TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
略号及び用語の定義一覧 2
1. 背景及び概観 3
1.1. 製剤設計 4
1.1.1. 原薬 4
1.1.2. 製剤 4
1.2. 生体試料分析法の概要 8
1.2.1. PK、PD 及び免疫原性評価用試料の採取 8
1.2.2. PK 評価用の生体試料分析法 8
1.2.2.1. マルスタシマブ PK 評価用の ECL 法 B7849001 9
1.2.2.2. マルスタシマブ PK 評価用の ECL 法 B7849002 9
1.2.3. 免疫原性評価用の生体試料分析法（ADA 及び NAb） 9
1.2.4. PD 評価用の生体試料分析法 10
2. 個々の試験結果の要約 10
2.1. B7841009 試験 11
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 11
4. 付録 12
5. 参考文献 14

LIST OF TABLES

Table 1. Properties of the Marstacimab Molecule 4
Table 2. Marstacimab Investigational Products Used in Clinical Trials 6
Table 3. Summary of Marstacimab Assay Methods 12

略号及び用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
CAP	College of American Pathologists：米国臨床病理医協会
CHMP	The Committee for Medicinal Products for Human Use：欧州医薬品委員会
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments：臨床検査室改善修正法（米国）
CSR	clinical study report：治験総括報告書
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
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
FVIII	Factor VIII：血液凝固第 VIII 因子
FVIIa	activated Factor VIIa：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
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
IgG1	immunoglobulin G1：免疫グロブリン G1
N/A	not applicable：該当せず
NAb	neutralizing antibody：中和抗体
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
QW	once a week：週 1 回
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

1. 背景及び概観

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 及び FXa を不活化することで外因性凝固経路を阻害し、血友病患者の血漿及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。マルスタシマブは TFPI を阻害することにより、血友病 A または B の治療において FVIII または FIX の補充を必要としない治療を可能にする。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。

12 歳以上かつ体重 25 kg 以上のインヒビター保有又は非保有患者に対する推奨用法・用量（案）は、「マルスタシマブ（遺伝子組み換え）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できる。」である（M2.7.3.4 参照）。

20[redacted] 年 [redacted] 月時点において、健康な治験参加者及び血友病患者を対象とした完了又は進行中のマルスタシマブの臨床試験は 8 試験が実施されている。そのうち 2 試験（B7841001 試験及び B7841009 試験）は健康成人治験参加者を対象に、4 試験は血友病 A 及び血友病 B 患者を対象に実施し、完了している［B7841002 試験（インヒビター保有又は非保有の重症血友病 A 及び血友病 B の成人男性患者を対象に実施した第 1b/2 相試験）、B7841003 試験（第 2 相、非盲検、長期継続投与試験）、B7841005 試験（12 歳以上 75 歳未満の成人及び青年のインヒビター保有又は非保有の重症血友病 A 患者若しくは中等度重症から重症血友病 B 患者を対象に実施した第 3 相試験）及び中国人成人男性血友病患者を対象とした B7841010 試験（重症血友病 A 及び血友病 B 患者を対象に実施した第 1 相試験）］。その他、血友病 A 及び血友病 B 患者を対象とした 2 試験［B7841008 試験（1 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の重症血友病 A 患者若しくは中等度重症から重症血友病 B 患者を対象に実施した第 3 相試験）及び B7841007 試験（B7841005 試験及び B7841008 試験の第 3 相長期継続投与試験）］が進行中である（Table 2）。

B7841005 試験の全データ及び進行中の B7841007 試験のデータの一部を含む 8 試験から得られた免疫原性データと、B7841007 試験を除く 7 試験から得られた PK 及び PD データを本一変申請に含めた。12～18 歳未満の年齢群のデータには、進行中の B7841008 試験から得られた 12～18 歳未満の年齢群のすべてのデータも含めた。また、安全性データの一部として、進行中の B7841008 試験から得られた 6～12 歳未満の年齢群の免疫原性データのみ（PK、PD データは含めず）を本一変申請に含めた。

マルスタシマブは、PFS 又は 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。マルスタシマブの PFP（市販用製剤）と PFS 製剤の生物学的同等性については、B7841009 試験の結果から生物学的に同等であることが示されている（2.1 項）。

本項で提示するデータは、マルスタシマブの臨床開発プログラム全体で使用する分析法が、インヒビター保有及び非保有の血友病治験参加者におけるマルスタシマブの PK、PD 及び免疫原性（マルスタシマブに対する ADA 及び NAb）の評価に適していることを支持している。

1.1. 製剤設計

1.1.1. 原薬

マルスタシマブは、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。マルスタシマブの構造の詳細については初回承認申請資料（M3.2.S.1.2）を参照のこと。

Table 1. Properties of the Marstacimab Molecule

Name	Description
Laboratory Code	PF-06741086
Antibody Type	Human mAb (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及び[redacted]の変更については初回承認申請資料（M3.2.S.2.6）を参照のこと。

1.1.2. 製剤

マルスタシマブの 150 mg/mL 又は 75 mg/0.5 mL 注射液は、単回投与用の PFS 及び（又は）PFP として提供される。PFS 又は PFP の各製剤は、20 mM ヒスチジン、85 mg/mL ショ糖、0.05 mg/mL エデト酸二ナトリウム水和物及び 0.2 mg/mL ポリソルベート 80 を含有する pH 5.6～6.0 の緩衝液 1 mL にマルスタシマブ 150 mg 又は緩衝液 0.5 mL に 75 mg のマルスタシマブを含有する。本製剤は防腐剤を含有しない、無色～淡黄色透明の溶液である。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 PFP に PFS が封入された製剤である。

上述のとおり、12 歳以上かつ体重 25 kg 以上のインヒビター保有又は非保有患者に対する推奨用法・用量（案）は、「マルスタシマブ（遺伝子組み換え）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できる」である（M2.7.3.4 参照）。6 歳以上 12 歳未満の小児治験参加者に対しては、現在小児患者を対象に実施中の B7841008 試験において、初回に負荷投与として 150 mg を単回皮下投与し、以降は 1 週間隔で 75 mg（増量時は 150 mg）を皮下投与している。インヒビター保有の患者に対する推奨用法・用量（案）は、インヒビター非保有の患者に対する用法・用量と同一となる予定である。

PFS 及び PFP は冷蔵保存とする（2°C～8°C）。

B7841001 試験（第 1 相試験）及び B7841002 試験（第 2 相試験）では、マルスタシマブは 100 mg/mL 及び 150 mg/mL の注射液を用い、静脈内又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。B7841005 試験（第 3 相試験）では PFS を使用

し、B7841005 試験及び B7841008 試験の継続投与試験である B7841007 試験及び B7841008 試験（第 3 相小児試験）では PFS に加えて PFP を使用し皮下投与した。

開発段階で行った製剤の処方、製造プロセス及び[redacted]の変更については、初回承認申請資料（M3.2.P.2.3）を参照のこと。

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 and 300 mg QW Route of administration: SC
B7841007	Open-label extension study to evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of marstacimab prophylaxis in severe hemophilia A participants with or without inhibitors or moderately severe to severe hemophilia B participants with or without inhibitors who did not require “Early termination” from Studies B7841005 or B7841008.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL PFS, 150 mg/mL PFP, and 75 mg/0.5 mL PFS, 75 mg/0.5 mL PFP Doses: Ages ≥12 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; Route of administration: SC
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, 75 mg/0.5 mL PFP Doses: 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.

Table 2. Marstacimab Investigational Products Used in Clinical Trials

Study No.	Description	Study Treatment
		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

*Ongoing Clinical Trial Providing Key Safety Data for the Japan and EU Type II Variation submission

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。

免疫原性の評価は、規制当局のガイダンス[1]及び具体的な指示[2]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 陽性試料に対して更に NAb の特性解析を行った。

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及び内因性トロンビン産生能）、3）D-ダイマー、4）PF 1+2、及び 5）dPT］を測定した。

マルスタシマブの薬物濃度（PK）及び総 TFPI（PD）の測定並びに ADA（抗マルスタシマブ抗体）及び 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[3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13]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 及び NAb）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 及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及び生体試料分析法の Method ID とともに Table 3 に示した。

PK、PD（総 TFPI）及び免疫原性の分析法における性能の詳細は、分析法バリデーション報告書及び生体試料分析報告書に示した。本一変申請の評価試験である B7841005 試験及び B7841007 試験、並びに参考試験の B7841008 試験の生体試料分析報告書は M5.3.1.4 に含めた。関連する分析法バリデーション報告書（補遺及び改訂版を含む）は、初回承認申請資料の M5.3.1.4 で提出済みのため、本一変申請では初回承認申請後に更新した分析法バリデーション報告書の改訂又は補遺を M5.3.1.4 に含めた。

1.2.1. PK、PD 及び免疫原性評価用試料の採取

健康な治験参加者及びインヒビター保有又は非保有の重症の血友病 A 又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）及び免疫原性試料は、それぞれの試験の治験実施計画書に従って採取、処理及び保存した。B7841005 試験及び B7841007 試験の治験実施計画書は、それぞれの CSR（B7841007 試験は中間報告）に添付した。B7841008 試験の治験実施計画書は M5.3.5.2.3 に示した。

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）で開発及びバ

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 及び 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、B7841008 試験及び B7841009 試験の中国以外で得られた試料を分析した。第 2 の ECL 法（B7849002）を用いて B7841005 試験、B7841007 試験、B7841008 試験及び B7841010 試験の中国国内で得られた試料を分析した。

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要約を記載した。初回承認申請後に更新した分析法バリデーション報告書改訂版及び補遺は、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

健康成人及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。

本 ECL 法は、精度、真度、選択性、特異性、希釈直線性及び保存安定性に関してフルバリデーションを実施済みで、関連する分析法バリデーション報告書は初回承認申請で提出済みである。長期保存安定性は、-20°C で 545 日間及び-70°C で 745 日間安定であることを確認し更新した（M5.3.1.4 B7849001 Amendment 1 及び Amendment 4）。

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

健康成人及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 2 の受託研究機関で開発し、バリデーションを実施した。

本 ECL 法は、精度、真度、選択性、特異性、希釈直線性及び保存安定性に関してフルバリデーションを実施済みで、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（初回承認申請で提出済み）。長期保存安定性は、-20°C 及び-70°C で 1426 日間安定であることを確認し更新した（M5.3.1.4 B7849002 Amendment 3）。

1.2.3. 免疫原性評価用の生体試料分析法（ADA 及び NAb）

免疫原性の特性評価として、血漿中の ADA 及び 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 法及び 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 及び 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比較した。

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）。以上は初回承認申請資料として提出済みで、その後、B7847004 と B7847010 両分析法を比較するクロスバリデーションは 4 濃度の PC を分析することで実施した（M5.3.1.4 B7847010 Amendment 1, Table 21）。

各臨床試験に使用した ADA 及び NAb 分析法は Table 3 に示す。

B7841001 試験の ADA 及び Nab の試料は、ECL 法（B7847001）及び ECL 法（PF-06741086_14 Jun 17_112934-01）を用いてそれぞれ分析した。

B7841002 試験及び B7841003 試験の試料は、2 番目の ECL 法（B7847003）を用いて ADA を分析し、B7841005 試験、B7841007 試験、B7841008 試験、B7841009 試験及び B7841010 試験の試料は、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、B7841008 試験、B7841009 試験及び B7841010 試験の試料の NAb は、2 番目の ECL 法（B7847004）を用いて分析した。B7841003 試験の試料では ADA 陽性と判定されたものはなかったため、NAb の分析は実施しなかった。

B7841005 試験、B7841007 試験及び B7841008 試験の中国人治験参加者の試料の ADA 分析は、ECL 法（B7847009）を用いて分析し、B7841007 試験の中国人治験参加者の試料の NAb は、ECL 法（B7847010）を用いて分析した。B7841005 試験及び B7841008 試験の中国人治験参加者の試料で ADA 陽性と判定されたものはなかったため、NAb 分析は実施しなかった。

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 及び NAb の分析法の詳細は初回承認申請資料で提出済みである。初回承認申請から更新した分析法バリデーション報告書の改訂及び補遺を M5.3.1.4 に含めた。

1.2.4. PD 評価用の生体試料分析法

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及び内因性トロンビン産生能）、3）D-ダイマー、4）PF 1 + 2、及び 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（初回承認申請で提出済み）。総 TFPI の分析法は初回承認申請から更新はなく、総 TFPI を評価した全臨床試験で同じ分析法（B7848001）を使用した。B7841005 試験、B7841007 試験及び B7841008 試験の試料分析報告書は M5.3.1.4 に示した。

2. 個々の試験結果の要約

成人及び青年患者を対象に実施した第 3 相臨床試験（B7841005 試験）では PFS を使用した。また、第 3 相長期継続投与試験（B7841007 試験）及び小児患者を対象に実施した第 3 相試験（B7841008 試験）では、PFS 及び PFP の両製剤を使用した。市販製剤は、使い切りの PFP に固定針を備えた PFS を封入した製剤である。

PFS を使用した臨床試験結果と PFP を使用した臨床試験結果を橋渡しすることを目的に、マルスタシマブの PFS と PFP の生物学的同等性を検討する B7841009 試験を実施した。試験デザイン及び結果の概要を以下に示す。

なお、マルスタシマブの臨床試験における PK 及び 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

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）及び 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。その結果、PFS 及び PFP は生物学的に同等であることが示された。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

マルスタシマブの臨床開発プログラムにおいて、PFS 及び PFP を用いてマルスタシマブの PK を比較する実施されたマルスタシマブの生物薬剤学試験は B7841009 試験のみであるため、試験間の結果の比較及び解析については実施していない。

4. 付録

Table 3. Summary of Marstacimab Assay Methods

Marstacimab PK		
Method Validation	**Clinical Study**	**Method ID**
B7849001	B7841001 B7841002 B7831003 B7841005 B7841007 B7841008 B7841009	15-1536 15-1536, 1536-01 & 1536-02 15-1536-02 15-1536-02 & 15-1536-03 15-1536-03 15-1536-03 15-1536-02
B7849002	B7841005 B7841007 B7841008 B7841010	P7615MVHuP1AP-01 NA P7615MVHuP1AP-01 P7615MVHuP1AP-01
Marstacimab ADA		
Method Validation	**Clinical Study**	**Method ID**
B7847001	B7841001	15-1537-01
B7847003	B7841002 B7841003	15-1743-02 15-1743-04
B7847007	B7841005 B7841007 B7841008 B7841009 B7841010	15-1919-02 & 15-1919-03, 15-1919-04 15-1919-03, 15-1919-04 15-1919-03 15-1919-02 15-1919-02
B7847009	B7841005 B7841007 B7841008	P7627MVHuPlAP-03, P7627MVHuPlAP-04 P7627MVHuPlAP-04 P7627MVHuPlAP-03
Marstacimab NAb		
Method Validation	**Clinical Study**	**Method ID**
PF-06741086_14Jun17_112934_	B7841001	BAP PF-06741086_14Jun17_112934-01
B7847004	B7841002 B7841003 B7841005 B7841007 B7841008	15-1538 N/A 15-1538-05, 15-1538-06 15-1538-05 15-1538-06

Table 3. Summary of Marstacimab Assay Methods

	B7841009 B7841010	15-1538-04 15-1538-04
B7841010	B7841005 B7841007 B7841008	P7627MVHuPl01AP P7627MVHuPl01AP-02 P7627MVHuPl01AP

5. 参考文献

1 FDA Guidance for Industry: Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), August 2014.

2 Pre-IND Type B Meeting Minutes, August 2015.（初回承認申請資料 M4.3.6）

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

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

5 FDA Draft Guidance for Industry, Assay Development for Immunogenicity testing of Therapeutic Proteins. April 2016.

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

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

8 European Medicines Agency (EMA). Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. 18 May 2017.

9 European Medicines Agency (EMA). Guideline on Immunogenicity Assessment of Monoclonal Antibodies Intended for In Vivo Clinical Use. 24 May 2012.

10 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.

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

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

13 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.

Document Approval Record

Document Name:	J-CTD-2.7.1-summary-biopharm_marstacimab_inhibitor
Document Title:	J-CTD-2.7.1-summary-biopharm_marstacimab_inhibitor

Signed By:	Date(GMT)	Signing Capacity
[redacted]	[redacted]	[redacted]

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
略号及び用語の定義一覧 6
1. 臨床薬理の概要 8
1.1. 背景及び概観 9
1.2. In vitro 試験の概要 9
1.3. 臨床試験の概要 9
1.3.1. 生体試料分析法の概要 15
1.3.2. 評価項目及び解析の概要 15
1.3.2.1. 薬物動態 15
1.3.2.2. 薬力学 15
1.3.2.3. 免疫原性 15
1.3.2.4. 母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析 15
2. 個々の試験結果の要約 16
2.1. 第 1 相試験 16
2.2. 第 2 相及び第 3 相試験 16
2.2.1. B7841002 試験（第 1b/2 相試験） 16
2.2.2. B7841003 試験（第 2 相試験） 16
2.2.3. B7841005 試験（第 3 相試験） 16
2.2.3.1. B7841005 試験のデザイン 16
2.2.3.2. B7841005 試験の薬物動態、薬力学及び免疫原性の結果（インヒビター保有の治験参加者） 17
2.2.4. B7841008 試験（第 3 相試験） 26
2.2.4.1. B7841008 試験のデザイン 26
2.2.4.2. B7841008 試験の薬物動態、薬力学及び免疫原性の結果 27
2.2.5. B7841007 試験（第 3 相長期継続投与試験） 32
2.2.5.1. B7841007 試験のデザイン 32
2.2.5.2. B7841007 試験の薬物動態、薬力学及び免疫原性の結果 33
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 35
3.1. 単回投与時及び反復投与時の薬物動態（インヒビター保有及び非保有治験参加者） 35

3.1.1. 吸収、分布、代謝、排泄 36
3.1.1.1. 吸収 36
3.1.1.2. 分布 36
3.1.1.3. 代謝 37
3.1.1.4. 排泄 37
3.1.2. 健康な治験参加者及び血友病患者 37
3.1.3. 定常状態時のマルスタシマブの曝露量及び蓄積性（インヒビター保有及び非保有の治験参加者） 38
3.1.4. 用量比例性（インヒビター保有及び非保有の治験参加者） 40
3.1.5. 薬物動態の変動（インヒビター保有及び非保有の治験参加者） 40
3.2. 内因性及び外因性要因 40
3.2.1. インヒビターの有無（インヒビター保有患者とインヒビター非保有治験参加者の比較） 41
3.2.2. 体重 42
3.2.3. 年齢 43
3.2.4. 人種 43
3.2.5. 肝機能障害 44
3.2.6. 腎機能障害 44
3.2.7. 血友病型 44
3.2.8. 薬物相互作用 45
3.2.9. 免疫原性 45
3.2.9.1. 薬物動態及び薬力学に対する抗薬物抗体／中和抗体の影響 46
3.3. 母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析 47
3.3.1. PMAR-EQDD-B784a-DP3-1021（第 1 相及び第 1b/2 相試験の母集団 PK 及び PKPD モデリング） 47
3.3.2. PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment（第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験におけるインヒビター非保有コホートの治験参加者における初回承認申請を裏付けるマルスタシマブの母集団 PK 及び PKPD モデリング） 47
3.3.3. PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Supplement2-Japan Amendment（第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験におけるインヒビター保有コホートの治験参加者への適応追加を裏付けるマルスタシマブの母集団 PK 及び PKPD モデリング） 47
3.3.3.1. PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Supplement2-Japan Amendment から得られた主な母集団 PK 及び PKPD の結論 48

3.3.3.2. PMAR- EQDD-B784a-DP3-1331-Supplement2-Japan Amendment からの解析の詳細 50
3.3.4. インヒビター保有及び非保有の成人及び青年血友病患者に対する推奨用法・用量の設定根拠 51
3.4. 薬力学 54
4. 臨床薬理に関する結論（インヒビター保有及び非保有コホートの治験参加者） 56
5. 特別な試験 57
6. 付録 58
7. 参考文献 116

LIST OF TABLES

Table 1. Marstacimab Studies contributing PK, PD and Immunogenicity Data 10
Table 2. Summary of Marstacimab Secondary PK Parameters by Age Group and Inhibitor Status for 150 mg Dosing Regimen 39
Appendix 1 Table 1a. Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025) 58
Appendix 1 Table 1b. Summary of Marstacimab Concentration Geometric Mean Ratio and 90% CI for ADA +ve vs ADA -ve Participants (≥12 to < 18 Years; B7841008 Interim Analysis) 63
Appendix 2 Table 2a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nM) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025) 65
Appendix 3 Table 3a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025) 74
Appendix 4 Table 4a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥ 12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025) 83
Appendix 5 Table 5a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025) 92

Appendix 6 Table 1b. Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Dose Group for Age ≥12 – <18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025) 101

Appendix 6 Table 2b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nM) by Dose Group for Age ≥12 - < 18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025) 104

Appendix 6 Table 3b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L) by Dose Group for Age ≥12 - <18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025) 107

Appendix 6 Table 4b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Dose Group for Age ≥12 - < 18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025) 110

Appendix 6 Table 5b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group for Age ≥12 - <18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safe (Protocol B784_SCP_2025) 113

LIST OF FIGURES

Figure 1. Median Marstacimab Plasma Concentration-Time Profiles (Linear Scale) Following Multiple Dose SC Administration of Marstacimab to Participants With Hemophilia A and B With Inhibitors (B7841005) by Dose Group and Age Group 18

Figure 2. Plot of Median Absolute Values vs Time for Peak TGA (nM) by Dose Group and Age Group (B7841005) 20

Figure 3. Plot of Median Absolute Value vs Time for PF 1+2 (pmol/L) by Dose Group and Age Group (B7841005) 21

Figure 4. Plot of Median Absolute Value vs Time for D-dimer (µg/mL) by Dose Group and Age Group (B7841005) 23

Figure 5. Plot of Median Absolute Value vs Time for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group and Age Group (B7841005) 24

Figure 6. Adolescent (Observed and Model-Predicted) and Adult PK (Marstacimab Concentration) and PD (Total TFPI and Peak Thrombin) Data Following Multiple Dose SC Administration of 150 mg Marstacimab to Patients With Hemophilia A and B With and Without Inhibitors 53

Appendix 1 Figure 1a. Plot of Median Values for Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Phase 3 Study and Dose Group (Linear Scale) - Marstacimab Safety Set..... 64

Appendix 2 Figure 2a. Plot of Median Absolute Values for TGA Peak (nmol) versus Time by Phase 3 Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset -..... 73

Appendix 3 Figure 3a. Plot of Median Absolute Values for Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L) versus Time by Phase 3 Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset..... 82

Appendix 4 Figure 4a. Plot of Median Absolute Values for D-Dimer (ug/mL) versus Time by Phase 3 Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset..... 91

Appendix 5 Figure 5a. Plot of Median Absolute Values for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) versus Time by Phase 3 Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset..... 100

略号及び用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
%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
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
Alag	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 time curve from 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：定常状態の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the concentration -time curve over the dosing interval tau：投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion：
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：全身クリアランス
CL/F	apparent clearance：見かけのクリアランス
C_{avg}	average plasma concentration：平均血漿中濃度
$C_{avg,ss}$	average steady-state plasma concentration：定常状態時の C_{avg}
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
$C_{min,ss}$	minimum steady-state plasma concentration：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
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}	maximal effect：最大効果
ER	exposure-response：曝露 - 反応
F	bioavailability：バイオアベイラビリティ
FEIBA	FVIII inhibitor bypassing activity：
FIH	first in human：ヒト初回投与
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 Xa activated：活性型血液凝固第X因子

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
IFN	interferon：インターフェロン
IIV	inter-individual variance：個体間変動
IL-6	interleukin 6：インターロイキン 6
INR	international normalized ratio
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
LA	Lupus Anticoagulants：ループス抗凝固因子
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：ノンコンパートメント解析
OLE	open-label extension：非盲検長期継続投与試験
PBASE	baseline peak TGA：ベースライン時の最大トロンビン生成量
PD	pharmacodynamic(s) ：薬力学
PF 1+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
PKPD	pharmacokinetic/pharmacodynamic：薬物動態／薬力学
PMAR	Population Modeling and Analysis Report：母集団モデル解析報告書
PT	prothrombin time：プロトロンビン時間
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
SCS	summary of clinical safety：
SD	standard deviation：標準偏差
SPEAD	solid-phase extraction with acid dissociation：固相抽出酸解離
SS	steady state：定常状態
$t_{½}$	apparent terminal half-life：終末相の見かけの消失半減期
$t_{½\ eff}$	effective $t_{½}$：有効半減期
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：吸収のラグタイム
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	central volume of distribution：中心コンパートメントの分布容積
V_p	peripheral volume of distribution：末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution in 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

1. 臨床薬理の概要

M2.7.2 では、マルスタシマブ（PF-06741086）の臨床試験から得られたマルスタシマブの臨床薬理の結果を包括的に評価した。臨床薬理の概要には、推奨用法・用量を裏付ける薬物動態（PK）、薬力学（PD）、母集団 PK 及び PKPD の他、免疫原性分析の結果を含めた。

また、本一変申請における M2.7.2 では、マルスタシマブの臨床薬理評価の結果が、FVIII に対するインヒビター保有の血友病 A 又は FIX に対するインヒビター保有の血友病 B の患者（12 歳以上）における出血傾向の抑制又はその発現頻度の低減を目的としたマルスタシマブ定期投与としての適応追加を支持することを示す。

本邦における初回承認申請（2024 年 12 月承認）資料（M2.7.2）では、以下の臨床薬理データが含まれていた。

1）健康な治験参加者を対象とした第 1 相試験（B7841001 試験及び B7841009 試験）、並びに中国人インヒビター非保有血友病患者を対象とした第 1 相試験（B7841010 試験）のデータ

2）第 1b/2 相試験（B7841002 試験）及び第 2 相試験［B7841003 試験（B7841002 試験及び B7841003 試験を総称して第 2 相試験）］におけるインヒビター保有及び非保有の血友病患者のデータ

3）第 3 相試験（B7841005 試験及び B7841007 試験）におけるインヒビター非保有の血友病患者のデータ

上記のデータについては、本 M2.7.2 では基本的に再掲していない。しかしながら、本一変申請において、12 歳以上のインヒビター保有の血友病患者への適応追加を支持するための全臨床薬理データの単独資料として M2.7.2 を位置付けるために、初回承認申請資料（M2.7.2）から必要な一部データの要約を本資料中にも記載した。該当箇所については、初回承認申請資料（M2.7.2）にて既出であることを明示した。背景情報として第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験から得られた主要な PK 及び PD 結果の要約を Table 1 に示す。

本 M2.7.2 は、以下の第 3 相試験における 12 歳以上の血友病患者のマルスタシマブの PK 及び PD の特性を要約している。

1）B7841005 試験（第 3 相試験、完了）：インヒビター保有の成人及び青年患者

2）B7841008 試験（小児患者対象第 3 相試験、進行中）：インヒビター保有及び非保有の青年患者

3）B7841007 試験（第 3 相非盲検長期継続投与試験、進行中）：B7841005 試験及び B7841008 試験から移行したインヒビター保有及び非保有の成人及び青年患者

さらに、初回承認申請時に示した B7841005 試験におけるインヒビター非保有患者データを用いた解析（初回承認申請資料 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment：以降 PMAR-1331-Amendment と示す）と上記試験から得られたデータを統合した新たな母集団 PK 及び PKPD 解析の結果を本 M2.7.2 に含めた。

1.1. 背景及び概観

マルスタシマブは、外因系凝固カスケードの主要阻害因子である TFPI 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 及び FXa を不活化することで外因系凝固経路を阻害し、血友病患者の血漿及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。

マルスタシマブは、12 歳以上かつ体重が 35 kg 以上の FVIII インヒビター非保有の重症血友病 A（先天性 FVIII 欠損、FVIII <1%）又は FIX インヒビター非保有の重症血友病 B（先天性 FIX 欠損、FIX <1%）患者の出血事象に対する定期補充療法として 2024 年 10 月に米国でマルスタシマブ（HYMPAVZI）として承認された。

インヒビター非保有の血友病治験参加者に対する承認用量と同様に、12 歳以上のインヒビター保有の血友病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 を皮下投与である。12 歳以上で増量基準を満たす患者の場合、1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与できる。体重の変動によるマルスタシマブの用量調節は不要である。本邦では、マルスタシマブは PFP を用いて皮下投与する予定である。

本一変申請における M2.7.2 にまとめた臨床薬理試験のデータ及び解析結果、第 3 相試験の有効性（M2.7.3）及び安全性（M2.7.4）の結果は、インヒビター保有の患者集団における推奨用量を支持している。

1.2. In vitro 試験の概要

更新なし。

In vitro 試験の概要に関する詳細な説明は、初回承認申請資料（M2.7.2.1.1）を参照のこと。

1.3. 臨床試験の概要

健康成人治験参加者及び血友病患者を対象とした、完了又は進行中のマルスタシマブの臨床試験は 8 試験を実施している。そのうち 2 試験（B7841001 試験及び B7841009 試験）は健康成人治験参加者を対象に、4 試験は血友病 A 及び血友病 B 患者を対象に実施し、完了している［B7841002 試験（インヒビター保有又は非保有の重症血友病 A 及び血友病 B の成人男性患者を対象に実施した第 1b/2 相試験）、B7841003 試験（第 2 相、非盲検長期継続投与試験）、B7841005 試験（12 歳以上 75 歳未満の成人及び青年のインヒビター保有又は非保有の重症の血友病 A 患者若しくは中等度重症から重症の血友病 B 患者を対象に実施した第 3 相試験）並びに中国人血友病患者を対象とした B7841010 試験（重症血友病 A 及び血友病 B 患者を対象に実施した第 1 相試験）］。その他、血友病 A 及び血友病 B 患者を対象とした 2 試験［B7841008 試験（1 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の重症の血友病 A 患者若しくは中等度重症から重症の血友病 B 患者を対象に実施した第 3 相試験）及び B7841007 試験（B7841005 試験及び B7841008 試験の第 3 相長期継続投与試験）］が進行中である（Table 1）。

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

Study No.	Description	Study Treatment	High Level Results (Submitted in Module 2.7.2 SCP [Initial MAA])
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	SC: Median T_{max} ranged from 48 to 108 hours**.** Greater than proportional increase seen in AUC with dose, likely due to target-mediated drug disposition. Mean $t_{½}$ ranged from 33 - 66 hours. IV: Mean $t_{½}$ ranged from 44 to 80 hours. Bioavailability of single dose SC (vs IV) ~ 27%. No relevant differences were seen in C_{max} and AUC_{last} between non-Japanese and Japanese participants following marstacimab 300 mg SC dosing. Following SC and IV single dose, treatment related changes were observed for all PD endpoints, with the general response being exposure-dependent. Changes included increases in total TFPI consistent with binding of free TFPI with marstacimab, increases in PF 1+2, D-dimer, peak TGA, TGA endogenous thrombin generation potential, shortening of TGA lag time, and shortening of dPT. PD effects persisted for >7 days following administration of a single 300 mg SC dose. ADA incidence was 60% (12/20) for SC and 25% (3/12) for IV; NAb incidence was 20%.
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	Following once weekly SC administration, median T_{max} ranged from 23 to 59 hours. Marstacimab steady-state appeared to have been reached by ~ Day 57. Treatment-related changes were observed for all PD endpoints in all dose cohorts as expected, including increases in total TFPI, shortening of TGA lag time, increases in peak TGA, TGA endogenous thrombin potential, PF 1+2, and D-dimer, and shortening of dPT. No clinically relevant differences in PK and PD were seen between participants with hemophilia with and without inhibitors as well as between participants with hemophilia A and B. ADA incidence was 11.5% (3/26 participants).

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

Study No.	Description	Study Treatment	High Level Results (Submitted in Module 2.7.2 SCP [Initial MAA])
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	2 de novo subjects (compared to B7841002) provided PK and PD data in this study. No relevant differences were seen in PK and PD compared to those seen in Study B7841002. ADA incidence was 0%.
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. Minimum weight for Adolescents: 35 kg	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL, PFS Dose: 150 mg and 300 mg QW Route of administration: SC	PARTICIPANTS WITHOUT INHIBITORS: Following once-weekly SC administration of marstacimab, plasma concentrations reached steady state by ~ 60 days (ie, by the 8th or 9th dose of weekly marstacimab dosing). Median steady-state marstacimab plasma concentrations in adults receiving 150 mg SC weekly were ~ 10,000 - 11,000 ng/mL compared to ~25,000 – 30,000 ng/mL in adolescents. For the most part, individual concentration-time profiles for adults and adolescents appeared to lie within a similar range of concentrations and weight is able to explain most of the PK differences observed between the adult and adolescent age groups. Differences in PK do not translate to a clinically meaningful difference in levels of downstream pharmacodynamic markers; no dose adjustment is needed based on weight. % CV in PK was moderately high (~ 62% - 92% in adults, 40% - 85% in adolescents). Plasma concentrations increased in a greater-than-proportional manner following dose escalation to 300 mg SC QW. Although geo mean concentrations were ~ 24% - 50% lower in ADA+ve group vs ADA-ve group, there was a good overlap in individual concentrations. Marstacimab PK were not clinically significantly affected by hemophilia type, race, presence of ADA, creatinine clearance (renal

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

Study No.	Description	Study Treatment	High Level Results (Submitted in Module 2.7.2 SCP [Initial MAA])
			impairment) or hepatic impairment in the hemophilia patient populations. Consistent with its anti-TFPI mechanism, marstacimab causes consistent increases in total TFPI, peak thrombin, D-dimer, dPT and PF 1 + 2. Persistent changes in PD markers observed over a 7-day period support a once-weekly dosing regimen. Marstacimab PKPD modeling supports a dosing regimen of 150 mg SC QW with an initial loading dose of 300 mg SC in both adults and adolescents. ADA incidence is 19.8%, NAb Incidence (with respect to ADA+ve) is 26.1%. In general, marstacimab immunogenicity is of low incidence, low titer with a relatively early onset, and mostly transient in nature. **PARTICIPANTS WITH INHIBITORS: Results for adult and adolescent participants with inhibitors are described in this document (Section 2.2.3)**
B7841007	Open-label extension study to evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of marstacimab prophylaxis in severe hemophilia A participants with or without inhibitors or moderately severe to severe hemophilia B participants with or without inhibitors who did not require "Early termination" from Studies B7841005 or B7841008.	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL PFS, 150 mg/mL PFP, and 75 mg/0.5 mL PFS, 75 mg/0.5 mL PFP Doses: Ages ≥12 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; Route of administration: SC	Results for IA2 CSR ([redacted] 20[redacted]): As of the cutoff date of [redacted] March 2023 for this interim CSR, a total of 44 participants who rolled over from the parent B7841005 study provided ADA results and were evaluable for ADA analysis. All 44 participants provided immunogenicity data at the Day 180 timepoint and 11 participants provided data at the Day 360 timepoint. Out of a total of 44 ADA evaluable participants (41 adults and 3 adolescents), 1 adult participant was persistently ADA+ve (incidence = 1/44; 2.3%). This participant had a negative ADA titer prior to receiving marstacimab treatment in the Phase 3 parent Study B7841005 and demonstrated a persistent ADA response during parent Study B7841005, with a positive ADA titer at the end of the parent study and a positive ADA titer at Day 180 in the OLE Study B7841007

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

Study No.	Description	Study Treatment	High Level Results (Submitted in Module 2.7.2 SCP [Initial MAA])
			(Titer Log10 = 2.41). The participant was NAb negative at both timepoints. No other participants tested positive for ADA. **Results (as of study cut-off of May [redacted] 2025) for Adult and Adolescent with and without inhibitors are included in this SCP document (Section 2.2.5)**
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. Minimum weight for Adolescents: 25 kg	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL PFS, 150 mg/mL PFP, and 75 mg/0.5 mL PFS, 75 mg/0.5 mL PFP Doses: 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 Route of administration: SC	**Results (as of study cut-off date of May [redacted] 2025) for Adolescent with and without inhibitors are described in this SCP document (Section 2.2.4)**
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	Presentation: Marstacimab solution for injection, 150 mg/mL, PFS and PFP Dose: 300 mg single dose Route of administration: SC	Bioequivalence was demonstrated between PFS and PFP.

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

Study No.	Description	Study Treatment	High Level Results (Submitted in Module 2.7.2 SCP [Initial MAA])
	subcutaneous administration in healthy adult male participants.		
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	Following a single SC dose of marstacimab 300 mg to 6 Chinese participants with hemophilia (5 Hem A, 1 Hem B), median T_{max} was 73.15 hours and mean $t_{½}$ was 90.48 hours. Treatment related changes similar to those seen in the Phase 1 and 2 studies were seen for all PD markers. ADA incidence was 0%.

1.3.1. 生体試料分析法の概要

初回承認申請資料から分析法の変更はない。

生体試料中薬物濃度分析法の概要の詳細は、初回承認申請資料（M2.7.1）を参照。本一変申請では、初回承認申請後に追加したデータを加え更新した分析法の概要を M2.7.1 に示す。

1.3.2. 評価項目及び解析の概要

1.3.2.1. 薬物動態

更新なし。

PK の評価項目及び解析の詳細は、初回承認申請資料（M2.7.2.1.2.2.1）を参照。

1.3.2.2. 薬力学

更新なし。

PD の評価項目及び解析の詳細は、初回承認申請資料（M2.7.2.1.2.2.2）を参照。

1.3.2.3. 免疫原性

更新なし。

免疫原性評価項目及び解析の詳細は、初回承認申請資料（M2.7.2.1.2.2.3）を参照。

1.3.2.4. 母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析

マルスタシマブの PK（濃度）及び PD（総 TFPI 濃度及び最大トロンビン生成量）のデータを用いて、以下の順序で母集団 PK 解析及び PKPD 解析を実施した。

1. 第 1 相及び第 1b/2 相試験のデータを用いた最初の母集団解析（初回承認申請資料 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1021：以降 PMAR-1021 と示す）。

2. 第 1 相試験（B7841001 試験、B7841009 試験、B7841010 試験）、第 2 相試験（B7841002 試験、B7841003 試験）及び第 3 相試験（B7841005 試験；インヒビター非保有の治験参加者のみ）のデータを用いた解析の更新（初回承認申請資料 PMAR-1331-Amendment と示す）。

3. 上記 2 のデータ及び、インヒビター保有の治験参加者（B7841005 試験）及びインヒビター保有及び非保有の青年治験参加者（B7841008 試験）のデータを追加した最終の母集団 PK 及び PKPD 解析（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Supplement2-Japan Amendment：以降 PMAR-1331-Supplement2-JA と示す）。インヒビター保有及び非保有の治験参加者から得られたデータを含む最終解析の結果を本一変申請における M2.7.2 に示す。これらは成人及び青年のインヒビター保有血友病患者を対象としたマルスタシマブの適応追加の一変申請を支持するものである。本解析から得られた結果と初回申請時のインヒビター非保有の治験参加者から得られた結果との比較も本一変申請における M2.7.2 に示す。

これら母集団 PK 及び PKPD 解析の目的は、関連する内因性及び外因性要因（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、及びインヒビター保有の年齢や体重の異なる（青年 vs 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 及び一次吸収を含む 2-コンパートメントモデルを使用した。TMDD モデルは、E_{max} モデルを用

い、血友病の有効性評価項目である ABR と最も関係しているバイオマーカーとして知られる最大トロンビン生成量（主要バイオマーカー）と関係する遊離 TFPI を算出した。

PMAR-1021 及び PMAR-1331-Amendment の母集団 PK 及び PKPD 解析のデザイン、評価、データの取り扱い、モデリング方法、並びに結果の詳細については、PMAR に示しており、本一変申請における M2.7.2 では示さない。試験デザインの概略及び最終 PMAR（M5.3.5.3 PMAR-1331-Supplement2-JA）の結論については 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 及び免疫原性に関連する重要なデザイン特性及び結果に焦点を当てている。本項を裏付ける PK、PD、及び ADA/NAb データを得た試験一覧を Table 1 に示す。

2.1. 第 1 相試験

更新なし。

第 1 相試験の詳細は初回承認申請資料（M2.7.2.2.1）を参照。

2.2. 第 2 相及び第 3 相試験

2.2.1. B7841002 試験（第 1b/2 相試験）

更新なし。

B7841002 試験（第 1b/2 相試験）の詳細は初回承認申請資料（M2.7.2.2.2.1）を参照。

2.2.2. B7841003 試験（第 2 相試験）

更新なし。

B7841003 試験（第 2 相試験）の詳細は初回承認申請資料（M2.7.2.2.2.2）を参照。

2.2.3. B7841005 試験（第 3 相試験）

B7841005 試験は、12 歳以上 75 歳未満の青年又は成人治験参加者を対象にインヒビター保有及び非保有の重症血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B 患者（FVIII 又は FIX 活性がそれぞれ 1%未満又は 2%以下）を対象とした one-way 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[1]。

インヒビター非保有の治験参加者

更新なし。

第 3 相試験（B7841005 試験）におけるインヒビター非保有血友病治験参加者の PK、PD 及び免疫原性の結果の詳細については、初回承認申請資料（M2.7.2.2.2.3）に示した。

インヒビター保有の血友病治験参加者の PK、PD 及び免疫原性に関するデータを以下に示す。マルスタシマブの PK 及び PD において、インヒビター保有の血友病患者とインヒビター非保有の血友病患者との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.2.3.1. B7841005 試験のデザイン

試験デザイン及び方法の詳細は、M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 3 に示す。

本試験では、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 回皮下投与した。治験実施計画書に規定した出血事象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。マルスタシマブは、150 mg/mL 注射液を充填した PFS を用いて皮下投与した。血漿中 PK 及び PD 測定用の血液試料は、マルスタシマブ投与前（Day 0）及び投与後 Day 7、28、60、120、180、240、300 及び 360 に採取した（M5.3.5.2 B7841005 試験の治験実施計画書改訂第 7 版）。また、ADA/NAb の有無を評価するため血液試料は、投与前（Day 0）及び投与後 Day 28（Month 1）、60（Month 2）、120（Month 4）、180（Month 6）、240（Month 8）、300（Month 10）及び 360（Month 12）に採取した（M5.3.5.2 B7841005 試験の治験実施計画書改訂第 7 版）。治験実施計画書改訂に伴う血液試料採取日の変更の概略は M5.3.5.2 B7841005 試験の治験実施計画書改訂第 7 版に示す。

2.2.3.2. B7841005 試験の薬物動態、薬力学及び免疫原性の結果（インヒビター保有の治験参加者）

2.2.3.2.1. 薬物動態の結果

B7841005 試験でのインヒビター保有の治験参加者におけるマルスタシマブの PK 結果を以下に示す。インヒビター非保有の治験参加者における PK 結果については、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の中間 CSR のインヒビター非保有コホート（M5.3.5.2 B7841005 試験の治験総括報告書）を参照のこと。

マルスタシマブ 150 mg の週 1 回皮下投与又は 300 mg の週 1 回皮下投与を受けたインヒビター保有コホートの血友病 A 及び血友病 B 治験参加者で、評価可能な PK データが少なくとも 1 つ以上得られた治験参加者計 51 例（成人で 38 例、青年で 13 例、血友病 A で 40 例及び血友病 B で 11 例）のデータを用いて PK 解析を実施した。

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、Day 180（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。

初回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 Day 7 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 Day 60（マルスタシマブ週 1 回投与の 8 回目又は 9 回目の投与）までに定常状態に達したと考えられた（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.4.4.3i, Table 14.4.4.1.1i, Table 14.4.4.2i）。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 11,000～17,000 ng/mL、青年で約 19,000～24,000 ng/mL であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.4.4.1.1i, Figure 14.4.4.2i）。青年で濃度が高かった原因は、集団における体重の違いにあると考えられる。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 Final CSR Figure 14.4.4.6i）。マルスタシマブ濃度は概してばらつきが大きく、150 mg を週 1 回皮下投与したときのばらつき（%CV）は成人で約 58%～81%、青年で 43%～69%であった。ばらつきが大きい原因は、実際の投与後検体採取時間のばらつき及び患者固有の特性によるものと考えられる。

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 Final CSR Figure 14.4.4.2i 及び Figure 14.4.4.3i）。予測と一致して高用量群では用量比例性を上回る濃度の増加が認められ、300 mg 週 1 回皮下投与したときの定常状態におけるマルスタシマブ濃度の中央値（成人 4 例）は 36,000～43,000 ng/mL であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.4.4.1.2i）。成人と青年にマルスタ

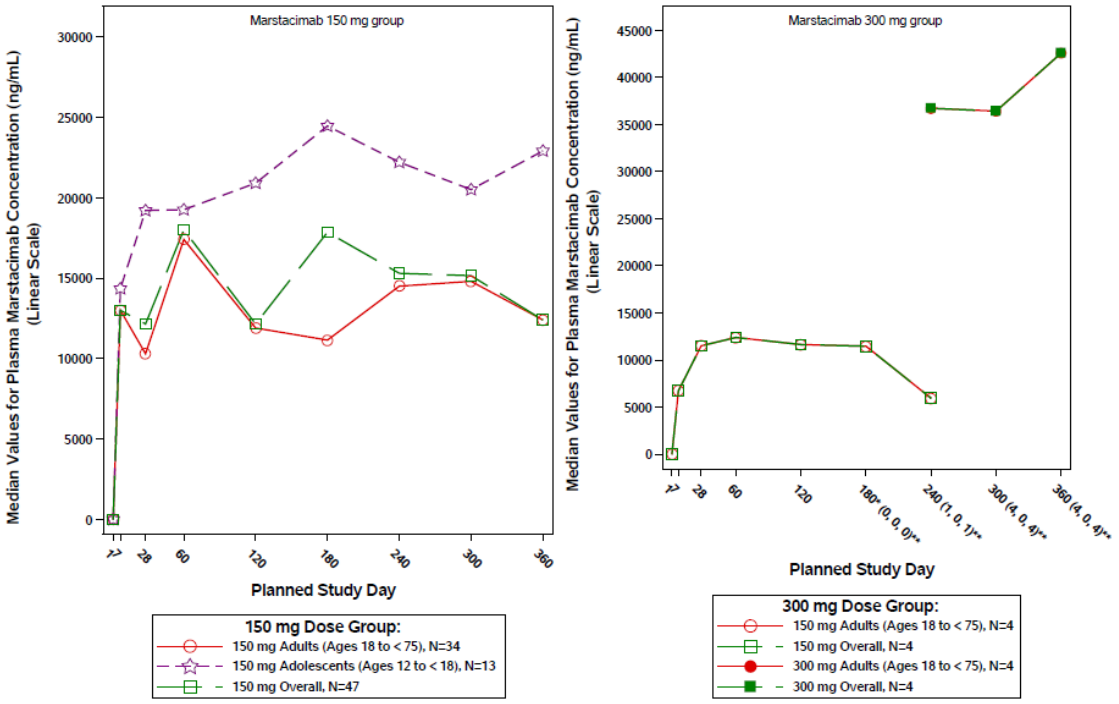
シマブ 300 mg を週 1 回皮下投与したときの成人と青年間のマルスタシマブ濃度については、すべての治験参加者が成人であったため結論を導き出すことはできなかった。

血漿中マルスタシマブ曝露量は、血友病 A と血友病 B 治験参加者で同程度であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.4.4.5i）。

150 mg 週 1 回皮下投与群及び 300 mg 週 1 回皮下投与群の併合データによる ADA 陽性／ADA 陰性の幾何平均値の比から得られた ADA 陽性例及び ADA 陰性例におけるマルスタシマブの曝露量（幾何平均値）の差は、全時点で–36%～+19%の範囲であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.4.4.1.4i）。ADA 陽性例では、ADA 陰性例と比較して、マルスタシマブ濃度（幾何平均値）はやや低かった（約 10%～36%低値）が、これらの 2 群間でおおむねオーバーラップしており、ADA 陽性群の濃度は ADA 陰性群で認められた濃度の範囲内であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.4.4.4i）。これら実測値の差は臨床的に意味があるものではないと考えられる。

マルスタシマブ濃度（中央値）の用量群及び年齢群別プロットを Figure 1 に示す。

Figure 1. Median Marstacimab Plasma Concentration-Time Profiles (Linear Scale) Following Multiple Dose SC Administration of Marstacimab to Participants With Hemophilia A and B With 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.
** Numbers (X, Y, Z) below the X-axis denote the number of dose escalated adult, adolescent and overall participants contributing data per analysis visit for 300 mg, respectively.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
The lower limit of quantification was 100 ng/mL. Concentration values below the lower limit of quantification were set to zero.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 11JUN2025 (16:48) Source Data: adpc Table Generation: 30JUL2025 (08:25)
(Data cutoff date : 29APR2025 Database snapshot date : 03JUN2025) Output File: ./ndal_cdisc/B7841005_IN_CSR/adpc_f202

Source: M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.4.4.2i

上記の解析に加え、第 1 相及び第 2 相試験に加えて第 3 相試験（該当する場合）から得られた PK データ及び最大トロンビン生成量のデータを用いて母集団 PK 解析を実施した。母集団 PK

解析のデザイン、評価、データの取り扱い、モデリング方法及び結果の詳細については、PMAR（M5.3.3.5 PMAR-1331- Supplement2-JA）に示した。

2.2.3.2.2. 薬力学の結果

インヒビター保有コホートの血友病 A 及び血友病 B 治験参加者で評価可能な PD データが少なくとも 1 つ以上得られた治験参加者計 51 例（成人で 38 例、青年で 13 例、血友病 A で 40 例及び血友病 B で 11 例）のデータを用いて PD 解析を実施した。

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、Day 180（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。

a) **最大トロンビン生成量**

ベースライン時の最大トロンビン生成量（中央値）は、成人と青年で臨床的に意味のある差は認められなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.5.1.1.1i）。ベースライン時の最大トロンビン生成量の絶対値（中央値）は、血友病 A 治験参加者（38 例）で 11.3 nM であったのに対し、血友病 B 治験参加者（9 例）で 5.9 nM で、血友病 B 治験参加者の方が低かった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.5.6.1.1i）が、血友病 A 治験参加者（範囲：4.0～43.6 nM）と血友病 B 治験参加者（範囲：2.5～22.4 nM）のベースライン時における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。血友病 A 治験参加者と比べて血友病 B 治験参加者数が少ないこと、両集団の最大トロンビン生成量にばらつきがあること、及び両集団におけるベースラインの最大トロンビン生成量の大部分がオーバーラップしていることから、ベースラインの最大トロンビン生成量（中央値）には臨床的に意味のある差はないと考えられる。

マルスタシマブを週 1 回皮下投与したとき、いずれの用量群において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。最大トロンビン生成量（中央値）は初回投与後に増加し、Day 7 までに最高値に達し、その後は一定に推移した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.1.2.1i）。150 mg を週 1 回皮下投与したときの定常状態（Day 60 以降）における最大トロンビン生成量の絶対値（中央値）は、成人（34 例）では 49～70 nM であったのに対し、青年（13 例）では 32～52 nM であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.5.1.1.1i）。青年の中央値は成人よりもやや低い傾向が認められたが、成人と青年における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 Final CSR Figure 14.5.1.2.5i）。成人及び青年（150 mg 週 1 回皮下投与群）における投与後の最大トロンビン生成量のばらつき（幾何%CV）は 26%～81%であった。

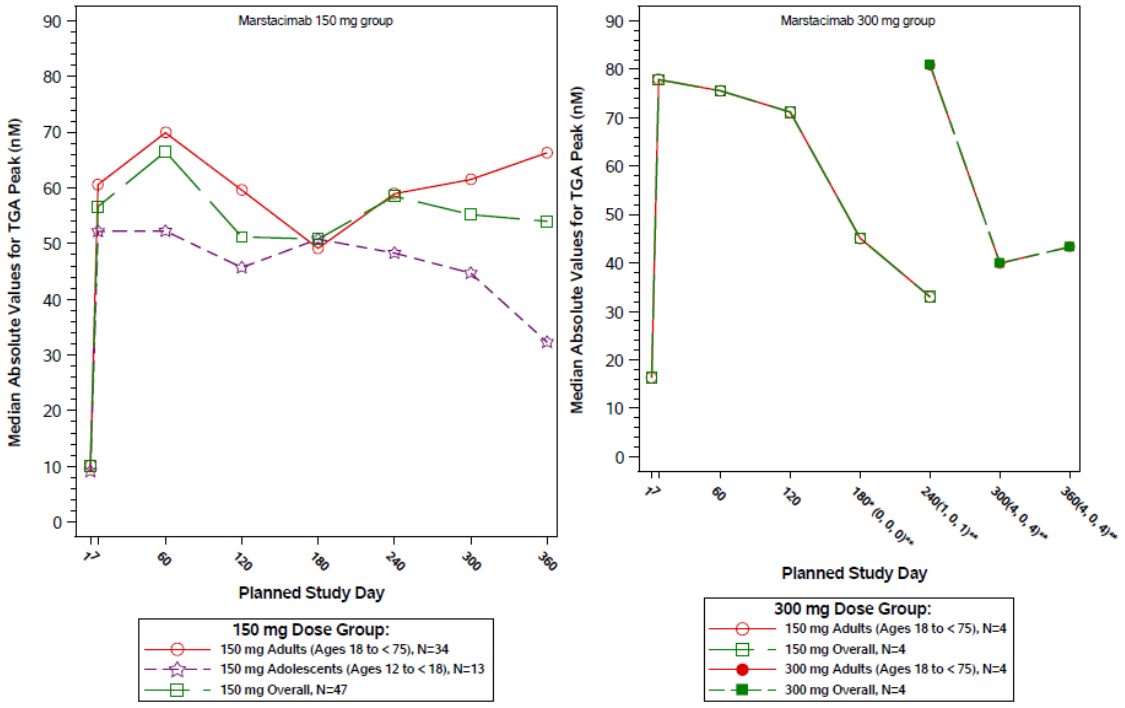
150 mg 週 1 回皮下投与群（47 例）及び 300 mg 週 1 回皮下投与群（4 例）の用量群間において最大トロンビン生成量の差は認められなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.1.2.2i 及び Figure 14.5.1.2.5i）が、これは 300 mg 群の治験参加者数が少ないことが一因と考えられる。マルスタシマブ 300 mg を週 1 回皮下投与したときの成人と青年間の最大トロンビン生成量については、すべての治験参加者が成人であったため明確な結論を導き出すことはできなかった。

ADA 陽性群では ADA 陰性群と比較して最大トロンビン生成量の絶対値（中央値）はやや低かった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.6.2i）が、ADA 陽性例と ADA 陰性例における個々の最大トロンビン生成量での絶対値の差は臨床的に意味のあるものではなく、ADA 陽性群の最大トロンビン生成量の大部分は ADA 陰性群で認められた濃度の範囲内であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.1.2.3i）。また、血友病 A 及び血友病 B 患者間においても最大ト

ロンビン生成量での絶対値に臨床的に意味のある差はみられなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.1.2.4i）。

最大トロンビン生成量での絶対値（中央値）の用量群及び年齢群別プロットを Figure 2 に示す。最大トロンビン生成量のデータを支持するすべての図表は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR に示す。

Figure 2. 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.
** Numbers (X, Y, Z) below the X-axis denote the number of dose escalated adult, adolescent and overall participants contributing data per analysis visit for 300 mg, respectively.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03JUN2025 (16:45) Source Data: adpd Table Generation: 30JUL2025 (08:33)
(Data cutoff date : 29APR2025 Database snapshot date : 03JUN2025) Output File: ./ndal_cdisc/B7841005_IN_CSR/adptg_f001

Source: M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.1.2.1i

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 Final CSR Table 14.5.2.1.1i）及び血友病 A と血友病 B（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.5.6.1.1i）の治験参加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。PF 1+2（中央値）は初回投与後に上昇し、Day 7 までに最高値に達し、その後は一定に推移した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.2.2.1i）。150 mg を週 1 回皮下投与したときの定常状態（Day 60 以降）における PF 1+2 の絶対値（中央値）は、成人（23 例）では 523～690 pmoL/L であったのに対し、青年（10 例）では 590～867 pmoL/L であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.5.2.1.1i）。成人と青年における個々の PF 1+2 は大部分がオーバーラップしていた（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.2.2.5i）。成人及び青年

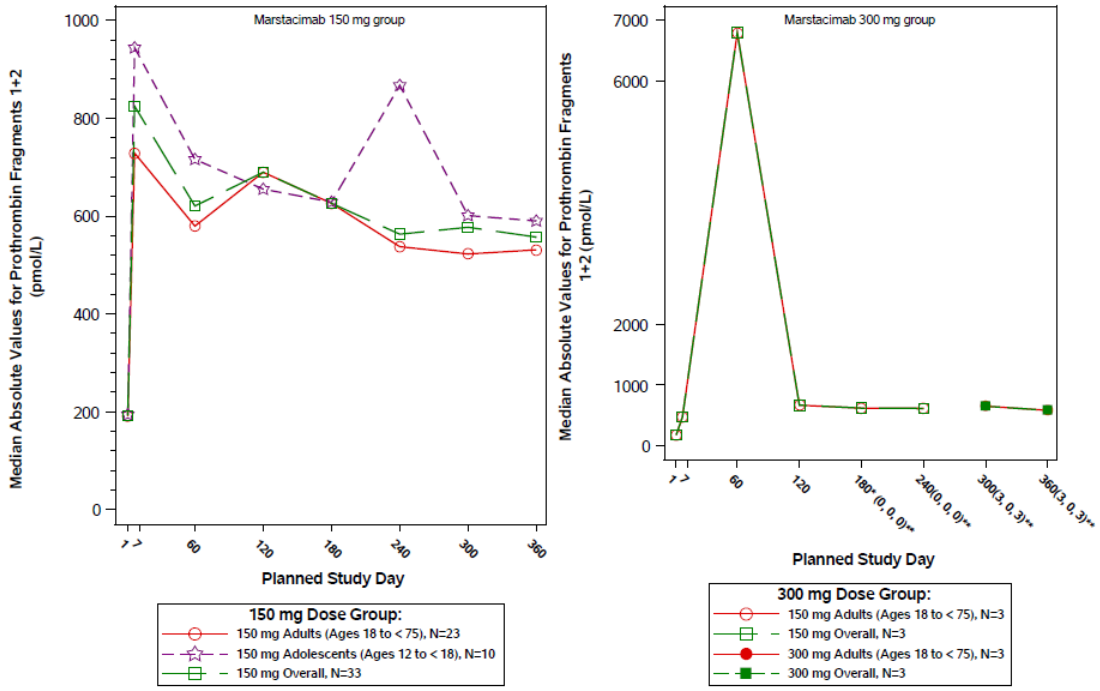
（150 mg 週 1 回皮下投与群）における投与後の PF 1+2 のばらつき（幾何%CV）は 46%～161%であった。

150 mg 週 1 回皮下投与群（33 例）及び 300 mg 週 1 回皮下投与群（3 例）の用量群間において PF 1+2 に意味のある差は認められなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.2.2.2i 及び Figure 14.5.2.2.5i）が、これは 300 mg 群の治験参加者数が少ないことが一因と考えられる。マルスタシマブ 300 mg を週 1 回皮下投与したときの成人と青年間の PF 1+2 については、すべての治験参加者が成人であったため明確な結論を導き出すことはできなかった。

PF 1+2 の絶対値は、ADA 陽性例と ADA 陰性例（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.6.3i 及び Figure 14.5.2.2.3i）及び血友病 A と血友病 B（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.2.2.4i）の治験参加者間において概して同程度であった。

PF 1+2 の絶対値（中央値）の用量群及び年齢群別プロットを Figure 3 に示す。PF 1+2 のデータを支持するすべての図表は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR に示す。

Figure 3. 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 with any non-MDx lab results.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Visit-level data excluded for 18 (out of a total of 19; 14 adults and 4 adolescents) China participants who had at least 1 result from MDx. Out of the 18 participants, data at all visits excluded for 15 participants and partial visit-level data excluded for 3 participants; total participants with at least 1 non-MDx PF 1+2 result = 36. 1 China participant did not have any PF1+2 data from MDx and is included in the summary statistics.
* Dose escalated to 300 mg on or after D180.
Note: Large difference in median values at D60 with and without MDx data is due to a high PF 1+2 value (greater than upper limit) seen in one non-MDx participant at that time point.
** Numbers (X, Y, Z) below the X-axis denote the number of dose escalated adult, adolescent and overall participants contributing data per analysis visit for 300 mg, respectively.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03JUN2025 (16:45) Source Data: adpd Table Generation: 06AUG2025 (23:06)
(Data cutoff date : 29APR2025 Database snapshot date : 03JUN2025) Output File: ./ndal_cdisc/B7841005_IN_CSR/adpf12_f001_s

Source: M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.2.2.1i

c) **D-ダイマー**

ベースライン時の D-ダイマー（中央値）において、成人と青年（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.5.3.1.1i）及び血友病 A と血友病 B（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.5.6.1.1i）の治験参加者間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

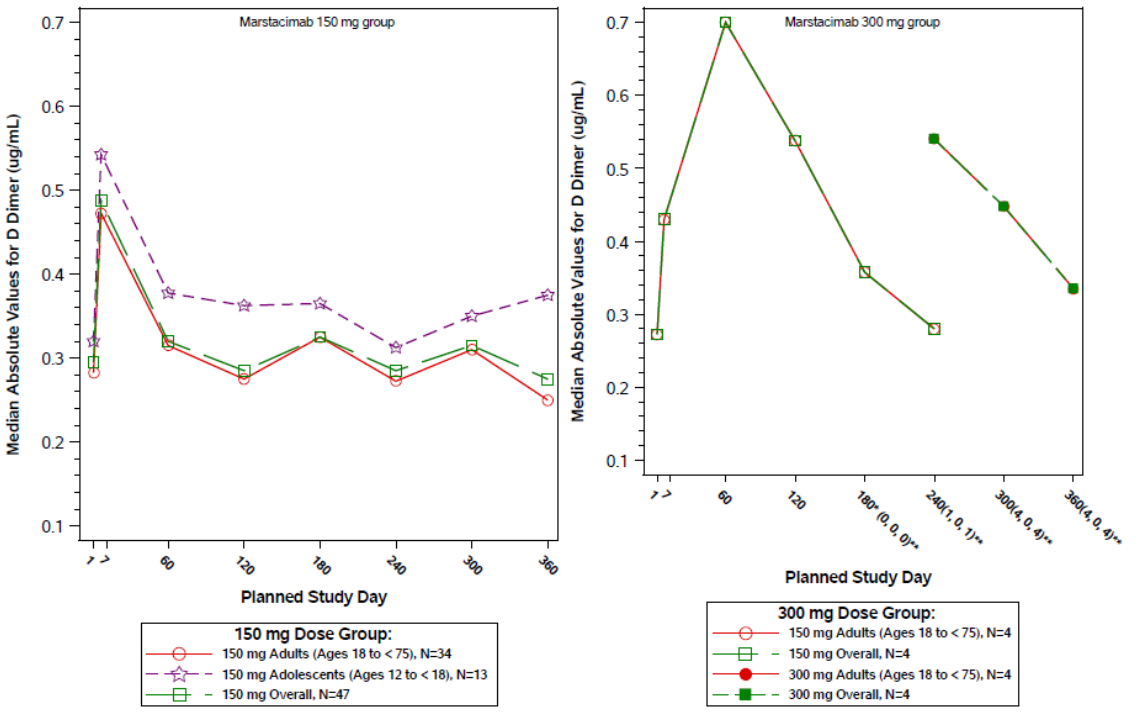
マルスタシマブを週 1 回皮下投与したとき、いずれの用量群でも成人と青年の両方で D-ダイマーのの絶対値が上昇した。最大トロンビン生成量及び PF 1+2 と同様に、D-ダイマー（中央値）も初回投与後に上昇し、Day 7 までに最高値に達し、その後は一定に推移した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.3.2.1i）。150 mg を週 1 回皮下投与したときの定常状態（Day 60 以降）における D-ダイマーの絶対値（中央値）は、成人（34 例）で 0.3 µg/mL、青年（13 例）では 0.3～0.4 µg/mL であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.5.3.1.1i）。成人及び青年（150 mg 週 1 回皮下投与群）における投与後の D-ダイマーのばらつき（幾何%CV）は 41%～79%であった。

150 mg 週 1 回皮下投与群（47 例）及び 300 mg 週 1 回皮下投与群（4 例）の用量群間において D-ダイマーに意味のある差は認められなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.3.2.2i 及び Figure 14.5.3.2.5i）が、これは 300 mg 群の治験参加者数が少ないことが一因と考えられる。マルスタシマブ 300 mg を週 1 回皮下投与したときの成人と青年間の D ダイマーについては、すべての治験参加者が成人であったため明確な結論を導き出すことはできなかった。

D-ダイマーの絶対値は、ADA 陽性例と ADA 陰性例（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.6.4i 及び Figure 14.5.3.2.3i）及び血友病 A 患と血友病 B（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.3.2.4i）の治験参加者間において概して臨床的に意味のある差はみられなかった。

D-ダイマーの絶対値（中央値）の用量群及び年齢群別プロットを Figure 4 に示す。D-ダイマーのデータを支持するすべての図表は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR に示す。

Figure 4. 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.
** Numbers (X, Y, Z) below the X-axis denote the number of dose escalated adult, adolescent and overall participants contributing data per analysis visit for 300 mg, respectively.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03JUN2025 (16:45) Source Data: adpd Table Generation: 30JUL2025 (08:45)
(Data cutoff date : 29APR2025 Database snapshot date : 03JUN2025) Output File: ./ndal_cdisc/B7841005_IN_CSR/adpdd_f001

Source: M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.3.2.1i

d) **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 Final CSR Table 14.5.5.1.1i）及び血友病 A と血友病 B（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.5.6.1.1i）の治験参加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。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、Day 7 までにほぼ最高値に達したのち Day 60 に最高値に達し、その後は一定に推移した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.5.2.1i）。150 mg を週 1 回皮下投与したときの定常状態（Day 60 以降）における総 TFPI 濃度（中央値）は、成人（34 例）で 251～293 ng/mL、青年（13 例）では 360～469 ng/mL であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.5.5.1.1i）。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（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.5.2.5i）。成人及び青年（150 mg 皮下投与群）における投与後の総 TFPI 濃度のばらつき（幾何%CV）は 5%～50%の範囲であった。

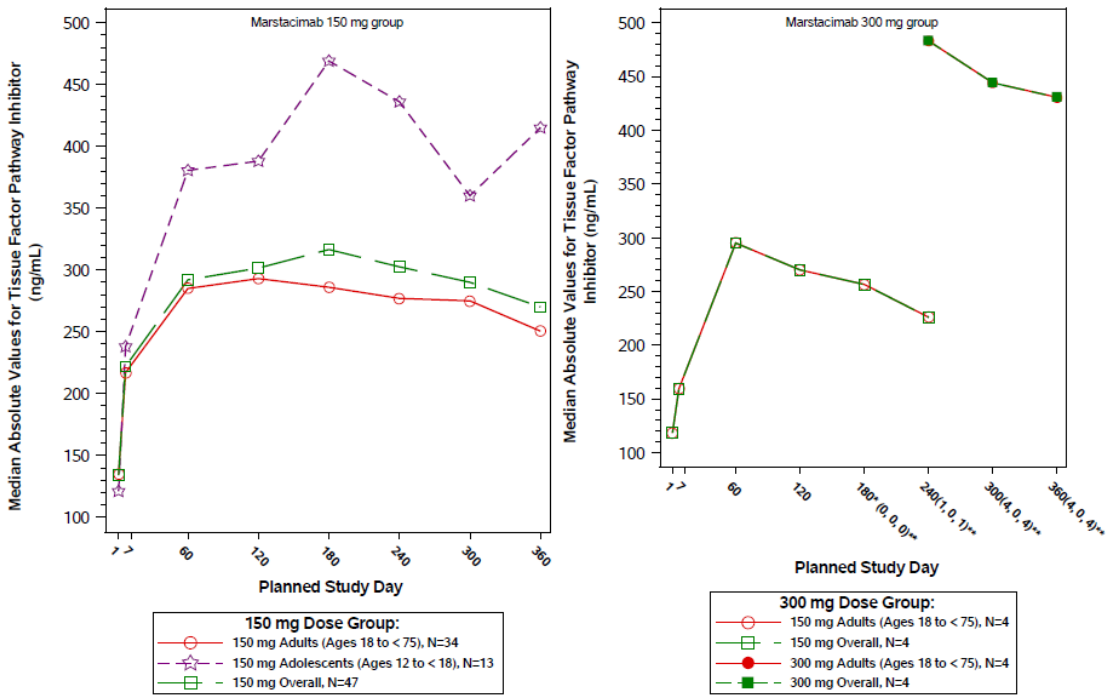
総 TFPI の中央値は、Day 180 に用量を 300 mg 週 1 回皮下投与に漸増した後に上昇し、150 mg 週 1 回皮下投与の場合よりも高かった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.5.2.1i 及び

Figure 14.5.5.2.2i）。マルスタシマブ 300 mg を週 1 回皮下投与したときの成人と青年間の総 TFPI については、すべての治験参加者が成人であったため明確な結論を導き出すことはできなかった。

総 TFPI の絶対値は ADA 陽性例と ADA 陰性例（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.6.6i 及び Figure 14.5.5.2.3i）及び血友病 A と血友病 B（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.5.2.4i）の治験参加者間で概して同程度であった。

TFPI の絶対値（中央値）の用量群及び年齢群別プロットを Figure 5 に示す。総 TFPI のデータを支持するすべての図表は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR に示す。

Figure 5. 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.
** Numbers (X, Y, Z) below the X-axis denote the number of dose escalated adult, adolescent and overall participants contributing data per analysis visit for 300 mg, respectively.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03JUN2025 (16:45) Source Data: adpd Table Generation: 30JUL2025 (08:33)
(Data cutoff date : 29APR2025 Database snapshot date : 03JUN2025) Output File: ./ndal_cdisc/B7841005_IN_CSR/adtfpi_f001

Source: M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.5.2.1i

e) **dPT**

本試験における 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（LA）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 LA の有無を確認する定性的な凝固分析法である。初回承認申請資料（M2.7.2.2.2.3.3）に示したとおり、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、得られた dPT の測定結果（初回承認申請時；インヒビター非保有集団）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ず、血栓塞栓症の事象の場合にのみ試料を採取した。マルスタシマブ投与時の dPT への

影響については B7841002 試験（第 1b/2 相試験）で明らかにしてきたとおり、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。

上記の解析に加え、第 1 相試験、第 2 相試験並びに本試験から得られた PK データ及び最大トロンビン生成量のデータを用いて母集団 PKPD 解析を実施した。母集団 PK 解析のデザイン、評価、データの取り扱い、モデリング方法及び結果の詳細については、PMAR（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA）に示した。

2.2.3.2.3. 免疫原性の結果

- インヒビター保有コホートにおいてマルスタシマブ 150 mg の週 1 回皮下投与又は 300 mg の週 1 回皮下投与を受けた血友病 A 及び血友病 B 患者 51 例（成人 38 例及び青年 13 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（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.5.1）。

- ベースライン時において、ADA 評価可能な治験参加者 51 例に ADA 陽性を示す治験参加者はいなかった。ADA 評価可能な治験参加者 51 例中 10 例（発現割合 19.6%）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 10 例中 9 例は成人（38 例中 9 例、23.7%）、1 例は青年（13 例中 1 例、7.7%）であった。

- ADA 陽性例の大部分において抗体価は低く［最高抗体価（log_{10}）= 3.03、抗体価（log_{10}）カットオフ値 = 1.53］、これらの治験参加者は免疫原性の投与後初回評価時（Day 28）までに ADA 陽性が確認された（10 例中 5 例；50.0%）（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.5.1）。ADA 陽性が認められた 90%（9/10 例）は一過性であり（試験中のいずれかの時点で ADA 陽性が 16 週間未満）、10%（1/10 例）は持続性（試験中のいずれかの時点で ADA 陽性が 16 週間以上）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［持続性の ADA 陽性であった 1 例の ADA 持続期間は試験終了時で 297 日；抗体価（log_{10}）= 2.44］、試験終了時点で 90%（9/10 例）の治験参加者の ADA は消失した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.5.1）。

- ADA 陽性となった 10 例中 2 例が NAb 陽性であった［ADA 陽性例における NAb 発現割合は 20.0%（2/10 例）、ADA 評価可能例における NAb 発現割合は 3.9%（2/51 例）］。これらの NAb 陽性反応は、いずれも投与に起因するものであり、1 例は持続性のプロファイルを示し［NAb 陽性の持続期間は 16 週間以上、抗体価（log_{10}）= 1.44～2.02、抗体価（log_{10}）カットオフ値 = 1.08］、もう 1 例は一過性のプロファイルを示した［NAb 陽性の検出は 1 採取時点のみ；抗体価（log_{10}）= 1.08］。試験終了時に NAb 陽性を示した治験参加者はいなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.5.1）。

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、総じ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、かつ大部分が一過性のものであった。マルスタシマブの免疫原性プロファイルにインヒビターの有無による差は認められなかった。

2.2.3.2.4. 薬物動態及び薬力学に対する抗薬物抗体／中和抗体の影響

<u>薬物動態に対する影響</u>

マルスタシマブ 150 mg を週 1 回皮下投与したときの ADA 陽性と ADA 陰性の血友病治験参加者における血漿中マルスタシマブ濃度（PK）を M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.5.2 に示す。ADA 陽性と ADA 陰性の治験参加者におけるマルスタシマブ濃度の幾何平均値の比及び 90%信頼区間は Table 14.4.4.1.4i に示した。ADA 陽性と ADA 陰性の治験参加者間のマルスタシマブ濃度（幾何平均値）の比（ADA 陽性／ADA 陰性の幾何平均値の比）は–36%～+19%であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.5.2）。ADA 陽性の治験参加者のマルスタシマブ濃度（幾何平均値）は ADA 陰性の治験参加者よりもやや低かった（約 10%～36%低値、Table 14.4.4.1.4i）が、マルスタシマブ濃度の大部分は両群でオーバーラップしており、ADA 陽性群のマルスタシマブ濃度は ADA 陰性群の濃度の範囲に含まれていた（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.5.2）。

薬力学に対する影響

マルスタシマブ 150 mg を週 1 回皮下投与したときの ADA 陽性と ADA 陰性の血友病治験参加者における PD 評価項目（最大トロンビン生成量）の ADA 陽性例と ADA 陰性例の比較を M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 7 に、その他の PD パラメータ（PF 1+2、D-ダイマー及び総 TFPI）での比較については M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figures 14.5.6.3i-14.5.6.4i 及び 14.5.6.6i にそれぞれ示す。ADA 陽性例の最大トロンビン生成量の絶対値（中央値）は ADA 陰性例と比べやや低かったが、ADA 陽性例と ADA 陰性例における個々の最大トロンビン生成量の絶対値に臨床的に意味のある差は認められず、ADA 陽性例の最大トロンビン生成量は概して ADA 陰性例での範囲に含まれていた（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.5.2）。

ADA 陽性例と ADA 陰性例間において、PF 1+2 の絶対値、D-ダイマーの絶対値及び総 TFPI 濃度に臨床的に意味のある差は認められなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.5.2）。

以上より、マルスタシマブの PK、PD、安全性及び有効性に対して ADA 又は NAb 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（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.5.2）。この結果は、インヒビター非保有集団で認められた所見と一致している。

2.2.4. B7841008 試験（第 3 相試験）

B7841008 試験は現在進行中で、小児（18 歳未満）のインヒビター保有又は非保有の重症の血友病 A 患者（凝固因子活性が 1%未満）若しくは中等度重症から重症の血友病 B 患者（凝固因子活性が 2%以下）を対象とした one-way クロスオーバー、非盲検、多施設共同、第 3 相試験である。

2.2.4.1. B7841008 試験のデザイン

青年の用法・用量は、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 回皮下投与した。治験実施計画書に規定した出血事象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。両投与群のデータを用いて母集団解析を実施し、個々の推定値を得た。

マルスタシマブは、PFP に充填された 150 mg/mL 注射液を用いて皮下投与した（PFP の市販を目的としていないため、PFS を使用した中国を除く）。PFP の投与が困難であった治験参加者に対し、治験責任医師の判断で PFS を使用することを可能とした。

血漿中 PK 及び PD 測定用の血液試料は、マルスタシマブ投与前（Day 0）及び投与後 Day 7、28（PK のみ）、60、120、180（PD のみ）、240、300 及び 360 に採取した。また、投与前（Day 0）及び投与後 Day 28（Month 1）、60（Month 2）、120（Month 4）、180（Month 6）、

240（Month 8）、300（Month 10）及び 360（Month 12）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。

試験デザイン及び評価方法の詳細は、M5.3.5.2 B7841008 Protocol Amendment 3 に示す。

2.2.4.2. B7841008 試験の薬物動態、薬力学及び免疫原性の結果

12～18 歳未満の年齢群では［以降、青年群という］、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、Day 90 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。青年群の治験参加者は計 23 例（インヒビター保有コホート 9 例、インヒビター非保有コホート 14 例）であった。

12～18 歳未満（青年群）の PK、PD 及び免疫原性の結果を以下に示す。

2.2.4.2.1. 薬物動態の結果

2025 年 5 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、青年の血友病 A 及び血友病 B 患者で評価可能な PK データが少なくとも 1 つ以上得られた治験参加者計 23 例（インヒビター保有コホート 9 例、インヒビター非保有コホート 14 例）のデータを用いて PK 解析を実施した。インヒビター保有コホート、インヒビター非保有コホート、全体集団（インヒビター保有コホート及び非保有コホート）ごとの PK 結果を以下に示す。

- 150 mg 週 1 回皮下投与後
    - 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 回目又は 9 回目の投与）までに定常状態に達したと考えられた。青年にマルスタシマブ 150 mg を週 1 回皮下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、インヒビター保有の治験参加者で約 30,000～37,000 ng/mL、インヒビター非保有の治験参加者で 21,000～30,000 であった（Appendix 1 Table 1a 及び Figure 1a）。
    - マルスタシマブ濃度は概してばらつきが大きく、150 mg を週 1 回皮下投与したときのばらつき（%CV）はインヒビター保有の治験参加者で約 62%～86%、インヒビター非保有の治験参加者で 51%～131%であった。これは投与後の検体採取実時間及び患者の特異性によるものと考えられる（Appendix 1 Table 1a）。
    - 150 mg 週 1 回皮下投与群及び 300 mg 週 1 回皮下投与群の併合データによる ADA 陽性／ADA 陰性の幾何平均値の比から得られた ADA 陽性及び ADA 陰性の治験参加者におけるマルスタシマブの曝露量（幾何平均値）の差は、全時点で–64%～+24%であった（Appendix 1 Table 1b）。幾何平均値の比は、ADA 陽性の治験参加者（3～4 例、幾何%CV 約 29%～337%）は ADA 陰性の治験参加者（17～19 例、幾何%CV 約 70%～124%）と比べ約 28～64%低かった。ADA 陽性群では、ADA 陰性群と比較して、マルスタシマブ濃度（幾何平均値の比）は低かったが、これらの 2 群間でおおむねオーバーラップしており、ADA 陽性群の濃度は ADA 陰性群で認められた濃度の範囲内であった（M5.3.5.3 Supplemental ISI Figure 3c）。
    - インヒビターの有無にかかわらず、マルスタシマブ濃度（中央値）に臨床的に意味のある差は概して認められなかった（Appendix 1 Figure 1a）。

- 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 週 1 回皮下投与時に認められた値よりも高値を示した。（Appendix 1 Table 1a 及び Figure 1a）。予測と一致して高用量群では全時点で用量比例性を上回る増加が認められ、300 mg 週 1 回皮下投与したときのマルスタシマブ濃度（中央値）は、インヒビター保有コホート群（1 例）で約 89,000～123,000 ng/mL、インヒビター非保有コホート（2 例）で約 24,000～60,000 ng/mL であった（Appendix 1 Table 1a）。高用量群では、インヒビター保有の治験参加者 1 例と比較してインヒビター非保有の治験参加者 2 例のマルスタシマブ濃度は低かったが、両コホートの治験参加者数が非常に少なかったこと、及びマルスタシマブの PK のばらつきが大きかったことから、明確な結論を導き出すことはできなかった。

2.2.4.2.2. 薬力学の結果

2025 年 5 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、青年の血友病 A 及び血友病 B 患者で評価可能な PD データが少なくとも 1 つ以上得られた治験参加者計 23 例（インヒビター保有コホート 9 例、インヒビター非保有コホート 14 例）のデータを用いて PD 解析を実施した。インヒビター保有コホート、インヒビター非保有コホート、全体集団（インヒビター保有コホート及び非保有コホート）ごとの PD 結果を以下に示す。

a) 最大トロンビン生成量

- ベースライン時
  - ベースラインにおける全体集団（インヒビター保有及び非保有の治験参加者）の最大トロンビン生成量（中央値）は 12.9～17.4 nM（最小値－最大値：5.3～128.2 nM）であった（Appendix 2 Table 2a）。
  - インヒビター保有コホートとインヒビター非保有コホートの比較：インヒビター非保有の治験参加者ではインヒビター保有の治験参加者と比較してベースライン時の最大トロンビン生成量は高く、インヒビター保有の治験参加者では 7.3～23.8 nM、インヒビター非保有の治験参加者では 5.3～128.2 nM であった（Appendix 2 Table 2a）。
  - 総じてベースライン時の最大トロンビン生成量にばらつきが大きかったことは、投与後の検体採取実時間と最大トロンビン生成量の上昇を引き起こす可能性のある出血事象又は医学的事象によるものと考えられる。
- 150 mg 週 1 回皮下投与後（初回負荷用量 300 mg 皮下投与）
  - 最大トロンビン生成量の絶対値はインヒビター保有及び非保有コホートにおいて増加した。最大 D-ダイマー及び PF 1+2 と同様に、最大トロンビン生成量（中央値）は初回投与後に増加し、Day 7 までに最高値に達し、その後は一定に推移した（Appendix 2 Figure 2a ）。
  - 全体集団（インヒビター保有及びインヒビター非保有）の定常状態（Day 60 以降）の各時点における最大トロンビン生成量の絶対値（中央値）は 26～49 nM で、インヒビター保有の治験参加者では 26～52 nM、インヒビター非保有の治験参加者では 22～49 nM であった（Appendix 2 Table 2a）。

- 全体集団における最大トロンビン生成量の投与後のばらつき（幾何%CV）は 48%～76%で、インヒビター保有の治験参加者では 29%～74%、インヒビター非保有の治験参加者では 49%～91%であった（Appendix 2 Table 2a）。

- ADA 陽性例の最大トロンビン生成量の絶対値（中央値）は ADA 陰性例と比べ高かった（M 5.3.5.3 Supplemental ISI Figure 4c）が、これは ADA 陽性例の治験参加者数が少なかったことから、臨床的関連性の観点からこの差を解釈することは困難であると考える。また、上記に述べたように、最大トロンビン生成量は出血事象の発現に伴う変動に敏感であり、出血事象により変動が大きくなるため、実測値の差に意味のある解釈を導き出すことも困難となる可能性がある。ADA の影響に関しても、インヒビター保有及びインヒビター非保有コホートで同様の傾向が認められた。

- インヒビターの有無にかかわらず、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かった（Appendix 2 Figure 2a）。

- 300 mg 週 1 回皮下投与群の最大トロンビン生成量（中央値）はやや高値を示したが、これは高用量群の治験参加者数が少なかったこと、及び最大トロンビン生成量のばらつきが大きかったことが一因と考えられ、150 mg 週 1 回皮下投与群（20 例）と 300 mg 週 1 回皮下投与群（3 例）の間に臨床的に意味のある差はないことが示された（Appendix 2 Table 2a 及び Figure 2a）。

b) PF 1+2

- ベースライン時

  - ベースラインにおける全体集団（インヒビター保有及び非保有の治験参加者）の PF 1+2 の中央値は 399～622 pmol/L（最小値－最大値：119～1209 pmol/L）であった（Appendix 3 Table 3a）。

  - インヒビター保有コホートとインヒビター非保有コホートの比較：インヒビター保有の治験参加者とインヒビター非保有の治験参加者とで、ベースライン時の PF 1+2 値に臨床的に意味のある差は認められなかった。インヒビター保有の治験参加者のベースライン値は 119～469 pmol/L、インヒビター非保有の治験参加者のベースライン値は 87～337 pmol/L であった（Appendix 3 Table 3a）。

- 150 mg 週 1 回皮下投与後（初回負荷用量 300 mg 皮下投与）

  - PF 1+2 は両コホートにおいて上昇した。最大トロンビン生成量及び D-ダイマーと同様に、PF 1+2 の絶対値（中央値）は初回投与後に上昇し、Day 7 までに最高値に達し、その後は一定に推移した（Appendix 3 Figure 3a）。

  - 全体集団（インヒビター保有及びインヒビター非保有）の定常状態（Day 60 以降）の各時点における PF 1+2（中央値）は 573～665 pmol/L で、インヒビター保有の治験参加者では 462～955 pmol/L、インヒビター非保有の治験参加者では 573～653 pmol/L であった（Appendix 3 Table 3a）。

- 全体集団における PF 1+2 の投与後のばらつき（幾何%CV）は 38%～95%で、インヒビター保有の治験参加者では 44%～156%、インヒビター非保有の治験参加者では 27%～59%であった（Appendix 3 Table 3a）。
- ADA 陽性例の PF 1+2 の絶対値（中央値）は、ADA 陰性例と比べやや低かったが（M5.3.5.3 Supplemental ISI Figure 5c）、これら 2 群間でおおむねオーバーラップしていた。
- インヒビターの有無にかかわらず、PF 1+2 に臨床的に意味のある差は認められなかった（Appendix 3 Figure 3a）。

- 高用量群の治験参加者数が少なかったものの、150 mg 週 1 回皮下投与群（20 例）群と 300 mg 週 1 回皮下投与群（3 例）の間で PF 1+2 に臨床的に意味のある差はないことが示された（Appendix 3 Table 3a 及び Figure 3a）。

c) D ダイマー

- ベースライン時
  - ベースラインにおける全体集団［インヒビター保有及び非保有の青年治験参加者（12 歳以上 18 歳未満）］の D-ダイマー値（中央値）は 0.2 µg/mL であった（Appendix 4 Table 4a）。
  - インヒビター保有コホートとインヒビター非保有コホートの比較：インヒビター保有の治験参加者とインヒビター非保有の治験参加者とで、ベースライン時の D ダイマー値に臨床的に意味のある差は認められず、インヒビター保有の治験参加者のベースライン値は 0.1～1.0 µg/mL、インヒビター非保有の治験参加者では 0.0～0.7 µg/mL であった（Appendix 4 Table 4a）。
- 150 mg 週 1 回皮下投与後（初回負荷用量 300 mg 皮下投与）
  - D-ダイマーの絶対値は両コホートにおいて上昇した。最大トロンビン生成量及び PF 1+2 と同様に、D-ダイマー（中央値）は初回投与後に上昇し、Day 7 までに最高値に達し、その後は一定に推移した（Appendix 4 Table 4a）。
  - 全体集団（インヒビター保有及びインヒビター非保有）の定常状態（Day 60 以降）の各時点における D-ダイマーの絶対値（中央値）は 0.4～0.5 µg/mL で、インヒビター保有の治験参加者では 0.4～0.6 µg/mL、インヒビター非保有の治験参加者では 0.3～0.4 µg/mL であった（Appendix 4 Table 4a）。
  - 全体集団における D-ダイマーの投与後のばらつき（幾何%CV）は 44%～81%で、インヒビター保有の治験参加者では 34%～106%、インヒビター非保有の治験参加者では 41%～100%であった（Appendix 4 Table 4a）。
  - 概して、ADA 陽性の治験参加者と ADA 陰性の治験参加者の D-ダイマーの絶対値に臨床的に意味のある差はみられなかった（M5.3.5.3 Supplemental ISI Figure 6c）。
  - インヒビター保有の有無にかかわらず、D-ダイマー濃度に臨床的に意味のある差は認められなかった（Appendix 4 Figure 4a）。

- 300 mg 週 1 回皮下投与群の D-ダイマー（中央値）はやや低値を示したが、これは高用量群では治験参加者数が 3 例と少なかったことから、臨床的関連性の観点からこの差を解釈することは困難であると考える（Appendix 4 Table 4a 及び Figure 4a）。

d) 総 TFPI

- ベースライン時
  - ベースラインにおける全体集団［インヒビター保有及び非保有の青年治験参加者（12 歳以上 18 歳未満）］の総 TFPI 値の中央値は、118～143 ng/mL（最小値－最大値：71.9～219 ng/mL）であった（Appendix 5 Table 5a）。
  - インヒビター保有コホートとインヒビター非保有コホートの比較：インヒビター保有の治験参加者とインヒビター非保有の治験参加者とで、ベースライン時の総 TFPI 値に臨床的に意味のある差は認められず、インヒビター保有の治験参加者のベースライン値は 83.6～219 ng/mL、インヒビター非保有の青年治験参加者（12 歳以上 18 歳未満）では 71.9～179 ng/mL であった（Appendix 5 Table 5a）。
- 150 mg 週 1 回皮下投与後（初回負荷用量 300 mg 皮下投与）
  - 総 TFPI 濃度は両コホートにおいて上昇した。他の PD マーカーと同様に、総 TFPI 濃度（中央値）は初回投与後に上昇し、Day 7 までに最高値に達し、その後は一定に推移した（Appendix 5 Table 5a）。
  - 全体集団（インヒビター保有及びインヒビター非保有）の定常状態（Day 60 以降）の各時点における総 TFPI の中央値は 397～463 ng/mL で、インヒビター保有の治験参加者では 461～512 ng/mL、インヒビター非保有の治験参加者では 341～434 ng/mL であった（Appendix 5 Table 5a）。
  - 全体集団における総 TFPI の投与後のばらつき（幾何%CV）は 41%～57%で、インヒビター保有の治験参加者では 34%～73%、インヒビター非保有の治験参加者では 21%～65%であった（Appendix 5 Table 5a）。
  - ADA 陽性例の総 TFPI 濃度（中央値）は ADA 陰性例と比べ低かったが（M 5.3.5.3 Supplemental ISI Figure 7c）、両集団でおおむねオーバーラップしていた。概して、ADA の影響に関しても、インヒビター保有及びインヒビター非保有コホートで同様の傾向が認められた。
  - インヒビター保有の有無にかかわらず、総 TFPI 濃度に臨床的に意味のある差は認められなかった（Appendix 5 Figure 5a）。
- 予測と一致して、300 mg 週 1 回皮下投与へ増量後の総 TFPI 濃度は上昇し、150 mg 週 1 回皮下投与と比較して高値で、全体集団（3 例）の定常状態での範囲（中央値）は 557～737 ng/mL であった（Appendix 5 Table 5a 及び Figure 5）。

2.2.4.2.3. 免疫原性の結果

2025 年 5 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、12 歳以上 18 歳未満の血友病 A 及び血友病 B 患者で評価可能な ADA 結果が少なくとも 1 つ以上得られた治験参加者計 24 例（インヒビター保

有コホート 9 例、インヒビター非保有コホート 15 例）のデータを用いて ADA 解析を実施した。

- ADA 評価可能な 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者 24 例中 1 例に、ベースラインにおいて ADA 陽性が認められた。

- ADA 評価可能な 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者 24 例のうち、4 例（発現割合 16.7%、M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 2f）に ADA 陽性（いずれも投与に起因するもの）が認められ、うち 3 例はインヒビター保有コホート（3/9 例：33.3%）、1 例はインヒビター非保有コホート（1/15 例：6.7%）であった。

- ADA 抗体価は低かった［最高抗体価（log_{10}）= 3.16、抗体価（log_{10}）カットオフ値 = 1.53；M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 17c］。4 例の ADA 陽性の治験参加者のうち 2 例（50.0%；M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 1f）は、投与後の免疫原性の初回評価時（Day 28）までに ADA 陽性となった。

- ADA 陽性が認められた 75.0%（3/4 例）は一過性であり（いずれかの時点で 16 週間未満の ADA 陽性）、25.0%（1/4 例）は持続性（治験期間中のいずれかの時点で 16 週間以上の ADA 陽性）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（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 3f）。持続性の ADA 陽性例 1 例の ADA 持続期間は 300 日で、抗体価（log_{10}）は 2.27～3.16（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 4c 及び Table 17c）、カットオフ日時点で ADA 陽性［抗体価（log_{10}）= 2.27］であった。一過性の 3 例（75.0%）ではカットオフ日時点で ADA の発現は認められなかった（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 1f）。

- ADA 陽性治験参加者 4 例のうち 1 例（インヒビター保有）は NAb 陽性であった［ADA 陽性治験参加者に対する発現割合（1/4 例）=25.0%、ADA 評価可能治験参加者に対する発現割合（1/24 例）=4.2%、M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 2f］。

- この NAb 陽性例は投与に起因するものであり、抗体価は低く［最大抗体価（log_{10}）= 2.26、抗体価（log_{10}）カットオフ値 = 1.08］、120 日間持続の持続性の NAb［抗体価（log_{10}）の範囲 = 1.58～2.26、抗体価（log_{10}）カットオフ値 = 1.08（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 4c 及び Table 17c）］であった。試験終了時に NAb 陽性を示した治験参加者はいなかった。

6～12 歳未満のインヒビター保有及び非保有の治験参加者における免疫原性の結果は M5.3.5.3 Supplemental ISI に示した。

2.2.5. B7841007 試験（第 3 相長期継続投与試験）

B7841007 試験は、親試験である第 3 相臨床試験（B7841005 試験及び B7841008 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、忍容性及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。

2.2.5.1. B7841007 試験のデザイン

本試験の中間解析には、親試験である B7841005 試験又は B7841008 試験を完了し、2025 年 5 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。

親試験である B7841005 試験又は B7841008 試験参加中に使用した用量を用いて、B7841007 試験の治験参加者は治験期間中、予防を目的として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。

Day 1（又は B7841005 試験及び B7841008 試験終了時），Day 180（6 カ月）及び Day 360（12 カ月）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 及び 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及び PD（TFPI、PF 1+2、最大トロンビン生成量及び dPT）評価用の血液試料を採取した。

なお、前回の中間解析時点ではデータは非常に限られており、ADA 評価可能例数が 44 例、発現割合が 2.3%であった（初回承認申請資料、Amended ISI）。

試験デザイン及び方法に関する詳細は、M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 3 に示した。

2.2.5.2. B7841007 試験の薬物動態、薬力学及び免疫原性の結果

2.2.5.2.1. 薬物動態及び薬力学の結果

ADA 及び 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 及び PD の評価は行わなかった。

2.2.5.2.2. 免疫原性の結果

ベースライン値は親試験である B7841005 試験及び B7841008 試験の投与前測定値とした。

中間 CSR の 2025 年 5 月 ■ 日のデータカットオフ時点で、本長期継続投与試験における評価可能な ADA 結果が少なくとも 1 つ以上得られた治験参加者のデータを用いて ADA 解析を実施し、その要約を以下に示す。

a) 親試験 B7841005 試験：B7841005 試験から組み入れられ、マルスタシマブ 150 mg 又は 300 mg の週 1 回皮下投与を受けた成人及び青年のインヒビター保有又は非保有の血友病 A 及び血友病 B 治験参加者 154 例のうち計 146 例から評価可能な ADA の測定結果が得られた。

   - 成人（116 例）；インヒビター保有コホート：28 例、インヒビター非保有コホート：88 例
   - 青年（30 例）；インヒビター保有コホート：12 例、インヒビター非保有コホート：18 例

b) 親試験 B7841008 試験：B7841008 試験から組み入れられ、マルスタシマブ 75 mg 又は 150 mg の週 1 回皮下投与を受けた青年及び小児のインヒビター保有又は非保有の血友病 A 及び血友病 B 治験参加者 53 例のうち計 27 例から評価可能な ADA の測定結果が得られた。

   - 青年（17 例）；インヒビター保有コホート：7 例、インヒビター非保有コホート：10 例

- **成人**（親試験 B7841005 試験）

- ADA 評価可能な成人治験参加者 116 例のうち 2 例（インヒビター保有及び非保有）にベースライン時に ADA 陽性が認められた。

- ADA 評価可能な成人治験参加者 116 例のうち、7 例（発現割合 6.0%；M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.5）が ADA 陽性（いずれも投与に起因）であった。ADA 陽性の治験参加者 7 例のうち、1 例はインヒビター保有コホート（インヒビター保有コホート 1/28 例、3.6%）、6 例はインヒビター非保有コホート（インヒビター非保有コホート 6/88 例、6.8%）の治験参加者であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.5）。

- ADA 抗体価は低かった［最高抗体価（log_{10}）= 3.28、抗体価（log_{10}）カットオフ値 = 1.53］。ADA 陽性の治験参加者 7 例のうち 2 例（28.6%；M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.5）は、1 年目の Day 180 の初回評価来院時までに ADA 陽性反応を示した（いずれも親試験終了時には陰性）。

- ADA 陽性反応が認められた成人治験参加者のうち、71.4%（5/7 例）は一過性（いずれかの時点で 16 週間未満の ADA 陽性）、14.3%（1/7 例）は持続性（治験期間中のいずれかの時点で 16 週間以上の ADA 陽性）、14.3%（1/7 例）は不確定であったことから、大部分の治験参加者の ADA 陽性反応が一過性のものであったことが示された。持続性の ADA 陽性例 1 例の ADA 持続期間は 715 日であり（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.5）、3 年目の Day 180 でも ADA 陽性であった［抗体価（log_{10}）= 2.49］。

- 本長期継続投与試験中に NAb 陽性反応を示した成人治験参加者はいなかった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.5）。

- **青年（12 歳以上 18 歳未満）：**

  - 親試験 B7841005 試験：

B7841005 試験から組み入れられた ADA 評価可能な青年治験参加者 30 例のうち、ベースライン時に ADA 陽性が認められた治験参加者はいなかった。

ADA 評価可能な青年治験参加者 30 例のうち、3 例（発現割合 10.0%；M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.5）が ADA 陽性（いずれも投与に起因）であった。ADA 陽性の治験参加者 3 例のうち、2 例はインヒビター保有コホート（インヒビター保有コホート 2/12 例、16.7%）、1 例はインヒビター非保有コホート（インヒビター非保有コホート 1/18 例、5.6%）であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.5）。

ADA 抗体価は低値であった［最高抗体価（log_{10}）= 2.48、抗体価（log_{10}）カットオフ値 = 1.53］。ADA 陽性の治験参加者 3 例のうち 1 例は（33.3%；M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.5）1 年目の Day 180 初回評価来院時までに ADA 陽性に、2 例は 1 年目の Day 360 までに ADA 陽性反応を示した（いずれも親試験終了時には陰性）。

ADA 陽性反応が認められた青年治験参加者のうち、66.7%（2/3 例）は一過性（いずれかの時点で 16 週間未満の ADA 陽性）、33.3%（1/3 例）は持続性（治験期間中のいずれかの時点で 16 週間以上の ADA 陽性）であったことから、大部分の治験参加者の ADA 陽性反応が一過性のものであったことが示された。持続性の ADA 陽性例 1 例の ADA 持続期間は 717 日であり（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.5）、3 年目の Day 360 最終評価来院時でも ADA 陽性であった［抗体価（log_{10}）= 2.11］［注：ADA 検体は 6 カ月ごとの採取であるため、免疫原性

の用語及び定義に基づいた一過性であるかどうかを正確に示すことは不可能である（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Appendix 16.2.8.5.16）。したがって、一過性であるかどうかの判断は本試験デザインの観点での解釈とする。］

B7841005 試験から本長期継続投与試験に移行した青年治験参加者で NAb 陽性反応を示した治験参加者はいなかった。

- 親試験 B7841008 試験：

B7841008 試験から組み入れられた ADA 評価可能な青年治験参加者 17 例のうち 1 例にベースライン時に ADA 陽性が認められた（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 1f）。

ADA 評価可能な青年治験参加者 17 例のうち、インヒビター保有コホートの 1 例（発現割合 5.9 %；M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 2f)）に 1 時点（1 年目 Day 360）における ADA 陽性（投与に起因）が認められた。ADA 抗体価は低かった［最高抗体価（log_{10}）= 1.99、抗体価（log_{10}）カットオフ値 = 1.53］。

データカットオフ時点で、ADA 検査結果が 1 件しか得られていないため、この治験参加者を一過性又は持続性に分類することはできない。

B7841008 試験から本長期継続投与試験に移行した青年治験参加者で NAb 陽性反応を示した治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 1f）。

B7841008 試験から本長期継続投与試験に移行した 6 歳以上 12 歳未満の集団（カットオフ時点で ADA 評価可能であった治験参加者：10 例）における ADA 及び NAb に関しては M5.3.5.3. ISI 及び M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR に示した。

全体として、本長期継続投与試験（2025 年 5 月 ■ 日のデータカットオフ時点）でのインヒビター保有及び非保有の血友病患者集団における ADA の発現割合は、成人で 6%、青年で 6%～10%であった。概して、マルスタシマブによる免疫原性の発現割合及び抗体価は低く、大部分の治験参加者では一過性のプロファイルを示した。また、NAb 陽性例は 0%であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.5）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 単回投与時及び反復投与時の薬物動態（インヒビター保有及び非保有治験参加者）

以降の項では、特に明記しない限り、インヒビター保有及び非保有に関する治験参加者の NCA 解析と母集団解析の結果を示す。本一変申請の M2.7.2 に記載した NCA の結果（第 1 相及び第 2 相試験の単回及び反復投与）は内容を理解しやすくするために示しているが、初回承認申請資料の M2.7.2 で既に示しており、*斜体*で表示している。

最新の母集団 PK 及び PKPD 解析の結果［健康治験参加者を対象としたすべての治験（B7841001 試験、B7841009 試験及び B7841010 試験）及び小児治験参加者を対象として進行中の小児第 3 相試験（B7841008 試験）のインヒビター保有及び非保有の青年血友病治験参加者並びに完了した試験（B7841002 試験、B7841003 試験及び B7841005 試験）のインヒビター保有及び非保有の青年及び成人血友病治験参加者からデータを収集する］の結果を以降の項に記載する。母集団 PK 解析及び母集団 PKPD 解析、並びに母集団解析のデザイン、評価、データの取り扱い、モデリング方法、結果について M5.3.5.3 PMAR-1331-Supplement2-JA に記載している。

また、完了した第 3 相試験である B7841005 試験（インヒビター保有及び非保有の成人及び青年）及び進行中の B7841008 試験（インヒビター保有及び非保有の青年）の血漿中濃度データ及び濃度-時間曲線の要約を、試験別、年齢群及び用量群別に Appendix 1 に示した。

第 2 相試験及び第 3 相試験（B7841005 試験のインヒビター非保有コホート治験参加者のみ）の血漿中マルスタシマブ濃度データの要約及び要約プロットは初回承認申請資料の M2.7.2、Appendix 1 及び Appendix 2 を参照のこと（本資料では再掲しない）。

3.1.1. 吸収、分布、代謝、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、48～146 時間）、血友病患者で 70～73 時間（範囲、23～167 時間）であった（B7841001 試験、B7841010 試験、B7841002 試験及び B7841009 試験）。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、23～97 時間：B7841002 試験）であった［初回承認申請資料 M2.7.2］。

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（B7841001 試験、初回承認申請資料 M2.7.2）。

母集団 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 72%（RSE = 5.6%；95% CI: 68%, 74%）と推定された（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 14）。単回投与（NCA 解析）及び反復投与（母集団 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、静脈内投与及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 は過小又は過大に推定されるとの報告がある[2]。

投与部位（腕、大腿部及び腹部）の影響を評価した母集団 PK 解析では、腕、大腿部及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-1331-Supplement2-JA Table 21）。

インヒビター保有コホートと非保有コホートを併合した集団と、初回承認申請時に示したインヒビター非保有コホート集団のみ（初回承認申請資料 M2.7.2）の解析から得られた母集団推定値を比較したとき、臨床的に意味のある差は認められなかった。

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（B7841001 CSR）、健康な治験参加者及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（初回承認申請資料：B7841010 CSR, M5.3.3.1 B7841001 CSR 及び M2.7.2）。

母集団 PK 解析による V_c、V_p 及びこれらの値から求めた V_{ss} の推定値（%RSE）はそれぞれ、3.4 L（6.7%）、2.8 L（8.1%）、6.2 L であった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 14）。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。

初回承認申請時に報告した値と比較して、V_p に 43%、V_{ss} に 28%の差が認められたが、これらの差は臨床的に意味のあるものではないと考える（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table A10.3）。

3.1.1.3. 代謝

更新なし。

マルスタシマブの代謝についての詳細は、初回承認申請資料（M2.7.2.3.1.1.3）に示した。

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（B7841002 試験、初回承認申請資料 M2.7.2）。

マルスタシマブの消失に関して、線形及び非線形の CL に分割して母集団 PK 解析を実施した（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA 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。最終の母集団 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）及び最大反応速度（V_{max}）は、それぞれ 0.0159 L/hr（8.4%）、2.87 nM（9.5%）、0.73 nM/hr（4.5%）と推定された（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 14）。

母集団 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 カ月以内にマルスタシマブの約 90%が消失されると予測され、50%が消失する時間（中央値）は 6～12 日であった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 22）。薬物の消失時間は、薬物の純粋な消失に影響を受け、薬物が体内から消失するまでに要した時間を反映した。

インヒビター保有コホートと非保有コホートを併合した集団と、初回承認申請時に示したインヒビター非保有コホート集団のみ（初回承認申請資料 M2.7.2）の解析から母集団推定値を比較したとき、臨床的に意味のある差は認められなかった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table A10.3）。

3.1.2. 健康な治験参加者及び血友病患者

NCA 解析（B7841001 試験、B7841002 試験、B7841009 試験及びB7841010 試験）及び母集団 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（初回承認申請資料 M2.7.2）。

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、健康な治験参加者及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。（初回承認申請資料 M2.7.2.3.1.2）。

母集団 PK 解析の結果、健康な治験参加者の CL は血友病患者より 5.0%（RSE = 276%, 95% CI: -11.2%, -17.4%）高いことが示唆された（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 14）。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 7.8%低く（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 15）、これらは臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

インヒビター保有コホートと非保有コホートを併合した集団と、初回承認申請時に示したインヒビター非保有コホート集団のみ（初回承認申請資料 M2.7.2）の解析から得られた母集団推定値を比較したとき、臨床的に意味のある差は認められなかった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table A10.3）。

3.1.3. 定常状態時のマルスタシマブの曝露量及び蓄積性（インヒビター保有及び非保有の治験参加者）

インヒビター保有及び非保有の血友病治験参加者を対象としたマルスタシマブの週 1 回皮下投与では、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 Day 7 には定常状態付近まで上昇し、その後約 60 日（すなわち 8 回目又は 9 回目の投与時、$t_{½\ eff}$ の 3 倍以内）までに定常状態に達した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.3）。

母集団 PK 解析で求めたマルスタシマブの定常状態時の $t_{½\ eff}$（幾何平均値）は各用量群間において成人及び青年ともに約 19～23 日の範囲であった[3]。（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 17）。薬物の $t_{½\ eff}$ は、ACCR（吸収、線形及び非線形クリアランスに依存）及び投与間隔により、定常状態及び薬物消失に達するまでの時間に影響を受ける[3]。このメトリックは薬剤の純粋な排泄を反映していない。

母集団 PK 解析から、年齢群及び用量群における定常状態の ACCR（幾何平均値）は約 4.5～5.4 の範囲であることが示された（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 17）。母集団 PK 解析で求めたインヒビター保有及び非保有治験参加者における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 及び $t_{½\ eff}$ のモデル推定値を Table 2 に示す（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table A10.7）。

インヒビター保有コホートと非保有コホートを併合した集団と、初回承認申請時に示したインヒビター非保有コホート集団のみ（初回承認申請資料 M2.7.2）の解析から得られた母集団推定値を比較したとき、臨床的に意味のある差は認められなかった。

Table 2. Summary of Marstacimab Secondary PK Parameters by Age Group and Inhibitor Status for 150 mg Dosing Regimen

Parameter	Adults Without Inhibitors	Adults With Inhibitors	Adolescents Without Inhibitors	Adolescents With Inhibitors
Participants (N)	99	34	29	21
Mean $C_{min,ss}$ (% CV)	13200 (96.6)	15000 (78.9)	29500 (76.2)	33400 (68.0)
Geometric Mean $C_{min,ss}$ (% Geometric CV)	7010 (236)	8440 (253)	23200 (87.7)	27000 (79.1)
Median $C_{min,ss}$	8530	13000	26100	34100
(2.5 - 97.5%ile)	(293 - 47700)	(248 - 40400)	(3680 - 76600)	(7850 - 83500)
Mean $C_{max,ss}$ (% CV)	18000 (79.3)	21100 (66.9)	37300 (66.6)	43100 (61.0)
Geometric Mean $C_{max,ss}$ (%Geometric CV)	12500 (121)	15200 (125)	31100 (70.2)	36900 (63.6)
Median $C_{max,ss}$	13100	18800	32300	43100
(2.5 - 97.5%ile)	(1240 - 54300)	(2010 - 49400)	(7550 - 87100)	(13900 - 102000)
Mean $C_{avg,ss}$ (% CV)	16300 (84.6)	18800 (70.4)	34600 (69.9)	39600 (63.1)
Geometric Mean $C_{avg,ss}$ (%Geometric CV)	10700 (140)	12900 (144)	28400 (74.7)	33400 (67.6)
Median $C_{avg,ss}$	11000	16400	30300	38200
(2.5 - 97.5%ile)	(826 - 52300)	(1630 - 45400)	(6070 - 83800)	(11700 - 94300)
Mean AUC_{ss} (% CV)	2740000 (84.6)	3160000 (70.4)	5810000 (69.9)	6650000 (63.1)
Geometric Mean AUC_{ss} (%Geometric CV)	1790000 (140)	2170000 (144)	4760000 (74.7)	5610000 (67.6)
Median AUC_{ss}	1840000	2760000	5090000	6420000
(2.5 - 97.5%ile)	(1390000 - 8790000)	(2740000 - 7630000)	(1020000 - 14100000)	(1960000 - 15900000)
Mean ACCR (% CV)	5.52 (60.0)	5.03 (73.1)	5.74 (81.9)	4.60 (52.3)
Geometric Mean ACCR (%Geometric CV)	4.69 (64.0)	4.07 (71.6)	4.82 (57.8)	4.10 (51.6)
Median ACCR	5.13	3.96	4.53	4.10
(2.5 - 97.5%ile)	(1.35 - 12.7)	(1.63 - 15.5)	(2.23 - 17.1)	(1.99 - 9.79)
Mean effective $t_{½}$ (% CV)	24.2 (66.6)	21.8 (82.2)	25.3 (90.2)	19.8 (59.4)
Geometric Mean effective $t_{½}$ (%Geometric CV)	19.5 (80.7)	16.4 (89.7)	20.5 (65.9)	16.9 (61.5)
Median effective $t_{½}$	22.4	16.7	19.5	17.4
(2.5 - 97.5%ile)	(3.6 - 59.2)	(5.09 - 72.7)	(81.7 - 80.7)	(6.96 - 45.0)

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 effective $t_{½}$ 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-Supplement2-JA Table 12.

3.1.4. 用量比例性（インヒビター保有及び非保有の治験参加者）

第 1 相及び第 1b/2 相試験のデータを用いた用量比例性評価の結果の概要は初回承認申請資料 M 2.7.2 に示した。

母集団 PK 解析では、Wolfsegger et al[4] に記載されたべき乗モデル［$AUC_{ss} = mDose^{b}$ 又は $\log AUC_{ss} = b \times \log(Dose) + m$］を用いて、3 つの用量（150 mg、300 mg 及び 450 mg）における血友病患者を対象としたマルスタシマブの用量比例性を評価した。

その結果、m（切片）の点推定値は 5.42（95% CI：0.96，9.88）、であり、b（比例指数又は線形化方程式の傾き）の点推定値は 1.82（95% CI：-3.43，7.07）であった。傾きの点推定値 1.82（p = 0.142）から、用量を 2 倍にしたときの AUC_{ss} は 3.53 倍（$2^{1.82}$）に上昇すると予測された（初回承認申請資料 PMAR-1331-Amendment Table 18）が、データのバラツキが大きく、b の 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（初回承認申請資料 M2.7.2）。

150 mg 週 1 回皮下投与及び 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 2240 µg•hr/mL（2.5～97.5 パーセンタイル：137～8500 µg•hr/mL）及び 8900 µg•hr/mL（2.5～97.5 パーセンタイル：3270～23500 µg•hr/mL）で、用量を 2 倍にしたとき約 4.0 倍に上昇すると予想された（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 17）。$C_{max,ss}$ のモデル予測推定値でも同様の傾向が認められた。

インヒビターの有無にかかわらず、150～450 mg の皮下投与範囲では、マルスタシマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）は用量比をわずかに上回って上昇した。

インヒビター保有コホートと非保有コホートを併合した集団と、初回承認申請時に示したインヒビター非保有コホート集団のみ（初回承認申請資料 M2.7.2）の解析から得られた母集団推定値を比較したとき、臨床的に意味のある差は認められなかった。

3.1.5. 薬物動態の変動（インヒビター保有及び非保有の治験参加者）

第 3 相試験において、インヒビター保有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（%CV）は成人で 58%～81%、青年で 43%～69%であった［M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR (Initial MAA)］。この変動は、インヒビター非保有の治験参加者に認められた PK の変動と類似していた（*成人：62%～92%、青年：40%～85%、初回承認申請資料 M2.7.2*）。

母集団 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）の範囲は成人で 55%～81%、青年で 47%～67%であった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 17）。

インヒビター保有コホートと非保有コホートを併合した集団と、初回承認申請時に示したインヒビター非保有コホート集団のみ（初回承認申請資料 M2.7.2）の解析から得られた母集団推定値を比較したとき、臨床的に意味のある差は認められなかった。

3.2. 内因性及び外因性要因

内因性及び外因性要因（人口統計学的特性、人種、クレアチニン・クリアランス、肝機能障害、ADA 及びインヒビターの有無等）の影響を検討するため、すべての健康治験参加者を対象とした試験（B7841001 試験、B7841009 試験及び B7841010 試験）、成人及び青年のインヒビ

ター保有及び非保有の血友病治験参加者を対象とした完了した試験（B7841002 試験、B7841003 試験及び B7841005 試験）、及び現在進行中の第 3 相試験（B7841008 試験）から得られたマルスタシマブの PK（濃度）及び PD（総 TFPI 及び最大トロンビン生成量）を用いて母集団 PK 及び PKPD 解析を実施した。また、年齢及び体重（青年 vs 成人）の異なる様々な集団（血友病型、インヒビター保有及び非保有等）における用法・用量を支持するために、人口統計学的特性、人種、クレアチニン・クリアランス、肝機能障害、ADA、及びインヒビターの有無等の内因性及び外因性要因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 及び一次吸収を含む 2-コンパートメントモデルを使用した。母集団 PK 及び PKPD 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、PMAR（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA）に示した。

3.2.1. インヒビターの有無（インヒビター保有患者とインヒビター非保有治験参加者の比較）

第 1b/2 相試験の B7841002 試験で非常に限られた数のインヒビター保有血友病治験参加者を対象とした NCA 解析の結果は過去に提出されており、マルスタシマブの PK 及び PD において、インヒビター保有コホートとインヒビター非保有コホートとの間に意味のある差は認められなかった（初回承認申請資料 M2.7.2）。

PK：

B7841005 試験及び B7841008 試験で得られた実測値の比較では、インヒビター保有コホート治験参加者とインヒビター非保有コホート治験参加者の間にマルスタシマブの血漿中濃度の臨床的に意味のある差は認められなかった（Appendix 1 Figure 1a 及び Table 1a）。

インヒビターの有無を共変量とする母集団 PK 解析及び NCA 解析により、インヒビター保有又は非保有がマルスタシマブの PK に及ぼす影響を評価した。母集団 PK 解析の結果、インヒビター保有の血友病治験参加者の方がインヒビター非保有の治験参加者よりもマルスタシマブの線形 CL が 10.0%（RSE = 117%）高かった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 14）。また、V_c における 2 集団間の差は 9.2%（RSE 80.4%）であった。

母集団 PK 解析では、インヒビター保有により、10.0%（RSE 117%）でマルスタシマブの線形 CL が増加し、9.2%（RSE = 80.4%）で V_c が減少した（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 14）。これらの推定値の RSE は高く、95% CI はいずれも 0 を含んでいなかったため、これらの影響は臨床的に意味があるとはみなされなかった。モデル PK パラメータの比較（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 16, Figure 23）では、インヒビター保有コホートとインヒビター非保有コホートの治験参加者間に良好な一貫性が認められた。インヒビター保有コホート集団と非保有インヒビターコホート集団の間の副次的 PK パラメータ（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、AUC_{ss}、ACCR など）については、高いばらつきが認められることを考慮すると、臨床的に意味のある差はみられないと考えられる。ほとんどの場合、パラメータ値の 2.5～97.5 パーセンタイルは重なっていた（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table A10.7）。

以上のように、インヒビター保有及び非保有血友病集団の間の比較において、マルスタシマブの PK に臨床的に意味のある差は認められなかった。

PD：

インヒビター非保有治験参加者（両年齢群）では、インヒビター保有治験参加者と比較してベースライン時の最大トロンビン生成量が高値を示した（初回承認申請資料の B7841005 Interim CSR Table 14.5.6.1.1、M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.5.6.1.1.1i, Appendix 2 Table 2a 及び

Figure 2a, M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 24）。これらの所見は、Kavakli ら[5]及び Mancuso ら[6]により報告された所見と類似している。B7841005 試験では、観察されたベースライン時の最大トロンビン生成量の値には大きなばらつきがあり、インヒビター非保有の成人治験参加者では 3.6～141.6 nM、インヒビター保有の成人治験参加者では 2.8～43.6 nM であった（Appendix 2 Table 2a）。B7841005 試験及び B7841008 試験の併合試験を通じて、ベースライン時の最大トロンビン生成量はインヒビター非保有の青年治験参加者で 5.3～128.2 nM であったのに対し、インヒビター保有の青年治験参加者では 2.5～27.2 nM であった（Appendix 2 Table 2a）。

最終の PKPD モデルに基づく推定値を比較したところ、インヒビター保有コホート治験参加者［中央値（範囲）=10.8 nM（9.5～13.4 nM）］のベースライン時の最大トロンビン生成量（PBASE）値がインヒビター非保有コホート治験参加者［中央値（範囲）=18.7 nM（14.6～92.7 nM）］より約 42%低かった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 24）。その他の PD 評価項目に関して、インヒビター保有の有無による治験参加者間でのベースライン値に臨床的に意味のある差は認められなかった（インヒビター非保有コホート治験参加者：初回承認申請資料の B7841005 Interim CSR Table 14.5.6.1.1 及びインヒビター保有のコホート治験参加者：M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.5.6.1.1.1i）。

週 1 回のマルスタシマブ皮下投与（150 mg 週 1 回皮下投与）後の最大トロンビン生成量の中央値（全時点）は、インヒビター保有の成人治験参加者（34 例）では 49～70 nM であったのに対し、インヒビター非保有の成人治験参加者（85 例）では 63～66 nM であった。インヒビター保有の青年治験参加者（13 例）の中央値は 32～52 nM であったのに対し、インヒビター非保有の青年治験参加者（17 例）の中央値は 41～54 nM であった（Appendix 2 Table 2a）。投与後の最大トロンビン生成量の中央値は、インヒビター非保有コホート治験参加者と比較してインヒビター保有コホート治験参加者ではやや低いが（ベースライン値が低いことに起因する可能性が高い）、これらの差は臨床的に意味のあるものではない。

投与後のその他の PD マーカーについて、インヒビター保有及び非保有の血友病治験参加者間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Appendix 2 Figure 2a、Appendix 3 Figure 3a、Appendix 4 Figure 4a 及び Appendix 5 Figure 5a）。

以上のことから、成人及び青年血友病治験参加者に対して週 1 回のマルスタシマブの皮下投与後に、マルスタシマブの PK 及び PD に、インヒビターの有無にかかわらず、血友病治験参加者間で臨床的に意味のある差は認められない。これらの結果は、母集団解析だけでなく各試験のデータでも同様であった。

3.2.2. 体重

体重はインヒビターの有無にかかわらずマルスタシマブの PK を記述する重要な共変量であった。標準化した体重を V_c、CL、Q 及び V_p に対する共変量として含めた。CL 及び V_c のアロメトリック定数はそれぞれ 0.83 及び 1.46 と推定された（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 14）。Q 及び V_p のアロメトリック定数はそれぞれ 0.75 及び 1 に固定した（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Appendix 6）。この解析から得られた母集団推定値において、初回承認申請資料の M2.7.2 に記載された値との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table A10.3）。

- マルスタシマブの PK について、体重が軽いほどマルスタシマブ濃度が上昇する傾向が認められた（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Figure 36）。青年の血友病治験参加者のマルスタシマブ濃度［AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$（幾何平均値）］は成人の血友病治験

参加者と比較して 2.5～3.4 倍高かった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 17）が、これら曝露量の差は、主に青年と成人の間の体重差によって説明可能であった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 15 及び Figure 17）。

- 母集団 PK 解析の結果、成人に対する青年のマルスタシマブの線形 CL 及び V_c の事後推定値の幾何平均値の比はそれぞれ-18.6%及び-34.9%と推定された。体重で補正した成人に対する青年の線形 CL 及び V_c の幾何平均値の比はそれぞれ+7.94%及び-13.5%であった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 15）。体重による補正により、成人と青年の間で認められたクリアランス及び分布容積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。

- 体重の範囲は、成人（ベースライン時の体重：38～120 kg）と青年（ベースライン時の体重：25～94 kg）で大部分がオーバーラップ（38～94 kg の 56 kg 分）していた（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 5）。B7841008 試験における青年の体重下限である 25 kg 付近の体重であった 2 例の治験参加者は、最も高いマルスタシマブ濃度を示した。

- 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、成人と青年治験参加者で認められた PK の差は臨床的に意味のある差ではなかった。インヒビター保有及び非保有の治験参加者のいずれにおいても、体重に基づく用量調節は不要である（M5.3.3.5 PMAR -1331-Supplement2-JA Figure 36）。

3.2.3. 年齢

臨床試験における血友病患者集団の年齢の中央値は 27 歳（範囲：12～74 歳、65 歳超の血友病患者数：2 例）と若年層であったため、年齢の影響はモデルの共変量として含められていない（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 5）。また、青年と成人間のマルスタシマブの PK の差は、体重を共変量としてモデルに含めることでおおむね説明可能であった。

3.2.4. 人種

人種を共変量として含めた母集団 PK 解析及び NCA 解析結果の比較により、マルスタシマブの PK に対する人種の影響を評価した。

第 1 相試験でアジア人集団（日本人及び中国人）と非アジア人集団のデータを用いた NCA 解析を比較したところ、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（初回承認申請資料 M2.7.2.3.2.3）。

母集団 PK 解析の結果、インヒビター保有及び非保有治験参加者におけるアジア人及び非アジア人の CL 値の比は 19.3%（RSE = 41%）であった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 14）。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個別に補正した CL の幾何平均値の比は約 25%であった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 15）。アジア人と非アジア人治験参加者の個別 CL はその大部分はオーバーラップしており（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Figure 16）、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。

インヒビター保有コホートと非保有コホートを併合した集団と、初回承認申請時に示したインヒビター非保有コホート集団のみ（初回承認申請資料 M2.7.2）の解析から得られた母集団推定

値を比較したとき、臨床的に意味のある差は認められなかった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table A10.3）。

3.2.5. 肝機能障害

一般的に、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[7]、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。

臨床試験に参加した血友病 A 及び血友病 B 患者のうち、肝機能が正常（総ビリルビン及び AST ≤ ULN）であった治験参加者は 204 例、軽度肝機能障害（総ビリルビン：1.0 × ULN から 1.5 × ULN 又は AST > ULN）を有していた治験参加者は 20 例であった。軽度肝機能障害はマルスタシマブの CL に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。母集団 PK 解析の結果からは、軽度肝機能障害を有する治験参加者の CL は肝機能が正常な治験参加者と比較して 15.4%低下することが示された（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 15）。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。

中等度又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。

インヒビター保有及び非保有コホートを併合した集団と、初回承認申請時に示したインヒビター非保有コホート集団のみ（初回承認申請資料 M2.7.2）の解析から得られた母集団推定値を比較したとき、臨床的に意味のある差は認められなかった。

3.2.6. 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。

母集団 PK 解析に含まれた血友病 A 及び血友病 B 患者のうち、腎機能が正常（eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2）であった治験参加者は 198 例、軽度腎機能障害（eGFR 60～89 mL/min/1.73 m^2）を有する治験参加者は 25 例であった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 6）。軽度腎機能障害はマルスタシマブの CL に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。母集団 PK 解析の結果から、軽度腎機能障害を有する治験参加者の CL は腎機能が正常な治験参加者と比較して 12.2%低下することが示された（95% CI: -27.1%, 4.2%）（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 14）。この差は臨床的に意味のあるものとは考えられず、軽度腎機能障害を有する患者への用量調節は不要である。

中等度又は重度の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。

インヒビター保有及び非保有コホートを併合した集団と、初回承認申請時に示したインヒビター非保有コホート集団のみ（初回承認申請資料 M2.7.2）の解析から得られた母集団推定値を比較したとき、臨床的に意味のある差は認められなかった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table A10.3）。

3.2.7. 血友病型

母集団 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 の治験参加者の CL は血友病 A と比較して 7.0%低下、95% CI: -13.9%, 14.6%）。また、マルスタシマ

ブの PK に関して、血友病 A 及び血友病 B の治験参加者間で意味のある差はなかった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 14, 及び M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.4.4.5i）。

インヒビター保有及び非保有コホートを併合した集団と、初回承認申請時に示したインヒビター非保有コホート集団のみ（初回承認申請資料 M2.7.2）から得られた母集団推定値を比較したとき、臨床的に意味のある差は認められなかった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table A10.3）。

3.2.8. 薬物相互作用

更新なし。

薬物相互作用の詳細は、初回承認申請資料 M2.7.2.3.2.7 を参照。

3.2.9. 免疫原性

第 1 相試験及び第 2 相試験における免疫原性結果は M5.3.5.3 Amended ISI 及び各 CSR に示しており、本一変申請における M2.7.2 では言及しない。B7841005 試験のインヒビター非保有集団の免疫原性結果は M5.3.5.3 Amended ISI に示す。

マルスタシマブの免疫原性リスクは、インヒビター保有及び非保有の成人及び青年血友病治験参加者において評価されており、詳細は M5.3.5.3 Supplemental ISI に示した。

B7841005 試験のインヒビター保有コホートの成人及び青年治験参加者、進行中の B7841007 試験（長期継続投与試験）のインヒビター保有及び非保有コホートの成人及び青年治験参加者、進行中の B7841008 試験の青年治験参加者におけるカットオフ時点の免疫原性データを 2.2.5.2 項に示す。B7841005 試験及び B7841007 試験における試験結果の詳細は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR 及び M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR を参照のこと。進行中の B7841008 試験の青年治験参加者における免疫原性のデータは（M5.3.5.3 Supplemental ISI）に示す。

ADA 及び 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 及び NAb の分析法の詳細は M2.7.1 に記載している。ADA の評価及び影響の度合いは、M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 6 及び各試験の CSR に記載した ADA の用語及び定義の一覧に基づいている。

第 3 相試験（B7841005 試験及び B7841007 試験）でマルスタシマブを少なくとも 1 年間週 1 回皮下投与したインヒビター保有及び非保有の血友病治験参加者のデータを併合した結果、計 167 例（インヒビター保有の治験参加者 51 例、インヒビター非保有の治験参加者 116 例、成人 135 例、青年 32 例）から ADA 評価可能（少なくとも 1 つ以上の ADA データを有する）なデータが得られた。ADA の発現割合は全体で 23.4%（167 例のうち ADA 陽性 39 例）、成人で 25.2%、青年で 15.6%、インヒビター保有コホートで 23.5%、インヒビター非保有コホートで 23.3%であった。ADA 陽性反応を示した治験参加者を基にした NAb の発現割合は 20.5%（ADA 陽性 39 例のうち NAb 陽性 8 例）であった。NAb の発現割合は成人で 20.6%、青年で 20.0%、インヒビター保有コホートで 16.7%、インヒビター非保有コホートで 22.2%であった。ADA 陽性及び NAb 陽性はすべて投与に起因するものであるが、抗体価は低く、大部分は一過性のプロファイルを示した。データカットオフ時点では ADA 陽性は青年 1 例で認められたが、NAb 陽性を示した治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 1a）。

第 3 相試験（B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験）でマルスタシマブを少なくとも 1 年間週 1 回皮下投与した治験参加者のデータを併合した結果、計 191 例（インヒビター保有の治験参加者 60 例、インヒビター非保有の治験参加者 131 例、成人 135 例、青年 56 例）か

ら ADA 評価可能（少なくとも 1 つ以上の ADA データを有する）なデータが得られた。ADA の発現割合は全体で 22.5%（191 例のうち ADA 陽性 43 例）、成人で 25.2%、青年で 16.1%、インヒビター保有コホートで 25.0%、インヒビター非保有コホートで 21.4%であった。ADA 陽性反応を示した治験参加者を基にした NAb の発現割合は 20.9%（ADA 陽性 43 例のうち NAb 陽性 9 例）であった。NAb の発現割合は成人で 20.6%、青年で 22.2%、インヒビター保有コホートで 20.0%、インヒビター非保有コホートで 21.4%であった。ADA 陽性及び NAb 陽性はすべて投与に起因するものであるが、抗体価は低く、大部分は一過性のプロファイルを示した。カットオフ時点では ADA 陽性は青年 1 例で認められたが、NAb 陽性を示した治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 1e）。

以上のことから、マルスタシマブの免疫原性は、総じて発現割合及び抗体価は低く、比較的早期に発現し、一過性のプロファイルを示した。この結論は、初回承認申請資料 Amended ISI に記載されている免疫原性の結論と一致しており、インヒビター保有コホート及び非保有コホートの治験参加者との間でマルスタシマブ免疫原性プロファイルに意味のある差がないことが確認された。

3.2.9.1. 薬物動態及び薬力学に対する抗薬物抗体／中和抗体の影響

薬物動態に対する影響：

ADA 陽性の治験参加者では ADA 陰性の治験参加者と比べてマルスタシマブ濃度（幾何平均値）はやや低かったが（M5.3.5.3 Supplemental ISI Figure 3）、これらの 2 群間でマルスタシマブ濃度はほぼオーバーラップしており、これらのマルスタシマブ濃度に臨床的に意味のある差は認められなかった。インヒビター保有の治験参加者と非保有の治験参加者間でも同様の傾向が示された。

母集団 PK 解析で推定されたマルスタシマブの PK に対する ADA 陽性の効果は、ADA 陽性を示した治験参加者で ADA 陰性の治験参加者と比較して CL が 13.2%（95% CI: 0.4%, 32%；M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 14）上昇すると推定された。その CL の比の 95% CI は 0 を含まず、影響は限定的で、マルスタシマブの PK のばらつきが大きく、集団間の血漿中マルスタシマブ濃度がオーバーラップしていたことから、ADA 陽性を示した治験参加者におけるマルスタシマブの CL の上昇は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。この推定された 13.2%という CL 値は初回承認申請資料 M2.7.2 で報告したインヒビター非保有コホートのみの値［22.9%上昇、95% CI（-3.75, 47.7）は 0 含む］との差はわずかであった。

ADA 抗体価（抗体価のカットオフ値と比較して陽性又は陰性）がマルスタシマブの PK に及ぼす影響を評価した結果、マルスタシマブの CL に臨床的に意味のある影響は認められなかった［CL の減少：25.8%、RSE = 261%、95% CI（-1.58, 1.06）は 0 を含む］（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table A10.5）。

以上のことから、母集団 PK 解析の結果、インヒビター保有コホート及びインヒビター非保有コホートの治験参加者において ADA の発現又は抗体価はマルスタシマブの CL に関して臨床的に意味のある共変量ではないことが示された。

薬力学への影響：

成人及び青年のいずれの集団においても、ADA 陽性の治験参加者の TFPI 濃度は、ADA 陰性の治験参加者に比べてやや低い傾向が認められたが、TFPI の個々の値はオーバーラップしており、これらは臨床的に意味のある差ではないと考えられる。青年では最大トロンビン生成量が

わずかに高かったが、最大トロンビン生成量のばらつきが大きいこと、及び治験参加者数が少なかったことから、臨床的に意味のある明確な結論を導き出すことは難しいと考えられる。ADA 陽性及び ADA 陰性の成人及び青年治験参加者で、PF 1+2 及び D-ダイマーの値に臨床的に意味のある差はみられなかった。すべての PD マーカーについて、インヒビター保有コホート及びインヒビター非保有コホートの治験参加者で同様の傾向が認められた（M5.3.5.3 Supplemental ISI Figures 4～7）。

PD 解析の結果、12 歳以上のインヒビター保有及び非保有の治験参加者では、ADA（又は NAb）の発現がマルスタシマブの PD 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（M5.3.5.3 Supplemental ISI）。

以上のことから、インヒビター保有及びインヒビター非保有のいずれの集団においても、ADA の発現がマルスタシマブの PK 又は PD に臨床的に意味のある影響を及ぼさないこと、マルスタシマブの安全性及び有効性に関して、ADA が臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが確認された（M5.3.5.3 Supplemental ISI）。

3.3. 母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析

3.3.1. PMAR-EQDD-B784a-DP3-1021（第 1 相及び第 1b/2 相試験の母集団 PK 及び PKPD モデリング）

更新なし。

PMAR-1021 の詳細は、初回承認申請資料 M2.7.2.3.3.1 に示した。

3.3.2. PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment（第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験におけるインヒビター非保有コホートの治験参加者における初回承認申請を裏付けるマルスタシマブの母集団 PK 及び PKPD モデリング）

更新なし。

PMAR-1331-Amendment の詳細は、初回承認申請資料 M2.7.2.3.3.2 に示した。

3.3.3. PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Supplement2-Japan Amendment（第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験におけるインヒビター保有コホートの治験参加者への適応追加を裏付けるマルスタシマブの母集団 PK 及び PKPD モデリング）

M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA は、第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験におけるインヒビター保有及び非保有の健康成人、成人血友病の治験参加者（18 歳以上）及び青年血友病の治験参加者（12 歳以上 18 歳未満）から得られたデータを用いて、母集団 PK 及び PKPD 解析を実施し、マルスタシマブの PK 及び総 TFPI 濃度、並びに主要バイオマーカーである最大トロンビン生成量に対するこれらの影響を評価した。

本母集団 PK 及び PKPD 解析の目的を以下に示す。

- 血友病及び健康治験参加者におけるマルスタシマブの PK（対象となる共変量の影響を含む）を十分に特徴付ける。
- インヒビターの有無がマルスタシマブの PK 及び PKPD に及ぼす影響を特定する。

- インヒビター保有及び非保有の成人及び青年血友病治験参加者を対象に PKPD モデリングを用いて、母集団 PK モデルから予測された遊離型標的（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。

- 曝露－反応（E-R）モデルを用いて薬物濃度と臨床反応（ABR）の関係を検討する。

3.3.3.1. PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Supplement2-Japan Amendment から得られた主な母集団 PK 及び PKPD の結論

- 母集団 PK 解析からの結論（インヒビター保有及び非保有治験参加者）

  - モデル：一次吸収を伴い、薬物の線形及び非線形消失過程を含み、並びに 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、マルスタシマブ及び総 TFPI の濃度-時間プロファイルが良好に記述された。

  - 構造的 PK パラメータ：マルスタシマブの線形クリアランスの標準値は 0.0159 L/hr（RSE = 8.4%）であった。V_c は 3.36 L（RSE = 6.7%）、V_p は 2.83 L（RSE = 8.1%）と推定され、総分布容積は約 6.2 L であったことから、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-1331-Supplement2-JA Table 14）。

  - バイオアベイラビリティ：バイオアベイラビリティは 72.4%（RSE = 5.55%）と推定された（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 14）。

  - PK パラメータに対する体重の影響：CL、V_c、Q 及び V_p に対する共変量として体重を含めた。CL 及び V_c に対する体重の指数は、それぞれ 0.832（RSE = 26.2%）及び 1.46（RSE = 12.3%）と推定された（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 14）。

  - 成人と青年の構造的 PK パラメータ：青年と成人の治験参加者間におけるマルスタシマブの CL 及び V_c の差は約-18.6%及び-34.9%で、体重で補正した青年と成人の CL 及び V_c の差はそれぞれ+7.9%及び-13.5%であったことから、成人と青年の CL 及び V_c 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-1331-Supplement2-JA Table 15）。

  - 共変量の影響：共変量がマルスタシマブの PK に及ぼす影響について、共変量解析に基づき、治験参加者（健康 vs 血友病患者）、ADA の発現（ADA 陽性 vs ADA 陰性）、肝機能障害（正常 vs 軽度肝機能障害）、人種（アジア vs 非アジア人）、腎機能障害（正常 vs 軽度腎機能障害）、血友病型（血友病 A vs 血友病 B）及びインヒビターの有無（インヒビター保有コホートの治験参加者 vs インヒビター非保有コホートの治験参加者）は、マルスタシマブの PK に統計的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。したがって、これらの因子に基づく用量の調節は不要である。

  - 青年治験参加者のマルスタシマブ濃度（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）は成人治験参加者と比べて 2.5～3.4 倍高かった。これらの差の大部分は体重によるものであることが示されている。

  - 用量比例性：母集団 PK 解析から得られた副次的 PK パラメータにより、150 mg 週 1 回皮下投与と 300 mg 週 1 回皮下投与の群間では $C_{avg,ss}$ は用量比例性を上回って増加することが示唆されたが、150 mg から 450 mg の用量範囲では統計的に有意といえるものではなかった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 18）。

- 蓄積性、$t_{½\,eff}$及び薬物消失時間：ACCR（幾何平均値）は年齢群及び用量群において4.5～5.4であった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 17）。定常状態時では初回投与と比べてピーク濃度のトラフ濃度に対する比（$C_{max,ss}$ vs $C_{min,ss}$）は小さく（<1.5）なることが明らかとなった。$t_{½\,eff}$（幾何平均値）は約19～23日であった。母集団PK解析を用いた薬物消失時間の解析の結果、マルスタシマブの90%は最終投与から1カ月以内に消失することが予測された（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 22）。薬物消失時間、$t_{½\,eff}$、7日間にわたるPDマーカーの持続的な変化は、マルスタシマブの週1回投与という用法・用量の適切性を裏付けている。

- 投与部位：投与部位の評価については更新なし（初回承認申請資料 M2.7.2及びPMAR-1331-Amendmentに記載）。

腹部に注射した場合のマルスタシマブのバイオアベイラビリティ（72.4%）を対象集団の参考値として用いた。マルスタシマブのバイオアベイラビリティに対する注射部位の影響を評価した結果、腕に注射した場合のバイオアベイラビリティは腹部に注射した場合の0.973倍（F_{arm}=70.4%）、大腿部に注射した場合のバイオアベイラビリティは腹部に注射した場合の1.08倍（F_{thigh}=78.2%）であった。臀部に注射した場合のバイオアベイラビリティは腹部に注射した場合の0.772倍と推定されたが、この推定でRSE（106%）が高い結果が得られ、また臀部に注射したケースは非常に少なかったことから、臀部に注射した場合のバイオアベイラビリティを確実には推定することはできない（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 21）。

マルスタシマブのバイオアベイラビリティ（F）に関しては、Fの比の95% CI及び個々のベイズ推定値の解析結果から、腕、大腿部及び腹部間でマルスタシマブのFに統計的に有意な差は認められないことが示された。

定常状態に達したことの実証：母集団PK解析により、マルスタシマブの90%は最終投与後約1カ月以内に消失することが予測された（50%が消失するまでの期間の中央値は6～12日）。インヒビター非保有のコホート治験参加者のみを対象とした解析で報告した母集団PKパラメータ推定値（初回承認申請資料 M2.7.2）と、インヒビター保有コホートの治験参加者からのデータを追加後に血友病集団全体で報告した推定値（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 22）に差は認められなかった。

- 母集団PKPD解析からの結論（インヒビター保有及び非保有の治験参加者）

  - E_{max}モデルを用いて、マルスタシマブ濃度、モデルから予測された遊離TFPI及び成人と青年の最大トロンビン生成量の間の関係を十分に説明することができた。

  - モデルから予測した最大トロンビン生成量の最大増加（E_{max}; 68 nM）の半分の増加が認められる遊離TFPI濃度を示すEC_{50}は5.62 nM（約191 ng/mL）と推定された（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 23）。インヒビター保有及び非保有の治験参加者との間で、母集団PDパラメータ推定値に臨床的に意味のある差は認められなかった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Figure 34）。

    インヒビターの有無は、ベースライン時の最大トロンビン生成量に対する統計学的に有意な共変量であった。インヒビター非保有及び保有コホートの治験参加者におけるベースライン時の最大トロンビン生成量の推定値はそれぞれ19.5 nM及び10.9 nMであり、実測値と類似していた。しかしながら、有意な残差加算誤差が推定されており、これは最大トロンビン生成量の実測値に見られるばらつきの程度が大きいことを示唆している（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 23）。

以上のように、ベースライン時の最大トロンビン生成量を除き、インヒビター非保有の治験参加者における母集団 PKPD パラメータ推定値（初回承認申請資料 M2.7.2 及び PMAR-1331-Amendment）と、上記に示したインヒビター保有及び非保有の治験参加者に対する推定値（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA）との間に、臨床的に意味のある差は認められなかった。

- E-R 関係：準ポアソン回帰モデルを用いてマルスタシマブの血漿中濃度（C_{avg}）と臨床評価項目である ABR との関係を検討したところ、マルスタシマブの C_{avg} と ABR との間にわずかに負の関係を示す傾向が示された［$p > 0.05$; 傾きの点推定値（95% CI）は 2.734 (0.7847, 4.592)、傾きの 95% CI は 0 を含まず］。治療域の濃度範囲（用量群及び年齢群における C_{avg} 範囲の中央値：13,000～60,000 ng/mL）において、ABR のモデル予測値は、インヒビター非保有の血友病治験参加者で 3.8～2.9、インヒビター保有の血友病治験参加者で 1.4～1.1 の範囲であった。E-R の傾きは、インヒビター保有及び非保有のコホート治験参加者の間で同様であるが、切片では統計学的に有意な差（$p < 0.001$）が認められ、観察された ABR の差と一致していた（これは疾患特性、すなわち補充因子に対するインヒビターの有無及びそれに伴うベースライン時の最大トロンビン生成量の差による可能性が高い）。マルスタシマブ投与前の ABR は、インヒビター保有のコホート治験参加者で約 20、非保有（オンデマンド治療あり）のコホート治験参加者で約 40 であった（B7841005 試験）。インヒビター保有及び非保有コホートを併合した集団での ER 関係と、インヒビター非保有コホート集団における ER 関係との間に差は認められなかった。

- 体重による PK 及び PD の変化：体重はマルスタシマブの PK に影響を及ぼす主要因であり、体重が軽い集団の方がマルスタシマブ濃度が高い傾向が認められた（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Figure 36a）。認められた PK の差は、成人と青年の 2 つの年齢群間で下流の PD マーカー（特に主要バイオマーカーである最大トロンビン生成量）のレベルに臨床的に意味のある差をもたらすものではなく、体重に基づく用量調節は不要である。同様の傾向は、インヒビター保有及び非保有のコホート治験参加者においても認められた。

3.3.3.2. PMAR- EQDD-B784a-DP3-1331-Supplement2-Japan Amendment からの解析の詳細

マルスタシマブの母集団 PK は、一次吸収、線形及び非線形消失過程を含み、QSS 近似を仮定したセミメカニスティック TMDD モデルにより記述された。本モデルは、CL、V_c、Q、V_p、k_a 及び TLAG により定義された。皮下投与後の F は、B7841001 試験の健康な治験参加者の静脈内投与データを用いて推定した。モデルパラメータの推定には、マルスタシマブの総濃度データ及び総 TFPI データの両方を使用した。標準化した体重をモデル内の構造的共変量として組み込んだ。フルモデリング法を用い、臨床的に意味のあるすべての共変量の影響をモデルで解析した。

最大トロンビン生成量とマルスタシマブ濃度及び遊離 TFPI との関係を記述するために、E_{max} 型の PD モデルを構築した。最終の母集団 PK モデルを用いて、各治験参加者における遊離 TFPI 値（経験的ベイズ推定値）を算出し、モデルにより生成された遊離 TFPI 値を主要バイオマーカーである最大トロンビン生成量と PKPD モデルを介して関連付けた。この E_{max} モデルでは、遊離 TFPI を独立変数、実測の最大トロンビン生成量を従属変数として設定した。

投与部位が F に及ぼす影響については、$F=\theta_P \times \theta_{A;T:B}$ という相乗因子としてモデルに組み込んだ。ここで、θ_P は母集団平均の F（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA）、$\theta_{A;T:B}$ は腕（A）、大腿部（T）又は臀部（B）などの代替投与部位における相乗因子である。

ポアソン回帰を用いて、定常状態時の曝露量の実測値と臨床評価項目（ABR）との関係を記述した。

概して、マルスタシマブの母集団 PK 及び PKPD モデルの構造は、初回承認申請時に報告した PK 及び PKPD モデル（初回承認申請資料 M2.7.2.3.3 及び PMAR-1331-Amendment）と一致している。

詳細な方法及び結果については、別添報告書である M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA に記載した。

3.3.4. インヒビター保有及び非保有の成人及び青年血友病患者に対する推奨用法・用量の設定根拠

インヒビター保有の成人及び青年血友病患者に対する推奨用法・用量は、体重下限を 35 kg から 25 kg に変更すること以外は、インヒビター非保有の成人及び青年血友病患者に対する推奨用法・用量と同一である。体重下限変更の根拠については M2.7.3.4 に示す。

インヒビターの有無にかかわらず、血友病患者集団におけるマルスタシマブの用量・用量の設定根拠は、インヒビター非保有の血友病患者に対して示された根拠と同一である（初回承認申請資料 M2.7.3.4 参照）。以下にその要約を再掲する（初回承認申請資料からの引用部分は*斜体*で示す）。

- *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、凝固能及び 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）及び 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。加えて、生物薬剤学的な観点も考慮した。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）[1] 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）及び約 458 ng/mL（第 1 相及び第 2 相試験におけるヒトの dPT データ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。150 mg 週 1 回投与という低用量が選択された理由は、より安全性が確保でき、より少ない注射容量で済むことからである。*

- インヒビター保有の治験参加者に対する本適応での 150 mg 週 1 回での皮下投与（初回負荷投与として 300 mg の皮下投与）の検証については、第 3 相試験（B7841005 試験）における良好な安全性及び有効性の結果に基づいており、PK 及び PD の結果によっても支持された（インヒビター非保有の治験参加者と同様）。

- B7841005 試験において治験実施計画書上許容されている 300 mg 週 1 回皮下投与での高用量維持投与についても、B7841005 試験の有効性及び安全性データ（M2.7.3 及び M2.7.4）によって支持されている。さらに、B7841005 試験の PD の結果（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR）、モデリング解析及びシミュレーション結果（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA）により、150 mg 皮下週 1 回投与と 300 mg 皮下週 1 回投与の間に

最大トロンビン生成量に臨床的に有意な差が認められないことが示されており、過剰な薬理作用がないことを示唆している。このことから、高用量投与の適切性が支持されている。

- マルスタシマブの消失時間［50%消失までに 6～12 日（中央値）；M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 22］、$t_{½\ eff}$（中央値：約 18～30 日；M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 17）、及び 7 日間にわたって観察された PD マーカーの持続的な変化は、マルスタシマブの週 1 回投与の適切性を支持するものである。

- 第 2 相及び第 3 相試験データを用いた母集団 PK 解析により、曝露量のばらつきを明らかにし、インヒビター保有及び非保有の血友病 A 及び B 治験参加者において検討された幅広い人口統計学的特性を裏付けている（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Section 6.5.3）。

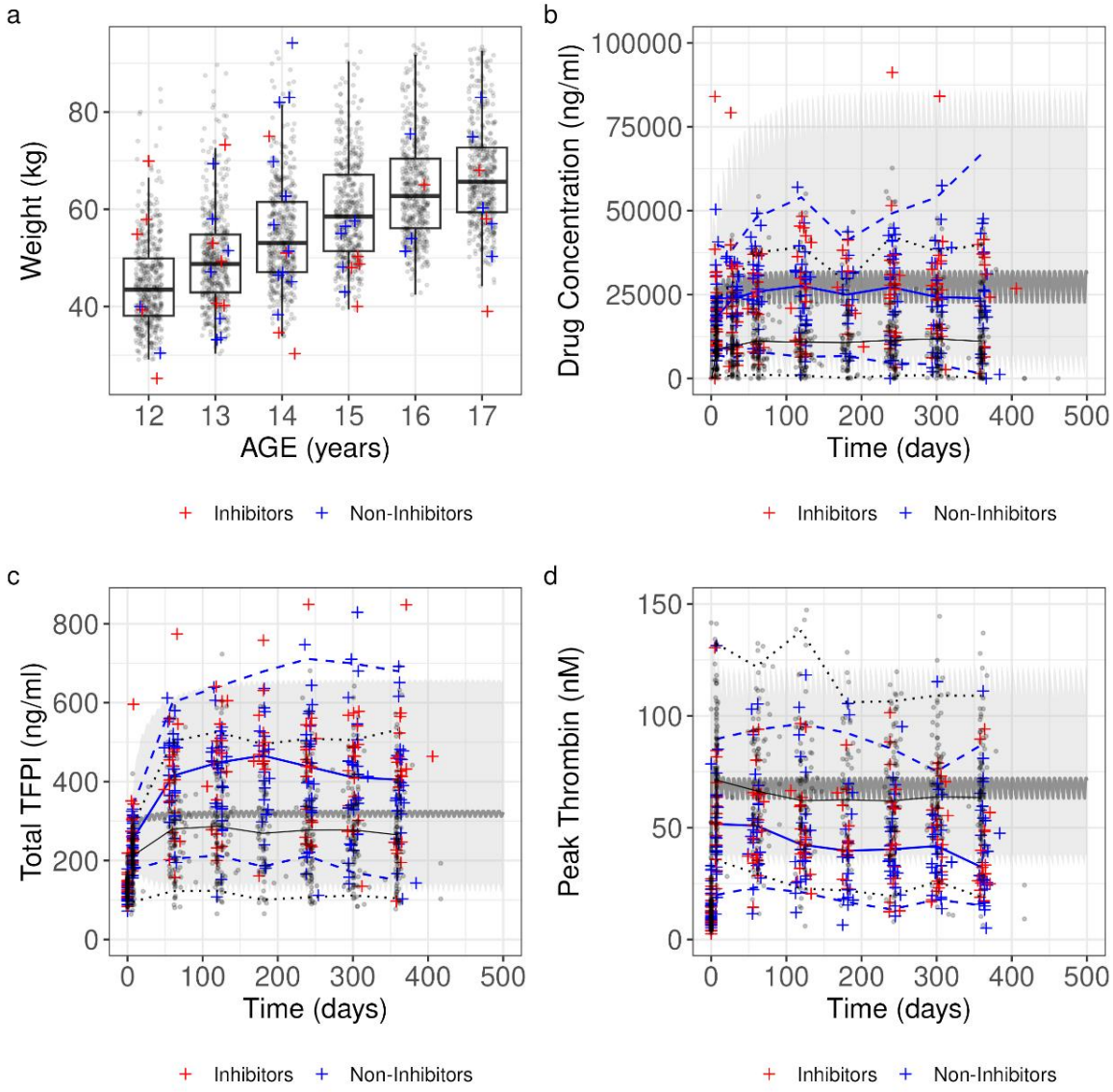
- マルスタシマブの PKPD モデル解析の結果、インヒビター保有及び非保有の青年治験参加者に対しても成人と同一の投与方法を適用できることを支持しており、両集団間に最大トロンビン生成量に臨床的に重要な差が認められなかったことに基づいている。

    - インヒビター保有の青年治験参加者に対する用法・用量が成人と同一であることの適切性は、以下の根拠に基づき確認している：
      a）B7841005 試験の有効性、安全性、PK 及び PD の結果（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR を参照）。
      b）母集団 PKPD モデル解析及びシミュレーションの結果（インヒビター非保有患者のみの解析結果に関しては初回承認申請資料の PMAR-1331-Amendment、インヒビター保有及び非保有患者集団を統合した解析については M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA を参照）。

母集団 PKPD 解析により、青年治験参加者における PK 及び最大トロンビン生成量の実測値と予測値は、おおむね良好に一致していた（Figure 6）。この結果は、インヒビター非保有治験参加者集団のみにおいて初回承認申請時に報告された結果と同様であり、成人及び青年の最大トロンビン生成量は大部分においてオーバーラップしており、臨床的に重要な差は認められていない（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.5.1.2.2i）。さらに、インヒビター保有及び非保有の治験参加者間においても、臨床的に重要な差は認められていない。マルスタシマブ 150 mg を週 1 回皮下投与後の定常状態における最大トロンビン生成量の中央値（複数の時点における値）は、インヒビター保有コホートの成人治験参加者で 49～70 nM（Appendix 2 Table 2a）、インヒビター非保有コホートの成人治験参加者で 63～66 nM（Appendix 2 Table 2a）であった。インヒビター保有コホートの青年治験参加者では 32～52 nM（Appendix 2 Table 2a）、インヒビター非保有コホートの青年治験参加者では 41～54 nM（Appendix 2 Table 2a）であった。インヒビターの有無にかかわらず、青年治験参加者における投与後の最大トロンビン生成量の中央値は、成人治験参加者と比較してやや低い傾向が認められるものの、個々の値はオーバーラップしていることや最大トロンビン生成量のばらつきを踏まえると、これらの差は臨床的に重要なものとは考えられず、青年及び成人のインヒビター保有血友病治験参加者に対する用法・用量は同一であることの適切性が確認された。

以上より、インヒビター保有の成人及び青年血友病患者に対する推奨用法・用量は、インヒビター非保有の成人及び青年血友病患者に対する用法・用量と同一である。

Figure 6. Adolescent (Observed and Model-Predicted) and Adult PK (Marstacimab Concentration) and PD (Total TFPI and Peak Thrombin) Data Following Multiple Dose SC Administration of 150 mg Marstacimab to Patients With Hemophilia A and B With and Without Inhibitors



Source: Improve at CP1:FI-65336402.

Figure a shows the overlay of observed (+ symbols, red for inhibitor cohort participants, blue for non-inhibitor cohort participants) weights of adolescent participants in studies B7841005 and B7841008 on top of weights of approximately 3000 simulated (black circles) subjects. Figure b, Figure c and Figure d show the overlay of observed marstacimab concentration, total TFPI and peak thrombin respectively for adults (black circles) and adolescents (+ symbols, red for inhibitor cohort participants, blue for non-inhibitor cohort participants) on top of predictions from the model in PMAR-EQDD-B784a-DP3-1021). The gray bands show 95% prediction intervals in these plots and the solid grey line shows the median values from simulations of adolescent population. The solid blue lines show the median of the observed values from studies B7841005 and B7841008 for adolescents, the solid black lines show the same for adults, whereas the dashed blue lines and dotted black 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

PK と同様に（2.1 項）、第 2 相試験及び第 3 相試験（B7841005 試験のインヒビター非保有コホート治験参加者のみ）から得られた主な PD 評価項目（総 TFPI、最大トロンビン生成量、D-ダイマー、PF 1+2 及び dPT；dPT は第 2 相試験のみ）の要約（Table 及び Figure）は初回承認申請資料 M2.7.2、Appendix 2 に示している（本資料中には再掲しない）。

完了した第 3 相試験である B7841005 試験（インヒビター保有及び非保有コホートの成人及び青年の治験参加者）及び進行中の B7841008 試験（インヒビター保有及び非保有コホートの青年治験参加者）の PD データ（最大トロンビン生成量、PF1+2、D-ダイマー、総 TFPI）の試験別、年齢群及び用量群別の要約を Appendix 2～Appendix 5 に示す。

- 抗 TFPI 機序と一致して、マルスタシマブの標的結合は総 TFPI の消失を遅延させ、その結果として総 TFPI の一貫性のある増加をもたらすと考えられた（該当するすべての試験）。マルスタシマブの投与により、最大トロンビン生成量、D-ダイマー及び PF 1+2（該当するすべての試験）を含むトロンビン生成の下流バイオマーカーの一貫性のある増加が認められた。また、マルスタシマブの投与により、dPT も短縮した（初回承認申請資料 M2.7.2、B7841002 CSR）。これらの PD の変化が過剰な薬理作用を反映していることを示唆する臨床所見はなかった。

- ベースライン：

  - インヒビター保有及び非保有の血友病治験参加者では最大トロンビン生成量のベースライン値が異なり、インヒビター保有コホートではインヒビター非保有コホートの治験参加者と比較して低かった（Appendix 2 Table 2a）。これらの所見は、Kavakli ら [5] 及び Mancuso ら [6] により報告された所見と類似している。モデルに基づく推定値を比較した結果、インヒビター保有コホート治験参加者［中央値（範囲）=10.8 (9.5～13.4) nM］では、インヒビター非保有コホート治験参加者［中央値（範囲）=18.7 (14.6～92.7) nM］に比べて PBASE 値が約 42%低かった（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Table 24）。

  - インヒビター非保有コホート治験参加者及びインヒビター保有コホート治験参加者について、最大トロンビン生成量を除く他の PD 評価項目（PF 1+2、D-ダイマー及び総 TFPI）のベースライン値に臨床的に意味のある差は認められなかった（Appendix 3 Table 3a, Appendix 4 Table 4a, Appendix 5 Table 5a）。さらに、PD 評価項目のベースライン値に関して、成人と青少年の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

- 投与後：

  - インヒビター保有治験参加者とインヒビター非保有治験参加者の比較

週 1 回のマルスタシマブの皮下投与（150 mg 週 1 回皮下投与）後の定常状態における最大トロンビン生成量の中央値（全時点）は、成人のインヒビター保有コホート治験参加者で 49～70 nM であったのに対し、成人のインヒビター非保有コホート治験参加者では 63～66 nM であった。中央値は、青年のインヒビター保有コホート治験参加者では 32～52 nM であったのに対し、青年のインヒビター非保有コホート治験参加者では 41～54 nM であった（M5.3.5.2

B7841005 Final CSR）。概して、インヒビター保有治験参加者と非保有治験参加者の投与後の最大トロンビン生成量は成人と青年で良好な類似性がある。母集団解析から、投与後の最大トロンビン生成量に関してインヒビター保有患者と非保有治験参加者との間に差がないことが裏付けられた（M5.3.3.5 PMAR-1331-Supplement2-JA Section 6.6.1）。

PF1+2、D-ダイマー及び総 TFPI の投与後の値に、インヒビターの有無に関係なく、血友病治験参加者（成人及び青年）間で臨床的に意味のある差は認められなかった（2.2.4.2 項, Appendix 3 Table 3 及び Figure 3a, Appendix 4 Table 4a 及び Figure 4a, Appendix 5 Table 5a 及び Figure 5a,）。

- 成人と青年の比較

3.3.4 項に記載したとおり、投与後の最大トロンビン生成量の中央値は、インヒビター保有及び非保有の治験参加者のいずれも、青年の方が成人よりわずかに低かったが、個別値のオーバーラップや最大トロンビン生成量のばらつきに基づくと、これらの差は臨床的に意味があるものではないと考えられた。

PF 1+2 及び D-ダイマーの中央値には成人と青年との間にわずかな差が認められたが、個々の値は大部分でオーバーラップしており、中央値の差は臨床的に意味のあるものではないと考えられた（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.4）。

- その他の部分集団：マルスタシマブの週 1 回の皮下投与後に、血友病 A 治験参加者と血友病 B 治験参加者間、並びに ADA 陽性治験参加者と ADA 陰性治験参加者間で、投与後の PD 評価項目（最大トロンビン生成量、PF1+2、D-ダイマー及び総 TFPI）（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.4）に臨床的に意味のある差はなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.4 and Section 5.5）。

- 凝固の負の制御因子を阻害することにより、過剰な薬理作用の結果として、血栓症リスクが増加し、臨床的な安全性評価項目に影響を及ぼす可能性がある。第 3 相試験である B7841005 試験においては、特に PT/INR、aPTT、フィブリノーゲン、アンチトロンビン値、血小板数及び血栓症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）などの凝固異常により変動する可能性のある臨床検査値（過剰な薬理作用を反映するもの）に臨床的に重要な所見は認められなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR）。これらの所見は、過去に報告されたインヒビター非保有の治験参加者における所見と同様である（初回承認申請資料 M2.7.2）。以上のことから、インヒビター非保有の治験参加者と同様に、インヒビター保有の治験参加者においても、これらのバイオマーカーの変化が過剰な薬理作用を反映していることを示唆する臨床的所見は認められなかった。

- インヒビター保有及び非保有の血友病治験参加者にマルスタシマブを週 1 回皮下投与した後の PD マーカー（最大トロンビン生成量、D-ダイマー及び PF 1+2）の値を、生理学的範囲（健康治験参加者集団から得られた、正常な凝固経路を示す値）と比較した結果、以下の知見が得られた。a）PD バイオマーカーの生理学的範囲を超える上昇は散発性又は一過性であり、大多数の治験参加者の値は生理学的範囲又は個人の定常状態値に戻った。マルスタシマブ投与を受けた治験参加者の定常状態血に戻っていた。これらは診断検査上の観察結果であり、安全性上の懸念は認められず、臨床的介入も不要であった。b）マルスタシマブの週 1 回皮下投与後の PD バイオマーカーはいずれも過剰な薬理作用は認められなかった。c）PD

マーカーの一過性の上昇は、自然出血又は外傷性出血事象、若しくはこれらのマーカーの上昇を引き起こすその他の医学的事象といった交絡因子により引き起こされた可能性がある（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.4.5）。

- 単回皮下投与後 7 日間にわたる持続した PD マーカーの変化は、インヒビター保有及び非保有の血友病治験参加者におけるマルスタシマブの週 1 回投与の適切性を裏付けている（初回承認申請資料 M2.7.2、M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.4）。

以上のことから、インヒビター非保有の成人及び青年の血友病患者（初回承認申請資料 M2.7.2）とインヒビター保有及び非保有の成人及び青年の血友病患者（本一変申請における M2.7.2）との間におけるマルスタシマブの PD に臨床的に意味のある差は認められなかった。

4. 臨床薬理に関する結論（インヒビター保有及び非保有コホートの治験参加者）

- 抗 TFPI 機序と一致して、マルスタシマブはインヒビターの保有及び非保有治験参加者において総 TFPI、最大トロンビン生成量、D-ダイマー及び PF 1+2 の一貫した増加及び dPT の短縮を引き起こす（第 2 相試験データのみ）。

- マルスタシマブ週 1 回皮下投与後のマルスタシマブ PK 及び PD に、インヒビター保有及び非保有の血友病治験参加者（成人及び青年集団）間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

- 血友病患者集団におけるマルスタシマブの PK は、血友病型、人種、ADA の有無、軽度腎機能障害及び軽度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。

- 定常状態におけるマルスタシマブの曝露（量）は、成人と比較して青年で約 2.5～3.4 倍高いが、これらの差の大部分は体重の違いによるものだと考えられた。PK の差により下流の PD マーカーのレベルに臨床的に意味のある差を示さなかった。インヒビターの有無にかかわらず、治験参加者の体重に基づく用量の調節は不要である。

- 最大トロンビン生成量を除き、PD の評価項目のベースライン値について、インヒビター非保有コホートとインヒビター保有コホートの治験参加者の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。PD の評価項目のベースライン値に関して、インヒビター保有及び非保有のいずれにおいても成人と青年間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

- マルスタシマブの PKPD モデルから、インヒビター保有及び非保有の 12 歳以上の成人及び青年治験参加者を対象として初回負荷投与として 300 mg 皮下投与後、150 mg 週 1 回皮下投与という用法・用量の適切性が裏付けられている。また、PKPD モデルからインヒビター保有及び非保有治験参加者の PK や PD に意味のある差が認められなかったことから、初回承認申請時に示されたインヒビター非保有患者における 300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能という用法・用量についても、インヒビター保有患者に適用することが可能である。

- 薬物消失時間［50%の薬物の消失（中央値）：6～12 日］、$t_{½\,eff}$（中央値：約 18～30 日）及び 7 日間で観察された PD マーカーの持続的な変化は、マルスタシマブの週 1 回の用法・用量の適切性を裏付けるものである。

- E-R 関係：マルスタシマブの血漿中濃度（C_{avg}）と臨床評価項目の ABR（$p > 0.05$; 傾きの点推定値（95% CI）は 2.734 (0.7847, 4.592)、傾きの 95% CI は 0 を含まず）との関連を、準ポアソン回帰モデルを用いて検討したところ、マルスタシマブの曝露（量）と ABR との間にわずかに負の関係を示す傾向が認められた。治療濃度の範囲（用量群及び年齢群の C_{avg} 範囲の中央値:13,000～60,000 ng/mL）では、インヒビター非保有及び保有の血友病治験参加者における ABR のモデル予測値はそれぞれ 3.8～2.9 及び 1.4～1.1 の範囲であった。

- インヒビター保有及び非保有の成人並びに青年の血友病治験参加者に対して週 1 回の皮下投与後のマルスタシマブの免疫原性プロファイルは発現割合が低く、抗体価は低く、治験参加者の大部分は一過性であり、PK、PD、安全性及び有効性に重要な影響を及ぼさず、インヒビター保有及び非保有の治験参加者間で臨床的に重大な差は認められなかった。

臨床薬理試験全体の結論：本一変申請における M.2.7.2 に記載した臨床薬理学データ（個別試験及び試験間統合解析に基づく PK、PD、母集団 PK 並びに免疫原性）を総合的に評価した結果、インヒビター保有の血友病患者とインヒビター非保有の血友病患者、並びに青年と成人との間に、臨床的に意味のある差は認められなかった（体重によって説明可能な PK の傾向を除く）。これらの結果は、12 歳以上の FVIII に対するインヒビターを保有する血友病 A 患者又は FIX に対するインヒビターを保有する血友病 B 患者における出血事象の抑制を目的としたマルスタシマブの定期補充療法としての適応追加を支持するものである。

5. 特別な試験

該当せず

6. 付録

Appendix 1. Summary of PK Values from Phase 3 Studies by Study, Age Group and Dose Group

Appendix 1 Table 1a. Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH		1005 150 mg SC QW_INH		1005 150 mg SC QW_ORL (N-INH + INH)		1005 300 mg SC QW_N-INH		1005 300 mg SC QW_INH	1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)		1008 150 mg SC QW_N-INH	1008 150 mg SC QW_INH	1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)	1008 300 mg SC QW_N-INH	1008 300 mg SC QW_INH	1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)
Visit/ Summary Statistics	Adults 150_NI (N=85)	Adol 150_NI (N=17)	Adults 150_INH (N=34)	Adol 150_INH (N=13)	Adults 150_OVRL (N=119)	Adol 150_OVRL (N=30)	Adults 300_NI (N=12)	Adol 300_NI (N=2)	Adults 300_INH (N=4)	Adults 300_OVRL (N=16)	Adol 300_OVRL (N=2)	Adol 150_NI (N=12)	Adol 150_INH (N=8)	Adol 150_OVRL (N=20)	Adol 300_NI (N=2)	Adol 300_INH (N=1)	Adol 300_OVRL (N=3)
Baseline																	
n	84	16	32	13	116	29	-	-	-	-	-	12	8	20	-	-	-
GeoMean	120.4	-	-	-	120.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	6	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ArithMean	2.869	-	-	-	2.078	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	18.501	-	-	-	15.77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CV (%)	645	-	-	-	759	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	-	-	-
Min - Max	0 - 126	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 126	0 - 0	-	-	-	-	-	0 - 0	0 - 0	0 - 0	-	-	-
Day 7																	
n	84	17	33	12	117	29	-	-	-	-	-	12	8	20	-	-	-
GeoMean	7462	14650	10940	14460	8293	14570	-	-	-	-	-	21630	27900	23760	-	-	-
GeoCV (%)	115	52	80	52	108	51	-	-	-	-	-	59	69	62	-	-	-
ArithMean	9942	16200	12920	16110	10780	16170	-	-	-	-	-	24560	29230	26430	-	-	-
SD	6189.5	6883	7557.7	7883.9	6706.8	7175.8	-	-	-	-	-	12423	25253	18160	-	-	-
CV (%)	62	42	58	49	62	44	-	-	-	-	-	51	86	69	-	-	-
Median	8495	16000	13000	14350	8790	16000	-	-	-	-	-	21850	25550	21850	-	-	-
Min - Max	228 - 26800	5300 - 28100	0 - 26500	7410 - 31800	0 - 26800	5300 - 31800	-	-	-	-	-	8250 - 50400	0 - 84000	0 - 84000	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
INH: Inhibitors; N-INH: Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008. Unplanned readings were excluded from this presentation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpc Table Generation: 02SEP2025 (09:01)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpc_s101
Table 1a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 1 Table 1a. Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

Visit/ Summary Statistics	1005 150 mg SC QW_N-INH Adults 150_NI (N=85)	1005 150 mg SC QW_N-INH Adol 150_NI (N=17)	1005 150 mg SC QW_INH Adults 150_INH (N=34)	1005 150 mg SC QW_INH Adol 150_INH (N=13)	1005 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adults 150_OVRL (N=119)	1005 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol 150_OVRL (N=30)	1005 300 mg SC QW_N-INH Adults 300_NI (N=12)	1005 300 mg SC QW_N-INH Adol 300_NI (N=2)	1005 300 mg SC QW_INH Adults 300_INH (N=4)	1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adults 300_OVRL (N=16)	1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol 300_OVRL (N=2)	1008 150 mg SC QW_N-INH Adol 150_NI (N=12)	1008 150 mg SC QW_INH Adol 150_INH (N=8)	1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol 150_OVRL (N=20)	1008 300 mg SC QW_N-INH Adol 300_NI (N=2)	1008 300 mg SC QW_INH Adol 300_INH (N=1)	1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol 300_OVRL (N=3)
Day 28																		
n	84	17	32	12	116	29	-	-	-	-	-	12	8	20	-	-	-	
GeoMean	7790	20070	9342	13970	8188	17270	-	-	-	-	-	27570	23280	25760	-	-	-	
GeoCV (%)	132	56	131	88	132	72	-	-	-	-	-	65	94	75	-	-	-	
ArithMean	11180	22260	12800	17270	11630	20200	-	-	-	-	-	33610	30220	32250	-	-	-	
SD	9182.4	8831.5	9680.2	9735.4	9308.4	9385.2	-	-	-	-	-	28980	23158	26205	-	-	-	
CV (%)	82	40	76	56	80	46	-	-	-	-	-	86	77	81	-	-	-	
Median	9190	23900	10300	19200	9660	19600	-	-	-	-	-	26850	29200	26850	-	-	-	
Min - Max	0 - 42700	5260 - 34700	0 - 38800	3580 - 33400	0 - 42700	3580 - 34700	-	-	-	-	-	10100 - 122000	7540 - 79200	7540 - 122000	-	-	-	
Day 60																		
n	83	17	27	12	110	29	-	-	-	-	-	12	8	20	-	-	-	
GeoMean	9077	24540	13120	16210	9918	20670	-	-	-	-	-	27220	27090	27170	-	-	-	
GeoCV (%)	122	62	128	65	125	67	-	-	-	-	-	68	111	82	-	-	-	
ArithMean	12450	27910	17700	18930	13740	24190	-	-	-	-	-	33230	36400	34500	-	-	-	
SD	9830	12527	13493	10707	11012	12448	-	-	-	-	-	27671	30637	28136	-	-	-	
CV (%)	79	45	76	57	80	51	-	-	-	-	-	83	84	82	-	-	-	
Median	10800	25800	17400	19250	11050	23300	-	-	-	-	-	28300	30300	29750	-	-	-	
Min - Max	0 - 49300	7460 - 49200	0 - 54200	7870 - 37100	0 - 54200	7460 - 49200	-	-	-	-	-	8440 - 117000	4160 - 108000	4160 - 117000	-	-	-	

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
INH: Inhibitors; N-INH: Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008. Unplanned readings were excluded from this presentation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpc Table Generation: 02SEP2025 (09:01)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpc_s101
Table 1a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 1 Table 1a. Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

Visit/ Summary Statistics	1005 150 mg SC QW_N-INH Adults 150_NI (N=85)	1005 150 mg SC QW_N-INH Adol 150_NI (N=17)	1005 150 mg SC QW_INH Adults 150_INH (N=34)	1005 150 mg SC QW_INH Adol 150_INH (N=13)	1005 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adults 150_OVRL (N=119)	1005 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol 150_OVRL (N=30)	1005 300 mg SC QW_N-INH Adults 300_NI (N=12)	1005 300 mg SC QW_N-INH Adol 300_NI (N=2)	1005 300 mg SC QW_INH Adults 300_INH (N=4)	1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adults 300_OVRL (N=16)	1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol 300_OVRL (N=2)	1008 150 mg SC QW_N-INH Adol 150_NI (N=12)	1008 150 mg SC QW_INH Adol 150_INH (N=8)	1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol 150_OVRL (N=20)	1008 300 mg SC QW_N-INH Adol 300_NI (N=2)	1008 300 mg SC QW_INH Adol 300_INH (N=1)	1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol 300_OVRL (N=3)
Day 120																		
n	81	17	33	13	114	30	-	-	-	-	-	11	7	18	-	-	-	
GeoMean	8184	22620	12080	17110	9116	20050	-	-	-	-	-	20670	35640	25550	-	-	-	
GeoCV (%)	135	58	143	91	139	73	-	-	-	-	-	206	78	154	-	-	-	
ArithMean	12300	25720	16440	22150	13500	24170	-	-	-	-	-	36360	43810	39260	-	-	-	
SD	10954	13118	13277	15372	11765	13999	-	-	-	-	-	44029	33389	39342	-	-	-	
CV (%)	89	51	81	69	87	58	-	-	-	-	-	121	76	100	-	-	-	
Median	8910	24500	11900	20900	10800	21900	-	-	-	-	-	30200	31600	30900	-	-	-	
Min - Max	347 - 55000	7260 - 57000	0 - 49000	6360 - 48300	0 - 55000	6360 - 57000	-	-	-	-	-	1040 - 164000	11700 - 115000	1040 - 164000	-	-	-	
Day 180																		
n	67	16	16	8	83	24	-	-	-	-	-	0	0	0	-	-	-	
GeoMean	8829	20930	8755	22360	8814	21390	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
GeoCV (%)	132	73	252	53	151	65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ArithMean	12160	24570	14100	24620	12530	24580	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
SD	10106	11841	9415.7	10471	9950.9	11172	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
CV (%)	83	48	67	43	79	45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Median	10700	24950	11150	24450	10700	24950	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Min - Max	0 - 49600	5270 - 43700	144 - 28900	9430 - 38200	0 - 49600	5270 - 43700	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
INH: Inhibitors; N-INH: Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008. Unplanned readings were excluded from this presentation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpc Table Generation: 02SEP2025 (09:01)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpc_s101
Table 1a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 1 Table 1a. Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

Visit/ Summary Statistics	1005 150 mg SC QW_N-INH		1005 150 mg SC QW_INH		1005 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)		1005 300 mg SC QW_N-INH		1005 300 mg SC QW_INH	1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)		1008 150 mg SC QW_N-INH	1008 150 mg SC QW_INH	1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)	1008 300 mg SC QW_N-INH	1008 300 mg SC QW_INH	1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)
	Adults 150_NI (N=85)	Adol 150_NI (N=17)	Adults 150_INH (N=34)	Adol 150_INH (N=13)	Adults 150_OVRL (N=119)	Adol 150_OVRL (N=30)	Adults 300_NI (N=12)	Adol 300_NI (N=2)	Adults 300_INH (N=4)	Adults 300_OVRL (N=16)	Adol 300_OVRL (N=2)	Adol 150_NI (N=12)	Adol 150_INH (N=8)	Adol 150_OVRL (N=20)	Adol 300_NI (N=2)	Adol 300_INH (N=1)	Adol 300_OVRL (N=3)
Day 240																	
n	79	17	32	13	111	30	6	-	1	7	-	11	8	19	1	1	2
GeoMean	9228	16540	12830	17760	10110	17080	48040	-	36700	46230	-	23720	30210	26260	38300	123000	68640
GeoCV (%)	136	286	140	81	138	175	36	-	-	34	-	125	70	100	-	-	99
ArithMean	13810	24420	16510	21550	14590	23170	50620	-	36700	48630	-	37950	35760	37030	38300	123000	80650
SD	12759	15787	13042	12859	12841	14423	18867	-	-	18008	-	49617	23918	39892	-	-	59892
CV (%)	92	65	79	60	88	62	37	-	-	37	-	131	67	108	-	-	74
Median	11000	29500	14500	22200	11400	24400	43200	-	36700	40700	-	22900	29500	28300	38300	123000	80650
Min - Max	0 - 62700	0 - 44800	0 - 53700	3220 - 51500	0 - 62700	0 - 51500	32900 - 82800	-	36700 - 36700	32900 - 82800	-	4150 - 183000	8890 - 91200	4150 - 183000	38300 - 38300	123000 - 123000	38300 - 123000
Day 300																	
n	80	17	32	12	112	29	8	-	4	12	-	11	8	19	1	1	2
GeoMean	8152	18510	14430	16920	9539	17840	52440	-	34490	45610	-	21640	30310	24940	60100	121000	85280
GeoCV (%)	165	112	65	93	143	102	68	-	34	61	-	119	56	93	-	-	53
ArithMean	12900	24660	15840	20980	13740	23140	61510	-	35900	52980	-	31540	34510	32790	60100	121000	90550
SD	11289	15667	10303	11661	11051	14039	38064	-	11467	33420	-	32640	21382	27784	-	-	43063
CV (%)	87	64	65	56	80	61	62	-	32	63	-	103	62	85	-	-	48
Median	9860	24900	14800	20500	11550	24900	56850	-	36400	45800	-	21400	30350	23600	60100	121000	90550
Min - Max	0 - 47700	1980 - 57500	0 - 46200	2630 - 40800	0 - 47700	1980 - 57500	17300 - 144000	-	24900 - 45900	17300 - 144000	-	3190 - 123000	13300 - 84100	3190 - 123000	60100 - 60100	121000 - 121000	60100 - 121000

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
INH: Inhibitors; N-INH: Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008. Unplanned readings were excluded from this presentation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpc Table Generation: 02SEP2025 (09:01)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpc_s101
Table 1a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 1 Table 1a. Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

Visit/ Summary Statistics	1005 150 mg SC QW_N-INH		1005 150 mg SC QW_INH		1005 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)		1005 300 mg SC QW_N-INH		1005 300 mg SC QW_INH	1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)		1008 150 mg SC QW_N-INH	1008 150 mg SC QW_INH	1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)	1008 300 mg SC QW_N-INH	1008 300 mg SC QW_INH	1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)
	Adults 150_NI (N=85)	Adol 150_NI (N=17)	Adults 150_INH (N=34)	Adol 150_INH (N=13)	Adults 150_OVRL (N=119)	Adol 150_OVRL (N=30)	Adults 300_NI (N=12)	Adol 300_NI (N=2)	Adults 300_INH (N=4)	Adults 300_OVRL (N=16)	Adol 300_OVRL (N=2)	Adol 150_NI (N=12)	Adol 150_INH (N=8)	Adol 150_OVRL (N=20)	Adol 300_NI (N=2)	Adol 300_INH (N=1)	Adol 300_OVRL (N=3)
Day 360																	
n	79	10	31	6	110	16	12	1	4	16	1	11	8	19	2	1	3
GeoMean	9764	13130	12650	13870	10500	13410	56190	-	34640	49790	-	25910	34170	29300	15220	89100	27430
GeoCV (%)	151	176	94	178	135	166	75	-	71	76	-	83	96	88	260	-	263
ArithMean	13720	21140	15260	20090	14160	20750	65730	-	39300	59130	-	31320	43850	36600	23720	89100	45510
SD	11623	17980	11326	12766	11509	15766	34810	-	18713	33142	-	35599	34599	34785	25717	-	41902
CV (%)	85	85	74	64	81	76	53	-	48	56	-	114	79	95	108	-	92
Median	10900	16600	12400	22900	11500	19300	57350	0	42550	56300	0	23000	36650	31000	23715	89100	41900
Min - Max	0 - 46600	1170 - 47600	0 - 43700	1460 - 37100	0 - 46600	1170 - 47600	9310 - 153000	0 - 0	13600 - 58500	9310 - 153000	0 - 0	0 - 134000	6400 - 125000	0 - 134000	5530 - 41900	89100 - 89100	5530 - 89100

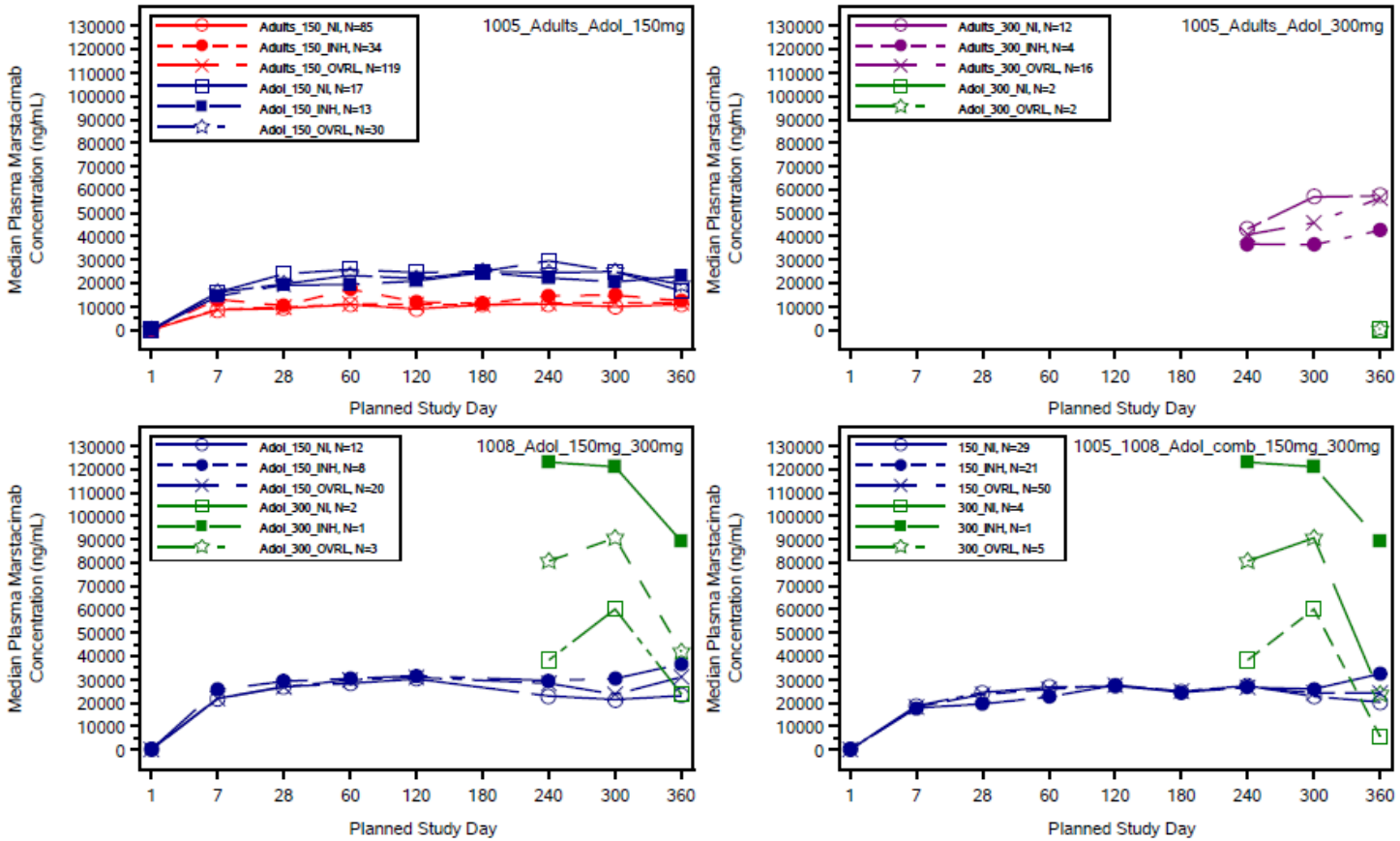
Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
INH: Inhibitors; N-INH: Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008. Unplanned readings were excluded from this presentation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpc Table Generation: 02SEP2025 (09:01)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpc_s101
Table 1a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 1 Table 1b. Summary of Marstacimab Concentration Geometric Mean Ratio and 90% CI for ADA +ve vs ADA -ve Participants (≥12 to < 18 Years; B7841008 Interim Analysis)

ARM	Analysis Visit	Age ≥12 to Marstacimab geometric mean concentration (ng/mL)								Age ≥12 to Marstacimab geometric mean concentration (ng/mL)							Age ≥12 to Marstacimab geometric mean concentration (ng/mL)							
		Total (N1)	Overall ADA +ve	Geo CV (%) ADA +ve	ADA +ve (n)	Overall ADA -ve	Geo CV (%) ADA -ve	ADA -ve (n)	GMR (90% CI) ADA+/ ADA-	Total (N1)	Overall ADA +ve	Geo CV (%) ADA +ve	ADA +ve (n)	Overall ADA -ve	Geo CV (%) ADA -ve	ADA -ve (n)	GMR (90% CI) ADA+/ ADA-	Total (N1)	Overall ADA +ve	Geo CV (%) ADA +ve	ADA +ve (n)	Overall ADA -ve	Geo CV (%) ADA -ve	ADA -ve (n)	GMR (90% CI) ADA+/ ADA-
Marstacimab	DAY 7	22	27198.6	44	4	22006.5	70	18	1.24 (0.69, 2.20)	19	27198.6	44	4	22918.8	68	15	1.19 (0.67, 2.10)	3	-	-	0	17961.7	100	3	- (-, -)
Marstacimab	DAY 28	23	27247.2	49	4	23063.1	86	19	1.18 (0.60, 2.31)	20	27247.2	49	4	25406.1	83	16	1.07 (0.55, 2.08)	3	-	-	0	13766.1	88	3	- (-, -)
Marstacimab	DAY 60	23	18549.3	131	4	25723.7	101	19	0.72 (0.32, 1.63)	20	18549.3	131	4	29883.4	71	16	0.62 (0.31, 1.24)	3	-	-	0	11565.1	267	3	- (-, -)
Marstacimab	DAY 120	21	10204.4	337	4	28230.1	124	17	0.36 (0.13, 1.03)	18	10204.4	337	4	33211.0	98	14	0.31 (0.11, 0.84)	3	-	-	0	13224.8	254	3	- (-, -)
Marstacimab	DAY 240	22	13320.9	123	4	32451.6	91	18	0.41 (0.19, 0.89)	19	13320.9	123	4	31470.0	83	15	0.42 (0.20, 0.90)	3	-	-	0	37838.5	175	3	- (-, -)
Marstacimab	DAY 300	22	18486.1	29	4	30391.3	108	18	0.61 (0.28, 1.33)	19	18486.1	29	4	27013.5	106	15	0.68 (0.31, 1.49)	3	-	-	0	54775.9	102	3	- (-, -)
Marstacimab	DAY 360	21	21947.5	146	3	30412.0	97	18	0.72 (0.29, 1.79)	18	21947.5	146	3	31045.6	81	15	0.71 (0.30, 1.65)	3	-	-	0	27432.9	263	3	- (-, -)

Abbreviations: ADA +ve: ADA positive; ADA -ve: ADA negative.
N: Total number of participants in each age group and dose group. N1: Total number of participants in each age group, dose group and analysis visit with non-missing ADA status and having non-zero concentration value.
n: Number of participants in each analysis visit and ADA status group having non-zero concentration value.
GMR :Geometric Mean Ratio CI :Confidence Interval
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
The lower limit of quantification is 100 ng/mL.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 16JUL2025 (05:10) Source Data: adpc Table Generation: 08AUG2025 (08:46)
(Data cutoff date : [redacted]MAY2025 Database snapshot date :07JUL2025) Output File: ./IACSR2025/B7841008 IA1 CSR/adpc s001 gmr
Table 14.4.4.1.3a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 1 Figure 1a. Plot of Median Values for Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Phase 3 Study and Dose Group (Linear Scale) - Marstacimab Safety Set



Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
N: Total number of participants in the treatment group.
Unplanned readings have been excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpc Date of Generation: 02SEP2025 (09:34) Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpc_f101

Appendix 2. TGA Peak

Appendix 2 Table 2a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nM) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW_INH		1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)			
	Adults (N=85)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=119)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)	
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	77	NA	14	NA	30	NA	13	NA	107	NA	27	NA	12	NA	2	NA	4	NA	16	NA	2	NA
GeoMean	14.8	NA	13.3	NA	10.3	NA	9.0	NA	13.4	NA	11.0	NA	18.4	NA	11.5	NA	16.1	NA	17.8	NA	11.5	NA
GeoCV (%)	84	NA	50	NA	62	NA	82	NA	80	NA	69	NA	105	NA	116	NA	99	NA	99	NA	116	NA
ArithMean	19.9	NA	14.8	NA	12.0	NA	11.2	NA	17.7	NA	13.1	NA	25.7	NA	14.1	NA	20.5	NA	24.4	NA	14.1	NA
SD	20.57	NA	7.70	NA	6.72	NA	7.65	NA	18.13	NA	7.75	NA	23.42	NA	11.38	NA	16.25	NA	21.45	NA	11.38	NA
Median	14.7	NA	12.7	NA	10.2	NA	9.1	NA	12.8	NA	10.7	NA	17.6	NA	14.1	NA	16.3	NA	17.6	NA	14.1	NA
Min - Max	3.6 - 141.6	NA	6.9 - 33.0	NA	2.8 - 26.8	NA	2.5 - 27.2	NA	2.8 - 141.6	NA	2.5 - 33.0	NA	3.6 - 87.4	NA	6.0 - 22.1	NA	5.9 - 43.6	NA	3.6 - 87.4	NA	6.0 - 22.1	NA
Day 7																						
n	78	71	12	9	29	26	9	9	107	97	21	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoMean	73.7	55.8	45.8	26.6	62.7	53.8	49.3	39.3	70.5	55.3	47.3	32.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	39	57	52	118	55	56	42	41	44	56	47	83	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ArithMean	78.9	62.1	51.5	37.4	70.5	60.8	52.7	42.0	76.6	61.8	52.0	39.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	30.09	25.97	29.12	32.99	33.36	29.96	18.73	14.98	31.08	26.94	24.64	24.97	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	73.3	62.4	43.7	32.2	60.6	53.1	52.2	44.5	71.4	62.0	51.6	34.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Min - Max	24.3 - 193.6	4.5 - 146.8	20.1 - 131.4	4.5 - 115.8	18.8 - 141.2	16.6 - 127.7	22.7 - 84.5	20.2 - 63.8	18.8 - 193.6	4.5 - 146.8	20.1 - 131.4	4.5 - 115.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:52)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adptg_s001
Table 2a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 2 Table 2a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nM) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

Visit/ Summary Statistics	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12) Obs Val	CFB	1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8) Obs Val	CFB	1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=20) Obs Val	CFB	1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2) Obs Val	CFB	1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1) Obs Val	CFB	1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=3) Obs Val	CFB
Baseline												
n	12	NA	8	NA	20	NA	2	NA	1	NA	3	NA
GeoMean	15.2	NA	12.7	NA	14.2	NA	47.2	NA	11.5	NA	29.5	NA
GeoCV (%)	93	NA	39	NA	73	NA	252	NA	-	NA	207	NA
ArithMean	20.9	NA	13.6	NA	17.9	NA	72.8	NA	11.5	NA	52.4	NA
SD	20.30	NA	5.24	NA	16.19	NA	78.35	NA	-	NA	65.74	NA
Median	14.3	NA	12.9	NA	12.9	NA	72.8	NA	11.5	NA	17.4	NA
Min - Max	5.3 - 78.5	NA	7.3 - 23.8	NA	5.3 - 78.5	NA	17.4 - 128.2	NA	11.5 - 11.5	NA	11.5 - 128.2	NA
Day 7												
n	11	11	7	7	18	18	-	-	-	-	-	-
GeoMean	39.3	26.3	59.9	47.0	46.3	33.4	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	64	101	46	49	61	87	-	-	-	-	-	-
ArithMean	45.0	29.4	65.4	52.0	52.9	38.2	-	-	-	-	-	-
SD	22.23	23.82	32.33	27.66	27.65	27.07	-	-	-	-	-	-
Median	39.7	30.1	52.4	40.8	48.7	34.2	-	-	-	-	-	-
Min - Max	11.4 - 85.1	-12.5 - 62.5	35.8 - 130.5	28.5 - 106.7	11.4 - 130.5	-12.5 - 106.7	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:52)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adptg_s001
Table 2a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 2 Table 2a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nM) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL(N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW_INH				1005 300 mg SC QW_OVRL(N-INH + INH)			
	Adults (N=85)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=119)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)			
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		
Day 60																								
n	75	70	15	12	25	23	12	12	100	93	27	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
GeoMean	63.7	44.6	49.4	35.4	61.7	46.5	49.6	37.6	63.2	45.1	49.5	36.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
GeoCV (%)	46	84	37	53	62	128	52	62	50	94	43	56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
ArithMean	69.8	50.8	52.6	39.3	69.6	58.0	54.4	42.5	69.7	52.6	53.4	40.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
SD	29.97	34.67	20.68	18.16	27.94	24.10	21.46	19.07	29.33	32.40	20.64	18.29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Median	63.2	46.6	47.9	37.3	69.9	58.5	52.3	40.9	66.3	49.5	50.9	37.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Min - Max	24.0 - 167.4	-96.8 - 150.2	27.5 - 103.0	12.5 - 76.0	11.5 - 112.2	0.8 - 90.2	14.4 - 94.0	11.9 - 71.6	11.5 - 167.4	-96.8 - 150.2	14.4 - 103.0	11.9 - 76.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Day 120																								
n	72	66	13	11	32	28	11	11	104	94	24	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
GeoMean	63.3	48.1	53.8	38.1	51.4	45.1	46.1	34.3	59.4	47.2	50.2	36.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
GeoCV (%)	47	58	45	77	81	85	50	72	59	66	47	73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
ArithMean	70.0	51.9	59.1	46.5	62.7	53.1	51.1	40.7	67.8	52.2	55.4	43.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
SD	35.02	38.43	28.52	30.42	36.94	34.27	24.91	23.79	35.60	37.06	26.66	26.82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Median	63.0	45.1	44.7	41.2	59.6	47.7	45.7	37.1	62.2	46.3	45.2	38.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Min - Max	18.4 - 242.3	-77.1 - 218.8	34.8 - 118.3	11.9 - 107.6	6.0 - 180.4	-1.6 - 154.8	20.5 - 96.6	8.7 - 90.3	6.0 - 242.3	-77.1 - 218.8	20.5 - 118.3	8.7 - 107.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:52)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adptg_s001
Table 2a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 2 Table 2a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nM) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

Visit/ Summary Statistics	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12) Obs Val	CFB	1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8) Obs Val	CFB	1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=20) Obs Val	CFB	1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2) Obs Val	CFB	1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1) Obs Val	CFB	1008 300 mg SC QW OVRL(N-INH + INH) Adolescents (N=3) Obs Val	CFB
Day 60												
n	11	11	8	8	19	19	-	-	-	-	-	-
GeoMean	43.8	26.2	49.7	36.1	46.2	30.2	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	68	128	43	52	57	94	-	-	-	-	-	-
ArithMean	50.8	28.9	53.6	40.0	52.0	33.5	-	-	-	-	-	-
SD	26.43	39.21	22.14	18.75	24.10	31.98	-	-	-	-	-	-
Median	49.0	29.4	51.7	39.7	49.0	29.4	-	-	-	-	-	-
Min - Max	11.5 - 105.3	-56.2 - 97.7	28.5 - 92.9	20.3 - 69.1	11.5 - 105.3	-56.2 - 97.7	-	-	-	-	-	-
Day 120												
n	11	11	8	8	19	19	-	-	-	-	-	-
GeoMean	32.1	23.6	44.0	30.0	36.7	26.6	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	55	91	29	42	48	67	-	-	-	-	-	-
ArithMean	36.1	16.2	45.6	32.1	40.1	22.9	-	-	-	-	-	-
SD	19.22	31.14	12.66	11.85	17.05	25.65	-	-	-	-	-	-
Median	28.4	18.1	42.9	32.7	39.0	29.6	-	-	-	-	-	-
Min - Max	12.1 - 81.7	-53.1 - 69.5	29.1 - 60.1	14.6 - 47.8	12.1 - 81.7	-53.1 - 69.5	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:52)
Output File: ./IACSR2025/B784 SCP 2025/adptg s001
Table 2a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 2 Table 2a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nM) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL(N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW_INH		1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)			
	Adults (N=85)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=119)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)	
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
Day 180																						
n	43	40	10	9	14	11	5	5	57	51	15	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoMean	61.2	39.7	43.3	29.3	48.2	39.2	51.3	39.8	57.7	39.6	45.8	32.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	44	99	52	67	62	66	26	31	50	91	44	57	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ArithMean	66.3	48.9	48.2	34.2	55.3	45.5	52.6	41.4	63.6	48.1	49.6	36.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	25.67	29.63	24.42	19.44	27.93	24.22	13.38	13.07	26.42	28.36	20.96	17.26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	66.0	45.1	43.8	29.1	49.2	42.2	50.8	39.0	62.6	44.4	44.1	33.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Min - Max	17.8 - 128.4	-3.5 - 122.4	17.6 - 105.5	9.8 - 72.5	15.2 - 99.2	12.2 - 90.3	39.7 - 67.2	27.7 - 61.8	15.2 - 128.4	-3.5 - 122.4	17.6 - 105.5	9.8 - 72.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 240																						
n	72	64	17	14	30	26	11	11	102	90	28	25	5	5	-	-	1	1	6	6	-	-
GeoMean	61.7	46.0	42.3	25.2	49.1	43.9	40.7	35.1	57.7	45.4	41.7	29.0	39.3	22.3	-	-	80.9	66.9	44.3	29.3	-	-
GeoCV (%)	40	83	33	71	75	89	67	51	53	84	47	65	55	53	-	-	-	-	59	77	-	-
ArithMean	66.1	49.4	44.5	30.0	58.4	50.5	46.9	34.4	63.8	49.7	45.4	31.9	43.2	7.5	-	-	80.9	66.9	49.5	17.4	-	-
SD	23.85	26.51	14.71	16.93	28.85	25.79	22.85	20.58	25.52	26.17	17.98	18.35	18.95	26.97	-	-	-	-	22.88	34.20	-	-
Median	63.4	48.2	40.8	27.0	59.0	49.4	48.3	39.7	62.0	49.0	41.4	30.8	55.0	15.9	-	-	80.9	66.9	55.6	16.8	-	-
Min - Max	18.6 - 119.7	-45.3 - 96.7	27.2 - 72.4	7.2 - 59.5	8.0 - 106.5	-2.7 - 93.4	12.4 - 88.3	-7.7 - 65.9	8.0 - 119.7	-45.3 - 96.7	12.4 - 88.3	-7.7 - 65.9	21.2 - 59.8	-32.4 - 39.6	-	-	80.9 - 80.9	66.9 - 66.9	21.2 - 80.9	-32.4 - 66.9	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:52)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adptg_s001
Table 2a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 2 Table 2a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nM) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

Visit/ Summary Statistics	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12)		1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8)		1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=20)		1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2)		1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1)		1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=3)	
	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Day 180												
n	10	10	8	8	18	18	-	-	-	-	-	-
GeoMean	25.8	23.7	41.5	27.5	31.9	25.8	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	91	116	44	63	76	82	-	-	-	-	-	-
ArithMean	34.1	13.1	45.0	31.5	39.0	21.3	-	-	-	-	-	-
SD	29.04	38.70	20.39	17.01	25.47	31.62	-	-	-	-	-	-
Median	22.3	9.4	41.1	29.4	33.5	20.2	-	-	-	-	-	-
Min - Max	6.5 - 100.5	-60.4 - 88.3	22.7 - 87.0	11.1 - 63.2	6.5 - 100.5	-60.4 - 88.3	-	-	-	-	-	-
Day 240												
n	11	11	8	8	19	19	1	1	1	1	2	2
GeoMean	29.1	18.2	41.5	25.9	33.8	21.7	29.6	12.2	30.5	19.0	30.0	15.2
GeoCV (%)	67	151	74	121	71	132	-	-	-	-	2	32
ArithMean	34.7	14.8	49.2	35.7	40.8	23.6	29.6	12.2	30.5	19.0	30.1	15.6
SD	23.63	32.27	29.15	27.07	26.36	31.24	-	-	-	-	0.64	4.81
Median	29.7	13.4	42.5	30.2	33.1	24.4	29.6	12.2	30.5	19.0	30.1	15.6
Min - Max	10.5 - 95.2	-45.4 - 83.0	12.8 - 101.4	5.5 - 88.7	10.5 - 101.4	-45.4 - 88.7	29.6 - 29.6	12.2 - 12.2	30.5 - 30.5	19.0 - 19.0	29.6 - 30.5	12.2 - 19.0

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:52)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adptg_s001
Table 2a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 2 Table 2a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nM) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW_INH				1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)			
	Adults (N=85)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=119)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)			
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		
Day 300																								
n	74	67	16	13	31	27	13	13	105	94	29	26	8	8	-	-	4	4	12	12	-	-		
GeoMean	63.7	46.0	47.1	33.3	51.0	43.6	40.4	33.8	59.6	45.3	44.0	33.5	33.9	22.0	-	-	32.3	20.0	33.4	21.2	-	-		
GeoCV (%)	40	53	40	54	67	94	51	43	50	65	45	47	52	45	-	-	112	279	67	104	-	-		
ArithMean	68.3	50.3	50.7	37.4	58.6	49.9	44.4	33.2	65.4	50.2	47.9	35.3	37.2	10.3	-	-	41.8	21.2	38.7	13.9	-	-		
SD	25.76	27.87	21.95	19.36	25.35	24.18	18.22	16.32	25.90	26.73	20.27	17.68	15.63	20.13	-	-	29.33	34.47	19.88	24.72	-	-		
Median	64.5	45.4	47.5	34.3	61.5	53.5	44.7	36.1	63.5	48.0	46.0	35.2	38.8	14.7	-	-	40.0	18.5	38.8	14.7	-	-		
Min - Max	20.4 - 154.2	-40.3 - 137.6	24.9 - 115.3	15.9 - 82.3	10.8 - 99.9	-6.3 - 87.8	16.9 - 73.1	-3.2 - 51.6	10.8 - 154.2	-40.3 - 137.6	16.9 - 115.3	-3.2 - 82.3	13.5 - 66.0	-21.4 - 35.0	-	-	9.7 - 77.4	-15.4 - 63.4	9.7 - 77.4	-21.4 - 63.4	-	-		
Day 360																								
n	68	65	16	13	29	25	11	11	97	90	27	24	11	11	2	2	4	4	15	15	2	2		
GeoMean	58.5	38.6	50.9	35.4	55.6	50.7	34.9	28.6	57.6	41.6	43.6	32.3	30.1	13.6	16.9	8.4	34.8	24.5	31.3	16.3	16.9	8.4		
GeoCV (%)	51	95	42	59	76	77	48	46	59	91	48	54	57	114	23	-	122	281	70	144	23	-		
ArithMean	64.7	45.3	54.9	40.3	66.0	57.4	38.6	28.4	65.1	48.7	48.3	34.9	33.7	6.5	17.2	3.1	46.6	26.1	37.2	11.7	17.2	3.1		
SD	30.15	34.05	22.19	20.44	33.58	31.54	20.36	17.60	31.04	33.63	22.59	19.73	15.89	23.22	3.89	7.50	35.58	41.34	22.06	28.84	3.89	7.50		
Median	63.5	44.0	53.8	39.3	66.3	57.4	32.3	24.2	64.2	47.6	42.2	29.4	32.1	4.9	17.2	3.1	43.3	23.6	32.1	4.9	17.2	3.1		
Min - Max	9.2 - 234.2	-51.4 - 224.8	24.3 - 111.1	15.3 - 78.1	6.4 - 137.0	-4.3 - 128.8	18.9 - 89.6	-1.2 - 62.4	6.4 - 234.2	-51.4 - 224.8	18.9 - 111.1	-1.2 - 78.1	9.5 - 66.5	-34.8 - 54.1	14.4 - 19.9	-2.2 - 8.4	10.5 - 89.4	-18.2 - 75.4	9.5 - 89.4	-34.8 - 75.4	14.4 - 19.9	-2.2 - 8.4		

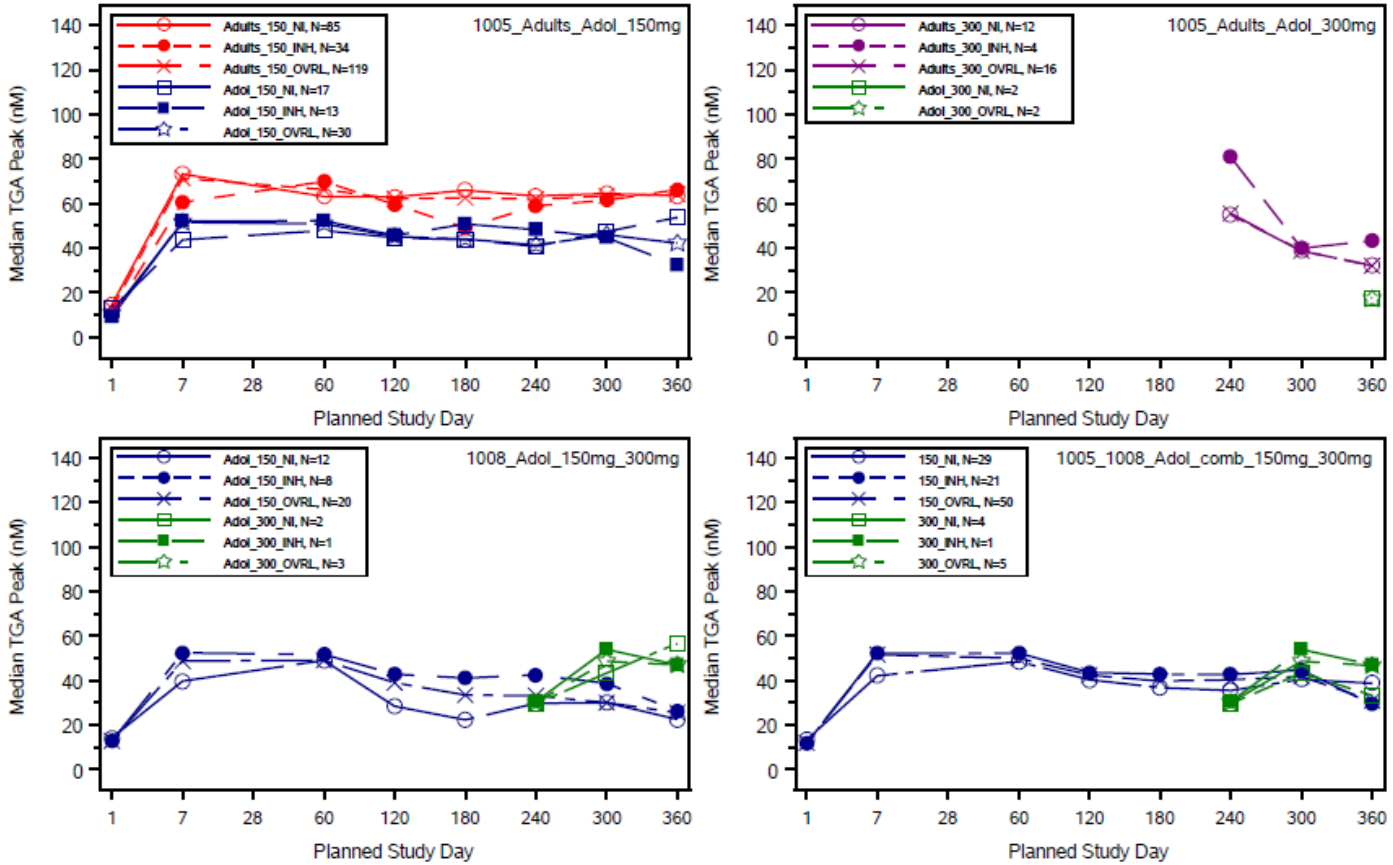
Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:52)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adptg_s001
Table 2a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 2 Table 2a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nM) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12)		1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8)		1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=20)		1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2)		1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1)		1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=3)	
Visit/ Summary Statistics	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Day 300												
n	11	11	8	8	19	19	1	1	1	1	2	2
GeoMean	29.2	15.4	39.4	24.1	33.1	19.3	43.3	25.9	53.9	42.4	48.3	33.1
GeoCV (%)	49	167	60	101	55	132	-	-	-	-	16	36
ArithMean	32.1	12.1	45.0	31.5	37.5	20.3	43.3	25.9	53.9	42.4	48.6	34.2
SD	14.25	23.42	24.27	21.61	19.62	24.14	-	-	-	-	7.50	11.67
Median	30.0	11.5	38.7	27.3	30.0	17.9	43.3	25.9	53.9	42.4	48.6	34.2
Min - Max	13.8 - 55.9	-40.3 - 46.3	21.6 - 78.9	5.8 - 63.7	13.8 - 78.9	-40.3 - 63.7	43.3 - 43.3	25.9 - 25.9	53.9 - 53.9	42.4 - 42.4	43.3 - 53.9	25.9 - 42.4
Day 360												
n	11	11	8	8	19	19	2	2	1	1	3	3
GeoMean	19.3	12.0	30.1	13.6	23.3	12.9	55.8	29.3	47.0	35.5	52.7	32.3
GeoCV (%)	62	95	61	137	65	113	26	-	-	-	21	14
ArithMean	22.0	2.0	35.5	21.9	27.7	10.4	56.7	-16.2	47.0	35.5	53.4	1.1
SD	10.87	22.11	25.60	25.90	19.17	25.18	14.07	64.28	-	-	11.40	54.36
Median	22.5	3.7	26.4	11.7	25.5	9.2	56.7	-16.2	47.0	35.5	47.0	29.3
Min - Max	5.1 - 46.6	-51.9 - 37.0	16.9 - 94.1	2.5 - 81.4	5.1 - 94.1	-51.9 - 81.4	46.7 - 66.6	-61.6 - 29.3	47.0 - 47.0	35.5 - 35.5	46.7 - 66.6	-61.6 - 35.5

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:52)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adptg_s001
Table 2a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 2 Figure 2a. Plot of Median Absolute Values for TGA Peak (nmol) versus Time by Phase 3 Study and Dose Group (Nominal Scale)
- Marstacimab Dataset -



Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
N: Total number of participants in the treatment group.
Unplanned readings have been excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Date of Generation: 02SEP2025 (09:29) Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adptg_f101

Appendix 3. PF 1+2

Appendix 3 Table 3a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW_INH		1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)			
	Adults (N=81)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=115)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)	
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	79	NA	14	NA	21	NA	9	NA	100	NA	23	NA	12	NA	2	NA	2	NA	14	NA	2	NA
GeoMean	152.1	NA	159.6	NA	184.8	NA	174.9	NA	158.4	NA	165.5	NA	178.7	NA	168.3	NA	166.0	NA	176.9	NA	168.3	NA
GeoCV (%)	37	NA	42	NA	49	NA	30	NA	40	NA	37	NA	33	NA	7	NA	33	NA	31	NA	7	NA
ArithMean	162.6	NA	175.2	NA	204.8	NA	181.6	NA	171.5	NA	177.7	NA	187.5	NA	168.5	NA	170.3	NA	185.0	NA	168.5	NA
SD	67.03	NA	101.18	NA	97.01	NA	50.29	NA	75.75	NA	83.54	NA	63.60	NA	12.02	NA	53.37	NA	60.67	NA	12.02	NA
Median	149.0	NA	146.0	NA	171.0	NA	194.0	NA	153.0	NA	162.0	NA	165.0	NA	168.5	NA	170.3	NA	165.0	NA	168.5	NA
Min - Max	68.0 - 432.0	NA	100.0 - 507.0	NA	87.0 - 413.0	NA	102.0 - 250.185	NA	68.0 - 432.0	NA	100.0 - 507.0	NA	108.0 - 317.0	NA	160.0 - 177.0	NA	132.526 - 208.0	NA	108.0 - 317.0	NA	160.0 - 177.0	NA
Day 7																						
n	78	76	14	13	20	19	8	8	98	95	22	21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoMean	562.9	406.2	749.9	554.6	746.8	552.7	903.0	730.2	596.3	432.3	802.3	615.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	46	55	41	49	57	75	47	52	50	60	43	51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ArithMean	611.5	451.2	805.4	613.6	850.5	664.5	978.4	805.4	660.3	493.8	868.3	686.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	232.84	220.19	312.24	295.01	461.03	405.35	395.05	357.17	306.66	278.39	345.87	325.54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	607.5	423.7	842.0	540.0	728.5	572.0	936.0	751.5	626.0	451.0	898.5	695.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Min - Max	95.0 - 1136.0	-28.0 - 988.336	409.0 - 1481.0	271.0 - 1310.0	257.0 - 2279.0	100.0 - 1874.0	468.0 - 1549.0	335.0 - 1355.0	95.0 - 2279.0	-28.0 - 1874.0	409.0 - 1549.0	271.0 - 1355.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group. n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group. Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
For all studies, visit-level data are excluded for China participants who had at least 1 result from MDx. PF 1+2 summary statistics for the B7841005 Non-Inhibitor participants are calculated after excluding visit-level PF1+2 results from MDx laboratory (to maintain consistency with the logic followed for B7841005 Inhibitor population in B7841005 Final CSR); as such, summary statistics are slightly different from summary statistics presented in the BLA SCP for B7841005 Non-Inhibitor population where PF 1+2 MDx data (applicable to 4 Non-Inhibitor China participants) were included in the summary
statistics (reference to Errata Communication issued in 2024).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:43)
Output File: ./IACSR2025/B784 SCP 2025/adpf12 s001
Table 3a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 3 Table 3a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

Visit/ Summary Statistics	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12)		1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8)		1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=20)		1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2)		1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1)		1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=3)	
	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Baseline												
n	10	NA	7	NA	17	NA	1	NA	-	-	1	NA
GeoMean	138.2	NA	203.6	NA	162.1	NA	337.0	NA	-	-	337.0	NA
GeoCV (%)	33	NA	51	NA	45	NA	-	NA	-	-	-	NA
ArithMean	144.5	NA	226.6	NA	178.3	NA	337.0	NA	-	-	337.0	NA
SD	43.92	NA	122.56	NA	91.92	NA	-	NA	-	-	-	NA
Median	153.0	NA	171.0	NA	160.0	NA	337.0	NA	-	-	337.0	NA
Min - Max	87.0 - 212.0	NA	119.0 - 469.0	NA	87.0 - 469.0	NA	337.0 - 337.0	NA	-	-	337.0 - 337.0	NA
Day 7												
n	12	10	6	6	18	16	-	-	-	-	-	-
GeoMean	730.2	602.4	729.1	449.0	729.8	539.5	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	37	46	44	84	38	61	-	-	-	-	-	-
ArithMean	778.1	661.2	789.7	550.3	781.9	619.6	-	-	-	-	-	-
SD	310.88	329.99	377.54	375.15	323.25	339.59	-	-	-	-	-	-
Median	706.0	541.5	647.0	497.0	687.5	541.5	-	-	-	-	-	-
Min - Max	417.0 - 1510.0	330.0 - 1416.0	443.0 - 1498.0	143.0 - 1224.0	417.0 - 1510.0	143.0 - 1416.0	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group. n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group. Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
For all studies, visit-level data are excluded for China participants who had at least 1 result from MDx. PF 1+2 summary statistics for the B7841005 Non-Inhibitor participants are calculated after excluding visit-level PF1+2 results from MDx laboratory (to maintain consistency with the logic followed for B7841005 Inhibitor population in B7841005 Final CSR); as such, summary statistics are slightly different from summary statistics presented in the BLA SCP for B7841005 Non-Inhibitor population where PF 1+2 MDx data (applicable to 4 Non-Inhibitor China participants) were included in the summary
statistics (reference to Errata Communication issued in 2024).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:43)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpf12_s001
Table 3a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 3 Table 3a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL(N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW_INH		1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)			
	Adults (N=81)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=115)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)	
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
Day 60																						
n	77	75	14	13	20	19	8	8	97	94	22	21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoMean	574.6	387.4	824.7	618.8	537.7	311.1	775.6	572.2	566.8	370.6	806.5	600.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	74	101	37	47	54	132	61	82	70	107	45	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ArithMean	894.4	743.3	869.2	673.3	603.2	420.1	896.9	718.4	834.4	678.0	879.3	690.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	1972.70	1994.72	266.98	268.77	287.13	264.56	546.31	534.63	1763.85	1787.90	379.20	379.33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	547.0	386.0	873.5	607.0	579.5	371.0	715.9	532.9	547.0	378.9	813.5	577.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Min - Max	193.0 - 12801.0	69.0 - 12652.0	356.0 - 1244.0	230.0 - 1073.0	188.0 - 1158.0	12.0 - 932.0	395.0 - 2008.0	214.216 - 1814.0	188.0 - 12801.0	12.0 - 12652.0	356.0 - 2008.0	214.216 - 1814.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 120																						
n	74	73	16	14	22	21	8	8	96	94	24	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoMean	504.0	327.0	755.0	554.7	605.3	398.8	605.7	412.1	525.6	341.3	701.5	497.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	45	71	35	50	72	130	62	85	52	83	45	64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ArithMean	551.2	387.8	797.0	616.7	722.4	524.5	694.0	515.6	590.4	418.3	762.7	580.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	240.51	218.25	275.43	300.45	419.43	397.76	374.17	345.85	297.61	272.35	307.48	313.41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	513.1	328.0	743.5	565.0	689.5	539.0	625.1	426.7	545.5	377.5	743.5	565.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Min - Max	207.93 - 1308.0	24.545 - 1073.0	458.0 - 1327.0	269.0 - 1198.0	166.0 - 1928.0	-99.0 - 1585.0	299.0 - 1260.0	166.0 - 1019.0	166.0 - 1928.0	-99.0 - 1585.0	299.0 - 1327.0	166.0 - 1198.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group. n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group. Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
For all studies, visit-level data are excluded for China participants who had at least 1 result from MDx. PF 1+2 summary statistics for the B7841005 Non-Inhibitor participants are calculated after excluding visit-level PF1+2 results from MDx laboratory (to maintain consistency with the logic followed for B7841005 Inhibitor population in B7841005 Final CSR); as such, summary statistics are slightly different from summary statistics presented in the BLA SCP for B7841005 Non-Inhibitor population where PF 1+2 MDx data (applicable to 4 Non-Inhibitor China participants) were included in the summary
statistics (reference to Errata Communication issued in 2024).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:43)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpf12_s001
Table 3a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 3 Table 3a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12)		1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8)		1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=20)		1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2)		1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1)		1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=3)	
Visit/ Summary Statistics	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Day 60												
n	11	9	7	6	18	15	-	-	-	-	-	-
GeoMean	680.5	549.3	624.1	417.6	658.0	492.3	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	29	35	66	116	44	69	-	-	-	-	-	-
ArithMean	706.2	577.8	718.6	555.2	711.0	568.7	-	-	-	-	-	-
SD	204.88	196.09	379.84	364.40	275.05	263.68	-	-	-	-	-	-
Median	652.6	531.0	589.0	627.0	621.8	531.0	-	-	-	-	-	-
Min - Max	438.78 - 1053.0	342.2 - 874.0	289.0 - 1209.0	119.0 - 947.0	289.0 - 1209.0	119.0 - 947.0	-	-	-	-	-	-
Day 120												
n	10	8	6	5	16	13	-	-	-	-	-	-
GeoMean	642.9	461.5	558.9	490.4	610.0	470.9	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	50	93	49	76	48	83	-	-	-	-	-	-
ArithMean	704.5	567.0	616.7	453.0	671.5	523.2	-	-	-	-	-	-
SD	297.63	317.20	332.99	431.44	303.38	352.24	-	-	-	-	-	-
Median	639.0	471.5	462.0	364.0	616.5	416.0	-	-	-	-	-	-
Min - Max	230.0 - 1218.0	84.0 - 1039.0	385.0 - 1237.0	-50.0 - 1087.0	230.0 - 1237.0	-50.0 - 1087.0	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group. n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group. Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
For all studies, visit-level data are excluded for China participants who had at least 1 result from MDx. PF 1+2 summary statistics for the B7841005 Non-Inhibitor participants are calculated after excluding visit-level PF1+2 results from MDx laboratory (to maintain consistency with the logic followed for B7841005 Inhibitor population in B7841005 Final CSR); as such, summary statistics are slightly different from summary statistics presented in the BLA SCP for B7841005 Non-Inhibitor population where PF 1+2 MDx data (applicable to 4 Non-Inhibitor China participants) were included in the summary
statistics (reference to Errata Communication issued in 2024).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:43)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpf12_s001
Table 3a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 3 Table 3a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL(N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW_INH		1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)			
	Adults (N=81)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=115)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)	
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
Day 180																						
n	67	66	16	15	21	21	8	8	88	87	24	23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoMean	532.2	330.5	667.6	499.1	548.9	257.0	600.2	397.3	536.2	310.6	644.3	461.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	69	140	26	36	65	347	48	81	68	179	34	53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ArithMean	686.0	517.6	688.7	527.6	638.8	435.4	657.7	483.5	674.8	497.8	678.4	512.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	802.87	811.66	177.42	182.30	340.86	294.01	312.09	307.68	718.42	720.61	224.49	227.44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	518.0	355.6	726.5	545.0	626.0	432.0	628.5	447.0	533.5	372.0	698.5	542.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Min - Max	157.0 - 6224.0	-109.0 - 6101.0	451.0 - 1066.0	281.0 - 948.0	178.0 - 1463.0	1.0 - 1249.0	326.0 - 1301.0	107.096 - 1107.0	157.0 - 6224.0	-109.0 - 6101.0	326.0 - 1301.0	107.096 - 1107.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 240																						
n	75	74	14	13	22	22	8	8	97	96	22	21	6	6	-	-	-	-	6	6	-	-
GeoMean	504.7	311.8	631.7	492.1	513.8	326.4	1024.1	735.8	506.8	314.8	753.0	578.0	706.1	488.2	-	-	-	-	706.1	488.2	-	-
GeoCV (%)	48	89	99	196	60	107	166	232	51	92	123	203	26	56	-	-	-	-	26	56	-	-
ArithMean	552.5	387.9	907.5	789.5	596.8	392.9	2322.2	2143.7	562.6	389.1	1421.9	1305.4	724.3	536.2	-	-	-	-	724.3	536.2	-	-
SD	213.90	210.92	1079.74	1119.53	352.66	336.98	4260.59	4291.03	250.64	243.50	2694.02	2765.99	173.92	215.32	-	-	-	-	173.92	215.32	-	-
Median	584.0	413.0	737.0	621.0	537.5	380.5	821.5	630.3	579.0	400.5	737.0	621.0	754.0	572.5	-	-	-	-	754.0	572.5	-	-
Min - Max	133.0 - 1017.0	31.0 - 887.0	138.0 - 4527.0	-38.0 - 4389.0	187.0 - 1589.087	-65.0 - 1420.186	338.0 - 12801.0	183.265 - 12699.0	133.0 - 1589.087	-65.0 - 1420.186	138.0 - 12801.0	-38.0 - 12699.0	481.0 - 972.0	187.0 - 806.0	-	-	-	-	481.0 - 972.0	187.0 - 806.0	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group. n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group. Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
For all studies, visit-level data are excluded for China participants who had at least 1 result from MDx. PF 1+2 summary statistics for the B7841005 Non-Inhibitor participants are calculated after excluding visit-level PF1+2 results from MDx laboratory (to maintain consistency with the logic followed for B7841005 Inhibitor population in B7841005 Final CSR); as such, summary statistics are slightly different from summary statistics presented in the BLA SCP for B7841005 Non-Inhibitor population where PF 1+2 MDx data (applicable to 4 Non-Inhibitor China participants) were included in the summary
statistics (reference to Errata Communication issued in 2024).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:43)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpf12_s001
Table 3a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 3 Table 3a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12)		1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8)		1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=20)		1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2)		1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1)		1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=3)	
Visit/ Summary Statistics	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Day 180												
n	11	9	8	7	19	16	-	-	-	-	-	-
GeoMean	635.1	471.9	685.9	533.9	656.0	495.8	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	41	55	57	86	47	65	-	-	-	-	-	-
ArithMean	689.2	539.9	777.9	562.0	726.5	549.6	-	-	-	-	-	-
SD	344.08	358.41	426.52	492.99	372.21	407.25	-	-	-	-	-	-
Median	574.0	431.5	662.5	503.0	599.0	450.8	-	-	-	-	-	-
Min - Max	353.0 - 1633.0	207.0 - 1454.0	377.0 - 1585.0	-40.0 - 1435.0	353.0 - 1633.0	-40.0 - 1454.0	-	-	-	-	-	-
Day 240												
n	10	8	8	7	18	15	1	1	1	1	2	2
GeoMean	561.8	395.9	960.0	528.1	712.9	452.9	614.2	-	677.0	498.8	644.9	498.8
GeoCV (%)	27	36	101	161	70	94	-	-	-	-	7	-
ArithMean	578.9	418.5	1298.8	892.6	898.8	639.8	614.2	-11310.0	677.0	498.8	645.6	-5405.6
SD	144.70	153.44	1111.96	1061.41	809.74	744.66	-	-	-	-	44.39	8350.11
Median	592.0	360.5	841.5	552.0	664.5	425.0	614.2	-11310.0	677.0	498.8	645.6	-5405.6
Min - Max	371.0 - 823.0	272.364 - 659.0	236.0 - 3459.0	95.0 - 3197.0	236.0 - 3459.0	95.0 - 3197.0	614.23 - 614.23	-11310.039 - -11310.039	677.01 - 677.01	498.806 - 498.806	614.23 - 677.01	-11310.039 - 498.806

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group. n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group. Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
For all studies, visit-level data are excluded for China participants who had at least 1 result from MDx. PF 1+2 summary statistics for the B7841005 Non-Inhibitor participants are calculated after excluding visit-level PF1+2 results from MDx laboratory (to maintain consistency with the logic followed for B7841005 Inhibitor population in B7841005 Final CSR); as such, summary statistics are slightly different from summary statistics presented in the BLA SCP for B7841005 Non-Inhibitor population where PF 1+2 MDx data (applicable to 4 Non-Inhibitor China participants) were included in the summary
statistics (reference to Errata Communication issued in 2024).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:43)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpf12_s001
Table 3a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 3 Table 3a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW INH				1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)			
	Adults (N=81)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=115)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)	
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
Day 300																						
n	71	70	14	12	18	18	9	9	89	88	23	21	8	8	-	-	3	3	11	11	-	-
GeoMean	507.2	309.0	764.3	599.0	542.8	355.9	599.8	392.3	514.2	317.7	695.2	499.6	740.6	529.0	-	-	643.6	394.2	712.8	488.2	-	-
GeoCV (%)	63	122	62	106	49	79	80	113	60	113	69	109	15	26	-	-	33	81	20	42	-	-
ArithMean	697.1	538.5	884.4	773.3	597.1	393.8	763.3	581.7	676.9	508.9	837.0	691.2	748.0	544.8	-	-	665.8	459.1	725.6	521.4	-	-
SD	1414.73	1428.90	503.75	519.35	265.97	223.40	649.99	634.68	1267.82	1277.71	554.29	564.73	115.63	142.97	-	-	209.14	282.68	139.93	178.58	-	-
Median	507.0	334.3	799.0	639.0	522.5	393.5	566.5	394.0	512.0	355.5	684.0	540.0	758.0	538.0	-	-	652.0	444.0	734.0	485.0	-	-
Min - Max	173.0 - 12302.0	4.0 - 12194.0	239.0 - 2116.0	63.0 - 1978.0	199.0 - 1317.0	-27.0 - 912.0	199.0 - 2332.0	97.0 - 2138.0	173.0 - 12302.0	-27.0 - 12194.0	199.0 - 2332.0	63.0 - 2138.0	611.0 - 976.0	363.0 - 812.0	-	-	463.93 - 881.528	184.246 - 749.002	463.93 - 976.0	184.246 - 812.0	-	-
Day 360																						
n	73	72	16	15	19	19	10	10	92	91	26	25	12	12	2	2	3	3	15	15	2	2
GeoMean	480.2	310.0	540.2	355.3	474.2	287.8	543.8	336.7	478.9	305.5	541.5	347.7	820.4	613.1	305.6	593.0	651.6	426.5	783.5	570.2	305.6	593.0
GeoCV (%)	59	102	31	53	67	149	73	117	60	109	49	77	52	64	202	-	19	44	47	61	202	-
ArithMean	551.8	388.5	564.3	394.6	557.5	343.4	660.5	483.9	553.0	379.1	601.3	430.3	968.3	780.8	438.5	270.0	659.9	453.1	906.6	715.2	438.5	270.0
SD	302.99	306.37	172.84	179.37	309.94	284.63	466.24	450.07	302.72	300.98	313.78	311.00	868.05	858.13	444.77	456.79	132.25	199.85	781.56	776.33	444.77	456.79
Median	517.0	364.5	557.0	380.0	531.0	301.0	566.2	392.0	522.5	358.0	562.5	380.0	732.0	557.5	438.5	270.0	584.0	376.0	725.0	540.0	438.5	270.0
Min - Max	116.0 - 1983.0	-79.0 - 1859.0	307.0 - 966.0	131.0 - 799.0	152.0 - 1207.0	-182.0 - 872.0	184.0 - 1792.0	82.0 - 1598.0	116.0 - 1983.0	-182.0 - 1859.0	184.0 - 1792.0	82.0 - 1598.0	613.0 - 3716.0	319.0 - 3486.0	124.0 - 753.0	-53.0 - 593.0	583.03 - 812.576	303.346 - 680.05	583.03 - 3716.0	303.346 - 3486.0	124.0 - 753.0	-53.0 - 593.0

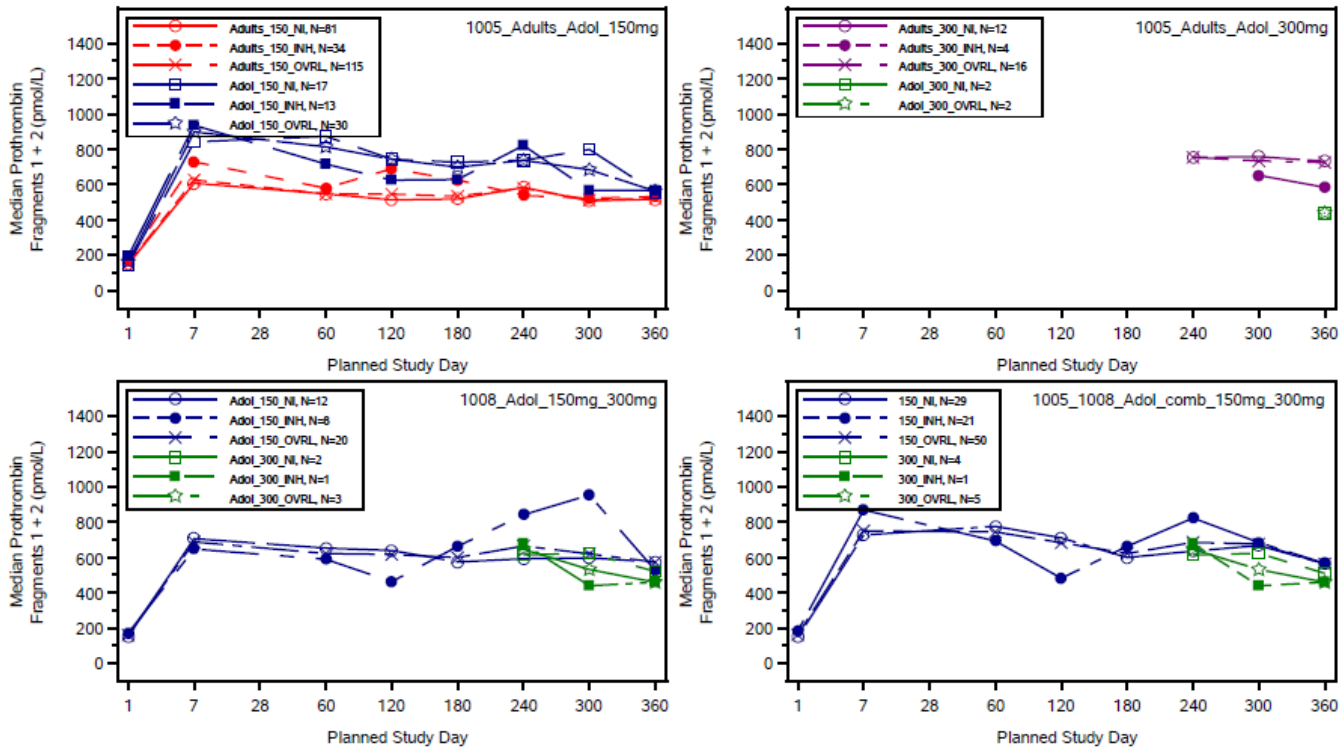
Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group. n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group. Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
For all studies, visit-level data are excluded for China participants who had at least 1 result from MDx. PF 1+2 summary statistics for the B7841005 Non-Inhibitor participants are calculated after excluding visit-level PF1+2 results from MDx laboratory (to maintain consistency with the logic followed for B7841005 Inhibitor population in B7841005 Final CSR); as such, summary statistics are slightly different from summary statistics presented in the BLA SCP for B7841005 Non-Inhibitor population where PF 1+2 MDx data (applicable to 4 Non-Inhibitor China participants) were included in the summary statistics (reference to Errata Communication issued in 2024).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:43)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpf12_s001
Table 3a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 3 Table 3a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12)		1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8)		1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=20)		1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2)		1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1)		1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=3)	
Visit/ Summary Statistics	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Day 300												
n	11	9	8	7	19	16	1	1	1	1	2	2
GeoMean	593.6	449.8	1092.8	693.8	767.5	535.0	623.2	-	439.0	260.8	523.1	260.8
GeoCV (%)	37	53	156	52	95	56	-	-	-	-	25	-
ArithMean	629.7	501.0	2350.4	630.9	1354.2	557.8	623.2	-11301.1	439.0	260.8	531.1	-5520.1
SD	234.81	246.43	4238.46	460.42	2789.03	348.73	-	-	-	-	130.19	8175.54
Median	597.0	449.0	953.5	655.0	620.0	541.5	623.2	-11301.1	439.0	260.8	531.1	-5520.1
Min - Max	326.307 - 1068.0	209.579 - 904.0	323.0 - 12801.0	-146.0 - 1315.0	323.0 - 12801.0	-146.0 - 1315.0	623.15 - 623.15	-11301.119 - -11301.119	439.04 - 439.04	260.836 - 260.836	439.04 - 623.15	-11301.119 - 260.836
Day 360												
n	11	9	8	7	19	16	2	2	1	1	3	3
GeoMean	523.9	464.9	537.7	372.8	529.6	422.9	453.0	-	458.7	280.5	454.9	280.5
GeoCV (%)	59	39	45	72	52	53	88	-	-	-	58	-
ArithMean	579.0	434.6	582.5	357.0	580.5	400.7	519.7	-5610.9	458.7	280.5	499.4	-3647.1
SD	214.81	230.05	246.55	289.55	221.99	251.68	360.26	7833.17	-	-	257.17	6499.91
Median	573.0	478.4	527.5	361.0	573.0	452.5	519.7	-5610.9	458.7	280.5	458.7	-72.0
Min - Max	121.0 - 885.0	-25.0 - 721.0	264.0 - 1034.0	-97.0 - 772.0	121.0 - 1034.0	-97.0 - 772.0	265.0 - 774.49	-11149.779 - -72.0	458.73 - 458.73	280.526 - 280.526	265.0 - 774.49	-11149.779 - 280.526

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group. n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group. Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
For all studies, visit-level data are excluded for China participants who had at least 1 result from MDx. PF 1+2 summary statistics for the B7841005 Non-Inhibitor participants are calculated after excluding visit-level PF1+2 results from MDx laboratory (to maintain consistency with the logic followed for B7841005 Inhibitor population in B7841005 Final CSR); as such, summary statistics are slightly different from summary statistics presented in the BLA SCP for B7841005 Non-Inhibitor population where PF 1+2 MDx data (applicable to 4 Non-Inhibitor China participants) were included in the summary
statistics (reference to Errata Communication issued in 2024).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:43)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpf12_s001
Table 3a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 3 Figure 3a. Plot of Median Absolute Values for Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L) versus Time by Phase 3 Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset



Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
N: Total number of participants in the treatment group. Unplanned readings have been excluded from this presentation. Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
For all studies, visit-level data are excluded for China participants who had at least 1 result from MDx.
PF 1+2 summary statistics for the B7841005 Non-Inhibitor participants are calculated after excluding visit-level PF1+2 results from MDx laboratory (to maintain consistency with the logic followed for B7841005 Inhibitor population in B7841005 Final CSR); as such, summary statistics are slightly different from summary statistics presented in the BLA SCP for B7841005 Non-Inhibitor population where PF 1+2 MDx data (applicable to 4 Non-Inhibitor China participants) were included in the summary statistics (reference to Errata Communication issued in 2024).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Date of Generation: 02SEP2025 (09:28) Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpf12_f101

Appendix 4. D-dimer

Appendix 4 Table 4a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥ 12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW_INH				1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)			
	Adults (N=85)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=119)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)	
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	83	NA	15	NA	34	NA	13	NA	117	NA	28	NA	11	NA	2	NA	4	NA	15	NA	2	NA
GeoMean	0.2	NA	0.2	NA	0.4	NA	0.3	NA	0.2	NA	0.2	NA	0.2	NA	0.2	NA	0.2	NA	0.2	NA	0.2	NA
GeoCV (%)	49	NA	73	NA	100	NA	113	NA	83	NA	103	NA	33	NA	77	NA	70	NA	48	NA	77	NA
ArithMean	0.1	NA	0.2	NA	0.5	NA	0.5	NA	0.2	NA	0.3	NA	0.1	NA	0.2	NA	0.3	NA	0.2	NA	0.2	NA
SD	0.13	NA	0.24	NA	0.56	NA	0.81	NA	0.36	NA	0.59	NA	0.09	NA	0.12	NA	0.14	NA	0.12	NA	0.12	NA
Median	0.1	NA	0.1	NA	0.3	NA	0.3	NA	0.2	NA	0.2	NA	0.2	NA	0.2	NA	0.3	NA	0.2	NA	0.2	NA
Min - Max	0.0 - 0.715	NA	0.0 - 0.99	NA	0.0 - 2.92	NA	0.0 - 3.1	NA	0.0 - 2.92	NA	0.0 - 3.1	NA	0.0 - 0.28	NA	0.105 - 0.275	NA	0.1 - 0.385	NA	0.0 - 0.385	NA	0.105 - 0.275	NA
Day 7																						
n	85	83	15	14	34	34	12	12	119	117	27	26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoMean	0.3	0.2	0.4	0.3	0.5	0.2	0.6	0.3	0.4	0.2	0.5	0.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	49	69	43	56	79	89	68	76	64	74	57	63	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ArithMean	0.3	0.2	0.5	0.3	0.7	0.2	0.7	0.2	0.4	0.2	0.6	0.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	0.19	0.15	0.18	0.17	0.49	0.34	0.52	0.48	0.33	0.22	0.38	0.35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	0.3	0.2	0.5	0.3	0.5	0.2	0.5	0.3	0.4	0.2	0.5	0.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Min - Max	0.11 - 1.315	-0.025 - 1.175	0.23 - 0.815	0.14 - 0.685	0.115 - 1.985	-0.935 - 0.9	0.255 - 2.085	-1.015 - 0.86	0.11 - 1.985	-0.935 - 1.175	0.23 - 2.085	-1.015 - 0.86	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:26)
Output File: ./IACSR2025/B784 SCP 2025/addmr s001
Table 4a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 4 Table 4a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

Visit/ Summary Statistics	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12) Obs Val	CFB	1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8) Obs Val	CFB	1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=20) Obs Val	CFB	1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2) Obs Val	CFB	1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1) Obs Val	CFB	1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=3) Obs Val	CFB
Baseline												
n	12	NA	8	NA	20	NA	2	NA	1	NA	3	NA
GeoMean	0.2	NA	0.4	NA	0.3	NA	0.7	NA	0.2	NA	0.4	NA
GeoCV (%)	52	NA	90	NA	88	NA	-	NA	-	NA	104	NA
ArithMean	0.1	NA	0.5	NA	0.3	NA	0.3	NA	0.2	NA	0.3	NA
SD	0.13	NA	0.30	NA	0.29	NA	0.49	NA	-	NA	0.35	NA
Median	0.1	NA	0.6	NA	0.2	NA	0.3	NA	0.2	NA	0.2	NA
Min - Max	0.0 - 0.34	NA	0.1 - 0.985	NA	0.0 - 0.985	NA	0.0 - 0.69	NA	0.205 - 0.205	NA	0.0 - 0.69	NA
Day 7												
n	12	12	8	8	20	20	-	-	-	-	-	-
GeoMean	0.4	0.3	0.6	0.2	0.5	0.3	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	100	140	38	407	81	185	-	-	-	-	-	-
ArithMean	0.6	0.5	0.7	0.2	0.6	0.4	-	-	-	-	-	-
SD	0.78	0.71	0.26	0.32	0.62	0.60	-	-	-	-	-	-
Median	0.4	0.3	0.7	0.2	0.5	0.3	-	-	-	-	-	-
Min - Max	0.145 - 3.0	0.035 - 2.68	0.375 - 1.19	-0.33 - 0.485	0.145 - 3.0	-0.33 - 2.68	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:26)
Output File: ./IACSR2025/B784 SCP 2025/addmr s001
Table 4a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 4 Table 4a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW_INH		1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)			
	Adults (N=85)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=119)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)	
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
Day 60																						
n	82	80	17	16	27	27	12	12	109	107	29	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoMean	0.3	0.2	0.4	0.3	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	45	70	54	135	41	67	41	69	44	70	49	110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ArithMean	0.3	0.2	0.5	0.3	0.4	-0.1	0.4	-0.1	0.3	0.1	0.4	0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	0.15	0.13	0.22	0.34	0.18	0.61	0.18	0.82	0.16	0.35	0.20	0.62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	0.3	0.2	0.4	0.3	0.3	0.1	0.4	0.1	0.3	0.2	0.4	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Min - Max	0.0 - 0.895	-0.34 - 0.505	0.165 - 0.885	-0.665 - 0.685	0.0 - 0.975	-2.645 - 0.49	0.23 - 0.875	-2.565 - 0.435	0.0 - 0.975	-2.645 - 0.505	0.165 - 0.885	-2.565 - 0.685	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 120																						
n	80	79	17	16	33	33	12	12	113	112	29	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoMean	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.1	0.4	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	46	78	44	74	51	114	61	158	47	87	50	104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ArithMean	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	-0.2	0.5	-0.1	0.3	0.1	0.4	0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	0.16	0.14	0.20	0.30	0.20	0.56	0.32	0.94	0.17	0.37	0.25	0.65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.0	0.4	0.1	0.3	0.2	0.4	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Min - Max	0.0 - 1.0	-0.355 - 0.65	0.0 - 0.755	-0.615 - 0.755	0.0 - 1.105	-2.69 - 0.35	0.215 - 1.3	-2.775 - 0.95	0.0 - 1.105	-2.69 - 0.65	0.0 - 1.3	-2.775 - 0.95	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:26)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/addmr_s001
Table 4a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 4 Table 4a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

Visit/ Summary Statistics	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12) Obs Val	CFB	1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8) Obs Val	CFB	1008 150 mg SC QW_OVRL(N-INH + INH) Adolescents (N=20) Obs Val	CFB	1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2) Obs Val	CFB	1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1) Obs Val	CFB	1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=3) Obs Val	CFB
Day 60												
n	12	12	8	8	20	20	-	-	-	-	-	-
GeoMean	0.5	0.3	0.6	0.3	0.5	0.3	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	91	140	34	21	70	112	-	-	-	-	-	-
ArithMean	0.6	0.5	0.6	0.1	0.6	0.3	-	-	-	-	-	-
SD	0.53	0.52	0.21	0.29	0.42	0.49	-	-	-	-	-	-
Median	0.4	0.3	0.6	0.1	0.5	0.3	-	-	-	-	-	-
Min - Max	0.175 - 1.725	0.055 - 1.725	0.385 - 1.0	-0.225 - 0.45	0.175 - 1.725	-0.225 - 1.725	-	-	-	-	-	-
Day 120												
n	11	11	8	8	19	19	-	-	-	-	-	-
GeoMean	0.3	0.3	0.5	0.3	0.4	0.3	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	72	86	40	13	61	68	-	-	-	-	-	-
ArithMean	0.4	0.3	0.5	0.0	0.5	0.2	-	-	-	-	-	-
SD	0.32	0.30	0.21	0.30	0.28	0.33	-	-	-	-	-	-
Median	0.3	0.3	0.5	0.0	0.4	0.2	-	-	-	-	-	-
Min - Max	0.15 - 1.22	-0.08 - 1.01	0.29 - 0.93	-0.435 - 0.31	0.15 - 1.22	-0.435 - 1.01	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:26)
Output File: ./IACSR2025/B784 SCP 2025/addmr s001
Table 4a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 4 Table 4a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL(N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW_INH		1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)			
	Adults (N=85)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=119)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)	
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
Day 180																						
n	78	77	16	15	32	32	13	13	110	109	29	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoMean	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.1	0.4	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	44	86	54	69	57	120	50	100	48	99	51	82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ArithMean	0.3	0.2	0.4	0.3	0.4	-0.1	0.4	-0.1	0.3	0.1	0.4	0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	0.13	0.14	0.22	0.17	0.22	0.55	0.18	0.86	0.16	0.35	0.20	0.62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.0	0.4	0.1	0.3	0.2	0.4	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Min - Max	0.0 - 0.785	-0.405 - 0.52	0.17 - 0.985	0.07 - 0.665	0.12 - 1.13	-2.585 - 0.465	0.125 - 0.705	-2.855 - 0.47	0.0 - 1.13	-2.585 - 0.52	0.125 - 0.985	-2.855 - 0.665	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 240																						
n	79	78	16	15	32	32	12	12	111	110	28	27	6	5	-	-	1	1	7	6	-	-
GeoMean	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.1	0.4	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	0.3	-	-	0.5	0.2	0.4	0.2	-	-
GeoCV (%)	43	95	76	269	74	293	49	39	52	122	64	171	39	71	-	-	-	-	38	64	-	-
ArithMean	0.3	0.2	0.4	0.3	0.4	-0.1	0.4	-0.1	0.3	0.1	0.4	0.1	0.4	0.3	-	-	0.5	0.2	0.4	0.3	-	-
SD	0.14	0.14	0.41	0.51	0.55	0.68	0.18	0.91	0.32	0.40	0.33	0.73	0.14	0.14	-	-	-	-	0.14	0.13	-	-
Median	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.0	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	0.3	-	-	0.5	0.2	0.5	0.3	-	-
Min - Max	0.0 - 0.695	-0.455 - 0.655	0.115 - 1.86	-0.74 - 1.76	0.1 - 3.31	-2.635 - 2.09	0.155 - 0.735	-2.86 - 0.305	0.0 - 3.31	-2.635 - 2.09	0.115 - 1.86	-2.86 - 1.76	0.235 - 0.605	0.09 - 0.45	-	-	0.54 - 0.54	0.18 - 0.18	0.235 - 0.605	0.09 - 0.45	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:26)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/addmr_s001
Table 4a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 4 Table 4a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12)		1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8)		1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=20)		1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2)		1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1)		1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=3)	
Visit/ Summary Statistics	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Day 180												
n	11	11	7	7	18	18	-	-	-	-	-	-
GeoMean	0.4	0.3	0.5	0.4	0.4	0.4	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	69	77	59	26	66	63	-	-	-	-	-	-
ArithMean	0.5	0.3	0.6	0.1	0.5	0.3	-	-	-	-	-	-
SD	0.35	0.36	0.30	0.37	0.33	0.37	-	-	-	-	-	-
Median	0.3	0.3	0.6	0.3	0.4	0.3	-	-	-	-	-	-
Min - Max	0.195 - 1.32	-0.105 - 1.21	0.25 - 1.065	-0.345 - 0.53	0.195 - 1.32	-0.345 - 1.21	-	-	-	-	-	-
Day 240												
n	11	11	7	7	18	18	1	1	1	1	2	2
GeoMean	0.4	0.3	0.5	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.1	0.3	0.1
GeoCV (%)	69	72	106	167	81	92	-	-	-	-	7	185
ArithMean	0.5	0.4	0.8	0.3	0.6	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.3	0.2
SD	0.33	0.32	1.07	1.03	0.70	0.66	-	-	-	-	0.02	0.16
Median	0.4	0.4	0.4	0.2	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.3	0.2
Min - Max	0.14 - 1.325	-0.11 - 1.115	0.225 - 3.22	-0.485 - 2.515	0.14 - 3.22	-0.485 - 2.515	0.28 - 0.28	0.28 - 0.28	0.255 - 0.255	0.05 - 0.05	0.255 - 0.28	0.05 - 0.28

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:26)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/addmr_s001
Table 4a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 4 Table 4a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW_INH				1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)			
	Adults (N=85)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=119)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)	
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
Day 300																						
n	80	79	16	16	33	33	13	13	113	112	29	29	8	7	-	-	4	4	12	11	-	-
GeoMean	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	0.3	-	-	0.4	0.2	0.4	0.3	-	-
GeoCV (%)	44	96	48	87	70	139	43	80	52	102	45	84	25	31	-	-	26	48	25	34	-	-
ArithMean	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	-0.1	0.4	-0.1	0.3	0.1	0.4	0.1	0.4	0.3	-	-	0.4	0.2	0.4	0.3	-	-
SD	0.15	0.15	0.23	0.34	0.39	0.60	0.22	0.85	0.25	0.37	0.22	0.64	0.10	0.08	-	-	0.11	0.19	0.10	0.13	-	-
Median	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.0	0.4	0.1	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	0.3	-	-	0.4	0.2	0.4	0.3	-	-
Min - Max	0.0 - 0.91	-0.465 - 0.77	0.215 - 1.02	-0.71 - 0.83	0.0 - 2.26	-2.7 - 1.04	0.0 - 0.895	-2.845 - 0.455	0.0 - 2.26	-2.7 - 1.04	0.0 - 1.02	-2.845 - 0.83	0.28 - 0.58	0.165 - 0.415	-	-	0.32 - 0.55	-0.065 - 0.365	0.28 - 0.58	-0.065 - 0.415	-	-
Day 360																						
n	79	78	17	16	31	31	13	13	110	109	30	29	12	11	2	2	4	4	16	15	2	2
GeoMean	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.1	0.4	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2	0.4	0.2	0.2	0.3
GeoCV (%)	45	75	40	58	57	88	50	99	48	77	45	72	39	31	95	-	33	19	37	37	95	-
ArithMean	0.3	0.2	0.3	0.1	0.4	-0.2	0.4	-0.1	0.3	0.1	0.3	0.0	0.4	0.3	0.3	0.1	0.4	0.1	0.4	0.2	0.3	0.1
SD	0.14	0.15	0.16	0.24	0.28	0.57	0.25	0.89	0.19	0.36	0.21	0.62	0.16	0.10	0.19	0.31	0.11	0.13	0.15	0.13	0.19	0.31
Median	0.3	0.2	0.3	0.1	0.3	0.0	0.4	0.1	0.3	0.2	0.3	0.1	0.4	0.3	0.3	0.1	0.3	0.1	0.4	0.2	0.3	0.1
Min - Max	0.11 - 1.005	-0.525 - 0.865	0.0 - 0.555	-0.58 - 0.555	0.155 - 1.635	-2.655 - 0.415	0.0 - 0.905	-2.84 - 0.825	0.11 - 1.635	-2.655 - 0.865	0.0 - 0.905	-2.84 - 0.825	0.195 - 0.805	0.18 - 0.525	0.125 - 0.39	-0.15 - 0.285	0.24 - 0.5	-0.095 - 0.195	0.195 - 0.805	-0.095 - 0.525	0.125 - 0.39	-0.15 - 0.285

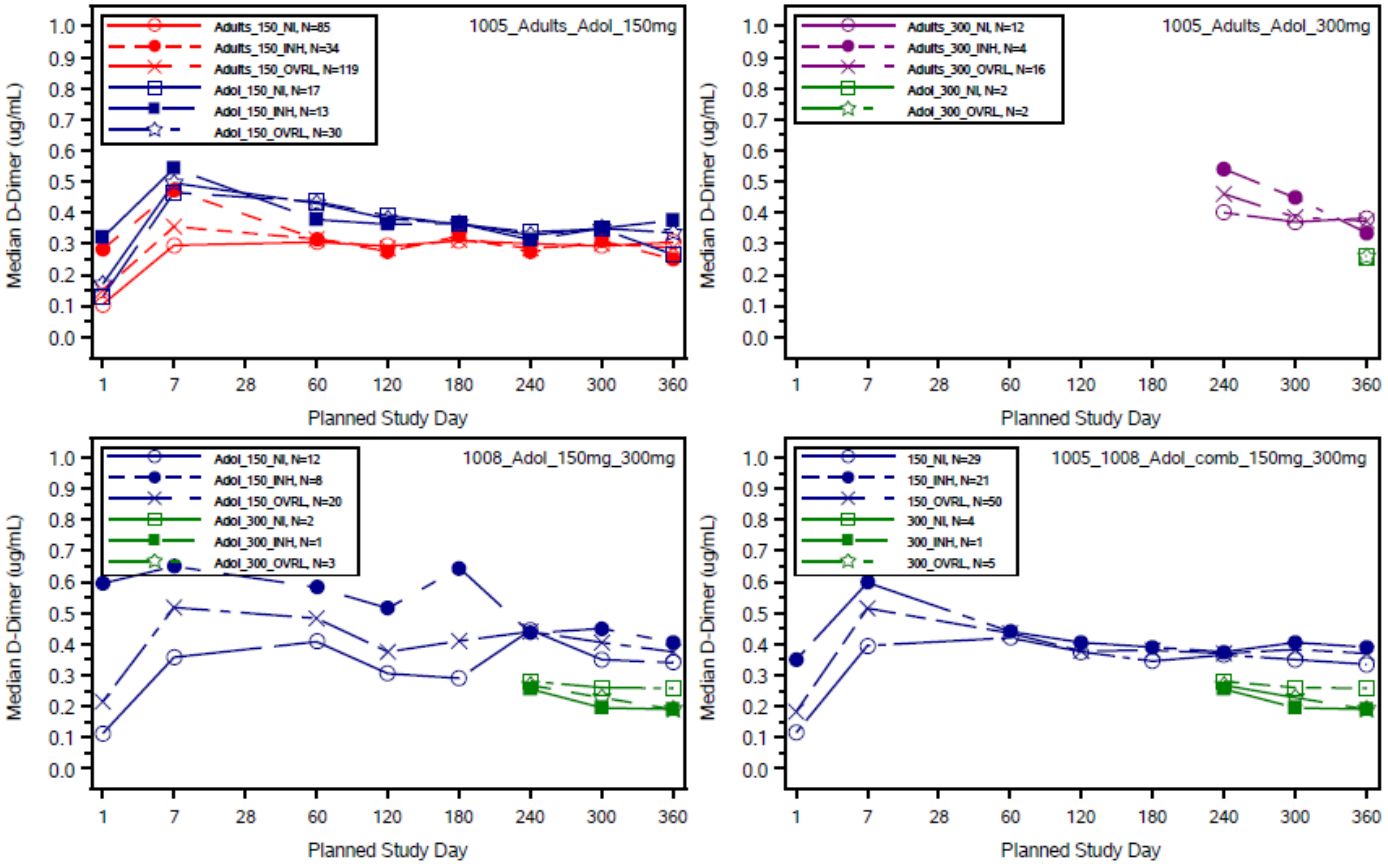
Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:26)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/addmr_s001
Table 4a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 4 Table 4a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12)		1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8)		1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=20)		1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2)		1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1)		1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=3)	
Visit/ Summary Statistics	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Day 300												
n	11	11	8	8	19	19	1	1	1	1	2	2
GeoMean	0.3	0.3	0.5	0.2	0.4	0.3	0.3	0.3	0.2	-	0.2	0.3
GeoCV (%)	41	32	43	54	44	39	-	-	-	-	21	-
ArithMean	0.4	0.2	0.5	0.0	0.4	0.1	0.3	0.3	0.2	0.0	0.2	0.1
SD	0.13	0.17	0.19	0.34	0.17	0.28	-	-	-	-	0.05	0.19
Median	0.4	0.2	0.5	0.0	0.4	0.2	0.3	0.3	0.2	0.0	0.2	0.1
Min - Max	0.155 - 0.585	-0.115 - 0.405	0.23 - 0.83	-0.535 - 0.35	0.155 - 0.83	-0.535 - 0.405	0.26 - 0.26	0.26 - 0.26	0.195 - 0.195	-0.01 - -0.01	0.195 - 0.26	-0.01 - 0.26
Day 360												
n	11	11	6	6	17	17	2	2	1	1	3	3
GeoMean	0.3	0.3	0.4	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2	-	0.2	0.2
GeoCV (%)	60	57	38	58	53	64	39	-	-	-	32	-
ArithMean	0.4	0.3	0.5	0.0	0.4	0.2	0.3	-0.1	0.2	0.0	0.2	-0.1
SD	0.24	0.22	0.19	0.23	0.22	0.24	0.10	0.39	-	-	0.08	0.28
Median	0.3	0.3	0.4	0.1	0.4	0.2	0.3	-0.1	0.2	0.0	0.2	0.0
Min - Max	0.115 - 0.99	-0.035 - 0.75	0.265 - 0.82	-0.33 - 0.32	0.115 - 0.99	-0.33 - 0.75	0.19 - 0.325	-0.365 - 0.19	0.19 - 0.19	-0.015 - -0.015	0.19 - 0.325	-0.365 - 0.19

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:26)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/addmr_s001
Table 4a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 4 Figure 4a. Plot of Median Absolute Values for D-Dimer (ug/mL) versus Time by Phase 3 Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset



Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
N: Total number of participants in the treatment group.
Unplanned readings have been excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Date of Generation: 02SEP2025 (09:14) Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/addmr_f101

Appendix 5. TFPI

Appendix 5 Table 5a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW_INH		1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)			
	Adults (N=85)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=119)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)	
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	84	NA	16	NA	34	NA	13	NA	118	NA	29	NA	12	NA	2	NA	4	NA	16	NA	2	NA
GeoMean	127.3	NA	120.7	NA	130.2	NA	123.8	NA	128.1	NA	122.1	NA	121.7	NA	118.1	NA	121.5	NA	121.7	NA	118.1	NA
GeoCV (%)	20	NA	15	NA	23	NA	18	NA	21	NA	16	NA	22	NA	40	NA	22	NA	21	NA	40	NA
ArithMean	129.9	NA	122.0	NA	133.6	NA	125.6	NA	130.9	NA	123.6	NA	124.3	NA	122.5	NA	123.7	NA	124.2	NA	122.5	NA
SD	27.15	NA	18.26	NA	29.90	NA	22.16	NA	27.89	NA	19.81	NA	26.33	NA	45.96	NA	27.61	NA	25.71	NA	45.96	NA
Median	126.5	NA	122.5	NA	134.5	NA	121.0	NA	128.0	NA	121.0	NA	126.0	NA	122.5	NA	118.5	NA	125.5	NA	122.5	NA
Min - Max	81.0 - 210.0	NA	97.3 - 148.0	NA	75.5 - 214.0	NA	97.6 - 165.0	NA	75.5 - 214.0	NA	97.3 - 165.0	NA	87.4 - 168.0	NA	90.0 - 155.0	NA	96.7 - 161.0	NA	87.4 - 168.0	NA	90.0 - 155.0	NA
Day 7																						
n	85	84	17	16	33	33	12	12	118	117	29	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoMean	194.4	72.4	250.4	131.0	201.5	71.7	258.2	124.1	196.4	72.2	253.6	128.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	34	83	19	33	36	144	34	74	34	98	26	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ArithMean	203.9	74.1	254.5	137.0	212.5	79.8	273.2	149.6	206.3	75.7	262.2	142.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	56.90	54.33	45.21	39.75	66.83	64.97	111.99	101.16	59.68	57.30	78.63	71.33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	211.0	77.5	259.0	139.5	217.0	88.0	238.0	132.2	211.5	86.0	253.0	133.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Min - Max	64.1 - 307.0	-75.6 - 176.0	156.0 - 330.0	56.7 - 228.0	87.8 - 420.0	-66.2 - 267.0	174.0 - 596.0	27.0 - 431.0	64.1 - 420.0	-75.6 - 267.0	156.0 - 596.0	27.0 - 431.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:54)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adtfpi_s001
Table 5a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 5 Table 5a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥ 12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12)		1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8)		1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=20)		1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2)		1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1)		1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=3)	
Visit/ Summary Statistics	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Baseline												
n	12	NA	8	NA	20	NA	2	NA	1	NA	3	NA
GeoMean	109.8	NA	137.6	NA	120.2	NA	130.9	NA	143.0	NA	134.8	NA
GeoCV (%)	23	NA	32	NA	28	NA	14	NA	-	NA	11	NA
ArithMean	112.5	NA	143.3	NA	124.9	NA	131.5	NA	143.0	NA	135.3	NA
SD	26.92	NA	43.76	NA	36.94	NA	17.68	NA	-	NA	14.15	NA
Median	107.0	NA	133.5	NA	118.0	NA	131.5	NA	143.0	NA	143.0	NA
Min - Max	71.9 - 179.0	NA	83.6 - 219.0	NA	71.9 - 219.0	NA	119.0 - 144.0	NA	143.0 - 143.0	NA	119.0 - 144.0	NA
Day 7												
n	12	12	8	8	20	20	-	-	-	-	-	-
GeoMean	229.5	129.8	226.5	130.4	228.3	130.0	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	21	27	73	29	45	27	-	-	-	-	-	-
ArithMean	234.2	121.6	256.7	113.4	243.2	118.3	-	-	-	-	-	-
SD	49.98	56.28	95.53	68.43	70.26	59.80	-	-	-	-	-	-
Median	221.5	123.5	267.0	138.5	253.0	128.5	-	-	-	-	-	-
Min - Max	162.0 - 325.0	-17.0 - 206.0	47.5 - 351.0	-36.1 - 172.0	47.5 - 351.0	-36.1 - 206.0	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:54)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adtfpi_s001
Table 5a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 5 Table 5a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥ 12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL(N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW_INH				1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)			
	Adults (N=85)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=119)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)	
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
Day 60																						
n	84	83	17	16	27	27	12	12	111	110	29	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoMean	263.3	125.3	433.2	318.7	272.4	144.9	350.6	217.4	265.4	129.8	396.9	270.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	47	120	31	43	43	82	33	55	46	110	33	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ArithMean	288.5	159.3	449.9	340.1	293.6	161.9	367.2	243.5	289.7	159.9	415.7	298.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	118.61	118.27	115.15	107.75	111.01	113.09	114.41	114.91	116.33	116.51	120.17	119.17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	275.0	144.0	486.0	370.0	285.0	152.0	380.5	255.0	280.0	146.0	416.0	303.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Min - Max	80.5 - 590.0	-46.0 - 431.0	209.0 - 612.0	109.7 - 478.0	110.0 - 497.0	-59.0 - 365.0	202.0 - 558.0	94.0 - 440.0	80.5 - 590.0	-59.0 - 431.0	202.0 - 612.0	94.0 - 478.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 120																						
n	81	80	17	16	33	33	13	13	114	113	30	29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoMean	260.0	134.9	429.4	306.4	267.0	121.5	372.9	236.6	262.0	130.7	403.9	272.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	51	110	26	41	45	139	36	58	49	118	31	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ArithMean	289.8	161.4	442.8	327.5	290.7	158.3	393.9	268.3	290.0	160.5	421.6	301.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	133.47	133.33	109.86	113.79	117.76	116.72	131.95	132.98	128.61	128.19	120.29	124.14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	283.0	145.5	448.0	338.0	293.0	149.0	388.0	240.0	286.5	147.0	437.0	316.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Min - Max	65.1 - 723.0	-50.0 - 571.0	276.0 - 639.0	148.0 - 505.0	94.0 - 574.0	-28.0 - 380.0	200.0 - 605.0	92.0 - 499.0	65.1 - 723.0	-50.0 - 571.0	200.0 - 639.0	92.0 - 505.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:54)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adtfpi_s001
Table 5a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 5 Table 5a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥ 12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12)		1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8)		1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=20)		1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2)		1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1)		1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=3)	
Visit/ Summary Statistics	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Day 60												
n	12	12	8	8	20	20	-	-	-	-	-	-
GeoMean	397.4	276.5	409.3	236.8	402.1	259.9	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	38	55	48	111	41	76	-	-	-	-	-	-
ArithMean	424.3	311.8	442.6	299.3	431.7	306.8	-	-	-	-	-	-
SD	176.52	174.03	172.09	163.64	170.40	165.65	-	-	-	-	-	-
Median	374.5	277.8	461.0	315.5	406.0	288.0	-	-	-	-	-	-
Min - Max	195.0 - 910.0	94.0 - 791.0	157.0 - 774.0	31.0 - 595.0	157.0 - 910.0	31.0 - 791.0	-	-	-	-	-	-
Day 120												
n	11	11	8	8	19	19	-	-	-	-	-	-
GeoMean	363.1	196.8	495.4	342.2	413.8	248.5	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	65	222	41	60	57	151	-	-	-	-	-	-
ArithMean	416.9	303.7	527.6	384.3	463.5	337.6	-	-	-	-	-	-
SD	218.36	213.66	197.35	182.24	211.64	199.87	-	-	-	-	-	-
Median	434.0	296.0	491.5	362.0	463.0	341.0	-	-	-	-	-	-
Min - Max	108.0 - 949.0	6.0 - 830.0	232.0 - 922.0	106.0 - 743.0	108.0 - 949.0	6.0 - 830.0	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:54)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adtfpi_s001
Table 5a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 5 Table 5a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥ 12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL(N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW_INH				1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)			
	Adults (N=85)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=119)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)	
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
Day 180																						
n	54	53	10	10	15	15	5	5	69	68	15	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoMean	247.7	123.1	451.4	323.2	272.6	144.0	463.3	331.6	252.9	127.6	455.3	325.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	53	113	24	36	39	69	5	6	50	103	19	29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ArithMean	276.8	148.7	462.3	339.9	289.4	154.5	463.8	332.0	279.5	150.0	462.8	337.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	125.77	128.25	103.55	107.98	97.05	103.13	23.25	18.88	119.57	122.45	83.95	87.24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	268.0	140.0	472.5	344.0	286.0	144.0	469.0	335.0	269.0	141.0	469.0	342.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Min - Max	65.3 - 591.0	-41.7 - 478.0	298.0 - 636.0	163.0 - 534.0	102.0 - 507.0	-41.0 - 379.0	431.0 - 492.0	304.0 - 354.0	65.3 - 591.0	-41.7 - 478.0	298.0 - 636.0	163.0 - 534.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 240																						
n	80	79	17	16	33	33	13	13	113	112	30	29	6	6	-	-	1	1	7	7	-	-
GeoMean	263.5	120.6	384.9	206.1	261.2	120.6	366.5	230.8	262.9	120.6	376.8	216.8	514.1	396.5	-	-	483.0	372.0	509.5	392.9	-	-
GeoCV (%)	53	182	58	204	44	157	30	53	50	173	46	130	21	21	-	-	-	-	19	20	-	-
ArithMean	295.7	167.0	431.0	314.0	282.4	149.9	381.2	255.6	291.9	161.9	409.4	287.8	523.0	403.8	-	-	483.0	372.0	517.3	399.2	-	-
SD	139.14	137.47	182.55	189.68	105.56	106.87	106.82	108.69	129.91	128.97	154.07	158.78	102.35	81.27	-	-	-	-	94.65	75.15	-	-
Median	272.0	146.0	495.0	362.5	277.0	149.0	436.0	306.0	277.0	147.8	437.5	318.0	556.0	433.5	-	-	483.0	372.0	549.0	431.0	-	-
Min - Max	89.7 - 681.0	-47.0 - 550.0	107.0 - 747.0	6.0 - 631.0	94.8 - 500.0	-44.8 - 366.0	235.0 - 544.0	88.0 - 410.0	89.7 - 681.0	-47.0 - 550.0	107.0 - 747.0	6.0 - 631.0	395.0 - 634.0	305.2 - 507.0	-	-	483.0 - 483.0	372.0 - 372.0	395.0 - 634.0	305.2 - 507.0	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:54)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adtfpi_s001
Table 5a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 5 Table 5a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥ 12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12)		1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8)		1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=20)		1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2)		1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1)		1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=3)	
Visit/ Summary Statistics	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Day 180												
n	11	11	8	8	19	19	-	-	-	-	-	-
GeoMean	374.2	245.4	468.0	294.6	411.2	265.0	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	54	83	49	109	52	91	-	-	-	-	-	-
ArithMean	420.5	307.2	504.8	361.4	455.9	330.1	-	-	-	-	-	-
SD	224.17	219.23	172.79	158.64	203.36	192.99	-	-	-	-	-	-
Median	384.0	265.5	511.5	358.7	452.0	329.0	-	-	-	-	-	-
Min - Max	181.0 - 967.0	79.0 - 848.0	161.0 - 758.0	35.0 - 579.0	161.0 - 967.0	35.0 - 848.0	-	-	-	-	-	-
Day 240												
n	11	11	8	8	19	19	1	1	1	1	2	2
GeoMean	361.4	209.2	479.2	329.5	407.0	253.3	549.0	430.0	802.0	659.0	663.5	532.3
GeoCV (%)	57	159	36	52	50	115	-	-	-	-	27	31
ArithMean	405.7	292.5	504.8	361.4	447.4	321.5	549.0	430.0	802.0	659.0	675.5	544.5
SD	201.62	198.37	171.41	154.23	191.13	179.82	-	-	-	-	178.90	161.93
Median	394.0	268.5	495.5	348.2	438.0	310.0	549.0	430.0	802.0	659.0	675.5	544.5
Min - Max	112.0 - 903.0	10.0 - 784.0	242.0 - 849.0	116.0 - 670.0	112.0 - 903.0	10.0 - 784.0	549.0 - 549.0	430.0 - 430.0	802.0 - 802.0	659.0 - 659.0	549.0 - 802.0	430.0 - 659.0

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:54)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adtfpi_s001
Table 5a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 5 Table 5a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥ 12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005 150 mg SC QW_N-INH				1005 150 mg SC QW_INH				1005 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)				1005 300 mg SC QW_N-INH				1005 300 mg SC QW_INH		1005 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)			
	Adults (N=85)		Adolescents (N=17)		Adults (N=34)		Adolescents (N=13)		Adults (N=119)		Adolescents (N=30)		Adults (N=12)		Adolescents (N=2)		Adults (N=4)		Adults (N=16)		Adolescents (N=2)	
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
Day 300																						
n	79	78	17	16	33	33	12	12	112	111	29	28	8	8	-	-	4	4	12	12	-	-
GeoMean	259.4	114.4	384.4	233.0	257.7	132.7	357.5	218.9	258.9	119.4	373.0	226.8	571.8	442.6	-	-	418.7	287.2	515.3	383.1	-	-
GeoCV (%)	54	206	46	129	39	87	42	77	50	168	43	104	31	39	-	-	16	35	30	43	-	-
ArithMean	291.6	163.4	417.3	304.7	275.1	140.5	381.1	257.4	286.8	156.6	402.3	284.4	593.6	467.6	-	-	422.3	298.6	536.5	411.2	-	-
SD	134.86	132.60	163.28	165.59	97.84	100.04	128.73	124.91	124.89	123.82	148.58	148.86	165.99	149.16	-	-	60.76	85.32	160.19	151.87	-	-
Median	276.0	142.5	418.0	310.4	275.0	139.0	360.0	237.5	275.5	139.0	413.0	298.5	617.0	475.0	-	-	444.0	330.5	483.0	390.3	-	-
Min - Max	83.3 - 642.0	-32.7 - 490.0	141.0 - 710.0	10.0 - 594.0	116.0 - 518.0	-27.0 - 384.0	135.0 - 578.0	37.4 - 444.0	83.3 - 642.0	-32.7 - 490.0	135.0 - 710.0	10.0 - 594.0	325.0 - 867.0	200.0 - 699.0	-	-	334.0 - 467.0	173.0 - 360.3	325.0 - 867.0	173.0 - 699.0	-	-
Day 360																						
n	77	76	14	13	30	30	13	13	107	106	27	26	11	11	2	2	4	4	15	15	2	2
GeoMean	258.9	129.4	376.3	269.9	248.4	123.6	338.6	239.1	255.9	127.8	357.7	254.7	562.6	437.6	245.2	699.0	406.8	278.4	516.0	387.9	245.2	699.0
GeoCV (%)	53	132	46	58	48	127	50	52	52	129	47	54	28	32	464	-	21	34	30	38	464	-
ArithMean	290.7	161.7	408.4	306.1	272.5	138.2	368.0	242.4	285.6	155.1	389.0	274.3	581.2	455.8	462.2	339.7	413.5	289.8	536.5	411.6	462.2	339.7
SD	137.88	135.06	162.98	154.19	114.01	113.48	127.56	121.08	131.36	129.23	145.65	139.65	148.82	128.82	554.09	508.13	83.23	93.13	152.30	139.59	554.09	508.13
Median	270.0	142.0	388.5	280.7	250.5	135.5	415.0	277.0	265.0	138.5	405.0	278.9	575.0	443.0	462.2	339.7	430.5	287.0	504.0	398.2	462.2	339.7
Min - Max	77.2 - 692.0	-46.0 - 519.0	143.0 - 692.0	107.0 - 576.0	91.4 - 572.0	-53.0 - 438.0	97.2 - 523.0	-0.4 - 389.0	77.2 - 692.0	-53.0 - 519.0	97.2 - 692.0	-0.4 - 576.0	298.0 - 874.0	210.6 - 706.0	70.4 - 854.0	-19.6 - 699.0	308.0 - 485.0	197.0 - 388.3	298.0 - 874.0	197.0 - 706.0	70.4 - 854.0	-19.6 - 699.0

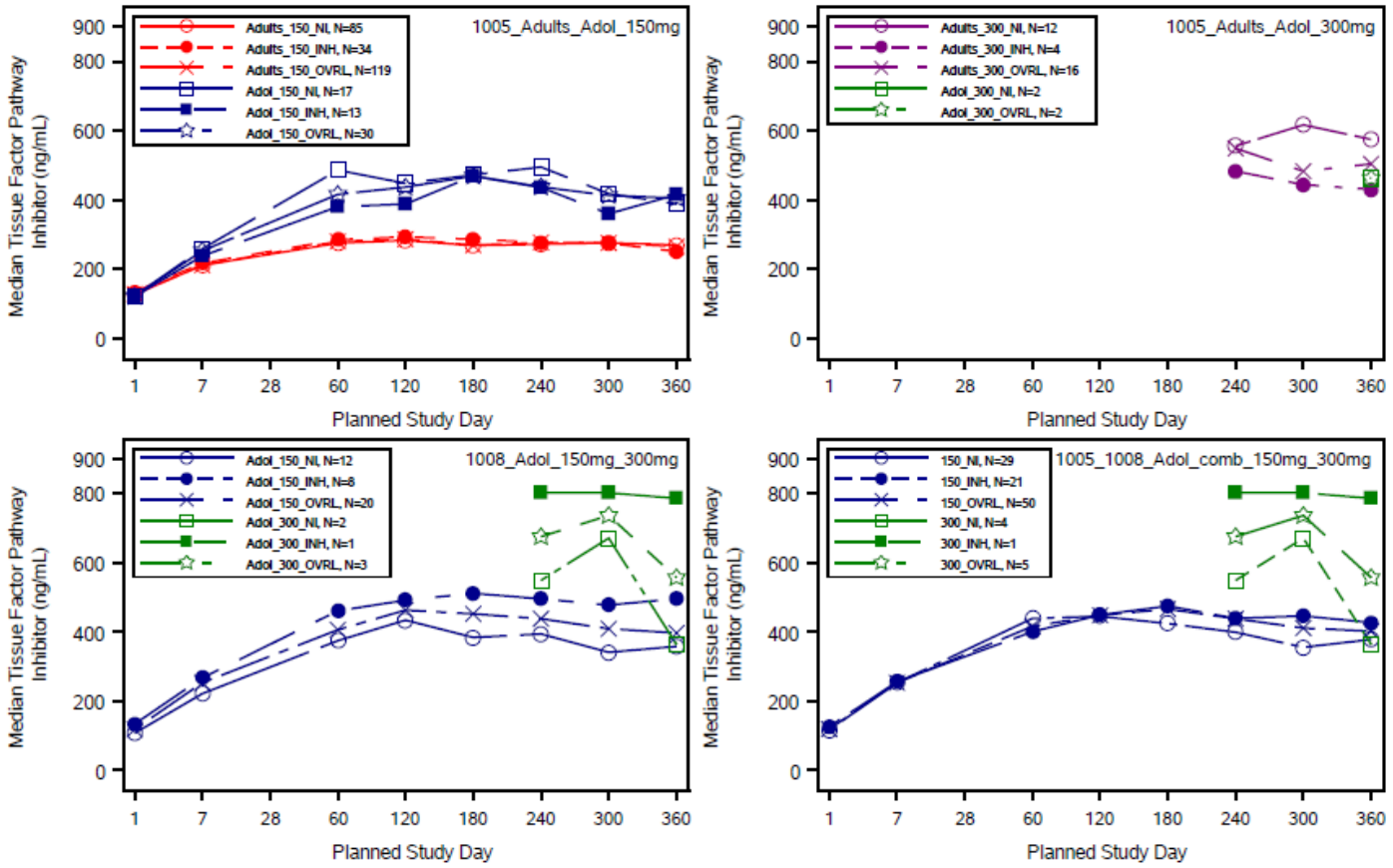
Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:54)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adtfpi_s001
Table 5a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 5 Table 5a. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group and Age group for Age ≥ 12 Years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1008 150 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=12)		1008 150 mg SC QW_INH Adolescents (N=8)		1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=20)		1008 300 mg SC QW_N-INH Adolescents (N=2)		1008 300 mg SC QW_INH Adolescents (N=1)		1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adolescents (N=3)	
Visit/ Summary Statistics	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Day 300												
n	11	11	8	8	19	19	1	1	1	1	2	2
GeoMean	332.6	203.1	490.2	342.4	391.6	253.1	671.0	552.0	802.0	659.0	733.6	603.1
GeoCV (%)	46	79	34	46	46	72	-	-	-	-	13	13
ArithMean	364.6	251.4	513.8	370.4	427.4	301.5	671.0	552.0	802.0	659.0	736.5	605.5
SD	178.24	180.04	171.43	154.95	186.54	176.04	-	-	-	-	92.63	75.66
Median	341.0	228.0	477.5	365.2	409.0	288.0	671.0	552.0	802.0	659.0	736.5	605.5
Min - Max	158.0 - 829.0	57.0 - 710.0	273.0 - 867.0	147.0 - 688.0	158.0 - 867.0	57.0 - 710.0	671.0 - 671.0	552.0 - 552.0	802.0 - 802.0	659.0 - 659.0	671.0 - 802.0	552.0 - 659.0
Day 360												
n	11	11	8	8	19	19	2	2	1	1	3	3
GeoMean	341.4	156.2	437.2	276.7	378.9	198.7	308.6	108.7	786.0	643.0	421.5	196.6
GeoCV (%)	60	470	51	86	57	259	100	689	-	-	95	435
ArithMean	387.4	274.1	480.3	336.9	426.5	300.6	364.0	232.5	786.0	643.0	504.7	369.3
SD	199.25	195.26	208.26	191.84	202.84	191.07	272.94	290.62	-	-	310.82	313.69
Median	358.0	263.5	496.0	342.2	397.0	268.0	364.0	232.5	786.0	643.0	557.0	438.0
Min - Max	103.0 - 883.0	1.0 - 764.0	195.0 - 848.0	69.0 - 669.0	103.0 - 883.0	1.0 - 764.0	171.0 - 557.0	27.0 - 438.0	786.0 - 786.0	643.0 - 643.0	171.0 - 786.0	27.0 - 643.0

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitors.
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:54)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adtfpi_s001
Table 5a Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 5 Figure 5a. Plot of Median Absolute Values for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) versus Time by Phase 3 Study and Dose Group (Nominal Scale) - Marstacimab Dataset



Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
N: Total number of participants in the treatment group.
Unplanned readings have been excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Date of Generation: 02SEP2025 (09:31) Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adtfpi_f101

Appendix 6. Summary of PK, TGA Peak, PF 1+2, D-dimer, and TFPI in Participants ≥12 – <18 years (B7841005 and B7841008 COMBINED)

Appendix 6 Table 1b. Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Dose Group for Age ≥12 – <18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

Visit/ Summary Statistics	1005_1008_150 mg SC QW_N-INH Adol_COMB_150_NI (N=29)	1005_1008_150 mg SC QW_INH Adol_COMB_150_INH (N=21)	1005_1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB_150_OVRL (N=50)	1005_1008_300 mg SC QW_N-INH Adol_COMB_300_NI (N=4)	1005_1008_300 mg SC QW_INH Adol_COMB_300_INH (N=1)	1005_1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB_300_OVRL (N=5)
Baseline						
n	28	21	49	-	-	-
GeoMean	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	-	-	-	-	-	-
ArithMean	-	-	-	-	-	-
SD	-	-	-	-	-	-
CV (%)	-	-	-	-	-	-
Median	0	0	0	-	-	-
Min - Max	0 - 0	0 - 0	0 - 0	-	-	-
Day 7						
n	29	20	49	-	-	-
GeoMean	17220	18420	17680	-	-	-
GeoCV (%)	58	68	61	-	-	-
ArithMean	19660	21360	20350	-	-	-
SD	10259	17730	13658	-	-	-
CV (%)	52	83	67	-	-	-
Median	18700	17800	18200	-	-	-
Min - Max	5300 - 50400	0 - 84000	0 - 84000	-	-	-
Day 28						
n	29	20	49	-	-	-
GeoMean	22880	17140	20340	-	-	-
GeoCV (%)	61	94	76	-	-	-
ArithMean	26960	22450	25120	-	-	-
SD	20170	17171	18949	-	-	-
CV (%)	75	76	75	-	-	-
Median	24400	19500	23600	-	-	-
Min - Max	5260 - 122000	3580 - 79200	3580 - 122000	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
INH: Inhibitors; N-INH: Non-Inhibitors;N: Total number of participants in the treatment group;n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008. Unplanned readings were excluded from this presentation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpc Table Generation: 02SEP2025 (09:04); Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpc_s101b
Table 1b Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 6 Table 1b. Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Dose Group for Age ≥12 – <18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

Visit/ Summary Statistics	1005_1008_150 mg SC QW_N-INH Adol_COMB_150_NI (N=29)	1005_1008_150 mg SC QW_INH Adol_COMB_150_INH (N=21)	1005_1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB_150_OVRL (N=50)	1005_1008_300 mg SC QW_N-INH Adol_COMB_300_NI (N=4)	1005_1008_300 mg SC QW_INH Adol_COMB_300_INH (N=1)	1005_1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB_300_OVRL (N=5)
Day 60						
n	29	20	49	-	-	-
GeoMean	25620	19900	23110	-	-	-
GeoCV (%)	64	87	74	-	-	-
ArithMean	30110	25920	28400	-	-	-
SD	19940	22118	20734	-	-	-
CV (%)	66	85	73	-	-	-
Median	26700	22550	25800	-	-	-
Min - Max	7460 - 117000	4160 - 108000	4160 - 117000	-	-	-
Day 120						
n	28	20	48	-	-	-
GeoMean	21840	22120	21960	-	-	-
GeoCV (%)	110	96	103	-	-	-
ArithMean	29900	29730	29830	-	-	-
SD	29120	24773	27115	-	-	-
CV (%)	97	83	91	-	-	-
Median	27100	27550	27550	-	-	-
Min - Max	1040 - 164000	6360 - 115000	1040 - 164000	-	-	-
Day 180						
n	16	8	24	-	-	-
GeoMean	20930	22360	21390	-	-	-
GeoCV (%)	73	53	65	-	-	-
ArithMean	24570	24620	24580	-	-	-
SD	11841	10471	11172	-	-	-
CV (%)	48	43	45	-	-	-
Median	24950	24450	24950	-	-	-
Min - Max	5270 - 43700	9430 - 38200	5270 - 43700	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
INH: Inhibitors; N-INH: Non-Inhibitors;N: Total number of participants in the treatment group;n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008. Unplanned readings were excluded from this presentation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpc Table Generation: 02SEP2025 (09:04)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpc_s101b
Table 1b Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 6 Table 1b. Plasma Marstacimab Concentration (ng/mL) Versus Time by Dose Group for Age ≥12 – <18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

Visit/ Summary Statistics	1005_1008_150 mg SC QW N-INH Adol_COMB_150_NI (N=29)	1005_1008_150 mg SC QW INH Adol_COMB_150_INH (N=21)	1005_1008 150 mg SC QW OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB_150_OVRL (N=50)	1005_1008_300 mg SC QW N-INH Adol_COMB_300_NI (N=4)	1005_1008_300 mg SC QW INH Adol_COMB_300_INH (N=1)	1005_1008 300 mg SC QW OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB_300_OVRL (N=5)
Day 240						
n	28	21	49	1	1	2
GeoMean	19150	21740	20250	38300	123000	68640
GeoCV (%)	208	82	147	-	-	99
ArithMean	29730	26960	28550	38300	123000	80650
SD	33239	18694	27731	-	-	59892
CV (%)	112	69	97	-	-	74
Median	27300	26600	26600	38300	123000	80650
Min - Max	0 - 183000	3220 - 91200	0 - 183000	38300 - 38300	123000 - 123000	38300 - 123000
Day 300						
n	28	20	48	1	1	2
GeoMean	19680	21370	20370	60100	121000	85280
GeoCV (%)	112	85	100	-	-	53
ArithMean	27370	26390	26960	60100	121000	90550
SD	23489	17129	20876	-	-	43063
CV (%)	86	65	77	-	-	48
Median	22700	25900	24250	60100	121000	90550
Min - Max	1980 - 123000	2630 - 84100	1980 - 123000	60100 - 60100	121000 - 121000	60100 - 121000
Day 360						
n	21	14	35	3	1	4
GeoMean	18450	23220	20280	15220	89100	27430
GeoCV (%)	135	143	136	260	-	263
ArithMean	26470	33670	29350	15810	89100	34130
SD	28394	29260	28538	22763	-	41089
CV (%)	107	87	97	144	-	120
Median	20300	32400	24200	5530	89100	23715
Min - Max	0 - 134000	1460 - 125000	0 - 134000	0 - 41900	89100 - 89100	0 - 89100

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
INH: Inhibitors; N-INH: Non-Inhibitors;N: Total number of participants in the treatment group;n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008. Unplanned readings were excluded from this presentation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpc Table Generation: 02SEP2025 (09:04)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpc_s101b
Table 1b Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 6 Table 2b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nM) by Dose Group for Age ≥12 - < 18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005_1008_150 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=29)		1005_1008_150 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=21)		1005_1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=50)		1005_1008_300 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=4)		1005_1008_300 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=1)		1005_1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=5)	
Visit/Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Baseline												
n	26	NA	21	NA	47	NA	4	NA	1	NA	5	NA
GeoMean	14.2	NA	10.3	NA	12.3	NA	23.3	NA	11.5	NA	20.2	NA
GeoCV (%)	70	NA	69	NA	71	NA	200	NA	-	NA	164	NA
ArithMean	17.6	NA	12.1	NA	15.2	NA	43.4	NA	11.5	NA	37.0	NA
SD	14.88	NA	6.79	NA	12.17	NA	56.92	NA	-	NA	51.32	NA
Median	13.4	NA	11.8	NA	11.9	NA	19.8	NA	11.5	NA	17.4	NA
Min - Max	5.3 - 78.5	NA	2.5 - 27.2	NA	2.5 - 78.5	NA	6.0 - 128.2	NA	11.5 - 11.5	NA	6.0 - 128.2	NA
Day 7												
n	23	20	16	16	39	36	-	-	-	-	-	-
GeoMean	42.6	26.4	53.7	42.5	46.8	32.8	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	57	105	43	44	53	83	-	-	-	-	-	-
ArithMean	48.4	33.0	58.2	46.4	52.4	38.9	-	-	-	-	-	-
SD	25.68	27.82	25.46	21.26	25.72	25.68	-	-	-	-	-	-
Median	42.1	30.8	52.3	42.7	51.6	34.2	-	-	-	-	-	-
Min - Max	11.4 - 131.4	-12.5 - 115.8	22.7 - 130.5	20.2 - 106.7	11.4 - 131.4	-12.5 - 115.8	-	-	-	-	-	-
Day 60												
n	26	23	20	20	46	43	-	-	-	-	-	-
GeoMean	47.0	30.9	49.6	37.0	48.1	33.6	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	50	87	47	56	49	73	-	-	-	-	-	-
ArithMean	51.8	34.3	54.0	41.5	52.8	37.7	-	-	-	-	-	-
SD	22.80	29.87	21.15	18.48	21.88	25.20	-	-	-	-	-	-
Median	48.5	36.6	52.3	40.9	50.0	37.4	-	-	-	-	-	-
Min - Max	11.5 - 105.3	-56.2 - 97.7	14.4 - 94.0	11.9 - 71.6	11.5 - 105.3	-56.2 - 97.7	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitor
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:52)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpd_s002b
Table 2b Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 6 Table 2b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nM) by Dose Group for Age ≥12 - < 18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005_1008_150 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=29)		1005_1008_150 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=21)		1005_1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=50)		1005_1008_300 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=4)		1005_1008_300 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=1)		1005_1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=5)	
Visit/Summary Statistics	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Day 120												
n	24	22	19	19	43	41	-	-	-	-	-	-
GeoMean	42.5	31.1	45.2	32.4	43.7	31.7	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	57	86	41	60	50	72	-	-	-	-	-	-
ArithMean	48.6	31.4	48.8	37.0	48.7	34.0	-	-	-	-	-	-
SD	26.86	33.81	20.37	19.70	23.93	27.98	-	-	-	-	-	-
Median	40.3	29.7	43.6	34.8	42.4	30.6	-	-	-	-	-	-
Min - Max	12.1 - 118.3	-53.1 - 107.6	20.5 - 96.6	8.7 - 90.3	12.1 - 118.3	-53.1 - 107.6	-	-	-	-	-	-
Day 180												
n	20	19	13	13	33	32	-	-	-	-	-	-
GeoMean	33.4	26.9	45.0	31.7	37.6	29.0	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	77	83	38	54	65	70	-	-	-	-	-	-
ArithMean	41.1	23.1	47.9	35.3	43.8	28.0	-	-	-	-	-	-
SD	27.09	32.14	17.80	15.84	23.79	27.09	-	-	-	-	-	-
Median	36.8	21.0	42.8	32.0	39.7	29.2	-	-	-	-	-	-
Min - Max	6.5 - 105.5	-60.4 - 88.3	22.7 - 87.0	11.1 - 63.2	6.5 - 105.5	-60.4 - 88.3	-	-	-	-	-	-
Day 240												
n	28	25	19	19	47	44	1	1	1	1	2	2
GeoMean	36.5	22.4	41.1	30.7	38.3	25.8	29.6	12.2	30.5	19.0	30.0	15.2
GeoCV (%)	51	98	67	83	58	92	-	-	-	-	2	32
ArithMean	40.6	23.3	47.9	34.9	43.6	28.3	29.6	12.2	30.5	19.0	30.1	15.6
SD	18.93	25.46	24.94	22.82	21.60	24.78	-	-	-	-	0.64	4.81
Median	35.5	22.1	42.6	31.4	40.3	28.0	29.6	12.2	30.5	19.0	30.1	15.6
Min - Max	10.5 - 95.2	-45.4 - 83.0	12.4 - 101.4	-7.7 - 88.7	10.5 - 101.4	-45.4 - 88.7	29.6 - 29.6	12.2 - 12.2	30.5 - 30.5	19.0 - 19.0	29.6 - 30.5	12.2 - 19.0

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitor
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:52)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpd_s002b
Table 2b Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 6 Table 2b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for TGA Peak (nM) by Dose Group for Age ≥12 - < 18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005_1008_150 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=29)		1005_1008_150 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=21)		1005_1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=50)		1005_1008_300 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=4)		1005_1008_300 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=1)		1005_1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=5)	
Visit/Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Day 300												
n	27	24	21	21	48	45	1	1	1	1	2	2
GeoMean	38.8	24.8	40.0	29.5	39.3	27.0	43.3	25.9	53.9	42.4	48.3	33.1
GeoCV (%)	50	107	53	69	51	88	-	-	-	-	16	36
ArithMean	43.1	25.8	44.6	32.5	43.8	29.0	43.3	25.9	53.9	42.4	48.6	34.2
SD	21.06	24.49	20.14	18.00	20.46	21.73	-	-	-	-	7.50	11.67
Median	40.5	24.2	44.7	36.1	41.8	28.2	43.3	25.9	53.9	42.4	48.6	34.2
Min - Max	13.8 - 115.3	-40.3 - 82.3	16.9 - 78.9	-3.2 - 63.7	13.8 - 115.3	-40.3 - 82.3	43.3 - 43.3	25.9 - 25.9	53.9 - 53.9	42.4 - 42.4	43.3 - 53.9	25.9 - 42.4
Day 360												
n	27	24	19	19	46	43	4	4	1	1	5	5
GeoMean	34.3	25.2	32.8	20.5	33.7	22.8	30.7	15.7	47.0	35.5	33.5	20.6
GeoCV (%)	76	95	52	99	66	96	82	109	-	-	72	92
ArithMean	41.5	22.8	37.3	25.7	39.8	24.1	36.9	-6.5	47.0	35.5	38.9	1.9
SD	24.52	28.46	22.08	21.07	23.39	25.21	24.31	38.98	-	-	21.53	38.64
Median	38.7	17.8	29.3	20.4	30.9	19.5	33.3	3.1	47.0	35.5	46.7	8.4
Min - Max	5.1 - 111.1	-51.9 - 78.1	16.9 - 94.1	-1.2 - 81.4	5.1 - 111.1	-51.9 - 81.4	14.4 - 66.6	-61.6 - 29.3	47.0 - 47.0	35.5 - 35.5	14.4 - 66.6	-61.6 - 35.5

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitor
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (07:52)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpd_s002b
Table 2b Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 6 Table 3b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L) by Dose Group for Age ≥12 - <18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005_1008_150 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=29)		1005_1008_150 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=21)		1005_1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=50)		1005_1008_300 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=4)		1005_1008_300 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=1)		1005_1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=5)	
Visit/Summary Statistics	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Baseline												
n	24	NA	16	NA	40	NA	3	NA	-	-	3	NA
GeoMean	150.3	NA	186.9	NA	164.0	NA	212.1	NA	-	-	212.1	NA
GeoCV (%)	38	NA	40	NA	40	NA	42	NA	-	-	42	NA
ArithMean	162.4	NA	201.3	NA	178.0	NA	224.7	NA	-	-	224.7	NA
SD	82.34	NA	88.81	NA	86.04	NA	97.65	NA	-	-	97.65	NA
Median	148.0	NA	182.5	NA	161.0	NA	177.0	NA	-	-	177.0	NA
Min - Max	87.0 - 507.0	NA	102.0 - 469.0	NA	87.0 - 507.0	NA	160.0 - 337.0	NA	-	-	160.0 - 337.0	NA
Day 7												
n	26	23	14	14	40	37	-	-	-	-	-	-
GeoMean	740.7	574.9	823.9	592.8	768.8	581.6	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	39	47	45	70	41	55	-	-	-	-	-	-
ArithMean	792.8	634.3	897.5	696.1	829.5	657.7	-	-	-	-	-	-
SD	305.64	304.30	385.03	374.14	334.45	328.72	-	-	-	-	-	-
Median	727.0	540.0	868.8	667.1	750.5	563.0	-	-	-	-	-	-
Min - Max	409.0 - 1510.0	271.0 - 1416.0	443.0 - 1549.0	143.0 - 1355.0	409.0 - 1549.0	143.0 - 1416.0	-	-	-	-	-	-
Day 60												
n	25	22	15	14	40	36	-	-	-	-	-	-
GeoMean	757.8	589.4	700.8	499.9	735.9	552.8	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	34	42	62	94	45	63	-	-	-	-	-	-
ArithMean	797.5	634.2	813.7	648.5	803.6	639.8	-	-	-	-	-	-
SD	250.83	241.33	468.55	460.45	342.91	337.25	-	-	-	-	-	-
Median	776.0	564.0	692.7	532.9	744.0	564.0	-	-	-	-	-	-
Min - Max	356.0 - 1244.0	230.0 - 1073.0	289.0 - 2008.0	119.0 - 1814.0	289.0 - 2008.0	119.0 - 1814.0	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitor. N: Total number of participants in the treatment group. n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group. Unplanned readings were excluded from this presentation. Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
For all studies, visit-level data are excluded for China participants who had at least 1 result from MDx. PF 1+2 summary statistics for the B7841005 Non-Inhibitor participants are calculated after excluding visit-level PF1+2 results from MDx laboratory (to maintain consistency with the logic followed for B7841005 Inhibitor population in B7841005 Final CSR); as such, summary statistics are slightly different from summary statistics presented in the BLA SCP for B7841005 Non-Inhibitor population where PF 1+2 MDx data (applicable to 4 Non-Inhibitor China participants) were included in the summary
statistics (reference to Errata Communication issued in 2024).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (08:00)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpd_s003b
Table 3b Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 6 Table 3b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L) by Dose Group for Age ≥12 - <18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005_1008_150 mg SC QW N-INH Adol_COMB (N=29)		1005_1008_150 mg SC QW INH Adol_COMB (N=21)		1005_1008 150 mg SC QW OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=50)		1005_1008_300 mg SC QW N-INH Adol_COMB (N=4)		1005_1008_300 mg SC QW INH Adol_COMB (N=1)		1005_1008 300 mg SC QW OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=5)	
Visit/Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Day 120												
n	26	22	14	13	40	35	-	-	-	-	-	-
GeoMean	709.7	518.8	585.1	436.7	663.4	488.2	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	41	66	54	78	46	69	-	-	-	-	-	-
ArithMean	761.4	598.6	660.9	491.5	726.2	558.9	-	-	-	-	-	-
SD	281.98	300.03	345.85	364.45	305.28	324.40	-	-	-	-	-	-
Median	710.5	537.0	481.4	364.0	683.0	527.0	-	-	-	-	-	-
Min - Max	230.0 - 1327.0	84.0 - 1198.0	299.0 - 1260.0	-50.0 - 1087.0	230.0 - 1327.0	-50.0 - 1198.0	-	-	-	-	-	-
Day 180												
n	27	24	16	15	43	39	-	-	-	-	-	-
GeoMean	654.2	488.7	641.6	450.9	649.5	474.4	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	32	42	51	82	39	57	-	-	-	-	-	-
ArithMean	688.9	532.2	717.8	520.1	699.6	527.6	-	-	-	-	-	-
SD	252.38	254.85	366.33	391.33	295.91	309.46	-	-	-	-	-	-
Median	599.0	450.8	662.5	503.0	622.0	470.0	-	-	-	-	-	-
Min - Max	353.0 - 1633.0	207.0 - 1454.0	326.0 - 1585.0	-40.0 - 1435.0	326.0 - 1633.0	-40.0 - 1454.0	-	-	-	-	-	-
Day 240												
n	24	21	16	15	40	36	1	1	1	1	2	2
GeoMean	601.6	451.1	991.5	630.3	734.7	520.6	614.2	-	677.0	498.8	644.9	498.8
GeoCV (%)	72	128	126	187	98	151	-	-	-	-	7	-
ArithMean	770.6	648.2	1810.5	1559.9	1186.5	1028.0	614.2	-11310.0	677.0	498.8	645.6	-5405.6
SD	833.39	891.24	3054.10	3179.11	2064.77	2168.96	-	-	-	-	44.39	8350.11
Median	635.5	498.0	823.0	554.7	685.0	553.3	614.2	-11310.0	677.0	498.8	645.6	-5405.6
Min - Max	138.0 - 4527.0	-38.0 - 4389.0	236.0 - 12801.0	95.0 - 12699.0	138.0 - 12801.0	-38.0 - 12699.0	614.2 - 614.2	-11310.0 - -11310.0	677.0 - 677.0	498.8 - 498.8	614.2 - 677.0	-11310.0 - 498.8

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitor. N: Total number of participants in the treatment group. n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group. Unplanned readings were excluded from this presentation. Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
For all studies, visit-level data are excluded for China participants who had at least 1 result from MDx. PF 1+2 summary statistics for the B7841005 Non-Inhibitor participants are calculated after excluding visit-level PF1+2 results from MDx laboratory (to maintain consistency with the logic followed for B7841005 Inhibitor population in B7841005 Final CSR); as such, summary statistics are slightly different from summary statistics presented in the BLA SCP for B7841005 Non-Inhibitor population where PF 1+2 MDx data (applicable to 4 Non-Inhibitor China participants) were included in the summary
statistics (reference to Errata Communication issued in 2024).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (08:00)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpd_s003b
Table 3b Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 6 Table 3b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Prothrombin Fragments 1 + 2 (pmol/L) by Dose Group for Age ≥12 - <18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005_1008_150 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=29)		1005_1008_150 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=21)		1005_1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=50)		1005_1008_300 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=4)		1005_1008_300 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=1)		1005_1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=5)	
Visit/Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Day 300												
n	25	21	17	16	42	37	1	1	1	1	2	2
GeoMean	683.8	529.8	795.5	492.8	727.0	514.0	623.2	-	439.0	260.8	523.1	260.8
GeoCV (%)	53	84	119	94	80	87	-	-	-	-	25	-
ArithMean	772.3	656.6	1510.2	603.2	1071.0	633.5	623.2	-11301.1	439.0	260.8	531.1	-5520.1
SD	420.81	437.86	2955.91	547.96	1909.91	482.02	-	-	-	-	130.19	8175.54
Median	667.0	555.0	684.0	473.6	675.5	540.0	623.2	-11301.1	439.0	260.8	531.1	-5520.1
Min - Max	239.0 - 2116.0	63.0 - 1978.0	199.0 - 12801.0	-146.0 - 2138.0	199.0 - 12801.0	-146.0 - 2138.0	623.2 - 623.2	-11301.1 - -11301.1	439.0 - 439.0	260.8 - 260.8	439.0 - 623.2	-11301.1 - 260.8
Day 360												
n	27	24	18	17	45	41	4	4	1	1	5	5
GeoMean	533.5	390.1	541.1	349.8	536.5	373.0	372.1	593.0	458.7	280.5	388.0	407.9
GeoCV (%)	43	49	60	96	49	69	109	-	-	-	90	57
ArithMean	570.3	409.6	625.9	431.6	592.5	418.7	479.1	-2670.4	458.7	280.5	475.0	-2080.3
SD	187.18	195.91	376.44	386.69	276.06	286.36	333.77	5661.33	-	-	289.20	5077.37
Median	563.0	433.0	566.2	361.0	563.0	429.0	509.0	-62.5	458.7	280.5	458.7	-53.0
Min - Max	121.0 - 966.0	-25.0 - 799.0	184.0 - 1792.0	-97.0 - 1598.0	121.0 - 1792.0	-97.0 - 1598.0	124.0 - 774.5	-11149.8 - 593.0	458.7 - 458.7	280.5 - 280.5	124.0 - 774.5	-11149.8 - 593.0

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitor. N: Total number of participants in the treatment group. n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group. Unplanned readings were excluded from this presentation. Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
For all studies, visit-level data are excluded for China participants who had at least 1 result from MDx. PF 1+2 summary statistics for the B7841005 Non-Inhibitor participants are calculated after excluding visit-level PF1+2 results from MDx laboratory (to maintain consistency with the logic followed for B7841005 Inhibitor population in B7841005 Final CSR); as such, summary statistics are slightly different from summary statistics presented in the BLA SCP for B7841005 Non-Inhibitor population where PF 1+2 MDx data (applicable to 4 Non-Inhibitor China participants) were included in the summary
statistics (reference to Errata Communication issued in 2024).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (08:00)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpd_s003b
Table 3b Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 6 Table 4b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Dose Group for Age ≥12 - < 18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005_1008_150 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=29)		1005_1008_150 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=21)		1005_1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=50)		1005_1008_300 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=4)		1005_1008_300 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=1)		1005_1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=5)	
Visit/Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Baseline												
n	27	NA	21	NA	48	NA	4	NA	1	NA	5	NA
GeoMean	0.2	NA	0.4	NA	0.3	NA	0.3	NA	0.2	NA	0.3	NA
GeoCV (%)	64	NA	101	NA	96	NA	119	NA	-	NA	92	NA
ArithMean	0.2	NA	0.5	NA	0.3	NA	0.3	NA	0.2	NA	0.3	NA
SD	0.20	NA	0.65	NA	0.49	NA	0.30	NA	-	NA	0.26	NA
Median	0.1	NA	0.4	NA	0.2	NA	0.2	NA	0.2	NA	0.2	NA
Min - Max	0.0 - 1.0	NA	0.0 - 3.1	NA	0.0 - 3.1	NA	0.0 - 0.7	NA	0.2 - 0.2	NA	0.0 - 0.7	NA
Day 7												
n	27	26	20	20	47	46	-	-	-	-	-	-
GeoMean	0.4	0.3	0.6	0.3	0.5	0.3	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	69	92	56	146	66	110	-	-	-	-	-	-
ArithMean	0.5	0.4	0.7	0.2	0.6	0.3	-	-	-	-	-	-
SD	0.53	0.49	0.43	0.41	0.49	0.47	-	-	-	-	-	-
Median	0.4	0.3	0.6	0.3	0.5	0.3	-	-	-	-	-	-
Min - Max	0.1 - 3.0	0.0 - 2.7	0.3 - 2.1	-1.0 - 0.9	0.1 - 3.0	-1.0 - 2.7	-	-	-	-	-	-
Day 60												
n	29	28	20	20	49	48	-	-	-	-	-	-
GeoMean	0.4	0.3	0.5	0.2	0.5	0.3	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	69	135	43	65	59	112	-	-	-	-	-	-
ArithMean	0.5	0.4	0.5	0.0	0.5	0.2	-	-	-	-	-	-
SD	0.38	0.43	0.21	0.66	0.32	0.57	-	-	-	-	-	-
Median	0.4	0.3	0.4	0.1	0.4	0.3	-	-	-	-	-	-
Min - Max	0.2 - 1.7	-0.7 - 1.7	0.2 - 1.0	-2.6 - 0.5	0.2 - 1.7	-2.6 - 1.7	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitor
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (08:07)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpd_s004b
Table 4b Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 6 Table 4b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Dose Group for Age ≥12 - < 18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005_1008_150 mg SC QW_N-INH		1005_1008_150 mg SC QW_INH		1005_1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)		1005_1008_300 mg SC QW_N-INH		1005_1008_300 mg SC QW_INH		1005_1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)	
	Adol_COMB (N=29)		Adol_COMB (N=21)		Adol_COMB (N=50)		Adol_COMB (N=4)		Adol_COMB (N=1)		Adol_COMB (N=5)	
Visit/Summary Statistics	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Day 120												
n	28	27	20	20	48	47	-	-	-	-	-	-
GeoMean	0.4	0.3	0.4	0.2	0.4	0.2	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	55	77	52	117	54	90	-	-	-	-	-	-
ArithMean	0.4	0.2	0.5	0.0	0.4	0.1	-	-	-	-	-	-
SD	0.25	0.30	0.27	0.74	0.26	0.54	-	-	-	-	-	-
Median	0.4	0.2	0.4	0.1	0.4	0.2	-	-	-	-	-	-
Min - Max	0.0 - 1.2	-0.6 - 1.0	0.2 - 1.3	-2.8 - 1.0	0.0 - 1.3	-2.8 - 1.0	-	-	-	-	-	-
Day 180												
n	27	26	20	20	47	46	-	-	-	-	-	-
GeoMean	0.4	0.3	0.4	0.2	0.4	0.2	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	59	75	56	101	58	84	-	-	-	-	-	-
ArithMean	0.4	0.3	0.5	0.0	0.4	0.2	-	-	-	-	-	-
SD	0.28	0.26	0.24	0.72	0.26	0.54	-	-	-	-	-	-
Median	0.3	0.2	0.4	0.1	0.4	0.2	-	-	-	-	-	-
Min - Max	0.2 - 1.3	-0.1 - 1.2	0.1 - 1.1	-2.9 - 0.5	0.1 - 1.3	-2.9 - 1.2	-	-	-	-	-	-
Day 240												
n	27	26	19	19	46	45	1	1	1	1	2	2
GeoMean	0.4	0.2	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.3	0.1
GeoCV (%)	72	180	71	86	71	145	-	-	-	-	7	185
ArithMean	0.5	0.3	0.5	0.0	0.5	0.2	0.3	0.3	0.3	0.1	0.3	0.2
SD	0.37	0.43	0.67	0.95	0.51	0.70	-	-	-	-	0.02	0.16
Median	0.4	0.3	0.4	0.2	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.3	0.2
Min - Max	0.1 - 1.9	-0.7 - 1.8	0.2 - 3.2	-2.9 - 2.5	0.1 - 3.2	-2.9 - 2.5	0.3 - 0.3	0.3 - 0.3	0.3 - 0.3	0.1 - 0.1	0.3 - 0.3	0.1 - 0.3

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitor
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (08:07)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpd_s004b
Table 4b Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 6 Table 4b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for D-Dimer (ug/mL) by Dose Group for Age ≥12 - < 18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safety Set (Protocol B784_SCP_2025)

	1005_1008_150 mg SC QW_N-INH		1005_1008_150 mg SC QW_INH		1005_1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)		1005_1008_300 mg SC QW_N-INH		1005_1008_300 mg SC QW_INH		1005_1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH)	
	Adol_COMB (N=29)		Adol_COMB (N=21)		Adol_COMB (N=50)		Adol_COMB (N=4)		Adol_COMB (N=1)		Adol_COMB (N=5)	
Visit/Summary Statistics	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB	Obs Val	CFB
Day 300												
n	27	27	21	21	48	48	1	1	1	1	2	2
GeoMean	0.4	0.3	0.4	0.2	0.4	0.2	0.3	0.3	0.2	-	0.2	0.3
GeoCV (%)	45	68	43	69	44	69	-	-	-	-	21	-
ArithMean	0.4	0.2	0.4	-0.1	0.4	0.1	0.3	0.3	0.2	0.0	0.2	0.1
SD	0.20	0.28	0.21	0.69	0.20	0.52	-	-	-	-	0.05	0.19
Median	0.4	0.3	0.4	0.1	0.4	0.2	0.3	0.3	0.2	0.0	0.2	0.1
Min - Max	0.2 - 1.0	-0.7 - 0.8	0.0 - 0.9	-2.8 - 0.5	0.0 - 1.0	-2.8 - 0.8	0.3 - 0.3	0.3 - 0.3	0.2 - 0.2	-0.0 - -0.0	0.2 - 0.3	-0.0 - 0.3
Day 360												
n	28	27	19	19	47	46	4	4	1	1	5	5
GeoMean	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2	-	0.2	0.2
GeoCV (%)	48	62	46	85	48	69	55	29	-	-	48	29
ArithMean	0.3	0.2	0.4	-0.1	0.4	0.1	0.3	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
SD	0.20	0.24	0.23	0.74	0.21	0.52	0.12	0.30	-	-	0.11	0.26
Median	0.3	0.2	0.4	0.1	0.4	0.2	0.3	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
Min - Max	0.0 - 1.0	-0.6 - 0.8	0.0 - 0.9	-2.8 - 0.8	0.0 - 1.0	-2.8 - 0.8	0.1 - 0.4	-0.4 - 0.3	0.2 - 0.2	-0.0 - -0.0	0.1 - 0.4	-0.4 - 0.3

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitor
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation.
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (08:07)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpd_s004b
Table 4b Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 6 Table 5b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group for Age ≥12 - <18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safe (Protocol B784_SCP_2025)

	1005_1008_150 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=29)		1005_1008_150 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=21)		1005_1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=50)		1005_1008_300 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=4)		1005_1008_300 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=1)		1005_1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=5)	
Visit/Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Baseline												
n	28	NA	21	NA	49	NA	4	NA	1	NA	5	NA
GeoMean	115.9	NA	128.9	NA	121.3	NA	124.3	NA	143.0	NA	127.9	NA
GeoCV (%)	19	NA	24	NA	22	NA	25	NA	-	NA	22	NA
ArithMean	117.9	NA	132.3	NA	124.1	NA	127.0	NA	143.0	NA	130.2	NA
SD	22.43	NA	32.29	NA	27.74	NA	28.90	NA	-	NA	26.03	NA
Median	116.5	NA	126.0	NA	119.0	NA	131.5	NA	143.0	NA	143.0	NA
Min - Max	71.9 - 179.0	NA	83.6 - 219.0	NA	71.9 - 219.0	NA	90.0 - 155.0	NA	143.0 - 143.0	NA	90.0 - 155.0	NA
Day 7												
n	29	28	20	20	49	48	-	-	-	-	-	-
GeoMean	241.5	130.5	245.0	126.4	242.9	128.8	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	20	30	50	59	34	43	-	-	-	-	-	-
ArithMean	246.1	130.4	266.6	135.1	254.4	132.4	-	-	-	-	-	-
SD	47.46	47.20	103.40	89.34	75.17	67.17	-	-	-	-	-	-
Median	253.0	130.0	256.0	132.2	253.0	130.0	-	-	-	-	-	-
Min - Max	156.0 - 330.0	-17.0 - 228.0	47.5 - 596.0	-36.1 - 431.0	47.5 - 596.0	-36.1 - 431.0	-	-	-	-	-	-
Day 60												
n	29	28	20	20	49	48	-	-	-	-	-	-
GeoMean	418.0	299.9	373.0	225.0	399.0	266.0	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	34	48	39	76	36	61	-	-	-	-	-	-
ArithMean	439.3	328.0	397.4	265.8	422.2	302.1	-	-	-	-	-	-
SD	141.36	137.81	141.16	135.27	141.35	138.81	-	-	-	-	-	-
Median	439.0	325.0	400.5	271.2	416.0	299.5	-	-	-	-	-	-
Min - Max	195.0 - 910.0	94.0 - 791.0	157.0 - 774.0	31.0 - 595.0	157.0 - 910.0	31.0 - 791.0	-	-	-	-	-	-

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitor
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (08:10)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpd_s005b
Table 5b Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 6 Table 5b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group for Age ≥ 12 - < 18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safe (Protocol B784_SCP_2025)

	1005_1008_150 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=29)		1005_1008_150 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=21)		1005_1008 150 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=50)		1005_1008_300 mg SC QW_N-INH Adol_COMB (N=4)		1005_1008_300 mg SC QW_INH Adol_COMB (N=1)		1005_1008 300 mg SC QW_OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=5)	
Visit/Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Day 120												
n	28	27	21	21	49	48	-	-	-	-	-	-
GeoMean	402.0	255.9	415.5	272.3	407.7	262.9	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	44	113	40	61	42	90	-	-	-	-	-	-
ArithMean	432.6	317.8	444.9	312.5	437.9	315.5	-	-	-	-	-	-
SD	158.04	158.65	168.83	159.89	161.13	157.51	-	-	-	-	-	-
Median	445.0	316.0	449.0	323.0	448.0	319.0	-	-	-	-	-	-
Min - Max	108.0 - 949.0	6.0 - 830.0	200.0 - 922.0	92.0 - 743.0	108.0 - 949.0	6.0 - 830.0	-	-	-	-	-	-
Day 180												
n	21	21	13	13	34	34	-	-	-	-	-	-
GeoMean	409.2	279.8	466.2	308.3	430.1	290.4	-	-	-	-	-	-
GeoCV (%)	42	63	37	77	40	67	-	-	-	-	-	-
ArithMean	440.4	322.8	489.0	350.1	459.0	333.2	-	-	-	-	-	-
SD	174.38	171.92	134.26	122.56	159.88	153.48	-	-	-	-	-	-
Median	424.0	323.0	475.0	342.0	466.0	338.5	-	-	-	-	-	-
Min - Max	181.0 - 967.0	79.0 - 848.0	161.0 - 758.0	35.0 - 579.0	161.0 - 967.0	35.0 - 848.0	-	-	-	-	-	-
Day 240												
n	28	27	21	21	49	48	1	1	1	1	2	2
GeoMean	375.5	207.4	405.9	264.3	388.2	230.6	549.0	430.0	802.0	659.0	663.5	532.3
GeoCV (%)	56	178	35	55	48	123	-	-	-	-	27	31
ArithMean	421.1	305.2	428.2	295.9	424.1	301.1	549.0	430.0	802.0	659.0	675.5	544.5
SD	186.98	189.76	144.61	134.86	168.50	166.37	-	-	-	-	178.90	161.93
Median	399.0	272.0	439.0	318.0	438.0	311.0	549.0	430.0	802.0	659.0	675.5	544.5
Min - Max	107.0 - 903.0	6.0 - 784.0	235.0 - 849.0	88.0 - 670.0	107.0 - 903.0	6.0 - 784.0	549.0 - 549.0	430.0 - 430.0	802.0 - 802.0	659.0 - 659.0	549.0 - 802.0	430.0 - 659.0

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitor
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (08:10)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpd_s005b
Table 5b Marstacimab is for Pfizer internal use.

Appendix 6 Table 5b. Descriptive Summary of Absolute Values and Change from Baseline for Tissue Factor Pathway Inhibitor (ng/mL) by Dose Group for Age ≥ 12 - < 18 years in Phase 3 Studies B7841005 and B7841008 (1005_1008 ADOLESCENTS COMBINED) - Marstacimab Safe (Protocol B784_SCP_2025)

	1005_1008_150 mg SC QW N-INH Adol_COMB (N=29)		1005_1008_150 mg SC QW INH Adol_COMB (N=21)		1005_1008 150 mg SC QW OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=50)		1005_1008_300 mg SC QW N-INH Adol_COMB (N=4)		1005_1008_300 mg SC QW INH Adol_COMB (N=1)		1005_1008 300 mg SC QW OVRL (N-INH + INH) Adol_COMB (N=5)	
Visit/Summary Statistics	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**	**Obs Val**	**CFB**
Day 300												
n	28	27	20	20	48	47	1	1	1	1	2	2
GeoMean	363.2	220.3	405.6	261.8	380.3	237.1	671.0	552.0	802.0	659.0	733.6	603.1
GeoCV (%)	46	106	41	69	44	90	-	-	-	-	13	13
ArithMean	396.6	283.0	434.2	302.6	412.3	291.3	671.0	552.0	802.0	659.0	736.5	605.5
SD	168.08	170.29	157.70	145.28	163.19	158.76	-	-	-	-	92.63	75.66
Median	355.5	244.5	446.0	310.0	411.0	292.0	671.0	552.0	802.0	659.0	736.5	605.5
Min - Max	141.0 - 829.0	10.0 - 710.0	135.0 - 867.0	37.4 - 688.0	135.0 - 867.0	10.0 - 710.0	671.0 - 671.0	552.0 - 552.0	802.0 - 802.0	659.0 - 659.0	671.0 - 802.0	552.0 - 659.0
Day 360												
n	25	24	21	21	46	45	4	4	1	1	5	5
GeoMean	360.5	210.0	373.2	253.5	366.3	228.8	275.1	202.2	786.0	643.0	339.4	270.0
GeoCV (%)	51	198	51	65	51	133	162	459	-	-	151	316
ArithMean	399.2	291.5	410.8	278.4	404.5	285.4	413.1	286.1	786.0	643.0	487.7	357.5
SD	176.19	171.01	167.52	154.56	170.48	161.83	361.09	343.58	-	-	354.40	337.66
Median	378.0	267.5	427.0	284.0	402.0	277.0	364.0	232.5	786.0	643.0	557.0	438.0
Min - Max	103.0 - 883.0	1.0 - 764.0	97.2 - 848.0	-0.4 - 669.0	97.2 - 883.0	-0.4 - 764.0	70.4 - 854.0	-19.6 - 699.0	786.0 - 786.0	643.0 - 643.0	70.4 - 854.0	-19.6 - 699.0

Data for the non-escalated dose is reported from the non-escalated dose group only. For the escalated dose, only data after dose escalation is reported from the escalated dose group.
CFB = Change from baseline. INH = Inhibitors. N-INH = Non-Inhibitor
N: Total number of participants in the treatment group.
n: Number of participants with non-missing concentrations per analysis visit in each age group and dose group.
Unplanned readings were excluded from this presentation
Dose escalation was allowed on or after Day 180 in B7841005 and on or after Day 90 in B7841008.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpd Table Generation: 01SEP2025 (08:10)
Output File: ./IACSR2025/B784_SCP_2025/adpd_s005b
Table 5b Marstacimab is for Pfizer internal use.

7. 参考文献

1 Phase 3 Dose Rationale Memo. 17 Jul 2018.

2 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.

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

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

5 Kaan Kavakli, et al. Thrombin Generation Assay and by-Passing Therapies in Patients with Inhibitors, Blood (2011) 118 (21): 3322.

6 Mancuso ME, et al. The thrombin generation assay distinguishes inhibitor from non-inhibitor patients with severe haemophilia A. Haemophilia. 2016 Jul;22(4):e286-91.

7 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 2
LIST OF FIGURES 3
略号及び用語の定義一覧 4
1. 背景及び概観 6
1.1. マルスタシマブ 6
1.2. マルスタシマブの有効性を評価した特定の臨床試験の概要 6
1.2.1. 有効性の結果の要約 7
1.2.1.1. インヒビター保有の治験参加者での有効性（12 歳以上） 7
1.3. 有効性を評価した臨床試験 10
1.3.1. 第 3 相 B7841005 試験（検証的試験） 11
1.3.1.1. 試験デザイン 11
1.3.1.2. 目的及び評価項目 13
1.3.1.3. 統計解析方法 18
1.3.2. 第 3 相 B7841007 試験（非盲検長期継続投与試験） 19
1.3.2.1. 試験デザイン 19
1.3.2.2. 目的及び評価項目 20
1.3.2.3. 統計解析方法 22
2. 個々の試験結果の要約 22
2.1. 試験一覧 22
2.2. 各試験の説明 25
2.2.1. 第 3 相 B7841005 試験（検証的試験：インヒビター保有コホート） 25
2.2.1.1. 治験対象集団 26
2.2.1.2. 有効性の結果（B7841005 試験） 29
2.2.2. 小児を対象とした第 3 相 B7841008 試験（インヒビター保有又は非保有コホート） 41
2.2.3. 第 3 相 B7841007 試験（非盲検長期継続投与試験） 41
2.2.3.1. B7841005 試験から B7841007 試験に移行した治験参加者 42
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 49
3.1. 12 歳以上のインヒビター保有の青年及び成人 49
3.1.1. 有効性評価の併合解析計画（12 歳以上のインヒビター保有の青年及び成人） 50

3.1.1.1. 有効性の評価項目 50
3.1.1.2. 統計解析方法（併合解析） 50
3.1.1.3. 部分集団解析（併合解析） 50
3.1.2. 青年（12 歳以上 18 歳未満）及び成人でインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B の全試験の治験対象集団（B7841005/B7841007 試験） 51
3.1.2.1. 治験参加者の内訳 51
3.1.2.2. 治験参加者背景及びベースライン特性 51
3.1.2.3. 解析対象集団 52
3.1.3. 青年（12 歳以上 18 歳未満）及び成人でインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B 患者の全試験の有効性の結果の比較（B7841005/B7841007 試験） 52
3.1.3.1. 主要評価項目：治療を要した出血の ABR 52
3.1.3.2. 副次評価項目 57
3.1.3.3. 健康関連 QoL 64
3.1.3.4. 部分集団における結果の比較 65
3.2. **12** 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者の長期データ（**B7841005/B7841007** 試験） 66
3.3. 用量増量 66
3.3.1. 12 歳以上の治験参加者（**B7841005/B7841007** 試験） 66
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 67
5. 効果の持続、耐薬性 69
5.1. 12 歳以上のインヒビター保有の青年及び成人 69
結論 69
6. 付録 70
7. 参考文献 70

LIST OF TABLES

Table 1. Study B7841005 Objectives and Endpoints 14
Table 2. Ordering of Statistical Testing in Inhibitor Cohort (Participants With Prior On-Demand Therapy) in All Regions 19
Table 3. Study B7841007 Objectives and Endpoints 20
Table 4. 本一変申請でマルスタシマブの有効性を評価した臨床試験（12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者） 24

Table 5. Analysis of the ABR for Treated Bleeds for Inhibitor Cohort Participants (Ages ≥ 12 Years) Enrolled in B7841005 and B7841007 - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCE_2025) 53

Table 6. Summary of ABR for Treated Bleeds Before and After Dose Escalation for Participants Enrolled from B7841005 Study - Safety Analysis Set (Protocol B784_SCE_2025) 55

Table 7. Summary of Treatment Comparison (Marstacimab vs Reference Treatment) in Study B7841005 OD for Incidence of Joint Bleeds, Spontaneous Bleeds, Target Joint Bleeds, and Total Bleeds 57

Table 8. Analysis of Incidence of Joint Bleeds for Inhibitor Cohort Participants (Ages ≥12 Years) Enrolled in B7841005 and B7841007 - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCE_2025) 58

Table 9. Analysis of Incidence of Spontaneous Bleeds for Inhibitor Cohort Participants (Ages ≥12 Years) Enrolled in B7841005 and B7841007 - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCE_2025) 60

Table 10. Analysis of Incidence of Target Joint Bleeds for Inhibitor Cohort Participants (Ages ≥ 12 Years) Enrolled in B7841005 and B7841007 - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCS_SCE_2025_TJ_ERRATA) 61

Table 11. Analysis of Incidence of Total Bleeds (Treated and Untreated) for Inhibitor Cohort Participants (Ages ≥ 12 Years) Enrolled in B7841005 and B7841007 - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCE_2025) 63

LIST OF FIGURES

Figure 1. Benefit of Marstacimab for Inhibitor Cohort with On-Demand at OP 9

Figure 2. Study B7841005 Schema 12

Figure 3. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Hemophilia Types and Age Groups for Inhibitor Cohort with On-Demand at OP – MITT Set 31

Figure 4. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Ethnicity Groups and Geographic Regions for Inhibitor Cohort with On-Demand at OP – MITT Set 32

略号及び用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
ABR	annualized bleeding rate(s)：年間出血率
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
aPCC	activated prothrombin complex concentrate：活性化プロトロンビン複合体製剤
ATP	Active treatment phase：投与期
BMI	body mass index：肥満指数
BU	Bethesda Units
CI	confidence interval：信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report：治験総括報告書
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推定糸球体濾過量
EQ-5D-Y	European Quality of Life-5 Dimensions Youth
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
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)
Hem A	hemophilia A
Hem B	hemophilia B
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
min	Minimum：最小
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：観察期
PCC	prothrombin complex concentrate：プロトロンビン複合体濃縮製剤
pedHAL	Pediatric Hemophilia Activities List
PD	Pharmacodynamic：薬力学
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
PMAR	population modeling analysis report
PRO	patient-reported outcome：患者報告アウトカム

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
Q1; Q3	first quartile; third quartile：第一四分位数:第三四分位数
QoL	quality of life：生活の質
rFVIIa	recombinant factor VIIIa
RP	routine prophylaxis：定期補充（療法）
SCE	Summary of Clinical Efficacy
SD	standard deviation：標準偏差
TFPI	tissue factor pathway inhibitor：組織因子経路インヒビター

マルスタシマブにおいて、現在承認が得られている効能又は効果は、「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制」であり、用法及び用量は「通常、12 歳以上かつ体重 35kg 以上の患者には、マルスタシマブ（遺伝子組換え）として初回に 300mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150mg を皮下投与する。なお、体重 50kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300mg に増量して皮下投与できる。」である。

FVIII に対するインヒビター保有の血友病 A 又は FIX に対するインヒビター保有の血友病 B の患者（12 歳以上）における出血傾向の抑制又はその発現頻度の低減を目的としたマルスタシマブの定期投与の有効性データを M2.7.3 に示した。

1. 背景及び概観

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 及び 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又は非保有を問わず、血友病 A 又は血友病 B 患者における出血傾向の抑制又はその発現頻度の低減を目的として開発した。

疾患の背景や満たされていない医療ニーズなどの詳細は M2.5.1 に示した。

1.2. マルスタシマブの有効性を評価した特定の臨床試験の概要

12 歳以上のインヒビター保有の青年及び成人におけるマルスタシマブの有効性は、B7841005 試験（第 3 相検証的試験：完了した試験）及び B7841007 試験（B7841005 試験の長期継続投与試験：実施中の試験）の結果を用いて評価した。これら 2 試験の概要を Table 4 に示した。なお、日本人の治験参加者は、B7841005 試験でインヒビター保有の 2 例（2 例中 1 例は観察期間中に中止したため、マルスタシマブの投与を受けていない）が組み入れられ、B7841005 試験から B7841007 試験にインヒビター保有 1 例及びインヒビター非保有 4 例が移行した。また、B7841007 試験のデータカットオフ時点（2025 年 5 月 [redacted] 日）で、B7841008 試験から B7841007 試験に移行した日本人の治験参加者は計 4 例（インヒビター保有の 3 例及びインヒビター非保有の 1 例）であった。これらの日本人治験参加者の結果は M2.7.6 に示した（B7841005 試験に組み入れられたインヒビター非保有の 4 例については初回承認申請資料参照）。

M2.7.3 で用いた 2 試験の概要を以下に示した。

12 歳以上のインヒビター保有の青年及び成人を対象とした試験：B7841005 試験及び B7841007 試験（インヒビター保有コホート）

B7841005 試験は検証的試験であり、重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B を有し、インヒビター保有又は非保有の治験参加者を対象とした one-way クロスオーバー、非盲検、多施設共同試験であった。B7841005 試験では、6 カ月間の観察期に治験参加者に処方された凝固因子製剤又はバイパス製剤による出血時補充療法と、12 カ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。

B7841007 試験は、B7841005 試験及び小児を対象とした第 3 相 B7841008 試験（インヒビター保有又は非保有の治験参加者）の長期継続投与試験である。ただし、M2.7.3 に示した B7841007 試験の結果は B7841005 試験から移行した治験参加者のデータのみに基づき、B7841008 試験から移行した治験参加者のデータを含まない。

B7841005 試験及び B7841007 試験のデザイン及び方法の詳細はそれぞれ 1.3.1.1 項及び 1.3.2.1 項に記載した。

1.2.1. 有効性の結果の要約

1.2.1.1. インヒビター保有の治験参加者での有効性（12 歳以上）

治療を要した出血の ABR（mITT 集団：48 例）から、バイパス製剤による出血時補充療法（観察期）に対するマルスタシマブ定期投与の優越性が検証された。治療を要した出血のモデルに基づく ABR は、投与期のマルスタシマブの定期投与で 1.39（95% CI: 0.85, 2.29）、観察期の出血時補充療法で 19.78（95% CI: 16.12, 24.27）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 ABR 比は 0.070（95% CI: 0.042, 0.118）、両側 p 値は 0.0001 未満で、観察期との比較で治療を要した出血の ABR 低下率は 93%（95% CI: 88.2%, 95.8%）であった（2.2.1 項、Table 5）。

6 カ月間の観察期（出血時補充療法）を完了し、投与期に移行した 48 例のうち、1 例（2.1%）は観察期に治療を要した出血が認められなかった。観察期（出血時補充療法）を完了し、投与期に移行した 48 例のうち、45 例が 12 カ月間の投与期を完了し、26 例[a]（54.2%）は投与期に治療を要した出血が認められなかった（2.2.1.2.1.1 項）。重要な副次評価項目について、あらかじめ規定され、多重性を制御した階層的な検定手順に基づき、関節出血、自然出血、標的関節出血及び総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度の低下から、バイパス製剤による出血時補充療法（観察期）に対するマルスタシマブの優越性が検証された（2.2.1.2.1.2 項）。

マルスタシマブの定期投与の観察期の出血時補充療法に対する優越性は、階層的な検定手順に基づき、B7841005 試験の Haem-A-QoL の身体的健康ドメインスコアでも示された。総スコアについては第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含めていなかったが、総スコアで認められた臨床的に意味のある改善は、身体的健康ドメインスコアで認められた改善を支持する結果であった（2.2.1.2.1.2.6.1 項）。

B7841005 試験での用法・用量は、6 カ月間以上のマルスタシマブ定期投与（150 mg 週 1 回皮下投与）後に、治験実施計画書に規定した用量増量基準に従ってマルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与への用量増量が可能であった（2.2.1.1.4 項）。効果不十分のためのマルスタシマブ 300 mg への用量増量は、B7841005 試験では 4 例に行い、概して ABR 低下に有効であった。

B7841005 試験の投与期を完了したインヒビター保有の治験参加者 48 例（観察期に出血時補充療法を受けた 45 例及び観察期に定期補充療法を受けた 3 例）のうち、B7841007 試験の適格性基準に該当した 47 例（97.9%）が B7841007 試験に移行した（2.2.1.1.1 項、2.2.3.1.1.1 項）。B7841007 試験で治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR［1.19：用量増量した 8 例を含む（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 11）］の結果は、B7841005 試験での 12 カ月間を超えて、B7841007 試験での最長 1240 日間（約 41 カ月間）［中央値：616.0 日間（20.5 カ月間）、範囲：34～1240 日間（1.1～41.3 カ月間）］[b]のマルスタシマブの定期投与の有効性の維持を示すとともに ABR の持続的な低下を示している。

---

[a] 投与期を完了した治験参加者（45 例）で出血が認められなかった治験参加者が 26 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）。

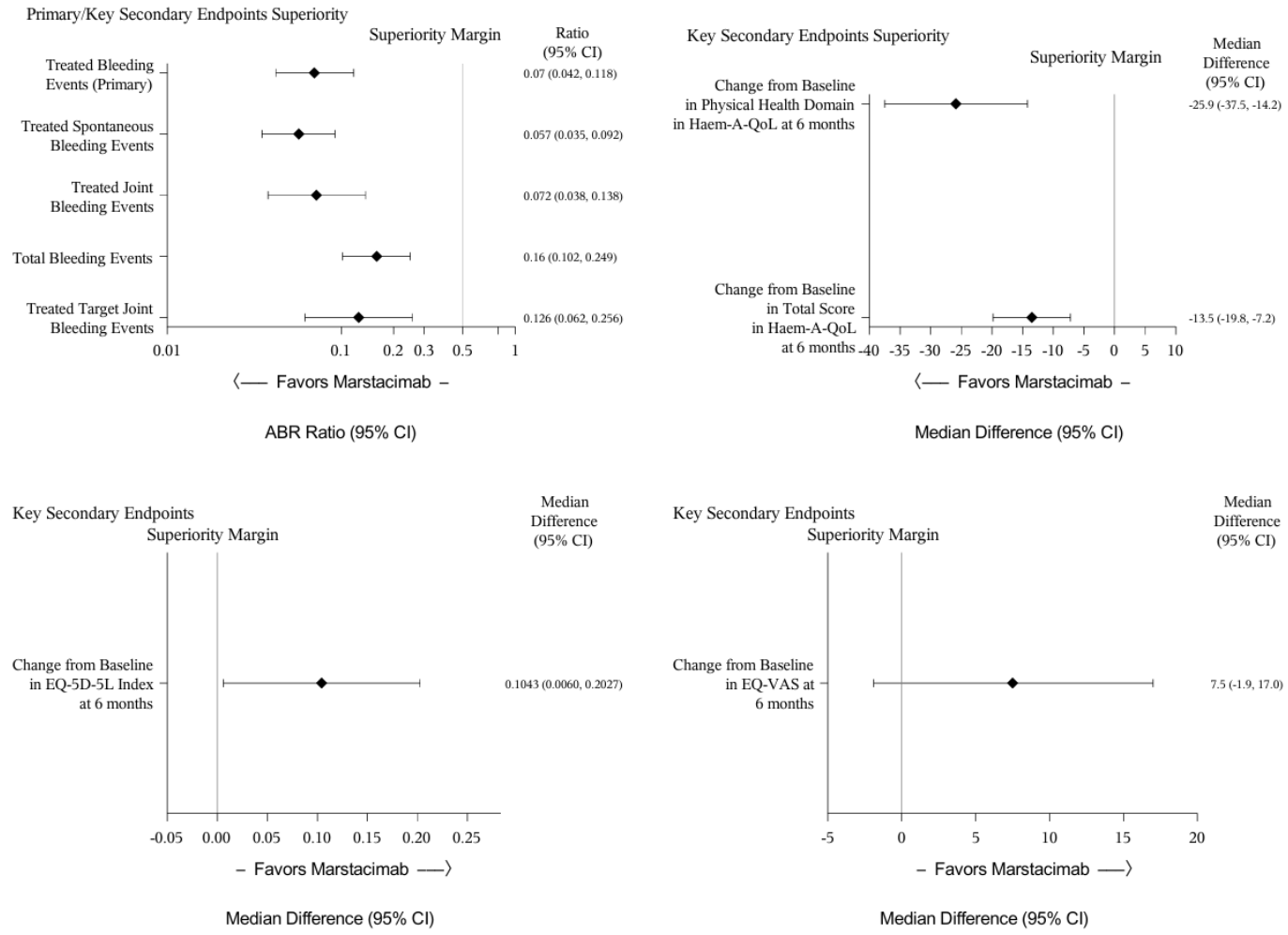
[b] 期間（月）は 1 カ月間を 30 日間として換算した値を示す。

マルスタシマブ定期投与中の出血コントロールは、部分集団間（血友病型、年齢、人種、地理的地域など）で一貫して認められ、これらの部分集団間で認められたマルスタシマブの治療効果は主要解析の結果と一致していた。マルスタシマブは、観察期間中の ABR の範囲及びベースラインの標的関節数によらず、一貫して低下した ABR を示した。すべての部分集団を通して、B7841007 試験で長期継続投与に伴う ABR の低下傾向が認められた。

全体として、マルスタシマブの定期投与により、12 歳以上でインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者における重大な出血の転帰の改善が認められ、この結果は初回承認申請時に 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者に対して認められたマルスタシマブの有効性の結果とも整合していた。

観察期に出血時補充療法を受けたインヒビター保有コホート（12 歳以上の治験参加者）における主要評価項目及び重要な副次評価項目の要約を Figure 1 に示した。これらの評価項目を通して治療のベネフィットが概して認められた。

Figure 1. Benefit of Marstacimab for Inhibitor Cohort with On-Demand at OP



Reference: Table 14.2.1.5.1i.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03JUN2025 (16:54) Source Data: adabr Table Generation: 11MAY2026 (09:12)
(Data cutoff date : 29APR2025 Database snapshot date : 03JUN2025) Output File: ./nda1_cdisc/B78401005_IN_TJ_ERRATA/adhe_f1009

1.3. 有効性を評価した臨床試験

12 歳以上のインヒビター保有の青年及び成人を対象とした試験：B7841005 試験及び B7841007 試験（インヒビター保有コホート）

12 歳以上のインヒビター保有の青年及び成人におけるマルスタシマブの有効性を裏付ける結果は B7841005 試験及び B7841007 試験から得られた。両試験ともインヒビター保有又は非保有の重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B の治験参加者を対象として実施した。12 歳以上のインヒビター非保有の青年及び成人におけるマルスタシマブの有効性は初回承認申請資料に示した。初回承認申請時点では、B7841005 試験のインヒビター保有の治験参加者は治験を継続中であった。本申請では完了した B7841005 試験及び実施中の B7841007 試験の結果を示した。

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、血友病型又はインヒビター保有又は非保有によらず、1 つの治験実施計画書ですべての部分集団（血友病 A 又は血友病 B、インヒビター保有又は非保有）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、本希少疾患の安全性及び有効性が評価可能である。特に血友病 A 患者 179,703 人及び血友病 B 患者 37,385 人の世界的な推定患者集団を考慮すると、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[1]。

B7841005 試験は 12 歳以上の治験参加者を対象とした単一の検証的試験であり、血液凝固因子によらないマルスタシマブの全血友病型に対する有効性の「実質的証拠」（FDA のガイダンスである Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products に基づく）の基準を満たすよう設計された。初回承認申請資料に示したインヒビター非保有コホートの有効性評価とも整合性を保ち、本項に要約したインヒビター保有コホートの解析は予め定義され、バイパス製剤による出血時補充療法を受けたインヒビター保有コホートに対して十分な検出力を有した。さらにバイパス製剤による定期補充療法を受けたインヒビター保有コホートの治験参加者の結果を記述的に要約し、マルスタシマブの有効性を支持する補足的なデータとして示した。

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。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の影響を考慮しても、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。

- 治験参加者及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。

- B7841005 試験を完了後、インヒビター保有の治験参加者の 97.9%（47/48 例）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。このことは、有効性に対する認識に先入観がないことと整合する。

インヒビター保有の治験参加者の有効性評価のため、B7841005 試験の治験実施計画書ではインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B を有し、バイパス製剤による出血時補充療法を受けている 12 歳以上 75 歳未満の患者を組み入れ対象とした。バイパス製剤による定期補充療法を受けているインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者については個別に適格性を検討して組み入れた。治験参加者は、治験実施計画書に定めた投与期（12 カ月間）を通して、同一のマルスタシマブ投与レジメンに割り付けられた。有効性評価は、出血時補充療法を受けたインヒビター保有コホート内で第 1 種の過誤率を制御した。定期補充療法を受けたインヒビター保有の治験参加者の有効性の結果は記述的に要約し、マルスタシマブの有効性を支持する補足的なデータとして示した。

B7841007 試験は、B7841005 試験（12 歳以上）及び B7841008 試験（6 歳以上 18 歳未満）の非盲検長期継続投与試験である。B7841007 試験の目的は、親試験を完了した治験参加者でのマルスタシマブの定期投与の長期安全性、忍容性、有効性を評価することである。小児を対象とした B7841008 試験から B7841007 試験に移行した治験参加者の有効性データは網羅性の観点から B7841007 試験の中間報告書に示されているが、M2.7.3 では B7841008 試験から B7841007 試験に移行した治験参加者のデータを本一変申請での 12 歳以上のインヒビター保有患者に対する有効性を補足するデータとしては含めていない。

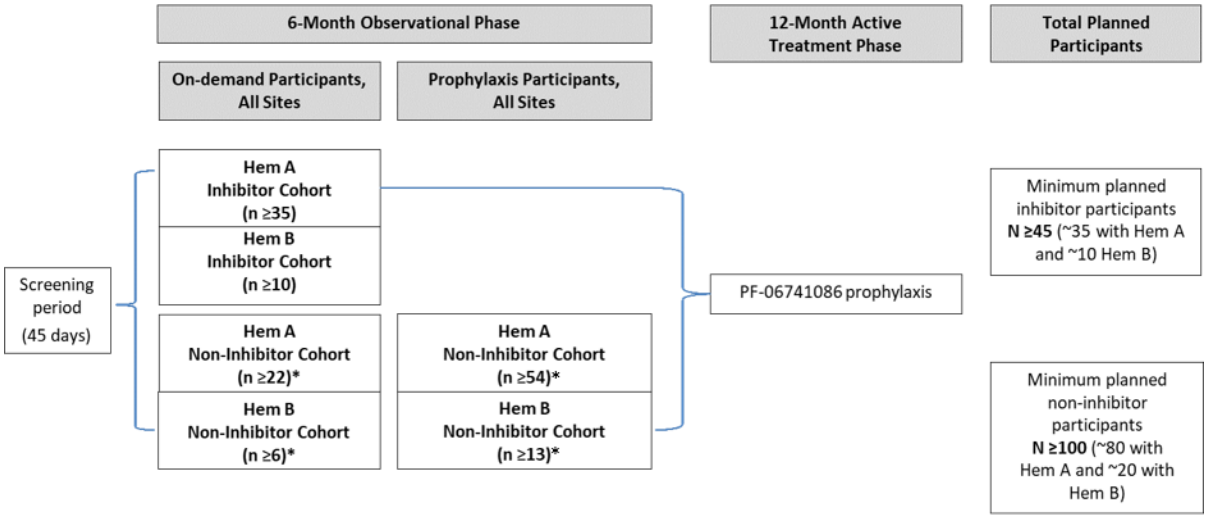
1.3.1. 第 3 相 B7841005 試験（検証的試験）

1.3.1.1. 試験デザイン

重症の血友病 A（FVIII 活性が 1%未満）又は中等度重症から重症の血友病 B（FIX の活性が 2%以下）を有し、B7841005 試験への参加に同意した、青年又は成人の男性（12 歳以上 75 歳未満）を B7841005 試験に組み入れた（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Appendix 16.1.1 Protocol Section 5）。

B7841005 試験のデザインを Figure 2 に示した。

Figure 2. Study B7841005 Schema



PF-06741086：マルスタシマブ
*インヒビター非保有コホートに組み入れる予定の 100 例以上（血友病 A 患者 80 例以上、血友病 B 患者 20 例以上）のうち、インヒビター非保有の残りの 5 例の治験参加者は、治験依頼者の裁量により決定する。
注： FVIII 又は FIX に対するインヒビターを保有し、定期補充療法を受けている治験参加者は、ファイザー社のメディカルモニターと協議及び合意後に、個別に適格性を検討して組み入れることができる（インヒビター保有コホートの安全性解析を補完するため）。

B7841005 試験は、12 歳以上 75 歳未満の青年及び成人の重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B（それぞれ FVIII の活性が 1%未満又は FIX の活性が 2%以下と定義）を有し、インヒビター保有又は非保有の約 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、多施設共同試験として計画した。組み入れられた治験参加者の減少を考慮し、COVID-19 の世界的な流行のために組み入れに遅延が生じた地域に十分な治験参加者を確保するため、本治験に追加の治験参加者（約 20%）を組み入れ可能とした。本治験では、観察期間中の凝固因子補充療法又はバイパス療法と、12 カ月の治験薬投与期間中の定期投与（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 を皮下投与後に 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漸増基準に該当した治験参加者では、300 mg の週 1 回皮下投与に増量可能とした（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Appendix 16.1.1 Protocol Section 6.6）。

治験参加者を以下の 2 つのコホートのいずれかに割り付けた。

- **インヒビター保有コホート**：インヒビター保有者（45 例以上：血友病 A 患者 35 例以上及び血友病 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（100 例以上：血友病 A 患者 80 例以上及び血友病 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 カ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：観察期に出血時補充療法を受けた血友病 A 又は血友病 B の治験参加者（インヒビター保有又は非保有）は、6 カ月後に投与期に移行した。12 カ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）又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）又は血漿由来第 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 又は 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 又は 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 カ月後に投与期に移行した。

FVIII 又は FIX に対するインヒビターを有し、バイパス製剤による定期補充療法（出血を予防するためにバイパス製剤を静脈内投与する治療と定義）を受けており、組み入れ前の 6 カ月間における予定された定期補充療法の遵守率が 80%以上の治験参加者は、ファイザー社のメディカルモニターとの協議及び合意を得て、個別に適格性を検討し、組み入れ可能とした。組み入れられたインヒビター保有の治験参加者は 6 カ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 カ月間（スクリーニング期間 45 日間、観察期 6 カ月間、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 カ月間及び安全性追跡調査 1 カ月間を含む）であった。

1.3.1.2. 目的及び評価項目

B7841005 試験の目的及び評価項目を Table 1 に示した。

Table 1. Study B7841005 Objectives and Endpoints

主要目的	評価項目	Estimands
12歳以上75歳未満の重症の血友病A又は中等度重症から重症の血友病B［FVIII活性が1%未満又はFIX活性が2%以下］の治験参加者（インヒビター保有又は非保有）を対象にマルスタシマブの定期投与の有効性及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。 • 有害事象及び重篤な有害事象 • 血栓事象の発現割合及び重症度 • 血栓性微小血管症の発現割合及び重症度 • 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 及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及び重症度 • 身体的検査及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 • 重度の過敏症及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及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 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及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及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）。 中間事象 • すべてのコホート及び地域では、凝固因子補充療法又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、又は理学療法に対する予備的補充療法中（及びその 72 時間後まで）、又は用量変更又は投与中止後に収集したデータは含まれない。

Table 1. Study B7841005 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、及び医学的／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、治験参加者本人又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、及び医学的／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カ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及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	• 関節出血、自然出血、標的関節出血及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）及び中間事象の取り扱いを用いる。 • 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 カ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 カ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、及び医学的／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 1. Study B7841005 Objectives and Endpoints

	• 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（観察期及び投与期） • 健康効用指標（EQ-5D-5L）	すべての健康関連QoL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及び中間事象を用いる。
三次／探索的目的	**評価項目**	**Estimands**
本治験対象集団におけるPK及び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（トラフ濃度及び投与後濃度）分析 • バイオマーカーの変化の解析：治験期間中の TFPI（総 TFPI 及び遊離 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 ダイマー及び希釈プロトロンビン時間	• 該当なし
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	• 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る。	• 標的関節数	• 該当なし
凝固因子製剤又はバイパス製	• 凝固因子製剤又はバイパス製剤の総使用量	• 該当なし

Table 1. Study B7841005 Objectives and Endpoints

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。		

Source: Module 5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 1

有効性評価、評価スケジュール及び測定・収集方法の詳細は、B7841005 試験の治験実施計画書（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Appendix 16.1.1 Protocol Section 8.1）に記載した。

1.3.1.3. 統計解析方法

統計解析方法の詳細は、B7841005 試験の統計解析計画書に記載した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Appendix 16.1.9）。

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と定義（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）］を対象とした。治療を要した出血の 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。出血関連の副次評価項目の ABR も主要評価項目と同様の算出方法を用いた。

B7841005 試験のインヒビター保有コホートに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 カ月間の投与期のマルスタシマブ定期投与と観察期のバイパス製剤による出血時補充療法を比較した。インヒビター非保有コホートに用いた統計解析方法は初回承認申請資料に示した。

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又は出血時補充療法）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定期投与の 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、標的関節出血及び総出血（治療の要否を問わない）］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 カ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 カ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

定期補充療法を受けているインヒビター保有の治験参加者が組み入れられた場合の、当該治験参加者の治療を要した出血の ABR は、仮説検定又は推測統計を用いず、記述統計を用いて別途要約した。

申請予定の適応症における有効性の検証

12 歳以上のインヒビター保有の青年及び成人を対象とした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）と重要な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に対して比較した（Table 2）。

Table 2. Ordering of Statistical Testing in Inhibitor Cohort (Participants With Prior On-Demand Therapy) in All Regions

Endpoint	Superiority vs On-Demand
Treated bleeds (primary)	1
Incidence of spontaneous bleeds	2
Incidence of joint bleeds	3
Incidence of target joint bleeds	5
Incidence of total bleeds	4
Physical function domain in Haem-A-QoL	6
Total score in Haem-A-QoL at 6 months*	7
EQ-5D-5L Index score at 6 months*	8
EQ-VAS score at 6 months*	9

*: These endpoints are key secondary only for the EU, but not for regions outside the EU
Source: Module 5.3.5.2 B7841005 Final CSR Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan Table 5

1.3.2. 第 3 相 B7841007 試験（非盲検長期継続投与試験）

1.3.2.1. 試験デザイン

B7841007 試験は、B7841005 試験又は B7841008 試験から“早期終了”を必要としなかった治験参加者にマルスタシマブを定期投与したときの長期の安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験である。インヒビター保有又は非保有の重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B 患者（それぞれ、FVIII 活性 1%未満又は FIX 活性 2%以下と定義）を有する小児、青年及び成人約 245 例を B7841007 試験に組み入れることとし、それぞれの親試験（B7841005 試験又は B7841008 試験）で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（週 1 回皮下投与）を受けた。

B7841007 試験の治験参加者はいずれもマルスタシマブ投与に PFP を提供された。ただし、PFP での投与が困難な治験参加者に対する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。また、PFS のみが市販されると予想される国では、B7841007 試験の治験参加者に PFS を提供した。

マルスタシマブの用法・用量は年齢グループにより異なる。12 歳以上の治験参加者では、マルスタシマブの用法・用量は、初回負荷投与として 300 mg を皮下投与後に 150 mg を週 1 回皮下投与とした。本治験又は親試験（B7841005 試験又は B7841008 試験）への参加中に認められた出血により、親試験（参加時）又は本治験の治験実施計画書に規定された、体重や出血事象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。

PFP を用いる任意の非盲検、単群サブスタディ（B7841007 試験のサブスタディ）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 23 例に投与した（初回承認申請資料参照）。本サブスタディは、サブスタディの参加者又はその介護者が、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 試験でのマルスタシマブの投与開始時に実施された。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、PFP の市販予定がない国からの参加又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 試験開始時に PFS を提供した（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 4 Appendix 10）。

用量及び評価項目の設定を含む試験デザインの特徴に関する科学的根拠については、治験実施計画書の試験デザインに関する科学的根拠の項で考察した（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 4 Section 4.2）。

1.3.2.2. 目的及び評価項目

B7841007 試験の目的及び評価項目を Table 3 に示した。

Table 3. Study B7841007 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 又は中等度重症から重症の血友病 B（FVIII 活性 1%未満又は FIX 活性 2%以下）の治験参加者（インヒビター保有又は非保有）を対象にマルスタシマブ長期投与の安全性及び忍容性を評価する。	<u>安全性評価項目</u> • 有害事象及び重篤な有害事象 • 血栓事象の発現割合及び重症度 • 血栓性微小血管症の発現割合及び重症度 • 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 及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及び重症度 • 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 • 重度の過敏症及びアナフィラキシー反応の発現割合	• 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、用量変更又は医学的／歯科的処置に対する予備的補充療法（及びその 72 時間後まで）にかかわらず、収集したすべての安全性データを考慮する。具体的には、同意取得時又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、用量変更又は医学的／歯科的処置に対する予備的補充療法（及びその 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、同意取得時又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：

Table 3. Study B7841007 Objectives and Endpoints

目的	評価項目	Estimands
• 12 歳以上 75 歳未満の重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B（それぞれ FVIII 活性 1%未満又は FIX 活性 2%以下）の治験参加者（インヒビター保有又は非保有）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 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（4 歳以上の治験参加者） • 標的関節数 • 凝固因子製剤又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及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。親試験である B7841005 試験では、投与中止後の所見（収集した場合）、又は医学的／歯科的処置に対する予備的補充療法期間中（及びその 72 時間後まで）の所見は含めない。小児を対象とした親試験である第 3 相 B7841008 試験では、レスキュー薬の使用及び用量変更に又は予防的補充療法にかかわらず、すべての収集データを含める。ただし、処置に伴う出血及び投与中止後の所見（収集した場合）は含めない。 • レスキュー薬の使用及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及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又はバイパス製剤の総使用量及

Table 3. Study B7841007 Objectives and Endpoints

目的	評価項目	Estimands
		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）、又は医学的／歯科的処置に対する予備的補充療法期間中（及びその 72 時間後まで）の所見は含めない。
• 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 歳未満及び 8 歳以上 12 歳未満） • 健康効用指標（EQ-5D-5L）（12 歳以上） • 健康効用指標（EQ-5D-Y）患者による評価（7 歳以上 11 歳以下） • 健康効用指標（EQ-5D-Y）保護者による評価（4 歳以上 6 歳以下）	• レスキュー薬の使用及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。

Source: Module 5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 1

有効性評価、評価スケジュール及び測定・収集方法の詳細は、B7841007 試験の治験実施計画書（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 4 Section 8.1）に記載した。

1.3.2.3. 統計解析方法

統計解析方法の詳細は、B7841007 試験の統計解析計画書に記載した（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Appendix 16.1.9）。

有効性の解析は、安全性解析対象集団（マルスタシマブを 1 回以上投与されたすべての治験参加者）に基づき行った。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 試験一覧

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者を対象にマルスタシマブの有効性を評価した臨床試験の概要を Table 4 に示した。

なお、12 歳以上のインヒビター非保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者の臨床試験の結果は、初回承認申請資料に示した〔B7841002 試験、B7841003 試験、B7841005 試験（インヒビ

ター非保有コホート）及び B7841007 試験［インヒビター非保有コホート（2023 年 3 月 ■ 日時点）］の結果を含む］。

Table 4.　本一変申請でマルスタシマブの有効性を評価した臨床試験（12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者）

試験番号	概要	対象集団	組み入れ例数	評価例数（臨床有効性データセット）	用量／投与頻度	投与期間	年齢	試験の進行状況
B7841005	第 3 相検証的試験	重症血友病 A 及び中等度重症から重症の血友病 B 患者	合計 188 例 インヒビター非保有コホート[a]：128/188 例 インヒビター保有コホート：60/188 例	インヒビター保有コホート：計 51 例 観察期に出血時補充療法を受けたインヒビター保有コホート：48 例 観察期に定期補充療法を受けたインヒビター保有コホート：3 例	300 mg 皮下負荷投与後、150 mg 週 1 回皮下投与[b]	12 カ月	12 歳以上 75 歳未満	インヒビター非保有コホート[a]：完了 インヒビター保有コホート：完了
B7841007	第 3 相非盲検長期継続投与試験（親試験：B7841005）	重症血友病 A 及び中等度重症から重症の血友病 B 患者	計 155 例 インヒビター非保有コホート：108/155 例 インヒビター保有コホート：47/155 例	インヒビター保有コホート[c]：計 47 例 親試験で出血時補充療法を受けたインヒビター保有コホート[c]：44 例 親試験で定期補充療法を受けたインヒビター保有コホート[c]：3 例	150 mg 週 1 回皮下投与[b]	データカットオフ時点で最長約 43 カ月（親試験での 12 カ月投与に加えて）	12 歳以上 75 歳未満	インヒビター非保有コホート及びインヒビター保有コホート：実施中

a. B7841005 試験のインヒビター非保有コホートの結果は初回承認申請資料に示した。
b. 治験実施計画書に規定した基準に従って、マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与への用量増量が可能であった。
c. B7841007 試験のインヒビター保有コホートは B7841005 試験のインヒビター保有コホートから組み入れた治験参加者を示す。

2.2. 各試験の説明

M2.7.3 では、B7841005 試験及び B7841007 試験に組み入れられた 12 歳以上のインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者における有効性を示した。各試験の有効性の結果は以下の項に要約した。

試験	有効性の結果の要約	記載箇所
B7841005	インヒビター保有コホート	2.2.1.2項
B7841007	B7841005試験から移行した治験参加者*	2.2.3.1.2項
* インヒビター非保有コホートの長期有効性の結果（2025年5月[redacted]日時点）も含む。		

なお、B7841005 試験及び B7841007 試験（2023 年 3 月 [redacted] 日時点）のインヒビター非保有の血友病 A 及び血友病 B の治験参加者における有効性については、初回承認申請資料に示した。これらの治験参加者の長期有効性の最新の結果（2025 年 5 月 [redacted] 日時点）は、B7841007 試験の治験総括報告書に記載した。

実施中の第 3 相 B7841008 試験の有効性の結果は M2.7.3 に含めない。ただし、B7841008 試験の安全性の中間結果は M2.7.4 に要約した。

2.2.1. 第 3 相 B7841005 試験（検証的試験：インヒビター保有コホート）

B7841005 試験のインヒビター保有コホートで観察期の出血時補充療法と投与期のマルスタシマブ定期投与を比較し、以下の結論が得られた。

観察期に受けた出血時補充療法との比較

- 出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の優越性が検証された（両側 p 値 <0.0001）。治療を要した出血のモデルに基づく ABR は、投与期のマルスタシマブの定期投与で 1.39（95% CI: 0.85, 2.29）、観察期の出血時補充療法で 19.78（95% CI: 16.12, 24.27）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 ABR 比は 0.070（95% CI: 0.042, 0.118）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 93%であった（2.2.1.2.1.1 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）について、出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の優越性が示され（両側 p 値<0.0001）、各発現頻度の低下が認められた（2.2.1.2.1.2 項）。

- 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）で一貫しており、主要解析の結果とも整合していた。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及び観察期の ABR 分類によらず、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（2.2.1.2.1.1 項）。

- 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保有の 4 例）、概して投与期の平均 ABR の低下が認められ、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（2.2.1.2.1.1.2 項）。

- 投与期の後半 6 カ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持続し、改善が認められることが示された。

- Haemo-A-QoL の身体的健康スコアの結果から、マルスタシマブの定期投与の観察期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）。総スコアは第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順には含めなかったが、マルスタシマブ投与で改善が認められた。マルスタシマブ投与により身体的及び全体的健康状態の改善が示唆された。EQ-5D-5L index スコアからも全体的健康状態の改善が示唆された（2.2.1.2.1.2.6 項）。

- 以下の評価項目は、第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順には含めなかったが、マルスタシマブ投与により改善が認められた。（2.2.1.2.1.2.5 項、2.2.1.2.1.2.6 項）。

    - マルスタシマブの定期投与により関節状態が安定し、前治療としての出血時補充療法と比較して HJHS 総スコアのわずかな改善から、マルスタシマブ定期投与による構造的関節障害の緩やかな改善と整合する。

    - 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）及び pedHAL を用いた自己評価による機能的動作から、マルスタシマブ定期投与は、前治療としての出血時補充療法と比べて改善が認められた。

また、観察期の定期補充療法とマルスタシマブ定期投与との比較では、以下の有効性の結論が B7841005 試験のインヒビター保有コホートから得られた。

観察期に受けた定期補充療法との比較

- 観察期にバイパス製剤による定期補充療法を受けたインヒビター保有の 3 例は 12 カ月のマルスタシマブ投与期を完了した。これら 3 例のマルスタシマブ投与期の治療を要した出血の ABR は、観察期に出血時補充療法を受けたインヒビター保有の治験参加者の投与期の治療を要した出血の ABR と同様であり、観察期（バイパス製剤による定期補充療法）の治療を要した出血の ABR より低下した。全体として、バイパス製剤の使用量も観察期と比べて投与期で減少していることとも整合していた。

2.2.1.1. 治験対象集団

2.2.1.1.1. 治験参加者の内訳

107 例がスクリーニングを受け、そのうち 47 例が治験を中止した（スクリーニング脱落 44 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 60 例のうち、全 60 例が観察期に組み入れられた（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 3）。

インヒビター保有コホートの最終治験参加者の最終来院は 2025 年 4 月 29 日であった。

- 前治療としてバイパス製剤による出血時補充療法を受けた 57 例のうち、50 例（87.7%）は 6 カ月間の観察期を完了し、7 例（12.3%）は観察期に中止した（治験実施計画書からの逸脱 4 例、同意撤回 2 例、有害事象による中止 1 例）。観察期を完了した 50 例のうち、48 例が投与期に移行し、45 例（93.8%）が 12 カ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 3 例であった（治験実施計画書からの逸脱、追跡調査不能、有害事象による中止各 1 例）。
    - 2 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該当しなかったため、投与期に移行する前（マルスタシマブ投与前）に中止した。
- 前治療としてバイパス製剤による定期補充療法を受けた全 3 例（100%）が 6 カ月間の観察期を完了した。観察期を完了した全 3 例が投与期に組み入れられ、投与期を完了した。
- 観察期にバイパス製剤による出血時補充療法を完了し、投与期を中止した 3 例中 2 例は、B7841005 試験の追跡調査を完了し、1 例は追跡調査不能であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 14.3.3）。注：B7841007 試験に移行予定の治験参加者は、B7841005 試験の追跡調査を必要としなかった。

2.2.1.1.2. 治験参加者背景及びベースライン特性

B7841005 試験は、重症の血友病 A 又は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）及び成人（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、又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。注意すべき点として、ベースラインの凝固因子活性が中等度血友病を示唆する場合であっても、高力価インヒビター（5BU 超）の存在により出血コントロールが困難となり、臨床的には重症の血友病に類似した表現型を呈する[2,3,4,5]。インヒビターの中和作用により、軽症又は中等症の血友病における血液凝固因子活性が実質的に重症域まで低下し、出血リスク及び臨床管理に関しては機能的に重症血友病として分類される。

B7841005 試験に組み入れられたインヒビター保有の治験参加者（60 例）は、主にアジア人［32 例（53.3%）］及び白人［19 例（31.7%）］であり、そのほかに黒人／アフリカ系アメリカ人［8 例（13.3%）］及び不明（報告なし）1 例であった。治験参加者の 51.7%及び 20.0%は、それぞれアジア及び欧州から参加した。

B7841005 試験のインヒビター保有の治験参加者全体として：

- 血友病 A は 47 例（78.3%）、血友病 B は 13 例（21.7%）であった。
- 成人（18 歳以上 75 歳未満）は 44 例（73.3%）、青年（12 歳以上 18 歳未満）は 16 例（26.7%）であった。
- B7841005 試験対象集団は、治験組み入れ時に標的関節の保有率が高いことなど、治験実施計画書に規定されたように、重度の血友病の出血表現型を呈する特徴を有してい

た。60 例中 42 例（70.0%）は 1 カ所以上の標的関節を有し、60 例中 13 例（21.7%）は 3 カ所以上の標的関節を有していた。

全 60 例が男性治験参加者であり、年齢の中央値（範囲）は 23.0 歳（12.0～75.0 歳[a]）であった。治験参加者の大部分［35 例（58.3%）］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 60.5 kg（25.9～103.0 kg）、BMI の中央値（範囲）は 21.6 kg/m^2（12.7～38.3 kg/m^2）であった。1 例は、スクリーニング時に 30 kg 未満であったが、治験実施計画書からの逸脱には該当せず、当時の治験実施計画書の組み入れ基準に合致していた（その後、体重 30 kg の規定が追加され、のちに 35 kg に改訂された）。本治験参加者のマルスタシマブ投与時の体重は 30.3 kg であった。

身長の中央値（範囲）は 166.0 cm（143.0～189.0 cm）であった。

治験参加者の大半［55 例（91.7%）］が正常な腎機能（eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^3）を有し、4 例（6.7%）が軽度腎機能障害（eGFR ≥60～<90 mL/min/1.73 m^3）に該当した。

治験参加者背景及び血友病歴は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 6 に要約した。

2.2.1.1.3. 医薬品曝露

全安全性解析対象集団の観察期に受けたバイパス製剤による曝露期間を投与日数により以下に要約した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.4.1.2i）。全安全性解析対象集団は観察期に出血時補充療法を受け、Visit 2 の手順（観察期ベースライン）を完了したインヒビター保有コホートの治験参加者、並びに観察期に定期補充療法を受け、観察期中に 1 回以上定期補充療法又は出血時補充療法を受け、かつ過去に出血時補充療法の経験があるインヒビター保有コホートの治験参加者と定義した。

全安全性解析対象集団のうち、観察期に出血時補充療法を受けた 57 例では、バイパス製剤の曝露期間の平均値（SD）は、21 日（21 日）であり、中央値（範囲）は 14 日（0～85 日）であった。

全安全性解析対象集団のうち、観察期に定期補充療法を受けた 3 例では、バイパス製剤の曝露期間の平均値（SD）は、87 日（18 日）であり、中央値（範囲）は 87 日（70～105 日）であった。

投与期でのバイパス製剤の使用は、併用投与として M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 4.5.2 に記載した。

[a] 年齢は（同意取得日－生まれた年1月1日+ 1）/365.25で算出し、端数は四捨五入した（M2.7.6.1.4 Table 1-4表下脚注）。75歳と算出された1例の年齢は実際には74歳であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 6表下脚注）

バイパス製剤の使用量は治験総括報告書に要約した［M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.2.1.3.15i, Section 5.1.1.3.3（観察期に出血時補充療法を受けた治験参加者）, Section 5.1.2（観察期に定期補充療法を受けた治験参加者）］。

投与期のマルスタシマブ定期投与の曝露期間は総括報告書に示した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 8）。インヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者 51 例が、マルスタシマブ定期投与を受け、投与期間の中央値（範囲）は 364.0 日（259～406 日）であり、投与忘れ日数の平均割合（1.8%）は低く、全体的に投与遵守は良好であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 4.6.1）。

2.2.1.1.4. 用量変更

6 カ月間のマルスタシマブ投与後及び 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、メディカルモニターと協議したうえで治験実施計画書に従って 150 mg 週 1 回皮下投与から 300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能とした。（1）体重 50 kg 以上、（2）インヒビター保有の治験参加者では、6 カ月間にノボセブン、ファイバ又は使用可能な地域ではバイクロットの投与による治療を要した自然（非外傷性）出血（関節出血又は重大な軟部組織／筋肉又は他の部位の出血）が 2 回以上あった。詳細は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Appendix 16.1.1 Protocol Section 6.6 に示した。

51 例中 4 例（7.84%）［いずれも出血時補充療法（血友病 A：3 例、血友病 B：1 例）］では、マルスタシマブの用量を 150 mg から 300 mg の週 1 回皮下投与に増量し、300 mg の皮下投与は Day 179～246 に開始した。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。

- 用量増量した 4 例中 1 例は一時的に用量増量した（7 日間隔で 300 mg の投与を 2 回受け、投与中断後に残りの治験期間では 150 mg の週 1 回投与に戻った）が、保守的に用量増量の治験参加者として扱われた。本治験参加者の用量増量後から治験終了までのデータは主要解析から除き、用量増量後のデータを含めた感度解析及び用量増量後のデータを補完した感度分析を実施した（2.2.1.2.1.1.2 項）。本治験参加者は主に 150 mg の用量で投与を受けていたため 、用量増量後の ABR（マルスタシマブ 300 mg 投与時の ABR）の記述統計量を用いた要約には含まれなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.1.1.1.2）。

- 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総括報告書に示した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 14.3.3）。

2.2.1.2. 有効性の結果（B7841005 試験）

2.2.1.2.1. 観察期に出血時補充療法を受けたインヒビター保有コホート

2.2.1.2.1.1. 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、以下が確立された。

- 治療を要した出血の ABR の評価から、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）。

B7841005 試験の有効性主要評価項目は、治療を要した出血の ABR とした。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 1.39（95% CI: 0.85, 2.29）、観察期の出血時補充療法で 19.78（95% CI: 16.12, 24.27）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 ABR 比は 0.070（95% CI: 0.042, 0.118）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 93%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、出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の優越性が検証された（両側 p 値 <0.0001）。6 カ月間の観察期（出血時補充療法）を完了し、投与期に移行した 48 例のうち、1 例（2.1%）は観察期に治療を要した出血が認められなかった。観察期（出血時補充療法）を完了し、投与期に移行した 48 例のうち、45 例が 12 カ月間の投与期を完了し、26 例[a]（54.2%）は投与期に治療を要した出血が認められなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 9）。

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。

用量増量を可能とした用法・用量の有効性評価は治験総括報告書に示した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.1.1.1.2）。

観察期に出血時補充療法を受けたインヒビター保有コホートの出血関連の評価項目の有効性の結果は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 5 に示した。

2.2.1.2.1.1.1. 部分集団解析：治療を要した出血の ABR

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のベネフィットは、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、地理的地域別など）で一貫していた（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 2, Figure 3, Figure 14.2.1.1.9i, Figure 14.2.1.1.10i）。

血友病 A の部分集団で治療を要した出血の平均 ABR（記述統計量）は、投与期のマルスタシマブ定期投与で 1.08、観察期の出血時補充療法で 18.99 であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.2.1.1.7i）。用量増量後のデータを含めた解析では、血友病 A の部分集団で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 1.19 であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.1.1.1.2）。

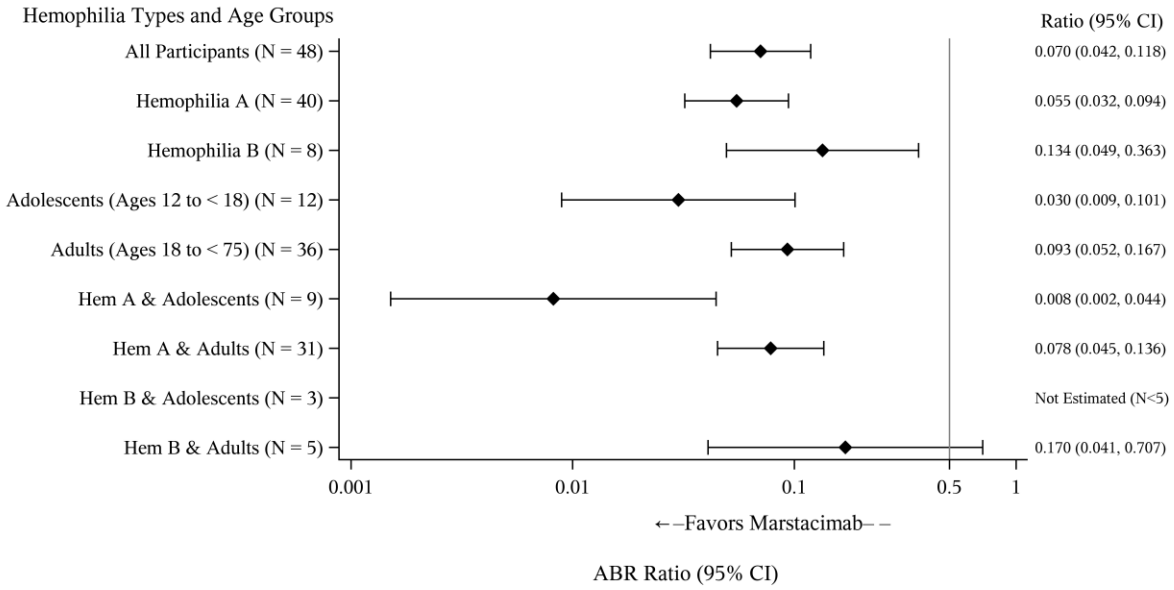
血友病 B の部分集団で治療を要した出血の平均 ABR（記述統計量）は、投与期のマルスタシマブ定期投与で 3.40、観察期の出血時補充療法で 23.89 であった。用量増量後のデータを含めた解析では、血友病 B の部分集団で治療を要した出血の平均 ABR は、投与期のマルスタシマブ定期投与で 2.86 であった。成人の血友病 B の 1 例は投与期の ABR が 14.91 であり、血友病 B 及び成人の血友病 B の治験参加者数が少ないこと（血友病 B：8 例、成人の血友病 B：5 例）を考慮すると、これらの部分集団の平均 ABR に大きな影響が生じた。この 1 例を除外した解析では、血友病 B の部分集団で 1.76（範囲：0～6.87）、成人の血友病 B の部分集団で 1.11（範囲：0～

[a] 投与期を完了した治験参加者（45 例）で治療を要した出血が認められなかった治験参加者が 26 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治療を要した出血が認められなかった治験参加者を含まない）。

3.05）であった。なお、この成人の血友病 B 患者の ABR は、観察期で 16.60、用量増量前（マルスタシマブ 150 mg 投与）の投与期で 14.91 であり、本治験参加者は Day 246 に用量増量した。用量増量後の ABR は 2.73 であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 14.3.3, Section 5.1.1.1.2）。

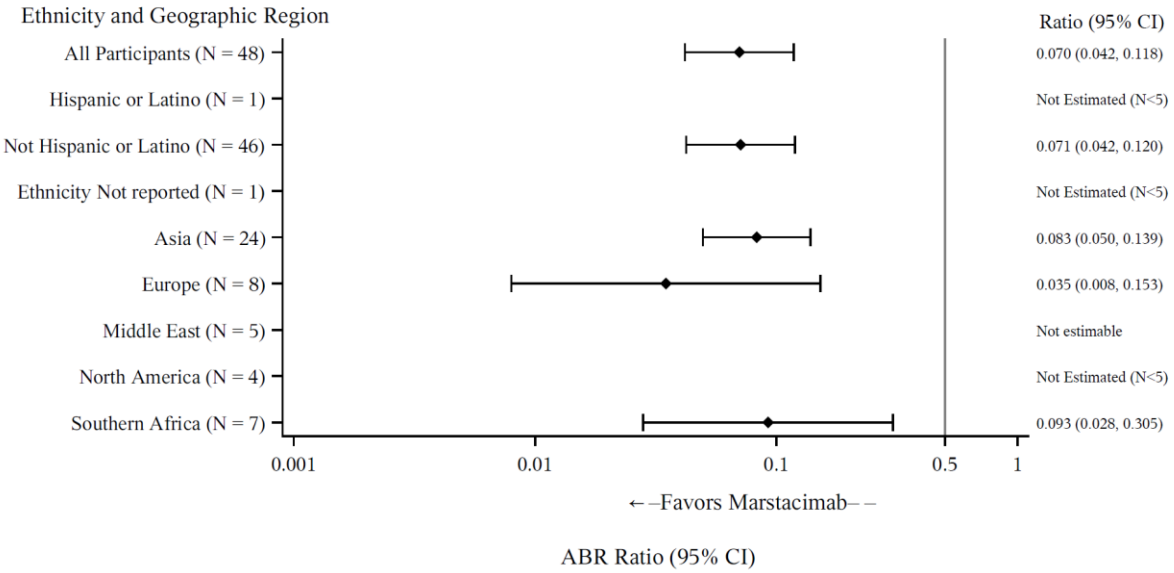
インヒビター保有の治験参加者で、治療を要した出血の ABR の観察期の出血時補充療法との比較を血友病型及び年齢グループごとに Figure 3 に、また民族別のグループ及び地理的地域別に Figure 4 に示した。インヒビター保有で観察期に出血時補充療法を受けた治験参加者について、人種別のグループごとの治療を要した出血の ABR の比較は、M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.2.1.1.9i に示した。

Figure 3. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Hemophilia Types and Age Groups for Inhibitor Cohort with On-Demand at OP – MITT Set



Reference: Figure 14.2.1.1.8i
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03JUN2025 (16:54) Source Data: adabr Table Generation: 22AUG2025 (13:55)(Data cutoff date : 29APR2025 Database snapshot date : 03JUN2025) Output File: ./nda1_cdisc/B7841005_IN_CSR/adhe_f1005

Figure 4. Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Ethnicity Groups and Geographic Regions for Inhibitor Cohort with On-Demand at OP – MITT Set



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03JUN2025 (16:54) Source Data: adabr Table Generation: 30JUL2025 (13:44) (Data cutoff date : 29APR2025 Database snapshot date : 03JUN2025) Output File: . /nda1_cdisc/B7841005_IN_CSR/adhe_f1007

Source: M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Figure 14.2.1.1.10i.

出血時補充療法を受けたインヒビター保有コホートでの治療を要した出血の ABR（記述統計量）を血友病型及び年齢グループ別に M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.2.1.1.7i に示した。Table 14.2.1.1.7.1i には用量増量後のデータを含め、出血時補充療法を受けたインヒビター保有コホートでの治療を要した出血の ABR（記述統計量）を血友病型及び年齢グループ別に示した。

2.2.1.2.1.1.2. 補足的解析／感度分析：治療を要した出血の ABR

インヒビター保有で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、主要解析で示されたマルスタシマブ定期投与の優越性を支持する結果が得られ、中間事象（予備的補充療法、用量増量、投与中止、欠測の可能性のある出血記録）及び主要解析での可能性のあるバイアス（持ち越し効果又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 Final CSR Table 10）。

ほとんどの補足的解析／感度分析で ABR 比及び 95% CI は、主要解析［ABR 比: 0.070（95% CI: 0.042, 0.118）］とおおむね同様であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 9）。これらの解析には用量増量後の結果を含めて用法・用量での有効性を評価した解析を含めた。マルスタシマブ投与開始後 1 カ月間のデータを解析から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た解析では、ABR 比はわずかに低下し（補足的解析／感度分析：0.065、主要解析：0.070）、観察期と投与期の比較から持ち越し効果によるバイアスの懸念は低減された。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 カ月間に相当）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 比はさらに低下し（補足的解析／感度分析：0.048、主要解析：0.070）、季節的影響を考慮した場合でもマルスタシマブの優越性が裏付けられた。

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マルスタシマブ 150 mg 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 未満の基準を満たさなくなる tipping point（有意差有無の転換点）を検討した。同様に、投与中止又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。治験中止後又は投与間隔が 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 14 及び 196 であった。対象期間の ABR が観測値の ABR のそれぞれ 14 倍及び 196 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、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、完了したインヒビター保有の治験参加者での投与期の前半及び後半の治療を要した出血の ABR について記述統計量を用いた要約を M5.3.5.2 B7841005 Final 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 カ月間と比べて投与期後半の 6 カ月間で低下した（投与期前半：1.41、投与期後半：0.79）。

マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与への用量増量は、増量例での ABR 低下に有効であった。6 カ月間のマルスタシマブ投与後及び 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 回投与に用量増量可能とした（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 4.6.2）。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。前治療としての出血時補充療法を受けたインヒビター保有の治験参加者での投与期の用量増量前と用量増量後の治療を要した出血の ABR は記述統計量を用いて要約し、M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 12 に示した。4 例がマルスタシマブの用量を 150 mg から 300 mg に増量した。用量増量前（4 例）の 150 mg の投与期間（中央値）は 240.0 日及び用量増量後（3 例）の 300 mg の投与期間（中央値）は 134.0 日であり、対応する平均 ABR は用量増量前（4 例）で 5.89 及び用量増量後（3 例）で 3.71 であった。

用量増量した 4 例中 1 例は、観察期に出血時補充療法コホートに組み入れられた血友病 A の成人で、一時的に 300 mg に用量増量した。本治験参加者では治験組み入れ前の 6 カ月間に 14 回の出血事象（治療の要否を問わない）が認められた。観察期の治療を要した出血の ABR は 7.77 であった。標的関節は認められなかったが、両肘、両膝、両肩及び右股関節に血友病性関節症を有していた。用量増量前（Day 179）の投与期に 16 回の出血事象が認められ、うち 4 回は治療を要した。本治験参加者は 7 日間隔で 300 mg の投与を 2 回受け、300 mg 投与中に出血事象は認められなかった。しかしながら、グレード 1 の非重篤な腹痛（Day 189～206）により投与を中断した。投与中断中に 2 回の出血が認められ、そのうち 1 回は治療を要した。Day 212 に負荷投与としてマルスタシマブ 300 mg 皮下投与を再開し、その後は 150 mg 週 1 回投与に減量し、治験終了まで継続した。この間に 8 回の出血が認められ、そのうち 4 回は治療を要した。用量増量前の投与期の ABR は 4.10、1 回目の 300 mg への用量増量後の ABR は 9.87、投与期全体の ABR は 7.04 であった。本治験参加者が主としてマルスタシマブ 150 mg 投与を受けていたこと

を考慮し、本治験参加者を用量増量後の集計に含めなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 12, Section 14.3.3, Appendix 16.2.6.4i）。

その他の 3 例の要約を以下に示した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.1.1.1.2）。

- 出血時補充療法コホートに組み入れられた血友病 B の成人は治験組み入れ前の 6 カ月間に 5 回出血を発現し、2 カ所の標的関節と両肘、両膝、両足首に血友病性関節症を有していた。観察期の ABR は 16.60 であった。用量増量前の投与期に 11 回の出血事象が認められ、このうち 10 回は治療を要した。Day 246 に用量増量し、用量増量後に 2 回の出血事象が認められ、いずれも治療を要した。150 mg 投与時の ABR は 14.91、300 mg 投与時の ABR は 2.73、投与期全体の ABR は 10.60 であった。本治験参加者は頻回かつ管理困難な出血事象の既往歴を有していたため、高用量のバイパス製剤による出血時補充療法を受け、本治験に参加した。マルスタシマブの投与開始以降、治験担当医師は活動性及び可動性の向上を報告しており、補助なしで歩行するようになったことが含まれている。

- 出血時補充療法コホートに組み入れられた血友病 A の成人は治験組み入れ前の 6 カ月間に 12 回出血事象を発現し、1 カ所の標的関節を有し、血友病性関節症は認められなかった。観察期の ABR は 16.05 であった。用量増量前の投与期に 2 回の自然関節出血が認められ、いずれも治療を要した。Day 246 に用量増量後、Day 276 から Day 284 にかけて 4 回の自然関節出血事象が認められ、そのうち 2 回は治療を要した。150 mg 投与時の治療を要した出血の ABR は 0.00（eDiary の記録では、注入が出血事象の開始から-0.1～48 時間以内に行われていなかったため）、300 mg 投与時の ABR は 5.37、投与期全体の ABR は 1.95 であった。本治験参加者は追加の出血事象なく Day 375 に治験を完了した。

- 出血時補充療法コホートに組み入れられた血友病 A の成人は、治験組み入れ前の 6 カ月間に 12 回の出血事象を発現し、3 カ所の標的関節及び両足首、両肘、両膝、両肩に血友病性関節症の既往歴を有していた。観察期の ABR は 7.98 であった。用量増量前に 2 回の自然関節出血及び 1 回の外傷性関節出血を発現し、いずれも治療を要した。Day 242 の用量増量後に 1 回の自然関節出血を発現し、治療を要した。150 mg 投与中の ABR は 4.55、300 mg 投与中の ABR は 3.04、投与期全体の ABR は 4.05 であった。

2.2.1.2.1.1.3. 感度分析：治療を要した出血の ABR

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 Final CSR Table 14.2.3.1i）。

- 観察期に出血時補充療法を受けた 48 例中 14 例に観察期のベースライン時に標的関節は認められず、48 例中残りの 34 例に 1 カ所以上の標的関節が認められ、48 例中 12 例に 3 カ所以上の標的関節が認められた。

- 観察期に出血時補充療法を受けた治験参加者のうち、ベースライン時に標的関節を有する治験参加者では、観察期及び投与期ともに ABR は比較的高い傾向であった。

- 観察期のベースライン時の標的関節数別の部分集団間では、投与期のマルスタシマブ定期投与により、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 Final 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。血友病 B の 1 例で観察期の ABR が 16.60、投与期の ABR が 14.91 と報告された。この 1 例は Visit 16 に用量増量し、用量増量後の出血は 2 回のみ（用量増量後の ABR：2.73）であり、2 回ともバイパス製剤による出血時補充療法を受けた（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.1.1.1.2, Section 14.3.3）。

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出血の ABR（記述統計量）は、M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.2.3.3i 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。

観察期に 30 超又は投与期に 4 超の 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 Final CSR Section 14.3.3 に示した。

2.2.1.2.1.2. 副次評価項目

2.2.1.2.1.2.1. 関節出血の発現頻度

B7841005 試験の結果から、関節出血の発現頻度について、出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の優越性が示された。

- 関節出血の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 1.10（95% CI: 0.59, 2.04）、観察期の出血時補充療法で 15.15（95% CI: 11.87, 19.34）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 ABR 比は 0.072（95% CI: 0.038, 0.138）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）。観察期（出血時補充療法）を完了し、投与期に移行した 48 例のうち、4 例（8.3%）は観察期に治療を要した関節出血が認められなかった。観察期（出血時補充療法）を完了し、投与期に移行した 48 例のうち、45 例が 12 カ月間の投与期を完了し、31 例[a]（64.6%）は投与期に治療を要した関節出血は認められなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final 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（記述統計量）は、投与期の前半 6 カ月間（1.17）と比べて後半 6 カ月間（0.49）で低く（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.2.1.2.1.1i）、より長期間にわたるマルスタシマブ投与での有効性の持続性と整合していた。

2.2.1.2.1.2.2. 自然出血の発現頻度

B7841005 試験の結果から、自然出血（治療を要した）の発現頻度について、出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の優越性が示された。

---

[a] 投与期を完了した治験参加者（45 例）で関節出血が認められなかった治験参加者が 31 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関節出血が認められなかった治験参加者を含まない）。

- 自然出血の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 0.87（95% CI: 0.53, 1.43）、観察期の出血時補充療法で 15.27（95% CI: 12.07, 19.31）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 ABR 比は 0.057（95% CI: 0.035, 0.092）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）。観察期（出血時補充療法）を完了し、投与期に移行した 48 例のうち、5 例（10.4%）は観察期に治療を要した自然出血が認められなかった。観察期（出血時補充療法）を完了し、投与期に移行した 48 例のうち、45 例が 12 カ月間の投与期を完了し、28 例[a]（58.3%）は投与期に治療を要した自然出血が認められなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14）。

- 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（記述統計量）は、投与期の前半 6 カ月間（1.22）と比べて後半 6 カ月間（0.39）で低く（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.2.1.2.2.1i）、より長期間にわたるマルスタシマブ投与での有効性の持続性と整合していた。

2.2.1.2.1.2.3. 標的関節出血の発現頻度

B7841005 試験の結果から、標的関節出血の発現頻度について、出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の優越性が示された。

- 標的関節出血の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 0.79（95% CI: 0.36, 1.74）、観察期の出血時補充療法で 6.30（95% CI: 4.32, 9.20）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 ABR 比は 0.126（95% CI: 0.062, 0.256）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）。観察期（出血時補充療法）を完了し、投与期に移行した 48 例のうち、20 例（41.7%）は観察期に治療を要した標的関節出血が認められなかった。観察期（出血時補充療法）を完了し、投与期に移行した 48 例のうち、45 例が 12 カ月間の投与期を完了し、36 例[b]（75.0%）は投与期に治療を要した標的関節出血が認められなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 15）。

- 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（記述統計量）は、投与期の前半 6 ヵ月間（0.83）と比べて後半 6 ヵ月間（0.29）で低く（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.2.1.2.3.1i）、より長期間にわたるマルスタシマブ投与での有効性の持続性と整合していた。

[a] 投与期を完了した治験参加者（45 例）で自然出血が認められなかった治験参加者が 28 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自然出血が認められなかった治験参加者を含まない）。

[b] 投与期を完了した治験参加者（45 例）で標的関節出血が認められなかった治験参加者が 36 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標的関節出血が認められなかった治験参加者を含まない）。

2.2.1.2.1.2.4. 総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度

B7841005 試験の結果から、総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度について、出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の優越性が示された。

- 総出血の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 4.36（95% CI: 2.65, 7.18）、観察期の出血時補充療法で 27.29（95% CI: 22.54, 33.03）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 ABR 比は 0.160（95% CI: 0.102, 0.249）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、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）。観察期（出血時補充療法）を完了し、投与期に移行した 48 例のうち、1 例（2.1%）は観察期に総出血（治療の要否を問わない）が認められなかった。観察期（出血時補充療法）を完了し、投与期に移行した 48 例のうち、45 例が 12 カ月間の投与期を完了し、15 例[a]（31.3%）は投与期に総出血（治療の要否を問わない）が認められなかった。（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 16）。

- 投与期のモデルに基づく平均 ABR は総出血で 4.36 であり、治療を要した出血（主要評価項目）で 1.39 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 回皮下投与を継続した治験参加者で、総出血の ABR（記述統計量）は、投与期の前半 6 カ月間（3.89）と比べて後半 6 カ月間（3.37）で低く、より長期間にわたるマルスタシマブ投与での有効性の持続性と整合していた（M5.3.5.2 Study B7841005 Final CSR Table 14.2.1.2.4.1i）。

2.2.1.2.1.2.5. 血友病関節健康スコア（HJHS）

HJHS 総スコアは、第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含めなかった。B7841005 試験でのマルスタシマブ定期投与により、6 カ月時点の HJHS 総スコアのベースラインからの変化量は、前治療としての出血時補充療法と比べて改善した。

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。観察期は 6 カ月間、投与期は 12 カ月間のため、観察期と投与期の主な比較は各期の 6 カ月時点（観察期の Visit 5 と投与期の Visit 14）とし、投与期の 12 カ月時点の比較には観察期の 6 カ月時点（観察期の Visit 5 と投与期の Visit 20）の結果を用いた。

出血時補充療法コホートでは、6 カ月時点の HJHS 総スコアのベースラインからの変化量の中央値は、投与期のマルスタシマブ定期投与で-3.9（95% CI: -6.1, -1.7）、観察期の出血時補充療法で-1.1（95% CI: - 4.0, 1.9）であり、差の中央値は- 2.2（95% CI: -5.7, 1.4）（MCID：4 点低下）[6,7] であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 17）。この- 2.2 の差はエフェクトサイズでは 0.11 SD 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。

[a] 投与期を完了した治験参加者（45 例）で総出血（治療の要否を問わない）が認められなかった治験参加者が 15 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を含まない）。

2.2.1.2.1.2.6. 健康関連 QoL アウトカム

観察期は 6 カ月間、投与期は 12 カ月間のため、観察期と投与期の主な比較は各期の 6 カ月時点（観察期の Visit 5 と投与期の Visit 14）とし、投与期の 12 カ月時点の比較には観察期の 6 カ月時点（観察期の Visit 5 と投与期の Visit 20）の結果を用いた。

2.2.1.2.1.2.6.1. Haem-A-QoL（17 歳以上）

B7841005 試験の結果から、6 カ月時点の Haem-A-QoL の身体的健康ドメインスコアのベースラインからの変化量について、マルスタシマブの定期投与の観察期の出血時補充療法に対する優越性が示された。

EU 以外の地域では Haem-A-QoL の総スコアは、第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含めなかった。

B7841005 試験の結果から、Haem-A-QoL 及び Haemo-QoL の身体的健康ドメインスコア又は総スコアはそれぞれ 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。

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 カ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は、投与期のマルスタシマブ定期投与で-20.8（95% CI: -29.7, -11.9）、観察期の出血時補充療法で 2.2（95% CI: - 6.6, 11.0）であった。その結果、差の中央値は-25.9（95% CI: -37.5, -14.2）で MCID（10 点低下）を上回っており、改善が認められた。この-25.9 の差はエフェクトサイズでは 1.02 SD 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が大きいことを示す（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 19）。差の中央値の 95% CI の上限が 0 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）。

Haem-A-QoL（17 歳以上の治験参加者）の総スコアについて、6 カ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は、投与期のマルスタシマブ定期投与で-12.0（95% CI: -18.3, -5.7）、観察期の出血時補充療法で 1.5（95% CI: -2.4, 5.5）であった。その結果、差の中央値は-13.5（95% CI: -19.8, -7.2）で MCID（7 点低下）を上回っており、改善が認められた。この-13.5 の差はエフェクトサイズでは 0.74 SD 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中程度であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 18）。

2.2.1.2.1.2.6.2. EQ-5D-5L

EU 以外の地域では EQ-5D-5L index スコアは、第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含めなかった。

EQ-5D-5L index スコアは-0.594～1 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-5D-5L index スコアについて、6 カ月時点のベースラインからの変化量（中央値）は、マルスタシマブ定期投与で 0.1687（95% CI: 0.0718, 0.2657）、観察期の出血時補充療法で 0.0026（95% CI: -0.0669, 0.0721）であり、差の中央値は 0.1043（95% CI: 0.0060, 0.2027）であり、MCID（0.1 点）を上回っており、改善が認められた。この 0.1043 の差はエフェクトサイズでは 0.37 SD 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小程度であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 20）。

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いことを示す。EQ-VAS について、6 カ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は、投与期のマルスタシマブ定期投与で 10.2（95% CI: 4.2, 16.2）、観察期の出血時補充療法で 1.5（95% CI: -6.2, 9.3）であり、差の中央値は 7.5（95% CI: -1.9, 17.0）（MCID：9.5 点増加）であった。この 7.5 の差はエフェクトサイズでは 0.33 SD 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小程度であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 21）。

2.2.1.2.1.2.6.3. PGIC-H

PGIC-H は、第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含めなかった。PGIC-H の評価から、B7841005 試験におけるマルスタシマブ定期投与は、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。

PGIC-H は、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 7 段階で評価し、スコアが低いほど良好な変化を示す（1：非常に改善した、2：中程度に改善した、3：わずかに改善した、4：変化なし、5：わずかに悪化した、6：中程度に悪化した、7：非常に悪化した）。

PGIC-H について、6 カ月時点の出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の差の中央値は、-2.0（95% CI: -2.5, -1.5；p 値<0.0001）であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.2.1.3.10i）。

観察期に出血時補充療法を受けたインヒビター保有コホートの PGIC-H の結果は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.2.1.3.9i に示した。

2.2.1.2.1.2.6.4. HAL（第 2 版：17 歳以上）及び pedHAL（12 歳以上 17 歳未満）

HAL（第 2 版）及び pedHAL は、第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含めなかった。

HAL（第 2 版）又は pedHAL の総スコア、構成要素スコア、又はドメインスコアは、それぞれ 0 から 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。

HAL（第 2 版：17 歳以上の治験参加者）の総スコアについて、6 カ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は、投与期のマルスタシマブ定期投与で 10.6（95% CI: 4.8, 16.4）、観察期の出血時補充療法で 0.4（95% CI: -5.2, 5.9）であり、差の中央値は 10.4（95% CI: 2.7, 18.2）であった。この 10.4 の差はエフェクトサイズでは 0.53 SD 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中程度であることを示す（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.2.1.3.6.1i）。

pedHAL（12 歳以上 17 歳未満の青年）の総スコアについて、6 カ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は、投与期のマルスタシマブ定期投与で 14.4（95% CI: 1.1, 27.8）、観察期の出血時補充療法で-4.4（95% CI: -20.9, 12.1）であり、差の中央値は 20.6（95% CI: -2.2, 43.3）であった。この 20.6 の差はエフェクトサイズでは 1.04 SD 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大きいことを示す（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 14.2.1.3.8.1i）。

2.2.1.2.2. 観察期に定期補充療法を受けたインヒビター保有コホート

観察期に定期補充療法を受けた治験参加者（3 例）で、治療を要した出血の発現頻度の平均値（SD）及び中央値は、投与期のマルスタシマブ定期投与でそれぞれ 1.03（1.020）及び 1.03 であり、観察期の定期補充療法でそれぞれ 7.61（2.948）及び 8.30 であった。

B7841005 試験のインヒビター保有コホートで定期補充療法を受けた治験参加者の出血関連及びその他の評価項目の有効性結果は総括報告書に要約した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.1.2）。

2.2.1.2.3. インヒビター非保有コホート

B7841005 試験のインヒビター非保有コホートの結果は初回承認申請資料に示したため、本項には再掲しない。

初回承認申請資料に示した B7841005 試験のインヒビター非保有コホートから得られた有効性の結論を以下に示す。

- 治療を要した出血の ABR による評価から、出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の優越性が示された（両側 p 値< 0.0001）。モデルに基づく平均 ABR は、投与期のマルスタシマブ定期投与で 3.20（95% CI: 2.10, 4.88）、観察期の出血時補充療法で 39.86（95% CI: 33.05, 48.07）であり、ABR 比は 0.080（95% CI: 0.057, 0.113）、ABR 低下率は 92%であった。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%）及び 12 ヵ月間の投与期で 10 例（30.3%）であった。

- 治療を要した出血の ABR について、出血時補充療法と比較した場合のマルスタシマブの有効性は、すべての部分集団（年齢、血友病型、人種、民族及び地理的地域など）で概して一貫していた。また、出血表現型の重症度及びベースライン時の標的関節数によらず、一貫して治療を要した出血の ABR の低下にマルスタシマブが有効であることが示された。

- 300 mg 週 1 回投与への増量（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 33 例中 3 例）は、投与期の平均 ABR の低下につながり、平均 ABR（Q1, Q3）は用量増量前で 3.57（1.19, 8.03）、用量増量後で 2.98（0.00, 6.89）であった。

- すべての重要な副次評価項目（ただし、健康関連 QoL 評価項目の Haem-A-QoL 身体的健康ドメインを除く）について、出血時補充療法に対するマルスタシマブの優越性が示された。身体的健康ドメインスコアの点推定値はマルスタシマブで優れており、MCID[8]を上回っていたが、統計的有意差は得られなかった。

2.2.1.2.4. B7841005 試験全体の結論

B7841005 試験は、インヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者、インヒビター非保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者を対象とした。両集団において主要目的は達成された。全体の有効性及び安全性の結果において、インヒビター保有又は非保有の治験参加者間に顕著な差は認められなかった（M2.7.6.1.3）。

2.2.2. 小児を対象とした第 3 相 B7841008 試験（インヒビター保有又は非保有コホート）

B7841008 試験の有効性中間データは 12 歳以上のインヒビター保有患者に対する有効性を補足するデータとしては本申請資料に含めないため、M2.7.3 に B7841008 試験の有効性の中間結果は示していない。B7841008 試験の安全性及び忍容性の中間結果は M2.7.4 に要約した。

2.2.3. 第 3 相 B7841007 試験（非盲検長期継続投与試験）

B7841007 試験には、第 3 相検証的試験である B7841005 試験又は小児を対象とした第 3 相 B7841008 試験を完了した治験参加者を組み入れた。B7841007 試験の治験参加者はいずれもマルスタシマブ投与に PFP を提供された。ただし、PFP での投与が困難な治験参加者に対する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。また、PFS のみが市販されると予想される国では、B7841007 試験の治験参加者に PFS を提供した（1.3.2.1 項）。

治療を要した出血の ABR、関節出血、自然出血、総出血（治療要否を問わない）の発現頻度、標的関節出血及び健康関連 QoL の結果から、B7841005 試験での 12 カ月間を超えて、B7841007 試験での最長 1295 日間（約 43 カ月間）［平均値：822.0 日間（27.4 カ月間）、中央値：903.0 日（30.1 カ月間）、範囲：34～1295 日間（1.1～43.2 カ月間）］[a]のマルスタシマブ投与により、マルスタシマブの長期有効性が維持されることが示された。

- B7841005 試験から B7841007 試験に組み入れられたインヒビター保有の治験参加者の結果及びインヒビター非保有の治験参加者（初回承認申請資料で報告）の最新の結果を 2.2.3.1 項に示した。

B7841007 試験の本中間解析に含まれた治験参加者の投与期間の長さは様々で、B7841007 試験への組み入れは実施中である。

2025 年 5 月 [redacted] 日（データカットオフ時点）までの継続期間 [a] を以下に要約した。

- B7841005 試験から B7841007 試験に移行したインヒビター保有の治験参加者 47 例 は B7841007 試験で最長 1240 日間（41 カ月）、平均 583.2 日（19 カ月間）継続している（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 9）。

- B7841005 試験から B7841007 試験に移行したインヒビター非保有の治験参加者 107 例 は B7841007 試験で最長 1295 日間（43 カ月間）、平均 926.9 日間（31 カ月間）継続している（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 9）。

- B7841008 試験から B7841007 試験に移行したインヒビター保有の治験参加者は、6 歳以上 12 歳未満の治験参加者が 12 例、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者が 9 例であり、B7841007 試験でそれぞれ、最長 294 日間（10 カ月間）［平均 187.0 日間（6 カ月間）］及び最長 497 日間（17 カ月間）［平均 343.1 日間（11 カ月間）］継続している（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 10）。

[a] 期間（月）は1カ月間を30日間として換算した値を示す。

- B7841008 試験から B7841007 試験に移行したインヒビター非保有の治験参加者は、6 歳以上 12 歳未満の治験参加者が 20 例、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者が 12 例であり、B7841007 試験でそれぞれ、最長 196 日間（7 カ月間）［平均 138.7 日間（5 カ月間）］及び最長 427 日間（14 カ月間）［平均 270.3 日間（9 カ月間）］継続している（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 10）。

組み入れ基準を満たした 208 例（インヒビター保有：68 例、インヒビター非保有：140 例）が投与期に移行し、このうち、B7841005 試験から移行した治験参加者は 155 例、B7841008 試験から移行した治験参加者は 53 例であった。

B7841007 試験に組み入れられた 208 例のうち、14 例が治験を中止した［同意撤回 9 例（4.3%）、有害事象による中止 4 例（1.9%）、その他 1 例（0.5%）］。治験を中止した 14 例中 13 例はインヒビター非保有の治験参加者であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 3）。

2.2.3.1. B7841005 試験から B7841007 試験に移行した治験参加者

2.2.3.1.1. 治験対象集団（B7841005 試験から移行した治験参加者）

B7841007 試験の中間解析（データカットオフ日：2025 年 5 月 [redacted] 日）には、インヒビター保有又は非保有の治験参加者を含めた。B7841005 試験を完了し、2025 年 5 月 [redacted] 日以前に B7841007 試験への移行を選択した治験参加者は B7841007 試験のデータセットに含めた。

2.2.3.1.1.1. 治験参加者の内訳（B7841005 試験から移行した治験参加者）

B7841005 試験を完了した 159 例（インヒビター保有：48 例、インヒビター非保有：111 例）のうち 155 例（インヒビター保有：47 例、インヒビター非保有：108 例）が B7841007 試験に組み入れられ、154 例がマルスタシマブの投与を少なくとも 1 回受けた（安全性解析対象集団）。

インヒビター非保有の 1 例は割り付けられたが、マルスタシマブの投与を受ける前に同意を撤回した。

B7841005 試験から移行した治験参加者で解析に含めた集団（インヒビター保有、インヒビター非保有、全体）の要約は治験総括報告書に示した（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 5）。

2.2.3.1.1.2. 治験参加者背景及びベースライン特性（B7841005 試験から移行した治験参加者）

B7841005 試験から B7841007 試験に移行した 154 例（安全性解析対象集団：12 歳以上）は、主にアジア人［79/154 例（51.3%）］（インヒビター保有：27 例、インヒビター非保有：52 例）及び白人［65/154 例（42.2%）］（インヒビター保有：12 例、インヒビター非保有：53 例）であった。黒人／アフリカ系アメリカ人は 9/154 例（5.8%）（インヒビター保有：8 例、インヒビター非保有：1 例）であった。1 例（0.6%）の人種は報告されなかった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 7）。

治験参加者の大部分はアジア［71/154 例（46.1 %）］（インヒビター保有：26 例、インヒビター非保有：45 例）及び欧州［42/154 例（27.3%）］（インヒビター保有：6 例、インヒビター非保有：36 例）からの参加であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14.1.2.2a）。

B7841005 試験から移行した 154 例（インヒビター保有：47 例、インヒビター非保有：107 例）の背景を以下に要約した（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14.1.2.2a, Table 7）。

- 血友病 A の治験参加者は 120 例（77.9%）（インヒビター保有：37 例、インヒビター非保有：83 例）、血友病 B の治験参加者は 34 例（22.1%）（インヒビター保有：10 例、インヒビター非保有：24 例）であった。

- 成人（18 歳以上）の治験参加者は 123 例（79.9%）（インヒビター保有：34 例、インヒビター非保有：89 例）、青年（12 歳以上 18 歳未満）の治験参加者は 31 例（20.1%）（インヒビター保有：13 例、インヒビター非保有：18 例）であった。

- B7841005 試験のベースライン時に標的関節 0 カ所の治験参加者は、インヒビター保有の 15 例（31.9%）、インヒビター非保有の 36 例（33.6%）であった。

全 154 例は男性（インヒビター保有：47 例、インヒビター非保有：107 例）であり、年齢の中央値は 27.0 歳（インヒビター保有：23.0 歳、インヒビター非保有：29.0 歳）であり、範囲は 12.0～75.0 歳[a]（インヒビター保有：12.0～75.0 歳、インヒビター非保有：13.0～66.0 歳）であった。治験参加者の大部分は 18～44 歳の範囲であった［93/154 例（60.4%）］（インヒビター保有：28 例、インヒビター非保有：65 例）。

治験参加者の体重の中央値（範囲）は 67.2 kg（38.1～128.8 kg）、BMI の中央値（範囲）は 22.9 kg/m^2（15.2～38.9 kg/m^2）、身長の中央値（範囲）は 170.0 cm（149.0～193.0 cm）であった。

治験参加者の大部分［130 例（84.4%）］（インヒビター保有：44 例、インヒビター非保有：86 例）は正常な腎機能（eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2）を有し、21 例（13.6%）（インヒビター保有：2 例、インヒビター非保有：19 例）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[9]（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 7）。

2.2.3.1.2. 有効性の結果（B7841005 試験から移行した治験参加者）

治療を要した出血の ABR 並びに関節出血、自然出血、標的関節出血、総出血（治療の要否を問わない）の各発現頻度及び健康関連 QoL を含む副次評価項目による評価から、マルスタシマブの定期投与［親試験である B7841005 試験での 12 カ月間を超えて、本長期継続投与試験での最長 1295 日間（約 43 カ月間）、平均値：822.0 日間（27.4 カ月間）、中央値：903.0 日（30.1 カ月間）、範囲：34～1295 日間（1.1～43.2 カ月間）］[b]により、マルスタシマブの長期有効性が維持されることが示された（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 9）。

[a] 年齢は（同意取得日－生まれた年1月1日＋1）/365.25で算出し、端数は四捨五入した（M2.7.6.1.4 Table 1-4表下脚注）。75歳と算出された1例の年齢は実際には74歳であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 6表下脚注）

[b] 期間（月）は1カ月間を30日間として換算した値を示す。

2.2.3.1.2.1. 治療を要した出血の ABR（B7841005 試験から移行した治験参加者）

治療を要した出血の ABR の評価から、血友病 A 又は血友病 B の治験参加者で、インヒビター保有又は非保有の 12 歳以上 75 歳未満の治験参加者におけるマルスタシマブ定期投与の長期有効性は本長期継続投与試験でも維持されていた。

治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR は、全体で 2.44（95% CI: 1.89, 3.13）、インヒビター保有の治験参加者で 1.19（95% CI: 0.72, 1.95）、インヒビター非保有の治験参加者で 2.95（95% CI: 2.21, 3.94）であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 11）。また、インヒビター保有又は非保有の治験参加者の両方で最初の 3 年間の縦断的な傾向は同様であった。

全体として、治療を要した出血が認められなかった治験参加者は、Year 1 で 65/154 例（42.2%）、Year 2 で 61/135 例（45.2%）、Year 3 で 62/ 110 例（56.4%）及び Year 4 で 19/25 例（76.0%）であった（M5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 14.2.1.10a）。

インヒビター保有の治験参加者（47 例）で出血が認められなかった治験参加者は、Year 1 で 29/47 例（61.7%）であった。この割合は年次を追うごとに増加し、Year 3 で 10/14 例（71.4%）、Year 4 では利用可能なデータに限りがあるものの 3/3 例（100%）で出血が認められなかった。

インヒビター非保有の治験参加者（107 例）で出血が認められなかった治験参加者は、Year 1 で 36/107 例（33.6%）であった。この割合は年次を追うごとに増加し、Year 3 で 52/96 例（54.2%）、Year 4 では利用可能なデータに限りがあるものの 16/22 例（72.7%）であった。

2.2.3.1.2.2. 関節出血の発現頻度（B7841005 試験から移行した治験参加者）

関節出血の発現頻度（ABR）の評価から、血友病 A 又は血友病 B の治験参加者で、インヒビター保有又は非保有の 12 歳以上 75 歳未満の治験参加者におけるマルスタシマブ定期投与の長期有効性は本長期継続投与試験でも維持されていた。

関節出血のモデルに基づく平均 ABR は、全体で 1.83（95% CI: 1.40, 2.39）、インヒビター保有の治験参加者で 0.87（95% CI: 0.49, 1.54）、インヒビター非保有の治験参加者で 2.21（95% CI: 1.64, 2.99）であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 15）。また、インヒビター保有又は非保有の治験参加者の両方で最初の 3 年間の縦断的な傾向は同様であった。

2.2.3.1.2.3. 自然出血の発現頻度（B7841005 試験から移行した治験参加者）

自然出血の発現頻度（ABR）の評価から、血友病 A 又は血友病 B の治験参加者で、インヒビター保有又は非保有の 12 歳以上 75 歳未満の治験参加者におけるマルスタシマブ定期投与の長期有効性は本長期継続投与試験でも維持されていた。

自然出血のモデルに基づく平均 ABR は、全体で 1.60（95% CI: 1.18, 2.16）、インヒビター保有の治験参加者で 0.79（95% CI: 0.42, 1.48）、インヒビター非保有の治験参加者で 1.94（95% CI: 1.37, 2.74）であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 19）。また、インヒビター保有又は非保有の治験参加者の両方で最初の 3 年間の縦断的な傾向は同様であった。

2.2.3.1.2.4. 標的関節出血の発現頻度（B7841005 試験から移行した治験参加者）

標的関節出血の発現頻度（ABR）の評価から、血友病 A 又は血友病 B の治験参加者で、インヒビター保有又は非保有の 12 歳以上 75 歳未満の治験参加者におけるマルスタシマブ定期投与の長期有効性は本長期継続投与試験でも維持されていた。

標的関節出血のモデルに基づく平均 ABR は、全体で 1.02（95% CI: 0.67, 1.55）、インヒビター保有の治験参加者で 0.46（95% CI: 0.20, 1.05）、インヒビター非保有の治験参加者で 1.26（95% CI: 0.78, 2.04）であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 23）。また、インヒビター保有又は非保有の治験参加者の両方で最初の 3 年間の縦断的な傾向は同様であった。

2.2.3.1.2.5. 総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度（B7841005 試験から移行した治験参加者）

総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度（ABR）の評価から、血友病 A 又は血友病 B の治験参加者で、インヒビター保有又は非保有の 12 歳以上 75 歳未満の治験参加者におけるマルスタシマブ定期投与の長期有効性は本長期継続投与試験でも維持されていた。

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、全体で 3.41（95% CI: 2.74, 4.24）、インヒビター保有の治験参加者で 2.91（95% CI: 1.89, 4.50）、インヒビター非保有の治験参加者で 3.60（95% CI: 2.79, 4.64）であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 27）。また、インヒビター保有又は非保有の治験参加者の両方で最初の 3 年間の縦断的な傾向は同様であった。

2.2.3.1.2.6. 血友病関節健康スコア（HJHS）（B7841005 試験から移行した治験参加者）

血友病 A 又は血友病 B の治験参加者で、インヒビター保有又は非保有の 12 歳以上 75 歳未満の治験参加者を対象とした本長期継続投与試験で HJHS により評価された関節の健康状態の維持が認められた。インヒビター保有又は非保有の治験参加者の両方ですべての時点において HJHS の値は低く、より良好な関節の健康状態であることが示された。

HJHS 総スコアは最長 Year 3 まで改善又は安定が認められた（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14.2.1.2.6a）。

Year 1 Day 360（136 例）時点での HJHS 総スコアの全体ベースライン[a]からの平均変化量は、インヒビター保有の治験参加者（32 例）で-2.0、インヒビター非保有の治験参加者（104 例）で-1.8 であった。

Year 2 Day 360（109 例）時点での HJHS 総スコアの全体ベースラインからの平均変化量は、インヒビター保有の治験参加者（13 例）で-1.4、インヒビター非保有の治験参加者（96 例）で-2.0 であった。

[a] B7841007 試験では全体ベースラインを B7841005 試験の投与期のベースライン又は B7841008 試験の Day 1 の投与前と定義した（M5.3.5.2 B784107 Interim CSR Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan Section 2.1.2）。

Year 3 Day 360（29 例）時点での HJHS 総スコアの全体ベースラインからの平均変化量は、インヒビター保有の治験参加者（5 例）で-7.4、インヒビター非保有の治験参加者（24 例）で-4.3 であった。

2.2.3.1.2.7. 標的関節数（B7841005 試験から移行した治験参加者）

インヒビター保有又は非保有の治験参加者でマルスタシマブの標的関節に対する有効性の持続性は、B7841005 試験での 12 カ月間を超えて、本長期継続投与試験での最長約 43 カ月間（1295 日間）にわたり維持された。

平均標的関節数は、インヒビター保有の治験参加者で 0.09、インヒビター非保有の治験参加者で 0.23 であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 31）。Year 1、Year 2、Year 3 の平均標的関節数は、インヒビター保有の治験参加者でそれぞれ 0.04、0.06、なし（0.00）であり、インヒビター非保有の治験参加者でそれぞれ 0.15、0.09、0.04 であった（M5.3.5.2 Study B7841007 Interim CSR Table 31）。

2.2.3.1.2.8. バイパス製剤の総使用量（B7841005 試験から移行した治験参加者）

インヒビター保有の治験参加者でのバイパス製剤の年間総使用量［平均値（SD）］を以下に示した（M5.3.5.2 Study B7841007 Interim CSR Table 14.2.1.3.15a）。

- aPCC：252.14（175.574）IU/kg
- rFVIIa：316.91（337.476）μg/kg

インヒビター非保有の治験参加者での血液凝固因子製剤の年間総使用量［平均値（SD）］は 278.4（700.59）IU/kg であった（M5.3.5.2 Study B7841007 Interim CSR Table 14.2.1.4a）。

2.2.3.1.2.9. 健康関連 QoL アウトカム（B7841005 試験から移行した治験参加者）

2.2.3.1.2.9.1. Haem-A-QoL（17 歳以上）及び Haemo-QoL（12 歳以上 17 歳未満）（B7841005 試験から移行した治験参加者）

Haem-A-QoL 及び Haemo-QoL 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。

Haem-A-QoL 又は Haemo-QoL の身体的健康ドメインスコア又は総スコアが低いほど、QoL が良好であることを示す。

Haem-A-QoL は 17 歳以上の治験参加者用であり、成人版は 10 のドメイン、46 項目からなる。成人版の 10 のドメインと各ドメインの項目数は以下のとおりである：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）。

Haemo-QoL は 17 歳未満の治験参加者用であり、所定の年齢群によりバージョンが異なる。年齢群 I（4 歳以上 8 歳未満）には 21 項目、年齢群 II（8 歳以上 17 歳未満）には 77 項目が含まれる。年齢群 I の質問票は施設スタッフによる面接形式で実施する必要があるため、Haemo-QoL

のデータは 8 歳以上の治験参加者からのみ収集された。小児版は 12 のドメインから構成されており、各ドメインに含まれる項目数は年齢群によって異なる。12 のドメインは以下のとおりである：身体的健康、感情、態度／見方、家族、友人、その他の人たち、スポーツや学校、対処、治療、認識している支援、将来、相互関係。スコアは各ドメイン別及び単独の総スコアとして算出可能であり、スコアが低いほど健康 QoL が良好であることを示す。

ベースラインからの変化量の解析には、ベースライン（全体ベースライン又は B7841007 試験ベースライン[a]）から最終来院まで同一の質問票を完了した治験参加者のみが含まれた。

Haem-A-QoL 成人版（17 歳以上 75 歳未満）

B7841005 試験で第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順には、身体的健康ドメイン（全地域）及び総スコア（EU のみ）が含まれた。B7841005 試験から B7841007 試験に移行した治験参加者（インヒビター保有又は非保有）で、Haem-A-QoL の身体的健康ドメイン及び総スコアについての治療効果は、B7841007 試験でも保たれており、臨床的に意味のある平均点変化による改善が Year 3 まで認められた[10]。

全治験参加者での身体的健康ドメインについて、Year 1 Day 360、Year 2 Day 360、Year 3 Day 360 での全体ベースラインからの平均点変化は、それぞれ-11.6（90 例）、-9.3（75 例）、-9.8（20 例）であった。総スコアについて、Year 1 Day 360、Year 2 Day 360、Year 3 Day 360 での全体ベースラインからの平均点変化は、それぞれ-7.4（90 例）、-6.7（75 例）、-7.1（20 例）であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14.2.1.3.1a, Table 14.2.1.3.2a）。

インヒビター保有の治験参加者での身体的健康ドメインについて、Year 1 Day 360、Year 2 Day 360、Year 3 Day 360 での全体ベースラインからの平均点変化は、それぞれ-34.1（17 例）、-37.5（6 例）、-5.0（2 例）であった。総スコアについて、Year 1 Day 360、Year 2 Day 360、Year 3 Day 360 での全体ベースラインからの平均変化は、それぞれ-18.2（17 例）、-27.3（6 例）、-11.5（2 例）であった。

インヒビター非保有の治験参加者での身体的健康ドメインの Year 1 Day 360、Year 2 Day 360、Year 3 Day 360 での全体ベースラインからの平均点変化は、それぞれ-6.3（73 例）、-6.9（69 例）、-10.3（18 例）であった。総スコアについて、Year 1 Day 360、Year 2 Day 360、Year 3 Day 360 での全体ベースラインからの平均点変化は、それぞれ-4.9（73 例）、-5.0（69 例）、-6.6（18 例）であった。

Haemo-QoL 小児版（12 歳以上 17 歳未満）

Year 1 Day 360 時点で計 22 例（インヒビター保有：10 例、インヒビター非保有：12 例）が本質問票を完了した。Year 1 Day 360 での全体ベースラインからの平均変化量は、身体的健康ドメインで-15.1、総スコアで-8.9 であった。この効果は Year 2 Day 180 時点（18 例）でも維持され

[a] B7841007 試験の投与前に最も近い時点の測定値とし、B7841005 試験又は B7841008 試験からの引用データを含む場合がある。

ており、身体的健康ドメイン及び総スコアの全体ベースラインからの平均変化量は、それぞれ-22.2 及び-10.3 であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14.2.1.3.4a）。

Haem-A-QoL の実測値及びベースラインからの変化量（全体ベースライン及び B7841007 試験ベースラインの両方を含む）は、M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14.2.1.3.1a 及び Table 14.2.1.3.2a に示した。Haemo-QoL（12 歳以上 17 歳未満）の実測値及びベースラインからの変化量は、M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14.2.1.3.3a 及び Table 14.2.1.3.4a に示した。

2.2.3.1.2.9.2. EQ-5D-5L（B7841005 試験からの移行例）

EQ-5D は、質調整生存年の評価に用いる健康状態の主要な指標とみなされている。本指標は、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／ふさぎ込みを含む健康に関する 5 つの項目（5L）を 5 段階で評価する。また、想像できる最悪及び最高の健康状態を 0 から 100 の範囲で評価する視覚的な評価スケール（VAS）も含まれ、治験参加者は自身のその時点の健康状態をスケール上で評価する。EQ-5D-Y は、標準の EQ-5D 質問票を小児（7 歳以上 18 歳以下）の治験参加者向けに調整したものである。4 歳以上 7 歳未満の治験参加者には、保護者又は介護者が代理で記入する EQ-5D-Y の代理版が用意されており、各来院時には同じ人が記入することが推奨されている。

B7841005 試験では、12 歳以上の治験参加者が標準の EQ-5D-5L 質問票を用い、B7841008 試験では EQ-5D-Y（自己記入又は代理記入）を用いた。B7841008 試験の治験参加者は、B7841007 試験を継続する中で年齢により標準の EQ-5D-5L 質問票に移行した可能性がある（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 16.2.6.3.1）。

ベースラインからの変化量の解析には、ベースライン（全体ベースライン又は B7841007 試験ベースライン）から最終来院時まで同一の質問票を記入した参加者のみが含まれている。上述のとおり、B7841007 試験における EQ-5D-Y から EQ-5D-5L への移行により、B7841008 試験からの一部参加者については、B7841007 試験開始時に記入した EQ-5D-5L がベースラインとして使用された。そのため、B7841008 試験参加者における全体ベースラインからの変化量の解析は、B7841007 試験の最終来院時まで EQ-5D-Y を継続して記入した参加者に限られた。

B7841007 試験での EQ-5D-5L index スコア及び EQ-VAS スコアについて、マルスタシマブ定期投与の治療効果は、インヒビター保有又は非保有にかかわらず、維持された。

健康効用指標（EQ-5D-5L）は、12 歳以上の参加者により使用された。EQ-5D-5L index スコア及び 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 を記入した全治験参加者の index スコアについて、Year 1 Day 360、Year 2 Day 360、Year 3 Day 360 での全体ベースラインからの平均変化量は、それぞれ 0.09（122 例）、0.04（97 例）、0.06（27 例）であった。EQ-VAS スコアについて、Year 1 Day 360、Year 2 Day 360、Year 3 Day 360 での全体ベースラインからの平均変化量は、それぞれ 6.74（122 例）、3.13（97 例）、3.11（27 例）であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14.2.1.3.6a）。

インヒビター保有の治験参加者の index スコアについて、Year 1 Day 360、Year 2 Day 360、Year 3 Day 360 での index スコアの全体ベースラインからの平均変化量は、それぞれ 0.20（32 例）、0.25（11 例）、0.09（5 例）であり、EQ-VAS スコアについて、Year 1 Day 360、Year 2 Day

360、Year 3 Day 360 での全体ベースラインからの平均変化量は、それぞれ 15.75（32 例）、16.27（11 例）、10.00（5 例）であった。

インヒビター非保有の治験参加者での index スコアについて、Year 1 Day 360、Year 2 Day 360、Year 3 Day 360 での全体ベースラインからの平均変化量は、それぞれ 0.05（90 例）、0.01（86 例）、0.06（22 例）であり、EQ-VAS スコアについて、Year 1 Day 360、Year 2 Day 360、Year 3 Day 360 での全体ベースラインからの平均変化量は、それぞれ 3.53（90 例）、1.45（86 例）、1.55（22 例）であった。

EQ-5D-5L の評価項目の結果は M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14.2.1.3.5a（観察値）及び Table 14.2.1.3.6a（ベースラインからの変化量）に要約した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 12 歳以上のインヒビター保有の青年及び成人

本項では、12 歳以上の血友病 A 又は血友病 B に対するインヒビター保有の青年及び成人における有効性について、M2.7.3 に示した試験（B7841005 試験及び B7841007 試験）の併合解析の結果を示した。併合解析集団については 3.1.2 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、マルスタシマブのベネフィット・リスク評価を裏付けるため、有効性の主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の重要な健康関連 QoL 評価項目について推定した。併合解析の詳細は 3.1.1.2 項に示した。

第 3 相検証的試験である B7841005 試験で、主要評価項目である治療を要した出血の ABR、重要な副次評価項目、健康関連 QoL 評価項目について、バイパス製剤による出血時補充療法と比較した場合のマルスタシマブ定期投与の有効性が示された。

B7841005 試験で認められた 12 カ月間の有効性（治療を要した出血の ABR）は、その非盲検長期継続投与試験である B7841007 試験で認められた有効性によりさらに裏付けられた。

B7841007 試験での最長 1240 日間（約 41 カ月間）［中央値：616.0 日間（20.5 カ月間）、範囲：34～1240 日間（1.1～41.3 カ月間）］[a]のマルスタシマブ投与により、マルスタシマブの長期有効性（主要評価項目である治療を要した出血の ABR、重要な副次評価項目、健康関連 QoL 評価項目）が維持されることが示された（2.2.3 項）。

B7841005 試験は、12 歳以上で、インヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者、インヒビター非保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者を対象とした。両集団において主要目的は達成された。全体の有効性及び安全性の結果において、インヒビター保有又は非保有の治験参加者間に顕著な差は認められなかった。

[a] 期間（月）は 1 カ月間を 30 日間として換算した値を示す。

3.1.1. 有効性評価の併合解析計画（12 歳以上のインヒビター保有の青年及び成人）

3.1.1.1. 有効性の評価項目

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者を対象とした有効性評価では、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、総出血（治療の要否を問わない）：B7841005 試験のすべての主要又は重要な副次評価項目］及び重要な健康関連 QoL 評価項目（Haem-A-QoL／Haemo-QoL 総スコア及び身体的健康ドメインスコア、EQ-5D-5L）の結果に着目した。健康関連 QoL 評価項目のうち、Haem-A-QoL 身体的健康ドメインスコアは重要な副次評価項目であった（Table 2）。

初回承認申請資料に示したように、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及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。PRO 質問票の評価特性及び概念的な妥当性に関する追加情報については、初回承認申請資料に示した（M5.3.5.3 PRO Evidence Dossier）。B7841005 試験では、マルスタシマブの定期投与を受けた 12 カ月間の投与期と、前治療としてバイパス製剤による出血時補充療法を受けた 6 カ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。

B7841005 試験で評価した主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目の詳細は治験総括報告書に示した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR, Appendix 16.1.1 Protocol Section 3）。

マルスタシマブの有効性に関する補足的なエビデンスは、B7841007 試験から得られている。B7841007 試験では、B7841005 試験と同じ一連の評価項目をすべて副次評価項目とし、マルスタシマブの 12 カ月間を超える投与期間での長期的な有効性を評価した。マルスタシマブの有効性に関する補足的なエビデンスは、初回承認申請資料に示した第 1b/2 相 B7841002 試験及び第 2 相非盲検長期継続投与試験である B7841003 試験からも得られている。

3.1.1.2. 統計解析方法（併合解析）

ベネフィット・リスク評価をさらに裏付けるため、B7841005 試験及び B7841007 試験を通じて有効性の併合解析を実施した。併合解析は、個々の試験で実施される解析を補足するものであり、併合解析に関連する統計的仮説は適用しなかった。併合解析では有効性の主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の重要な健康関連 QoL 評価項目を対象とした。

B7841005 試験のインヒビター保有の治験参加者から得られたマルスタシマブの有効性データと観察期に受けた出血時補充療法の有効性データを比較した。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では、正式な比較は実施せず、記述的な要約のみを示した。さらに、マルスタシマブ定期投与の全体的評価のため、観察期に受けた前治療（出血時補充療法又は定期補充療法）を問わず、マルスタシマブの有効性の併合データを示した。B7841007 試験は B7841005 試験の非盲検長期継続投与試験であるが、投与期間（年）ごとに有効性データを比較できるよう、B7841005 試験と B7841007 試験のデータを並べて示した。

3.1.1.3. 部分集団解析（併合解析）

治療を要した出血の ABR についての部分集団解析は、血友病型（A 及び B）、年齢（12 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上 75 歳未満）、血友病型及び年齢の部分集団（12 歳以上 18 歳未満の血友病 A の治験参加者など）、人種、民族及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、標的関節出血及び総出血（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。治療群を従属変数に含まない負の二項回帰モデルに基づく平均 ABR 及びその両側 95% CI を示した。

3.1.2. 青年（12 歳以上 18 歳未満）及び成人でインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B の全試験の治験対象集団（B7841005/B7841007 試験）

M2.7.3 に含まれた各試験の有効性解析対象集団は 1.3.1.3 項（B7841005 試験）及び 1.3.2.3 項（B7841007 試験）に定義した。

M2.7.3 では、B7841005 試験を完了したインヒビター保有の治験参加者と B7841005 試験から B7841007 試験に移行した治験参加者の長期有効性のデータを用いて解析した結果を示した。

併合解析は、各試験で定義された有効性解析対象集団を用いて行った。併合解析対象集団の治験参加者の内訳、治験参加者背景及びベースライン特性を以下の項に示した。

3.1.2.1. 治験参加者の内訳

全体として、B7841005 試験で 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者 107 例がスクリーニングされ、このうち 47 例が治験を中止した（スクリーニング脱落 44 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）（B7841005 Final CSR Section 4.1）。スクリーニングを完了した全 60 例が観察期に組み入れられた。B7841005 試験に組み入れられ、観察期にバイパス製剤による出血時補充療法を受けた 57 例中 50 例（87.7%）が 6 カ月間の観察期を完了し、12 カ月間のマルスタシマブの投与期に移行した 48 例中 45 例が投与期を完了した。B7841005 試験に組み入れられ、観察期にバイパス製剤による定期補充療法を受けたインヒビター保有の全 3 例（100%）は、6 カ月間の観察期を完了し、12 カ月間のマルスタシマブの投与期に移行後、投与期を完了した。

B7841005 試験を完了後、インヒビター保有の 47 例は B7841007 試験に移行し、マルスタシマブの継続投与を受けた。

併合解析対象集団の詳細は、3.1.2.3 項に示した。

3.1.2.2. 治験参加者背景及びベースライン特性

B7841005 試験は 12 歳以上の青年及び成人を対象とした試験であり、インヒビター保有コホートでは投与期に主にアジア人［28 例（54.9%）］及び白人［15 例（29.4%）］の治験参加者が含まれた。M2.7.3 に示した、B7841005 試験及び実施中の B7841007 試験の有効性の併合解析にはインヒビター保有の治験参加者のみを含めた（M5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 14.1.2.1b）。

全体として、臨床有効性データセットに含まれた治験参加者の大部分は、アジア又は欧州からの参加であった（M5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 14.1.2.2b）。

B7841005 試験及び B7841007 試験を通してマルスタシマブの投与を受けた青年及び成人の治験参加者背景を以下に示した。

- 血友病 A は 40 例（78.4%）、血友病 B は 11 例（21.6%）であった。
- 成人（18 歳以上 75 歳未満）は 38 例（74.5%）［75 歳と集計された 1 例（実際は 74 歳）を含む］、青年（12 歳以上 18 歳未満）は 13 例（25.5%）であった。
- ベースライン時に 1 カ所以上の標的関節を有する治験参加者は 36 例（70.6%）であった。

12 歳以上のインヒビター保有の青年及び成人の併合解析対象集団の治験参加者背景及びベースライン特性をそれぞれ M5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 14.1.2.1b 及び Table 14.1.2.2b に示した。

B7841007 試験でマルスタシマブの投与を継続した治験参加者の年齢は、親試験（B7841005 試験）への参加に対する同意取得時の年齢を用いた。

3.1.2.3. 解析対象集団

本項の有効性解析は、各試験の有効性解析対象集団から構成される有効性データセットに基づいて示した。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 試験のインヒビター保有コホートの適格例の大部分［47/48 例（97.9%）］が B7841007 試験に移行した。

M2.7.3 では、B7841005 試験に組み入れられた 12 歳以上のインヒビター保有の 51 例（前治療としてバイパス製剤による出血時補充療法又は定期補充療法のいずれかを受けていた治験参加者）のマルスタシマブの有効性、及び B7841005 試験から B7841007 試験に移行した 47 例のマルスタシマブの長期有効性の解析結果を示した。

B7841005 試験でマルスタシマブ投与を受けたインヒビター保有の全 51 例（100%）が有効性併合解析のデータセットに含まれ、B7841005 試験から B7841007 試験に移行したインヒビター保有の全 47 例（100%）が有効性併合解析のデータセットに含まれた。

有効性評価を受けた治験参加者の要約は M5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 14.1.1.1b に示した。

3.1.3. 青年（12 歳以上 18 歳未満）及び成人でインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B 患者の全試験の有効性の結果の比較（B7841005/B7841007 試験）

本項ではインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B 患者への適応追加を支持する B7841005 試験及び B7841007 試験の有効性の併合解析の結果を示した。

3.1.3.1. 主要評価項目：治療を要した出血の ABR

B7841005 試験で治療を要した出血の ABR の評価から、バイパス製剤による出血時補充療法に対するマルスタシマブの定期投与の優越性が示された。モデルに基づく平均 ABR はマルスタシマブ定期投与（48 例）で 1.39（95% CI: 0.85, 2.29）、バイパス製剤による出血時補充療法で 19.78（95% CI: 16.12, 24.27）であり、ABR 比は 0.070（95% CI: 0.042, 0.118；両側 p 値<0.0001）

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 93%であり、統計的に有意に低下した。インヒビター保有の全 51 例（観察期にバイパス製剤による出血時補充療法又は定期補充療法のいずれかを受けた者）のモデルに基づく平均 ABR は、1.40（95% CI: 0.86, 2.29）であった。B7841005 試験で治療を要した出血が認められなかった治験参加者は 26/48 例（54.2%）であった。

B7841005 試験での 12 カ月間を超えて、B7841007 試験での最長 1240 日間（約 41 カ月間）［中央値：616.0 日間（20.5 カ月間）、範囲：34～1240 日間（1.1～41.3 カ月間）］[a]のマルスタシマブの投与により、マルスタシマブの長期有効性（主要評価項目である治療を要した出血の ABR、重要な副次評価項目、健康関連 QoL 評価項目）が維持されることが示され、治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR（47 例）は 1.19（95% CI: 0.72, 1.95）であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 9）。B7841005 試験での 12 カ月間を超えて、B7841007 試験での約 1～41 カ月間［平均値：583.2 日間（約 19.4 カ月間）］[a] のマルスタシマブの投与期間中に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 24 例（51.1%）であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 11）。

治療を要した出血の ABR の解析結果は試験ごとに Table 5 に要約した。

Table 5. Analysis of the ABR for Treated Bleeds for Inhibitor Cohort Participants (Ages ≥ 12 Years) Enrolled in B7841005 and B7841007 - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCE_2025)

		B7841005 OD	B7841005 All ATP++ (OD+RP)	B7841007*
Marstacimab	N	48	51	47
	N with no treated bleeds[1] (%)	26 (54.2)	27 (52.9)	24 (51.1)
	Mean ABR Estimate	1.39	1.40	1.19
	95% CI	(0.85, 2.29)	(0.86, 2.29)	(0.72, 1.95)
Reference Treatment	N with no treated bleeds[1] (%)	1 (2.1)		
	Mean ABR Estimate	19.78		
	95% CI	(16.12, 24.27)		
Treatment Comparison[2]	Estimate	0.070		
	95% CI	(0.042, 0.118)		

[a] 期間（月）は 1 カ月間を 30 日間として換算した値を示す。

Table 5. Analysis of the ABR for Treated Bleeds for Inhibitor Cohort Participants (Ages ≥ 12 Years) Enrolled in B7841005 and B7841007 - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCE_2025)

	B7841005 OD	B7841005 All ATP++ (OD+RP)	B7841007*
p-value	<.0001		
% reduction from On-Demand	93.0		
95% CI	(88.2, 95.8)		

++:B7841005 All ATP: Included 3 participants with routine prophylaxis during OP.
*: B7841007: Includes both on-demand and routine prophylaxis during OP.
Note: Participant's derived age may be greater than participant's actual age at the time of screening.
1: Participants who discontinued treatment will be considered as having bleeding events.
2: Model-based estimates and confidence intervals; for Study B7841005 with prior on-demand treatment, a ratio of the marstacimab ABRs versus prior on-demand treatment ABRs 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 0.5.
Study B7841005(Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adabr Table Generation: 28AUG2025 (10:39) Output File: ./IACSR2025/B784_SCE_2025/adabr_s005a
Table 14.2.1.1a Marstacimab is for Pfizer internal use.

3.1.3.1.1. 治療を要した出血の ABR に及ぼす用量増量の影響

効果不十分のためマルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与に用量増量したインヒビター保有コホートの治験参加者は、B7841005 試験で 4/51 例、B7841007 試験で 5/47 例であり、用量増量は概して ABR 低下に有効であった。

B7841005 試験で用量増量した 4 例の詳細については 2.2.1.2.1.1.2 項に記載した。

B7841005 試験から移行したインヒビター保有の 5 例は、B7841007 試験で用量増量し、B7841007 試験を通して 300 mg を継続した（B7841005 試験で一時的に用量増量し、B7841007 試験で再び用量増量した 1 例を含む）。B7841007 試験で用量増量した 5 例について、用量増量前の 150 mg の投与期間の中央値は 125.0 日間、用量増量後の 300 mg の投与期間の中央値は 568.0 日間、治療を要した出血の平均 ABR はそれぞれ用量増量前で 4.19 及び用量増量後で 2.09 であった。B7841007 試験でインヒビター保有の 8 例が増量した用量の 300 mg 投与を受けてお

り、その投与期間の中央値は 559.0 日間、用量増量後の治療を要した出血の平均 ABR は 2.30 であった（Table 6）。

Table 6. Summary of ABR for Treated Bleeds Before and After Dose Escalation for Participants Enrolled from B7841005 Study - Safety Analysis Set (Protocol B784_SCE_2025)

	Inhibitor		Non-Inhibitor	
	Before dose escalation	After dose escalation	Before dose escalation	After dose escalation
Participants dose escalated in parent study (Duration days)				
N	0	3	0	13
Mean (SD)	- (-)	590.0 (444.40)	- (-)	859.3 (235.30)
Median	-	344.0	-	854.0
(Min, Max)	(-, -)	(323.0, 1103)	(-, -)	(396.0, 1192)
Participants dose escalated in parent study (ABR)				
N	0	3	0	13
Mean (SD)	- (-)	2.63 (2.511)	- (-)	4.47 (5.599)
Median	-	2.26	-	1.31
(Min, Max)	(-, -)	(0.33, 5.31)	(-, -)	(0.43, 19.54)
Participants dose escalated in Study B7841007 (Duration days)				
N	5	5	21	21
Mean (SD)	188.2 (151.71)	589.4 (78.954)	434.0 (315.91)	452.0 (310.91)
Median	125.0	568.0	385.0	315.0
(Min, Max)	(6.00, 378.0)	(492.0, 690.0)	(2.00, 1079)	(17.00, 997.0)
Participants dose escalated in Study B7841007 (ABR)				
N	5	5	21	21

Table 6. Summary of ABR for Treated Bleeds Before and After Dose Escalation for Participants Enrolled from B7841005 Study - Safety Analysis Set (Protocol B784_SCE_2025)

	Inhibitor		Non-Inhibitor	
	Before dose escalation	**After dose escalation**	**Before dose escalation**	**After dose escalation**
Mean (SD)	4.19 (3.356)	2.09 (2.680)	7.34 (4.927)	5.98 (6.193)
Median	3.87	0.66	6.63	3.47
(Min, Max)	(0.00, 8.77)	(0.00, 5.94)	(0.00, 18.02)	(0.00, 21.49)
Participants dose escalated either in parent study or Study B7841007 (Duration days)				
N	0	8	0	34
Mean (SD)	- (-)	589.6 (244.92)	- (-)	607.8 (345.07)
Median	-	559.0	-	685.0
(Min, Max)	(-, -)	(323.0, 1103)	(-, -)	(17.00, 1192)
Participants dose escalated either in parent study or Study B7841007 (ABR)				
N	0	8	0	34
Mean (SD)	- (-)	2.30 (2.446)	- (-)	5.41 (5.933)
Median	-	1.46	-	2.51
(Min, Max)	(-, -)	(0.00, 5.94)	(-, -)	(0.00, 21.49)

In study B7841005, Subject 10092007's dose was escalated to 300 mg and then reduced to 150 mg. Subsequently, the participant's dose was escalated to 300 mg in study B7841007. For analysis purposes, this participant is considered as having a dose escalation only in study B7841007.
Study B7841005(Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adabrmon Table Generation: 02SEP2025 (12:59) Output File:./IACSR2025/B784_SCE_2025/adabr_s0019a
Table 14.2.1.9a Marstacimab is for Pfizer internal use.

3.1.3.2. 副次評価項目

B7841005 試験の重要な副次評価項目は、関節出血、自然出血、標的関節出血及び総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度であった。主な結果を Table 7 に要約した。

関節出血、自然出血、標的関節出血及び総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度において、バイパス製剤による出血時補充療法（観察期）に対するマルスタシマブの定期投与の優越性が示された。関節出血、自然出血、標的関節出血及び総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度について、バイパス製剤による出血時補充療法と比べてマルスタシマブの定期投与での発現頻度の低下率は、84.0%～94.3%であった。

B7841005 試験での 12 カ月間を超えて、B7841007 試験での最長 1240 日間（約 41 カ月間）［中央値：616.0 日間（20.5 カ月間）、範囲：34～1240 日間（1.1～41.3 カ月間）］[a]のマルスタシマブ投与の結果、時間の経過とともに関節出血、自然出血、標的関節出血及び総出血（治療の要否を問わない）で評価された ABR の持続的な低下を示した。

Table 7. Summary of Treatment Comparison (Marstacimab vs Reference Treatment) in Study B7841005 OD for Incidence of Joint Bleeds, Spontaneous Bleeds, Target Joint Bleeds, and Total Bleeds

	Incidence of Joint Bleeds	Incidence of Spontaneous Bleeds	Incidence of Target Joint Bleeds	Incidence of Total Bleeds
Treatment Comparison Estimate	0.072	0.057	0.126	0.160
95% CI	(0.038, 0.138)	(0.035, 0.092)	(0.062, 0.256)	(0.102, 0.249)
p-value	<.0001	<.0001	0.0001	<.0001

Source: Table 8, Table 9, Table 10 , Table 11

3.1.3.2.1. 関節出血の発現頻度

B7841005 試験でマルスタシマブの定期投与は関節出血の発現頻度について、バイパス製剤を用いた出血時補充療法（観察期）に対する優越性を示し、B7841007 試験で有効性の持続性が示された。

関節出血の発現頻度は、B7841005 試験及び B7841007 試験ごとに Table 8 に要約した。

B7841005 試験で関節出血のモデルに基づく平均 ABR は、マルスタシマブ定期投与で 1.10（95% CI: 0.59, 2.04）、バイパス製剤による出血時補充療法（観察期）で 15.15（95% CI: 11.87, 19.34）、出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の ABR 比は 0.072（95% CI: 0.038, 0.138；両側 p 値=0.0001）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優越性が示された（2.2.1.2.1.2.1 項）。インヒビター保有の全 51 例（前治療としてバイパス製剤による出

[a] 期間（月）は 1 カ月間を 30 日間として換算した値を示す。

血時補充療法又は定期補充療法のいずれかを受けた治験参加者）において、マルスタシマブ定期投与の関節出血のモデルに基づく平均 ABR は 1.08（95% CI: 0.58, 2.02）であった。

B7841007 試験での関節出血のモデルに基づく平均 ABR［0.87（95% CI: 0.49, 1.54）］から、有効性の持続性が示された。

Table 8. Analysis of Incidence of Joint Bleeds for Inhibitor Cohort Participants (Ages ≥12 Years) Enrolled in B7841005 and B7841007 - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCE_2025)

		B7841005 OD	B7841005 All ATP++ (OD+RP)	B7841007*
Marstacimab	N	48	51	47
	N with no joint bleeds[1] (%)	31 (64.6)	33 (64.7)	28 (59.6)
	Mean ABR Estimate	1.10	1.08	0.87
	95% CI	(0.59, 2.04)	(0.58, 2.02)	(0.49, 1.54)
Reference Treatment	N with no joint bleeds[1] (%)	4 (8.3)		
	Mean ABR Estimate	15.15		
	95% CI	(11.87, 19.34)		
Treatment Comparison[2]	Estimate	0.072		
	95% CI	(0.038, 0.138)		
	p-value	<.0001		
	% reduction from On-Demand	92.8		
	95% CI	(86.2, 96.2)		

Table 8. Analysis of Incidence of Joint Bleeds for Inhibitor Cohort Participants (Ages ≥12 Years) Enrolled in B7841005 and B7841007 - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCE_2025)

	B7841005 OD	B7841005 All ATP++ (OD+RP)	B7841007*

++:B7841005 All ATP: Included 3 participants with routine prophylaxis during OP.
*: B7841007: Includes both on-demand and routine prophylaxis during OP.
Note: Participant's derived age may be greater than participant's actual age at the time of screening.
1: Participants who discontinued treatment will be considered as having bleeding events.
2: Model-based estimates and confidence intervals; for Study B7841005 with prior on-demand treatment, a ratio of the marstacimab ABRs versus prior on-demand
treatment ABRs obtained from a repeated measure negative binomial regression model via generalized estimating equation approach with log link function was used
Study B7841005(Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adabr_dummy Table Generation: 28AUG2025 (10:42) Output File: ./IACSR2025/B784_SCE_2025/adabr_s006
Table 14.2.1.2a Marstacimab is for Pfizer internal use.

3.1.3.2.2. 自然出血の発現頻度

B7841005 試験で、マルスタシマブの定期投与は自然出血の発現頻度について、バイパス製剤を用いた出血時補充療法（観察期）に対する優越性を示し、B7841007 試験で有効性の持続性が示された。

自然出血の発現頻度は、B7841005 試験及び B7841007 試験ごとに Table 9 に要約した。

B7841005 試験で自然出血のモデルに基づく平均 ABR は、マルスタシマブ定期投与で 0.87（95% CI: 0.53, 1.43）、バイパス製剤による出血時補充療法で 15.27（95% CI: 12.07, 19.31）、出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の ABR 比は 0.057（95% CI: 0.035, 0.092；両側 p 値 <0.0001）であり、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定期投与の優越性が示された（2.2.1.2.1.2.2 項）。インヒビター保有の全 51 例（前治療としてバイパス製剤による出血時補充療法又は定期補充療法のいずれかを受けた者）において、マルスタシマブ定期投与の自然出血のモデルに基づく平均 ABR は 0.88（95% CI: 0.56, 1.40）であった。

B7841007 試験で自然出血のモデルに基づく平均 ABR は 0.79（95% CI: 0.42, 1.48）であり、有効性の持続性が示された。

Table 9. Analysis of Incidence of Spontaneous Bleeds for Inhibitor Cohort Participants (Ages ≥12 Years) Enrolled in B7841005 and B7841007 - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCE_2025)

		B7841005 OD	B7841005 All ATP++ (OD+RP)	B7841007*
Marstacimab	N	48	51	47
	N with no spontaneous bleeds[1] (%)	28 (58.3)	29 (56.9)	31 (66.0)
	Mean ABR Estimate	0.87	0.88	0.79
	95% CI	(0.53, 1.43)	(0.56, 1.40)	(0.42, 1.48)
Reference Treatment	N with no spontaneous bleeds[1] (%)	5 (10.4)		
	Mean ABR Estimate	15.27		
	95% CI	(12.07, 19.31)		
Treatment Comparison[2]	Estimate	0.057		
	95% CI	(0.035, 0.092)		
	p-value	<.0001		
	% reduction from On-Demand	94.3		
	95% CI	(90.8, 96.5)		

++:B7841005 All ATP: Included 3 participants with routine prophylaxis during OP.
*: B7841007: Includes both On-demand and routine prophylaxis during OP.
Note: Participant's derived age may be greater than participant's actual age at the time of screening.
1: Participants who discontinued treatment will be considered as having bleeding events.
2: Model-based estimates and confidence intervals; for Study B7841005 with prior on-demand treatment, a ratio of the marstacimab ABRs versus prior on-demand treatment ABRs 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 0.5.
Study B7841005(Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adabr_dummy Table Generation: 28AUG2025 (10:44) Output File: ./IACSR2025/B784_SCE_2025/adabr_s007a
Table 14.2.1.3a Marstacimab is for Pfizer internal use.

3.1.3.2.3. 標的関節出血の発現頻度

B7841005 試験で、マルスタシマブの定期投与は標的関節出血の発現頻度について、バイパス製剤を用いた出血時補充療法（観察期）に対する優越性を示し、B7841007 試験で有効性の持続性が示された。

標的関節出血の発現頻度は、B7841005 試験及び B7841007 試験ごとに Table 10 に要約した。

B7841005 試験で標的関節出血のモデルに基づく平均 ABR は、マルスタシマブ定期投与で 0.79（95% CI: 0.36, 1.74）、バイパス製剤による出血時補充療法で 6.30（95% CI: 4.32, 9.20）、出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の ABR 比は 0.126（95% CI: 0.062, 0.256；両側 p 値 =0.0001）であり、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定期投与の優越性が示された（2.2.1.2.1.2.3 項）。インヒビター保有の全 51 例（前治療としてバイパス製剤による出血時補充療法又は定期補充療法のいずれかを受けた治験参加者）において、マルスタシマブ定期投与の標的関節出血のモデルに基づく平均 ABR は 0.76（95% CI: 0.34, 1.69）であった。

B7841007 試験で標的関節出血のモデルに基づく平均 ABR は 0.46（95% CI: 0.20, 1.05）であり、有効性の持続性が示された。

Table 10. Analysis of Incidence of Target Joint Bleeds for Inhibitor Cohort Participants (Ages ≥ 12 Years) Enrolled in B7841005 and B7841007 - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCS_SCE_2025_TJ_ERRATA)

		B7841005 OD	B7841005 All ATP++ (OD+RP)	B7841007*
Marstacimab	N	48	51	47
	N with no target joint bleeds[1] (%)	36 (75.0)	39 (76.5)	36 (76.6)
	Mean ABR Estimate	0.79	0.76	0.46
	95% CI	(0.36, 1.74)	(0.34, 1.69)	(0.20, 1.05)
Reference Treatment	N with no target joint bleeds[1] (%)	20 (41.7)		
	Mean ABR Estimate	6.30		
	95% CI	(4.32, 9.20)		
Treatment Comparison[2]	Estimate	0.126		
	95% CI	(0.062, 0.256)		
	p-value	0.0001		
	% reduction from On-Demand	87.4		

Table 10. Analysis of Incidence of Target Joint Bleeds for Inhibitor Cohort Participants (Ages ≥ 12 Years) Enrolled in B7841005 and B7841007 - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCS_SCE_2025_TJ_ERRATA)

	B7841005 OD	B7841005 All ATP++ (OD+RP)	B7841007*
95% CI	(74.4, 93.8)		

++:B7841005 All ATP: Included 3 participants with routine prophylaxis during OP.
*: B7841007: Includes both On-demand and routine prophylaxis during OP.
Note: Participant's derived age may be greater than participant's actual age at the time of screening.
1: Participants who discontinued treatment will be considered as having bleeding events.
2: Model-based estimates and confidence intervals; for Study B7841005 with prior on-demand treatment, a ratio of the marstacimab ABRs versus prior on-demand treatment ABRs 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 0.5.
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : ■APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : ■MAY2025); B7841008(Data cutoff : ■MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adabr_dummy Table Generation: 13JAN2026 (13:29) Output
File: ./IACSR2025/B784_SCS_SCE_2025_TJ_ERRATA/sce_adabr_s008a
Table 14.2.1.4a Marstacimab is for Pfizer internal use.

3.1.3.2.4. 総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度

B7841005 試験で、マルスタシマブの定期投与は総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度について、バイパス製剤を用いた出血時補充療法（観察期）に対する優越性を示し、B7841007 試験で有効性の持続性が示された。

B7841005 試験で総出血（治療の要否を問わない）のモデルに基づく平均 ABR は、マルスタシマブ定期投与で 4.36（95% CI: 2.65, 7.18）、バイパス製剤による出血時補充療法（観察期）で 27.29（95% CI: 22.54, 33.03）、出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の ABR 比は 0.160（95% CI: 0.102, 0.249；両側 p 値<0.0001）であり、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定期投与の優越性が示された（2.2.1.2.1.2.4 項）。

インヒビター保有の全 51 例（前治療としてバイパス製剤による出血時補充療法又は定期補充療法のいずれかを受けていた治験参加者）において、マルスタシマブ定期投与の総出血（治療の要否を問わない）のモデルに基づく平均 ABR は 4.26（95% CI: 2.61, 6.96）であった。

B7841007 試験で総出血（治療の要否を問わない）のモデルに基づく平均 ABR は 2.91（95% CI: 1.89, 4.50）であり、有効性の持続性が示された。

総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度は、B7841005 試験及び B7841007 試験ごとに Table 11 に要約した。

Table 11. Analysis of Incidence of Total Bleeds (Treated and Untreated) for Inhibitor Cohort Participants (Ages ≥ 12 Years) Enrolled in B7841005 and B7841007 - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCE_2025)

		B7841005 OD	B7841005 All ATP++ (OD+RP)	B7841007*
Marstacimab	N	48	51	47
	N with no total bleeds[1] (%)	15 (31.3)	16 (31.4)	16 (34.0)
	Mean ABR Estimate	4.36	4.26	2.91
	95% CI	(2.65, 7.18)	(2.61, 6.96)	(1.89, 4.50)
Reference Treatment	N with no total bleeds[1] (%)	1 (2.1)		
	Mean ABR Estimate	27.29		
	95% CI	(22.54, 33.03)		
Treatment Comparison[2]	Estimate	0.160		
	95% CI	(0.102, 0.249)		
	p-value	<.0001		
	% reduction from On-Demand	84.0		
	95% CI	(75.1, 89.8)		

Table 11. Analysis of Incidence of Total Bleeds (Treated and Untreated) for Inhibitor Cohort Participants (Ages ≥ 12 Years) Enrolled in B7841005 and B7841007 - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCE_2025)

	B7841005 OD	B7841005 All ATP++ (OD+RP)	B7841007*

++:B7841005 All: Included 3 participants with routine prophylaxis during OP.
*: B7841007: Includes both On-demand and routine prophylaxis during OP.
Note: Participant's derived age may be greater than participant's actual age at the time of screening.
1: Participants who discontinued treatment will be considered as having bleeding events.
2: Model-based estimates and confidence intervals; for Study B7841005 with prior on-demand treatment, a ratio of the marstacimab ABRs versus prior on-demand treatment ABRs 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 0.5.
Study B7841005(Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adabr Table Generation: 28AUG2025 (10:47) Output File: ./IACSR2025/B784_SCE_2025/adabr_s009a
Table 14.2.1.5a Marstacimab is for Pfizer internal use.

3.1.3.3. 健康関連 QoL

B7841005 試験及び B7841007 試験では、血友病 A 及び血友病 B の患者集団を対象に、治療のベネフィットに対する患者の視点を示すために副次評価項目として患者報告アウトカム（PRO）を含めた。

3.1.3.3.1. Haem-A-QoL（17 歳以上）及び Haemo-QoL（12 歳以上、17 歳未満）

Haem-A-QoL（17 歳以上の治験参加者対象）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の治療効果は、B7841005 試験での 12 カ月間を超えて B7841007 試験での長期継続投与でも維持された（2.2.1.2.1.2.6.1 項、M5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 14.2.1.6）。

Haemo-QoL 評価項目の結果は M5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 14.2.1.7 に示した。

3.1.3.3.2. EQ-5D-5L

マルスタシマブ定期投与は、EQ-5D-5L Index スコア及び EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量で改善が認められ、患者の健康状態が維持されていることが示された。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は小程度であることが示された（2.2.1.2.1.2.6.2 項、M5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 14.2.1.8）。

EQ-5D-5L Index スコア及び EQ-VAS スコアにおけるマルスタシマブ定期投与の治療効果は、B7841005 試験での 12 カ月間を超えて B7841007 試験での長期継続投与でも維持された（2.2.3.1.2.9.2 項、M5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 14.2.1.8）。

3.1.3.4. 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 及び血友病 B の両部分集団において、インヒビター保有の有無によらず、青年及び成人の部分集団で同様に作用することが予測される。

部分集団のサンプルサイズが小さいものの、部分集団解析の有効性の結果はおおむね一貫していた。

B7841005 試験で、インヒビター保有の治験参加者に対する 12 カ月間のマルスタシマブ定期投与の有効性は、主要評価項目である治療を要した出血の ABR から、すべての部分集団（年齢、血友病型、人種、地理的地域など）でおおむね一貫していた。

- B7841005 試験で治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR は、血友病 A の部分集団（40 例）で 1.06、血友病 B の部分集団（11 例）で 2.68 であった。B7841007 試験での長期継続投与により、ABR は血友病 B の部分集団で 2.68 から 1.80 に低下し、血友病 A の部分集団では安定（1.06）していた。出血関連の重要な副次評価項目（関節出血、自然出血、標的関節出血、総出血）の ABR は血友病型の部分集団で一貫した結果であり、B7841007 試験での長期継続投与により、各 ABR 低値が維持された（M5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 14.2.2.1a, Table 14.2.2.2a）。

- B7841005 試験で治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR は、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者（13 例）で 0.76、18 歳以上の治験参加者（38 例）で 1.62 であった。出血関連の重要な副次評価項目のモデルに基づく平均 ABR は、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者と 18 歳以上の治験参加者でそれぞれ 0.76 及び 1.19（関節出血）、0.68 及び 0.95（自然出血）、0.61 及び 0.82（標的関節出血）、1.77 及び 5.12（総出血）であり、B7841007 試験での長期継続投与により、両年齢グループで治療を要した出血及び出血関連の重要な副次評価項目の ABR 低値が維持された（M5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 14.2.2.1a, Table 14.2.2.2a）。

- B7841005 試験で治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR は、黒人又はアフリカ系アメリカ人（8 例）で 0.50、アジア人（28 例）で 1.55、白人（15 例）で 1.65 であった。B7841007 試験での長期継続投与により、治療を要した出血の ABR は人種別の部分集団のいずれにおいてもおおむね類似しており、人種別のすべての部分集団で、治療を要した出血の ABR 低値が維持された（M5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 14.2.2.1a, Table 14.2.2.2a）。

- B7841005 試験で治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR は、中東地域（5 例）で 0.21、南アフリカ（7 例）で 0.58、欧州（8 例）で 1.03、アジア（27 例）で 1.61 であった。北米（4 例）では、平均 ABR（記述統計量）が 3.98 であった（モデルに基づく平均 ABR が得られなかった）。地理的地域別の部分集団間で、B7841007 試験での長期継続投与によ

り、治療を要した出血の ABR 低値が維持された（M5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 14.2.2.1a, Table 14.2.2.2a）。

3.2. 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者の長期データ（B7841005/B7841007 試験）

B7841005 試験から B7841007 試験に移行したインヒビター非保有の治験参加者（107 例）で、B7841005 試験での 12 カ月間を超えて、B7841007 試験での最長 1295.0 日間（約 43 カ月間）にわたりマルスタシマブの有効性〔治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR［2.95（95% CI: 2.21, 3.94）］、出血関連の副次評価項目及び健康関連 QoL〕は維持されている（B5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 11）。

3.3. 用量増量

3.3.1. 12 歳以上の治験参加者（B7841005/B7841007 試験）

B7841005 試験で、効果不十分のためマルスタシマブの用量を 150 mg から 300 mg に用量増量した治験参加者は、インヒビター非保有の治験参加者で 14/116 例（12.1%）、インヒビター保有の治験参加者で 4/51 例（7.8%）であり、B7851005 試験全体では 10.1%であった。インヒビター保有の 4 例のうち、1 例は一時的な用量増量であった（2.2.1.1.4 項）。全体として、用量増量はインヒビター保有又は非保有の両方の治験参加者に対して治療を要した出血の ABR の低下に有効であった。

- 観察期に出血時補充療法を受け、用量増量したインヒビター非保有の治験参加者（3 例）の平均 ABR は、用量増量前で 3.57 及び用量増量後で 2.98 であった。
- 観察期に定期補充療法を受け、用量増量したインヒビター非保有の治験参加者（11 例）の平均 ABR は、用量増量前で 14.03 及び用量増量後で 3.42 であった。
- 観察期に出血時補充療法を受け、用量増量したインヒビター保有の治験参加者（4 例）の平均 ABR は、用量増量前（4 例）で 5.89 及び用量増加後（3 例）で 3.71 であった（2.2.1.2.1.1.2 項）。

B7841007 試験（データカットオフ日：2025 年 5 月 [redacted] 日）で、投与期間の中央値（範囲）は 903.0 日間（34～1295 日間）であり、B7841005 試験から移行した 154 例のうち 26 例（16.9%）が新たに用量増量した。このうち、インヒビター非保有の治験参加者は 21/107 例（19.6%）、インヒビター保有の治験参加者は 5/47 例（10.6 %）であった。用量増量したインヒビター保有の 5 例中 1 例は B7841005 試験で一時的に用量増量した 1 例であった（B7841007 試験で再び用量増量した）。用量増量したインヒビター保有又は非保有の治験参加者の割合の違いは、主にインヒビター非保有の治験参加者の投与期間がより長いことに起因する［投与期間の中央値：616.0 日間（インヒビター保有）、959.0 日間（インヒビター非保有）］。全体として、用量増量は B7841007 試験で用量増量した治験参加者にも有用であり、インヒビター保有又は非保有の治験参加者の両方に、治療を要した出血の ABR の低下が認められた。

- 用量増量したインヒビター非保有の治験参加者（21 例）の平均 ABR は、用量増量前で 7.34 及び用量増量後で 5.98 であった。

- 用量増量したインヒビター保有の治験参加者（5 例）の平均 ABR は、用量増量前で 4.19 及び用量増量後で 2.09 であった。

B7841005 試験で用量増量した治験参加者は、B7841007 試験でも 300 mg 週 1 回投与を継続し、出血コントロールを維持した。用量増量後の治療を要した出血の平均 ABR はインヒビター保有コホート（3 例）で 2.63、インヒビター非保有コホート（13 例）で 4.47 であった。

B7841005 試験及び B7841007 試験を通して、インヒビター非保有の治験参加者では 35/116 例（30.2%）及びインヒビター保有の治験参加者では 8/51 例（15.7%）が用量増量した（一時的な用量増量を含む）。

用量増量した状態で B7841007 試験に組み入れられた治験参加者と B7841007 試験で新たに用量増量した治験参加者の両方を考慮すると、インヒビター非保有コホートで計 34 例［B7841005 試験で用量増量したインヒビター非保有の 14 例のうち、1 例は B7841007 試験に移行しなかった］、インヒビター保有コホートで計 8 例であり、用量増量後の治療を要した出血の ABR の平均値／中央値は、インヒビター非保有コホートで 5.41／2.51、インヒビター保有コホートで 2.30／1.46 であった（Table 6）。

全体として、B7841007 試験で用量増量した治験参加者の割合は、親試験である B7841005 試験よりもやや高かった。この増加は、追跡調査期間の延長に加え、B7841005 試験のインヒビター非保有コホートの解析結果に基づき、B7841007 試験の治験実施計画書改訂第 4 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）により用量増量の基準が拡大されたこと、及び用量増量した治験参加者における治療を要した出血の ABR の改善が要因である。用量増量の基準は、当初は自然出血のみを対象としていたが、自然出血及び外傷性出血の両方を対象とするように拡大され、評価期間も当初の 6 カ月間から 3 カ月間に短縮された。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

現在本邦でインヒビター非保有の先天性血友病患者に対して承認されているマルスタシマブの用法及び用量は以下のとおりである。

用法及び用量：通常、12 歳以上かつ体重 35kg 以上の患者には、マルスタシマブ（遺伝子組換え）として初回に 300mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150mg を皮下投与する。なお、体重 50kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300mg に増量して皮下投与できる。

12 歳以上のインヒビター保有の患者に対してもインヒビター非保有の患者と同様に、「初回に 300mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150mg を皮下投与する。なお、体重 50kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300mg に増量して皮下投与できる。」とすることの適切性は、第 3 相試験及び第 1b/2 相試験の有効性及び安全性の結果に基づいて確認されており（M2.7.3、M2.7.4、初回承認申請資料 M2.7.3、初回承認申請資料 M2.7.4）、PK 及び PD の結果からも支持された（M2.7.2）。

本一変申請にあたり、以下に示す根拠をふまえ、対象患者の体重下限についてはインヒビターの有無にかかわらず 25 kg とし、本一変申請におけるマルスタシマブの用法及び用量（案）を以下のとおりとする。現在承認されている用法及び用量からの変更箇所を取り消し線及び下線で示す。

用法及び用量（案）：通常、12 歳以上かつ体重 ~~35kg~~25kg 以上の患者には、マルスタシマブ（遺伝子組換え）として初回に 300mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150mg を皮下投与する。なお、体重 50kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300mg に増量して皮下投与できる。

B7841005 試験では当初体重下限を設定していなかったが、治験手順として 24 時間あたり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、治験実施計画書を改訂（治験実施計画書改訂第 5 版）し、最終的に体重下限を 35 kg と設定した。しかしながら、安全性が確認されている B7841002 試験での用量と実際の治験参加者の体重を基に算出した体重換算の用量 6 mg/kg（300 mg/50 kg）を超えないことを考慮すると、12 歳以上の治験参加者にマルスタシマブ 150 mg を投与する場合の体重の下限は 25 kg となる。実際に、小児治験参加者を対象として実施中の B7841008 試験では、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者の体重下限は 25 kg としている。

B7841005 試験のインヒビター非保有コホートで体重 35 kg 未満の治験参加者はいなかったが、B7841005 試験のインヒビター保有コホートでは、35 kg の体重下限の適用以前に 25 kg 以上 35 kg 未満の青年治験参加者 1 例がマルスタシマブ 150 mg の週 1 回投与を受けた（2.2.1 項、M2.7.6.1.5、M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 16.2.5.1.1i）。また、非盲検長期継続投与試験である B7841007 試験では、B7841008 試験から移行した体重 25 kg 以上 35 kg 未満の青年治験参加者 3 例（インヒビター保有患者 1 例、インヒビター非保有患者 2 例）がマルスタシマブ 150 mg の週 1 回投与を受けた（M2.7.6.2.5、M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 16.2.5.1）。

B7841005 試験又は B7841007 試験でマルスタシマブ 150 mg の週 1 回投与を受けた体重 25 kg 以上 35 kg 未満の青年治験参加者 4 例において、有効性については治療を要した ABR は全体集団と同様であり、安全性については治験薬と関連のある有害事象は認められておらず、安全性上の懸念はなかった（M2.7.6.1.5、M2.7.6.2.5）。

以上より、1) 安全性が確認されている体重換算の用量 6 mg/kg を考慮した体重の下限は 25 kg であること、2) 臨床試験で体重 25 kg 以上 35 kg 未満の青年治験参加者 4 例（インヒビター保有患者 2 例、インヒビター非保有患者 2 例）にマルスタシマブ 150 mg を週 1 回投与した際の有効性は全体集団と同様で、安全性上の懸念は認められなかったことから、インヒビターの有無にかかわらず、対象患者の体重下限を 35 kg から 25 kg に変更した。

また、12 歳以上 18 歳未満の青年患者に対するマルスタシマブの用法・用量の適切性について、インヒビター非保有コホートと同様、B7841005 試験から得られた有効性、安全性、PK 及び PD の結果（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR）に加え、母集団 PK 及び PKPD モデル解析及びシミュレーションの結果（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Supplement2）より確認した。母集団 PKPD 解析から、青年治験参加者における PK 及び最大トロンビン生成量の実測値と予測値は、おおむね良好に一致していた。インヒビターの有無にかかわらず、青年治験参加者における投与後の最大トロンビン生成量の中央値は、成人治験参加者と比較してやや低い傾向が認められるものの、個々の値はオーバーラップしていることや最大トロンビン生成量のばらつきを踏まえると、これらの差は臨床的に重要なものとは考えられず、インヒビター保有の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（M2.7.2.3.3.4）。

インヒビター保有の血友病 A 及び血友病 B 患者の疫学的背景や出血傾向の病態、治療コンセプト等は、国内外で同様である（M2.5.1）。また、インヒビター保有患者に対するマルスタシマブの有効性及び安全性は部分集団（年齢、血友病型、人種、民族、地理的地域）間で一貫していた。B7841005 試験の結果において、インヒビター非保有患者における PK 及び PD は日本人と外国人で大きな違いは認められず（初回承認申請資料 M2.7.2）、インヒビター保有患者における PK 及び PD はインヒビター非保有患者と臨床的に意味のある差は認められなかった（M2.7.2）。以上から、外因性及び内因性民族的要因によるマルスタシマブの有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられ、マルスタシマブに関する臨床試験の成績は青年及び成人の日本人のインヒビター保有血友病患者に一般化可能と考える。

5. 効果の持続、耐薬性

マルスタシマブは、TFPI を標的とするモノクローナル抗体であり、血液凝固外因系の活性化を通じて、血友病 A 及び血友病 B 患者に対する有効な予防的治療を提供することを主な治療目標としている。そのため、効果の持続性は重要な検討事項である。

5.1. 12 歳以上のインヒビター保有の青年及び成人

各試験において、B7841005 試験完了時点でインヒビター保有コホートのマルスタシマブ定期投与の曝露期間の中央値は、364.0 日間（12.1 カ月間）［範囲：259～406 日間（8.6～13.5 カ月間）］[a]であり、B7841007 試験のデータカットオフ日（2025 年 5 月 [redacted] 日）時点では 616.0 日（20.5 カ月間）［範囲：34～1240 日間（1.1～41.3 カ月間）］[a] であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 8, M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 9）。

B7841005 試験の投与期を完了したインヒビター保有の治験参加者 48 例のうち、47 例（97.9%）が B7841007 試験での投与継続を選択した（3.1.2.1 項、3.1.3 項）。

臨床有効性データセットを用いた解析から、主要評価項目及び副次評価項目で各 ABR は一貫して低値であり、有効性の持続性が示された（3.1.3 項）。該当する場合には、用量増量を許容する用法・用量により、より長期間にわたりマルスタシマブの有効性が持続し、改善が認められることが示された（3.3.1 項）。

さらに、B7841007 試験では、12 カ月間を超える期間で健康関連 QoL の改善が維持された（3.1.3.3 項）。

結論

M2.7.3 に示した B7841005 試験のインヒビター保有コホート及び B7841007 試験から得られた有効性データは、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における適応追加を支持するものである。初回承認申請資料及び本一変申請の M2.7.3 に示したインヒビター非保有コホートの長期継続投与データから、インヒビター非保有集団の長期有効性も裏付けられている。

[a] 期間（月）は1カ月間を30日間として換算した値を示す。

マルスタシマブによる定期的な予防投与は、12 歳以上の血友病 A（FVIII に対するインヒビター保有）又は血友病 B（FIX に対するインヒビター保有）の治験参加者における出血事象の予防に有効であることが示された。

あらかじめ規定した第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に基づき、治療を要した出血の ABR（主要評価項目）及び出血関連の主要副次評価項目［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）］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定期投与の優越性が示された。

Haem-A-QoL の身体的健康ドメインスコアから、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定期投与の優越性が示された（両側 p 値<0.0001）。総スコアについてもマルスタシマブ定期投与で改善が認められ、身体的健康及び全体的健康の改善が示された。

出血コントロールは、部分集団間（血友病型、年齢、人種、地理的地域など）で一貫して認められ、これらの部分集団間で認められたマルスタシマブの治療効果は主要解析の結果と一致していた。マルスタシマブは、観察期間中の ABR の範囲及びベースラインの標的関節数によらず、一貫した又は低下した ABR を示した。マルスタシマブの長期継続投与により、ABR 低値が維持され、PFP を用いた有用性と持続した有効性も認められた。B7841007 試験の任意のサブスタディの結果から PFP を用いたマルスタシマブ投与の有用性とリアルワールドでの有効性が示された（初回承認申請資料 M5.3.5.2 Study B7841007 Substudy CSR Section 5 参照）。また、必要に応じて用量増量した後には、治療を要した出血の ABR の低下が認められた。

6. 付録

M5.3.5.3 に Integrated Summary of Efficacy Tables を添付した。

7. 参考文献

1 Report on the annual global survey 2023. World Federation of Hemophilia.

2 Guiffrida AC, Genesini S, Franchini M, et al. Inhibitors in mild/moderate haemophilia A: two case reports and a literature review. Blood Transfus. 2008;6(3):163-8.

3 Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. for the INSIGHT Study Group. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. Blood. 2013;122 (11): 1954−62.

4 Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. Ther Adv Hematol. 2013;4(1):59-72.

5 MASAC Document 267 - MASAC recommendation concerning prophylaxis for hemophilia A and B with and without inhibitors. National Hemophilia Foundation. 2022:1-6. Foundation, 1-6.

6 Kiialainen A, Niggli M, Kempton CL, et al. Bone and joint health markers in persons with hemophilia A (PwHA) treated with emicizumab in HAVEN 3. Blood. 2019;134(Suppl 1):626.

7 Kuijlaars IAR, Timmer MA, de Kleijn P, et al. Monitoring joint health in haemophilia: factors associated with deterioration. Haemophilia. 2017;23(6):934-40.

8 Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, et al. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. Haemophilia. 2015;21(5):578-584. doi:10.1111/hae.12642

9 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Board. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013, 3(1), 1-150.

10 Itzler R, Buckner TW, Leebeek FWG, et al. Effect of etranacogene dezaparvovec on quality of life for severe and moderately severe haemophilia B participants: Results from the phase III HOPE-B trial 2 years after genetherapy. Haemophilia. 2024;30:1-11.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 6
略号及び用語の定義一覧 9
臨床的安全性の概要 11
1. 医薬品への曝露 14
1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 14
1.1.1. 総括的安全性評価計画 14
1.1.2. 製造販売承認申請に用いた安全性データの検討 14
1.1.3. 治験対象集団の選択 18
1.1.4. 安全性評価項目 18
1.1.5. 併合解析計画 18
1.1.6. 解析方法 18
1.1.6.1. 解析対象集団 18
1.1.6.2. MedDRA バージョン 18
1.1.6.3. 有害事象 19
1.1.6.4. 臨床検査及びその他の評価 21
1.1.6.5. 安全性における部分集団解析 22
1.1.6.6. 安全性の叙述の計画 22
1.1.6.7. 併用療法 23
1.2. 全般的な曝露状況 24
1.2.1. B7841005/B7841008/B7841007 試験の治験参加者の内訳 24
1.2.2. B7841005/B7841008/B7841007 試験（12 歳以上）の治験参加者の内訳 28
1.2.3. 曝露状況 32
1.2.3.1. マルスタシマブへの曝露状況 32
1.2.3.2. 凝固因子補充療法／バイパス療法の曝露 38
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 39
1.3.1. 人口統計学的特性 39
1.3.1.1. B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験における治験対象集団の人口統計学的特性 39
1.3.1.2. B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験における 12 歳以上の治験対象集団の人口統計学的特性 40
1.3.2. 病歴 46

1.3.2.1. 6 歳以上の治験参加者 46
1.3.2.2. 12 歳以上の治験参加者 46
2. 有害事象 46
2.1. 有害事象の解析 46
2.1.1. 比較的よくみられる有害事象 47
2.1.1.1. 有害事象の要約 47
2.1.1.2. 発現割合の高い有害事象 52
2.1.1.3. 治験薬と関連のある有害事象 63
2.1.2. 死亡 68
2.1.3. その他の重篤な有害事象 68
2.1.3.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 68
2.1.3.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 69
2.1.3.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 70
2.1.4. その他の重要な有害事象 70
2.1.4.1. 治験中止に至った有害事象 70
2.1.4.2. 用量変更又は投与中断に至った有害事象 72
2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析 73
2.1.5.1. 注目すべき有害事象 73
2.1.5.2. 免疫原性 86
2.1.5.3. 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者：グループ 4（B7841005/B7841007 試験） 92
2.1.5.4. 試験全体の安全性データ：グループ 6 93
2.1.6. Adverse Drug Reactions (ADR) 94
2.2. 個別有害事象の文章による説明 95
3. 臨床検査値の評価 95
3.1. 臨床検査値の経時的変化 95
3.1.1. フィブリン D ダイマー 96
3.1.2. プロトロンビンフラグメント 1+2 96
3.1.3. ヘモグロビン 97

3.1.3.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 97
3.1.3.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 97
3.1.3.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 97
3.1.4. ヘマトクリット 97
3.1.4.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 97
3.1.4.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 98
3.1.4.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 98
3.1.5. 肝機能検査 98
3.1.5.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 98
3.1.5.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 98
3.1.5.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 99
3.1.6. 活性化部分トロンボプラスチン時間（秒） 99
3.1.6.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 99
3.1.6.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 100
3.1.6.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 100
3.1.7. プロトロンビン時間（秒） 100
3.1.7.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 100
3.1.7.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 100
3.1.7.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 100
3.1.8. 血小板数 101

3.1.8.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 101
3.1.8.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 101
3.1.8.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 101
3.1.9. 血清クレアチニン 101
3.1.9.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 101
3.1.9.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 102
3.1.9.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 102
3.1.10. トロポニン I 102
3.1.11. フィブリノゲン 102
3.1.11.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 102
3.1.11.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 103
3.1.11.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 103
3.1.12. 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者における補助的な臨床検査値データ：グループ 4（B7841005/B7841007 試験） 103
3.1.13. 試験全体の臨床検査値データ：グループ 6 103
3.1.13.1. 12 歳以上のすべての治験参加者：グループ 6（B7841005/B7841008/B7841007 試験） 103
4. バイタルサイン、身体的検査所見及び安全性に関連する他の観察項目 104
4.1. バイタルサイン 104
4.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 104
4.1.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 105
4.1.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 105
4.1.4. 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者における補助的なバイタルサインデータ：グループ 4（B7841005/B7841007 試験） 105

4.1.5. 試験全体のバイタルサインデータ：グループ 6 106
4.1.5.1. 12 歳以上のすべての治験参加者：グループ 6（B7841005/B7841008/B7841007 試験） 106
4.2. 心電図 106
4.3. 身体的検査所見 107
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 107
5.1. 内因性要因 107
5.1.1. 年齢 107
5.1.2. 血友病型 107
5.1.2.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 108
5.1.2.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 108
5.1.2.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 109
5.1.3. 人種 109
5.1.3.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 109
5.1.3.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 109
5.1.3.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 110
5.1.4. 民族 110
5.1.4.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 110
5.1.4.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 110
5.1.4.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 110
5.2. 外因性要因 111
5.2.1. 地理的地域 111
5.2.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 111
5.2.1.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 111

5.2.1.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 111
5.3. 薬物相互作用 112
5.4. 妊娠及び授乳時の使用 112
5.5. 過量投与 113
5.6. 薬物乱用 113
5.7. 離脱症状及び反跳現象 113
5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 114
5.9. 特別な集団 114
6. 市販後データ 114
7. 付録 116
8. 参考文献 117

LIST OF TABLES

Table 1. Overall Strategy for the Safety Data Evaluation 12
Table 2. 本一変申請でマルスタシマブの安全性を評価した臨床試験 15
Table 3. Search Strategy for AESIs 20
Table 4. Safety Lab Tests Summarized in SCS 21
Table 5. Participant Evaluation Groups Enrolled in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 (Protocol B784_SCS_2025) 25
Table 6. Disposition Events Summary for Participants Enrolled in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 25
Table 7. Participant Evaluation Groups Enrolled for Participants of Age ≥12 Years in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 (Protocol B784_SCS_2025) 29
Table 8. Disposition Events Summary for Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 30
Table 9. Summary of Marstacimab Exposure for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 32
Table 10. Summary of Marstacimab Exposure for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 35

Table 11. Demographic Characteristics of Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 42

Table 12. Overall Summary of TEAEs (All Causalities) for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 47

Table 13. Overall Summary of TEAEs (All Causalities) for Participants of Age ≥12 - < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 50

Table 14. TEAEs by HLT, PT (All Causalities) with Frequency (≥5%) of Any Group for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 53

Table 15. TEAEs by HLT, PT (All Causalities) with Frequency (≥5%) of Any Group for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 56

Table 16. TEAEs by SOC and PT (Treatment Related) for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 64

Table 17. TEAEs by SOC and PT (Treatment Related) for Participants of Age ≥ 12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 66

Table 18. Summary of Serious TEAEs(All Causalities) by SOC and PT for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 69

Table 19. AEs Leading to Study Discontinuation by SOC and PT for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007- Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 70

Table 20. AEs Leading to Study Discontinuation by SOC and PT for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 72

Table 21. TEAEs of Special Interest for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 74

Table 22. TEAEs of Special Interest for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025) 77

Table 23. Mean (SD) Change From Baseline at Last Visit on Treatment for Participants With Inhibitors ≥12 Years of Age (Studies B7841005/B7841007) 98

Table 24. Mean (SD) Change from Baseline at Last Visit on Treatment for Participants With or Without Inhibitors ≥12 to <18 Years of Age (Studies B7841008/B7841007) 99

Table 25. Hemophilia Type Categories Across Studies 107

略号及び用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
ABR	annualized bleeding rate (s)：年間出血率
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
ADR	adverse drug reactions
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
aPCC	activated prothrombin complex concentrate：活性化プロトロンビン複合体製剤
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 concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
CBER	Center for Biologic Evaluation and Research：生物製剤評価研究センター
CDER	Center for Drug Evaluation and Research：医薬品評価研究センター
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
CYP	cytochrome p450：チトクロム P450
DDI	drug-drug interaction：薬物相互作用
DILI	drug-induced liver injury：薬物誘発性肝障害
ECG	electrocardiogram：心電図
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
FDA	Food and Drug Administration：米国保健福祉省食品医薬品局
FIX	Factor IX：血液凝固第 IX 因子
FVIII	Factor VIII：血液凝固第 VIII 因子
HLGT	(MedDRA) High Level Group Term：MedDRA 高位グループ語
HLT	(MedDRA) High Level Term：MedDRA 高位語
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
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
N, n	total number, total sample size
NAb	neutralizing antibody：中和抗体
PCC	prothrombin complex concentrate：プロトロンビン複合体製剤
PD	pharmacodynamic(s)：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	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PT	(MedDRA) Preferred Term：MedDRA 基本語
rFVIIa	recombinant tissue factor-activated coagulation Factor VIIa：遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
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
sec	second：秒
SMQ	Standardized MedDRA Query：MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class：器官別大分類
TEAE	treatment emergent adverse event：有害事象
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

マルスタシマブにおいて、現在承認が得られている効能又は効果は、「FVIII 又は FIX に対するインヒビターを保有しない先天性血友病患者における出血傾向の予防又は抑制」であり、用法及び用量は「通常、12 歳以上かつ体重 35kg 以上の患者には、マルスタシマブ（遺伝子組換え）として初回に 300mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150mg を皮下投与する。なお、体重 50kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300mg に増量して皮下投与できる。」である。

M2.7.4 では以下のデータについて示す。

- FVIII に対するインヒビター保有の血友病 A 又は FIX に対するインヒビター保有の血友病 B を有する 12 歳以上の青年及び成人における出血傾向の抑制又はその発現頻度の低減を目的としたマルスタシマブの定期投与の安全性データを示す。
- 12 歳以上のインヒビター非保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者におけるマルスタシマブの長期安全性を、初回承認申請以降の追加データを用いて示した。

本概要では以下の試験の併合安全性データを提示する。

- B7841005 試験：完了した成人及び青年治験参加者対象の第 3 相試験（データカットオフ日：2025 年 4 月 29 日）
- B7841008 試験：実施中の小児治験参加者対象の第 3 相試験（データカットオフ日：2025 年 5 月 [redacted] 日）
- B7841007 試験：実施中の第 3 相非盲検長期投与試験（データカットオフ日：2025 年 5 月 [redacted] 日）

安全性データは、以下のとおり、マルスタシマブの投与を 1 回以上受けた治験参加者を対象として示す。

年齢及び試験番号	インヒビター保有の治験参加者	インヒビター非保有の治験参加者	合計
≥18 years			
B7841005	38	97	135
B7841007	34	89	123
≥12 to <18 years			
B7841005	13	19	32
B7841007	13	18	31
B7841008	9	15	24
B7841007	9	12	21
≥6 to <12 years			
B7841008	16	52	68
B7841007	12	20	32
≥12 years			
B7841005	51	116	167
B7841007	47	107	154
B7841008	9	15	24
B7841007	9	12	21

併合解析データは以下のグループ別に収集した。

Table 1. Overall Strategy for the Safety Data Evaluation

併合グループ	併合データ
グループ1	B7841005試験の投与期及びB7841007試験（B7841005試験から組み入れ）における12歳以上のインヒビター保有の治験参加者。
グループ2	B7841008/B7841007試験（B7841008試験から組み入れ）における6歳以上12歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者を、インヒビター保有又は非保有別に提示する。
グループ3	B7841008/B7841007試験（B7841008試験から組み入れ）における12歳以上18歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者を、インヒビター保有又は非保有別に提示する。
グループ4	B7841005/B7841007試験（B7841005試験から組み入れ）における12歳以上のインヒビター非保有の治験参加者。
グループ5	B7841005試験、B7841008試験及びB7841007試験におけるグループ1～4の6歳以上で重複を除いた治験参加者[a]を、インヒビター保有又は非保有別に提示する。
グループ6	B7841005試験、B7841008試験及びB7841007試験のグループ1、3及び4の12歳以上で重複を除いた治験参加者[a]を、インヒビター保有又は非保有別に提示する。

a 複数試験にわたるデータ解析では、同じ治験参加者が複数試験（例：親試験及び非盲検長期継続投与試験）に参加した場合に1例として集計した。

注）グループ2及び5は、本一変申請における適応追加の対象外のためM5に結果を提示する。

グループ 1 及び 3 の包括的なデータを M2.7.4 に示す。

グループ 6 における因果関係を問わない有害事象、治験薬と関連のある有害事象、中止に至った有害事象、重篤な有害事象、死亡、注目すべき有害事象、臨床検査及びバイタルサインは、部分集団解析を実施せずに結果を提示する（2.1.5.4.1 項、3.1.13.1 項及び 4.1.5.1 項）。

マルスタシマブは、年齢グループ及びインヒビターの有無にかかわらず、全般に安全で忍容性は良好であった。

因果関係を問わない有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合及び重症度は、インヒビター保有又は非保有の治験参加者間で全般に同程度であった（詳細は以下の Table Summary of TEAEs, SAEs and AESIs Across Age Groups and Inhibitor Status を参照）。

開発プログラム全体及びマルスタシマブの投与を受けた 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の血友病治験参加者（B7841005 試験、B7841007 試験及び B7841008 試験）（191 例）において、長期継続投与試験である B7841007 試験のインヒビター非保有コホートに組み入れられた血友病 A の成人治験参加者に、マルスタシマブ投与開始から約 3 年後に血栓事象（鎖骨下静脈血栓症）が 1 例に認められた［B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験でマルスタシマブが投与された 12 歳以上の治験参加者 191 例中 1 例（0.5%）］。

Summary of TEAEs, SAEs and AESIs Across Age Groups and Inhibitor Status

	Age ≥12 Years, Group 1 B7841005 /B7841007 Inhibitors N=51	Age ≥12 to <18 Years, Group 3 B7841008/B7841007 Inhibitors N=9	Age ≥12 to <18 Years, Group 3 B7841008/B7841007 Non-Inhibitors N=15	Age ≥12 Years, Group 4 B7841005 /B7841007 Non-Inhibitors N=116
TEAEs (all-causality)	42 (82.4%)	7 (77.8%)	8 (53.3%)	99 (85.5%)
Grade 3 events	4 (7.8%)	0	1 (6.7%)	-
TEAEs (treatment related)	16 (31.4%)	3 (33.3%)	2 (13.3%)	30 (25.9%)
SAEs	2 (3.9%)	0	0	24 (20.7%)
AESIs	29 (56.9%)	3 (33.3%)	3 (20.0%)	62 (53.4%)
ISRs	4 (7.8%)	1 (11.1%)	1 (6.7%)	11 (9.5%)
Thromboembolic events	0	0	0	1 (0.9%)

Participants are only counted once per treatment per event.

なお、B7841005 試験のインヒビター保有コホートに組み入れられた日本人治験参加者は 2 例で、このうち 1 例（前治療として定期補充療法を受けた治験参加者）は治験完了し、他の 1 例（前治療としての出血時補充療法を受けた治験参加者）は観察期に治験を中止（重篤な有害事象である冠動脈疾患により中止）したため治験薬の投与は受けなかった。B7841005 試験から 5 例（インヒビター保有：1 例、インヒビター非保有：4 例）が B7841007 試験に移行した。このうち 1 例（インヒビター非保有）は、同意撤回により Day 377 にマルスタシマブの投与を中止した。また、B7841007 試験のデータカットオフ時点（2025 年 5 月 [redacted] 日）で、B7841008 試験から B7841007 試験に移行した日本人の治験参加者は計 4 例（インヒビター保有：3 例、インヒビター非保有：1 例）であった。

日本人治験参加者に認められた安全性の結果を M2.7.6 の 1.4 項（B7841005 試験）及び 2.4 項（B7841007 試験）に示した（B7841005 試験に組み入れられたインヒビター非保有の 4 例については初回承認申請資料参照）。

B7841007 試験のデータカットオフ（2025 年 5 月 ■ 日）後に、インヒビター保有コホートの血友病 A の成人治験参加者 1 例に脳梗塞（治験薬と関連あり）が認められ、その後、致死的な脳出血（治験薬と関連なし）が認められた。詳細は 2.1.2 項に示した。

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1. 総括的安全性評価計画

本項では、本概要の安全性データに寄与した治験の背景情報、評価項目及び解析方法、治験参加者の併合解析方法を示した。

1.1.2. 製造販売承認申請に用いた安全性データの検討

本概要に寄与したマルスタシマブ臨床試験の要約を Table 2 に示した。

Table 2.　本一変申請で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：完了 インヒビター保有：完了	12 歳以上 75 歳未満の青年及び成人でインヒビター保有又は非保有の重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B（FVIII 活性が 1%未満又は FIX 活性が 2%以下）の治験参加者を対象とした多施設共同、one-way クロスオーバー、非盲検試験。6 カ月間の観察期の凝固因子補充療法又はバイパス療法による出血時補充療法と、12 カ月間の投与期のマルスタシマブの定期投与を比較する。 前治療： インヒビターの有無により、rFVIIa、PCC 又は aPCC 製剤（インヒビター保有コホート）、FVIII 又は FIX 製剤（インヒビター非保有コホート） による前治療としての出血時補充療法 FVIII 又は FIX 製剤による前治療としての定期補充療法	マルスタシマブ用量： 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 観察期の凝固因子補充療法又はバイパス療法による出血時補充療法と、12 カ月間の投与期のマルスタシマブ皮下投与による定期投与を比較する。 FVIII 又は FIX 製剤による前治療としての定期補充療法と、12 カ月間の投与期のマルスタシマブ皮下投与による定期投与を比較する。	投与例数：167 例 インヒビター非保有コホート （116 例） 血友病 A：91 例 血友病 B：25 例 インヒビター保有コホート （51 例） 血友病 A：40 例 血友病 B：11 例	有害事象、重篤な有害事象、血栓事象の発現割合及び重症度、免疫原性（マルスタシマブに対する ADA 及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及び重症度、身体的検査及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、重度の過敏症及びアナフィラキシー反応の発現割合	投与：12 カ月間 安全性追跡調査：28～35 日間（B7841007 試験に移行しない場合）

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 試験又は B7841008 試験を完了した青年及び成人の重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B（FVIII 活性 1%未満又は FIX 活性 2%以下）の治験参加者（インヒビター保有又は非保有）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、忍容性及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：成人及び青年、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	投与例数：175 例 インヒビター非保有コホート（B7841005 試験から組み入れ） （107 例） 血友病 A：83 例 血友病 B：24 例 インヒビター保有コホート（B7841005 試験から組み入れ） （47 例） 血友病 A：37 例 血友病 B：10 例 インヒビター非保有コホート（B7841008 試験から組み入れ） （12 例） 血友病 A：9 例 血友病 B：3 例 インヒビター保有コホート（B7841008 試験から組み入れ） （9 例） 血友病 A：7 例 血友病 B：2 例	有害事象、重篤な有害事象、血栓事象の発現割合及び重症度、血栓性微小血管症の発現割合及び重症度、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 及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及び重症度、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、重度の過敏症及びアナフィラキシー反応の発現割合	投与： 追跡調査：マルスタシマブが各国で市販される又は治験参加者が 7 年間の治験参加期間を完了するまで継続する。

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
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又は非保有の重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B（FVIII 活性が 1%未満又は 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 前治療： インヒビター保有コホート： rFVIIa、PCC、aPCC 製剤（例：ファイバ）又は使用可能な地域ではバイクロットによる出血時補充療法による治療歴 インヒビター非保有コホート：FVIII 又は FIX 製剤による前治療としての定期補充療法	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 用量は現時点で未定	投与例数：92 例 インヒビター非保有コホート 12 歳以上 18 歳未満：14 例（血友病 A：10 例、血友病 B：4 例） 6 歳以上 12 歳未満：22 例（血友病 A：15 例、血友病 B：7 例） インヒビター保有コホート 12 歳以上 18 歳未満：9 例（血友病 A：7 例、血友病 B：2 例） 6 歳以上 12 歳未満：12 例（血友病 A：3 例、血友病 B：9 例） 年齢別全例数 12 歳以上 18 歳未満：24 例（インヒビター非保有：15 例、インヒビター保有：9 例） 6 歳以上 12 歳未満：68 例（インヒビター非保有：52 例、インヒビター保有：16 例）	有害事象、重篤な有害事象、血栓事象の発現割合及び重症度、血栓性微小血管症の発現割合及び重症度、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 及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及び重症度、重度の過敏症及びアナフィラキシー反応の発現割合	投与：12 カ月 安全性追跡調査：28～35 日 （B7841007 試験に移行しない場合）

a. データカットオフ日までの投与例数
b. 治験実施計画書の規定により 150 mg 又は 300 mg まで用量増量可能

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験の試験デザインについては M5.3.5.2 B7841005 Protocol Section 3.1、B7841008 Protocol Section 3.1 及び B7841007 Protocol Section 3.1 に示した。

本概要では、併合解析データのみを提示する。各試験の安全性データについては個々の治験総括報告書（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.2.1, B7841007 Interim CSR Section 5.2.1）を参照のこと。

1.1.3. 治験対象集団の選択

親試験である第 3 相検証的試験 B7841005 試験及び B7841008 試験と、それぞれの長期投与試験である第 3 相非盲検長期継続投与試験 B7841007 試験を併合した安全性解析データは 2 項に示し、投与グループについては Table 1 に示した。

1.1.4. 安全性評価項目

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
- 注目すべき有害事象
- 免疫原性
- 臨床検査／バイタルサイン

1.1.5. 併合解析計画

マルスタシマブの 3 つの第 3 相試験（B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験）における、追加適応を支持するための安全性データの評価に関する全体的な計画を Table 1 に示した。

1.1.6. 解析方法

1.1.6.1. 解析対象集団

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した。

1.1.6.2. MedDRA バージョン

各試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、同じ MedDRA version（すなわち、最終の治験総括報告書／概要の作成時に使用した最新の MedDRA version）に統一した。この方法により重大な影響が生じることはないと考えられるが、併合解析における要約件数が、各治験総括報告書で報告された個々の試験の件数の合計と一致しない可能性がある。

併合解析では、MedDRA version 28.0 を使用した。また、臨床試験結果の有害事象名の和訳には MedDRA/J の 28.0 版を用いた。ただし、SMQ の和訳には各試験のデータベースリリース時の MedDRA version を用いた。

1.1.6.3. 有害事象

併合解析に含めたすべての治験で、ベースライン時に同様の事象が同程度又はそれを上回る重症度で認められたか否かにかかわらず、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。

マルスタシマブ皮下注射の初回投与日から最終来院日までに発現したすべての有害事象を解析に含めた。その他の安全性評価項目については、マルスタシマブ皮下注射の初回投与日から最終投与後 28 日以内のすべてのデータを含めた。

スクリーニング期間中に発現した有害事象は、併合解析には含めなかった。

治験参加者 1 例に特定の有害事象（PT）が複数回発現した場合は、最も高い重症度に基づき要約した。

1.1.6.3.1. 注目すべき有害事象

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験の治験実施計画書では、注目すべき有害事象には「注射部位反応」及び「血栓事象」が含まれ、これはマルスタシマブの作用機序（TFPI の阻害）、製剤又は投与方法（mAb、皮下注射）で生じた懸念される安全性関連事象に基づくものである。また、継続的なモニタリング（追加の臨床検査等）又は治療の変更（治験薬投与の延期又は中止等）を必要とする有害事象も含む。なお、COVID-19 は、血栓事象のリスクを増加させる可能性があることから注目すべき有害事象とした。過敏症、心機能、肝機能及び消化管機能に対する潜在的な影響並びに他の同種同効薬の開発プログラムで観察されたリスクも検討するため、関連する SMQ も選定した。血友病と関連のない、及び電子日誌に報告されていない可能性のある出血も含めた。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
- 出血
- 重度の過敏症及びアナフィラキシー反応
- 高血圧／血圧障害
- 潜在的な Hy’s law
- COVID-19/SARS-CoV-2 感染。COVID-19 は、血栓事象のリスクを高める可能性があるため、注目すべき有害事象として特定した。

- 消化管の非特異的炎症および機能障害[a]

検索方法の概要を Table 3 に示した。

治験依頼者による臨床及び安全性データのレビューにより注射部位反応を特定し、米国保健福祉省食品医薬品局（FDA）医薬品評価研究センター（CDER）及び生物製剤評価研究センター（CBER）による「Guidance for Industry Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products − Content and Format」（2006 年 1 月）に従い、本剤と薬理活性及び化学的に関連する薬効分類の薬剤との間で発現する副反応（adverse reactions）として報告される[1]。

Table 3. Search Strategy for AESIs

Event Type	MedDRA Search Strategy
Thrombotic and/or Embolic, Thrombotic Microangiopathy, Disseminated Intravascular Coagulation Haemorrhoids thrombosed	Embolic and thrombotic events (SMQ) Narrow
Injection site reactions	Extravasation events (injections, infusions and implants (SMQ) Narrow
Haemorrhages Coagulopathies and bleeding diatheses	Haemorrhages (SMQ) Narrow Coagulopathies and bleed diatheses (HLGT)
Anaphylactic reaction	Anaphylactic reaction (SMQ) Narrow
Hypersensitivity Drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome	Hypersensitivity (SMQ) Broad and Narrow Drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (SMQ) Narrow
Immune-mediated events and NAb+	Immune-mediated/autoimmune disorders (SMQ) Narrow
Angioedema, oedemia	Angioedema (SMQ) Narrow
Haemodynamic oedema, effusions and fluid overload	Haemodynamic oedema, effusions and fluid overload (SMQ) Narrow
Hypertension, Blood pressure disorders	Hypertension (SMQ) Narrow
Hepatic Disorders, Potential Hy's Law	Congenital, familial, neonatal and genetic disorders of the liver (SMQ) Narrow Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ) Narrow • Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ) Narrow • Drug related hepatic disorders - severe events only (SMQ) Narrow ○ Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ) Narrow ○ Hepatitis, non-infectious (SMQ) Narrow

[a] 有害事象名の和訳には MedDRA/ J 28.0 版を用いたが、SMQ の和訳には各試験のデータベースリリース時の MedDRA version を用いた。

Table 3. Search Strategy for AESIs

Event Type	MedDRA Search Strategy
	○ Liver neoplasms, benign (incl cysts and polyps) (SMQ) Narrow ○ Liver neoplasms, malignant and unspecified (SMQ) Narrow ○ Liver tumours of unspecified malignancy (SMQ) Narrow ○ Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ)Narrow ○ Liver-related coagulation and bleeding disturbances (SMQ) Narrow ○ Hepatic disorders specifically reported as alcohol-related (SMQ) Narrow ○ Liver infections (SMQ) Narrow
ECG abnormalities	Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) Narrow
Acute cardiac events	Ischaemic heart disease (SMQ) Narrow, Cardiac arrhythmias (SMQ) Narrow. Congenital and neonatal arrhythmias (SMQ) Narrow
COVID-19, SARS-CoV-2	COVID-19 (SMQ) Broad and Narrow
Gastrointestinal nonspecific and dysfunction conditions	Gastrointestinal nonspecific and dysfunction conditions (SMQ) Broad and Narrow

1.1.6.4. 臨床検査及びその他の評価

心電図及び身体的検査所見については治験総括報告書に示し、M2.7.4 では試験ごとに簡潔に示した。バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）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。測定値及びベースラインからの変化量を要約した（基準値下限、基準値及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 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)
Platelet count

Table 4. Safety Lab Tests Summarized in SCS

Serum creatinine
Troponin I
Fibrinogen

1.1.6.5. 安全性における部分集団解析

部分集団解析は、血友病型（血友病 A、血友病 B）、地理的地域（北米、欧州、アジア、中東及び南アフリカ）、人種及び民族別に実施した。

M2.7.4 では以下について要約した。

- SOC 及び PT 別の有害事象の発現割合及び重症度
- 治験薬との因果関係、SOC 及び PT 別の有害事象の発現割合及び重症度
- SOC 及び 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
- 注目すべき有害事象及び継続的モニタリングが必要な追加の事象の発現割合

1.1.6.6. 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示した。

以下のいずれかの基準を満たす治験参加者の安全性の叙述の計画に該当するすべての事象及び情報について、安全性の叙述を作成した。

- 重篤な有害事象（死亡を含む）
- 投与及び／又は治験の中止に至った非重篤な有害事象
- その他の重大で非重篤な有害事象
- 有害事象として報告されなかった臨床検査値異常
    - NAb 陽性
    - 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（ALP、ALT、AST、総ビリルビン）異常及び臨床検査データの評価に基づく判定を含む。
    - 心筋トロポニン I
- 環境曝露、妊娠中又は授乳期間中の曝露、及び職業的薬物曝露

- ABR 増加の叙述
  - 出血時補充療法又は定期補充療法において観察期の ABR>30
  - 出血時補充療法又は定期補充療法において投与期の ABR>4
- 治験参加者コホートの叙述
  - 青年
  - 血友病 B
- 用量増量［B7841005 試験（インヒビター保有の治験参加者）及び B7841007 試験（インヒビター保有又は非保有の治験参加者）］
  - B7841005 試験で効果不十分であったために、マルスタシマブ 300 mg 週 1 回に用量増量した治験参加者
  - B7841007 試験で効果不十分であったために、マルスタシマブ 300 mg 週 1 回に用量増量した治験参加者
- 用量増量［B7841008 試験及び B7841007 試験（インヒビター保有又は非保有の治験参加者）］
  - B7841008 試験で効果不十分であったために、マルスタシマブ 300 mg に用量増量した 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者、及びマルスタシマブ 75 mg から 150 mg に用量増量した 6 歳以上 12 歳未満の治験参加者
  - B7841007 試験で効果不十分であったために、マルスタシマブ 300 mg に用量増量した 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者、及びマルスタシマブ 75 mg から 150 mg に用量増量した 6 歳以上 12 歳未満の治験参加者
- 用量減量（理由を問わない）

1.1.6.7. 併用療法

併用療法には、処置、薬物療法又はワクチン接種を含む（処方薬、市販薬、並びに漢方薬、ビタミン剤及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）。併用可能療法及び併用禁止療法の要約は、個々の治験総括報告書に示した（M5.3.5.2. B7841005 Final CSR Section 4.5.2, B7841007 Interim CSR Section 4.5.2）。

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及びバイパス製剤の使用状況については 1.2.3.2 項に示した。凝固因子補充療法及びバイパス製剤以外の併用療法については、Appendix 1：Table 14.4.2.2a 及び Appendix 2：Table 14.4.2.2b に示した。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. B7841005/B7841008/B7841007 試験の治験参加者の内訳

6 歳以上の治験参加者における評価グループ及び治験参加者の内訳を Table 5 及び Table 6 にそれぞれ示した。

Table 5. Participant Evaluation Groups Enrolled in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 (Protocol B784_SCS_2025)

	B7841005 Non-Inhibitor (N=128)	B7841005 Inhibitor (N=60)	B7841007 Enrolled From B7841005 Non-Inhibitor (N=108)	B7841007 Enrolled From B7841005 Inhibitor (N=47)	B7841008 Non-Inhibitor (N=67)	B7841008 Inhibitor (N=25)	B7841007 Enrolled From B7841008 Non-Inhibitor (N=32)	B7841007 Enrolled From B7841008 Inhibitor (N=21)	All (Unique Participants) (N=280)
Entered*	128 (100.0)	60 (100.0)	108 (100.0)	47 (100.0)	67 (100.0)	25 (100.0)	32 (100.0)	21 (100.0)	280 (100.0)
Marstacimab Dataset#	116 (90.6)	51 (85.0)	107 (99.1)	47 (100.0)	67 (100.0)	25 (100.0)	32 (100.0)	21 (100.0)	259 (92.5)

*: into marstacimab treatment period for column B7841007 and B7841008; into Active Treatment Phase of Study B7841005 for columns B7841005 and All (Unique participants)
#: Defined as participants who took at least one dose of marstacimab
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : [redacted]APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025); B7841008(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 21AUG2025 (14:59) Output File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adsl_s002a
Table 14.1.1.1e Marstacimab is for Pfizer internal use.

Table 6. Disposition Events Summary for Participants Enrolled in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number (%) of Participants	B7841005 Non-Inhibitor (N=116) n (%)	B7841005 Inhibitor (N=51) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Non-Inhibitor (N=107) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Inhibitor (N=47) n (%)	B7841008 Non-Inhibitor (N=67) n (%)	B7841008 Inhibitor (N=25) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Non-Inhibitor (N=32) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Inhibitor (N=21) n (%)	All (Unique Participants) (N=259) n (%)
Disposition Phase*:									
Participants Entered:	116 (100.0)	51 (100.0)	107 (100.0)	47 (100.0)	67 (100.0)	25 (100.0)	32 (100.0)	21 (100.0)	259 (100.0)

Table 6. Disposition Events Summary for Participants Enrolled in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number (%) of Participants	B7841005 Non-Inhibitor (N=116) n (%)	B7841005 Inhibitor (N=51) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Non-Inhibitor (N=107) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Inhibitor (N=47) n (%)	B7841008 Non-Inhibitor (N=67) n (%)	B7841008 Inhibitor (N=25) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Non-Inhibitor (N=32) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Inhibitor (N=21) n (%)	All (Unique Participants) (N=259) n (%)
Status:									
Discontinued	5 (4.3)	3 (5.9)	12 (11.2)	1 (2.1)	3 (4.5)	0	0	0	24 (9.3)
Reason for Discontinuation#:									
Adverse Event	1 (0.9)	1 (2.0)	4 (3.7)	0	0	0	0	0	6 (2.3)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Failure To Meet Randomization Criteria	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Global Deterioration of Health Status	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lost To Follow-Up	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Medication Error Without Associated Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No Longer Meets Eligibility Criteria	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.4)

Table 6. Disposition Events Summary for Participants Enrolled in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number (%) of Participants	B7841005 Non-Inhibitor (N=116) n (%)	B7841005 Inhibitor (N=51) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Non-Inhibitor (N=107) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Inhibitor (N=47) n (%)	B7841008 Non-Inhibitor (N=67) n (%)	B7841008 Inhibitor (N=25) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Non-Inhibitor (N=32) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Inhibitor (N=21) n (%)	All (Unique Participants) (N=259) n (%)
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (0.8)
Withdrawal by Subject	4 (3.4)	0	7 (6.5)	1 (2.1)	0	0	0	0	12 (4.6)
Other	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Completed	111 (95.7)	48 (94.1)	0	0	33 (49.3)	21 (84.0)	0	0	6 (2.3)
Ongoing	0	0	95 (88.8)	46 (97.9)	31 (46.3)	4 (16.0)	32 (100.0)	21 (100.0)	229 (88.4)

*Marstacimab treatment period at each study for columns B7841007 and B7841008; Active Treatment Phase of Study B7841005 for columns B7841005 and B7841005/B7841007
#listing all reasons included in at least one study
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : [redacted]APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025); B7841008(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl adds Table Generation: 21AUG2025 (08:53) Output File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adds_s001a
Table 14.1.1.2e Marstacimab is for Pfizer internal use.

1.2.2. B7841005/B7841008/B7841007 試験（12 歳以上）の治験参加者の内訳

- B7841005 試験の投与期に移行したインヒビター保有の治験参加者 51 例中 48 例（94.1%）がマルスタシマブ投与期を完了した。データカットオフ日の 2025 年 5 月 [redacted] 日時点で、インヒビター保有の治験参加者 48 例が B7841005 試験を完了し、このうち 47 例が B7841007 試験に移行した。インヒビター保有の治験参加者 1 例（2.0%）は、治験参加者の意向により B7841007 試験に移行しなかった。

- B7841008 試験に組み入れられ、治験薬を投与したインヒビター保有の治験参加者 9 例及びインヒビター非保有の治験参加者 15 例のうち、それぞれ 9 例（100%）及び 12 例（100%）が 12 カ月間のマルスタシマブ投与期を完了した。2025 年 5 月 [redacted] 日時点で、親試験（B7841008 試験）を完了した 21 例が B7841007 試験に移行した。B7841008 試験では、インヒビター保有の治験参加者の中止は認められなかった。B7841008 試験のインヒビター非保有の治験参加者のうち、1 例（6.7%）は保護者による同意撤回により B7841007 試験に移行しなかった。また、B7841008 試験の 1 例（6.7%）は治験継続中である。

12 歳以上の治験参加者の評価グループ別の内訳を Table 7 に示した。また、治験中止を含む併合解析における治験参加者の内訳を Table 8 に示した。

Table 7. Participant Evaluation Groups Enrolled for Participants of Age ≥12 Years in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 (Protocol B784_SCS_2025)

	B7841005 Non-Inhibitor (N=128)	B7841005 Inhibitor (N=60)	B7841007 Enrolled From B7841005 Non-Inhibitor (N=108)	B7841007 Enrolled From B7841005 Inhibitor (N=47)	B7841008 Non-Inhibitor (N=15)	B7841008 Inhibitor (N=9)	B7841007 Enrolled From B7841008 Non-Inhibitor (N=12)	B7841007 Enrolled From B7841008 Inhibitor (N=9)	All (Unique Participants) (N=212)
Entered*	128 (100.0)	60 (100.0)	108 (100.0)	47 (100.0)	15 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)	9 (100.0)	212 (100.0)
Marstacimab Dataset#	116 (90.6)	51 (85.0)	107 (99.1)	47 (100.0)	15 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)	9 (100.0)	191 (90.1)

*: into marstacimab treatment period for column B7841007 and B7841008; into Active Treatment Phase of Study B7841005 for columns B7841005 and All (Unique participants)
#: Defined as participants who took at least one dose of marstacimab
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : [redacted]APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025); B7841008(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 21AUG2025 (15:04) Output File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adsl_s002b
Table 14.1.1.1f Marstacimab is for Pfizer internal use.

Table 8. Disposition Events Summary for Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number (%) of Participants	B7841005 Non-Inhibitor (N=116) n (%)	B7841005 Inhibitor (N=51) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Non-Inhibitor (N=107) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Inhibitor (N=47) n (%)	B7841008 Non-Inhibitor (N=15) n (%)	B7841008 Inhibitor (N=9) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Non-Inhibitor (N=12) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Inhibitor (N=9) n (%)	All (Unique Participants) (N=191) n (%)
Disposition Phase*:									
Participants Entered:	116 (100.0)	51 (100.0)	107 (100.0)	47 (100.0)	15 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)	9 (100.0)	191 (100.0)
Status:									
Discontinued	5 (4.3)	3 (5.9)	12 (11.2)	1 (2.1)	1 (6.7)	0	0	0	22 (11.5)
Reason for Discontinuation#:									
Adverse Event	1 (0.9)	1 (2.0)	4 (3.7)	0	0	0	0	0	6 (3.1)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Failure To Meet Randomization Criteria	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Global Deterioration of Health Status	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lost To Follow-Up	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Medication Error Without Associated Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 8. Disposition Events Summary for Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number (%) of Participants	B7841005 Non-Inhibitor (N=116) n (%)	B7841005 Inhibitor (N=51) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Non-Inhibitor (N=107) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Inhibitor (N=47) n (%)	B7841008 Non-Inhibitor (N=15) n (%)	B7841008 Inhibitor (N=9) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Non-Inhibitor (N=12) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Inhibitor (N=9) n (%)	All (Unique Participants) (N=191) n (%)
No Longer Meets Eligibility Criteria	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.5)
Withdrawal by Subject	4 (3.4)	0	7 (6.5)	1 (2.1)	0	0	0	0	12 (6.3)
Other	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Completed	111 (95.7)	48 (94.1)	0	0	13 (86.7)	9 (100.0)	0	0	6 (3.1)
Ongoing	0	0	95 (88.8)	46 (97.9)	1 (6.7)	0	12 (100.0)	9 (100.0)	163 (85.3)

*Marstacimab treatment period at each study for columns B7841007 and B7841008; Active Treatment Phase of Study B7841005 for columns B7841005 and B7841005/B7841007
#listing all reasons included in at least one study
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : [redacted]APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025); B7841008(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl adds Table Generation: 21AUG2025 (08:53) Output File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adds_s001b
Table 14.1.1.2f Marstacimab is for Pfizer internal use.

1.2.3. 曝露状況

1.2.3.1. マルスタシマブへの曝露状況

インヒビター保有の治験参加者におけるマルスタシマブへの曝露状況を、投与期間、曝露期間、総曝露期間、週あたりの平均投与量、投与忘れ日数[a]及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、一部のみ注射された場合の投与量は 75 mg（予定総投与量の 50%）とみなした。

1.2.3.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

- B7841005/B7841007 試験では、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者 51 例における投与期間の中央値は 931.0 日（範囲：259.0～1605 日）、総曝露期間は 125.1 人年であった。
- B7841005/B7841007 試験では、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者 8 例において、効果不十分であったためマルスタシマブの投与量を 150 mg から 300 mg に増量し、300 mg での投与期間の中央値は 573.0 日（範囲：469.0～1235 日）、総曝露期間は 14.2 人年であった。

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における曝露状況の詳細は Table 9 に示した。300 mg に用量増量した治験参加者については Appendix 1：Table 14.4.1.1a に示した。B7841005 試験及び B7841007 試験における 12 歳以上の治験参加者（300 mg に用量増量した治験参加者を含む）のマルスタシマブの曝露状況は Appendix 1：Table 14.4.1g 及び Table 14.4.1.1g に示した。

Table 9. Summary of Marstacimab Exposure for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	B7841005 (N=51)	B7841007 (N=47)	B7841005/ B7841007 (N=51)
Duration of Treatment (Day)[1]			
n	51	47	51
Mean (SD)	358.5 (24.19)	583.2 (331.43)	896.0 (366.38)
Median	364.0	616.0	931.0
(Min, Max)	(259.0, 406.0)	(34.0, 1240)	(259.0, 1605)
Category, n (%)[2]			
< 1 Month	0	0	0
≥ 1 Month to < 3 Months	0	3 (6.4)	0
≥ 3 Months to < 6 Months	0	4 (8.5)	0
≥ 6 Months to < 9 Months	2 (3.9)	4 (8.5)	2 (3.9)

[a] 投与忘れ日数=Max［上限（投与期間/ 7）－投与日数, 0］

Table 9. Summary of Marstacimab Exposure for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	B7841005 (N=51)	B7841007 (N=47)	B7841005/ B7841007 (N=51)
≥ 9 Months to < 12 Months	13 (25.5)	4 (8.5)	1 (2.0)
≥ 12 Months to < 15 Months	36 (70.6)	1 (2.1)	6 (11.8)
≥ 15 Months to < 18 Months	0	3 (6.4)	2 (3.9)
≥ 18 Months to < 21 Months	0	7 (14.9)	4 (7.8)
≥ 21 Months to < 24 Months	0	7 (14.9)	3 (5.9)
≥ 24 Months to < 27 Months	0	0	2 (3.9)
≥ 27 Months to < 30 Months	0	5 (10.6)	2 (3.9)
≥ 30 Months to < 33 Months	0	3 (6.4)	8 (15.7)
≥ 33 Months to < 36 Months	0	1 (2.1)	7 (13.7)
≥ 36 Months to < 39 Months	0	4 (8.5)	0
≥ 39 Months	0	1 (2.1)	14 (27.5)
Total Exposure (Participant Years)*	50.1	75.0	125.1
Exposure Days per Participant[3]			
n	51	47	51
Mean (SD)	50.5 (4.15)	82.5 (46.68)	126.6 (51.99)
Median	51.0	88.0	133.0
(Min, Max)	(31.0, 58.0)	(5.0, 176.0)	(31.0, 228.0)
Average Weekly Dose (mg) per Participant[4]			
n	51	47	51
Mean (SD)	153.7 (11.68)	170.3 (49.64)	163.4 (33.37)
Median	152.9	150.0	150.8
(Min, Max)	(129.7, 207.3)	(131.3, 300.0)	(129.7, 269.4)
Number of Missed Dose Days[5]			
n	51	47	51
Mean (SD)	0.9 (1.44)	0.9 (2.42)	1.6 (2.64)
Median	0.0	0.0	1.0
(Min, Max)	(0.0, 6.0)	(0.0, 15.0)	(0.0, 15.0)
Percent of Missed Dose Days (%)[6]			
n	51	47	51

Table 9. Summary of Marstacimab Exposure for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	B7841005 (N=51)	B7841007 (N=47)	B7841005/ B7841007 (N=51)
Mean (SD)	1.8 (3.15)	1.1 (2.49)	1.5 (2.74)
Median	0.0	0.0	0.7
(Min, Max)	(0.0, 16.2)	(0.0, 12.5)	(0.0, 16.2)

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.
B7841005 and B7841007 includes participants that dosed in the respective studies. B7841005/B7841007 includes participants that dosed during the parent study and continued into B7841007.
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : [redacted]APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025); B7841008(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adex Table Generation: 21AUG2025 (08:53) Output
File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adex_s001_expa
Table 14.4.1a Marstacimab is for Pfizer internal use.

1.2.3.1.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験において、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者の平均投与期間は Appendix 2：Table 14.4.1b に示し、150 mg に用量増量した治験参加者については Appendix 2：Table 14.4.1.1b に示した。

1.2.3.1.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

- B7841008/B7841007 試験では、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者 24 例における投与期間の中央値は 650.5 日（範囲：49.0～866.0 日）、総曝露期間は 40.0 人年であった。

- B7841008/B7841007 試験では、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者 4 例において、効果不十分であったためマルスタシマブの投与量を 150 mg から 300 mg に増量し、300 mg での投与期間の中央値は 458.5 日（範囲：84.0～462.0 日）、総曝露期間は 4.0 人年であった。

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における曝露状況の詳細は Table 10 に示した。効果不十分であったためにマルスタシマブの投与量を 300 mg に増量した治験参加者の曝露状況は Appendix 1：Table 14.4.1.1c に示した。

Table 10. Summary of Marstacimab Exposure for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	Inhibitor			Non-Inhibitor			Overall		
	B7841008 (N=9)	B7841007 (N=9)	B7841008/ B7841007 (N=9)	B7841008 (N=15)	B7841007 (N=12)	B7841008/ B7841007 (N=15)	B7841008 (N=24)	B7841007 (N=21)	B7841008/ B7841007 (N=24)
Duration of Treatment (Day)[1]									
n	9	9	9	15	12	15	24	21	24
Mean (SD)	364.9 (4.65)	343.1 (131.60)	708.0 (131.63)	332.4 (89.70)	270.3 (121.82)	548.7 (216.56)	344.6 (71.86)	301.5 (128.26)	608.4 (201.94)
Median (Min, Max)	364.0 (357.0, 374.0)	385.0 (105.0, 497.0)	759.0 (471.0, 866.0)	364.0 (49.0, 373.0)	283.5 (54.0, 427.0)	623.0 (49.0, 791.0)	364.0 (49.0, 374.0)	301.0 (54.0, 497.0)	650.5 (49.0, 866.0)
Category, n (%)[2]									
< 1 Month	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥ 1 Month to < 3 Months	0	0	0	1 (6.7)	2 (16.7)	1 (6.7)	1 (4.2)	2 (9.5)	1 (4.2)
≥ 3 Months to < 6 Months	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	2 (9.5)	0
≥ 6 Months to < 9 Months	0	0	0	1 (6.7)	3 (25.0)	1 (6.7)	1 (4.2)	3 (14.3)	1 (4.2)
≥ 9 Months to < 12 Months	1 (11.1)	1 (11.1)	0	1 (6.7)	4 (33.3)	0	2 (8.3)	5 (23.8)	0
≥ 12 Months to < 15 Months	8 (88.9)	5 (55.6)	0	12 (80.0)	3 (25.0)	3 (20.0)	20 (83.3)	8 (38.1)	3 (12.5)
≥ 15 Months to < 18 Months	0	1 (11.1)	2 (22.2)	0	0	0	0	1 (4.8)	2 (8.3)

Table 10. Summary of Marstacimab Exposure for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	Inhibitor			Non-Inhibitor			Overall		
	B7841008 (N=9)	B7841007 (N=9)	B7841008/ B7841007 (N=9)	B7841008 (N=15)	B7841007 (N=12)	B7841008/ B7841007 (N=15)	B7841008 (N=24)	B7841007 (N=21)	B7841008/ B7841007 (N=24)
≥ 18 Months to < 21 Months	0	0	0	0	0	3 (20.0)	0	0	3 (12.5)
≥ 21 Months to < 24 Months	0	0	1 (11.1)	0	0	4 (26.7)	0	0	5 (20.8)
≥ 24 Months to < 27 Months	0	0	5 (55.6)	0	0	3 (20.0)	0	0	8 (33.3)
≥ 27 Months to < 30 Months	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Total Exposure (Participant Years)*	9.0	8.5	17.4	13.7	8.9	22.5	22.6	17.3	40.0
Exposure Days per Participant[3]									
n	9	9	9	15	12	15	24	21	24
Mean (SD)	52.2 (0.83)	43.7 (15.58)	95.9 (15.86)	47.4 (12.78)	38.3 (16.96)	78.1 (30.56)	49.2 (10.27)	40.6 (16.20)	84.8 (27.09)
Median (Min, Max)	52.0 (51.0, 54.0)	49.0 (15.0, 61.0)	102.0 (67.0, 113.0)	52.0 (7.0, 53.0)	40.5 (8.0, 61.0)	89.0 (7.0, 113.0)	52.0 (7.0, 54.0)	41.0 (8.0, 61.0)	92.5 (7.0, 113.0)
Average Weekly Dose (mg) per Participant[4]									
n	9	9	9	15	12	15	24	21	24
Mean (SD)	160.6 (24.18)	154.7 (59.07)	156.5 (40.21)	159.8 (19.70)	178.8 (58.37)	167.2 (34.35)	160.1 (20.97)	168.5 (58.46)	163.2 (36.17)
Median (Min, Max)	152.9 (150.0, 225.0)	150.0 (91.4, 300.0)	151.3 (118.7, 258.1)	152.9 (147.2, 225.0)	150.0 (140.2, 300.0)	152.5 (144.7, 258.1)	152.9 (147.2, 225.0)	150.0 (91.4, 300.0)	151.8 (118.7, 258.1)

Table 10. Summary of Marstacimab Exposure for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	Inhibitor			Non-Inhibitor			Overall		
	B7841008 (N=9)	B7841007 (N=9)	B7841008/ B7841007 (N=9)	B7841008 (N=15)	B7841007 (N=12)	B7841008/ B7841007 (N=15)	B7841008 (N=24)	B7841007 (N=21)	B7841008/ B7841007 (N=24)
Number of Missed Dose Days[5]									
n	9	9	9	15	12	15	24	21	24
Mean (SD)	0.1 (0.33)	5.4 (10.27)	5.4 (10.27)	0.3 (0.59)	0.3 (1.15)	0.5 (1.30)	0.2 (0.51)	2.5 (7.05)	2.3 (6.62)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
(Min, Max)	(0.0, 1.0)	(0.0, 25.0)	(0.0, 25.0)	(0.0, 2.0)	(0.0, 4.0)	(0.0, 5.0)	(0.0, 2.0)	(0.0, 25.0)	(0.0, 25.0)
Percent of Missed Dose Days (%)[6]									
n	9	9	9	15	12	15	24	21	24
Mean (SD)	0.2 (0.63)	8.2 (15.38)	4.7 (8.63)	0.5 (1.12)	0.5 (1.89)	0.5 (1.17)	0.4 (0.96)	3.8 (10.56)	2.0 (5.57)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
(Min, Max)	(0.0, 1.9)	(0.0, 39.1)	(0.0, 21.7)	(0.0, 3.8)	(0.0, 6.6)	(0.0, 4.4)	(0.0, 3.8)	(0.0, 39.1)	(0.0, 21.7)

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.
B7841008 and B7841007 includes participants that dosed in the respective studies. B7841008/B7841007 includes participants that dosed during the parent study and continued into B7841007.
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : [redacted]APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025); B7841008(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adex Table Generation: 21AUG2025 (08:53) Output File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adex_s001_expc
Table 14.4.1c Marstacimab is for Pfizer internal use.

1.2.3.1.4. 補助的曝露データ：グループ 4

12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者

- B7841005/B7841007 試験のインヒビター非保有コホートの更新データに基づき、12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者 116 例の投与期間の中央値は 1307.0 日（範囲：28.0～1659.0 日）、総曝露期間は 383.8 人年であった（Appendix 1：Table 14.4.1d）。

- B7841005/B7841007 試験では、12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者 35 例において、効果不十分であったためにマルスタシマブの投与量を 150 mg から 300 mg に増量し、投与期間の中央値は 785.0 日（範囲：49.0～1385 日）、総曝露期間は 63.5 人年であった（Appendix 1：Table 14.4.1.1d）。

B7841005 試験及び B7841007 試験における 12 歳以上の治験参加者（300 mg に用量増量した治験参加者を含む）のマルスタシマブの曝露状況を Appendix 1：Table 14.4.1g 及び Table 14.4.1.1g に示した。

1.2.3.1.5. 試験全体の曝露データ：グループ 6

12 歳以上の全治験参加者

- B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験全体では、12 歳以上の治験参加者 191 例の投与期間の中央値は 1178.0 日（範囲：28.0～1659.0 日）、総曝露期間は 548.8 人年であった（Appendix 1：Table 14.4.1f）。

- B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験全体では、12 歳以上の治験参加者 47 例において、効果不十分であったためにマルスタシマブの投与量を 300 mg に増量し、300 mg での投与期間の中央値は 593.0 日（範囲：21.0～1357 日）、総曝露期間は 79.9 人年であった（Appendix 1：Table 14.4.1.1f）。

1.2.3.2. 凝固因子補充療法／バイパス療法の曝露

1.2.3.2.1. 12 歳以上の治験参加者（B7841005/B7841007 試験）

マルスタシマブ投与期間中の凝固因子補充療法

- B7841005/B7841007 試験では、12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者 97 例の 1 年あたりの平均総投与量は 390.4（SD：517.71）IU/kg、凝固因子補充療法の平均投与期間は 19.1（SD：21.67）日であった。

マルスタシマブ投与期間中のバイパス療法

- B7841005/B7841007 試験では、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者 5 例（9.8%）において、1 年あたりの aPCC の平均総投与量は 252.71（SD：266.493）IU/kg、1 回投与あたりの平均総投与量は 35.24（SD：10.733）IU/kg であった。また、インヒビター保有の治験参加者 27 例（52.9%）において、1 年あたりの rFVIIa の平均総投与量は 1240.12（SD：1962.073）μg/kg、1 回投与あたりの平均総投与量は 94.32（SD：43.988）μg/kg であった。

12歳以上の治験参加者におけるバイパス療法の曝露状況の詳細はAppendix 1：Table 14.4.2.1a及びTable 14.4.2.1d（該当なし）に示した。B7841005/B7841007試験に組み入れられた12歳以上のインヒビター非保有の治験参加者における凝固因子補充療法の併用の状況はAppendix 1：Table 14.4.2.1fnに示した。

1.2.3.2.2. 6 歳以上 12 歳未満の治験参加者（B7841008/B7841007 試験）

6 歳以上 12 歳未満の治験参加者における凝固因子補充療法及びバイパス療法の曝露状況の詳細は Appendix 2：Table 14.4.2.1bi に示した。B7841008/B7841007 試験に組み入れられた 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター非保有の治験参加者における凝固因子補充療法の併用の状況は Appendix 2：Table 14.4.2.1bn に示した。

1.2.3.2.3. 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブ投与期間中の凝固因子補充療法

- B7841008/B7841007 試験では、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター非保有の治験参加者 12 例の 1 年あたりの平均総投与量は 331.0（SD：432.25）IU/kg であり、凝固因子補充療法の平均投与期間は 5.8（SD：4.22）日であった。

マルスタシマブ投与期間中のバイパス療法

- B7841008/B7841007 試験では、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有の治験参加者 2 例（22.2%）の 1 年あたりの aPCC の平均総投与量は 63.75（SD：34.449）IU/kg であり、1 回投与あたりの平均総投与量は 31.51（SD：16.501）IU/kg であった。また、インヒビター保有の治験参加者 3 例（33.3%）の 1 年あたりの rFVIIa の平均総投与量は 687.02（SD：704.281） µg/kg であり、1 回投与あたりの平均総投与量は 90.09（SD：11.411）µg/kg であった。

12 歳以上 18 歳未満の治験参加者におけるバイパス製剤の曝露状況の詳細は Appendix 1：Table 14.4.2.1ci に示した。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1. 人口統計学的特性

1.3.1.1. B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験における治験対象集団の人口統計学的特性

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験における治験参加者の人口統計学的特性は Appendix 3：Table 14.1.2.1e に示した。

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験に組み入れられた治験参加者の人口統計学的特性及び血友病歴の要約は Appendix 3：Table 14.1.2.2e に示した。

1.3.1.2. B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験における 12 歳以上の治験対象集団の人口統計学的特性

12 歳以上 18 歳未満の治験参加者：

- B7841005 試験：インヒビター保有の治験参加者 13 例（25.5%）、インヒビター非保有の治験参加者 19 例（16.4%）が組み入れられた（Appendix 3：Table 14.1.2.1e）。

- B7841008 試験：インヒビター保有の治験参加者 9 例（36.0%）、インヒビター非保有の治験参加者 15 例（22.4%）が組み入れられた（Appendix 3：Table 14.1.2.1e）。

- B7841007 試験：B7841005 試験から移行したインヒビター保有の治験参加者 13 例（27.7%）及びインヒビター非保有の治験参加者 18 例（16.8%）が組み入れられた。B7841008 試験から移行したインヒビター保有の治験参加者 9 例（42.9%）及びインヒビター非保有の治験参加者 12 例（37.5%）が組み入れられた（Appendix 3：Table 14.1.2.1e）。

12 歳以上の治験参加者の人口統計学的特性：

- B7841005 試験では、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者は全 51 例が男性であり、年齢の中央値は 24.0 歳、範囲は 12.0～75.0 歳であった。人種は白人［15 例（29.4%）］、黒人／アフリカ系アメリカ人［8 例（15.7%）］及びアジア人［28 例（54.9%）］であった。血友病 A の治験参加者は 40 例（78.4%）、血友病 B の治験参加者は 11 例（21.6%）であった。

- B7841007 試験では、B7841005 試験から移行した 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者は全 47 例が男性であり、年齢の中央値は 23.0 歳、範囲は 12.0～75.0 歳であった。人種は白人［12 例（25.5%）］、黒人／アフリカ系アメリカ人［8 例（17.0%）］及びアジア人［27 例（57.4%）］であった。血友病 A の治験参加者は 37 例（78.7%）、血友病 B の治験参加者は 10 例（21.3%）であった。

- B7841008 試験では、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者は全 9 例が男性であり、年齢の中央値は 13.0 歳、範囲は 12.0～18.0 歳であった。人種は白人［1 例（11.1%）］、黒人／アフリカ系アメリカ人［3 例（33.3%）］及びアジア人［5 例（55.6%）］であった。血友病 A の治験参加者は 7 例（77.8%）、血友病 B の治験参加者は 2 例（22.2%）であった。

- B7841007 試験では、B7841008 試験から移行した 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者は全 9 例が男性であり、年齢の中央値は 13.0 歳、範囲は 12.0～18.0 歳であった。人種は白人［1 例（11.1%）］、黒人／アフリカ系アメリカ人［3 例（33.3%）］及びアジア人［5 例（55.6%）］であった。血友病 A の治験参加者は 7 例（77.8%）、血友病 B の治験参加者は 2 例（22.2%）であった。

- B7841005 試験では、12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者は全 116 例が男性であり、年齢の中央値は 29.5 歳、範囲は 13.0～66.0 歳であった。人種は白人［56 例（48.3%）］、黒人／アフリカ系アメリカ人［1 例（0.9%）］及びアジア人［58 例（50.0%）］であった。血友病 A の治験参加者は 91 例（78.4%）、血友病 B の治験参加者は 25 例（21.6%）であった。

- B7841007 試験では、B7841005 試験から移行した 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者は全 107 例が男性であり、年齢の中央値は 29.0 歳、範囲は 13.0～66.0 歳であった。人種は白人［53 例（49.5%）］、黒人／アフリカ系アメリカ人［1 例（0.9%）］及びアジア人［52 例（48.6%）］であった。血友病 A の治験参加者は 83 例（77.6%）、血友病 B の治験参加者は 24 例（22.4%）であった。

- B7841008 試験では、12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者は全 15 例が男性であり、年齢の中央値は 14.0 歳、範囲は 12.0～18.0 歳であった。人種は白人［3 例（20.0%）］、黒人／アフリカ系アメリカ人［3 例（20.0%）］及びアジア人［9 例（60.0%）］であった。血友病 A の治験参加者は 11 例（73.3%）、血友病 B の治験参加者は 4 例（26.7%）であった。

- B7841007 試験では、B7841008 試験から移行した 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者は全 12 例が男性であり、年齢の中央値は 14.0 歳、範囲は 12.0～17.0 歳であった。人種は白人［2 例（16.7%）］、黒人／アフリカ系アメリカ人［3 例（25.0%）］及びアジア人［7 例（58.3%）］であった。血友病 A の治験参加者は 9 例（75.0%）、血友病 B の治験参加者は 3 例（25.0%）であった。

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験における 12 歳以上の治験参加者の人口統計学的特性は Table 11 に示した。

Table 11. Demographic Characteristics of Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	B7841005 Non-Inhibitor (N=116) n (%)	B7841005 Inhibitor (N=51) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Non-Inhibitors (N=107) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Inhibitors (N=47) n (%)	B7841008 Non-Inhibitor (N=15) n (%)	B7841008 Inhibitor (N=9) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Non-Inhibitors (N=12) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Inhibitors (N=9) n (%)	All (Unique Participants) (N=191) n (%)
Age (years), n (%)[#]									
12-<18	19 (16.4)	13 (25.5)	18 (16.8)	13 (27.7)	15 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)	9 (100.0)	56 (29.3)
18-44	70 (60.3)	31 (60.8)	65 (60.7)	28 (59.6)	0	0	0	0	101 (52.9)
45-64	26 (22.4)	6 (11.8)	23 (21.5)	5 (10.6)	0	0	0	0	32 (16.8)
65-74	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.5)
≥75	0	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (0.5)
n[a]	116	51	107	47	15	9	12	9	191
Mean (SD)	32.4 (13.80)	27.7 (13.57)	32.1 (13.81)	27.1 (13.82)	14.3 (1.62)	14.6 (2.51)	13.9 (1.38)	14.6 (2.51)	28.9 (14.10)
Median	29.5	24.0	29.0	23.0	14.0	13.0	14.0	13.0	25.0
(Q1, Q3)	(21.0, 44.0)	(16.0, 34.0)	(21.0, 44.0)	(16.0, 34.0)	(13.0, 15.0)	(13.0, 17.0)	(13.0, 14.5)	(13.0, 17.0)	(16.0, 39.0)
(Min, Max)	(13.0, 66.0)	(12.0, 75.0)	(13.0, 66.0)	(12.0, 75.0)	(12.0, 18.0)	(12.0, 18.0)	(12.0, 17.0)	(12.0, 18.0)	(12.0, 75.0)
Gender, n (%)									
Male	116 (100.0)	51 (100.0)	107 (100.0)	47 (100.0)	15 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)	9 (100.0)	191 (100.0)
Race, n (%)									
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 11. Demographic Characteristics of Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	B7841005 Non-Inhibitor (N=116) n (%)	B7841005 Inhibitor (N=51) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Non-Inhibitors (N=107) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Inhibitors (N=47) n (%)	B7841008 Non-Inhibitor (N=15) n (%)	B7841008 Inhibitor (N=9) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Non-Inhibitors (N=12) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Inhibitors (N=9) n (%)	All (Unique Participants) (N=191) n (%)
Asian	58 (50.0)	28 (54.9)	52 (48.6)	27 (57.4)	9 (60.0)	5 (55.6)	7 (58.3)	5 (55.6)	100 (52.4)
Black or African American	1 (0.9)	8 (15.7)	1 (0.9)	8 (17.0)	3 (20.0)	3 (33.3)	3 (25.0)	3 (33.3)	15 (7.9)
White	56 (48.3)	15 (29.4)	53 (49.5)	12 (25.5)	3 (20.0)	1 (11.1)	2 (16.7)	1 (11.1)	75 (39.3)
Not Reported	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Ethnicity, n (%)									
Hispanic or Latino	12 (10.3)	1 (2.0)	12 (11.2)	1 (2.1)	0	0	0	0	13 (6.8)
Not Hispanic or Latino	104 (89.7)	49 (96.1)	95 (88.8)	46 (97.9)	14 (93.3)	8 (88.9)	11 (91.7)	8 (88.9)	175 (91.6)
Not Reported	0	1 (2.0)	0	0	1 (6.7)	1 (11.1)	1 (8.3)	1 (11.1)	3 (1.6)
Baseline eGFR* (mL/min/1.73m^3), n (%)									
≥90	91 (78.4)	46 (90.2)	84 (78.5)	43 (91.5)	15 (100.0)	9 (100.0)	11 (91.7)	6 (66.7)	161 (84.3)
≥60 to <90	23 (19.8)	4 (7.8)	21 (19.6)	3 (6.4)	0	0	0	0	27 (14.1)
≥30 to <60	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 11. Demographic Characteristics of Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	B7841005 Non-Inhibitor (N=116) n (%)	B7841005 Inhibitor (N=51) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Non-Inhibitors (N=107) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Inhibitors (N=47) n (%)	B7841008 Non-Inhibitor (N=15) n (%)	B7841008 Inhibitor (N=9) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Non-Inhibitors (N=12) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Inhibitors (N=9) n (%)	All (Unique Participants) (N=191) n (%)
<30	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing	2 (1.7)	1 (2.0)	2 (1.9)	1 (2.1)	0	0	1 (8.3)	3 (33.3)	3 (1.6)
Weight (kg)									
n[a]	116	51	107	47	15	9	12	9	191
Mean (SD)	68.8 (16.41)	60.8 (15.04)	68.9 (15.96)	59.6 (14.57)	53.7 (18.25)	46.5 (13.03)	51.1 (19.63)	46.5 (13.03)	64.4 (17.15)
Median	69.7	60.0	69.9	60.0	51.4	40.7	45.8	40.7	64.3
(Q1, Q3)	(56.4, 78.7)	(52.0, 66.5)	(57.4, 78.7)	(51.4, 65.4)	(40.0, 62.7)	(40.0, 57.9)	(36.8, 56.7)	(40.0, 57.9)	(52.6, 76.0)
(Min, Max)	(35.0, 120.0)	(25.9, 97.0)	(35.0, 120.0)	(25.9, 97.0)	(30.4, 94.2)	(25.2, 68.0)	(30.4, 94.2)	(25.2, 68.0)	(25.2, 120.0)
Height (cm)									
n[a]	116	51	107	47	15	9	12	9	191
Mean (SD)	170.6 (8.42)	165.8 (9.14)	170.5 (8.37)	165.7 (9.42)	164.4 (13.57)	158.6 (12.28)	162.4 (14.25)	158.6 (12.28)	168.3 (9.77)
Median	170.1	166.0	170.0	166.0	169.0	156.2	166.0	156.2	168.5
(Q1, Q3)	(166.4, 176.7)	(160.0, 173.0)	(166.3, 176.5)	(160.0, 173.0)	(150.0, 174.6)	(150.0, 166.5)	(147.5, 173.3)	(150.0, 166.5)	(163.0, 175.1)

Table 11. Demographic Characteristics of Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005, B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	B7841005 Non-Inhibitor (N=116) n (%)	B7841005 Inhibitor (N=51) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Non-Inhibitors (N=107) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841005 Inhibitors (N=47) n (%)	B7841008 Non-Inhibitor (N=15) n (%)	B7841008 Inhibitor (N=9) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Non-Inhibitors (N=12) n (%)	B7841007 Enrolled from B7841008 Inhibitors (N=9) n (%)	All (Unique Participants) (N=191) n (%)
(Min, Max)	(141.0, 189.0)	(143.0, 189.0)	(141.0, 188.8)	(143.0, 189.0)	(140.0, 182.0)	(139.0, 178.5)	(140.0, 182.0)	(139.0, 178.5)	(139.0, 189.0)
Body Mass Index (kg/m^2)									
n[a]	116	51	107	47	15	9	12	9	191
Mean (SD)	23.5 (4.64)	21.9 (4.26)	23.6 (4.58)	21.5 (3.92)	19.3 (4.06)	18.2 (3.05)	18.8 (4.40)	18.2 (3.05)	22.5 (4.67)
Median	23.7	21.4	23.8	21.3	18.5	18.4	17.5	18.4	22.2
(Q1, Q3)	(19.2, 26.4)	(19.2, 24.2)	(20.3, 26.4)	(18.7, 23.7)	(16.0, 21.5)	(16.7, 20.2)	(15.7, 19.2)	(16.7, 20.2)	(18.7, 25.8)
(Min, Max)	(15.2, 38.8)	(12.7, 34.9)	(15.2, 38.8)	(12.7, 31.8)	(14.8, 28.4)	(13.0, 21.5)	(14.8, 28.4)	(13.0, 21.5)	(12.7, 38.8)

a. Participants who received at least one dose of marstacimab.
Data at screening from the earlier study per participant are presented with the exception of eGFR, height and weight in B7841007 where values of the B7841007 study baseline are presented.
*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.
#: Age (Years) = (year of given informed consent for parent study - year of birth). Participant's derived age may be greater than participant's actual age at the time of screening. For rescreened participants most recent informed consent date is used to calculate age at screening. Age group assignment is based on the participant's true age at the time of first study drug administration.
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : [redacted]APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025); B7841008(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 21AUG2025 (15:43) Output File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adsl_s001b
Table 14.1.2.1f Marstacimab is for Pfizer internal use.

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験に組み入れられた治験参加者の人口統計学的特性及び血友病歴は Appendix 1：Table 14.1.2.2f に示した。

各試験の治験参加者の背景情報の詳細は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 4.4.1、B7841007 Interim CSR Section 4.4.1 に示した。

1.3.2. 病歴

1.3.2.1. 6 歳以上の治験参加者

6 歳以上 75 歳未満の治験参加者の血友病歴は Appendix 3：Table 14.1.2.2e に示した。また、6 歳以上 12 歳未満の治験参加者の病歴は Appendix 2：Table 14.1.3.1b に示した。

1.3.2.2. 12 歳以上の治験参加者

治験参加者の血友病歴は Appendix 1：Table 14.1.2.2f に示した。また、治験参加者の病歴は Appendix 1：Table 14.1.3.1a に示した。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験を併合解析した結果、投与期間及び追跡期間は約 0.93 カ月以上最長約 55.3 カ月で、12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の血友病 A 及び血友病 B の治験参加者において、マルスタシマブの忍容性はおおむね良好であった。

本項では、有害事象を種類及びパラメータ（発現割合、重症度、治験薬との因果関係、重篤度及び注目すべき有害事象の有無）別に示した。各 Table では、マルスタシマブの臨床試験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、すべての有害事象を以下項目について示した。

- 有害事象の要約（2.1.1.1 項）
- 発現割合の高い有害事象（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）
- 注目すべき有害事象の考察（2.1.5.1 項）

各治験結果の詳細は、個々の治験総括報告書に示した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.2, B7841007 Interim CSR Section 5.2）。

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. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における有害事象の併合解析の結果を以下に示す。

- B7841005 試験では、最初の 12 カ月間の曝露期間である投与期に、51 例中 38 例（74.5%）に有害事象（134 件）が認められた。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、重度の有害事象は 4 例（7.8%）に認められた。重篤な有害事象（発疹）は 1 例（2.0%）に認められ、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。当該治験参加者は有害事象により治験を中止した。

- B7841007 試験では、親試験の最初の 12 カ月間を超える曝露を示し、マルスタシマブの投与期間は最長約 41.33 カ月であった。47 例中 22 例（46.8%）に有害事象（63 件）が認められた。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、重度の有害事象は 1 例（2.1%）に認められた。重篤な有害事象（血友病性関節症）は 1 例（2.1%）に認められ、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。有害事象による治験中止は認められなかった。

- B7841005/B7841007 試験における併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月間で、51 例中 42 例（82.4%）に有害事象（197 件）が認められた。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、重度の有害事象は 4 例（7.8%）に認められた。重篤な有害事象は 2 例（3.9%）（発疹及び血友病性関節症が各 1 例）に認められた。重篤な有害事象のうち発疹のみが治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。1 例（2.0%）が有害事象により治験を中止した。

B7841005 試験及び B7841007 試験における有害事象の併合解析の要約は Table 12 に示した。

Table 12. Overall Summary of TEAEs (All Causalities) for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number (%) of Participants	B7841005 (N=51) n (%)	B7841007 (N=47) n (%)	B7841005/B7841007 (N=51) n (%)
Participants evaluable for AEs	51	47	51
Number of AEs	134	63	197
Number of unique AE PT terms	114	55	163
Participants with TEAEs (All Causalities)	38 (74.5)	22 (46.8)	42 (82.4)
Participants with TEAEs (Treatment Related)	16 (31.4)	0	16 (31.4)
Participants with Maximum Grade 1 AEs	20 (39.2)	8 (17.0)	17 (33.3)
Participants with Maximum Grade 2 AEs	14 (27.5)	13 (27.7)	21 (41.2)

Table 12. Overall Summary of TEAEs (All Causalities) for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number (%) of Participants	B7841005 (N=51) n (%)	B7841007 (N=47) n (%)	B7841005/B7841007 (N=51) n (%)
Participants with Maximum Grade 3 AEs	4 (7.8)	1 (2.1)	4 (7.8)
Participants with Maximum Grade 4 AEs	0	0	0
Participants with Maximum Grade 5 AEs	0	0	0
Participants discontinued from study due to AEs[a]	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Participants discontinued study drug due to AE and continue study[b]	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	10 (19.6)	2 (4.3)	12 (23.5)
Participants with AESIs	25 (49.0)	8 (17.0)	29 (56.9)
Participants with Serious AEs	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (3.9)

TEAE is defined as an AE started on or after the first dose date of respective treatment period for Studies B7841005 and B7841007.
Number of unique AE PT terms: Multiple incidences of the same PT in one participant are counted once. This number is the total number of unique AE PTs in all participants in the respective group.
Includes data from the first dose of marstacimab to the last study contact days.
Except for the number of AEs and number of unique AE PTs, 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.
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : [redacted]APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025); B7841008(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 21AUG2025 (12:03) Output
File: ./IACSR2025/B784 SCS 2025/adae s020 a
Table 14.3.1.1.1a Marstacimab is for Pfizer internal use.

B7841005/B7841007 試験に組み入れられた 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における治験中止に至った有害事象の要約は SOC 及び PT 別に Table 19 に示した。また、同一コホートにおける重篤な有害事象（因果関係を問わない）の要約は SOC 及び PT 別に Table 18 に示した。

B7841005/B7841007 試験に組み入れられた 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における治験薬と関連のある有害事象の要約は SOC 及び PT 別に Table 16 に示した。

B7841005/B7841007 試験で、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者がマルスタシマブ 300 mg 週 1 回投与に用量増量した期間に認められた有害事象（因果関係を問わない）の要約は Appendix 1：Table 14.3.1.1.4a に示した。

2.1.1.1.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験で、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象の併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.1.1.1b に示した。

2.1.1.1.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における有害事象の併合解析の結果を以下に示す。

- B7841008 試験において、有害事象は、インヒビター保有の治験参加者 9 例中 6 例（66.7%）（20 件）、インヒビター非保有の治験参加者 15 例中 7 例（46.7%）（56 件）、全体では 24 例中 13 例（54.2%）（76 件）に認められた。全体として、有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、インヒビター保有の治験参加者では重度の有害事象は認められなかった。インヒビター非保有の治験参加者では 1 例（6.7%）、全体で 1 例（4.2%）に重度の有害事象が認められた。重篤な有害事象は、インヒビター保有及び非保有の治験参加者のいずれも認められなかった。マルスタシマブ投与期間中に有害事象による中止は認められなかった。

- B7841007 試験では、親試験の最初の 12 カ月間を超える曝露を示し、マルスタシマブの投与期間はインヒビター保有の治験参加者は最長約 16.57 カ月、インヒビター非保有の治験参加者は最長約 14.23 カ月であった。有害事象はインヒビター保有の治験参加者 9 例中 5 例（55.6%）（9 件）、インヒビター非保有の治験参加者 12 例中 3 例（25.0%）（4 件）、全体では 21 例中 8 例（38.1%）（13 件）に認められた。有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度の有害事象はインヒビター保有及び非保有の治験参加者のいずれも認められなかった。重篤な有害事象も認められなかった。マルスタシマブ投与期間中に有害事象による中止は認められなかった。

- B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間はインヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。有害事象は、インヒビター保有の治験参加者 9 例中 7 例（77.8%）（29 件）、インヒビター非保有の治験参加者 15 例中 8 例（53.3%）（60 件）、全体では 24 例中 15 例（62.5%）（89 件）に認められた。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、重度の有害事象はインヒビター保有の治験参加者では認められず、インヒビター非保有の治験参加者 1 例（6.7%）、全体では 1 例（4.2%）に認められた。重篤な有害事象は認められなかった。マルスタシマブ投与期間中に有害事象による治験中止は認められなかった。

B7841007 試験及び B7841008 試験を併合解析した有害事象の要約は Table 13 に示した。

Table 13. Overall Summary of TEAEs (All Causalities) for Participants of Age ≥12 - < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	Inhibitors			Non-Inhibitors			Overall		
Number (%) of Participants	**B7841008 (N=9) n (%)**	**B7841007 (N=9) n (%)**	**B7841008/B7841007 (N=9) n (%)**	**B7841008 (N=15) n (%)**	**B7841007 (N=12) n (%)**	**B7841008/B7841007 (N=15) n (%)**	**B7841008 (N=24) n (%)**	**B7841007 (N=21) n (%)**	**B7841008/B7841007 (N=24) n (%)**
Participants evaluable for AEs	9	9	9	15	12	15	24	21	24
Number of AEs	20	9	29	56	4	60	76	13	89
Number of unique AE PT terms	16	8	23	31	4	35	47	12	58
Participants with TEAEs (All Causalities)	6 (66.7)	5 (55.6)	7 (77.8)	7 (46.7)	3 (25.0)	8 (53.3)	13 (54.2)	8 (38.1)	15 (62.5)
Participants with TEAEs (Treatment Related)	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (13.3)	0	2 (13.3)	4 (16.7)	1 (4.8)	5 (20.8)
Participants with Maximum Grade 1 AEs	4 (44.4)	3 (33.3)	4 (44.4)	5 (33.3)	2 (16.7)	6 (40.0)	9 (37.5)	5 (23.8)	10 (41.7)
Participants with Maximum Grade 2 AEs	2 (22.2)	2 (22.2)	3 (33.3)	1 (6.7)	1 (8.3)	1 (6.7)	3 (12.5)	3 (14.3)	4 (16.7)
Participants with Maximum Grade 3 AEs	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Participants with Maximum Grade 4 AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Participants with Maximum Grade 5 AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Participants discontinued from study due to AEs[a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 13. Overall Summary of TEAEs (All Causalities) for Participants of Age ≥12 - < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	Inhibitors			Non-Inhibitors			Overall		
Number (%) of Participants	**B7841008 (N=9) n (%)**	**B7841007 (N=9) n (%)**	**B7841008/B7841007 (N=9) n (%)**	**B7841008 (N=15) n (%)**	**B7841007 (N=12) n (%)**	**B7841008/B7841007 (N=15) n (%)**	**B7841008 (N=24) n (%)**	**B7841007 (N=21) n (%)**	**B7841008/B7841007 (N=24) n (%)**
Participants discontinued study drug due to AE and continue study[b]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Participants with AESIs	2 (22.2)	2 (22.2)	3 (33.3)	2 (13.3)	1 (8.3)	3 (20.0)	4 (16.7)	3 (14.3)	6 (25.0)
Participants with Serious AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TEAE are defined as AEs started at respective treatment period for Studies B7841007 and B7841008.
Number of unique AE PT terms: Multiple incidences of the same PT in one participant are counted once. This number is the total number of unique AE PTs in all participants in the respective group.
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.
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : [redacted]APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025); B7841008(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 21AUG2025 (12:51) Output File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adae_s020_c
Table 14.3.1.1.1c Marstacimab is for Pfizer internal use.

B7841008 試験及び B7841007 試験に組み入れられた 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者において、治験中止に至った有害事象の SOC 及び PT 別の要約は Table 20 に示した。同一コホートにおける重篤な有害事象（因果関係を問わない）の要約は SOC 及び PT 別に Appendix 1：Table 14.3.2.1c に示した。また、治験薬と関連のある有害事象の要約は SOC 及び PT 別に Table 17 に示した。さらに、B7841008 試験及び B7841007 試験において、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者におけるマルスタシマブ 300 mg 週 1 回に用量増量した期間に認められた有害事象（因果関係を問わない）の全体的な要約は Appendix 1：Table 14.3.1.1.4c に示した。

2.1.1.2. 発現割合の高い有害事象

2.1.1.2.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象の併合解析の結果を以下に示す。

- B7841005 試験（51 例）において、最初の 12 カ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 10%以上）は、COVID-19［11 例（21.6%）］及び上気道感染［8 例（15.7%）］であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度（グレード 1：39.2%、グレード 2：27.5%）であった。グレード 3 は 4 例（7.8%）に認められ、内訳は発熱、上気道感染、血友病性関節症及び発疹［各 1 例（2.0%）］であった。

- B7841007 試験（47 例）は、親試験の最初の 12 カ月間を超える曝露を示し、マルスタシマブの投与期間は最長約 41.33 カ月であった。因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 10%以上）は上気道感染であった［5 例（10.6%）］。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった（グレード 1：17.0%、グレード 2：27.7%）。グレード 3 の有害事象は血友病性関節症が 1 例（2.1%）に認められた。

- B7841005/B7841007 試験（51 例）の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月間であった。因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 10%以上）は、COVID-19 及び上気道感染［各 11 例（21.6%）］、並びにフィブリン D ダイマー増加［6 例（11.8%）］であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度（グレード 1：33.3%、グレード 2：41.2%）であった。グレード 3 は 4 例（7.8%）に認められ、内訳は発熱、上気道感染、血友病性関節症及び発疹［各 1 例（2.0%）］であった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における有害事象の併合解析の要約は Table 14 に示した。

Table 14. TEAEs by HLT, PT (All Causalities) with Frequency (≥5%) of Any Group for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number (%) of Participants: by High Level Term and Preferred Term	B7841005 (N=51) n (%)	B7841007 (N=47) n (%)	B7841005/B7841007 (N=51) n (%)
With any AE	38 (74.5)	22 (46.8)	42 (82.4)
COAGULATION AND BLEEDING ANALYSES	7 (13.7)	1 (2.1)	8 (15.7)
Fibrin D dimer increased	5 (9.8)	1 (2.1)	6 (11.8)
Prothrombin fragment 1.2 increased	3 (5.9)	0	3 (5.9)
CORONAVIRUS INFECTIONS	11 (21.6)	0	11 (21.6)
COVID-19	11 (21.6)	0	11 (21.6)
DENTAL AND PERIODONTAL INFECTIONS AND INFLAMMATIONS	4 (7.8)	2 (4.3)	5 (9.8)
Dental caries	4 (7.8)	2 (4.3)	5 (9.8)
DISORDERS OF PURINE METABOLISM	2 (3.9)	1 (2.1)	3 (5.9)
Hyperuricaemia	2 (3.9)	1 (2.1)	3 (5.9)
FEBRILE DISORDERS	4 (7.8)	1 (2.1)	5 (9.8)
Pyrexia	4 (7.8)	1 (2.1)	5 (9.8)
HEADACHES NEC	5 (9.8)	0	5 (9.8)
Headache	5 (9.8)	0	5 (9.8)
HEPATOBILIARY FUNCTION DIAGNOSTIC PROCEDURES	3 (5.9)	2 (4.3)	3 (5.9)
Alanine aminotransferase increased	3 (5.9)	2 (4.3)	3 (5.9)
INFLUENZA VIRAL INFECTIONS	1 (2.0)	2 (4.3)	3 (5.9)
Influenza	1 (2.0)	2 (4.3)	3 (5.9)
JOINT RELATED SIGNS AND SYMPTOMS	2 (3.9)	2 (4.3)	4 (7.8)
Arthralgia	2 (3.9)	2 (4.3)	4 (7.8)
RENAL LITHIASIS	1 (2.0)	2 (4.3)	3 (5.9)
Nephrolithiasis	1 (2.0)	2 (4.3)	3 (5.9)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS	12 (23.5)	6 (12.8)	15 (29.4)
Nasopharyngitis	2 (3.9)	1 (2.1)	3 (5.9)
Upper respiratory tract infection	8 (15.7)	5 (10.6)	11 (21.6)

Table 14. TEAEs by HLT, PT (All Causalities) with Frequency (≥5%) of Any Group for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number (%) of Participants: by High Level Term and Preferred Term	B7841005 (N=51) n (%)	B7841007 (N=47) n (%)	B7841005/B7841007 (N=51) n (%)
URINALYSIS NEC	4 (7.8)	0	4 (7.8)
Protein urine present	4 (7.8)	0	4 (7.8)

Participants are only counted once per treatment per event.
Includes data from the first dose of marstacimab to the last study contact days.
MedDRA v28.0 coding dictionary applied.
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : [redacted]APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025); B7841008(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 21AUG2025 (10:49) Output
File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adae_s0311_hlta
Table 14.3.1.2.1.1a Marstacimab is for Pfizer internal use.

有害事象の発現割合のカットオフ値にかかわらず認められたすべての有害事象は Appendix 1：Table 14.3.1.2.2a に示した。B7841005 試験及び B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者において、発現割合が 5%以上の有害事象（因果関係を問わない）を PT 別に Appendix 1：Table 14.3.1.2.1a に示した。また、B7841005 試験及び B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における有害事象（因果関係を問わない）の発現割合及び CTCAE グレードを SOC 及び PT 別に Appendix 1：Table 14.3.1.3.1a に示した。

2.1.1.2.1.1. 用量増量した 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者に認められた有害事象の発現割合：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

用量増量については、増量以降に認められた有害事象のみを含めた。

B7841005/B7841007 試験で、効果不十分であったためにマルスタシマブ 300 mg 週 1 回投与に用量増量した 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者 8 例中 7 例（87.5%）に因果関係を問わない有害事象が認められた。有害事象の PT はいずれも治験参加者各 1 例に認められた。

B7841005/B7841007 試験で、マルスタシマブ 300 mg 週 1 回投与に用量増量した治験参加者の曝露状況を Appendix 1：Table 14.4.1.1a に示した。B7841005/B7841007 試験において、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者で、マルスタシマブ 300 mg 週 1 回投与に用量増量した治験参加者における用量増量後に認められた有害事象（因果関係を問わない）の要約及び発現割合はそれぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.1.4a 及び Table 14.3.1.2.3a に示した。

2.1.1.2.2. 6 歳以上 12 歳未満の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブの臨床開発全体で、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者において、B7841008/B7841007 試験の併合解析により認められた有害事象の要約はそれぞ

れ Appendix 2：Table 14.3.1.2.1.1b、Table 14.3.1.3.1b、Table 14.3.1.2.1b 及び Table 14.3.1.2.2b に示した。

2.1.1.2.2.1. 用量増量した 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者に認められた有害事象の発現割合：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験でマルスタシマブ 150 mg 週 1 回投与に用量増量した 6 歳以上 12 歳未満の治験参加者のマルスタシマブへの曝露については Appendix 2：Table 14.4.1.1b に示した。マルスタシマブ 150 mg 週 1 回投与に用量増量した治験参加者に用量増量後に認められた因果関係を問わない有害事象の要約及び発現割合はそれぞれ Appendix 2：Table 14.3.1.1.4b 及び Table 14.3.1.2.3b に示した。

2.1.1.2.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象の併合解析の結果を以下に示す。

- B7841008 試験で認められた因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 10%以上）は、インヒビター保有の治験参加者（9 例）では、上気道感染［2 例（22.2%）］及び関節損傷、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加、転位歯、医療機器機能不良、カテーテル留置部位疼痛、注射部位疼痛、注射部位蕁麻疹、関節腫脹、下気道感染、転倒、トロポニン I 増加、上咽頭炎、扁桃炎及びウイルス感染［各 1 例（11.1%）］、インヒビター非保有の治験参加者（15 例）では、上気道感染［3 例（20.0%）］、全体では、上気道感染［5 例（20.8%）］であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった［グレード 1：インヒビター保有の治験参加者 4 例（44.4%）及びインヒビター非保有の治験参加者 5 例（33.3%）、グレード 2：インヒビター保有の治験参加者 2 例（22.2%）及びインヒビター非保有の治験参加者 1 例（6.7%）］。グレード 3 の有害事象は、インヒビター保有の治験参加者では認められず、インヒビター非保有の治験参加者では 1 例（6.7%）に処置による出血が認められた。

- B7841007 試験では、親試験の最初の 12 カ月を超える曝露を示し、規定用量でのマルスタシマブの投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 16.57 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 14.23 カ月であった。因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 10%以上）は、インヒビター保有の治験参加者（9 例）では、喘息、フィブリン D ダイマー増加、発熱、白血球減少症、四肢痛、嘔吐、転倒及び扁桃炎［各 1 例（11.1%）］であった。一方、インヒビター非保有の治験参加者及び全体では、発現割合 10%以上の有害事象は認められなかった。全体として、有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、インヒビター保有の治験参加者 3 例（33.3%）及びインヒビター非保有の治験参加者 2 例（16.7%）でグレード 1、インヒビター保有の治験参加者 2 例（22.2%）及びインヒビター非保有の治験参加者 1 例（8.3%）でグレード 2 の有害事象が認められた。グレード 3 の有害事象は、インヒビター保有又は非保有のいずれの治験参加者にも認められなかった。

- B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最

長約 26.37 カ月であった。インヒビター保有の治験参加者（9 例）において、発現割合が 10%以上であった因果関係を問わない有害事象は、転倒及び上気道感染［2 例（22.2%）］、関節損傷、喘息、フィブリン D ダイマー増加、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加、転位歯、医療機器機能不良、発熱、カテーテル留置部位疼痛、注射部位疼痛、注射部位蕁麻疹、関節腫脹、白血球減少症、下気道感染、四肢痛、嘔吐、トロポニン I 増加、上咽頭炎、扁桃炎及びウイルス感染［各 1 例（11.1%）］であった。インヒビター非保有の治験参加者（15 例）で認められた発現割合が 10%以上であった因果関係を問わない有害事象は、上気道感染［3 例（20.0%）］、咳嗽［2 例（13.3%）］であった。全体（24 例）で認められた発現割合 10%以上の有害事象は、上気道感染［5 例（20.8%）］であった。全体として、有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、インヒビター保有の治験参加者 4 例（44.4%）及びインヒビター非保有の治験参加者 6 例（40.0%）でグレード 1、インヒビター保有の治験参加者 3 例（33.3%）及びインヒビター非保有の治験参加者 1 例（6.7%）でグレード 2 の有害事象が認められた。グレード 3 の有害事象は、インヒビター保有の治験参加者には認められず、インヒビター非保有の治験参加者 1 例（6.7%）に処置による出血が認められた。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における有害事象の併合解析の要約は Table 15 に示した。

Table 15. TEAEs by HLT, PT (All Causalities) with Frequency (≥5%) of Any Group for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	Inhibitors			Non-inhibitors			Overall		
Number (%) of Participants: by High Level Term and Preferred Term	B7841008 (N=9) n (%)	B7841007 (N=9) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=9) n (%)	B7841008 (N=15) n (%)	B7841007 (N=12) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=15) n (%)	B7841008 (N=24) n (%)	B7841007 (N=21) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=24) n (%)
With any AE	6 (66.7)	5 (55.6)	7 (77.8)	7 (46.7)	3 (25.0)	8 (53.3)	13 (54.2)	8 (38.1)	15 (62.5)
BONE AND JOINT INJURIES NEC	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Joint injury	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
BRONCHOSPASM AND OBSTRUCTION	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
Asthma	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
COAGULATION AND BLEEDING ANALYSES	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	2 (8.3)	1 (4.8)	3 (12.5)

Table 15. TEAEs by HLT, PT (All Causalities) with Frequency (≥5%) of Any Group for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	Inhibitors			Non-inhibitors			Overall		
Number (%) of Participants: by High Level Term and Preferred Term	B7841008 (N=9) n (%)	B7841007 (N=9) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=9) n (%)	B7841008 (N=15) n (%)	B7841007 (N=12) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=15) n (%)	B7841008 (N=24) n (%)	B7841007 (N=21) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=24) n (%)
Fibrin D dimer increased	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
Prothrombin fragment 1.2 increased	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	2 (8.3)	0	2 (8.3)
COUGHING AND ASSOCIATED SYMPTOMS	0	0	0	1 (6.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (4.2)	1 (4.8)	2 (8.3)
Cough	0	0	0	1 (6.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (4.2)	1 (4.8)	2 (8.3)
DENTAL DISORDERS NEC	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Malpositioned teeth	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
DEVICE MALFUNCTION EVENTS NEC	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Device malfunction	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
FAT SOLUBLE VITAMIN DEFICIENCIES AND DISORDERS	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Vitamin D deficiency	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
FEBRILE DISORDERS	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	1 (4.8)	2 (8.3)
Pyrexia	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	1 (4.8)	2 (8.3)
GASTROINTESTINAL AND ABDOMINAL PAINS (EXCL ORAL AND THROAT)	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Abdominal pain	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
HEADACHES NEC	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)

Table 15. TEAEs by HLT, PT (All Causalities) with Frequency (≥5%) of Any Group for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	Inhibitors			Non-inhibitors			Overall		
Number (%) of Participants: by High Level Term and Preferred Term	B7841008 (N=9) n (%)	B7841007 (N=9) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=9) n (%)	B7841008 (N=15) n (%)	B7841007 (N=12) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=15) n (%)	B7841008 (N=24) n (%)	B7841007 (N=21) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=24) n (%)
Headache	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
HEPATOBILIARY FUNCTION DIAGNOSTIC PROCEDURES	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
HEPATOCELLULAR DAMAGE AND HEPATITIS NEC	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Autoimmune hepatitis	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
IMPLANT AND CATHETER SITE REACTIONS	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Catheter site pain	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
INJECTION SITE REACTIONS	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	2 (8.3)	0	2 (8.3)
Injection site haemorrhage	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Injection site pain	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Injection site pruritus	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Injection site swelling	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Injection site urticaria	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)

Table 15. TEAEs by HLT, PT (All Causalities) with Frequency (≥5%) of Any Group for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	Inhibitors			Non-inhibitors			Overall		
Number (%) of Participants: by High Level Term and Preferred Term	B7841008 (N=9) n (%)	B7841007 (N=9) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=9) n (%)	B7841008 (N=15) n (%)	B7841007 (N=12) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=15) n (%)	B7841008 (N=24) n (%)	B7841007 (N=21) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=24) n (%)
INNER EAR SIGNS AND SYMPTOMS	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Vertigo	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
JOINT RELATED SIGNS AND SYMPTOMS	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Joint swelling	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
LEUKOPENIAS NEC	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
Leukopenia	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
LOWER RESPIRATORY TRACT AND LUNG INFECTIONS	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Lower respiratory tract infection	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
MUSCLE, TENDON AND LIGAMENT INJURIES	0	0	0	1 (6.7)	1 (8.3)	1 (6.7)	1 (4.2)	1 (4.8)	1 (4.2)
Ligament injury	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Muscle strain	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (6.7)	0	1 (4.8)	1 (4.2)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE INFECTIONS AND INFLAMMATIONS NEC	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Plantar fasciitis	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)

Table 15. TEAEs by HLT, PT (All Causalities) with Frequency (≥5%) of Any Group for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	Inhibitors			Non-inhibitors			Overall		
Number (%) of Participants: by High Level Term and Preferred Term	B7841008 (N=9) n (%)	B7841007 (N=9) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=9) n (%)	B7841008 (N=15) n (%)	B7841007 (N=12) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=15) n (%)	B7841008 (N=24) n (%)	B7841007 (N=21) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=24) n (%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE PAIN AND DISCOMFORT	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
Pain in extremity	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
NASAL CONGESTION AND INFLAMMATIONS	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Vasomotor rhinitis	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
NASAL DISORDERS NEC	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Epistaxis	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
NAUSEA AND VOMITING SYMPTOMS	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
Vomiting	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
NON-SITE SPECIFIC INJURIES NEC	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.8)	2 (8.3)
Fall	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.8)	2 (8.3)
NON-SITE SPECIFIC PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Procedural haemorrhage	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)

Table 15. TEAEs by HLT, PT (All Causalities) with Frequency (≥5%) of Any Group for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	Inhibitors			Non-inhibitors			Overall		
Number (%) of Participants: by High Level Term and Preferred Term	B7841008 (N=9) n (%)	B7841007 (N=9) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=9) n (%)	B7841008 (N=15) n (%)	B7841007 (N=12) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=15) n (%)	B7841008 (N=24) n (%)	B7841007 (N=21) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=24) n (%)
PHYSICAL EXAMINATION PROCEDURES AND ORGAN SYSTEM STATUS	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Weight increased	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
SKELETAL AND CARDIAC MUSCLE ANALYSES	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Troponin I increased	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
SUGAR INTOLERANCE (EXCL GLUCOSE INTOLERANCE)	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Lactose intolerance	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS	3 (33.3)	1 (11.1)	3 (33.3)	4 (26.7)	0	4 (26.7)	7 (29.2)	1 (4.8)	7 (29.2)
Acute sinusitis	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Chronic sinusitis	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Nasopharyngitis	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	2 (8.3)	0	2 (8.3)
Pharyngotonsillitis	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Rhinitis	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Tonsillitis	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.8)	1 (4.2)
Upper respiratory tract infection	2 (22.2)	0	2 (22.2)	3 (20.0)	0	3 (20.0)	5 (20.8)	0	5 (20.8)

Table 15. TEAEs by HLT, PT (All Causalities) with Frequency (≥5%) of Any Group for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	Inhibitors			Non-inhibitors			Overall		
Number (%) of Participants: by High Level Term and Preferred Term	B7841008 (N=9) n (%)	B7841007 (N=9) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=9) n (%)	B7841008 (N=15) n (%)	B7841007 (N=12) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=15) n (%)	B7841008 (N=24) n (%)	B7841007 (N=21) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=24) n (%)
UPPER RESPIRATORY TRACT SIGNS AND SYMPTOMS	0	0	0	1 (6.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (4.2)	1 (4.8)	2 (8.3)
Oropharyngeal pain	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Rhinorrhoea	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (6.7)	0	1 (4.8)	1 (4.2)
URINARY ABNORMALITIES	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (6.7)	0	1 (4.8)	1 (4.2)
Haematuria	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (6.7)	0	1 (4.8)	1 (4.2)
VIRAL INFECTIONS NEC	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	2 (8.3)	0	2 (8.3)
Viral infection	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	2 (8.3)	0	2 (8.3)
VIRUS IDENTIFICATION AND SEROLOGY	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Parvovirus B19 test positive	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)

Participants are only counted once per treatment per event.
Includes data from the first dose of marstacimab to the last study contact days.
MedDRA v28.0 coding dictionary applied.
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : [redacted]APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025); B7841008(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 21AUG2025 (10:49) Output
File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adae_s0311_hltc
Table 14.3.1.2.1.1c Marstacimab is for Pfizer internal use.

B7841008 試験及び B7841007 試験に組み入れられた 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者における有害事象（因果関係を問わない）の発現割合及び CTCAE グレードは、SOC 及び PT 別に Appendix 1：Table 14.3.1.3.1c に示した。

2.1.1.2.3.1. 用量増量した 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者に認められた有害事象の発現割合：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

用量増量については、増量以降に認められた有害事象のみを含めた。

B7841008/B7841007 試験で、効果不十分であったためにマルスタシマブ 150 mg 週 1 回投与から 300 mg 週 1 回投与に用量増量した 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者 4 例（インヒビター保有の治験参加者 1 例及びインヒビター非保有の治験参加者 3 例）中 2 例（50.0%）において、用量増量後に因果関係を問わない有害事象が 2 件認められ、内訳は上気道感染及びプロトロンビンフラグメント 1・2 増加が各 1 例であった。

B7841008/B7841007 試験で、マルスタシマブ 300 mg 週 1 回投与に用量増量した治験参加者の曝露状況は Appendix 1：Table 14.4.1.1c に示した。B7841008/B7841007 試験で、マルスタシマブ 300 mg 週 1 回投与に用量増量した治験参加者における用量増量後に認められた因果関係を問わない有害事象の要約及び発現割合はそれぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.1.4c 及び Table 14.3.1.2.3c に示した。

2.1.1.3. 治験薬と関連のある有害事象

2.1.1.3.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における治験薬と関連のある有害事象の併合解析の結果を以下に示す。

- B7841005 試験（51 例）では、最初の 12 カ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（発現割合 5%以上）は、フィブリン D ダイマー増加［5 例（9.8%）］、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加［3 例（5.9%）］であった。注射部位反応（SMQ）では注射部位反応（PT）が 4 例（7.8%）に認められた。治験薬と関連のある有害事象の重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 は発疹 1 例（2.0%）のみであった。

- B7841007 試験（親試験の最初の 12 カ月間を超える曝露を示し、投与期間は最長約 41.33 カ月）及び B7841005/B7841007 試験の併合（全投与期間は最長約 53.5 カ月）では、新たに治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における治験薬と関連のある有害事象を Table 16 に示した。

Table 16. TEAEs by SOC and PT (Treatment Related) for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number of Participants: by System Organ Class and Preferred Term	B7841005 (N=51) n (%)	B7841007 (N=47) n (%)	B7841005/ B7841007 (N=51) n (%)
With any AE	16 (31.4)	0	16 (31.4)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Abdominal pain	1 (2.0)	0	1 (2.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	4 (7.8)	0	4 (7.8)
Injection site erythema	2 (3.9)	0	2 (3.9)
Injection site haematoma	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Injection site pain	2 (3.9)	0	2 (3.9)
Injection site pruritus	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Injection site swelling	2 (3.9)	0	2 (3.9)
INVESTIGATIONS	9 (17.6)	0	9 (17.6)
Alanine aminotransferase increased	2 (3.9)	0	2 (3.9)
Fibrin D dimer increased	5 (9.8)	0	5 (9.8)
Prothrombin fragment 1.2 increased	3 (5.9)	0	3 (5.9)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Dizziness	1 (2.0)	0	1 (2.0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	2 (3.9)	0	2 (3.9)
Rash	2 (3.9)	0	2 (3.9)

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 v28.0 coding dictionary applied.
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : [redacted]APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025); B7841008(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 21AUG2025 (14:31) Output
File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adae_s0311_rel_a
Table 14.3.1.2.4a Marstacimab is for Pfizer internal use.

B7841005 試験及び B7841007 試験に組み入れられた 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における治験薬と関連のある有害事象の発現割合及び CTCAE グレードは、SOC 及び PT 別に Table 14.3.1.3.2a に示した。

2.1.1.3.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の併合解析で、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における治験薬と関連のある有害事象は SOC 及び PT 別に Appendix 2：Table 14.3.1.2.4b 及び Table 14.3.1.3.2b に示した。

2.1.1.3.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における治験薬と関連のある有害事象の併合解析の結果を以下に示す。

- B7841008 試験では、治験薬と関連のある主な有害事象（発現割合 10%以上）は、インヒビター保有の治験参加者（9 例）では、注射部位疼痛、注射部位蕁麻疹及びプロトロンビンフラグメント 1・2 増加［各 1 例（11.1%）］であった。インヒビター非保有の治験参加者（15 例）及び全体（24 例）での発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある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重症度はすべて軽度であり、インヒビター保有の治験参加者 2 例（22.2%）及びインヒビター非保有の治験参加者 2 例（13.3%）］がグレード 1 であった。インヒビター保有又は非保有の治験参加者では、グレード 2 又は 3 の有害事象は認められなかった。

- B7841007 試験では、親試験の最初の 12 カ月を超える曝露を示し、規定用量でのマルスタシマブの投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 16.57 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 14.23 カ月であった。インヒビター保有の治験参加者において、軽度のフィブリン D ダイマー増加が 1 例に認められ、治験薬と関連ありと判断された。

- B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）は、インヒビター保有の治験参加者（9 例）では、注射部位疼痛、注射部位蕁麻疹、フィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビンフラグメント 1・2 増加が各 1 例（11.1%）に認められた。インヒビター非保有の治験参加者（15 例）及び全体（24 例）では、発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある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重症度はいずれも軽度であり、インヒビター保有の治験参加者 3 例（33.3%）及びインヒビター非保有の治験参加者 2 例（13.3%）にグレード 1 の有害事象が認められた。インヒビター保有又は非保有の治験参加者では、グレード 2 又は 3 の有害事象は認められなかった。

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における治験薬と関連のある有害事象を Table 17 に示した。

Table 17. TEAEs by SOC and PT (Treatment Related) for Participants of Age ≥ 12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	Inhibitors			Non-Inhibitors			Overall		
Number of Participants: by System Organ Class and Preferred Term	**B7841008 (N=9) n (%)**	**B7841007 (N=9) n (%)**	**B7841008/B7841007 (N=9) n (%)**	**B7841008 (N=15) n (%)**	**B7841007 (N=12) n (%)**	**B7841008/B7841007 (N=15) n (%)**	**B7841008 (N=24) n (%)**	**B7841007 (N=21) n (%)**	**B7841008/B7841007 (N=24) n (%)**
With any AE	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (13.3)	0	2 (13.3)	4 (16.7)	1 (4.8)	5 (20.8)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	2 (8.3)	0	2 (8.3)
Injection site haemorrhage	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Injection site pain	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Injection site pruritus	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Injection site swelling	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Injection site urticaria	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
INVESTIGATIONS	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	2 (8.3)	1 (4.8)	3 (12.5)
Fibrin D dimer increased	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
Prothrombin fragment 1.2 increased	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	2 (8.3)	0	2 (8.3)

Table 17. TEAEs by SOC and PT (Treatment Related) for Participants of Age ≥ 12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	Inhibitors			Non-Inhibitors			Overall		
Number of Participants:	**B7841008**	**B7841007**	**B7841008/B7841007**	**B7841008**	**B7841007**	**B7841008/B7841007**	**B7841008**	**B7841007**	**B7841008/B7841007**
by System Organ Class	**(N=9)**	**(N=9)**	**(N=9)**	**(N=15)**	**(N=12)**	**(N=15)**	**(N=24)**	**(N=21)**	**(N=24)**
and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**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 v28.0 coding dictionary applied.
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : [redacted]APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025); B7841008(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 21AUG2025 (14:31) Output File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adae_s0311_rel_c
Table 14.3.1.2.4c Marstacimab is for Pfizer internal use.

B7841008 試験及び B7841007 試験に組み入れられた 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者における治験薬と関連のある有害事象の発現割合及び CTCAE グレードは、SOC 及び PT 別に Appendix 1：Table 14.3.1.3.2c に示した。

2.1.2. 死亡

本一変申請に含む各試験の完了又はデータカットオフ時点で、マルスタシマブの臨床試験では死亡は認められなかった（Appendix 1：Table 14.3.2.2.1）。

各治験総括報告書（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.2.1.2 及び B7841007 Interim CSR Section 5.2.1.2）を参照のこと。

B7841007 試験のデータカットオフ後に、インヒビター保有の血友病 A の成人治験参加者 1 例に重篤な有害事象が 2 件（脳梗塞及び脳出血）認められた。脳梗塞は、麻酔下で実施された尿道鏡下外科手術後に発現した。本事象の発現には、複数の要因が関連していたと考えられ、併存疾患に加え、手術前、手術中及び手術後のバイパス製剤の投与（手術を受ける血友病患者におけるバイパス製剤の用法・用量に関する製品情報に基づく）が含まれていた。マルスタシマブ 150 mg 週 1 回投与の最終投与は手術の 3 日前であった。治験責任医師は、本事象について、治験薬と関連ありと判断した。脳梗塞の発現から約 2 週間後に 2 件目の重篤な有害事象である致死的な脳出血を発現した。治験責任医師は、脳出血は治験薬と関連なしと判断した。当該治験参加者及び家族は医療機関からの自主退院を希望し、同日に治験を中止した。当該治験参加者は退院の 2 日後（手術後 19 日目）に自宅で死亡した。治験責任医師は、死因を「消化管出血及び尿路出血を伴う脳出血」と報告した。剖検は実施されなかった。治験依頼者は、脳梗塞はマルスタシマブと関連あり、脳出血はマルスタシマブと関連なしと判断した。脳出血は、当該治験参加者の基礎疾患であるインヒビター保有の血友病と関連する可能性が最も高いと考えられた。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

2.1.3.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における重篤な有害事象の併合解析の要約は Table 18 に示した。

- B7841005 試験では、最初の 12 カ月間の曝露期間である投与期に、重篤な有害事象は 51 例中 1 例（2.0%）に発疹 1 件が認められ、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、親試験の最初の 12 カ月を超える曝露を示し、マルスタシマブの投与期間は最長約 41.33 カ月であった。重篤な有害事象は 47 例中 1 例（2.1%）に血友病性関節症 1 件が認められ、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

- B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であり、重篤な有害事象が 51 例中 2 例（3.9%）に認められた。血友病性関節症及び発疹が各 1 例（2.0%）に認められ、発疹は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験で、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における重篤な有害事象の併合解析の要約は Table 18 に示した。

Table 18. Summary of Serious TEAEs(All Causalities) by SOC and PT for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number of Participants Evaluable for AEs Number(%) of Participants with Serious Adverse Events[a]: by System Organ Class and Preferred Term	B7841005 (N=51) n (%)	B7841007 (N=47) n (%)	B7841005/ B7841007 (N=51) n (%)
Number of participants with Serious AE	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (3.9)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0	1 (2.1)	1 (2.0)
Haemophilic arthropathy	0	1 (2.1)	1 (2.0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Rash	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Total preferred term events[b]	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (3.9)
Total Number of Cases[c]	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (3.9)
Total Number of Participants with Serious Adverse Events[d]	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (3.9)
Total Number of Participants with Serious Adverse Events[e]: 2			

A case is a single event or a series of related events not separated in time occurring in a single participant.
a. SAEs are counted at MedDRA preferred term/Treatment group with each individual SAE counted only once per participant per treatment group
b. Total number of events per participant per Treatment group
c. Number of cases that started in the Treatment group
d. Total number of participants having an event that started in the Treatment group
e. Overall count of participants that had a Serious adverse Event in any Treatment group
SAE data are based on clinical database.
MedDRA v28.0 coding dictionary applied.
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : ■APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : ■MAY2025); B7841008(Data cutoff : ■MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 21AUG2025 (14:41) Output File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adsae_s001
Table 14.3.2.1a Marstacimab is for Pfizer internal use.

重篤な有害事象が認められた治験参加者すべての叙述は 2.2 項に示した。

2.1.3.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の重篤な有害事象の併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.2.1b に示した。

2.1.3.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における重篤な有害事象の併合解析では、マルスタシマブの全投与期間は最長約 28.87 カ月でいずれの試験でも重篤な有害事象は認められなかった。

- B7841008/B7841007 試験における 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。インヒビター保有又は非保有の治験参加者において重篤な有害事象は認められなかった。

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における重篤な有害事象の併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.2.1c に示した。

2.1.4. その他の重要な有害事象

2.1.4.1. 治験中止に至った有害事象

2.1.4.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における中止状況に関する併合解析の結果を以下に示す。

- B7841005 試験では、最初の 12 カ月間の曝露期間である投与期に、治験中止に至った有害事象（発疹、治験薬と関連ありと判断）は 1 例（2.0%）に認められた。

- B7841007 試験では、親試験の最初の 12 カ月を超える曝露を示し、マルスタシマブの投与期間は最長約 41.33 カ月であり、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

- B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であり、治験中止に至った有害事象（発疹、治験薬と関連あり判断）は 1 例（2.0%）に認められた。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における治験中止に至った有害事象の併合解析の要約は Table 19 に示した。

Table 19. AEs Leading to Study Discontinuation by SOC and PT for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007-Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number of Participants: by System Organ Class and Preferred Term	B7841005 (N=51) n (%)	B7841007 (N=47) n (%)	B7841005/ B7841007 (N=51) n (%)
With any AE	1 (2.0)	0	1 (2.0)

Table 19. AEs Leading to Study Discontinuation by SOC and PT for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007-Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number of Participants: by System Organ Class and Preferred Term	B7841005 (N=51) n (%)	B7841007 (N=47) n (%)	B7841005/ B7841007 (N=51) n (%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Rash	1 (2.0)	0	1 (2.0)

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.
MedDRA v28.0 coding dictionary applied.
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : [redacted]APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025); B7841008(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 21AUG2025 (11:25) Output
File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adae_s185_a
Table 14.3.1.4.1a Marstacimab is for Pfizer internal use.

2.1.4.1.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験中止に至った有害事象の併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.1.4.1b に示した。

2.1.4.1.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における治験中止に至った有害事象の併合解析の結果を以下に示す。

- B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であり、インヒビター保有又は非保有の治験参加者で治験中止に至った有害事象は認められなかった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における治験中止に至った有害事象の併合解析の要約は Table 20 に示した。

Table 20. AEs Leading to Study Discontinuation by SOC and PT for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

	Inhibitors			Non-Inhibitors			Overall		
Number of Participants: by System Organ Class and Preferred Term	**B7841008 (N=9) n (%)**	**B7841007 (N=9) n (%)**	**B7841008 /B7841007 (N=9) n (%)**	**B7841008 (N=15) n (%)**	**B7841007 (N=12) n (%)**	**B7841008 /B7841007 (N=15) n (%)**	**B7841008 (N=24) n (%)**	**B7841007 (N=21) n (%)**	**B7841008 /B7841007 (N=24) n (%)**
With any AE	0	0	0	0	0	0	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.
MedDRA v28.0 coding dictionary applied.
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : ■APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : ■MAY2025); B7841008(Data cutoff : ■MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 21AUG2025 (11:27) Output
File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adae_s185_c
Table 14.3.1.4.1c Marstacimab is for Pfizer internal use.

2.1.4.2. 用量変更又は投与中断に至った有害事象

2.1.4.2.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

12歳以上のインヒビター保有の治験参加者における用量変更又は投与中断の併合解析の結果を以下に示す。

- B7841005 試験では、最初の 12 カ月間の曝露期間である投与期に、有害事象による用量減量又は投与中断は 10 例（19.6%）に認められた。内訳は、COVID-19［7 例（13.7%）］、腹痛、ウイルス性上気道感染及び発疹［各 1 例（2.0%）］であった。このうち発疹は治験薬と関連ありと判断された。

- B7841007 試験では、親試験の最初の 12 カ月を超える曝露を示し、マルスタシマブの投与期間は最長約 41.33 カ月であり、有害事象による用量減量又は投与中断は 2 例（4.3%）に認められた。内訳は上気道感染及び血友病性関節症が各 1 例（2.1%）であった。いずれも治験薬と関連なしと判断された。

- B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月で、有害事象による用量減量又は投与中断は 12 例（23.5%）に認められ、内訳は COVID-19［7 例（13.7%）］並びに腹痛、ウイルス性上気道感染、発疹、上気道感染及び血友病性関節症［各 1 例（2.0%）］であった。このうち発疹は治験薬と関連ありと判断された。

有害事象（因果関係を問わない及び治験薬と関連のある）による用量減量又は投与中断が認められた治験参加者はTable 12及びAppendix 1：Table 14.3.1.1.3aに示した。用量減量又は投与中断した有害事象のPTは、各治験総括報告書を参照のこと（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.2.1.4.2, B7841007 Interim CSR Section 5.2.1.4.2）。

2.1.4.2.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における有害事象（因果関係を問わない及び治験薬と関連のある）による用量減量又は投与中断の要約はそれぞれ Appendix 2：Table 14.3.1.1.1b 及び Table 14.3.1.1.3b に示した。

2.1.4.2.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有の治験参加者における用量変更及び投与中断の併合解析の結果を以下に示す。

- B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者で用量減量又は投与中断は認められなかった。

有害事象（因果関係を問わない及び治験薬と関連のある）により用量減量又は投与中断した治験参加者については Table 13 及び Appendix 1：Table 14.3.1.1.3c に示した。用量変更又は投与中断した治験参加者における有害事象の PT 及び治験薬との因果関係については各治験総括報告書を参照のこと（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.2.1.4.2）。

2.1.5. 器官別又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

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験の治験実施計画書では、注目すべき有害事象には注射部位反応及び血栓事象が含まれ、これはマルスタシマブの作用機序、製剤又は投与方法に関連する潜在的な安全性の懸念に基づくものである。また、継続的なモニタリング（追加の臨床検査等）又は治療の変更（治験薬投与の延期又は中止等）を必要とする有害事象も含む。なお、COVID-19 は、血栓事象のリスクを増加させる可能性があることから注目すべき有害事象とした。注目すべき有害事象は Table 21、Appendix 2：Table 14.3.1.5.1b 及び Table 22 に示し、過敏症、心機能、肝機能及び消化管機能に対する潜在的な影響並びに他の同種同効薬の開発プログラムで観察されたリスクも検討するため、関連する SMQ も選定した。血友病と関連のない出血及び電子日誌に報告されていない可能性のある出血も含めた。

因果関係を問わない注目すべき有害事象の発現割合及び重症度は、インヒビター保有又は非保有の治験参加者間でおおむね同程度であった。

発現割合が 5%以上の因果関係を問わない注目すべき有害事象（SMQ）は、「COVID-19」、「出血」、「注射部位反応」、「肝障害」、「過敏症」、「消化管の非特異的炎症および機能

障害」及び「高血圧」であった。Sampson 基準[2]を満たした治験参加者は認められなかった。B7841005 試験の投与期、B7841007 試験及び B7841008 試験に組み入れられた多くの治験参加者で、2022 年初めに COVID-19 感染率が上昇した。治験実施計画書に基づき、B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験では、症候性 COVID-19 感染が推定又は確定された治験参加者は、血栓塞栓性事象のリスク上昇の可能性があるためマルスタシマブ投与を中断することとした。

2.1.5.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者において、因果関係を問わない注目すべき有害事象は 29 例（56.9%）に認められた。因果関係を問わない主な注目すべき有害事象（SMQ）は COVID-19［COVID-19（PT）、11 例（21.6%）］であった。その他、発現割合 5%以上（PT）の注目すべき有害事象は、肝障害（SMQ）［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、3 例（5.9%）］であった。マルスタシマブを投与した治験参加者に、血栓塞栓性事象は認められなかった。

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における注目すべき有害事象を Table 21 に示した。

Table 21. TEAEs of Special Interest for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by Event Type and Preferred Term	B7841005 (N=51) n (%)	B7841007 (N=47) n (%)	B7841005/ B7841007 (N=51) n (%)
With any AE of Special Interest	25 (49.0)	8 (17.0)	29 (56.9)
HAEMORRHAGES (SMQ)	4 (7.8)	2 (4.3)	5 (9.8)
Epistaxis	0	1 (2.1)	1 (2.0)
Haematuria	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Haemophilic arthropathy	2 (3.9)	1 (2.1)	2 (3.9)
Urinary occult blood positive	1 (2.0)	0	1 (2.0)
HYPERSENSITIVITY (SMQ)	4 (7.8)	1 (2.1)	5 (9.8)
Asthma	0	1 (2.1)	1 (2.0)
Erythema	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Pruritus	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Rash	2 (3.9)	0	2 (3.9)
Stomatitis	1 (2.0)	0	1 (2.0)
ANGIOEDEMA (SMQ)	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Urticaria	1 (2.0)	0	1 (2.0)
HYPERTENSION (SMQ)	2 (3.9)	0	2 (3.9)

Table 21. TEAEs of Special Interest for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by Event Type and Preferred Term	B7841005 (N=51) n (%)	B7841007 (N=47) n (%)	B7841005/ B7841007 (N=51) n (%)
Hypertension	2 (3.9)	0	2 (3.9)
ISCHAEMIC HEART DISEASE (SMQ)	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Troponin increased	1 (2.0)	0	1 (2.0)
COVID-19 (SMQ)	11 (21.6)	0	11 (21.6)
COVID-19	11 (21.6)	0	11 (21.6)
GASTROINTESTINAL NONSPECIFIC DYSFUNCTION (SMQ)	2 (3.9)	3 (6.4)	5 (9.8)
Abdominal pain	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Abdominal pain upper	0	1 (2.1)	1 (2.0)
Gastritis	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (3.9)
Nausea	0	1 (2.1)	1 (2.0)
GASTROINTESTINAL NONSPECIFIC INFLAMMATION AND DYSFUNCTIONAL CONDITIONS	2 (3.9)	0	2 (3.9)
Diarrhoea	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Vomiting	1 (2.0)	0	1 (2.0)
HEPATIC DISORDERS (SMQ)	3 (5.9)	2 (4.3)	3 (5.9)
Alanine aminotransferase increased	3 (5.9)	2 (4.3)	3 (5.9)
Aspartate aminotransferase increased	0	2 (4.3)	2 (3.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (2.1)	1 (2.0)
INJECTION SITE REACTIONS	4 (7.8)	0	4 (7.8)
Injection site erythema	2 (3.9)	0	2 (3.9)
Injection site haematoma	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Injection site pain	2 (3.9)	0	2 (3.9)
Injection site pruritus	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Injection site swelling	2 (3.9)	0	2 (3.9)

Table 21. TEAEs of Special Interest for Inhibitor Cohort Participants of Age ≥12 Years Enrolled in Studies B7841005 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by Event Type and Preferred Term	B7841005 (N=51) n (%)	B7841007 (N=47) n (%)	B7841005/ B7841007 (N=51) 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 v28.0 coding dictionary applied.
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : ■APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : ■MAY2025); B7841008(Data cutoff : ■MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 21AUG2025 (14:25) Output
File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adae_s0311_11
Table 14.3.1.5.1a Marstacimab is for Pfizer internal use.

2.1.5.1.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における注目すべき有害事象の併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.1.5.1b に示した。

2.1.5.1.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者において、因果関係を問わない注目すべき有害事象は 6 例（25.0%）に認められた。2 例以上に認められた注目すべき有害事象はなかった。因果関係を問わない主な注目すべき有害事象（SMQ）は、「注射部位反応」、「消化管の非特異的炎症および機能障害」及び「出血」であった［各 2 例（8.3%）］。マルスタシマブを投与した治験参加者に、血栓塞栓性事象は認められなかった。

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における注目すべき有害事象は Table 22 に示した。

Table 22. TEAEs of Special Interest for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number of Participants Evaluable for AEs	Inhibitor			Non-Inhibitor			Overall		
Number (%) of Participants: by Event Type and Preferred Term	B7841008 (N=9) n (%)	B7841007 (N=9) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=9) n (%)	B7841008 (N=15) n (%)	B7841007 (N=12) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=15) n (%)	B7841008 (N=24) n (%)	B7841007 (N=21) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=24) n (%)
With any AE of Special Interest	2 (22.2)	2 (22.2)	3 (33.3)	2 (13.3)	1 (8.3)	3 (20.0)	4 (16.7)	3 (14.3)	6 (25.0)
HAEMORRHAGES (SMQ)	0	0	0	1 (6.7)	1 (8.3)	2 (13.3)	1 (4.2)	1 (4.8)	2 (8.3)
Epistaxis	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Haematuria	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (6.7)	0	1 (4.8)	1 (4.2)
Procedural haemorrhage	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
HYPERSENSITIVITY (SMQ)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.8)	1 (4.2)
Asthma	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
Injection site urticaria	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
HAEMODYNAMIC OEDEMA, EFFUSIONS AND FLUID OVERLOAD (SMQ)	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Joint swelling	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
ISCHAEMIC HEART DISEASE (SMQ)	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Troponin I increased	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
GASTROINTESTINAL NONSPECIFIC DYSFUNCTION (SMQ)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	1 (4.8)	2 (8.3)
Abdominal pain	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Vomiting	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
HEPATIC DISORDERS (SMQ)	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)

Table 22. TEAEs of Special Interest for Participants of Age ≥12 to < 18 Years Enrolled in Studies B7841008 and B7841007 - Marstacimab Dataset (Protocol B784_SCS_2025)

Number of Participants Evaluable for AEs	Inhibitor			Non-Inhibitor			Overall		
Number (%) of Participants: by Event Type and Preferred Term	B7841008 (N=9) n (%)	B7841007 (N=9) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=9) n (%)	B7841008 (N=15) n (%)	B7841007 (N=12) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=15) n (%)	B7841008 (N=24) n (%)	B7841007 (N=21) n (%)	B7841008/ B7841007 (N=24) n (%)
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Autoimmune hepatitis	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
INJECTION SITE REACTIONS	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	2 (8.3)	0	2 (8.3)
Injection site haemorrhage	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Injection site pain	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Injection site pruritus	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Injection site swelling	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)

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 v28.0 coding dictionary applied.
Study B7841005(Non-Inhibitor Data cutoff : [redacted]APR2023 , Inhibitor Data cutoff : 29APR2025); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAY2025); B7841008(Data cutoff : [redacted]MAY2025);
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 21AUG2025 (14:25) Output
File: ./IACSR2025/B784_SCS_2025/adae_s0311c
Table 14.3.1.5.1c Marstacimab is for Pfizer internal use.

2.1.5.1.4. 血栓塞栓性事象

B7841007 試験では、B7841005 試験から移行した 2[redacted] 歳のインヒビター非保有の血友病 A の男性 1 例［1/116 例（0.9%）］に血栓事象（医師記載用語：右鎖骨下静脈血栓症）が認められた。添付文書において、「警告」及び「重要な基本的注意」には血栓塞栓性事象のリスクは記載されており、「血栓塞栓性事象」は「重大な副作用」に記載している。

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験全体で、インヒビター保有又は非保有のいずれの年齢グループの治験参加者においても、マルスタシマブ投与後に塞栓事象は認められなかった。上述のインヒビター非保有コホートの 1 例に血栓症が 1 件認められた。

B7841007 試験のデータカットオフ（2025 年 5 月 [redacted] 日）後に、インヒビター保有コホートの血友病 A の成人治験参加者 1 例に脳梗塞（動脈血栓症）が認められた。詳細は 2.1.2 項に示した。

血栓塞栓性事象が認められなかったことについて、B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者は Table 21 に、B7841008/B7841007 試験の 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者は Appendix 2：Table 14.3.1.5.1b に、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者は Table 22 に示した。

血友病治験参加者を対象としたマルスタシマブの臨床試験において、塞栓事象は認められなかった。マルスタシマブを定期投与したインヒビター非保有の血友病 A の治験参加者 1 例に静脈血栓症が認められた（生命を脅かすものではなく入院も不要であった）。当該治験参加者は塞栓症には至らなかった。第 1 相 B7841009 試験では、健康成人治験参加者 1 例に血栓塞栓性事象が認められたが、抗凝固薬投与により回復した（初回承認申請資料 B7841009 CSR Section 14.3.3）。血友病治験参加者及び健康成人治験参加者のいずれも成人であり、血栓形成のリスク因子を有していた。他の抗 TFPI 製剤の使用においても、血栓塞栓症の合併症のリスクが報告されており、特に出血の治療に対してバイパス製剤を併用している治験参加者や、血栓塞栓症の既知のリスク因子を有する血友病患者において注意が必要である。

詳細は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.2.1.5.1 及び M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.2.1.5.1 を参照のこと。

2.1.5.1.5. 血栓性微小血管症

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験全体で、インヒビター保有又は非保有のいずれの年齢グループの治験参加者においても、マルスタシマブ投与後に血栓性微小血管症は認められなかった。同様に、微小血管症を示唆する血小板数減少も認められなかった（3.1.8 項）。

血栓性微小血管症が認められなかったことについて、B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者は Table 21 に、B7841008/B7841007 試験の 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者は Appendix 2：Table 14.3.1.5.1b に、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者は Table 22 に示した。

詳細は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.2.1.5.2 及び M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.2.1.5.2 を参照のこと。

2.1.5.1.6. 播種性血管内凝固／消費性凝固障害

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験全体で、インヒビター保有又は非保有のいずれの年齢グループの治験参加者においても、マルスタシマブ投与後に播種性血管内凝固／消費性凝固障害は認められなかった。

播種性血管内凝固／消費性凝固障害が認められなかったことについて、B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者は Table 21 に、B7841008/B7841007 試験の 6 歳

以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者は Appendix 2：Table 14.3.1.5.1b に、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者は Table 22 に示した。

詳細は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.2.1.5.3 及び M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.2.1.5.3 を参照のこと。

2.1.5.1.7. 注射部位反応

因果関係を問わない注射部位反応の発現割合及び重症度は、インヒビター保有又は非保有の治験参加者間でおおむね同程度であった。

B7841008 試験では、6 歳以上 12 歳未満の治験参加者における注射部位反応の発現割合は、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者と比較してやや高かった（主に疼痛の報告数が多かった）が、重症度及び持続期間は同程度であった。

2.1.5.1.7.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

- B7841005 試験における最初の 12 カ月間の曝露期間である投与期に、注射部位反応が 4 例（7.8%）に認められた。主な注射部位反応（PT）は、注射部位疼痛、注射部位紅斑及び注射部位腫脹［各 2 例（3.9%）］であった。注射部位反応の重症度はほとんどが軽度（5.9%）であり、中等度は少なく（2.0%）、重度は認められなかった。

- B7841007 試験では、親試験の最初の 12 カ月を超える曝露を示し、マルスタシマブの投与期間は最長約 41.33 カ月であり、注射部位反応は認められなかった。

- B7841005 試験では、マルスタシマブを投与したすべての治験参加者は、PFS を使用した。B7841007 試験に移行したすべての治験参加者には、マルスタシマブ投与に PFP を使用した。B7841007 試験では、2 例を除くすべての治験参加者が PFP を使用した。

- B7841005 試験における注射部位反応の発現割合は、B7841007 試験と比較して高く、これは投与方法の違い（PFS 対 PFP）による可能性が示唆された。

- B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であり、注射部位反応が 4 例（7.8%）に認められた。注射部位反応の重症度はほとんどが軽度（5.9%）であり、中等度は少なく（2.0%）、重度は認められなかった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者に認められた注射部位反応の併合解析の概要を Table 21 に示した。これらの治験参加者における注射部位反応の最大 CTCAE グレードは Appendix 1：Table 14.3.1.5.3a に示した。

2.1.5.1.7.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における注射部位反応の併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.1.5.1b に示した。

2.1.5.1.7.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における注射部位反応の発現割合は、B7841008 試験よりも B7841007 試験の方が低く、これは投与方法の違いによる可能性が示唆された。

- B7841008 試験では、マルスタシマブを投与した治験参加者は PFP 又は PFS を使用した。インヒビター保有の治験参加者 1 例（11.1%）に注射部位反応（注射部位疼痛）が認められ、重症度は軽度であった。インヒビター非保有の治験参加者 1 例（6.7%）に注射部位反応が認められ、内訳は注射部位出血、注射部位そう痒及び注射部位腫脹［各 1 例（6.7%）］であった。重症度はすべて軽度であった。全体では、注射部位反応が 2 例（8.3%）に認められ、内訳は注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位そう痒及び注射部位腫脹［各 1 例（4.2%）］であった。重症度はすべて軽度であった。

- B7841007 試験では、親試験の 12 カ月を超える曝露を示し、規定用量でのマルスタシマブの投与期間は、インヒビター保有の治験参加者では最長約 16.57 カ月、インヒビター非保有の治験参加者では最長約 14.23 カ月であった。インヒビター保有又は非保有の治験参加者のいずれも注射部位反応は認められなかった。

- B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。インヒビター保有の治験参加者では注射部位反応（注射部位疼痛）が 1 例（11.1%）に認められ、重症度は軽度であった。インヒビター非保有の治験参加者では注射部位反応が 1 例（6.7%）に認められ、内訳は注射部位出血、注射部位そう痒及び注射部位腫脹であった。重症度はすべて軽度であった。全体では、注射部位反応が 2 例（8.3%）に認められ、内訳は注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位そう痒及び注射部位腫脹が各 1 例（4.2%）であった。重症度はすべて軽度であった。

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者に認められた注射部位反応の併合解析の要約は Table 22 に示した。これらの治験参加者における注射部位反応の最大 CTCAE グレードは Appendix 1：Table 14.3.1.5.3c に示した。

2.1.5.1.8. 出血

インヒビター保有又は非保有の治験参加者における因果関係を問わない出血（SMQ）に、顕著な差はみられなかった。

2.1.5.1.8.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

- B7841005 試験では、最初の 12 カ月間の曝露期間である投与期に、因果関係を問わない出血（SMQ）は 4 例（7.8%）に認められた。内訳は、血友病性関節症が 2 例（3.9%）、血尿及び尿潜血陽性が各 1 例（2.0%）であった。

- B7841007 試験では、親試験の 12 カ月間を超える曝露を示し、マルスタシマブの投与期間は最長約 41.33 カ月であり、因果関係を問わない出血（SMQ）は 2 例（4.3%）に認められた。内訳は、血友病性関節症及び鼻出血が各 1 例（2.1%）であった。

- B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であり、因果関係を問わない出血は 5 例（9.8%）に認められた。内訳は、血友病性関節症が 2 例（3.9%）、鼻出血、血尿及び尿潜血陽性が 1 例（2.0%）であった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者の出血に関する併合解析の要約は Table 21 に示した。

2.1.5.1.8.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における出血に関する併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.1.5.1b に示した。

2.1.5.1.8.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

- B7841008 試験では、インヒビター保有の治験参加者で出血（SMQ）は認められなかった。インヒビター非保有の治験参加者 1 例（6.7%）に出血（SMQ）（鼻出血及び処置による出血）が認められた。処置による出血の重症度は重度であった。全体では、出血（SMQ）で鼻出血及び処置による出血が 1 例（4.2%）に認められた。

- B7841007 試験では、親試験における 12 カ月を超える曝露を示し、規定用量でのマルスタシマブの投与期間はインヒビター保有の治験参加者で最長約 16.57 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 14.23 カ月であった。インヒビター保有の治験参加者に出血（SMQ）は認められなかった。インヒビター非保有の治験参加者では、出血（SMQ）で血尿が 1 例（8.3%）に認められ、重症度は軽度であった。全体では、出血（SMQ）で血尿が 1 例（4.8%）に認められた。

- B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間はインヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。インヒビター保有の治験参加者では出血（SMQ）は認められなかった。インヒビター非保有の治験参加者 2 例（13.3%）に出血（SMQ）が認められ、このうち 1 例（6.7%）に鼻出血、血尿（軽度）及び処置による出血（重度）が認められた。全体では、出血（SMQ）は 2 例（8.3%）に認められ、このうち 1 例（4.2%）に鼻出血、血尿及び処置による出血が認められた。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者に認められた出血の併合解析の要約は Table 22 に示した。

2.1.5.1.9. 重度の過敏症及びアナフィラキシー反応

因果関係を問わない過敏症（SMQ）の発現割合及び重症度は、インヒビター保有又は非保有の治験参加者間でおおむね同程度であった。6 歳以上 12 歳未満の治験参加者における過敏症の発現割合は 12 歳以上の治験参加者と比較して高かったが、重症度はおおむね同程度であった。いずれの年齢グループでもアナフィラキシーは認められなかった。

2.1.5.1.9.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

- B7841005 試験では、最初の 12 カ月間の曝露期間である投与期に、過敏症（SMQ）が 4 例（7.8%）に認められた。内訳は、発疹が 2 例（3.9%）、紅斑、そう痒症及び口内炎が各 1 例（2.0%）であった。

    - インヒビター保有の重症の血友病 B の治験参加者 1 例（2.9%）に、重篤な有害事象として発疹（重度）が認められた。当該治験参加者は、マルスタシマブを約 9 カ月間投与した後、全身（頭頸部を除く）に重度の丘疹状蕁麻疹を伴うグレード 2（非重篤）の発疹が認められた（Day 263）。当該事象は治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止に至った（最終投与は Day 260）。全身性ステロイド投与を開始した。発疹の発現から約 1 カ月後（Day 300）にグレード 2（非重篤）からグレード 3（重篤）に悪化した。皮膚生検は異なる時期に 3 回実施した。病理組織所見では、炎症パターンを示す薬物関連反応に一致する皮膚過敏症反応（空胞性境界部皮膚炎、リンパ球浸潤、好酸球及び随伴好酸球による IgG 染色陽性等）が認められた。Day 323 にマルスタシマブの投与中止を決定した。皮膚病変は、ステロイド投与により徐々に改善し、約 4.5 カ月間の治療後（Day 413）にステロイド投与を終了した。皮膚病変はその 1 カ月後に完全に消失した。追跡期間の Day 463 に治験を中止した。なお、当該治験参加者はインヒビターを発現した 5 歳時に血漿由来の第 IX 因子に対するアレルギー反応の既往歴を有した（M5.3.5.2. B7841005 Final CSR Section 14.3.3 narratives）。

- B7841007 試験では、親試験の 12 カ月を超える曝露を示し、規定用量でのマルスタシマブの投与期間は最長約 41.33 カ月であり、因果関係を問わない過敏症（SMQ）（PT：喘息、中等度）は 1 例（2.1%）に認められた。

- B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月で、因果関係を問わない過敏症（SMQ）は 5 例（9.8%）に認められた。内訳は、発疹が 2 例（3.9%）、喘息（中等度）、紅斑、そう痒症及び口内炎が各 1 例（2.0%）であった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における過敏症に関する併合解析の要約は Table 21 に示した。

2.1.5.1.9.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における過敏症に関する併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.1.5.1b に示した。

2.1.5.1.9.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

- B7841008 試験では、インヒビター保有の治験参加者では、過敏症（SMQ）は 1 例（11.1%）（注射部位蕁麻疹、軽度）に認められた。インヒビター非保有の治験参加者で過敏症（SMQ）は認められなかった。全体では、過敏症（SMQ）（注射部位蕁麻疹）が 1 例（4.2%）に認められた。

- B7841007 試験では、親試験の最初の 12 カ月を超える曝露を示し、規定用量でのマルスタシマブの投与期間は、インヒビター保有の治験参加者は最長約 16.57 カ月、インヒビター非保有の治験参加者は最長約 14.23 カ月であった。インヒビター保有の治験参加者では、過敏症（SMQ）（喘息、中等度）が 1 例（11.1%）に認められた。インヒビター非保有の治験参加者では過敏症（SMQ）は認められなかった。全体で、過敏症（SMQ）（喘息）1 例（4.8%）が認められた。

- B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者では最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者では最長約 26.37 カ月であった。インヒビター保有の治験参加者では過敏症（SMQ）が 1 例（11.1%）に認められた。内訳は、喘息及び注射部位蕁麻疹が各 1 例（11.1%）であった。インヒビター非保有の治験参加者では過敏症（SMQ）は認められなかった。全体では、過敏症（SMQ）が 1 例（4.2%）に認められ、内訳は喘息（中等度）、注射部位蕁麻疹（軽度）が各 1 例（4.2%）であった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における過敏症に関する併合解析の要約は Table 22 に示した。

2.1.5.1.10. 高血圧／血圧障害

因果関係を問わない高血圧（SMQ）は、B7841005 試験の 12 歳以上の治験参加者のみに認められた。

2.1.5.1.10.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

- B7841005 試験では、最初の 12 カ月の曝露期間である投与期に、高血圧（SMQ）（PT：高血圧）が 2 例（3.9%）に認められた。

- B7841007 試験では、親試験の最初の 12 カ月を超える曝露を示し、マルスタシマブの投与期間は最長約 41.33 カ月であり、因果関係を問わない高血圧（SMQ）は認められなかった。

- B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であり、因果関係を問わない高血圧（SMQ）（PT：高血圧）は 2 例（3.9%）に認められた。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における高血圧（SMQ）に関する併合解析の要約は Table 21 に示した。

2.1.5.1.10.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における高血圧に関する併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.1.5.1b に示した（該当なし）。

2.1.5.1.10.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

- B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間はインヒビター保有の治験参加者では最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者では最長約 26.37 カ月であり、インヒビター保有又は非保有のいずれの治験参加者でも高血圧（SMQ）は認められなかった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における高血圧（SMQ）に関する併合解析の要約は Table 22 に示した（該当なし）。

2.1.5.1.11. 潜在的な Hy's Law

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験において、マルスタシマブ投与後に、インヒビター保有又は非保有の治験参加者はいずれの年齢においても潜在的な Hy's Law は認められなかった。

詳細は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.2.2.1.3 及び B7841007 Interim CSR Section 5.2.2.1.3 を参照のこと。

2.1.5.1.12. COVID-19/SARS-CoV-2 感染症

因果関係を問わない COVID-19（SMQ）の発現割合は、インヒビター保有又は非保有の治験参加者間でおおむね同程度であった。6 歳以上 12 歳未満の治験参加者における COVID-19（SMQ）の発現割合は 12 歳以上の治験参加者と比較して全般に高かった。

2.1.5.1.12.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

- B7841005 試験では、最初の 12 カ月の曝露期間である投与期に、COVID-19（SMQ）は 11 例（21.6%）に認められた。これらの事象の重症度はほとんどが軽度（9.8%）又は中等度（11.8%）であり、重度の有害事象は認められなかった。COVID-19 により、7 例（13.7%）がマルスタシマブを投与中断又は用量減量した。

- B7841007 試験では、親試験の最初の 12 カ月を超える曝露を示し、マルスタシマブの投与期間は最長約 41.33 カ月であり、COVID-19（SMQ）は認められなかった。

- B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であり、COVID-19（SMQ）は 11 例（21.6%）に認められた。これらの事象の重症度はほとんどが軽度（9.8%）又は中等度（11.8%）であり、重度の有害事象は認められなかった。COVID-19 により、7 例（13.7%）がマルスタシマブを投与中断した。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における COVID-19 感染症に関する併合解析の要約は Table 21 に示した。

2.1.5.1.12.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における COVID-19 感染症に関する併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.1.5.1b に示した。

2.1.5.1.12.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

- B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。インヒビター保有又は非保有の治験参加者で COVID-19（SMQ）は認められなかった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における COVID-19 感染症に関する併合解析の要約は Table 22 に示した（該当なし）。

2.1.5.2. 免疫原性

12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者において、ADA 陽性の発現は、重篤な有害事象、有害事象、注目すべき有害事象の発現割合及び重症度に影響を及ぼさなかった。ADA 陽性例及び ADA 陰性例の比較で、有害事象の発現割合に顕著な傾向は認められなかった。ADA 陽性例に認められた有害事象のほとんどが軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）であり、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は ADA 陽性例及び ADA 陰性例の間で同程度であった。また、死亡は認められなかった。ADA 陽性例において、Sampson 基準 [2]（アナフィラキシー）を満たした治験参加者は認められなかった。

2.1.5.2.1. 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 1 及びグループ 4（B7841005/B7841007 試験）

B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における併合解析の結果を以下に示す（データカットオフ時点）。

- B7841005/B7841007 試験における 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の血友病の治験参加者の併合解析で、マルスタシマブを 1 年以上週 1 回皮下投与した後の ADA 陽性の発現割合は全体で 23.4%（167 例中 ADA 陽性 39 例）であった。ADA 陽性の発現割合は、成人で 25.2%、青年（12 歳以上 18 歳未満）で 15.6%であり、インヒビター保有コホートで 23.5%、インヒビター非保有コホートで 23.3%であった。ADA 陽性例に対する NAb 陽性例の発現割合は 20.5%（8/39 例）、ADA 評価可能例に対する NAb 陽性例の発現割合は 4.8%であった。ADA 陽性例に対する NAb 陽性例の発現割合は、成人で 20.6%、青年で 20.0%であり、インヒビター保有コホートで 16.7%、インヒビター非保有コホートで 22.2%であった。データカットオフ時点で、青年 1 例が ADA 陽性であり、NAb 陽性例は認められなかった（M5.3.5.3 Supplemental ISI Section 5.1）。

- すべての部分集団での ADA 及び NAb の抗体価は低く、ほとんどの治験参加者での発現は一過性であり、データカットオフ時点までに、すべて又はほとんどの治験参加者は回復に至っ

た。ADA 及び NAb は、PK、PD、安全性及び有効性に対して臨床的に意味のある影響はみられなかった。

- B7841005/B7841007 試験における 12 歳以上の治験参加者の併合解析では、成人の治験参加者における ADA 陽性の発現割合は、12 歳以上 18 歳未満の青年の治験参加者よりも高かった。ADA 陽性の発現割合は、インヒビター保有及び非保有の治験参加者間で、臨床的に意味のある差はなかった。NAb 陽性の発現割合は、両年齢グループ間で同程度であったが、インヒビター非保有コホートの治験参加者において、インヒビター保有コホートの治験参加者と比較してやや高かった。

B7841005/B7841007 試験において、ADA 陽性の発現は重篤な有害事象の発現割合及び種類に顕著な影響はみられなかった。年齢グループ及びインヒビターの有無にかかわらず、重篤な有害事象の発現割合は ADA 陽性例及び ADA 陰性例の間でおおむね同程度であった。

- B7841005/B7841007 試験における 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者では、重篤な有害事象は、ADA 陽性例 12 例中 1 例（8.3%）、ADA 陰性例 39 例中 1 例（2.6%）に認められた（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 8）。

- B7841005/B7841007 試験における 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者では、重篤な有害事象は、ADA 陽性例 27 例中 5 例（18.5%）、ADA 陰性例 89 例中 19 例（21.3%）に認められた（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 9）。

B7841005/B7841007 試験における 12 歳以上の NAb 陽性例 8 例（インヒビター保有：2 例、インヒビター非保有：6 例）において、重篤な有害事象は認められなかった。NAb 陽性の治験参加者における有害事象の安全性の徐述は、M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 14.3.3、M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 14.3.3 及び M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 14.3.3 に示した。

B7841005/B7841007 試験において、ADA 陽性の発現は有害事象の発現割合及び種類に顕著な影響はみられなかった。年齢グループ及びインヒビターの有無にかかわらず、有害事象の発現割合は、ADA 陽性例及び ADA 陰性例の間でおおむね同程度であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は ADA 陽性例及び ADA 陰性例の間で同程度であった。マルスタシマブに対する ADA 陽性の発現は、治験薬と関連のある有害事象の発現割合に対して影響はみられなかった。

- B7841005/B7841007 試験における 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者では、有害事象は ADA 陽性例 12 例中 9 例（75.0%）、ADA 陰性例 39 例中 33 例（84.6%）に認められた（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 13）。

- B7841005/B7841007 試験における 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者では、有害事象は ADA 陽性例 27 例中 21 例（77.8%）、ADA 陰性例 89 例中 78 例（87.6%）に認められた（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 14）。

- B7841005/B7841007 試験において、12 歳以上の ADA 陽性例及び ADA 陰性例に認められた有害事象のほとんどは CTCAE グレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上の有害事象の発現

割合は ADA 陽性例及び ADA 陰性例の間で同程度であった（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 9f）。

- B7841005/B7841007 試験における 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者では、注目すべき有害事象は ADA 陽性例 12 例中 7 例（58.3%）、ADA 陰性例 39 例中 22 例（56.4%）に認められた（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 18）。

- B7841005/B7841007 試験における 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者では、注目すべき有害事象は ADA 陽性例 27 例中 14 例（51.9%）、ADA 陰性例 89 例中 48 例（53.9%）に認められた（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 19）。

- B7841005/B7841007 試験では、Day 65 に NAb 陽性（他の検査結果はすべて陰性）が発現したインヒビター保有コホートの治験参加者 1 例に、以下の有害事象が認められた：体重増加（関連なし、Day 8 開始）、靭帯捻挫（関連なし、Day 8～65）、フィブリン D ダイマー増加（関連あり、Day 8～202）、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加（関連あり、Day 8～202）、血中ブドウ糖増加（関連なし、Day 65～195）、高血圧（関連なし、Day 65～317）。いずれの事象も非重篤で、体重増加を除き、データカットオフ日までにすべての事象は消失した。

- B7841005/B7841007 試験では、Day 120、181、246 及び 301 に NAb 陽性（他の検査結果はすべて陰性）が発現したインヒビター保有コホートの 1 例に、以下の有害事象が認められた：齲歯（関連なし、Day 77～81）、嘔吐（関連なし、Day 218～223）、軟部組織損傷（関連なし、Day 270～279）、関節痛（関連なし、Day 327～329）。いずれの事象も非重篤で、データカットオフ日までにすべての事象は消失した。

- B7841005/B7841007 試験では、NAb 陽性が発現したインヒビター非保有コホート 6 例中 3 例に有害事象は認められなかった。他の 3 例に認められた有害事象については M5.3.5.3 Amended ISI Section 5.2.2.2 に示した。

NAb 陽性例の有害事象に関する叙述は M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 14.3.3、M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 14.3.3 及び M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 14.3.3 に示した。

- Sampson 基準 [2] を満たした治験参加者は認められなかった。

B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における免疫原性の併合解析の要約は M5.3.5.3 Supplemental ISI Section 5.1 に示した。

2.1.5.2.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における免疫原性の併合解析の要約は M5.3.5.3 Supplemental ISI Section 5.1 に示した。

2.1.5.2.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験における 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者の併合解析の結果を以下に示す（データカットオフ時点）。

- B7841008/B7841007 試験における 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者の併合解析では、マルスタシマブを 1 年以上週 1 回皮下投与した後の ADA の発現割合は 16.7%（ADA 評価可能例 24 例中 ADA 陽性例 4 例）であった。ADA の発現割合は、インヒビター保有コホートで 33.3%、インヒビター非保有コホートで 6.7%であった。NAb 陽性の発現割合は ADA 陽性例に対して 25%（ADA 陽性例 4 例中インヒビター保有コホートの NAb 陽性例 1 例）、ADA 評価可能例に対して 4.2%であった。インヒビター保有コホートの青年 1 例が ADA 陽性であり、データカットオフ時点では NAb 陽性例は認められなかった（M5.3.5.3 Supplemental ISI Section 5.1）。

- インヒビター保有及び非保有コホートにおいて、ADA 及び NAb の力価は低く、ほとんどの治験参加者で発現は一過性であった（ADA 陽性の発現は一過性であり、NAb 陽性例 1 例の発現は持続的であった）。これらはデータカットオフ時点までにすべて又はほとんどの治験参加者で消失した。ADA 及び NAb は、PK、PD、安全性及び有効性に対して臨床的に意味のある影響はみられなかった。

- B7841008/B7841007 試験の併合解析では、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者に対する ADA 陽性の発現割合は、インヒビター保有コホートでインヒビター非保有コホートよりも高かった。しかしながら、データカットオフ時点での ADA 評価可能例数が少ないため、頑健かつ意義のある解釈は困難である。

B7841008/B7841007 試験において、ADA 陽性の発現は重篤な有害事象の発現割合及び種類に顕著な影響はみられなかった。年齢グループ及びインヒビターの有無にかかわらず、重篤な有害事象の発現割合は ADA 陽性例及び ADA 陰性例の間でおおむね同程度であった。

- B7841008/B7841007 試験における 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者では、ADA 陽性例で重篤な有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 10）。

B7841008/B7841007 試験において、ADA 陽性の発現は有害事象の発現割合及び種類に顕著な影響はみられなかった。年齢グループ及びインヒビターの有無にかかわらず、有害事象の発現割合は ADA 陽性例及び ADA 陰性例の間でおおむね同程度であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は ADA 陽性例及び ADA 陰性例の間で同程度であった。マルスタシマブに対する ADA 陽性の発現は、治験薬と関連のある有害事象の発現割合に対して影響はみられなかった。

- 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者では、有害事象は ADA 陽性例 4 例中 3 例（75.0%）、ADA 陰性例 20 例中 12 例（60.0%）に認められた（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 15）。

- 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者では、注目すべき有害事象は ADA 陽性例 4 例中 1 例（25.0%）、ADA 陰性例 20 例中 5 例（25.0%）に認められた（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 20）。

- B7841008/B7841007 試験におけるインヒビター保有コホートの治験参加者では、1 例で Day 120 及び Day 240 に NAb 陽性（その他の結果はすべて陰性）が示され、注射部位蕁麻疹（関連あり；Day 57）、下気道感染（関連なし；Day 101～124）、注射部位疼痛（関連あり；Day 181）が認められた。これらの事象はいずれも非重篤で、データカットオフ日までにすべての事象は消失した。

- Sampson 基準[2]を満たした治験参加者は認められなかった。

B7841008/B7841007 試験の 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における免疫原性結果の併合解析の要約は M5.3.5.3 Supplemental ISI Section 5.1 に示した。

2.1.5.2.4. 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 6（B7841005/B7841008/B7841007 試験）

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験における 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における併合解析の結果を以下に示す（データカットオフ時点）。

- B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験の併合解析では、12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の血友病の治験参加者に対し、マルスタシマブを 1 年以上週 1 回皮下投与した後の ADA の発現割合は 22.5%（191 例中 ADA 陽性例 43 例）であった。ADA の発現割合は、成人で 25.2%及び青年で 16.1%、インヒビター保有コホートで 25%及びインヒビター非保有コホートで 21.4%であった。NAb の発現割合は ADA 陽性例に対して 20.9%（ADA 陽性例 43 例中 NAb 陽性例 9 例）、ADA 評価可能例に対して 4.7%であった。NAb の発現割合（ADA 陽性例に対して）は、成人で 20.6%及び青年で 22.2%、インヒビター保有コホートで 20.0%及びインヒビター非保有コホートで 21.4%であった。データカットオフ時点では、青年 1 例が ADA 陽性であり、NAb 陽性例は認められなかった（M5.3.5.3 Supplemental ISI Section 5.1）。

- すべての部分集団での ADA 及び NAb の力価は低く、ほとんどの治験参加者で発現は一過性であり、データカットオフ日までにすべて又はほとんどの治験参加者で消失した。ADA 及び NAb は、PK、PD、安全性及び有効性に対して臨床的に意味のある影響はみられなかった。

- 全体として、B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験における 12 歳以上の治験参加者の併合解析では、ADA 陽性の発現割合は、成人の方が青年よりも高かったが、インヒビター保有コホート及びインヒビター非保有コホート間で顕著な差はなかった。年齢グループ間又はインヒビターの有無の間で、NAb 陽性の発現割合に臨床的に意味のある差はなかった。

ADA 陽性の発現は、B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験を通して認められた重篤な有害事象の発現割合及び種類に顕著な影響はみられなかった。年齢グループ及びインヒビ

ターの有無にかかわらず、重篤な有害事象の発現割合は ADA 陽性例及び ADA 陰性例の間でおおむね同程度であった。

- B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験におけるインヒビター保有又は非保有の 12 歳以上の治験参加者全体で、重篤な有害事象は ADA 陽性例 43 例中 6 例（14.0%）、ADA 陰性例 148 例中 20 例（13.5%）で認められた（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 12）。

- B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験における 12 歳以上の NAb 陽性例 9 例では、重篤な有害事象は認められなかった。NAb 陽性例における有害事象の安全性に関する叙述は M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 14.3.3、M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 14.3.3 及び M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 14.3.3 に示した。

ADA 陽性の発現は、B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験を通して認められた有害事象の発現割合及び種類に顕著な影響はみられなかった。年齢グループ及びインヒビターの有無にかかわらず、有害事象の発現割合は ADA 陽性例及び ADA 陰性例の間でおおむね同程度であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は ADA 陽性例及び ADA 陰性例の間で同程度であった。マルスタシマブに対する ADA 陽性の発現は、治験薬と関連のある有害事象の発現割合に影響はみられなかった。

- B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験のインヒビター保有又は非保有の 12 歳以上の治験参加者全体で、有害事象は ADA 陽性例 43 例中 33 例（76.7%）、ADA 陰性例 148 例中 123 例（83.1%）に認められた（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 17）。

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験において、12 歳以上の ADA 陽性例及び ADA 陰性例に認められた有害事象の重症度（CTCAE グレード）は、ほとんどがグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は両群間で同程度であった（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 9f）。治験中止に至った有害事象は、ADA 陽性例 43 例中 2 例（4.65%）、ADA 陰性例 148 例中 5 例（3.38%）で認められた（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 15f）。

ADA 陽性の発現は、B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験を通して認められた注目すべき有害事象［出血事象及び免疫原性関連事象（PT：過敏症、注射部位反応及び血管性浮腫）を含む］の発現割合に顕著な影響はみられなかった。年齢グループ及びインヒビターの有無にかかわらず、注目すべき有害事象の発現割合は ADA 陽性例及び ADA 陰性例の間でおおむね同程度であった。

- B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験における 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者全体で、注目すべき有害事象は ADA 陽性例 43 例中 22 例（51.2%）、ADA 陰性例 148 例中 75 例（50.7%）に認められた（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 22）。

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験を通して、インヒビターの有無にかかわらず、12 歳以上の ADA 陽性例でアナフィラキシー反応又はアナフィラキシーに対して Sampson 基準[2]を満たした治験参加者は認められなかった。血管浮腫（SMQ）（PT：顔面腫脹及び蕁麻疹）に該当する注目すべき有害事象は、ADA 陽性例 43 例中 1 例（2.3%）、ADA 陰性例 148 例

中 1 例（0.7%）で認められた。注射部位反応に該当する注目すべき有害事象の発現割合は、ADA 陽性例で 11.6%、ADA 陰性例で 10.8%と同程度であった。

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験を通して、12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における免疫原性の併合解析の要約は M5.3.5.3 Supplemental ISI Section 5.1 に示した。

2.1.5.3. 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者：グループ 4（B7841005/B7841007 試験）

マルスタシマブのグループ 4 における安全性プロファイルは、グループ 1～3 で示した上述の結果とおおむね同様であった。

本一変申請におけるマルスタシマブの安全性プロファイルは、12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者に対する初回承認申請時の安全性プロファイルとおおむね同様であった。

B7841005/B7841007 試験において、12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者の併合解析では、規定用量でマルスタシマブを最長約 55.3 カ月投与した結果を以下に示す。

- マルスタシマブの臨床試験では死亡は認められなかった（2.1.2 項）。
- 冠動脈狭窄、出血性関節症、髄膜腫、自殺企図、大動脈瘤及び鎖骨下静脈血栓症により 6 例（5.2%）が治験を中止した。
- 重篤な有害事象は 116 例中 24 例（20.7%）に認められた。主な重篤な有害事象は出血性関節症で 3 例（2.6%）に認められた。その他の重篤な有害事象はそれぞれ 1 例（0.9%）に認められた。鎖骨下静脈血栓症、リンパ管奇形、末梢腫脹、挫傷及び出血性関節症は各 1 例（0.9%）に認められ、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。
- 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者 116 例中 62 例（53.4%）で注目すべき有害事象が認められた。主な注目すべき有害事象（発現割合 5%以上の PT）は、COVID-19（SMQ）［COVID-19、22 例（19.0%）］、出血（SMQ）［挫傷、8 例（6.9%）］、高血圧（SMQ）［高血圧、11 例（9.5%）］であった。その他の注目すべき有害事象はすべて 5%未満であった。血栓塞栓性事象は、鎖骨下静脈血栓症が 1 例（0.9%）に認められた。
- B7841005/B7841007 試験において、因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 5%以上の PT）は、COVID-19［22 例（19.0%）］、上咽頭炎及び関節痛［各 12 例（10.3%）］、高血圧［11 例（9.5%）］、上気道感染［10 例（8.6%）］、頭痛［9 例（7.8%）］、齲歯、インフルエンザ及び挫傷［各 8 例（6.9%）］、咽頭炎及び扁桃炎［各 7 例（6.0%）］であった。
- 治験薬と関連のある主な有害事象は、注射部位そう痒感［5 例（4.3%）］であり、注射部位内出血、注射部位腫脹及びそう痒症が各 4 例（3.4%）に認められた。その他の治験薬と関連のある有害事象の発現割合はすべて 3%未満であった。

詳細は 2.1.1.1.3 項、2.1.1.2.3 項及び 2.1.1.3.3 項に示した。

12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.1.2.2d 及び Table 14.3.1.2.4d に示した。

2.1.5.4. 試験全体の安全性データ：グループ 6

マルスタシマブのグループ 6 における安全性プロファイルは、グループ 1～4 で示した上述の結果とおおむね一致した。

12 歳以上 18 歳未満の青年の治験参加者では、成人（18 歳以上）の治験参加者と比較して上咽頭炎及び上気道感染の発現割合が高かった。18 歳未満の治験参加者は、成人の治験参加者よりもウイルス感染への曝露が多い傾向が示された。

2.1.5.4.1. 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の全治験参加者：グループ 6（B7841005/B7841008/B7841007 試験）

12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者において、マルスタシマブは安全かつ忍容性は良好であった。

マルスタシマブの安全性プロファイルは、12 歳以上のすべての治験参加者において年齢グループ及びインヒビターの有無にかかわらず一貫しており（2.1.1.1.3 項、2.1.1.2.3 項及び 2.1.1.3.3 項）、長期継続投与試験においても維持された。

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者（60 例）において、規定用量でマルスタシマブを最長約 53.5 カ月投与した結果を以下に示す。

- マルスタシマブの臨床試験では死亡は認められなかった（2.1.2 項）。
- 発疹により 1 例（1.7%）が治験を中止した。
- 重篤な有害事象は 60 例中 2 例（3.3%）で認められた。血友病性関節症及び発疹が各 1 例（1.7%）に認められた。発疹は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。
- 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者において、注目すべき有害事象は 60 例中 32 例（53.3%）に認められた。主な注目すべき有害事象（発現割合 5%以上の PT）は、COVID-19（SMQ）［COVID-19、11 例（18.3%）］、肝障害（SMQ）［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、3 例（5.0%）］、注射部位反応［注射部位疼痛、3 例（5.0%）］であった。マルスタシマブ投与治験参加者において血栓塞栓性事象は認められなかった。
- 因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 5%以上）は、上気道感染［13 例（21.7%）］、COVID-19［11 例（18.3%）］、フィブリン D ダイマー増加［7 例（11.7%）］、発熱［6 例（10.0%）］、齲歯及び頭痛［各 5 例（8.3%）］、上咽頭炎、尿中蛋白陽性、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加及び関節痛［各 4 例（6.7%）］、注射部位疼痛、インフルエンザ、転倒、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高尿酸血症及び腎結石症［各 3 例（5.0%）］であった。

- 治験薬と関連のある主な有害事象（発現割合 5%以上）は、フィブリン D ダイマー増加［6 例（10.0%）］、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加［4 例（6.7%）］、注射部位疼痛［3 例（5.0%）］であった。その他の発現割合はすべて 5%未満であった。

12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者（131 例）において、規定用量でマルスタシマブを最長約 55.3 カ月投与した結果を以下に示す。

- マルスタシマブの臨床試験では死亡は認められなかった（2.1.2 項）。

- 冠動脈狭窄、出血性関節症、髄膜腫、自殺企図、大動脈瘤及び鎖骨下静脈血栓症により 6 例（4.6%）が治験を中止した。

- 重篤な有害事象は 131 例中 24 例（18.3%）で認められた。出血性関節症は 3 例（2.3%）で認められ、他の重篤な有害事象は各 1 例（0.8%）で認められた。リンパ管奇形、末梢腫脹、挫傷、出血性関節症及び鎖骨下静脈血栓症は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

- 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者 131 例中 65 例（49.6%）に注目すべき有害事象が認められた。主な注目すべき有害事象（発現割合 5%以上の PT）は、COVID-19（SMQ）［COVID-19、22 例（16.8%）］、出血（SMQ）［挫傷、8 例（6.1%）］、高血圧（SMQ）［高血圧、11 例（8.4%）］であった。血栓塞栓性事象は、鎖骨下静脈血栓症が 1 例（0.8%）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［22 例（16.8%）］、上気道感染、上咽頭炎［各 13 例（9.9%）］、関節痛［12 例（9.2%）］、高血圧［11 例（8.4%）］、頭痛［10 例（7.6%）］、挫傷、インフルエンザ、齲歯［各 8 例（6.1%）］、扁桃炎、咽頭炎［各 7 例（5.3%）］であった。

- 発現割合が 5%以上の治験薬と関連のある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の発現割合はすべて 5%未満であった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.1.2.2f 及び Table 14.3.1.2.4f に示した。

2.1.6. Adverse Drug Reactions (ADR)

インヒビター保有の治験参加者における安全性プロファイルは、インヒビター非保有の治験参加者と同様であり、6 歳以上 12 歳未満の治験参加者の安全性プロファイルは、成人の治験参加者と同様であった。よって、新たな ADR は追加していない。

第 3 相 B7841005/B7841007 試験におけるインヒビター保有の治験参加者の併合解析結果に基づき、マルスタシマブに関連して認められた ADR（因果関係を問わない）は以下のとおりであった。

- 注射部位反応［4 例（7.84%）］：注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位疼痛、注射部位血腫、注射部位硬結、注射部位出血及び注射部位浮腫

を含む。これらの ADR の発現は一過性で、重症度は軽度又は中等度を示す傾向がみられた。

- 頭痛：頭痛及び片頭痛［5 例（9.8%）］を含む。
- 皮膚反応：発疹［2 例（3.92%）］及びそう痒症［1 例（1.96%）］を含む。発疹の ADR（皮膚反応）1 件により、1 例が重篤な有害事象（B7841005 試験）により治験を中止した。また、発疹の非重篤な有害事象が注射部位反応として報告された。
- 高血圧：2 例（3.92%）
- 血栓症：鎖骨下静脈血栓症 1 例（0.598%）

詳細は Appendix 4：ADR Tables を参照のこと。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

B7841005 試験における 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者に関する叙述は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Narratives に示した。

B7841007 試験における 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者に関する叙述は M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Inhibitor Cohort Narratives に示した。

B7841008 試験における 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者に関する叙述は M5.3.5.2 B7841008 Submission Narratives に示した。

B7841007 試験における 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者に関する叙述は M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Inhibitor and Non-Inhibitor Cohort Narratives に示した。

B7841008 試験における 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者に関する叙述は M5.3.5.2 B7841008 Submission Narratives に示した。

B7841007 試験における 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者に関する叙述は M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Inhibitor and Non-Inhibitor Cohort Narratives に示した。

3. 臨床検査値の評価

3.1. 臨床検査値の経時的変化

血液生化学検査、血液学的検査及びその他の臨床検査項目におけるベースラインからの変化について検討し、以下のとおり示された。

- B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者において、臨床検査値に臨床的に意味のある所見はみられなかった。
- B7841008/B7841007 試験の 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有及び非保有の治験参加者において、臨床検査値に臨床的に意味のある所見はみられなかった。

- B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有及び非保有の治験参加者において、臨床検査値に臨床的に意味のある所見はみられなかった。

B7841005/B7841007 試験及び B7841008/B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における血液生化学検査及び血液学的検査のベースラインからの変化に関する記述統計の要約は、以下の項及び Appendix 1：Table 14.3.3.1a 及び Table 14.3.3.2a に示した。詳細は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.2.2 及び B7841007 Interim CSR Section 5.2.2 を参照のこと。

3.1.1. フィブリン D ダイマー

マルスタシマブ 150 mg の週 1 回皮下投与後、B7841005 試験の 18 歳以上（成人）及び 12 歳以上 18 歳未満（青年）のインヒビター保有の治験参加者における D ダイマーの中央値の範囲は 0.3～0.4 µg/mL であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.4.3）。

実施中の B7841008 試験の 12 歳以上 18 歳未満の年齢グループでは、インヒビター保有の治験参加者（150 mg 週 1 回皮下投与）における D ダイマーの中央値の範囲は 0.4～0.6 µg/mL、インヒビター非保有の治験参加者では 0.3～0.4 µg/mL であった（M2.7.2 Appendix 4 Table 4a）。

D ダイマーの値は散発的又は一過性の増加が認められたが、ほとんどの治験参加者で生理的範囲又は個々の定常状態値に戻った。マルスタシマブ投与を受けた治験参加者では、これらの散発的／一過性の増加は診断検査上の所見であり、安全性上の懸念はなく、治療を要しなかった。

マルスタシマブの週 1 回皮下投与後に過剰な薬理作用が認められたエビデンスはなく、一過性の増加は、交絡因子により引き起こされた可能性がある。すなわち、自然出血若しくは外傷性出血又はこれらのマーカーの上昇を引き起こすその他の医学的事象によるものであると考えられた（M2.7.2.3.4）。

3.1.2. プロトロンビンフラグメント 1+2

マルスタシマブ 150 mg の週 1 回皮下投与後、B7841005 試験のインヒビター保有の治験参加者におけるプロトロンビンフラグメント 1+2 の中央値の範囲は、18 歳以上（成人）では 523～690 pmol/L、12 歳以上 18 歳未満（青年）では 590～867 pmol/L であった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.4.2）。

実施中の B7841008 試験の 12 歳以上 18 歳未満の年齢グループでは、インヒビター保有の治験参加者（150 mg 週 1 回皮下投与）におけるプロトロンビンフラグメント 1+2 の中央値の範囲は 462～955 pmol/L、インヒビター非保有の治験参加者では 573～653 pmol/L であった（M2.7.2 Appendix 3 Table 3a）。

プロトロンビンフラグメント 1+2 の値は散発的／一過性の増加が認められたが、ほとんどの治験参加者で生理的範囲又は個々の定常状態の値に戻った。マルスタシマブ投与を受けた治験参加者では、これらの散発的／一過性の増加は診断検査上の所見であり、安全性上の懸念はなく、治療を要しなかった。

マルスタシマブ週 1 回皮下投与後に過剰な薬理作用が認められたエビデンスはなく、一過性の増加は、交絡因子により引き起こされた可能性がある。すなわち、自然出血若しくは外傷性出血又はこれらのマーカーの増加を引き起こすその他の医学的事象によるものであると考えられた（M2.7.2.3.4）。

3.1.3. ヘモグロビン

3.1.3.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

- B7841005/B7841007 試験における 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であった。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は 14.0（SD：15.48）g/L（50 例）であった。ヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある所見はみられなかった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、ヘモグロビンに関する併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.1a 及び Table 14.3.3.2a に示した。

3.1.3.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、ヘモグロビンに関する併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.3.1b 及び Table 14.3.3.2b に示した。

3.1.3.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

- B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。投与期における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はインヒビター保有の治験参加者（9 例）で 16.7（SD：8.41）g/L、インヒビター非保有の治験参加者（15 例）で 7.3（SD：12.30）g/L であった。ヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある所見はみられなかった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、ヘモグロビンに関する併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.1c 及び Table 14.3.3.2c に示した。

3.1.4. ヘマトクリット

3.1.4.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であった。ヘマトクリット値のベースラインからの変動に臨床的に意味のある所見はみられなかった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、ヘマトクリット値に関する併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.1a 及び Table 14.3.3.2a に示した。

3.1.4.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、ヘマトクリット値に関する併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.3.1b 及び Table 14.3.3.2b に示した。

3.1.4.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。ヘマトクリット値のベースラインから最終来院時までの変動に臨床的に意味のある所見はみられなかった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、ヘマトクリット値に関する併合解析データは Appendix 1：Table 14.3.3.1c 及び Table 14.3.3.2c に示した。

3.1.5. 肝機能検査

3.1.5.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であった。ビリルビン上昇を伴わない ALT/AST 値が基準値上限の 3 倍以上上昇した治験参加者は 3 例に認められた（Table 23, M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Section 5.2.2.1.3）。Hy's Law はいずれの治験参加者にも認められなかった。

Table 23. Mean (SD) Change From Baseline at Last Visit on Treatment for Participants With Inhibitors ≥12 Years of Age (Studies B7841005/B7841007)

	With Inhibitors
AST	-0.0 (0.15) ukat/L (n= 50)
ALT	0.1 (0.36) ukat/L (n= 50)
ALP	-0.2 (0.63) ukat/L (n=50)

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、LFT の臨床検査値の推移データ及びベースラインから最終来院時までの変動に関する併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.2a に示した。

3.1.5.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、LFT の臨床検査値の推移データ及びベースラインから最終来院時までの変動に関する併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.3.2b に示した。

3.1.5.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。AST（基準値上限の 3 倍超）、ALT（基準値上限の 3 倍超）及び ALP（基準値上限の 3 倍超）の上昇による有害事象は認められなかった（Table 24）。B7841008 試験において、ビリルビン上昇が臨床的に意味のある有害事象として認められた治験参加者はいなかった。LFT の臨床検査値のベースラインから最終来院時までの変動に臨床的に意味のある所見はみられなかった。Hy's Law はいずれの治験参加者にも認められなかった。

Table 24. Mean (SD) Change from Baseline at Last Visit on Treatment for Participants With or Without Inhibitors ≥12 to <18 Years of Age (Studies B7841008/B7841007)

	With Inhibitors	Without Inhibitors
AST	0.0 (0.10) µkat /L (n= 9)	-0.0 (0.09) µkat /L (n= 15)
ALT	0.0 (0.09) µkat /L (n= 9)	0.0 (0.15) µkat /L (n= 15)
ALP	-0.4 (1.77) µkat /L (n= 9)	-0.6 (0.92) µkat /L (n= 15)

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、LFT の臨床検査値の推移データ及びベースラインから最終来院時までの変動に関する併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.2c に示した。

肝機能検査値の上昇については個々の治験総括報告書（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.2.2.1.3, B7841007 Interim CSR Section 5.2.2.1.3）に示した。

3.1.6. 活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）

マルスタシマブの臨床開発における併合解析では、年齢グループ及びインヒビターの有無にかかわらず、マルスタシマブの定期投与が aPTT に臨床的に意味のある所見はみられなかった。

3.1.6.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者の併合解析では、マルスタシマブの定期投与が aPTT に臨床的に意味のある所見はみられなかった。

- B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であった。投与期における aPTT のベースラインから最終来院時までの平均変化量は 2.3（SD：8.74）秒（45 例）で、臨床的に意味のある変動はみられなかった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、aPTT に関する併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.1a 及び Table 14.3.3.2a に示した。

3.1.6.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、aPTT に関する併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.3.1b 及び Table 14.3.3.2b に示した。

3.1.6.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者に対する併合解析では、マルスタシマブの定期投与が aPTT に臨床的に意味のある所見はみられなかった。

- B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。投与期における aPTT のベースラインから最終来院時までの平均変化量は、インヒビター保有の治験参加者（8 例）で 20.2（SD：33.47）秒、インヒビター非保有の治験参加者（14 例）で 11.3（SD：10.61）秒で、いずれも臨床的に意味のある変動はみられなかった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、aPTT に関する併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.1c 及び Table 14.3.3.2c に示した。

3.1.7. プロトロンビン時間（秒）

3.1.7.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であった。投与期におけるベースラインから最終来院時までのプロトロンビン時間の平均変化量は 0.3（SD：0.79）秒（47 例）で、臨床的に意味のある変動はみられなかった。この結果は、マルスタシマブによる TFPI 阻害という既知の薬理作用と同様であった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、プロトロンビン時間に関する併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.1a 及び Table 14.3.3.2a に示した。

3.1.7.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、プロトロンビン時間に関する併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.3.1b 及び Table 14.3.3.2b に示した。

3.1.7.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。投与期におけるベースラインから最終来院時までのプロトロンビン時間の平均変化量は、インヒビター保有の治験参加者（8 例）で 0.3（SD：0.88）秒、インヒビター非保有の治験参加者（14 例）で 0.1（SD：0.87）秒で、いずれも臨床的に意味のある変動はみられ

なかった。この結果は、マルスタシマブによる TFPI 阻害という既知の薬理作用と同様であった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、プロトロンビン時間に関する併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.1c 及び Table 14.3.3.2c に示した。

3.1.8. 血小板数

3.1.8.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であった。血小板数は大部分の治験参加者で正常範囲内であり、投与期における血小板数のベースラインから最終来院時までの平均変化量は-36.7（SD：68.83）×10⁹/L（48 例）であった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、血小板数に関する併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.1a 及び Table 14.3.3.2a に示した。

3.1.8.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、血小板数に関する併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.3.1b 及び Table 14.3.3.2b に示した。

3.1.8.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。治験参加者のほとんどで血小板数は正常範囲内であった。投与期における血小板数のベースラインから最終来院時までの平均変化量は、インヒビター保有の治験参加者では-53.7（SD：68.25）×10⁹/L（9 例）、インヒビター非保有の治験参加者では-41.4（SD：52.60）×10⁹/L（15 例）であった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、血小板数に関する併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.1c 及び Table 14.3.3.2c に示した。

3.1.9. 血清クレアチニン

3.1.9.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であった。血清クレアチニン値は大部分の治験参加者で正常範囲内であり、投与期における血清クレアチニン値のベースラインから最終来院時までの平均変化量は 4.0（SD：12.01） μmol/L（50 例）であった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、血清クレアチニンに関する併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.1a 及び Table 14.3.3.2a に示した。

3.1.9.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、血清クレアチニンに関する併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.3.1b 及び Table 14.3.3.2b に示した。

3.1.9.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。血清クレアチニンは大部分の治験参加者で正常範囲内であり、投与期における血清クレアチニンのベースラインから最終来院時までの平均変化量は、インヒビター保有の治験参加者では 10.3（SD：4.95）μmol/L（9 例）、インヒビター非保有の治験参加者では 5.1（SD：9.81）μmol/L（15 例）であった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、血清クレアチニンに関する併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.1c 及び Table 14.3.3.2c に示した。

3.1.10. トロポニン I

トロポニン I 値が正常範囲内から異常高値へと増加した治験参加者はほとんど認められなかった。B7841005 試験では、前治療としての出血時補充療法を受けた治験参加者 1 例に、グレード 2 のトロポニン増加が認められた。

B7841008 試験ではインヒビターの有無にかかわらず、中央検査室で測定された心筋トロポニン I 値はほとんどが正常範囲内であった。インヒビター保有コホートの 2 例において、臨床的に意味のある増加がみられ、いずれも治験責任医師により有害事象として報告された。いずれの事象も回復し消失しており、他に中間事象は認められなかった。

B7841005 試験及び B7841008 試験から B7841007 試験に移行したインヒビター保有又は非保有の治験参加者において、臨床的に意味のある心筋トロポニン I 増加はみられなかった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、トロポニン I に関する併合解析の要約は M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.2.2.1.6、B7841007 Interim CSR Section 5.2.2.1.6 及び Appendix 1：Table 16.2.7.1 に示した。

3.1.11. フィブリノゲン

3.1.11.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であった。投与期における群平均フィブリノゲン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同様であった。投与期におけるフィブリノゲンのベースラインから最終来院時までの平均変化量は-0.8（SD：0.70）g/L（7 例）であった。フィブリノゲン値のベースラインからの平均変化量は概して正常範囲内であった。B7841005/B7841007 試験では、フィブリノゲン減少に関連する有害事象は認められなかった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、フィブリノゲンに関する併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.1a 及び Table 14.3.3.2a に示した。

3.1.11.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、フィブリノゲンに関する併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.3.1b 及び Table 14.3.3.2b に示した。

3.1.11.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。投与期に群平均フィブリノゲン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同様であった。投与期におけるフィブリノゲン値のベースラインから最終来院時までの平均変化量は、インヒビター保有の治験参加者（9 例）で-1.0（SD：0.33）g/L、インヒビター非保有の治験参加者（15 例）で-0.7（SD：0.86）g/L であった。フィブリノゲン値のベースラインからの平均変化量は概して正常範囲内であった。また、B7841005/B7841007 試験では、フィブリノゲン減少に関連する有害事象は認められなかった。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、フィブリノゲンに関する併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.1c 及び Table 14.3.3.2c に示した。

3.1.12. 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者における補助的な臨床検査値データ：グループ 4（B7841005/B7841007 試験）

2023 年の初回承認申請資料の提出以降、12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者において安全性は維持された。

- B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者における併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 55.3 カ月であった。12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者における臨床検査値は、3.1.3.1 項、3.1.4.1 項、3.1.5.1 項、3.1.6.1 項、3.1.7.1 項、3.1.8.1 項、3.1.9.1 項及び 3.1.11.1 項に示した 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者の結果と同様であった。

B7841005/B7841007 試験における 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者に関する臨床検査値の併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.1d 及び Table 14.3.3.2d に示した。

3.1.13. 試験全体の臨床検査値データ：グループ 6

マルスタシマブのグループ 6 における臨床検査プロファイルは、グループ 1～4 に対する結果とおおむね同様であった。

3.1.13.1. 12 歳以上のすべての治験参加者：グループ 6（B7841005/B7841008/B7841007 試験）

臨床検査値の結果から年齢はマルスタシマブの安全性プロファイルに影響を及ぼさないことが示された。

12 歳以上のすべての治験参加者の臨床検査値データは、3.1 項で示した 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者及び 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における結果と同様であった。

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験における 12 歳以上のすべての治験参加者の臨床検査値データの併合解析の要約は Appendix 1：Table 14.3.3.1f 及び Table 14.3.3.2f に示した。

4. バイタルサイン、身体的検査所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

バイタルサインは、コホート間及び年齢グループ間でおおむね同様であった。2025 年 5 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有の治験参加者 1 例において、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）に臨床的に意味のある変化がみられた。この事象は有害事象（PT：低血圧、グレード 1）として認められたが、治験責任医師によりマルスタシマブと関連なしと判断され、水分摂取不足に起因するものと診断された。

バイタルサイン及び身体的検査所見に関する詳細は、個々の治験総括報告書及び治験実施計画書を参照のこと（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.2.3.1, B7841007 Interim CSR Section 5.2.3.1）。

4.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者におけるバイタルサインに意味のある経時的変化は認められなかった。

- B7841005 試験では、既存の凝固因子製剤による出血時補充療法又は定期補充療法を継続した 6 カ月間の観察期と、マルスタシマブの定期投与を受けた 12 カ月間の投与期におけるバイタルサインを比較した。投与期におけるベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）（49 例）は、収縮期血圧が 2.3（9.72）mmHg、拡張期血圧が 3.3（9.83）mmHg 及び脈拍数が 0.2（10.11）BPM であった。

- B7841007 試験では、親試験の最初の 12 カ月を超える曝露を示し、マルスタシマブの投与期間は最長約 41.33 カ月であった。投与期におけるベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）（47 例）は、収縮期血圧が 2.8（11.67）mmHg、拡張期血圧が 2.5（11.21）mmHg 及び脈拍数が 0.2（14.08）BPM であった。

- B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であった。投与期におけるベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）（49 例）は、収縮期血圧が 2.3（10.66）mmHg、拡張期血圧が 2.9（10.58）mmHg 及び脈拍数が 0.1（12.26）BPM であった。

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者におけるバイタルサイン及び治験薬投与による血圧変動を Appendix 1：Table 14.3.4.1a に示した。

4.1.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者におけるバイタルサイン及び治験薬投与による血圧変動の併合解析の要約は Appendix 2：Table 14.3.4.1b に示した。

4.1.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者におけるバイタルサインの結果を以下に示す。

- B7841008 試験では、ベースラインとマルスタシマブによる定期投与後に測定されたバイタルサインを比較した。投与期におけるベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）は、インヒビター保有の治験参加者で収縮期血圧が-1.6（15.61）mmHg、拡張期血圧が-0.3（10.74）mmHg 及び脈拍数が-4.8（8.73）BPM、インヒビター非保有の治験参加者で収縮期血圧が 3.7（11.36）mmHg、拡張期血圧が-1.3（12.72）mmHg 及び脈拍数が 3.6（11.60）BPM であった。

- B7841007 試験では、親試験の最初の 12 カ月を超える曝露を示し、規定用量でのマルスタシマブの投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 16.57 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 14.23 カ月であった。投与期におけるベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）は、インヒビター保有の治験参加者で収縮期血圧が 2.7（6.24） mmHg、拡張期血圧が 3.6（9.34）mmHg 及び脈拍数が-5.4（10.58）BPM、インヒビター非保有の治験参加者で収縮期血圧が 1.0（10.15）mmHg、拡張期血圧が-1.8（10.56） mmHg 及び脈拍数が-1.7（12.12）BPM であった。

- B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。投与期におけるベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）は、インヒビター保有の治験参加者で収縮期血圧が 0.6（11.73）mmHg、拡張期血圧が 1.6（9.97）mmHg 及び脈拍数が-5.1（9.42）BPM、インヒビター非保有の治験参加者で収縮期血圧が 2.5（10.72）mmHg、拡張期血圧が-1.5（11.59）mmHg 及び脈拍数が-2.7（11.64）BPM であった。

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者におけるバイタルサイン及び治験薬投与による血圧変動は Appendix 1：Table 14.3.4.1c に示した。

4.1.4. 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者における補助的なバイタルサインデータ：グループ 4（B7841005/B7841007 試験）

12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者におけるバイタルサインは、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における上述の結果と同様であった。

12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者におけるバイタルサインの結果を以下に示す。

- B7841005 試験では、既存の凝固因子製剤による出血時補充療法又は定期補充療法を継続した 6 カ月間の観察期と、マルスタシマブの定期投与を受けた 12 カ月間の投与期におけるバイタルサインを比較した。投与期におけるベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）（115 例）は、収縮期血圧が 0.2（9.27）mmHg、拡張期血圧が-0.6（7.85）mmHg 及び脈拍数が-0.3（10.54）BPM であった。

- B7841007 試験では、マルスタシマブの投与期間は 12 カ月以上最長約 43.17 カ月であった。投与期におけるベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）（107 例）は、収縮期血圧が 1.6（10.27）mmHg、拡張期血圧が 1.1（7.45） mmHg 及び脈拍数が-0.6（12.03）BPM であった。

- B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は 12 カ月以上最長約 55.3 カ月で、投与期におけるベースラインから最終来院時までの平均変化量（SD）（115 例）は、収縮期血圧が 0.9（9.79）mmHg、拡張期血圧が 0.1（7.64）mmHg 及び脈拍数が-0.5（11.27）BPM であった。

バイタルサイン及び治験薬投与による血圧変動は Appendix 1：Table 14.3.4.1d に示した。

4.1.5. 試験全体のバイタルサインデータ：グループ 6

マルスタシマブのグループ 6 におけるバイタルサインのプロファイルは、グループ 1～3 で示した上述の結果とおおむね同様であった。

4.1.5.1. 12 歳以上のすべての治験参加者：グループ 6（B7841005/B7841008/B7841007 試験）

バイタルサインデータから、年齢がマルスタシマブの安全性プロファイルに影響を及ぼさないことが示された。12 歳以上の治験参加者全体のバイタルサインは、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者及び 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者で示された結果と同様であった。

これらの結果を 4.1.1 項及び 4.1.3 項に示した。また、12 歳以上のすべての治験参加者におけるバイタルサイン及び治験薬投与による血圧変動は Appendix 1：Table 14.3.4.1f に示した。

4.2. 心電図

インヒビター保有コホートにおいて、6 歳以上 12 歳未満の治験参加者 1 例（出血時補充療法による前治療）に、Day 22 に心筋トロポニン I 値の増加が認められ、有害事象（グレード 3）として報告された（同日に回復及び消失）。約 5 週間後の規定外の来院時に実施された心電図は、治験責任医師により正常と判断された。

インヒビター保有コホートにおいて、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者 1 例（定期補充療法による前治療）に、Day 365 に心筋トロポニン I 値の増加が認められ、有害事象（グレード 1）として報告された（Day 398 に回復及び消失）。心電図検査は実施されなかった。

インヒビター保有又は非保有の治験参加者を対象とした安全性併合解析データセットにおいて、心電図に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

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 Final CSR（Inhibitor Cohort）Section 5.2.3.2, B7841007 Interim CSR Section 5.2.3.2］。

4.3. 身体的検査所見

インヒビター保有又は非保有の治験参加者を対象とした安全性併合解析データセットにおいて、身体的検査所見に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

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 Final CSR Section 5.2.3.3, B7841007 Interim CSR Section 5.2.3.3）。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1. 内因性要因

安全性の結果は、血友病型、年齢、人種、民族及び地理的地域の部分集団間で同様であった。

また、インヒビターの有無別の安全性解析の結果、インヒビター保有の治験参加者及び非保有の治験参加者の間で同様であった。

インヒビターの有無別の安全性解析結果は 2.1 項のグループ 2 及び 3 に示した。

5.1.1. 年齢

12 歳以上 18 歳未満の年齢グループ及び 18 歳以上 75 歳未満の年齢グループの間で、安全性の結果は同様であった。

因果関係を問わない有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を年齢別に Appendix 1：Table 14.3.1.6.2.1a 及び Table 14.3.1.6.3.1a に示した。治験中止に至った有害事象、注目すべき有害事象及び重篤な有害事象を年齢別にそれぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.4.2f、Table 14.3.1.6.4.1a、Table 14.3.1.6.6.1a 及び Table 14.3.2.3.1a に示した。

5.1.2. 血友病型

血友病 A 及び血友病 B の治験参加者数の内訳を Table 25 に示した。

Table 25. Hemophilia Type Categories Across Studies

	Hemophilia A N (%)		**Hemophilia B N (%)**	
	Participants With Inhibitors N (%)	**Participants Without Inhibitors N (%)**	**Participants With Inhibitors N (%)**	**Participants Without Inhibitors N (%)**
B7841005				
≥18 years	31 (60.8)	76 (65.5)	7 (13.7)	21 (18.1)
≥12 to <18 years	9 (17.6)	15 (12.9)	4 (7.8)	4 (3.4)
B7841005/B7841007				
≥18 years	28 (59.6)	69 (64.5)	6 (12.8)	20 (18.7)
≥12 to <18 years	9 (19.1)	14 (13.1)	4 (8.5)	4 (3.7)
B7841008				
≥12 to <18 years	7 (28.0)	11 (16.4)	2 (8.0)	4 (6.0)

Table 25. Hemophilia Type Categories Across Studies

	Hemophilia A N (%)		Hemophilia B N (%)	
≥6 to <12 years	6 (24.0)	37 (55.2)	10 (40.0)	15 (22.4)
B7841008/B7841007				
≥12 to <18 years	7 (33.3)	9 (28.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
≥6 to <12 years	3 (14.3)	13 (40.6)	9 (42.9)	7 (21.9)
Source: Appendix 3: Table 14.1.2.2e				

5.1.2.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

- B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であった。血友病 A 又は血友病 B の治験参加者間で、有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、臨床的に意味のある差はなかった。

以下の例外が認められた。

- B7841005/B7841007 試験では、出血（SMQ）は血友病 A の治験参加者 4 例（10.0%）（因果関係を問わない）、血友病 B の治験参加者 1 例（9.1%）（因果関係を問わない）に認められた。血友病 A の治験参加者で 2 例以上に認められた注目すべき有害事象は、COVID-19［9 例（22.5%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3 例（7.5%）］、胃炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び高血圧［各 2 例（5.0%）］であった。有害事象の重症度は、血友病 A の治験参加者におけるグレード 3 の発熱及び上気道感染［各 1 例（2.5%）］、血友病 B の治験参加者におけるグレード 3 の血友病性関節症及び発疹［各 1 例（9.1%）］を除き、重症度は軽度又は中等度であった。2 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、血友病 A の治験参加者では、フィブリン D ダイマー増加［4 例（10.0%）］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［2 例（5.0%）］であった。血友病 B の治験参加者では、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加及び発疹［各 2 例（18.2%）］であった。

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を血友病型にそれぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.2.2a 及び Table 14.3.1.6.3.2a に示した。治験中止に至った有害事象、注目すべき有害事象及び重篤な有害事象を血友病型別にそれぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.4.2a、Table 14.3.1.6.6.2a 及び Table 14.3.2.3.2a に示した。

5.1.2.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象及び治験薬と関連のある有害事象は、血友病型別にそれぞれ Appendix 2：Table 14.3.1.6.2.2b 及び Table 14.3.1.6.3.2b に示した。治験中止に至った有害事象、注目すべき有害事象、重篤な有害事象は、血友病型別にそれぞれ Appendix 2：Table 14.3.1.6.4.2b、Table 14.3.1.6.6.2b 及び Table 14.3.2.3.2b に示した。

5.1.2.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、血友病 A 又は血友病 B の治験参加者間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を血友病型別に、それぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.1.2c 及び Table 14.3.1.6.3.2c に示した。治験中止に至った有害事象、注目すべき有害事象、重篤な有害事象は血友病型別に、それぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.4.2c、Table 14.3.1.6.6.2c 及び Table 14.3.2.3.2c に示した。

5.1.3. 人種

5.1.3.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であった。有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、人種間で臨床的に意味のある差はなかった。臨床検査（SMQ）は、白人［1 例（6.7%）］と比較してアジア人［12 例（42.9%）］で多かった。感染症（SMQ）は、アジア人［20 例（71.4%）］及び白人［9 例（60.0%）］に認められた。2 例以上に認められた主な注目すべき有害事象は COVID-19 で、内訳は白人 4 例（26.7%）及びアジア人 7 例（25.0%）であり、黒人には認められなかった。その他、アジア人で血友病性関節症が 2 例（7.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例（10.7%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例（7.1%）が認められた。

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象及び治験薬と関連のある有害事象は、人種別にそれぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.1.4a 及び Table 14.3.1.6.3.4a に示した。治験中止に至った有害事象、注目すべき有害事象及び重篤な有害事象は、人種別にそれぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.4.4a、Table 14.3.1.6.6.4a 及び Table 14.3.2.3.4a に示した。

5.1.3.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象及び治験薬と関連のある有害事象は、人種別にそれぞれ Appendix 2：Table 14.3.1.6.1.4b 及び Table 14.3.1.6.3.4b に示した。6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における治験中止に至った有害事象、注目すべき有害事象、重篤な有害事象は、人種別にそれぞれ Appendix 2：Table 14.3.1.6.4.4b、Table 14.3.1.6.6.4b 及び Table 14.3.2.3.4b に示した。

5.1.3.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合に、臨床的に意味のある差はなかった。人種別の有害事象（SMQ）の発現割合に臨床的に意味のある差はなかった。注目すべき有害事象の発現割合は、ほとんどが人種間で同程度であり、発現した有害事象はいずれも 1 例以下であった。

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合を、人種別にそれぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.1.4c 及び Table 14.3.1.6.3.4c に示した。治験中止に至った有害事象、注目すべき有害事象及び重篤な有害事象の発現割合を、人種別にそれぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.4.4c、Table 14.3.1.6.6.4c 及び Table 14.3.2.3.4c に示した。

5.1.4. 民族

5.1.4.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であった。有害事象が認められた治験参加者は、ヒスパニック系又はラテン系は 1 例、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 49 例であり、民族間における有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合の比較は困難であった。

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象及び治験薬と関連のある有害事象は、民族別にそれぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.2.5a 及び Table 14.3.1.6.3.5a に示した。治験中止に至った有害事象、注目すべき有害事象及び重篤な有害事象は民族別にそれぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.4.5a、Table 14.3.1.6.6.5a 及び Table 14.3.2.3.5a に示した。民族別のデータは Table 11 に示した。

5.1.4.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、民族別にそれぞれ Appendix 2：Table 14.3.1.6.2.5b 及び Table 14.3.1.6.3.5b に示した。治験中止に至った有害事象、注目すべき有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、民族別にそれぞれ Appendix 2：Table 14.3.1.6.4.5b、Table 14.3.1.6.6.5b 及び Table 14.3.2.3.5b に示した。

5.1.4.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者

で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。ヒスパニック系又はラテン系の治験参加者では、インヒビター保有又は非保有にかかわらず、注目すべき有害事象は認められなかった。一方で、非ヒスパニック系又は非ラテン系の治験参加者では、インヒビター保有の治験参加者 2 例（25.0%）及びインヒビター非保有の治験参加者 2 例（14.3%）に注目すべき有害事象が認められた（2 例以上に認められた注目すべき有害事象はなかった）。民族が未報告のグループでは、注目すべき有害事象は、インヒビター保有の治験参加者で 1 例（100.0%）、インヒビター非保有の治験参加者で 1 例（100.0%）に認められた。12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象及び治験薬と関連のある有害事象は、民族別にそれぞれ Appendix 1：Table14.3.1.6.1.5c 及び Table 14.3.1.6.3.5c に示した。人種別の治験中止に至った有害事象、注目すべき有害事象及び重篤な有害事象は、それぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.4.5c、Table 14.3.1.6.6.5c 及び Table 14.3.2.3.5c に示した。

5.2. 外因性要因

5.2.1. 地理的地域

5.2.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であった。有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、地理的地域間で臨床的に意味のある差はなかった。2 例以上に認められた注目すべき有害事象は、COVID-19［アジア：7 例（25.9%）、欧州：3 例（37.5%）、北米：1 例（25.0%）］であった。その他、アジアではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例（11.1%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例（7.4%）が認められた。

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象及び治験薬と関連のある有害事象は、地理的地域別にそれぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.1.3a 及び Table 14.3.1.6.3.3a に示した。治験中止に至った有害事象、注目すべき有害事象及び重篤な有害事象は、地理的地域別にそれぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.4.3a、Table 14.3.1.6.6.3a 及び Table 14.3.2.3.3a に示した。

5.2.1.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象及び治験薬と関連のある有害事象は、地理的地域別にそれぞれ Appendix 2：Table 14.3.1.6.2.3b 及び Table 14.3.1.6.3.3b に示した。治験中止に至った有害事象、注目すべき有害事象及び重篤な有害事象は、地理的地域別にそれぞれ Appendix 2：Table 14.3.1.6.4.3b、Table 14.3.1.6.6.3b 及び Table 14.3.2.3.3b に示した。

5.2.1.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験における 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、イン

ヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。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及び注目すべき有害事象の発現割合に、臨床的に意味のある差はなかった。いずれの地域でも注目すべき有害事象は 2 例以上に認められなかった。12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象及び治験薬と関連のある有害事象は、地理的地域別にそれぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.1.3c 及び Table 14.3.1.6.3.3c に示した。治験中止に至った有害事象、注目すべき有害事象、重篤な有害事象は、地理的地域別にそれぞれ Appendix 1：Table 14.3.1.6.4.3c、Table 14.3.1.6.6.3c 及び Table 14.3.2.3.3c に示した。

5.3. 薬物相互作用

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り、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。これまでに薬物動態学的 DDI に関する臨床試験は実施していない。ラットを用いた探索的薬力学試験では、ノボセブン RT、ファイバ又はバイクロットとの併用投与後に非臨床 PK に対する DDI の影響は認められなかった。

また、in vitro ヒトでの全血サイトカイン放出アッセイでは、マルスタシマブは炎症誘発性サイトカイン放出を誘発しなかった。したがって、サイトカインが CYP 酵素又はトランスポーターに影響を及ぼすことで薬物相互作用が生じることはないと考える。

薬物相互作用に関する詳細は M2.7.2.3.2.8 に示した。

5.4. 妊娠及び授乳時の使用

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。マルスタシマブ又はその代謝物のヒトの乳汁中への移行性は不明である。

妊婦

マルスタシマブの妊婦への使用に関する臨床試験は実施されていない。妊娠中及び分娩後には血栓症のリスクが増加すること、また妊娠合併症のいくつかは播種性血管内凝固のリスク増加と関連していることを考慮し、マルスタシマブの妊婦への使用は母体に対する潜在的な利益が胎児へのリスクを上回る場合にのみに制限すること。胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期に、ラットでは最大 180 mg/kg/回、ウサギでは最大用量 125 mg/kg/回で、マルスタシマブを週 1 回静脈内投与した。ラットでは、180 mg/kg/回（AUC に基づく推奨用量における全身曝露量の 17 倍）において、母動物毒性を伴わない条件下で、着床後胚損失（胚・胎児致死）並びに胎児骨格奇形及び変異が認められた。ウサギでは、125 mg/kg/回までの用量（AUC に基づく推奨用量における全身曝露量の 32 倍）において、母動物毒性又は胎児に対する発生毒性は認められなかった。

授乳婦

マルスタシマブのヒト乳汁中への移行性は不明である。乳汁産生に対するマルスタシマブの影響又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及び女性への治療の利益を考慮し、授乳又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。

生殖能を有する者

避妊

マルスタシマブ投与を受けている妊娠可能な女性は、マルスタシマブの投与期間中及び投与終了後少なくとも 1 カ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及び着床までの初期胚発生に影響を及ぼさなかった。ラット及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（初回承認申請資料参照）。

5.5. 過量投与

マルスタシマブの過量投与の臨床経験は限定的である。

- 12 歳以上の治験参加者に対するマルスタシマブの推奨用量は、初回負荷投与として 300 mg 皮下投与後に 150 mg 週 1 回皮下投与する。体重 50 kg 以上の患者には、300 mg 週 1 回皮下投与まで用量増量することができる。臨床試験において投与されたマルスタシマブの最大用量は、体重 50 kg を超える成人患者に対して 450 mg 週 1 回皮下投与により最長 3 カ月間の投与であった。しかしながら少人数でのデータであるため、長期にわたる高用量投与の影響は不明である。体重 50 kg 未満の 12 歳以上の青年及び成人に対して、週あたり 150 mg を超える用量は検討されていない。

- 6 歳以上 12 歳未満の治験参加者に対するマルスタシマブの推奨用量は、初回負荷投与として 150 mg 皮下投与後に 75 mg 週 1 回皮下投与する。体重 25 kg 以上の患者には、150 mg 週 1 回皮下投与まで用量増量することができる。臨床試験において投与されたマルスタシマブの最大用量は、体重 50 kg を超える成人患者に対して 450 mg 週 1 回皮下投与により最長 3 カ月間の投与であった。しかしながら少人数でのデータであるため、長期にわたる高用量投与の影響は不明である。体重 50 kg 未満の 12 歳以上の小児に対して週あたり 150 mg を超える用量は検討されておらず、また、体重 25 kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の小児に対して、週あたり 75 mg を超える用量は検討されていない。

非臨床毒性試験でのマルスタシマブの曝露については初回承認申請資料 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、乱用又は依存性についての経験はない。薬物乱用又は依存性と関連する有害事象は認められなかった。

5.7. 離脱症状及び反跳現象

離脱症状と関連する有害事象は認められなかった。

5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

マルスタシマブの PK に対する腎機能障害の影響を評価するための臨床試験は実施していない。

母集団 PK 解析に用いたデータには、正常な腎機能の患者（198 例、eGFR≥90 mL/min/1.73 m^2）又は軽度腎機能障害を有する患者（25 例、eGFR 60～89 mL/min/1.73 m^2）が含まれていた。母集団 PK 解析の結果、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。したがって、軽度腎機能障害を有する患者での用量調節は必要ない。

中等度又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

マルスタシマブの PK に対する肝機能障害の影響を評価するための臨床試験は実施していない。

臨床試験では、血友病 A 及び血友病 B 患者はすべて正常な肝機能の患者（204 例、総ビリルビン及び AST≤ULN）又は軽度肝機能障害を有する患者（20 例、総ビリルビン>ULN 及び AST>ULN）であった。母集団 PK 解析の結果、軽度肝機能障害はマルスタシマブの PK に影響を及ぼさなかった。したがって、軽度肝機能障害を有する患者での用量調節は必要ない。

中等度又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していない。

高齢者

65 歳を超える患者での用量調節は必要ない。ただし、65 歳を超える患者でのデータは限定的である。

6. 市販後データ

マルスタシマブにおいて、現在本邦で承認が得られている効能又は効果は、「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制」であり、用法及び用量は「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（遺伝子組換え）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 に増量して承認され皮下投与できる。」である。

インヒビター非保有の血友病 A 患者において、外国での市販後に血栓症（下肢）が 1 例報告された。当該事象は報告時点で回復傾向であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、マルスタシマブは 43 カ国で承認されており、11 カ国で販売されている。市販後では、インヒビターを非保有の患者に新たな ADR は認められていない。

7. 付録

M5.3.5.3 Appendix 1: Safety Tables and Figures for Groups 1, 3, 4 and 6

M5.3.5.3 Appendix 2: Safety Tables and Figures for Group 2

M5.3.5.3 Appendix 3: Safety Tables and Figures for Group 5

M5.3.5.3 Appendix 4: ADR Tables

8. 参考文献

[1] 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. https://www.hhs.gov/guidance/document/adverse-reactions-section-labeling-human-prescription-drug-and-biological-products-content

[2] Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-397. doi:10.1016/j.jaci.2005.12.1303

1. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の文献

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 2
1. B7841005 試験（5.3.5.2.1、評価資料） 3
1.1. 試験概要 3
1.1.1. 目的、評価項目及び統計解析方法 3
1.1.2. 方法 7
1.1.3. 治験参加集団（計画時及び解析時） 8
1.1.4. 診断及び主な組み入れ基準 9
1.1.5. 治験薬、用法、用量及びロット番号 9
1.1.6. 投与期間 9
1.2. 試験結果 9
1.2.1. 治験参加者の内訳及びベースライン特性 9
1.2.2. 医薬品への曝露 10
1.2.3. 有効性の結果 10
1.2.4. 安全性の結果 12
1.2.5. 薬物動態の結果 13
1.2.6. 薬力学の結果 13
1.2.7. 免疫原性の結果 14
1.3. 結論 14
1.4. 日本人治験参加者の結果 15
1.5. 治験薬投与時の体重 25 kg 以上 35 kg 未満の治験参加者の結果 15
1.6. 付録 16
1.6.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 16
1.6.2. 治験薬と関連のある有害事象 16
1.6.3. 重篤な有害事象の叙述 16
2. B7841007 試験（5.3.5.2.2、評価資料） 17
2.1. 試験概要 17
2.1.1. 目的、評価項目及び統計解析方法 18
2.1.2. 方法 22
2.1.3. 治験参加集団（計画時及び解析時） 22
2.1.4. 診断及び主な組み入れ基準 22
2.1.5. 治験薬、用法、用量及びロット番号 22

2.1.6. 投与期間 24
2.2. 試験結果 24
2.2.1. 治験参加者の内訳及びベースライン特性 24
2.2.2. 医薬品への曝露 26
2.2.3. 有効性／免疫原性／安全性の結果 27
2.3. 結論 34
2.4. 日本人治験参加者の結果 35
2.5. B7841007 試験開始時の体重 25 kg 以上 35 kg 未満の治験参加者の結果 37
2.6. 付録 38
2.6.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 38
2.6.2. 治験薬と関連のある有害事象 38
2.6.3. 重篤な有害事象の叙述 38

LIST OF TABLES

Table 1-1. Study Objectives and Endpoints 4
Table 1-2. Study Intervention(s) Administered 9
Table 1-3. 日本人治験参加者の ABR 15
Table 1-4. 日本人治験参加者に認められた有害事象 15
Table 1-5. 治験薬投与時の体重が 25 kg 以上 35 kg 未満の治験参加者の ABR 16
Table 2-1. Objectives and Endpoints, and Statistical Methods 19
Table 2-2. Number of Participants (Planned and Analyzed) 22
Table 2-3. Study Intervention(s) Administered 23
Table 2-4. B7841005 試験から移行した日本人治験参加者の ABR[1)] 36
Table 2-5. 日本人治験参加者に認められた有害事象（B7841005 試験からの移行例） 36
Table 2-6. 日本人治験参加者に認められた有害事象（B7841008 試験からの移行例） 37
Table 2-7. B7841008 試験から移行した体重 25 kg 以上 35 kg 未満の治験参加者の ABR[1)] 37
Table 2-8. B7841008 試験から移行した体重 25 kg 以上 35 kg 未満の治験参加者に認められた有害事象 38

1. B7841005 試験（5.3.5.2.1、評価資料）

治験の標題：青年及び成人のインヒビター保有又は非保有の重症（凝固因子活性が 1%未満）の血友病 A 又はインヒビター保有又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

1.1. 試験概要

治験実施施設：20 の国又は地域の計 64 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（5 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（3 施設）、イタリア（3 施設）、日本（4 施設）、韓国（3 施設）、メキシコ（2 施設）、オマーン（2 施設）、ロシア（1 施設）、サウジアラビア（2 施設）、セルビア（5 施設）、南アフリカ（1 施設）、スペイン（5 施設）、台湾（2 施設）、トルコ（12 施設）、米国（4 施設）］。

公表文献：なし

治験期間：2020 年 3 月 9 日～2025 年 4 月 29 日（インヒビター保有コホート）

B7841005 試験の中止や中断はなかった。

1.1.1. 目的、評価項目及び統計解析方法

B7841005 試験の目的及び評価項目を Table 1-1 に示した。

Table 1-1. 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又は非保有の重症の血友病A又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%未満又は血液凝固第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及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。 • 有害事象及び重篤な有害事象 • 血栓事象の発現割合及び重症度 • 血栓性微小血管症の発現割合及び重症度 • 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）及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及び重症度 • 身体的検査及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 • 重度の過敏症及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（前治療としての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及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及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及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）。 中間事象 すべてのコホート及び地域では、凝固因子補充療法又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、又は理学療法に対する予備的補充療法中（及びその 72 時間後）、又は用量変更又は投与中止後に収集したデータは含まれない。

Table 1-1. 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、及び医学的／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、治験参加者本人又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、及び医学的／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カ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及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	関節出血、自然出血、標的関節出血及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）及び中間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カ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カ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、及び医学的／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 1-1. Study Objectives and Endpoints

	• 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小児版（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）（観察期及び投与期） • 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及び中間事象を用いる。
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）及び薬力学（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（トラフ濃度及び投与後濃度）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 及び遊離 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 ダイマー及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る。	• 標的関節数	• 該当なし
凝固因子製剤又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。	• 凝固因子製剤又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又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。

1.1.2. 方法

B7841005 試験は、12 歳以上 75 歳未満の青年及び成人の重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B（それぞれ FVIII 活性が 1%未満又は FIX の活性が 2%以下と定義）を有し、インヒビター保有及び非保有の約 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又はバイパス療法と、12 カ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 例以上及び血友病 B 患者 10 例以上）。注：前治療として定期補充療法を受けたインヒビター保有の治験参加者の組み入れは限られており、インヒビター保有コホートの安全性評価に含めた。

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又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 例以上及び血友病 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 カ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：観察期に出血時補充療法を受けた血友病 A 又は血友病 B の治験参加者（インヒビター保有又は非保有）は、6 カ月後に投与期に移行した。12 カ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）又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）又は血漿由来第 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 又は 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 又は 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 カ月後に投与期に移行した。

本治験総括報告書には、B7841005 試験のインヒビター保有の治験参加者に関する主な治験結果を示した。インヒビター非保有の治験参加者に関する既報の結果については、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付のインヒビター非保有コホートの治験総括報告書（中間報告）を参照のこと。

各治験参加者の治験期間は約 21 カ月（スクリーニング期間 45 日間、観察期 6 カ月間、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 カ月間及び長期継続投与試験に移行しなかった治験参加者の安全性追跡調査 1 カ月間を含む）であった。

1.1.3. 治験参加集団（計画時及び解析時）

インヒビター保有コホート全体で、107 例がスクリーニングを受け、そのうち 47 例が治験を中止した（スクリーニング脱落 44 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 60 例のうち、全 60 例が観察期に組み入れられた。

インヒビター保有コホートの最終治験参加者の最終来院日は 2025 年 4 月 29 日であった。

- 前治療としての出血時補充療法を受けた 57 例のうち、50 例（87.7%）は 6 カ月間の観察期を完了し、7 例（12.3%）は観察期に治験を中止した（治験実施計画書からの逸脱 4 例、同意撤回 2 例、有害事象による中止 1 例）。観察期を完了した 50 例のうち、48 例は投与期に移行し、45 例（93.8%）は 12 カ月間の投与期を完了した。3 例（6.3%）は投与期に中止した（治験実施計画書からの逸脱 1 例、追跡不能 1 例、有害事象による中止 1 例）。
    - 前治療として出血時補充療法を受けた 2 例は、観察期を完了したが、投与期への移行前のマルスタシマブ投与前に、投与期へ移行するための適格性基準を満たしていなかったため中止した。

- 前治療としてバイパス製剤による定期補充療法を受けた全 3 例（100.0%）が 6 カ月間の観察期を完了した。全 3 例が投与期に移行し、投与期を完了した。

- 前治療としてバイパス製剤による出血時補充療法を受け、投与期を中止した 3 例中 2 例が、B7841005 試験の追跡調査を完了した。1 例は追跡不能であった（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）。

1.1.4. 診断及び主な組み入れ基準

青年又は成人の男性（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 又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%未満又は FIX 活性が 2%以下）を組み入れた。

1.1.5. 治験薬、用法、用量及びロット番号

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 1-2 に示した。

Table 1-2. 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 Solution for Injection, 150 mg/mL (1 mL PFS)	[redacted]	[redacted]	150 mg/mL	Solution

PF-06741086：マルスタシマブ

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。

1.1.6. 投与期間

最長 12 カ月

1.2. 試験結果

1.2.1. 治験参加者の内訳及びベースライン特性

B7841005 試験は、重症の血友病 A 及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）及び成人（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。B7841005 試験に組み入れられた治験参加者（60 例）は、主にアジア人（32 例、53.3%）及び白人（19 例、

31.7%）であり、その他に黒人／アフリカ系アメリカ人 8 例（13.3%）及び不明（報告なし）1 例が含まれた。治験参加者の 51.7%及び 20.0%は、それぞれアジア及び欧州から参加した。

B7841005 試験のインヒビター保有コホート全体（60 例）で、血友病 A は 47 例（78.3%）、血友病 B は 13 例（21.7%）であり、成人（18 歳以上 75 歳未満）は 44 例（73.3%）、青年（12 歳以上 18 歳未満）は 16 例（26.7%）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。治験組み入れ時に 1 カ所以上の標的関節数を有する治験参加者は 60 例中 42 例（70.0%）であった。治験組み入れ時に 3 カ所以上の標的関節数を有する治験参加者は 60 例中 13 例（21.7%）であった。

全 60 例が男性治験参加者であり、年齢の中央値（範囲）は 23.0 歳（12.0～75.0 歳[a]）であった。治験参加者の大半（35 例、58.3%）が 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 60.5 kg（25.9～103.0 kg）、肥満指数（BMI）の中央値（範囲）は 21.6 kg/m^2（12.7～38.3 kg/m^2）、身長の中央値（範囲）は 166.0 cm（143.0～189.0 cm）であった。治験参加者の大半（55 例、91.7%）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、4 例（6.7%）が軽度腎機能障害（eGFR ≥60～<90 mL/min/1.73 m^2）に該当した。

1.2.2. 医薬品への曝露

全安全性解析集団のうち、観察期にバイパス製剤による出血時補充療法を受けた 57 例では、バイパス製剤の曝露期間の平均値［標準偏差（SD）］は 21 日（±21 日）で、中央値（範囲）は 14 日（0～85 日）であった。観察期にバイパス製剤による定期補充療法を受けた 3 例では、バイパス製剤の曝露期間の平均値（SD）は 87 日（±18 日）で、中央値（範囲）は 87 日（70～105 日）であった。

血友病 A 又は血友病 B の治験参加者 51 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（259.0～406.0 日）であった。すべての治験参加者間で、投与忘れ日数の割合[b]の平均値（1.8%）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。

1.2.3. 有効性の結果

観察期に受けた前治療としての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（両側 p 値< 0.0001）。投与期のマルスタシマブの定期投与の平均 ABR は 1.39（95%CI：0.85, 2.29）、観察期の出血時補充療法の平均 ABR は 19.78（95%CI：16.12, 24.27）であり、ABR 比は 0.070（95%CI：0.042, 0.118）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 93%であった。

- 関節出血、自然出血、標的関節出血及び総出血（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（両側 p 値< 0.0001）、各 ABR を低下させた。

[a] 年齢は（同意取得時の年月日-生まれた年1月1日 ＋1）/365.25で算出し、端数は四捨五入した。
[b] 投与忘れ日数=Max［上限（投与期間/ 7）－投与日数, 0］

- 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）で一貫しており、部分集団で観察された治療効果は主要解析と同様であった。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及び観察期の ABR 分類[a]によらず、治療を要した出血の ABR 低下に対して一貫して有効であった。

- マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与への用量増量は 4 例で実施され、本治験では ABR 低下に対しておおむね有効であり、用量増量を許容する用法用量での有効性の結果と整合していた。

- 投与期の後半 6 カ月間における治験参加者の平均 ABR は、投与期の最初の 6 カ月と比較して低く、マルスタシマブのより長期の投与期間で有効性が維持され、改善が示された。

- 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及び総スコア[b]は、前治療としての出血時補充療法と比べて優越性が示され（両側 p 値< 0.0001）、身体的及び全体的健康状態の改善が示された。

- マルスタシマブの定期投与時の EQ-5D-5L index スコア [b]は、前治療としての出血時補充療法と比べて優越性が示され（両側 p 値=0.0377）、全体的健康状態の改善が示された。EuroQol Visual Analogue Scale（EQ-VAS）スコアのベースラインから 6 カ月までの変化の点推定値は、前治療としての出血時補充療法と比較して、マルスタシマブの定期投与における改善が示されたが、統計的有意性は認められなかった（両側 p 値=0.1184）。

- 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。

    - 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関節状態が安定し、HJHS 総スコアにおいてわずかな改善がみられた。これは、構造的な関節障害の緩やかな改善と同様の効果が示された。

    - 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）及び pedHAL を用いた自己評価による機能的動作について、前治療としての出血時補充療法と比べて改善が示された。

<u>観察期に受けた定期補充療法との比較</u>

- 観察期に前治療としてバイパス製剤による定期補充療法を受けたインヒビター保有の治験参加者 3 例が組み入れられ、12 カ月間の投与期を完了した。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、観察期に前治療として定期補充療法を受けたインヒビ

[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］。

[b] これらの評価項目は EU 以外の地域では重要な副次評価項目ではない（統計解析計画書 Table 5）。

ター保有の治験参加者と比較して同様であり、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治療を要した出血の ABR を低下した。全体として、投与期のバイパス製剤の使用量は、観察期と比較して一貫して低下した。

1.2.4. 安全性の結果

12 歳以上のインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者に対する出血事象の予防を目的とする 12 カ月間のマルスタシマブの定期投与（初回負荷用量 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的なバイパス療法と比較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インヒビター保有の治験参加者で血栓性事象又は塞栓性事象の有害事象は認められなかった。

観察期及び投与期のいずれも、前治療としての出血時補充療法又は定期補充療法を受けたインヒビター保有の治験参加者に認められた有害事象の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。12 カ月間の投与期で認められた主な因果関係を問わない有害事象（発現割合 5%以上）は、COVID-19 関連、上気道感染、フィブリン D ダイマー増加、頭痛、齲歯、尿中蛋白陽性、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びプロトロンビンフラグメント 1・2 増加であった。集積用語「注射部位反応」（MedDRA 高位語）に含まれる注射部位反応関連事象の合計も、発現割合 5%以上の因果関係を問わない有害事象であり、投与期では 4 例（7.8%）に軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）の注射部位反応が認められた。有害事象全体の発現割合及び重症度は、年齢別部分集団間（12 歳以上 18 歳未満及び 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。重篤な有害事象は、治験期間中に 7 例に 10 件認められた。スクリーニング期間中に関節症が 1 件認められた。観察期には、重篤な有害事象は 5 例（8.3%）に 8 件認められた（冠動脈疾患、嘔吐、症状悪化、デバイス関連感染、外傷性出血、出血性関節症、筋肉内出血及び血尿が各 1 件）。投与期では、成人治験参加者 1 例でグレード 3 の発疹が重篤な有害事象として認められ、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

有害事象による中止：観察期、投与期又は前治療のグループを通して、有害事象による中止は 2 例であった。1 例は観察期に治験薬と関連のない重篤な有害事象である冠動脈疾患により治験を中止し、他の 1 例は投与期に重篤な有害事象として報告されたグレード 3 の発疹により治験を中止した。発疹は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

特に注目すべき有害事象：注目すべき有害事象が報告された治験参加者数は、6 カ月間の観察期［9 例（15.0%）］と比べて、12 カ月間の投与期［25 例（49.0%）］で多かった。

- 投与期に、注射部位反応は、前治療としての出血時補充療法の治験参加者 4 例（7.8%）に認められた。注射部位反応の重症度は概して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。

- 本治験中にインヒビター保有の治験参加者に血栓塞栓事象は認められなかった。

- 投与期に前治療として出血時補充療法を受けた治験参加者 11 例（21.6%）に COVID-19［MedDRA 標準検索式（SMQ）］が認められた。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。

概して、出血を示す臨床検査パラメータ（ヘモグロビン、ヘマトクリットなど）及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又は定期補充療法を受けたインヒビター保有の治験参加者に臨床的に意味のある臨床検査値の所見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。マルスタシマブ 300 mg 週 1 回投与へ用量増量した治験参加者において、有害事象及び注目すべき有害事象の増加は認められず、安全性シグナルは確認されなかった。

重要な点として、マルスタシマブによる定期補充療法を受けたインヒビター保有の治験参加者において、重篤又は重度の血栓塞栓事象は認められなかった。

1.2.5. 薬物動態の結果

- 150 mg 週 1 回皮下投与（マルスタシマブの初回負荷用量 300 mg を皮下投与）後、約 60 日（すなわちマルスタシマブ週 1 回投与の 8 回目又は 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）の%CV（変動係数%）］は、約 43%～81%の範囲と考えられた。

- マルスタシマブの定常状態時の血漿中濃度は、青年の血友病患者（中央値の範囲：19,000～24,000 ng/mL）で成人の血友病患者（中央値の範囲：11,000～17,000 ng/mL）の約 1.1～2.2 倍高値を示した。青年患者の血漿中濃度が成人患者より高かったのは、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 回皮下投与に増量した（4 例）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）。

- ADA 陽性の治験参加者では、ADA 陰性の治験参加者と比較してマルスタシマブの血漿中濃度の幾何平均値は約 10%～36%低かったが、治験参加者間で濃度分布はおおむね重なっており、臨床的に重要な差は認められなかった。

- 概して、マルスタシマブの血漿中濃度は血友病 A 及び血友病 B の治験参加者間で同様であった。

1.2.6. 薬力学の結果

抗 TFPI 作用機序と同様であった。

- マルスタシマブの標的との結合により、総 TFPI の消失が遅延し、その結果、総 TFPI の一貫した増加が認められた。

- 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 ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2 を含む）の増加の要因となった。これらの PD 評価項目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及び血友病 A と血友病 B の治験参加者間で、臨床的に重要な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、及び ADA 陽性と ADA 陰性の治験参加者間に、臨床的に重要な違いはみられなかった。

1.2.7. 免疫原性の結果

ADA 発現割合は 19.6%（10/51 例）であった。ADA 抗体価は低く、1 例を除く ADA 発現例（9/10 例、90.0%）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 90%で一過性であった。NAb の発現割合は低く（ADA 陽性治験参加者に対して 20.0%、2 例）、1 例は一過性、1 例は 16 週以上持続したが、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 又は PD に対して臨床的に重要な ADA の影響は認められなかった。

1.3. 結論

本治験総括報告書では、B7841005 試験における<u>インヒビター保有</u>の治験参加者を対象とした主要な結果を示した。<u>インヒビター非保有</u>の治験参加者における既報の結果については、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付のインヒビター非保有コホートの治験総括報告書（中間報告）を参照のこと。

本治験は、12 歳以上 75 歳未満のインヒビター保有の重症の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者を対象として、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、有効性の主要目的を達成した。

マルスタシマブは出血時補充療法と比較して、重要な副次評価項目である出血関連及び QOL の結果に対して優越性が示された。

マルスタシマブは概して安全で、忍容性は良好であった。治験薬と関連のある有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は低く、有害事象による中止は 1 例のみであった。マルスタシマブ投与中に、インヒビター保有コホートで血栓塞栓症は認められなかった。血友病型及び年齢は、安全性の結果に影響を及ぼさなかった。

治験参加者の大半で、ADA 及び NAb の発現割合は低く、力価も低く一過性であり、マルスタシマブの曝露、有効性又は安全性に臨床的に顕著な影響は認められなかった。

B7841005 試験全体の結論：

B7841005 試験は、インヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者、インヒビター非保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者を対象とした。両集団において主要目的は達成され

た。全体の有効性及び安全性の結果において、インヒビター保有又は非保有の治験参加者間に顕著な差は認められなかった。

1.4. 日本人治験参加者の結果

B7841005 試験のインヒビター保有コホートに組み入れられた日本人治験参加者は 2 例で、このうち 1 例（前治療として定期補充療法を受けた症例）は治験完了し、他の 1 例（前治療としての出血時補充療法を受けた症例）は観察期に治験中止（重篤な有害事象である冠動脈疾患により中止）したため治験薬の投与は受けなかった。

B7841005 試験における治験を完了した日本人治験参加者の ABR の結果を Table 1-3 に示した。

Table 1-3. 日本人治験参加者の ABR

ID	年齢 [1)]	血友病型	観察期 治療を要した出血事象	ABR	投与期 治療を要した出血事象	ABR
[redacted]	[redacted]歳	B	4[2)]	8.30	1	1.03

治験総括報告書 Table 16.2.6.2i
[1)] 年齢は同意取得年-生まれた年で算出した。
[2)] 前治療としてバイパス製剤（rFVIIa 製剤、バイクロット）による定期補充療法を受けた。

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 1-4 に示した。複数例に認められた有害事象はなかった。また、重篤な有害事象として観察期に冠動脈疾患が 1 例に認められたが、治験薬との関連はなかった。

Table 1-4. 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]	[redacted]歳	齲歯	観察期	Grade 3	なし	非重篤
	男性	失血性貧血	観察期	Grade 2	なし	非重篤
		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
		胃腸炎	投与期	Grade 2	なし	非重篤
[redacted]	[redacted]歳	冠動脈疾患	観察期	Grade 3	なし	重篤
	男性	皮膚乾燥	観察期	Grade 1	なし	非重篤
		脂質異常症	観察期	Grade 1	なし	非重篤

治験総括報告書 Table 16.2.7.1i
* 年齢は（同意取得時の年月日-生まれた年 1 月 1 日 +1）/365.25 で算出し、端数は四捨五入した。

1.5. 治験薬投与時の体重 25 kg 以上 35 kg 未満の治験参加者の結果

B7841005 試験のインヒビター保有コホートに組み入れられた体重 25 kg 以上 35 kg 未満（治験薬投与時）の治験参加者 1 例（前治療としての出血時補充療法を受けた）の ABR の結果を Table 1-5 に示した。なお、当該治験参加者は日本人ではない。

Table 1-5. 治験薬投与時の体重が 25 kg 以上 35 kg 未満の治験参加者の ABR

ID	年齢 [1)] 性別	血友病型 体重 [2)]	観察期 治療を要した出血事象	ABR	投与期 治療を要した出血事象	ABR
[redacted]	1[redacted]歳 男性	A 3[redacted] kg	13	28.10	0	0.00

治験総括報告書 Table 16.2.4.1.1i, Table 16.2.6.2i
[1)] 年齢は同意取得年-生まれた年で算出した。
[2)] 治験薬投与時

本治験期間中において、当該治験参加者に有害事象は認められなかった。

1.6. 付録

1.6.1. 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 26～Table 28

1.6.2. 治験薬と関連のある有害事象

治験総括報告書 Table 30～Table 32

1.6.3. 重篤な有害事象の叙述

治験総括報告書 14.3.3 項

2. B7841007 試験（5.3.5.2.2、評価資料）

治験の標題：インヒビター保有又は非保有の重症（凝固因子活性 1%未満）の血友病 A 患者若しくはインヒビター保有又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、忍容性及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

2.1. 試験概要

治験実施施設：23 の国又は地域の計 64 施設で実施した［アルゼンチン（1 施設）、オーストラリア（1 施設）、カナダ（3 施設）、中国（7 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（4 施設）、イスラエル（1 施設）、イタリア（3 施設）、日本（7 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）、セルビア（3 施設）、スロバキア（1 施設）、南アフリカ（2 施設）、スペイン（4 施設）、台湾（2 施設）、トルコ（9 施設）、英国（1 施設）、米国（3 施設）］。

公表文献：

Frenzel L, Gould T, Sun P, et al. Outcomes by Dose Escalation Criteria in Participants with Haemophilia A or B Without Inhibitors Receiving Marstacimab in the BASIS Trial. Haemophilia. EAHAD 2025:27.

Benitez O, Kim AK, Taylor CT, et al. Surgical and Medical Procedures in Participants With Hemophilia A or B Without Inhibitors Receiving Marstacimab in the BASIS and Open-Label Extension Trials. Haemophilia. EAHAD 2025:57.

Long-Term Efficacy of Marstacimab in Participants With Severe Hemophilia A or B Without Inhibitors [OC 20.1].,ISTH 2025 Online Congress Program, Jun 21-25.

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：2025 年 5 月 [redacted] 日

B7841007 試験の中止はなかった。

グローバルでの投与中断及び再開の概要：

本治験は 2021 年 11 月 17 日に開始し、世界的に COVID-19 パンデミックが発生していた期間を含んでいた。パンデミックの影響にもかかわらず、COVID-19 に関する制限ガイドライン及び健康関連の規制を遵守し、安全に実施され、中間解析の目的は達成した。

パンデミックの全体的な影響は限定的であった。COVID-19 パンデミックにより閉鎖された治験実施施設はなかった。治験実施計画書に基づき、COVID-19 による症候性感染が推定又は確定された治験参加者についてはすべてマルスタシマブの投与を中断した。COVID-19 に関連する治験

実施計画書からの重大な逸脱は 2 件で、いずれもマルスタシマブ投与を中断しなかった。その他、来院なし又は評価に関連した治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。

2.1.1. 目的、評価項目及び統計解析方法

B7841007 試験の目的、評価項目及び統計解析方法を Table 2-1 に示した。

Table 2-1. Objectives and Endpoints, and Statistical Methods

目的	評価項目	解析の種類	解析対象集団	中間事象及び欠測データの取り扱いに関するデータの組み入れ及びルール	解析モデル
主要：	**主要：**				
1 歳以上 75 歳未満の重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B（FVIII 活性 1%未満又は FIX 活性 2%以下）の治験参加者（インヒビター保有又は非保有）を対象にマルスタシマブ長期投与の安全性及び忍容性を評価する。	• 有害事象及び重篤な有害事象 • 血栓事象の発現割合及び重症度 • 血栓性微小血管症の発現割合及び重症度 • 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）及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及び重症度 • 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 • 重度の過敏症及びアナフィラキシー反応の発現割合	主要安全性解析	B7841005 試験（第 3 相主要試験）又は B7841008 試験（第 3 相小児試験）の選択基準及び除外基準により定義された、重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B（FVIII 活性 1%未満又は FIX 活性 2%以下）を有するインヒビター保有又は非保有の小児、青年及び成人（6 歳以上 75 歳未満）	レスキュー薬の使用、用量変更又は医学的／歯科的処置、スポーツ活動又は理学療法に対する予備的補充療法中にかかわらず、同意取得時又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。	母集団記述統計
副次：	**副次：**				
1 歳以上 75 歳未満の重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B（それぞれ FVIII 活性 1%未満又は FIX 活性 2%	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。	主要副次有効性解析	B7841005 試験（第 3 相主要試験）又は B7841008 試験（第 3 相小児試験）の選択基準	親試験の B7841005 試験では、レスキュー薬の使用及び用量変更中の所見は解析対象とする。また、投与中止後（収集された場合）に収集された所	母集団記述統計

Table 2-1. Objectives and Endpoints, and Statistical Methods

目的	評価項目	解析の種類	解析対象集団	中間事象及び欠測データの取り扱いに関するデータの組み入れ及びルール	解析モデル
以下）の治験参加者（インヒビター保有又は非保有）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（4 歳以上の治験参加者） • 標的関節数 • 凝固因子製剤又はバイパス製剤の総使用量		及び除外基準により定義された、重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B（FVIII 活性 1%未満又は FIX 活性 2%以下）を有するインヒビター保有又は非保有の小児、青年及び成人（6 歳以上 75 歳未満）	見、又は医学的／歯科的処置、スポーツ活動又は理学療法に対する予備的補充療法中（及びその 72 時間後）の所見は含めない。 親試験の B7841008 試験では、レスキュー薬の使用及び用量変更、予備的補充療法にかかわらず、収集されたすべてのデータを解析対象とする。ただし、処置に伴う出血及び投与中止後の所見（収集した場合）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。	• Haem-A-QoL（17 歳以上）／Haemo-QoL（12 歳以上 17 歳未満及び 8 歳以上 12 歳未満） • 健康効用指標 EQ-5D-5L（12 歳以上） • 健康効用指標 EQ-5D-Y（治験参加者による評価）（7 歳以上 11 歳以下） • 健康効用指標 EQ-5D-Y（保護者による評価）（4 歳以上 6 歳以下）	主要副次有効性解析	B7841005 試験（第 3 相主要試験）又は B7841008 試験（第 3 相小児試験）の選択基準及び除外基準により定義された、重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B（FVIII 活性 1%未満又は FIX 活性 2%以下）を有するインヒビター保有又は非保有の青年及	レスキュー薬の使用及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 評価を記述統計量を用いて要約する。投与中止後の所見（収集された場合）は含めない。	母集団記述統計

Table 2-1. Objectives and Endpoints, and Statistical Methods

目的	評価項目	解析の種類	解析対象集団	中間事象及び欠測データの取り扱いに関するデータの組み入れ及びルール	解析モデル
			び成人（6 歳以上 75 歳未満）		

2.1.2. 方法

B7841007 試験は、第 3 相 B7841005 試験又は小児第 3 相 B7841008 試験の早期中止を必要としない治験参加者を対象としてマルスタシマブによる定期補充療法の長期の安全性、忍容性及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。インヒビター保有又は非保有の重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B（それぞれ、FVIII 活性 1%未満又は FIX 活性 2%以下と定義）を有する小児、青年及び成人 245 例に、親試験（B7841005 又は B7841008 試験）で確立した用量でマルスタシマブを週 1 回（所定のマルスタシマブの定期皮下投与）投与した。

治験実施における変更については M5.3.5.2 B7841007 Final CSR Section 3.1.2 を参照のこと。

2.1.3. 治験参加集団（計画時及び解析時）

Table 2-2. Number of Participants (Planned and Analyzed)

解析対象集団	例数	定義
計画例数	245	
割り付け例数	208	
治験薬の投与への組み入れ／割り付け	208	「組み入れられた」とは、治験参加者又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。
安全性解析対象集団	207	安全性解析対象集団は、治験薬投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者。

2.1.4. 診断及び主な組み入れ基準

データカットオフ（2025 年 5 月 [redacted] 日）時点で、インヒビター保有又は非保有の重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B（それぞれ FVIII 活性 1%未満又は FIX 活性 2%以下と定義）の小児、青年及び成人の治験参加者（6 歳以上 75 歳未満）を組み入れた。治験参加者は、主要試験である第 3 相 B7841005 試験又は小児第 3 相 B7841008 試験の選択基準及び除外基準により定義した。

2.1.5. 治験薬、用法、用量及びロット番号

治験薬であるマルスタシマブは、6 歳以上の治験参加者を対象に、単回使用のプレフィルドペン型注入器（PFP）又は 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。1 歳以上 6 歳未満の治験参加者については現時点で未定である。

治験薬のロット番号などの情報を Table 2-3 に示した。

Table 2-3. 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 PFS)	[redacted]		150 mg/mL	SOLUTION
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL (1 mL PFS)			150 mg/mL	SOLUTION
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL (1 mL PFS)			150 mg/mL	SOLUTION
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL [0.5 mL PFP]			150 mg/mL	SOLUTION
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL [0.5 mL PFP]			150 mg/mL	SOLUTION
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL [0.5 mL PFP]			150 mg/mL	SOLUTION
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL [0.5 mL PFS]			150 mg/mL	PREFILLED SYRINGE
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL [1 mL PFP]			150 mg	SOLUTION
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL [1 mL PFP]			150 mg	SOLUTION
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL [1 mL PFP]			150 mg	SOLUTION
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL [1 mL PFP]			150 mg	SOLUTION
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL [1 mL PFP]			150 mg	SOLUTION
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL [1 mL PFP]			150 mg	SOLUTION
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL [1 mL PFP]			150 mg	SOLUTION
PF-06741086 Solution for Injection, 150 mg/mL [1 mL PFP]			150 mg	SOLUTION

PF-06741086：マルスタシマブ

12 歳以上の治験参加者には、マルスタシマブを負荷用量 300 mg 皮下投与後に 150 mg 週 1 回皮下投与した。12 歳以上かつ体重が 50 kg 以上の治験参加者には、本治験実施計画書又は親試験である B7841005 及び B7841008 試験における出血事象に基づく治験実施計画書規定の用量増量基準を満たした場合、300 mg 週 1 回皮下投与に増量することを可能とした。6 歳以上 12 歳未満の小児治験参加者には、負荷用量 150 mg 皮下投与後に 75 mg 週 1 回皮下投与した。6 歳以上 12 歳未満かつ体重が 25 kg 以上の小児治験参加者は、治験実施計画書規定の出血基準を満たした場合、75 mg 週 1 回皮下投与から 150 mg 週 1 回皮下投与へ増量することとした。治験開始時に 6 歳以上 12 歳未満であったが治験期間中に 12 歳になり、かつ体重が 25 kg 以上の小児治験参加者は、出血事象及び体重基準に基づく増量が既に行われていない限り、12 歳以上の投与レジメンである 150 mg 週 1 回皮下投与に増量した。B7841005 又は B7841008 試験から本試験に組み入れた治験参加者で、週 1 回の治験薬投与を受けていない場合（当該週の予定投与日から 6 日以内に投与されていない場合）は、負荷投与後に投与レジメンを再開することとした。

2.1.6. 投与期間

治験薬は週 1 回投与する。なお、本治験はマルスタシマブが各国で市販薬として入手可能となるまで、又は治験参加者が B7841007 試験において 7 年間の治験参加を完了するまでのいずれか早い時点まで継続される。

2.2. 試験結果

2.2.1. 治験参加者の内訳及びベースライン特性

2.2.1.1. 治験参加者の内訳

全体で 208 例（インヒビター保有：68 例、インヒビター非保有：140 例）の治験参加者が適格基準を満たし、投与期に移行した。親試験から移行した治験参加者の内訳は、B7841005 試験から 155 例及び B7841008 試験から 53 例であった。

2.2.1.2. B7841005 試験から移行した治験参加者のベースライン特性

B7841005 試験から B7841007 試験に移行し、B7841007 試験の安全性解析対象集団に組み入れられた治験参加者（154 例）（全治験参加者が 12 歳以上）は、主にアジア人［79 例、51.3%（インヒビター保有：27 例、インヒビター非保有：52 例）］及び白人［65 例、42.2%（インヒビター保有：12 例、インヒビター非保有：53 例）］であり、その他に黒人／アフリカ系アメリカ人［9 例、5.8%（インヒビター保有：8 例、インヒビター非保有：1 例）］及び不明（報告なし）1 例（0.6%）（インヒビター非保有）であった。

治験参加者の大部分は、アジア［71 例、46.1%（インヒビター保有：26 例、インヒビター非保有：45 例）］及び欧州［42 例、27.3%（インヒビター保有：6 例、インヒビター非保有：36 例）］からの参加であった。

B7841005 試験から移行した治験参加者 154 例（インヒビター保有：47 例、インヒビター非保有：107 例）の内訳を以下に示す。

- 血友病 A は 120 例（77.9%）（インヒビター保有：37 例、インヒビター非保有：83 例）、血友病 B は 34 例（22.1%）（インヒビター保有：10 例、インヒビター非保有：24 例）であった。

- 成人（18 歳以上）は 123 例（79.9%）（インヒビター保有：34 例、インヒビター非保有：89 例）であり、青年（12 歳以上 18 歳未満）は 31 例（20.1%）（インヒビター保有：13 例、インヒビター非保有：18 例）であった。

- B7841005 試験のベースライン時に標的関節数なしの治験参加者は、インヒビター保有の治験参加者 15 例（31.9%）及びインヒビター非保有の治験参加者 36 例（33.6%）であった。

全 154 例（インヒビター保有：47 例、インヒビター非保有：107 例）が男性治験参加者であり、B7841005 試験に組み入れ時の年齢の中央値は 27.0 歳（インヒビター保有：23.0 歳、インヒビター非保有：29.0 歳）で、その範囲は 12.0～75.0 歳（インヒビター保有：12.0～75.0 歳、インヒビター非保有：13.0～66.0 歳）であった。治験参加者の大部分（93 例、60.4%）は 18～44 歳の範囲（インヒビター保有：28 例、インヒビター非保有：65 例）であった。

治験参加者の体重の中央値（範囲）は 67.2 kg（38.1～128.8 kg）、肥満指数（BMI）の中央値（範囲）は 22.9 kg/m^2（15.2～38.9 kg/m^2）、身長の中央値（範囲）は 170.0 cm（149.0～193.0 cm）であった。

治験参加者の大部分（130 例、84.4%）は正常な腎機能（eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2）を有し、21 例（13.6%）が軽度腎機能障害（eGFR ≥60～<90 mL/min/1.73 m^2）に該当し、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。

2.2.1.3. B7841008 試験から組み入れた治験参加者のベースライン特性

6 歳以上 12 歳未満（32 例）

B7841008 試験から B7841007 試験に移行し、B7841007 試験の安全性解析対象集団に組み入れられた治験参加者（6 歳以上 12 歳未満）は、主にアジア人［15 例、46.9%（インヒビター保有：10 例、インヒビター非保有：5 例）］及び白人［14 例、43.8%（インヒビター保有：2 例、インヒビター非保有：12 例）］であり、その他にアメリカインディアン又はアラスカ先住民 1 例（3.1%）及び不明（報告なし）2 例であった。

B7841008 試験から移行した治験参加者 32 例（インヒビター保有：12 例、インヒビター非保有：20 例）の内訳を以下に示す。

- 血友病 A は 16 例（50.0%）（インヒビター保有：3 例、インヒビター非保有：13 例）、血友病 B は 16 例（50.0%）（インヒビター保有：9 例、インヒビター非保有：7 例）であった。

- ベースライン時に標的関節数なしの治験参加者は、インヒビター保有の治験参加者 7 例（58.3%）及びインヒビター非保有の治験参加者 17 例（85.0%）であった。

- 治験参加者の大部分は、アジア［13 例、40.6%（インヒビター保有：10 例、インヒビター非保有：3 例）］及び欧州［10 例、31.3%（インヒビター保有：1 例、インヒビター非保有：9 例）］からの参加であった。

12 歳以上 18 歳未満（21 例）

B7841008 試験から B7841007 試験に移行し、B7841007 試験の安全性解析対象集団に組み入れられた治験参加者（12 歳以上 18 歳未満）は、主にアジア人［12 例、57.1%（インヒビター保有：5 例、インヒビター非保有：7 例）］及び黒人／アフリカ系アメリカ人［6 例、28.6%（インヒビター保有：3 例、インヒビター非保有：3 例）］であり、その他に白人 3 例（14.3%）であった。

B7841008 試験から移行した治験参加者 21 例（インヒビター保有：9 例、インヒビター非保有：12 例）の内訳を以下に示す。

- 治験参加者の大部分は、アジア［12 例、57.1%（インヒビター保有：5 例、インヒビター非保有：7 例）］及び欧州［4 例、19.0%（インヒビター保有：2 例、インヒビター非保有：2 例）］からの参加であった。
- 血友病 A は 16 例（76.2%）（インヒビター保有：7 例、インヒビター非保有：9 例）、血友病 B は 5 例（23.8%）（インヒビター保有：2 例、インヒビター非保有：3 例）であった。
- ベースライン時に標的関節数なしの治験参加者は、インヒビター保有の治験参加者 1 例（11.1%）及びインヒビター非保有の治験参加者 5 例（41.7%）であった。

2.2.2. 医薬品への曝露

2.2.2.1. B7841005 試験から移行した治験参加者における治験薬投与

血友病 A 又は血友病 B の治験参加者 154 例（インヒビター保有：47 例、インヒビター非保有：107 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、903.0 日（34.0～1295.0 日）であった。すべての治験参加者間で、投与忘れ日数の割合[a]の平均値（1.5%、投与忘れは 1 年に 1 回未満）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。

2.2.2.2. B7841008 試験から移行した治験参加者における治験薬投与

血友病 A 又は血友病 B の治験参加者のうち、6 歳以上 12 歳未満の治験参加者 32 例（インヒビター保有：12 例、インヒビター非保有：20 例）及び 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者 21 例（インヒビター保有：9 例、インヒビター非保有：12 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、それぞれ 156.8 日（21.0～294.0 日）及び 301.0 日（54.0～497.0 日）であった。すべての治験参加者間で、投与忘れ日数の割合[a]の平均値（6 歳以上 12 歳未満：2.4%、12 歳以上 18 歳未満：3.8%）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。

[a] 投与忘れ日数=Max［上限（投与期間/ 7）－投与日数, 0］

2.2.2.3. 用量変更

データカットオフ時点で、B7841007 試験の全治験参加者のうち効果不十分であったために用量増量した治験参加者は 48 例であり、その内訳は B7841005 試験から移行した 42 例（300 mg）及び B7841008 試験から移行した 6 例（150 mg 又は 300 mg）であった。

- 48 例中 22 例は、親試験で効果不十分であったために用量増量した。B7841005 試験から移行した 17 例［インヒビター保有：4 例（一時的な用量増量 1 例を含む）、インヒビター非保有：13 例］、B7841008 試験から移行した 5 例（インヒビター保有：2 例、インヒビター非保有：3 例）であった。

- 48 例中 27 例は、B7841007 試験中に効果不十分であったために用量増量した。B7841005 試験から移行した 26 例［インヒビター非保有：21 例、インヒビター保有：5 例（親試験で一時的に用量増量した治験参加者の再増量を含む）］、B7841008 試験から移行した 1 例（インヒビター非保有）であった。

2.2.3. 有効性／免疫原性／安全性の結果

2.2.3.1. 主要評価

マルスタシマブは、インヒビター保有又は非保有の重症の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者に対する出血事象の予防を目的とする定期投与として、12 歳以上の治験参加者には負荷用量 300 mg 皮下投与後に 150 mg 週 1 回皮下投与、及び 6 歳以上 12 歳未満の治験参加者には負荷用量 150 mg 皮下投与後に 75 mg 週 1 回皮下投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象及び投与中止の発現割合は低かった。インヒビター保有又は非保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者に対するマルスタシマブのベネフィットリスクのプロファイルは良好であった。

長期投与の安全性は以下の通りであった。

- 本治験では死亡は認められなかった。

- 重篤な有害事象の発現割合は低く［B7841005 試験から移行した治験参加者 154 例中 21 例[a]（13.6%）に 26 件 [a] の重篤な有害事象が認められ、B7841008 試験から移行した治験参加者に重篤な有害事象は認められなかった］、全治験参加者で治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は 3 件であった。

- 鎖骨下静脈血栓症の 1 件を除き、血栓塞栓症、血栓性微小血管症及び播種性血管内凝固は認められなかった。

- インヒビター保有又は非保有の治験参加者に認められた有害事象の重症度は、大部分が軽度であり、治験薬と関連ありと判断された中等度（グレード 2）の注射部位反応が 1 件認められた。

[a] B7841007 試験開始前に発現した重篤な有害事象（扁桃炎）1 例（治験参加者 ID [redacted]）を含む。

- B7841005 試験から移行した治験参加者（インヒビター非保有コホート）107 例中 5 例（4.7%）が有害事象により治験を中止した。中止例はすべて 18 歳以上の治験参加者であった。B7841008 試験から移行した治験参加者では、有害事象による治験中止又は投与中止は認められなかった。

- 注射部位反応は一過性であり、重症度は軽度又は中等度で、発現割合は低かった。注射部位反応は、B7841005 試験から移行した治験参加者（インヒビター非保有コホート）154 例中 6 例（3.9%）に認められたが、インヒビター保有の治験参加者には認められなかった。また、B7841008 試験から移行した治験参加者では注射部位反応は認められなかった。

B7841005 試験から移行した治験参加者

治験参加者 154 例（12 歳以上 18 歳未満：31 例、18 歳以上：123 例）に、有害事象[a]（MedDRA 基本語）が 342 件（301 件[b]）認められた。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 21 例（13.6%）に認められ、3 例が治験薬と関連ありと判断された。注目すべき有害事象は 42 例（27.3%）に認められ、このうち 11 例（7.1%）が治験薬と関連ありと判断された。B7841005 試験から移行した治験参加者で、血栓性微小血管症及び播種性血管内凝固は認められなかった。

インヒビター非保有の血友病 A の治験参加者 1 例に、右鎖骨下静脈血栓症（医師記載用語）が認められた。当該事象は治験薬の投与開始から 3 年以上経過後に発現し、重篤ではあったが生命を脅かすものではなく、入院を必要としなかったが、治験薬投与は中止された。当該治験参加者には血栓症を発現する複数の交絡因子が存在しており、マルスタシマブの投与も継続されていたことから、静脈血栓症がマルスタシマブと関連しないと判断することはできなかった。

B7841008 試験から移行した治験参加者

治験参加者 23 例［12 歳以上 18 歳未満：8/21 例（38.1%）、6 歳以上 12 歳未満：15/32 例（46.9%）］に、有害事象[a]（基本語）が 46 件（39 件[b]）認められた。B7841008 試験から移行した治験参加者において、血栓塞栓症、血栓性微小血管症及び播種性血管内凝固に該当する注目すべき有害事象は認められなかった。死亡及び有害事象による投与中止又は治験中止は認められなかった。重篤な有害事象は認められず、治験薬投与後に発現した有害事象の重症度は大部分が軽度であった。治験薬と関連ありと判断された中等度（グレード 2）の注射部位反応が 1 件認められた。

免疫原性の結果については、M5.3.5.2 B7841007 Final CSR Section 5.5 を参照のこと。

2.2.3.2. 副次評価

マルスタシマブは、インヒビター保有又は非保有の重症の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者（6 歳以上）において、治療を要した出血の ABR 低下により、長期有効性の維持が示された。有効性は、マルスタシマブの抗 TFPI 作用機序と整合していた。インヒビター保有及び非保有、

[a] 本試験での有害事象（AE）の集計には、親試験（B7841005 試験又は B7841008 試験）から本試験への移行期間に発現した事象も含めた。

[b] 同一治験参加者に複数回発生した同一 MedDRA 基本語を 1 件としてカウントした場合。

並びに小児（B7841008 試験から移行）、成人（B7841005 試験から移行）及び青年（B7841005 試験又は B7841008 試験から移行）の治験参加者において、出血の低下及びすべての副次評価項目の改善が一貫して示された。

長期有効性の結果は以下のとおりであった：

- B7841005 試験では、最長約 43 カ月［中央値（範囲）：30.1（1.13～43.1）］まで、副次評価項目である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）、関節の健康状態（標的関節及び HJHS）並びに HRQoL アウトカムにより評価し、マルスタシマブ投与による長期有効性が示された。

- 親試験の B7841008 試験の 12 カ月を超えて、6 歳以上 12 歳未満の治験参加者では追加の最長 9.8 カ月［中央値（範囲）：5.6（0.7～9.8）］まで、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者では追加の最長 16.5 カ月［中央値（範囲）：10.0（1.8～16.5）］まで、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）、関節の健康状態（標的関節及び HJHS）並びに HRQoL アウトカムにより評価し、マルスタシマブ投与による長期有効性が示された。

<u>治療を要した出血の **ABR**：</u>

- **B7841005 試験から移行した治験参加者：**治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR は 2.44（95%CI：1.89, 3.13）であり、インヒビター保有の治験参加者では 1.19（95%CI：0.72, 1.95）、インヒビター非保有の治験参加者では 2.95（95%CI：2.21, 3.94）であった。さらに、インヒビター保有及び非保有の治験参加者において、最初の 3 年間の経時的推移は同様であった。

- **B7841008 試験から移行した治験参加者：**治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR は 1.48（95%CI：0.75, 2.91）であり、インヒビター保有の治験参加者では 1.75（95%CI：0.59, 5.17）、インヒビター非保有の治験参加者では 1.31（95%CI：0.55, 3.10）であった。

    - **12 歳以上 18 歳未満の治験参加者（21 例）：**治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR は、インヒビター保有の治験参加者では 0.77（95%CI：0.22, 2.65）、インヒビター非保有の治験参加者では 1.57（95%CI：0.51, 4.86）であった。21 例中 14 例（66.7%）で、投与期間（54～497 日）に治療を要した出血は認められず、曝露期間の中央値は 301.0 日であった。

    - **6 歳以上 12 歳未満の治験参加者（32 例）：**治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR は、インヒビター保有の治験参加者では 2.74（95%CI：0.62, 11.97）、インヒビター非保有の治験参加者では 1.15（95%CI：0.30, 4.51）であった。32 例中 24 例（75%）で、投与期間（21～294 日）に治療を要した出血は認められず、曝露期間の中央値は 168.0 日であった。

<u>関節出血の発現頻度：</u>

- **B7841005 試験から移行した治験参加者：**関節出血のモデルに基づく平均 ABR は、全体では 1.83（95%CI：1.40, 2.39）、インヒビター保有の治験参加者では 0.87（95%CI：0.49,

1.54）、インヒビター非保有の治験参加者では 2.21（95%CI：1.64, 2.99）であった。いずれも最初の 3 年間の経時的推移は同様であった。

- **B7841008 試験から移行した治験参加者：**関節出血のモデルに基づく平均 ABR は、全体では 0.74（95%CI：0.42, 1.33）、インヒビター保有の治験参加者では 0.59（95%CI：0.23, 1.53）、インヒビター非保有の治験参加者では 0.86（95%CI：0.42, 1.78）であった。
    - **12 歳以上 18 歳未満の治験参加者：**関節出血のモデルに基づく平均 ABR は、インヒビター保有の治験参加者では 0.62（95%CI：0.20, 1.92）、インヒビター非保有の治験参加者では 1.12（95%CI：1.42, 2.97）であった。
    - **6 歳以上 12 歳未満の治験参加者：**関節出血のモデルに基づく平均 ABR は、インヒビター保有の治験参加者では 0.58（95%CI：0.11, 3.12）、インヒビター非保有の治験参加者では 0.53（95%CI：0.20, 1.42）であった。

<u>自然出血の発現頻度：</u>

- **B7841005 試験から移行した治験参加者：**自然出血のモデルに基づく平均 ABR は、全体では 1.60（95%CI：1.18, 2.16）、インヒビター保有の治験参加者では 0.79（95%CI：0.42, 1.48）、インヒビター非保有の治験参加者では 1.94（95%CI：1.37, 2.74）であった。いずれも最初の 3 年間の経時的推移は同様であった。
- **B7841008 試験から移行した治験参加者：**自然出血のモデルに基づく平均 ABR は、全体では 0.57（95%CI：0.26, 1.25）、インヒビター保有の治験参加者では 0.40（95%CI：0.09, 1.67）、インヒビター非保有の治験参加者では 0.70（95%CI：0.28, 1.73）であった。
    - **12 歳以上 18 歳未満の治験参加者（21 例）：**自然出血のモデルに基づく平均 ABR は、インヒビター保有の治験参加者では 0.54（95%CI：0.10, 3.01）、インヒビター非保有の治験参加者では 1.11（95%CI：0.38, 3.30）であった。
    - **6 歳以上 12 歳未満の治験参加者（32 例）：**自然出血のモデルに基づく平均 ABR は、インヒビター非保有の治験参加者では 0.27（95%CI：0.07, 1.06）、インヒビター保有の治験参加者では収束せず［記述統計値：平均値（SD）：0.45（1.550）］であった。

<u>標的関節出血の発現頻度：</u>

- **B7841005 試験から移行した治験参加者：**標的関節出血のモデルに基づく平均 ABR は、全体では 1.02（95%CI：0.67, 1.55）、インヒビター保有の治験参加者では 0.46（95%CI：0.20, 1.05）、インヒビター非保有の治験参加者では 1.26（95%CI：0.78, 2.04）であった。いずれも最初の 3 年間の経時的推移は同様であった。
- **B7841008 試験から移行した治験参加者：**標的関節出血のモデルに基づく平均 ABR は、全体では 0.25（95%CI：0.11, 0.55）、インヒビター保有の治験参加者では 0.28（95%CI：0.09, 0.89）、インヒビター非保有の治験参加者では 0.23（95%CI：0.08, 0.69）であった。

- **12 歳以上 18 歳未満の治験参加者（21 例）：**標的関節出血のモデルに基づく平均 ABR は、インヒビター保有の治験参加者では 0.37（95%CI：0.09, 1.57）、インヒビター非保有の治験参加者では 0.45（95%CI：0.16, 1.25）であった。

- **6 歳以上 12 歳未満の治験参加者（32 例）：**標的関節出血のモデルに基づく平均 ABR は、インヒビター保有の治験参加者では 0.16（95%CI：0.02, 1.17）、インヒビター非保有の治験参加者では収束せず［記述統計値：平均値（SD）：0.00（0.000）］であった。

<u>総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度：</u>

- **B7841005 試験から移行した治験参加者：**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 3.41（95%CI：2.74, 4.24）であった。インヒビター保有の治験参加者では 2.91（95%CI：1.89, 4.50）、インヒビター非保有の治験参加者では 3.60（95%CI：2.79, 4.64）であった。いずれも経時的な出血低下は維持された。

- **B7841008 試験から移行した治験参加者：**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 2.47（95%CI：1.32, 4.61）であった。インヒビター保有の治験参加者では 3.58（95%CI：1.32, 9.69）、インヒビター非保有の治験参加者では 1.76（95%CI：0.83, 3.72）であった。

  - **12 歳以上 18 歳未満の治験参加者（21 例）：**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、インヒビター保有の治験参加者では 0.97（95%CI：0.32, 2.96）、インヒビター非保有の治験参加者では 1.91（95%CI：0.72, 5.07）であった。

  - **6 歳以上 12 歳未満の治験参加者（32 例）：**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、インヒビター保有の治験参加者では 5.67（95%CI：1.52, 21.20）、インヒビター非保有の治験参加者では 1.72（95%CI：0.53, 5.56）であった。

<u>**HJHS による関節の変化（6 歳以上の治験参加者）[a]：**</u>

- **B7841005 試験から移行した治験参加者：**HJHS スコアは Year 3 までの長期追跡期間において改善又は安定していた。

  - **Year 1 Day 360（136 例）：**HJHS 総スコアの全体ベースラインからの平均変化量は、インヒビター保有（32 例）及び非保有（104 例）の治験参加者でそれぞれ−2.0 及び−1.8 であった。

  - **Year 2 Day 360（109 例）：**HJHS 総スコアの全体ベースラインからの平均変化量は、インヒビター保有（13 例）及び非保有（96 例）の治験参加者でそれぞれ−1.4 及び−2.0 であった。

[a] 全体ベースラインは、B7841005 試験の投与期のベースライン又は B7841008 試験の Day 1（投与前）と定義した。

- **Year 3 Day 360（29 例）：**HJHS 総スコアの全体ベースラインからの平均変化量は、インヒビター保有（5 例）及び非保有（24 例）の治験参加者でそれぞれ−7.4 及び−4.3 であった。

- **B7841008 試験から移行した治験参加者：**HJHS 総スコアの Year 1 Day 180 における全体ベースラインからの平均変化量は全治験参加者（26 例）で−5.4 であった。インヒビター保有（13 例）及び非保有（13 例）の治験参加者でそれぞれ−7.6 及び−3.2 であった。

  - **12 歳以上 18 歳未満の治験参加者（21 例）：**HJHS 総スコアの Year 1 Day 180 における全体ベースラインからの平均変化量は、インヒビター保有（7 例）及び非保有（9 例）の治験参加者でそれぞれ−4.4 及び−4.1 であった。

  - **6 歳以上 12 歳未満の治験参加者（32 例）：**HJHS 総スコアの Year 1 Day 180 における全体ベースラインからの平均変化量は、インヒビター保有（6 例）及び非保有（4 例）の治験参加者でそれぞれ−11.5 及び−1.0 であった。

<u>標的関節数：</u>

- **B7841005 試験から移行した治験参加者：**標的関節数の全体平均は、インヒビター保有及び非保有の治験参加者でそれぞれ 0.09 及び 0.23 であった。また、Year 1、Year 2 及び Year 3 における標的関節数の全体平均は、インヒビター保有の治験参加者ではそれぞれ 0.04、0.06 及び該当なし、インヒビター非保有の治験参加者ではそれぞれ 0.15、0.09 及び 0.04 であった。

- **B7841008 試験から移行した治験参加者：**データなし

<u>血液凝固因子製剤又はバイパス製剤の総使用量：</u>

- **B7841005 試験から移行した治験参加者：**

  - **インヒビター保有の治験参加者：**年間総使用量の平均値は、バイパス療法［活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC 製剤）］では 252.14 IU/kg（SD：175.574）、バイパス療法［遺伝子組み換え活性型第 VII 因子製剤（rFVIIa 製剤）］では 316.91 µg/kg（SD：337.476）であった。

  - **インヒビター非保有の治験参加者：**凝固因子補充療法の年間総使用量の平均値は 278.4 IU/kg（SD：700.59）であった。

- **B7841008 試験から移行した治験参加者：**

  - **インヒビター保有の治験参加者：**年間総使用量の平均値は、バイパス療法（aPCC 製剤）では 37 IU/kg、バイパス療法（rFVIIa 製剤）では 587 µg/kg（SD：890）であった。

  - **インヒビター非保有の治験参加者：**凝固因子補充療法の年間総使用量の平均値は 255.9 IU/kg（SD：310.64）であった。

- **12 歳以上 18 歳未満の治験参加者（21 例）：**凝固因子補充療法の年間総使用量の平均値は 147.7 IU/kg（SD：75.22）であった。

- **6 歳以上 12 歳未満の治験参加者（32 例）：**凝固因子補充療法の年間総使用量の平均値は 342.5 IU/kg（SD：409.50）であった。

HRQoL におけるマルスタシマブの効果の評価

マルスタシマブは、親試験（B7841005 及び B7841008 試験）から移行した治験参加者のいずれにおいても、治験実施スケジュールに従い 6 カ月ごとに収集された HRQoL アウトカムを含む追加の有効性評価項目により長期投与の有効性を維持することが示された。詳細を以下に示す。

B7841005 試験から移行した治験参加者：

- **成人における Haem-A-QoL（17 歳以上 75 歳未満）**

  Year 1、Year 2 及び Year 3（Day 360 来院）時点の全治験参加者における身体的健康ドメインのベースラインからの平均変化量は、それぞれ−11.6（90 例）、−9.3（75 例）及び−9.8（20 例）であった。総スコアのベースラインからの変化量は、それぞれ−7.4（90 例）、−6.7（75 例）及び−7.1（20 例）であった。

- **小児における Haemo-QoL（12 歳以上 17 歳未満）**

  Year 1 Day 360 に質問票を完了した治験参加者は計 22 例（インヒビター保有：10 例、インヒビター非保有：12 例）であった。Year 1 Day 360 時点のベースラインからの平均変化量は、身体的健康ドメインで−15.1、総スコアで−8.9 であった。Year 2 Day 180（18 例）時点でも効果は維持され、ベースラインからの平均変化量は、身体的健康ドメインで−22.2、総スコアで−10.3 であった。

B7841008 試験から移行した治験参加者：

Haem-A-QoL（成人）：Day 180 に質問票を完了した治験参加者はインヒビター保有の治験参加者 2 例のみであった。Year 1 Day 180 時点の全体ベースラインからの平均変化量は、身体的健康ドメインで−25.0、総スコアで−5.8 であった。

Haemo-QoL（年齢に応じた版：12 歳以上 17 歳未満）：Year 1 Day 180 に質問票を完了した治験参加者は計 10 例（インヒビター保有：3 例、インヒビター非保有：7 例）であった。Year 1 Day 180 時点の全体ベースラインからの平均変化量は、身体的健康ドメインで−15.4、総スコアで−2.5 であった。

Haemo-QoL（年齢に応じた版：8 歳以上 12 歳未満）：Year 1 Day 180 時点で身体的健康ドメイン及び総スコアを評価した治験参加者は計 5 例（インヒビター保有：3 例、インヒビター非保有：2 例）であった。Day 180 時点の全体ベースラインからの平均変化量は、身体的健康ドメインで−12.1、総スコアで−10.7 であった。

EQ-5D：

B7841005 試験では 12 歳以上の治験参加者に対し標準 EQ-5D-5L 質問票を用いて評価し、B7841008 試験では EQ-5D-Y（治験参加者又は保護者）を用いて評価した。B7841008 試験の治験参加者で、年齢により B7841007 試験に移行した場合には、標準 EQ-5D-5L 質問票を用いて評価した。

B7841005 試験から移行した治験参加者：EQ-5D-5L

Year 1 Day 360 に EQ-5D-5L を完了した全治験参加者で、index スコアの全体ベースラインからの平均変化量は Year 1、Year 2 及び Year 3 Day 360 で、それぞれ 0.09（122 例）、0.04（97 例）及び 0.06（27 例）であった。EQ-VAS スコアの全体ベースラインからの平均変化量は Year 1、Year 2 及び Year 3 Day 360 で、それぞれ 6.74（122 例）、3.13（97 例）及び 3.11（27 例）であった。

B7841008 試験から移行した治験参加者：EQ-5D-5L

Year 1 Day 180 に EQ-5D-5L を完了した全治験参加者は 13 例で、index スコアは B7841007 試験のベースラインからの変動は認められなかった。EQ-VAS スコアの B7841007 試験のベースラインからの平均変化量は−3.92 であった。

B7841008 試験から移行した治験参加者：EQ-5D-Y

Year 1 Day 180 に EQ-5D-Y を完了した全治験参加者（6 歳以上 12 歳未満）6 例において、index スコアの全体ベースラインから Year 1 Day 180 時点の平均変化量は 0.34 で、EQ-VAS スコアの平均変化量は 13.00 であった。

2.3. 結論

データカットオフ時点（2025 年 5 月 ■ 日）で、本治験のすべての年齢グループのインヒビター保有又は非保有の血友病 A 及び血友病 B の治験参加者を対象として、マルスタシマブ投与による長期有効性の維持が示され、かつ安全性プロファイルが良好であることが示された。

有効性の結論：

マルスタシマブは、インヒビター保有又は非保有の重症の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者（6 歳以上）において、治療を要した出血の ABR 低下により、長期投与による有効性の維持が示された。有効性の結果は、マルスタシマブの抗 TFPI 作用機序と整合していた。出血コントロール及びすべての副次評価項目の改善は、インヒビター保有コホート及びインヒビター非保有コホート、並びに小児（B7841008 試験から移行）、成人（B7841005 試験から移行）及び青年（B7841005 又は B7841008 試験から移行）の治験参加者のいずれも一貫して認められた。

長期有効性は以下のとおりであった：

- 親試験の B7841005 試験の 12 カ月を超えて、本長期継続試験での追加の最長約 43 カ月［中央値（範囲）：30.1（1.13～43.1）］まで、副次評価項目である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）、関節の健康状態（標的関節及び HJHS）並びに HRQoL アウトカムにより、長期有効性が示された。

- 親試験の B7841008 試験の 12 カ月を超えて、6 歳以上 12 歳未満の治験参加者では本長期継続試験での追加の最長 9.8 カ月［中央値（範囲）：5.6（0.7～9.8）］まで、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者では追加の最長 16.5 カ月［中央値（範囲）：10.0（1.8～16.5）］まで、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）、関節の健康状態（標的関節及び HJHS）並びに HRQoL アウトカムにより長期有効性が示された。

安全性の結論：

インヒビター保有又は非保有の重症の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者に対する出血事象の予防を目的とする定期投与として、12 歳以上の治験参加者には負荷用量 300 mg 皮下投与後に 150 mg 週 1 回皮下投与、及び 6 歳以上 12 歳未満の治験参加者には負荷用量 150 mg 皮下投与後に 75 mg 週 1 回皮下投与したときのマルスタシマブの安全性及び忍容性は良好であった。治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象及び投与中止の発現割合は低かった。インヒビター保有又は非保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者に対するマルスタシマブのベネフィットリスクのプロファイルは良好であった。

免疫原性の結論：

マルスタシマブの免疫原性は、治験参加者の大半で、ADA 及び NAb の発現割合は低く、力価も低く一過性であり、NAb 陽性の発現割合は 0%であった。全体として、インヒビター保有又は非保有の血友病患者の ADA の発現割合は、成人では 6%、青年では 6%～10%、6 歳以上 12 歳未満では 20%であった。ADA/NAb はマルスタシマブの有効性又は安全性に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

2.4. 日本人治験参加者の結果

B7841005 試験から 5 例（インヒビター保有コホート：1 例、インヒビター非保有コホート：4 例）が B7841007 試験に移行した。5 例の治療を要した出血の ABR を Table 2-4 に示した。

1 例（治験参加者 ID [redacted]）は、同意撤回により Day 377 にマルスタシマブの投与を中止した。

Table 2-4. B7841005 試験から移行した日本人治験参加者の ABR[1)]

ID B7841005 試験	B7841007 試験	年齢[2)]	血友病型	インヒビター保有の有無	投与期間（全体）	治療を要した出血事象	ABR
[redacted]	[redacted]	[redacted]歳	B	インヒビター保有	89	0	0
		[redacted]歳	B	インヒビター非保有	974	7	2.63
		[redacted]歳	B	インヒビター非保有	859	1	0.43
		[redacted]歳	A	インヒビター非保有	374	11	10.74
		[redacted]歳	B	インヒビター非保有	978	1	0.37

治験総括報告書 Table 16.2.6.2
[1)] B7841007 試験における ABR
[2)] B7841005 試験開始時

B7841005 試験から B7841007 試験に移行した日本人治験参加者 5 例中 4 例に有害事象が認められた（Table 2-5）。重篤な有害事象は認められなかった。

Table 2-5. 日本人治験参加者に認められた有害事象（B7841005 試験からの移行例）

ID B7841005 試験	B7841007 試験	年齢* 性別	有害事象名	発現時期	発現日	重症度	治験薬との因果関係	重篤度
[redacted]	[redacted]	[redacted]歳	睡眠障害	投与期	20[redacted]	Grade 1	なし	非重篤
		男性	上咽頭炎	投与期	20[redacted]	Grade 1	なし	非重篤
			上咽頭炎	投与期	20[redacted]	Grade 1	なし	非重篤
[redacted]	[redacted]	[redacted]歳	咽頭炎	投与期	20[redacted]	Grade 1	なし	非重篤
		男性	転倒	投与期	20[redacted]	Grade 1	なし	非重篤
			痔核	投与期	20[redacted]	Grade 1	なし	非重篤
			外耳炎	投与期	20[redacted]	Grade 1	なし	非重篤
[redacted]	[redacted]	[redacted]歳	注射部位硬結	投与期	20[redacted]	Grade 1	あり	非重篤
		男性	過少量投与	投与期	20[redacted]	NA	NA	NA
			過少量投与	投与期	20[redacted]	NA	NA	NA
			過少量投与	投与期	20[redacted]	NA	NA	NA
			過少量投与	投与期	20[redacted]	NA	NA	NA
			注射部位出血	投与期	20[redacted]	Grade 1	あり	非重篤
			注射部位硬結	投与期	20[redacted]	Grade 1	あり	非重篤
			注射部位腫脹	投与期	20[redacted]	Grade 1	あり	非重篤
			注射部位そう痒感	投与期	20[redacted]	Grade 1	あり	非重篤
			注射部位出血	投与期	20[redacted]	Grade 1	あり	非重篤
			発熱	投与期	20[redacted]	Grade 1	なし	非重篤
			SARS-CoV-2 検査陽性	投与期	20[redacted]	Grade 1	なし	非重篤
[redacted]	[redacted]	[redacted]歳	転倒	投与期	20[redacted]	Grade 1	なし	非重篤
		男性	創傷	投与期	20[redacted]	Grade 1	なし	非重篤

治験総括報告書 Table 16.2.7
*B7841005 試験開始時

また、B7841008 試験から 4 例（インヒビター保有コホート：3 例、インヒビター非保有コホート：1 例）が B7841007 試験に移行した。日本人治験参加者 4 例中 3 例に有害事象が認められた（Table 2-6）。重篤な有害事象は認められなかった。

Table 2-6.　日本人治験参加者に認められた有害事象（B7841008 試験からの移行例）

ID B7841008 試験	B7841007 試験	年齢* 性別	血友病型	インヒビター保有の有無	有害事象名	発現時期	発現日	重症度	治験薬との因果関係	重篤度
[redacted]	[redacted]	[redacted]歳 男性	B	インヒビター非保有	肉離れ	投与期	20[redacted]	Grade 2	なし	非重篤
[redacted]	[redacted]	[redacted]歳 男性	B	インヒビター保有	上咽頭炎 上咽頭炎	投与期 投与期	20[redacted] 20[redacted]	Grade 2 Grade 2	なし なし	非重篤 非重篤
[redacted]	[redacted]	[redacted]歳 男性	B	インヒビター保有	頭痛 胃腸炎	投与期 投与期	20[redacted] 20[redacted]	Grade 1 Grade 1	なし なし	非重篤 非重篤

治験総括報告書 Table 16.2.4.1.1, Table 16.2.4.1.2b, Table 16.2.7
*B7841008 試験開始時

2.5. B7841007 試験開始時の体重 25 kg 以上 35 kg 未満の治験参加者の結果

B7841005 試験から B7841007 試験に移行した治験参加者のうち B7841007 試験開始時の体重が 25 kg 以上 35 kg 未満の治験参加者はいなかった。また、B7841008 試験から B7841007 試験に移行した治験参加者では、3 例（インヒビター保有：1 例、インヒビター非保有：2 例）が該当した。3 例の治療を要した出血の ABR を Table 2-7 に示した。なお、治験参加者 3 例に日本人は含まれていない。

Table 2-7.　B7841008 試験から移行した体重 25 kg 以上 35 kg 未満の治験参加者の ABR[1)]

ID B7841008 試験	B7841007 試験	年齢[2)]（歳）	体重[3)] (kg)	血友病型	インヒビター保有の有無	投与期間（全体）	治療を要した出血事象	ABR
[redacted]	[redacted]	1[redacted]	2[redacted]	A	インヒビター保有	381	2	1.92
[redacted]	[redacted]	1[redacted]	3[redacted]	A	インヒビター非保有	59	0	0
[redacted]	[redacted]	1[redacted]	2[redacted]	A	インヒビター非保有	179	0	0

治験総括報告書 Table 16.2.4.1.1, Table 16.2.6.2a
[1)] B7841007 試験における ABR
[2)] B7841008 試験開始時
[3)] B7841007 試験開始時

B7841008 試験から B7841007 試験に移行した体重 25 kg 以上 35 kg 未満（B7841007 試験開始時）の治験参加者 3 例中 1 例に有害事象が認められた（Table 2-8）。重篤な有害事象は認められなかった。

Table 2-8. B7841008 試験から移行した体重 25 kg 以上 35 kg 未満の治験参加者に認められた有害事象

ID B7841008 試験	B7841007 試験	年齢 1) 性別 体重 2)	有害事象名	発現 時期	発現日	重症度	治験薬 との因 果関係	重篤度
[redacted]	[redacted]	1[redacted] 歳	発熱	投与期	20[redacted]	Grade 1	なし	非重篤
		男性	嘔吐	投与期	20[redacted]	Grade 1	なし	非重篤
		2[redacted] kg	発熱	投与期	20[redacted]	Grade 1	なし	非重篤

治験総括報告書 Table 16.2.7
1) B7841008 試験開始時
2) B7841007 試験開始時

2.6. 付録

2.6.1. 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 14.3.1.1.1a 及び Table 14.3.1.1.1b

2.6.2. 治験薬と関連のある有害事象

治験総括報告書 Table 34 及び Table 35

2.6.3. 重篤な有害事象の叙述

治験総括報告書 14.3.3 項