data are pooled across Studies B71002 and B7841003.
B7841002/B7841003 150 mg SC: Includes participants who received 450 mg SC QW in B7841002.
Table created by: /Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCP/sasang/cdisc3_0/macros/adpd_f001b.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 14.5.4.1 Date of Table Generation: 14JUL2023 (08:26)

Appendix 2.6. TFPI

Table 14. Appendix 2.6 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		B7841005 150mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=85)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		B7841005 150mg SC Overall (N=102)		B7841005 300mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		B7841005 300mg SC Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Baseline																						
n	5	NA	14	NA	6	NA	12	NA	14	NA	84	NA	16	NA	100	NA	12	NA	2	NA	14	NA
Geometric Mean	150.7	NA	149.6	NA	140.4	NA	142.6	NA	145.8	NA	127.3	NA	120.7	NA	126.2	NA	121.7	NA	118.1	NA	121.2	NA
Geometric CV (%)	30	NA	25	NA	16	NA	26	NA	21	NA	20	NA	15	NA	20	NA	22	NA	40	NA	23	NA
Arithmetic Mean	155.8	NA	154.0	NA	142.0	NA	147.0	NA	148.8	NA	129.9	NA	122.0	NA	128.6	NA	124.3	NA	122.5	NA	124.1	NA
Standard Deviation	44.91	NA	41.03	NA	24.12	NA	38.28	NA	31.19	NA	27.15	NA	18.26	NA	26.02	NA	26.33	NA	45.96	NA	27.38	NA
Median	144.0	NA	149.5	NA	134.0	NA	132.8	NA	148.5	NA	126.5	NA	122.5	NA	126.0	NA	126.0	NA	122.5	NA	126.0	NA
Min - Max	109.0 - 204.0	NA	100.0 - 271.0	NA	119.0 - 181.0	NA	104.0 - 205.0	NA	100.0 - 221.0	NA	81.0 - 210.0	NA	97.3 - 148.0	NA	81.0 - 210.0	NA	87.4 - 168.0	NA	90.0 - 155.0	NA	87.4 - 168.0	NA
ATP Day 7_29																						
n	6	5	14	14	6	6	8	7	14	14	85	84	17	16	102	100	12	12	2	2	14	14
Geometric Mean	217.6	98.5	310.5	139.1	343.9	199.4	216.2	99.8	310.5	139.1	194.4	72.4	250.4	131.0	202.7	80.4	177.7	61.5	188.5	63.9	179.2	61.9
Geometric CV (%)	21	21	25	76	21	34	18	18	25	76	34	83	19	33	34	80	43	79	74	171	44	82
Arithmetic Mean	221.5	79.8	319.1	165.1	350.6	208.6	219.2	86.5	319.1	165.1	203.9	74.1	254.5	137.0	212.4	84.1	189.9	65.6	209.5	87.0	192.7	68.7
Standard Deviation	43.89	48.02	77.61	88.06	77.26	67.26	37.59	41.56	77.61	88.06	56.90	54.33	45.21	39.75	58.09	57.02	64.21	46.94	129.40	83.44	69.48	49.60
Median	222.5	99.9	314.1	167.1	329.3	201.8	220.2	99.9	314.1	167.1	211.0	77.5	259.0	139.5	218.0	92.0	187.0	62.0	209.5	87.0	187.0	62.0
Min - Max	151.0 - 277.6	-1.0 - 116.1	204.8 - 495.1	23.8 - 360.1	270.4 - 474.1	129.9 - 293.1	151.0 - 277.6	-1.0 - 116.5	204.8 - 495.1	23.8 - 360.1	64.1 - 307.0	-75.6 - 176.0	156.0 - 330.0	56.7 - 228.0	64.1 - 330.0	-75.6 - 228.0	68.8 - 294.0	-21.0 - 145.0	118.0 - 301.0	28.0 - 146.0	68.8 - 301.0	-21.0 - 146.0
ATP Day 60																						
n	6	5	13	13	6	6	6	5	13	13	84	83	17	16	101	99	12	12	2	2	14	14

Table 14. Appendix 2.6 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		Adults (Ages 18 to <75) (N=85)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		Overall (N=102)		B7841005 300mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Geometric Mean	242.3	187.3	462.5	346.6	561.1	408.8	242.3	187.3	462.5	346.6	263.3	125.3	433.2	318.7	286.3	146.9	280.8	149.3	199.8	374.0	267.5	160.3
Geometric CV (%)	55	29	46	47	43	57	55	29	46	47	47	120	31	43	49	120	45	76	238	-	61	79
Arithmetic Mean	267.0	140.0	497.8	345.9	602.5	460.5	267.0	140.0	497.8	345.9	288.5	159.3	449.9	340.1	315.6	188.5	304.2	179.8	302.3	179.8	303.9	179.8
Standard Deviation	113.68	126.96	170.54	184.06	254.32	247.37	113.68	126.96	170.54	184.06	118.61	118.27	115.15	107.75	132.23	134.00	124.01	106.12	320.67	274.71	144.65	123.83
Median	309.5	182.0	476.0	330.0	514.0	384.5	309.5	182.0	476.0	330.0	275.0	144.0	486.0	370.0	297.0	172.1	290.5	168.0	302.3	179.8	290.5	168.0
Min - Max	123.0 - 398.0	-72.0 - 254.0	136.0 - 726.0	-29.0 - 626.0	378.0 - 970.0	217.0 - 838.0	123.0 - 398.0	-72.0 - 254.0	136.0 - 726.0	-29.0 - 626.0	80.5 - 590.0	-46.0 - 431.0	209.0 - 612.0	109.7 - 478.0	80.5 - 612.0	-46.0 - 478.0	126.0 - 527.0	38.6 - 359.0	75.5 - 529.0	-14.5 - 374.0	75.5 - 529.0	-14.5 - 374.0
ATP Day 120																						
n	4	3	13	13	6	6	8	7	13	13	81	80	17	16	98	96	11	11	1	1	12	12
Geometric Mean	267.6	167.8	359.3	159.0	429.9	236.6	295.6	222.3	377.8	176.2	260.0	134.9	429.4	306.4	283.7	156.6	277.8	188.1	564.0	409.0	294.7	201.8
Geometric CV (%)	37	27	45	163	71	196	51	44	42	159	51	110	26	41	52	108	58	44	-	-	59	49
Arithmetic Mean	280.9	171.5	391.8	238.7	498.0	356.0	325.7	195.6	404.3	249.9	289.8	161.4	442.8	327.5	316.3	189.1	307.5	183.2	564.0	409.0	328.9	202.1
Standard Deviation	100.63	41.81	175.99	190.70	271.20	254.92	146.90	147.56	145.20	156.26	133.47	133.33	109.86	113.79	141.70	143.87	119.12	101.83	-	-	135.58	116.94
Median	268.8	183.5	343.0	201.5	476.8	347.3	323.0	206.0	388.0	266.0	283.0	145.5	448.0	338.0	294.5	177.4	313.0	181.0	564.0	409.0	319.5	187.5
Min - Max	176.0 - 410.0	125.0 - 206.0	159.5 - 824.0	8.5 - 724.0	140.5 - 958.0	21.5 - 777.0	138.0 - 581.0	-67.0 - 400.0	159.5 - 626.3	8.5 – 517.5	65.1 - 723.0	-50.0 - 571.0	276.0 - 639.0	148.0 - 505.0	65.1 - 723.0	-50.0 - 571.0	70.5 - 487.0	-16.9 - 319.0	564.0 - 564.0	409.0 - 409.0	70.5 - 564.0	-16.9 - 409.0
ATP Day 180																						
n	0	0	0	0	0	0	9	9	10	9	54	53	10	10	64	63	4	4	1	1	5	5
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	279.6	136.3	530.2	380.7	247.7	123.1	451.4	323.2	272.1	145.8	280.6	142.9	80.1	-	218.4	142.9
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	48	147	36	71	53	113	24	36	55	114	6	19	-	-	61	19
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	302.2	156.7	556.9	436.6	276.8	148.7	462.3	339.9	305.8	179.1	281.0	144.8	80.1	-9.9	240.8	113.8

Table 14. Appendix 2.6 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

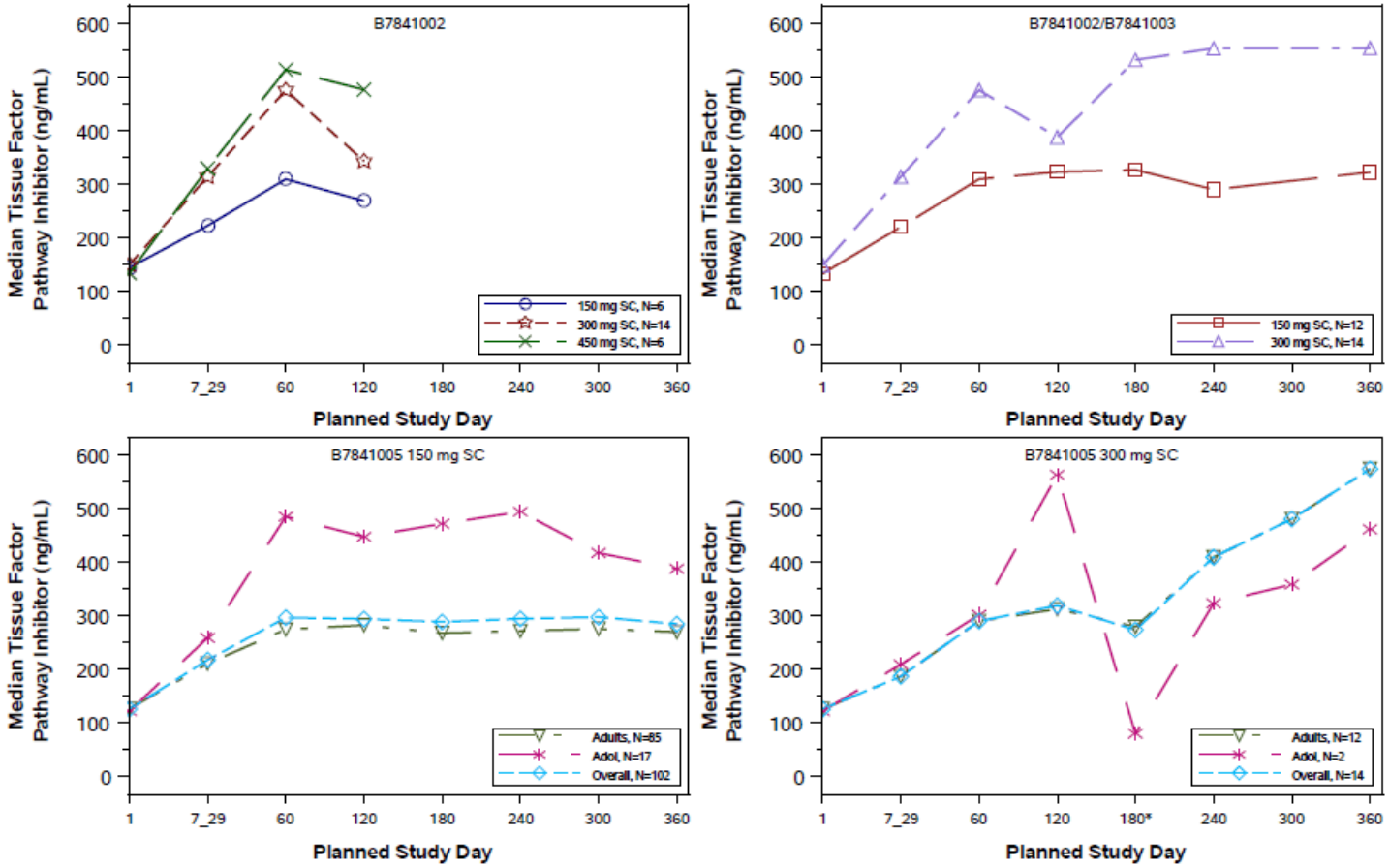
	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		Adults (Ages 18 to <75) (N=85)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		Overall (N=102)		B7841005 300mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	109.17	96.65	170.82	194.53	125.77	128.25	103.55	107.98	139.46	142.98	16.31	26.75	-	-	90.95	72.94
Median	-	-	-	-	-	-	327.0	180.5	532.5	420.0	268.0	140.0	472.5	344.0	289.0	163.0	280.0	145.0	80.1	-9.9	274.0	136.0
Min - Max	-	-	-	-	-	-	128.5 - 467.0	-10.5 - 286.0	248.0 - 830.0	87.0 - 694.0	65.3 - 591.0	-41.7 - 478.0	298.0 - 636.0	163.0 - 534.0	65.3 - 636.0	-41.7 - 534.0	263.0 - 301.0	113.0 - 176.0	80.1 - 80.1	-9.9 – -9.9	80.1 - 301.0	-9.9 - 176.0
ATP Day 240																						
n	0	0	0	0	0	0	5	5	9	8	80	79	17	16	97	95	11	11	2	2	13	13
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	295.9	65.2	506.7	400.2	263.5	120.6	384.9	206.1	281.6	133.0	354.3	243.3	232.7	58.2	332.1	191.7
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	61	1712	42	61	53	182	58	204	56	189	72	138	183	3873	80	231
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	331.4	165.6	540.2	445.6	295.7	167.0	431.0	314.0	319.5	191.7	411.4	288.3	323.8	201.3	397.9	274.9
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	158.05	129.25	181.82	175.79	139.14	137.47	182.55	189.68	155.42	156.46	188.97	180.70	318.48	272.52	198.22	185.65
Median	-	-	-	-	-	-	290.0	130.0	554.0	471.0	272.0	146.0	495.0	362.5	295.0	169.0	410.0	305.3	323.8	201.3	410.0	305.3
Min - Max	-	-	-	-	-	-	124.0 - 500.0	1.0 - 299.0	254.0 - 727.0	116.0 - 628.6	89.7 - 681.0	-47.0 - 550.0	107.0 - 747.0	6.0 - 631.0	89.7 - 747.0	-47.0 - 631.0	105.0 - 634.0	-26.0 - 507.0	98.6 - 549.0	8.6 - 394.0	98.6 - 634.0	-26.0 - 507.0
ATP Day 300																						
n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	79	78	17	16	96	94	12	12	2	2	14	14
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	259.4	114.4	384.4	233.0	278.1	130.4	421.4	245.4	203.3	500.0	379.7	259.2
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	54	206	46	129	55	199	67	192	380	-	90	181
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	291.6	163.4	417.3	304.7	313.9	187.4	483.0	358.6	359.1	236.6	465.3	341.2
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	134.86	132.60	163.28	165.59	147.48	147.76	222.19	210.91	418.54	372.57	239.32	224.23
Median	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	276.0	142.5	418.0	310.4	298.0	173.0	481.5	390.3	359.1	236.6	481.5	390.3
Min - Max	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	83.3 - 642.0	-32.7 - 490.0	141.0 - 710.0	10.0 - 594.0	83.3 - 710.0	-32.7 - 594.0	95.5 - 867.0	8.1 - 699.0	63.1 - 655.0	-26.9 - 500.0	63.1 - 867.0	-26.9 - 699.0
ATP Day 360																						

Table 14. Appendix 2.6 Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Study and Dose Group - Marstacimab Dataset

	B7841002 150 mg SC (N=6)		B7841002 300 mg SC (N=14)		B7841002 450 mg SC (N=6)		B7841002/B7841003 150 mg SC (N=12)		B7841002/B7841003 300 mg SC (N=14)		B7841005 150mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=85)		B7841005 150mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=17)		Overall (N=102)		B7841005 300mg SC Adults (Ages 18 to <75) (N=12)		B7841005 300mg SC Adol (Ages 12 to <18) (N=2)		Overall (N=14)	
Visit/ Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
n	0	0	0	0	0	0	9	9	8	8	77	76	14	13	91	89	11	11	2	2	13	13
Geometric Mean	-	-	-	-	-	-	295.3	108.8	527.7	374.9	258.9	129.4	376.3	269.9	274.2	145.6	562.6	437.6	245.2	699.0	495.1	455.0
Geometric CV (%)	-	-	-	-	-	-	48	245	31	55	53	132	46	58	54	127	28	32	464	-	72	34
Arithmetic Mean	-	-	-	-	-	-	320.9	175.5	548.4	414.8	290.7	161.7	408.4	306.1	308.9	182.8	581.2	455.8	462.2	339.7	562.9	438.0
Standard Deviation	-	-	-	-	-	-	126.08	109.55	154.01	179.56	137.88	135.06	162.98	154.19	147.36	146.35	148.82	128.82	554.09	508.13	214.56	192.99
Median	-	-	-	-	-	-	322.5	198.0	554.5	421.0	270.0	142.0	388.5	280.7	285.0	159.0	575.0	443.0	462.2	339.7	575.0	443.0
Min - Max	-	-	-	-	-	-	143.0 - 504.0	5.5 - 299.0	310.0 - 741.0	149.0 - 647.6	77.2 - 692.0	-46.0 - 519.0	143.0 - 692.0	107.0 - 576.0	77.2 - 692.0	-46.0 - 576.0	298.0 - 874.0	210.6 - 706.0	70.4 - 854.0	-19.6 - 699.0	70.4 - 874.0	-19.6 - 706.0

CFB = Change from baseline.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants contributing to the summary statistics. Unplanned readings were excluded from this presentation.
ATP Day 7_29: Data are pooled for days 7, 15 and 29 as study visit days were different across studies, based on study duration. Adolescents enrolled only in Study B7841005.
Study B7841002/B7841003: Data are pooled across Studies B7841002 and B7841003.
B7841002/B7841003 150 mg SC: Includes participants who received 450 mg SC QW in B7841002.
Table created by: /Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCP/saseng/cdisc3_0/macros/adptg_s001.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 14JUL2023 (07:08)
Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCP/adtfpi_s001

Figure 23. Appendix 2.6 Plot of Median Absolute Values for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) versus Time by Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset



* Dose escalated to 300 mg on or after D180. Unplanned readings have been excluded from this presentation.
ATP Day 7_29: Data are pooled for days 7, 15 and 29 as study visit days were different across studies, based on study duration. Adolescents enrolled only in Study B7841005.
Study B7841002/B7841003: Data are pooled across Studies B7841002 and B7841003.
B7841002/B7841003 150 mg SC: Includes participants who received 450 mg SC QW in B7841002.
Table created by: /Volumes/app/cdars/prod/prjB784/ndal_cdisc/B784_SCP/sasang/cdisc3_0/macros/adpd_f001b.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 14.5.5.1 Date of Table Generation: 14JUL2023 (08:27)

REFERENCES

[1] Parng C, Singh P, Pittman DD, et al. Translational pharmacokinetic/pharmacodynamic characterization and target-mediated drug disposition modeling of an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, PF-06741086. J Pharm Sci 2018;107(7):1995-2004.

[2] Cardinal M, Kantaridis C, Zhu T, et al. A first-in-human study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-06741086, an anti-tissue factor pathway inhibitor mAb, in healthy volunteers. J Thromb Haemost 2018;16(9):1722-31.

[3] Analysis Summary Report - Exploratory Population PK-PD Analysis of PF-06741086, 09 Jul 2018.

[4] Phase 3 Dose Rationale Memo. 17 Jul 2018.

[5] Gibiansky L, Gibiansky E. Bioavailability of drugs with nonlinear pharmacokinetics (PK) can be approximated by the ratio of doses that provide equal areas under the concentration-time curves (AUCs). AAPS National Biotechnology Conference 2012:1.

[6] CPMP/ICH/302/95: A note for guidance published by the committee for proprietary medicinal products (CPMP)/international conference on harmonization (ICH) on preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals.

[7] Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci 2004;93(11):2645-68.

[8] Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. J Clin Pharmacol 2007;47(5):553-65.

[9] Vugmeyster Y, Xu X, Theil, FP, et al. Pharmacokinetics and toxicology of therapeutic proteins: Advances and challenges. World J Biol Chem 2012;3(4):73-92.

[10] Crawley JT, Lane DA. The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28(2):233-42.

[11] Boxenbaum H, Battle M. Effective half-life in clinical pharmacology. J Clin Pharmacol 1995;35(Aug):763-6.

[12] Wolfsegger MJ, Bauer A, Labes D, et al. Assessing goodness-of-fit for evaluation of dose-proportionality. Pharm Stat 2021;20(2):272-81.

[13] Yang J, Shord S, Zhao H et al. Are hepatic impairment studies necessary for therapeutic proteins? Clin Therap 2013;35(9):1444-51.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 6
1. 背景および概観 8
1.1. マルスタシマブ 8
1.2. マルスタシマブの有効性の概要 8
1.2.1. 有効性の結果の要約 10
1.2.2. 有効性を評価した臨床試験 12
1.2.3. 第 1b/2 相 B7841002 試験（POC 試験） 17
1.2.3.1. 試験デザイン 17
1.2.3.2. 試験の目的および評価項目 17
1.2.3.3. 統計的方法 19
1.2.4. 第 2 相 B7841003 試験（非盲検長期継続投与試験） 19
1.2.4.1. 試験デザイン 19
1.2.4.2. 試験の目的および評価項目 20
1.2.4.3. 統計的方法 21
1.2.5. 第 3 相 B7841005 試験（検証的試験） 21
1.2.5.1. 試験デザイン 21
1.2.5.2. 試験の目的および評価項目 22
1.2.5.3. 統計解析方法 24
1.2.6. 第 3 相 B7841007 試験（非盲検長期継続投与試験） 25
1.2.6.1. 試験デザイン 25
1.2.6.2. 試験の目的および評価項目 26
1.2.6.3. 統計解析方法 27
2. 個々の試験結果の要約 27
2.1. 第 1/2 相 B7841002 試験 27
2.1.1. 治験対象集団 27
2.1.1.1. 治験参加者の内訳 27
2.1.1.2. 治験参加者背景およびベースライン特性 28
2.1.2. 有効性の結果 28
2.2. 第 2 相 B7841003 試験（非盲検長期継続投与試験） 29

2.2.1. 治験対象集団 29
2.2.1.1. 治験参加者の内訳 29
2.2.1.2. 治験参加者背景およびベースライン特性 29
2.2.2. 有効性の結果 30
2.3. 第 3 相 B7841005 試験（検証的試験） 30
2.3.1. 治験対象集団 30
2.3.1.1. 治験参加者の内訳 30
2.3.1.2. 治験参加者背景およびベースライン特性 31
2.3.1.3. 医薬品曝露 32
2.3.1.4. 用量変更 32
2.3.2. 有効性の結果 33
2.3.2.1. 観察期に出血時補充療法を受けたインヒビター非保有コホート 33
2.3.2.2. 観察期に定期補充療法を受けたインヒビター非保有コホート 39
2.4. 第 3 相 B7841007 試験（非盲検長期継続投与試験） 49
2.4.1. 治験対象集団 49
2.4.1.1. 治験参加者の内訳 49
2.4.1.2. 治験参加者背景およびベースライン特性 49
2.4.2. 有効性の結果 50
2.4.2.1. 治療を要した出血の ABR 50
2.4.2.2. 関節出血の発現頻度 50
2.4.2.3. 自然出血の発現頻度 51
2.4.2.4. 標的関節出血の発現頻度 51
2.4.2.5. 総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度 51
2.4.2.6. 血友病関節健康スコア（HJHS） 51
2.4.2.7. 標的関節数 52
2.4.2.8. 血液凝固因子製剤の総使用量 52
2.4.2.9. 健康関連 QoL 52
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 53
3.1. 治験対象集団 53
3.1.1. 治験参加者の内訳 54
3.1.2. 治験参加者背景およびベースライン特性 57
3.1.3. 解析対象集団 70

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 70
3.2.1. 有効性評価計画 70
3.2.1.1. 有効性評価項目 70
3.2.1.2. 統計解析方法 70
3.2.2. 主要評価項目：治療を要した出血の ABR 71
3.2.2.1. 投与期に認められた治療を要した出血の ABR に及ぼす用量増量の影響 72
3.2.3. 副次評価項目 76
3.2.3.1. 関節出血の発現頻度 76
3.2.3.2. 自然出血の発現頻度 78
3.2.3.3. 標的関節出血の発現頻度 79
3.2.3.4. 総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度 81
3.2.4. 健康関連 QoL 82
3.2.4.1. Haem-A-QoL（17 歳以上）および Haemo-QoL（12 歳以上，17 歳未満）の身体的健康ドメインスコアおよび総スコア 83
3.2.4.2. EQ-5D-5L 92
3.2.4.3. HJHS 98
3.3. 部分集団における結果の比較 98
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 99
5. 効果の持続，耐薬性 102
結論 105
6. 付録 105
6.1. 観察期に出血時補充療法を受けたインヒビター非保有コホートでの部分集団解析 105
6.2. 観察期に定期補充療法を受けたインヒビター非保有コホートでの部分集団解析 107
参考文献 109

LIST OF TABLES

Table 1. マルスタシマブの有効性を評価した臨床試験 16
Table 2. B7841002 試験の目的および評価項目 18
Table 3. B7841003 試験の目的および評価項目 20
Table 4. B7841005 試験の目的および評価項目 22
Table 5. Ordering of Statistical Testing in the B7841005 Non-inhibitor Cohort 25
Table 6. B7841007 試験の目的および評価項目 26

Table 7. Hierarchical Testing Plans and Results for Non-Inhibitor Cohort Across On-Demand and Routine Prophylaxis - MITT Set 38
Table 8. Disposition Events Summary 54
Table 9. Demographic Characteristics - Clinical Efficacy Dataset 58
Table 10. Participant Characteristics and Hemophilia History - Clinical Efficacy Dataset 62
Table 11. Analysis of the ABR for Treated Bleeds - Clinical Efficacy Dataset 73
Table 12. Time Profile of the ABR of Treated Bleeding Events in Phase 3 Studies - Clinical Efficacy Dataset 74
Table 13. Analysis of Incidence of Joint Bleeds - Clinical Efficacy Dataset 77
Table 14. Analysis of Incidence of Spontaneous Bleeds - Clinical Efficacy Dataset 78
Table 15. Analysis of Incidence of Target Joint Bleeds - Clinical Efficacy Dataset 80
Table 16. Analysis of Incidence of Total Bleeds (Treated and Untreated) - Clinical Efficacy Dataset 81
Table 17. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in Haem-A-QoL Endpoints* (Participants ≥ 17 Years of Age) - Clinical Efficacy Dataset Physical Health Domain 84
Table 18. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in Haem-A-QoL Endpoints* (Participants ≥ 17 Years of Age) - Clinical Efficacy Dataset Total Score 87
Table 19. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in Haemo-QoL Endpoints* (Participants 12 to < 17 Years of Age) - Clinical Efficacy Dataset Physical Health Domain 88
Table 20. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in Haemo-QoL Endpoints* (Participants 12 to < 17 Years of Age) - Clinical Efficacy Dataset Total Score 91
Table 21. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in EQ-5D-5L - Clinical Efficacy Dataset EQ-5D-5L Index[1] 94
Table 22. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in EQ-5D-5L - Clinical Efficacy Dataset EQ-VAS[2] 96
Table 23. Summary of Marstacimab Exposure - Treated with Marstacimab 102

LIST OF FIGURES

Figure 1. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Hemophilia Types and Age Groups for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP – MITT Set 105
Figure 2. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Race Groups for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP – MITT Set 106

Figure 3. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Ethnicity Groups and Geographic Regions for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP – MITT Set 106

Figure 4. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Hemophilia Types and Age Groups for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP – MITT Set 107

Figure 5. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Race Groups for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP - MITT Set 108

Figure 6. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Ethnicity Groups and Geographic Regions for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP - MITT Set 108

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ABR	annualized bleeding rate(s)：年間出血率
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
aPTT	activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
ATIII	antithrombin III：アンチトロンビン III
ATP	Active treatment phase：投与期
AUC_{168}	area under concentration-time curve at 168 hours：0 時間から 168 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from 0 to time of last measurable concentration：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the concentration-time profile from time 0 to time tau, the dosing interval：投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BMI	body mass index：肥満指数
C_{168h}	concentration at 168 hours：（投与後）168 時間の血漿中濃度
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research：生物学的製剤評価研究センター
CDC	Center for Disease Control and Prevention：米国疾病予防管理センター
CDER	Center for Drug Evaluation and Research：医薬品評価研究センター
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use：欧州医薬品委員会
CI	confidence interval：信頼区間
CL	clearance：クリアランス
CL/F	apparent clearance：見かけのクリアランス
C_{max}	maximum observed concentration：最高血漿中濃度
C_{min}	minimum observed concentration：最低血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
ECG	Electrocardiogram：心電図
EC_{50}	median effective concentration：50%有効濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推定糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions 5 Level version
EQ-VAS	EQ visual analogue scale
EU	European Union：欧州連合
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FIX	Factor IX：血液凝固第 IX 因子
FVIIa	Factor VII activated：活性型血液凝固第 VII 因子
FVIII	Factor VIII：血液凝固第 VIII 因子

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
FXa	Factor X activated：活性型血液凝固第 X 因子
HAL	Hemophilia Activities List
Haem-A-QoL	Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (≥17 years of age)
Haemo-QoL	Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Children (Adolescents 12 to <17 years of age)
HJHS	Hemophilia Joint Health Score：血友病関節健康スコア
IgG1	immunoglobulin G1：免疫グロブリン G1
IU	international unit：国際単位
max	Maximum：最大
MCID	minimal clinically important difference：臨床的に意味のある変化の最小値
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
min	Minimum：最少
mITT	Modified Intent-to-Treat
NAb	neutralizing antibody：中和抗体
N	total number, total sample size
n	number (subgroup or subpopulation)
OD	on-demand：出血時補充（療法）
OP	Observational Phase
pedHAL	Pediatric Hemophilia Activities List
PD	Pharmacodynamic：薬力学
PDCO	Paediatric Committee (Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP] of European Medicines Agency [EMA])
PGIC-H	Patient Global Impression of Change-Hemophilia：変化に対する患者の全般的印象−血友病
PFP	pre-filled pen：プレフィルドペン
PFS	pre-filled syringe：プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
POC	proof of concept
PPAS	Per Protocol Analysis Set
PRO	patient-reported outcome：患者報告アウトカム
PT/INR	Prothrombin international normalized ratio：プロトロンビン時間国際標準比
Q1; Q3	first quartile; third quartile
QoL	quality of life：生活の質
SD	standard deviation：標準偏差
TFPI	tissue factor pathway inhibitor：組織因子経路インヒビター
TGA	thrombin generation assay：トロンビン生成試験
T_{max}	time to first occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
WHO	World Health Organization

1. 背景および概観

1.1. マルスタシマブ

マルスタシマブは，TFPI の Kunitz ドメイン 2 を標的とする IgG1 である。TFPI は，プロテアーゼインヒビターであり，FVIIa および FXa を不活化することにより外因系凝固経路を阻害する。マルスタシマブは，インヒビターの保有または非保有を問わず，血友病 A または血友病 B 患者における出血事象を予防または低減することを目的として開発中である。

1.2. マルスタシマブの有効性の概要

有効性評価の概要

出血事象の収集方法および出血に関連する評価項目の定義

有効性評価のための出血事象の発現に関する情報は，携帯用機器（eDiary）を用いて，出血および投与に関するデータを継続的に収集した。治験参加者が前向きに記録した eDiary（携帯用機器が使えない場合は紙版の日誌の使用を認めた）および eDiary のデータを基に確認した診療記録から収集した。出血の種類は自然出血（特に関節，筋肉および軟部組織への，明らかな／既知の理由のない出血）と外傷性出血（明らかな／既知の理由により発現する出血事象）に分類した。

出血の部位は，関節，筋肉／軟部組織，その他のいずれかに分類し，報告した。複数部位の出血では各部位を報告した。標的関節および関節出血について，以下に定義を示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 7 Section 10.10，M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 2 Section 10.7）。標的関節数は，投与期間中に標的関節の定義に該当する関節数を記録した eDiary から算出した。

- 標的関節：繰り返し出血が起こる主要関節（例：股関節，肘関節，手関節，肩関節，膝関節および足関節）（連続する 6 ヵ月間に 3 回以上の自然出血が 1 つの関節で発生する場合）
- 関節出血：ベースライン時と比較して可動域が急速に減少することを特徴とする出血事象であり，関節の疼痛または異常感覚，明白な腫脹および関節上の皮膚の温感のいずれかの組み合わせを伴うもの

また各治験の期間中に発現した出血事象に対して，治験責任医師が適切であると考える方法で，出血時補充療法（凝固因子製剤またはバイパス製剤）による止血療法を受けることができた（M5.3.5.2 B7841002 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 4 Section 7.2, M5.3.5.2 B7841003 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 2 Section 7.2，M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 7 Section 8.1，Section 10.10，M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 2 Section 8.1）。

第 3 相検証的試験である B7841005 試験の有効性主要評価項目は「治療を要した出血」とした。「治療を要した出血」は，出血開始後 48 時間以内に血液凝固因子製剤またはバイパス製剤により治療された場合［治療の種類（予備的補充療法，定期補充療法，出血時補充療法）を問わない］と定義した。

治療が開始された最初の出血の治療中止後 72 時間を過ぎてから同じ部位に発現した治療を要した出血，もしくは最初の出血とは異なる部位に時間を問わず発現した治療を要した出血は「治療を要した新たな出血」と定義した。「治療を必要としない新たな出血」は，以前の治療を必要としない出血と同じ部位に 48 時間を過ぎてから発現した治療を必要としない出血または治療を要した以前の出血の治療中止後 72 時間を過ぎてから発現した治療を必要としない出血と定義した。異なる部位に発現した治療を必要としない出血は，出血の時間にかかわらず「治療を必要としない新たな出血」とみなした。

総出血（治療の要否を問わない）には，「治療を要した出血」および「治療を必要としない新たな出血」を含めて解析した。なお，B7841007 試験でも同じ定義を用いた（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 7 Section 10.10，Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan Version 6 Section 3.2.4，M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 2 Section 10.7）。

HJHS の評価

HJHS 第 2.1 版を用いた関節の評価を観察期（ベースライン）に行い，投与期に関節の総スコア（腫脹，腫脹の持続期間，筋萎縮，動作時の捻髪音，屈曲低下，伸展低下，関節痛および強度）および歩行全般のスコアを評価した。治験実施医療機関の理学療法士が評価した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 7 Section 8.1.6，M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 2 Section 8.1.6）。HJHS 総スコアは 0～124 の範囲であり，スコアが低いほど関節の健康状態が良好であることを示す。

PRO の評価

PRO の評価項目に関するデータの収集にはタブレットを用い，規定された来院時に収集した。治験実施医療機関では，治験参加者に対して，回答を記録するためのタブレットの適切な使用法を指導した。成人版および青年版を有する PRO については，17 歳以上の治験参加者に成人版を使用した。治験期間を通して，すべての治験参加者が同じ年齢グループの PRO に回答した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 7 Section 8.1.7，Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan Version 6 Section 3.3.1）。

PRO の評価で観察期のベースラインは，観察期のベースライン時の評価と定義し，投与期のベースラインは投与期の Day 0 の評価と定義した。観察期と投与期の比較を 6 ヵ月時点で行った。推定された治療効果の差は，MCID と比較して結果を解釈した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan Version 6 Section 3.3.1）。

Haem-A-QoL（17 歳以上）および Haemo-QoL（12 歳以上 17 歳未満）は，患者の年齢別の，血友病患者に特化した疾患特異的な健康関連 QoL の評価尺度である。成人版は 10 のドメイン，46 項目［身体的健康（5 項目），感情（4 項目），自分自身の見方（5 項目），スポーツやレジャー（5 項目），仕事や学校（4 項目），血友病への対処（3 項目），治療（8 項目），将来（5 項目），家族計画（4 項目），パートナーシップとセクシュアリティ（3 項目）］からなる。青年版は 12 のドメイン，77 項目［身体的健康（7 項目），感情（8 項目），態度／見方（10 項目），家族（8 項目），友人（4 項目），その他の人たち（6 項目），スポーツや学校（9 項目），対処（7 項目），治療（8 項目），認識している支援（4 項目），将来（4 項目），

相互関係（2 項目）］からなる。スコアはドメインおよび単独の総スコア別に採点することができる。Haem-A-QoL の総スコアおよび各ドメインのスコアは 0～100 の範囲であり，スコアが低いほど，血友病の QoL が良好であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 7 Section 8.1.7.4，Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan Version 6 Section 3.3.1.1，M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 2 Section 8.1.7，Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan Version 3 Section 3.2.6）。

EQ-5D-5L では，健康に関する 5 つの項目（「移動の程度」，「身の回りの管理」，「ふだんの活動」，「痛み／不快感」，「不安／ふさぎ込み」）を 5 段階で評価する。また，想像できる最高および最悪の健康状態を 0 から 100 の範囲で評価する視覚的評価スケール（EQ-VAS）も含まれ，治験参加者は現在の健康状態をスケール上で評価した。EQ-5D-5L index スコアは −0.594～1 までの範囲であり，スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。EQ-VAS スコアは 0～100 の範囲であり，スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 7 Section 8.1.7.4，Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan Version 6 Section 3.3.1.4，M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 2 Section 8.1.7，Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan Version 3 Section 3.2.7）。

PGIC-H は，血友病に伴う生活の変化の全般的な印象を治験参加者が評価する評価尺度（1 項目）である。回答は 7 段階のカテゴリに分かれ，「変化なし」を中心として，改善および悪化がそれぞれ 3 段階ずつ設定されている。スコアが低いほど良好な変化を示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 7 Section 8.1.7.4，Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan Version 6 Section 3.3.1.3）。

HAL（第 2 版）（17 歳以上）および pedHAL（12 歳以上 17 歳未満）は，患者の年齢別の，血友病患者に特化した疾患特異的な健康関連 QoL の評価尺度である。HAL（第 2 版）は，成人の機能的動作に血友病が及ぼす影響の大きさを評価する評価尺度であり，7 つのドメイン，42 項目［横たわる／座る／膝立ち／立つ（8 項目），下肢機能（9 項目），上腕機能（4 項目），移動（3 項目），セルフケア（5 項目），家事（6 項目）およびスポーツ／レジャー（7 項目）］からなる。ドメイン別，それぞれのコンポーネント別（上腕の動作，下肢の基本動作および下肢の複雑な動作）または総スコアを標準化されたスコア（0～100）を用いて採点する。pedHAL は，小児を対象とした，機能的動作に血友病が及ぼす影響の大きさを評価する評価尺度であり，7 つのドメイン，53 項目［座る／膝立ち／立つ（10 項目），脚の機能（11 項目），腕の機能（6 項目），移動（3 項目），セルフケア（9 項目），家事（3 項目），スポーツ／レジャー（11 項目）］からなる。スコアはドメイン別および総スコアを計算する。HAL（第 2 版）または pedHAL の総スコア，コンポーネントスコアまたはドメインスコアはいずれも 0～100 の範囲であり，スコアが高いほど，機能状態が良好であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 7 Section 8.1.7，Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan Version 6 Section 3.3.1.2）。

1.2.1. 有効性の結果の要約

M2.7.3 では，12 歳以上の青年および成人の以下の患者における出血事象の予防または低減について，マルスタシマブの有効性データを要約する。

- 血友病 A（FVIII に対するインヒビター非保有）
- 血友病 B（FIX に対するインヒビター非保有）

有効性評価に用いた臨床試験の概要は 1.2.2 項に示した。

検証的試験である B7841005 試験で治療を要した出血の ABR により評価したところ，マルスタシマブの定期投与は，出血時補充療法に対して優越性を示した（両側 p 値< 0.0001）。リンク関数を log とした，一般化推定方程式に基づく負の二項分布の反復測定モデルを用いて検証した。出血時補充療法に対するマルスタシマブの ABR 比の両側 95% CI の上限が 0.5 未満である場合に優越性が検証されたと判断した（1.2.5.3.1 項）。投与期のマルスタシマブの定期投与のモデルに基づく平均 ABR は 3.20（95% CI：2.10，4.88）であり，観察期の出血時補充療法のモデルに基づく平均 ABR［39.86（95% CI：33.05，48.07）］と比べて，ABR 比は 0.080（95% CI：0.057，0.113）であった。治療を要した出血の ABR の観察期からの低下率は 92.0%であった（2.3.2.1.1 項）。

治療を要した出血の ABR による評価から，マルスタシマブの定期投与は，定期補充療法に対する非劣性を示した。リンク関数を identity とした，一般化推定方程式に基づく負の二項分布の反復測定モデルを用いて検証した。ABR の平均値の差（マルスタシマブ定期投与 － 前治療としての定期補充療法）の両側 95% CI の上限が非劣性マージン 2.5 を下回った場合に非劣性が検証されたと判断した（1.2.5.3.1 項）。上記モデルに基づく平均 ABR は，投与期のマルスタシマブの定期投与で 5.09（95% CI：3.40，6.78），観察期の定期補充療法で 7.90（95% CI：5.14，10.66）であり，ABR 差は−2.81（95% CI：−5.42，−0.20）であった。治療を要した出血の ABR の観察期からの低下率は 35.5 %（95% CI：6.2，55.7）であった（2.3.2.2.1 項）。

マルスタシマブの定期投与は，観察期の出血時補充療法に対して優越性を，観察期の定期補充療法に対して非劣性を示し（非劣性マージン<2.5），観察期の出血時補充療法および定期補充療法の両方と比べて，以下の種類の出血の発現頻度が減少した（2.3.2.1.2 項，2.3.2.2.2 項）。

- 関節出血
- 自然出血
- 標的関節出血
- 総出血（治療の要否を問わない）

マルスタシマブの定期投与により Haem-A-QoL 身体的健康ドメインスコアは，前治療としての出血時補充療法と比べて優れていたが，統計的有意差は得られなかった。算出されたエフェクトサイズ（1.2.5.3.1 項）から，出血時補充療法に対するマルスタシマブの中程度の効果が示された（2.3.2.1.2.6.1 項）。

第 3 相非盲検長期継続投与試験（B7841007 試験）で最長約 16 ヵ月までのマルスタシマブの投与により，親試験である B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブの投与で認められた有効性の改善が経時的に示され，B7841007 試験での有効性の維持が確認された（2.4.2 項）。

なお，日本人の治験参加者は B7841005 試験に 4 例組み入れられ，B7841005 試験完了後にいずれも B7841007 試験に移行した。日本人 4 例の有効性の結果（治療を要した出血の ABR）は M2.7.6 Table 6-3（B7841005 試験）および Table 7-3（B7841007 試験）にそれぞれ一覧として示した。

1.2.2. 有効性を評価した臨床試験

主要な有効性データおよび有効性を裏付けるエビデンスは，第 3 相検証的試験である B7841005 試験に含まれる 3 つのコホートのうち，完了した 2 つのインヒビター非保有コホート（出血時補充療法を受けている患者，定期補充療法を受けている患者）およびその非盲検継続投与試験（B7841007 試験），第 1b/2 相 B7841002 試験，第 2 相 B7841003 試験（B7841002 試験の非盲検継続投与試験）から得られている。B7841005 試験は，重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B 治験参加者（中間解析時，インヒビター非保有のみ）を対象とし，12 ヵ月間マルスタシマブを定期投与した。FDA からの公表論文およびガイダンス（Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products：医薬品およびバイオ医薬品の有効性の「実質的証拠」を示すドラフトガイダンス）ならびに EMA CHMP および PDCO から得られた科学的助言に従い，血液凝固因子によらない抗 TFPI 薬であるマルスタシマブの血友病予防療法としての有効性の「実質的証拠」の基準を満たすマスタープロトコルとしてデザインされた（M5.3.5.3 SCE Appendix 2，Appendix 3）[1,2]。

B7841005 試験はインヒビター保有の治験参加者を対象に実施中であり，2025 年に試験完了見込みである。

本申請での適応症は，インヒビター非保有の血友病患者集団のみを対象とした。したがって，M2.7.3 で第 3 相試験を考察する場合は，インヒビター非保有コホートのみを対象とした統計手法および有効性解析を含めた。

第 1b/2 相 B7841002 試験では，安全性，忍容性，有効性，PK，PD および免疫原性について最初の 3 ヵ月間の臨床評価が得られ，複数の用量を用いた反復皮下投与から最小有効用量を確立した（1.2.3 項）。

第 2 相 B7841003 試験は，B7841002 試験からの 12 ヵ月間の非盲検長期継続投与試験であり，150 mg または 300 mg の週 1 回皮下投与の安全性，忍容性および有効性を最長 365 日間にわたって評価した。本治験では，B7841002 試験で確立された用量（150 mg および 300 mg）を用い，血友病 A または血友病 B（FVIII または FIX に対するインヒビター保有または非保有）の青年および成人の患者における出血事象の発現頻度を予防または低減することを目的とした定期投与（申請予定の適応症）を支持する結果が得られた（1.2.4 項）。

第 3 相 B7841005 試験は，重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B の患者［FVIII または FIX に対するインヒビター保有（実施中）またはインヒビター非保有（完了）］を対象とする検証的試験で，one-way クロスオーバー，非盲検，多施設共同試験として実施した。本治験では，6 ヵ月間の観察期に処方された凝固因子補充療法またはバイパス療法と 12 ヵ月間の投与期のマルスタシマブ定期投与（マルスタシマブの皮下投与と定義）を比較した（1.2.5 項）。

外因系凝固経路に影響を及ぼすマルスタシマブ（抗 TFPI 薬）の作用機序から，血友病型またはインヒビター保有または非保有によらず，1 つの治験実施計画書ですべての部分集団（血友病 A または血友病 B，インヒビター保有または非保有）を効率的に組み入れることが可能である。また，本治験実施計画書の one-way クロスオーバー法により，投与群間の比較に伴う変動が低減され，より少ない目標治験参加者数で本希少疾患の安全性および有効性が評価可能である。特に血友病 A および血友病 B 患者の世界的な推定患者集団 223,316 例[3]を考慮すると，B7841005 試験は，大規模かつ良好にコントロールされた多施設共同試験である。

B7841005 試験（非盲検）のデザインは，血友病患者を対象として現在承認されている大部分の定期補充療法製剤の有効性を検証するために用いられた主要な評価試験のデザインの特徴と一致していた[4,5,6,7]。主要評価項目の結果は，非盲検試験に起因する潜在的なバイアス以上の，マルスタシマブの有効性を裏付けるものである。本非盲検試験での治験参加者の認識に関する懸念とその結果として生じるバイアスを低減するために，治験期間中に以下の対策を実施した。

- 治験参加者および介護者は出血事象を記録するためのトレーニングを受けた。
- 治験責任医師は出血の治療方針の決定に日常的に関与した。
- ほとんどの治験実施医療機関において，HJHS は独立した理学療法士が評価した。

B7841005 試験で認められた以下の結果は，試験デザインがバイアス低減に有効であったことを示唆している。

- 観察期に定期補充療法を受けた治験参加者の 39.8%で出血が認められず，治療のベネフィットが証明されていない新たな治療に対して否定的に捉えられた可能性があった。
- 治療遵守率が 80%以上であった治験参加者の割合は，観察期で 92.3%，投与期（全コホート）で 97.0%以上と高く，バイアスがないことが示唆された。
- B7841005 試験を完了後，治験参加者の 97.8%は非盲検長期継続投与試験である B7841007 試験に組み入れられた。これは，有効性に対する認識に先入観がないことと整合する。

B7841005 試験の治験実施計画書では青年および成人の血友病患者を対象として 3 つの異なるコホート（インヒビター非保有の血友病 A および血友病 B 患者で，凝固因子製剤を用いた出血時補充療法を受けている患者，インヒビター非保有の血友病 A および血友病 B 患者で，凝固因子製剤を用いた定期補充療法を受けている患者，インヒビター保有の血友病 A および血友病 B 患者で，バイパス製剤を用いた出血時補充療法を受けている患者）に分類し，治験参加者を組み入れた。

各コホートは，治験実施計画書の 12 ヵ月間の投与期に同じ用法・用量のマルスタシマブ投与（初回負荷用量として 300 mg の皮下投与後，150 mg の週 1 回皮下投与）に割り付けられ，第 1 種の過誤率は各コホートで別々に制御し，有効性について独立して検定した。FDA からの助言（October 2018 Type C Meeting minutes）に従い，インヒビター非保有患者を対象とした本申請では，有効性主要仮説として出血時補充療法に対する優越性を検証することで，マルスタシマブの有効性を検証した。重要な副次検定として，定期補充療法に対するマルスタシマブの非劣性を検証することにより，マルスタシマブの有効性を裏付けるさらなるエビデンスが得られる。

COVID-19 の世界的なパンデミックにより，本治験の組み入れ期間に COVID-19 に関連する制約が生じ，B7841005 試験の主な地域での治験登録に影響を及ぼした。治験対象集団の 51.6%はアジアおよび中東，11.7%は北米で組み入れられた。治験参加者の組み入れ率が北米で他の地域と比べて低かった要因は，米国およびカナダで前治療としての定期補充療法を受けた患者の登録が遅れたためであった。出血時補充療法を受けている治験参加者について，第 2 相試験で得られた追加の安全性および有効性データ，加えて第 3 相試験での予備的なデータが規制当局に提供されるまで，米国およびカナダにおいて，前治療としての定期補充療法を受けた患者を組み入れることができなかったためである。

B7841005 試験は，世界的な COVID-19 パンデミックの中，20 ヵ国 63 施設で世界的に実施された。治験参加者の登録は，参加国・治験実施医療機関で組み入れ例数の上限を設けたが，その範囲で競合的に組み入れた。最初の治験参加者は 2020 年 3 月 9 日にブルガリアで登録された。2020 年 3 月 11 日，WHO は COVID-19 のパンデミックを宣言した。最初の治験参加者はスクリーニング不適格となり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，医療機関が COVID-19 患者を優先的に治療できるように，治験依頼者は以降 3 週間にわたり自発的に治験参加者の B7841005 試験への組み入れを中断した。地域によっては，治験参加者候補の受け入れおよび安全なスクリーニングが可能な治験実施医療機関があったため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に組み入れを再開することができた。

中断後の治験実施医療機関への組み入れは，最初に主にアジア地域で，次に中東および欧州（大部分は東欧），最後に欧州（主に西欧）および北米（カナダおよび米国）で再開することができた。出血時補充療法コホートおよび定期補充療法コホートへのインヒビター非保有の治験参加者の組み入れ期間は，西欧および北米の治験実施医療機関での組み入れを行うために延長された。

B7841007 試験は，B7841005 試験の非盲検継続投与試験として実施中である。B7841007 試験の目的は，完了した B7841005 試験の治験参加者を対象にマルスタシマブ定期投与の長期安全性，忍容性および有効性を評価すること，およびサブスタディで PFP を用いたマルスタシマブ投与の実現可能性および患者での有効性を評価することとした（1.2.6 項）。

PK および PD の結果から，第 3 相試験で用いた用量で重症の血友病 A および中等度重症から重症の血友病 B の投与集団において，マルスタシマブに期待される有効性は十分に特徴付けられており，適切で持続的に止血バランスが回復することにより，過剰な血栓リスクがなく出血コントロールが可能となっている。これまでに実施した臨床試験からも，マルスタシマブの作用機序と一致する薬理作用が示されてきた。

第 1b/2 相および第 3 相試験で用いた用量でのマルスタシマブ投与は，トロンビン生成の下流バイオマーカー（最大トロンビン生成量，D-ダイマーおよびプロトロンビンフラグメント 1+2 など）を増加させることが示され，マルスタシマブ投与は希釈トロンビン時間の短縮をもたらすことが示されている。これらの PD の変化は，マルスタシマブの初回用量の投与直後に認められ，週 1 回投与での投与期間中，維持されている。さらに，マルスタシマブ投与に対するこれらの PD 反応は，インヒビター保有または非保有の治験参加者間（B7841002 試験データ），血友病 A および血友病 B の治験参加者間ならびに青年および成人の治験参加者間で一貫していた。これまでに検討された用量において，血友病の治験参加者に血栓塞栓症を伴う過剰な薬理作用は認められていない（M2.5，M2.7.2）。

臨床的有効性を評価した 4 試験の概要を Table 1 に示した。

これら 4 試験の試験デザインおよび治験実施方法は試験別に次項以降に記載した［B7841002 試験（1.2.3 項），B7841003 試験（1.2.4 項），B7841005 試験（1.2.5 項）および B7841007 試験（1.2.6 項）］。マルスタシマブの臨床開発プログラムに含まれるすべての治験の一覧は M2.5 および M5.2 に示した。

Table 1.　マルスタシマブの有効性を評価した臨床試験

試験番号	試験デザイン	対象集団	例数 （実薬/プラセボ）	マルスタシマブ 用量・用法	マルスタシマブ 投与期間	年齢	試験の進捗
有効性および安全性を評価した第 1b/2 相および第 3 相試験							
B7841002	第 1b/2 相，反復投与，POC 試験	重症の血有病 A および重症の血友病 B	26/0 インヒビター非保有コホート：19 インヒビター保有コホート：7	300 mg 週 1 回皮下投与 300 mg 皮下負荷投与後，150 mg 週 1 回皮下投与 450 mg 週 1 回皮下投与	3 ヵ月間	18 歳以上 65 歳以下	完了
B7841003	第 2 相，非盲検長期継続投与試験	重症の血有病 A および重症の血友病 B	20/0 インヒビター非保有コホート：13 インヒビター保有コホート：7	300 mg 週 1 回皮下投与 150 mg 週 1 回皮下投与	最長 12 ヵ月間（3 ヵ月間の B7841002 試験完了後に移行）	18 歳以上 75 歳以下	完了
B7841005 インヒビター非保有コホート	第 3 相検証的試験	重症の血有病 A および中等度重症から重症の血友病 B	インヒビター非保有コホート：116/0	300 mg 皮下負荷投与後，150 mg 週 1 回皮下投与 治験実施計画書の規定に従い，300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能	12 ヵ月間	12 歳以上 75 歳未満	インヒビター非保有コホート：完了 インヒビター保有コホート：実施中
B7841007 インヒビター非保有コホート	B7841005 試験の第 3 相，非盲検長期継続投与試験	重症の血有病 A および中等度重症から重症の血友病 B	インヒビター非保有コホート：87/0	150 mg 週 1 回皮下投与 治験実施計画書の規定に従い，300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能	（中間報告時点で）最長約 16 ヵ月間（12 ヵ月間の B7841005 試験完了後に移行）	12 歳以上 75 歳未満	インヒビター非保有コホートおよびインヒビター保有コホート：実施中

1.2.3. 第 1b/2 相 B7841002 試験（POC 試験）

1.2.3.1. 試験デザイン

重症の血友病 A または重症の血友病 B を有する男性治験参加者（インヒビター保有または非保有）を対象として実施した，第 1b/2 相，非盲検，反復投与試験（B7841002 試験）の 8 施設に 27 例が組み入れられた（M5.3.5.2 B7841002 CSR Appendix 16.1.4.1）。組み入れ基準を満たした治験参加者は，以下に示す特定の用量，投与回数，および投与経路により定義された，マルスタシマブ投与コホート（300 mg 皮下投与から開始する反復投与コホート）に割り付けられた。コホート 3 は概してマルスタシマブの注入量が 1.5 mL であったが，他のコホート（コホート 1，2 および 4）では，マルスタシマブの注入量は 1 mL 以下であった。

- コホート 1（8 例，インヒビター非保有）：300 mg マルスタシマブ週 1 回皮下投与
- コホート 2（6 例，インヒビター非保有）：300 mg マルスタシマブ負荷皮下投与，マルスタシマブ 150 mg 週 1 回皮下投与
- コホート 3（6 例，インヒビター非保有）：450 mg マルスタシマブ週 1 回皮下投与
- コホート 4（7 例，インヒビター保有）：300 mg マルスタシマブ週 1 回皮下投与

1.2.3.2. 試験の目的および評価項目

B7841002 試験の目的および評価項目を Table 2 に示した。

Table 2.　B7841002 試験の目的および評価項目

	目的	評価項目
主要		
安全性	重症の血友病 A および重症の血友病 B を有する治験参加者（インヒビター保有または非保有）を対象としてマルスタシマブを反復投与したときの安全性および忍容性を評価する	• 有害事象の発現割合，重症度，因果関係および有害事象による中止（Day 1 から最長 Day 113 まで） • 臨床検査値異常［血液学的検査，PT/INR，aPTT，血液生化学検査，尿検査，フィブリノゲン，ATIII 活性および心筋トロポニン I］の発現割合，重症度（Day 1 から最長 Day 113 まで） • バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，呼吸数）のベースラインからの変化，ECG および身体的検査（Day 1 から最長 Day 113 まで） • 注射部位反応の発現割合，重症度，因果関係（Day 1 から最長 Day 113 まで）
重要な副次		
有効性	マルスタシマブを反復投与したときの有効性を評価する	• ABR と出血事象の回数（Day 1 から最長 Day 85 まで）
副次		
PK	マルスタシマブの PK プロファイルを検討する	バリデートされた分析法により血漿中マルスタシマブ濃度（Day 1 から最長 Day 113 まで）を測定し，ノンコンパートメント法によりパラメータを算出した。 • 単回皮下投与後（Day 1）：C_{max}，T_{max}，AUC_{last}，C_{168h} • 週 1 回反復投与後（Day 29～Day 36 まで）：C_{max}，T_{max}，AUC_{tau}，CL/F，C_{min}（C_{168h}）
PD	マルスタシマブの PD プロファイルを検討する	• 総 TFPI 濃度（Day 1 から最長 Day 113 まで） • トロンビン生成（トロンビン生成開始までの時間，最高トロンビン生成量および内因性トロンビン産生能：Day 1 から最長 Day 113 まで） • プロトロンビンフラグメント 1+2（Day 1 から最長 Day 113 まで） • D-ダイマー（Day 1 から最長 Day 113 まで） • 希釈プロトロンビン時間（Day 1 から最長 Day 113 まで）

Table 2. B7841002 試験の目的および評価項目

	目的	評価項目
免疫原性	マルスタシマブの免疫原性を評価する	• マルスタシマブに対する ADA および NAb の発現割合（Day 1 から最長 Day 113 まで）。NAb 分析は ADA 陽性検体および対応するベースライン検体で実施した。

Source: M5.3.5.2 B7841002 CSR Table 1

1.2.3.3. 統計的方法

B7841002 試験の統計解析方法の詳細は M5.3.5.2 B7841002 CSR Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan に示した。

1.2.3.3.1. 有効性解析

有効性解析は PPAS に基づいて行った。本解析対象集団は，安全性解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者）の部分集団であり，治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた治験参加者を除外した。

マルスタシマブを反復投与したときの臨床的有効性は，治療を要した出血の ABR をマルスタシマブと凝固因子補充療法に基づく過去の出血時補充療法との間で比較することにより確認した。また，治験期間中の ABR を投与前の ABR と比較した。

治験期間中の ABR は，最終投与の最長 9 日後までに発現した出血事象の回数／［（最終投与日+9−初回投与日+1）／365.25］と定義した。過去の出血時補充療法群は，ファイザー社で実施した試験を用いて構築された（M2.7.6.4.1.6）。

解析ではリンク関数を log とした負の二項回帰モデルを使用した。このモデルでは，治療を要した出血回数を応答変数とし，治療（マルスタシマブ定期投与または過去の出血時補充療法）を因子とした。投与期間の差を考慮するために，投与期間（対数年）をオフセット項とした。

（1）過去の出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の ABR の比の両側 80%CI の上限が 1 未満，かつ（2）過去の出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の ABR の比の推定値が 0.3 以下である場合，マルスタシマブの定期投与は ABR 低下に関して過去の出血時補充療法より優れていると判断した。

1.2.4. 第 2 相 B7841003 試験（非盲検長期継続投与試験）

1.2.4.1. 試験デザイン

B7841003 試験は，重症の血友病 A または重症の血友病 B の治験参加者（FVIII または FIX に対するインヒビター保有または非保有）を対象とした定期補充療法としてのマルスタシマブの非盲検長期継続投与試験（最長 365 日間）であった。治験責任医師，治験参加者，治験実施医療機関スタッフおよび治験依頼者の治験チームメンバーは，治験薬の割り付けについて非盲検であった。

約 20 施設で約 36 例（B7841002 試験から移行例 24 例および親試験には参加していない新規の治験参加者 12 例）を組み入れ予定とした。B7841003 試験でコホート 1 またはコホート 4 に組み入れられた治験参加者（B7841002 試験でマルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与を受けた，それぞれインヒビター非保有または保有の治験参加者）は，B7841002 試験終了時に割り付けられた用量を継続した。

B7841003 試験に組み入れた他のすべての治験参加者は，B7841002 試験で安全かつ有効と判定された最低用量である 150 mg の週 1 回皮下投与を受けた。B7841002 試験を問題なく完了した治験参加者はいずれも B7841003 試験に適格であった。B7841002 試験に組み入れられた治験参加者は 18 例であり，インヒビター保有の成人治験参加者 2 例は B7841003 試験に新たに組み入れられた。

1.2.4.2. 試験の目的および評価項目

B7841003 試験の目的および評価項目を Table 3 に示した。

Table 3. B7841003 試験の目的および評価項目

	目的	評価項目
主要		
安全性	重症の血友病 A または重症の血友病 B を有し，FVIII または FIX に対するインヒビター保有または非保有の治験参加者に，マルスタシマブを長期投与（最長 365 日間）したときの安全性および忍容性を評価する	• 有害事象の発現割合，重症度および因果関係（Day 1 から最長 Day 393 まで） • 臨床検査値異常（血液学的検査，生化学検査，尿検査を含む）の発現割合および重症度（Day 1 から最長 Day 393 まで） • バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，呼吸数）のベースラインからの変化および身体的検査［Day 1 から最長 Day 393 まで，ECG は Day 1 から最長 Day 29 まで（新規組み入れ例のみ）］ • 注射部位反応の発現割合，重症度，因果関係（Day 1 から最長 Day 393 まで）
副次		
有効性	重症の血友病 A または重症の血友病 B を有し，FVIII または FIX に対するインヒビター保有または非保有の治験参加者に，マルスタシマブを長期投与（最長 365 日間）したときの有効性を評価する	• 出血事象の回数および ABR（Day 1 から最長 Day 393 まで） • 出血性疾患のためのレスキュー治療（FVIII または FIX）の実施割合
三次		
PK	マルスタシマブの PK プロファイルを検討する（新規登録例のみ）	• 血漿中マルスタシマブ濃度（Day 1 から最長 Day 393 まで） • 血漿中マルスタシマブの PK パラメータ • 単回皮下投与後（Day 1）：C_{max}，T_{max}，AUC_{168}，C_{168h}

Table 3.　B7841003 試験の目的および評価項目

	目的	評価項目
PD	マルスタシマブの PD プロファイルを検討する（新規登録例のみ）	PD（Day 1から最長Day 393まで） • 総TFPI濃度 • トロンビン生成（トロンビン生成開始までの時間，最高トロンビン生成量および内因性トロンビン産生能） • プロトロンビンフラグメント1+2
免疫原性	マルスタシマブの免疫原性を評価する	• マルスタシマブに対する ADA および Nab の発現割合（Day 1 から最長 Day 393 まで）。NAb 分析は ADA 陽性検体および対応するベースライン検体で実施した。

Source: M5.3.5.2 B7841003 CSR Table 1.

1.2.4.3. 統計的方法

B7841003 試験の統計解析方法の詳細は M5.3.5.2 B7841003 CSR Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan に示した。

1.2.4.3.1. 有効性解析

有効性解析は PPAS に基づいて行った。本解析対象集団は安全性解析対象集団（治験の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者）の部分集団であり，治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた治験参加者を除外した。

ABR は［治療を要した出血事象の回数／観察された投与期間（日数）］×365.25 として算出した。本治験で対照群は設定しておらず，仮説検定を行わずに治療を要した出血の ABR について記述統計量を用いて要約した。

1.2.5. 第 3 相 B7841005 試験（検証的試験）

1.2.5.1. 試験デザイン

B7841005 試験は，12 歳以上 75 歳未満の青年および成人の重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B（それぞれ FVIII 活性が 1%未満または FIX の活性が 2%以下と定義）を有し，インヒビター保有および非保有の約 145 例［約 20%が青年（12 歳以上 18 歳未満）］を対象とする，実施中の one-way クロスオーバー，非盲検，多施設共同試験である。B7841005 試験は，計画時，重症の血友病 A または重症の血友病 B を組み入れ対象としていたが，治験実施計画書改訂第 6 版で，中等度重症の血友病 B 患者も組み入れ基準に追加した。インヒビター非保有コホートに組み入れられた血友病 B 患者の重症度は重症のみであった。B7841005 試験の組み入れ基準の詳細は，M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 7 Section 5 に示した。

B7841005 試験では，観察期に治験参加者に処方された凝固因子補充療法またはバイパス療法と，12 ヵ月間の投与期でのマルスタシマブ定期投与（マルスタシマブの皮下投与と定義）を比較した。

用法・用量は，初回負荷投与としてマルスタシマブ 300 mg を皮下投与後，150 mg を週 1 回皮下投与とした。治験実施計画書に規定した出血に基づく用量増量基準に該当した治験参加者では，300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能とした。

6 ヵ月の観察期での治療法を以下に示した。

前治療としての出血時補充療法（12 ヵ月間の投与期に移行する前の観察期）：観察期に出血時補充療法を受けた血友病 A または血友病 B の治験参加者（インヒビター保有または非保有）は，6 ヵ月後に投与期に移行した。

前治療としての定期補充療法：観察期に FVIII または FIX 補充療法による定期補充療法を受けていたインヒビター非保有の治験参加者は 6 ヵ月後に投与期に移行した。

各治験参加者の治験期間は約 21 ヵ月間（スクリーニング期間 45 日間，観察期 6 ヵ月間，初回負荷投与に続くマルスタシマブ定期投与を受ける投与期 12 ヵ月間および安全性追跡調査 1 ヵ月間を含む）であった。

1.2.5.2. 試験の目的および評価項目

B7841005 試験の目的および評価項目を Table 4 に示した。

Table 4. B7841005 試験の目的および評価項目

主要目的	評価項目
12歳以上75歳未満のインヒビター保有および非保有の重症の血友病Aまたは中等度重症から重症の血友病B（FVIII活性が1%未満またはFIX活性が2%以下）の治験参加者に対するマルスタシマブ定期投与の有効性および安全性を検証する。	有効性主要評価項目 有効性の主要評価項目は，治療を要した出血の ABR とする。 安全性の評価項目 以下の安全性の評価項目については，第一種の過誤率を制御しない。 • 有害事象および重篤な有害事象 • 血栓事象の発現割合および重症度 • 血栓性微小血管症の発現割合および重症度 • 播種性血管内凝固／消費性凝固障害 • 免疫原性（マルスタシマブに対する ADA および臨床的に意味のある持続的 NAb の発現割合） • 注射部位反応の発現割合および重症度 • 身体的検査およびバイタルサインの変化 • 臨床的に意味のある臨床検査値異常の発現割合 • 重度の過敏症およびアナフィラキシー反応の発現割合

Table 4.　B7841005 試験の目的および評価項目

副次目的	評価項目
マルスタシマブのその他の有効性を評価する。	インヒビター非保有コホートについて，EU以外の地域での主要評価項目（前治療としての出血時補充療法との比較）はEUでは副次評価項目とする。同様に，EUでの主要評価項目（前治療としての定期補充療法との比較）は，EU以外の地域では副次評価項目とする。 以下に示すパラメータを評価して，12ヵ月間の投与期に観察されたマルスタシマブ定期投与と3つの統計的目的のそれぞれに対応する対照群（出血時補充療法を受けたインヒビター保有者，前治療として出血時補充療法を受けたインヒビター非保有者および前治療として定期補充療法を受けたインヒビター非保有者）を比較する。 • 関節出血の発現頻度 • 自然出血の発現頻度 • 標的関節出血の発現頻度 • 総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度 • HJHS を指標とする関節の変化
健康関連QoLに関するマルスタシマブの影響を評価する。	健康関連 QoL: • Haem-A-QoL（17 歳以上）／Haemo-QoL（12 歳以上 17 歳未満の青年） • HAL（17 歳以上の成人）／pedHAL（12 歳以上 17 歳未満の青年） • PGIC-H（観察期および投与期） • 健康効用指標（EQ-5D-5L）
三次／探索的目的	**評価項目**
本治験対象集団におけるPKおよびPDパラメータを評価する。	• 治験期間中のマルスタシマブ濃度（トラフ濃度および投与後濃度） • バイオマーカーの変化：治験期間中の TFPI（総 TFPI および遊離 TFPI），最大トロンビン生成量，プロトロンビンフラグメント 1+2, D-ダイマーおよび希釈プロトロンビン時間
健康関連QoLに関するマルスタシマブの影響を評価する。	• Hemophilia Life Impacts Questionnaire (HLIQ)
マルスタシマブ投与後の関節健康をベースラインと比較する。	• 標的関節数
凝固因子またはバイパス製剤の総使用量に及ぼすマルスタシマブの影響を評価する	• 凝固因子またはバイパス製剤の総使用量

Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 1.

1.2.5.3. 統計解析方法

統計解析方法の詳細は治験実施計画書および統計解析計画書に示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1，Appendix 16.1.9）。

1.2.5.3.1. 有効性解析

有効性解析は，mITT 集団（観察期を完了し，投与期でマルスタシマブの投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者）を対象とした。投与期の Day −7 の検査以前に，インヒビター非保有からインヒビター保有となった治験参加者は mITT 集団から除外した。治療を要した ABR は，（治療を要した出血の回数／投与期間の日数）×365.25 と定義した。

B7841005 試験で用いた統計解析方法を以下に示した。種々の評価項目について，12 ヵ月間の投与期でのマルスタシマブ定期投与を，観察期に受けた凝固因子補充療法またはバイパス療法を標準治療とみなして比較した。

観察期に受けた出血時補充療法との比較

主要仮説は，マルスタシマブ定期投与は出血時補充療法に対して優越性を示すこととし，リンク関数を log とした，一般化推定方程式に基づく負の二項分布の反復測定モデルを用いて検証した。このモデルでは，治療を要した出血回数を応答変数とし，治療（マルスタシマブ定期投与または出血時補充療法）を因子とした。異なる投与期間に対応するため投与期間（対数年）をオフセット項として用いた。出血時補充療法に対するマルスタシマブの ABR 比の両側 95% CI の上限が 0.5 未満である場合に優越性が検証されたと判断した。その他の出血事象に関する副次評価項目［自然出血，関節出血，標的関節出血および総出血（治療の有無を問わない）］についても同じ解析を適用した。

PGIC-H を除く健康関連 QoL の評価項目については，正確なウィルコクソン符号付順位検定を用いて 6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値をマルスタシマブ定期投与と出血時補充療法とで比較した。PGIC-H については，正確なウィルコクソン符号付順位検定を用いて観察期と投与期のそれぞれ 6 ヵ月時点での差の中央値をマルスタシマブ定期投与と出血時補充療法とで比較した。

観察期に受けた定期補充療法との比較

マルスタシマブ定期投与は前治療としての定期補充療法に対して非劣性であるという仮説は，リンク関数を identity とした，一般化推定方程式に基づく負の二項分布の反復測定モデルを用いて検証した。このモデルでは，治療を要した出血回数を応答変数とし，期間（年），期間と治療（マルスタシマブ定期投与または定期補充療法）の交互作用を因子，切片なしとした。治療（マルスタシマブ定期投与または定期補充療法）間の平均 ABR 差は，交互作用項内で対比した。ABR の平均値の差（マルスタシマブ定期投与 − 前治療としての定期補充療法）の両側 95% CI の上限が非劣性マージン 2.5 を下回った場合に非劣性が検証されたと判断した。その他の出血事象に関する副次評価項目［自然出血，関節出血，標的関節出血および総出血（治療の有無を問わない）］について異なる非劣性マージンを設定して同じ解析を適用した。各非劣性マージンは，自然出血，関節出血で 2.5，標的関節出血で 1.2，総出血（治療の有無を問わない）で 2.9 とした。これらの評価項目のそれぞれについて，Table 5 に示す階層的な検定手順に

従い，非劣性が検証された場合，前治療としての定期補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の優越性も検証することとした。

PGIC-H を除く健康関連 QoL に関する評価項目については，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値をマルスタシマブ定期投与と定期補充療法とで比較した。PGIC-H については，正確なウィルコクソン符号付順位検定を用いて観察期と投与期のそれぞれ 6 ヵ月時点の差の中央値をマルスタシマブ定期投与と定期補充療法とで比較した。Haem-A-QoL 身体的健康ドメインスコアでは非劣性マージンを 10，Haem-A-QoL 総スコアでは 7，EQ-5D-5L index スコアでは 0.1，EQ-VAS では 9.5 と設定した。

申請適応症における有効性の検証

申請予定の適応症における有効性の検証は，階層的な検定手順に基づき，主要評価項目（治療を要した出血の ABR）と副次評価項目でマルスタシマブの定期投与を出血時補充療法または定期補充療法に対して比較した（Table 5）。

Table 5. Ordering of Statistical Testing in the B7841005 Non-inhibitor Cohort

Endpoints	Superiority vs On-Demand	Non-inferiority vs Prior Prophylaxis	Superiority vs Prior Prophylaxis
Treated bleeds (primary)	1	2	12
Incidence of spontaneous bleeds	3	7	15
Incidence of joint bleeds	4	8	16
Incidence of target joint bleeds	6	10	18
Incidence of total bleeds	5	9	17
Physical health domain in Haem-A-QoL	11	13	14

Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.9 Statiscial Analysis Plan Table 6.

なお，HJHS や健康関連 QoL では，エフェクトサイズを（差の中央値／観察期の SD）として算出した。エフェクトサイズとして，0.2 SD は弱い効果，0.5 SD は中程度の効果，0.8 SD は大きな効果を示す。

1.2.6. 第 3 相 B7841007 試験（非盲検長期継続投与試験）

1.2.6.1. 試験デザイン

B7841007 試験は，B7841005 試験を完了した血友病 A または血友病 B の青年および成人（12 歳以上 75 歳未満）の治験参加者を対象とした，マルスタシマブを定期投与したときの長期の安全性，忍容性および有効性を評価する実施中の非盲検継続投与試験である。青年および成人のインヒビター保有または非保有の重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B 患者約 145 例（それぞれ，FVIII 活性<1%または FIX 活性≤2%と定義）を B7841007 試験に組み入れることとし，B7841005 試験参加中に確立した用量を用いて，B7841007 試験の治験参加者は治験期間中，所定のマルスタシマブ定期投与を受けた。マルスタシマブの用法・用量は 150 mg 週 1 回皮下投与とした。本治験実施計画書または親試験である B7841005 試験参加中に認められた出血により，治験実施計画書に規定された用量増量基準に該当した治験参加者では，300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能とした。B7841007 試験は，マルスタシマブが各国で市販されるか，治験参加

者が 7 年間の B7841007 試験参加期間を完了する時点のいずれか早い時点まで継続する。したがって，各治験参加者の試験参加期間は一定ではない。

PFP を用いる任意の非盲検，単群サブスタディでは，サブスタディへの参加に同意した第 3 相 B7841005 試験から移行した最初の約 20 例に投与した。本サブスタディは，サブスタディの治験参加者またはその介護者が，治験依頼者の PFP を用いてマルスタシマブを安全かつ効果的に投与できるかを評価するため，B7841007 主要試験でのマルスタシマブの投与開始時に実施された（M5.3.5.2 B7841007 Substudy CSR Appendix 16.1.1）。本サブスタディへの参加によらず，B7841007 試験ですべての治験参加者はマルスタシマブの投与に PFP を用いた。ただし，PFS のみが市販されると予想される国からの参加または治験責任医師の判断（PFP での投与が困難な治験参加者など）により B7841007 試験で PFS を使用することを認めた。

1.2.6.2. 試験の目的および評価項目

B7841007 試験の目的および評価項目を Table 6 に示した。

Table 6. B7841007 試験の目的および評価項目

目的	評価項目
主要：	**主要：**
12 歳以上 75 歳未満の重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B（FVIII 活性 1%未満または FIX 活性 2%以下）の治験参加者（インヒビター保有または非保有）を対象にマルスタシマブ長期投与の安全性および忍容性を評価する。	安全性評価項目 • 有害事象および重篤な有害事象 • 血栓事象の発現割合および重症度 • 血栓性微小血管症の発現割合および重症度 • 播種性血管内凝固障害／消費性凝固障害 • 免疫原性（マルスタシマブに対する ADA および臨床的に意味のある持続的 NAb の発現割合） • 注射部位反応の発現割合および重症度 • バイタルサインの変化 • 臨床的に意味のある臨床検査値異常の発現割合 • 重度の過敏症およびアナフィラキシー反応の発現割合
副次：	**副次：**
12 歳以上 75 歳未満の重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B（それぞれ FVIII 活性 1%未満または FIX 活性 2%以下）の治験参加者（インヒビター保有または非保有）を対象にマルスタシマブ長期投与の有効性を評価する。	治験参加期間の各年（Year 1，Year 2 など）に，以下の有効性評価項目を報告する。 • 治療を要した出血の ABR • 関節出血の発現頻度 • 自然出血の発現頻度 • 標的関節の出血の発現頻度 • 総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度 • HJHS で評価した関節の変化 • 標的関節数 • 凝固因子またはバイパス製剤の総使用量

Table 6. B7841007 試験の目的および評価項目

目的	評価項目
健康関連 QoL に関するマルスタシマブの影響を評価する。	• Haem-A-QoL（17 歳以上）／Haemo-QoL（12 歳以上 17 歳未満の青年） • EQ-5D-5L

Source: M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 1.

1.2.6.3. 統計解析方法

統計解析方法の詳細は治験実施計画書および統計解析計画書に示した（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Appendix 16.1.1，Appendix 16.1.9）。

1.2.6.3.1. 有効性解析

有効性解析は，安全性解析対象集団（マルスタシマブ投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者）を用いて行った。本治験で対照群は設定しておらず，仮説検定を行わずに記述統計量を用いて要約した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに B7841005 試験を完了し，2023 年 3 月 [redacted] 日までに B7841007 試験に移行したインヒビター非保有の治験参加者のみを本中間報告時点での解析対象とした。

2. 個々の試験結果の要約

B7841002 試験および B7841003 試験について，インヒビター保有および非保有の治験参加者の両方の結果を示した。B7841005 試験および B7841007 試験については，2023 年 4 月 [redacted] 日時点で B7841005 試験のインヒビター保有コホートは実施中であったため，インヒビター非保有コホートの結果のみを示した。本項では，各治験の有効性の結果の要約を示した。

2.1. 第 1/2 相 B7841002 試験

治療を要した出血の ABR 低下について，マルスタシマブの定期投与は過去の出血時補充療法群よりも優れていた。ABR 低下はマルスタシマブの併合コホートで統計的に有意であり，マルスタシマブの各コホートでも統計的に有意であった。

血友病 A と血友病 B の ABR は，治験薬投与前のコホート間および投与中のコホート間でそれぞれ概して同様であった。

B7841002 試験から得られた負荷用量 300 mg 投与後に 150 mg を週 1 回皮下投与する用法・用量は，次の第 3 相 B7841005 試験および非盲検継続投与試験の B7841007 試験での用法・用量に選択された（4 項）。

2.1.1. 治験対象集団

2.1.1.1. 治験参加者の内訳

スクリーニングを受けた 38 例のうち，11 例はスクリーニング不適格例であった（M5.3.5.2 B7841002 CSR Table 4）。B7841002 試験の組み入れ基準を満たした 27 例が治験薬投与に割り付けられ，26 例（96.3%）がマルスタシマブの投与を受け，1 例（3.7%）がマルスタシマブ

300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホートに割り付けられたが，Day 1 の投与前に同意を撤回したため，マルスタシマブの投与を受けなかった（M5.3.5.2 B7841002 CSR Table 16.2.1.3）。

マルスタシマブの投与を受けた 26 例（安全性解析対象集団）のうち，24 例（92.3%）が B7841002 試験を完了し，2 例（7.7%）が有害事象により治験を中止した（M5.3.5.2 B7841002 CSR Table 5）。

マルスタシマブの投与を受けた 26 例のうち，24 例が PPAS に含まれた。PPAS から除外された 2 例の内訳は，300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート 1 例（虫垂炎による投与中断が 30 日間を超えたため）およびインヒビター保有の 1 例（投与期間が 30 日間未満であったため）であった（M5.3.5.2 B7841002 CSR Table 16.2.1.1）。

2.1.1.2. 治験参加者背景およびベースライン特性

治験参加者背景およびベースライン特性の解析は，安全性解析対象集団を用いて行った。

全 26 例が男性治験参加者であった。年齢の中央値は 25.5 歳（マルスタシマブ 300 mg 負荷皮下投与＋150 mg 週 1 回皮下投与，インヒビター非保有コホート）～44.5 歳（マルスタシマブ 450 mg 週 1 回皮下投与，インヒビター非保有コホート）であり，個別値では 19～63 歳の範囲であった。治験参加者の多く［19/26 例（73.1%）］は 18～44 歳の範囲であった。人種別では白人［14/26 例（53.8%）］または黒人／アフリカ系アメリカ人［12/26 例（46.2%）］であった（M5.3.5.2 B7841002 CSR Table 6）。

マルスタシマブ投与例 26 例の血友病型の内訳は，23 例（88.5%）が血友病 A，3 例（11.5%）が血友病 B であった。マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター保有コホート全 7 例（100%）はすべて血友病 A であり，FVIII インヒビターを保有していた。26 例のうち 24 例（92.3%）は，ベースライン時に 1 ヵ所以上の標的関節を有していた（M5.3.5.2 B7841002 CSR Table 8）。

2.1.2. 有効性の結果

3 ヵ月間の投与期間および 1 ヵ月間の追跡調査期間を通して，マルスタシマブ併合コホートの PPAS 24 例（2.1.1.1 項に記載したとおり 2 例は除外された）のうち，治療を要した出血の平均 ABR は投与前で 18.83，年間出血回数は 12.0～42.0 件の範囲であった。治験期間中の平均 ABR は 2.67 であり，年間出血回数は 0.0～12.6 件の範囲であった。過去の出血時補充療法群 65 例における治療を要した出血の平均 ABR は 27.56 であり，年間出血回数は 0.5～67.6 件の範囲であった。

これに対して，マルスタシマブ併合コホートと過去の出血時補充療法群の ABR についての比較では，マルスタシマブ併合コホートでは，過去の出血時補充療法群で ABR が統計的に有意に低下した［比（マルスタシマブ併合コホート／過去の出血時補充療法群）= 0.10，80% CI = 0.07～0.14，$p < 0.0001$］（M5.3.5.2 B7841002 CSR Table 10）。ABR 低下は，マルスタシマブの各コホートでも過去の出血時補充療法群に対して統計的に有意であった。

また，マルスタシマブコホートの治験期間中の ABR と投与前の ABR との比較で，治験期間中と投与前の ABR の比は，マルスタシマブ併合コホートで統計的に有意な低下が認められた［比（治験期間中／投与前）= 0.14，80% CI = 0.09～0.22，p<0.0001］（M5.3.5.2 B7841002 CSR Table 11）。マルスタシマブの各コホートでも治験期間中の ABR 低下は，投与前の ABR に対して統計的に有意であった。

2.2. 第 2 相 B7841003 試験（非盲検長期継続投与試験）

3 ヵ月間の B7841002 試験で認められた有効性の結果は，最長 12 ヵ月まで投与する長期継続投与試験のすべての投与コホート（インヒビター保有および非保有コホート，150 mg および 300 mg の維持投与コホート，血友病 A および血友病 B）で維持された。全体的な平均 ABR（Q1，Q3）は，300 mg 負荷投与＋150 mg コホートで 2.699（0.00，3.51）および 300 mg コホートで 1.486（0.00，2.03）であった。

2.2.1. 治験対象集団

2.2.1.1. 治験参加者の内訳

24 例がスクリーニングを受け，そのうち 4 例がスクリーニング不適格と判定された（M5.3.5.2 B7841003 CSR Table 4）。有効性解析は PPAS を用いて行った。組み入れ基準を満たした全 20 例が治験薬投与に割り付けられ，マルスタシマブの投与を受け，安全性解析対象集団および PPAS に含まれた（M5.3.5.2 B7841003 CSR Table 4）。

マルスタシマブの投与を受けた 20 例のうち，18 例が治験を完了し，2 例（300 mg 負荷投与＋150 mg－300 mg 負荷投与＋150 mg [注a]インヒビター非保有コホートの 1 例および 300 mg 投与－300 mg [注b]インヒビター保有コホートの 1 例）が同意撤回（安全性との関連なし）により，治験を中止した（M5.3.5.2 B7841003 CSR Table 5）。

300 mg コホート全体（10 例）で，マルスタシマブの投与期間の中央値は 357 日（範囲：288～365 日），多く認められた投与期間は 11 ヵ月以上，12 ヵ月未満［6 例（60.0%）］であった。300 mg 負荷投与＋150 mg コホート全体（10 例）で，マルスタシマブ投与期間の中央値は 362 日（範囲：22～386 日）であり，多く認められた投与期間は 11 ヵ月以上，12 ヵ月未満および 12 ヵ月以上［各 3 例（各 30.0%）］であった（M5.3.5.2 B7841003 CSR Table 11）。

2.2.1.2. 治験参加者背景およびベースライン特性

治験参加者背景およびベースライン特性の解析は，安全性解析対象集団を用いて行った。

全 20 例が男性治験参加者であった（M5.3.5.2 B7841003 CSR Table 6）。年齢の中央値は 20.0 歳（de novo 300 mg 負荷投与＋150 mg インヒビター保有コホート）～45.5 歳（450 mg－300 mg 負荷投与＋150 mg インヒビター非保有コホート）であった。個別値では 300 mg コホート全体で 27～50 歳および 300 mg 負荷投与＋150 mg コホート全体で 19～57 歳であった。300 mg コホート

注[a] B7841002 試験のコホート 2 で 300 mg 負荷投与後，150 mg 週 1 回皮下投与の投与を受け，B7841003 試験で 300 mg 負荷投与後，150 mg 週 1 回皮下投与を受けたグループを示す。

注[b] B7841002 試験のコホート 1 で 300 mg 週 1 回皮下投与を受け，B7841003 試験でも 300 mg 週 1 回皮下投与を継続したグループを示す。

全体では，全 10 例が白人［6/10 例（60.0%）］または黒人／アフリカ系アメリカ人［4/10 例（40.0%）］であり，300 mg 負荷投与＋150 mg コホート全体では，全 10 例が白人［8/10 例（80.0%）］または黒人／アフリカ系アメリカ人［2/10 例（20.0%）］であった。

300 mg コホート全体では，全 10 例が血友病 A（インヒビター非保有 5 例，インヒビター保有 5 例）であり，8 例（80%）が標的関節を有していた。300 mg 負荷投与＋150 mg コホート全体では，9 例（90.0%）が血友病 A（インヒビター非保有 7 例，インヒビター保有 2 例），1 例（10.0%）は血友病 B（インヒビター非保有）であり，5 例（50%）が標的関節を有していた（M5.3.5.2 B7841003 CSR Table 8）。

2.2.2. 有効性の結果

全コホートを通して，治験期間中の ABR の平均値および中央値は，それぞれ 0～3.586 および 0～2.488 であり，親試験である短期投与試験（B7841002 試験）で認められた有効性と同程度であった。300 mg 負荷投与＋150 mg－300 mg＋150 mg インヒビター非保有コホートで，血友病 A 患者 1 例に治験期間中の ABR の最大値（14.35）が認められた（M5.3.5.2 B7841003 CSR Table16.2.6.2）。治験責任医師による医学的な見解では，本治験参加者の ABR 高値は治験薬の効果不十分を示すものではなく，治験参加者の活動増加による ABR の周期的な増加が原因であると判断された。

B7841003 試験の 20 例のうち，300 mg 負荷投与＋150 mg－300 mg 負荷投与＋150 mg インヒビター非保有コホートで血友病 B 患者 1 例は，本治験期間中の出血事象はなく，治験を完了した（M5.3.5.2 B7841003 CSR Table 10）。

B7841003 試験の治験薬投与期間中の ABR は，B7841002 試験の投与前（治験開始前）に報告された ABR と比較して，すべてのコホートで減少した。仮説検定は行わなかった。

2.3. 第 3 相 B7841005 試験（検証的試験）

2.3.1. 治験対象集団

2.3.1.1. 治験参加者の内訳

179 例がスクリーニングを受け，そのうち 50 例が治験を中止した（スクリーニング脱落 47 例，同意撤回 1 例，有害事象による中止 1 例，親／保護者による同意撤回 1 例）。スクリーニングを完了した 129 例のうち，128 例が観察期に組み入れられた［1 例はスクリーニング完了後，観察期に組み入れられなかった。本治験参加者は登録／コホート割り付けの来院がデータカットオフ日（2023 年 4 月 [redacted] 日）以降であったため，データカットオフ時点で本治験参加者（インヒビター保有コホート）のデータは含まれなかった］。

インヒビター非保有コホートの最終治験参加者の最終来院は 2023 年 4 月 [redacted] 日であった。

- 前治療としての出血時補充療法を受けた 37 例のうち，34 例（91.9%）は 6 ヵ月間の観察期を完了し，3 例（8.1%）は観察期に中止した［治験実施計画書からの逸脱 2 例，その他 1 例（外国に移住）］。観察期を完了した 34 例のうち，33 例が投与期に移行し，全 33 例（100%）が 12 ヵ月間の投与期を完了した。投与期に治験を中止した治験参加者はいなかった。

- 前治療としての定期補充療法を受けた 91 例のうち 84 例（92.3%）が 6 ヵ月間の観察期を完了し，7 例（7.7%）が観察期に治験を中止した（適格性基準不適合 5 例，治験実施計画書からの逸脱 2 例）。観察期を完了した 84 例のうち，83 例が投与期に移行し，このうち 78 例（94.0%）は 12 ヵ月間の投与期を完了し，5 例（6.0%）は治験を中止した（同意撤回 4 例，有害事象による中止 1 例）。

- mITT 集団（有効性解析対象集団）には出血時補充療法群の 37 例中 33 例，定期補充療法群の 91 例中 83 例を含めた。mITT 集団からの除外例は，観察期に中止した 10 例および観察期を完了後，投与期に移行しなかった 2 例であった。

- 12 ヵ月間の投与期（マルスタシマブ定期投与）を完了した治験参加者 111 例のうち 108 例は B7841007 試験への参加を予定した。

- 前治療として出血時補充療法を受けた 1 例および前治療として定期補充療法を受けた 8 例は，B7841005 試験の追跡調査に移行した（注：B7841007 試験に移行予定の治験参加者は追跡調査への組み入れ不要とした）。

    - B7841005 試験を中止または B7841007 試験に移行しなかった治験参加者は追跡調査へ移行した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 3 表下脚注）。3 例（出血時補充療法コホート 1 例，定期補充療法コホート 2 例）は観察期および投与期を完了し，B7841007 試験に移行せず，追跡調査を完了した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Listing 16.2.1.2）。このほかに，定期補充療法コホートで，観察期を中止した 4 例および投与期を中止した 2 例が追跡調査を完了した［ただし，治験実施計画書からの重大な逸脱により治験依頼者が中止した治験実施医療機関の治験参加者で追跡調査を完了した 1 例を除く（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR section 4.2，Listing 16.2.1.2）］。

2.3.1.2. 治験参加者背景およびベースライン特性

治験参加者背景およびベースライン特性を以下に示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 6，Table 7）。

B7841005 試験は，重症の血友病 A および中等度重症から重症の血友病 B の青年（12 歳以上 18 歳未満）および成人（18 歳以上 75 歳未満）の男性治験参加者を対象として実施した。血友病の重症度は，スクリーニング前に臨床検査機関から得られた過去の記録，または治験組み入れ前に臨床検査機関から得られた凝固因子活性により確認された。インヒビター非保有コホートの治験参加者は，主に白人［65 例（50.8%）］およびアジア人［61 例（47.7%）］であり，そのほかに黒人／アフリカ系アメリカ人 1 例および不明（報告なし）1 例が含まれた。治験参加者の 42.2%および 36.7%は，それぞれアジアおよび欧州から参加した。

B7841005 試験のインヒビター非保有コホート全体（128 例）で，血友病 A は 101 例（78.9%），血友病 B は 27 例（21.1%）であり，成人（18 歳以上 75 歳未満）は 108 例（84.4%），青年（12 歳以上 18 歳未満）は 20 例（15.6%）であった。また，前治療として定期補充療法を受けた治験参加者（91 例）のうち，53 例（58.2%）は 1 ヵ所以上の標的関節数を有し，残りの 38 例（41.8%）はベースライン時に標的関節数なしであった。前治療として出血時

補充療法を受けた治験参加者（37 例）で，ベースライン時に標的関節数なしの治験参加者は 1 例（2.7%）であり，1 ヵ所以上の標的関節数を有する治験参加者は 36 例（97.3%）であった。

全 128 例が男性治験参加者であり，年齢の中央値（範囲）は 30.0 歳（13.0～66.0 歳）であった。治験参加者の大部分［78 例（60.9%）］は 18～44 歳の範囲であった。

治験参加者の体重の中央値（範囲）は 70.7 kg（35.0～120.0 kg），BMI の中央値（範囲）は 24.1 kg/m^2（15.2～38.8 kg/m^2），身長の中央値（範囲）は 170.1 cm（141.0～190.0 cm）であった。

治験参加者の大半［100 例（78.1%）］が正常な腎機能（eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^3）を有し，24 例（18.8%）が軽度腎機能障害（eGFR ≥60～<90 mL/min/1.73 m^3），1 例（0.8%）が中等度腎機能障害（eGFR 30～<60 mL/min/1.73 m^3）に該当した。

2.3.1.3. 医薬品曝露

観察期に受けた凝固因子補充療法の曝露期間を投与日数別に以下に要約した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.4.1.2，Table 14.4.1.2.1，Appendix 16.2.5.1.4）。

観察期に出血時補充療法を受けた全安全性解析対象集団（37 例）では，凝固因子補充療法の曝露期間の平均値 SD は 29 日（±20 日）であり，中央値（範囲）は 23 日（0～79 日）であった。観察期に定期補充療法を受けた全安全性解析対象集団（91 例）では，凝固因子補充療法の曝露期間の平均値（SD）は 58 日（±24 日）であり，中央値（範囲）は 57 日（3～98 日）であった。定期補充療法の用法・用量は添付文書および各国の要件に従って適切であり，治験参加者あたりの年間総用量の平均値（SD）は 3578 IU/kg（1459 IU/kg），注入あたりの平均投与量の平均値（SD）は 31 IU/kg（15 IU/kg）であった。注入回数および凝固因子製剤の使用量に基づき，前治療としての定期補充療法を受けた治験参加者の 92.3%（84/91 例）が観察期に受けた投与レジメンを 80%以上遵守した。

投与期のマルスタシマブ曝露期間を以下に要約した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 8）。血友病 A または血友病 B の治験参加者 116 例がマルスタシマブの投与を受け，投与期間の中央値（範囲）は，364.0 日（28.0～392.0 日）であった。すべての治験参加者間で，投与失敗日数の割合［投与失敗日数／（予定された投与期間／7）×100 として算出］の平均値（1.9%）は低く，治験薬の投与遵守が良好であることを示していた。治験参加者の 98.3%（114/116 例）が投与期のマルスタシマブの皮下投与レジメンを 80%以上遵守した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.4.1.1.1）。

投与期に，マルスタシマブの用量を 150 mg 週 1 回投与から 300 mg 週 1 回投与に増量した 14 例で，曝露期間の平均値（SD）は 118.6 日（56.26 日），曝露期間の中央値は 116.5 日であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.4.1.1.2）。

2.3.1.4. 用量変更

6 ヵ月間のマルスタシマブ投与後および Visit 14（投与期 Day 180）完了後のいずれかの時点で，以下の基準を満たす場合は治験実施計画書に従って 150 mg 週 1 回投与から 300 mg 週 1 回投与に増量可能とした（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Section 6.6）。

（1）体重 50 kg 以上，（2）FVIII または FIX に対する中和抗体（インヒビター）が 6 ヵ月間確認されていないインヒビター非保有治験参加者で，2 回以上の自然（非外傷性）出血（関節出血または重度の軟部組織／筋肉内の出血またはその他の部位の出血を含む）に対し，FVIII または FIX 凝固製剤を注射した。

14 例［出血時補充療法を受けた 3 例（血友病 A：1 例，血友病 B：2 例）および定期補充療法を受けた 11 例（血友病 A：5 例，血友病 B：6 例）］は，Day 176～316 の間にマルスタシマブの用量を 150 mg 週 1 回投与から 300 mg 週 1 回投与に増量した。有効性の主要解析／主要評価項目では，300 mg への用量増量後に出血記録を打ち切り，マルスタシマブ 150 mg での有効性を評価した。治験参加者が用量を増量した期間は主要評価項目の評価に含めなかった。用量増量の影響を評価する感度分析については 2.3.2.1.1.2 項および 2.3.2.2.1.2 項に示した。マルスタシマブの用量を増量したすべての治験参加者の叙述は M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 14.3.3 に示した。

マルスタシマブの用量を減量した治験参加者はいなかった。

2.3.2. 有効性の結果

2.3.2.1. 観察期に出血時補充療法を受けたインヒビター非保有コホート

2.3.2.1.1. 主要評価項目：治療を要した ABR［出血時補充療法（観察期）］

B7841005 試験でモデルに基づく平均 ABR は，観察期の出血時補充療法で 39.86（95% CI：33.05，48.07），投与期のマルスタシマブ定期投与で 3.20（95% CI：2.10，4.88）であり，ABR 比は 0.080（95% CI：0.057，0.113）であった。観察期との比較で治療を要した出血の ABR 低下率は 92.0%であった。

あらかじめ規定した基準（ABR 比の 95% CI の上限が 0.5 未満）に該当し，マルスタシマブ定期投与の出血時補充療法に対する優越性が検証された（両側 p 値< 0.0001）。有効性を評価した 33 例のうち，出血が認められなかった治験参加者は，6 ヵ月間の観察期で 1 例（3.0%）および 12 ヵ月間の投与期で 10 例（30.3%）であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 9）。

2.3.1.4 項に記載したとおり，治験参加者が用量を増量した期間は主要評価項目の評価に含めなかった。

用量増量を可能とした投与レジメンの有効性評価を 2.3.2.1.1.2 項に示した。

2.3.2.1.1.1. 部分集団解析：治療を要した ABR［出血時補充療法（観察期）］

治療を要した出血の平均 ABR により評価したマルスタシマブの有効性は，前治療としての出血時補充療法と比較した場合，すべての部分集団（年齢別，血友病型別，人種別，民族別，地理的地域別）で一貫していた（6.1 項 Figure 1，Figure 2，Figure 3）。

血友病 A 治験参加者での治療を要した出血の平均 ABR は，投与期のマルスタシマブ定期投与で 3.63，観察期の出血時補充療法で 42.53 であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.1.1.7）。用量増量後のデータを含めた解析では，血友病 A 治験参加者での治療を要した出血の平均 ABR は，投与期のマルスタシマブ定期投与で 3.66 であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.1.1.7.1）。

血友病 B 治験参加者での治療を要した出血の平均 ABR は，投与期のマルスタシマブ定期投与で 1.65，観察期の出血時補充療法で 28.93 であった。用量増量後のデータを含めた解析では，血友病 B 治験参加者での治療を要した出血の平均 ABR は，投与期のマルスタシマブ定期投与で 1.16 であった。

2.3.2.1.1.2. 補足的解析／感度分析：治療を要した ABR［出血時補充療法（観察期）］

インヒビター非保有治験参加者および出血時補充療法を受けた治験参加者での治療を要した出血の ABR の補足的解析／感度分析から，主要解析の優越性を支持する結果が得られ，併発事象（予防的補充療法，用量増量，投与中止，欠測の可能性のある出血記録）および主要解析での可能性のあるバイアス（持ち越し効果または季節的影響による）の懸念に対して異なる取り扱いの下，一貫した結論が導かれ，頑健性が示された（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 10）。

ABR 比および 95% CI は主要解析とおおむね同様であった。これにはマルスタシマブ投与開始後 1 ヵ月間のデータを除外することにより，観察期の持ち越し効果の影響を考慮して評価する解析も含まれる。観察期と暦時間が一致する投与期のデータ（投与期の後半 6 ヵ月間に相当）を用い，出血に対する季節的影響を評価した解析の結果，ABR 比は低下した（補足的解析／感度分析：0.059，主要解析：0.080）。これは投与期の前半 6 ヵ月間と比べて後半 6 ヵ月間の ABR が低下した結果（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 11）と傾向が一致していた。用量増量の結果を含めて投与レジメンの有効性を評価した解析から，ABR 比はわずかに低下した（用量増量後のデータを含む場合：0.079，用量増量前のデータ：0.080）。

マルスタシマブの用量増量の影響を評価する tipping point analysis では，「用量増量を認めなかった場合」を想定し，用量増量後の出血率は 150 mg のマルスタシマブ投与中に認められた ABR の X 倍（>1 倍）であることを仮定し，95% CI の上限が 0.5 未満となる tipping point（有意差有無の転換点）を検討した。同様に，投与中止または欠測の可能性のある出血記録の影響を評価する tipping point analysis を行った。治験中止後または投与間隔が 35 日以上の期間の出血率は観察された期間の ABR の X 倍（>1 倍）であると仮定した。それぞれの結果の転換点となる乗数（tipping multipliers）は 31 および 163 であった。対象期間の ABR が観測値の ABR のそれぞれ 31 倍および 163 倍である場合に優越性が保持されないことを意味し，主要解析の優越性の結論が頑健であることを示している。

前治療としての出血時補充療法を受け，インヒビター非保有の状態で投与期（全期間）に 150 mg のマルスタシマブ週 1 回皮下投与を継続し，完了した治験参加者について，投与期の前半および後半の治療を要した出血の ABR の記述統計量を用いた要約を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 11 に示した。150 mg 週 1 回投与の治験参加者の平均 ABR は，投与期前半の 6 ヵ月間と比べて投与期後半の 6 ヵ月間で低く，曝露期間が長いほどマルスタシマブの有効性に改善が認められたことと一致している（投与期前半：4.03，投与期後半：2.43）。

マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与への増量は，用量増量した治験参加者（2.3.1.4 項）での ABR 低下に有効であった。観察期に出血時補充療法を受けたインヒビター非保有の治験参加者で用量増量前と増量後の治療を要した出血の ABR の記述的統計量を用いて要約し，M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 12 に示した。マルスタシマブの用量を 150 mg から 300 mg に増加し

た 3 例について，150 mg および 300 mg の投与期間の中央値はそれぞれ 244.0 日および 125.0 日であり，対応する平均 ABR は 3.57（用量増量前）および 2.98（用量増量後）であった。

2.3.2.1.1.3. 事後感度分析：治療を要した ABR［出血時補充療法（観察期）］

本項では，治療を要した出血の ABR の結果について，追加説明のための事後感度分析を示した。観察期のベースライン時の標的関節数別の治療を要した出血の ABR を観察期と投与期で比較した結果を以下に示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 3）。

- 観察期に出血時補充療法を受けたすべての治験参加者で観察期のベースライン時に 1 ヵ所以上の標的関節が認められ，33 例中 12 例（36.4%）に 3 ヵ所以上の標的関節が認められた。
- 観察期および投与期ともに治療を要した ABR は，観察期のベースラインの標的関節数が多い治験参加者で比較的高い傾向であった。
- マルスタシマブ投与中，ベースライン時の標的関節数別の治療を要した ABR は一貫して低下した。

投与期と観察期での治療を要した ABR を血友病型別に散布図に示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 4）。マルスタシマブの有効性は，観察期の ABR の全範囲にわたり一貫していた。

観察期の平均 ABR の分類別（30 未満，30 以上 60 未満，60 以上）の，投与期の治療を要した平均 ABR は，M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 5 に示した。出血時補充療法（観察期）と比較したマルスタシマブ定期投与（投与期）の ABR の大幅な低下は，観察期のすべての ABR 分類で一致していた。

観察期または投与期のいずれかで 10 を超える ABR を有する治験参加者に関する有効性の叙述は M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 14.3.3 に示した。

2.3.2.1.2. 副次評価項目［出血時補充療法（観察期）］

2.3.2.1.2.1. 関節出血の発現頻度［出血時補充療法（観察期）］

出血時補充療法コホートでの関節出血のモデルに基づく平均 ABR は，観察期の出血時補充療法で 34.52（95% CI：27.84，42.79），投与期のマルスタシマブ定期投与で 2.85（95% CI：1.82，4.46）であり，出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の関節出血の ABR 比は 0.083（95% CI：0.057，0.119）であった。関節出血の ABR 比の 95% CI の上限が 0.5 未満であり，階層的な検定手順に従い，前の検定が棄却されていることから，マルスタシマブの出血補充療法に対する優越性が示された（両側 p 値< 0.0001）。有効性を評価した 33 例のうち，治療を要した関節出血が認められなかった治験参加者は，6 ヵ月間の観察期で 1 例（3.0%）および 12 ヵ月間の投与期で 10 例（30.3%）であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 13）。

主要評価項目で認められたように，マルスタシマブ 150 mg 週 1 回投与を継続した治験参加者での関節出血の ABR は，投与期の前半 6 ヵ月間と比べて後半 6 ヵ月間で低かった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.1.2.1.1）。

2.3.2.1.2.2. 自然出血の発現頻度［出血時補充療法（観察期）］

出血時補充療法コホートでの自然出血のモデルに基づく平均 ABR は，観察期の出血時補充療法で 32.63（95% CI：25.79，41.28），投与期のマルスタシマブ定期投与で 2.45（95% CI：1.62，3.72）であり，出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の自然出血の ABR 比は 0.075（95% CI：0.053，0.107）であった。自然出血の ABR 比の 95% CI の上限が 0.5 未満であり，階層的な検定手順に従い，前の検定が棄却されていることから，マルスタシマブの出血補充療法に対する優越性が示された（両側 p 値< 0.0001，M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14）。有効性を評価した 33 例のうち，治療を要した自然出血が認められなかった治験参加者は，6 ヵ月間の観察期で 2 例（6.1%）および 12 ヵ月間の投与期で 10 例（30.3%）であった。

主要評価項目で認められたように，マルスタシマブ 150 mg 週 1 回投与を継続した治験参加者での自然出血の ABR は，投与期の前半 6 ヵ月間と比べて後半 6 ヵ月間で低かった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.1.2.2.1）。

2.3.2.1.2.3. 標的関節出血（治療を要した）の発現頻度［出血時補充療法（観察期）］

出血時補充療法コホートでの標的関節出血のモデルに基づく平均 ABR は，観察期の出血時補充療法で 24.38（95% CI：18.27，32.53），投与期のマルスタシマブ定期投与で 1.84（95% CI： 1.07，3.18）であり，出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の標的関節出血の ABR 比は 0.076（95% CI：0.048，0.119）であった。標的関節出血の ABR 比の 95% CI の上限が 0.5 未満であり，階層的な検定手順に従い，前の検定が棄却されていることから，マルスタシマブの出血補充療法に対する優越性が示された（両側 p 値< 0.0001，M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 15）。有効性を評価した 33 例のうち，治療を要した標的関節出血が認められなかった治験参加者は，6 ヵ月間の観察期で 2 例（6.1%）および 12 ヵ月間の投与期で 13 例（39.4%）であった。

主要評価項目で認められたように，マルスタシマブ 150 mg 週 1 回投与を継続した治験参加者での標的関節出血の ABR は，投与期の前半 6 ヵ月間と比べて後半 6 ヵ月間で低かった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.1.2.3.1）。

2.3.2.1.2.4. 総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度［出血時補充療法（観察期）］

総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度について，B7841005 試験でマルスタシマブ投与は出血時補充療法に対して統計的に有意であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 16）。

出血時補充療法コホートでの総出血のモデルに基づく平均 ABR は，観察期の出血時補充療法で 49.97（95% CI：42.09，59.32），投与期のマルスタシマブ定期投与で 7.41（95% CI：5.10，10.75）であり，出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の総出血の ABR 比は 0.148（95% CI：0.111，0.198）であった。総出血の ABR 比の 95% CI の上限が 0.5 未満であり，階層的な検定手順に従い，前の検定が棄却されていることから，出血補充療法に対するマルスタシマブの優越性が示された（両側 p 値< 0.0001）。有効性を評価した 33 例のうち，総出血が認められなかった治験参加者は，6 ヵ月間の観察期で該当なし［全 33 例に総出血（治療の要否を問わない）が認められた］，12 ヵ月間の投与期で 4 例（12.1%）であった。

投与期の総出血の平均 ABR は 7.41，治療を要した出血の ABR（主要評価項目）は 3.20 であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 16，2.3.2.1.1 項）。

主要評価項目で認められたように，マルスタシマブ 150 mg 週 1 回投与を継続した治験参加者での総出血の ABR は，投与期の前半 6 ヵ月間と比べて後半 6 ヵ月間で低かった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.1.2.4.1）。

2.3.2.1.2.5. 血友病関節健康スコア（HJHS）［出血時補充療法（観察期）］

HJHS 総スコアは，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含まれていなかった。B7841005 試験でのマルスタシマブ定期投与により，前治療としての出血時補充療法と比べて，6 ヵ月時点の HJHS 総スコアのベースラインからの変化量は改善した。エフェクトサイズ［0.2 SD は弱い効果，0.5 SD は中程度の効果，0.8 SD は大きな効果を示す（1.2.5.3.1 項）］から，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果が同様であることが示された。

HJHS 総スコアではスコアが低いほど関節の健康状態が良好であることを示す。観察期と投与期の主な比較は 6 ヵ月時点のベースラインからの変化量とした（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 17）。

出血時補充療法コホートでは，6 ヵ月時点の HJHS 総スコアのベースラインからの変化量の中央値は，観察期の出血時補充療法で−2.6（95% CI：−5.7，0.5），投与期のマルスタシマブ定期投与で−5.2（95% CI：−8.7，−1.8）であり，差の中央値は−2.8（95% CI：−7.6，2.1）［MCID：4 点減少］。−2.8 の差は 0.17 SD のエフェクトサイズに相当し，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果が同様であることを示す。

2.3.2.1.2.6. 健康関連 QoL［出血時補充療法（観察期）］

観察期は 6 ヵ月間のため，観察期と投与期の主な比較は 6 ヵ月時点のベースラインからの変化量とした。

2.3.2.1.2.6.1. Haem-A-QoL（17 歳以上）および Haemo-QoL（12 歳以上，17 歳未満）［出血時補充療法（観察期）］

Haem-A-QoL/Haemo-QoL の身体的健康ドメインスコアまたは総スコアが低いほど，血友病の QoL が良好であることを示す。

Haem-A-QoL（17 歳以上の治験参加者）の身体的健康ドメインスコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は，観察期の出血時補充療法で−1.1（95% CI：−12.2，10.0），投与期のマルスタシマブ定期投与で−12.4（95% CI：−19.6，−5.1）であった。その結果，差の中央値は−10.7（95% CI：−24.0，2.6）であり，MCID（10 点減少）を上回った。改善が認められたものの，統計的有意差は得られず，事前に規定した統計的な階層検定手順は 11 で止まった（Table 7）。−10.7 の差は 0.53 SD のエフェクトサイズに相当し，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果が中程度であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 19）。

Table 7. Hierarchical Testing Plans and Results for Non-Inhibitor Cohort Across On-Demand and Routine Prophylaxis - MITT Set

Endpoints	Testing Hierarchy and Results		
	Superiority vs On-Demand	Non-Inferiority vs Routine Prophylaxis	Superiority vs Routine Prophylaxis
Treated bleeds (primary)	1 (met)	2 (met)	12
Incidence of spontaneous bleeds	3 (met)	7 (met)	15
Incidence of joint bleeds	4 (met)	8 (met)	16
Incidence of total bleeds	5 (met)	9 (met)	17
Incidence of target joint bleeds	6 (met)	10 (met)	18
Change from Baseline in Physical health domain in Haem-A-QoL at 6 months	11 (not met)	13	14

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAY2023 (07:38) Source Data: adabr Table Generation: 25MAY2023 (07:41)
(Data cutoff date : [redacted]APR2023 Database snapshot date : 05MAY2023) Output
File: ./nda1_cdisc/B7841005_IA/adef_s1002
Table 14.2.1.5.3 Marstacimab is for Pfizer internal use.

Haem-A-QoL の総スコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は，観察期の出血時補充療法で−1.5（95% CI：−5.5，2.5），投与期のマルスタシマブ定期投与で−4.8（95% CI：−7.9，−1.7）であった。その結果，差の中央値は−2.2（95% CI：−6.7，2.3）であり，MCID（7 点減少）に達しなかった。−2.2 の差は 0.14 SD のエフェクトサイズに相当し，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果が同様であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 18）。

Haemo-QoL（12 歳以上 17 歳未満の治験参加者）の身体的健康ドメインスコアおよび総スコアについて，例数が少なく（N=2），統計解析を行うには不十分であった。

2.3.2.1.2.6.2. EQ-5D-5L［出血時補充療法（観察期）］

EQ-5D-5L は，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含まれていなかった。

EQ-5D-5L index スコアでは，スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。EQ-5D-5L index スコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は，観察期の出血時補充療法で−0.0116（95% CI：−0.0799，0.0566），投与期のマルスタシマブ定期投与で 0.0122（95% CI：−0.0627，0.0872）であり，差の中央値は 0.0139（95% CI：−0.0645，0.0923）であっ

た（MCID：0.1 点増加）。0.0139 の差は 0.08 SD のエフェクトサイズに相当し，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 20）。

EQ-VAS スコアでは，スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。EQ-VAS について，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は，観察期の出血時補充療法で−0.2（95% CI：−6.7，6.2），投与期のマルスタシマブ定期投与で 4.2（95% CI：−0.1，8.5）であり，差の中央値は 3.4（95% CI：−5.0，11.8）であった（MCID：9.5 点増加）。3.4 の差は 0.22 SD のエフェクトサイズに相当し，出血時補充療法に対するマルスタシマブの弱い効果を示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 21）。

2.3.2.1.2.6.3. PGIC-H［出血時補充療法（観察期）］

PGIC-H は，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含まれていなかった。B7841005 試験におけるマルスタシマブ定期投与は，PGIC-H の評価から血友病に伴う生活（健康状態）の変化に対する患者の全般的印象を改善した。

PGIC-H では，スコアが低いほど良好な変化を示す。

PGIC-H について，6 ヵ月時点の中央値から，観察期の出血時補充療法［3.1（95% CI：2.4，3.8）］では全体としてわずかな改善が示され，投与期のマルスタシマブ定期投与［1.9（95% CI：1.3，2.4）］では中程度の改善が示された。差の中央値は−1.8（95% CI：−2.6，−1.0）であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.1.3.10）。

2.3.2.1.2.6.4. HAL（第 2 版：17 歳以上）および pedHAL（12 歳以上 17 歳未満）［出血時補充療法（観察期）］

HAL（第 2 版）および pedHAL は，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含まれていなかった。

HAL（第 2 版）または pedHAL では，スコアが高いほど，機能状態が良好であることを示す。

HAL（第 2 版：17 歳以上の治験参加者）の総スコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は，観察期の出血時補充療法で 2.0（95% CI：−1.3，5.2），投与期のマルスタシマブ定期投与で 1.1（95% CI：−2.8，5.1）であり，差の中央値は，−1.0（95% CI：−6.9，4.8）であった。−1.0 の差は算出された 0.06 SD のエフェクトサイズに相当し，出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の効果は同様であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.1.3.6.1）。

pedHAL（12 歳以上，17 歳未満の青年）の総スコアについて，例数が少なく（N=2），統計解析を行うには不十分であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.1.3.8.1）。

2.3.2.2. 観察期に定期補充療法を受けたインヒビター非保有コホート

2.3.2.2.1. 主要評価項目：治療を要した ABR［定期補充療法（観察期）］

治療を要した出血の平均 ABR は，観察期の定期補充療法で 7.90（95% CI：5.14，10.66），投与期のマルスタシマブ定期投与で 5.09（95% CI：3.40，6.78）であり，ABR 差は−2.81（95% CI：

−5.42，−0.20）であった。観察期と比較して，治療を要した出血の ABR 低下率は 35.5%（95% CI：6.2，55.7）であった。あらかじめ規定した基準（ABR 差の 95% CI の上限が 2.5 未満）に該当し，マルスタシマブ定期投与の定期補充療法に対する非劣性（EU 以外の地域）が検証された（両側 p 値= 0.0349）。有効性を評価した 83 例のうち，出血が認められなかった治験参加者は，6 ヵ月間の観察期で 33 例（39.8%）および 12 ヵ月間の投与期[注a]で 29 例（34.9%）であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 24）。

2.3.1.4 項に記載したとおり，治験参加者が用量を増量した期間は主要評価項目の評価に含めなかった。

用量増量を可能にした投与レジメンの有効性評価を 2.3.2.2.1.2 項に示した。

2.3.2.2.1.1. 部分集団解析：治療を要した出血の ABR［定期補充療法（観察期）］

治療を要した出血の ABR により評価したマルスタシマブの有効性は，前治療としての定期補充療法と比較した場合，すべての部分集団（年齢別，血友病型別，人種別，民族別，地理的地域別）において概して一貫していた（6.2 項 Figure 4，Figure 5，Figure 6）。観察期および投与期の平均 ABR 差の 95% CI はほとんどの部分集団で主要解析の非劣性マージン 2.5 を下回った。一部の部分集団で，2.5 を上回る 95% CI の上限が認められたことについて，その部分集団内の例数が少ないことが要因の 1 つと考えられ，記述的解析の性質上，慎重に解釈する必要がある。なお，本治験は部分集団の差を検出するための検出力を有しておらず，多重性の調整は実施していない。

血友病 A 治験参加者の治療を要した出血の平均 ABR は，観察期の定期補充療法で 9.22，投与期のマルスタシマブ定期投与で 5.31 であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.2.1.7）。血友病 A を有する 65 例のうち，5 例がマルスタシマブの用量を 300 mg 週 1 回皮下投与に増量した。用量増量後，5 例のうち 4 例では ABR が低下し，1 例では ABR が維持された。血友病 A を有する全 65 例の平均 ABR は投与期全体（用量増量後のデータを含む）で 4.96 であった。65 例中 60 例は投与期を完了した。

青年の治験参加者 17 例および血友病 B を有する 18 例では CI の上限が 2.5 を上回った（Figure 4）。なお，これらの部分集団内の例数は少なく，本治験では部分集団について統計的な結論を導き出す検出力はなかった。

- 青年の治験参加者 17 例での治療を要した出血の平均 ABR は，観察期の定期補充療法で 3.36，投与期のマルスタシマブ定期投与で 2.98 であった。mITT 集団の青年治験参加者（17 例）はいずれも投与期を完了した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.2.1.7）。
    - 血友病 B の青年（4 例）の部分集団では，投与期の出血にばらつきが認められた。2 例では出血は認められず，残り 2 例の ABR は 19.48（主に外傷性出血）および 11.10（主に外傷性出血）であった。これら 4 例はいずれも投与期を完了した。

注[a] 投与期を完了した治験参加者（78 例）で出血が認められなかった治験参加者が 29 例認められたことを示す（投与期に中止した治験参加者で中止までの間に出血が認められなかった治験参加者を含まない）。

- 血友病 B の治療を要した出血の平均 ABR は，観察期の定期補充療法で 3.29，投与期のマルスタシマブ定期投与で 4.71 であった。血友病 B 治験参加者 18 例のうち 6 例がマルスタシマブの用量を増量し，用量増量後にいずれも ABR が低下した。血友病 B を有す全 18 例の平均 ABR は投与期全体（用量増量後のデータを含む）で 3.89 であり（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.2.1.7.1），前治療としての定期補充療法と同様の出血コントロールが示された。全 18 例が投与期を完了した。

    - 前治療としての定期補充療法を受けた血友病 B 治験参加者（青年を含む）で，処方された定期補充療法の投与遵守率は 80%以上であり，投与期のマルスタシマブの投与遵守率は 90%を超えていた。

- ベースライン特性について，定期補充療法コホートの青年と成人の部分集団間のベースライン時の標的関節数を除き，血友病型および年齢の各部分集団では同様であった

    - 前治療としての定期補充療法コホートで，ベースライン時に 1 ヵ所以上の標的関節を有した治験参加者の割合は，青年で 27.8%，成人で 65.8%であった。

- マルスタシマブの PK は血友病型により臨床的に意味のある影響を受けなかった。マルスタシマブ濃度は，成人と比べて青年で高かったが，これは青年の CL がより低いこと，その CL の差は体重差に起因していると考えられる（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.3）。PK の差は TGA トラフ値には反映されず，TGA 濃度は測定時点の大部分でオーバーラップすると考えられる。

- 最大トロンビン生成量，プロトロンビンフラグメント 1+2，D-ダイマーおよび総 TFPI 濃度は，血友病 A および血友病 B の治験参加者間ならびに青年と成人の治験参加者間で，同様であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.4）。

- 前治療としての定期補充療法コホートで，血友病 A を有する 65 例のうち 12 例は ADA 陽性であり，このうち 4 例は NAb 陽性であった。血友病 B を有する 18 例のうち 2 例は ADA 陽性であり，このうち 1 例は NAb 陽性であった。包括的な PK 解析の結果，ADA（または NAb）の発現はマルスタシマブの PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

- 血友病 B の部分集団では，投与期の後半 6 ヵ月間または長期にわたるマルスタシマブ投与に応じた用量増量後のいずれかに，治験対象集団全体と同程度の ABR 低下が認められた。

観察期または投与期のいずれかに 10 を上回る ABR が認められた治験参加者の有効性の叙述は M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 14.3.3 に示した。

投与期の治療を要した出血の平均 ABR は，概して人種の部分集団間で同様であった［黒人またはアフリカ系アメリカ人：4.73（1 例），アジア人：6.56（36 例），白人：4.15（45 例），報告なし：2.32（1 例）］。地理的地域別の部分集団での投与期の治療を要した出血の平均 ABR は，北米で 2.58（11 例），中東で 2.98（10 例），欧州で 4.52（32 例），アジアで 7.56（30 例）であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.2.1.11）。

観察期または投与期のいずれかに 10 を上回る ABR が認められた mITT 集団の治験参加者（観察期に定期補充療法を受けたコホート）の ADA/NAb，曝露期間および PD データを含む有効性の叙述は M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 14.3.3 に示した。

2.3.2.2.1.2. 補足的解析／感度分析：治療を要した ABR［定期補充療法（観察期）］

インヒビター非保有の治験参加者および前治療としての定期補充療法を受けた治験参加者で治療を要した ABR の補足的解析／感度分析から，主要解析の非劣性（EU 以外の地域）を支持する結果が得られ，併発事象（予防的補充療法，用量増量，投与中止，欠測の可能性のある記録）および主要解析により可能性のあるバイアス（持ち越し効果または季節的影響による）の懸念に対して異なる取り扱いの下，一貫した結論が導かれ，頑健性が示された（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 25）。

ABR 差および 95% CI は主要解析とおおむね同様であった。これには，マルスタシマブ投与開始後 1 ヵ月間のデータを除外することにより，観察期の持ち越し効果の影響を考慮して評価する解析も含まれる。観察期と暦時間が一致する投与期のデータ（投与期の後半 6 ヵ月間に相当）を用い，出血に対する季節的影響を評価した解析の結果，ABR 差（補足的解析／感度分析：−4.44，主要解析：−2.81）の違いが認められた。しかしながら，これは投与期の前半 6 ヵ月間と比べて後半 6 ヵ月間の ABR が低下した結果と整合していた（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 26）。用量増量後のデータを含めた投与レジメンの有効性を評価した解析から，ABR 差（用量増量後のデータを含む場合：−3.24，用量増量前のデータ：−2.81）の違いが認められた。これも，用量増量後に ABR が投与期前半から投与期後半に低下した結果と整合していた（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 27）。

マルスタシマブの用量増量の影響を評価する tipping point analysis では，「用量増量が認められなかった場合」を想定し，用量増量後の出血率は 150 mg のマルスタシマブ投与中に認められた ABR の X 倍（>1 倍）であることを仮定し，95% CI の上限が 2.5 未満となる tipping point（非劣性有無の転換点）を検討した。同様に，投与中止または欠測の可能性のある出血記録の影響を評価する tipping point analysis をおこなった。治験中止後または投与間隔が 35 日以上の期間の出血率は観察された期間の ABR の X 倍（>1 倍）であると仮定した。それぞれ結果の転換点となる乗数（tipping multipliers）は 4.5 および 4.7 であった。対象期間の ABR が観測値の ABR のそれぞれ 4.5 倍および 4.7 倍である場合に非劣性が保持されないことを意味し，主要解析の非劣性の結論が頑健であることを示している。

前治療としての定期補充療法を受け，インヒビター非保有の状態で投与期（全期間）にマルスタシマブ 150 mg 週 1 回皮下投与を継続し，完了した治験参加者について，投与期の前半および後半の治療を要した出血の ABR の記述統計量を用いた要約を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 26 に示した。平均 ABR は，投与期前半と比べて投与期後半で低く，曝露期間が長いほど，マルスタシマブの有効性に改善が認められたことと一致していた（投与期前半：3.55，投与期後半：2.83）。

マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与への増量は，用量増量した治験参加者（2.3.1.4 項）での ABR 低下に有効であった。観察期に定期補充療法を受けたインヒビター非保有の治験参加者について，用量増量前と増量後の治療を要した出血の ABR の記述的統計量を用いた要約を，M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 27 に示した。マルスタシマブの用量を 150 mg から 300 mg

に増量した 11 例について，150 mg および 300 mg の投与期間の中央値はそれぞれ 251.0 日および 108.0 日であり，対応する平均 ABR は 14.03（用量増量前）および 3.42（用量増量後）であった。

2.3.2.2.1.3. 事後感度分析：治療を要した ABR［定期補充療法（観察期）］

本項では，治療を要した出血の ABR の結果について，追加説明のための事後感度分析を示した。観察期のベースライン時の標的関節数別の治療を要した出血の ABR を観察期と投与期で比較した結果を以下に示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 8）。

- ベースライン時（観察期開始前）に 1 ヵ所以上の標的関節を有していた治験参加者（mITT 集団）は，83 例中 47 例（56.6%）であった。
- 定期補充療法コホートのベースラインの標的関節数を有した治験参加者（mITT 集団で標的関節数 1 ヵ所以上：56.6%，3 ヵ所以上：15.7%）で治療を要した ABR は，観察期および投与期ともにベースラインの標的関節数なしの治験参加者と比べて高い傾向であった。
- ベースラインの標的関節別の平均 ABR は観察期と比べて投与期で低かった。

投与期と観察期の治療を要した ABR を血友病型別に散布図に示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 9）。観察期の ABR 分類別（5 未満，5 以上 10 未満，10 以上 20 未満，20 以上）に観察期と投与期で治療を要した ABR を比較した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 10）。マルスタシマブの有効性は，観察期の ABR 分類の全範囲にわたり一貫していた。

- 観察期および投与期ともに，ABR がより低い治験参加者が多かった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 9）。観察期の ABR が 5 を上回る治験参加者で投与期の ABR は一貫して改善が認められた（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 10）。

観察期または投与期のいずれかで 10 を超える ABR を有する治験参加者に関する有効性の叙述は M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 14.3.3 に示した。

2.3.2.2.2. 副次評価項目［定期補充療法（観察期）］

2.3.2.2.2.1. 関節出血の発現頻度［定期補充療法（観察期）］

前治療としての定期補充療法コホートで関節出血のモデルに基づく平均 ABR は，観察期の前治療としての定期補充療法で 5.69（95%信頼区間：3.36，8.02），投与期のマルスタシマブ定期投与で 4.13（95% CI：2.59，5.67）であり，ABR 差の中央値は−1.55（95%信頼区間：−3.73，0.62）であった。ABR 差の中央値の 95% CI の上限が 2.5 未満であり，また階層的な検定手順に従い，前の検定が棄却されていることから，マルスタシマブ定期投与は，前治療としての定期補充療法に対して非劣性であることが示された（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 28）。有効性を評価した治験参加者 83 例のうち，治療を要した関節出血が認められなかった治験参加者

は，6 ヵ月間の観察期で 40 例（48.2%）および 12 ヵ月間の投与期[注a]で 33 例（39.8%）であった。

主要評価項目で認められたように，マルスタシマブ 150 mg 週 1 回投与を継続した治験参加者での関節出血の ABR は，投与期の前半 6 ヵ月間と比べて後半 6 ヵ月間で低かった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.2.2.1.1）。

2.3.2.2.2.2. 自然出血の発現頻度［定期補充療法（観察期）］

前治療としての定期補充療法コホートで自然出血のモデルに基づく平均 ABR は，観察期の前治療としての定期補充療法で 5.89（95% CI：3.57，8.22），投与期のマルスタシマブ定期投与で 3.78（95% CI：2.25，5.31）であり，ABR 差の中央値は−2.11（95% CI で−4.26，0.03）であった。ABR 差の中央値の 95% CI の上限が 2.5 未満であり，また階層的な検定手順に従い，前の検定が棄却されていることから，マルスタシマブ定期投与は前治療としての定期補充療法に対して非劣性であることが示された（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 29）。有効性を評価した治験参加者 83 例のうち，治療を要した関節出血が認められなかった治験参加者は，6 ヵ月間の観察期で 40 例（48.2%）および 12 ヵ月間の投与期[注b]で 35 例（42.2%）であった。

主要評価項目で認められたように，マルスタシマブ 150 mg 週 1 回投与を継続した治験参加者での自然出血の ABR は，投与期の前半 6 ヵ月間と比べて後半 6 ヵ月間で低かった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.2.2.2.1）。

2.3.2.2.2.3. 標的関節出血（治療を要した）の発現頻度［定期補充療法（観察期）］

前治療としての定期補充療法コホートでの標的関節出血のモデルに基づく平均 ABR は，観察期の定期補充療法で 3.37（95% CI：1.60，5.15），投与期のマルスタシマブ定期投与で 2.51（95% CI：1.26，3.76）であり，ABR 差の中央値は−0.87（95% CI：−2.42，0.69）であった。ABR 差の中央値の 95% CI の上限が 1.2 未満であり，また階層的な検定手順に従い，前の検定が棄却されていることから，マルスタシマブ定期投与は前治療としての定期補充療法に対して非劣性であることが示された（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 30）。有効性を評価した 83 例のうち，治療を要した標的関節出血が認められなかった治験参加者は，6 ヵ月間の観察期で 62 例（74.7%）および 12 ヵ月間の投与期[注c]で 54 例（65.1%）であった。

主要評価項目で認められたように，マルスタシマブ 150 mg 週 1 回投与を継続した治験参加者での標的関節出血の ABR は，投与期の前半 6 ヵ月間と比べて後半 6 ヵ月間で低かった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.2.2.3.1）。

注[a] 投与期を完了した治験参加者（78 例）で出血が認められなかった治験参加者が 33 例認められたことを示す（投与期に中止した治験参加者で中止までの間に出血が認められなかった治験参加者を含まない）。

注[b] 投与期を完了した治験参加者（78 例）で出血が認められなかった治験参加者が 35 例認められたことを示す（投与期に中止した治験参加者で中止までの間に出血が認められなかった治験参加者を含まない）。

注[c] 投与期を完了した治験参加者（78 例）で出血が認められなかった治験参加者が 54 例認められたことを示す（投与期に中止した治験参加者で中止までの間に出血が認められなかった治験参加者を含まない）。

2.3.2.2.2.4. 総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度［定期補充療法（観察期）］

前治療としての定期補充療法コホートでの総出血のモデルに基づく平均 ABR は，観察期の定期補充療法で 8.90（95% CI：6.02，11.77），投与期のマルスタシマブ定期投与で 5.98（95% CI：4.14，7.82）であり，定期補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の総出血の ABR 差の中央値は−2.91（95% CI：−5.66，−0.17）であった。ABR 差の中央値の 95% CI の上限が 2.9 未満であり，階層的な検定手順に従い，前の検定が棄却されていることから，定期補充療法に対するマルスタシマブの非劣性が示された（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 31）。95% CI に 0 が含まれないものの，仮説検定が階層的構造になっており，身体的健康ドメインスコアで出血時補充療法に対して優越性が示されなかったことから，その他の優越性に関する主張はできない（Table 7）。有効性を評価した 83 例のうち，総出血（治療の要否を問わない）が認められなかった治験参加者は，6 ヵ月間の観察期で 28 例（33.7%），12 ヵ月間の投与期[注a]で 22 例（26.5%）であった。

主要評価項目で認められたように，マルスタシマブ 150 mg 週 1 回投与を継続した治験参加者での総出血の ABR は，投与期の前半 6 ヵ月間と比べて後半 6 ヵ月間で低かった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.2.2.4.1）。

2.3.2.2.2.5. 血友病関節健康スコア（HJHS）［定期補充療法（観察期）］

HJHS 総スコアは，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含まれていなかった。

HJHS 総スコアでは，観察期と投与期の主な比較は 6 ヵ月時点のベースラインからの変化量とした。

定期補充療法コホートでは，6 ヵ月時点の HJHS 総スコアのベースラインからの変化量の中央値は，観察期の定期補充療法で−0.6（95% CI：−2.2，1.0），投与期のマルスタシマブ定期投与で 1.3（95% CI：−0.7，3.3）であり，差の中央値は−2.0（95% CI：−4.3，0.3）（MCID：4 点減少）であった。−2.0 の差は 0.11 SD のエフェクトサイズに相当し，定期補充療法に対するマルスタシマブの効果が同様であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 32）。

2.3.2.2.2.6. 健康関連 QoL［定期補充療法（観察期）］

観察期は 6 ヵ月間のため，観察期と投与期の主な比較は 6 ヵ月時点のベースラインからの変化量であった。

2.3.2.2.2.6.1. Haem-A-QoL（17 歳以上）および Haemo-QoL（12 歳以上，17 歳未満）［定期補充療法（観察期）］

Haem-A-QoL/Haemo-QoL の身体的健康ドメインスコアまたは総スコアが低いほど，血友病の QoL が良好であることを示す。Haem-A-QoL の身体的健康ドメインスコアおよび総スコアにつ

注[a] 投与期を完了した治験参加者（78 例）で出血が認められなかった治験参加者が 22 例認められたことを示す（投与期に中止した治験参加者で中止までの間に出血が認められなかった治験参加者を含まない）。

いて，各対応する MCID（身体的健康ドメインで 10 点および総スコアで 7 点）をマージンとして非劣性検定を計画した。

Haem-A-QoL（17 歳以上の治験参加者）の身体的健康ドメインスコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は，観察期の定期補充療法で−3.0（95% CI：−8.2，2.2），投与期のマルスタシマブ定期投与で−6.1（95% CI：−12.6，0.4）であった。差の中央値は−2.2（95% CI：−9.1，4.6）であった。差の中央値の 95% CI の上限は，MCID（10 点減少）未満であり，マルスタシマブ定期投与は定期補充療法に対して非劣性であることが示された。−2.2 の差は 0.08 SD のエフェクトサイズに相当し，定期補充療法に対するマルスタシマブの効果が同様であることを示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 34）。

Haem-A-QoL の総スコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は，観察期の定期補充療法で−1.2（95% CI：−3.5，1.1），投与期のマルスタシマブ定期投与で−3.7（95% CI：−6.8，−0.6）であり，差の中央値は−2.8（95% CI：−6.6，1.0）であった。差の中央値の 95% CI の上限が MCID（7 点）未満であり，マルスタシマブ定期投与が定期補充療法に対して非劣性であることが示された。−2.8 の差は 0.17 SD のエフェクトサイズに相当し，定期補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることを示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 33）。

Haemo-QoL（12 歳以上，17 歳未満の治験参加者，20 例）の身体的健康ドメインスコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は，観察期の定期補充療法で−0.9（95% CI：−14.3，12.5），投与期のマルスタシマブ定期投与で−17.9（95% CI：−27.7，−5.4）であった。差の中央値は−18.7（95% CI：−35.7，5.4）であった。−18.7 の差は 0.78 SD のエフェクトサイズに相当し，定期補充療法に対するマルスタシマブの効果が大きいことを示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.2.3.4.2）。

Haemo-QoL（12 歳以上，17 歳未満の治験参加者，20 例）の総スコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は，観察期の定期補充療法で 0.8（95% CI：−6.2，7.8），投与期のマルスタシマブ定期投与で−5.0（95% CI：−10.5，0.4）であり，差の中央値は−6.5（95% CI：−15.2，2.2）であった。−6.5 の差は 0.58 SD のエフェクトサイズに相当し，定期補充療法に対するマルスタシマブの効果が中程度であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.2.3.4.1）。

2.3.2.2.2.6.2. EQ-5D-5L［定期補充療法（観察期）］

B7841005 試験では，EQ-5D-5L index スコアおよび EQ-VAS スコアのいずれも，マルスタシマブ定期投与 6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量から，患者の健康状態の維持が示された。EQ-5D-5L index スコアおよび EQ-VAS スコアとも，エフェクトサイズから，定期補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることが示された。

EQ-5D-5L index スコアでは，スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。この評価では，MCID（0.1 点）をマージンとして非劣性検定を計画した。

- EQ-5D-5L index スコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量は，観察期の前治療としての定期補充療法で 0.0300（95% CI：−0.0140，0.0740），投与期のマルスタシマ

ブ定期投与で 0.0752（95% CI：0.0178，0.1325）であり，差の中央値は 0.0223（95% CI：−0.0432，0.0877）であった。95% CI の下限が−0.1 を上回り，また階層的な検定手順に従い，前の検定が棄却されていることから，マルスタシマブ定期投与は前治療としての定期補充療法に対して非劣性であることが示された。0.0223 の差は，0.12 SD のエフェクトサイズに相当し，定期補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 35）。

EQ-VAS スコアでは，スコアが高いほど健康状態が良いことを示す。この評価では，MCID（9.5 点）をマージンとして非劣性検定を計画した。

- EQ-VAS について，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は，観察期の前治療としての定期補充療法で 3.0（95% CI：−0.6，6.6），投与期のマルスタシマブ定期投与で 4.5（95% CI：1.4，7.7）であり，差の中央値は 0.6（95% CI：−4.0，5.1）であった。これらの結果は，95% CI の下限が−9.5 を上回り，また階層的な検定手順に従い，前の検定が棄却されていることから，マルスタシマブ定期投与は前治療としての定期補充療法に対して非劣性であることが示された。0.6 の差は 0.03 SD のエフェクトサイズに相当し，定期補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 36）。

2.3.2.2.2.6.3. PGIC-H［定期補充療法（観察期）］

PGIC-H は，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含まれていなかった。B7841005 試験におけるマルスタシマブ定期投与は，PGIC-H の評価から血友病に伴う生活（健康状態）の変化に対する患者の全般的印象を改善した。

PGIC-H では，スコアが低いほど良好な変化を示す。

- PGIC-H について，6 ヵ月時点の中央値は，観察期の定期補充療法［3.5（95% CI：3.0，3.9）］ではわずかな改善または変化がなかったことが示され，投与期のマルスタシマブ定期投与［1.8（95% CI：1.4，2.3）］では中程度の改善が示された。差の中央値は−1.8（95%% CI：−2.2，−1.4）であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.2.3.10）。

2.3.2.2.2.6.4. HAL［第 2 版（17 歳以上）］および pedHAL（12 歳以上，17 歳未満）［定期補充療法（観察期）］

HAL（第 2 版）および pedHAL は，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含まれていなかった。B7841005 試験におけるマルスタシマブ定期投与は，HAL（第 2 版）および pedHAL を用いた自己評価による機能的動作について，前治療としての定期補充療法と同様［HAL（第 2 版）］および弱い効果（pedHAL）を示した。

HAL（第 2 版）または pedHAL では，スコアが高いほど，機能状態が良好であることを示す。

- HAL（第 2 版：17 歳以上の治験参加者）の総スコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は，観察期の定期補充療法で−0.6（95% CI：−3.0，1.8），投与期のマルスタシマブ定期投与で 2.1（95% CI：−1.0，5.1）であり，差の中央値は 2.0（95% CI：−1.8，5.7）であった。2.0 の差は 0.09 SD のエフェクトサイズに相当し，定期補充療法に対

するマルスタシマブ定期投与の効果は同様であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.2.3.6.1）。

- pedHAL（12 歳～17 歳未満の治験参加者，20 例）の総スコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は，観察期の定期補充療法で−1.7（95% CI：−9.8，6.3），投与期のマルスタシマブ定期投与で 5.3（95% CI：−4.7，15.3）であり，差の中央値は 6.7（95% CI：−9.3，22.7）であった。6.7 の差は，0.26 SD のエフェクトサイズに相当し，定期補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の効果は弱いことを示す（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.2.3.8.1）。

2.3.2.2.3. 結論

EU 以外の登録地域での有効性の結論を以下に示した。

- 治療を要した出血の ABR による評価から，マルスタシマブ定期投与の，出血時補充療法に対する優越性が示された（両側 p 値< 0.0001）。リンク関数を log とした，一般化推定方程式に基づく負の二項分布の反復測定モデルを用いて検証した。出血時補充療法に対するマルスタシマブの ABR 比の両側 95% CI の上限が 0.5 未満である場合に優越性が検証されたと判断した（1.2.5.3.1 項）。モデルに基づく平均 ABR は，観察期の出血時補充療法で 39.86（95% CI：33.05，48.07），投与期のマルスタシマブ定期投与で 3.20（95% CI：2.10，4.88）であり，ABR 比は 0.080（95% CI：0.057，0.113）であった。観察期との比較で治療を要した出血の ABR 低下率は 92.0%であった。治療を要した出血に関する ABR の評価から，マルスタシマブ定期投与の定期補充療法に対する非劣性（EU 以外の地域）が示された。リンク関数を identity とした，一般化推定方程式に基づく負の二項分布の反復測定モデルを用いて検証した。ABR の平均値の差（マルスタシマブ定期投与 − 前治療としての定期補充療法）の両側 95% CI の上限が非劣性マージン 2.5 を下回った場合に非劣性が検証されたと判断した（1.2.5.3.1 項）。モデルに基づく平均 ABR は，観察期の定期補充療法で 7.90（95% CI：5.14，10.66），投与期のマルスタシマブ定期投与で 5.09（95% CI：3.40，6.78）であり，ABR 差は−2.81（95% CI：−5.42，−0.20）であった。観察期と比較して，治療を要した出血の ABR 低下率は 35.5%（95% CI：6.2，55.7）であった。

- 出血時補充療法または定期補充療法と比べて，マルスタシマブ定期投与で，以下に示すモデルに基づく出血の ABR は低下し，マルスタシマブ定期投与の出血時補充療法に対する優越性および定期補充療法に対する非劣性が示された。
  - 関節出血
  - 自然出血
  - 標的関節出血
  - 総出血（治療の要否を問わない）

- Haem-A-QoL 身体的健康ドメインスコアは，出血時補充療法と比べて優れていたが，統計的有意差は得られなかった。また，エフェクトサイズから，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果が中程度であることが示された。

2.4. 第 3 相 B7841007 試験（非盲検長期継続投与試験）

治療を要した出血の ABR，自然出血，関節出血，総出血（治療の要否を問わない），標的関節の ABR および健康関連 QoL により評価したマルスタシマブの長期有効性（親試験である B7841005 試験で 12 ヵ月間，本長期継続投与試験で最長 16 ヵ月間）を維持することが示された。治験参加者は B7841005 試験で 12 ヵ月間のマルスタシマブ投与を受け，B7841007 試験の中間解析では B7841007 試験での投与期間が 34.0～483.0 日間であった（B7841007 試験への組み入れは実施中である）。

2.4.1. 治験対象集団

2.4.1.1. 治験参加者の内訳

B7841007 試験では，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに B7841005 試験（観察期および投与期の両方）を完了し，2023 年 3 月 [redacted] 日までに B7841007 試験に移行したインヒビター非保有の治験参加者を解析対象とした。20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日までに B7841005 試験を完了した 90 例のうち，88 例が 2023 年 3 月 [redacted] 日までに B7841007 試験に移行し（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.1.1.2.1），2 例は，治験依頼者の判断（観察期に出血時補充療法を受けた 1 例）および治験責任医師の判断（観察期に定期補充療法を受けた 1 例）により，B7841007 試験を中止した（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.1.1.2.2）。中止した 2 例のうち 1 例は追跡調査期間に移行した（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 3）。

- 前治療としての出血時補充療法コホート：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに B7841005 試験を完了した 30 例のうち，29 例（96.7%）が 2023 年 3 月 [redacted] 日までに B7841007 試験に移行した（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.1.1.2.1）。

- 前治療としての定期補充療法コホート：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに B7841005 試験を完了した 60 例のうち，59 例（98.3%）が 2023 年 3 月 [redacted] 日までに B7841007 試験に移行した（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.1.1.2.1）。59 例中 58 例が安全性解析対象集団に含まれた（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 5）。インヒビター非保有コホートの 1 例は，中間解析のデータカットオフ日である 2023 年 3 月 [redacted] 日までにデータが得られなかったため，安全性解析対象集団に含めていない（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 4.3）。

2.4.1.2. 治験参加者背景およびベースライン特性

体重，身長および eGFR を除き，治験参加者背景情報は，B7841005 試験のスクリーニング時に得られたデータを用いた。

B7841007 試験は，青年および成人を対象とした試験（すべて治験参加者は 12 歳以上，75 歳未満）であり，2023 年 3 月 [redacted] 日までに B7841007 試験に移行したインヒビター非保有の治験参加者（安全性解析対象集団）は，主に白人［43/87 例（49.4%）］およびアジア人［42/87 例（48.3%）］であった。黒人／アフリカ系アメリカ人は 1 例［1/87 例（1.1%）］であった。1 例の人種は報告されなかった。

治験参加者の大部分は，アジア［39/87 例（44.8%）］および欧州［30/87 例（34.5%）］からの参加であった。年齢は B7841005 試験参加に対する同意取得時の年齢と定義した。

治験参加者の背景を以下に示した（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 6，Table 7）。

- 血友病 A は 67 例（77.0%），血友病 B は 20 例（23.0%）であった。
- 成人（18 歳以上，75 歳未満）は 73 例（83.9%）であり，青年（12 歳以上，18 歳未満）は 14 例（16.1%）であった。
- 前治療として定期補充療法を行った 28 例（48.3%）に，ベースライン時に標的関節は認められなかった（0 ヵ所）。一方，前治療として出血時時補充療法を行った全 29 例（100%）は，ベースライン時に 1 ヵ所以上の標的関節を有していた。

全 87 例はいずれも男性であり，年齢の中央値（範囲）は 29.0 歳（13.0～66.0 歳）であった。治験参加者の大部分（54/87 例，62.1%）は 18～44 歳の範囲であった。

治験参加者の体重の中央値（範囲）は 70.4 kg（39.0～128.8 kg），BMI の中央値（範囲）は 23.8 kg/m^2（15.6～38.9 kg/m^2），身長の中央値（範囲）は 172.0 cm（156.3～193.0 cm）であった。

治験参加者の大部分［68/87 例（78.2%）］は正常な腎機能（eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2）を有し，14 例（16.1%）は軽度腎機能障害（eGFR ≥60～<90 mL/min/1.73 m^2）を有し，中等度腎機能障害（eGFR ≥30～<60 mL/min/1.73 m^2）は認められなかった。

2.4.2. 有効性の結果

2.4.2.1. 治療を要した出血の ABR

治療を要した出血の ABR の評価から，B7841005 試験（12 ヵ月間）のインヒビター非保有の治験参加者で認められたマルスタシマブの有効性は，B7841007 試験（中間報告）移行後，さらに最長 16 ヵ月間まで維持された（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 10，Appendix 16.2.6.2）。

全体として，治療を要した出血のモデルに基づく ABR は，2.79（95% CI：1.90，4.10）であった。

前治療としての出血時補充療法コホートで治療を要した出血のモデルに基づく ABR は 3.86（95% CI：2.03，7.37）であった。前治療としての定期補充療法コホートで治療を要した出血のモデルに基づく ABR は 2.28（95% CI：1.41，3.68）であった。

全体で 87 例中 49 例に出血事象は認められず，投与期間［中央値（範囲）］は 193.0 日（34.0～483.0 日）であった。投与期間中，出血が認められなかった治験参加者は，前治療としての出血時補充療法コホートで 29 例中 13 例，前治療としての定期補充療法コホートで 58 例中 36 例であった。

2.4.2.2. 関節出血の発現頻度

関節出血の発現頻度による評価から，B7841005 試験（12 ヵ月間）のインヒビター非保有の治験参加者で認められたマルスタシマブの有効性は，B7841007 試験（中間報告）移行後，さらに最長 16 ヵ月間まで維持された（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 11）。

関節出血のモデルに基づく平均 ABR は 1.89（95% CI：1.30，2.75），前治療としての出血時補充療法コホートで 1.87（95% CI：1.07，3.26），前治療としての定期補充療法コホートで 1.88（95% CI：1.14，3.08）であった。

2.4.2.3. 自然出血の発現頻度

自然出血の発現頻度による評価から，B7841005 試験（12 ヵ月間）のインヒビター非保有の治験参加者で認められたマルスタシマブの有効性は，B7841007 試験（中間報告）移行後，さらに最長 16 ヵ月間まで維持された（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 12）。

自然出血のモデルに基づく平均 ABR は，1.91（95% CI：1.26，2.90），前治療としての出血時補充療法コホートで 2.54（95% CI：1.22，5.29），前治療としての定期補充療法コホートで 1.63（95% CI：0.97，2.73）であった。

2.4.2.4. 標的関節出血の発現頻度

標的出血の発現頻度による評価から，B7841005 試験（12 ヵ月間）のインヒビター非保有の治験参加者で認められたマルスタシマブの有効性は，B7841007 試験（中間報告）移行後，さらに最長 16 ヵ月間まで維持された（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 13）。

標的関節出血のモデルに基づく平均 ABR は，0.94（95% CI：0.54，1.63），前治療としての出血時補充療法コホートで 0.90（95% CI：0.51，1.58），前治療としての定期補充療法コホートで 0.91（95% CI：0.36，2.27）であった。

2.4.2.5. 総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度

総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度による評価から，B7841005 試験（12 ヵ月間）のインヒビター非保有の治験参加者で認められたマルスタシマブの有効性は，B7841007 試験（中間報告）移行後，さらに最長 16 ヵ月間まで維持された（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14）。

総出血（治療の要否を問わない）のモデルに基づく平均 ABR は，3.60（95% CI：2.57，5.04）であり，前治療としての出血時補充療法コホートで 5.10（95% CI：3.26，8.00），前治療としての定期補充療法コホートで 2.73（95% CI：1.70，4.39）であった。

2.4.2.6. 血友病関節健康スコア（HJHS）

B7841007 試験（中間報告）のデータカットオフ日までに，Day 180 の HJHS 評価を受けたインヒビター非保有の治験参加者での関節の健康状態は，マルスタシマブ定期投与によって維持されていた（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14.2.1.2.6）。

HJHS のスコアが低いほど関節の健康状態が良好であることを示す。

B7841007 試験で Day 180 の HJHS の評価を受けた 43 例での HJHS 総スコアのベースラインからの平均変化量は−1.0 であった。

B7841007 試験の HJHS 総スコアのベースラインからの平均変化量は前治療としての出血時補充療法コホート（19 例）で 1.1，前治療としての定期補充療法コホート（24 例）で−2.7 であった。

2.4.2.7. 標的関節数

標的関節数について，B7841005 試験（12 ヵ月間）のインヒビター非保有の治験参加者で認められたマルスタシマブの有効性は，B7841007 試験（中間報告）移行後，さらに最長 16 ヵ月間まで維持された（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 15）。

平均標的関節数は，治験参加者全体で 0.09，前治療としての出血時補充療法群で 0.07，前治療としての定期補充療法群で 0.10 であった。

2.4.2.8. 血液凝固因子製剤の総使用量

インヒビター非保有の治験参加者での凝固因子補充療法の年間総使用量の平均値は 9954.9 IU であり，前治療としての出血時補充療法コホートで 14807.1 IU，前治療としての定期補充療法コホートで 7528.8 IU であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14.2.1.4）。

2.4.2.9. 健康関連 QoL

2.4.2.9.1. Haem-A-QoL（17 歳以上）および Haemo-QoL（12 歳以上，17 歳未満）

B7841007 試験（中間報告）のデータカットオフ日までに，Day 180 に評価したインヒビター非保有の治験参加者の Haem-A-QoL および Haemo-QoL の身体的健康ドメインスコアおよび総スコアから，マルスタシマブの治療効果は，B7841007 試験（中間報告）でも維持された（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14.2.1.3.1，Table 14.2.1.3.2，Table 14.2.1.3.3，Table 14.2.1.3.4）。

B7841007 試験への移行時に 17 歳になり，Haem-A-QoL の評価が新たに適格となった治験参加者は B7841007 試験のベースライン時に入力した。年齢が質問票の新しい版に該当した治験参加者は，その質問票の年齢に応じた版を完了した。

Haem-A-QoL/Haemo-QoL の身体的健康ドメインスコアまたは総スコアが低いほど，血友病の QoL が良好であることを示す。

Haem-A-QoL について，Day 180 に評価した治験参加者全体（42 例）で，Day 180 時点での B7841007 試験のベースラインからの変化量は，身体的健康ドメインスコアで−0.7 および総スコアで−0.2 であった。前治療としての出血時補充療法コホートのうち Day 180 のスコアを報告した治験参加者（18 例）では，Day 180 時点での B7841007 試験のベースラインからの変化量は，身体的健康ドメインスコアで−3.2 および総スコアで−2.0 であった。前治療としての定期補充療法コホートのうち Day 180 のスコアを報告した治験参加者（24 例）では，Day 180 時点での B7841007 試験のベースラインからの変化量は，身体的健康ドメインスコアで 1.1 および総スコアで 1.1 であった。

Haemo-QoL について，Day 180 で身体的健康ドメインスコアおよび総スコアを報告した治験参加者は計 3 例（いずれも前治療としての定期補充療法コホート）であった。Day 180 時点での B7841007 試験のベースラインからの変化量は，身体的健康ドメインスコアで−4.8 および総スコアで−3.5 であった。

2.4.2.9.2. EQ-5D-5L

B7841007 試験（中間報告）のデータカットオフ日までに，Day 180 に評価したインヒビター非保有の治験参加者の EQ-5D-5L index スコアおよび EQ-VAS スコアから，マルスタシマブの治療効果は，B7841007 試験（中間報告）でも維持された（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14.2.1.3.5）。

EQ-5D-5L index スコアおよび EQ-VAS スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。

EQ-5D-5L index スコアについて，Day 180 に評価した治験参加者全体（44 例）で，Day 180 時点での B7841007 試験のベースラインからの変化量は，0.0 であった。EQ-VAS スコアについて，Day 180 に評価した治験参加者全体（46 例）で，Day 180 時点での B7841007 試験のベースラインからの変化量は，−1.8 であった。

前治療としての出血時補充療法コホートのうち Day 180 のスコアを報告した治験参加者では，Day 180 時点での B7841007 試験のベースラインからの変化量は，EQ-5D-5L index スコア（18 例）で 0.0 および EQ-VAS スコア（19 例）で−1.4 であった。

前治療としての定期補充療法コホートのうち Day 180 のスコアを報告した治験参加者では，Day 180 時点での B7841007 試験のベースラインからの変化量は，EQ-5D-5L index スコア（26 例）で 0.0 および EQ-VAS スコア（27 例）で−2.1 であった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，M2.7.3 に含まれる全試験（B7841002 試験，B7841003 試験，B7841005 試験および B7841007 試験）を対象とした有効性の併合解析を示した。第 3 相試験，第 1b/2 相試験および PK/PD 解析の有効性および安全性結果に基づく推奨用法・用量に関する詳細を 4 項に示した。

有効性の併合解析は，個々の試験内で実施される解析を補強するものであり，併合解析に統計的仮説は適用しなかった。併合解析では，ベネフィット・リスク評価を裏付けるため，有効性の主要評価項目，副次評価項目，およびその他の重要な健康関連 QoL 変数を推定した。併合解析の詳細は 3.2.1.2.1 項に示した。

B7841005 試験から，主要評価項目（治療を要した出血の ABR），副次評価項目および健康関連 QoL の評価で，凝固因子補充療法と比べてマルスタシマブ定期投与の有効性が示された。B7841005 試験での 12 ヵ月間の有効性（治療を要した出血の ABR により評価）は，B7841007 試験および B7841002/B7841003 試験で認められた有効性からも裏付けられた。

B7841005 試験（12 ヵ月間）のインヒビター非保有の治験参加者で認められたマルスタシマブ定期投与での ABR 低下は，さらに B7841007 試験（中間報告）でも最長 16 ヵ月間まで維持された。

3.1. 治験対象集団

M2.7.3 に含まれる各治験の有効性解析対象集団の定義は，1.2 項に示した。有効性解析対象集団は，臨床的開発段階および主要目的に基づき，臨床的有効性を評価した試験間で異なった。各治験で定義された有効性解析対象集団を用いて併合解析を実施した。併合解析集団での治験参

加者の内訳，治験実施計画書からの逸脱，治験参加者背景およびベースライン特性について以下に示した。

3.1.1. 治験参加者の内訳

各試験の治験参加者の内訳について，B7841002 試験は 2.1.1.1 項に，B7841003 試験は 2.2.1.1 項に，B7841005 試験は 2.3.1.1 項に，B7841007 試験は 2.4.1.1 項に記載した。

併合解析を含む試験間の治験参加者背景の内訳を Table 8 に示した。

Table 8. Disposition Events Summary

Number (%) of Participants	B7841002/B7841003 150 mg (N=14) n (%)	B7841002/B7841003 300 mg (N=14) n (%)	B7841005 with Prior OD (N=33) n (%)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83) n (%)	B7841005 All ATP (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)
Disposition Phase*:						
Participants Entered:	14 (100.0)	14 (100.0)	33 (100.0)	83 (100.0)	116 (100.0)	87 (100.0)
Status:						
Discontinued	2 (14.3)	2 (14.3)	0	5 (6.0)	5 (4.3)	2 (2.3)
Reason for Discontinuation#:						
Adverse Event	1 (7.1)	1 (7.1)	0	1 (1.2)	1 (0.9)	0
Death	0	0	0	0	0	0
Failure to Meet Randomization	0	0	0	0	0	0
Global Deterioration of Health Status	0	0	0	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0	0	0	0

Table 8. Disposition Events Summary

Number (%) of Participants	B7841002/B7841003 150 mg (N=14) n (%)	B7841002/B7841003 300 mg (N=14) n (%)	B7841005 with Prior OD (N=33) n (%)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83) n (%)	B7841005 All ATP (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)
Medication Error Without Associated Adverse Event	0	0	0	0	0	0
No Longer Meets Eligibility Criteria	0	0	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by Subject	1 (7.1)	1 (7.1)	0	4 (4.8)	4 (3.4)	2 (2.3)
Other	0	0	0	0	0	0
Completed	12 (85.7)	12 (85.7)	33 (100.0)	78 (94.0)	111 (95.7)	0
Ongoing	0	0	0	0	0	85 (97.7)

Table 8. Disposition Events Summary

Number (%) of Participants	B7841002/B7841003 150 mg (N=14) n (%)	B7841002/B7841003 300 mg (N=14) n (%)	B7841005 with Prior OD (N=33) n (%)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83) n (%)	B7841005 All ATP (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)

Note: A unique participant is counted only once within each column. Column B7841002/B7841003 presents disposition at Study B7841002 for those who did not roll
over to Study B7841003, and at Study B7841003 for those who did roll over to Study B7841003.
*: Marstacimab treatment period in at least 1 study for Column B7841002/B7841003. Active Treatment Phase of Study B7841005 for all columns including B7841005. Marstacimab treatment period for Column B7841007.
#: listing all reasons included in at least 1 study.
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 13JUN2023 (12:56)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA/adds_s001
Table 14.1.1.2 Marstacimab is for Pfizer internal use.

3.1.2. 治験参加者背景およびベースライン特性

B7841005 試験は青年および成人を対象とした治験（全治験参加者が 12 歳以上）であり，投与期では主にアジア人［58 例（50.0%）］および白人［56 例（48.3%）］の治験参加者が含まれた（Table 9）。B7841007 試験は B7841005 試験の非盲検長期継続投与試験であり，治験参加者が重複し，B7841005 試験の適格例の大部分が B7841007 試験に組み入れられた［88/90 例（97.8%）］。B7841005 試験および B7841007 試験は実施中であり，有効性の併合解析ではインヒビター非保有の治験参加者のみを含む。

B7841002/B7841003 試験は，白人［150 mg：10 例（71.4%），300 mg：5 例（41.7%）］および黒人/アフリカ系アメリカ人治験参加者［150 mg：4 例（28.6%），300 mg：7 例（58.3%）］の成人を対象とした治験（全治験参加者が 18 歳以上）であった。B7841002/B7841003 試験の有効性の併合解析は，インヒビター保有および非保有の治験参加者で構成された。インヒビターを保有するすべての治験参加者は血友病 A であり，FVIII に対するインヒビターを保有していた（150 mg および 300 mg：各 7 例）。

治験参加者の多くはアジア（35.9%）または欧州（31.0%）からの参加であった。非盲検長期継続投与試験（B7841003 試験，B7841007 試験）で投与を継続した治験参加者の年齢は，親試験（それぞれ B7841002 試験，B7841005 試験）への同意取得時の年齢を用いた。B7841003 試験で新たに募集され（de novo），組み入れられた治験参加者の年齢はスクリーニング時の年齢を用いた。

B7841002/B7841003 試験および B7841005/B7841007 試験の有効性の併合解析の結果を以下に示した（Table 10）。

- 血友病 A は 114 例（80.3%），血友病 B は 28 例（19.7%）であった。
- 成人（18 歳以上，75 歳未満）が 123 例（86.6%），青年（12 歳以上，18 歳未満）が 19 例（13.4%）であった。
- ベースライン時に 1 ヵ所以上の標的関節を有する治験参加者は 104 例（73.2%）であった。

各有効性解析対象集団の治験対象集団を Table 9 および Table 10 に示した。

Table 9. Demographic Characteristics - Clinical Efficacy Dataset

	B7841002/B7841003 150 mg (N=14) n (%)	B7841002/B7841003 300 mg (N=12) n (%)	B7841005 with Prior OD (N=33) n (%)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83) n (%)	B7841005 All ATP (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	All (Unique Participants) (N=142) n (%)
Age (years), n (%)							
< 18	0	0	2 (6.1)	17 (20.5)	19 (16.4)	14 (16.1)	19 (13.4)
18-44	11 (78.6)	8 (66.7)	27 (81.8)	43 (51.8)	70 (60.3)	54 (62.1)	89 (62.7)
45-64	3 (21.4)	4 (33.3)	4 (12.1)	22 (26.5)	26 (22.4)	18 (20.7)	33 (23.2)
65-74	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.7)
≥ 75	0	0	0	0	0	0	0
n	14	12	33	83	116	87	142
Mean (SD)	33.0 (13.89)	38.7 (11.10)	31.9 (11.04)	32.6 (14.81)	32.4 (13.80)	31.7 (13.54)	33.0 (13.63)
Median	26.5	36.5	29.0	31.0	29.5	29.0	31.0
(Q1, Q3)	(21.0, 43.0)	(29.0, 47.0)	(24.0, 38.0)	(18.0, 45.0)	(21.0, 44.0)	(21.0, 43.0)	(21.0, 44.0)
(Min, Max)	(19.0, 58.0)	(26.0, 63.0)	(15.0, 58.0)	(13.0, 66.0)	(13.0, 66.0)	(13.0, 66.0)	(13.0, 66.0)
Gender, n (%)							
Male	14 (100.0)	12 (100.0)	33 (100.0)	83 (100.0)	116 (100.0)	87 (100.0)	142 (100.0)
Female	0	0	0	0	0	0	0
Race, n (%)							

Table 9. Demographic Characteristics - Clinical Efficacy Dataset

	B7841002/B7841003 150 mg (N=14) n (%)	B7841002/B7841003 300 mg (N=12) n (%)	B7841005 with Prior OD (N=33) n (%)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83) n (%)	B7841005 All ATP (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	All (Unique Participants) (N=142) n (%)
Black or African American	4 (28.6)	7 (58.3)	0	1 (1.2)	1 (0.9)	1 (1.1)	12 (8.5)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0
Asian	0	0	22 (66.7)	36 (43.4)	58 (50.0)	42 (48.3)	58 (40.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0
White	10 (71.4)	5 (41.7)	11 (33.3)	45 (54.2)	56 (48.3)	43 (49.4)	71 (50.0)
Not Reported	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.7)
Ethnicity, n (%)							
Hispanic or Latino	5 (35.7)	5 (41.7)	3 (9.1)	9 (10.8)	12 (10.3)	12 (13.8)	22 (15.5)
Not Hispanic or Latino	9 (64.3)	7 (58.3)	30 (90.9)	74 (89.2)	104 (89.7)	75 (86.2)	120 (84.5)
Baseline eGFR* (mL/min/1.73m^2), n (%)							
≥ 90	NA	NA	29 (87.9)	62 (74.7)	91 (78.4)	68 (78.2)	99 (69.7)
≥ 60 to < 90	NA	NA	4 (12.1)	19 (22.9)	23 (19.8)	14 (16.1)	28 (19.7)
≥ 30 to < 60	NA	NA	0	0	0	0	0
< 30	NA	NA	0	0	0	0	0

Table 9. Demographic Characteristics - Clinical Efficacy Dataset

	B7841002/B7841003 150 mg (N=14) n (%)	B7841002/B7841003 300 mg (N=12) n (%)	B7841005 with Prior OD (N=33) n (%)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83) n (%)	B7841005 All ATP (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	All (Unique Participants) (N=142) n (%)
Missing	NA	NA	0	2 (2.4)	2 (1.7)	5 (5.7)	2 (1.4)
Weight (kg)							
n	14	12	33	83	116	87	142
Mean (SD)	72.1 (13.27)	74.1 (13.96)	68.2 (19.10)	69.1 (15.32)	68.8 (16.41)	70.7 (15.76)	69.6 (15.93)
Median	74.9	73.4	70.0	69.0	69.7	70.4	70.0
(Q1, Q3)	(60.6, 81.1)	(67.3, 85.0)	(51.6, 78.6)	(58.5, 78.8)	(56.4, 78.7)	(59.1, 79.2)	(58.0, 79.4)
(Min, Max)	(50.7, 92.0)	(52.0, 96.0)	(43.2, 114.0)	(35.0, 120.0)	(35.0, 120.0)	(39.0, 128.8)	(35.0, 120.0)
Height (cm)							
n	14	12	33	83	116	86	142
Mean (SD)	176.2 (10.06)	175.0 (3.76)	170.8 (8.52)	170.5 (8.43)	170.6 (8.42)	171.8 (7.22)	171.5 (8.49)
Median	179.0	173.5	170.0	170.7	170.1	172.0	172.0
(Q1, Q3)	(170.0, 183.0)	(172.0, 178.8)	(166.0, 176.0)	(166.4, 177.3)	(166.4, 176.7)	(167.0, 177.2)	(167.0, 178.0)
(Min, Max)	(158.0, 191.0)	(170.5, 180.0)	(157.2, 189.0)	(141.0, 185.0)	(141.0, 189.0)	(156.3, 193.0)	(141.0, 191.0)
Body Mass Index (kg/m^2)							
n	14	12	33	83	116	86	142
Mean (SD)	23.1 (3.04)	24.3 (4.24)	23.2 (5.57)	23.6 (4.25)	23.5 (4.64)	23.9 (4.74)	23.5 (4.46)

Table 9. Demographic Characteristics - Clinical Efficacy Dataset

	B7841002/B7841003 150 mg (N=14) n (%)	B7841002/B7841003 300 mg (N=12) n (%)	B7841005 with Prior OD (N=33) n (%)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83) n (%)	B7841005 All ATP (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	All (Unique Participants) (N=142) n (%)
Median	23.1	24.4	24.0	23.5	23.7	23.8	23.5
(Q1, Q3)	(21.1, 25.8)	(21.1, 27.6)	(18.3, 26.6)	(20.8, 26.3)	(19.2, 26.4)	(20.5, 26.8)	(20.3, 26.4)
(Min, Max)	(17.9, 27.2)	(17.8, 30.4)	(15.3, 38.8)	(15.2, 36.0)	(15.2, 38.8)	(15.6, 38.9)	(15.2, 38.8)

Data at screening from the earlier study per participant are presented with the exception for eGFR, height, and weight in Study B7841007 where values of the current study baseline are presented.

*Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) using Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) method for adult participants; eGFR using Ped Schwartz method for adolescent participants.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 21JUN2023 (10:26)

Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA/adsl_s001

Table 14.1.2.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

Table 10. Participant Characteristics and Hemophilia History - Clinical Efficacy Dataset

Participant Characteristics	B7841002/B7841003 150 mg (N=14)	B7841002/B7841003 300 mg (N=12)	B7841005 with Prior OD (N=33)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005 All ATP (N=116)	B7841007 (N=87)	All (Unique Participants) (N=142)
Hemophilia Type, n (%)							
Hemophilia A	12 (85.7)	11 (91.7)	26 (78.8)	65 (78.3)	91 (78.4)	67 (77.0)	114 (80.3)
Hemophilia B	2 (14.3)	1 (8.3)	7 (21.2)	18 (21.7)	25 (21.6)	20 (23.0)	28 (19.7)
Age Groups, n (%)							
Adolescents (Ages 12 to < 18)	0	0	2 (6.1)	17 (20.5)	19 (16.4)	14 (16.1)	19 (13.4)
Adults (Ages 18 to < 75)	14 (100.0)	12 (100.0)	31 (93.9)	66 (79.5)	97 (83.6)	73 (83.9)	123 (86.6)
Age and Hemophilia Type, n (%)							
Adolescent hemophilia A	0	0	2 (6.1)	13 (15.7)	15 (12.9)	11 (12.6)	15 (10.6)
Adolescent hemophilia B	0	0	0	4 (4.8)	4 (3.4)	3 (3.4)	4 (2.8)
Adult hemophilia A	12 (85.7)	11 (91.7)	24 (72.7)	52 (62.7)	76 (65.5)	56 (64.4)	99 (69.7)
Adult hemophilia B	2 (14.3)	1 (8.3)	7 (21.2)	14 (16.9)	21 (18.1)	17 (19.5)	24 (16.9)
Family History of Hemophilia, n (%)							
Yes	8 (57.1)	7 (58.3)	19 (57.6)	44 (53.0)	63 (54.3)	48 (55.2)	78 (54.9)
No	6 (42.9)	5 (41.7)	14 (42.4)	37 (44.6)	51 (44.0)	37 (42.5)	62 (43.7)

Table 10. Participant Characteristics and Hemophilia History - Clinical Efficacy Dataset

Participant Characteristics	B7841002/B7841003 150 mg (N=14)	B7841002/B7841003 300 mg (N=12)	B7841005 with Prior OD (N=33)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005 All ATP (N=116)	B7841007 (N=87)	All (Unique Participants) (N=142)
Unknown	0	0	0	2 (2.4)	2 (1.7)	2 (2.3)	2 (1.4)
Factor VIII Activity at Baseline, n (%)							
Participants with Hemophilia A	12 (100.0)	11 (100.0)	26 (100.0)	65 (100.0)	91 (100.0)	67 (100.0)	114 (100.0)
< 1%	5 (41.7)	4 (36.4)	26 (100.0)	60 (92.3)	86 (94.5)	65 (97.0)	95 (83.3)
≥ 1%	7 (58.3)	7 (63.6)	0	5 (7.7)	5 (5.5)	2 (3.0)	19 (16.7)
Factor VIII Inhibitor at Baseline, n (%)							
Participants with Hemophilia A	12 (100.0)	11 (100.0)	26 (100.0)	65 (100.0)	91 (100.0)	67 (100.0)	114 (100.0)
Positive	2 (16.7)	3 (27.3)	0	0	0	0	5 (4.4)
Negative	10 (83.3)	8 (72.7)	26 (100.0)	65 (100.0)	91 (100.0)	67 (100.0)	109 (95.6)
Factor IX Activity at Baseline, n (%)							
Participants with Hemophilia B	2 (100.0)	1 (100.0)	7 (100.0)	18 (100.0)	25 (100.0)	20 (100.0)	28 (100.0)
≤ 2%	2 (100.0)	1 (100.0)	7 (100.0)	15 (83.3)	22 (88.0)	19 (95.0)	25 (89.3)

Table 10. Participant Characteristics and Hemophilia History - Clinical Efficacy Dataset

Participant Characteristics	B7841002/B7841003 150 mg (N=14)	B7841002/B7841003 300 mg (N=12)	B7841005 with Prior OD (N=33)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005 All ATP (N=116)	B7841007 (N=87)	All (Unique Participants) (N=142)
> 2%	0	0	0	3 (16.7)	3 (12.0)	1 (5.0)	3 (10.7)
Factor IX Inhibitor at Baseline, n (%)							
Participants with Hemophilia B	2 (100.0)	1 (100.0)	7 (100.0)	18 (100.0)	25 (100.0)	20 (100.0)	28 (100.0)
Positive	0	0	0	0	0	0	0
Negative	0	0	7 (100.0)	18 (100.0)	25 (100.0)	20 (100.0)	25 (89.3)
Missing*	2 (100.0)	1 (100.0)	0	0	0	0	3 (10.7)
ISTH Disease Severity, n (%)							
Mild	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	14 (100.0)	12 (100.0)	33 (100.0)	83 (100.0)	116 (100.0)	87 (100.0)	142 (100.0)
Number of Bleeds (in past 6 months), n (%)							
Number of participants with ≥ 6 bleeds	14 (100.0)	12 (100.0)	33 (100.0)	20 (24.1)	53 (45.7)	41 (47.1)	79 (55.6)

Table 10. Participant Characteristics and Hemophilia History - Clinical Efficacy Dataset

Participant Characteristics	B7841002/B7841003 150 mg (N=14)	B7841002/B7841003 300 mg (N=12)	B7841005 with Prior OD (N=33)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005 All ATP (N=116)	B7841007 (N=87)	All (Unique Participants) (N=142)
Number of participants with < 6 bleeds	0	0	0	63 (75.9)	63 (54.3)	46 (52.9)	63 (44.4)
n	14	12	33	83	116	87	142
Mean (SD)	8.6 (3.74)	10.1 (3.09)	25.5 (19.18)	5.8 (12.59)	11.4 (17.19)	11.8 (16.94)	11.0 (15.62)
Median	8.0	9.5	20.0	2.0	4.0	5.0	6.0
(Q1, Q3)	(7, 9)	(9, 12)	(10, 41)	(0, 5)	(1, 15)	(0, 15)	(1, 12)
(Min, Max)	(6, 21)	(6, 15)	(6, 85)	(0, 90)	(0, 90)	(0, 85)	(0, 90)
Number of Target Joints at Baseline, n (%)							
0	1 (7.1)	1 (8.3)	0	36 (43.4)	36 (31.0)	28 (32.2)	38 (26.8)
≥ 1	13 (92.9)	11 (91.7)	33 (100.0)	47 (56.6)	80 (69.0)	59 (67.8)	104 (73.2)
1	3 (21.4)	6 (50.0)	7 (21.2)	19 (22.9)	26 (22.4)	18 (20.7)	35 (24.6)
2	2 (14.3)	3 (25.0)	14 (42.4)	15 (18.1)	29 (25.0)	22 (25.3)	34 (23.9)
≥ 3	8 (57.1)	2 (16.7)	12 (36.4)	13 (15.7)	25 (21.6)	19 (21.8)	35 (24.6)
Target Joints, n (%)							
Right Shoulder	1 (7.1)	0	3 (9.1)	2 (2.4)	5 (4.3)	4 (4.6)	6 (4.2)
Left Shoulder	1 (7.1)	0	2 (6.1)	1 (1.2)	3 (2.6)	3 (3.4)	4 (2.8)

Table 10. Participant Characteristics and Hemophilia History - Clinical Efficacy Dataset

Participant Characteristics	B7841002/B7841003 150 mg (N=14)	B7841002/B7841003 300 mg (N=12)	B7841005 with Prior OD (N=33)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005 All ATP (N=116)	B7841007 (N=87)	All (Unique Participants) (N=142)
Right Elbow	9 (64.3)	3 (25.0)	8 (24.2)	14 (16.9)	22 (19.0)	14 (16.1)	34 (23.9)
Left Elbow	8 (57.1)	2 (16.7)	9 (27.3)	17 (20.5)	26 (22.4)	19 (21.8)	36 (25.4)
Right Wrist	0	0	0	0	0	0	0
Left Wrist	0	0	0	0	0	0	0
Right Hip	0	1 (8.3)	1 (3.0)	5 (6.0)	6 (5.2)	2 (2.3)	7 (4.9)
Left Hip	0	0	0	2 (2.4)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
Right Knee	7 (50.0)	6 (50.0)	23 (69.7)	8 (9.6)	31 (26.7)	25 (28.7)	44 (31.0)
Left Knee	4 (28.6)	8 (66.7)	14 (42.4)	20 (24.1)	34 (29.3)	24 (27.6)	46 (32.4)
Right Ankle	6 (42.9)	1 (8.3)	13 (39.4)	20 (24.1)	33 (28.4)	25 (28.7)	40 (28.2)
Left Ankle	7 (50.0)	1 (8.3)	6 (18.2)	13 (15.7)	19 (16.4)	16 (18.4)	27 (19.0)
Other	0	0	0	0	0	0	0
Hemophilic Arthropathy, n (%)							
Right Shoulder	0	0	2 (6.1)	4 (4.8)	6 (5.2)	4 (4.6)	6 (4.2)
Left Shoulder	1 (7.1)	0	3 (9.1)	3 (3.6)	6 (5.2)	4 (4.6)	7 (4.9)
Right Elbow	10 (71.4)	5 (41.7)	3 (9.1)	16 (19.3)	19 (16.4)	11 (12.6)	34 (23.9)
Left Elbow	8 (57.1)	6 (50.0)	6 (18.2)	20 (24.1)	26 (22.4)	17 (19.5)	40 (28.2)
Right Wrist	0	0	2 (6.1)	0	2 (1.7)	1 (1.1)	2 (1.4)

Table 10. Participant Characteristics and Hemophilia History - Clinical Efficacy Dataset

Participant Characteristics	B7841002/B7841003 150 mg (N=14)	B7841002/B7841003 300 mg (N=12)	B7841005 with Prior OD (N=33)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005 All ATP (N=116)	B7841007 (N=87)	All (Unique Participants) (N=142)
Left Wrist	0	0	2 (6.1)	0	2 (1.7)	1 (1.1)	2 (1.4)
Right Hip	0	1 (8.3)	3 (9.1)	1 (1.2)	4 (3.4)	1 (1.1)	5 (3.5)
Left Hip	0	0	3 (9.1)	1 (1.2)	4 (3.4)	1 (1.1)	4 (2.8)
Right Knee	3 (21.4)	8 (66.7)	7 (21.2)	14 (16.9)	21 (18.1)	16 (18.4)	32 (22.5)
Left Knee	4 (28.6)	8 (66.7)	8 (24.2)	16 (19.3)	24 (20.7)	14 (16.1)	36 (25.4)
Right Ankle	7 (50.0)	4 (33.3)	9 (27.3)	23 (27.7)	32 (27.6)	22 (25.3)	43 (30.3)
Left Ankle	6 (42.9)	4 (33.3)	7 (21.2)	16 (19.3)	23 (19.8)	17 (19.5)	33 (23.2)
Other	0	0	0	0	0	0	0
Geographical Region, n (%)							
Asia	0	0	21 (63.6)	30 (36.1)	51 (44.0)	39 (44.8)	51 (35.9)
Europe	2 (14.3)	3 (25.0)	7 (21.2)	32 (38.6)	39 (33.6)	30 (34.5)	44 (31.0)
Middle East	0	0	2 (6.1)	10 (12.0)	12 (10.3)	5 (5.7)	12 (8.5)
North America	2 (14.3)	0	3 (9.1)	11 (13.3)	14 (12.1)	13 (14.9)	16 (11.3)
South America	5 (35.7)	5 (41.7)	0	0	0	0	10 (7.0)
Southern Africa	5 (35.7)	4 (33.3)	0	0	0	0	9 (6.3)
Country, n (%)							
Brazil	1 (7.1)	0	0	0	0	0	1 (0.7)

Table 10. Participant Characteristics and Hemophilia History - Clinical Efficacy Dataset

Participant Characteristics	B7841002/B7841003 150 mg (N=14)	B7841002/B7841003 300 mg (N=12)	B7841005 with Prior OD (N=33)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005 All ATP (N=116)	B7841007 (N=87)	All (Unique Participants) (N=142)
Canada	0	0	0	6 (7.2)	6 (5.2)	5 (5.7)	6 (4.2)
Chile	4 (28.6)	5 (41.7)	0	0	0	0	9 (6.3)
China	0	0	1 (3.0)	3 (3.6)	4 (3.4)	0	4 (2.8)
Croatia	0	2 (16.7)	1 (3.0)	2 (2.4)	3 (2.6)	2 (2.3)	5 (3.5)
France	0	0	0	5 (6.0)	5 (4.3)	4 (4.6)	5 (3.5)
Hong Kong	0	0	0	12 (14.5)	12 (10.3)	9 (10.3)	12 (8.5)
India	0	0	18 (54.5)	0	18 (15.5)	18 (20.7)	18 (12.7)
Italy	0	0	0	2 (2.4)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
Japan	0	0	0	4 (4.8)	4 (3.4)	4 (4.6)	4 (2.8)
Korea	0	0	2 (6.1)	11 (13.3)	13 (11.2)	8 (9.2)	13 (9.2)
Oman	0	0	2 (6.1)	10 (12.0)	12 (10.3)	5 (5.7)	12 (8.5)
Poland	1 (7.1)	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (1.4)
Republic of Mexico	0	0	3 (9.1)	4 (4.8)	7 (6.0)	7 (8.0)	7 (4.9)
Russian Federation	0	0	1 (3.0)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Serbia	0	0	3 (9.1)	2 (2.4)	5 (4.3)	4 (4.6)	5 (3.5)
South Africa	5 (35.7)	4 (33.3)	0	0	0	0	9 (6.3)
Spain	0	0	0	5 (6.0)	5 (4.3)	5 (5.7)	5 (3.5)

Table 10. Participant Characteristics and Hemophilia History - Clinical Efficacy Dataset

Participant Characteristics	B7841002/B7841003 150 mg (N=14)	B7841002/B7841003 300 mg (N=12)	B7841005 with Prior OD (N=33)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005 All ATP (N=116)	B7841007 (N=87)	All (Unique Participants) (N=142)
Switzerland	1 (7.1)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Turkey	0	0	2 (6.1)	16 (19.3)	18 (15.5)	15 (17.2)	18 (12.7)
United States	2 (14.3)	0	0	1 (1.2)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (2.1)

Participant characteristics and hemophilia history recorded at earlier study for Column B7841002/B7841003.

For Study B7841007 all data presented were measured at screening of the parent Study B7841005.

*: only participants with a history of inhibitors were to be tested.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 27JUL2023 (14:10)

Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA/adsl_s001_s

Table 14.1.2.2 Marstacimab is for Pfizer internal use.

3.1.3. 解析対象集団

本項の有効性解析は，各治験の有効性解析対象集団で構成される臨床有効性データセットに基づいて示した。有効性解析対象集団は，臨床開発プログラムおよび各治験の目的により，治験間で異なっていた。各治験の有効解析対象集団の定義および構成について，試験別に以下に示した。

試験番号	有効性解析対象集団	定義	構成
B7841002	PPAS（24例）	1.2.3.3.1項	2.1.1.1項
B7841003	PPAS（20例）	1.2.4.3.1項	2.2.1.1項
B7841005	mITT（116例）	1.2.5.3.1項	2.3.1.1項
B7841007	安全性解析対象集団（87例）	1.2.6.3.1項	2.4.1.1項

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1. 有効性評価計画

3.2.1.1. 有効性評価項目

M2.7.3 では，出血に関連した 5 つの評価項目［治療を要した出血，自然出血，関節出血，標的関節出血および総出血（治療の要否を問わない）：B7841005 試験の主要評価項目または副次評価項目］および健康関連 QoL 評価項目（Haem-A-QoL/Haemo-QoL の総スコアおよび身体的健康ドメインスコア，EQ-5D-5L），ならびに HJHS（B7841005 試験および B7841007 試験の副次評価項目）の結果を示した。

マルスタシマブ定期投与の有効性は，血友病領域で広く受け入れられている治療の有効性評価項目およびバリデートされた健康関連 QoL 質問票を用いて評価した（M5.3.5.3 PRO Evidence Dossier）。B7841005 試験では，マルスタシマブ定期投与を受けた 12 ヵ月間の投与期と前治療として血液凝固因子補充療法（出血時補充療法または定期補充療法）を受けた 6 ヵ月間の観察期を比較することにより，これらの評価項目を評価した。

また以下の 3 試験から，マルスタシマブの有効性を支持する結果が得られている。

- B7841007 試験では，B7841005 試験と同じ有効性評価項目を用い，いずれも副次評価項目として，12 ヵ月間を超えるマルスタシマブの長期有効性を評価した。
- B7841002 試験および B7841003 試験は，治療を要した出血の ABR（唯一の有効性評価項目）を副次評価項目として評価した。

3.2.1.2. 統計解析方法

3.2.1.2.1. 併合解析

B7841002 試験，B7841003 試験，B7841005 試験および B7841007 試験の有効性併合解析を行い，ベネフィット・リスクを評価した。併合解析は，個々の試験で実施される解析を補強するものであり，併合解析に統計的仮説は適用しなかった。主要評価項目，重要な副次評価項目およびその他の重要な健康関連 QoL 変数について併合解析を実施した。

B7841002 試験および B7841003 試験の有効性の結果は，試験デザイン，有効性評価およびデータ収集の違いにより，B7841005 試験および B7841007 試験の結果とは別に示した。

B7841002 試験と B7841003 試験［B7841002 試験（3 ヵ月間）の長期継続投与試験］の有効性データを併合し，全体で約 15 ヵ月間にわたる有効性の結果を示した。

第 3 相試験で用いた用量として，150 mg（B7841002 試験または B7841003 試験）あるいは 300 mg（B7841002 試験および B7841003 試験）のいずれかを投与された治験参加者のデータを用量ごとに要約した。第 3 相 B7841005 試験では，Day 0 にマルスタシマブ 300 mg 負荷皮下投与し，Day 7 から 150 mg 週 1 回皮下投与する投与レジメンを用いた（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 7 Section 1.3，4.1）。治験実施計画書に規定した出血に基づく用量増量基準に該当した治験参加者では，投与期の Day 180 の投与終了後のいずれの時点でも 300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能とした（M2.7.6.6.1.7）。また B7841005 試験の長期継続投与試験である第 3 相 B7841007 試験では 150 mg 週 1 回皮下投与として行い，治験実施計画書に規定した用量増量基準に該当した治験参加者に対して，300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能とした（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 2 Section 1.1）。B7841002 試験のコホート 3 で 450 mg 投与を 3 ヵ月間受けた後に B7841003 試験で 150 mg の投与を受けた治験参加者は 150 mg 群に含めた。

B7841005 試験の治験参加者におけるマルスタシマブの有効性データを，観察期に受けた出血時補充療法および定期補充療法のデータと比較して示した。また，有効性の全体的な評価のため，B7841005 試験の投与期のマルスタシマブの有効性データを併合して示した。B7841007 試験（B7841005 試験の非盲検長期継続投与試験）では，投与期間（年）別に有効性を記述的に評価できるよう，B7841005 試験と併記した。

3.2.1.2.2. 部分集団解析

治療を要した出血の ABR についての部分集団解析は，B7841005 試験および B7841007 試験のデータを用いて，血友病型（A および B），年齢（12 歳以上 18 歳未満および 18 歳以上 75 歳未満），血友病型および年齢の部分集団（例えば，12 歳以上 18 歳未満の血友病 A の治験参加者），人種，民族および地理的地域を対象に実施した。また，その他の出血事象に関する副次評価項目［関節出血，自然出血，標的関節出血および総出血（治療の要否を問わない）］について，年齢グループ別に要約した。

部分集団解析では，様々な部分集団におけるマルスタシマブ定期投与の治療効果の一貫性を評価した（3.3 項）。治療群を従属変数に含まない負の二項回帰モデルにより推定した平均 ABR およびその両側 95%CI を示した。

3.2.2. 主要評価項目：治療を要した出血の ABR

マルスタシマブの臨床的有効性データから以下のことが示された。

B7841005 試験から，主要評価項目である治療を要した出血の ABR について，マルスタシマブ投与は出血時補充療法に比べて優越性を示し（2.3.2.1.1 項），定期補充療法と比べて非劣性であることが検証された（2.3.2.2.1 項）。

B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，B7841007 試験で最長約 16 ヵ月間まで ABR 低下が認められ，解析対象 87 例の平均 ABR は 2.79 であった（2.4.2.1 項）。

治療を要した出血の ABR について，試験を通して解析した結果を Table 11 に示した。B7841002/B7841003 試験の結果［1 年間の投与を受けた治験参加者の平均 ABR：3.01（150 mg）および 1.79（300 mg）］からも，マルスタシマブの有効性が裏付けられた。

3.2.2.1. 投与期に認められた治療を要した出血の ABR に及ぼす用量増量の影響

B7841005 試験では，マルスタシマブの 300 mg 週 1 回皮下投与への用量増量が ABR 低下に有効であった（2.3.2.1.1.2 項，2.3.2.2.1.2 項）。

- 観察期に出血時補充療法を受けた 33 例のうち 3 例（9.1%）でマルスタシマブの週 1 回皮下投与量を 150 mg から 300 mg に増量し，平均 ABR（Q1，Q3）は 3.57（1.19，8.03）から 2.98（0.00，6.89）に低下した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 12）。
- 観察期に定期補充療法をうけた 83 例のうち 11 例（13.3%）で，マルスタシマブの週 1 回皮下投与量を 150 mg から 300 mg に増量し，平均 ABR（Q1，Q3）は 14.03（7.69，19.48）から 3.42（0.00，4.68）に低下した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 27）。

マルスタシマブ定期投与の最初の 12 ヵ月間から 15 ヵ月間のモデルに基づく平均 ABR は，B7841002/B7841003 試験（150 mg）で 3.01（95% CI：1.47，6.15），B7841002/B7841003 試験（300 mg）で 1.79（95% CI：0.87，3.68），B7841005 試験の投与期全体で 4.53（95% CI：3.43，6.00）であった。治療を要した出血が認められなかった治験参加者は，それぞれ 7 例（50.0%），5 例（41.7%）および 39 例（33.6%）であった。

B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，B7841007 試験で最長約 16 ヵ月まで ABR 低下が認められ，B7841005 試験の投与期全体のモデルに基づく平均 ABR は 4.53（95% CI：3.43，6.00），B7841007 試験で 2.79（95% CI：1.90，4.10）であった。B7841007 試験の解析では，データカットオフ日までに B7841005 試験を完了した治験参加者をほぼ全例を組み入れたことから（2.4.1.1 項），結果の解釈における選択バイアスは最小限に抑えられた。

治療を要した出血が認められなかった治験参加者は B7841007 試験で 49 例（56.3%）であり，曝露期間の範囲は，B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，B7841007 試験での約 1 ヵ月間から最長 16 ヵ月間まで（平均曝露期間：約 7 ヵ月）であった（Table 23）。

Table 11. Analysis of the ABR for Treated Bleeds - Clinical Efficacy Dataset

		B7841002/B7841003 150 mg	B7841002/B7841003 300 mg	B7841005 with Prior OD	B7841005 with Routine Prophylaxis	B7841005 All ATP	B7841007
Marstacimab	N	14	12	33	83	116	87
	N with no treated bleeds[1] (%)	7 (50.0)	5 (41.7)	10 (30.3)	29 (34.9)	39 (33.6)	49 (56.3)
	Mean ABR Estimate	3.01	1.79	3.20	5.09	4.53	2.79
	95% CI	(1.47, 6.15)	(0.87, 3.68)	(2.10, 4.88)	(3.40, 6.78)	(3.43, 6.00)	(1.90, 4.10)
Reference Treatment[2]	N with no treated bleeds[1] (%)			1 (3.0)	33 (39.8)		
	Mean ABR Estimate			39.86	7.90		
	95% CI			(33.05, 48.07)	(5.14, 10.66)		
Treatment Comparison[2]	Estimate			0.080	-2.81		
	95% CI			(0.057, 0.113)	(-5.42, -0.20)		
	p-value			<.0001	0.0349		

Table 11. Analysis of the ABR for Treated Bleeds - Clinical Efficacy Dataset

	B7841002/B7841003 150 mg	B7841002/B7841003 300 mg	B7841005 with Prior OD	B7841005 with Routine Prophylaxis	B7841005 All ATP	B7841007

1: Participants who discontinued treatment were considered as having bleeding events.
2: Model-based estimates and confidence intervals; for Study B7841005 with prior on-demand, a ratio of the marstacimab ABRs over prior on-demand obtained from a repeated measure negative binomial regression model via generalized estimating equation approach with log link function was used with the number of bleeds as a response variable and treatment (marstacimab or on demand) as a factor and time on treatment as an offset variable; the p-value is for the null hypothesis that the ratio is 1/2; for Study B7841005 with routine prophylaxis,
a difference of the marstacimab ABRs (routine prophylaxis) obtained from identity link function was used with duration (in years) and the interaction by treatment (marstacimab or prior prophylaxis) and duration as factors without the intercept; the p-value is for the null hypothesis that the difference is 0.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adabr Table Generation: 18MAR2025 (20:44)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA_AMD1/adabr_s1001 Table 14.2.1.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

第 3 相試験全体でのマルスタシマブ投与期の時期別（B7841005 試験の投与期前半および投与期後半，ならびに B7841007 試験）の治療を要した出血の ABR を Table 12 に示した。平均 ABR は B7841005 試験の投与期前半の 6 ヵ月間から投与期後半の 6 ヵ月間に概して低下し，B7841007 試験でも同様であり，B7841005 試験の投与期全体から B7841007 試験で ABR が低下した Table 11 の所見と一致している。

Table 12. Time Profile of the ABR of Treated Bleeding Events in Phase 3 Studies - Clinical Efficacy Dataset

Time Interval of Marstacimab Treatment	Summary	B7841005/B7841007 with Prior OD (N=33)	B7841005/B7841007 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005/B7841007 All (N=116)
1st 6 Months of ATP	Descriptive			
	N	33	83	116

Table 12. Time Profile of the ABR of Treated Bleeding Events in Phase 3 Studies - Clinical Efficacy Dataset

Time Interval of Marstacimab Treatment	Summary	B7841005/B7841007 with Prior OD (N=33)	B7841005/B7841007 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005/B7841007 All (N=116)
	Mean (SD)	3.96 (6.937)	5.38 (8.465)	4.98 (8.056)
	Median	2.00	2.00	2.00
	(Q1, Q3)	(0.00, 5.99)	(0.00, 7.98)	(0.00, 5.99)
	(Min, Max)	(0.00, 35.93)	(0.00, 39.92)	(0.00, 39.92)
	Model-based*			
	Mean Estimate	3.96	5.36	4.96
	95% CI	(2.36, 6.63)	(3.72, 7.73)	(3.67, 6.70)
2nd 6 Months of ATP	Descriptive			
	N	33	79	112
	Mean (SD)	2.40 (2.956)	3.65 (6.351)	3.28 (5.585)
	Median	2.03	0.00	1.91
	(Q1, Q3)	(0.00, 4.10)	(0.00, 4.08)	(0.00, 4.09)
	(Min, Max)	(0.00, 10.15)	(0.00, 30.95)	(0.00, 30.95)
	Model-based*			
	Mean Estimate	2.40	3.63	3.26
	95% CI	(1.54, 3.74)	(2.45, 5.37)	(2.39, 4.44)
B7841007	Descriptive			
	N	29	58	87
	Mean (SD)	4.85 (11.459)	2.12 (3.931)	3.03 (7.394)
	Median	1.04	0.00	0.00

Table 12. Time Profile of the ABR of Treated Bleeding Events in Phase 3 Studies - Clinical Efficacy Dataset

Time Interval of Marstacimab Treatment	Summary	B7841005/B7841007 with Prior OD (N=33)	B7841005/B7841007 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005/B7841007 All (N=116)
	(Q1, Q3)	(0.00, 4.98)	(0.00, 2.85)	(0.00, 4.10)
	(Min, Max)	(0.00, 60.88)	(0.00, 20.39)	(0.00, 60.88)
	Model-based*			
	Mean Estimate	3.86	2.28	2.79
	95% CI	(2.03, 7.37)	(1.41, 3.68)	(1.90, 4.10)

*: Obtained from a negative binomial regression model without treatment.
If N < 5, no model-based summary is presented; if the model did not converge, numbers are not presented.
The time interval of marstacimab treatment starts from the ATP of B7841005 and includes participants who had exposure in each interval.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adabr Table Generation: 18MAR2025 (20:45)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA_AMD1/adhe_s1002b
Table 14.2.1.1.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

3.2.3. 副次評価項目

出血に関連する副次評価項目［関節出血，自然出血，標的関節出血および総出血（治療の要否を問わない）］について，凝固因子製剤を用いた出血時補充療法と比べて，マルスタシマブ定期投与で出血事象の臨床的に意味のある減少に至った。

これらの出血［関節出血，自然出血，標的関節出血および総出血（治療の要否を問わない）］について，前治療としての定期補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の非劣性が示された。

3.2.3.1. 関節出血の発現頻度

関節出血の ABR について，B7841005 試験からマルスタシマブ投与の出血時補充療法に対する優越性が示され（2.3.2.1.2.1 項），定期補充療法に対する非劣性が示された（2.3.2.2.2.1 項）。

B7841005 試験および B7841007 試験での関節出血の発現頻度を Table 13 に示した。B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，B7841007 試験（中間報告）で最長約 16 ヵ月

間投与した結果，関節出血の継続的な ABR 低下が示され，平均 ABR は B7841005 試験の投与期全体で 3.74（95% CI：2.75，5.10），B7841007 試験で 1.89（95% CI：1.30，2.75）であった。

Table 13. Analysis of Incidence of Joint Bleeds - Clinical Efficacy Dataset

		B7841005 with Prior OD	B7841005 with Routine Prophylaxis	B7841005 All ATP	B7841007
Marstacimab	N	33	83	116	87
	N with no treated bleeds[1] (%)	10 (30.3)	33 (39.8)	43 (37.1)	54 (62.1)
	Mean ABR Estimate	2.85	4.13	3.74	1.89
	95% CI	(1.82, 4.46)	(2.59, 5.67)	(2.75, 5.10)	(1.30, 2.75)
Reference Treatment[2]	N with no treated bleeds[1] (%)	1 (3.0)	40 (48.2)		
	Mean ABR Estimate	34.52	5.69		
	95% CI	(27.84, 42.79)	(3.36, 8.02)		
Treatment Comparison[2]	Estimate	0.083	-1.55		
	95% CI	(0.057, 0.119)	(-3.73, 0.62)		
	p-value	<.0001	0.1612		

1: Participants who discontinued treatment were considered as having bleeding events.
2: Model-based estimates and confidence intervals; for Study B7841005 with prior on-demand, a ratio of the marstacimab ABRs over prior on-demand obtained from a repeated measure negative binomial regression model via generalized estimating equation approach with log link function was used with the number of bleeds as a response variable and treatment (marstacimab or on-demand) as a factor and time on treatment as an offset variable; the p-value corresponds to the conventional p-value (for the null hypothesis that the ratio is 1); for Study B7841005 with routine prophylaxis, a difference of the (marstacimab ABRs – routine prophylaxis) obtained from identity link function was used with duration (in years) and the interaction by treatment (marstacimab or prior prophylaxis) and duration as factors without the intercept; the p-value corresponds to the conventional p-value (for the null hypothesis that the difference is 0).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adabr Table Generation: 18MAR2025 (20:48)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA_AMD1/adabr_s1212 Table 14.2.1.2 Marstacimab is for Pfizer internal use.

※Table 13 の表下脚注（the p-value corresponds to the conventional p-value (for the null hypothesis that the ratio is 1）について，実際には主要評価項目と同じく the p-value corresponds to the conventional p-value (for the null hypothesis that the ratio is 0.5)として適切に解析された。

3.2.3.2. 自然出血の発現頻度

自然出血の発現頻度について，B7841005 試験からマルスタシマブ投与の出血時補充療法に対する優越性が示され（2.3.2.1.2.2 項），定期補充療法に対する非劣性が示された（2.3.2.2.2.2 項）。

B7841005 試験および B7841007 試験の自然出血の発現頻度を Table 14 に示した。B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，B7841007 試験（中間報告）で最長約 16 ヵ月間投与した結果，自然出血の継続的な ABR 低下が示され，平均 ABR は B7841005 試験の投与期全体で 3.39（95% CI：2.43，4.73），B7841007 試験で 1.91（95% CI：1.26，2.90）であった。

Table 14. Analysis of Incidence of Spontaneous Bleeds - Clinical Efficacy Dataset

		B7841005 with Prior OD	B7841005 with Routine Prophylaxis	B7841005 All ATP	B7841007
Marstacimab	N	33	83	116	87
	N with no treated bleeds[1] (%)	10 (30.3)	35 (42.2)	45 (38.8)	55 (63.2)
	Mean ABR Estimate	2.45	3.78	3.39	1.91
	95% CI	(1.62, 3.72)	(2.25, 5.31)	(2.43, 4.73)	(1.26, 2.90)
Reference Treatment[2]	N with no treated bleeds[1] (%)	2 (6.1)	40 (48.2)		
	Mean ABR Estimate	32.63	5.89		
	95% CI	(25.79, 41.28)	(3.57, 8.22)		
Treatment Comparison[2]	Estimate	0.075	-2.11		
	95% CI	(0.053, 0.107)	(-4.26, 0.03)		
	p-value	<.0001	0.0537		

Table 14. Analysis of Incidence of Spontaneous Bleeds - Clinical Efficacy Dataset

	B7841005 with Prior OD	B7841005 with Routine Prophylaxis	B7841005 All ATP	B7841007

1: Participants who discontinued treatment were considered as having bleeding events.
2: Model-based estimates and confidence intervals; for Study B7841005 with prior on-demand, a ratio of the marstacimab ABRs over prior on-demand obtained from a repeated measure negative binomial regression model via generalized estimating equation approach with log link function was used with the number of bleeds as a response variable and treatment (marstacimab or on-demand) as a factor and time on treatment as an offset variable; the p-value corresponds to the conventional p-value
(for the null hypothesis that the ratio is 1); for Study B7841005 with routine prophylaxis,
a difference of the (marstacimab ABRs – routine prophylaxis) obtained from identity link function was used with duration (in years) and the interaction by treatment (marstacimab or prior prophylaxis) and duration as factors without the intercept; the p-value corresponds to the conventional p-value (for the null hypothesis that the difference is 0).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adabr Table Generation: 18MAR2025 (20:48)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA_AMD1/adabr_s1213
Table 14.2.1.3 Marstacimab is for Pfizer internal use.

※Table 14 の表下脚注（the p-value corresponds to the conventional p-value (for the null hypothesis that the ratio is 1）について，実際には主要評価項目と同じく the p-value corresponds to the conventional p-value (for the null hypothesis that the ratio is 0.5)として適切に解析された。

3.2.3.3. 標的関節出血の発現頻度

標的関節出血の発現頻度について，B7841005 試験からマルスタシマブ投与の出血時補充療法に対する優越性が示され（2.3.2.1.2.3 項），定期補充療法に対する非劣性が示された（2.3.2.2.2.3 項）。

B7841005 試験および B7841007 試験での標的関節出血の発現頻度を Table 15 に示した。
B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，B7841007 試験（中間報告）で最長約 16 ヵ月間投与した結果，標的関節出血の継続的な ABR 低下が示され，平均 ABR は B7841005 試験の投与期全体で 2.29（95% CI：1.53，3.44），B7841007 試験で 0.94（95% CI：0.54，1.63）であった。

Table 15. Analysis of Incidence of Target Joint Bleeds - Clinical Efficacy Dataset

		B7841005 with Prior OD	B7841005 with Routine Prophylaxis	B7841005 All ATP	B7841007
Marstacimab	N	33	83	116	87
	N with no treated bleeds[1] (%)	13 (39.4)	54 (65.1)	67 (57.8)	69 (79.3)
	Mean ABR Estimate	1.84	2.51	2.29	0.94
	95% CI	(1.07, 3.18)	(1.26, 3.76)	(1.53, 3.44)	(0.54, 1.63)
Reference Treatment[2]	N with no treated bleeds[1] (%)	2 (6.1)	62 (74.7)		
	Mean ABR Estimate	24.38	3.37		
	95% CI	(18.27, 32.53)	(1.60, 5.15)		
Treatment Comparison[2]	Estimate	0.076	-0.87		
	95% CI	(0.048, 0.119)	(-2.42, 0.69)		
	p-value	<.0001	0.2761		

1: Participants who discontinued treatment were considered as having bleeding events.
2: Model-based estimates and confidence intervals; for Study B7841005 with prior on-demand, a ratio of the marstacimab ABRs over prior on-demand obtained from a repeated measure negative binomial regression model via generalized estimating equation approach with log link function was used with the number of bleeds as a response variable and treatment (marstacimab or on-demand) as a factor and time on treatment as an offset variable; the p-value corresponds to the conventional p-value (for the null hypothesis that the ratio is 1); for Study B7841005 with routine prophylaxis, a difference of the (marstacimab ABRs – routine prophylaxis) obtained from identity link function was used with duration (in years) and the interaction by treatment (marstacimab or prior prophylaxis) and duration as factors without the intercept; the p-value (for the null hypothesis that the difference is 0).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adabr Table Generation: 18MAR2025 (20:48)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA_AMD1/adabr_s1214
Table 14.2.1.4 Marstacimab is for Pfizer internal use.

※Table 15 の表下脚注（the p-value corresponds to the conventional p-value (for the null hypothesis that the ratio is 1）について，実際には主要評価項目と同じく the p-value corresponds to the conventional p-value (for the null hypothesis that the ratio is 0.5)として適切に解析された。

3.2.3.4. 総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度

総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度について，B7841005 試験からマルスタシマブ投与の出血時補充療法に対する優越性が示され（2.3.2.1.2.4 項），定期補充療法に対する非劣性が示された（2.3.2.2.2.4 項）。

B7841005 試験および B7841007 試験での総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度を Table 16 に示した。B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，B7841007 試験（中間報告）で最長約 16 ヵ月間投与した結果，総出血（治療の要否を問わない）の継続的な ABR 低下が示され，平均 ABR は B7841005 試験の投与期全体で 6.40（95% CI：5.03，8.15），B7841007 試験で 3.60（95% CI：2.57，5.04）であった。

Table 16. Analysis of Incidence of Total Bleeds (Treated and Untreated) - Clinical Efficacy Dataset

		B7841005 with Prior OD	B7841005 with Routine Prophylaxis	B7841005 All ATP	B7841007
Marstacimab	N	33	83	116	87
	N with no treated bleeds[1] (%)	4 (12.1)	22 (26.5)	26 (22.4)	42 (48.3)
	Mean ABR Estimate	7.41	5.98	6.40	3.60
	95% CI	(5.10, 10.75)	(4.14, 7.82)	(5.03, 8.15)	(2.57, 5.04)
Reference Treatment[2]	N with no treated bleeds[1] (%)	0	28 (33.7)		
	Mean ABR Estimate	49.97	8.90		
	95% CI	(42.09, 59.32)	(6.02, 11.77)		
Treatment Comparison[2]	Estimate	0.148	-2.91		
	95% CI	(0.111, 0.198)	(-5.66, -0.17)		
	p-value	<.0001	0.0374		

Table 16. Analysis of Incidence of Total Bleeds (Treated and Untreated) - Clinical Efficacy Dataset

	B7841005 with Prior OD	B7841005 with Routine Prophylaxis	B7841005 All ATP	B7841007

1: Participants who discontinued treatment were considered as having bleeding events.
2: Model-based estimates and confidence intervals; for Study B7841005 with prior on-demand, a ratio of the marstacimab ABRs over prior on-demand obtained from a repeated measure negative binomial regression model via generalized estimating equation approach with log link function was used with the number of bleeds as a response variable and treatment (marstacimab or on-demand) as a factor and time on treatment as an offset variable; the p-value corresponds to the conventional p-value (for the null hypothesis that the ratio is 1); for Study B7841005 with routine prophylaxis, a difference of the (marstacimab ABRs – routine prophylaxis) obtained from identity link function was used with duration (in years) and the interaction by treatment (marstacimab or prior prophylaxis) and duration as factors without the intercept; the p-value corresponds to the conventional p-value (for the null hypothesis that the difference is 0).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adabr Table Generation: 18MAR2025 (20:48)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA_AMD1/adabr_s1215 Table 14.2.1.5 Marstacimab is for Pfizer internal use.

※Table 16 の表下脚注（the p-value corresponds to the conventional p-value (for the null hypothesis that the ratio is 1）について，実際には主要評価項目と同じく the p-value corresponds to the conventional p-value (for the null hypothesis that the ratio is 0.5)として適切に解析された。

3.2.4. 健康関連 QoL

B7841005 試験および B7841007 試験では，血友病 A および血友病 B の患者集団での治療のベネフィットに関する患者の視点を示すために副次評価項目の一環として PRO を用いた。PRO の評価特性および概念的な妥当性に関する追加情報は，M5.3.5.3 PRO Evidence Dossier に示した。

Haem-A-QoL 身体的健康ドメインスコアは，前治療としての出血時補充療法と比較してマルスタシマブ定期投与で優れていたが，統計的有意差は得られなかった。また，算出されたエフェクトサイズから，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果が中程度であることを示された。マルスタシマブ定期投与は，Haem-A-QoL の身体的健康ドメインスコアについて，前治療としての定期補充療法と同程度であり，定期補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であると考えられた。

健康関連 QoL 項目は，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順には含まれなかった。

- Haem-A-QoL 総スコアは，マルスタシマブ定期投与と出血時補充療法との間で同程度であった。エフェクトサイズから，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることが示された。

- マルスタシマブ投与中の EQ-5D-5L index スコアは，出血時補充療法と同程度であり，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることが示された。マルスタシマブ投与中の EQ-VAS スコアは，出血時補充療法に対するマルスタシマブの弱い効果が認められた。

- Haem-A-QoL 総スコア，ならびに EQ-5D-5L index スコアおよび EQ-VAS スコアの評価から，マルスタシマブ定期投与は，前治療としての定期補充療法と同程度であり，これらの QoL 評価についてのエフェクトサイズから，前治療としての定期補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることが示された。

3.2.4.1. Haem-A-QoL（17 歳以上）および Haemo-QoL（12 歳以上，17 歳未満）の身体的健康ドメインスコアおよび総スコア

B7841005 試験における Haem-A-QoL の身体的健康ドメインスコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は，前治療としての出血時補充療法と比べてマルスタシマブ定期投与で優れていたが，統計的有意差は得られなかった。エフェクトサイズから，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果が中程度であることが示された（2.3.2.1.2.6.1 項）。

Haem-A-QoL 身体的健康ドメインスコアについて，マルスタシマブ定期投与は定期補充療法と同程度であった。仮説検定が階層的構造になっており，身体的健康ドメインスコアで非劣性については主張できない（2.3.2.2.2.4 項，Table 7）。エフェクトサイズから，定期補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることが示された（2.3.2.2.2.6.1 項）。

Haem-A-QoL の身体的健康ドメインスコアにおけるマルスタシマブ定期投与で認められた治療効果は，B7841007 試験（中間報告）でも維持された（2.4.2.9.1 項）。

Haem-A-QoL 身体的健康ドメインスコアについて，6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのベースラインからの変化量を Table 17 に示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 19，Table 34）。Haem-A-QoL 総スコア，Haemo-QoL 身体的健康ドメインスコアおよび総スコアの 6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのベースラインからの変化量をそれぞれ，Table 18，Table 19 および Table 20 に示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 18，Table 33，Table 14.2.1.3.4.1，Table 14.2.2.3.4.1，Table 14.2.2.3.4.2）。

なお，Table 17～Table 20 では，観察期に前治療として出血時補充療法を受けた後，投与期にマルスタシマブの定期投与を受けた治験参加者（表中では B7841005 with prior OD 欄参照），観察期に前治療として定期補充療法を受けた後，投与期にマルスタシマブの定期投与を受けた治験参加者（表中では B7841005 with Routine Prophylaxis 欄参照），B7841005 試験の観察期の前治療を問わず，投与期にマルスタシマブの定期投与を受けた治験参加者全体（表中では B7841005 All ATP 欄参照），B7841007 試験の治験参加者ごとにデータを要約した。

各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順には含まれなかった。

- Haem-A-QoL 総スコアの 6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量は，マルスタシマブ定期投与と出血時補充療法で同程度であった。エフェクトサイズから，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることが示された（Table 18）。

- Haemo-QoL（12 歳以上 17 歳未満の治験参加者）の身体的健康ドメインスコアおよび総スコアについては，例数が少なく（観察期に出血時時補充療法を受けた治験参加者：2 例），マルスタシマブ定期投与と前治療としての出血時時補充療法との比較を行うには不十分であった（Table 19）。

- Haem-A-QoL 総スコアについて，マルスタシマブ定期投与と前治療としての定期補充療法で同程度であり，これらの QoL 尺度のエフェクトサイズから，定期補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることが示された（Table 20）。

- Haemo-QoL 身体的健康ドメインスコアおよび総スコアについて，前治療としての定期補充療法と比べてマルスタシマブ定期投与で改善が認められた。エフェクトサイズから，前治療としての定期補充療法と比べて，マルスタシマブの定期投与の大きな効果（身体的健康ドメインスコア）または中程度の効果（総スコア）が示された。

Haem-A-QoL 総スコア，Haemo-QoL 身体的健康ドメインスコアと総スコアについて，マルスタシマブ定期投与で認められた治療効果（QoL）は，B7841007 試験（中間報告）でも維持された。

Table 17. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in Haem-A-QoL Endpoints* (Participants ≥ 17 Years of Age) - Clinical Efficacy Dataset Physical Health Domain

	Summary Statistics	B7841005 with Prior OD (N=31)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=63)	B7841005 All ATP (N=94)	B7841007** (N=75)
Baseline	N	31	61	92	42
	Mean (SD)	45.5 (22.74)	40.0 (26.24)	41.8 (25.12)	35.0 (26.25)
	Median	45.0	40.0	40.0	37.5
	(Q1, Q3)	(30.0, 55.0)	(20.0, 60.0)	(22.5, 60.0)	(5.0, 55.0)
	(Min, Max)	(5.0, 100.0)	(0.0, 100.0)	(0.0, 100.0)	(0.0, 95.0)
Observed values at 6 months	N	28	55	83	42
	Mean (SD)	35.7 (23.99)	34.0 (24.97)	34.6 (24.51)	34.3 (26.15)
	Median	40.0	30.0	30.0	35.0

Table 17. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in Haem-A-QoL Endpoints* (Participants ≥ 17 Years of Age) - Clinical Efficacy Dataset Physical Health Domain

	Summary Statistics	B7841005 with Prior OD (N=31)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=63)	B7841005 All ATP (N=94)	B7841007** (N=75)
	(Q1, Q3)	(12.5, 55.0)	(15.0, 50.0)	(15.0, 55.0)	(5.0, 55.0)
	(Min, Max)	(0.0, 75.0)	(0.0, 90.0)	(0.0, 90.0)	(0.0, 85.0)
Change from baseline at 6 months	N	28	53	81	42
	Mean (SD)	-8.6 (13.87)	-3.9 (18.65)	-5.5 (17.21)	-0.7 (14.86)
	Median	-10.0	0.0	-5.0	0.0
	(Q1, Q3)	(-15.0, 0.0)	(-15.0, 5.0)	(-15.0, 5.0)	(-10.0, 5.0)
	(Min, Max)	(-45.0, 20.0)	(-40.0, 60.0)	(-45.0, 60.0)	(-35.0, 35.0)
Observed values at 12 months	N	30	55	85	12
	Mean (SD)	38.0 (23.77)	35.1 (26.12)	36.1 (25.21)	34.6 (22.00)
	Median	35.0	30.0	30.0	30.0
	(Q1, Q3)	(25.0, 55.0)	(15.0, 55.0)	(15.0, 55.0)	(25.0, 52.5)
	(Min, Max)	(0.0, 95.0)	(0.0, 97.5)	(0.0, 97.5)	(0.0, 70.0)
Change from baseline at 12 months	N	30	53	83	12
	Mean (SD)	-7.5 (16.85)	-7.4 (22.51)	-7.4 (20.54)	0.8 (22.55)
	Median	-7.5	-5.0	-5.0	-2.5
	(Q1, Q3)	(-20.0, 5.0)	(-20.0, 2.5)	(-20.0, 5.0)	(-15.0, 20.0)
	(Min, Max)	(-40.0, 25.0)	(-50.0, 50.0)	(-50.0, 50.0)	(-35.0, 40.0)

Table 17. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in Haem-A-QoL Endpoints* (Participants ≥ 17 Years of Age) - Clinical Efficacy Dataset Physical Health Domain

	Summary Statistics	B7841005 with Prior OD (N=31)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=63)	B7841005 All ATP (N=94)	B7841007** (N=75)

* Only applicable for physical health domain score and total score for Haem-A-QoL.
Transformed Scale Score is reported; it ranges from 0 to 100 with higher score indicating worse quality of life.
**Criteria for inclusion are all age-appropriate participants who complete the Haem-A-QoL questionnaire at baseline and at Day 180.
The baseline for Study B7841007 is the last pre-dose measurement in Study B7841007. When participant outcomes are missing, Study B7841005 Visit 20 data are used.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adhq Table Generation: 13JUN2023 (12:56)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA/adhaq_s1001
Table 14.2.1.6 Marstacimab is for Pfizer internal use.

Table 18. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in Haem-A-QoL Endpoints* (Participants ≥ 17 Years of Age) - Clinical Efficacy Dataset Total Score

	Summary Statistics	B7841005 with Prior OD (N=31)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=63)	B7841005 All ATP (N=94)	B7841007** (N=75)
Baseline	N	31	61	92	42
	Mean (SD)	37.9 (15.32)	39.4 (17.89)	38.9 (16.99)	33.2 (18.62)
	Median	40.5	38.4	38.6	32.2
	(Q1, Q3)	(26.3, 50.6)	(26.6, 47.8)	(26.5, 47.8)	(16.3, 43.0)
	(Min, Max)	(5.2, 63.6)	(6.0, 87.5)	(5.2, 87.5)	(0.0, 77.2)
Observed values at 6 months	N	28	55	83	42
	Mean (SD)	34.0 (15.27)	34.7 (18.25)	34.5 (17.21)	33.0 (18.38)
	Median	36.4	33.7	36.4	35.3
	(Q1, Q3)	(17.4, 47.5)	(20.7, 46.1)	(20.7, 46.6)	(19.6, 45.1)
	(Min, Max)	(6.0, 55.1)	(0.5, 83.2)	(0.5, 83.2)	(2.2, 83.5)
Change from baseline at 6 months	N	28	53	81	42
	Mean (SD)	-3.6 (7.31)	-3.9 (10.66)	-3.8 (9.59)	-0.2 (8.02)
	Median	-4.3	-3.8	-4.1	-1.4
	(Q1, Q3)	(-9.5, 0.6)	(-10.3, 2.7)	(-10.1, 1.7)	(-4.9, 2.9)
	(Min, Max)	(-13.6, 11.7)	(-25.6, 15.8)	(-25.6, 15.8)	(-19.0, 18.3)
Observed values at 12 months	N	30	55	85	12
	Mean (SD)	32.2 (14.62)	36.1 (19.28)	34.7 (17.79)	33.9 (17.18)
	Median	34.6	32.9	33.3	31.7
	(Q1, Q3)	(21.2, 42.3)	(22.4, 50.5)	(22.3, 45.0)	(23.5, 39.8)
	(Min, Max)	(4.3, 55.6)	(0.0, 77.2)	(0.0, 77.2)	(10.4, 71.4)
Change from baseline at 12 months	N	30	53	83	12

Table 18. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in Haem-A-QoL Endpoints* (Participants ≥ 17 Years of Age) - Clinical Efficacy Dataset Total Score

	Summary Statistics	B7841005 with Prior OD (N=31)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=63)	B7841005 All ATP (N=94)	B7841007** (N=75)
	Mean (SD)	-6.4 (8.61)	-5.0 (10.21)	-5.5 (9.63)	0.1 (6.72)
	Median	-7.8	-6.0	-7.1	0.4
	(Q1, Q3)	(-11.0, -1.3)	(-12.0, 2.3)	(-12.0, 1.6)	(-5.3, 6.2)
	(Min, Max)	(-23.8, 15.4)	(-26.5, 22.5)	(-26.5, 22.5)	(-11.2, 8.7)

* Only applicable for physical health domain score and total score for Haem-A-QoL.
Transformed Scale Score is reported; it ranges from 0 to 100 with higher score indicating worse quality of life.
**Criteria for inclusion are all age-appropriate participants who complete the Haem-A-QoL questionnaire at baseline and at Day 180.
The baseline for Study B7841007 is the last pre-dose measurement in Study B7841007. When participant outcomes are missing, Study B7841005 Visit 20 data are used.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adhq Table Generation: 13JUN2023 (12:56)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA/adhaq_s1001
Table 14.2.1.6 Marstacimab is for Pfizer internal use.

Table 19. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in Haemo-QoL Endpoints* (Participants 12 to < 17 Years of Age) - Clinical Efficacy Dataset Physical Health Domain

	Summary Statistics	B7841005 with Prior OD (N=2)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=20)	B7841005 All ATP (N=22)	B7841007** (N=12)
Baseline	N	2	20	22	3
	Mean (SD)	50.0 (0.00)	29.5 (20.95)	31.3 (20.82)	16.7 (5.46)
	Median	50.0	32.1	35.7	17.9

Table 19. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in Haemo-QoL Endpoints* (Participants 12 to < 17 Years of Age) - Clinical Efficacy Dataset Physical Health Domain

	Summary Statistics	B7841005 with Prior OD (N=2)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=20)	B7841005 All ATP (N=22)	B7841007** (N=12)
	(Q1, Q3)	(50.0, 50.0)	(7.1, 50.0)	(7.1, 50.0)	(10.7, 21.4)
	(Min, Max)	(50.0, 50.0)	(0.0, 53.6)	(0.0, 53.6)	(10.7, 21.4)
Observed values at 6 months	N	2	18	20	3
	Mean (SD)	26.8 (27.78)	11.6 (13.53)	13.1 (15.04)	11.9 (10.31)
	Median	26.8	7.1	7.1	17.9
	(Q1, Q3)	(7.1, 46.4)	(0.0, 25.0)	(0.9, 25.0)	(0.0, 17.9)
	(Min, Max)	(7.1, 46.4)	(0.0, 39.3)	(0.0, 46.4)	(0.0, 17.9)
Change from baseline at 6 months	N	2	18	20	3
	Mean (SD)	-23.2 (27.78)	-16.2 (23.08)	-16.9 (22.85)	-4.8 (5.46)
	Median	-23.2	-17.9	-17.9	-3.6
	(Q1, Q3)	(-42.9, -3.6)	(-30.4, 3.6)	(-34.8, 1.8)	(-10.7, 0.0)
	(Min, Max)	(-42.9, -3.6)	(-50.0, 25.0)	(-50.0, 25.0)	(-10.7, 0.0)
Observed values at 12 months	N	2	20	22	0
	Mean (SD)	66.1 (12.63)	16.5 (18.27)	21.0 (22.85)	
	Median	66.1	11.6	15.2	
	(Q1, Q3)	(57.1, 75.0)	(0.0, 26.8)	(0.0, 35.7)	
	(Min, Max)	(57.1, 75.0)	(0.0, 57.1)	(0.0, 75.0)	
Change from baseline at 12 months	N	2	20	22	0
	Mean (SD)	16.1 (12.63)	-12.9 (18.60)	-10.3 (19.84)	
	Median	16.1	-5.4	-3.6	
	(Q1, Q3)	(7.1, 25.0)	(-28.6, 0.0)	(-25.0, 3.6)	
	(Min, Max)	(7.1, 25.0)	(-50.0, 14.3)	(-50.0, 25.0)	

Table 19. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in Haemo-QoL Endpoints* (Participants 12 to < 17 Years of Age) - Clinical Efficacy Dataset Physical Health Domain

	Summary Statistics	B7841005 with Prior OD (N=2)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=20)	B7841005 All ATP (N=22)	B7841007** (N=12)

* Only applicable for physical health domain score and total score for Haemo-QoL.

Transformed Scale Score is reported; it ranges from 0 to 100 with higher score indicating worse quality of life.

** Criteria for inclusion are all age-appropriate participants who complete the Haemo-QoL questionnaire at baseline and at Day 180.

The baseline for Study B7841007 is the last pre-dose measurement in Study B7841007. When participant outcomes are missing, Study B7841005 Visit 20 data are used.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adhq Table Generation: 13JUN2023 (12:56)

Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA/adhoq_s1001

Table 14.2.1.7 Marstacimab is for Pfizer internal use.

Table 20. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in Haemo-QoL Endpoints* (Participants 12 to < 17 Years of Age) - Clinical Efficacy Dataset Total Score

	Summary Statistics	B7841005 with Prior OD (N=2)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=20)	B7841005 All ATP (N=22)	B7841007** (N=12)
Baseline	N	2	20	22	3
	Mean (SD)	38.6 (16.07)	28.3 (17.42)	29.3 (17.21)	23.3 (16.08)
	Median	38.6	29.9	31.3	19.5
	(Q1, Q3)	(27.3, 50.0)	(10.7, 47.6)	(10.7, 50.0)	(9.4, 40.9)
	(Min, Max)	(27.3, 50.0)	(3.2, 50.0)	(3.2, 50.0)	(9.4, 40.9)
Observed values at 6 months	N	2	18	20	3
	Mean (SD)	23.4 (15.61)	21.4 (12.84)	21.6 (12.68)	19.8 (11.71)
	Median	23.4	21.4	21.4	16.6
	(Q1, Q3)	(12.3, 34.4)	(11.7, 30.8)	(12.0, 32.3)	(10.1, 32.8)
	(Min, Max)	(12.3, 34.4)	(2.6, 45.1)	(2.6, 45.1)	(10.1, 32.8)
Change from baseline at 6 months	N	2	18	20	3
	Mean (SD)	-15.3 (0.46)	-5.2 (10.92)	-6.3 (10.78)	-3.5 (4.41)
	Median	-15.3	-4.4	-5.0	-2.9
	(Q1, Q3)	(-15.6, -14.9)	(-13.6, -0.6)	(-15.3, -1.1)	(-8.1, 0.6)
	(Min, Max)	(-15.6, -14.9)	(-24.4, 14.9)	(-24.4, 14.9)	(-8.1, 0.6)
Observed values at 12 months	N	2	20	22	0
	Mean (SD)	39.9 (26.17)	21.5 (15.56)	23.1 (16.76)	
	Median	39.9	18.8	19.0	
	(Q1, Q3)	(21.4, 58.4)	(6.8, 33.0)	(6.8, 33.4)	
	(Min, Max)	(21.4, 58.4)	(2.6, 52.3)	(2.6, 58.4)	
Change from baseline at 12 months	N	2	20	22	0

Table 20. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in Haemo-QoL Endpoints* (Participants 12 to < 17 Years of Age) - Clinical Efficacy Dataset Total Score

	Summary Statistics	B7841005 with Prior OD (N=2)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=20)	B7841005 All ATP (N=22)	B7841007** (N=12)
	Mean (SD)	1.3 (10.10)	-6.8 (11.55)	-6.1 (11.46)	
	Median	1.3	-4.1	-4.1	
	(Q1, Q3)	(-5.8, 8.4)	(-7.1, -0.2)	(-5.8, 0.3)	
	(Min, Max)	(-5.8, 8.4)	(-33.8, 7.8)	(-33.8, 8.4)	

* Only applicable for physical health domain score and total score for Haemo-QoL.
Transformed Scale Score is reported; it ranges from 0 to 100 with higher score indicating worse quality of life.
** Criteria for inclusion are all age-appropriate participants who complete the Haemo-QoL questionnaire at baseline and at Day 180.
The baseline for Study B7841007 is the last pre-dose measurement in Study B7841007. When participant outcomes are missing, Study B7841005 Visit 20 data are used.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adhq Table Generation: 13JUN2023 (12:56)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA/adhoq_s1001
Table 14.2.1.7 Marstacimab is for Pfizer internal use.

3.2.4.2. EQ-5D-5L

EQ-5D-5L および EQ-VAS は，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順には含まれなかった。

B7841005 試験で EQ-5D-5L index スコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量はマルスタシマブの定期投与で，前治療としての出血時補充療法（2.3.2.1.2.6.2 項）または定期補充療法（2.3.2.2.2.6.2 項）と同程度であり，患者の健康状態が維持されていることが示された。マルスタシマブの定期投与による治療効果（患者の健康状態）は，B7841007 試験（中間報告）での長期投与により維持された（2.4.2.9.2 項）。

B7841005 試験での EQ-VAS スコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量は，出血時補充療法よりマルスタシマブの定期投与でわずかに高く，出血時補充療法に対するマルスタシマブの弱い効果が認められた（2.3.2.1.2.6.2 項）。同じく EQ-VAS スコアについてマルスタシマブの定期投与で前治療としての定期補充療法と同程度であり，患者の健康状態が維持されていることが示された（2.3.2.2.2.6.2 項）。マルスタシマブの定期投与による治療効果は，B7841007 試験（中間報告）での長期投与により維持された（2.4.2.9.2 項）。

EQ-5D-5L index スコアおよび EQ-VAS スコアの 6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのベースラインからの変化量をそれぞれ，Table 21 および Table 22 に示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 20，Table 21，Table 35，Table 36）。

Table 21. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in EQ-5D-5L - Clinical Efficacy Dataset EQ-5D-5L Index[1]

	Summary Statistics	B7841005 with Prior OD (N=33)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005 All ATP (N=116)	B7841007 (N=87)
Baseline	N	33	81	114	84
	Mean (SD)	0.7207 (0.21432)	0.7334 (0.22536)	0.7298 (0.22135)	0.7824 (0.21796)
	Median	0.7350	0.7350	0.7350	0.7670
	(Q1, Q3)	(0.6290, 0.8370)	(0.6040, 1.0000)	(0.6040, 0.8770)	(0.6560, 1.0000)
	(Min, Max)	(0.0590, 1.0000)	(-0.1220, 1.0000)	(-0.1220, 1.0000)	(0.1200, 1.0000)
Observed values at 6 months	N	30	73	103	44
	Mean (SD)	0.7366 (0.21216)	0.7908 (0.23784)	0.7750 (0.23096)	0.8054 (0.17830)
	Median	0.7290	0.8370	0.7790	0.7670
	(Q1, Q3)	(0.6360, 0.8770)	(0.6290, 1.0000)	(0.6290, 1.0000)	(0.6355, 1.0000)
	(Min, Max)	(0.0440, 1.0000)	(-0.1250, 1.0000)	(-0.1250, 1.0000)	(0.5310, 1.0000)
Change from baseline at 6 months	N	30	71	101	44
	Mean (SD)	0.0002 (0.13963)	0.0546 (0.19275)	0.0384 (0.17968)	0.0220 (0.13148)
	Median	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	(Q1, Q3)	(-0.0875, 0.1060)	(0.0000, 0.1800)	(-0.0150, 0.1570)	(-0.0195, 0.0235)
	(Min, Max)	(-0.3130, 0.2740)	(-0.6420, 0.6940)	(-0.6420, 0.6940)	(-0.1685, 0.4225)

Table 21. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in EQ-5D-5L - Clinical Efficacy Dataset EQ-5D-5L Index[1]

	Summary Statistics	B7841005 with Prior OD (N=33)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005 All ATP (N=116)	B7841007 (N=87)
Observed values at 12 months	N	32	75	107	14
	Mean (SD)	0.7472 (0.22178)	0.7789 (0.21639)	0.7694 (0.21745)	0.7883 (0.16985)
	Median	0.7435	0.7680	0.7670	0.7650
	(Q1, Q3)	(0.6510, 0.8770)	(0.6640, 1.0000)	(0.6610, 1.0000)	(0.6390, 1.0000)
	(Min, Max)	(0.0410, 1.0000)	(-0.0670, 1.0000)	(-0.0670, 1.0000)	(0.5550, 1.0000)
Change from baseline at 12 months	N	32	73	105	14
	Mean (SD)	0.0261 (0.13482)	0.0589 (0.19342)	0.0489 (0.17762)	0.0527 (0.15753)
	Median	0.0000	0.0120	0.0000	0.0000
	(Q1, Q3)	(-0.0475, 0.1178)	(0.0000, 0.1910)	(-0.0250, 0.1630)	(0.0000, 0.0600)
	(Min, Max)	(-0.1750, 0.4105)	(-0.7120, 0.5240)	(-0.7120, 0.5240)	(-0.0815, 0.5680)

1. Higher scores indicate better health states with the maximum value of 1; UK look-up value was applied to all participants.

2. Measures the participant's self-rated health state on a scale from 0 (worst imaginable health state) to 100 (best imaginable health state).

The baseline for Study B7841007 is the last pre-dose measurement in Study B7841007. When participant outcomes are missing, Study B7841005 Visit 20 data are used.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: ade5 Table Generation: 13JUN2023 (12:56)

Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA/ade5_s1001

Table 14.2.1.8 Marstacimab is for Pfizer internal use.

Table 22. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in EQ-5D-5L - Clinical Efficacy Dataset EQ-VAS[2]

	Summary Statistics	B7841005 with Prior OD (N=33)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005 All ATP (N=116)	B7841007 (N=87)
Baseline	N	33	81	114	84
	Mean (SD)	77.2 (16.07)	78.6 (15.66)	78.2 (15.72)	80.3 (18.55)
	Median	80.0	80.0	80.0	85.5
	(Q1, Q3)	(70.0, 90.0)	(70.0, 90.0)	(70.0, 90.0)	(74.0, 93.0)
	(Min, Max)	(35.0, 100.0)	(24.0, 100.0)	(24.0, 100.0)	(5.0, 100.0)
Observed values at 6 months	N	30	73	103	46
	Mean (SD)	81.2 (15.71)	81.7 (15.80)	81.5 (15.70)	76.4 (18.59)
	Median	85.0	85.0	85.0	80.0
	(Q1, Q3)	(74.0, 92.0)	(76.0, 93.0)	(75.0, 93.0)	(70.0, 90.0)
	(Min, Max)	(39.0, 100.0)	(32.0, 100.0)	(32.0, 100.0)	(26.0, 100.0)
Change from baseline at 6 months	N	30	71	101	46
	Mean (SD)	2.5 (10.15)	4.0 (12.33)	3.6 (11.69)	-1.8 (11.22)
	Median	4.5	6.0	5.0	0.0
	(Q1, Q3)	(-2.0, 8.0)	(0.0, 10.0)	(-1.0, 10.0)	(-5.0, 2.0)
	(Min, Max)	(-26.0, 24.0)	(-40.0, 40.0)	(-40.0, 40.0)	(-31.0, 34.0)
Observed values at 12 months	N	32	75	107	14
	Mean (SD)	80.2 (16.46)	78.5 (20.25)	79.0 (19.13)	78.6 (12.85)

Table 22. Descriptive Summary of Change from Baseline at 6 Months and 12 Months in EQ-5D-5L - Clinical Efficacy Dataset EQ-VAS[2]

	Summary Statistics	B7841005 with Prior OD (N=33)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005 All ATP (N=116)	B7841007 (N=87)
	Median	81.5	81.0	81.0	79.5
	(Q1, Q3)	(73.5, 93.5)	(71.0, 91.0)	(72.0, 91.0)	(70.0, 85.0)
	(Min, Max)	(33.0, 100.0)	(5.0, 100.0)	(5.0, 100.0)	(53.0, 100.0)
Change from baseline at 12 months	N	32	73	105	14
	Mean (SD)	3.0 (11.34)	0.7 (17.89)	1.4 (16.16)	0.6 (9.11)
	Median	1.0	2.0	2.0	0.0
	(Q1, Q3)	(-4.0, 9.5)	(-1.0, 9.0)	(-2.0, 9.0)	(-5.0, 2.0)
	(Min, Max)	(-16.0, 40.0)	(-77.0, 30.0)	(-77.0, 40.0)	(-10.0, 26.0)

1. Higher scores indicate better health states with the maximum value of 1; UK look-up value was applied to all participants.
2. Measures the participant's self-rated health state on a scale from 0 (worst imaginable health state) to 100 (best imaginable health state).
The baseline for Study B7841007 is the last pre-dose measurement in Study B7841007. When participant outcomes are missing, Study B7841005 Visit 20 data are used.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: ade5 Table Generation: 13JUN2023 (12:56)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA/ade5_s1001
Table 14.2.1.8 Marstacimab is for Pfizer internal use.

3.2.4.3. HJHS

HJHS 総スコアは，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順には含まれなかった。B7841005 試験の HJHS 総スコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量は，マルスタシマブの定期投与で，前治療としての出血時補充療法と比較して改善し（2.3.2.1.2.5 項），定期補充療法（2.3.2.2.2.5 項）と同程度であった。エフェクトサイズから，出血時補充療法および定期補充療法に対するマルスタシマブの同様の効果が示された（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 17，Table 32）。マルスタシマブの定期投与による治療効果（関節の健康状態）は，B7841007 試験（中間報告）での長期投与により維持された（2.4.2.6 項，M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14.2.1.2.6）。

3.3. 部分集団における結果の比較

抗 TFPI 作用機序を考慮すると，マルスタシマブは血友病 A および血友病 B の両集団ならびに成人および青年の部分集団で同様に作用することが予測される。部分集団はサンプルサイズが小さく，実施した解析は記述的であった。B7841005 試験および B7841007 試験の併合データを用いて行った部分集団解析の結果を以下に示した。

主要評価項目（治療を要した出血の ABR）により評価したマルスタシマブの定期投与としての有効性は，人種間および民族間でおおむね一致していた。

3.2.1.2.1 項に記載したとおり，治療を要した出血および出血に関連する副次評価項目で部分集団解析を実施した（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.2.2.1，Table 14.2.2.2）。

- 治療を要した出血の ABR は，血友病 B の部分集団［3.86（25 例）］と血友病 A の部分集団［4.83（91 例）］で同程度であった。B7841007 試験では，すべての血友病の部分集団で，長期的な曝露により ABR 低下傾向が認められた（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.2.2.1）。

- 治療を要した出血の ABR は，青年の部分集団（2.83）で成人の部分集団（4.97）より低かった。出血に関連する副次評価項目（関節出血，自然出血，標的関節出血および総出血）の ABR は，青年の部分集団で概して低かった。成人の部分集団と同様に，青年の部分集団では，B7841007 試験で，長期的な曝露により治療を要した ABR および副次出血評価項目の ABR 低下傾向が認められた（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.2.2.1，14.2.2.2）。

- 血友病 B の青年（4 例）の部分集団は，B7841005 試験の投与期の出血にばらつきを示した。2 例に出血は認められず，残り 2 人の ABR は 19.48 および 11.10 であった。これら 4 例はすべて B7841005 試験を完了し，いずれも B7841007 試験に組み入れられ，マルスタシマブの投与を継続した。2023 年 3 月 [redacted] 日時点で，3 例の eDiary データが得られており，ABR のスコアは維持または改善していた（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.2.2.1，M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.2.6.2，B7841007 Interim CSR Appendix 16.2.6.2）。投与期の ABR が 10 を超える治験参加者の詳細は，叙述に示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 14.3.3）。

- 治療を要した出血の ABR は，人種間（黒人またはアフリカ系アメリカ人，アジア人，白人，未報告例）でおおむね同様であった。すべての人種の部分集団で，B7841007 試験の長期的な曝露により ABR 低下傾向が認められた（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.2.2.1）。

- 治療を要した出血の平均 ABR は，北米で 2.33，中東で 2.65，欧州で 4.55，アジアで 5.76 であった。当該平均 ABR では，地理的地域により，ややばらつきが認められたが，当該 ABR の中央値では，北米で 1.10，中東で 2.01，欧州で 1.50，アジアで 2.03 であった。すべての地理的地域で，B7841007 試験の長期的な曝露により ABR 低下傾向が認められた（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.2.2.1）。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

マルスタシマブの 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の患者への予防投与は，第 3 相試験および第 1b/2 相試験の有効性および安全性の結果，およびこれらを支持する PK-PD の結果に基づき，マルスタシマブとして初回に 300 mg を皮下投与し，以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与することが推奨される。また，体重 50 kg 以上で効果不十分な場合における高用量の維持用量であるマルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与についても第 3 相試験および第 1b/2 相試験のデータにより支持される。B7841005 試験の安全性および有効性は良好な結果であり，予定している効能または効果に対する用法・用量としてマルスタシマブ 150 mg および 300 mg 週 1 回皮下投与の適切性が確認された。

3.3 項に記載したように，B7841005 試験および B7841007 試験の併合解析において，主要評価項目（治療を要した出血の ABR）により評価したマルスタシマブの定期投与としての有効性は，人種間および民族間でおおむね一致していた。治療を要した出血の ABR は，血友病 B の部分集団（3.86）と血友病 A の部分集団（4.83）で同程度であり，青年の部分集団（2.83）では成人の部分集団（4.97）より低かった。また，地理的地域別の治療を要した出血の平均 ABR は，北米で 2.33，中東で 2.65，欧州で 4.55，アジアで 5.76 であった。中央値では，北米で 1.10，中東で 2.01，欧州で 1.50，アジアで 2.03 であった。すべての部分集団を通じて，非盲検長期継続投与試験である B7841007 試験での長期的な曝露により ABR の改善傾向が認められた。

2.3.2.1.1.1 項に記載したように，B7841005 試験において，治療を要した出血の ABR により評価したマルスタシマブの有効性は，前治療としての出血時補充療法と比較した場合，すべての部分集団（年齢別，血友病型別，人種別，民族別，地理的地域別）で一貫していた。

また，2.3.2.2.1.1 項に記載したように，B7841005 試験において，治療を要した出血の ABR により評価したマルスタシマブの有効性は，前治療としての定期補充療法と比較した場合，すべての部分集団（年齢別，血友病型別，人種別，民族別，地理的地域別）において概して一貫していた。一部の部分集団で，2.5 を上回る 95% CI の上限が認められたことについて，その部分集団内の例数が少ないことが要因の 1 つと考えられ，記述的解析の性質上，慎重に解釈する必要がある。なお，本治験は部分集団の差を検出するための検出力を有しておらず，多重性の調整は実施していない。

これら部分集団解析の結果，年齢および組み入れられた地域の有効性に対する明らかな影響はなく，年齢および組み入れられた地域による用量調節の必要性はなかった。

また，B7841001 試験および B7841005 試験の結果から，健康成人および血友病患者においても，日本人における本剤の PK，PD および安全性は外国人と大きく異ならなかった（M2.7.2.2.1.1，M2.7.2.2.2.3）。さらに，血友病 A および血友病 B 患者の疫学的背景，出血傾向の病態，出血時の止血および出血の予防のために凝固因子を補充する治療コンセプト等は，国内外で同様であることから，内因性および外因性民族的要因による本剤の有効性および安全性への影響は大きくないと考えられる。

以上から，本剤に関する臨床試験の成績は青年および成人の日本人血友病患者に一般化可能と考える。

第 3 相試験（B7841005 試験および B7841007 試験）で選択した本剤の用量は，治験参加者にマルスタシマブ 300 mg を初回負荷投与として皮下投与後に 150 mg 週 1 回皮下投与，マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与，またはマルスタシマブ 450 mg 週 1 回皮下投与を実施した第 1b/2 相試験（B7841002 試験）の有効性データに基づく（M5.3.5.2 B7841002 CSR Appendix16.1.1）。B7841002 試験では，安全性および忍容性，有効性，PK および PD パラメータ，ならびに免疫原性について検討した。B7841002 試験のインヒビター非保有の治験参加者を対象としたコホート 1（マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与）およびコホート 2（マルスタシマブ 300 mg を負荷皮下投与した後に 150 mg を週 1 回皮下投与）の結果から，B7841005 試験では，マルスタシマブ 300 mg を初回負荷皮下投与後に 150 mg を週 1 回皮下投与することとした。この用法・用量は，B7841001 試験および B7841002 試験のデータを組み込んだ PK-PD 解析の結果，および多くの類似薬の公表されているエビデンスによって支持される（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1）。

B7841002 試験の結果から，負の二項回帰モデルに基づく ABR の平均値（80% CI）は，マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与（インヒビター保有とインヒビター非保有の併合，12 例）では 2.5（1.4，4.3），マルスタシマブ 300 mg を初回負荷用量として皮下投与した後に 150 mg 週 1 回皮下投与（6 例）では 1.5（0.6，3.9），マルスタシマブ 450 mg 週 1 回皮下投与（6 例）では 4.2（2.2，7.9）であった。これら 3 つの投与方法すべてで，インヒビター保有および非保有のいずれの患者集団においても，過去の出血時補充療法群［ファイザー社で実施した試験を用いて構築された（M2.7.6.4.1.6）］と比較して ABR は統計的に有意に低下した（85%以上）。また，血友病 A および血友病 B のいずれにおいても ABR は低下した。観察期間 3 ヵ月の ABR において，マルスタシマブ 150 mg と 300 mg の週 1 回投与に違いは認められなかった。第 2 相試験のデータを用いたモデリング解析の結果，マルスタシマブ 300 mg を初回負荷皮下投与後に 150 mg を週 1 回皮下投与することにより，a）健康治験参加者から得られた実測データに基づき最大トロンビン生成量の基準値の 90% CI（44,17 nM）の下限を上回る最大トロンビン生成量が維持され，b）投与期間全体にわたり，目標濃度［約 651 ng/mL（サルにおける希釈プロトロンビン時間データのモデリングに基づく EC_{50} 値）および約 458 ng/mL（第 1 相および第 2 相試験におけるヒトの希釈プロトロンビン時間データの PK-PD モデリングに基づく濃度）に相当する濃度と定義］の範囲内にマルスタシマブの定常状態時トラフ濃度を維持すると予測されることが示された。より低用量のマルスタシマブ 150 mg の週 1 回投与を選択した理由は，安全性が高く，注入量が少ないためである。なお，EMA ガイダンスに基づき 24 時間の採血量が小児患者の推定総血液量の 1%超となるリスクを最小限に抑えるため，試験の途中で体重の下限値を 35 kg に設定した[8]。B7841005 試験の良好な安全性および有効性の結果が得られたことから，予定する効能

または効果に対し，12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の患者において，マルスタシマブとして初回に 300 mg を皮下投与し，以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与することの適切性が確認された。

また，B7841005 試験におけるインヒビター非保有コホートでは，6 ヵ月間の治験薬投与後に，来院 14（マルスタシマブ投与開始後 180 日）の完了後のいずれかの時点で，以下の基準が満たされていれば，体重 50 kg 以上の患者に対し 150 mg 週 1 回皮下投与から 300 mg 週 1 回皮下投与への増量を可能としていた。B7841002 試験のマルスタシマブの用量と治験参加者の体重の最小値を基に算出した 6 mg/kg を基準に，増量後の用量を 300 mg とした場合に 6 mg/kg を超えないようにするため体重 50 kg 以上と設定した。

- 300 mg 週 1 回皮下投与に増量するには，体重 50 kg 以上でなければならない。体重 35 kg 以上 50 kg 未満の青年を含む治験参加者はいずれも 150 mg の用量を継続すること。
- 6 ヵ月間に FVIII または FIX の投与により治療された自然（非外傷性）出血（関節出血または重大な軟部組織／筋肉または他の部位の出血）が 2 回以上あり，FVIII または FIX に対するインヒビターが発現しなかった。

マルスタシマブの週 1 回皮下投与量の 150 mg から 300 mg への増量は ABR の低下に有効であり，増量した治験参加者において安全性に特筆すべき問題は認められなかった（M2.5.4.3.1.1, M2.5.5.4.2.2）ことから，体重 50 kg 以上の患者で効果不十分な場合に 1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与することの適切性が確認された。

さらに，B7841005 試験から得られた PK および PD のデータからもこれらの用法・用量の妥当性は裏付けられた。

PK-PD 解析により，青年でも成人と同様にマルスタシマブとして初回に 300 mg を皮下投与し，以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与する投与方法が支持された。第 1 相試験（B7841001 試験）および第 2 相試験（B7841002 試験および B7841003 試験）の成人におけるマルスタシマブの血漿中濃度（PK），総 TFPI 濃度（PK）および最大トロンビン生成量（PD）を用いて構築したポピュレーション PK および PK-PD モデルを用いて，CDC の成長曲線に基づいた体重分布から 12 歳以上 18 歳未満の健康な青年集団での最大トロンビン生成量をシミュレーションした。シミュレーションの結果から，青年集団と成人集団の間で最大トロンビン生成量に臨床的に意味のある差は認められないと予測されたことから，青年集団では用量調整の必要はないことが示唆された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1021）。

青年に対する本剤の用法・用量の適切性は，B7841005 試験から得られた有効性，安全性，PK および PD の結果（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1）に加え，ポピュレーション PK および PK-PD モデリングとシミュレーションの結果（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-amendment）により確認した。ポピュレーション PK-PD 解析から，青年における PK および最大トロンビン生成量の実測値と予測値はおおむね一致していた。B7841005 試験のデータから，成人および青年の最大トロンビン生成量の中央値は，成人（60～70 nM）と比較して青年（40～50 nM）でわずかに低かったが，大部分が重なっており，臨床的に意味のある差はないと考える。このことから，成人と青年で同じ用法・用量を用いることの適切性が支持された。

用法・用量の設定根拠となるポピュレーション PK および PK-PD モデリングとシミュレーションに関する追加情報は M2.7.2.3.3.3 に示す。

5. 効果の持続，耐薬性

TFPI を標的とするモノクローナル抗体であるマルスタシマブの主な治療目標は，重症の血友病 A 患者または中等度重症から重症の血友病 B 患者に対して，外因系凝固経路の活性化を通じて，効果的な予防的治療を提供することである。したがって，有効性の持続は重要な検討事項である。

マルスタシマブの曝露期間を 3 ヵ月ごとに要約し，Table 23 に示した。データカットオフ時点［B7841005 試験でのインヒビター非保有コホートの完了時点（2023 年 4 月 [redacted] 日）および実施中の B7841007 試験でのインヒビター非保有コホートのカットオフ時点（2023 年 3 月 [redacted] 日）］でのマルスタシマブの総曝露量は，複数の治験を通じて 187.2 人年であった。第 1b/2 相試験および第 3 相試験で，さまざまな併合解析集団間で主要評価項目および副次評価項目の有効性も示されている（3.2 項）。非盲検長期継続投与による効果の持続および改善は，B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，B7841007 試験に移行し，投与継続を選択したインヒビター非保有の治験参加者で 96.7%（87/90 例）に認められた（2.4.1.1 項，3.2.2 項）。

Table 23. Summary of Marstacimab Exposure - Treated with Marstacimab

	B7841002/ B7841003 150 mg (N=14)	B7841002/ B7841003 300 mg (N=14)	B7841005 with Prior OD (N=33)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005 All ATP (N=116)	B7841007 (N=87)	All (Unique Participants) (N=144)
Duration of Treatment (Day)[1]							
n	14	14	33	83	116	87	144
Mean (SD)	315.4 (181.20)	336.4 (178.75)	363.7 (8.81)	349.2 (62.15)	353.4 (53.09)	209.8 (118.37)	474.8 (176.75)
Median	413.0	448.5	364.0	364.0	364.0	193.0	464.0
(Min, Max)	(64.0, 492.0)	(35.0, 455.0)	(344.0, 392.0)	(28.0, 383.0)	(28.0, 392.0)	(34.0, 483.0)	(28.0, 847.0)
Category, n (%)							
< 1 Month	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.9)	0	1 (0.7)

Table 23. Summary of Marstacimab Exposure - Treated with Marstacimab

	B7841002/ B7841003 150 mg (N=14)	B7841002/ B7841003 300 mg (N=14)	B7841005 with Prior OD (N=33)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005 All ATP (N=116)	B7841007 (N=87)	All (Unique Participants) (N=144)
≥ 1 Month to < 3 Months	4 (28.6)	4 (28.6)	0	0	0	15 (17.2)	8 (5.6)
≥ 3 Months to < 6 Months	1 (7.1)	0	0	3 (3.6)	3 (2.6)	24 (27.6)	4 (2.8)
≥ 6 Months to < 9 Months	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.9)	23 (26.4)	1 (0.7)
≥ 9 Months to < 12 Months	0	0	10 (30.3)	14 (16.9)	24 (20.7)	12 (13.8)	5 (3.5)
≥ 12 Months to < 18 Months	9 (64.3)	10 (71.4)	23 (69.7)	64 (77.1)	87 (75.0)	13 (14.9)	73 (50.7)
≥ 18 Months to < 24 Months	0	0	0	0	0	0	38 (26.4)
≥ 24 Months	0	0	0	0	0	0	14 (9.7)
Total Exposure (Participant Years)*	12.1	12.9	32.9	79.4	112.2	50.0	187.2
Exposure Days per Participant[2]							
n	14	14	33	83	116	87	144
Mean (SD)	42.4 (23.85)	44.4 (24.92)	51.2 (2.44)	49.2 (8.92)	49.8 (7.70)	29.9 (16.86)	66.6 (25.51)
Median	54.0	56.0	52.0	52.0	52.0	28.0	65.0
(Min, Max)	(9.0, 66.0)	(5.0, 65.0)	(40.0, 56.0)	(4.0, 54.0)	(4.0, 56.0)	(5.0, 68.0)	(4.0, 120.0)
Average Weekly Dose (mg) per Participant[3]							
n	14	14	33	83	116	87	144
Mean (SD)	217.2 (88.90)	274.8 (38.77)	155.0 (17.80)	158.0 (18.34)	157.1 (18.16)	168.4 (49.66)	176.5 (51.63)
Median	176.5	287.1	152.8	152.9	152.9	150.0	152.0

Table 23. Summary of Marstacimab Exposure - Treated with Marstacimab

	B7841002/ B7841003 150 mg (N=14)	B7841002/ B7841003 300 mg (N=14)	B7841005 with Prior OD (N=33)	B7841005 with Routine Prophylaxis (N=83)	B7841005 All ATP (N=116)	B7841007 (N=87)	All (Unique Participants) (N=144)
(Min, Max)	(147.8, 450.0)	(161.5, 304.7)	(121.2, 233.7)	(133.0, 237.7)	(121.2, 237.7)	(125.0, 300.0)	(130.1, 450.0)
Number of Missed Dose Days[4]							
n	14	14	33	83	116	87	144
Mean (SD)	2.9 (4.58)	3.9 (6.17)	1.0 (2.19)	1.0 (1.87)	1.0 (1.96)	0.3 (0.59)	1.6 (3.08)
Median	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
(Min, Max)	(0.0, 15.0)	(0.0, 22.0)	(0.0, 12.0)	(0.0, 13.0)	(0.0, 13.0)	(0.0, 3.0)	(0.0, 22.0)
Percent of Missed Dose Days (%)[5]							
n	14	14	33	83	116	87	144
Mean (SD)	5.4 (6.71)	10.0 (14.03)	1.9 (4.20)	1.9 (3.64)	1.9 (3.79)	1.3 (2.88)	2.9 (6.07)
Median	2.6	6.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.1
(Min, Max)	(0.0, 21.1)	(0.0, 46.2)	(0.0, 23.1)	(0.0, 25.0)	(0.0, 25.0)	(0.0, 16.7)	(0.0, 46.2)

1. Defined as the last dose date - the first dose date + 7.
2. Total number of days injection occurred per participant, ie, the total number of exposure days on which study drug was actually administered.
3. Total dose / ceiling (duration of treatment / 7). Each partial injection was considered as 75 mg, ie, 50% of the full intended dose.
4. Max [(Ceiling (duration of treatment / 7) - number of exposure days), 0].
5. Number of missed dose days / ceiling (duration of treatment / 7) * 100%.
*: Obtained as mean duration of treatment * n/365.25.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adex Table Generation: 13JUN2023 (12:56)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA/t_exp_sum1
Table 14.4.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

結論

主要評価項目（治療を要した出血の ABR）および出血に関するすべての副次評価項目［関節出血，自然出血，標的関節出血および総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度］の結果から，インヒビター非保有の血友病 A または血友病 B 患者において，マルスタシマブは出血時補充療法に対して優越性を，定期補充療法に対して非劣性をそれぞれ示した。

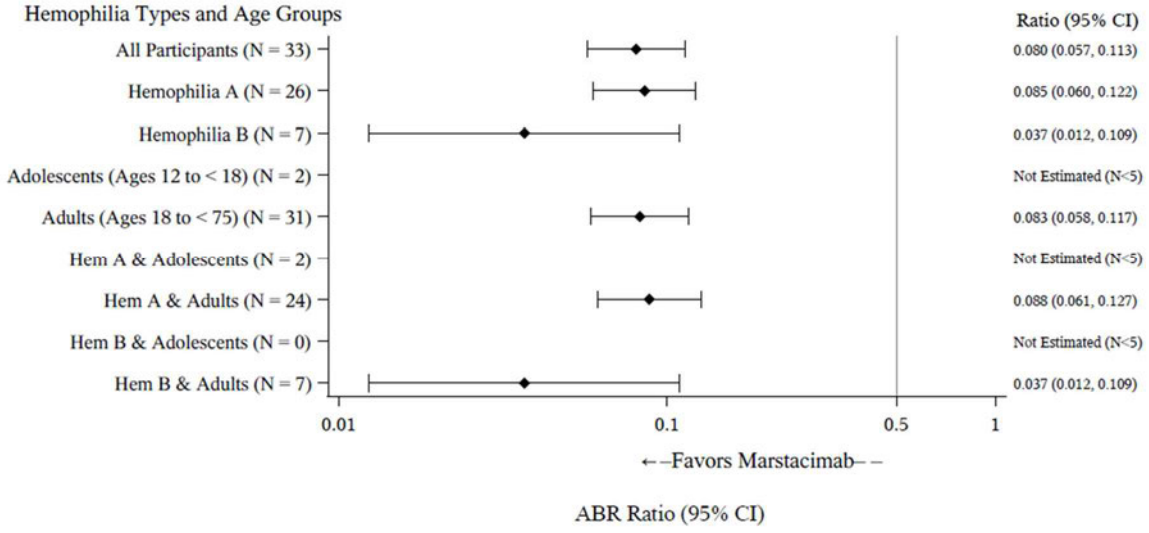
マルスタシマブの投与は，Haem-A-QoL 身体的健康ドメインスコアで出血時補充療法に対して中程度の効果を示した。MCID を超える改善が認められたが，統計的有意差は得られなかった。

出血コントロールは部分集団間（血友病型，年齢，人種，民族，地理的地域）で一貫して認められた。マルスタシマブの長期継続投与期間を通して，ABR の持続的な低下が認められ，また PFP を用いた有用性と持続した有効性も認められた。また，必要に応じて用量増量した後も治療を要した ABR の低下が認められた。

6. 付録

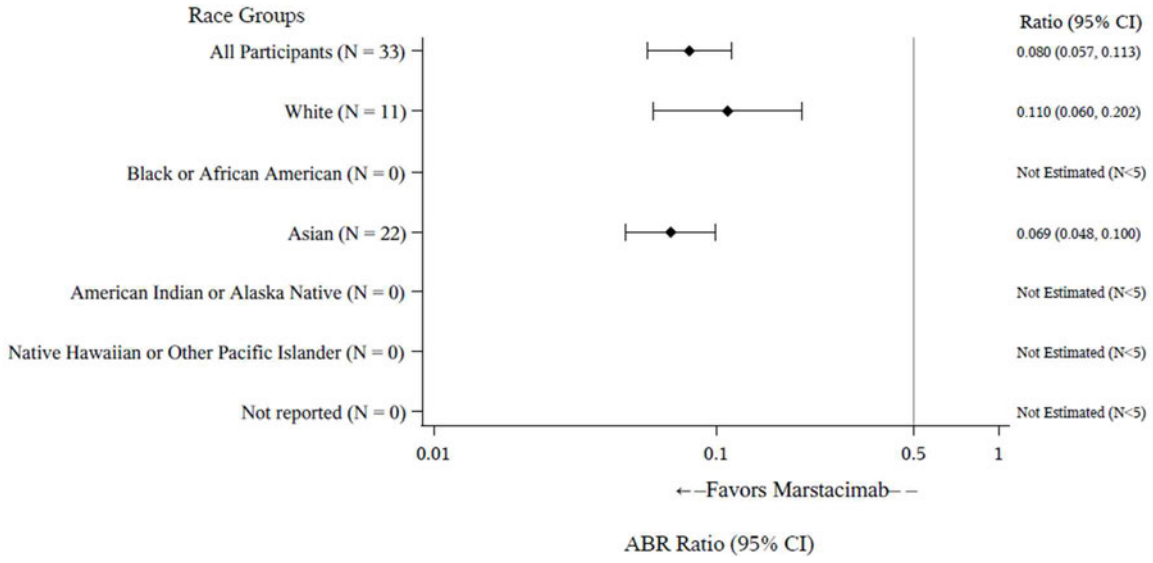
6.1. 観察期に出血時補充療法を受けたインヒビター非保有コホートでの部分集団解析

Figure 1. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Hemophilia Types and Age Groups for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP – MITT Set



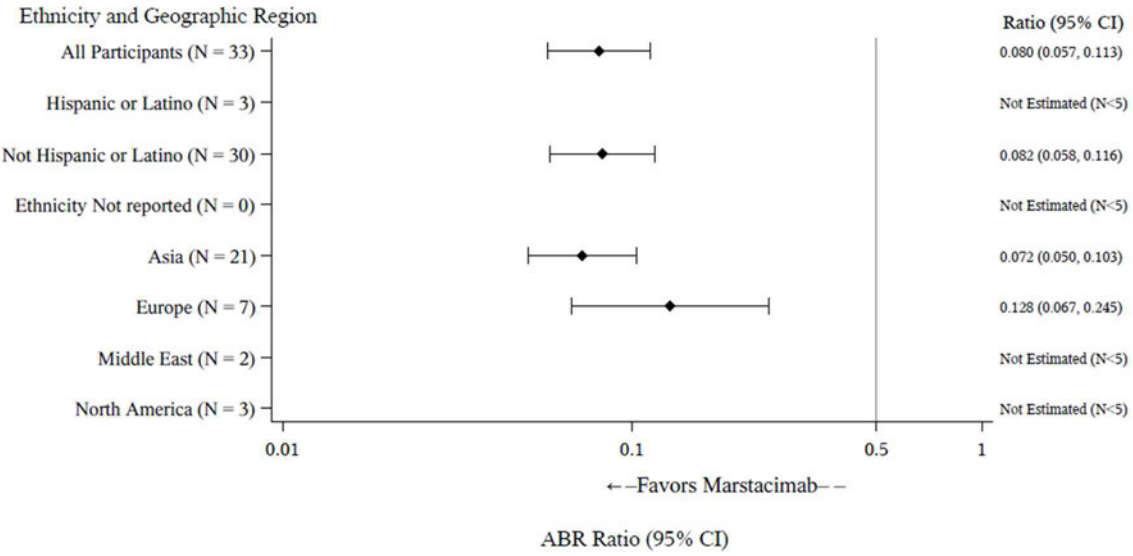
Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 2
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAR2025 (11:56) Source Data: adabr Table Generation: 14MAR2025 (13:39)(Data cutoff date : [redacted]APR2023 Database snapshot date : 05MAY2023) Output File: ./nda1_cdisc/B7841005_IA_AMD2/adhe_f1005

Figure 2. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Race Groups for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP – MITT Set



Source : M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 14.2.1.1.9
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAR2025 (11:56) Source Data: adabr Table Generation: 14MAR2025 (13:39)(Data cutoff date : [redacted] APR2023 Database snapshot date : 05MAY2023) Output File: ./nda1_cdisc/B7841005_IA_AMD2/adhe_f1006

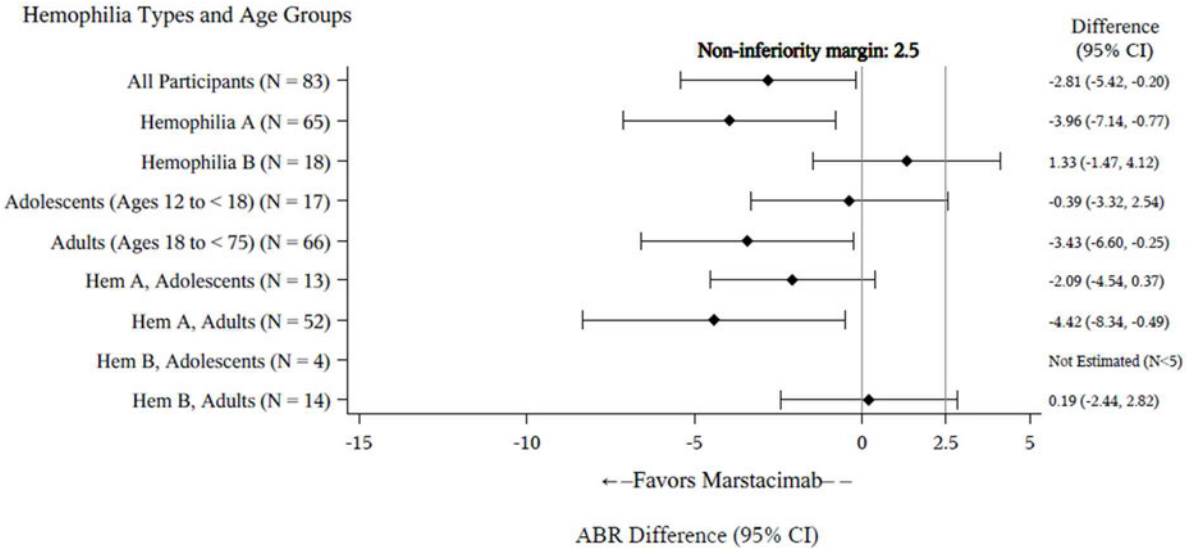
Figure 3. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Ethnicity Groups and Geographic Regions for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP – MITT Set



Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 14.2.1.1.10
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAR2025 (11:56) Source Data: adabr Table Generation: 14MAR2025 (13:39)(Data cutoff date : [redacted] APR2023 Database snapshot date : 05MAY2023) Output File: . /nda1_cdisc/B7841005_IA_AMD2/adhe_f1007

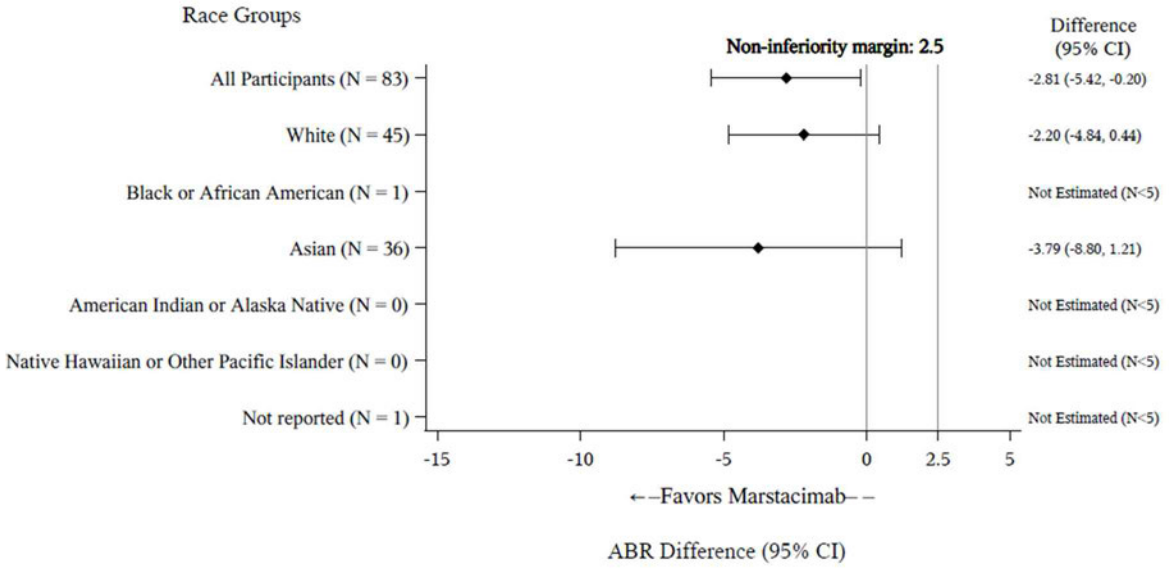
6.2. 観察期に定期補充療法を受けたインヒビター非保有コホートでの部分集団解析

Figure 4. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Hemophilia Types and Age Groups for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP – MITT Set



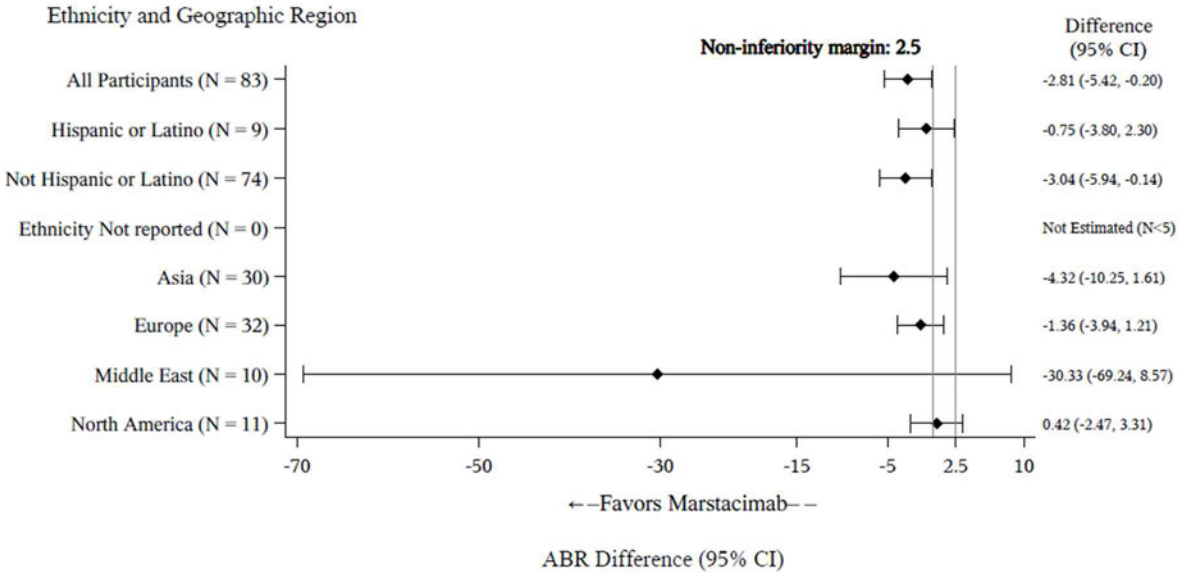
Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 7
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAR2025 (11:56) Source Data: adabr Table Generation: 14MAR2025 (13:39)(Data cutoff date : [redacted] APR2023 Database snapshot date : 05MAY2023) Output File: . /nda1_cdisc/B7841005_IA_AMD2/adhe_f2005

Figure 5. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Race Groups for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP - MITT Set



Reference: M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 14.2.2.1.9
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAR2025 (11:56) Source Data: adabr Table Generation: 14MAR2025 (13:39)(Data cutoff date : [redacted] APR2023 Database snapshot date : 05MAY2023) Output File: . /nda1_cdisc/B7841005_IA_AMD2/adhe_f2006

Figure 6. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Ethnicity Groups and Geographic Regions for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP - MITT Set



Reference: M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 14.2.2.1.10
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAR2025 (11:56) Source Data: adabr Table Generation: 13MAR2025 (14:31)(Data cutoff date : [redacted] APR2023 Database snapshot date : 05MAY2023) Output File: . /nda1_cdisc/B7841005_IA_AMD2/adhe_f2007

参考文献

1 Woodcock J and LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. N Engl J Med. 2017;377(1):62-70.

2 Demonstrating substantial evidence of effectiveness for human drug and biological products. Draft Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Center for Drug Evaluation and Research (CDER); December 2019:1-21.

3 World Federation of Hemophilia. Report on the annual global survey 2021. World Federation of Hemophilia 2022:1-98.

4 Hemlibra USPI. San Francisco, CA. Genentech, Inc. October 2018.

5 Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med. 2023 Aug 31;389(9):783-94.

6 European Medicines Agency Hemlibra SmPC. Union Register of medicinal products for human use. Decision number C(2023)671 (final), 23 January 2023. European Commission.

7 von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. N Engl J Med. 2023 Jan 26;388(4):310-318.

8 European Medicines Agency. Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted With Minors. Recommendations of the Expert Group on Clinical Trials for the Implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. 18 September 2017. (https://health.ec.europa.eu/system/files/2018-02/2017_09_18_ethical_consid_ct_with_minors_0.pdf).

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
略号および用語の定義一覧 6
臨床的安全性の概要 8
1. 医薬品への曝露 9
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 9
1.1.1. 本承認申請書の安全性データに寄与した治験 9
1.1.2. 治験対象集団の選択 15
1.1.3. 安全性評価項目 15
1.1.4. 試験データの併合方法 15
1.1.5. 解析方法 17
1.1.5.1. 解析対象集団 17
1.1.5.2. MedDRA バージョン 17
1.1.5.3. 有害事象 17
1.1.5.4. 臨床検査およびその他の評価 20
1.1.5.5. 安全性部分集団解析 20
1.1.5.6. 安全性の叙述の計画 21
1.1.5.7. 併用療法 21
1.2. 全般的な曝露状況 22
1.2.1. 治験参加者の内訳 22
1.2.1.1. B7841005 試験 22
1.2.1.2. 安全性併合解析対象集団 23
1.2.2. 曝露状況 24
1.2.2.1. マルスタシマブへの曝露状況 24
1.2.2.2. 凝固因子補充療法への曝露状況 28
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 29
2. 有害事象 38
2.1. 有害事象の解析 38
2.1.1. 比較的よくみられる有害事象 38
2.1.1.1. 有害事象の要約 38
2.1.1.2. 基本語別の有害事象の発現割合 44
2.1.1.3. 治験薬と関連のある有害事象 49

2.1.2. 死亡 54
2.1.3. その他の重篤な有害事象 54
2.1.3.1. B7841005 試験 54
2.1.3.2. 安全性併合解析対象集団 54
2.1.4. その他の重要な有害事象 58
2.1.4.1. 治験中止 58
2.1.4.2. 用量変更または投与中断 60
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 61
2.1.5.1. 注目すべき有害事象 61
2.1.6. 免疫原性の評価 69
2.1.7. 薬物動態試験の安全性データ 71
2.1.8. 実施中の試験における主要な安全性データ 71
2.1.8.1. B7841005/ B7841007 試験のインヒビター保有コホート 71
2.1.8.2. B7841008 試験 74
2.2. 個別有害事象の文章による説明 75
3. 臨床検査値の評価 75
3.1. 臨床検査値の経時的変化 75
3.1.1. ヘモグロビン 75
3.1.1.1. B7841005 試験 75
3.1.1.2. 安全性併合解析対象集団 76
3.1.2. ヘマトクリット 76
3.1.2.1. B7841005 試験 76
3.1.2.2. 安全性併合解析対象集団 76
3.1.3. 肝機能検査 77
3.1.3.1. B7841005 試験 77
3.1.3.2. 安全性併合解析対象集団 77
3.1.4. 活性化部分トロンボプラスチン時間（秒） 78
3.1.4.1. B7841005 試験 78
3.1.4.2. 安全性併合解析対象集団 78
3.1.5. プロトロンビン時間（秒） 79
3.1.5.1. B7841005 試験 79
3.1.5.2. 安全性併合解析対象集団 79

3.1.6. トロポニン I 80
3.1.6.1. B7841005 試験 80
3.1.6.2. 安全性併合解析対象集団 80
3.1.7. フィブリノゲン 81
3.1.7.1. B7841005 試験 81
3.1.7.2. 安全性併合解析対象集団 81
3.1.8. 白血球数 82
3.1.8.1. B7841005 試験 82
3.1.8.2. 安全性併合解析対象集団 82
3.1.9. 血小板数 83
3.1.9.1. B7841005 試験 83
3.1.9.2. 安全性併合解析対象集団 83
3.1.10. 血清クレアチニン 83
3.1.10.1. B7841005 試験 83
3.1.10.2. 安全性併合解析対象集団 84
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 84
4.1. バイタルサイン 84
4.1.1. B7841005 試験 84
4.1.2. 安全性併合解析対象集団 85
4.2. 心電図 86
4.2.1. B7841005 試験 86
4.2.2. 安全性併合解析対象集団 86
4.3. 身体的検査所見 86
4.3.1. B7841005 試験 86
4.3.2. 安全性併合解析対象集団 86
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 87
5.1. 内因性要因 87
5.1.1. 年齢 87
5.1.1.1. B7841005 試験 87
5.1.1.2. 安全性併合解析対象集団 87
5.1.2. 血友病型（血友病 A および血友病 B） 88
5.1.2.1. 安全性併合解析対象集団 88

5.1.3. 人種 89
5.1.3.1. 安全性併合解析対象集団 89
5.1.4. 民族 90
5.1.4.1. 安全性併合解析対象集団 90
5.2. 外因性要因 90
5.2.1. 地理的地域 90
5.2.1.1. 安全性併合解析対象集団 90
5.3. 薬物相互作用 91
5.4. 妊娠および授乳時の使用 91
5.5. 過量投与 92
5.6. 薬物乱用 92
5.7. 離脱症状および反跳現象 92
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 92
5.9. 特別な集団 92
6. 市販後データ 93
参考文献 94

LIST OF TABLES

Table 1. マルスタシマブの安全性を評価した臨床試験 10
Table 2. Marstacimab Dataset Grouping (OP Data Excluded) 16
Table 3. Categories of Special Interest 18
Table 4. Safety Lab Tests to Be Summarized in SCS 20
Table 5. Disposition Events Summary 23
Table 6. Summary of Marstacimab Exposure - Marstacimab Dataset 26
Table 7. Demographic Characteristics - Marstacimab Dataset 30
Table 8. Participant Characteristics and Hemophilia History - Marstacimab Dataset 33
Table 9. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Marstacimab Dataset 42
Table 10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term (All Causalities) with Frequency (≥ 5%) of Any Group - Marstacimab Dataset 48
Table 11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Marstacimab Dataset 51

Table 12. Summary of Serious Adverse Events(All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term - Marstacimab Dataset 56
Table 13. Incidence of Adverse Events Leading to Discontinuations from Study Participation by System Organ Class and Preferred Term - Marstacimab Dataset 59
Table 14. Adverse Events of Special Interest - Marstacimab Dataset 62
Table 15. Mean (SD) Change from Baseline at Last Visit on Treatment 78
Table 16. Age Categories Across Studies 87
Table 17. Hemophilia Type Categories Across Studies 88
Table 18. Race Categories Across Studies 89
Table 19. Ethnicity Categories Across Studies 90
Table 20. Geographical Region Across Studies 91

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ABR	annualized bleeding rate：年間出血率
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
AE	adverse events：有害事象
AESI	adverse events of special interest：注目すべき有害事象
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BLA	Biologics License Application
BMI	body mass index：肥満指数
CBER	Center for Biologic Evaluation and Research
COVID-19	coronavirus disease of 2019：新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
DDI	drug-drug interaction：薬物間相互作用
DILI	drug-induced liver injury：薬物誘発性肝障害
ECG	electrocardiogram：心電図
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推定糸球体ろ過速度
FIH	First-in-human
FIX	Factor IX：血液凝固第 IX 因子
FVIII	Factor VIII：血液凝固第 VIII 因子
GCP	Good clinical practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
IgE	immunoglobulin E：免疫グロブリン E
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
INR	International normalized ratio：国際標準比
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
ISR	injection site reactions：注射部位反応
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis：国際血栓止血学会
IU	international unit：国際単位
LFT	liver function test：肝機能検査
mAB	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬品用語集
NAb	neutralizing antibody：中和抗体
OP	Observational Phase：観察期
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PFP	pre-filled pen：プレフィルドペン型注入器
PFS	pre-filled syringe：プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PT	Preferred term：基本語
QTcF	Fridericia corrected QT：Fridericia 法による補正 QT
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SCS	Summary of Clinical Safety：臨床的安全性
SD	standard deviation：標準偏差
SMQ	Standardized MedDRA Query：MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class：器官別分類
TEAE	treatment emergent adverse event：有害事象

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
TFPI	tissue factor pathway inhibitor：組織因子経路インヒビター
ULN	upper limit of normal：基準値上限

臨床的安全性の概要

臨床的安全性では，マルスタシマブ投与を 1 回以上受けた血友病 A または血友病 B（先天性 FVIII 欠乏症または先天性 FIX 欠乏症）の患者 191 例（成人 154 例および青年 37 例）の安全性解析結果について示す。

臨床的安全性では，8 つの臨床試験の安全性データについて要約した（Table 1）。インヒビター保有または非保有の血友病 A または血友病 B の患者 185 例を対象とした第 3 相試験（B7841005/ B7841007 試験および B7841008 試験）および第 1b/2 相試験（B7841002/ B7841003 試験），血友病 A または血友病 B の患者 6 例を対象とした第 1 相試験（B7841010 試験）ならびに健康治験参加者 60 例を対象とした第 1 相試験（B7841009 試験および B7841001 試験）を含めた。

また，FVIII に対するインヒビター非保有の血友病 A（先天性 FVIII 欠乏症）または FIX に対するインヒビター非保有の血友病 B（先天性 FIX 欠乏症）の成人患者および 12 歳以上の青年患者における出血事象の発現頻度を予防または低減することを目的としたマルスタシマブの定期投与を支持するデータを提示した。

安全性解析を実施した試験データ：

- 承認申請のために実施中の第 3 相 B7841005 試験（インヒビター非保有の治験参加者）（データカットオフ日：2023 年 4 月 [redacted] 日）
- 実施中の長期継続投与の第 3 相 B7841007 試験（インヒビター非保有の治験参加者）（データカットオフ日：2023 年 3 月 [redacted] 日）
- 完了した第 1b/2 相 B7841002 試験
- 完了した長期投与の第 2 相 B7841003 試験

検証的試験である第 3 相 B7841005 試験では，重症（FVIII 活性が 1%未満）の血友病 A または中等度重症（FIX が 2%以下）から重症（FIX 活性が 1%未満）の血友病 B を有し，FVIII または FIX に対するインヒビター非保有の 12 歳以上 75 歳未満の治験参加者を対象に，12 ヵ月間の治験薬投与を受け治験を完了したコホートから安全性データを得た。B7841005 試験は，インヒビター保有の治験参加者を対象に実施中である。B7841005 試験に組み入れられたインヒビター非保有の治験参加者は，いずれも重症の血友病 A または血友病 B を有していた。

安全性併合解析対象集団は，第 1b/2 相試験（B7841002 試験および B7841003 試験）および第 3 相試験（B7841005 試験および B7841007 試験）を対象とした。

本臨床的安全性では以下のデータについて提示する：

- 検証的試験の第 3 相試験データ
- 安全性併合解析対象集団データ

なお，日本人の治験参加者は B7841005 試験に 4 例組み入れられ，B7841005 試験完了後にいずれも B7841007 試験に移行した。日本人の治験参加者 4 例に認められた安全性の結果を M2.7.6 Table 6-4（B7841005 試験）に有害事象一覧として示した。

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

本項では，M2.7.4 の安全性データに寄与した治験の背景情報，評価項目および解析方法，治験参加者の併合方法および論理的根拠を示した。

1.1.1. 本承認申請書の安全性データに寄与した治験

M2.7.4 の安全性データに寄与したマルスタシマブ臨床開発プログラムの治験概要を Table 1 に示した。

Table 1.　マルスタシマブの安全性を評価した臨床試験

試験番号 試験の進捗	試験デザイン	マルスタシマブ 用量・用法	マルスタシマブの 投与例数 [a]	安全性評価項目	投与期間/ 追跡調査期間
第 3 相試験					
B7841005 インヒビター非保有コホート：完了 インヒビター保有コホート：実施中	12 歳以上 75 歳未満の青年および成人でインヒビター保有および非保有の重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B［血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性が 1%未満または血液凝固第 IX 因子（FIX）活性が 2%以下］の治験参加者を対象とした多施設共同，one-way クロスオーバー，非盲検試験。6 ヵ月間の観察期に既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法と，12 ヵ月間の投与期のマルスタシマブの定期投与を比較する。	300 mg 皮下負荷投与後， 150 mg 週 1 回皮下投与 治験実施計画書の規定に従い，300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能	合計：163 インヒビター非保有コホート：128 血友病 A：101 血友病 B：27 インヒビター保有コホート：35（最長約 13 ヵ月，2023 年 4 月 ■ 日時点） 血友病 A：29 血友病 B：6	身体的検査，バイタルサイン， ECG，臨床検査の安全性評価項目， ISR，急性腎機能障害の可能性	投与：12 ヵ月間 安全性追跡調査：28～35 日間（B7841007 試験に移行しない場合）

Table 1.　マルスタシマブの安全性を評価した臨床試験

試験番号 試験の進捗	試験デザイン	マルスタシマブ 用量・用法	マルスタシマブの 投与例数 [a]	安全性評価項目	投与期間/ 追跡調査期間
B7841007 実施中	B7841005 試験または B7841008 試験を完了した青年および成人の重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B（FVIII 活性 1%未満または FIX 活性 2%以下）の治験参加者（インヒビター保有または非保有）を対象に，マルスタシマブを定期投与したときの長期の安全性，忍容性および有効性を評価する非盲検継続投与試験	マルスタシマブ用量：150 mg 週 1 回皮下投与 治験実施計画書の規定に従い，300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能	合計：100 インヒビター非保有コホート：87 血友病 A：67 血友病 B：20 インヒビター保有コホート：13 （最長約 13 ヵ月，2023 年 3 月 [redacted] 日時点 血友病 A：9 血友病 B：4	身体的検査，バイタルサイン，ECG，臨床検査の安全性評価項目，ISR，急性腎機能障害の可能性	投与：試験はマルスタシマブが市販されるまで継続する。 追跡調査：マルスタシマブが各国で市販されるまたは治験参加者が 7 年間の治験参加期間を完了するまで継続
B7841008 実施中	1 歳以上 18 歳未満の小児患者でインヒビター保有および非保有の重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B（FVIII 活性が 1%未満または FIX 活性が 2%以下）の治験参加者を対象とした多施設共同，非盲検試験	マルスタシマブ用量： 12 歳以上 18 歳未満 300 mg 皮下負荷投与後， 150 mg 週 1 回皮下投与 治験実施計画書の規定に従い，300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能 6 歳以上 12 歳未満 150 mg 皮下負荷投与後， 75 mg 週 1 回皮下投与 [b] 1 歳以上 6 歳未満 現時点で未定	合計：6（最長 3 ヵ月間，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） インヒビター非保有コホート：3 血友病 A：2 血友病 B：1 インヒビター保有コホート：3 血友病 A：3 血友病 B：0 年齢別 12 歳以上 18 歳未満：6 1 歳以上 12 歳未満：0	身体的検査，バイタルサイン，ECG，臨床検査の安全性評価項目，ISR，急性腎機能障害の可能性	投与：最長約 3 ヵ月間 安全性追跡調査：1 ヵ月間

Table 1.　マルスタシマブの安全性を評価した臨床試験

試験番号 試験の進捗	試験デザイン	マルスタシマブ 用量・用法	マルスタシマブの 投与例数 [a]	安全性評価項目	投与期間/ 追跡調査期間
第 1b/2 相試験					
B7841002 完了	重症の血友病患者を対象にマルスタシマブを皮下投与または静脈内投与したときの安全性，忍容性，PK，PD および有効性を評価する多施設共同，非盲検，反復用量漸増投与試験	コホート 1（インヒビター非保有）：300 mg 週 1 回皮下投与 コホート 2（インヒビター非保有）：300 mg 皮下負荷投与後，150 mg 週 1 回皮下投与 コホート 3（インヒビター非保有）：450 mg 週 1 回皮下投与 コホート 4（インヒビター保有）：300 mg 週 1 回皮下投与	合計：26 7 6 6 7 血友病 A：23 血友病 B：3	有害事象，ISR，有害事象による中止，臨床検査，バイタルサイン，ECG および身体的検査	投与：3 ヵ月間 追跡調査：1 ヵ月間
第 2 相試験					
B7841003 完了	B7841002[d] 試験を完了した重症の血友病患者にマルスタシマブを皮下投与したときの長期安全性，忍容性および有効性を評価する多施設共同，非盲検試験	300 mg 週 1 回皮下投与 150 mg 週 1 回皮下投与 [d]	合計：20 300 mg：10 150 mg：10 血友病 A：19 血友病 B：1	臨床検査，身体的検査，血圧および脈拍，呼吸数，体温，ECG，ISR	投与：最長 365 日間 追跡調査：28 日間
第 1 相試験					
B7841001 完了	健康な成人男性を対象にマルスタシマブの安全性，忍容性，PK お	マルスタシマブまたはプラセボ	合計：41 マルスタシマブ / プラセボ	有害事象，重篤な有害事象（薬物誘発性肝障害の可能	単回 Day 42 まで追跡調査（低用量コ

Table 1.　マルスタシマブの安全性を評価した臨床試験

試験番号 試験の進捗	試験デザイン	マルスタシマブ 用量・用法	マルスタシマブの 投与例数 [a]		安全性評価項目	投与期間/ 追跡調査期間
	および PD を評価する第 1 相 FIH，無作為化，二重盲検，治験依頼者非盲検，プラセボ対照，単回静脈内または皮下投与の用量漸増試験および健康な日本人治験参加者を対象とした非盲検試験	マルスタシマブ皮下投与			性を含む），臨床検査，身体的検査，バイタルサイン，呼吸数，体温，ECG，持続的心臓モニタリング，ISR	ホート）， Day 84（高用量コホート）
		コホート 1：30 mg コホート 2：100 mg コホート 3：300 mg コホート 8（日本人）：300 mg	4 6 6 4	1 2 2 0		
		マルスタシマブ静脈内投与				
		コホート 4：150 mg コホート 5：440 mg[c]	6 6	2 2		
B7841009 完了（治験早期中断，治験目的の達成）	健康な成人男性治験参加者を対象にマルスタシマブプレフィルドシリンジ製剤に対するプレフィルドペン製剤の皮下投与後の生物学的同等性を評価する第 1 相，非盲検，無作為化，4 期，2 投与順序，クロスオーバー試験	マルスタシマブ 300 mg 皮下投与	22		身体的検査，バイタルサイン，体温，ECG，臨床検査の安全性評価項目，ISR，COVID-19 の特定の評価	単回
B7841010 完了	インヒビター保有または非保有の重症の血友病の中国人成人治験参加者を対象としてマルスタシマブを単回皮下投与したときの PK，PD，安全性および忍容性を評価する単群，非無作為化，非対照，非盲検，多施設共同試験	マルスタシマブ 300 mg 皮下投与	6		身体的検査，バイタルサイン，ECG，臨床検査の安全性評価項目，ISR	単回 追跡調査 2.5 ヵ月

Table 1.　マルスタシマブの安全性を評価した臨床試験

試験番号 試験の進捗	試験デザイン	マルスタシマブ 用量・用法	マルスタシマブの 投与例数 [a]	安全性評価項目	投与期間/ 追跡調査期間

a.　カットオフ日までに投与した例数
b.　治験実施計画書の規定により 150 mg まで増量可能
c.　B7841001 試験では，コホート 5 までの安全性，忍容性，PK および PD データにより次の試験（B7841002）への移行が十分であると判断されたため，計画したコホート 6（1000 mg 静脈内投与）およびコホート 7（2000 mg 静脈内投与）は評価しなかった。
d.　2 例が新規に組み入れられ，300 mg 皮下負荷投与後に 150 mg 週 1 回皮下投与した。

第 1 相 PK 試験（B7841001 試験，B7841009 試験および B7841010 試験）のデータを 2.1.7 項に，治験実施中の第 3 相試験（B7841005 試験および B7841007 試験）のインヒビター保有コホートおよび治験実施中の小児試験（B7841008 試験）のデータを 2.1.8 項にそれぞれ示した。第 2 相試験（B7841002 試験）および検証的試験の第 3 相試験（B7841005 試験）ならびにそれぞれの長期継続投与試験（B7841003 試験および B7841007 試験）の安全性併合解析のデータを 2 項に示した。

1.1.2. 治験対象集団の選択

治験の選択基準は以下のとおりであった。

B7841003 試験では，治験実施計画書の改訂により 12 歳以上の青年の治験参加者の組み入れが可能となったが，実際には青年は組み入れられなかった。B7841005 試験では，治験実施計画書の改訂によって中等度重症（FIX が 2%以下）から重症（FIX が 1%未満）の血友病 B 患者の組み入れが可能となった。しかし，検証的試験の B7841005 試験に組み入れられたインヒビター非保有のすべての治験参加者は，重症の血友病 A または血友病 B の患者であった。

1.1.3. 安全性評価項目

本項で用いたマルスタシマブの安全性評価項目には以下を含む。

- 有害事象／重篤な有害事象
- AESI：
  - 血栓塞栓事象
  - 血栓性微小血管症
  - 播種性血管内凝固／消費性凝固障害
  - 注射部位反応
  - 重度の過敏症およびアナフィラキシー反応
  - COVID-19 感染症
  - 継続的なモニタリングまたは治療の変更を要するその他の有害事象：出血，肝障害，薬物性肝障害，肝臓関連の臨床検査（トランスアミナーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼ）および高血圧
- 免疫原性
- 臨床検査／バイタルサイン

1.1.4. 試験データの併合方法

安全性併合解析には，第 1b/2 相 B7841002 試験および B7841003 試験（150 mg，300 mg または 450 mg の週 1 回皮下投与）を完了したインヒビター保有および非保有の治験参加者の安全性

データの他，第 3 相 B7841005 試験（150 mg 週 1 回皮下投与）を完了したインヒビター非保有の治験参加者および第 3 相長期継続投与 B7841007 試験（150 mg 週 1 回皮下投与）を実施中のインヒビター非保有の治験参加者の安全性データを含めた。

健康治験参加者を対象とした第 1 相単回投与試験（B7841001 試験および B7841009 試験）および重症の血友病 A または血友病 B の中国人治験参加者を対象とした B7841010 試験のデータは，M2.7.4 の併合解析からは除外した。M2.7.4 の記載を裏付けるこれらの治験の解析結果については個々の治験総括報告書に示した。

本申請時点で完了していない実施中のコホート／試験（B7841005/ B7841007 試験のインヒビター保有コホートのデータおよび実施中の第 3 相 B7841008 試験のすべてのデータ）の重要な安全性データ（投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象，死亡，AESI および対応する安全性の叙述）については，本申請の解析では併合しておらず，別途提示した（2.1.8 項参照）。

安全性併合データセット

安全性併合解析には，事前に規定した 2 つの併合データセットを用いた。

- 比較データセット：B7841005 試験のインヒビター非保有コホートのすべてのデータを用いて，観察期の標準治療と投与期のマルスタシマブを比較したときの安全性および忍容性を評価する。すべてのデータは B7841005 試験から得られるため，M2.7.4 では治験総括報告書のデータセットを利用し，安全性の簡潔な要約を記載した。

- マルスタシマブのデータセット：B7841002/ B7841003 試験（全治験参加者）および B7841005/ B7841007 試験（インヒビター非保有コホートのみ）で治験薬投与を 1 回以上受けた治験参加者について，マルスタシマブの初回投与後の全安全性評価データを含めた。このデータセットは比較データセットで評価し，治験参加者数が多いため，発現割合の比較的低い有害事象の検出にも役立つ。第 3 相長期継続投与試験のデータが含まれることから，マルスタシマブのデータセットでは 1 年を超える曝露期間の長期安全性データも評価できる。本データセットにおける 5 つの分類とその論理的根拠を Table 2 に示した。

Table 2. Marstacimab Dataset Grouping (OP Data Excluded)

Column	Study	N (Unique)	Exposure	Rationale
1	B7841002	26	3 months	Short term safety up to 3 months including participants who received doses at or above the Phase 3 dose
2	B7841002/ B7841003	28 (=26+2)[a]	3 to ~15 months	Phase 1b/2 safety up to 15 months for 28 unique participants
3	B7841005	116	12 months	Phase 3 safety up to 12 months for the intended dose
4	B7841007	87	Up to additional 16 months at time of submission beyond 1	Long-term safety beyond a year for the intended dose

Table 2. Marstacimab Dataset Grouping (OP Data Excluded)

Column	Study	N (Unique)	Exposure	Rationale
			year from Study B7841005	
5	B7841005/ B7841007	116	12 to ~28 months	Safety for the intended dose over the entire treatment[b]

a. Includes 2 newly enrolled participants into Study B7841003
b. Participants in Studies B7841002/B7841003 who received the intended dose (n=6/4) were not integrated with Studies B7841005/B7841007 due to dose gaps between Studies B7841002 and B7841003 as well as within Study B7841003

1.1.5. 解析方法

1.1.5.1. 解析対象集団

比較データセットは B7841005 試験の「全安全性解析対象集団」と同一である。本集団には以下の治験参加者を含めた。

- 観察期に定期補充療法を受けた治験参加者では，観察期に定期補充療法または出血時補充療法を 1 回以上受けたすべての治験参加者
- 観察期に出血時補充療法を受けた治験参加者では，Visit 2（観察期のベースライン）の手順のいずれかを完了したすべての治験参加者

投与期の要約には，マルスタシマブ投与を 1 回以上受けた治験参加者を含めた。

マルスタシマブのデータセットは，マルスタシマブ投与を 1 回以上受けた併合解析集団に含まれる該当治験の全治験参加者によって構成された。

1.1.5.2. MedDRA バージョン

各治験の安全性評価には，各データベースリリース時の MedDRA version を用いた。治験間で MedDRA version が異なるため，併合解析では B7841005 試験の治験総括報告書（中間報告）の作成時に使用した version 25.1 を一貫して用いた。なお，臨床試験結果の有害事象名の和訳には MedDRA/J の 26.0 版を用いた。

1.1.5.3. 有害事象

B7841003 試験，B7841005 試験および B7841007 試験では，ベースライン時に同様の事象が同程度またはそれを上回る重症度で認められたか否かに関わらず，治験薬投与開始後に発現した事象を有害事象とみなした。B7841002 試験では，治験薬投与開始後に発現または症状が増悪した事象を有害事象と定義した。

併合解析したすべての治験で，ベースライン時に同様の事象が同程度またはそれを上回る重症度で認められたか否かに関わらず，治験薬投与開始後に発現した事象を有害事象とみなした。

スクリーニング期間に発現した有害事象は含めなかった。

1 例に特定の有害事象（PT）が複数回発現した場合は，最も高い重症度のみを要約した。

なお，第 1b/2 相試験および第 2 相試験（B7841002 試験および B7841003 試験）の治験総括報告書でそれぞれ示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語が同じ有害事象を 1 件として集計した。CTD M2.7.4 および第 3 相試験（B7841005 試験および B7841007 試験）で示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語，発現日が同じ有害事象を 1 件として集計した。

1.1.5.3.1. 注目すべき有害事象

AESI は，マルスタシマブの作用機序（TFPI の阻害）または製剤／マルスタシマブの投与方法（mAb，皮下注射）で生じた懸念される安全性関連事象を評価し，特定の MedDRA 検索方針に基づきそれぞれの PT を特定した。

- 血栓塞栓事象
- 血栓性微小血管症
- 播種性血管内凝固／消費性凝固障害
- 注射部位反応
- 重度の過敏症
- アナフィラキシー反応
- COVID-19 感染症

検索方法の概要を Table 3 に示した。

Table 3. Categories of Special Interest

MedDRA Version 24.1	
Endpoint	**MedDRA Search Strategy**
Thrombotic Events Pulmonary embolism DVTs Thrombotic Microangiopathy Sections 2.1.5.1.1 and 2.1.5.1.2	EMBOLIC AND THROMBOTIC EVENTS (SMQ) (Broad and Narrow)
Disseminated Intravascular Coagulation/Consumption Coagulopathy Section 2.1.5.1.3	Haemorrhage terms (excl laboratory terms) (SMQ) (Narrow)
Injection/infusion Site Reaction Injection site urticaria Injection site hypersensitivity, dermatitis, eczema, rash, urticaria, panniculitis, site recall reaction, vasculitis	ANAPHYLACTIC REACTION (SMQ) (Narrow) HYPERSENSITIVITY (SMQ) Broad and Narrow EMBOLIC AND THROMBOTIC EVENTS (SMQ) (Narrow)

Table 3. Categories of Special Interest

MedDRA Version 24.1	
Endpoint	**MedDRA Search Strategy**
Injection site thrombosis All types of ISRs Injection site oedema, swelling Injection site haemorrhage, injection site bruising Section 2.1.5.1.4	• Embolic and thrombotic events, vessel type unspecified and mixed arterial and venous (SMQ) (Narrow) EXTRAVASATION EVENTS (INJECTIONS, INFUSIONS AND IMPLANTS) (SMQ) Narrow HAEMODYNAMIC OEDEMA, EFFUSIONS AND FLUID OVERLOAD (SMQ) Narrow HAEMORRHAGES (SMQ) Narrow • Haemorrhage terms (excl laboratory terms) (SMQ) Narrow
Immunogenicity Severe Hypersensitivity and Anaphylactic Reactions All immune-mediated adverse events Pyrexia and Hyperpyrexia Section 2.1.5.1.5	ANAPHYLACTIC REACTION (SMQ) (Narrow) ANGIOEDEMA (SMQ) (Broad and Narrow) HYPERSENSITIVITY (SMQ) (Broad and Narrow) IMMUNE-MEDIATED/AUTOIMMUNE DISORDERS (SMQ) (Narrow) DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS SYNDROME (SMQ) (Narrow) **Specially programmed:** • Neutralizing Antibodies (PT) • Neutralizing Antibodies positive (PT)
Hypertension Prolonged QTcF	HYPERTENSION (SMQ) Narrow TORSADE DE POINTES/QT PROLONGATION (SMQ) (Narrow)
Hepatic abnormalities Potential Hy's Law Cases PTs will include abnormal fibrinogen, thrombin, factor levels, thromboplastin decreases, coagulation factor decreases, INRs abnormal, prolonged PTTs Section 3.1.3	HEPATIC DISORDERS (SMQ) (Narrow) Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ) (Narrow) Liver-related coagulation and bleeding disturbances (SMQ) (Narrow)
COVID-19 Infection/reported AEs	COVID-19 (SMQ) Broad and Narrow
	ISCHAEMIC HEART DISEASE (SMQ) (Narrow) • Myocardial infarction (SMQ) (Narrow)

Table 3. Categories of Special Interest

MedDRA Version 24.1	
Endpoint	**MedDRA Search Strategy**
	• Other ischemic heart disease (SMQ) (Narrow)
Other	Based on review of the data, other events/participants may require a narrative.

Preferred term; SMQ, standard MedDRA query; QT, Q and T point of a cardiac polarization cycle; QTcF, Fredericia corrected QT ; PT, preferred term; PTT, partial thrombin time; DVT, deep vein thrombosis; INR, international normalized ratio.

1.1.5.4. 臨床検査およびその他の評価

心電図および身体的検査については治験総括報告書に示し，M2.7.4 でも治験ごとに要約した。バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）については併合解析で評価した。

M2.7.4 に含めた特定の臨床検査項目を Table 4 に示した。測定値およびベースラインからの変化量を要約した（基準値下限，基準値および基準値上限などを示すシフトテーブルを含む）。

Table 4. Safety Lab Tests to Be Summarized in SCS

Hemoglobin
Hematocrit
Liver function tests (LFTs), including albumin, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), bilirubin (total, direct), alkaline phosphatase (ALP)
Activated partial thromboplastin time (aPTT) (sec)
Prothrombin Time (sec)
Prothrombin International normalized ratio (INR)
White blood cell (WBC) count total
Platelet count
Serum creatinine
Troponin I
Fibrinogen

TFPI（総濃度および遊離濃度），トロンビン生成試験，プロトロンビンフラグメント 1+2，D-ダイマーおよび希釈トロンビン時間の PD パラメータについては M2.7.2.2.1.1.3 および M2.7.2.2.1.2.3 に示した。

1.1.5.5. 安全性部分集団解析

比較データセットおよびマルスタシマブのデータセットで，10 例以上の部分集団を，年齢群（18 歳未満，18 歳以上），血友病型（血友病 A，血友病 B），地理的地域（北米，欧州，アジア，中東，南米および南アフリカ），人種および民族別に部分集団解析を実施した。

M2.7.4 では以下について要約した。

- SOC および PT 別の有害事象の発現割合および重症度
- 治験薬との関連性，SOC および PT 別の有害事象の発現割合および重症度
- SOC および PT 別の投与中止に至った有害事象の発現割合
- 重篤な有害事象の発現割合
- AESI および継続的モニタリングが必要な追加の事象の発現割合

1.1.5.6. 安全性の叙述の計画

安全性に関する治験参加者の叙述は，治験総括報告書にそれぞれ記載した。

以下のいずれかの基準に合致した治験参加者の関連するすべての事象および情報について安全性の叙述を作成した。

- 重篤な有害事象（死亡を含む）
- 投与および／または治験の中止に至った非重篤な有害事象の叙述
- その他の重大で非重篤な有害事象（AESI）の叙述
- 有害事象として報告されなかった臨床検査値異常の叙述
  - NAb 陽性を含む
  - 特定の臨床検査値異常を発現した治験参加者は，潜在的な DILI（Hy's law）症例としてさらに評価するための肝機能検査値（アルカリホスファターゼ，ALT，AST，総ビリルビン）異常および臨床検査データの評価に基づく判定を含む
  - 臨床検査データの評価に基づき判定する心筋トロポニン I を含む
- 環境曝露，妊娠中または授乳期間中の曝露，および職業的薬物曝露の叙述
- 用量増量［B7841005 試験および B7841007 試験（インヒビター非保有の治験参加者）］
  - B7841005 試験でマルスタシマブ 300 mg に増量した治験参加者
  - B7841005 試験でマルスタシマブ 300 mg に増量し，B7841007 試験で 300 mg を投与継続した治験参加者
  - B7841007 試験でマルスタシマブ 300 mg に増量した治験参加者

1.1.5.7. 併用療法

併用療法には，処置，薬物療法またはワクチン接種を含む（処方薬，市販薬，漢方薬，ビタミン剤および健康補助食品などの代替治療薬を含む非処方薬を含む）。併用可能療法および併

用禁止療法の要約は，治験総括報告書にそれぞれ示した（M5.3.5.2. B7841002 CSR Section 10.4，B7841003 CSR Section 10.4，B7841005 Interim CSR Section 4.5.2，B7841007 Substudy CSR Section 4.5.2，B7841007 Interim CSR Section 4.5.2，M5.3.3.1. B7841001 CSR Section 10.3 および M5.3.1.2. B7841009 CSR Section 4.5）。

安全性併合解析対象集団で用いた併用療法の凝固因子補充療法については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.4.2.1 に示した。凝固因子補充療法以外の併用療法については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.4.2.2 に示した。

B7841005 試験の凝固因子補充療法は，観察期では出血に対する治療で併用療法とみなさない。しかし，マルスタシマブの投与期では併用療法とし，詳細を 1.2.2.2 項に示した。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 治験参加者の内訳

1.2.1.1. B7841005 試験

2023 年 4 月 [redacted] 日時点で，最終治験参加者の最終来院におけるインヒビター非保有コホートの治験参加者の内訳は以下のとおりであった。

- 前治療としての出血時補充療法群に 37 例が組み入れられ，そのうち 34 例（91.9%）は 6 ヵ月間の観察期を完了し，3 例（8.1%）は観察期に治験を中止した［治験実施計画書からの逸脱 2 例，その他の理由（他国に転居）1 例］。観察期を完了した 34 例中 33 例は投与期に移行し，全 33 例（100%）が 12 ヵ月間の投与期を完了した。投与期に治験を中止した治験参加者はいなかった。

- 前治療としての定期補充療法群に 91 例が組み入れられ，そのうち 84 例（92.3%）は 6 ヵ月間の観察期を完了し，7 例（7.7%）は観察期に治験を中止した（適格性基準不適合 5 例，治験実施計画書からの逸脱 2 例）。観察期を完了した 84 例中 83 例は投与期に移行し，そのうち 78 例（94.0%）は 12 ヵ月間の投与期を完了し，5 例（6.0%）は治験を中止した（同意撤回 4 例，有害事象による中止 1 例）。

- 2 例（前治療としての出血時補充療法群 1 例および前治療としての定期補充療法群 1 例）は観察期を完了したが，投与期に移行する適格性基準に不適合であったため，投与期に移行後マルスタシマブ投与前に治験を中止した。

- 12 ヵ月間のマルスタシマブの投与期を完了した 111 例中 108 例は，長期継続投与 B7841007 試験に参加する予定であった。

- 前治療としての出血時補充療法群の 1 例および前治療としての定期補充療法群の 8 例は，B7841005 試験の追跡調査期間に移行した。なお，長期継続投与 B7841007 試験に組み入れ予定の治験参加者は，追跡調査期間に移行しなかった

B7841005 試験の治験参加者の内訳を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 4.1 に示した。

1.2.1.2. 安全性併合解析対象集団

併合解析データセットの治験参加者の内訳は以下のとおりであった。

- B7841005 試験の投与期に移行したインヒビター非保有の治験参加者 116 例中 111 例（95.7%）は，12 ヵ月間のマルスタシマブ投与期を完了した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在，90 例が B7841005 試験を完了し，そのうち 88 例が 2023 年 3 月 [redacted] 日までに B7841007 試験に組み入れられ，B7841005/ B7841007 試験の解析に含めた［前治療としての出血時補充療法群 30 例中 29 例（96.7%），前治療としての定期補充療法群 60 例中 59 例（98.3%）］（M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.1.1.2.1）。2 例は，治験依頼者による判断（1 例は観察コホートでの出血時補充療法中）および治験責任医師の判断（1 例は観察コホートでの予防のための定期療法中）により B7841007 試験に移行しなかった（Table 5）。

- B7841002 試験に組み入れられた 27 例中 24 例は治験を完了し，2 例は有害事象により治験を中止し，1 例は同意を撤回した（Table 5）。B7841002 試験を完了した治験参加者のうち，18 例が非盲検継続投与 B7841003 試験に組み入れられた。また，2 例が新たに B7841003 試験の 150 mg 週 1 回皮下投与群に組み入れられた。20 例中 18 例（新たに組み入れられた 2 例を含む）が B7841003 試験を完了し，2 例が治験参加者による同意撤回のため治験を中止した（Table 5，M5.3.5.2 B7841002 CSR Section 12.5.1 および B7841003 CSR Section 10.1）。

治験中止を含む併合解析の治験参加者の内訳を Table 5 に示した。

Table 5. Disposition Events Summary

Number (%) of Participants	B7841002 (N=27) n (%)	B7841002/B7841003 (N=29) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=88) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)
Disposition Phase*:					
Participants Entered:	27 (100.0)	29 (100.0)	116 (100.0)	88 (100.0)	116 (100.0)
Status:					
Discontinued	3 (11.1)	5 (17.2)	5 (4.3)	2 (2.3)	7 (6.0)
Reason for Discontinuation#:					
Adverse Event	2 (7.4)	2 (6.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Death	0	0	0	0	0
Global Deterioration of Health Status	0	0	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0	0	0
Medication Error Without Associated Adverse Event	0	0	0	0	0
No Longer Meets Eligibility Criteria	0	0	0	0	0

Table 5. Disposition Events Summary

Number (%) of Participants	B7841002 (N=27) n (%)	B7841002/B7841003 (N=29) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=88) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)
Physician Decision	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian	0	0	0	0	0
Withdrawal by Subject	1 (3.7)	3 (10.3)	4 (3.4)	2 (2.3)	6 (5.2)
Other	0	0	0	0	0
Completed	24 (88.9)	24 (82.8)	111 (95.7)	0	23 (19.8)
Ongoing	0	0	0	86 (97.7)	86 (74.1)

Note: A unique participant is counted only once within each column.
Column B7841002/B7841003 presents disposition at Study B7841002 for those who did not roll over to Study B7841003, and at Study B7841003 for those who did roll over to Study B7841003;
Column B7841005/B7841007 presents disposition at Study B7841005 for those who did not roll over to Study B7841007, and at Study B7841007 for those who did roll over to Study B7841007.
*marstacimab treatment period at each study for columns B7841002 & B7841007; marstacimab treatment period in at least one study for column B7841002/B7841003;Active Treatment Phase of Study B7841005 for columns B7841005 and B7841005/B7841007.
#: listing all reasons included in at least one study
Table created by:
/Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/saseng/cdisc3_0/macros/adds_s001.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl adds Table Generation: 09JUN2023 (06:08)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/adds_s001
Table 14.1.1.2 Marstacimab is for Pfizer internal use.

1.2.2. 曝露状況

1.2.2.1. マルスタシマブへの曝露状況

B7841002/ B7841003 試験および B7841005/ B7841007 試験での治験薬への曝露状況を，投与期間，曝露期間，総曝露年数，週あたりの平均投与量，投与失敗日数および治験薬の投与遵守に基づき要約した。マルスタシマブへの曝露状況の要約において，各投与失敗時の部分注射の投与量は 75 mg（予定総投与量の 50%）とみなした。これらの治験全体では，144 例がマルスタシマブに曝露し，総曝露期間は 187.2 人年であった。

- B7841002/ B7841003 試験の 28 例では，投与期間の中央値（範囲）は 448.5 日（35.0～492.0 日），総曝露期間は 25.0 人年であった。B7841002 試験の 1 例は，有害事象の注射部位疼痛が複数回認められたため，Day 30 以降は投与量が 450 mg から 300 mg に変更された。B7841002 試験で 1 例がスクリーニングで脱落したため，B7841002/ B7841003 試験の治験参

加者数（Table 5）は，B7841002/ B7841003 試験で治験薬投与を受けた治験参加者数（Table 6）とは異なる。

- B7841005 試験のインヒビター非保有の治験参加者 116 例では，投与期間の中央値（範囲）は 364.0 日（28.0～392.0 日）であり，総曝露期間は 112.2 人年であった。
- B7841007 試験のインヒビター非保有の治験参加者 87 例では，投与期間の中央値（範囲）は 193.0 日（34.0～483.0 日）であり，総曝露期間は 50.0 人年であった。

曝露状況の詳細な要約を Table 6 に示した。

Table 6. Summary of Marstacimab Exposure - Marstacimab Dataset

	B7841002 (N=26)	B7841002/B7841003 (N=28)	B7841005 (N=116)	B7841007 (N=87)	B7841005/B7841007 (N=116)	All (Unique Participants) (N=144)
Duration of Treatment (Day)[1]						
n	26	28	116	87	116	144
Mean (SD)	80.9 (11.67)	325.9 (176.94)	353.4 (53.09)	209.8 (118.37)	510.7 (157.46)	474.8 (176.75)
Median	84.0	448.5	364.0	193.0	518.5	464.0
(Min, Max)	(35.0 , 90.0)	(35.0 , 492.0)	(28.0 , 392.0)	(34.0 , 483.0)	(28.0 , 847.0)	(28.0 , 847.0)
Category, n (%)[2]						
< 1 Month	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.7)
≥ 1 Month to < 3 Months	25 (96.2)	8 (28.6)	0	15 (17.2)	0	8 (5.6)
≥ 3 Months to < 6 Months	1 (3.8)	1 (3.6)	3 (2.6)	24 (27.6)	3 (2.6)	4 (2.8)
≥ 6 Months to < 9 Months	0	0	1 (0.9)	23 (26.4)	1 (0.9)	1 (0.7)
≥ 9 Months to < 12 Months	0	0	24 (20.7)	12 (13.8)	5 (4.3)	5 (3.5)
≥ 12 Months to < 18 Months	0	19 (67.9)	87 (75.0)	13 (14.9)	54 (46.6)	73 (50.7)
≥ 18 Months to < 24 Months	0	0	0	0	38 (32.8)	38 (26.4)
≥ 24 Months	0	0	0	0	14 (12.1)	14 (9.7)
Total Exposure (Participant Years)*	5.8	25.0	112.2	50.0	162.2	187.2
Exposure Days per Participant[3]						
n	26	28	116	87	116	144
Mean (SD)	10.9 (1.92)	43.4 (23.96)	49.8 (7.70)	29.9 (16.86)	72.2 (22.63)	66.6 (25.51)
Median	12.0	55.5	52.0	28.0	71.0	65.0
(Min, Max)	(5.0 , 12.0)	(5.0 , 66.0)	(4.0 , 56.0)	(5.0 , 68.0)	(4.0 , 120.0)	(4.0 , 120.0)
Average Weekly Dose (mg) per Participant[4]						
n	26	28	116	87	116	144
Mean (SD)	278.2 (93.36)	246.0 (73.41)	157.1 (18.16)	168.4 (49.66)	159.7 (24.26)	176.5 (51.63)
Median	300.0	269.6	152.9	150.0	151.7	152.0
(Min, Max)	(126.9 , 450.0)	(147.8 , 450.0)	(121.2 , 237.7)	(125.0 , 300.0)	(130.1 , 265.2)	(130.1 , 450.0)

Table 6. Summary of Marstacimab Exposure - Marstacimab Dataset

	B7841002 (N=26)	B7841002/B7841003 (N=28)	B7841005 (N=116)	B7841007 (N=87)	B7841005/B7841007 (N=116)	All (Unique Participants) (N=144)
Number of Missed Dose Days[5]						
n	26	28	116	87	116	144
Mean (SD)	0.9 (1.41)	3.4 (5.36)	1.0 (1.96)	0.3 (0.59)	1.1 (2.01)	1.6 (3.08)
Median	0.5	1.0	0.0	0.0	1.0	1.0
(Min, Max)	(0.0 , 6.0)	(0.0 , 22.0)	(0.0 , 13.0)	(0.0 , 3.0)	(0.0 , 13.0)	(0.0 , 22.0)
Percent of Missed Dose Days (%)[6]						
n	26	28	116	87	116	144
Mean (SD)	7.4 (10.93)	7.7 (11.04)	1.9 (3.79)	1.3 (2.88)	1.7 (3.19)	2.9 (6.07)
Median	3.8	4.2	0.0	0.0	1.0	1.1
(Min, Max)	(0.0 , 46.2)	(0.0 , 46.2)	(0.0 , 25.0)	(0.0 , 16.7)	(0.0 , 25.0)	(0.0 , 46.2)

1. Defined as the last dose date - the first dose date + 7
2. A month is defined as 30 days
3. Total number of days injection occurred per participant i.e. the total number of exposure days on which study drug was actually administered
4. Total dose / ceiling (duration of treatment / 7). Each partial injection was considered as 75 mg, i.e., 50% of the full intended dose
5. Max [(Ceiling (duration of treatment / 7) - number of exposure days), 0]
6. Number of missed dose days / ceiling (duration of treatment / 7) * 100%

*: Obtained as mean duration of treatment * n/365.25
Table created by: /Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/saseng/cdisc3_0/macros/t_exp_sum1.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adex Table Generation: 28JUN2023 (11:38)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/t_exp_sum1
Table 14.4.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

用量変更については 2.1.4.2 項に示した。B7841005 試験の曝露状況の詳細な要約を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 4.6.1 に示した。

1.2.2.2. 凝固因子補充療法への曝露状況

凝固因子補充療法について，投与の理由（出血時補充，定期補充，医学的／歯科的処置のための予備的補充療法，スポーツ活動／身体的活動に対する予備的補充療法，および全般）別に要約した。治験参加者 1 例あたりの総投与量（IU，年間平均），年換算した投与量（IU/kg），注射時の注入量の範囲（IU），1 例あたりの注入数，1 例あたりの曝露期間および 1 投与あたりの用量（IU/kg）について算出した。

1.2.2.2.1. B7841005 試験

観察期に出血時補充療法を受けた安全性解析対象集団の 37 例では，凝固因子補充療法の曝露期間の平均値（SD）は 29 日（±20 日）であり，凝固因子補充療法の治験参加者の曝露期間の中央値（範囲）は 23 日（0～79 日）であった。

観察期に定期補充療法を受けた安全性解析対象集団の 91 例では，観察期の凝固因子補充療法の曝露期間の平均値（SD）は 58 日（±24 日）であり，凝固因子補充療法の治験参加者の曝露期間の中央値（範囲）は 57 日（3～98 日）であった。定期補充療法の投与方法は添付文書および実施国の要件に基づき適切であり，年換算した治験参加者の総投与量の平均値（SD）は 3578 IU/kg（±1459 IU/kg），投与量の平均値（SD）は 31 IU/kg（±15 IU/kg）であった。治験参加者の注入数および前治療としての定期補充療法の理由を問わない因子補充療法に基づき，解析対象集団の 92.3%（84/91 例）は，観察期に処方された定期補充療法を 80%以上遵守した。

血友病 A または血友病 B の 116 例がマルスタシマブ投与を受け，投与期間の中央値（範囲）は 364.0 日（28.0～392.0 日）であった。治験参加者全体の投与失敗日数の割合の平均値（1.9%）は低く，治験薬の投与遵守が良好であることが示された。投与期に処方されたマルスタシマブの投与方法を 80%以上遵守した治験参加者の割合は，98.3%（114/116 例）であった。

投与期の凝固因子補充療法は併用療法とみなし，詳細を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 4.5.2 に示した。

曝露状況の詳細を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 4.6.1 および B7841005 Interim CSR Table 14.4.1.2 に示した。

1.2.2.2.2. 安全性併合解析対象集団

- B7841005 試験の 116 例では，凝固因子補充療法への曝露期間の平均値（SD）は 5.9 日（±8.44 日），年換算した投与量の平均値（SD）は 196.0 IU/kg（±309.27 IU/kg）であった。
- B7841005/B7841007 試験の 116 例では，凝固因子補充療法への曝露期間の平均値（SD）は 7.8 日（±10.04 日），年換算した投与量の平均値（SD）は 320.2 IU/kg（±659.37 IU/kg）であった。
- B7841007 試験の 87 例では，凝固因子補充療法への曝露期間の平均値（SD）は 2.5 日（±4.21 日），年換算した投与量の平均値（SD）は 165.6 IU/kg（±627.57 IU/kg）であった。

凝固因子補充療法への曝露状況の詳細については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.4.2.1 に示した。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

併合解析データセットの人口統計学的特性は以下のとおりであった。

- B7841002/ B7841003 試験の治験参加者の全 28 例が男性であり，年齢の中央値（範囲）は 34.5 歳（19～63 歳）であった。人種は，白人が 16 例（57.1%），黒人／アフリカ系アメリカ人が 12 例（42.9%）であった（Table 7）。

  全治験参加者が 18 歳以上の成人であり，青年（12 歳以上 18 歳未満）はいなかった。血友病 A が 25 例（89.3%），血友病 B が 3 例（10.7%）であった（Table 8）。血友病 A の治験参加者のうち，ベースライン時に FVIII に対するインヒビター保有は 6 例（24.0%）であり，インヒビター非保有は 19 例（76.0%）であった。ベースライン時に FIX に対するインヒビターを保有する血友病 B の治験参加者はいなかった（インヒビター保有の既往がある場合のみ検査を実施した）。ベースライン時に標的関節数を有する治験参加者は 26 例（92.9%）であった。治験参加者は，南米（11 例，39.3%），南アフリカ（10 例，35.7%），欧州（5 例，17.9%），北米（2 例，7.1%）に居住し，中東またはアジアの治験参加者はいなかった。

- B7841005/ B7841007 試験の治験参加者の全 116 例が男性であり，年齢の中央値（範囲）は 29.5 歳（13～66 歳）であった。人種は，白人が 56 例（48.3%），黒人／アフリカ系アメリカ人が 1 例（0.9%），アジア人が 58 例（50.0%）であった（Table 7）。

  成人（18 歳以上）の治験参加者は 97 例（83.6%）で，血友病 A が 76 例（65.5%），血友病 B が 21 例（18.1%）であった。青年（12 歳以上 18 歳未満）の治験参加者は 19 例（16.4%）で，血友病 A が 15 例（12.9%），血友病 B が 4 例（3.4%）であった。ベースライン時に FVIII に対するインヒビターを保有する血友病 A の治験参加者，およびベースライン時に FIX に対するインヒビターを保有する血友病 B の治験参加者はいなかった。ベースライン時に標的関節数を有する治験参加者は 80 例（69.0%）であった。地理的地域は，アジアが 51 例（44.0%），欧州が 39 例（33.6%），北米が 14 例（12.1%），中東が 12 例（10.3%）であった。南米または南アフリカの治験参加者はいなかった（Table 8）。

  注：本治験では，計 20 例の青年がインヒビター非保有コホートで治験薬投与を受けた。GCP 非遵守により 1 つの治験実施医療機関（施設 ID1053，メキシコ・モンテレー）で治験中止し，1 例のデータを治験総括報告書のデータ解析から除外した。当該治験参加者はインヒビター非保有コホートであり，観察期に定期補充療法を受け，投与期にマルスタシマブ投与を 1 回受けた。有害事象は認められなかった。

併合解析に含めた治験対象集団の人口統計学特性および治験参加者特性を Table 7 および Table 8 にそれぞれ示した。

Table 7. Demographic Characteristics - Marstacimab Dataset

	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)	All (Unique Participants) (N=144) n (%)
Age (years), n (%)						
< 18	0	0	19 (16.4)	14 (16.1)	19 (16.4)	19 (13.2)
18-44	19 (73.1)	21 (75.0)	70 (60.3)	54 (62.1)	70 (60.3)	91 (63.2)
45-64	7 (26.9)	7 (25.0)	26 (22.4)	18 (20.7)	26 (22.4)	33 (22.9)
65-74	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.9)	1 (0.7)
≥ 75	0	0	0	0	0	0
Mean (SD)	36.7 (12.05)	35.5 (12.39)	32.4 (13.80)	31.7 (13.54)	32.4 (13.80)	33.0 (13.55)
Median	35.5	34.5	29.5	29.0	29.5	31.0
(Q1, Q3)	(27.0, 46.0)	(26.0, 44.5)	(21.0, 44.0)	(21.0, 43.0)	(21.0, 44.0)	(21.5, 44.0)
(Min,Max)	(19, 63)	(19, 63)	(13, 66)	(13, 66)	(13, 66)	(13, 66)
Gender, n (%)						
Male	26 (100.0)	28 (100.0)	116 (100.0)	87 (100.0)	116 (100.0)	144 (100.0)
Race, n (%)						
Black or African American	12 (46.2)	12 (42.9)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.9)	13 (9.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
Asian	0	0	58 (50.0)	42 (48.3)	58 (50.0)	58 (40.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
White	14 (53.8)	16 (57.1)	56 (48.3)	43 (49.4)	56 (48.3)	72 (50.0)
Not Reported	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.9)	1 (0.7)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	11 (42.3)	11 (39.3)	12 (10.3)	12 (13.8)	12 (10.3)	23 (16.0)
Not Hispanic or Latino	15 (57.7)	17 (60.7)	104 (89.7)	75 (86.2)	104 (89.7)	121 (84.0)
Baseline eGFR* (mL/min/1.73m^2), n (%)						
≥ 90	NA	NA	91 (78.4)	68 (78.2)	91 (78.4)	91 (63.2)
≥ 60 to < 90	NA	NA	23 (19.8)	14 (16.1)	23 (19.8)	23 (16.0)

Table 7. Demographic Characteristics - Marstacimab Dataset

	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)	All (Unique Participants) (N=144) n (%)
≥ 30 to < 60	NA	NA	0	0	0	0
< 30	NA	NA	0	0	0	0
Missing	NA	NA	2 (1.7)	5 (5.7)	2 (1.7)	2 (1.4)
Weight (kg)						
n	26	28	116	87	116	144
Mean (SD)	73.5 (13.72)	73.0 (13.53)	68.8 (16.41)	70.7 (15.76)	68.8 (16.41)	69.6 (15.93)
Median	75.9	74.9	69.7	70.4	69.7	70.0
(Q1, Q3)	(61.2, 86.1)	(60.9, 84.1)	(56.4, 78.7)	(59.1, 79.2)	(56.4, 78.7)	(57.7, 79.7)
(Min,Max)	(50.7, 96.0)	(50.7, 96.0)	(35.0, 120.0)	(39.0, 128.8)	(35.0, 120.0)	(35.0, 120.0)
Height (cm)						
n	26	28	116	86	116	144
Mean (SD)	174.5 (8.29)	174.9 (8.08)	170.6 (8.42)	171.8 (7.22)	170.6 (8.42)	171.5 (8.50)
Median	173.5	175.8	170.1	172.0	170.1	171.6
(Q1, Q3)	(170.5, 180.0)	(170.8, 180.0)	(166.4, 176.7)	(167.0, 177.2)	(166.4, 176.7)	(167.0, 178.0)
(Min,Max)	(158.0, 191.0)	(158.0, 191.0)	(141.0, 189.0)	(156.3, 193.0)	(141.0, 189.0)	(141.0, 191.0)
Body Mass Index (kg/m^2)						
n	26	28	116	86	116	144
Mean (SD)	24.1 (3.66)	23.9 (3.71)	23.5 (4.64)	23.9 (4.74)	23.5 (4.64)	23.6 (4.47)
Median	24.1	23.5	23.7	23.8	23.7	23.5
(Q1, Q3)	(21.4, 26.8)	(21.3, 26.8)	(19.2, 26.4)	(20.5, 26.8)	(19.2, 26.4)	(20.5, 26.5)
(Min,Max)	(17.8, 30.4)	(17.8, 30.4)	(15.2, 38.8)	(15.6, 38.9)	(15.2, 38.8)	(15.2, 38.8)

Table 7. Demographic Characteristics - Marstacimab Dataset

	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)	All (Unique Participants) (N=144) n (%)

Note: Demographics from the earlier study per participant were reported for columns B7841002/B7841003 and B7841005/B7841007.
For column B7841007, demographics from Study B7841005 were reported except for baseline eGFR, weight, height, and BMI.
eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) using Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) method for adults participants, eGFR using Ped Schwartz method in adolescent participants.
Table created by:/Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/ B784_SCS_BLA/saseng/cdisc3_0/macros/adsl_s001.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 20JUN2023 (11:57)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/adsl_s001
Table 14.1.2.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

Table 8. Participant Characteristics and Hemophilia History - Marstacimab Dataset

Participant Characteristics	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)	All (Unique Participants) (N=144) n (%)
Hemophilia Type, n (%)						
Hemophilia A	23 (88.5)	25 (89.3)	91 (78.4)	67 (77.0)	91 (78.4)	116 (80.6)
Hemophilia B	3 (11.5)	3 (10.7)	25 (21.6)	20 (23.0)	25 (21.6)	28 (19.4)
Age Groups, n (%)						
Adolescents (Ages 12 to < 18)	0	0	19 (16.4)	14 (16.1)	19 (16.4)	19 (13.2)
Adults (Ages 18 to < 75)	26 (100.0)	28 (100.0)	97 (83.6)	73 (83.9)	97 (83.6)	125 (86.8)
Age and Hemophilia Type, n (%)						
Adolescents Hemophilia A	0	0	15 (12.9)	11 (12.6)	15 (12.9)	15 (10.4)
Adolescents Hemophilia B	0	0	4 (3.4)	3 (3.4)	4 (3.4)	4 (2.8)
Adults Hemophilia A	23 (88.5)	25 (89.3)	76 (65.5)	56 (64.4)	76 (65.5)	101 (70.1)
Adults Hemophilia B	3 (11.5)	3 (10.7)	21 (18.1)	17 (19.5)	21 (18.1)	24 (16.7)
Family History of Hemophilia, n (%)						
Yes	15 (57.7)	15 (53.6)	63 (54.3)	48 (55.2)	63 (54.3)	78 (54.2)
No	11 (42.3)	13 (46.4)	51 (44.0)	37 (42.5)	51 (44.0)	64 (44.4)
Unknown	0	0	2 (1.7)	2 (2.3)	2 (1.7)	2 (1.4)
Factor VIII Activity at Baseline, n (%)						
Participants with Hemophilia A	23 (100.0)	25 (100.0)	91 (100.0)	67 (100.0)	91 (100.0)	116 (100.0)
< 1%	8 (34.8)	10 (40.0)	86 (94.5)	65 (97.0)	86 (94.5)	96 (82.8)
≥ 1%	15 (65.2)	15 (60.0)	5 (5.5)	2 (3.0)	5 (5.5)	20 (17.2)
Factor VIII Inhibitor at Baseline, n (%)						
Participants with Hemophilia A	23 (100.0)	25 (100.0)	91 (100.0)	67 (100.0)	91 (100.0)	116 (100.0)

Table 8. Participant Characteristics and Hemophilia History - Marstacimab Dataset

Participant Characteristics	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)	All (Unique Participants) (N=144) n (%)
Positive	4 (17.4)	6 (24.0)	0	0	0	6 (5.2)
Negative	19 (82.6)	19 (76.0)	91 (100.0)	67 (100.0)	91 (100.0)	110 (94.8)
Factor IX Activity at Baseline, n (%)						
Participants with Hemophilia B	3 (100.0)	3 (100.0)	25 (100.0)	20 (100.0)	25 (100.0)	28 (100.0)
≤ 2%	3 (100.0)	3 (100.0)	22 (88.0)	19 (95.0)	22 (88.0)	25 (89.3)
> 2%	0	0	3 (12.0)	1 (5.0)	3 (12.0)	3 (10.7)
Factor IX Inhibitor at Baseline, n (%)						
Participants with Hemophilia B	3 (100.0)	3 (100.0)	25 (100.0)	20 (100.0)	25 (100.0)	28 (100.0)
Positive	0	0	0	0	0	0
Negative	0	0	25 (100.0)	20 (100.0)	25 (100.0)	25 (89.3)
Missing*	3 (100.0)	3 (100.0)	0	0	0	3 (10.7)
ISTH Disease Severity, n (%)						
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	26 (100.0)	28 (100.0)	116 (100.0)	87 (100.0)	116 (100.0)	144 (100.0)
Number of Bleeds (in past 6 months), n (%)						
Number of participants with ≥ 6 bleeds	26 (100.0)	28 (100.0)	53 (45.7)	41 (47.1)	53 (45.7)	81 (56.3)
Number of participants with < 6 bleeds	0	0	63 (54.3)	46 (52.9)	63 (54.3)	63 (43.8)
n	26	28	116	87	116	144
Mean (SD)	9.5 (3.65)	9.4 (3.57)	11.4 (17.19)	11.8 (16.94)	11.4 (17.19)	11.0 (15.52)

Table 8. Participant Characteristics and Hemophilia History - Marstacimab Dataset

Participant Characteristics	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)	All (Unique Participants) (N=144) n (%)
Median	8.5	8.5	4.0	5.0	4.0	6.0
(Min, Max)	(6.0, 21.0)	(6.0, 21.0)	(0.0, 90.0)	(0.0, 85.0)	(0.0, 90.0)	(0.0, 90.0)
Number of Target Joints at Baseline, n (%)						
0	2 (7.7)	2 (7.1)	36 (31.0)	28 (32.2)	36 (31.0)	38 (26.4)
≥ 1	24 (92.3)	26 (92.9)	80 (69.0)	59 (67.8)	80 (69.0)	106 (73.6)
1	8 (30.8)	9 (32.1)	26 (22.4)	18 (20.7)	26 (22.4)	35 (24.3)
2	6 (23.1)	6 (21.4)	29 (25.0)	22 (25.3)	29 (25.0)	35 (24.3)
≥ 3	10 (38.5)	11 (39.3)	25 (21.6)	19 (21.8)	25 (21.6)	36 (25.0)
Target Joints, n (%)						
Right Shoulder	0	1 (3.6)	5 (4.3)	4 (4.6)	5 (4.3)	6 (4.2)
Left Shoulder	0	1 (3.6)	3 (2.6)	3 (3.4)	3 (2.6)	4 (2.8)
Right Elbow	12 (46.2)	13 (46.4)	22 (19.0)	14 (16.1)	22 (19.0)	35 (24.3)
Left Elbow	11 (42.3)	12 (42.9)	26 (22.4)	19 (21.8)	26 (22.4)	38 (26.4)
Right Wrist	0	0	0	0	0	0
Left Wrist	0	0	0	0	0	0
Right Hip	1 (3.8)	1 (3.6)	6 (5.2)	2 (2.3)	6 (5.2)	7 (4.9)
Left Hip	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)	2 (1.4)
Right Knee	12 (46.2)	14 (50.0)	31 (26.7)	25 (28.7)	31 (26.7)	45 (31.3)
Left Knee	12 (46.2)	12 (42.9)	34 (29.3)	24 (27.6)	34 (29.3)	46 (31.9)
Right Ankle	7 (26.9)	8 (28.6)	33 (28.4)	25 (28.7)	33 (28.4)	41 (28.5)
Left Ankle	7 (26.9)	8 (28.6)	19 (16.4)	16 (18.4)	19 (16.4)	27 (18.8)
Other	0	0	0	0	0	0
Hemophilic Arthropathy, n(%)						

Table 8. Participant Characteristics and Hemophilia History - Marstacimab Dataset

Participant Characteristics	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)	All (Unique Participants) (N=144) n (%)
Right Shoulder	0	0	6 (5.2)	4 (4.6)	6 (5.2)	6 (4.2)
Left Shoulder	1 (3.8)	1 (3.6)	6 (5.2)	4 (4.6)	6 (5.2)	7 (4.9)
Right Elbow	14 (53.8)	16 (57.1)	19 (16.4)	11 (12.6)	19 (16.4)	35 (24.3)
Left Elbow	15 (57.7)	16 (57.1)	26 (22.4)	17 (19.5)	26 (22.4)	42 (29.2)
Right Wrist	0	0	2 (1.7)	1 (1.1)	2 (1.7)	2 (1.4)
Left Wrist	0	0	2 (1.7)	1 (1.1)	2 (1.7)	2 (1.4)
Right Hip	1 (3.8)	1 (3.6)	4 (3.4)	1 (1.1)	4 (3.4)	5 (3.5)
Left Hip	0	0	4 (3.4)	1 (1.1)	4 (3.4)	4 (2.8)
Right Knee	11 (42.3)	12 (42.9)	21 (18.1)	16 (18.4)	21 (18.1)	33 (22.9)
Left Knee	13 (50.0)	13 (46.4)	24 (20.7)	14 (16.1)	24 (20.7)	37 (25.7)
Right Ankle	10 (38.5)	12 (42.9)	32 (27.6)	22 (25.3)	32 (27.6)	44 (30.6)
Left Ankle	9 (34.6)	10 (35.7)	23 (19.8)	17 (19.5)	23 (19.8)	33 (22.9)
Other	0	0	0	0	0	0
Geographical Region, n (%)						
Asia	0	0	51 (44.0)	39 (44.8)	51 (44.0)	51 (35.4)
Europe	4 (15.4)	5 (17.9)	39 (33.6)	30 (34.5)	39 (33.6)	44 (30.6)
Middle East	0	0	12 (10.3)	5 (5.7)	12 (10.3)	12 (8.3)
North America	2 (7.7)	2 (7.1)	14 (12.1)	13 (14.9)	14 (12.1)	16 (11.1)
South America	10 (38.5)	11 (39.3)	0	0	0	11 (7.6)
Southern Africa	10 (38.5)	10 (35.7)	0	0	0	10 (6.9)
Country, n (%)						
Brazil	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (0.7)
Canada	0	0	6 (5.2)	5 (5.7)	6 (5.2)	6 (4.2)
Chile	10 (38.5)	10 (35.7)	0	0	0	10 (6.9)

Table 8. Participant Characteristics and Hemophilia History - Marstacimab Dataset

Participant Characteristics	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)	All (Unique Participants) (N=144) n (%)
China	0	0	4 (3.4)	0	4 (3.4)	4 (2.8)
Croatia	2 (7.7)	2 (7.1)	3 (2.6)	2 (2.3)	3 (2.6)	5 (3.5)
France	0	0	5 (4.3)	4 (4.6)	5 (4.3)	5 (3.5)
Hong Kong	0	0	12 (10.3)	9 (10.3)	12 (10.3)	12 (8.3)
India	0	0	18 (15.5)	18 (20.7)	18 (15.5)	18 (12.5)
Italy	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)	2 (1.4)
Japan	0	0	4 (3.4)	4 (4.6)	4 (3.4)	4 (2.8)
Korea	0	0	13 (11.2)	8 (9.2)	13 (11.2)	13 (9.0)
Oman	0	0	12 (10.3)	5 (5.7)	12 (10.3)	12 (8.3)
Poland	1 (3.8)	2 (7.1)	0	0	0	2 (1.4)
Republic of Mexico	0	0	7 (6.0)	7 (8.0)	7 (6.0)	7 (4.9)
Russian Federation	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.7)
Serbia	0	0	5 (4.3)	4 (4.6)	5 (4.3)	5 (3.5)
South Africa	10 (38.5)	10 (35.7)	0	0	0	10 (6.9)
Spain	0	0	5 (4.3)	5 (5.7)	5 (4.3)	5 (3.5)
Switzerland	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0	1 (0.7)
Turkey	0	0	18 (15.5)	15 (17.2)	18 (15.5)	18 (12.5)
United States	2 (7.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.9)	3 (2.1)

All data were collected when the 1st study participants enrolled.
Note: Participant characteristics and hemophilia history from the earlier study per participant were reported for columns B7841002/B7841003 and B7841005/B7841007.
*: only participants with a history of inhibitors were to be tested.
Table created by:/Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/saseng/cdisc3_0/macros/adsl_s001_s.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 27JUL2023 (04:57)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/adsl_s001_s
Table 14.1.2.2 Marstacimab is for Pfizer internal use.

病歴

B7841005/ B7841007 試験および B7841002/ B7841003 試験の治験参加者の大部分（それぞれ 54.3%および 53.6%）は，血友病の家族歴を有していた。

治験参加者の血友病歴を M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.1.2.2 に示した。治験参加者の病歴を M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.1.3.1 に示した。

各治験の人口統計学的特性の詳細を M5.3.5.2 B7841002 CSR Table 6，B7841003 CSR Table 6，B7841005 Interim CSR Section 4.4.1，B7841007 Substudy CSR Table 4 および B7841007 Interim CSR Table 6 にそれぞれ示した。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

本項では，有害事象を種類およびパラメータ（発現割合，重症度，治験薬との関連性，重篤度および注目すべき事象の有無）別に要約した。比較データセットに基づく結果を本項で要約し，B7841005 試験のインヒビター非保有の治験参加者の治験組み入れについては治験総括報告書を参照とした。本項の表では，マルスタシマブのデータセットに基づく結果を示した。

特に指定のない限り因果関係の有無にかかわらずすべての有害事象について示し，本項では以下の結果について要約した。

- 有害事象の要約（2.1.1.1 項）
- 主に認められた有害事象（2.1.1.2 項）
- 死亡の要約（2.1.2 項）
- 重篤な有害事象の要約（2.1.3 項）
- 有害事象による治験中止の要約（2.1.4 項）
- AESI の考察（2.1.5.1 項）

各治験結果の詳細については，治験総括報告書にそれぞれ示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2，B7841007 Interim CSR Section 5.2，B7841002 CSR Section 12.2，B7841003 CSR Section 12.2）。

2.1.1. 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1. 有害事象の要約

2.1.1.1.1. B7841005 試験

週 1 回のマルスタシマブの定期投与は忍容性が良好であり，特記すべき安全性所見は認められなかった。有害事象データは，スクリーニングおよび 6 ヵ月間の観察期における 2 回の治験来院時および 3 回の電話連絡時，12 ヵ月間の投与期における 9 回の治験来院時および 5 回の電話連絡時に収集した。治験期間中の収集期間の長さ，来院頻度および有害事象の記録回数の違いならびに COVID-19 などの外的要因を考慮し，マルスタシマブは標準治療に対して許容できる安全性プロファイルを示した。投与期にマルスタシマブの投与を受けた治験参加者で血栓性事象または塞栓性事象の有害事象報告はなかった。

B7841005 試験では，インヒビター非保有の治験参加者に対し，6 ヵ月間の観察期に既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法で認められた有害事象と，12 ヵ月間の投与期にマルスタシマブの定期投与で認められた有害事象を比較した。

全安全性解析対象集団の観察期と投与期の安全性データを比較する場合，全安全性解析対象集団のすべての治験参加者が one-way クロスオーバー試験でマルスタシマブ投与を受ける投与期まで継続したわけではないため，2 期の評価可能例数は異なる。

- 前治療としての出血時補充療法群での有害事象全体の発現割合は，6 ヵ月間の観察期に凝固因子補充療法を受けた治験参加者では 24.3%（9 例 13 件），12 ヵ月間の投与期にマルスタシマブ投与を受けた治験参加者では 36.4%（12 例 22 件）であった。有害事象は概して軽度または中等度であった。投与期に治験薬と関連のある有害事象は 4 例（12.1%）に認められた。治験期間中に死亡は認められず，血栓塞栓症と関連する重篤な有害事象は認められなかった。観察期に胃出血の重篤な有害事象（治験薬との関連なし）が 1 例（2.7%）に認められ，投与期に重篤な有害事象は認められなかった。投与期に投与過誤が 2 例（6.1%）に認められた。観察期または投与期に有害事象により治験を中止した治験参加者はいなかった。

- 前治療としての定期補充療法群の有害事象全体の発現割合は，6 ヵ月間の観察期に凝固因子補充療法を受けた治験参加者では 22.0%（20 例 31 件），12 ヵ月間の投与期にマルスタシマブ投与を受けた治験参加者では 74.7%（62 例 249 件）であった。有害事象は概して軽度または中等度であった。投与期に治験薬と関連のある有害事象は 19 例（22.9%）に認められた。治験期間中に死亡は認められず，血栓塞栓症と関連した重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は，観察期に 2 例（2.2%），投与期に 7 例（8.4%）に認められた。グレード 1 の重篤な有害事象の末梢腫脹（ふくらはぎ腫脹）1 件は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。投与期に 5 例（6.0%）で投与過誤が認められた。観察期に有害事象により治験を中止した治験参加者はいなかったが，投与期に重篤な有害事象として報告された髄膜腫 1 例（1.2%）が治験を中止し，治験薬との関連なしと判断された。

- AESI が報告された治験参加者数は，前治療として出血時補充療法および定期補充療法を受けた群のいずれも 6 ヵ月間の観察期と比べて，12 ヵ月間の投与期で多かった［出血時補充療法を受けた治験参加者で，観察期 9 例（24.3%），投与期 14 例（42.4%），定期補充療法を受けた治験参加者で観察期 15 例（16.5%），投与期 46 例（55.4%）］。

  特記すべき AESI は COVID-19（SMQ）であり，定期補充療法群で観察期に 3 例（3.3%），投与期に 19 例（22.9%）に報告された。COVID-19 は，血栓形成を促進する可能性があるため，AESI に指定された。多くの治験参加者が投与期に組み入れられた 2022 年初めに COVID-19 感染率が上昇した。投与期に認められた注射部位反応は，前治療としての出血時補充療法群で 2 例（6.1%），前治療としての定期補充療法群で 9 例（10.8%）であった。注射部位反応は概して重症度が軽度で持続期間が短く，注射部位反応の有害事象により中止した治験参加者はいなかった。前治療として出血時補充療法群の 1 例は痔核の病歴を有し，投与期にグレード 2（中等度）の血栓性痔核が認められたが，治験薬投与の中断または治験中止には至らなかった。治験実施計画書に規定した注射部位反応は，マルスタシマブ投与の投与期のみ評価したため，観察期での発現割合とは比較できなかった。

注：本治験では，計 20 例の青年の治験参加者がインヒビター非保有コホートで治験薬投与を受けた。GCP 非遵守により 1 つの治験実施医療機関（施設 ID1053，メキシコ・モンテレー）で治験中止となり，治験参加者 1 例のデータを治験総括報告書の解析から除外した。当該治験参加

者はインヒビター非保有コホートであり，観察期に定期補充療法を受け，投与期にマルスタシマブ投与を 1 回受けた。有害事象は認められなかった。

AESI を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.5 に，B7841005 試験の有害事象の要約および年齢群別の有害事象を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.1 に示した。また，データ解析から除外した青年 1 例の詳細を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 4.2 および Appendix 16.2.8.5.11 に，注射部位反応の詳細を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.5.4 に示した。

2.1.1.1.2. 安全性併合解析対象集団

マルスタシマブのデータセットに含まれる B7841002 試験，B7841003 試験，B7841005 試験および B7841007 試験で報告された有害事象の解析結果を以下に示した。

- B7841005 試験では，治験薬の最初の曝露期間である 12 ヵ月間の投与期に，116 例中 74 例（63.8%）に 271 件の有害事象が認められた。有害事象の重症度の大部分が軽度または中等度であり，重度の有害事象は 6 例に認められた。重篤な有害事象は 7 例（6.0%）［鼓膜穿孔，胸痛，末梢腫脹，扁桃炎，外傷性出血，出血性関節症，髄膜腫および出血各 1 例（0.9%）］に認められた。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は，グレード 1 の末梢腫脹（ふくらはぎ腫脹）1 件であった。116 例中 1 例は，投与期に有害事象により治験を中止し，治験薬との関連なしと判断された。B7841005 試験では，前治療としての定期補充療法群の有害事象の発現割合は，前治療としての出血時補充療法群と比べて高かった。両群間で認められた有害事象は同様であり，重症度も概して同程度であった（2.1.1.1.1 項）。前治療としての定期補充療法群と前治療としての出血時補充療法群の症例数の差は，報告された有害事象の発現割合の差に寄与していた。

- B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，87 例中 25 例（28.7%）で 35 件の有害事象が認められた。有害事象は概して軽度または中等度であり，重度の有害事象は 1 例に認められた。重篤な有害事象は 2 例（2.3%）［挫傷および出血性関節症各 1 例（1.1%）］に認められた。これらの事象は治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。本治験では有害事象により治験を中止した治験参加者はいなかった。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，116 例中 80 例（69.0%）で 306 件の有害事象が認められた。有害事象は概して軽度または中等度であり，重度の有害事象は 7 例に認められた。重篤な有害事象は 9 例（7.8%）［出血性関節症 2 例（1.7%），鼓膜穿孔，胸痛，末梢腫脹，扁桃炎，挫傷，外傷性出血，髄膜腫および出血各 1 例（0.9%）］に認められた。末梢腫脹は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

- B7841005 試験ではすべての治験参加者が PFS を用いたが，B7841007 試験では 2 例を除いて PFP を用いた。治験参加者数および曝露量の違いを考慮したうえで，2 つの試験間の安全性プロファイルに明らかな差は認められず，PFS および PFP 間でも安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった。

- B7841002 試験では，最長 3 ヵ月間のマルスタシマブ投与（150 mg，300 mg および 450 mg）により，有害事象は 26 例中 21 例（80.8%）に 65 件報告された。有害事象は概して軽度または中等度であり，重度の有害事象は 4 例に認められた。重篤な有害事象は 4 例（15.4%）［胆石症，虫垂炎，身体的暴行および出血各 1 例（3.8%）］に認められ，治験責任医師によ

り治験薬との関連なしと判断された。評価した用量での安全性は同様であり，1 例が注射部位疼痛により用量を減量した。26 例中 2 例が治験期間中に有害事象により治験を中止した。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，有害事象は 28 例中 24 例（85.7%）に 112 件報告された。有害事象は概して軽度または中等度であり，重度の有害事象は 6 例に認められた。重篤な有害事象は 7 例（25.0%）［炎症 1 例 2 件，胆石症，虫垂炎，全身性強直性間代性発作，頭蓋内出血，身体的暴行および出血各 1 例（3.6%）］に認められ，治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。2 つの治験期間を通して，28 例中 2 例が有害事象により治験を中止した。

  注：B7841003 試験で報告された重篤な有害事象の発現例数は，Table 9 および Table 12 で異なる。2 例の有害事象は治験実施計画書に規定されたデータ収集期間以降に報告され，Table 9 で用いた臨床データベースには記録されなかった（自然出血に対する重篤な炎症反応）が，Table 12 で用いた安全性データベースには記録された。これらの重篤な有害事象は，治験完了の数ヵ月後に南アフリカの治験参加者 2 例に認められ，治験薬との関連なしと判断された。

マルスタシマブのデータセットに含まれる B7841002 試験，B7841003 試験，B7841005 試験および B7841007 試験での有害事象の併合解析結果を Table 9 に示した。

Table 9. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Marstacimab Dataset

Number (%) of Participants	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)
Participants evaluable for AEs	26	28	116	87	116
Number of AEs	65	112	271	35	306
Participants with AEs	21 (80.8)	24 (85.7)	74 (63.8)	25 (28.7)	80 (69.0)
Number(%) of participants with AEs by age					
Participants of ages (12 to < 18), N	0	0	19	14	19
AEs	0	0	13 (68.4)	4 (28.6)	14 (73.7)
Participants of ages (18 to < 75), N	26	28	97	73	97
AEs	21 (80.8)	24 (85.7)	61 (62.9)	21 (28.8)	66 (68.0)
Number (%) of participants with AEs by race					
Black or African American, N	12	12	1	1	1
AEs	9 (75.0)	10 (83.3)	0	0	0
Asian, N	0	0	58	42	58
AEs	0	0	35 (60.3)	11 (26.2)	38 (65.5)
White, N	14	16	56	43	56
AEs	12 (85.7)	14 (87.5)	38 (67.9)	14 (32.6)	41 (73.2)
Not Reported, N	0	0	1	1	1
AEs	0	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Missing, N	0	0	0	0	0
AEs	0	0	0	0	0
Participants with Serious AEs	4 (15.4)	5 (17.9)	7 (6.0)	2 (2.3)	9 (7.8)
Participants with Maximum Grade 3 AEs	4 (15.4)	6 (21.4)	6 (5.2)	1 (1.1)	7 (6.0)
Participants with Maximum Grade 4 AEs	0	0	0	0	0
Participants with Maximum Grade 5 AEs	0	0	0	0	0
Participants discontinued from study due to AEs[a]	2 (7.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Participants discontinued study drug due to AE and continue study[b]	0	0	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	1 (3.8)	1 (3.6)	15 (12.9)	3 (3.4)	16 (13.8)

Table 9. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Marstacimab Dataset

Number (%) of Participants	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)

TEAE are defined as AEs started at respective treatment period for Studies B7841003, B7841005 and B7841007 and as those occurring following start of treatment or increasing in severity
in Study B7841002.
Includes data from the first dose of marstacimab to the last study contact days.
Except for the number of AEs participants are counted only once per treatment in each row.
Serious AEs - according to the investigator's assessment.
a. Participants who have an AEs record that indicates that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
b. Participants who have an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from study.
Table created by:/Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/saseng/cdisc3_0/macros/aesum_t.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 28JUN2023 (09:50)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/t143111
Table 14.3.1.1.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

B7841002 試験で注射部位疼痛により用量を減量した 1 例の詳細を M5.3.5.2 B7841002 CSR Section 12.2.3.2 に示した。

B7841003 試験で治験報告期間外に自発報告による重篤な有害事象が認められた 2 例の詳細を M5.3.5.2 B7841003 CSR Section 12.3.1.2 に示した。

2.1.1.2. 基本語別の有害事象の発現割合

2.1.1.2.1. B7841005 試験

B7841005 試験で報告された因果関係を問わない有害事象は，6 ヵ月間の観察期に既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法と，12 ヵ月間の投与期のマルスタシマブの定期投与を比較した。

- 前治療としての出血時補充療法群で，6 ヵ月間の観察期に凝固因子補充療法を受けた治験参加者に認められた有害事象全体の発現割合は 24.3%（9 例）であり，マルスタシマブを投与した 12 ヵ月間の投与期では 36.4%（12 例）であった。

  観察期に認められた因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 5%以上）は，齲歯［2 例（5.4%）］であった。観察期に COVID-19 と関連する有害事象は認められなかった。観察期に認められた有害事象の大部分は軽度であり［グレード 1：8 例（21.6%）］，グレード 4 の有害事象が 1 例（2.7%）に認められた。

  投与期に認められた因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 5%以上）は，COVID-19，そう痒症，上気道感染および関節可動域低下（各 2 例，6.1%）であった。これらの有害事象はいずれも軽度または中等度であった［グレード 1：9 例（27.3%），グレード 2：3 例（9.1%）］。マルスタシマブの皮下投与に伴う注射部位反応については投与期のみで評価し，グレード 1 の注射部位反応は 2 例（6.1%）に認められた。

- 前治療としての定期補充療法群では，6 ヵ月間の観察期に凝固因子補充療法を受けた治験参加者に認められた有害事象全体の発現割合は 22.0%（20 例）で，マルスタシマブを投与した 12 ヵ月間の投与期では 74.7%（62 例）であった。

  観察期に認められた因果関係を問わない主な有害事象は，COVID-19（3 例，3.3%）であった。観察期に認められた有害事象の大部分は軽度または中等度であり［グレード 1：14 例（15.4%），グレード 2：5 例（5.5%）］，グレード 3 の有害事象が 1 例（1.1%）に認められた。

  投与期に認められた因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 5%以上）は，COVID-19 と関連する有害事象［19 例，22.9%，内訳は COVID-19（18 例）および SARS-CoV-2 検査陽性（1 例）］，頭痛（6 例，7.2%）および挫傷（5 例，6.0%）であった。これらの有害事象の大部分は軽度または中等度であり［グレード 1：42 例（50.6%），グレード 2：14 例（16.9%）］，グレード 3 の有害事象が 6 例（7.2%）認められた。マルスタシマブの皮下投与に伴う注射部位反応については投与期のみで評価し，グレード 1（8 例，9.6%）またはグレード 2（1 例，1.2%）の注射部位反応は 9 例（10.8%）に認められた。

B7841005 試験の前治療としての出血時補充療法群および前治療としての定期補充療法群での有害事象の発現割合を SOC および PT 別に M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.1.1 に示した。

2.1.1.2.1.1. 用量増量した治験参加者に認められた有害事象の発現割合

投与期にマルスタシマブの用量を 150 mg 週 1 回投与から 300 mg 週 1 回投与に増量した 14 例で，マルスタシマブ 300 mg 週 1 回投与の曝露期間の平均値（SD）は 118.6 日（±56.26 日），中央値は 116.5 日であった。

用量増量した 14 例の有害事象の発現状況を以下に示す。

重篤な有害事象または治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

マルスタシマブ 300 mg 週 1 回の投与期間中に，治験薬と関連のある有害事象が 1 例に認められた。

- 治験薬と関連のあるグレード 1 の関節痛が 1 例に認められ（Day 190～370），発現時期は Day 190 の 300 mg 週 1 回への増量と一致していた。

2 例では治験期間を通じて有害事象は認められなかった。

用量増量し，有害事象が認められた他のすべての治験参加者では，マルスタシマブ 150 mg 週 1 回の投与期間中に有害事象が認められ，以下の 4 例以外で認められた有害事象は治験薬との関連なしと判断された。

- Day 183 に用量増量し，グレード 1 の関節可動域低下（右膝の動きの悪化）が認められた（Day 183～360）。
- Day 205 に用量増量し，グレード 2 の喉頭炎が認められた（Day 357～360）。
- Day 252 に用量増量し，グレード 2 の関節痛が認められた（Day 291～291）。
- Day 191 に用量増量し，グレード 1 の鼻炎が認められた（Day 245～277）。

B7841005 試験の青年の治験参加者 2 例は，マルスタシマブ用量 150 mg 週 1 回投与から 300 mg 週 1 回投与に増量された。

- マルスタシマブを Day 301 に増量した青年の治験参加者 1 例では，増量時から 12 ヵ月間の投与期終了時まで有害事象は認められなかった。有害事象はすべてマルスタシマブ 150 mg 週 1 回の投与期間中に認められ，その内訳はグレード 1 の血腫（Day 21～23，治験薬との関連なし），グレード 1 の咽頭炎（Day 52～57，治験薬との関連なし）およびグレード 1 の COVID-19（Day 119～136，治験薬との関連なし）であった。
- マルスタシマブを Day 295 に増量した他の青年の治験参加者 1 例では，マルスタシマブ 300 mg 週 1 回の投与時および投与期間中に有害事象は認められなかった。報告された有害事象は，グレード 1 の浮動性めまい（Day 15～25，治験薬との関連なし），グレード 1 の注

射部位そう痒感（Day 22～99，マルスタシマブ 150 mg 週 1 回と関連あり）およびグレード 1 の発熱（Day 115～116，マルスタシマブ 150 mg 週 1 回との関連なし）であった。

マルスタシマブを 300 mg に増量した治験参加者で認められた有害事象を M5.3.5.2 B7841005 CSR Table 46 に示した。

2.1.1.2.2. 安全性併合解析対象集団

- B7841005 試験では，治験薬の最初の 12 ヵ月間の曝露期間である投与期に認められた因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 5%以上）は，COVID-19 感染（20 例，17.2%）および頭痛（7 例，6.0%）であった。有害事象の大部分は軽度または中等度であった（グレード 1：56.9%，グレード 2：19%）。グレード 3 の有害事象が 6 例（5.2%）に認められ，その内訳は鼓膜穿孔，眼部インプラント露出，扁桃炎，痛風，四肢痛，髄膜腫，頭痛および尿路結石（各 1 例，0.9%）であった。

- B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，この期間に認められた因果関係を問わない主な有害事象は，上咽頭炎（4 例，4.6%）であった。発現割合が 4%以上の因果関係を問わない他の有害事象は認められなかった。グレード 3 の出血性関節症 1 例を除き，すべての有害事象は軽度または中等度であった。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により認められた因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 5%以上）は，COVID-19 感染（22 例，19.0%），頭痛（8 例，6.9%），挫傷（7 例，6.0%）および高血圧（6 例，5.2%）であった。グレード 3 の有害事象［鼓膜穿孔，眼部インプラント露出，扁桃炎，痛風，出血性関節症，四肢痛，髄膜腫，頭痛および尿路結石各 1 例（0.9%）］を除き，すべての有害事象は軽度または中等度であった。

  高血圧が 6 例（5.2%）に認められた。さらなる検討の結果，6 例中 5 例ではマルスタシマブ投与開始前に収縮期血圧および拡張期血圧の上昇が認められた。6 例目では，マルスタシマブの投与期間中に血圧上昇（140/92 mmHg）が 1 回のみ認められた。B7841007 試験の 1 例で高血圧が認められ，本治験参加者の記録をさらに検討した結果，親試験である B7841005 試験のマルスタシマブ投与開始前に血圧上昇が認められた。これらの有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬との関連なしと判断され，血圧上昇の既往歴はこの結論を裏付けた。さらに過去の試験から，血友病患者は血友病ではない者よりも 2 倍高血圧になりやすいことが示唆されている[1]。

- B7841002 試験では，最長 3 ヵ月間のマルスタシマブ投与（150 mg，300 mg および 450 mg）により認められた因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 5%以上）は，高血圧，注射部位疼痛および注射部位腫脹（各 3 例，11.5%）が認められた。さらに，頭痛，挫傷，関節痛，疲労，注射部位内出血，注射部位硬結，歯周炎，インフルエンザ，プロトロンビン時間延長およびトロポニン I 増加が各 2 例（7.7%）に認められた。有害事象の大部分は軽度または中等度（グレード 1：65.4%，グレード 2：50%）であった。グレード 3 の有害事象（重度の注射部位疼痛）が，注入量 1.5 mL の 450 mg 群の 1 例に認められ，300 mg 投与に用量を減量した。同群のもう 1 例では，グレード 3 の注射部位腫脹が認められた。以上より，注入量 1.5 mL により一部の治験参加者では忍容性が限界に達したことが示された（M5.3.5.2

B7841002 CSR Section 12.2.3）。その他に認められたグレード 3 の有害事象は，血中フィブリノゲン減少，そう痒症および紅斑性皮疹（各 1 例，3.8%）であった（300 mg 週 1 回皮下投与群）。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により認められた因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 5%以上）は，高血圧および出血性関節症（各 4 例，14.3%）であった。その他の多く認められた因果関係を問わない有害事象（発現割合 5%以上）は，頭痛，挫傷，関節痛，注射部位疼痛，注射部位腫脹およびインフルエンザ（各 3 例，10.7%）ならびに疲労，血腫，注射部位内出血，注射部位硬結，歯周炎，注射部位反応，プロトロンビン時間延長およびトロポニン I 増加（各 2 例，7.1%）であった。有害事象の大部分は軽度または中等度（グレード 1：71.4%，グレード 2：50.0%）であった。グレード 3 の有害事象は 21.4%の治験参加者に認められ，その内訳は注射部位疼痛，注射部位腫脹，頭蓋骨骨折，血中フィブリノゲン減少，関節痛，脳出血，そう痒症および紅斑性皮疹（各 1 例，3.6%）であった。

注射部位反応の詳細を M5.3.5.3 ISI Section 5.2.2.3 に示した。また，注射部位反応の詳細を Table 14 に示した。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での有害事象の併合解析結果を Table 10 に示した。

Table 10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term (All Causalities) with Frequency (≥ 5%) of Any Group - Marstacimab Dataset

Number (%) of Participants	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)
With any AE	21 (80.8)	24 (85.7)	74 (63.8)	25 (28.7)	80 (69.0)
COVID-19	0	0	20 (17.2)	3 (3.4)	22 (19.0)
Headache	2 (7.7)	3 (10.7)	7 (6.0)	1 (1.1)	8 (6.9)
Contusion	2 (7.7)	3 (10.7)	5 (4.3)	2 (2.3)	7 (6.0)
Hypertension	3 (11.5)	4 (14.3)	5 (4.3)	1 (1.1)	6 (5.2)
Arthralgia	2 (7.7)	3 (10.7)	3 (2.6)	1 (1.1)	4 (3.4)
Fatigue	2 (7.7)	2 (7.1)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Haematoma	0	2 (7.1)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Injection site pain	3 (11.5)	3 (10.7)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Injection site swelling	3 (11.5)	3 (10.7)	2 (1.7)	1 (1.1)	3 (2.6)
Haemarthrosis	1 (3.8)	4 (14.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
Injection site bruising	2 (7.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
Injection site induration	2 (7.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
Periodontitis	2 (7.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Influenza	2 (7.7)	3 (10.7)	0	2 (2.3)	2 (1.7)
Injection site reaction	0	2 (7.1)	0	0	0
Prothrombin time prolonged	2 (7.7)	2 (7.1)	0	0	0
Troponin I increased	2 (7.7)	2 (7.1)	0	0	0

Participants are only counted once per treatment per event.
Includes data from the first dose of marstacimab to the last study contact days.
MedDRA v25.1 coding dictionary applied.
Table created by:/Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/saseng/cdisc3_0/macros/aesocpt_1_t.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 12JUN2023 (01:40)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/t143121
Table 14.3.1.2.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

有害事象の重症度については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.3.1.3.1 に示した。

2.1.1.2.2.1. 用量増量した治験参加者に認められた有害事象の発現割合

B7841005/ B7841007 試験でマルスタシマブ用量を 150 mg 週 1 回から 300 mg 週 1 回に増量した 18 例での有害事象の発現状況を以下に示す。

- 重篤な有害事象または治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 因果関係を問わない有害事象は 8 例（44.4%）に認められ，主な有害事象は関節痛および COVID-19 感染（各 2 例，11.1%）であった。その他の有害事象として，関節可動域低下，注射部位硬結，喉頭炎，鼻炎および上咽頭炎（各 1 例，5.6%）が認められた。B7841005/ B7841007 試験では，注射部位反応のカテゴリーに含まれる他の有害事象は認められなかった。300 mg 週 1 回のマルスタシマブの投与期間中に認められたすべての有害事象は，軽度または中等度であった。
- 用量増量した 10 例では，300 mg 週 1 回の投与期間中に有害事象は認められなかった。

B7841002/ B7841003 試験でマルスタシマブ 300 mg 週 1 回で投与開始し，その用量を維持した治験参加者について以下に示す。

- B7841002 試験では，マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与を受けた 11 例（78.6%）で有害事象が認められた（31 件，うち 7 件は治験薬と関連ありと判断された）。1 例で重篤な有害事象（グレード 2 の虫垂炎，治験薬との関連なし）が認められた。
- B7841002/ B7841003 試験では，注射部位内出血が 2 例（14.3%）に認められ，注射部位紅斑，注射部位血腫，注射部位出血，注射部位硬結，注射部位疼痛，注射部位そう痒感，注射部位反応および注射部位腫脹は各 1 例（7.1%）に認められた。

B7841005/ B7841007 試験でマルスタシマブ 300 mg 週 1 回に増量した治験参加者のマルスタシマブへの曝露については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.4.1.1 に示した。B7841005/ B7841007 試験でマルスタシマブ 300 mg 週 1 回に増量した治験参加者で認められた有害事象（増量後に発現した因果関係を問わない有害事象）および発現割合の要約については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Tables 14.3.1.1.4 および 14.3.1.2.3 に示した。

B7841002 試験でマルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与を受けた治験参加者で認められた有害事象（因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象）および重篤な有害事象をそれぞれ M5.3.5.2 B7841002 CSR Tables 14，15 および Section 12.3.1.2 に示した。

2.1.1.3. 治験薬と関連のある有害事象

B7841005 試験では，投与期のマルスタシマブ定期投与を治験薬と定義し，「治験薬と関連のある有害事象」のデータを収集した。

治験データの併合解析では，マルスタシマブのデータセットに含まれる治験データを併合し，治験薬と関連のある有害事象を評価した結果を以下に示した。

- B7841005 試験では，治験薬の最初の 12 ヵ月間の曝露期間である投与期に認められた治験薬と関連のある主な有害事象は，注射部位そう痒感，そう痒症（各 4 例，3.4%），プロトロンビンフラグメント 1+2 増加および注射部位紅斑（各 3 例，2.6%）であった。その他の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，いずれも 2%未満であった。治験薬と関連のある有害事象はいずれもグレード 1 または 2 であった。

- B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，この期間に認められた治験薬と関連のある主な有害事象は，注射部位内出血，注射部位硬結および注射部位腫脹（各 1 例，1.1%）であった。治験薬と関連のある有害事象はいずれもグレード 1 または 2 であった。その他の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により認められた治験薬と関連のある主な有害事象は，注射部位そう痒感およびそう痒症（各 4 例，3.4%）であった。その他の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，いずれも 3%未満であった。治験薬と関連のある有害事象はいずれもグレード 1 または 2 であった。

- B7841002 試験では，最長 3 ヵ月間のマルスタシマブ投与（150 mg，300 mg および 450 mg）により認められた治験薬と関連のある主な有害事象は，注射部位疼痛および注射部位腫脹（各 3 例，11.5%）であった。その他に認められた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 5%以上）は，注射部位内出血，注射部位硬結および高血圧（各 2 例，7.7%）であった。治験薬と関連のあるグレード 3 の注射部位疼痛，注射部位腫脹，血中フィブリノゲン減少，そう痒症および紅斑性皮疹（各 1 例，3.8%）が認められた 4 例（15.4%）以外では，治験薬と関連のある有害事象はグレード 1 または 2 であった。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，治験薬と関連のある主な有害事象は，注射部位疼痛，注射部位腫脹（各 3 例，10.7%），注射部位内出血，注射部位硬結，注射部位反応および高血圧（各 2 例，7.1%）であった。有害事象が認められた治験参加者の大部分（85.7%）で報告された治験薬と関連のある有害事象はグレード 1 または 2 であり，治験薬と関連のあるグレード 3 の有害事象は 4 例（14.3%）のみで認められた。これらの有害事象には，注射部位疼痛，注射部位腫脹，血中フィブリノゲン減少，そう痒症および紅斑性皮疹（各 1 例，3.6%）が含まれた。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での治験薬と関連する有害事象の併合解析結果を Table 11 に示した。

Table 11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Marstacimab Dataset

Number (%) of Participants: by System Organ Class and Preferred Term	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/ B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/ B7841007 (N=116) n (%)
With any AE	14 (53.8)	16 (57.1)	23 (19.8)	3 (3.4)	24 (20.7)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (3.8)	1 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Dyspepsia	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Haemorrhoids	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Haemorrhoids thrombosed	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	7 (26.9)	10 (35.7)	13 (11.2)	3 (3.4)	15 (12.9)
Fatigue	1 (3.8)	1 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Injection site bruising	2 (7.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
Injection site erythema	1 (3.8)	1 (3.6)	3 (2.6)	0	3 (2.6)
Injection site haematoma	0	1 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Injection site haemorrhage	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Injection site induration	2 (7.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
Injection site oedema	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Injection site pain	3 (11.5)	3 (10.7)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Injection site pruritus	1 (3.8)	1 (3.6)	4 (3.4)	0	4 (3.4)
Injection site reaction	0	2 (7.1)	0	0	0
Injection site swelling	3 (11.5)	3 (10.7)	2 (1.7)	1 (1.1)	3 (2.6)
Injection site warmth	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Peripheral swelling	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (3.8)	1 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Contusion	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Occupational exposure to product	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0

Table 11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Marstacimab Dataset

Number (%) of Participants: by System Organ Class and Preferred Term	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/ B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/ B7841007 (N=116) n (%)
INVESTIGATIONS	5 (19.2)	5 (17.9)	3 (2.6)	0	3 (2.6)
Blood fibrinogen decreased	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Fibrin D dimer increased	1 (3.8)	1 (3.6)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Prothrombin fragment 1.2 increased	0	0	3 (2.6)	0	3 (2.6)
Prothrombin time prolonged	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Troponin I increased	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Troponin increased	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Arthralgia	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Headache	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (3.8)	1 (3.6)	4 (3.4)	0	4 (3.4)
Pruritus	1 (3.8)	1 (3.6)	4 (3.4)	0	4 (3.4)
Rash erythematous	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	2 (7.7)	2 (7.1)	0	0	0
Hypertension	2 (7.7)	2 (7.1)	0	0	0

Table 11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Marstacimab Dataset

Number (%) of Participants: by System Organ Class and Preferred Term	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/ B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/ B7841007 (N=116) n (%)

Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the number of participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different AEs within the higher level category.
Includes data from the first dose of marstacimab to the last study contact days.
MedDRA v25.1 coding dictionary applied.
Table created by:/Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/saseng/cdisc3_0/macros/aesocpt_t.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 01SEP2023 (04:07)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/t143124
Table 14.3.1.2.4 Marstacimab is for Pfizer internal use.

注射部位反応の詳細を 2.1.5.1.4 項および M5.3.5.3 ISI Section 5.2.2.3 に示した。

治験薬と関連のある有害事象の重症度については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.3.1.3.2 に示した。

B7841005 試験で治験薬と関連のある有害事象を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.1.3 に示した。

2.1.2. 死亡

マルスタシマブの治験では死亡は認められなかった。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

2.1.3.1. B7841005 試験

B7841005 試験で認められた重篤な有害事象は，6 ヵ月間の観察期の既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法により発現した有害事象と，12 ヵ月間の投与期のマルスタシマブの定期投与による有害事象を比較した。

- 前治療として出血時補充療法を受けた治験参加者では，観察期に胃出血 1 例（2.7%）が重篤な有害事象として報告されたが，投与期に重篤な有害事象の報告はなかった。
- 前治療として定期補充療法を受けた治験参加者では，スクリーニング期間中に血尿 1 例（1.1%），観察期に 2 例（2.2%：食道炎および医療機器閉塞各 1 例），投与期に 7 例（8.4%：鼓膜穿孔，胸痛，末梢腫脹，扁桃炎，外傷性出血，出血性関節症，髄膜腫，出血各 1 件）に重篤な有害事象が報告された。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は，グレード 1 の末梢腫脹（ふくらはぎ腫脹）1 件であった。
- 前治療としての出血時補充療法群および前治療としての定期補充療法群では，観察期と投与期に COVID-19 と関連した重篤な有害事象は認められなかった。

B7841005 試験で認められた重篤な有害事象を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.1.3 に示した。

2.1.3.2. 安全性併合解析対象集団

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での重篤な有害事象の併合解析結果（Table 12）を以下に示した。

- B7841005 試験では，治験薬の最初の 12 ヵ月間の曝露期間である投与期に，116 例中 7 例（6.0%）で 8 件の重篤な有害事象が認められた。鼓膜穿孔，胸痛，末梢腫脹，扁桃炎，外傷性出血，出血性関節症，髄膜腫および出血が各 1 例（0.9%）に認められた。これらの重篤な有害事象のうち末梢腫脹（ふくらはぎ腫脹）1 件は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。
- B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，87 例中 2 例（挫傷および出血性関節症が各 1 例，1.1%）に 2 件の重篤な有害事象が認められた。これらの重篤な有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，116 例中 9 例（7.8%）で重篤な有害事象が認められた。出血性関節症が 2 例（1.7%）に認められ，鼓膜穿孔，胸痛，末梢腫脹，扁桃炎，挫傷，外傷性出血，髄膜腫および出血が各 1 例（0.9%）に認められた。末梢腫脹は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

- B7841002 試験では，最長 3 ヵ月間のマルスタシマブ投与（150 mg，300 mg および 450 mg）により，重篤な有害事象が 26 例中 4 例（15.4%）に 6 件認められた。胆石症，虫垂炎，身体的暴行および出血は各 1 例（3.8%）に認められた。これらの重篤な有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，重篤な有害事象が 28 例中 7 例（25.0%）に認められた。主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は，炎症（2 例，7.1%）であった。その他の重篤な有害事象は，上記の B7841002 試験で報告された有害事象各 1 例（3.6%）のほか，全身性強直性間代性発作および頭蓋内出血（各 1 例，3.6%）が認められた。いずれの重篤な有害事象も治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

B7841009 試験では，重篤な有害事象として血栓塞栓事象 1 件が認められた。本事象については 2.1.7 項に示した。

重篤な有害事象が認められたすべての治験参加者の叙述を 2.2 項に示した。

B7841002 試験の治験参加者に認められた重篤な有害事象の詳細を M5.3.5.2 B7841002 CSR Section 12.3.1.2 に示した。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での重篤な有害事象の併合解析結果を Table 12 に示した。

Table 12. Summary of Serious Adverse Events(All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term - Marstacimab Dataset

Number of Participants Evaluable for AEs Number(%) of Participants with Adverse Events: by System Organ Class and Preferred Term	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/ B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/ B7841007 (N=116) n (%)
Number of participants with Serious AE	4 (15.4)	7 (25.0)	7 (6.0)	2 (2.3)	9 (7.8)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tympanic membrane perforation	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0	2 (7.1)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Chest pain	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Inflammation	0	2 (7.1)	0	0	0
Peripheral swelling	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
HEPATOBILIARY DISORDERS	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Cholelithiasis	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	1 (3.8)	1 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Appendicitis	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Tonsillitis	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
Contusion	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.9)
Traumatic haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
Haemarthrosis	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Meningioma	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	1 (3.6)	0	0	0
Generalised tonic-clonic seizure	0	1 (3.6)	0	0	0
Haemorrhage intracranial	0	1 (3.6)	0	0	0
SOCIAL CIRCUMSTANCES	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Physical assault	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	1 (3.8)	1 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)

Table 12. Summary of Serious Adverse Events(All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term - Marstacimab Dataset

Number of Participants Evaluable for AEs Number(%) of Participants with Adverse Events: by System Organ Class and Preferred Term	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/ B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/ B7841007 (N=116) n (%)
Haemorrhage	1 (3.8)	1 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Total preferred term events[a]	4 (15.4)	8 (28.6)	8 (6.9)	2 (2.3)	10 (8.6)
Total Number of Cases[b]	4 (15.4)	8 (28.6)	8 (6.9)	2 (2.3)	10 (8.6)
Total Number of Participants with Serious Adverse Events[c]	4 (15.4)	7 (25.0)	7 (6.0)	2 (2.3)	9 (7.8)
Total Number of Participants with Serious Adverse Events[d] 16					

A case is a single event or a series of related events not separated in time occurring in a single participant.
a. Total number of events per participant per cohort.
b. Number of cases that started in the cohort.
c. Total number of participants having an event that started in the cohort.
d. Overall count of participants that had a Serious adverse Event in any cohort.
Source of Serious AE is SDW(Safety Data Warehouse) or Argus.
For Study B7841003 SAEs reported for 2 participants occurred after their study participation, were not related to study drug by the PI, and were reported after the active collection period required by the protocol. Therefore, these SAEs were only recorded in the Safety database and not recorded in the Study database (AE record).
MedDRA v25.1 coding dictionary applied.
Table created by:/Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/saseng/cdisc3_0/macros/adsae_s_all.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 21JUN2023 (04:32)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/adsae_s001
Table 14.3.2.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

2.1.4. その他の重要な有害事象

2.1.4.1. 治験中止

2.1.4.1.1. B7841005 試験

B7841005 試験では，6 ヵ月間の観察期に既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法で認められた治験中止に至った有害事象と，12 ヵ月間の投与期にマルスタシマブの定期投与で認められた治験中止に至った有害事象を比較した。

- 前治療としての出血時補充療法群では，観察期または投与期に有害事象により治験を中止した治験参加者はいなかった。
- 前治療としての定期補充療法群では，観察期に有害事象により治験を中止した治験参加者は認められず，投与期に 1 例（1.2%）が重篤な有害事象として報告された髄膜腫（治験薬との関連なし）により治験を中止した。

B7841005 試験の前治療としての出血時補充療法群または前治療としての定期補充療法群での治験中止を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.4.1 に示した。

2.1.4.1.2. 安全性併合解析対象集団

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での治験中止に関する併合解析結果を以下に示した。

- B7841005 試験では，治験薬の最初の 12 ヵ月間の曝露期間である投与期に認められた有害事象（髄膜腫，治験薬との関連なし）1 例（0.9%）により治験を中止した。
- B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，この期間に有害事象により治験を中止した治験参加者はいなかった。
- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与で，1 例（0.9%）が有害事象（髄膜腫，治験薬との関連なし）により治験を中止した。
- B7841002 試験では，最長 3 ヵ月間のマルスタシマブ投与（150 mg，300 mg および 450 mg）で，2 例（7.7%）が有害事象（血中フィブリノゲン減少および高血圧）により治験を中止した。これらの有害事象は治験薬と関連ありと判断された。
- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与で，2 例（7.1%）が有害事象（血中フィブリノゲン減少および高血圧）により治験を中止した。これらの有害事象は治験薬と関連ありと判断された。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での治験中止の併合解析結果を Table 13 に示した。

Table 13. Incidence of Adverse Events Leading to Discontinuations from Study Participation by System Organ Class and Preferred Term - Marstacimab Dataset

Number (%) of Participants: by System Organ Class and Preferred Term	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/ B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/ B7841007 (N=116) n (%)
With any AE	2 (7.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
INVESTIGATIONS	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Blood fibrinogen decreased	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Meningioma	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
VASCULAR DISORDERS	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Hypertension	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0

Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the number of participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different AEs within the higher level category.
Includes data up to last study contact or data cut (10FEB2023 for Study B7841005 and Study B7841007) whichever comes earlier.
MedDRA v25.1 coding dictionary applied.
Table created by:/Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/saseng/cdisc3_0/macros/aesocpt_t.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 14JUN2023 (05:03)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/t143141
Table 14.3.1.4.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

2.1.4.2. 用量変更または投与中断

2.1.4.2.1. B7841005 試験

B7841005 試験では，6 ヵ月間の観察期に治験参加者が既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法で認められたその他の重要な有害事象と，12 ヵ月間の投与期のマルスタシマブの定期投与を比較した。

- 前治療としての出血時補充療法群では，観察期に有害事象により投与を中断した治験参加者は認められず，マルスタシマブを投与した投与期に 1 例（3.0%）が COVID-19 の有害事象により投与を中断した。

- 前治療としての定期補充療法群では，観察期に有害事象により投与を中断した治験参加者は認められず，マルスタシマブを投与した投与期に 14 例（16.9%）が COVID-19（10 例）および SARS-CoV-2 検査陽性，鼓膜穿孔，齲歯および末梢腫脹（各 1 例）の有害事象により投与を中断した。

- 前治療としての出血時補充療法群および前治療としての定期補充療法群では，観察期および投与期に有害事象により用量変更した治験参加者はいなかった。

注：治験実施計画書が改訂され（Appendix 16.1.1，Section 7.1），COVID-19 感染の疑いがある場合または COVID-19 感染が判明した場合に，マルスタシマブ投与の中断が必要となった。

B7841005 試験での用量の減量を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.4.2 に示した。

2.1.4.2.2. 安全性併合解析対象集団

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での用量変更および投与中断の解析結果を以下に示した。

- B7841005 試験では，治験薬の最初の 12 ヵ月間の曝露期間である投与期に，15 例（12.9%）が有害事象［COVID-19（11 例），SARS-CoV-2 検査陽性，鼓膜穿孔，齲歯および末梢腫脹（各 1 例）］により用量を減量または投与を中断し，1 例が治験薬と関連ありと判断された。

- B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，3 例（3.4%）が有害事象［COVID-19（2 例）および出血性関節症（1 例）］により用量を減量または投与を中断した。これらの有害事象はいずれも治験薬との関連なしと判断された。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与で，16 例（13.8%）が有害事象（B7841005 試験で認められた上述の事象および出血性関節症）により用量を減量または投与を中断した。これらのうち 1 例（0.9%，末梢腫脹）に認められた有害事象は治験薬と関連ありと判断された。

- B7841002 試験では，3 ヵ月間のマルスタシマブ投与（150 mg，300 mg および 450 mg）により，1 例（3.8%）が有害事象（グレード 2 の注射部位疼痛）により用量を減量または投与を中断し，本事象は治験薬と関連ありと判断された。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与で，1 例（3.6%）が有害事象（グレード 2 の注射部位疼痛）により用量を減量し，本事象は治験薬と関連ありと判断された。

因果関係を問わない有害事象により用量を減量または投与を中断した治験参加者を Table 9 に示した。治験薬と関連のある有害事象により用量を減量または投与を中断した治験参加者については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.3.1.1.3 に示した。

用量変更または投与中断を要する有害事象を各治験総括報告書（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.4，B7841007 Interim CSR Section 5.2.1.4.2，B7841002 CSR Section 12.2.3.2 および B7841003 CSR Section 12.2.3.2）に示した。

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

2.1.5.1. 注目すべき有害事象

本項では，インヒビター非保有の治験参加者で認められた AESI の評価について示す。必要に応じて，AESI カテゴリーを評価するための追加情報（臨床検査および他の評価方法によるデータ）を含めた。

B7841005 試験

主として COVID-19 感染症または注射部位反応に起因する AESI が報告された治験参加者数は，前治療としての出血時補充療法群および定期補充療法群のいずれも 6 ヵ月間の観察期と比べて，12 ヵ月間の投与期で多かった［出血時補充療法を受けた治験参加者で，観察期 9 例（24.3%），投与期 14 例（42.4%），定期補充療法を受けた治験参加者で観察期 15 例（16.5%），投与期 46 例（55.4%）］。

特記すべき AESI には COVID-19（SMQ）があり，定期補充療法群で観察期に 3 例（3.3%），投与期に 19 例（22.9%）に報告された。COVID-19 は，血栓形成を促進する可能性があるため，AESI に指定された。多くの治験参加者が投与期に組み入れられた 2022 年初めに COVID-19 感染率が上昇した。投与期に認められた注射部位反応は，前治療としての出血時補充療法群で 2 例（6.1%），前治療としての定期補充療法群で 9 例（10.8%）であった。注射部位反応は概して重症度が軽度で持続期間が短く，注射部位反応の有害事象により中止した治験参加者はいなかった。

前治療としての出血時補充療法群の 1 例は痔核の既往を有し，投与期にグレード 2（中等度）の血栓性痔核（消化管静脈瘤／痔核，MedDRA version 25.1 SMQ）が認められたが，本事象は局所炎症性事象であり他の血栓性事象とは関連していなかった。治験薬投与の中断または治験中止には至らなかった。

B7841005 試験で認められた AESI を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 50 に示した。

安全性併合解析対象集団

安全性併合解析対象集団で多く認められた因果関係を問わない AESI（SMQ）（発現割合 5%以上）は，COVID-19，出血，注射部位反応，肝障害，過敏症および高血圧であった。多くの治験

参加者が B7841005 試験の投与期に組み入れられた 2022 年初めに COVID-19 感染率が上昇した。B7841005 試験および B7841007 試験では治験実施計画書に従い，COVID-19 感染の徴候が推定または確定された治験参加者は，血栓塞栓事象のリスクが増加するためマルスタシマブ投与を中断することとした。注射部位反応，過敏症，肝障害，出血および高血圧は概して軽度または中等度であり，注射部位反応の有害事象により治験を中止した治験参加者はいなかった。B7841002 試験の 450 mg 皮下投与コホートの 1 例は，グレード 2 の注射部位疼痛により用量を減量した。B7841002 試験の 1 例はグレード 2 の高血圧により治験を中止し，他の 1 例はグレード 3 の血中フィブリノゲン減少により治験を中止した。B7841005 試験の 1 例ではグレード 2（中等度）の血栓性痔核（局所炎症性事象）が認められたが，治験中止または投与中断には至らなかった。

マルスタシマブのデータセットでのインヒビター非保有の治験参加者で認められた AESI を Table 14 に示した。

Table 14. Adverse Events of Special Interest - Marstacimab Dataset

Number (%) of Participants by Event Type and Preferred Term	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)
With any AE	16 (61.5)	22 (78.6)	60 (51.7)	11 (12.6)	64 (55.2)
HAEMORRHAGES (SMQ)	5 (19.2)	12 (42.9)	13 (11.2)	3 (3.4)	16 (13.8)
Cerebral haemorrhage	0	1 (3.6)	0	0	0
Contusion	2 (7.7)	3 (10.7)	5 (4.3)	2 (2.3)	7 (6.0)
Epistaxis	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Fibrin D dimer increased	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Haemarthrosis	1 (3.8)	4 (14.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
Haematoma	0	2 (7.1)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Haemophilic arthropathy	1 (3.8)	1 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Oral mucosa haematoma	0	1 (3.6)	0	0	0
Prothrombin time prolonged	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Skin haemorrhage	0	1 (3.6)	0	0	0
Tooth socket haemorrhage	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Traumatic haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
ANAPHYLACTICREACTION (SMQ)	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Pruritus	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Rash erythematous	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
HYPERSENSITIVITY (SMQ)	1 (3.8)	1 (3.6)	8 (6.9)	2 (2.3)	8 (6.9)
Conjunctivitis	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

Table 14. Adverse Events of Special Interest - Marstacimab Dataset

Number (%) of Participants by Event Type and Preferred Term	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)
Eczema	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hand dermatitis	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.9)
Pruritus	0	0	4 (3.4)	0	4 (3.4)
Rash	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Rhinitis allergic	1 (3.8)	1 (3.6)	2 (1.7)	1 (1.1)	3 (2.6)
ANGIOEDEMA (SMQ)	0	1 (3.6)	0	0	0
Oedema peripheral	0	1 (3.6)	0	0	0
HAEMODYNAMIC OEDEMA, EFFUSIONS AND FLUID OVERLOAD (SMQ)	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Peripheral swelling	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
HYPERTENSION (SMQ)	3 (11.5)	4 (14.3)	7 (6.0)	1 (1.1)	8 (6.9)
Hypertension	3 (11.5)	4 (14.3)	7 (6.0)	1 (1.1)	8 (6.9)
HEPATIC DISORDERS (SMQ)	2 (7.7)	2 (7.1)	11 (9.5)	0	11 (9.5)
Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Blood fibrinogen decreased	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Chronic hepatitis B	0	0	4 (3.4)	0	4 (3.4)
Chronic hepatitis C	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hepatic function abnormal	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hepatitis B core antibody positive	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Hepatitis C	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Hepatitis C antibody positive	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Prothrombin time prolonged	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
CARDIAC ARRHYTHMIAS (SMQ)	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Arrhythmia	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
INJECTION SITE REACTIONS	7 (26.9)	10 (35.7)	11 (9.5)	3 (3.4)	13 (11.2)
Injection site bruising	2 (7.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
Injection site erythema	1 (3.8)	1 (3.6)	3 (2.6)	0	3 (2.6)
Injection site haematoma	0	1 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Injection site haemorrhage	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Injection site induration	2 (7.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)

Table 14. Adverse Events of Special Interest - Marstacimab Dataset

Number (%) of Participants by Event Type and Preferred Term	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)
Injection site oedema	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Injection site pain	3 (11.5)	3 (10.7)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Injection site pruritus	1 (3.8)	1 (3.6)	4 (3.4)	0	4 (3.4)
Injection site reaction	0	2 (7.1)	0	0	0
Injection site swelling	3 (11.5)	3 (10.7)	2 (1.7)	1 (1.1)	3 (2.6)
Injection site warmth	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
GASTROINTESTINAL VARICES/HAEMORRHOIDS	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Haemorrhoids thrombosed	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
COVID-19 (SMQ)	0	0	21 (18.1)	3 (3.4)	23 (19.8)
COVID-19	0	0	20 (17.2)	3 (3.4)	22 (19.0)
SARS-CoV-2 test positive	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the number of participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different AEs within the higher level category.
Includes data from the first dose of marstacimab to the last study contact days.
MedDRA v25.1 coding dictionary applied.
Table created by:/Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/saseng/cdisc3_0/macros/t143151_t.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 01SEP2023 (04:07)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/t143151
Table 14.3.1.5.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

インヒビター非保有の治験参加者で認められた AESI を以下の項に記載した。各カテゴリーで評価した MedDRA のコード化については 1.1.5.2 項に，安全性の叙述の治験別の記載箇所の一覧を 2.2 項に示した。

AESI の一覧表を M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.3.1.5.2 に示した。有害事象の重症度については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.3.1.3.1 に示した。

実施中の治験（B7841005 試験，B7841007 試験および B7841008 試験）で，インヒビター保有の治験参加者に認められた AESI を 2.1.8 項に示した。

2.1.5.1.1. 血栓塞栓事象

2.1.5.1.1.1. B7841005 試験

前治療としての出血時補充療法群では，観察期または投与期にいずれの治験参加者でも血栓塞栓事象は認められなかった。

前治療としての定期補充療法群では，観察期に医療機器閉塞（皮下埋め込み型ポートの閉塞）が 1 例（1.1%）に認められ，医療機器の修復のために入院が必要となったが，治験参加者の治験継続が許可された。マルスタシマブを投与した投与期では，いずれの治験参加者でも血栓塞栓事象は認められなかった。

B7841005 試験の AESI を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.5.1 に示した。グレード 2 の有害事象（医療機器閉塞）の叙述を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 14.3.3 に示した。

2.1.5.1.1.2. 安全性併合解析対象集団

B7841002/ B7841003 試験または B7841005/ B7841007 試験では，完了した試験および進行中の試験のデータカットオフ時点において，マルスタシマブの投与期間中に血栓塞栓事象は認められなかった。

B7841009 試験の健康治験参加者 1 例では，マルスタシマブ（300 mg）単回投与の 9 日後かつアストラゼネカ社の COVID-19 ワクチン［ChAdOx1-S（遺伝子組換え）］の 2 回目接種の 29 日後に，深部静脈血栓症および肺塞栓症が認められた。

マルスタシマブの血栓塞栓事象に対する措置は治験中止であった。本事象の転帰は回復であった。追跡調査では，サルコイドーシスと診断された（治験薬との関連はなしと判断された）。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での併合解析における血栓塞栓事象の発現結果については，Table 14 に示した。

- B7841005 試験では，治験薬の最初の 12 ヵ月間の曝露期間である投与期に，いずれの治験参加者でも血栓塞栓事象は認められなかった。
- B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，いずれの治験参加者でも血栓塞栓事象は認められなかった。
- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，いずれの治験参加者でも血栓塞栓事象は認められなかった。
- B7841002 試験または B7841003 試験では，いずれの治験参加者でも血栓塞栓事象は認められなかった。

B7841005 試験（観察期）および B7841009 試験で認められた血栓塞栓事象については，2.1.8 項および 2.1.7 項にそれぞれ記載した。

B7841009 試験の治験参加者の詳細な叙述を M5.3.1.2 B7841009 CSR Section 14.3.3 に示した。

2.1.5.1.2. 血栓性微小血管症

2.1.5.1.2.1. B7841005 試験

本治験ではいずれの治験参加者でも血栓性微小血管症は認められなかった。

B7841005 試験で認められた AESI を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.5.2 に示した。

2.1.5.1.2.2. 安全性併合解析対象集団

マルスタシマブ開発プログラムの治験（B7841005 試験の観察期を含む）では，いずれの治験参加者でも血栓性微小血管症は認められなかった。

マルスタシマブ初回投与後に認められた AESI を Table 14 に示した。

2.1.5.1.3. 播種性血管内凝固／消費性凝固障害

2.1.5.1.3.1. B7841005 試験

本治験ではいずれの治験参加者でも播種性血管内凝固／消費性凝固障害は認められなかった。

B7841005 試験で認められた AESI を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.5.3 に示した。

2.1.5.1.3.2. 安全性併合解析対象集団

マルスタシマブ開発プログラムの治験（B7841005 試験の観察期を含む）では，いずれの治験参加者でも播種性血管内凝固／消費性凝固障害は認められなかった。

マルスタシマブ初回投与後に認められた AESI を Table 14 に示した。

2.1.5.1.4. 注射部位反応

2.1.5.1.4.1. B7841005 試験

治験実施計画書に従い，注射部位反応についてはマルスタシマブを投与した投与期のみ評価したため，前治療を実施している際の発現割合と比較することはできなかった。

前治療としての出血時補充療法群では，マルスタシマブを投与した投与期に 2 例（6.1%）で注射部位反応が認められた。いずれの注射部位反応もグレード 1 であった。

前治療としての定期補充療法群では，マルスタシマブを投与した投与期に注射部位反応が 9 例（10.8%）に認められた。すべての注射部位反応はグレード 1（8 例，9.6%）またはグレード 2（1 例，1.2%）であった。

1 例に約 70 件の注射部位反応が認められ，大部分はグレード 1 または 2 の注射部位そう痒感，注射部位紅斑または注射部位硬結であった。本治験参加者は ADA 検査陽性（Day 60，120 および 180）および NAb 検査陽性（Day 120）であった。

いずれの群でも注射部位反応の有害事象による治験中止は認められなかった。

B7841005 試験の AESI を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.5.4 に示した。複数の注射部位反応が認められた治験参加者の詳細を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.5.2 に示した。

2.1.5.1.4.2. 安全性併合解析対象集団

注射部位反応は，治験依頼者による臨床データおよび安全性データのレビューにより特定し，米国でのガイダンス[2]に従い，本剤および本剤と薬理活性および化学関連性が同じ分類の薬剤の投与により発現する副作用（Adverse reactions）として報告した。

- B7841005 試験では，治験薬の最初の 12 ヵ月間の曝露期間である投与期に注射部位反応が 11 例（9.5%）に認められ，主な注射部位反応は注射部位そう痒感（4 例，3.4%）および注射部位紅斑（3 例，2.6%）であった。注射部位反応の大部分は軽度（10 例，8.6%）であり，中等度の注射部位反応は概して少なく（1 例，0.9%），重度の注射部位反応は認められなかった。

- B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，注射部位反応が 3 例（3.4%）に認められ，その内訳は注射部位内出血，注射部位硬結および注射部位腫脹（各 1 例，1.1%）であった。注射部位反応は軽度（2 例，2.3%）または中等度（1 例，1.1%）であり，重度の注射部位反応は認められなかった。

- B7841005 試験の治験参加者は PFS を用いてマルスタシマブを投与した。B7841007 試験に移行した参加者は，2 例を除き PFP でマルスタシマブを投与した。注射部位反応が報告された B7841007 試験の発現割合は B7841005 試験と比べて低く，これは投与方法に起因する可能性がある。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，注射部位反応が 13 例（11.2%）に認められた。注射部位反応の大部分は軽度（12 例，10.3%）であり，中等度は概して少なく（1 例，0.9%），重度の注射部位反応は認められなかった。

- B7841002 試験では，3 ヵ月間のマルスタシマブ投与（150 mg，300 mg および 450 mg）により，注射部位反応が 9 例（34.6%）に認められた。注射部位反応の大部分は軽度（6 例，23.1%）であり，中等度（1 例，3.8%）または重度（2 例，7.7%）の注射部位反応はわずかであった。注射部位疼痛および注射部位腫脹（いずれもグレード 3）が，注入量 1.5 mL の 450 mg 週 1 回皮下投与コホートの 1 例に認められた。注射部位疼痛が認められた 1 例では，用量を 300 mg 週 1 回皮下投与（注入量 1 mL）に減量した。450 mg の用量で注射部位反応の発現割合および重症度の上昇は，1 投与あたり 3 回注射した注入量の増加（1.5 mL）と関連すると考えられた（他のコホートのマルスタシマブの注入量は 1 mL 以下であった）。これらのデータから，一部の治験参加者ではこの注入量で忍容性の限界に達したことが示唆された。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，注射部位反応が 10 例（35.7%）に報告された。注射部位反応の大部分は軽度（6 例，21.4%）であり，中等度または重度（各 2 例，7.1%）はわずかであった。グレード 3 の有害事象については，B7841002 試験に示した。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での注射部位反応の併合解析結果を Table 14（グレードにかかわらず全体を表示）に，CTCAE の最大グレード別の注射部位反応の併合解析結果については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.3.1.5.3 に示した。B7841005 試験で注射部位反応が認められた治験参加者の大部分の叙述を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 14.3.3 Safety Narratives および 2.2 項に示した。

2.1.5.1.5. 重度の過敏症またはアナフィラキシー反応

2.1.5.1.5.1. B7841005 試験

前治療としての出血時補充療法群または前治療としての定期補充療法群では，観察期またはマルスタシマブを投与した投与期に，重度または全身性の過敏症またはアナフィラキシーは認められなかった。

B7841005 試験の AESI を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.5.5 に示した。

2.1.5.1.5.2. 安全性併合解析対象集団

B7841002 試験で，アナフィラキシー反応（SMQ）に属するグレード 3 のそう痒症および紅斑性皮疹が各 1 例に認められた。B7841002/ B7841003 試験または B7841005/ B7841007 試験（B7841005 試験の観察期を含む）のインヒビター非保有コホートでは，重度の過敏症は認められなかった。B7841002/ B7841003 試験で ADA 陽性であった 3 例または B7841005/ B7841007 試験で ADA 陽性であった 23 例では，過敏症またはアナフィラキシー反応は認められなかった。

AESI を Table 14 に示した。重症度および AESI の一覧については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1, Table 14.3.1.3.1 および Table 14.3.1.5.2 に示した。ADA 陽性の治験参加者で認められた AESI を M5.3.5.3 ISI Section 5.2.2 に示した。

2.1.5.1.6. 継続的モニタリングまたは治療の変更を要した有害事象

2.1.5.1.6.1. B7841005 試験

過敏症および皮膚の副作用

前治療としての出血時補充療法群では，観察期に過敏症または皮膚の副作用は認められなかった。しかし，前治療としての出血時補充療法群の 2 例（6.1%）でマルスタシマブを投与した投与期に皮膚の副作用であるそう痒症が認められ，これらの事象はいずれも軽度または中等度であり，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

前治療としての定期補充療法群では，観察期に 2 例（2.2%）で軽度の皮膚の副作用である湿疹およびアレルギー性鼻炎（各 1 例，1.1%），治験薬との関連なし］が認められ，マルスタシマブを投与した投与期には 6 例（7.2%）で軽度または中等度の皮膚の副作用であるそう痒症［2 例（2.4%），治験薬と関連あり］，アレルギー性鼻炎［2 例（2.4%），治験薬との関連なし］，結膜炎，湿疹および発疹［各 1 例（1.2%），治験薬との関連なし］が認められた。

過敏症および皮膚の副作用の要約を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.6.2 に示した。

消化管静脈瘤／痔核

前治療としての出血時補充療法群では，観察期に消化管静脈瘤／痔核は認められず，投与期に痔核の既往を有する 1 例（3.0%）でグレード 2（中等度）の局所炎症性事象である血栓性痔核が認められた。この治験参加者でのマルスタシマブ投与に対して，本事象は影響を及ぼさなかった。

前治療としての定期補充療法群では，観察期またはマルスタシマブを投与した投与期に，消化管静脈瘤／痔核事象は認められなかった。

消化管静脈瘤／痔核の要約を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.6.1 に示した。上記の治験参加者でのマルスタシマブ投与の詳細を M5.3.5.3 B7841005 CSR Section 14.3.3 Safety Narratives に示した。

2.1.5.1.6.2. 安全性併合解析対象集団

B7841002 試験，B7841003 試験，B7841005 試験または B7841007 試験の全投与期間で，継続的モニタリングまたは治療の変更を要した有害事象が 2 件認められた。これらの詳細について以下に示す。

過敏症および皮膚の副作用

B7841005 試験では，そう痒症が 4 例（3.4%）（軽度または中等度，治験薬との関連あり），アレルギー性鼻炎が 2 例（1.7%）（軽度または中等度，治験薬との関連なし），結膜炎，湿疹および発疹が各 1 例（0.9%）（治験薬との関連なし）に認められた。

消化管静脈瘤／痔核

B7841005 試験の投与期に，前治療として出血時補充療法を受けたインヒビター非保有の血友病 A の治験参加者 1 例で血栓性痔核が 1 件認められた。本治験参加者は痔核の既往を有し，血栓性痔核の重症度は中等度（初回，治験薬と関連あり）であったが，その後軽度（継続中，治験薬と関連あり）に低下し，治験薬投与に対する措置は取られなかった。本治験参加者は 12 ヵ月間の投与期のマルスタシマブ投与を完了し，長期投与 B7841007 試験に組み入れられた。

2.1.6. 免疫原性の評価

- ADA の発現割合は，B7841002 試験では 11.5%（3/26 例），B7841003 試験では 0%（0/20 例）であり，これらを併合した B7841002/ B7841003 試験では 10.7%（3/28 例）であった。B7841002 試験の ADA 陽性例のうち，マルスタシマブに対する NAb 検査が陽性であった者はいなかった。B7841003 試験では ADA 陽性例がいなかったため，NAb 検査は実施されなかった。

- B7841005 試験では，インヒビター非保有コホートの ADA 評価可能例 116 例中 23 例（発現割合 19.8%）が ADA 検査陽性であった。ADA が認められた治験参加者の大部分では，抗体価（Log_{10}）は低く（最高で 3.34，抗体価のカットオフ値は 1.53），投与後最初の来院時である Day 28 までに ADA が認められた（16/23 例，69.5%）。ADA 陽性例のうち，61%（14/23 例）では ADA 発現が一過性であり，39%（9/23 例）では持続的であったことから，治験参加者の大部分では ADA 発現は一過性であったことが示唆された。治験終了時までに 23 例中 22 例（95.7%）で ADA は消失した［23 例中 1 例は治験終了時に ADA 陽性であり，抗体価（Log_{10}）は 2.48 であった］。

- B7841005 試験では，ADA 陽性の 23 例中 6 例が NAb 陽性であった［ADA 陽性例に対する発現割合（6/23 例）は 26.1%，ADA 評価可能例に対する発現割合（6/116 例）は

5.2%］。NAb 陽性例すべてで NAb の発現は治験薬投与後に認められ，一過性であった。治験終了時に NAb 陽性の治験参加者はいなかった。

- B7841007 試験では，成人治験参加者 1 例が持続的に ADA 陽性であった（1/44 例，2.3%）。本治験参加者は親試験（B7841005 試験）のマルスタシマブ投与開始前では ADA 陰性であり，親試験の期間中は ADA 発現が持続することが示され，親試験の終了時および非盲検継続投与試験の Day 180 に ADA 陽性であった。本治験参加者はこれらの両時点で NAb 陰性であった。他に ADA 陽性であった治験参加者はいなかった。

- B7841005/ B7841007 試験では，AESI の注射部位反応カテゴリーの有害事象が ADA 陽性例の 2 例（8.7%，すべてグレード 1）および ADA 陰性例の 11 例［11.8%，1 例 2 件（注射部位疼痛および注射部位腫脹，グレード 2）以外はすべてグレード 1］で認められた（M5.3.5.3 ISI Table 17）。ADA 陽性（かつ NAb 陽性，Day 120）で注射部位反応が認められた 1 例（M5.3.5.3 ISI Table 12）では，ADA 検体が陽性であった試験期間（Days 60, 120 および 180）に約 70 件の注射部位反応が認められ，すべてグレード 1 の注射部位紅斑，注射部位硬結または注射部位そう痒感であった。アナフィラキシー反応または血管浮腫の AESI が認められた ADA 陽性例はおらず，1 例で皮膚の有害事象であるそう痒症が認められた。B7841005/ B7841007 試験の ADA 陽性例でアナフィラキシーの Sampson 基準に合致する者はいなかった。AESI の過敏症カテゴリーでは，ADA 陽性の 1 例でそう痒症が認められた。ADA 陽性例で血栓塞栓事象が認められた者はいなかった。

- B7841005 試験の ADA 陰性の 1 例で血栓性痔核が認められ，本事象は局所炎症性事象（消化管静脈瘤）であり，他の血栓塞栓事象との関連は認められなかった。他の免疫関連有害事象は認められなかった。

- B7841005/ B7841007 試験では，マルスタシマブに対し ADA 陽性であっても，有害事象，重篤な有害事象および AESI の発現割合に全般的な影響は認められなかった。

- 全般的に，ADA または NAb はマルスタシマブの安全性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。有害事象の報告または治験中止に関して，抗体産生と関連した臨床結果は認められなかった。

免疫原性と関連した症状が安全性，有効性，PK および PD に及ぼす潜在的影響を評価するため，ISI を作成した。有害事象，重篤な有害事象，AESI および臨床検査と関連した有害事象を含む安全性と関連した免疫原性の潜在的影響について，M5.3.5.3 ISI に示した。

ADA または NAb のマルスタシマブの PK に対する影響を含む免疫原性の評価に関する詳細は M2.7.1 および M2.7.2 に示した。

ADA 陽性の結果を M5.3.3.1 B7841001 CSR Table 20 および M5.3.1.2 B7841009 CSR Section 5.3 に示した。B7841005 試験の免疫原性の評価について，M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.5 に示した。B7841007 試験の免疫原性の評価について，M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.5 および M5.3.5.3 ISI Section 5.2.2 に示した。

2.1.7. 薬物動態試験の安全性データ

B7841001 試験，B7841009 試験および B7841010 試験の試験デザインを Table 1 に示した。

B7841009 試験の健康治験参加者 1 例では，マルスタシマブ投与の 9 日後に血栓塞栓事象が認められた。本事象は，アストラゼネカ社の COVID-19 ワクチン［ChAdOx1-S（遺伝子組換え）ワクチン］の 2 回目接種の 29 日後に生じた事象でもあった。本事象の詳細な記載を M5.3.1.2 B7841009 CSR Section 14.3.3 に示した。

第 1 相 PK 試験（B7841001 試験，B7841009 試験および B7841010 試験）の有害事象については，各治験総括報告書（それぞれ M5.3.3.1 B7841001 CSR Section 12.2，M5.3.1.2 B7841009 CSR Section 5.1 および M5.3.3.2 B7841010 CSR Section 5.2.1）に示した。

これら第 1 相 PK 試験では，AESI は記録されなかった。

第 1 相試験の治験参加者の安全性の叙述については，各治験総括報告書（M5.3.1.2 B7841009 CSR Section 14.3.3 のみ該当あり）に示した。

2.1.8. 実施中の試験における主要な安全性データ

現在実施中のインヒビター保有の治験参加者を対象とした治験（B7841005/ B7841007 試験）または小児治験（B7841008 試験）で，死亡は認められていない。

検証的試験の第 3 相 B7841005 試験のインヒビター保有コホートは，現時点で主要報告を行う段階に達していないため，B7841005 試験および非盲検継続投与 B7841007 試験のインヒビター保有コホートの主要な安全性データは，インヒビター非保有コホートとは別に要約した。
B7841005 試験および B7841007 試験のインヒビター保有コホートのデータカットオフ日は，それぞれ 2023 年 4 月 [redacted] 日および 2023 年 3 月 [redacted] 日であった。

B7841008 試験のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

2.1.8.1. B7841005/ B7841007 試験のインヒビター保有コホート

B7841005 試験および B7841007 試験の試験デザインを Table 1 に示した。

データカットオフ日（2023 年 4 月 [redacted] 日）の時点で，B7841005 試験ではバイパス製剤を用いた前治療としての出血時補充療法群の 35 例が，13 ヵ月間までのマルスタシマブ（150 mg 週 1 回皮下投与）の投与を受けた。12 例（34.3%）は 18 歳未満であった。治験参加者の大部分はアジア人（62.9%）または白人（34.3%）のいずれかであり，血友病 A を有していた（82.9%）。

データカットオフ日（2023 年 3 月 [redacted] 日）の時点で，非盲検継続投与 B7841007 試験に組み入れられたインヒビター保有の 13 例が約 14 ヵ月間までのマルスタシマブ投与を受けた。B7841005 試験に組み入れられたインヒビター保有のロシア居住の 1 例は，戦争のために B7841007 試験で投与を継続することができなかった。6 例（46.2%）は 18 歳未満であった。治験参加者の大部分は白人（69.2%）またはアジア人（23.1%）のいずれかであり，血友病 A を有していた（69.2%）。

B7841005 試験および B7841007 試験のインヒビター保有の治験参加者の曝露量，内訳，人口統計学的特性および治験参加者特性については，M5.3.5.3 SCS Appendix 3，Tables 14.4.1，14.1.1.2，14.1.2.1 および 14.1.2.2 にそれぞれ示した。

安全性の結果

治験参加者が観察期の完了後にマルスタシマブの定期投与を受けた投与期の安全性結果の要約を以下に示した。

- B7841005/ B7841007 試験では，インヒビター保有の治験参加者の死亡は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Appendix 3，Table 14.3.2.2.1）。
- B7841005/ B7841007 試験のインヒビター保有の 2 例（5.7 %）では，重篤な有害事象が認められた。B7841005 試験のインヒビター保有の 1 例（2.9%）では発疹が認められ，B7841007 試験の 1 例（7.7%）では血友病性関節症が認められた。（M5.3.5.3 SCS Appendix 3，Table 14.3.2.1）。これらの重篤な有害事象の叙述を M5.3.5.2. SCS Submission narratives［Inhibitor Cohort（B7841005）および Inhibitor Cohort（B7841007）］に示した。
- B7841005 試験のインヒビター保有の 1 例（2.9%）は，発疹により治験を中止した（M5.3.5.3 SCS Appendix 3，Tables 14.1.1.2 および 14.3.1.4.1）。
- B7841005/ B7841007 試験のインヒビター保有の治験参加者で認められた AESI を M5.3.5.3 SCS Appendix 3，Table 14.3.1.5.1 に示し，要約を以下に示した。
  - B7841005 試験のインヒビター保有の治験参加者で認められた主な AESI は，確定された COVID-19 感染（10 例，28.6%）であった。2022 年早期に COVID-19 の発現割合が上昇するにつれ，多くの治験参加者が B7841005 試験の投与期に移行した。B7841007 試験のインヒビター保有の 1 例（7.7%）では，血友病性関節症の AESI が認められた。

  B7841005 試験および B7841007 試験でインヒビター保有の AESI では，その他に注目すべき所見が認められた：

  - 血栓塞栓事象は認められなかった。
  - 血栓性微小血管症は認められなかった。
  - 播種性血管内凝固／消費性凝固障害は認められなかった。
  - B7841005 試験の 2 例（5.7%）で注射部位反応が認められ［注射部位紅斑，注射部位疼痛および注射部位腫脹，各 1 例（2.9%）］，B7841007 試験では注射部位反応は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Appendix 3，Table 14.3.1.5.1）。
  - B7841005 試験の 3 例で過敏症（SMQ）の有害事象が認められ，その内訳は口内炎，発疹およびアナフィラキシー反応であった。
  - 重症の血友病 B でインヒビター保有の 1 例（2.9%）では，発疹（重度）の重篤な有害事象が認められた。本治験参加者では約 9 ヵ月間のマルスタシマブ投与後に，頭頸部以外の

全身に重度の丘疹状蕁麻疹が認められ，本事象はマルスタシマブと関連ありと判断された。マルスタシマブ投与は中止された。全身のコルチコステロイドによって本事象を治療した。異なる 3 時点で 3 回の生検を実施した。臨床所見から，好酸球を伴うことによって薬剤に対する皮膚過敏症反応が主に生じていることが示された。薬疹について評価した。治験責任医師の指摘によると，外因性 FIX に対するインヒビター抗体の産生は，血友病 B 患者の 1%～3%に認められる重篤な合併症であった。本治験参加者では 5 歳時に血漿由来 FIX に対するアレルギー反応とともにインヒビター産生が認められ，アレルギー反応の既往の後にインヒビター陽性と診断された。血友病 B 患者ではインヒビター産生は FIX 投与に対するアナフィラキシー反応のリスクと関連して認められたと考えられた。文献によるとこの副作用の明確な機序は依然として不明であり，検討されている様々な仮説として，肥満細胞の潜在的な活性化因子である小型の FIX タンパク質の細胞外での分布，IgG1 抗体の産生による補体活性化，IgE を介した過敏症反応，大量の外因性タンパク質，突然変異を有する患者で FIX への忍容性が失われた結果 FIX 産生が完全に消失することなどが挙げられた（M5.3.5.2. SCS Submission narratives，Inhibitor Cohort［B7841005］）。

- 「過敏症／アナフィラキシー」の SMQ および「アナフィラキシー」の PT を用いて，蕁麻疹が認められた 1 例の事象が治験実施医療機関によって誤って報告された。本事象はロラタジン 1 錠（単回投与）によって治療され，後遺症を生じることなく消失した。本治験参加者はマルスタシマブ 150 mg の週 1 回投与を継続した。治験実施医療機関スタッフによって「アナフィラキシー」の報告用語が誤って入力され，次回のデータカットオフ日に治験責任医師が正しい PT の「蕁麻疹」に情報を更新する予定である。「蕁麻疹」の発現時に呼吸器，心血管系または消化器症状の徴候が認められなかったことが治験責任医師により確認された。この改訂版が B7841005 試験の最終治験総括報告書（インヒビター保有およびインヒビター非保有の両方の治験参加者のデータが含まれる予定）とともに提出される予定である。

- インヒビター保有の 1 例（2.9%）で口内炎が認められ，本事象はマルスタシマブとの関連なしと判断された。

- B7841007 試験では過敏症の事象は認められなかった。これらの事象については M5.3.5.3 SCS Appendix 3，Table 14.3.1.5.1 および Table 14.3.1.4.1 ならびに M5.3.5.2 に示した。安全性の叙述を M5.3.5.2 Submission Narratives（SCS Inhibitor Cohort）に示した。

- B7841005 試験では，出血（SMQ）の有害事象が 3 例（8.6%）に認められた。これらの有害事象の内訳は，血友病性関節症 2 例（5.7%）および血尿 1 例（2.9%）であった（M5.3.5.3 SCS Appendix 3，Table 14.3.1.5.1）。B7841007 試験の 1 例（7.7%）では外科的関節置換術を要する血友病性関節症が認められ，本事象は重篤な有害事象と判断された。詳細については，M5.3.5.3 SCS Appendix 3，Table 14.3.2.1 および M5.3.5.2 SCS Submission Narratives［Inhibitor Cohort（B7841007）］に示した。

- B7841005 試験のインヒビター保有の 1 例で，心筋トロポニン（276 pg/mL）が増加した。本治験参加者の叙述を M5.3.5.2 SCS Submission Narratives［Inhibitor Cohort（B7841005）］に示した。B7841007 試験のインヒビター保有の 1 例で，心筋トロポニン（335.8 pg/mL）

が増加した。本治験参加者の叙述を M5.3.5.2 SCS Submission Narratives［Inhibitor Cohort（B7841007）］に示した。

- B7841005 試験のインヒビター保有の 4 例は ADA 陽性であった。NAb 陽性例は認められなかった。

2.1.8.2. B7841008 試験

データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で，インヒビター保有またはインヒビター非保有の血友病 A または血友病 B 患者 6 例が，マルスタシマブ投与（治験実施計画書に規定された 150 mg 週 1 回皮下投与）を 1 回以上受けた（最初の治験参加者は，データカットオフ日の約 3 ヵ月前に投与を受けた）。

全例が男性であり，年齢の中央値は 13 歳，個々の年齢の範囲は 13～18 歳であった。3 例（50%）は黒人／アフリカ系アメリカ人であり，他の 3 例（50%）はアジア人であった。本治験では BMI の中央値は 17.39 kg/m^2（範囲：14.67～22.60 kg/m^2）であった。個々の試験の人口統計学的特性の詳細を M5.3.5.2 SCS Appendix 2，Table 14.1.2.1 に示した。

安全性の結果

データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で，マルスタシマブを定期投与した投与期の安全性の結果の要約を以下に示す。

- B7841008 試験のインヒビター保有またはインヒビター非保有の血友病 A または血友病 B 患者では，死亡は認められなかった（M5.3.5.2 SCS Appendix 2，Table 14.3.2.2.1）。
- 重篤な有害事象は認められなかった（M5.3.5.2 SCS Appendix 2，Table 14.3.2.2.3）。
- 有害事象による治験中止は認められなかった（M5.3.5.2 SCS Appendix 2，Table 14.3.1.1.6）。

B7841008 試験では AESI は認められなかった（M5.3.5.2 SCS Appendix 2，Table 14.3.1.2.7）。要約を以下に示した。

- 血栓塞栓事象は認められなかった。
- 播種性血管内凝固／消費性凝固障害は認められなかった。
- 注射部位反応は認められなかった。
- 重度の過敏症反応は認められなかった。
- アナフィラキシー反応は認められなかった。

B7841008 試験の治験参加者の内訳については，M5.3.5.2 SCS Appendix 2，Table 14.1.1.2 に示した。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

B7841005 試験で 300 mg 週 1 回のマルスタシマブ投与を受けた者を含むインヒビター非保有の治験参加者の叙述を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 14.3.3 に示した。

B7841007 試験で 300 mg 週 1 回のマルスタシマブ投与を受けた者を含むインヒビター非保有の治験参加者の叙述を M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 14.3.3 に示した。

B7841002 試験の治験参加者の叙述を M5.3.5.2 B7841002 CSR Section 14.3.3 に示した。

B7841003 試験の治験参加者の叙述を M5.3.5.2 B7841003 CSR Section 14.3.3 に示した。

B7841009 試験の治験参加者の叙述を M5.3.1.2 B7841009 CSR Section 14.3.3 に示した。

B7841005 試験のインヒビター保有の治験参加者の叙述を M5.3.5.2 SCS Submission Narratives［Inhibitor Cohort（B7841005）］に示した。

B7841007 試験のインヒビター保有の治験参加者の叙述を M5.3.5.2 SCS Submission Narratives［Inhibitor Cohort（B7841007）］に示した。

3. 臨床検査値の評価

B7841002/ B7841003 試験または B7841005/ B7841007 試験のインヒビター非保有コホートでは，血液生化学検査および血液学的検査またはその他の臨床検査パラメータのベースラインからの変化量を評価したところ，概して検査値に臨床的に重要な所見は認められなかった。マルスタシマブを投与した投与期では，出血を示唆するパラメータ（ヘモグロビン等）は観察期と比較して概して改善していた。

B7841005 試験の前治療としての出血時補充療法群または前治療としての定期補充療法群，また，B7841002 試験，B7841003 試験，B7841005 試験および B7841007 試験の併合解析では，12 歳以上の治験参加者を対象に血液生化学検査値および血液学的検査値のベースラインからの変化量について記述的解析を実施し，その要約を以下の項ならびに M5.3.5.3 SCS Appendix 1, Tables 14.3.3.1 および 14.3.3.2 に示した。

3.1. 臨床検査値の経時的変化

3.1.1. ヘモグロビン

3.1.1.1. B7841005 試験

B7841005 試験では，6 ヵ月間の観察期に既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法を継続したときに測定したヘモグロビン値と，12 ヵ月間の投与期にマルスタシマブの定期投与を受けたときに測定したヘモグロビン値を比較した。

- 前治療としての出血時補充療法群では，観察期のヘモグロビン値は概してマルスタシマブを投与した投与期よりも低く，これは ABR の低下によって出血量が減少した可能性を反映していた。ベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）は，観察期では 2.4 g/L（±11.04 g/L），投与期では 4.4 g/L（±10.05 g/L）であった。投与期のヘモグロビン値は基準値範囲内であった。

- 前治療としての定期補充療法群では，観察期のヘモグロビン値は概してマルスタシマブを投与した投与期と同程度であった。ベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）は，観察期では-0.3 g/L（±10.83 g/L），投与期では 0.1 g/L（±9.73 g/L）であった。投与期のヘモグロビン値は基準値範囲内であった。

B7841005 試験の前治療としての出血時補充療法群および前治療としての定期補充療法群のヘモグロビン値を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.2.1.1 に示した。

3.1.1.2. 安全性併合解析対象集団

安全性併合解析対象集団での結果を以下に示した。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，ヘモグロビン値のベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）は 0.1 g/L（±11.34 g/L）であった（n = 109）。ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の大部分は概してわずかであり，臨床的に意味のあるものではなかった。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，ベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）は 0.7 g/dL（±1.15 g/dL）であった（n = 28）。ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の大部分は概してわずかであり，臨床的に意味のあるものではなかった。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での血液学的検査値の併合解析結果については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Tables 14.3.3.1 および 14.3.3.2 に示した。

3.1.2. ヘマトクリット

3.1.2.1. B7841005 試験

B7841005 試験では，6 ヵ月間の観察期に既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法を継続したときに測定したヘマトクリット値と，12 ヵ月間の投与期にマルスタシマブの定期投与を受けたときに測定したヘマトクリット値を比較した。

- 前治療としての出血時補充療法群または前治療としての定期補充療法群では，観察期のヘマトクリット値は，マルスタシマブを投与した投与期と概して同程度であった。

B7841005 試験の前治療としての出血時補充療法群および前治療としての定期補充療法群のヘマトクリット値を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.2.1.2 に示した。

3.1.2.2. 安全性併合解析対象集団

安全性併合解析対象集団でのヘマトクリット値の測定の結果を以下に示した。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，ヘマトクリット値のベースラインからの変化量の大部分は概してわずかであり，臨床的に意味のあるものではなかった。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，ヘマトクリット値の増加が認められ，

ベースラインから最終来院時までの平均変化量は 1.3%（±3.64%）であった（n = 28）。ヘマトクリット値のベースラインからの変化量の大部分は概してわずかであり，臨床的に意味のあるものではなかった。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での血液学的検査値の併合解析結果については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Tables 14.3.3.1 および 14.3.3.2 に示した。

3.1.3. 肝機能検査

3.1.3.1. B7841005 試験

前治療としての出血時補充療法群では，観察期に肝炎の既往を有する治験参加者は，C 型肝炎については 5 例（13.5%），B 型肝炎については 3 例（8.1%）であった。前治療としての定期補充療法群では，観察期に肝炎の既往を有する治験参加者は，C 型肝炎については 22 例（24.2%），B 型肝炎については 5 例（5.5%），慢性 C 型肝炎については 4 例（4.4%）であった。

B7841005 試験では，6 ヵ月間の観察期に既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法を継続したときに測定した LFT 値と，12 ヵ月間の投与期にマルスタシマブの定期投与を受けたときに測定した LFT 値を比較した。

- 前治療としての出血時補充療法群または前治療としての定期補充療法群では，LFT 値の大部分は観察期と投与期で同様であった。LFT 値の大部分のベースラインからの変化量は概してごくわずかであり，臨床的に重要ではなかった。

- 観察期および投与期に Hy's Law または Temple’s Corollary に該当する治験参加者は認められなかった。高ビリルビン血症が 2 例に認められ，その内訳は観察期 1 例および投与期 1 例であった。

B7841005 試験の前治療としての出血時補充療法群および前治療としての定期補充療法群の LFT 値を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.2.1.3 に示した。

3.1.3.2. 安全性併合解析対象集団

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，いずれの治験参加者でも ULN の 3 倍を上回る AST，ALT または ALP の増加は認められなかった。B7841005 試験でビリルビン増加が 2 例に認められたが，臨床的に意味があるとはみなされず，有害事象としては報告されなかった。LFT 値の大部分でベースラインからの変化量は概してわずかであり，臨床的に意味のあるものではなかった。Hy's Law に該当する治験参加者は認められなかった。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，ULN の 3 倍を上回る AST 増加が 2 例（B7841002 試験および B7841003 試験の各 1 例），ULN の 3 倍を上回る ALT 増加が 3 例（すべて B7841002 試験），ULN の 1.5 倍を上回るビリルビン増加が 1 例（B7841003 試験）に認められたが，ULN の 3 倍を上回る ALP 増加は認められなかった。LFT 値の大部分の

ベースラインからの変化量は概してわずかであり，臨床的に意味のあるものではなかった。Hy's Law に該当する治験参加者は認められなかった。

- ベースラインから最終来院時までの平均変化量を Table 15 に示した。

Table 15. Mean (SD) Change from Baseline at Last Visit on Treatment

	B7841002/B7841003	B7841005/B7841007
AST	2.3 (11.22) U/L (n=28)	0.0 (0.27) ukat/L (n=110)
ALT	2.3 (14.50) U/L (n=28)	0.0 (0.25) ukat/L (n=108)
ALP	4.8 (11.85) U/L (n=28)	-0.1 (0.36) ukat/L (n=111)

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での LFT 値の推移データおよびベースラインから最終測定時までの変化量の併合解析結果については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.3.3.2 に示した。

LFT 値の上昇については個々の治験総括報告書に示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.2.1.3 および Figure 14.3.4.1.5 および Figure 14.3.4.1.6，B7841007 Interim CSR Section 5.2.2.1.3，B7841002 CSR Tables 16.2.8.1.2 および 16.2.8.1.3 ならびに B7841003 CSR Section 12.4.2）。

Hy's law に該当する治験参加者が認められなかったことについては，個々の試験の治験総括報告書に示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.2.1.3，B7841007 Interim CSR Section 5.2.2.1.3，B7841002 CSR Section 12.4 および B7841003 CSR Section 12.4.1）。

3.1.4. 活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）

3.1.4.1. B7841005 試験

B7841005 試験では，スクリーニング時および投与開始前に aPTT を測定したが，観察期には測定しなかった。

B7841005 試験では，aPTT はマルスタシマブ投与期間後に以下のとおり報告された。

- 前治療としての出血時補充療法群では，ベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）は 6.5 秒（±14.60 秒）であった。
- 前治療としての定期補充療法群では，ベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）は 7.8 秒（±13.28 秒）であった。

B7841005 試験の前治療としての出血時補充療法群および前治療としての定期補充療法群の aPTT を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.2.1.4 に示した。

3.1.4.2. 安全性併合解析対象集団

併合解析では，マルスタシマブ定期投与の aPTT に対する観察可能な影響は認められなかった。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により aPTT は短縮され，ベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）は 4.7 秒（±16.07 秒）であった（n = 108）。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により aPTT は短縮され，ベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）は 4.6 秒（±19.96 秒）であった（n = 26）。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での aPTT の併合解析結果については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.3.3.2 に示した。

3.1.5. プロトロンビン時間（秒）

3.1.5.1. B7841005 試験

B7841005 試験では，6 ヵ月間の観察期に既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法を継続したときに測定したプロトロンビン時間と，12 ヵ月間の投与期にマルスタシマブの定期投与を受けたときに測定したプロトロンビン時間を比較した。

- 前治療としての出血時補充療法群では，マルスタシマブ投与後にプロトロンビン時間は変化せず，ベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）は，観察期では 0.3 秒（±0.50 秒），投与期では 0.1 秒（±0.61 秒）であった。

- 前治療としての定期補充療法群では，マルスタシマブ投与後にプロトロンビン時間は変化せず，ベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）は，観察期では 0.3 秒（±0.59 秒），投与期では 0.2 秒（±0.58 秒）であった。

B7841005 試験の前治療としての出血時補充療法群および前治療としての定期補充療法群のプロトロンビン時間を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.2.1.5 に示した。

3.1.5.2. 安全性併合解析対象集団

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験でのプロトロンビン時間の併合解析結果を以下に示した。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，プロトロンビン時間のベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）は-0.1 秒（±0.76 秒）となった（n = 108）。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，プロトロンビン時間のベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）は-0.3 秒（±0.88 秒）となった（n = 28）。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験でのプロトロンビン時間については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.3.3.2 に示した。

3.1.6. トロポニン I

3.1.6.1. B7841005 試験

B7841005 試験では，6 ヵ月間の観察期に既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法を継続したときに測定したトロポニン I と，12 ヵ月間の投与期にマルスタシマブの定期投与を受けたときに測定したトロポニン I を比較した。

- 前治療としての出血時補充療法群では，観察期にすべてのトロポニン I 値は基準値範囲内であった。マルスタシマブを投与した投与期では，基準値の上限を上回るトロポニン I 増加は認められなかった。いずれの治験参加者でもトロポニン I 増加と関連する有害事象は認められなかった。

- 前治療としての定期補充療法群では，観察期にすべてのトロポニン I 値は基準値範囲内であった。マルスタシマブを投与した投与期では，基準値の上限を上回るトロポニン I 増加は認められなかった。いずれの治験参加者でもトロポニン I 増加と関連する有害事象は認められなかった。

B7841005 試験の前治療としての出血時補充療法群および前治療としての定期補充療法群のトロポニン I を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.2.1.6 に示した。

3.1.6.2. 安全性併合解析対象集団

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験でのトロポニン I の併合解析結果を以下に示した。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，ベースラインから最終来院時までのトロポニン I の平均変化量（SD）は 4.3 ng/L（±9.49 ng/L）であった（n = 16）。トロポニン I のベースラインからの変化量の大部分は概してわずかであり，臨床的に意味のあるものではなかった。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，インヒビター非保有の 2 例でトロポニン I の増加が認められ（そのうち 1 件はグレード 1 の非重篤な有害事象であり，治験責任医師によりマルスタシマブ投与と関連ありと判断された）（B7841002 試験），いずれも心血管系リスク増加を示唆する有害事象または心電図変化を伴わなかった（M5.3.5.2. B7841002 CSR Section 12.4.2.5）。ベースラインから最終来院時までのトロポニン I の平均変化量（SD）は 0.0 ng/L（±0.00 ng/L）であった（n = 28）。トロポニン I の大部分のベースラインからの変化量は概してわずかであり，臨床的に意味のあるものではなかった。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験でのトロポニン I の併合解析結果については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Tables 14.3.3.1 および 14.3.3.2 に示した。

3.1.7. フィブリノゲン

3.1.7.1. B7841005 試験

B7841005 試験では，6 ヵ月間の観察期に既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法を継続したときに測定したフィブリノゲン値と，12 ヵ月間の投与期にマルスタシマブの定期投与を受けたときに測定したフィブリノゲン値を比較した。

- 前治療としての出血時補充療法群では，観察期のフィブリノゲン値の大部分は基準値範囲内であった。投与期にフィブリノゲンの平均値のわずかな減少が認められ，これはマルスタシマブの既知の薬理作用と一致した。観察期のベースラインから最終来院時までのフィブリノゲンの平均変化量（SD）は 0.1 g/L（±1.21 g/L）で，マルスタシマブを投与した投与期では-0.2 g/L（±0.48 g/L）であった。フィブリノゲンの大部分のベースラインからの変化量は概してわずかであり，臨床的に意味のあるものではなかった。B7841005 試験のいずれの治験参加者でも，フィブリノゲン減少と関連する有害事象は認められなかった。

- 前治療としての定期補充療法群では，観察期のフィブリノゲン値の大部分は基準値範囲内であった。投与期にフィブリノゲンの平均値はわずかに減少し，これはマルスタシマブの既知の薬理作用と一致した。観察期のベースラインから最終来院時までのフィブリノゲンの平均変化量（SD）は-0.3 g/L（±0.97 g/L）で，マルスタシマブを投与した投与期では- 0.2 g/L（±0.64 g/L）であった。フィブリノゲンのベースラインからの変化量の大部分は概してわずかであり，臨床的に意味のあるのものではなかった。B7841005 試験のいずれの治験参加者でも，フィブリノゲン減少と関連する有害事象は認められなかった。

B7841005 試験の前治療としての出血時補充療法群および前治療としての定期補充療法群のフィブリノゲンを M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.2.1.7 に示した。

3.1.7.2. 安全性併合解析対象集団

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験でのフィブリノゲンの併合解析結果を以下に示した。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，投与期のフィブリノゲンの平均値はわずかに減少がみられ，これはマルスタシマブの既知の薬理作用と一致した。ベースラインから最終来院時までのフィブリノゲンの平均変化量（SD）は 0.2 g/L（±1.13 g/L）であった（n = 49）。フィブリノゲンのベースラインからの変化量の大部分は概してわずかであり，臨床的に意味のあるものではなかった。B7841005/ B7841007 試験のいずれの治験参加者でも，フィブリノゲン減少と関連する有害事象は認められなかった。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，ベースラインから最終来院時までのフィブリノゲンの平均変化量（SD）は-28.7 mg/dL（±70.08 mg/dL）であった（n =28）。フィブリノゲンのベースラインからの変化量の大部分は概してわずかであり，臨床的に意味のあるものではなかった。ベースラインから 50%を上回る無症候性フィブリノゲン減少［重

度（グレード 3），治験薬と関連のある有害事象］が 1 例（B7841002 試験の 300 mg 週 1 回皮下投与群）に認められ，本治験参加者は治験を中止した。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験でのフィブリノゲンの併合解析結果については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.3.3.1 および 14.3.3.2 に示した。

B7841002 試験で認められた無症候性フィブリノゲン減少については M5.3.5.2 B7841002 CSR Section 13.1 に示した。

3.1.8. 白血球数

3.1.8.1. B7841005 試験

B7841005 試験では，6 ヵ月間の観察期に既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法を継続したときに測定した白血球数と，12 ヵ月間の投与期にマルスタシマブの定期投与を受けたときに測定した白血球数を比較した。

- 前治療としての出血時補充療法群では，観察期および投与期での治験参加者の大部分の白血球数は基準値範囲内であった。観察期のベースラインから最終来院時までの白血球数の平均変化量（SD）は-0.3 × 10^9/L（±2.06 × 10^9/L）で，マルスタシマブを投与した投与期では 0.1 × 10^9/L（±1.82 × 10^9/L）であった。

- 前治療としての定期補充療法群では，観察期および投与期での治験参加者の大部分の白血球数は基準値範囲内であった。観察期のベースラインから最終来院時までの白血球数の平均変化量（SD）は- 0.2 × 10^9/L（±1.51 × 10^9/L）で，マルスタシマブを投与した投与期では - 0.2 × 10^9/L（±1.69 × 10^9/L）であった。

B7841005 試験の前治療としての出血時補充療法群および前治療としての定期補充療法群の白血球数を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.2.1.8 に示した。

3.1.8.2. 安全性併合解析対象集団

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での白血球数の併合解析結果を以下に示した。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，治験参加者の大部分の白血球数は基準値範囲内であった。ベースラインから最終来院時までの白血球数の平均変化量（SD）は 0.0 × 10^9/L（±1.41× 10^9/L）であった（n = 109）。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，治験参加者の大部分の白血球数は基準値範囲内であった。ベースラインから最終来院時までの白血球数の平均変化量（SD）は - 266.4 × 10^3/mm^3（2297.53 × 10^3/mm^3）であった（n = 28）。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での白血球数の併合解析結果については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Tables 14.3.3.1 および 14.3.3.2 に示した。

3.1.9. 血小板数

3.1.9.1. B7841005 試験

B7841005 試験では，治験参加者が 6 ヵ月間の観察期に既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法を継続したときに測定した血小板数と，その後 12 ヵ月間の投与期にマルスタシマブの定期投与を受けたときに測定した血小板数を比較した。

- 前治療としての出血時補充療法群では，観察期および投与期での治験参加者の大部分の血小板数は基準値範囲内であった。観察期のベースラインから最終来院時までの血小板数の平均変化量（SD）は-22.7 × 10^9/L（±43.19 × 10^9/L）で，マルスタシマブを投与した投与期では-15.6 × 10^9/L（±47.85 × 10^9/L）であった。観察期または投与期のいずれの治験参加者でも，血小板数減少と関連する有害事象は認められなかった。

- 前治療としての定期補充療法群では，観察期および投与期での治験参加者の大部分の血小板数は基準値範囲内であった。観察期のベースラインから最終来院時までの血小板数の平均変化量（SD）は 5.8 × 10^9/L（±45.28 × 10^9/L）で，マルスタシマブを投与した投与期では 0.7 × 10^9/L（±45.03 × 10^9/L）であった。観察期または投与期のいずれの治験参加者でも，血小板数減少と関連する有害事象は認められなかった。

B7841005 試験の前治療としての出血時補充療法群および前治療としての定期補充療法群の血小板数を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.2.1.9 に示した。

3.1.9.2. 安全性併合解析対象集団

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での血小板数の併合解析結果を以下に示した。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，治験参加者の大部分の血小板数は基準値範囲内であった。ベースラインから最終来院時までの血小板数の平均変化量（SD）は 2.5 × 10^9/L（±42.97 × 10^9/L）であった（n = 109）。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，治験参加者の大部分の血小板数は基準値範囲内であった。ベースラインから最終来院時までの血小板数の平均変化量（SD）は-24631.3 × 10^3/mm^3（±75896.72 × 10^3/mm^3）であった（n = 28）。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での血小板数の併合解析結果については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Tables 14.3.3.1 および 14.3.3.2 に示した。

3.1.10. 血清クレアチニン

3.1.10.1. B7841005 試験

6 ヵ月間の観察期に既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法を継続時に測定した血清クレアチニンと，12 ヵ月間の投与期にマルスタシマブの定期投与後に測定した血清クレアチニンを比較した。

- 前治療としての出血時補充療法群では，観察期および投与期での血清クレアチニン値の大部分は基準値範囲内であった。観察期のベースラインから最終来院時までの血清クレアチニン

の平均変化量（SD）は 0.2 µmol/L（±8.48 µmol/L）で，マルスタシマブの投与期では 1.2 µmol/L（±7.81 µmol/L）であった。

- 前治療としての定期補充療法群では，観察期および投与期での血清クレアチニン値の大部分は基準値範囲内であった。観察期のベースラインから投与期の最終来院時までの血清クレアチニンの平均変化量（SD）は 1.3 µmol/L（±8.97 µmol/L）で，マルスタシマブの投与期では 2.1 µmol/L（±7.68 µmol/L）であった。

B7841005 試験の前治療としての出血時補充療法群および前治療としての定期補充療法群の血清クレアチニンを M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.2.1.10 に示した。

3.1.10.2. 安全性併合解析対象集団

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験の血清クレアチニンに関する併合解析結果を以下に示した。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，血清クレアチニン値の大部分は基準値範囲内であった。ベースラインから最終来院時までの血清クレアチニンの平均変化量（SD）は 2.8 µmol/L（±7.59 µmol/L）であった（n = 110）。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，血清クレアチニン値の大部分は基準値範囲内であった。ベースラインから最終来院時までの血清クレアチニンの平均変化量は 0.0 mg/dL（±0.11 mg/dL）であった（n = 28）。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験の血清クレアチニンに関する併合解析結果については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Tables 14.3.3.1 および 14.3.3.2 に示した。

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

4.1.1. B7841005 試験

本治験では，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧および脈拍数）に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- 前治療としての出血時補充療法群では，観察期および投与期での収縮期血圧および拡張期血圧の大部分は基準値範囲内であった。観察期のベースラインから投与期の最終来院時までの収縮期血圧および拡張期血圧の平均変化量（SD）はそれぞれ 1.0 mmHg（±9.27 mmHg）および-1.6 mmHg（±6.86 mmHg）であったのに対し，マルスタシマブの投与期ではそれぞれ 1.8 mmHg（±8.78 mmHg）および-1.5 mmHg（±7.44 mmHg）であった。

- 前治療としての定期補充療法群では，観察期および投与期での収縮期血圧および拡張期血圧の大部分は基準値範囲内であった。観察期のベースラインから投与期の最終来院時までの収縮期血圧および拡張期血圧の平均変化量（SD）はそれぞれ-0.7 mmHg（±12.19 mmHg）および-2.8 mmHg（±8.19 mmHg）であったのに対し，マルスタシマブの投与期ではそれぞれ - 0.4 mmHg（±9.44 mmHg）および-0.3 mmHg（±8.03 mmHg）であった。

B7841005 試験のバイタルサインデータの要約を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.3.1 に示した。

4.1.2. 安全性併合解析対象集団

安全性併合解析データセットのバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧および脈拍数）に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

検証的試験の第 3 相 B7841005 試験では，6 ヵ月間の観察期に既存の凝固因子製剤による出血時補充療法または定期補充療法を継続したときに測定されたバイタルサインと，12 ヵ月間の投与期にすべての治験参加者がマルスタシマブの定期投与を受けたときに測定されたバイタルサインを比較した。ベースラインから投与期の最終来院時までの収縮期血圧，拡張期血圧および脈拍数の平均変化量（SD）は，それぞれ 0.1（11.31），-1.3（8.54）および-1.6（10.85）であった。

B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，ベースラインから投与期の最終来院時までの収縮期血圧，拡張期血圧および脈拍数の平均変化量（SD）は，それぞれ 1.6（11.15），0.0（8.05）および-0.7（9.48）であった。

B7841005/ B7841007 試験では，曝露期間は最長約 28 ヵ月間であり，ベースラインから投与期の最終来院時までの収縮期血圧，拡張期血圧および脈拍数の平均変化量（SD）は，それぞれ 0.9（10.50），-0.5（7.89）および-0.5（10.25）であった。

B7841002 試験では，3 ヵ月間のマルスタシマブ投与（150 mg，300 mg および 450 mg）により，ベースラインから投与期の最終来院時までの収縮期血圧，拡張期血圧および脈拍数の平均変化量（SD）は，それぞれ-0.1（13.66），-0.5（8.28）および 1.6（12.50）であった。

B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，ベースラインから最終来院時までの収縮期血圧，拡張期血圧および脈拍数の平均変化量（SD）は，それぞれ 4.5（13.40），0.7（10.37）および 4.4（13.39）であった。

B7841002 試験の 1 例（150 mg 週 1 回皮下投与群）では，無症候で収縮期血圧が 30 mmHg 上昇した。本治験参加者は治験を中止し，本事象は治験薬と関連のあるグレード 2 の高血圧と判断された。マルスタシマブのデータセットに含まれる治験の併合解析結果では，これ以外の血圧または脈拍の変化は報告されなかった。450 mg 週 1 回皮下投与群の 1 例では Day 57 に仰臥位の収縮期血圧がベースラインから 34 mmHg 上昇した。この仰臥位の収縮期血圧のベースラインからの上昇は，自動車事故によって引き起こされたグレード 1 の背部痛と関連していた。

バイタルサインについては，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.3.4.1 に示した。

B7841002 試験で認められた収縮期血圧の変化（高血圧のための治験中止を含む）は M5.3.5.2 B7841002 CSR Section 12.5.1 に示した。血圧または脈拍数の変化については，M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.3.4.1 に示した。

バイタルサインおよび身体的所見については，個々の治験総括報告書および治験実施計画書に示した（M5.3.3.1 B7841001 CSR Section 12.5.1，M5.3.5.2 B7841002 CSR Section 12.5.1，B7841003 CSR Section 12.5.1，B7841005 Interim CSR Section 5.2.3，B7841007 Substudy CSR Section 3.5.3.4.4.1，B7841007 Interim CSR Section 5.2.3.1，M5.3.1.2 B7841009 Protocol Section 8.2.2，M5.3.3.2 B7841010 Protocol Amendment 1，Section 8.2.2）。

4.2. 心電図

4.2.1. B7841005 試験

本治験のインヒビター非保有の治験参加者では，臨床的に重要な心電図の変化は認められなかった。

治験薬投与後の QTcF が 480 msec 以上または心筋トロポニン I の異常値を示す治験参加者はいなかった。

B7841005 試験の心電図検査の結果の要約を M 5.3.5.2 CSR Section 5.2.3.2 に示した。

4.2.2. 安全性併合解析対象集団

心電図検査の結果は個々の治験総括報告書に示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.3.2，B7841007 Interim CSR Section 5.2.3.2，B7841002 CSR Section 12.5.3，B7841003 CSR Section 12.5.2，M5.3.3.1 B7841001 CSR Section 12.5.2，M5.3.1.2 B7841009 CSR Section 5.1.3 および M5.3.3.2 B7841010 CSR Section 5.2.3.2）。

4.3. 身体的検査所見

4.3.1. B7841005 試験

前治療としての出血時補充療法群では，身体的検査所見の臨床的に意味のある変化は認められなかった。

前治療としての定期補充療法群では，観察期および投与期の両期間中に 1 例で眼の身体的検査の前回検査からの臨床的に意味のある変化が認められた。この変化は軽度の結膜炎の過敏症事象として報告され，治験薬との関連なしと判断された。また，観察期および投与期の両期間中に 1 例で皮膚の身体的検査の前回検査からの臨床的に意味のある変化が認められた。この変化は軽度の発疹の過敏症事象として報告され，治験薬との関連なしと判断された。

B7841005 試験の身体的検査所見の要約を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.3.3 に示した。

4.3.2. 安全性併合解析対象集団

身体的検査結果を個々の治験総括報告書に示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.3.3，B7841007 Interim CSR Section 5.2.3.3，B7841002 CSR Section 12.5.2，B7841003 CSR Section 12.5.3，M5.3.3.1 B7841001 CSR Section 12.5.3，M5.3.1.2 B7841009 CSR Section 5.1.3 および M5.3.3.2 B7841010 CSR Section 5.2.3.3）。

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

5.1.1. 年齢

5.1.1.1. B7841005 試験

有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象または AESI の発現割合によって評価した安全性アウトカムに対し，年齢は識別可能な影響を及ぼさなかった。

B7841005 試験の前治療としての出血時補充療法群または前治療としての定期補充療法群では，観察期および投与期の有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および AESI の発現割合の差は，すべての年齢群で同様であった。

年齢群別の有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および AESI の発現割合を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.2.1.1.2 に示した。マルスタシマブ 300 mg に増量した治験参加者の有害事象の要約を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 46 に示した。

5.1.1.2. 安全性併合解析対象集団

青年（12 歳以上 18 歳未満）の治験参加者では，注射部位反応は B7841005 試験（4 例，21.1%）で B7841007 試験（報告例なし）よりも多く認められた。成人（18 歳以上）の治験参加者では，注射部位反応は B7841005 試験（7 例，7.2%）で B7841007 試験（3 例，4.1%）よりも多く認められた。青年および成人のいずれも，注射部位反応は軽度または中等度，一過性および経時的に改善する傾向が示された。

B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与では，有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および AESI の発現割合の年齢群間での差は，ほとんど認められなかった。

B7841002 試験および B7841003 試験では，18 歳未満の治験参加者を組み入れなかった。

12 歳から 18 歳未満および 18 歳以上の治験参加者数を Table 16 に示した。

Table 16. Age Categories Across Studies

Study	Aged 12 - <18 years N (%)	Aged ≥18 years N (%)	All (Unique Participants) N (%)
B7841002	0	26 (100.0%)	26 (100.0%)
B7841002/B7841003	0	28 (100.0%)	28 (100.0%)
B7841005	19 (16.4%)	97 (83.6%)	116 (100.0%)
B7841005/B7841007	19 (16.4%)	97 (83.6%)	116 (100.0%)
Total	**19 (13.2%)**	**125 (86.8%)**	**144 (100.0%)**

N = number of participants in each age group

年齢別の有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および AESI を M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Tables 14.3.1.6.2.1，14.3.1.6.3.1，14.3.1.6.4.1，14.3.2.3.1 および 14.3.1.6.6.1 に示した。

5.1.2. 血友病型（血友病 A および血友病 B）

5.1.2.1. 安全性併合解析対象集団

B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与では，血友病 A 患者と血友病 B 患者の間で，有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および AESI の発現割合の差はほとんど認められなかった。ただし，以下の例外が認められた。

- B7841005 試験では，一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）は，血友病 A 患者［因果関係を問わない事象：15 例（16.5%），治験薬と関連のある事象：12 例（13.2%）］で血友病 B 患者［因果関係を問わない事象：1 例（4.0%），治験薬と関連のある事象：1 例（4.0%）］よりも多く認められた。血友病 A 患者では，グレード 3 の鼓膜穿孔，眼部インプラント露出，扁桃炎，痛風，四肢痛および髄膜腫が各 1 例（1.1%）で認められ，血友病 B 患者では，グレード 3 の頭痛および尿路結石が各 1 例（4.0%）に認められたが，その他の事象は軽度または中等度であった。

- B7841005/ B7841007 試験では，出血（SMQ）に属する有害事象は，血友病 B 患者（6 例，24.0%）で血友病 A 患者（10 例，11.0%）よりも多く認められた。注射部位反応および肝障害（SMQ）に属する有害事象は，血友病 A 患者（12 例，13.2%および 10 例，11.0%）で血友病 B 患者（1 例，4.0%および 1 例，4.0%）よりも多く認められた。高血圧（SMQ）は，血友病 B 患者（4 例，16.0%）で血友病 A 患者（4 例，4.4%）よりも多く認められた。

B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，血友病 A 患者と血友病 B 患者の間で，有害事象，重篤な有害事象および AESI の発現割合の差はほとんど認められなかった。有害事象により治験を中止した血友病 B 患者はいなかった。しかし，B7841002 試験および B7841003 試験では血友病 B 患者数が少なく，治験間の比較は困難であった。B7841002/ B7841003 試験では，出血（SMQ）に属する有害事象は，血友病 A 患者（12 例，48.0%）で血友病 B 患者（報告例なし）よりも多く認められた。高血圧および肝障害（SMQ）に属する有害事象も，血友病 A 患者（4 例，16.0%および 2 例，8.0%）で血友病 B 患者（報告例なし）よりも多く認められた。

血友病 A または血友病 B の患者数を Table 17 に示した。

Table 17. Hemophilia Type Categories Across Studies

Study	Hemophilia A N (%)	Hemophilia B N (%)	All
B7841002	23 (88.5%)	3 (11.5%)	26 (100%)
B7841002/B7841003	25 (89.3%)	3 (10.7%)	28 (100%)
B7841005	91 (78.4%)	25 (21.6%)	116 (100%)
B7841005/B7841007	91 (78.4%)	25 (21.6%)	116 (100%)
Total	**116 (80.6%)**	**28 (19.4%)**	**144 (100%)**

N = number of participants in each hemophilia type group

有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および AESI の併合解析結果を M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Tables 14.3.1.6.1.2，14.3.2.3.2，14.3.1.6.4.2 および 14.3.1.6.6.2 に示した。血友病型別の治験薬と関連のある有害事象を M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.3.1.6.3.2 に示した。

5.1.3. 人種

5.1.3.1. 安全性併合解析対象集団

B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，人種間で有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および AESI の発現割合の差はほとんど認められなかった。人種別の発現割合を解析したところ，出血（SMQ）に属する有害事象は，白人（12 例，21.4%）で黒人（報告例なし）またはアジア人（4 例，6.9%）よりも多く認められた。注射部位反応に属する有害事象は，アジア人（8 例，13.8%）で黒人（報告例なし）または白人（5 例，8.9%）よりも多く認められた。

B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，人種間で有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および AESI の発現割合の差はほとんど認められなかった。人種別の発現割合を解析したところ，出血（SMQ）に属する有害事象は，黒人（6 例，50.0%）で白人（6 例，37.5%）またはアジア人（報告例なし）よりも多く認められた。注射部位反応に属する有害事象は，白人（7 例，43.8%）で黒人（3 例，25.0%）またはアジア人（報告例なし）よりも多く認められた。過敏症（SMQ）に属する有害事象は，白人（1 例，6.3%）でアジア人（報告例なし）または黒人（報告例なし）よりも多く認められた。

各治験の人種別の治験参加者数を Table 18 に示した。

Table 18. Race Categories Across Studies

Study	White N (%)	Black/ African American N (%)	Asian N (%)	Not Reported N (%)	All (Unique Participants) N (%)
B7841002	14 (53.8%)	12 (46.2%)	0 (0%)	0	26 (100.0%)
B7841002/B7841003	16 (57.1%)	12 (42.9%)	0 (0%)	0	28 (100.0%)
B7841005	56 (48.3)	1 (0.9%)	58 (50.0%)	1 (0.9%)	116 (100.0%)
B7841005/B7841007	56 (48.3%)	1 (0.9%)	58 (50.0%)	1 (0.9%)	116 (100.0%)
Total	**72 (50.0%)**	**13 (9.0%)**	**58 (40.3%)**	**1 (0.7%)**	**144 (100%)**

Note, no participants were enrolled of American Indian or Alaska Native, or Native Hawaiian or Other Pacific Islander race.
N = number of participants in each race category

有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および AESI の併合解析結果を M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Tables 14.3.1.6.1.4，14.3.2.3.4，14.3.1.6.4.4 および 14.3.1.6.6.4 に示した。

5.1.4. 民族

5.1.4.1. 安全性併合解析対象集団

B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，民族間で有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および AESI の発現割合の差はほとんど認められなかった。注射部位反応カテゴリーの有害事象は，ヒスパニックまたはラテン系以外（13 例，12.5%）でヒスパニックまたはラテン系（報告例なし）よりも多く認められた。

B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，民族間で有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および AESI の発現割合の差はほとんど認められなかった。出血性関節症は，ヒスパニックまたはラテン系（4 例，36.4%）でヒスパニックまたはラテン系以外（報告例なし）よりも多く認められた。注射部位反応カテゴリーの有害事象は，ヒスパニックまたはラテン系（6 例，54.5%）でヒスパニックまたはラテン系以外（4 例，23.5%）よりも多く認められた。筋骨格系および結合組織障害（SOC）に属する有害事象は，ヒスパニックまたはラテン系（6 例，54.5%）でヒスパニックまたはラテン系以外（3 例，17.6%）よりも多く認められた。

各治験の民族別の治験参加者数を Table 19 に示した。

Table 19. Ethnicity Categories Across Studies

Study	Hispanic or Latino N (%)	Not-Hispanic or Latino N (%)	All
B7841002	11 (42.3%)	15 (57.7%)	26 (100%)
B7841002/B7841003	11 (39.3%)	17 (60.7%)	28 (100%)
B7841005	12 (10.3%)	104 (89.7)	116 (100%)
B7841005/B7841007	12 (10.3%)	104 (89.7)	116 (100%)
Total	**23 (16.0%)**	**121 (84.0%)**	**144 (100.0%)**

N = number of participants in each ethnicity category

有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および AESI の併合解析結果を M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Tables 14.3.1.6.1.5，14.3.2.3.5，14.3.1.6.4.5 および 14.3.1.6.6.5 に示した。

5.2. 外因性要因

5.2.1. 地理的地域

5.2.1.1. 安全性併合解析対象集団

B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，地理的地域間で有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および AESI の発現割合の差はほとんど認められなかった。注射部位反応カテゴリーの有害事象は，欧州（2 例，5.1%），中東（1 例，8.3%），南米（0 例）または南アフリカ（0 例）よりも北米（3 例，21.4%）またはアジア（7 例，13.7%）で多く認められた。

B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，地理的地域間で有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および AESI の発現割合の差はほとんど認められなかった。注射部位反

応カテゴリーの有害事象は，南アフリカ（2 例，20.0%）または欧州（1 例，20.0%），中東，アジアまたは北米（各 0 例）よりも南米（7 例，63.6%）で多く認められた。

各治験の治験参加者数を地理的地域別に Table 20 に示した。

Table 20. Geographical Region Across Studies

Study	B7841002 N (%)	B7841002/ B7841003 N (%)	B7841005 N (%)	B7841005/ B7841007 N (%)	All Unique Participants N (%)
Asia	0	0	51 (44.0%)	51 (44.0%)	51 (35.4%)
Europe	4 (15.4%)	5 (17.9%)	39 (33.6%)	39 (33.6%)	44 (30.6%)
Middle East	0	0	12 (10.3%)	12 (10.3%)	12 (8.3%)
North America	2 (7.7%)	2 (7.1%)	14 (12.1%)	14 (12.1%)	16 (11.1%)
South America	10 (38.5%)	11 (39.3%)	0	0	11 (7.6%)
South Africa	10 (38.5%)	10 (35.7%)	0	0	10 (6.9%)
Total	**26 (100.0%)**	**28 (100.0%)**	**116 (100.0%)**	**116 (100.0%)**	**144 (100.0%)**

Asia includes India, China, Hong Kong, Japan, Korea; Europe includes Croatia, France, Italy, Poland, Russian Federation, Serbia, Spain, Switzerland and Turkey; North America includes United States and Canada; Middle East includes Oman; South America includes Brazil, Chile, Republic of Mexico; South Africa includes South Africa.
N = number of participants in each region category.

有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および AESI の併合解析結果を M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Tables 14.3.1.6.1.3，14.3.2.3.3，14.3.1.6.4.3 および 14.3.1.6.6.3 に示した。

5.3. 薬物相互作用

マルスタシマブによる薬物動態学的 DDI のリスクはないと予測される。マルスタシマブは，外因系経路の負の制御因子である TFPI に対するヒト抗体である。これまでに臨床薬物動態学的 DDI 試験は実施されていない。

薬物相互作用に関する詳細を M2.7.2.3.2.7 に示した。

5.4. 妊娠および授乳時の使用

妊婦のマルスタシマブ使用に関するデータは得られていない。潜在的な発生毒性を評価する動物試験は実施されていない。マルスタシマブまたはその代謝物がヒトの乳汁に移行するか否かは不明である。

妊婦

妊婦にマルスタシマブを投与した場合に，マルスタシマブが胎児に害を及ぼすか否かまたは生殖能に影響を及ぼすか否かは不明である。マルスタシマブの妊婦への使用は，母体への潜在的な利益が胎児へのリスクを上回る場合のみに制限すること。

授乳婦

マルスタシマブがヒト乳汁に移行するか否かは不明である。乳汁産生に対するマルスタシマブの影響または母乳中のマルスタシマブの有無を評価する治験は実施されていない。ヒト IgG は

乳汁中に存在することが知られている。子供への授乳の利益および女性への治療の利益を考慮し，授乳またはマルスタシマブ投与のいずれかを中止するかを判断しなければならない。

生殖を有する者

避妊

マルスタシマブ投与を受けている妊娠可能な女性には，マルスタシマブの投与期間中および投与終了後少なくとも 1 ヵ月間は有効な避妊法を使用する必要がある。

受胎能

雄ラットに投与した場合，マルスタシマブは受胎能および着床までの初期胚発生に影響を及ぼさなかった（M2.4.4.5）。ラットおよびサルを用いたマルスタシマブの反復投与毒性試験では，雌雄の動物の生殖器に影響はみられなかった（M2.4.4.5）。

5.5. 過量投与

マルスタシマブの過量投与の臨床経験はない。過量投与は，6 日間で累積して 600 mg を上回るマルスタシマブを皮下投与する場合と定義している。

非臨床毒性試験でのマルスタシマブの曝露については M4 に示した。

5.6. 薬物乱用

マルスタシマブの不適切な使用，乱用または依存性についての経験はない。薬物乱用または依存性と関連する有害事象は認められなかった。

5.7. 離脱症状および反跳現象

離脱症状と関連する有害事象は認められなかった。

5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

五感，協調運動，その他の障害に基づく自動車運転や機械操作能の低下，精神機能の障害は報告されなかった。

5.9. 特別な集団

腎機能障害

マルスタシマブでは腎機能障害への影響の評価のための臨床試験は実施しなかった。

ポピュレーション PK 解析に用いたデータには，正常な腎機能の患者（129 例，eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2）または軽度腎機能障害を有する患者（21 例，eGFR ≥60～<90 mL/min/1.73 m^2）が含まれていた。その結果，軽度腎機能障害はマルスタシマブの PK に影響を及ぼさないことが示された（M2.7.2.3.2.5 参照）。よって，軽度腎機能障害を有する患者での用量調節は必要ない。

中等度または重度の腎機能障害を有する患者を対象としたマルスタシマブの臨床試験は実施されていない。

肝機能障害

マルスタシマブでは肝機能障害への影響の評価のための臨床試験は実施しなかった。

ポピュレーション PK 解析に用いたデータには，正常な肝機能の患者［135 例，総ビリルビンおよび AST≤ upper limit of normal（ULN）］または軽度肝機能障害を有する患者（15 例，総ビリルビンおよび AST>ULN）が含まれていた。その結果，軽度肝機能障害はマルスタシマブの PK に影響を及ぼさないことが示された（M2.7.2.3.2.4 参照）。よって，軽度肝機能障害を有する患者での用量調節は必要ない。

中等度または重度の肝機能障害を有する患者を対象としたマルスタシマブの臨床試験は実施されていない。

高齢者

65 歳を超える患者での用量調節は必要ない。65 歳を超える患者でのデータは限定的である。

小児集団

12 歳未満の小児患者でのマルスタシマブの安全性および有効性は確立されていない。体重が 35 kg 未満の青年でのマルスタシマブの安全性および有効性は確立されていない。これらの集団でのデータは得られていない。

6. 市販後データ

マルスタシマブの市販後データはない。

参考文献

1 Windyga J, Dolan G, Khair K et al. Specific Management Issues. In WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition 2020 26 (S6); Chapter 9:108-122

2 Guidance for Industry Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) January 2006.

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献

M2.7.1 参照

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

M2.7.2 参照

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

M2.7.3 参照

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

M2.7.4 参照

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 6
LIST OF FIGURES 7
1. B7841009 試験（5.3.1.2.1，評価資料） 8
1.1. 試験概要 8
1.1.1. 目的，評価項目および統計解析方法 8
1.1.2. 方法 9
1.1.3. 治験参加者集団（計画時および解析時） 9
1.1.4. 診断および主な組み入れ基準 10
1.1.5. 治験薬，ロット番号，用法・用量 10
1.1.6. 投与期間 10
1.2. 試験結果 10
1.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性 10
1.2.2. 医薬品への曝露 11
1.2.3. 安全性の結果 11
1.2.4. 薬物動態の結果 11
1.2.5. 免疫原性の結果 12
1.3. 結論 12
1.4. 付録 12
1.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 12
1.4.2. 治験薬と関連のある有害事象 12
1.4.3. 重篤な有害事象の叙述 12
2. B7841001 試験（5.3.3.1，評価資料） 13
2.1. 試験概要 13
2.1.1. 目的 13
2.1.2. 治験デザイン 13
2.1.3. 診断および主な組み入れ基準 14
2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法・用量，投与期間 14
2.1.5. 評価項目 15
2.1.6. 統計解析方法 17
2.2. 試験結果 18
2.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性 18

2.2.2. 有効性の結果（該当なし） 19
2.2.3. 安全性の結果 19
2.2.4. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果 20
2.3. 結論 24
2.4. 日本人治験参加者の結果 25
2.5. 付録 25
2.5.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 25
2.5.2. 治験薬と関連のある有害事象 25
2.5.3. 重篤な有害事象の叙述 25
3. B7841010 試験（5.3.3.2.1，評価資料） 26
3.1. 試験概要 26
3.1.1. 目的，評価項目および統計解析方法 26
3.1.2. 方法 28
3.1.3. 治験参加集団（計画時および解析時） 28
3.1.4. 診断および主な組み入れ基準 28
3.1.5. 治験薬，ロット番号，用法・用量 28
3.1.6. 投与期間 28
3.2. 試験結果 29
3.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性 29
3.2.2. 医薬品への曝露 29
3.2.3. 安全性の結果 29
3.2.4. 薬物動態の結果 30
3.2.5. 免疫原性の結果 31
3.2.6. 薬力学の結果 31
3.3. 結論 33
3.4. 付録 34
3.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 34
3.4.2. 治験薬と関連のある有害事象 34
3.4.3. 重篤な有害事象の叙述 34
4. B7841002 試験（5.3.5.2.1，評価資料） 35
4.1. 試験概要 35
4.1.1. 目的および評価項目 35

4.1.2. 治験デザイン 38
4.1.3. 診断および主な組み入れ基準 39
4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法・用量，投与期間 39
4.1.5. 評価項目 39
4.1.6. 統計解析方法 41
4.2. 試験結果 42
4.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性 42
4.2.2. 有効性の結果 45
4.2.3. 安全性の結果 45
4.2.4. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果 47
4.3. 結論 51
4.4. 付録 52
4.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 52
4.4.2. 治験薬と関連のある有害事象 52
4.4.3. 重篤な有害事象の叙述 52
5. B7841003 試験（5.3.5.2.2，評価資料） 53
5.1. 試験概要 53
5.1.1. 目的および評価項目 53
5.1.2. 治験デザイン 54
5.1.3. 診断および主な組み入れ基準 55
5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法・用量 55
5.1.5. 投与期間 56
5.1.6. 評価項目 56
5.1.7. 統計解析方法 56
5.2. 試験結果 56
5.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性 56
5.2.2. 有効性の結果 62
5.2.3. 安全性の結果 62
5.3. 結論 64
5.4. 付録 64
5.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 64
5.4.2. 治験薬と関連のある有害事象 64

5.4.3. 重篤な有害事象の叙述 64
6. B7841005 試験（5.3.5.2.3，評価資料） 65
6.1. 試験概要 65
6.1.1. 実施根拠 65
6.1.2. 目的，評価項目および統計解析方法 65
6.1.3. 方法 70
6.1.4. 治験参加集団（計画時および解析時） 71
6.1.5. 診断および主な組み入れ基準 72
6.1.6. 治験薬およびロット番号 72
6.1.7. 投与期間 72
6.2. 試験結果 73
6.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性 73
6.2.2. 医薬品への曝露 73
6.2.3. 有効性の結果 73
6.2.4. 安全性の結果 77
6.2.5. 薬物動態の結果 78
6.2.6. 薬力学の結果 79
6.2.7. 免疫原性の結果 79
6.3. 結論 79
6.4. 日本人治験参加者の結果 80
6.5. 付録 81
6.5.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 81
6.5.2. 治験薬と関連のある有害事象 81
6.5.3. 重篤な有害事象の叙述 81
7. B7841007 試験（5.3.5.2.4，評価資料） 82
7.1. 試験概要 82
7.1.1. 実施根拠 82
7.1.2. 目的，評価項目および統計解析方法 82
7.1.3. 方法 85
7.1.4. 治験参加集団（計画時および解析時） 86
7.1.5. 診断および主な組み入れ基準 86
7.1.6. 治験薬およびロット番号 86

7.1.7. 投与期間 87
7.2. 試験結果 87
7.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性 87
7.2.2. 医薬品への曝露 88
7.2.3. 有効性の結果 88
7.2.4. 安全性の結果 88
7.2.5. 薬物動態および薬力学の結果 89
7.2.6. 免疫原性の結果 90
7.3. 結論 90
7.4. 日本人治験参加者の結果 90
7.5. 付録 91
7.5.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 91
7.5.2. 治験薬と関連のある有害事象 91
7.5.3. 重篤な有害事象の叙述 91
8. B7841007 試験サブスタディ（5.3.5.2.4，評価資料） 92
8.1. 試験概要 92
8.1.1. 実施根拠 92
8.1.2. 目的，評価項目および統計解析方法 92
8.1.3. 方法 94
8.1.4. 治験参加集団（計画時および解析時） 95
8.1.5. 診断および主な組み入れ基準 96
8.1.6. 治験薬およびロット番号 96
8.1.7. 投与期間 96
8.2. 試験結果 97
8.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性 97
8.2.2. 医薬品への曝露 99
8.2.3. PFP を用いた注射成功の評価結果 99
8.2.4. 安全性の結果 100
8.3. 結論 100
8.4. 付録 100
8.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 100
8.4.2. 治験薬と関連のある有害事象 100

8.4.3. 重篤な有害事象の叙述 100

LIST OF TABLES

Table 1-1. Study Objectives and Endpoints 9
Table 1-2. Study Design and Treatments 9
Table 1-3. Study Intervention(s) Administered 10
Table 2-1. Study Drug Information 15
Table 2-2. Plasma Pharmacokinetic Parameters – Single-Ascending Dose 16
Table 2-3. Pharmacodynamic Parameters 17
Table 2-4. Subject Evaluation Groups 19
Table 2-5. Descriptive Summary of Plasma PF-06741086 Pharmacokinetic Parameters Following Single SC and IV doses 21
Table 2-6. Summary of Statistical Analysis (ANCOVA) for Bioavailability of Single SC Dose Relative to IV 22
Table 2-7. Descriptive Summary of Maximum Change from Baseline for PD Parameters by Cohort and Dose 23
Table 2-8. Descriptive Summary of AUC of Change from Baseline Values (Days 1-7) for PD parameters by Cohort and Dose 24
Table 3-1. Study Objectives and Endpoints 27
Table 3-2. Study Intervention Administered 28
Table 3-3. Descriptive Summary of Plasma Marstacimab PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol B7841010 30
Table 3-4. Descriptive Summary of Maximum Change from Baseline Values for all PD Parameters - PD Parameter Analysis Set (Protocol B7841010) 32
Table 3-5. Descriptive Summary of AUC of Change from Baseline Values (Days 1 - 7) for all PD Parameters - PD Parameter Analysis Set (Protocol B7841010) 33
Table 4-1. Study Objectives and Endpoints 36
Table 4-2. Investigational Product Description 39
Table 4-3. PF-06741086 Pharmacokinetic Parameters 40
Table 4-4. Subject Evaluation Groups 44
Table 4-5. Descriptive Summary of Plasma PF-06741086 PK Parameters 49
Table 5-1. Primary and Secondary Study Objectives and Endpoints 53
Table 5-2. Investigational Product Description 55
Table 5-3. PF-06741086 Protocol B7841003 Participant Evaluation Groups 58

Table 5-4. PF-06741086 Protocol B7841003 60
Table 6-1. Study Objectives and Endpoints 66
Table 6-2. Study Intervention(s) Administered 72
Table 6-3. 日本人治験参加者の ABR 80
Table 6-4. 日本人治験参加者に認められた有害事象 81
Table 7-1. Study Objectives and Endpoints 82
Table 7-2. Study Intervention(s) Administered 87
Table 7-3. 日本人治験参加者の ABR 90
Table 8-1. Substudy Objectives and Endpoints 92
Table 8-2. Study Intervention(s) Administered 96
Table 8-3. Demographic Characteristics - Substudy Safety Analysis Set (Protocol B7841007) 97

LIST OF FIGURES

Figure 4-1. Dose Progression Scheme 38
Figure 5-2. B7841003 Dose Assignment 54

1. B7841009 試験（5.3.1.2.1，評価資料）

治験の標題：健康な成人男性治験参加者を対象にマルスタシマブ（PF-06741086）プレフィルドシリンジ製剤に対するプレフィルドペン製剤の皮下投与後の生物学的同等性を評価する第 1 相，非盲検，無作為化，4 期，2 投与順序，クロスオーバー試験

開発段階：第 1 相

1.1. 試験概要

治験実施施設：ベルギー1 施設

公表文献：S. Raje, A. Plotka, I. Huyghe et al. Bioequivalence (BE) of Marstacimab Prefilled Pen (PFP) Device and Prefilled Syringe (PFS) Device Following Subcutaneous (SC) Administration in Healthy Adult Males, Abstract PO036 Haemophilia 2022;28 S1:41-2.

治験期間：

治験開始日（最初の治験参加者の初来院日）：2021 年 3 月 30 日

治験完了日（最終治験参加者の最終来院日）：2021 年 11 月 22 日

中断日（登録／投与の中断）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

治験早期終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

1.1.1. 目的，評価項目および統計解析方法

治験の目的および評価項目を Table 1-1 に示した。統計解析方法を以下に要約した。

薬物動態（PK）

PK 濃度解析対象集団：割り付けられた治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期で 1 濃度以上得られたすべての治験参加者。

PK パラメータ評価可能集団：割り付けられた治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期で主要 PK パラメータが 1 つ以上得られたすべての治験参加者。

安全性

安全性解析対象集団：割り付けられた治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者。治験参加者は実際に投与された治験薬に基づいて解析した。

Table 1-1. Study Objectives and Endpoints

	目的	評価項目
主要		
PK	• 健康な成人男性治験参加者にプレフィルドペン製剤（PFP）を用いてマルスタシマブ（300 mg）を皮下投与したときの単回投与後の PK をプレフィルドシリンジ製剤（PFS）を用いた場合の PK と比較する。	• マルスタシマブの AUC_{inf} および C_{max}
副次		
PK	• PFP および PFS を用いてマルスタシマブを皮下投与したときの PK プロファイルを評価する。	• マルスタシマブの AUC_{last}，T_{max}，CL/F，V_z/F および $t_{½}$
安全性および免疫原性	• PFP および PFS を用いてマルスタシマブを皮下投与したときの安全性，忍容性および免疫原性を評価する。	• 安全性，臨床検査，有害事象，および免疫原性［マルスタシマブに対する抗薬物抗体／中和抗体（ADA／NAb）］

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity time, AUC_{last} = area under the plasma concentration time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, CL/F = apparent clearance, C_{max} = maximum observed concentration, $t_{½}$ = terminal half-life, T_{max} = time for C_{max}, V_z/F = apparent volume of distribution, ADA = anti-drugs antibody, NAb = neutralizing antibody.

1.1.2. 方法

B7841009 試験は，健康な成人治験参加者を対象とした第 1 相，非盲検，無作為化，単回投与，4 期，2 投与順序，完全クロスオーバー試験として実施した。

1.1.3. 治験参加者集団（計画時および解析時）

適格例として約 34 例を得るために，約 38 例（各投与順序あたり 19 例）の治験参加者を組み入れることとした。治験参加者は Table 1-2 に示した投与順序のいずれか 1 つに無作為に割り付けられた（治験総括報告書 3 項）。

Table 1-2. Study Design and Treatments

Treatment Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1 (n = 19)	A	B	A	B
2 (n = 19)	B	A	B	A

Treatment A (Test): Marstacimab PFP device (300 mg).
Treatment B (Reference): Marstacimab PFS device (300 mg).

計 22 例を B7841009 試験に組み入れた。22 例中 10 例（45.5%）は治験を完了した。治験を中止した 12 例（54.5%）の主な中止理由は，治験依頼者による治験中止（40.9%）であった。治験を中止した 12 例のうち，11 例が全 4 期の治験薬投与を受け，1 例は追跡調査期に同意撤回により治験を中止した。

B7841009 試験に組み入れられた全治験参加者がマルスタシマブの単回投与を受け，PFP を用いた 19 例（86.4%）および PFS を用いた 18 例（81.8%）がそれぞれ安全性解析対象集団に含まれた。

計 18 例が少なくとも 1 つの投与期を完了し，得られた血漿中濃度-時間データから PFP または PFS を用いたときの PK パラメータを算出した。このうち計 11 例が全 4 期の治験薬投与を完了し，PK パラメータ解析に用いられた。

1.1.4. 診断および主な組み入れ基準

18～55 歳の健康な成人男性治験参加者を B7841009 試験の組み入れ対象とした。

1.1.5. 治験薬，ロット番号，用法・用量

B7841009 試験で用いた治験薬はマルスタシマブであり，PFS または PFP を用いて投与した。治験参加者は治験実施医療機関（CRU）に 4 期の各投与期に最長 4 日間入院した。各投与期の Day 1 の朝食（標準食）後，約 8 時（±2 時間）に割り付けられた治験薬投与を開始した。医療機関の熟練した治験担当医師が治験薬を腹部に皮下投与した。300 mg の単回投与として 150 mg を 2 回注射し，注射部位を記録した。4 期の各投与は上腹部と下腹部で変更した。各投与について，150 mg の 2 回注射は同じ部位の半分，すなわち，腹部の上半分または下半分のいずれか一方の，左右両側に 1 回ずつ行った。

Table 1-3. Study Intervention(s) Administered

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06741086 solution for injection, 150 mg/mL (1 mL PFP)	[redacted]	[redacted]	150 mg/mL	solution
PF-06741086 solution for injection, 150 mg/mL (1 mL PFS)	[redacted]	[redacted]	150 mg/mL	solution

PF-06741086：マルスタシマブ

1.1.6. 投与期間

各投与期 1 日であった。

1.2. 試験結果

1.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性

全 22 例が健康な成人男性であり，大部分が白人（95.5%）であった。年齢の中央値（範囲）は，42 歳（21～55 歳）であり，肥満指数（BMI）の中央値（範囲）は，24.80 kg/m^2（18.80～30.10 kg/m^2）であった。

1.2.2. 医薬品への曝露

全例が各投与期の Day 1 にマルスタシマブ 300 mg の皮下投与を受けた。

1.2.3. 安全性の結果

PFP を用いてマルスタシマブの投与を受けた 19 例のうち，治験薬との因果関係を問わない有害事象が 17 例に 60 件[a]報告された。治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された有害事象は 14 例に 41 件認められ，このうち，肺塞栓症 1 例が重篤な有害事象として報告された。この重篤な有害事象の重症度は重度であり，本事象により以降の投与期での治験薬投与を中断し，その後治験を中止した。

PFS を用いてマルスタシマブの投与を受けた 18 例のうち，因果関係を問わない有害事象が 15 例に 52 件報告された。治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された有害事象は 13 例に 32 件認められた。この群で重篤な有害事象の報告はなかった。PFS を用いた群で，有害事象により治験を中止した治験参加者はいなかった。

死亡または投与過誤の報告はなかった。

臨床検査値異常は PFP で 16 例（84.2%），PFS で 8 例（44.4%）に報告された。

B7841009 試験でバイタルサイン，心電図または安全性に関連するその他の観察項目について，臨床的に意味のある所見は認められなかった。

1.2.4. 薬物動態の結果

マルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与したときの濃度-時間推移は PFP および PFS で同様であり，C_{max} が認められた T_{max}（中央値）は 72 時間であった（少なくとも 1 つの投与期を完了した全 18 例から得られたデータを PK パラメータの算出に用いた）。マルスタシマブの終末相の t½ の平均値は，PFP で 61.29 時間，PFS で 60.24 時間であった。マルスタシマブの AUC_{last} の幾何平均値（PFP：2,018,000 ng•hr/mL，PFS：2,015,000 ng•hr/mL）および C_{max} の幾何平均値（PFP：12,550 ng/mL，PFS：12,870 ng/mL）は 2 つの製剤で同様であった。終末相の評価が不十分であったため，すべての治験参加者について AUC_{inf} を算出することはできなかったが，AUC_{inf} は 2 つの製剤で同様であった（PFP：2,523,000 ng•hr/mL，PFS：2,482,000 ng•hr/mL）。その他の CL/F および V_z/F などの PK パラメータも PFP および PFS で同様であった。

完了例（全 4 期を完了した治験参加者）についても，マルスタシマブ 300 mg 投与後の AUC_{last} および C_{max} の幾何平均値は 2 つの製剤で同様であった。

AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の被験／対照比［比の 90%信頼区間（CI）］は，それぞれ 107.50%（95.20%，121.39%）および 104.07%（93.70%，115.60%）であった。

---

[a] 第 1 相および第 2 相試験（B7841009，B7841001，B7841010，B7841002，B7841003：M2.7.6.1～M2.7.6.5）で示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語が同じ有害事象を 1 件として集計した。第 3 相試験（B7841005，B7841007：M2.7.6.6，M2.7.6.7）で示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語，発現日が同じ有害事象を 1 件として集計した。

1.2.5. 免疫原性の結果

各治験参加者の ADA および NAb の発現状況（抗体価）は治験総括報告書 Table 16.2.8.5 に示した。ファイザー社の標準業務手順書に従い，バリデートされた分析法を用いて検体を分析した。ADA 陽性と判定された検体については，さらに NAb の評価を行った。計 6 例が ADA 陽性であった。PFP および PFS を用いてマルスタシマブを投与後，それぞれ 5 例が ADA 陽性となった。ADA 陽性であった 6 例のうち 2 例（PFP 投与後および PFS 投与後にいずれも ADA 陽性となった治験参加者）は NAb 陽性であった。1 例は Period 4 のマルスタシマブ PFP 投与前に NAb 陽性であり，もう 1 例は Period 4 のマルスタシマブ PFS 投与後 480 時間に NAb 陽性であった。これらの時点以降に採取した検体を分析した結果から，両治験参加者とも NAb 陽性は持続しないことが示された。

1.3. 結論

PK：

- AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の被験／対照比（比の 90% CI）は，それぞれ 107.50%（95.20%，121.39%）および 104.07%（93.70%，115.60%）であった。90% CI はあらかじめ規定した生物学的同等性判定基準の許容範囲内（80%～125%）であり，PFP を用いたマルスタシマブ 300 mg 皮下投与は PFS（対照）を用いた同用量の皮下投与と生物学的に同等であることが示された。

安全性：

- PFS および PFS を用いてマルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与した後，治験参加者の大部分では安全で良好な忍容性が認められた。肺塞栓症が 1 例に認められたことにより，健康な治験参加者でのこのリスクの特性は大きく変化した。結果として，治験の目的は達成されたが，すべての治験参加者に対するマルスタシマブの投与を中止し，B7841009 試験を中止した。全般的にマルスタシマブは血友病 A および血友病 B の患者に対して良好な特性を有し，対象患者集団に対する本剤の開発計画の継続を支持する結果を示している。

1.4. 付録

1.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

治験総括報告書 Table 8

1.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

治験総括報告書 Table 8

1.4.3. 重篤な有害事象の叙述

治験総括報告書 14.3.3 項

2. B7841001 試験（5.3.3.1，評価資料）

治験の標題：健康な治験参加者を対象とした PF-06741086 の安全性，忍容性，薬物動態および薬力学を評価する無作為化，二重盲検，治験依頼者非盲検，プラセボ対照，単回静脈内または皮下投与の用量漸増試験および健康な日本人治験参加者を対象とした非盲検試験

開発段階：第 1 相

2.1. 試験概要

治験実施施設：ベルギー1 施設

公表文献：なし

治験期間：2015 年 8 月 [redacted] 日～2016 年 7 月 [redacted] 日

2.1.1. 目的

主要目的：

- 健康な成人男性治験参加者に PF-06741086（マルスタシマブ）を用量漸増法で，単回皮下投与または単回静脈内投与（注入[a]）したときの安全性および忍容性を比較する。

副次目的：

- マルスタシマブの薬物動態（PK）プロファイルを評価する。
- マルスタシマブの薬力学（PD）プロファイルを評価する。
- マルスタシマブの免疫原性を評価する。

2.1.2. 治験デザイン

B7841001 試験は，健康な成人男性を対象とした第 1 相 first-in-human（FIH）用量漸増単回投与試験であり，7 つのコホート（コホート 1～7）でマルスタシマブの皮下および静脈内投与（注入）の安全性，忍容性，PK および PD を評価する，無作為化，二重盲検，治験依頼者非盲検，プラセボ対照試験ならびに追加のコホート（コホート 8）で健康な日本人男性に単回投与したときの安全性，忍容性，PK および PD を評価する非盲検試験として実施した。治験参加者，治験担当医師および治験実施施設担当者は，割り付けられた治験薬投与に対して盲検化され（コホート 8 を除く），治験依頼者の治験チーム（メディカルモニター，臨床研究医，臨床薬理担当者，統計担当者など）および治験実施施設の薬剤師は盲検化されなかった。

単回皮下投与コホートは，最低用量（30 mg）から開始し，用量漸増法で計画した用量に組み入れた。単回皮下投与コホートの治験参加者は以下に示すコホートに無作為に割り付けた。

- コホート 1（4 例）：マルスタシマブ 30 mg（3 例）またはプラセボ（1 例）

[a] 約 1 時間かけて静脈内投与（治験実施計画書 6.2.2 項）

- コホート 2（8 例）：マルスタシマブ 100 mg（6 例）またはプラセボ（2 例）
- コホート 3（8 例）：マルスタシマブ 300 mg（6 例）またはプラセボ（2 例）

単回静脈内投与（注入）コホートの治験参加者は以下に示すコホートに無作為に割り付けることとした。

- コホート 4（8 例）：マルスタシマブ 150 mg（6 例）またはプラセボ（2 例）
- コホート 5（8 例）：マルスタシマブ 440 mg（6 例）またはプラセボ（2 例）
- コホート 6（8 例）：マルスタシマブ 1000 mg（6 例）またはプラセボ（2 例）
- コホート 7（8 例）：マルスタシマブ 2000 mg（6 例）またはプラセボ（2 例）

日本人治験参加者はマルスタシマブ 300 mg の追加単回皮下投与コホート［コホート 8（4 例）］に組み入れられた。

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～55 歳，肥満指数（BMI）は 17.5～30.5 kg/m^2，体重は 50 kg（110 lbs）超および 100 kg（220 lbs）以下の健康な男性を組み入れ対象とした。

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法・用量，投与期間

夜間 10 時間以上絶食した後，治験参加者は約 8 時（±2 時間）にマルスタシマブまたはプラセボの投与を受けた。治験実施施設担当者は治験薬を用法・用量の指示に従って投与した。静脈内投与（注入）の場合は PK 検体のための血液を採取する腕とは反対側の腕に投与した。

皮下投与の治験参加者では注射回数と注射部位を記録した。皮下投与推奨部位には大腿中央前部，上腕の前外側部または外側部を含めた。上腕に皮下投与した場合は，可能であれば反対側の腕から PK/PD 用の血液検体を採取した。各部位への注入量を 1 mL に制限するため，複数回の注射では可能な限り，注射 1 本ごとに異なる部位に投与した［すなわち，2 mL の投与（注射 2 本）では，腕に 1 mL および大腿部に 1 mL］。

PK 検体採取日での治験条件を標準化するため，いずれの治験参加者も，投与後 4 時間までは横になることを控えた（血圧や脈拍数の測定および心電図記録で必要な場合を除く）。また，食物および水以外の飲料の摂取も控えた。

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 2-1 に示した。

Table 2-1. Study Drug Information

	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06741086 solution for injection, 100 mg/mL	[redacted]	[redacted]	100 mg/mL	Solution
Placebo for PF-06741086 solution for injection	[redacted]	[redacted]	0 mg/mL	Solution

PF-06741086：マルスタシマブ

2.1.4.2. 用法および用量

2.1.2 項参照。

2.1.4.3. 投与期間

単回投与

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

PK

すべての投与期で，PK 解析用に血漿 1.5 mL を得るために血液（4.5 mL）を適切にラベルされたチューブ（クエン酸ナトリウムを含む）に Day 1〔投与前 2 時間，投与後 1 時間，2 時間［静脈内投与（注入）コホートのみ］，4 時間，8 時間［静脈内投与（注入）コホートのみ］，12 時間〕，Day 2，Day 3，Day 4，Day 7，Day 14，Day 21，Day 28，Day 35，Day 42，Day 56，Day 70 および Day 84 に採取した。検体は，ファイザー社の標準業務手順書（SOP）に従って，バリデートされ，高感度かつ特異性の高い電気化学発光（ECL）法を用いて分析した。

マルスタシマブ単回投与後の PK パラメータは，すべての治験参加者および投与から得られ，該当する場合，ノンコンパートメント法を用いた血漿中濃度-時間推移から算出した（Table 2-2）。

Table 2-2. Plasma Pharmacokinetic Parameters – Single-Ascending Dose

Parameter	Definition	Method of Determination
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinity	$AUC_{last} + (C_{last}/k_{el})$, where C_{last} was the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
C_{max}	Maximum plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
$t_{½}$[a]	Terminal half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} was the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve. Only those data points judged to describe the terminal log-linear decline were used in the regression.
CL/F[a,b]	Apparent clearance	$Dose/AUC_{inf}$
V_z/F[a,b]	Apparent volume of distribution	$Dose/ (AUC_{inf} \times k_{el})$
CL[a,c]	Clearance	$Dose / AUC_{inf}$
V_{ss}[a,c]	Volume of distribution in steady state	CL × MRT, where MRT was the mean residence time calculated as $(AUMC_{inf}/AUC_{inf})$; $AUMC_{inf}$ was the area under the moment curve from time 0 extrapolated to infinity. No adjustment was made for infusion time since the 1-hour infusion was also short relative to the MRT.
AUC_{last}(dn)	Dose-normalized AUC_{last}	$AUC_{last}/Dose$
AUC_{inf}(dn)	Dose-normalized AUC_{inf}	$AUC_{inf}/Dose$
C_{max} (dn)	Dose-normalized C_{max}	$C_{max}/Dose$

Pharmacokinetic parameters were calculated using an internally validated software system, eNCA (version 2.2.4).
Abbreviations: eNCA = electronic non-compartmental analysis, IV = intravenous, SC = subcutaneous.
a. If data permitted.
b. SC cohorts only.
c. IV cohorts only.

PD

すべての投与期に組織因子経路インヒビター（TFPI）濃度測定用の血漿約 1 mL を得るために血液検体（2.7 mL），トロンビン生成試験（TGA）用の血漿約 600 µL を得るために血液検体

（3.5 mL），プロトロンビンフラグメント 1+2 測定用の血漿約 250 µL を得るために血液検体（4.5 mL），希釈プロトロンビン時間測定用の血漿約 200 µL を得るために血液検体（2.7 mL）を適切にラベルされたチューブ（クエン酸ナトリウムを含む）に Day 1〔投与前 2 時間，投与後 1 時間，2 時間［静脈内投与（注入）コホートのみ］，4 時間，8 時間［静脈内投与（注入）コホートのみ］，12 時間〕，Day 2，Day 3，Day 4，Day 7，Day 14，Day 21，Day 28，Day 35，Day 42，Day 56，Day 70 および Day 84 に採取した。検体はバリデートされた高感度かつ特異性の高い高速液体クロマトグラフィ質量分析法を用いて，ファイザー社の SOP に従って分析した。

Table 2-3 に示す PD パラメータを算出した。

Table 2-3. Pharmacodynamic Parameters

Parameter	Definition	Method of Detrmination
Max_{Eff}	Maximum PD change from baseline	Observed directly from data
AUEC	Area under the PD change from baseline-time profile from time 0 to Day 42	Linear/Linear trapezoidal method

Abbreviation: PD = pharmacodynamic(s).

ファーマコゲノミクス

各国の規制または倫理委員会の決定により禁止されている場合を除き，4 mL の血液試料 Prep D1［DNA 解析用に最適化されたエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）を含む全血］を Day 1（投与 2 時間前から 5 分前まで）に採取した。検体は，薬剤反応性に関連したファーマコゲノミクス／バイオマーカーの探索的な解析用に保管した。

2.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価は，有害事象および重篤の有害事象のモニタリング，臨床検査値の評価，身体的検査，バイタルサイン，呼吸数，体温，12 誘導心電図モニタリング，テレメトリーによる継続的心モニタリングおよび注入／注射部位反応により行った。

抗薬物抗体（ADA）および中和抗体（NAb）分析用の約 3.0 mL の血漿を得るために，血液試料（9.0 mL）を Day 1，Day 14，Day 21，Day 28，Day 35，Day 42，Day 56，Day 84 に採取した。ファイザー社の SOP に従って ADA 検体は ECL 法を用い，NAb 検体はリガンド結合アッセイを用いて分析した。

2.1.6. 統計解析方法

PK

PK 濃度解析対象集団は，治験薬の投与を受け，1 つ以上の濃度が測定されたすべての治験参加者と定義した。PK パラメータ解析対象集団は，治験薬の投与を受け，対象となる PK パラメータが 1 つ以上得られたすべての治験参加者と定義した。

マルスタシマブの血漿中濃度は皮下および静脈内の投与経路ごとに所定の PK 検体採取時間および投与群別に一覧にし，記述的に要約した。血漿中濃度-時間データについて，個別および中央

値のプロファイルを皮下および静脈内の投与経路ごとに実際の採取時間および所定の採取時間を用いて，投与群別にプロットした。データが得られた場合に，マルスタシマブの PK パラメータとして，最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}），0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），終末相の消失半減期（$t_{½}$），定常状態時の分布容積（V_{ss}）（静脈内投与のみ），見かけの分布容積（V_z/F）（皮下投与のみ），クリアランス（CL）（静脈内投与のみ）または見かけのクリアランス（CL/F）（皮下投与のみ），バイオアベイラビリティ（F）および平均滞留時間（MRT）を算出した。日本人の治験参加者データは，日本人以外の治験参加者データとは別に要約した。

PD

PD 評価項目は，総 TFPI 濃度，希釈プロトロンビン時間，プロトロンビンフラグメント 1+2，D-ダイマーおよび TGA（パラメータは，トロンビン生成開始までの時間，最大トロンビン生成量および内因性トロンビン産生能を含んでいる可能性がある）であった。これらの PD 評価項目は，投与群，皮下投与および静脈内投与の検体採取時間別に一覧にし，記述的に要約した。

ベースラインデータが得られた場合，PD 評価項目のベースラインからの最大変化量およびベースラインからの変化量の AUC を皮下および静脈内の投与経路ごとに投与群別に要約した。

安全性

治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者を安全性解析と一覧に含めた。

免疫原性（ADA，NAb）の結果を一覧にし（抗体価を含む），投与群および皮下投与および静脈内投与（注入）の検体採取時点ごとに要約した。治験参加者の免疫応答も投与群別に要約した。適宜，安全性，PD および PK に対する ADA 陽性および NAb 発現の影響を評価した。

2.2. 試験結果

血友病患者を対象とした反復投与試験（B7841002 試験）への移行に十分な安全性および PK/PD データが得られたと治験依頼者が判断したため，用量漸増はコホート 5［マルスタシマブ 440 mg 静脈内投与（注入）］の後に中止し，B7841001 試験で予定していたコホート 6 およびコホート 7［それぞれ，マルスタシマブ 1000 mg および 2000 mg の静脈内投与（注入）］には治験参加者を組み入れなかった（治験総括報告書 9.8.1 項）。

2.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性

B7841001 試験で 41 例が治験薬の投与を受けた（Table 2-4）。マルスタシマブ 30 mg 皮下投与コホートの 1 例は有害事象（歯痛）により治験を中止したが，治験薬との関連なしと判断された。中止した治験参加者を補充するために別の治験参加者を組み入れた。全 41 例が PD および安全性の解析対象となった。全 41 例が男性であり，大部分が白人（33/41 例）であった。治験参加者の年齢は 19～55 歳の範囲であり，平均年齢［標準偏差（SD）］は 36.1（10.6）歳，平均 BMI（SD）は 23.9（3.1）kg/m^2 であった。

Table 2-4. Subject Evaluation Groups

Number of Subjects	Placebo	PF-06741086					
		30 mg SC	100 mg SC	300 mg SC	150 mg IV[a]	440 mg IV	300 mg SC Japanese
Assigned to study treatment	9	4	6	6	6	6	4
Treated	9	4	6	6	6	6	4
Completed	9	3	6	6	6	6	4
Discontinued	0	1	0	0	0	0	0
Not related to study drug (AE)	0	1	0	0	0	0	0
Analyzed for PK							
PK concentration	0	4	6	6	6	6	4
PK parameter	0	4	6	6	6	6	4
Analyzed for PD							
PD	9	4	6	6	6	6	4
Analyzed for safety							
AEs	9	4	6	6	6	6	4
Laboratory data	9	4	6	6	6	6	4

Abbreviations: AE = adverse event, IV = intravenous, PD = pharmacodynamic(s), PK = pharmacokinetic(s), SC = subcutaneous.
a. The actual dose administered for PF-06741086 150 mg IV was 147 mg due to incorrect pump set and validation.

2.2.2. 有効性の結果（該当なし）

B7841001 試験で有効性の評価は行わなかった。

2.2.3. 安全性の結果

B7841001 試験で，死亡，重篤な有害事象または重度の有害事象は認められず，注射部位反応も認められなかった。1 例が有害事象（歯痛）により治験を中止した（2.2.1 項）。

B7841001 試験では 55 件[a]の有害事象が報告され，内訳はマルスタシマブの投与を受けた治験参加者 20/32 例（62.5%）に 35 件，プラセボの投与を受けた治験参加者 4/9 例（44.4%）に 20 件であった。有害事象の重症度は大半（44/55 件）が軽度であった。中等度の有害事象は 11 件認められた［プラセボ群で 4 件，マルスタシマブ 30 mg 皮下投与群で 2 件，マルスタシマブ 100 mg 皮下投与群で 1 件，マルスタシマブ 150 mg 静脈内投与（注入）群で 1 件，マルスタシマブ 440 mg 静脈内投与（注入）群で 3 件］。

治験薬との関連ありと判断された有害事象は 28 件であった。治験参加者 14/32 例（43.8%）に 16 件がマルスタシマブの投与と関連あり，治験参加者 4/9 例（44.4%）に 12 件がプラセボの投与と関連ありと判断された。治験薬との関連ありと判断された中等度の有害事象は 5 件であっ

[a] 第 1 相および第 2 相試験（B7841009，B7841001，B7841010，B7841002，B7841003：M2.7.6.1～M2.7.6.5）で示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語が同じ有害事象を 1 件として集計した。第 3 相試験（B7841005，B7841007：M2.7.6.6，M2.7.6.7）で示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語，発現日が同じ有害事象を 1 件として集計した。

た［プラセボ群 2 件，マルスタシマブ 30 mg 皮下投与群 1 件，マルスタシマブ 100 mg 皮下投与群 1 件，マルスタシマブ 440 mg 静脈内投与（注入）群 1 件］。

治験担当医師により臨床的に意味があると判断された，または有害事象として報告された，臨床検査値，バイタルサイン，心電図または身体的検査の異常は認められなかった。あらかじめ規定した臨床的意義の閾値に合致した異常は一過性であった。

治験期間中に用量増加または中止基準に該当することはなかった。

マルスタシマブ 440 mg 静脈内投与（注入）は高用量に分類し，Day 84 まで免疫原性検体を採取した。その他の投与は低用量に分類し，Day 42 まで免疫原性検体を採取した。マルスタシマブ 30 mg 皮下投与群では ADA 陽性の治験参加者は認められなかった。その他の投与群［2 つの単回静脈内投与（注入）群を含む］では ADA 陽性の治験参加者が認められ，抗体価（Log10）は 1.98～3.21 であった。ADA 陰性の治験参加者の抗体価は 1.88 未満と報告された。ADA 陽性値は Day 14～42 に認められた。300 mg 皮下投与群の 1 例では，マルスタシマブ投与前（Day 1 の 0 時間）にも ADA 陽性が確認された。マルスタシマブ 440 mg 静脈内投与（注入）群の ADA 陽性例 1 例では，Day 42 の検体採取以降に陽性検体は認められなかった。

マルスタシマブ 300 mg 皮下投与群の 2 例およびマルスタシマブ 300 mg 皮下投与日本人コホートの 1 例に認められた NAb 陽性は Day 42 のみであり，抗体価（Log10）は 1.44～1.55 であった。NAb 陰性の治験参加者の抗体価は 1.08 未満と報告された。

2.2.4. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

PK

PK パラメータの記述統計量を Table 2-5 に示した。日本人を除く解析では，皮下投与後に C_{max} が認められた T_{max}（中央値）は概して 48～72 時間であったが，ピークを明確に特定できず，個々の治験参加者の T_{max} は 48～144 時間であった。C_{max} に到達後，マルスタシマブ濃度は緩やかに低下し，より高い用量で見かけの t½は長くなる傾向が認められた。t½（平均値）はマルスタシマブ 100 mg 皮下投与では 33.3 時間，マルスタシマブ 300 mg 皮下投与では 65.8 時間であった。静脈内投与（注入）後の C_{max} は 1 時間の注入終了時またはその直後に認められ，その後マルスタシマブ濃度は単相性の低下を示した。静脈内投与（注入）の終末相の t½（平均値）は，マルスタシマブ 150 mg 静脈内投与（注入）で 43.6 時間，マルスタシマブ 440 mg 静脈内投与（注入）で 79.5 時間であった。静脈内投与（注入）後の CL（平均値）は低く，マルスタシマブ 150 mg および 440 mg の静脈内投与（注入）でそれぞれ 0.0575 および 0.0306 L/hr であり，V_{ss}（平均値）は 3.5 L および 3.9 L であった。

同じ投与経路では，用量で標準化した AUC_{inf} および C_{max} から，曝露量（特に AUC）は用量の増加を上回って増加すると考えられ，マルスタシマブの標的を介した消失が示唆された。

AUC_{inf} および C_{max} の幾何変動係数（%CV）に基づくマルスタシマブの曝露量の変動は，静脈内投与（注入）時（5%～19%）と比較して皮下投与時（25%～287%）で大きかった。

静脈内投与（注入）に対する皮下投与のバイオアベイラビリティを評価した統計解析の結果を Table 2-6 に示した。静脈内投与（注入）に対する皮下投与の AUC_{inf} に基づくバイオアベイラビリティは 27%であった。

マルスタシマブ 300 mg を皮下投与したときの C_{max} および AUC_{last} の平均値は，日本人と日本人以外の治験参加者で同様であり，実測値に基づく PK に明らかな違いは認められなかった。日本人の治験参加者で t½を評価した 2 例中 1 例では t½が 122 時間と推定され，その結果，日本人の治験参加者で外挿された AUC_{inf} は日本人以外の治験参加者で認められた AUC_{inf} の範囲を超えていた。

Table 2-5. Descriptive Summary of Plasma PF-06741086 Pharmacokinetic Parameters Following Single SC and IV doses

	Parameter Summary Statistics[a] by PF-06741086 Treatment Group					
Parameter (unit)	**30 mg SC**	**100 mg SC**	**300 mg SC**	**300 mg SC Japanese**	**150 mg IV[c]**	**440 mg IV**
N, n	4, 0	6, 4	6, 3	4, 2[b]	6, 6	6, 5
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	NC	257700 (34)	2799000 (83)	4955000 (4240000-5670000)	2608000 (16)	14380000 (19)
AUC_{last} (ng•hr/mL)	0	81890 (391)	3120000 (68)	3551000 (28)	2346000 (14)	14290000 (21)
C_{max} (ng/mL)	0	1183 (287)	16490 (63)	18500 (25)	45640 (5)	152800 (12)
T_{max} (hr)	NC	48.0 (48.0-72.0)	72.0 (48.0-144)	108 (72.0-144)	1.07 (1.05-2.00)	1.54 (1.08-2.00)
$t_{½}$ (hr)	NC	33.30 ± 5.39	65.77 ± 18.01	98.35 (74.7-122)	43.58 ± 4.95	79.46 ± 17.71
CL/F (L/hr)	NC	0.3878 (34)	0.1072 (83)	0.06185 (0.0530-0.0707)	NA	NA
CL (L/hr)	NA	NA	NA	NA	0.05750 (16)	0.03061 (19)
V_z/F (L)	NC	18430 (31)	9900 (107)	8465 (7620-9310)	NA	NA
V_{ss} (L)	NA	NA	NA	NA	3.525 (8)	3.880 (17)

Parameters are defined in Table 2-2.
Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation, IV = intravenous, hr = hour(s), N = number of subjects contributing to the summary statistics, n = number of subjects for $t_{½}$, AUC_{inf}, V_z/F (or V_{ss}) and CL/F (or CL), NA = not applicable, NC = not calculated, SC = subcutaneous, SD = standard deviation.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean ± SD for $t_{½}$.
b. Median and range presented since N = 2.
c. The actual dose administered for PF-06741086 150 mg IV was 147 mg due to incorrect pump set and validation.

Table 2-6. Summary of Statistical Analysis (ANCOVA) for Bioavailability of Single SC Dose Relative to IV

Parameter (unit)	Adjusted Geometric Means PF-06741086 SC (Test)	PF-06741086 IV (Reference)	Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for ratio
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	1147000	4199000	27.31	(20.04, 37.23)

Values had been back-transformed from the log scale.
The ANCOVA model had log-transformed dose as a continuous covariate and route of administration (IV or SC) as a categorical covariate.
The actual dose administered for PF-06741086 150 mg IV was 147 mg due to incorrect pump set and validation.
Japanese subjects cohort was not included in the statistical analysis.
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance, AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinity, CI = confidence interval, IV = intravenous, hr = hour(s), SC = subcutaneous.
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

PD

B7841001 試験では，血液凝固経路の活性化を反映する薬理作用として in vivo 評価項目であるプロトロンビンフラグメント 1+2 および D-ダイマーや ex vivo 評価項目である希釈プロトロンビン時間および TGA（トロンビン生成開始までの時間，最大トロンビン生成量，内因性トロンビン産生能）をモニタリングした。また，標的との結合を検討するため，血漿中総 TFPI 濃度も測定した。PD 評価項目におけるベースラインからの最大変化量およびベースラインからの変化量の AUC（Day 1～7）の要約統計量を Table 2-7 および Table 2-8 にそれぞれ示した。

治験薬と関連のある変化がすべての PD 評価項目で認められ，概して反応は曝露量に依存的であった。マルスタシマブ 300 mg の単回皮下投与後，総 TFPI 濃度および多くの PD パラメータ（プロトロンビンフラグメント 1+2，トロンビン生成開始までの時間，最高トロンビン生成量，D-ダイマー）から薬理作用は 7 日間を超えて継続した。皮下投与後の週 1 回投与計画を支持するために，各 PD 評価項目について，ベースライン（Day 1 の 0 時間）からの変化量の AUC（Day 1～7）を算出した。一部の PD 評価項目（トロンビン生成開始までの時間，最高トロンビン生成量）では全用量で変化が認められたが，その他の PD 評価項目では，より高用量（D-ダイマー，プロトロンビンフラグメント 1+2，希釈プロトロンビン時間では 100 mg 以上，総 TFPI 濃度では 150 mg 以上）で変化が認められた。ベースラインからの最大変化量およびベースラインからの変化量の AUC に基づき，マルスタシマブ 300 mg の単回皮下投与後に最も高頻度にほぼ最大の効果が認められた。日本人と日本人以外の治験参加者の間に全体的に意味のある PD 反応の違いは認められなかった。

Table 2-7. Descriptive Summary of Maximum Change from Baseline for PD Parameters by Cohort and Dose

Parameter (unit)	Placebo	PF-06741086					
		30 mg SC	100 mg SC	300 mg SC	150 mg IV[a]	440 mg IV	300 mg SC Japanese
	(N = 9)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 4)
Total TFPI (ng/mL)							
Mean	30.57	19.00	8.22	83.83	74.83	176.67	100.00
(SD)	(17.79)	(26.85)	(12.08)	(46.29)	(21.30)	(44.08)	(46.78)
Prothrombin fragment 1+2 (pmol/L)							
Mean	29.3	47.0	356.0	757.8	810.3	1124.3	561.0
(SD)	(23.56)	(17.61)	(213.23)	(97.99)	(350.79)	(594.84)	(133.37)
D-dimer (μg/mL)							
Mean	0.3556	0.1175	0.3092	2.3942	1.0258	2.3058	1.5025
(SD)	(0.4779)	(0.1367)	(0.2046)	(1.9145)	(0.3531)	(2.3350)	(1.0971)
Dilute PT (sec)							
Mean	-15.03	-26.78	-28.35	-30.70	-36.73	-32.17	-26.45
(SD)	(22.08)	(16.98)	(17.14)	(12.54)	(20.97)	(11.72)	(9.77)
Thrombin generation lag time (min)							
Mean	-0.44	-1.50	-2.15	-2.73	-2.43	-0.97	-0.88
(SD)	(0.400)	(0.887)	(0.909)	(1.221)	(0.914)	(0.250)	(0.222)
Peak thrombin generation (nmol)							
Mean	39.93	93.18	114.45	139.00	151.03	109.13	128.40
(SD)	(26.17)	(24.59)	(20.27)	(31.54)	(23.91)	(23.32)	(21.31)
Endogenous thrombin generation (nmol•min)							
Mean	163.8	253.8	486.7	720.5	717.7	278.2	331.0
(SD)	(86.57)	(194.79)	(135.94)	(108.77)	(165.34)	(113.86)	(188.20)

Abbreviations: IV = intravenous, min = minute, N = number of subjects, PD = pharmacodynamic(s), PT = prothrombin time, SC = subcutaneous, SD = standard deviation, TFPI = tissue factor pathway inhibitor.

a. The actual dose administered for PF-06741086 150 mg IV was 147 mg due to incorrect pump set and validation.

Table 2-8. Descriptive Summary of AUC of Change from Baseline Values (Days 1-7) for PD parameters by Cohort and Dose

Parameter (unit)	Placebo	PF-06741086					
		30 mg SC	100 mg SC	300 mg SC	150 mg IV[a]	440 mg IV	300 mg SC Japanese
	(N = 9)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 4)
Total TFPI (ng•hr/mL)							
Mean	1344	-1664	-4422	5757	6690	15558	8418
(SD)	(1398)	(1169)	(2253)	(2978)	(3188)	(3949)	(5525)
Prothrombin fragment 1+2 (pmol•hr/L)							
Mean	-1349	2244	31619	82084	78525	109093	61074
(SD)	(2624)	(1929)	(22874)	(11097)	(24816)	(69211)	(19355)
D-dimer (µg•hr/mL)							
Mean	7.74	7.51	22.37	133.68	110.28	139.07	145.91
(SD)	(13.95)	(9.76)	(19.52)	(84.63)	(41.83)	(120.91)	(105.50)
Dilute PT (sec•hr)							
Mean	1203	630	-2200	-2368	-2618	-2346	-2277
(SD)	(2836)	(1600)	(2408)	(2111)	(2447)	(1209)	(1522)
Thrombin generation lag time (min•hr)							
Mean	1.40	-89.30	-267.90	-342.07	-306.37	-92.97	-102.38
(SD)	(27.63)	(30.00)	(127.03)	(146.89)	(131.78)	(32.26)	(29.56)
Peak thrombin generation (nmol•hr)							
Mean	1293	5964	13629	15053	18031	10721	14627
(SD)	(1820)	(5275)	(3243)	(3554)	(2807)	(2125)	(2933)
Endogenous thrombin generation (nmol•min•hr)							
Mean	2910.6	24027.5	54408.5	75560.5	81910.5	12704.3	30766.5
(SD)	(10606.65)	(22917.96)	(17484.81)	(26836.37)	(29479.22)	(11315.89)	(23380.33)

AUCs were calculated in subjects with at least 75% of the total number of samples within the given interval available.
Abbreviations: AUC = area under effect curve, IV = intravenous, hr = hour(s), N = number of subjects, PD = pharmacodynamic(s), PT = prothrombin time, SC = subcutaneous, SD = standard deviation, TFPI = tissue factor pathway inhibitor.
a. The actual dose administered for PF-06741086 150 mg IV was 147 mg due to incorrect pump set and validation.

2.3. 結論

- B7841001 試験の健康な治験参加者では，マルスタシマブの用量漸増した単回皮下投与および用量漸増した単回静脈内投与（注入）は，おおむね安全であり，忍容性が良好であった。
- マルスタシマブを単回静脈内投与（注入）または皮下投与したときの曝露量（AUC_{inf}およびC_{max}）は，概して用量の増加を上回って増加し，t½の平均値は 33.3 時間から 79.5 時間に増加したことから，日本人を除く解析で，マルスタシマブの標的を介した消失が示された。
- マルスタシマブの皮下投与時のバイオアベイラビリティは，静脈内投与（注入）時の 27%であった。
- 治験薬と関連のある変化がすべての PD 評価項目で認められ，概して反応は曝露量に依存的であり，ベースラインからの最大変化量およびベースラインからの変化量の AUC（Day 1～7）に基づき，マルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与した後に，最も高頻度でほぼ最大の効果が認められた。

- 日本人と日本人以外の治験参加者の間に，全体的に PK または PD に意味のある違いは認められなかった。

- ADA および NAb について陽性の結果が認められ，ADA および NAb 陽性の治験参加者において安全性，PK または PD に対する影響は認められなかった。計 3 例の治験参加者から採取した 3 つの NAb 陽性検体はいずれも低抗体価であり，1 時点のみで検出された。

2.4. 日本人治験参加者の結果

B7841001 試験でマルスタシマブの投与を受けた日本人治験参加者は 4 例であった（治験総括報告書 Table 16.2.4.1）。当該治験参加者は PK，PD，安全性の解析対象に含まれ，治験を完了した（治験総括報告書 Table 16.2.1.1）。

4 例中 3 例に有害事象が認められ，重症度はいずれも軽度であった。複数例に認められた有害事象は，疲労（2 例：いずれもマルスタシマブとの関連あり）であった。重篤な有害事象は認められなかった（治験総括報告書 Table 16.2.7.1）。

2.5. 付録

2.5.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

治験総括報告書 Table 16

2.5.2. 治験薬と関連のある有害事象

治験総括報告書 Table 16

2.5.3. 重篤な有害事象の叙述

該当なし

3. B7841010 試験（5.3.3.2.1，評価資料）

治験の標題：重症の血友病を有する中国人成人治験参加者を対象としてマルスタシマブを単回皮下投与したときの薬物動態，薬力学，安全性および忍容性を評価する単群，非無作為化，非対照，非盲検，多施設共同，第 1 相試験

開発段階：第 1 相

3.1. 試験概要

治験実施施設：中国 1 施設

公表文献：なし

治験期間：

治験開始日（最初の治験参加者の初来院日）：2021 年 4 月 16 日

治験完了日（最終治験参加者の最終来院日）：2021 年 8 月 10 日

B7841010 試験で中止または中断はなかった。

3.1.1. 目的，評価項目および統計解析方法

治験目的および評価項目は Table 3-1 に示した。解析対象集団は以下に要約した。

安全性：B7841010 試験に組み入れられ，治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者

薬物動態学的（PK）濃度：治験薬を投与され，1 濃度以上測定値があるすべての治験参加者

PK パラメータ：治験薬を投与され，1 つ以上の PK パラメータがあるすべての治験参加者

薬力学的（PD）パラメータ：治験薬を投与され，1 つ以上の PD パラメータがあるすべての治験参加者

Table 3-1. Study Objectives and Endpoints

	目的	評価項目
主要		
安全性	• 重症の血友病 A および重症の血友病 B の中国人成人治験参加者（インヒビター保有または非保有）を対象としてマルスタシマブを単回皮下投与したときの安全性および忍容性を評価する。	• 有害事象および有害事象による中止の発現割合，重症度，因果関係（Day 1 から最長 Day 42 まで） • 臨床検査値異常［血液学的検査，プロトロンビン時間国際標準比（PT/INR），活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT），血液生化学検査，尿検査，フィブリノゲン，アンチトロンビン III（ATIII）活性および心筋トロポニン I］の発現割合と重症度（Day 1 から最長 Day 28 まで） • バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，呼吸数），12 誘導心電図パラメータおよび身体的検査のベースラインからの変化量（Day 1 から最長 Day 28 まで） • 注射部位反応の発現割合，重症度，因果関係（Day 1 から最長 Day 7 まで）
副次		
PK	• マルスタシマブの単回皮下投与後のPKプロファイルを検討する。	• バリデートされた分析法により測定した血漿中マルスタシマブ濃度（Day 1から最長Day 28まで），およびノンコンパートメントモデルのPKパラメータ（C_{max}, T_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, $t_{½}$, V_z/F, CL/Fを含む）
PD	• マルスタシマブの単回皮下投与後のPDプロファイルを検討する。	• 組織因子経路インヒビター（TFPI）濃度（総濃度および遊離濃度），トロンビン生成（トロンビン生成開始までの時間，最高トロンビン生成量および内因性トロンビン産生能），プロトロンビンフラグメント 1+2，D-ダイマー，希釈プロトロンビン時間（Day 1 から最長 Day 28 まで）
免疫原性	• マルスタシマブの単回皮下投与後の免疫原性を評価する。	• マルスタシマブに対する抗薬物抗体（ADA）および中和抗体（NAb）の発現割合（Day 1 から最長 Day 28 まで）。ADA 陽性検体およびそのベースラインの検体は NAb 分析にかけることとした。

Table 3-1. Study Objectives and Endpoints

	目的	評価項目

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody, aPTT = activated partial thromboplastin time, ATIII = antithrombin III, AUC = area under the curve, AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity, AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration, CL/F = apparent clearance, C_{max} = maximum plasma concentration, NAb = neutralizing antibody, PT/INR = prothrombin international normalized ratio, TFPI = tissue factor pathway inhibitor, $t_{½}$ = terminal half-life, T_{max} = time for C_{max}, V_z/F = apparent volume of distribution.

3.1.2. 方法

B7841010 試験は，18 歳以上 75 歳未満の重症の血友病 A または重症の血友病 B［それぞれ血液凝固第 VIII 因子（FVIII）または血液凝固第 IX 因子（FIX）の血液凝固因子活性 1%未満と定義］を有する中国人成人治験参加者 6 例（インヒビター保有または非保有）を対象とした第 1 相，単群，非盲検，非無作為化，多施設共同，非対照試験として実施した。B7841010 試験の目的は，マルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与したときの安全性，忍容性，PK，PD および免疫原性を評価することであった。

3.1.3. 治験参加集団（計画時および解析時）

予定の組み入れ例数は 6 例とした。計 6 例が B7841010 試験に登録され，治験薬の投与を受けた。B7841010 試験に組み入れられ，マルスタシマブの単回投与を完了したすべての治験参加者を，安全性，PK および PD 解析対象集団に含めた。

3.1.4. 診断および主な組み入れ基準

18～75 歳の重症の血友病 A または重症の血友病 B（それぞれ FVIII または FIX 活性 1%未満と定義）で，インヒビター保有または非保有の男性治験参加者を組み入れた。

3.1.5. 治験薬，ロット番号，用法・用量

治験参加者は Day −1 に治験実施施設（CRU）に入所し，Day 1 にマルスタシマブ 300 mg（150 mg×2）の単回皮下投与を受けた。B7841010 試験で用量の変更は適用しなかった。

B7841010 試験で供給された治験薬のロット番号を Table 3-2 に示した。

Table 3-2. Study Intervention Administered

Investigational Product Description	Vendor Lot No.	Pfizer Lot No.	Strength/ Potency	Dosage Form
PF-06741086 solution for injection, 150 mg/mL (1 mL pre-filled syringe)	[redacted]	[redacted]	150 mg/mL	Solution

PF-06741086：マルスタシマブ

3.1.6. 投与期間

予定した投与期間は 1 日であった。

3.2. 試験結果

3.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性

全 6 例が中国人男性であった。治験参加者の年齢の中央値（範囲）は 31.5（27～34）歳，肥満指数（BMI）の中央値（範囲）は 20.08（15.6～25.9）kg/m^2 であった。マルスタシマブ 300 mg の単回皮下投与を受けた 6 例のうち，5 例はインヒビター非保有の血友病 A であり，1 例はインヒビター非保有の血友病 B であった。全 6 例に血友病性関節症が認められた。

3.2.2. 医薬品への曝露

全 6 例が Day 1 に認定された CRU のスタッフによるマルスタシマブ 300 mg（150 mg×2）の単回皮下投与を受けた。

3.2.3. 安全性の結果

治験期間中，グレード 2 の上気道感染（因果関係を問わない有害事象）が 1 例に 1 件[a]認められた。治験期間中に治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。重篤な有害事象，重度の有害事象，血栓形成または死亡は認められなかった。有害事象による中止も認められなかった。B7841010 試験は単回投与試験であったため，有害事象による中断または減量は該当しなかった。治験薬投与後に認められた注射部位反応はなかった。

全 6 例すべてに臨床的に意味のある臨床検査値異常が認められた。

- 全 6 例（100%）で aPTT（sec）が基準値範囲外であった［>1.1×基準値上限（ULN）］。
- 2 例（33.3%）にウロビリノーゲン異常（≥1）が認められた。
- 1 例（16.7%）に尿中ヘモグロビン異常（≥1）が認められた。

治験責任医師により有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。プロトロンビン，フィブリノゲンおよびトロポニン I に関して，臨床的に意味のある異常は認められなかった。

1 例に仰臥位拡張期血圧のベースラインからの上昇（20 mmHg 以上）が認められた。これは，白衣性高血圧によるものであり，臨床的に意味はないと治験責任医師により判断された。バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温および呼吸数）について，その他の異常および関連する有害事象は認められなかった。

あらかじめ規定した報告基準に該当する心電図異常はなかった。

全 6 例に，ベースライン前に筋骨格系検査による臨床的に意味のある所見が認められた。ベースライン後の所見はなかった。

---

[a] 第 1 相および第 2 相試験（B7841009，B7841001，B7841010，B7841002，B7841003：M2.7.6.1～M2.7.6.5）で示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語が同じ有害事象を 1 件として集計した。第 3 相試験（B7841005，B7841007：M2.7.6.6，M2.7.6.7）で示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語，発現日が同じ有害事象を 1 件として集計した。

治験期間中，全 6 例に自然出血が認められ，1 例では外傷性出血も認められた。ほとんどの出血部位は，片側の関節に認められた。これらの出血事象に対して 2 例を除き，治験薬投与のほかに凝固因子補充療法が行われた。2 例では出血事象に対する処置はなかった。

3.2.4. 薬物動態の結果

マルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与したときの曝露量は，C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何平均値により評価し，それぞれ，15,610 ng/mL，2,917,000 ng･hr/mL および 4,549,000 ng･hr/mL であった。最高血漿中マルスタシマブ濃度が認められた T_{max} の中央値は 73.15 時間であり，$t_{½}$ の算術平均値は 90.48 時間であった。CL/F および Vz/F の幾何平均値はそれぞれ 0.06595 L/hr および 8.305 L であった（Table 3-3）。

マルスタシマブの曝露量における全体的な治験参加者間変動は，幾何変動係数（CV%）に基づき C_{max} で 35%，AUC_{last} で 60%であった。

Table 3-3. Descriptive Summary of Plasma Marstacimab PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol B7841010

Parameter (Unit)[a, b]	Marstacimab 300mg SC (N=6)
N2, N3	6, 4
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	4549000 (7)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	2917000 (60)
C_{max} (ng/mL)	15610 (35)
T_{max} (hr)	73.15 (71.9 - 167)
$t_{1/2}$ (hr)	90.48 ± 26.025
CL/F (L/hr)	0.06595 (7)
V_z/F (L)	8.305 (29)

Table 3-3. Descriptive Summary of Plasma Marstacimab PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol B7841010

Parameter (Unit)[a, b]	Marstacimab 300mg SC (N=6)

Source: Table 14.4.5.1

PK parameter analysis set was defined as all participants treated who had at least 1 of the PK parameters.

N = total number of participants in the actual treatment group in the indicated population.

N2 = number of participants contributing to the summary statistics.

N3 = number of participants contributing to the summary statistics for AUC_{inf}, $t_{1/2}$, CL/F and V_z/F.

a. Geometric mean (geometric coefficient of variation (%)) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{1/2}$.

b. C_{max} was included in the terminal phase to calculate k_{el} derived PK parameters AUC_{inf}, $t_{1/2}$, CL/F and V_z/F.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 11JAN2022 (20:57) Source Data: adpp Table Generation: 13JAN2022 (22:18)

(Database snapshot date : 02SEP2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7841010_PK/adpp_s101_im

3.2.5. 免疫原性の結果

Day 1 の投与前（ベースライン）には ADA 陽性であった治験参加者はいなかった。投与後に 2 例が ADA 陽性であった。ADA 陽性（抗体価≥1.54）は，Day 21 に 1/6 例（16.7%），Day 28 に別の 1/6 例（16.7%）で検出され，抗体価はそれぞれ 1.99 および 1.63 と報告された。ADA 陽性の 2 検体は NAb 抗体価が 1.08 未満で，NAb 陰性と報告された。ADA 陽性の治験参加者で，安全性，PK または PD に対する影響は認められなかった。

3.2.6. 薬力学の結果

すべての PD パラメータ[a]について，ベースラインからの最大変化量およびベースラインからの変化量（AUEC）の AUC（Day 1～7）の記述統計量を用いて要約し，Table 3-4 および Table 3-5 にそれぞれ示した。すべての PD 評価項目で治験薬と関連のある変化が認められた。ベースラインと比較した変化には，総 TFPI 増加（遊離 TFPI のマルスタシマブとの結合と一致），D ダイマーの増加，トロンビン生成開始までの時間の短縮，最大トロンビン生成量の増加（表中では TGA peak），内因性トロンビン生成能［表中では TGA endogenous thrombin potential］の向上が含まれた。総 TFPI およびその他のすべての PD バイオマーカーに対する薬理作用は，マルスタシマブ 300 mg の単回皮下投与後 7 日を超えて持続した。すべての PD バイオマーカーについ

[a] プロトロンビンフラグメント 1+2 および希釈プロトロンビン時間の臨床検査項目について，当該検査機関で測定結果に影響を及ぼす可能性のある手順の逸脱があり，これらの測定値を用いることは不適切と判断し，本項の Table 3-4 および Table 3-5 の表中で NA（該当なし）として示した。

て，ベースラインからの最大変化量に基づき，最大または最大に近い効果が主として最初の 1 週間以内に認められた。

Table 3-4. Descriptive Summary of Maximum Change from Baseline Values for all PD Parameters - PD Parameter Analysis Set (Protocol B7841010)

Maximum Change from Baseline Values		Summary Statistics	Marstacimab 300mg SC (N=6)
Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL)	Maximum Increase from Baseline	Mean (SD)	79.50 (36.374)
Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L)	Maximum Increase from Baseline	Mean (SD)	NA
D-Dimer (ug/mL)	Maximum Increase from Baseline	Mean (SD)	0.463 (0.2881)
Dilute Prothrombin Time (sec)	Maximum Decrease from Baseline	Mean (SD)	NA
TGA Lag Time (min)	Maximum Decrease from Baseline	Mean (SD)	-0.92 (0.279)
TGA Peak (nmol)	Maximum Increase from Baseline	Mean (SD)	105.83 (13.124)
TGA Endogenous Thrombin Potential (nmol*min)	Maximum Increase from Baseline	Mean (SD)	1093.7 (332.76)

All values below the lower limit of quantification (LLQ) were imputed as 0.5 * LLQ.
Baseline was defined as the last pre-dose measurement.
PD parameter analysis set was defined as all participants treated who had at least 1 of the PD parameters.
PF 1+2 and dPT data were removed since they are considered unreliable for all the participants (refer to Clinical Study Report Errata for B7841010).
The lower limit of quantification for D-Dimer was 0.20 ug/mL.
Tissue factor pathway inhibitor represented total tissue factor pathway inhibitor.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 31MAR2022 (05:20) Source Data: adpd2 Table Generation: 12AUG2024 (22:17)
(Database snapshot date: 31MAR2022) Output File:./nda1_cdisc/B7841010_PMDR/adpd_s601_im
Table 14.5.8.1.1.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

Table 3-5. Descriptive Summary of AUC of Change from Baseline Values (Days 1 - 7) for all PD Parameters - PD Parameter Analysis Set (Protocol B7841010)

AUC of Change from Baseline Values (Days 1 - 7)	Summary Statistics	Marstacimab 300mg SC (N=6)
Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng*hr/mL)	Mean (SD)	5730.07 (2891.283)
Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol*hr/L)	Mean (SD)	NA
D-Dimer (ug*hr/mL)	Mean (SD)	46.245 (29.3806)
Dilute Prothrombin Time (sec*hr)	Mean (SD)	NA
TGA Lag Time (min*hr)	Mean (SD)	-95.10 (37.787)
TGA Peak (nmol*hr)	Mean (SD)	10584.58 (3169.434)
TGA Endogenous Thrombin Potential (nmol*min*hr)	Mean (SD)	123700.0 (35312.50)

All values below the lower limit of quantification (LLQ) were imputed as 0.5 * LLQ.
Baseline was defined as the last pre-dose measurement.
PD parameter analysis set was defined as all participants treated who had at least 1 of the PD parameters.
PF 1+2 and dPT data were removed since they are considered unreliable for all the participants (refer to Clinical Study Report Errata for B7841010).
The lower limit of quantification for D-Dimer was 0.20 ug/mL.
Tissue factor pathway inhibitor represented total tissue factor pathway inhibitor.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 31MAR2022 (05:20) Source Data: adpd2 Table Generation: 12AUG2024 (22:17)
(Database snapshot date: 31MAR2022) Output File:./nda1_cdisc/B7841010_PMDR/adpd_s602_im
Table 14.5.8.1.2.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

3.3. 結論

- 重症の血友病 A または重症の血友病 B で，インヒビター非保有の中国人治験参加者を対象としたマルスタシマブ 300 mg の単回皮下投与は，おおむね安全であり，忍容性は良好であった。

- 重症の血友病 A または重症の血友病 B で，インヒビター非保有の中国人治験参加者にマルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与したときの C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何平均値は，それぞれ 15,610 ng/mL，2,917,000 ng･hr/mL および 4,549,000 ng･hr/mL であった。マルスタシマブの T_{max}（中央値）は 73.15 時間であり，$t_{½}$（算術平均値）は 90.48 時間であった。CL/F および Vz/F の幾何平均値はそれぞれ 0.06595 L/hr および 8.305 L であった。

- 重症の血友病 A または重症の血友病 B で，インヒビター非保有の中国人治験参加者にマルスタシマブ 300 mg を単回皮下投与した結果，すべての PD 評価項目[a]において治験薬と関連

[a] プロトロンビンフラグメント 1+2 および希釈プロトロンビン時間の臨床検査項目を除く。

のある変化が認められた。総 TFPI およびその他のすべての PD バイオマーカーに対する薬理作用は，マルスタシマブ 300 mg の単回皮下投与後 7 日を超えて持続した。すべての PD バイオマーカーについて，ベースラインからの最大変化量に基づき，最大または最大に近い効果が主として最初の 1 週間以内に認められた。

- 投与後に 2 例が ADA 陽性であった。ADA 陽性の 2 検体は NAb 陰性であった。ADA 陽性の治験参加者に安全性，PK または PD における影響は認められなかった。

3.4. 付録

3.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

治験総括報告書 Table 9

3.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

治験総括報告書 Table 9

3.4.3. 重篤な有害事象の叙述

該当なし

4. B7841002 試験（5.3.5.2.1，評価資料）

治験の標題：重症の血友病患者を対象とした PF-06741086 を皮下または静脈内投与（注入）したときの安全性，忍容性，薬物動態，薬力学および有効性を評価する多施設共同，非盲検，反復用量漸増投与試験

開発段階：第 1b/2 相

4.1. 試験概要

治験実施施設：チリ（1 施設），クロアチア（1 施設），ポーランド（1 施設），南アフリカ（2 施設），スイス（1 施設），米国（2 施設）

公表文献：なし

治験期間：2017 年 3 月 8 日～2018 年 12 月 3 日

4.1.1. 目的および評価項目

主要目的および副次目的，ならびに評価項目を Table 4-1 に示した。

Table 4-1. Study Objectives and Endpoints

	目的	評価項目
主要		
安全性	重症の血友病 A および重症の血友病 B を有する治験参加者（インヒビター保有または非保有）を対象として PF-06741086（マルスタシマブ）を反復投与したときの安全性および忍容性を評価する。	• 有害事象の発現割合，重症度，因果関係および有害事象による中止（Day 1 から最長 Day 113 まで） • 臨床検査値異常［血液学的検査，プロトロンビン時間国際標準比（PT/INR），活性化トロンボプラスチン時間（aPTT），血液生化学検査，尿検査，フィブリノゲン，アンチトロンビン III（ATIII）活性および心筋トロポニン I］の発現割合，重症度（Day 1 から最長 Day 113 まで） • バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，呼吸数）のベースラインからの変化，12 誘導心電図（ECG）および身体的検査（Day 1 から最長 Day 113 まで） • 注射部位反応の発現割合，重症度，因果関係（Day 1 から最長 Day 113 まで）
重要な副次		
有効性	マルスタシマブを反復投与したときの有効性を評価する。	• 年間出血率（ABR）と出血事象の回数（Day 1 から最長 Day 85 まで）
副次		
薬物動態（PK）	マルスタシマブの PK プロファイルを検討する。	バリデートされた分析法により血漿中マルスタシマブ濃度（Day 1 から最長 Day 113 まで）を測定し，ノンコンパートメント法によりパラメータを算出した。 • 単回皮下投与後（Day 1）：C_{max}，T_{max}，AUC_{last}，C_{168h} • 週 1 回反復投与後（Day 29～Day 36 まで）：C_{max}，T_{max}，AUC_{tau}，CL/F，C_{min}（C_{168h}）

Table 4-1. Study Objectives and Endpoints

	目的	評価項目
薬力学（PD）	マルスタシマブの PD プロファイルを検討する。	• 総組織因子経路インヒビター（総 TFPI）濃度（Day 1 から最長 Day 113 まで） • トロンビン生成（トロンビン生成開始までの時間，最高トロンビン生成量および内因性トロンビン産生能：Day 1 から最長 Day 113 まで） • プロトロンビンフラグメント 1+2（Day 1 から最長 Day 113 まで） • D-ダイマー（Day 1 から最長 Day 113 まで） • 希釈プロトロンビン時間（Day 1 から最長 Day 113 まで）
免疫原性	マルスタシマブの免疫原性を評価する。	• マルスタシマブに対する抗薬物抗体（ADA）および中和抗体（NAb）の発現割合（Day 1 から最長 Day 113 まで）。NAb 分析は ADA 陽性検体および対応するベースライン検体で実施した。

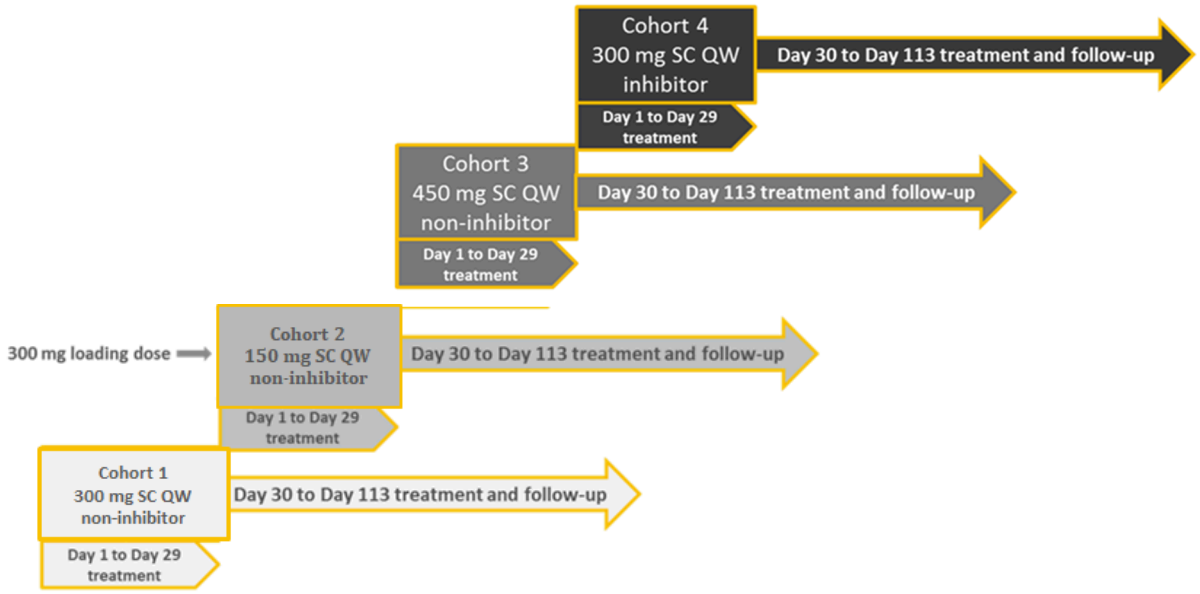
Pharmacokinetic parameters were calculated using an internally validated software system, eNCA (version 2.2.4).

4.1.2. 治験デザイン

B7841002 試験は，重症の血友病 A および重症の血友病 B を有する男性の治験参加者（インヒビター保有または非保有）を対象とした第 1b/2 相，非盲検，用量漸増，反復投与試験として実施した。

用量漸増計画と B7841002 試験での投与期間を Figure 4-1 に示した。

Figure 4-1. Dose Progression Scheme



QW：週 1 回（投与），SC：皮下（投与）

治験実施施設 8 施設で計 27 例が組み入れられた。反復皮下投与コホートは，マルスタシマブ 300 mg 皮下投与から組み入れを開始した。B7841002 試験では，静脈内投与（注入）の評価はしなかった。組み入れられた治験参加者は以下の治験薬に割り付けられた。

- コホート 1（8 例，インヒビター非保有）：マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与
- コホート 2（6 例，インヒビター非保有）：マルスタシマブ負荷投与量 300 mg 皮下投与後，150 mg を週 1 回皮下投与
- コホート 3（6 例，インヒビター非保有）：マルスタシマブ 450 mg 週 1 回皮下投与
- コホート 4（7 例，インヒビター保有）：マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与

インヒビター保有の治験参加者は，インヒビター非保有の治験参加者に対して既に安全および忍容性が良好と評価された投与量および用法・用量のコホート（すなわち 300 mg 週 1 回皮下投与）にのみ組み入れられた。

（少なくとも）Day 29 までのデータをレビューし，マルスタシマブの安全性および忍容性を評価した。治験実施計画書に規定した中止基準に該当した場合，または得られたデータからその用量が安全ではなく忍容性も良好ではないことが示された場合には，いずれのコホートでも治験参加者の投与を中止することとした。Day 29 までに得られた安全性，忍容性および PK データから，用量増加が許容される場合，より高い用量のコホートへの組み入れを開始することとした。逆に，データから用量減量が裏付けられる場合は，より低い用量のコホートへの組み入れを開始することとした。

また，Day 29 までのデータからその用量が安全および忍容性が良好であった場合は，それ以降の 2 ヵ月間（Day 30～85）に各コホートの治験参加者への投与を継続するものとし，皮下投与コホートの治験参加者は，Day 36，43，50，57，64，71，78 に治験薬を投与し，Day 85 に追跡調査を受け，Day 113 に治験を終了した。

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

出血時補充療法を受ける重症の血友病 A または重症の血友病 B［血液凝固第 VIII 因子（FVIII）または血液凝固第 IX 因子（FIX）の活性が 1%以下］の患者（FVIII または FIX に対するインヒビターを保有する治験参加者を含む）を，B7841002 試験に適格とした。適格例は，スクリーニング前 6 ヵ月間に，6 回以上の急性出血事象（自然出血／外傷性出血）が認められた患者とした。治験の組み入れ時に冠動脈疾患，血栓性疾患，虚血性疾患，血栓形成状態を有する患者や急性出血事象に対して活性化プロトロンビン複合体製剤（APCC）［例：FVIII バイパス製剤（ファイバ®）］による治療を受けている患者，および本治験期間中，遺伝子組換え活性型 FVII（rFVIIa）による代替治療に変更できない患者は B7841002 試験に不適格とした。

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法・用量，投与期間

治験薬のロット番号などの情報を Table 4-2 に示した。治験参加者はマルスタシマブを週 1 回，最長 3 ヵ月間皮下投与され，全体的な治験期間は最大 5 ヵ月間の予定であった。

Table 4-2. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06741086 Solution for Injection, 100 mg/mL	[redacted]	[redacted]	100 mg/mL	Solution

PF-06741086：マルスタシマブ

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

PK

B7841002 試験の PK 評価項目は Table 4-1 を参照。PK 解析用の血漿（約 1.5 mL）を得るため，所定の時点に血液検体（4.5 mL）を採取した。マルスタシマブについて，バリデートされた高感度かつ特異性の高い電気化学発光（ECL）法を用いて PK 解析用血漿検体を分析した。

各治験参加者および各用量コホートについて，適用可能な場合，濃度-時間データからノンコンパートメント解析を用いて，マルスタシマブの PK パラメータを算出した（Table 4-3）。
Table 4-1 に示した定常状態時の最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）および定常状態時の最高血漿中濃度到達時間（$T_{max,ss}$）については，Week 5（Day 29～35）に定常状態に達しなかったことから算出せず，代わりに Week 5 の最高血漿中濃度（C_{max}）および最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）を算出した。

Table 4-3. PF-06741086 Pharmacokinetic Parameters

Parameter	Dosing[a]	Definition	Method of Determination
AUC_{tau}	SD, MD	Area under the concentration-time profile from time 0 to time tau, the dosing interval, where tau = 1 week.	Linear / Log trapezoidal method
AUC_{last}	SD	Area under the concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last}).	Linear / Log trapezoidal method
C_{max}	SD, MD	Maximum plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	SD, MD	Time at which C_{max} occurred	Observed directly from data as time of first occurrence
C_{min}[b]	SD, MD	Lowest concentration observed during the dosing interval	Observed directly from data
CL/F	MD	Apparent clearance	Dose / AUC_{tau}

PK parameters were calculated using an internally validated software system, eNCA (version 2.2.4).
a. SD = single dose (Day 1); MD = multiple dose (Day 29).
b. Included C_{min} for Week 1 (C_{168h}), Week 5 (C_{672h}), and end of study (Day 85). Day 85 C_{min} was calculated by Pfizer Programming. Data points were excluded if there was a dose missed within 4 weeks prior to Day 85 (Week 13).
PF-06741086：マルスタシマブ

PD

B7841002 試験の PD 評価項目は Table 4-1 を参照。総 TFPI 濃度，トロンビン生成［トロンビン試験（TGA）から得られる評価項目］，プロトロンビンフラグメント 1+2，D-ダイマーおよび希釈プロトロンビン時間解析用の血漿を得るため，血液検体を所定の時点に採取した。

PD マーカーについて，バリデートされた分析法を用いて PD 用血液検体を分析した。

免疫原性

B7841002 試験の副次評価項目は，マルスタシマブに対する Day 1 から Day 113 までの ADA および NAb 産生の発現割合であり（Table 4-1），ADA および NAb 解析用の血漿（約 3.0 mL）を得るために血液検体（9.0 mL）を所定の時点で採取した。ADA および NAb について，バリデートされた半定量的 ECL 分析法を用いて免疫原性評価用血液検体を分析した。

4.1.5.2. 有効性の評価項目

B7841002 試験の重要な副次評価項目は，Day 1 から最長 Day 85 までの出血事象の回数および ABR であった（Table 4-1）。スクリーニング時に治験開始前 6 ヵ月間の出血事象に関する情報を収集した。新たな出血事象に関する情報は，スクリーニングから Day 113（追跡調査／治験終了時）まで継続して収集された。

4.1.5.3. 安全性の評価項目

B7841002 試験の安全性評価項目は Table 4-1 を参照。有害事象は，治験薬投与後に新たに発現した有害事象または悪化した有害事象を収集した（統計解析計画書 3.1.1 項）。National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) 2007 の重症度尺度を用いて，有害事象の重症度を判定した。重症度がグレード 1，2，3 および 4 の有害事象は，それぞれ軽度，中等度，重度および生命を脅かす有害事象に該当した。

4.1.6. 統計解析方法

PK

PK パラメータ解析は PK パラメータ解析対象集団を用いて実施した。本集団は治験薬の投与を受け，PK パラメータが 1 つ以上得られたすべての治験参加者を対象とした。PK 濃度分析は，PK 濃度解析対象集団を用いて実施した。本集団は，治験薬の投与を受け，1 濃度以上が定量可能であったすべての治験参加者を対象とした。

PD

PD 評価項目のベースラインは，Day 1 の投与前の最も遅い時点の測定値と定義した。PD 解析は PD 解析対象集団を用いて実施した。PD 解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン値および 1 つ以上の PD 評価項目で投与後の測定値を 1 つ以上有するすべての治験参加者を対象とした。

免疫原性

免疫原性分析は SAS に基づいて実施した。ADA 陽性の検体およびそのベースラインの検体のみに対して NAb 検査を実施した。ベースラインは Day 1 の投与前で最も遅い時点の測定値と定義した。ADA および NAb 発現割合をコホート別および検体採取日ごとに要約した。

有効性

ABR のベースラインは，治験組み入れ前 6 ヵ月間の ABR とした。有効性解析は，治験実施計画書に適合した解析対象集団［Per Protocol Analysis Set（PPAS）］で実施した。PPAS は，安全性解析対象集団［Safety Analysis Set（SAS）］の部分集団であり，治験実施計画書からの重大な逸脱（例えば，治験薬投与の不遵守や併用薬の違反）が認められた治験参加者は除外された。SAS は，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者を対象とした。

ファイザー社が実施した治験である ReFacto AF 3082B2-4432（B1831004）試験，ベネフィクス B1821010 試験およびベネフィクス 3090A1-400（B1821004）試験から，過去の出血時補充療法群を構成した。B1821004 および B1821010 試験での出血時補充療法期間のデータに加え，

B1831004 試験で出血時補充療法群であった治験参加者を過去の出血時補充療法群に用いることとした。B7841002 試験の重要な選択／除外基準に合致させるために，年齢および血液凝固因子活性（18 歳以上 65 歳未満，血液凝固因子活性 1%以下）に基づくデータにすることとした。極めて高い ABR を有する治験参加者は，併合した過去の出血時補充療法群から必要に応じて除外することとした。結果として全例を過去の出血時補充療法群に含めた。

マルスタシマブの予防投与は，以下の両方に該当する場合，ABR 低下に関して出血時補充療法より優れていると判断した。

- マルスタシマブ群と過去の出血時補充療法群の ABR の比の両側 80%信頼区間（CI）上限が 1 未満
- マルスタシマブ群と過去の出血時補充療法群の ABR の比の推定値が 0.3 未満

安全性

安全性の解析は SAS に基づいて実施し，安全性の正式な統計解析は実施しなかった。記述統計量を示した。

4.2. 試験結果

4.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性

B7841002 試験の治験参加者の内訳を Table 4-4 に示した。スクリーニングを受けた 38 例のうち 11 例はスクリーニング不適格例であった。B7841002 試験の組み入れ基準を満たした 27 例が治験薬投与に割り付けられ，26 例（96.3%）がマルスタシマブの投与を受け，1 例（3.7%）がマルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホートに割り付けられたが，Day 1 の投与前に同意を撤回したため，マルスタシマブの投与を受けなかった。

マルスタシマブの投与を受けた治験参加者 26 例のうち，24 例（92.3%）が B7841002 試験を完了し，2 例（7.7%）が有害事象により治験を中止した。マルスタシマブ 300 mg 負荷皮下投与＋150 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート 1 例は，グレード 2 の高血圧（非重篤）により治験を中止した。本事象は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター保有コホート 1 例は，グレード 3 の血中フィブリノゲン減少（非重篤）のために治験を中止した。本事象は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。

治験参加者の全 26 例が男性であった。治験参加者の多く（19/26 例，73.1%）は，年齢が 18～44 歳の範囲であった。人種別では白人（14/26 例，53.8%）または黒人／アフリカ系アメリカ人（12/26 例，46.2%）であった。コホート別の体重（中央値）は 61.60 kg（マルスタシマブ 300 mg 負荷皮下投与＋150 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート）～82.85 kg（マルスタシマブ 450 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート）の範囲であり，治験参加者別では 50.2～96.0 kg の範囲であった。コホート別の肥満指数（BMI）の中央値は 21.26 kg/m^2（マルスタシマブ 300 mg 負荷皮下投与＋150 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート）～26.30 kg/m^2（マルスタシマブ 450 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート）であり，治験参加者別では 17.8～30.4 kg/m^2 の範囲であった。

マルスタシマブ投与例 26 例の血友病型の内訳は，23 例（88.5%）が血友病 A，3 例（11.5%）が血友病 B であった。マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター保有コホート 7 例（100%）はすべて血友病 A であり，FVIII インヒビターを保有していた。

Table 4-4. Subject Evaluation Groups

	PF-06741086 300 mg SC QW Non-Inhibitor (N = 8)	PF-06741086 300 mg SC Loading + 150 mg SC QW Non-Inhibitor (N = 6)	PF-06741086 450 mg SC QW Non-Inhibitor (N = 6)	PF-06741086 300 mg SC QW Inhibitor (N = 7)	Overall - PF-06741086 300 mg SC (N = 15)	Total (N = 27)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Screened: 38						
Screened failure: 11						
Assigned to treatment	8 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	15 (100.0)	27 (100.0)
Treated	7 (87.5)	6 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	14 (93.3)	26 (96.3)
Not treated	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.7)	1 (3.7)

The overall PF-06741086 300 mg SC group combined subjects from both the PF-06741086 300 mg SC QW non-inhibitor and inhibitor dose cohorts.
The dose of 1 subject was modified from 450 mg to 300 mg due to multiple severe injection site reactions; the subject was analyzed in the PF-06741086 450 mg SC QW non-inhibitor dose cohort.
There was 1 subject assigned to the PF-06741086 300 mg SC QW non-inhibitor dose cohort, but the subject withdrew consent prior to dosing on Day 1.
Table 14.1.1.1 is for Pfizer internal use.

4.2.2. 有効性の結果

ABR は以下の式により定義した。

- 投与前 ABR＝治験組み入れ前 6 ヵ月以内に認められた出血事象の回数（血友病歴の症例報告書の出血事象回数の合計）×2
- 治験期間中の ABR＝最終投与後 9 日以内に発現した出血事象の回数／［（最終投与日＋9–初回投与日＋1）／365.25］

負の二項分布モデルを用いて，マルスタシマブコホートと過去の出血時補充療法群との間で ABR を比較した。ABR は，マルスタシマブ併合コホート（24 例）で過去の出血時補充療法群と比較して統計的に有意に低下した［比（マルスタシマブ併合コホート／過去の出血時補充療法群）＝0.10，80% CI＝0.07～0.14，$p < 0.0001$］。マルスタシマブの各コホートで ABR は，過去の出血時補充療法群と比較して統計的に有意に低下した。

正確なウィルコクソンの順位和検定を用いて感度分析を実施した。マルスタシマブ併合コホートと過去の出血時補充療法群との間で ABR に統計的に有意な差が認められ（$p < 0.0001$），マルスタシマブの各コホートと過去の出血時補充療法群との間にも統計的に有意な差が認められた。マルスタシマブ併合コホートで治験期間中と投与前の ABR との間に統計的に有意な差が認められ（$p < 0.0001$），マルスタシマブの各コホートでも治験期間中と投与前の ABR に統計的に有意な差が認められた。

4.2.3. 安全性の結果

B7841002 試験で血栓形成の報告はなかった。本治験期間中に死亡は認められなかった。

B7841002 試験で重篤の有害事象が 4 例（15.4%）に認められたが，治験責任医師または治験依頼者によりいずれも治験薬との関連なしと判断された。

- マルスタシマブ 300 mg 負荷皮下投与＋150 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート 1 例に，重篤な有害事象としてグレード 2 の身体的暴行が認められた。
- マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター保有コホート 1 例に重篤な有害事象としてグレード 2 の出血（歯からの出血）が認められた。
- マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート 1 例に，重篤な有害事象としてグレード 2 の虫垂炎が認められた。本治験参加者は，本事象のために Day 35 から Day 62 まで投与を中断した。
- マルスタシマブ 450 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート 1 例に，重篤な有害事象としてグレード 2 の胆石症が認められた。

因果関係を問わない有害事象は 21 例（80.8%）に 56 件[a]報告された。このうち，14 例（53.8%）26 件は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。因果関係を問わない有害事象の大部分は重症度がグレード 1（7/21 例）またはグレード 2（10/21 例）であった。グレード 4 の有害事象は認められなかった。治験薬と関連のある有害事象の大部分（8/14 例）は重症度がグレード 1 であった。

治験薬と関連のあるグレード 3 の有害事象は 4 例（15.4%）に認められた。マルスタシマブ 450 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート 2 例に治験薬と関連のあるグレード 3 の注射部位反応（疼痛および腫脹）が認められた。マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター保有コホート 1 例はグレード 3 の治験薬と関連のある血中フィブリノゲン減少により治験を中止し，別の 1 例は治験薬と関連のあるグレード 3 の全身性そう痒症および紅斑性皮疹を発現した。

因果関係を問わない主な有害事象［MedDRA 器官別大分類別（SOC）］は，一般・全身障害および投与部位の状態（8 例，30.8%），感染症および寄生虫症（7 例，26.9%），ならびに臨床検査（7 例，26.9%）であった。2 例以上に認められた因果関係を問わない有害事象は，注射部位疼痛（3/26 例，11.5%），注射部位腫脹（3/26 例，11.5%），高血圧（3/26 例，11.5%）心筋トロポニン I 増加（3/26 例，11.5%），疲労（2/26 例，7.7%），注射部位内出血（2/26 例，7.7%），注射部位硬結（2/26 例，7.7%），インフルエンザ（2/26 例，7.7%），歯周炎（2/26 例，7.7%），挫傷（2/26 例，7.7%），プロトロンビン時間延長（2/26 例，7.7%），関節痛（2/26 例，7.7%），頭痛（2/26 例，7.7%）であった。

治験薬と関連のある主な有害事象の SOC は，一般・全身障害および投与部位の状態（7 例，26.9%），臨床検査（5 例，19.2%）および血管障害（2 例，7.7%）であった。2 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は，注射部位疼痛（3/26 例，11.5%），注射部位腫脹（3/26 例，11.5%），注射部位内出血（2/26 例，7.7%），注射部位硬結（2/26 例，7.7%），高血圧（2/26 例，7.7%）であった。

2 例が有害事象（いずれも治験薬との関連あり）により治験を中止した（詳細については，4.2.1 項を参照）。

1 例が有害事象（治験薬との関連あり）により用量を減量した。マルスタシマブ 450 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート 1 例では，治験薬と関連のあるグレード 3（重度）の注射部位疼痛が，それまでにも同じ治験参加者に複数回発現していたことを考慮して用量を減量した。

各コホートの治験参加者数が少なく，注射部位反応を除き，コホート間で有害事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった。注射部位反応に関する有害事象はいずれも治験責任医師

[a] 第 1 相および第 2 相試験（B7841009，B7841001，B7841010，B7841002，B7841003：M2.7.6.1～M2.7.6.5）で示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語が同じ有害事象を 1 件として集計した。第 3 相試験（B7841005，B7841007：M2.7.6.6，M2.7.6.7）で示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語，発現日が同じ有害事象を 1 件として集計した。

により治験薬との関連ありと判断された。注射部位反応の大部分は重症度がグレード 1（軽度）であった。

Hy's Law の基準に該当する治験参加者はいなかった。

2 例（マルスタシマブ 450 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート 1 例および 300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター保有コホート 1 例）にプロトロンビン時間の延長が認められ，このうち 1 例（300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター保有コホート）は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。

マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター保有コホート 1 例にグレード 3 の血中フィブリノゲン減少（非重篤）が認められ，本事象は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。すべてのコホートで，マルスタシマブの投与中にフィブリノゲンの減少が認められた。この減少は用量依存性ではないと考えられ，投与終了後に回復傾向が認められた。臨床的に意味のある減少［基準値下限（LLN：150 mg/dL）未満］は認められなかった。

ベースライン後，マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与コホート（インヒビター保有 2 例およびインヒビター非保有 1 例）の 3 例（21.4%）およびマルスタシマブ 300 mg 負荷皮下投与＋150 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート 1 例（16.7%）に，心筋トロポニン I 異常［>1.0×基準値上限（ULN）］が認められた。このうち 3 例（マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター保有 1 例およびインヒビター非保有 1 例，ならびに 300 mg 負荷投与＋150 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート 1 例）は有害事象として心筋トロポニン I 増加が認められ，2 例（マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター保有 1 例とマルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート 1 例）は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。心筋トロポニン I 増加と関連する有害事象または心血管系リスク増加を示す ECG 変化が認められた治験参加者はいなかった。

マルスタシマブ 300 mg 負荷皮下投与＋150 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート 1 例に認められた収縮期血圧上昇（30 mm Hg 以上）は，グレード 2 の高血圧（治験薬との関連あり）と関連し，この治験参加者は高血圧（あらかじめ規定した用量制限毒性の基準）により投与を中止した。マルスタシマブ 450 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート 1 例に認められた収縮期血圧上昇（30 mm Hg 以上）は，自動車事故による背部痛に関連するものであった。全体として，各用量コホートで，平均収縮期血圧または平均拡張期血圧の上昇に関する明らかな傾向は認められなかった。

マルスタシマブ 450 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホート 1 例（上記と同じ治験参加者）は QRS 群の異常（≥140 msec）および QTcF 値の異常（≥450 msec および<480 msec）がベースライン，Day 8，15，22 および 29 に認められた。これらの QRS 群の異常および QTcF 値の異常は臨床的に意味のある変化とは考えられなかった。

4.2.4. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

PK

PK パラメータを Table 4-5 に記的述に要約した。

Day 1 に単回皮下投与したときのマルスタシマブの C_{max} に到達した T_{max}（中央値）は，コホートを通して 69.7～71.6 時間であった。概して，Day 1 に検討した 300～450 mg の用量範囲で，0 時間から最終定量可能濃度（C_{last}）が得られるまでのマルスタシマブの血漿中濃度-時間プロファイル下面積（AUC_{last}）および C_{max} は，用量の増加に伴い増加した。

マルスタシマブ濃度は，検討した 150～450 mg の用量範囲で最長 Day 29 までの週 1 回投与により上昇した。反復皮下投与の Day 29 ではコホートを通して T_{max} の中央値が 22.8～58.5 時間であり，マルスタシマブの吸収がより速やかであったが，検体採取時点が限られたことによる可能性も考えられた。0 時間から時間 tau までのマルスタシマブの濃度-時間プロファイル下面積（AUC_{tau}）および C_{max} は，検討した 150～450 mg の濃度範囲で，概して用量の増加に伴い増加した。Day 57 および Day 85 の濃度が同程度であったため，概してマルスタシマブ濃度は Day 57 までに定常状態に達していたと考えられた。マルスタシマブ反復皮下投与後の CL/F の平均値は，コホートを通して 32.43～45.34 mL/hr であった。

全体的にマルスタシマブの曝露量のばらつきは，幾何変動係数（%CV）から AUC（AUC_{last} および AUC_{tau}）が 37%～79%，C_{max} が 37%～70%であり，中程度であった（Table 4-5）。

インヒビター保有と非保有の血友病の治験参加者にマルスタシマブ 300 mg を週 1 回皮下投与したときの PK に明らかな違いは認められなかった。

Table 4-5. Descriptive Summary of Plasma PF-06741086 PK Parameters

Parameter (Unit)[a]	PF-06741086 300 mg SC Loading + 150 mg SC QW Non-Inhibitor[c] (N=6)	PF-06741086 300 mg SC QW Non-Inhibitor (N=7)	PF-06741086 450 mg SC QW Non-Inhibitor (N=6)	PF-06741086 300 mg SC QW Inhibitor (N=7)	Overall - PF-06741086 300 mg SC (N=14)
Day 1 (Week 1)					
n	6	7	6	7	14
AUC_{last} (ng·hr/mL)	2675000 (41)	1818000 (79)	2806000 (37)	2495000 (40)	2130000 (61)
C_{max} (ng/mL)	19480 (42)	14880 (70)	23070 (37)	19680 (51)	17110 (61)
C_{min} (ng/mL)	13040 (43)	7980 (112)	15660 (44)	11140 (41)	9429 (78)
T_{max} (hr)	69.7 (68.2, 71.1)	70.0 (69.1, 72.8)	71.6 (67.6, 72.3)	70.7 (22.8, 167)	70.1 (22.8, 167)
Day 29 (Week 5)					
n	6	5	4	5	10
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	3309000 (50)	9045000 (49)	11090000 (43)	9248000 (38)	9146000 (41)
C_{max} (ng/mL)	24150 (44)	61850 (47)	73490 (38)	66070 (44)	63930 (43)
C_{min} (ng/mL)	15000 (59)	42120 (52)	53630 (61)	39490 (37)	40790 (42)
CL/F (mL/hr)	45.34 (50)	33.16 (49)	40.60 (43)	32.43 (38)	32.79 (41)
T_{max} (hr)	23.7 (22.0, 71.7)	23.7 (23.1, 94.2)	58.5 (23.3, 97.0)	22.8 (22.1, 94.7)	23.3 (22.1, 94.7)
Day 85 (Week 13)[b]					
n	5	6	6	5	11

Table 4-5. Descriptive Summary of Plasma PF-06741086 PK Parameters

Parameter (Unit)[a]	PF-06741086 300 mg SC Loading + 150 mg SC QW Non-Inhibitor[c] (N=6)	PF-06741086 300 mg SC QW Non-Inhibitor (N=7)	PF-06741086 450 mg SC QW Non-Inhibitor (N=6)	PF-06741086 300 mg SC QW Inhibitor (N=7)	Overall - PF-06741086 300 mg SC (N=14)
C_{min} (ng/mL)	20630 (43)	57050 (58)	37310 (656)	61140 (51)	58880 (52)

Source: Table 14.4.5.1 and Table 16.2.5.4.1.1

The dose of 1 subject was modified from 450 mg to 300 mg due to multiple severe injection site reactions; the subject was analyzed in the PF-06741086 450 mg SC QW non-inhibitor dose cohort. The overall PF-06741086 300 mg SC group combined subjects from both the PF-06741086 300 mg SC QW non-inhibitor and inhibitor dose cohorts. PK parameters for 4 subjects (1 subject from the PF-06741086 300 mg SC QW non-inhibitor dose cohort, 2 subjects from the PF-06741086 450 mg SC QW non-inhibitor dose cohort and 1 subject from the PF-06741086 300 mg SC QW inhibitor dose cohort) on Day 29 (Week 5) were excluded from the presentation.

a. Geometric mean (geometric %CV) for all except median (range) for T_{max}.

b. C_{min} of Day 85 (Week 13) represents plasma PF-06741086 concentration of Day 85 (Week 13). Data points were excluded if there was a dose missed within 4 weeks prior to Day 85 (Week 13).

c. Day 1 (Week 1): 300 mg SC (loading dose); Day 29 (Week 5): 4th weekly dose of 150 mg SC following a loading dose of 300 mg SC.

Table 14.4.5.2 is for Pfizer internal use.

PD

すべてのコホートで予測されたように，すべての PD 評価項目に治験薬との関連がある変化が認められた。これらの変化として，遊離 TFPI のマルスタシマブとの結合に伴う総 TFPI 濃度の上昇，TGA 生成開始までの時間の短縮，最大 TGA 量の増加，内因性 TGA 産生能の上昇，プロトロンビンフラグメント 1+2 の増加，D-ダイマーの増加および希釈プロトロンビン時間の短縮が認められた。これらの PD 変化が過剰な薬理学的作用の反映であることを示唆する臨床的所見は認められなかった。PD 反応は，インヒビター保有と非保有の治験参加者間，および血友病 A と血友病 B の治験参加者間でおおむね同程度であった。

免疫原性

マルスタシマブの投与を受けた治験参加者 26 例のうち，ベースライン時に ADA 陽性（抗体価 ≥1.53）であった治験参加者はいなかった。投与により誘導された ADA の総発現割合は，11.5%（3/26 例）であった。3 例から得られた 4 検体で ADA 陽性が確認され，抗体価は 1.72～2.89 の範囲であった。これらの ADA 陽性 3 例のうち，NAb 陽性の治験参加者はいなかった。

4.3. 結論

- 重症の血友病 A および重症の血友病 B の治験参加者（インヒビター保有または非保有）に，マルスタシマブ 300 mg 皮下投与から開始した反復投与（週 1 回投与の用量の最低用量は 150 mg 皮下投与，最高用量は 450 mg 皮下投与）は概して安全であり，忍容性は良好であった。

- 450 mg の用量で認められた注射部位反応の発現割合および重症度の増加は，注入量 1.5 mL で 3 回投与されたことに関連すると考えられ（他のコホートではマルスタシマブ注入量が 1 mL 以下であった），一部の治験参加者ではこの注入量で忍容性が限界に達したことが示された。

- 心筋トロポニン I の偶発的かつ一過性の増加は，心血管リスクの上昇を示唆する有害事象や ECG の変化を伴わず，臨床的に意味はないと考えられた。

- すべての用量でフィブリノゲンの減少が認められた。これらの変化はマルスタシマブの作用機序に関連すると考えられる。

- ABR の低下について，マルスタシマブの予防投与は過去の出血時補助療法群よりも優れていた。ABR の低下はマルスタシマブのコホート全体（計 24 例）で統計的に有意であり，マルスタシマブの各コホートでも統計的に有意であった。

- PPAS 解析および感度解析に基づく有効性解析の結果は同様であった。

- 血友病 A と血友病 B の ABR は，治験薬投与前のコホート間および投与中のコホート間でそれぞれ概して同様であった。

- マルスタシマブ 150～450 mg の用量範囲で反復週 1 回皮下投与したときの AUC_{tau} および C_{max} は概して用量の増加に伴い増加した。マルスタシマブ濃度はおおむね Day 57 に定常状態に達していたと考えられた。

- 血友病の治験参加者にマルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与したときの PK に，インヒビター保有の有無による明らかな違いは認められなかった。
- すべての PD 評価項目で治験薬と関連のある変化が認められ，B7841002 試験で概して反応は曝露量に依存的であった。
- PD 反応は，インヒビター保有および非保有の治験参加者間で，また血友病 A と血友病 B の治験参加者間で概して同様であった。
- 治験薬の投与による ADA 陽性が 3 例で 4 件認められたが，NAb 陽性であった治験参加者はいなかった。ADA 陽性治験参加者に安全性，PK または PD に対する影響は認められなかった。

4.4. 付録

4.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

治験総括報告書 Table 16

4.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

治験総括報告書 Table 17

4.4.3. 重篤な有害事象の叙述

治験総括報告書 14.3.3 項

5. B7841003 試験（5.3.5.2.2，評価資料）

治験の標題：重症の血友病患者にマルスタシマブを皮下投与したときの長期安全性，忍容性および有効性を評価する多施設共同，非盲検試験

開発段階：第 2 相

5.1. 試験概要

治験実施施設：ブラジル（1 施設），チリ（1 施設），クロアチア（1 施設），フランス（2 施設），ポーランド（1 施設），南アフリカ（2 施設），スペイン（1 施設），スイス（1 施設），米国（1 施設）

公表文献：なし

治験期間：2018 年 5 月 30 日～2020 年 8 月 5 日

5.1.1. 目的および評価項目

主要および副次目的ならびに評価項目を Table 5-1 に示した。

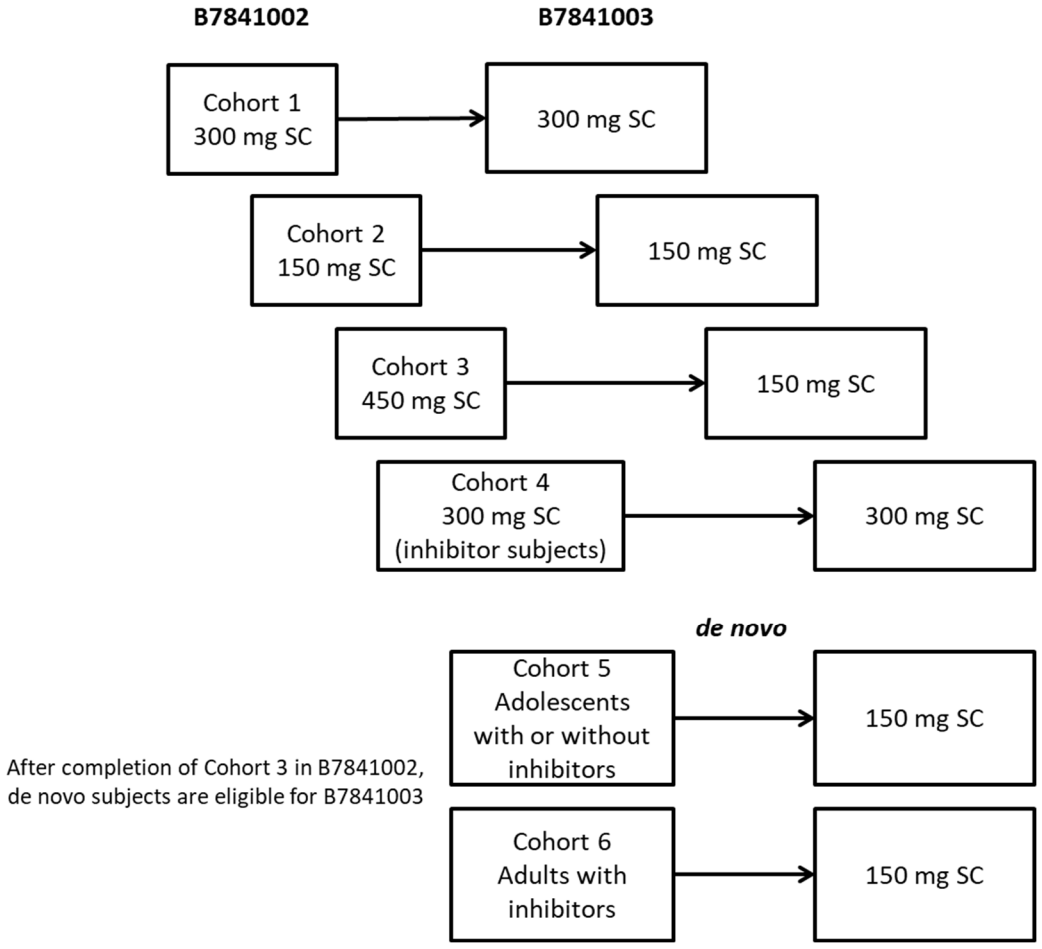
Table 5-1. Primary and Secondary Study Objectives and Endpoints

	目的	評価項目
主要		
安全性	重症の血友病 A または重症の血友病 B を有し，血液凝固第 VIII 因子（FVIII）または血液凝固第 IX 因子（FIX）に対するインヒビター保有または非保有の治験参加者に，マルスタシマブを長期投与（最長 365 日間）したときの安全性および忍容性を評価する。	• 有害事象の発現割合，重症度および因果関係（Day 1 から最長 Day 393 まで） • 臨床検査値異常（血液学的検査，生化学検査，尿検査を含む）の発現割合および重症度（Day 1 から最長 Day 393 まで） • バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，呼吸数）のベースラインからの変化および身体的検査［Day 1 から最長 Day 393 まで，12 誘導心電図（ECG）は Day 1 から最長 Day 29 まで］ • 注射部位反応の発現割合，重症度，因果関係（Day 1 から最長 Day 393 まで）
副次		
有効性	重症の血友病 A または重症の血友病 B を有し，FVIII または FIX に対するインヒビター保有または非保有の治験参加者に，マルスタシマブを長期投与（最長 365 日間）したときの有効性を評価する。	• 出血事象の回数および年間出血率（ABR）（Day 1 から最長 Day 393 まで） • 出血性疾患のためのレスキュー治療（FVIII または FIX）の実施割合

5.1.2. 治験デザイン

B7841003 試験は，血友病 A および血友病 B（FVIII または FIX に対するインヒビター保有または非保有）の治験参加者を対象としたマルスタシマブを予防定期投与したときの非盲検長期投与（最長 365 日間の投与）を評価する試験として実施した。治験責任医師，治験参加者，治験実施医療機関のスタッフおよび治験依頼者のメンバーは非盲検下であった。治験参加者は，以下の投与コホートに割り付けられた（Figure 5-2）。

Figure 5-2. B7841003 Dose Assignment



SC：皮下（投与）

B7841002 試験のコホート 1（マルスタシマブ 300 mg 皮下投与）から B7841003 試験に組み入れられた治験参加者は，B7841002 試験終了時に割り付けられた用量を継続した。B7841003 試験に組み入れられた他の治験参加者は，B7841002 試験の各血友病患者集団での安全かつ有効と判定された最低用量の投与を受けた。

B7841002 試験で，すべての皮下投与コホートで 3 ヵ月間の投与完了後（すなわち，コホート 3 後）に新規の（de novo）治験参加者（重症の血友病 A または重症の血友病 B を有する，インヒ

ビター保有または非保有の青年およびインヒビター保有の成人）を B7841003 試験に組み入れ可能とした。

約 36 例（B7841002 試験の治験参加者 24 例および de novo 治験参加者約 12 例）を約 20 施設で組み入れる予定であった。

B7841002 試験を完了した治験参加者での治験期間は最大約 14 ヵ月間（治験実施計画書改訂第 2 版承認以前のスクリーニングおよび投与中断の期間を除く）であった。de novo 治験参加者での治験期間は最大 15 ヵ月間（最初のスクリーニングから最終の追跡調査まで）であった。

5.1.3. 診断および主な組み入れ基準

B7841003 試験の Day 1 の 30 日以内に B7841002 試験から継続した治験参加者では，Day 1 来院時に行う適格性を確認するためのスクリーニング手順は不要とし，重症の血友病 A または重症の血友病 B を有し，年齢が 18 歳以上 75 歳未満，肥満指数（BMI）が 17.5 kg/m^2 以上 30.5 kg/m^2 以下，体重が 50 kg 以上 100 kg 以下の男性治験参加者を B7841003 試験に適格とした。

De novo 治験参加者では，スクリーニング前 6 ヵ月間に 6 回以上の急性出血事象（自然出血／外傷性出血）が認められた青年男性［年齢が 12 歳以上 18 歳未満，BMI が 14 kg/m^2 以上，体重が 30 kg 以上（コホート 5 のみ）］および成人男性を適格とした。

5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法・用量

B7841002 試験のコホート 1（マルスタシマブ 300 mg 皮下投与）から B7841003 試験に組み入れられた治験参加者は，B7841002 試験終了時の用量を継続した。B7841003 試験に組み入れられた他の治験参加者（B7841002 試験参加後）は B7841002 試験の各血友病患者集団で安全かつ有効と判断された最低皮下投与量の投与を受けた。Day 1 にマルスタシマブ 300 mg を負荷皮下投与した後，インヒビター非保有の治験参加者ではマルスタシマブ 150 mg の週 1 回皮下投与，インヒビター保有の治験参加者ではマルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与を行った。De novo 治験参加者では，Day 1 にマルスタシマブ 300 mg を負荷皮下投与した後，マルスタシマブ 150 mg を週 1 回皮下投与した。いずれの用量も皮下投与された。

治験薬のロット番号等の情報を Table 5-2 に示した。

Table 5-2. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Marstacimab Solution for Injection, 150 mg/mL	[redacted]	[redacted]	150 mg/ml	Solution
Marstacimab Solution for Injection, 150 mg/mL	N/A	[redacted]	150 mg/ml	Solution
Marstacimab Solution for Injection, 150 mg/mL	N/A	[redacted]	150 mg/ml	Solution

5.1.5. 投与期間

最長 365 日

5.1.6. 評価項目

5.1.6.1. 有効性の評価項目

B7841003 試験の有効性の副次評価項目は，Day 1 から最長 Day 393 までの出血事象の回数および ABR であった（Table 5-1）。出血性疾患に対するレスキュー治療（FVIII または FIX）の実施割合はもう 1 つの副次評価項目であったが，本評価項目の解析は B7841002 試験で実施した解析とは異なる。試験参加前（de novo 治験参加者では B7841003 試験参加前の 6 ヵ月間，および B7841002 試験から移行した治験参加者では，B7841002 試験参加前の 6 ヵ月間）の ABR が収集され，ベースラインとして示された。予防効果については最長 365 日までの投与期間中の出血事象の回数の収集および ABR の算出により評価した。B7841002 試験から同じ用量で継続した治験参加者では，これらのデータを試験間で併合し，ABR を算出することとした。

5.1.6.2. 安全性の評価項目

安全性評価は，有害事象［治験薬投与後に発現した有害事象（治験総括報告書 9.8.2 項）］および重篤な有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，ECG，身体的検査および注射部位反応について行った。有害事象の重症度グレード 1，2，3 および 4 は，それぞれ軽度，中等度，重度および生命を脅かす有害事象に該当した（治験実施計画書 8.3 項）。

5.1.7. 統計解析方法

有効性

有効性解析は治験実施計画書に適合した解析対象集団［Per Protocol Analysis Set（PPAS）］を対象として実施した。PPAS は安全性解析対象集団の部分集団であり，PPAS では治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた治験参加者を除外した。

B7841003 試験の過程における ABR の記述統計量は，コホートおよび用量別に要約した。また，ABR を血友病型別に同じ表形式を用いて要約した。さらに，マルスタシマブの長期有効性を評価するために B7841003 試験の ABR データを B7841002 試験のデータと併合した。

安全性

安全性解析は，安全性解析対象集団を用いて実施した。B7841003 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者を安全性解析対象集団とし，安全性の解析と一覧表に含めた。マルスタシマブの安全性データは，記述統計量を用いて評価した。

5.2. 試験結果

5.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性

24 例がスクリーニングを受け，そのうち 4 例がスクリーニング不適格と判定された（Table 5-3）。組み入れ基準を満たした全 20 例が治験薬投与に割り付けられ，マルスタシマブの投与を受けた。マルスタシマブの投与を受けた 20 例のうち，18 例が治験を完了し，2 例（300 mg 負荷投与＋150 mg－300 mg 負荷投与＋150 mg インヒビター非保有コホートの 1 例お

よび 300 mg 投与－300 mg インヒビター保有コホートの 1 例）が同意撤回（安全性との関連なし）により，治験を中止した（Table 5-4）。

全 20 例が男性治験参加者であった。年齢の中央値は 20.0 歳（de novo 300 mg 負荷投与＋150 mg インヒビター保有コホート）～45.5 歳（450 mg－300 mg 負荷投与＋150 mg インヒビター非保有コホート）であった。個別値では 300 mg コホート全体で 27～50 歳および 300 mg 負荷投与＋150 mg コホート全体で 19～57 歳であった。300 mg コホート全体では，全 10 例が白人（6/10 例，60.0%）または黒人／アフリカ系アメリカ人（4/10 例，40.0%）であり，300 mg 負荷投与＋150 mg コホート全体では，全 10 例が白人（8/10 例，80.0%）または黒人／アフリカ系アメリカ人（2/10 例，20.0%）であった。

体重の中央値は 62.0 kg（300 mg 負荷投与＋150 mg－300 mg 負荷投与＋150 mg インヒビター非保有コホート）～86.7 kg（450 mg－300 mg 負荷投与＋150 mg インヒビター非保有コホート）であった。個別値では 300 mg コホート全体で 53.6～96.5 kg および 300 mg 負荷投与＋150 mg コホート全体で 50.7～86.7 kg であった。BMI は，de novo 300 mg 負荷投与＋150 mg インヒビター保有コホートでのみ収集し，BMI の中央値（範囲）は 20.67 kg/m^2（17.9～23.4 kg/m^2）であった。

300 mg コホート全体では，全 10 例が血友病 A であった。300 mg 負荷投与＋150 mg コホート全体では，血友病 A は 9 例（90.0%）および血友病 B は 1 例（10.0%）であった。

Table 5-3. PF-06741086 Protocol B7841003 Participant Evaluation Groups

	300mg - 300mg Non-Inhibitor (N = 5) n (%)	300mg Loading + 150mg - 300mg Loading + 150mg Non-Inhibitor (N = 4) n (%)	450mg - 300mg Loading + 150mg Non-Inhibitor (N = 4) n (%)	300mg - 300mg Inhibitor (N = 5) n (%)	De Novo 300mg Loading + 150mg Inhibitors (N = 2) n (%)	Overall - 300mg (N = 10) n (%)	Overall - 300mg Loading + 150mg (N = 10) n (%)
Screened: 24 Screened Failure: 4 Not Screened Failure but not Randomized: 0							
Assigned to Treatment	5 (100.0)	3 (75.0)	5 (125.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)
Treated[a]	5 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)
Not Treated	0	0	0	0	0	0	0
PPAS[b]	5 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)

Table 5-3. PF-06741086 Protocol B7841003 Participant Evaluation Groups

	300mg - 300mg Non-Inhibitor (N = 5) n (%)	300mg Loading + 150mg - 300mg Loading + 150mg Non-Inhibitor (N = 4) n (%)	450mg - 300mg Loading + 150mg Non-Inhibitor (N = 4) n (%)	300mg - 300mg Inhibitor (N = 5) n (%)	De Novo 300mg Loading + 150mg Inhibitors (N = 2) n (%)	Overall - 300mg (N = 10) n (%)	Overall - 300mg Loading + 150mg (N = 10) n (%)

Three participants were assigned to the incorrect cohort.

a. Treated participants were defined the same as the safety analysis set: all participants who received at least one dose of study medication in B7841003.

b. Per protocol analysis set (PPAS) was a subset of the safety analysis set, this set excluded participants with major protocol deviations. For one participant who had 62 days of dosing gap and then 90 days of dosing gap due to knee replacement after 2 doses, only the portion of data before the first dosing gap was included.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10SEP2020 (00:33) Source Data: adsl Output File: ./nda1_cdisc/B7841003/adsl_s002_im Date of Generation: 22SEP2020 (04:59)

Table 14.1.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 5-4. PF-06741086 Protocol B7841003

Number (%) of Participants	300mg - 300mg Non-Inhibitor (N = 5) n (%)	300mg Loading + 150mg - 300mg Loading + 150mg Non-Inhibitor (N = 4) n (%)	450mg - 300mg Loading + 150mg Non-Inhibitor (N = 4) n (%)	300mg - 300mg Inhibitor (N = 5) n (%)	De Novo 300mg Loading + 150mg Inhibitors (N = 2) n (%)	Overall - 300mg (N = 10) n (%)	Overall - 300mg Loading + 150mg (N = 10) n (%)
Discontinued	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	1 (10.0)	1 (10.0)
Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0	0	0	0	0
Study Terminated By Sponsor	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal By Subject	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	1 (10.0)	1 (10.0)
Medication Error Without Associated Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0
No Longer Meets Eligibility Criteria	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0
Completed	5 (100.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	9 (90.0)	9 (90.0)

Table 5-4. PF-06741086 Protocol B7841003

	300mg - 300mg Non-Inhibitor (N = 5)	300mg Loading + 150mg - 300mg Loading + 150mg Non-Inhibitor (N = 4)	450mg - 300mg Loading + 150mg Non-Inhibitor (N = 4)	300mg - 300mg Inhibitor (N = 5)	De Novo 300mg Loading + 150mg Inhibitors (N = 2)	Overall - 300mg (N = 10)	Overall - 300mg Loading + 150mg (N = 10)
Number (%) of Participants	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Safety analysis set was defined as all participants who received at least one dose of study medication in B7841003.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10SEP2020 (00:33) Source Data: adds Output File: ./nda1_cdisc/B7841003/adds_s001_im Date of Generation: 22SEP2020 (04:51)

Table 14.1.1.2.2 is for Pfizer internal use.

5.2.2. 有効性の結果

ABR は［（出血イベント数×365.25）／観察された投与期間（日）］として算出した。

全コホートを通して，治験期間中の ABR の平均値および中央値は，それぞれ 0～3.586 および 0～2.488 であり，親試験である短期投与試験（B7841002 試験）で認められた有効性と同程度であった。300 mg 負荷投与＋150 mg－300 mg 負荷投与＋150 mg インヒビター非保有コホートで，血友病 A 治験参加者 1 例に治験期間中の ABR の最大値（14.35）が認められた。治験責任医師による医学的な見解では，本治験参加者の ABR 高値は治験薬の効果不十分を示すものではなく，治験参加者の活動増加による ABR の周期的な増加が原因であると判断された。

B7841003 試験の 20 例のうち，300 mg 負荷投与＋150 mg－300 mg 負荷投与＋150 mg インヒビター非保有コホートで血友病 B の 1 例は，本治験期間中の出血イベントはなく，治験を完了した。

すべてのコホートで，治験薬投与期間中の ABR は，投与前（治験開始前）に報告された ABR と比較して低下した。

5.2.3. 安全性の結果

本治験期間中に死亡，有害事象による投与中止，用量減量または投与中断は認められなかった。

B7841003 試験で因果関係を問わない有害事象の発現割合は低かった。B7841003 試験で血栓性事象の報告はなかった。

マルスタシマブ 300 mg コホート全体で，因果関係を問わない有害事象は 7 例（70.0%）に 15 件[a]認められた。このうち，2 例（20.0%）に報告された有害事象は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象は 1 例（10.0%）に認められたが，治験責任医師により治験薬との関連は否定された。グレード 3 または 4 の有害事象は 1 例（10.0%）に認められたが，治験責任医師により治験薬との関連は否定された。

マルスタシマブ 300 mg 負荷投与＋150 mg コホート全体で，因果関係を問わない有害事象は 7 例（70.0%）に 24 件認められた。このうち，1 例（10.0%）に報告された有害事象 1 件が治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。これらのコホートで重篤な有害事象は認められなかった。グレード 3 または 4 の有害事象が 1 例（10.0%）に認められたが，治験責任医師により治験薬との関連は否定された。

マルスタシマブ 300 mg コホート全体で，因果関係を問わない主な有害事象［MedDRA 器官別大分類別（SOC）］は，一般・全身障害および投与部位の状態（3 例，30.0%）ならびに傷害，中毒および処置合併症（3 例，30.0%）であった。因果関係を問わない主な有害事象［MedDRA 基

[a] 第 1 相および第 2 相試験（B7841009，B7841001，B7841010，B7841002，B7841003：M2.7.6.1～M2.7.6.5）で示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語が同じ有害事象を 1 件として集計した。第 3 相試験（B7841005，B7841007：M2.7.6.6，M2.7.6.7）で示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語，発現日が同じ有害事象を 1 件として集計した。

本語（PT）別］は，出血性関節症（2 例，20.0%）であった。因果関係を問わない有害事象の大部分は重症度がグレード 1（5 例，50.0%）であった。因果関係を問わないグレード 2 の有害事象が 1 例（10.0%）に，因果関係を問わないグレード 3 の有害事象が 1 例（10.0%）に認められた。300 mg－300 mg インヒビター非保有コホートの 1 例に非重篤でグレード 3 の頭蓋骨骨折（治験薬との関連なし）および重篤なグレード 3 の脳出血（治験薬との関連なし）が認められた。

マルスタシマブ 300 mg 負荷投与＋150 mg コホート全体で，因果関係を問わない主な有害事象（MedDRA SOC）は，筋骨格系および結合組織障害（3 例，30.0%）ならびに血管障害（3 例，30.0%）であり，因果関係を問わない主な有害事象（MedDRA PT）は血腫（2 例，20.0%）であった。因果関係を問わない有害事象の重症度は大部分がグレード 1（4 例，40.0%）またはグレード 2（2 例，20.0%）であり，因果関係を問わないグレード 3 の有害事象は 1 例（10.0%）［de novo 300 mg 負荷投与＋150 mg インヒビター保有コホート：関節痛（非重篤，治験薬との関連なし）］に認められた。

マルスタシマブ 300 mg コホート全体のうち，治験薬と関連のあるグレード 1 の有害事象 2 件（注射部位血腫および注射部位反応）は，各 1 例（10.0%）に認められた。

マルスタシマブ 300 mg 負荷投与＋150 mg コホート全体で，治験薬と関連のあるグレード 2 の注射部位反応は 1 例（10.0%）に報告された。

マルスタシマブ 300 mg－300 mg インヒビター非保有コホートの 1 例に重篤な有害事象 2 件［脳出血（グレード 3）および全身性強直性間代性発作（グレード 2）］が認められたが，いずれも治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

治験報告期間外に自発報告による重篤な有害事象が 2 例 2 件に報告された。報告された重篤な有害事象 2 件は，いずれも炎症（報告用語：特発性出血に対する重度の炎症反応）であった。両事象とも治験責任医師により重大な医学的事象と考えられ，後遺症なく回復し，治験薬との関連なしと判断された。

特に注目すべき有害事象は 11 例に報告された。その内訳は，出血性関節症，注射部位血腫，注射部位反応，挫傷，血腫，皮膚出血，高血圧，末梢性浮腫および医療過誤（過少量投与，過量投与，誤った用量投与，治療の不遵守，不適切な治験薬投与スケジュール）であった。

いずれの投与群でも Hy’s Law の基準に該当する肝機能検査値異常は認められなかった。治験責任医師により臨床的に意味があると判断された，または有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。プロトロンビン，フィブリノゲンおよびトロポニン I について，臨床的に意味のある異常は認められなかった。

マルスタシマブ 450 mg－300 mg 負荷投与＋150 mg インヒビター非保有コホートで 1 例に仰臥位収縮期血圧（SBP）のベースラインからの 30 mm Hg 以上の増加および仰臥位拡張期血圧（DBP）のベースラインからの 20 mm Hg 以上の増加が認められ，本治験参加者に治験薬と関連のない高血圧（グレード 1）が認められた。マルスタシマブ 300 mg－300 mg インヒビター保有コホートで，1 例に仰臥位 DBP のベースラインからの 20 mm Hg 以上の増加が認められた。本治験参加者に治験薬と関連のない高血圧（グレード 1）が認められた。

あらかじめ規定したカテゴリ基準に該当する ECG 異常はなかった。

身体的所見に一貫したパターンは認められなかった。

マルスタシマブ 300 mg－300 mg インヒビター非保有コホートの 1 例で Day 112 および Day 316 に軽度の注射部位反応が認められ，de novo 300 mg 負荷投与＋150 mg インヒビター保有コホートの 1 例で重度の注射部位反応が認められた。マルスタシマブ 300 mg－300 mg インヒビター非保有コホートの 1 例で軽度の注射部位血腫の有害事象が認められた。これらの有害事象はいずれも，治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。

5.3. 結論

有効性

- B7841002 試験で示された 3 ヵ月間の有効性の結果は，本長期試験で最長 1 年まで投与したすべてのコホート（インヒビター保有および非保有の治験参加者，150 mg および 300 mg の維持投与，血友病 A または血友病 B）で維持された。

安全性

- 重症の血友病 A または重症の血友病 B の治験参加者に対する長期投与は，インヒビター保有の有無によらず，概して安全であり，忍容性は良好であった。
- B7841003 試験で血栓形成は認められなかった。

5.4. 付録

5.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

治験総括報告書 Table 14

5.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

治験総括報告書 Table 15

5.4.3. 重篤な有害事象の叙述

治験総括報告書 14.3.3 項

6. B7841005 試験（5.3.5.2.3，評価資料）

治験の標題：青年および成人のインヒビター保有または非保有の重症（凝固因子活性が 1%未満）の血友病 A またはインヒビター保有または非保有の中等度重症から重症（凝固因子活性が 2%以下）の血友病 B 患者を対象として標準治療と PF-06741086 定期投与を比較する非盲検試験

開発段階：第 3 相

6.1. 試験概要

治験実施施設：2023 年 4 月 [redacted] 日時点で 19 の国または地域の計 52 施設で本治験を実施した［ブルガリア（2 施設），カナダ（3 施設），中国（3 施設），クロアチア（1 施設），フランス（1 施設），香港（2 施設），インド（3 施設），イタリア（3 施設），日本（2 施設），韓国（3 施設），メキシコ（1 施設），オマーン（2 施設），ロシア（1 施設），サウジアラビア（1 施設），セルビア（5 施設），南アフリカ（1 施設），スペイン（5 施設），トルコ（11 施設），米国（2 施設）］。

公表文献：なし

治験期間：

治験開始日（最初の治験参加者の初来院日）：2020 年 3 月 9 日

データカットオフ日（インヒビター非保有コホートの最終治験参加者の最終来院日）：2023 年 4 月 [redacted] 日

B7841005 試験の中止や中断はなかった〔インヒビター保有コホートは継続中である［治験総括報告書（中間報告）3.8 項］〕。

6.1.1. 実施根拠

PF-06741086（マルスタシマブ）は凝固因子補充製剤と作用機序が異なり，本剤の想定される有効性はインヒビター存在下でも影響を受けないと考えられることから，血友病 A または血友病 B の既存の治療法と比較して臨床的に意味のある有用性を示し，患者の治療に大きく貢献することが期待される。週 1 回皮下投与の可能性により，血管アクセスが確保できない場合の治療選択肢を提供し，利便性を向上させ，投与遵守が向上する可能性がある。これらの特性を総合すると，出血事象の減少がもたらされると期待される。

6.1.2. 目的，評価項目および統計解析方法

B7841005 試験の目的および評価項目を Table 6-1 に示した。

Table 6-1. Study Objectives and Endpoints

主要目的	評価項目	Estimands
12歳以上75歳未満のインヒビター保有および非保有の重症の血友病Aまたは中等度重症から重症の血友病B［血液凝固第VIII因子（FVIII）活性が1%未満または血液凝固第IX因子（FIX）活性が2%以下］の治験参加者を対象にマルスタシマブの定期投与の有効性および安全性を検証する。	有効性主要評価項目 有効性の主要評価項目は，治療を要した出血事象の年間出血率（ABR）とする。 安全性の評価項目 以下の安全性の評価項目については，第1種の過誤率を制御しない。 • 有害事象および重篤な有害事象 • 血栓事象の発現割合および重症度 • 血栓性微小血管症の発現割合および重症度 • 播種性血管内凝固／消費性凝固障害 • 免疫原性［マルスタシマブに対する抗薬物抗体（ADA）および臨床的に意味のある持続的中和抗体（NAb）の発現割合］ • 注射部位反応の発現割合および重症度 • 身体的検査およびバイタルサインの変化 • 臨床的に意味のある臨床検査値異常の発現割合 • 重度の過敏症およびアナフィラキシー反応の発現割合	有効性 Estimand 治験参加者集団の要約 • すべての地域におけるインヒビター保有コホート（出血時補充療法を受けた治験参加者）：治験参加者集団の要約には，前治療としての出血時補充療法の組み入れ基準を満たした青年および成人治験参加者に基づく平均 ABR の比（マルスタシマブ定期投与 vs 出血時補充療法）を用いる。 • 欧州連合（EU）以外の地域におけるインヒビター非保有コホート：治験参加者集団の要約には，前治療としての出血時補充療法で組み入れ基準を満たした青年および成人治験参加者に基づく平均 ABR の比（マルスタシマブ定期投与 vs 出血時補充療法）を用いる。 • EU におけるインヒビター非保有コホート：治験参加者集団の要約には，前治療としての定期補充療法で組み入れ基準を満たした青年および成人治験参加者に基づく平均 ABR の差を用いる（マルスタシマブ定期投与–前治療としての定期補充療法）。 併発事象 • すべてのコホートおよび地域では，凝固因子補充療法またはバイパス療法によるレスキュー薬投与中に収集したすべてのデータが含まれる。ただし，医学的／歯科的処置，スポーツ活動，または理学療法に対する予備的補充療法中（およびその 72 時間後まで），または用量変更または投与中止後に収集したデータは含まれない。

Table 6-1. Study Objectives and Endpoints

		安全性 Estimand • 有害事象／重篤な有害事象の安全性 estimand ではレスキュー薬使用，用量変更，および医学的／歯科的処置に対する予備的補充療法の有無によらず収集したすべてのデータを考慮する。特に，治験参加者本人または保護者による同意取得以降に得られたすべてのデータは治験総括報告書（中間報告）に含められる。 • その他の安全性評価項目では，レスキュー薬使用，用量変更，および医学的／歯科的処置に対する予備的補充療法によらず「投与期間中」の評価を考慮する。
副次目的	**評価項目**	**Estimands**
マルスタシマブのその他の有効性を評価する。	インヒビター非保有コホートについて，EU以外の地域での主要評価項目（前治療としての出血時補充療法との比較）はEUでは副次評価項目とする。同様に，EUでの主要評価項目（前治療としての定期補充療法との比較）は，EU以外の地域では副次評価項目とする。 以下に示すパラメータを評価して，12ヵ月間の投与期に観察されたマルスタシマブ定期投与と3つの統計的目的のそれぞれに対応する対照群（出血時補充療法を受けたインヒビター保有者，前治療として出血時補充療法を受けたインヒビター非保有者および前治療として定期補充療法を受けたインヒビター非保有者）を比較する。 ● 関節出血の発現頻度	• 関節出血，自然出血，標的関節出血および総出血の発現頻度について，estimand は，主要評価項目と同じ治験参加者集団の要約（全地域のインヒビター保有コホート，EU 以外の地域のインヒビター非保有コホート，EU のインヒビター非保有コホート）および併発事象の取り扱いを用いる。 • 血友病関節健康スコア（HJHS）について，マルスタシマブ定期投与を受ける投与期の 6 ヵ月時点のベースラインからの平均変化量と各標準療法を受ける観察期の 6 ヵ月時点のベースラインからの平均変化量の差を示す（レスキュー薬使用，用量変更，および医学的／歯科的処置に対する予備的補充療法の有無によらない）。投与中止後の観察値を収集した場合，その観察値は含めない。

Table 6-1. Study Objectives and Endpoints

	• 自然出血の発現頻度 • 標的関節出血の発現頻度 • 総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度 • HJHS を指標とする関節の変化	
健康関連生活の質（HRQoL）に関するマルスタシマブの影響を評価する。	HRQoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire成人版（Haem-A-QoL）（17歳以上）／Hemophilia Quality of Life Questionnaire青年版（Haemo-QoL）（12歳以上17歳未満の青年） Hemophilia Activities List（HAL）（17歳以上の成人）／Pediatric Hemophilia Activities List（pedHAL）（12歳以上17歳未満の青年） • 変化に対する患者の全般的印象–血友病（PGIC-H）［観察期および投与期］ • 健康効用指標［EuroQol, 5 dimensions, 5 levels（EQ-5D-5L）］	すべてのHRQoL評価項目のestimandは，HJHSの取り扱いと同じ治験参加者集団の要約および併発事象を用いる。
三次／探索的目的	**評価項目**	**Estimands**
本治験対象集団における薬物動態（PK）および薬力学（PD）パラメータを評価する。	• 治験期間中のマルスタシマブ濃度（トラフ濃度および投与後濃度）分析 • バイオマーカーの変化の解析：治験期間中の組織因子経路インヒビター［TFPI（総 TFPI および遊離 TFPI）］，最大トロンビン生成量，プロトロンビンフラグメント 1+2，D ダイマーおよび希釈プロトロンビン時間	• 該当なし
HRQoLに関するマルスタシマブの影響を評価する。	• Hemophilia Life Impacts Questionnaire (HLIQ)	• 該当なし
マルスタシマブ投与後の関節健康をベースラインと比較す	• 標的関節数	• 該当なし

Table 6-1. Study Objectives and Endpoints

る。		
凝固因子製剤またはバイパス製剤の総使用量に及ぼすマルスタシマブの影響を評価する。	• 凝固因子製剤またはバイパス製剤の総使用量	• 該当なし

解析対象集団

解析対象集団	説明
全安全性解析対象集団	観察期に定期補充療法を受けた治験参加者では，観察期に定期補充療法または出血時補充療法を1回以上受けたすべての治験参加者とした。観察期に出血時補充療法を受けた治験参加者では，Visit 2（観察期のベースライン）の手順のいずれかを完了したすべての治験参加者とした。ただし，投与期のDay −7の検査以前に，インヒビター非保有からインヒビター保有となった治験参加者は本集団から除外した。インヒビター保有からインヒビター非保有となった治験参加者は本集団に含め，インヒビター保有として解析した。治験参加者が実際に受けた治療に従って解析した。
マルスタシマブ投与を受けた安全性解析対象集団	投与期にマルスタシマブの投与を1回以上受けたすべての治験参加者
mITT (modified Intent-to-Treat)	観察期を完了し，投与期にマルスタシマブの投与を1回以上受けたすべての治験参加者とした（ただし，観察期に定期補充療法を受けたインヒビター保有の治験参加者を除く）。また，投与期のDay −7の検査以前に，インヒビター非保有からインヒビター保有となった治験参加者はmITT集団から除外し，インヒビター保有からインヒビター非保有となった治験参加者はmITT集団に含め，インヒビター保有として解析した。本集団をすべての有効性解析に用いた。

6.1.3. 方法

B7841005 試験は，12 歳以上 75 歳未満の青年および成人の重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B（それぞれ FVIII 活性が 1%未満または FIX の活性が 2%以下と定義）を有し，インヒビター保有および非保有の約 145 例［約 20%が青年（12 歳以上 18 歳未満）］を対象とする one-way クロスオーバー，非盲検，多施設共同試験である。組み入れられた治験参加者の減少を考慮し，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックにより組み入れが遅れた地域に十分な治験参加者を確保するため，追加の治験参加者（約 20%）を組み入れ可能とした。B7841005 試験では，観察期に治験参加者に処方された凝固因子補充療法またはバイパス療法と，12 ヵ月間の投与期でのマルスタシマブの定期投与（マルスタシマブの皮下投与と定義）を比較した。

用法・用量は，初回負荷投与としてマルスタシマブ 300 mg を皮下投与後，150 mg を週 1 回皮下投与とした。治験実施計画書に規定した出血に基づく用量増量基準に該当した治験参加者では，300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能とした。

治験参加者は 2 つのコホートのいずれかに組み入れられた。

インヒビター保有コホート － インヒビター保有者で，前治療として出血時補充療法を受けた治験参加者（45 例以上：血友病 A 患者 35 例以上および血友病 B 患者 10 例以上）

インヒビター非保有コホート － インヒビター非保有者で前治療として出血時補充療法または凝固因子定期補充療法を受けた治験参加者（100 例以上：血友病 A 患者 80 例以上および血友病 B 患者 20 例以上）

インヒビター保有コホート（45 例以上）には青年の治験参加者を 5 例以上組み入れ，インヒビター非保有コホート（100 例以上）には青年の治験参加者を 20 例以上組み入れることとした。

6 ヵ月間の観察期での治療法を以下に示した。

前治療としての出血時補充療法（12 ヵ月間の投与期に移行する前の観察期）：観察期に出血時補充療法を受けた血友病 A または血友病 B の治験参加者（インヒビター保有または非保有）は，6 ヵ月後に投与期に移行した。12 ヵ月間の投与期に移行する前の観察期に，インヒビター保有の治験参加者は，遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤（rFVIIa），プロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC）または活性型プロトロンビン複合体製剤（APCC）［例：FVIII バイパス製剤（ファイバ®静注用）または血漿由来第 X 因子加活性化第 VII 因子（バイクロット®配合静注用］による出血時補充療法を受け，インヒビター非保有の治験参加者は，FVIII または FIX 製剤による出血時補充療法を受けた。

前治療としての定期補充療法：観察期に FVIII または FIX 補充療法による定期補充療法を受けていたインヒビター非保有の治験参加者は 6 ヵ月後に投与期に移行した。

インヒビター非保有コホートに関する主な治験結果を B7841005 試験の治験総括報告書（中間報告）に示した。

各治験参加者の治験期間は約 21 ヵ月（スクリーニング期間 45 日間，観察期 6 ヵ月間，初回負荷投与に続くマルスタシマブ定期投与を受ける投与期 12 ヵ月間および安全性追跡調査 1 ヵ月間を含む）であった。

6.1.4. 治験参加集団（計画時および解析時）

インヒビター非保有コホート全体で，179 例がスクリーニングを受け，そのうち 50 例が治験を中止した（スクリーニング脱落 47 例，同意撤回 1 例，有害事象による中止 1 例，親／保護者による同意撤回 1 例）。スクリーニングを完了した 129 例のうち，128 例が観察期に組み入れられた。インヒビター非保有コホートの最終治験参加者の最終来院日は 2023 年 4 月 [redacted] 日であった。

- 前治療としての出血時補充療法を受けた 37 例のうち，34 例（91.9%）は 6 ヵ月間の観察期を完了し，3 例（8.1%）は観察期に治験を中止した［治験実施計画書からの逸脱 2 例，その他 1 例（他国に転居）］。観察期を完了した 34 例のうち，33 例が投与期に移行し，全 33 例（100%）が 12 ヵ月間の投与期を完了した。投与期に治験を中止した治験参加者はいなかった。

- 前治療としての定期補充療法を受けた 91 例のうち 84 例（92.3%）が 6 ヵ月間の観察期を完了し，7 例（7.7%）が観察期に治験を中止した（適格性基準不適合 5 例，治験実施計画書からの逸脱 2 例）。観察期を完了した 84 例のうち，83 例が投与期に移行し，このうち 78 例（94.0%）は 12 ヵ月間の投与期を完了し，5 例（6.0%）は治験を中止した（同意撤回 4 例，有害事象による中止 1 例）。

- 12 ヵ月間の投与期を完了した治験参加者 111 例のうち 108 例は長期継続投与 B7841007 試験への参加を予定した。

- 前治療として出血時補充療法を受けた 1 例および前治療として定期補充療法を受けた 8 例は，追跡調査に移行した（注：B7841007 試験に移行予定の治験参加者は追跡調査を不要とした）。

    - B7841005 試験を中止または B7841007 試験に移行しなかった治験参加者は追跡調査を完了することとした［治験総括報告書（中間報告）Table 3 表下脚注］。3 例（出血時補充療法コホート 1 例，定期補充療法コホート 2 例）は観察期および投与期を完了し，B7841007 試験に移行せず，追跡調査を完了した［治験総括報告書（中間報告）Listing 16.2.1.2］。このほかに，定期補充療法コホートで，観察期を中止した 4 例および投与期を中止した 2 例が追跡調査を完了した〔ただし，治験実施計画書からの重大な逸脱により治験依頼者が中止した施設の治験参加者で追跡調査を完了した 1 例を除く［治験総括報告書（中間報告）4.2 項，Listing 16.2.1.2］〕。

6.1.5. 診断および主な組み入れ基準

青年または成人の男性（12 歳以上 75 歳未満）で B7841005 試験への参加に同意した重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B と診断された患者（それぞれ FVIII 活性が 1%未満または FIX 活性が 2%以下）を組み入れた。

6.1.6. 治験薬およびロット番号

マルスタシマブは，単回使用のプレフィルドシリンジ（PFS）に充填された注射用滅菌溶液として提供された。各包装には各国の規制要件に従って必要に応じてラベル表示した。治験薬のロット番号などの情報を Table 6-2 に示した。

Table 6-2. Study Intervention(s) Administered

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL (1 mL PFS)	[redacted]	[redacted]	150 mg/mL	Solution
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL (1 mL PFS)	[redacted]	[redacted]	150 mg/mL	Solution
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL (1 mL PFS)	[redacted]	[redacted]	150 mg/mL	Solution

PF-06741086：マルスタシマブ

6.1.7. 投与期間

マルスタシマブは PFS を用いて初期負荷投与として 300 mg（2×150 mg）を皮下投与した後，150 mg を週 1 回単回皮下投与した。治験実施計画書に規定した出血に基づく用量増量基準に該当した治験参加者では，投与期の Day 180（Visit 14）の投与終了後のいずれの時点でも 300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能とした。すべての治験参加者は，B7841005 試験でのマルスタシマブ投与用に PFS を提供された。

6.2. 試験結果

6.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性

B7841005 試験は，重症の血友病 A および中等度重症から重症の血友病 B の青年（12 歳以上 18 歳未満）および成人（18 歳以上 75 歳未満）の男性治験参加者を対象として実施した。インヒビター非保有コホートの治験参加者は，主に白人（65 例，50.8%）およびアジア人（61 例，47.7%）であり，そのほかに黒人／アフリカ系アメリカ人 1 例および不明（報告なし）1 例が含まれた。治験参加者の 42.2%および 36.7%は，それぞれアジアおよび欧州から参加した。

B7841005 試験のインヒビター非保有コホート全体（128 例）で，血友病 A は 101 例（78.9%），血友病 B は 27 例（21.1%）であり，成人（18 歳以上 75 歳未満）は 108 例（84.4%），青年（12 歳以上 18 歳未満）は 20 例（15.6%）であった。また，前治療として定期補充療法を受けた治験参加者（91 例）で，ベースライン時に標的関節数なしの治験参加者は 38 例（41.8%）であり，1 ヵ所以上の標的関節数を有する治験参加者は 53 例（58.2%）であった。前治療として出血時補充療法を受けた治験参加者（37 例）で，ベースライン時に標的関節数なしの治験参加者は 1 例（2.7%）であり，1 ヵ所以上の標的関節数を有する治験参加者は 36 例（97.3%）であった。

全 128 例が男性治験参加者であり，年齢の中央値（範囲）は 30.0 歳（13.0～66.0 歳）であった。治験参加者の大部分（78 例，60.9%）は 18～44 歳の範囲であった。治験参加者の体重の中央値（範囲）は 70.7 kg（35.0～120.0 kg），肥満指数（BMI）の中央値（範囲）は 24.1 kg/m^2（15.2～38.8 kg/m^2），身長の中央値（範囲）は 170.1 cm（141.0～190.0 cm）であった。治験参加者の大半（100 例，78.1%）が正常な腎機能［推定糸球体濾過量（eGFR）≥90 mL/min/1.73 m^2］を有し，24 例（18.8%）が軽度腎機能障害（eGFR ≥60～<90 mL/min/1.73 m^2），1 例（0.8%）が中等度腎機能障害（eGFR 30～<60 mL/min/1.73 m^2）に該当した。

6.2.2. 医薬品への曝露

観察期に出血時補充療法を受けた全安全性解析対象集団（37 例）では，凝固因子補充療法の曝露期間の平均値［標準偏差（SD）］は 29 日（±20 日）であり，中央値（範囲）は 23 日（0～79 日）であった。観察期に定期補充療法を受けた全安全性解析対象集団（91 例）では，凝固因子補充療法の曝露期間の平均値（SD）は 58 日（±24 日）であり，中央値（範囲）は 57 日（3～98 日）であった。観察期に処方された定期補充療法を 80%以上遵守した治験参加者の割合は，92.3%（84/91 例）であった。

血友病 A または血友病 B の治験参加者 116 例がマルスタシマブの投与を受け，投与期間の中央値（範囲）は，364.0 日（28.0～392.0 日）であった［治験総括報告書（中間報告）Table 8］。すべての治験参加者間で，投与失敗日数の割合［投与失敗日数／（予定された投与期間／7）×100 として算出］の平均値（1.9%）は低く，治験薬の投与遵守が良好であることを示していた。

6.2.3. 有効性の結果

観察期に受けた出血時補充療法との比較

- マルスタシマブの定期投与は，治療を要した出血の ABR を指標として，出血時補充療法に対する優越性が示された。投与期のマルスタシマブの定期投与の平均 ABR は 3.20（95% CI：2.10，4.88），観察期の出血時補充療法の平均 ABR は 39.86（95% CI：33.05，48.07）であり，ABR 比は 0.080（95% CI：0.057，0.113，両側 p 値< 0.0001）であった。観察期との比較で治療を要した出血の ABR の低下率は 92.0%であった。

- 本治験対象集団は，組み入れ時に標的関節数が多く，治験実施計画書で規定したように重度の出血表現型を呈する特徴を有していた。mITT 集団の治験参加者（観察期に出血時補充療法を受けた治験参加者：33 例）ではいずれも組み入れ時に 1 ヵ所以上の標的関節を有し，観察期に出血時補充療法を受けた治験参加者の 36.4%では組み入れ時に 3 ヵ所以上の標的関節を有していた［治験総括報告書（中間報告）Table 14.1.2.2.3］。

- 観察期に出血時補充療法を受けた治験参加者は，投与期を通して所定の用法・用量を遵守していた。

- 治療を要した出血の平均 ABR により評価したマルスタシマブの有効性は，前治療としての出血時補充療法と比較した場合，すべての部分集団（年齢別，血友病型別，人種別，民族別，地理的地域別）で一貫していた。マルスタシマブは，観察期のベースライン時の標的関節数および観察期の ABR 分類[a]によらず，治療を要した出血の ABR の低下に対して一貫して有効であった。

- 300 mg 週 1 回投与への用量増量により（出血時補充療法を受けたインヒビター非保有の 3 例），治験参加者の投与期の平均 ABR に改善が認められ，用量増量を許容する用法・用量での有効性と整合する結果が得られた。

- 投与期の後半 6 ヵ月間における治験参加者の ABR は一貫して低く，より長い曝露期間でマルスタシマブの有効性が改善されることが示された。

- 関節出血，自然出血，標的関節出血，および総出血（治療の要否を問わない）について，マルスタシマブの定期投与は，出血時補充療法と比較して優越性を示し，各 ABR を低下させた。

- 統計的有意差は得られなかったものの，マルスタシマブの定期投与時の Haem-A-QoL 身体的健康ドメインの点推定値は，前治療としての出血時補充療法と比べて優れていた。エフェクトサイズから，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果は中程度であることが示された。

- 以下の評価項目は，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順には含まれていなかった。

[a] 観察期の各治験参加者の ABR について，出血時補充療法コホートでは 30 未満，30 以上 60 未満，60 以上に分類し，各分類の観察期と投与期の平均 ABR を算出した［治験総括報告書（中間報告）Figure 5］。

- マルスタシマブの定期投与により，前治療としての出血時補充療法と比較して HJHS 総スコアが改善した。エフェクトサイズから，前治療としての出血時補充療法に対するマルスタシマブの同様の効果が示された。

- Haem-A-QoL 総スコアは，マルスタシマブの定期投与と前治療としての出血時補充療法で同程度であった。エフェクトサイズから，前治療としての出血時補充療法に対するマルスタシマブの同様の効果が示された。

- EQ-5D-5L index スコアは，マルスタシマブの定期投与と前治療としての出血時補充療法で同程度であり，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であった。EuroQol Visual Analogue Scale（EQ-VAS）スコアは，出血時補充療法よりマルスタシマブの定期投与でわずかに高く，出血時補充療法に対するマルスタシマブの弱い効果が認められた。

- PGIC-H の評価から，マルスタシマブの定期投与は，前治療としての出血時補充療法と比べて血友病に伴う生活（健康状態）の変化に対する患者の全般的印象を改善した。

- HAL（第 2 版）を用いた自己評価による機能的動作について，前治療としての出血時補充療法に対するマルスタシマブの同様の効果が示された。

観察期に受けた定期補充療法との比較

- 治療を要した出血の平均 ABR により評価したマルスタシマブの定期投与は，定期補充療法に対して非劣性［EU 以外の地域（日本を含む）］および優越性（EU）を示した（両側 p 値 = 0.0349）。平均 ABR は，投与期のマルスタシマブの定期投与で 5.09（95% CI：3.40，6.78），観察期の定期補充療法で 7.90（95% CI：5.14，10.66）であり，ABR の差は−2.81（95% CI：−5.42，−0.20）であった。観察期との比較で治療を要した出血の ABR の低下率は 35.5（95% CI：6.2，55.7）であった。

- 本治験対象集団は，組み入れ時に標的関節数が多く，治験実施計画書で規定したように重度の出血表現型を呈する特徴を有していた。mITT 集団の治験参加者（観察期に定期補充療法を受けた治験参加者：83 例）の 56.6%では組み入れ時に 1 ヵ所以上の標的関節を有し，観察期に定期補充療法を受けた治験参加者の 15.7%では組み入れ時に 3 ヵ所以上の標的関節を有していた［治験総括報告書（中間報告）Table 14.1.2.2.3］。

- 観察期に定期補充療法を受けた治験参加者は，観察期および投与期の間，いずれも所定の用法・用量を遵守していた。

- 治療を要した出血の ABR により評価したマルスタシマブの有効性は，前治療としての定期補充療法と比較した場合，概してすべての部分集団（年齢別，血友病型別，人種別，民族別，地理的地域別）で一貫していた。マルスタシマブは，観察期のベースライン時の標的関

節数および観察期の ABR 分類[a]によらず，治療を要した出血の ABR の低下に対して一貫して有効であった。

- 血友病 B 患者の部分集団では，当該治験参加者数（18 例）が少なく，結果の解釈には注意を要するが，マルスタシマブの長期投与により，投与期の後半 6 ヵ月間または用量の増量後に，全体集団と同程度の ABR の低下が認められた。血友病 B の治験参加者はいずれも投与期を完了した。

- 300 mg 週 1 回投与（前治療として定期補充療法を受けたインヒビター非保有の 11 例）への用量増量により，投与期中の治験参加者の平均 ABR に改善が認められ，用量増量を許容する用法・用量での有効性と整合する結果が得られた。

- 投与期の後半 6 ヵ月間における治験参加者の ABR は一貫して低く，より長い曝露期間でマルスタシマブの有効性が改善されることが示された。

- 関節出血，自然出血，標的関節出血，および総出血（治療の要否を問わない）について，マルスタシマブの定期投与は，定期補充療法と比較して非劣性を示し，発現頻度を低下させた。

- Haem-A-QoL の身体的健康ドメインおよび総スコアについて，マルスタシマブの定期投与は，前治療としての定期補充療法と比較して非劣性であることが示された。エフェクトサイズから，前治療としての定期補充療法に対するマルスタシマブの同様の効果が示された。

- EQ-5D-5L index スコアおよび EQ-VAS スコアのいずれも，マルスタシマブの定期投与は前治療としての定期補充療法と比較して非劣性であることが示された。EQ-5D-5L index スコアおよび EQ-VAS スコアのいずれも，エフェクトサイズから，前治療としての定期補充療法に対するマルスタシマブの同様の効果が示された。

- 以下の評価項目は，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順には含まれていなかった。

    - HJHS 総スコアはマルスタシマブの定期投与と，前治療としての定期補充療法で同程度であった。エフェクトサイズから，前治療としての定期補充療法に対するマルスタシマブの同様の効果が示された。

    - Haem-A-QoL 身体的健康ドメインおよび総スコアは，マルスタシマブの定期投与と前治療としての定期補充療法と比べて改善した。エフェクトサイズから，前治療としての定期補充療法に対するマルスタシマブの大きな効果（身体的健康ドメイン）または中程度の効果（総スコア）が示された。

[a] 観察期の各治験参加者の ABR について，定期補充療法コホートでは 5 未満，5 以上 10 未満，10 以上 20 未満，20 以上に分類し，各分類の観察期と投与期の平均 ABR を算出した［治験総括報告書（中間報告）Figure 10］。

- PGIC-H の評価から，マルスタシマブの定期投与により，前治療としての定期補充療法と比べて血友病に伴う生活（健康状態）の変化に対する患者の全般的印象は改善した。

- HAL（第 2 版）／pedHAL を用いた自己評価による機能的動作について，マルスタシマブの定期投与は，前治療としての定期補充療法と同様の結果であり，定期補充療法に対するマルスタシマブの同様の効果［HAL（第 2 版）］または弱い効果（pedHAL）が示された。

6.2.4. 安全性の結果

12 歳以上の血友病 A または血友病 B のインヒビター非保有の治験参加者に対する出血事象の予防を目的とする 12 ヵ月間のマルスタシマブの定期投与（初回負荷投与量 300 mg の皮下投与後，150 mg 週 1 回皮下投与）は，概して安全で忍容性は良好であり，特記すべき安全性所見は認められなかった。マルスタシマブは標準治療に対して許容できる安全性プロファイルを示した。投与期にマルスタシマブの投与を受けた治験参加者で血栓性事象または塞栓性事象の有害事象報告はなかった。

観察期および投与期のいずれも，前治療としての出血時補充療法または定期補充療法を受けたインヒビター非保有の治験参加者に認められた有害事象の大半は，重症度が軽度または中等度であった。12 ヵ月間の投与期で多く認められた有害事象（発現割合 5%以上）は，COVID-19 関連，そう痒症，上気道感染，関節可動域低下，頭痛および挫傷であった。有害事象全体の発現割合および重症度は，年齢別部分集団間（12 歳以上 18 歳未満および 18 歳以上）でおおむね同様であった。

治験期間中，インヒビター非保有の治験参加者に死亡は認められず，血栓塞栓症に関連する重篤な有害事象は認められなかった。治験期間中，重篤な有害事象は 11 例に認められた。前治療として出血時補充療法を受けた治験参加者では，観察期に胃出血 1 例（2.7%）が重篤な有害事象として報告されたが，投与期に重篤な有害事象の報告はなかった。前治療として定期補充療法を受けた治験参加者では，スクリーニング期間中に血尿 1 例（1.1%），観察期に 2 例（2.2%：食道炎および医療機器閉塞各 1 例），投与期に 7 例（8.4%：鼓膜穿孔，胸痛，末梢腫脹，扁桃炎，外傷性出血，出血性関節症，髄膜腫，出血各 1 件）に重篤な有害事象が報告された。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は，グレード 1 の末梢腫脹（ふくらはぎ腫脹）1 件[a]であった。

有害事象による中止：観察期と投与期，または前治療のグループを通して，有害事象による中止は，1 例のみであった。前治療として定期補充療法を受けた 1 例は，重篤な有害事象として報告された髄膜腫（治験薬との関連なし）のための外科的切除後，投与期の投与を中止した。

特に注目すべき有害事象（AESI）：AESI が報告された治験参加者数は，前治療として出血時補充療法および定期補充療法を受けたグループのいずれも 6 ヵ月間の観察期と比べて，12 ヵ月間

[a] 第 1 相および第 2 相試験（B7841009，B7841001，B7841010，B7841002，B7841003：M2.7.6.1～M2.7.6.5）で示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語が同じ有害事象を 1 件として集計した。第 3 相試験（B7841005，B7841007：M2.7.6.6，M2.7.6.7）で示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語，発現日が同じ有害事象を 1 件として集計した。

の投与期で多かった［出血時補充療法を受けた治験参加者で，観察期 9 例（24.3%），投与期 14 例（42.4%），定期補充療法を受けた治験参加者で観察期 15 例（16.5%），投与期 46 例（55.4%）］。特記すべき AESI は COVID-19［MedDRA 標準検索式（SMQ）］であり，定期補充療法グループで観察期に 3 例（3.3%），投与期に 19 例（22.9%）に報告された。COVID-19 は，血栓形成を促進する可能性があるため，AESI に指定された。多くの治験参加者が投与期に組み入れられた 2022 年初めに COVID-19 感染率が増加した。投与期に認められた注射部位反応は，前治療としての出血時補充療法のグループで 2 例（6.1%），前治療としての定期補充療法のグループで 9 例（10.8%）であった。注射部位反応は概して重症度が軽度で持続期間が短く，注射部位反応の有害事象により治験を中止した治験参加者はいなかった。前治療として出血時補充療法を受けたグループの 1 例は痔核の病歴を有し，投与期にグレード 2（中等度）の血栓性痔核が認められたが，治験薬投与の中断または治験中止には至らなかった。

既知の安全性プロファイルと比較して，マルスタシマブ投与に伴う予期しないリスクは認められなかった。また，マルスタシマブの定期投与を受けた治験参加者に，重篤または重度の血栓塞栓症は認められなかった。マルスタシマブの用量を 300 mg 週 1 回投与に増量した治験参加者で，安全性のシグナル（有害事象および AESI の増加）は特定されなかった。

概して，出血を示す臨床検査パラメータ（ヘモグロビンなど）およびその他の臨床検査パラメータから，前治療として出血時補充療法または定期補充療法を受けたインヒビター非保有の治験参加者に臨床的に重要な臨床検査値の所見は認められなかった。

6.2.5. 薬物動態の結果

- 150 mg 週 1 回皮下投与後約 60 日（マルスタシマブの週 1 回投与で 8 回目または 9 回目の投与後）までに，マルスタシマブの血漿中濃度は定常状態に達したと考えられた。

- マルスタシマブの PK のばらつき［$C_{avg,ss}$（定常状態時の平均血漿中濃度）に対する%CV（変動係数%）］は，約 50%～80%の範囲と考えられた。

- マルスタシマブの血漿中濃度は，青年の血友病患者で成人の血友病患者の約 2～2.5 倍高いと考えられた。青年患者で比較的高濃度が認められたことについては，ポピュレーション PK 解析でも確認されたように，これらの集団における体重の違いが起因していると考えられる。

- マルスタシマブの血漿中濃度は，用量を 300 mg 週 1 回皮下投与に増加した後に上昇し，150 mg 週 1 回皮下投与の用量で認められた値よりも高値であった（用量に比例した増加分をやや上回った）。

- 概して，マルスタシマブの血漿中濃度推移は ADA 陽性および ADA 陰性の治験参加者間ならびに血友病 A および血友病 B の治験参加者間で同様であった。

- さらに，ポピュレーション PK 解析の結果から，本血友病患者集団で，人種，血友病型，ADA 陽性／陰性，クレアチニンクリアランス（腎機能障害）および軽度肝障害により，マルスタシマブ濃度に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

6.2.6. 薬力学の結果

- 抗 TFPI 機序と一致する。
    - マルスタシマブの標的との結合は，総 TFPI の消失を遅延させ，その結果，総 TFPI の一貫した増加をもたらす。
    - マルスタシマブの投与は，トロンビン生成の下流のバイオマーカー（最大トロンビン生成量，D−ダイマーおよびプロトロンビンフラグメント 1+2 を含む）の増加の要因となる。これらの PD 評価項目[a]の変化が過度の薬理作用の反映であることを示唆する臨床所見は認められなかった。
- PD 評価項目のベースライン値について，成人と青年の治験参加者間および血友病 A と血友病 B の治験参加者間で，意味のある違いはみられなかった。
- PD 評価項目について，成人と青年の治験参加者間，血友病 A と血友病 B の治験参加者間，および ADA 陽性と ADA 陰性の治験参加者間に，臨床的に意味のある違いはみられなかった。

6.2.7. 免疫原性の結果

ADA 発現割合は 19.8%（23/116 例）であった。ADA 抗体価は低く，1 例を除く ADA 発現例（22/23 例，95.7%）で，ADA は治験終了時までに消失した。ADA 発現は治験参加者の 61%で一過性であった。NAb の発現割合は低く［ADA 評価可能例 116 例中 6 例（5.2%）］，NAb はいずれも一過性に認められ，治験終了時に NAb 陽性であった治験参加者はいなかった。投与期間中，マルスタシマブの有効性，安全性，PK または PD に対する臨床的に意味のある ADA の影響は認められなかった。

6.3. 結論

B7841005 試験では，主要目的（インヒビター非保有の 12 歳以上 75 歳未満の重症の血友病 A または重症の血友病 B の治験参加者に対するマルスタシマブの定期投与の有効性および安全性を検証する）を達成し，マルスタシマブの抗 TFPI 作用機序と一致した結果が得られた。重症の血友病 A または重症の血友病 B の治験参加者（インヒビター非保有）でのマルスタシマブの有効性について，出血時補充療法を受けた治験参加者で優越性が示され，予防治療として定期補充療法を受けた治験参加者で非劣性［EU 以外の地域（日本を含む）］および優越性（EU）が示された。本治験対象集団は，標的関節数が多く，重度の出血表現型を呈する特徴を有していた。マルスタシマブは概して安全かつ忍容性が良好であり，治験薬と関連のある有害事象，重篤な有害事象および治験参加者の投与中止の発現割合は低かった。マルスタシマブの投与期間中，前治療として出血時補充療法または定期補充療法を受けたインヒビター非保有の治験参加者に血栓性事象は認められなかった。有害事象，重篤な有害事象または治験中止に至った有害

[a] 中国の治験参加者 4 例のプロトロンビンフラグメント 1+2 および希釈プロトロンビン時間の臨床検査項目について，当該検査機関で測定結果に影響を及ぼす可能性のある手順の逸脱があり，これらの測定値を用いることは不適切と判断し，これら 4 例のデータを除いた評価からも薬力学の結果を確認した（B7841005 試験 Supplemental CSR）。

事象の発現割合による評価から，安全性の結果に及ぼす年齢の影響は認められなかった。ADA および NAb の発現割合が低く，また治験参加者の大半で ADA および NAb の抗体価が低く，発現が一過性であり，マルスタシマブの血漿中濃度，有効性または安全性に対する臨床的に重大な影響は認められなかった。

6.4. 日本人治験参加者の結果

B7841005 試験における日本人治験参加者の ABR の結果を Table 6-3 に示した。

Table 6-3. 日本人治験参加者の ABR

ID	年齢	血友病	観察期		投与期	
			治療を要した出血事象	ABR	治療を要した出血事象	ABR
[redacted]	4 歳	B	4	8.027	5	5.087
	4 歳	B	2	4.272	0	0.000
	5 歳	A	0	0.000	11	11.099
	6 歳	B	0	0.000	0	0.000

治験総括報告書（中間報告）Table 16.2.6.2

B7841005 試験における日本人治験参加者に認められた有害事象一覧を Table 6-4 に示した。複数例に認められた有害事象は，転倒，プロトロンビンフラグメント 1･2 増加，フィブリン D ダイマー増加，挫傷（各 2 例）であった。プロトロンビンフラグメント 1･2 増加，フィブリン D ダイマー増加は，治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象は認められなかった。

Table 6-4.　日本人治験参加者に認められた有害事象

ID	年齢 性別	有害事象名	発現 時期	重症度	治験薬との 因果関係	重篤度
[redacted]	4[redacted]歳 男性	筋痙縮	投与期	Grade 1	なし	非重篤
		尿路結石	投与期	Grade 3	なし	非重篤
[redacted]	4[redacted]歳 男性	転倒	観察期	Grade 2	なし	非重篤
		咽頭炎	観察期	Grade 1	なし	非重篤
		咽頭炎	投与期	Grade 1	なし	非重篤
		歯牙破折	投与期	Grade 2	なし	非重篤
[redacted]	5[redacted]歳 男性	プロトロンビンフラグメント 1･2 増加	投与期	Grade 1	あり	非重篤
		フィブリン D ダイマー増加	投与期	Grade 1	あり	非重篤
		歯髄炎	投与期	Grade 1	なし	非重篤
		挫傷	投与期	Grade 1	なし	非重篤
		発熱	投与期	Grade 1	なし	非重篤
[redacted]	6[redacted]歳 男性	プロトロンビンフラグメント 1･2 増加	投与期	Grade 1	あり	非重篤
		転倒	投与期	Grade 1	なし	非重篤
		挫傷	投与期	Grade 1	なし	非重篤
		フィブリン D ダイマー増加	投与期	Grade 1	あり	非重篤

治験総括報告書（中間報告）Table 16.2.7.1

6.5. 付録

6.5.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

治験総括報告書（中間報告）Table 41，42

6.5.2. 治験薬と関連のある有害事象

治験総括報告書（中間報告）Table 44，45

6.5.3. 重篤な有害事象の叙述

治験総括報告書（中間報告）14.3.3 項

7. B7841007 試験（5.3.5.2.4，評価資料）

治験の標題：インヒビター保有または非保有の重症（凝固因子活性 1%未満）の血友病 A 患者もしくはインヒビター保有または非保有の中等度重症から重症（凝固因子活性 2%以下）の血友病 B 患者を対象としてマルスタシマブによる定期投与の長期の安全性，忍容性および有効性を検討する非盲検長期継続投与試験

開発段階：第 3 相

7.1. 試験概要

治験実施施設：14 の国または地域の計 36 施設で実施した［カナダ（2 施設），クロアチア（2 施設），フランス（1 施設），香港（2 施設），インド（2 施設），日本（2 施設），韓国（3 施設），メキシコ（1 施設），オマーン（2 施設），セルビア（3 施設），スペイン（4 施設），台湾（1 施設），トルコ（9 施設），米国（2 施設）］。

公表文献：なし

治験期間：

治験開始日（最初の治験参加者の初来院日）：2021 年 11 月 17 日

データカットオフ日：2023 年 3 月 [redacted] 日

B7841007 試験の中止や中断はなかった。

7.1.1. 実施根拠

B7841007 試験は，B7841005 試験完了した血友病 A または血友病 B の青年および成人の治験参加者を対象とした，マルスタシマブを定期投与したときの長期の安全性，忍容性および有効性を評価する実施中の非盲検継続投与試験である。

7.1.2. 目的，評価項目および統計解析方法

B7841007 試験の目的および評価項目を Table 7-1 に示した。

Table 7-1. Study Objectives and Endpoints

目的	評価項目	Estimands
主要：	主要：	主要：
• 12 歳以上 75 歳未満の重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B［血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性 1%未満または血液凝固第 IX 因子（FIX）活性 2%以下］の治験参加者（インヒビ	安全性評価項目 • 有害事象および重篤な有害事象 • 血栓事象の発現割合および重症度 • 血栓性微小血管症の発現割合および重症度	• 有害事象／重篤な有害事象に関する安全性の estimand は，レスキュー薬の使用，用量変更または医学的／歯科的処置に対する予備的補充療法（およびその 72 時間後まで）にかかわらず，収集

Table 7-1. Study Objectives and Endpoints

目的	評価項目	Estimands
ター保有または非保有）を対象にマルスタシマブ長期投与の安全性および忍容性を評価する。	• 播種性血管内凝固／消費性凝固障害 • 免疫原性［マルスタシマブに対する抗薬物抗体（ADA）および臨床的に意味のある持続的中和抗体（NAb）の発現割合］ • 注射部位反応の発現割合および重症度 • バイタルサインの変化 • 臨床的に意味のある臨床検査値異常の発現割合 • 重度の過敏症およびアナフィラキシー反応の発現割合	したすべての安全性データを考慮する。具体的には，同意取得時またはそれ以降に収集したすべてのデータを解析対象とする。 • その他すべての安全性評価は，レスキュー薬の使用，用量変更または医学的／歯科的処置に対する予備的補充療法（およびその 72 時間後まで）にかかわらず，「投与期間中」の評価を考慮する。具体的には，同意取得時またはそれ以降に収集したすべてのデータを解析対象とする。
副次：	副次：	副次：
• 12 歳以上 75 歳未満の重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B（それぞれ FVIII 活性 1%未満または FIX 活性 2%以下）の治験参加者（インヒビター保有または非保有）を対象にマルスタシマブ長期投与の有効性を評価する。	治験参加期間の各年（Year 1，Year 2 など）に，以下の有効性評価項目を報告する。 • 治療を要した出血事象の年間発現率（ABR） • 関節出血の発現頻度 • 自然出血の発現頻度 • 標的関節の出血の発現頻度 • 総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度 • 血友病関節健康スコア（HJHS）で評価した関節の変化 • 標的関節数 • 凝固因子製剤またはバイパス製剤の総使用量	• すべての出血率に関連する有効性の副次評価項目の estimand は，レスキュー薬の使用および用量変更にかかわらず，マルスタシマブによる治療を受けた重症の血友病治験参加者における各年の平均 ABR とする。投中止後の所見（収集した場合），または医学的／歯科的処置に対する予備的補充療法期間中（およびその 72 時間後まで）の所見は含めない。 • レスキュー薬の使用および用量変更にかかわらず，マルスタシマブ投与期間中の関節の変化について記述統計量を用いて

Table 7-1. Study Objectives and Endpoints

目的	評価項目	Estimands
		要約する。投与中止後の所見（収集した場合）は含めない。 • レスキュー薬の使用および用量変更にかかわらず，マルスタシマブ投与期間中の凝固因子製剤またはバイパス製剤の総使用量および標的関節数について記述統計量を用いて 1 年ごとに要約する。投与中止後の所見（収集した場合），または医学的／歯科的処置に対する予備的補充療法期間中（およびその 72 時間後まで）の所見は含めない。
• 健康関連生活の質（HRQoL）に関するマルスタシマブの影響を評価する。	• Hemophilia Quality of Life Questionnaire 成人版（Haem-A-QoL）（17 歳以上）／ Hemophilia Quality of Life Questionnaire 青年版（Haemo-QoL）（12 歳以上 17 歳未満の青年） • EuroQol, 5 dimensions, 5 levels（EQ-5D-5L）	• レスキュー薬の使用および用量変更にかかわらず，マルスタシマブ投与期間中の QoL 評価について記述統計量を用いて要約する。投与中止後の所見（収集した場合）は含めない。

解析対象集団

安全性解析対象集団：治験薬投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者。

治験薬の投与に組み入れられた／割り付けられた集団：「組み入れられた」とは，治験参加者またはその代諾者が治験に参加することに同意し，同意取得手順を完了したことを意味する。治験の適格性を判断する目的でスクリーニングされたが，治験に参加していない治験参加候補者は組み入れられたとはみなさない。治験の手順に参加する前に文書による同意を撤回しなかった治験参加者は，組み入れられたとみなされる。

主要評価項目解析

主要評価項目は安全性評価項目であり，有害事象および重篤な有害事象，血栓性事象の発現割合および重症度，血栓性微小血管症の発現割合および重症度，播種性血管内凝固／消費性凝固障害，免疫原性（マルスタシマブに対する ADA および臨床的に意味のある NAb の発現割合），注射部位反応の発現割合および重症度，バイタルサインの変化，臨床的に意味のある臨床検査値異常の発現割合，ならびに重度の過敏症およびアナフィラキシー反応の発現割合とした。安全性解析対象集団を用いて，コホート別および全体のデータを一覧にし，記述的に要約した。

副次評価項目解析

副次評価項目は，治療を要した出血の ABR，関節出血の発現頻度，自然出血の発現頻度，標的関節出血の発現頻度，総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度，HJHS で評価した関節の変化および HRQoL 評価項目（Haem-A-QoL/Haemo-QoL および EQ-5D-5L），標的関節数，および凝固因子製剤またはバイパス製剤の総使用量を，安全性解析対象集団を用いて，コホート別および全体のデータを記述的に要約した。

ABR およびその他の出血率に関連する評価項目は，例数，平均値，標準偏差，中央値，第 1 および第 3 四分位点，年間発現率の最小値および最大値の記述統計量を用いて要約した。さらに，治療群を従属変数に含まない負の二項回帰モデルにより推定した平均 ABR および両側 95%信頼区間（CI）を算出した。治療群を含まず，リンク関数を log とした負の二項回帰モデルを使用した。このモデルでは出血回数を応答変数，投与期間の差を考慮するために，投与期間をオフセット項とした。

HRQoL 評価項目（Haem-A-QoL/Haemo-QoL および EQ-5D-5L）および HJHS のベースラインからの変化量は例数，平均値，標準偏差（SD），中央値，最小値および最大値を，安全性解析対象集団を用いてコホート別および全体のデータを記述的に要約した。

7.1.3. 方法

B7841007 試験は，第 3 相 B7841005 試験を完了した治験参加者を対象としてマルスタシマブによる定期投与の長期の安全性，忍容性および有効性を評価する非盲検継続投与試験として実施した。青年および成人（12 歳以上 75 歳未満）のインヒビター保有または非保有の重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B 患者約 145 例（それぞれ，FVIII 活性 1%未満または FIX 活性 2%以下と定義）を B7841007 試験に組み入れることとし，B7841005 試験参加中に確立した用量・用法を用いて，B7841007 試験の治験参加者は治験期間中，所定のマルスタシマブの定期投与を受けた。マルスタシマブの用法・用量は 150 mg 週 1 回皮下投与とした。本治験実施計画書または親試験である B7841005 試験参加中に認められた出血により，治験実施計画書に規定した用量増量基準に該当した治験参加者では，300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能とした。

B7841007 試験は，マルスタシマブが各国で市販されるか，治験参加者が 7 年間の B7841007 試験参加期間を完了する時点のいずれか早い時点まで継続する。したがって，各治験参加者の試験参加期間は一定ではない。さらに 12 歳以上 75 歳未満の青年または成人に対する初回承認と 1 歳以上 12 歳未満の小児に対する追加承認では各国での市販状況（製品が入手可能な状態か否

か）が異なる可能性がある。現段階では，世界規模でのマルスタシマブの製品化は 2030 年に完了する見込みであり，したがって B7841007 試験の最後の治験参加者の最終来院は遅くとも 2030 年までには完了すると推定される。

B7841007 試験では，すべての治験参加者に，マルスタシマブ投与用のプレフィルドペン製剤（PFP）を提供した。PFP での投与が困難であった治験参加者に対しては，治験責任医師の判断でプレフィルドシリンジ製剤（PFS）を使用することを許容した。また，PFS が市販されている唯一の剤形であると予想される国の治験参加者に対して，B7841007 試験で使用する PFS を提供した。

加えて，PFP を用いた任意の非盲検，単群 B7841007 試験サブスタディへの参加に同意し，B7841005 試験から移行した 23 例を非盲検，単群 B7841007 試験サブスタディに組み入れた。B7841007 試験サブスタディは，B7841007 試験におけるマルスタシマブ投与開始時に実施し，主要目的は，B7841007 試験サブスタディの治験参加者または介護者が治験依頼者の PFP を用いてマルスタシマブを安全かつ有効に投与できるかを評価することとし，副次目的は，参加者または介護者による PFP でのマルスタシマブの注射失敗に至った問題を記述することとした。

注：治験依頼者は治験期間を通じてマルスタシマブを提供する。血友病治療を目的とした他の薬剤（例えば，凝固因子補充製剤，バイパス製剤）は提供されない。一部の国での治験期間が長くなることを考慮すると，従来の出血の治療（治験以外での治療）が変更される可能性があることは理解されている。治験参加者の安全性を確保するため，治験薬以外の血友病治療薬の使用に関するいかなる変更も，ファイザーのメディカルモニターと協議し，合意を得る必要がある。治験参加者は，通常の方法で治験薬以外の治療薬を入手する必要がある。

7.1.4. 治験参加集団（計画時および解析時）

組み入れ基準を満たした全 88 例が B7841007 試験の投与期に移行した。B7841007 試験に組み入れられた 88 例のうち，2 例は同意撤回のため治験を中止した。中止した 2 例のうち 1 例は追跡調査期間に移行した。前治療としての出血時補充療法群の計 29 例，前治療としての定期補充療法群の 59 例中 58 例が安全性解析対象集団に含まれた。

7.1.5. 診断および主な組み入れ基準

B7841007 試験には，第 3 相 B7841005 試験を完了した，重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B（それぞれ，FVIII 活性 1%未満または FIX 活性 2%以下と定義）を有する青年または成人の男性治験参加者（インヒビター保有または非保有）を組み入れた。

7.1.6. 治験薬およびロット番号

治験薬であるマルスタシマブは，単回使用の PFP または PFS に充填された注射用滅菌溶液として提供された。各包装には各国の規制要件に従って必要に応じてラベル表示した。治験薬のロット番号などの情報を Table 7-2 に示した。

Table 7-2. Study Intervention(s) Administered

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL (1 mL PFP)	[redacted]	[redacted]	150 mg/mL	Solution
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL (1 mL PFP)	[redacted]	[redacted]	150 mg/mL	Solution
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL (1 mL PFS)	[redacted]	[redacted]	150 mg/mL	Solution

PF-06741086：マルスタシマブ

7.1.7. 投与期間

マルスタシマブは，取扱説明書（IFU）に記載されたとおり，毎回，PFS または PFP を用いて 150 mg 単回皮下投与した（300 mg 投与を必要とした治験参加者では，1 mL の注射を 2 回行った）。すべての治験参加者に，B7841007 試験でのマルスタシマブ投与用に PFP を提供した。ただし，PFP での投与が困難な治験参加者，または PFS が市販されている唯一の剤形であると予想される国の治験参加者に対しては，治験責任医師の判断により B7841007 試験で PFS を使用することを認めた。治験スタッフおよび治験参加者は，治験薬の投与および取り扱いに関する注意事項について IFU を参照した。

7.2. 試験結果

本中間解析（データカットオフ日：2023 年 3 月 [redacted] 日）ではインヒビター非保有の治験参加者のみを対象とし，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以前に B7841005 試験を完了し，2023 年 3 月 [redacted] 日以前に B7841007 試験に組み入れられた治験参加者を含めた［治験総括報告書（中間報告）4.3 項］。

7.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性

体重，身長および推定糸球体濾過量（eGFR）を除き，人口統計学的情報は，親試験の B7841005 試験のスクリーニング時に得られたデータを用いた。

B7841007 試験は，青年および成人を対象とした試験（すべて治験参加者は 12 歳以上 75 歳未満）であり，主に白人（43/87 例，49.4%）およびアジア人（42/87 例，48.3%）の治験参加者であった。黒人／アフリカ系アメリカ人は 1 例（1/87 例，1.1%）であった。1 例の人種は報告されなかった。治験参加者の大部分は，アジア（39/87 例，44.8%）および欧州（30/87 例，34.5%）からの参加であった。年齢は親試験（B7841005 試験）参加に対する同意取得時の年齢と定義した。

B7841007 試験のインヒビター非保有の治験参加者（安全性解析対象集団）の背景を以下に示した。

- 67 例（77.0%）は血友病 A 患者，20 例（23.0%）は血友病 B 患者であった。

- 73 例（83.9%）は成人（18 歳以上 75 歳未満）であり，14 例（16.1%）は青年（12 歳以上 18 歳未満）であった。

- 前治療として定期補充療法を行った 28 例（48.3%）に，ベースライン時に標的関節は認められなかった（0 ヵ所）。一方，前治療としての出血時補充療法を行った全 29 例（100%）は，ベースライン時に 1 ヵ所以上の標的関節を有していた。

全 87 例はいずれも男性であり，年齢の中央値（範囲）は 29.0 歳（13.0～66.0 歳）であった。治験参加者の大部分（54/87 例，62.1%）は 18～44 歳の範囲であった。

治験参加者の体重の中央値（範囲）は 70.4 kg（39.0～128.8 kg），肥満指数（BMI）の中央値（範囲）は 23.8 kg/m^2（15.6～38.9 kg/m^2），身長の中央値（範囲）は 172.0 cm（156.3～193.0 cm）であった。

治験参加者の大部分（68/87 例，78.2%）は正常な腎機能（eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2）を有し，14 例（16.1%）は軽度腎機能障害（eGFR ≥60～<90 mL/min/1.73 m^2）を有し，中等度腎機能障害（eGFR 30～<60 mL/min/1.73 m^2）は認められなかった。

7.2.2. 医薬品への曝露

血友病 A または血友病 B の治験参加者 87 例がマルスタシマブの投与を受け，その投与期間［中央値（範囲）］は 193.0 日（34.0～483.0 日）であった。すべての治験参加者において，投与失敗日数の割合［投与失敗日数／（予定された投与期間／7）×100 として算出］の平均値（1.3%）は低く，治験薬投与の遵守が良好であることが示された。

7.2.3. 有効性の結果

前治療として定期補充療法または出血時補充療法を受けたインヒビター非保有の治験参加者において，治療を要した出血の ABR，ならびに自然出血，関節出血，標的関節出血および総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度，標的関節数および凝固因子製剤の総使用量の評価から，マルスタシマブの定期投与による有効性の維持が示された。

追加の有効性評価項目および Haem-A-QoL および Haemo-QoL 質問票による健康下位尺度および合計スコア，EQ-5D-5L 指数および EuroQol Visual Analogue Score（EQ-VAS）スコアならびに HJHS 評価を含む HRQoL アウトカムからも，マルスタシマブの投与による有効性が示された。

7.2.4. 安全性の結果

12 歳以上の重症血友病 A または重症血友病 B の治験参加者（インヒビター非保有）に，初回負荷投与としてマルスタシマブ 300 mg 投与後，150 mg または 300 mg を週 1 回皮下投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

前治療として定期補充療法または出血時補充療法を受けた治験参加者（インヒビター非保有）に認められた有害事象の大半は，重症度がグレード 1（軽度）であり，1 例にグレード 2（中等度）の注射部位反応（基本語：注射部位腫脹，治験薬と関連あり）が報告された。治験期間中に認められた有害事象の全体的な発現割合は，25/87 例（28.7%）であった［治験総括報告書（中間報告）5.2.1.1.1 項］。有害事象の全体的な発現割合および重症度は，年齢の部分集団間

［12 歳以上 18 歳未満（4/14 例，28.6%）および 18 歳以上 75 歳未満（21/73 例，28.8%）］でおおむね同様であった。

まとめ：

- 重篤な有害事象の発現割合〔2/87 例（2.3%）：頭部の挫傷 1 例［グレード 1（軽度）］および股関節の出血性関節症 1 例［グレード 3（重度）］〕は低く，治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。
- 治験中止または投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 血栓塞栓症，血栓性微小血管症または播種性血管内凝固障害は認められなかった。
- B7841007 試験で認められた治験薬と関連のある特に注目すべき有害事象は，注射部位反応〔3 例 4 件[a]，基本語別では注射部位内出血 1 例 2 件，注射部位硬結 1 例 1 件，注射部位腫脹 1 例 1 件［治験総括報告書（中間報告）5.2.1.5.4 項］〕のみであり，重症度はグレード 1（軽度）またはグレード 2（中等度）であった。
- B7841007 試験で死亡は認められなかった。
- ADA 評価可能であったインヒビター非保有の治験参加者 44 例のうち，1 例（2.3%）が ADA 陽性であったが，NAb は陰性であった。安全性に対する ADA の影響は認められなかった。

既知の安全性プロファイルと比較して，マルスタシマブ投与に伴う予期しないリスクは認められなかった。概して，出血を示唆する臨床検査パラメータ（ヘモグロビン，ヘマトクリットなど）およびその他の臨床検査パラメータから，前治療として定期補充療法または出血時補充療法を受けた B7841007 試験のインヒビター非保有の治験参加者では臨床的に重要な所見は認められないことが示された。

7.2.5. 薬物動態および薬力学の結果

治験実施計画書に従い，治験参加中に ADA および NAb の両方が陽性となったインヒビター非保有の治験参加者に対して，薬物動態（PK）（マルスタシマブ濃度）および特定のバイオマーカー（総組織因子経路インヒビター，プロトロンビンフラグメント 1+2，希釈プロトロンビン時間およびトロンビン生成試験）の評価を行った。

治験総括報告書（中間報告）のデータカットオフ日（2023 年 3 月 [redacted] 日）の時点で，ADA 評価可能であったインヒビター非保有の治験参加者のうち，1/44 例（2.3%）が ADA 陽性であったが，NAb は陰性であった。治験参加中に ADA および NAb の両方が陽性となった治験参加者が

[a] 第 1 相および第 2 相試験（B7841009，B7841001，B7841010，B7841002，B7841003：M2.7.6.1～M2.7.6.5）で示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語が同じ有害事象を 1 件として集計した。第 3 相試験（B7841005，B7841007：M2.7.6.6，M2.7.6.7）で示した有害事象の件数は，治験参加者番号，MedDRA 基本語，発現日が同じ有害事象を 1 件として集計した。

認められなかったことから，マルスタシマブの PK またはバイオマーカーに関するデータの報告はない。

7.2.6. 免疫原性の結果

治験実施計画書に従い，B7841007 試験の Day 180 および Day 360 に免疫原性を評価した。ベースラインは親試験である B7841005 試験の投与前の測定値とした。

治験総括報告書（中間報告）のデータカットオフ日（2023 年 3 月 [redacted] 日）の時点で，親試験である B7841005 試験から移行した計 44 例が ADA の測定結果を有し，ADA 評価可能例であった。Day 180 の時点で全 44 例から，Day 360 の時点で 11 例から免疫原性データが得られた。

ADA 評価可能例 44 例（青年 3 例および成人 41 例）のうち，1 例（2.3%）は持続的に ADA 陽性であった。この 1 例では，親試験である B7841005 試験でのマルスタシマブ投与前の ADA 抗体価は陰性を示した。B7841005 試験の終了時は ADA 陽性であり，非盲検継続投与試験である B7841007 試験の Day 180 に ADA 陽性（抗体価：2.41）が認められたが，いずれの時点でも NAb 陰性であった。その他に ADA 陽性を示した治験参加者はいなかった。

7.3. 結論

マルスタシマブは安全で良好な忍容性を示し，有害事象，重篤な有害事象，治験参加者への投与中止の発現割合は低く，治験薬と関連のある重篤な有害事象，血栓塞栓性，血栓性微小血管症または播種性血管内凝固障害は認められなかった。ADA 陽性が 1 例に認められたが，NAb 陰性であり，安全性に対する ADA の影響は認められなかった。

B7841007 試験で最長 16 ヵ月間の追跡調査までに報告された出血率は，親試験である B7841005 試験の投与開始後 12 ヵ月間に認められた出血率と同様であった。治療を要した出血の ABR，自然出血，関節出血，総出血（治療の要否を問わない），標的関節出血の発現割合，HJHS，標的関節数，凝固因子製剤の総使用量，Haem-A-QoL/Haemo-QoL および EQ-5D-5L の評価から，前治療として定期補充療法または出血時補充療法を受けた，インヒビター非保有の治験参加者でマルスタシマブの長期定期投与による有効性の維持が示された。

7.4. 日本人治験参加者の結果

B7841005 試験から 4 例が B7841007 試験に移行した。4 例の治療を要した出血の ABR を Table 7-3 に示した。

Table 7-3. 日本人治験参加者の ABR

ID		年齢	血友病	治療を要した出血事象	ABR
B7841005 試験	B7841007 試験				
[redacted]	[redacted]	4 歳	B	1	2.25
		4 歳	B	0	0
		5 歳	A	7	14.28
		6 歳	B	0	0

治験総括報告書（中間報告）Table 16.2.4.1.1，16.2.6.2

上記 4 例のうち 1 例（ID：B7841005 試験で[redacted]，B7841007 試験で[redacted]）に有害事象として注射部位硬結（Grade 1，治験薬との関連あり，非重篤）が認められた［治験総括報告書（中間報告）Table 16.2.7］。

7.5. 付録

7.5.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

治験総括報告書（中間報告）Table 17

7.5.2. 治験薬と関連のある有害事象

治験総括報告書（中間報告）Table 20

7.5.3. 重篤な有害事象の叙述

治験総括報告書（中間報告）14.3.3 項

8. B7841007 試験サブスタディ（5.3.5.2.4，評価資料）

治験の標題：B7841007 試験のマルスタシマブプレフィルドペン非盲検単群サブスタディ

開発段階：第 3 相

8.1. 試験概要

治験実施施設：4 つの国または地域の計 11 施設で実施した［香港（2 施設），インド（2 施設），韓国（1 施設），トルコ（6 施設）］

公表文献：なし

治験期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

B7841007 試験サブスタディの中止や中断はなかった。

8.1.1. 実施根拠

B7841007 試験に組み入れられた血友病 A または血友病 B を有する青年または成人の治験参加者を対象として，血友病の治験参加者または介護者がプレフィルドペン製剤（PFP）を用いてマルスタシマブ投与の実現可能性および患者での有効性を評価する。

8.1.2. 目的，評価項目および統計解析方法

B7841007 試験サブスタディの目的および評価項目を Table 8-1 に示した。

Table 8-1. Substudy Objectives and Endpoints

	目的	評価項目
主要		
	PFP を用いて血友病の治験参加者または介護者によるマルスタシマブ投与の実現可能性と患者での有効性を評価する。	B7841007 試験サブスタディ参加者（実際の PFP 使用者：治験参加者または介護者のいずれか）および治験責任医師／指定された観察者による PFP を用いたマルスタシマブ注射成功の所見に基づく送達システム成功率
副次		
	B7841007 試験サブスタディ参加者または介護者による PFP でのマルスタシマブの注射失敗に至った問題を記述する。	PFP を用いた注射失敗の評価
	返却された製剤を検査し，マルスタシマブ PFP の正しい動作を確認する。	返却された PFP の検査による，機械的機能および正しい動作の評価

解析対象集団

B7841007 試験サブスタディの Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団：PFP を用いてマルスタシマブ（150 mg または 300 mg）の投与を 1 回以上受けた B7841007 試験サブスタディ参加者

B7841007 試験サブスタディの安全性解析対象集団：PFP を用いてマルスタシマブを一部でも投与を受けた B7841007 試験サブスタディ参加者

主要評価項目解析

B7841007 試験サブスタディの主要評価項目は，治験参加者（実際の PFP 使用者：治験参加者または介護者のいずれか）および治験責任医師／指定された観察者による PFP を用いたマルスタシマブ注射成功の所見に基づいた送達システム成功率とした。

送達成功は，以下に記載する患者による評価ツールで報告された注射失敗がないことに基づいている。

- 質問 3「全量を注射したと思いますか？」：
  - 「いいえ」の回答は，注射失敗を示す。
- 質問 4「ペンの黄色のバーは以下に示すように確認窓を横断していましたか？」：
  - 「いいえ」の回答は，注射失敗を示す。
- 質問 5「注射中に何か問題がありましたか？」：
  - 「はい」の回答で，問題の選択肢として「ペンを皮膚から抜いた後に，薬剤がまだペンから流れ出ていた。」が選択された場合は注射失敗を示す。

  注：質問 5 に対する回答が「はい」で，問題の選択肢として以下が選択された場合は注射失敗を示さない。
  - キャップを取り外すのに苦労した。
  - 注射を開始するのに苦労した。
  - ペンを皮膚から抜く前に 2 回目のカチッという音が聞こえなかった。

また，観察者による評価ツールの結果が入手可能な場合，送達成功は以下に記載する観察者による評価ツールに報告された注射失敗がないことを示す。

- 質問 2「使用者は，身体的な補助を受けずに全量を自己投与できましたか？」：
  - 「いいえ」の回答は，注射失敗を示す。

「注射成功」とみなすには，注射時点／B7841007 試験サブスタディ来院時において全量（150 mg 用量では 150 mg の PFP 1 本または 300 mg 用量では 150 mg の PFP 2 本が必要）の送達が「成功」として評価されることとした。すなわち，300 mg を投与した治験参加者の来院ごとの送達システム成功率が複合評価項目として扱われ，送達システム成功率で成功とみなすためには，1 回目および 2 回目の注射の両方が「成功」の基準を満たすこととした。来院時のいずれかの注射が「失敗」した場合，当該治験参加者ではその来院時における送達不成功とみなした。

副次評価項目解析

- PFP 注射失敗の特性解析は，患者による評価ツールおよび観察者による評価ツールに対する個々の質問票の回答に基づき，記述的に行った。
  患者による評価ツールおよび観察者による評価ツールに対する個々の質問に対する回答は，例数と割合を用いて PFP 注射ごとに要約した。

- 返却された PFP を検査し，機械的機能と正しい動作を確認して報告書を別途作成した。

安全性解析

B7841007 試験サブスタディでは，特別な安全性評価を計画しなかった。注射部位反応を B7841007 主要試験の治験実施計画書の規定に従って収集し，すべての有害事象を B7841007 主要試験の症例報告書内の該当ページに記録した。

医療機器不具合の報告要件

PFP が機能しないことを含むすべての医療機器の不具合は，有害事象との関連の有無にかかわらず，知り得てから 24 時間以内に治験依頼者に報告することとした。皮膚に挿入する前に PFP が作動したり，未使用の PFP が割れたりするなど，注射を試みる前に PFP が機能しなくなることがある。医療機器の不具合には，医療機器製品の使用に伴う潜在的な「near-incident」または誤作動が含まれる。「near-incident」は，死亡または健康状態の深刻な悪化に至った可能性のある事象，もしくは事象が再発した場合に治験参加者の死亡または健康状態の深刻な悪化に至った可能性のある事象と定義した。機能しなかったすべての PFP を，機械的機能および正しい動作について中央で検査し，PFP 報告書に記載した。

8.1.3. 方法

B7841007 試験サブスタディは，任意の非盲検，単群 B7841007 試験サブスタディであり，青年または成人の血友病 A または血友病 B の治験参加者を対象とした第 3 相非盲検試験（B7841007 試験）に組み入れられ，B7841007 試験サブスタディへの参加に同意した治験参加者を対象とした。B7841007 試験サブスタディに適格であった治験参加者はいずれも，マルスタシマブをプレフィルドシリンジ（PFS）で投与した親試験である第 3 相 B7841005 試験を問題なく完了していた。B7841007 試験サブスタディは，B7841007 試験サブスタディ参加者または介護者が，治験依頼者の PFP を用いてマルスタシマブを効果的に投与できるかを評価するため，B7841007 主要試験でのマルスタシマブの投与開始時に実施された。約 20 例が B7841007 試験サブスタディに組み入れられ，治験薬の投与を受ける計画とした。治験参加者は，B7841007 主要試験のベースライン来院時または B7841005 試験の「治験完了」来院時に B7841007 試験サブスタディの同意書に署名した。B7841007 試験サブスタディ参加者は，主要試験の手順をすべて継続して実施した。

B7841007 試験サブスタディ期間中の注射回数およびその評価は，治験参加者が B7841005 試験で投与されたマルスタシマブ［150 mg または 300 mg（300 mg = 2×150 mg を異なる身体部位に数分間隔で投与）の週 1 回皮下投与］の注射に依存した。治験参加者（または介護者）は，PFP を用いて，忍容性に応じてマルスタシマブを週に最大 6 回連続投与した。150 mg 皮下投与の治験参加者では 1，3，6 回目の注射および 300 mg 皮下投与の治験参加者では 1～2，5～6 および

11～12 回目の注射は，治験責任医師または指定された観察者の監督下で治験実施施設で行った。これらの来院は B7841007 試験サブスタディ参加者を対象とした追加の来院であった。治験参加者または介護者は，B7841007 試験サブスタディ期間中，自宅でその他すべてのマルスタシマブの注射を PFP を用いて行った。

PFP を用いたマルスタシマブ注射の成否に関する評価は，PFP を用いて 1 回以上注射を試みた全治験参加者に対して 6 週間の B7841007 試験サブスタディ期間を通じて，PFP 注射後 10 分以内に治験参加者または介護者（PFP 使用者）が患者による評価ツールを用いて実施した。

PFP を用いたマルスタシマブ注射での治験参加者の使いやすさに関する評価は，PFP を用いて 1 回以上注射した全治験参加者に対して，B7841007 試験サブスタディの Week 1，3 および 6 の PFP 注射後 10 分以内に治験責任医師または指定された観察者により観察者による評価ツールを用いて実施した。

B7841007 試験サブスタディ参加者は，治験後に行う機械的検査のため，使用済のすべての PFP および正常な機能または動作に問題があるかもしれない未使用の PFP を適切に保管し，返却することを求められた。

すべての B7841007 試験サブスタディ参加者について，報告書に基づく両側の手または手首の障害（手根管，近位／遠位指節間屈曲拘縮／過伸展，腱断裂，関節置換または関節癒着）を含む追加の病歴を入手した。

同意説明文書に署名したものの，B7841007 試験サブスタディの Day 1 に PFP の注射を試みなかった B7841007 試験サブスタディ参加者は，約 20 例の予定登録数を確保するために置き換えることとした。B7841007 試験サブスタディの Day 1 に PFP で注射を試みたが成功しなかった B7841007 試験サブスタディ参加者については置き換えないこととした。ただし，PFP での注射を 1 回以上受けた B7841007 試験サブスタディ参加者の曝露量および PFP の性能データを補完するために追加の B7841007 試験サブスタディ参加者を登録することとした。

B7841007 試験サブスタディ参加者が指示および観察の後も一貫して PFP を使用できなかった場合，その B7841007 試験サブスタディ参加者は B7841007 試験サブスタディを中止し，B7841007 主要試験に戻り，残りの治験期間中は PFS を使用することとした。B7841007 試験サブスタディを完了したすべての B7841007 試験サブスタディ参加者は，B7841007 主要試験に戻り，残りの治験期間中も PFP を継続使用することとした。

8.1.4. 治験参加集団（計画時および解析時）

治験実施施設に組み入れられた B7841007 試験サブスタディ参加者はいずれも親試験である B7841005 試験から最も早期に移行した。

計 23 例が B7841007 試験サブスタディへの同意説明文書に署名後，スクリーニングを受け，全例が B7841007 試験サブスタディに組み入れられ，PFP を用いて，マルスタシマブの投与を受けた。全 23 例が B7841007 試験サブスタディを完了した。

8.1.5. 診断および主な組み入れ基準

B7841007 試験サブスタディに組み入れられた B7841007 試験サブスタディ参加者は，B7841007 主要試験に組み入れられた重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B を有する青年または成人の治験参加者（B7841005 試験からの移行例）の部分集団であり，B7841007 試験 PFP サブスタディへの参加に同意していた。

8.1.6. 治験薬およびロット番号

治験薬であるマルスタシマブ（PF-06741086）は，単回使用の PFP に充填された注射用滅菌溶液（標準マルスタシマブ PFS にも含まれる注射用滅菌溶液）として提供された。各包装には必要に応じてラベル表示された。治験薬のロット番号などの情報を Table 8-2 に示した。

Table 8-2. Study Intervention(s) Administered

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL prefilled pen	[redacted]	[redacted]	150 mg/mL	Solution

PF-06741086：マルスタシマブ

8.1.7. 投与期間

マルスタシマブ投与時に，毎回 150 mg の単回皮下注射を行った［B7841007 試験サブスタディ参加者が 300 mg の用量（2×150 mg 注射）を必要としない場合］。治験薬の投与は，腹壁または大腿前面上部に注射した。B7841007 試験サブスタディ期間中，B7841007 試験サブスタディ参加者またはトレーニングを受けた介護者は，両方の注射部位を使用することとした。

B7841007 試験サブスタディ参加者またはトレーニングを受けた介護者が，いずれかの週に 1 回目の注射を失敗した場合は，全量を投与できなかった場合に限り，新しい PFP を用いて 2 回目の注射を試行できることとした。

B7841007 試験サブスタディ参加者またはトレーニングを受けた介護者が，B7841007 試験サブスタディの Day 1 に補助的な手段や試みを繰り返しても身体的な問題で PFP を使用できない，PFP を用いて注射することができない場合（例：キャップを取り外すことができない，注射を開始するのに十分な力を出せない），観察者による評価ツールおよび患者による評価ツールへの記入を完了し，B7841007 試験サブスタディ参加者は B7841007 試験サブスタディを中止し，そのデータは解析に含めた。治験参加者は B7841007 主要試験に戻り，残りの治験期間に PFS を用いて治験薬を投与した。

B7841007 試験サブスタディで使用されたすべての PFP および医療機器の不具合が報告されたすべての PFP は，解析のため治験依頼者に返却された。PFP は，キャップを外したか否かにかかわらず，ペンおよびそのキャップと定義した。キャップをいったん外したら，ペンに再びはめることはなかった。使用済みの PFP（およびそのキャップ）はすべて，使用後直ちに治験依頼者が提供したそれぞれのバイオハザード廃棄容器に入れ，安全に保管することとした。

治験実施施設のスタッフは，B7841007 試験サブスタディ参加者に，上記に定義されたすべての PFP のうち，B7841007 試験サブスタディ参加者の自宅で投与された PFP を，治験実施施設に返却するときまで（治験依頼者への返却のため），説明に従い PFP を保管するよう指示した。治験実施施設のスタッフは，治験実施施設で投与された PFP を治験依頼者に返却するときまで，適切に保管する責任を負った。上記に定義されたすべての PFP を治験実施施設に返却する際の説明は，治験依頼者（およびその受託者）により行われた。

8.2. 試験結果

8.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性

B7841007 試験サブスタディ参加者の人口統計学的特性の要約を Table 8-3 に示す。全 23 例が男性であった。B7841007 試験サブスタディ参加者の年齢の中央値（範囲）は 25 歳（14～44 歳）であった。B7841007 試験サブスタディ参加者の多く（19/23 例，82.6%）は 18～44 歳の範囲であった。B7841007 試験サブスタディ参加者 23 例はアジア人（15/23 例，65.2%）または白人（8/23 例，34.8%）であった。

B7841007 試験サブスタディ参加者の体重の中央値（範囲）は 67.0 kg（38.1～99.8 kg），肥満指数（BMI）の中央値（範囲）は 22.4 kg/m^2（15.2～35.3 kg/m^2），身長の中央値（範囲）は 169.0 cm（158.0～178.0 cm）であった。

投与を受けた 23 例のうち，20 例（87.0%）が血友病 A 患者（青年 4 例，成人 16 例），3 例（13.0%）が血友病 B 患者（青年 0 例，成人 3 例）であった。B7841005 試験への組み入れ前 6 ヵ月間の出血回数の中央値（範囲）は 15 回（0～85 回）であり，B7841007 試験サブスタディ参加者のほとんど［21 例（91.3%）］は過去 6 ヵ月間に 6 回以上の出血を有していた。B7841007 試験サブスタディ参加者の多くはベースライン時に 1 ヵ所以上の標的関節を有していた。

Table 8-3. Demographic Characteristics - Substudy Safety Analysis Set (Protocol B7841007)

	Substudy Participants (N=23)
Age (Years), n (%)	
<18	4 (17.40)
18-44	19 (82.60)
45-64	0
65-74	0
≥75	0
n	23

Table 8-3. Demographic Characteristics - Substudy Safety Analysis Set (Protocol B7841007)

	Substudy Participants (N=23)
Mean (SD)	26.8 (9.16)
Median	25.0
(Q1, Q3)	(21.0, 36.0)
(Min, Max)	(14.0, 44.0)
Sex, n (%)	
Male	23 (100.00)
Race, n (%)	
Black or African American	0
American Indian or Alaska Native	0
Asian	15 (65.20)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
White	8 (34.80)
Not reported	0
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	23 (100.00)
Weight (kg)	
n	23
Mean (SD)	67.1 (15.34)
Median	67.0
(Q1, Q3)	(53.0, 76.6)
(Min, Max)	(38.1, 99.8)
Height (cm)	
n	23
Mean (SD)	168.8 (6.23)
Median	169.0
(Q1, Q3)	(166.0, 175.0)
(Min, Max)	(158.0, 178.0)
Body Mass Index (kg/m²)	

Table 8-3. Demographic Characteristics - Substudy Safety Analysis Set (Protocol B7841007)

	Substudy Participants (N=23)
n	23
Mean (SD)	23.5 (5.10)
Median	22.4
(Q1, Q3)	(19.2, 26.9)
(Min, Max)	(15.2, 35.3)

Substudy Safety Analysis Set is defined as substudy participants who received at least a portion of a dose of marstacimab using the PFP device.
Age was measured at the parent study (B7841005) Screening as [year of informed consent date - year of birth].
Height and Weight were measured at baseline of the current study.
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the substudy safety analysis set.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01MAR2023 (09:29) Source Data: adsl Table Generation: 09MAR2023 (14:05)
(Data cutoff date : [redacted]20[redacted] Database snapshot date : 24FEB2023) Output
File: ./nda1_cdisc/B7841007_SS_CSR/adsl_s001
Table 14.1.2.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

8.2.2. 医薬品への曝露

B7841007 試験サブスタディ参加者 23 例のうち，20 例は 150 mg 週 1 回皮下投与を受け，3 例は 300 mg 週 1 回皮下投与を受けた。

B7841007 試験サブスタディ参加者では，B7841007 試験サブスタディでのマルスタシマブ投与期間の中央値（範囲）は 42 日（35～45 日）であり，マルスタシマブ投与の曝露日数の中央値（範囲）は 6 日（5～6 日）であった。

8.2.3. PFP を用いた注射成功の評価結果

- 送達システム成功率は，Week 2 を除くすべての来院で 100%であり，Week 2 の送達システム成功率は 95.0%であった。全体の送達システム成功率（すべての来院を含む）は 99.2%であった。送達システム成功率はデリバリーシステム成功の評価に基づき，全体で 122/123 件が成功と判断された。

- 投与スケジュールに従って返却された使用済み PFP 156 本を調べ，返却されたすべての使用済み PFP について，シリンジから全内容量が正常に注射されたことを確認した。

- 実際の PFP 使用者（患者による評価ツール）により，PFP 注射の試み 1 件で「注射開始困難」および「ペンを皮膚から抜いた後にも薬剤が流れている」との記述があった。

- 観察者による評価ツールにより PFP 注射の試み 2 件で，2 例の B7841007 試験サブスタディ参加者が医療従事者に投与を依頼したため，身体的および言葉による補助なしに全量を上手く自己投与することができなかったとの記述があった。観察者による評価ツールにより PFP 注射の試み 1 件で，「薬剤を注射する（ステップ 7）」で助けが必要であったため，使用者は言葉による補助を受けずに全量を自己投与することができなかったとの記述があった。

8.2.4. 安全性の結果

- 血友病 A または血友病 B の B7841007 試験サブスタディ参加者では，PFP を用いたマルスタシマブの皮下注射はおおむね安全であり，忍容性は良好であった。

- B7841007 試験サブスタディ期間中，重篤な有害事象，医療機器による有害事象，医療機器による重篤な有害事象，死亡，あるいは有害事象による投与中止または B7841007 試験サブスタディの中止は認められなかった。

- B7841007 試験サブスタディ参加者 1 例に投薬過誤（投与ミス：来院時の 1 回目の注射の試みで投与量の一部を注射）が報告され，これは B7841007 試験サブスタディ Week 2 の来院時の患者による評価ツールで記録された PFP の注射不成功に該当する。

- B7841007 試験サブスタディ期間中，注射部位反応またはその他に特に注目すべき有害事象は報告されなかった。

8.3. 結論

治験依頼者は，B7841007 試験サブスタディの結果は，主要目的（治験依頼者が提供する PFP を用いて血友病の治験参加者または介護者によりマルスタシマブ投与の実現可能性および患者での有効性評価）を達成したと結論付けた。PFP 使用について，B7841007 試験サブスタディ参加者により速やかな学習効果が得られ，送達システム成功率は 99.2%を達成した。これらの結果と，B7841009 試験で得られた PFS に対する PFP の生物学的同等性データ，ならびに長期継続投与の B7841007 主要試験で PFP を用いた治験参加者から得られた安全性および有効性データは，マルスタシマブ PFP の承認申請を支持するデータの要素となる。

8.4. 付録

8.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

治験総括報告書（中間報告）Table 16.2.7

8.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

該当なし

8.4.3. 重篤な有害事象の叙述

該当なし