ヘムライブラ皮下注30 mg
ヘムライブラ皮下注60 mg
ヘムライブラ皮下注90 mg
ヘムライブラ皮下注105 mg
ヘムライブラ皮下注150 mg
（エミシズマブ（遺伝子組換え））

[インヒビターを保有する先天性血友病A]

第2部　（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.7.4 臨床的安全性

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
AEGT	adverse event grouping term	有害事象グループ化用語
AESI	adverse events of special interest	特に注目すべき有害事象
aPCC	activated prothrombin complex concentrate	活性化プロトロンビン複合体製剤
DIL	dear investigator letter	治験責任（分担）医師への手紙
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
FIXa	activated factor IX	活性型血液凝固第 IX 因子
FVIIa/FX 製剤	–	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤
FVIII	factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FX	factor X	血液凝固第 X 因子
HLT	high level terms	MedDRA の高位語
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MSSA	methicillin-susceptible *Staphylococcus Aureus*	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
QTc	corrected QT interval for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
rFVIIa	recombinant activated factor VII	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
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式

目次

頁

2.7.4 臨床的安全性 10
2.7.4.1 医薬品への曝露 10
2.7.4.1.1 背景及び概要 10
2.7.4.1.2 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 10
2.7.4.1.2.1 安全性評価の対象とした試験の概要 10
2.7.4.1.2.2 個々の試験の叙述的記述 15
2.7.4.1.2.3 対象集団 15
2.7.4.1.2.4 投与方法 15
2.7.4.1.2.5 安全性の評価方法 15
2.7.4.1.2.5.1 有害事象の分析 16
2.7.4.1.2.5.2 臨床検査 18
2.7.4.1.2.5.3 免疫原性 19
2.7.4.1.2.5.4 その他の安全性評価 19
2.7.4.1.2.6 結果の表示及び併合方法 19
2.7.4.1.2.6.1 データの内訳 19
2.7.4.1.2.6.2 データの表示と根拠 20
2.7.4.1.2.6.3 安全性データの表示順 20
2.7.4.1.2.6.4 健康成人を対象とした試験 21
2.7.4.1.3 全般的な曝露状況 21
2.7.4.1.3.1 本剤の曝露 21
2.7.4.1.3.2 血友病 A に対する本剤以外の治療 28
2.7.4.1.3.2.1 BH29884 試験 28
2.7.4.1.3.2.2 BH29992 試験 28
2.7.4.1.3.2.3 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験 28
2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 29
2.7.4.1.4.1 人口統計学的特性 29
2.7.4.1.4.2 血友病 A に対する前治療を含めたベースラインの疾患特性 29
2.7.4.1.4.3 血友病 A 以外の既往症及び合併症 30
2.7.4.1.4.4 血友病 A 以外の前治療及び併用治療 30
2.7.4.2 有害事象 31
2.7.4.2.1 有害事象の解析 31
2.7.4.2.1.1 有害事象の概況 31
2.7.4.2.1.1.1 本剤の定期投与とバイパス製剤の出血時止血療法の比較（BH29884 試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較） 31
2.7.4.2.1.1.2 BH29884 試験において本剤を投与された全患者 33

2.7.4.2.1.1.3 BH29992 試験 34
2.7.4.2.1.1.4 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験 34
2.7.4.2.1.1.5 本剤を投与された全患者 35
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 39
2.7.4.2.1.2.1 本剤の定期投与とバイパス製剤の出血時止血療法の比較（BH29884 試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較） 39
2.7.4.2.1.2.2 BH29884 試験において本剤を投与された全患者 40
2.7.4.2.1.2.3 BH29992 試験 43
2.7.4.2.1.2.4 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験 45
2.7.4.2.1.2.5 本剤を投与された全患者 48
2.7.4.2.1.3 重症度別有害事象 51
2.7.4.2.1.3.1 本剤の定期投与とバイパス製剤の出血時止血療法の比較（BH29884 試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較） 51
2.7.4.2.1.3.2 BH29884 試験において本剤を投与された全患者 51
2.7.4.2.1.3.3 BH29992 試験 53
2.7.4.2.1.3.4 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験 55
2.7.4.2.1.4 死亡 56
2.7.4.2.1.5 重篤な有害事象 56
2.7.4.2.1.5.1 本剤の定期投与とバイパス製剤の出血時止血療法の比較（BH29884 試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較） 56
2.7.4.2.1.5.2 BH29884 試験において本剤を投与された全患者 58
2.7.4.2.1.5.3 BH29992 試験 59
2.7.4.2.1.5.4 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験 59
2.7.4.2.1.5.5 本剤を投与された全患者 59
2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象 63
2.7.4.2.1.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 63
2.7.4.2.1.6.2 治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象 65
2.7.4.2.1.6.3 AESI 68
2.7.4.2.1.6.4 注射部位反応 74
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 77
2.7.4.2.1.8 時期別有害事象 80
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 82
2.7.4.2.2.1 患者救済を目的とした治験外治験薬提供例における死亡に至った有害事象の叙述 82
2.7.4.3 臨床検査値の評価 82
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 83
2.7.4.4.1 バイタルサイン 83
2.7.4.4.2 心電図所見及びパラメータ 83

2.7.4.4.3 抗薬物抗体及びFVIIIインヒビター....83
2.7.4.4.3.1 抗薬物抗体....83
2.7.4.4.3.2 FVIIIインヒビター....84
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性....84
2.7.4.5.1 内因性要因....84
2.7.4.5.1.1 年齢....84
2.7.4.5.1.1.1 小児（2歳以上12歳未満）の患者....85
2.7.4.5.1.1.2 青年（12歳以上18歳未満）の患者....85
2.7.4.5.1.1.3 まとめ....85
2.7.4.5.1.2 体重....85
2.7.4.5.1.3 人種....86
2.7.4.5.2 外因性要因....86
2.7.4.5.2.1 血友病Aに対する本剤以外の治療....86
2.7.4.5.3 薬物相互作用....86
2.7.4.5.3.1 本剤定期投与とバイパス製剤投与による事象の集合解析....86
2.7.4.5.3.1.1 aPCCの1日あたりの平均投与量と治療イベントの期間....87
2.7.4.5.3.1.2 治療イベントを構成するaPCC単回投与量....88
2.7.4.5.3.1.3 24時間あたりのaPCC累積投与量....88
2.7.4.5.3.2 まとめ....90
2.7.4.5.3.3 その他の解析....90
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用....91
2.7.4.5.5 過量投与....91
2.7.4.5.6 薬物乱用....91
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象....91
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....91
2.7.4.6 患者救済を目的とした治験外治験薬提供での本剤の安全性....91
2.7.4.7 健康成人における安全性....92
2.7.4.7.1 健康成人における全般的な曝露状況....92
2.7.4.7.2 ACE001JP試験Part A及びPart B....92
2.7.4.7.2.1 本剤の曝露....92
2.7.4.7.2.2 安全性の結果....92
2.7.4.7.3 JP29574試験....93
2.7.4.7.3.1 本剤の曝露....93
2.7.4.7.3.2 安全性の結果....93
2.7.4.8 市販後データ....93
2.7.4.9 参考文献....93
2.7.4.10 付録....94

表の一覧

表 2.7.4.1.2.1-1 本剤の安全性評価に用いた試験の概要 11
表 2.7.4.1.2.5-1 Ver.15.1から Ver.19.1に読み替えた際に変更された事象名（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験） 16
表 2.7.4.1.2.5.1-1 WHO 毒性グレード分類スケールに個別に記載されていない事象の重症度グレード分類[1)] 17
表 2.7.4.1.2.5.1-2 注射部位反応以外の AESI の定義 18
表 2.7.4.1.2.6.1-1 各試験データの併合方法と表示 19
表 2.7.4.1.3.1-1 本剤の曝露（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験） 23
表 2.7.4.1.3.1-2 本剤の曝露（BH29884試験）－日本人集団 25
表 2.7.4.1.3.1-3 投薬率（BH29884 試験，BH29992 試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験） 27
表 2.7.4.2.1.1.1-1 有害事象の概況（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較） 32
表 2.7.4.2.1.1.1-2 有害事象の概況（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）－日本人集団 ..33
表 2.7.4.2.1.1.5-1 有害事象の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例） 36
表 2.7.4.2.1.1.5-2 有害事象の概況（BH29884試験の本剤投与例）－日本人集団 38
表 2.7.4.2.1.1.5-3 有害事象の概況（BH29992試験の本剤投与例）－日本人集団 39
表 2.7.4.2.1.2.1-1 いずれかの群の2例以上に発現した有害事象の集計（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較） 40
表 2.7.4.2.1.2.2-1 全体で2例以上に発現した有害事象の集計（BH29884試験の本剤投与例） 42
表 2.7.4.2.1.2.2-2 全体で2例以上に発現した副作用の集計（BH29884試験の本剤投与例） ...43
表 2.7.4.2.1.2.2-3 全体で2例以上に発現した有害事象の集計（BH29884試験の本剤投与例）－日本人集団 43
表 2.7.4.2.1.2.3-1 2例以上に発現した有害事象の集計（BH29992試験の本剤投与例） 44
表 2.7.4.2.1.2.3-2 副作用の集計（BH29992試験の本剤投与例） 45
表 2.7.4.2.1.2.3-3 2例以上に発現した有害事象の集計（BH29992試験の本剤投与例）－日本人集団 45
表 2.7.4.2.1.2.4-1 全体で2例以上に発現した有害事象の集計（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例） 47
表 2.7.4.2.1.2.4-2 全体で2例以上に発現した副作用の集計（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例） 48
表 2.7.4.2.1.2.5-1 本剤を投与された全患者で発現頻度が5%以上の有害事象の集計（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例） 49
表 2.7.4.2.1.2.5-2 本剤を投与された全患者で発現頻度が5%以上の副作用の集計（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例） 50
表 2.7.4.2.1.3.2-1 本剤を投与された全患者で重症度がグレード3以上の有害事象の集計（BH29884試験の本剤投与例） 52
表 2.7.4.2.1.3.3-1 重症度がグレード3以上の有害事象の集計（BH29992試験の本剤投与例） 54
表 2.7.4.2.1.3.3-2 重症度がグレード3以上の有害事象の集計（BH29992試験の本剤投与例）－日本人集団 55

表 2.7.4.2.1.3.4-1 重症度別発現頻度及び重症度が高度の有害事象の集計（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）.....56
表 2.7.4.2.1.5.1-1 重篤な有害事象の集計（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）.....58
表 2.7.4.2.1.5.5-1 重篤な有害事象の集計（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）.....60
表 2.7.4.2.1.6.1-1 中止に至った有害事象の集計（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）.....64
表 2.7.4.2.1.6.2-1 治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象の集計（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）.....66
表 2.7.4.2.1.6.3-1 血栓塞栓性事象の一覧（BH29884試験）.....69
表 2.7.4.2.1.6.3-2 血栓性微小血管症の一覧（BH29884試験）.....71
表 2.7.4.2.1.6.3-3 全身性過敏症反応，及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応の集計（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）.....73
表 2.7.4.2.1.6.4-1 注射部位反応の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）.....75
表 2.7.4.2.1.6.4-2 注射部位反応の症状の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）.....76
表 2.7.4.2.1.7-1 有害事象の器官別大分類別集計（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）77
表 2.7.4.2.1.7-2 有害事象の器官別大分類別集計［BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例］.....79
表 2.7.4.2.1.8-1 初回発現時の時期別有害事象の集計（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）.....81
表 2.7.4.4.3.1-1 抗薬物抗体の発現状況の概況（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）.....84
表 2.7.4.5.3.1.1-1 aPCC の1日あたりの平均投与量及び治療期間のカテゴリー別集計（BH29884試験の本剤投与例）.....88
表 2.7.4.5.3.1.2-1 投与回数ごとの aPCC 累積投与量（BH29884試験の本剤投与例）.....88
表 2.7.4.10-1 人口統計学的特性の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）.....95
表 2.7.4.10-2 人口統計学的特性の概況（BH29884試験の本剤投与例）－日本人集団.....101
表 2.7.4.10-3 人口統計学的特性の概況（BH29992試験の本剤投与例）－日本人集団.....104
表 2.7.4.10-4 ベースラインの疾患特性（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）.....106
表 2.7.4.10-5 有害事象の集計（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）－日本人集団.....110
表 2.7.4.10-6 有害事象の集計（BH29884試験の本剤投与例）－日本人集団.....111
表 2.7.4.10-7 有害事象の集計（BH29992試験の本剤投与例）－日本人集団.....113
表 2.7.4.10-8 重篤な有害事象の一覧（BH29884試験の本剤投与例及び本剤定期投与非実施例）.....114
表 2.7.4.10-9 重篤な有害事象の一覧（BH29992試験の本剤投与例）.....118
表 2.7.4.10-10 重篤な有害事象の一覧（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）.....119
表 2.7.4.10-11 中止に至った有害事象の一覧（BH29884試験）.....122
表 2.7.4.10-12 中止に至った有害事象の一覧（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）.....123
表 2.7.4.10-13 投与回数ごとの注射部位反応の発現状況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）.....124

表 2.7.4.10-14 年齢別有害事象の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例） 129
表 2.7.4.10-15 体重別有害事象の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例） 131
表 2.7.4.10-16 人種別有害事象の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例） 133
表 2.7.4.10-17 複数カウントによる件数を含む有害事象の集計（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較） 140
表 2.7.4.10-18 複数カウントによる件数を含む有害事象の集計（BH29884試験の本剤投与例） 142
表 2.7.4.10-19 複数カウントによる件数を含む注射部位反応の事象別集計（BH29884試験の本剤投与例） 146
表 2.7.4.10-20 複数カウントによる件数を含む有害事象及び副作用の集計（ACE002JP 試験移行後の新規発現） 147
表 2.7.4.10-21 複数カウントによる件数を含む有害事象及び副作用の集計（ACE001JP 試験） 152

図の一覧

図 2.7.4.5.3.1-1 治療イベントあたりの aPCC 累積投与量（BH29884試験の本剤投与例） 87
図 2.7.4.5.3.1.3-1 治療エピソード24時間の定義 89
図 2.7.4.5.3.1.3-2 24時間の1期間あたりの aPCC 最大累積投与量（BH29884試験の本剤投与例）
....89

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 背景及び概要

エミシズマブ（遺伝子組換え）（以降，エミシズマブ又は別名 RO5534262，ACE910）は，中外製薬株式会社で創製された活性型血液凝固第 IX 因子（FIXa）と血液凝固第 X 因子（FX）に対する遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体（抗 FIXa 及び抗 FX モノクローナル抗体）である。エミシズマブは FIXa 及び FX と結合することで血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の機能を代替する補因子活性を発現すると考えられ，FVIII の機能低下又は完全欠損を呈する血友病 A 患者の出血部位において FIXa による FX の活性化を促進し，その下流の血液凝固反応を促進させる薬剤である。

本「2.7.4 臨床的安全性」では，FVIII に対するインヒビターを保有する小児，青年及び成人の血友病 A 患者を対象としたエミシズマブ皮下注製剤（以降，本剤）の定期投与の安全性プロファイルの概要を示す。本概要は，主として成人/青年（12歳以上）の FVIII インヒビター保有患者を対象とした第 III 相臨床試験（BH29884試験），12歳未満（又は体重が40 kg 未満の12～17歳）のインヒビターを保有する血友病 A 患者に対する第 III 相臨床試験（BH29992試験，中間集計）（申請時点では2歳以上12歳未満の患者のデータを含む中間集計データ）及び12歳以上の血友病 A 患者を対象とした第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験 Part C）の継続試験である第 I/II 相臨床試験（ACE002JP 試験）（ACE001JP 試験期間を含む）の3試験の安全性の結果を中心に評価している。安全性データは，データカットオフ日として BH29884試験，BH29992試験及び ACE002JP 試験でそれぞれ2016年10月25日，2016年10月28日及び2016年9月30日までのデータを含めた。

更に，健康成人を対象として単回投与した第 I 相試験（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B），並びに健康成人を対象に異なる投与部位に単回投与した絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ試験（JP29574試験）の安全性の結果も評価した。

QT/QTc 間隔に及ぼす影響については，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で評価した（2.7.2.4.2）。

2.7.4.1.2 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.2.1 安全性評価の対象とした試験の概要

本剤の安全性評価に用いた試験の概要を表 2.7.4.1.2.1-1に示した。

表 2.7.4.1.2.1-1　本剤の安全性評価に用いた試験の概要

第 III 相臨床試験			
試験番号：BH29884，資料の位置づけ：評価資料，実施状況：実施中，資料番号：5.3.5.1-1 試験デザイン：12歳以上の FVIII インヒビター保有血友病 A 患者を対象とした，ランダム化，多施設共同，非盲検試験，別途2つの投与群有 日本を含む国際共同試験			
対象集団	用法・用量	目的	カットオフ日，例数，観察期間
12歳以上の FVIII インヒビター保有血友病 A 患者 A 群，B 群: 試験前にバイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者を2:1の比で本剤定期投与群（A 群）と本剤定期投与非実施群（$B_{control}$ 群）に割り付ける。 C 群: 試験前にバイパス製剤の定期輸注を受けていた患者に割付けを実施せずに本剤を定期投与する。 D 群: 試験前にバイパス製剤による出血時止血療法又は定期輸注を受けており，BH29768試験に参加していたが，本試験の A 群，B 群又は C 群の登録が終わるまでに参加できなかった患者に割付けを実施せずに本剤を定期投与する。	A 群，C 群，D 群（本剤定期投与例） 負荷用量: 3 mg/kg/週で4週間皮下投与 維持用量: 1.5 mg/kg/週で皮下投与[2.7.4.1.2.1a)] $B_{control}$ 群の患者は少なくとも24週の本剤定期投与非実施（バイパス製剤による出血時止血療法のみ）の期間を終了後に上記と同じ用法・用量の本剤定期投与（B_{emi} 群）に切り替えられる。	• 主要 凝固因子製剤による治療を要した出血における年間出血率の A 群と $B_{control}$ 群の比較 • 副次 下記項目の A 群と $B_{control}$ 群の比較 全出血（治療を要した出血及び必要としなかった出血），治療を要した特発性出血，治療を要した関節出血，治療を要した標的関節出血の年間出血率，HRQoL（Haem-A-QoL，Haemo-QoL-SF），健康状態（EQ-5D-5L） A 群と C 群での BH29768試験のデータを用いた治療を要した出血及び全出血の本剤投与前後での患者内比較 • その他 安全性，薬物動態	カットオフ日: 2016年10月25日 登録: 109例 A 群: 35例 B 群: 18例 C 群: 49例 D 群: 7例 観察期間の中央値（範囲，例数） 有効性：24.1週（0.1～48.9，104例） 安全性：24.0週（3.0～47.9，103例）
試験番号：BH29992，資料の位置づけ：評価資料，実施状況：実施中，資料番号：5.3.5.2-1 試験デザイン：12歳未満（又は体重が40 kg 未満の12～17歳）の FVIII インヒビター保有血友病 A 小児患者を対象とした，単群，多施設共同試験 日本を含む国際共同試験			
対象集団	用法・用量	目的	カットオフ日，例数，観察期間
12歳未満（又は体重が40 kg 未満の12～17歳）の FVIII インヒビター保有血友病 A 小児患者	負荷用量: 3 mg/kg/週で4週間皮下投与 維持用量: 1.5 mg/kg/週で皮下投与[2.7.4.1.2.1b)]	有効性［凝固因子製剤による治療を要した出血，全出血（治療を要した出血及び必要としなかった出血），治療を要した特発性出血，治療を要した関節出血，治療を要した標的関節出血の年間出血率，HRQoL，介護者の負担面］，安全性，薬物動態（正式な仮説検定は実施せず）	中間集計 カットオフ日: 2016年10月28日 登録: 20例 2歳以上12歳未満: 19例 40 kg 未満の12～17歳: 1例 観察期間の中央値（範囲，例数） 有効性：12.0週（7.0～14.0，19例） 安全性：12.1週（7.1～14.1，20例）

第I相臨床試験			
試験番号：ACE001JP，資料の位置づけ：評価資料，実施状況：完了（2015年4月），資料番号：5.3.3.1-1 試験デザイン：Part A 及び Part B：健康成人を対象とした，プラセボ対照，ランダム化，二重盲検，個体間用量漸増単回皮下投与試験 Part C：FVIII インヒビター保有/非保有の血友病 A 患者を対象とした，非盲検，個体間用量漸増反復皮下投与試験 国内試験			
対象集団	用法・用量	目的	例数，観察期間
Part A 及び Part B: 20歳以上45歳未満の日本人（Part A）及び白人（Part B）の健康成人男性 3:1の比で本剤とプラセボを単回投与 Part C: 本剤の用量を漸増する3つの群に登録された12歳以上60歳未満の日本人血友病 A 患者	Part A: 単回投与: 0.001，0.01，0.1，0.3，1 mg/kg 又はプラセボ Part B: 単回投与: 0.1，0.3，1 mg/kg 又はプラセボ Part C: 12週の投与期間 C-1: 負荷用量1 mg/kg に引き続き0.3 mg/kg/週 C-2: 負荷用量3 mg/kg に引き続き1 mg/kg/週 C-3: 3 mg/kg/週 いずれも皮下投与	日本人及び白人の健康成人男性並びに日本人血友病 A 患者における本剤の皮下投与の忍容性，安全性，薬物動態，薬力学的反応の評価に加え，以下を評価 Part A 及び Part B: 本剤の薬物動態及び薬力学的反応の人種間差（日本人及び白人の健康成人男性）の評価 Part C: 本剤の用量と出血回数の関係の評価	Part A: 40例，Part B: 24例 Part C: 18例（各群6例） Part C の投与期間の中央値（範囲） 12週（4～12）

第 I/II 相臨床試験			
試験番号：ACE002JP，資料の位置づけ：評価資料，実施状況：実施中，資料番号：5.3.3.2-1 試験デザイン：ACE001JP 試験 Part C（C-1，C-2，C-3）からの非盲検継続投与試験 国内試験			
対象集団	用法・用量	目的	カットオフ日，例数，観察期間
ACE001JP 試験 Part C から継続する日本人血友病 A 患者	下記3つの維持用量 0.3 mg/kg/週 1 mg/kg/週 3 mg/kg/週 個体内での増量可[2.7.4.1.2.1c)] いずれも皮下投与	ACE001JP 試験に参加した血友病 A 患者に本剤を長期投与した際の安全性及び探索的な出血抑制効果の評価	中間集計 カットオフ日: 2016年9月30日（ACE001JP 試験 Part C のデータを含む） ACE001JP 試験 Part C の18例の内16例が ACE002JP 試験に移行 投与期間の中央値（範囲） 0.3 mg/kg/週 174.3週（172.4～177.3） 1 mg/kg/週 148.9週（4.1～156.3） 3 mg/kg/週 125.7週（12.1～130.6）

臨床薬理試験			
試験番号：JP29574，資料の位置づけ：評価資料，実施状況：完了（2016年7月），資料番号：5.3.1.1-1 試験デザイン：健康成人を対象とした，ランダム化，非盲検，単回皮下投与試験 国内試験			
対象集団	用法・用量	目的	例数，観察期間
20歳以上45歳未満の日本人の健康成人男性	以下の用法・用量でいずれも単回投与: A 群：*旧 (80 mg/mL) 製剤 1 mg/kg 腹部への皮下投与 B 群：*新 (150 mg/mL) 製剤 1 mg/kg 腹部への皮下投与 C 群: *新製剤1 mg/kg 上腕部への皮下投与 D 群: *新製剤1 mg/kg 大腿部への皮下投与 E 群: *新製剤0.25 mg/kg 静脈内投与	*旧製剤及び *新製剤，投与部位別の，単回皮下投与した際の安全性，薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティの評価 皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの評価	投与: 60例（各群12例） 規定観察期間：16週

HRQoL：健康関連の生活の質，EQ-5D-5L：European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels

a) 本剤の定期投与を24週間以上受けた後に，治験実施計画書に定める効果不十分の基準を満たし，Medical monitor の承認が得られた場合，3 mg/kg/週へ増量することを可能とした。

b) 本剤の定期投与を12週間以上受けた後に，治験実施計画書に定める効果不十分の基準を満たし，Medical monitor の承認が得られた場合，2.25 mg/kg/週に増量し，その後も効果が不十分な場合は更に3 mg/kg/週に増量することを可能とした。

c) C-1及び C-2の患者は，同一用量を少なくとも12週間連続投与し，その期間中の臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図の結果，有害事象，薬物動態，薬力学的反応，血清中サイトカイン濃度，及び出血回数を効果安全性評価委員が評価し，それぞれ1又は3 mg/kg/週へ増量することを可能とした。同様に，C-1の患者で1 mg/kg/週に増量した患者が更に3 mg/kg/週へ増量する場合も，同じ評価方法により増量の可否を判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.1.2.2 個々の試験の叙述的記述

各試験（BH29884試験及びBH29992試験並びにACE001JP試験Part Cとその継続投与試験であるACE002JP試験）の試験デザイン，選択除外基準などは，2.7.3.1.2.1に記載した。健康成人を対象とした試験については2.7.2又は2.7.1に記載した（ACE001JP試験Part A及びPart Bは2.7.2.2.2.1に，JP29574試験は2.7.1.2.1に記載した）。

2.7.4.1.2.3 対象集団

主な対象集団は以下のとおりであった。

- FVIIIに対するインヒビターを保有する12歳以上の血友病A患者（BH29884試験）
- FVIIIに対するインヒビターを保有する12歳未満の血友病A患者（同意取得時の体重が40 kg未満であれば12～17歳の患者も許容した）（BH29992試験）
- FVIIIに対するインヒビター非保有及び保有の12歳以上60歳未満の血友病A患者（ACE001JP試験Part Cとその継続投与試験であるACE002JP試験）

2.7.4.1.2.4 投与方法

BH29884試験では，最初の4週間は負荷用量の3 mg/kg/週で週1回，その後は維持用量の1.5 mg/kg/週で週1回皮下投与した。被験者が治験実施計画書に定める効果不十分の基準を満たした場合は，初回投与24週後から3 mg/kg/週に増量することを可能とした（5.3.5.1-1 3.6.7.1章参照）。

BH29992試験では，最初の4週間は負荷用量の3 mg/kg で週1回，その後は維持用量の1.5 mg/kg/週で週1回皮下投与した。被験者が治験実施計画書に定める効果不十分の基準を満たした場合は，初回投与12週後から増量（2.25及び3 mg/kg/週）することを可能とした（5.3.5.2-1 3.6.1章参照）。

ACE001JP試験Part Cは，3つの群（C-1，C-2，C-3）で構成され，C-1では1 mg/kg/週の負荷用量に引き続き0.3 mg/kg/週で，C-2では3 mg/kg/週の負荷用量に引き続き1 mg/kg/週で，C-3では3 mg/kg/週（負荷用量なし）で皮下投与した。

ACE001JP 試験では12週間の治療期間の完了後，適格患者は継続投与試験であるACE002JP試験に登録できることとし，ACE001JP試験Part Cで投与された用量を継続するか，効果が不十分な場合は1段階高い用量に増量した。ACE001JP試験のC-1の患者で1 mg/kg/週に増量した患者は更に3 mg/kg/週へ増量することも可能とした。

2.7.4.1.2.5 安全性の評価方法

本項では安全性データの収集方法を記載する。健康成人を対象とした試験での安全性データ収集方法の詳細は，各試験の総括報告書に記載した（ACE001JP試験Part A及びPart Bは5.3.3.1-1 9章に，JP29574試験は5.3.1.1-1 9章に記載した）。

安全性の評価項目は，血友病A患者を対象とした試験では，有害事象，重篤な有害事象，臨床検査（標準的な血液学検査，血液生化学検査），免疫学的検査及び身体的所見（バイタルサイン，心電図）であった。安全性データの収集方法の詳細は個々の総括報告書に記載した。

BH29884試験及びBH29992試験の投与中止例は安全性フォローアップのために最終投与の24週後に来院することとした。ACE001JP試験Part Cの中止例は安全性フォローアップのために最終投与の3週後から合計で34週間来院することとした。

症例報告書に記載された有害事象の事象名をACE001JP試験Part C及びACE002JP試験ではMedDRA/J Ver.15.1，BH29884試験及びBH29992試験ではMedDRA/J Ver.19.1を基に基本語に読み替え，集計した。なお，ACE001JP試験Part C及びACE002JP試験をBH29884試験及びBH29992試験と併合する場合は，更にMedDRA/J Ver. 19.1に読み替え，集計した。なお，ACE001JP試験Part C及びACE002JP試験で，Ver.15.1からVer.19.1に読み替えた際に変更され

た事象名を表 2.7.4.1.2.5-1に示した。

表 2.7.4.1.2.5-1 Ver.15.1から Ver.19.1に読み替えた際に変更された事象名（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）

Listing of AE Differences between MedDRA ver.15.1 and 19.1
Protocol(s): ACE001JP and ACE002JP

MedDRA	
ver.15.1	ver.19.1
結腸ポリープ	大腸ポリープ
紅色汗疹	汗疹
処置後局所反応	処置部位反応
接触性皮膚炎	接触皮膚炎
尿管結石	尿管結石症

Data cutoff date: 30SEP2016

Program : $PROD/cd70260i/ud08aept.sas / Output : $PROD/cd70260i/reports/ud08aept.out
18APR2017 20:58 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2.1-1を再掲]

特に注目すべき有害事象（AESI）の収集のための定義は2.7.4.1.2.5.1に記載した。

2.7.4.1.2.5.1 有害事象の分析

ランダム割付を実施した群では登録日から，ランダム割付けを実施しなかった群では初回投与日から，安全性フォローアップを含めた観察期間までに報告された有害事象を収集することとした。BH29884試験 B 群に割り付けられた被験者（本剤定期投与なし）については，有害事象は電子携帯デバイス（又は実施医療機関のデータ入力システム）への最初の入力日から報告された有害事象を収集した。ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，ACE001JP 試験での初回投与日から継続的に有害事象を収集した。

治験薬との因果関係は，BH29884試験及び BH29992試験では「関連なし」，「関連あり」の2段階で判定し，「関連あり」の有害事象を「因果関係が否定されない有害事象（副作用）」とした。ACE001JP 試験及び ACE002JP 試験では「関連なし」，「わずかにあり」，「可能性あり」，「多分あり」の4段階で判定し，「関連なし」以外の有害事象を「因果関係が否定されない有害事象（副作用）」とした。

有害事象の重症度は，BH29884試験及び BH29992試験では世界保健機関（WHO）の毒性グレード分類スケール[1)]等を用い，グレード1～4で判定した。WHO 毒性グレード分類スケールに個別に記載されていない有害事象の重症度評価には，表 2.7.4.1.2.5.1-1を用いた。

表 2.7.4.1.2.5.1-1 WHO 毒性グレード分類スケールに個別に記載されていない事象の重症度グレード分類[1)]

グレード	重症度
1	軽度；一過性又は軽度の不快感（<48時間）；医学的介入/治療は不要
2	中等度；活動に軽度～中等度の制限あり；多少の介助を要することがある；医学的介入/治療は不要若しくは最小限
3	高度；活動に顕著な制限あり；日常的に多少の介助を要する；医学的介入/治療が必要；入院の可能性がある
4	生命を脅かす；活動に極度の制限あり；かなりの介助を要する；かなりの医学的介入/治療が必要；入院/ホスピスケアの可能性が高い

重症度とは無関係に，一部の事象は重篤度の基準も満たす可能性がある。

ACE001JP 試験及び ACE002JP 試験では有害事象の重症度を以下の基準に従って判定した。

- 軽 度：被験者の通常の活動に支障をきたさない程度のもの。
- 中等度：被験者の通常の活動に支障をきたす程度のもの。
- 高 度：被験者の通常の活動を完全に妨げ，処置又は治験薬の投与中止が避けられないもの。

有害事象の重篤性は「重篤でない」，「重篤である」の2段階で評価した。ACE001JP 試験及び ACE002JP 試験での「重篤である」と判断する基準は，「死亡」，「死亡につながるおそれのあるもの」，「病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされるもの」，「障害」，「障害につながるおそれのあるもの」，「上記に準じて重篤であるもの」，「後世代における先天性の疾病又は異常」のいずれかに該当する場合とした。BH29884試験及び BH29992試験での「重篤である」と判断する基準は，「致死的なもの」，「生命を脅かすもの」，「入院又は入院期間の延長を要するもの」，「永続的又は重大な障害・機能不全に至るもの」，「治験薬に曝露された母親から生まれた新生児/幼児における先天異常/先天性欠損」，「治験責任（分担）医師により重要な医学的事象であると判断されるもの」のいずれかに該当する場合とした。

出血は有効性評価に位置づけられているものの，重篤な有害事象と判断された出血は，重篤な有害事象として報告された。しかし，重篤ではない出血は有害事象として報告されなかった。

有害事象の転帰は，ACE001JP 試験及び ACE002JP 試験では，「回復」，「軽快」，「回復したが後遺症あり」，「未回復」，「死亡」の5段階で，BH29884試験及び BH29992試験では，「回復」，「軽快」，「回復したが後遺症あり」，「未回復」，「死亡」，「不明」の6段階で評価した。

有害事象の発現例数の集計は，本2.7.4並びに BH29884試験及び BH29992試験の総括報告書では，同一患者で時期を違えて複数回認められた場合は，回数分集計した。一方，ACE001JP 試験及び ACE002JP 試験の総括報告書では，同一事象を1件とし，発現時期は最も早い時期を，因果関係は最も関連性の強い判定を，重症度は最も重い判定を代表値とした。

臨床検査値異常変動は，治験薬の投与中止あるいは用量調整又は休薬の有無，薬物又は外科的介入の有無，臨床症状又は重篤な有害事象との関連の有無等を参考として治験責任（分担）医師が有害事象とするかを判断した。

(1) AESI

AESI を，エミシズマブの生物学的性質と非臨床試験及び臨床試験での所見をもとに定義した。AESI は注射部位反応，血栓塞栓性事象，血栓性微小血管症及び全身性過敏症反応（アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応を含む）とした。AESI の定義には，注射部位反応を除き，表 2.7.4.1.2.5.1-2に示したように MedDRA 標準検索式（SMQ），MedDRA 高位語（HLT）又は治験依頼者が定義した有害事象グループ化用語（AEGT，Adverse Event Grouping

Term）を使用した。AEGT及びAESIの読替一覧は5.3.5.1-1 l_ae_gloss_aesi_SAP1に掲載した。

表 2.7.4.1.2.5.1-2 注射部位反応以外のAESIの定義

AESI	定義
血栓塞栓性事象	SMQ: Embolic and thrombotic events , arterial [20000082] wide excluding PT of "Thrombotic microangiopathy" and excluding PT of "Thrombotic thrombocytopenic purpura". SMQ: Embolic and thrombotic events , venous [20000084] wide. SMQ: Embolic and thrombotic events , vessel type unspecified and mix arterial and venous [20000083] wide.
血栓性微小血管症	SMQ: Haemolytic disorders [20000019] wide or HLT: thrombocytopenia. SMQ: Renovascular disorders [20000181] wide.
全身性過敏症反応，アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応 アナフィラキシー例は以下のいずれかの事象の発現例 • category A の事象 • それぞれの事象の発現日が2日以内の category B 及び category C に該当する事象 • それぞれの事象の発現日が2日以内の category D と（category B 又は category C のいずれか）に該当する事象 • それぞれの事象の発現日が2日以内の category E と（category B 又は category C 又は category D のいずれか）に該当する事象	Roche standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-category A narrow. Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-category B (upper Airway/Respiratory). Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-category C (angioedema/Urticaria). Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-category D (Cardiovascular/Hypotension). Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-category E (Gastrointestinal).

PT：基本語

注射部位反応は BH29884試験及び BH29992試験では，治験薬投与中又は投与後24時間以内に発現し，治験薬投与との因果関係があると治験責任（分担）医師により判断された有害事象を，「注射部位反応」として，電子症例報告書（eCRF）の「Adverse Event」ページに記録した。注射部位反応が限局性の場合は「局所の注射部位反応」と記載した。随伴する徴候・症状（例：注射部位紅斑，注射部位発疹）を，eCRFの専用の「Injection Site Reaction」ページに記録した。全身性反応は独立した事象として eCRF の「Adverse Event」ページに入力した。eCRFの専用の「Injection Site Reaction」ページは，注射部位反応の個々の徴候/症状を収集するためにのみ使用した。ACE001JP 試験及び ACE002JP 試験では治験責任（分担）医師が注射部位反応であると判断した事象を注射部位反応として eCRF の有害事象ページに入力した。

本2.7.4では，真の注射部位反応の件数が過小評価されることを避けるために，基本語による有害事象の集計において，基本語の代わりに MedDRA HLT の「注射部位反応」を使用した。

2.7.4.1.2.5.2 臨床検査

安全性評価のための臨床検査項目は，標準的な血液学検査及び血液生化学検査とし，ベース

ラインからの変化などを経時的に集計した。血液学検査及び血液生化学検査の測定は実施医療機関等で行った。凝固系検査［例：活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）］は免疫原性検査［抗エミシズマブ抗体評価］とともに中央測定とした。

BH29884試験及び BH29992試験での血液学検査及び血液生化学検査では，ベースラインとのシフトテーブルを WHO の毒性グレード分類スケールを使って表示した。

2.7.4.1.2.5.3 免疫原性

免疫原性（抗エミシズマブ抗体）のデータは臨床的な免疫原性評価の標準言語/用語[2)]を使用して要約した。

抗エミシズマブ抗体の分析方法は2.7.1.1.2.2に記載した。

2.7.4.1.2.5.4 その他の安全性評価

探索的な安全性のバイオマーカー［D–ダイマー，プロトロンビンフラグメント1+2（F1+2），プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）］を，*in vitro* の診断用に認められている市販の検査キットを使って，生産者のキット説明書に従って分析した。

抗 FVIII 抗体（インヒビター）の分析についての詳細は2.7.1.1.2.3に記載した。

2.7.4.1.2.6 結果の表示及び併合方法

2.7.4.1.2.6.1 データの内訳

本2.7.4に示した BH29884試験，BH29992試験並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験のデータの内訳を表 2.7.4.1.2.6.1-1に示す。

表 2.7.4.1.2.6.1-1 各試験データの併合方法と表示

試験番号	内訳	本剤用量
BH29884 （主要解析）	12歳以上の成人/青年血友病 A 患者 インヒビター保有 日本人を含む • ランダムに割り付けられた患者：本剤定期投与で本剤を1回以上投与された患者（A 群）と本剤定期投与非実施（$B_{control}$ 群）で1週目の観察を行った患者 a)	A 群: 負荷用量: 3 mg/kg/週 4週間 維持用量: 1.5 mg/kg/週 5週時開始 $B_{control}$ 群:なし
	• A，C，D 群で本剤を投与された全患者，及び B 群に割り付けられ24週間の観察期間を完了し本剤投与に切り替えた患者（B_{emi} 群） b)	A，B_{emi}，C，D 群 負荷用量: 3 mg/kg/週 4週間 維持用量: 1.5 mg/kg/週 5週時開始
BH29992 （中間解析）	2歳以上12歳未満 c)又は体重40 kg 未満の12～17歳の血友病 A 小児患者 インヒビター保有 日本人を含む • 本剤を投与された患者 d)	負荷用量: 3 mg/kg/週 4週間 維持用量: 1.5 mg/kg/週 5週時開始
ACE001JP Part C 及び ACE002JP （中間解析）	12歳以上60歳未満の血友病 A 患者 インヒビター保有及び非保有 日本人のみ • 本剤を投与された患者	C-1 群: 負荷用量1 mg/kg の後，0.3 mg/kg/週 C-2 群: 負荷用量3 mg/kg の後，1 mg/週 C-3群: 3 mg/kg/週
併合解析		

全投与患者	BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で本剤を投与された患者 b)	上記のとおり

a) BH29884試験 $B_{control}$ 群は本剤に切り替える前までのデータ

b) BH29884試験で $B_{control}$ 群に割り付けられた患者では，初回投与後24週間の観察期間終了後に本剤投与に切り替えた以降のデータ

c) BH29992試験の中間解析時には0歳から2歳未満のカテゴリーの登録患者はいなかった。

d) BH29992試験総括報告書での，本剤投与を少なくとも1回受けたすべての患者集団（TRT）に相当する。

2.7.4.1.2.6.2 データの表示と根拠

BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の対象患者集団は異なり（2.7.4.1.2.3），ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験内では，本剤の用量もすべてのコホートで異なる（表 2.7.4.1.2.1-1）。そのため，本2.7.4において主要な安全性データを表で表す際は，各試験の中で群/投与量ごとに横並びに示すことを標準的な構成とした（例えば，人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び有害事象）。集計の対象は本剤を少なくとも1回投与された患者とし，増量した患者については，最初の維持投与量群で示すこととした。BH29884試験のランダム化比較での主要な安全性データは，本剤定期投与非実施の $B_{control}$ 群のデータを含むため，主要な集計表とは別に記載した（表 2.7.4.1.2.6.1-1）。

BH29992試験では，12歳未満の患者を主に対象とした。安全に投与するために，年齢別に段階的に登録することとし，最初に2歳以上12歳未満又は体重が40 kg 未満で12～17歳の患者を登録し，安全性を確認後，2歳未満の患者を登録することとした。本申請に用いる中間集計には3～12歳の患者が含まれた。

各試験及び各群にて対象とした患者集団及び用法・用量は異なるが，まれな事象を分析する目的で，すべての試験と用法・用量を併合し，曝露を最大化した併合解析を行った。BH29884試験の B 群の本剤定期投与非実施の期間の安全性データはこの併合解析に含めなかった。

併用療法（血友病に対する本剤以外の治療），臨床検査値，抗エミシズマブ抗体，バイタルサイン及び心電図のデータについては，収集方法が ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験と BH29884試験及び BH29992試験で異なっていたため，併合解析を行わなかった。代わりに，個々の総括報告書を参照しながら要約した。

特に併用療法並びに出血の状況の収集方法が BH29884試験及び BH29992試験と ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では異なる。BH29884試験及び BH29992試験では，本剤を含む血友病の治療データを電子携帯デバイスにより，出血及びその治療に関する質問表（BMQ，5.3.5.1-1 3.8.1章）を用いて収集した。質問票は，治験依頼者によって本剤の臨床開発プログラムの一部分として開発され，その内容は言語学的にも保証されている。一方，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，症例報告書の専用のページで併用療法データ並びに出血の状況を収集した。

健康成人を対象とした ACE001JP 試験 Part A 及び Part B，並びに JP29574試験に加えて，インヒビター保有の血友病 A 患者への治験外提供プログラムに参加した患者の安全性データも示した。

2.7.4.1.2.6.3 安全性データの表示順

本2.7.4では安全性データを以下のように最初に試験ごとに表示し，次に併合した結果を示す。なお，ACE001JP 試験 Part C のデータは ACE002JP 試験と合わせて集計し，ACE002JP 試験として記載した。

- BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群
- BH29884試験において本剤を少なくとも1回投与されたすべての患者（本剤定期投与非実

施のB群に割り付けられた患者は本剤に切り替えた後のデータ）
- BH29992試験
- ACE002JP試験（ACE001JP試験 Part Cを含む）
- 本剤を投与されたすべての患者

2.7.4.1.2.6.4 健康成人を対象とした試験

ACE001JP試験 Part A及び Part B並びに JP29574試験における健康成人での安全性は血友病A患者における安全性とは別に示した（2.7.4.7参照）。

2.7.4.1.3 全般的な曝露状況

2.7.4.1.3.1 本剤の曝露

(1) 本剤の曝露

データカットオフ時点で141例の患者が本剤を少なくとも1回投与され，全体の曝露量は94.0患者年であった（表 2.7.4.1.3.1-1）。各試験の患者数の内訳は，BH29884試験が103例（A 群34例，B 群13例，C 群49例，D 群7例），BH29992試験が20例，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP試験が18例（0.3 mg/kg/週群，1 mg/kg/週群，3 mg/kg/週群各6例）であった。その内，日本人は35例であった。

本剤の投与期間及び患者数は群や試験間で差異が認められることから，安全性データの解釈には注意が必要である。初めに割り付けられた投与群で集計した曝露データを表 2.7.4.1.3.1-1に示した。また，BH29884試験の日本人における曝露データを表 2.7.4.1.3.1-2に示した。

BH29884試験では A 群及び C 群の患者の投与期間が長く，それぞれ82.4%及び42.9%が25週間以上投与されていた。B_{emi} 群では，少なくとも24週間の定期投与非実施期間での観察後に投与が開始され，D 群では A～C 群の登録終了後に登録が開始されたため，これらの群の投与期間は他の群に比べて短かった。BH29884試験における本剤の投与期間は中央値で24週間（範囲：3.0～47.9週間），投与回数は中央値で25.0回（範囲：4～49回）であった。2例は，出血コントロールが不十分であったため治験期間中に本剤を1.5から3 mg/kg/週に増量した。

BH29884試験の日本人12例の投与期間は中央値で33週間（範囲：16.0～45.0週間）であった。

今回，BH29992試験は承認申請のための中間集計であることから，投与期間は中央値で12週と相対的に短かった。全例が7週間以上本剤を投与され，その内，11例（55%）が12週間以上本剤を投与された。本試験全例の投与回数の中央値は13.0回（範囲：8～15回）であった。本試験治験実施計画書の国内追加事項に規定した中間データレビュー時に予定したデータ量である，6例以上が12週間以上投与という曝露量を超えていた。

BH29992試験の日本人5例の投与期間はそれぞれ1例が10週間，3例が12週間，1例が13週間であった。

投与期間が最も長かったのは ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験であった。ACE001JP試験 Part Cを完了した17例の内，16例が ACE002JP試験に移行し，データカットオフ時点でも投与を継続していた。投与期間は，16例すべてで2年を超えていた。ACE001JP 試験 Part Cを含めた ACE002JP試験での投与期間の中央値は150週間（範囲：3.0～177.2週間），投与回数の中央値は146.5回（範囲：4～178回）であった。4例は効果不十分のため，本剤を増量した（5.3.3.2-1 10.1章）。データカットオフ時点で，0.3，1及び3 mg/kg/週の用量でそれぞれ3，5及び8例が投与を受けていた。

(2) 投薬率

試験を通じて本剤投与レジメンの遵守状況は良好であった。

本剤の投薬率の集計を表 2.7.4.1.3.1-3に示す。

投与間隔が10日を超えたことが1回以上あった患者の割合は低かった（11/141例，7.8%）。

11例の内，8例はBH29884試験，3例はACE001JP試験Part C及びACE002JP試験の患者であった。

1回の実投与量がベースライン時の体重と治験実施計画書で規定した投与量から計算される規定量の90%未満又は110%を超えた患者は，規定の投与量よりそれぞれ低い又は高い投与量を受けていたと考えられた（規定投与量からの逸脱）。治験薬の過量投与後に発現した副作用はいずれも報告されなかった。

BH29884試験では計5/103例（4.9%）が規定の負荷投与量から逸脱し（90%未満3例及び110%超2例），8/103例（7.8%）が規定の維持投与量から逸脱した（90%未満2例及び110%超6例）。

BH29992試験では投与量の逸脱例はいなかった。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，規定の投与量からの逸脱例はいなかった（なお，表 2.7.4.1.3.1-3の1例は，休薬期間があったために集計上表示されているのみであり，投与量を算出した際の体重で算出した規定量からの逸脱は認められなかった）。

表 2.7.4.1.3.1-1 本剤の曝露（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）

Study Drug Exposure, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)
Duration of exposure (weeks)						
n	34	13	49	7	103	20
Mean (SD)	29.57 (8.45)	8.79 (3.62)	21.56 (11.85)	7.08 (3.89)	21.61 (12.17)	10.88 (2.25)
Median	30.36	7.99	18.96	5.83	24.14	11.99
Min - Max	3.3 - 47.9	4.0 - 16.0	5.9 - 45.0	3.0 - 14.0	3.0 - 47.9	7.0 - 14.0
Total Patient Years	19.3	2.2	20.3	1.0	42.8	4.2
Duration of exposure (weeks)						
n	34	13	49	7	103	20
0 - 4	1 (2.9%)	2 (15.4%)	0	2 (28.6%)	5 (4.9%)	0
5 - 12	1 (2.9%)	8 (61.5%)	16 (32.7%)	4 (57.1%)	29 (28.2%)	16 (80.0%)
13 - 24	4 (11.8%)	3 (23.1%)	12 (24.5%)	1 (14.3%)	20 (19.4%)	4 (20.0%)
25 - 36	24 (70.6%)	0	15 (30.6%)	0	39 (37.9%)	0
37 - 52	4 (11.8%)	0	6 (12.2%)	0	10 (9.7%)	0
>52	0	0	0	0	0	0
Number of doses						
n	34	13	49	7	103	20
Mean (SD)	30.6 (8.5)	9.6 (3.6)	22.3 (11.8)	8.1 (3.8)	22.5 (12.2)	11.9 (2.3)
Median	31.5	9.0	20.0	7.0	25.0	13.0
Min - Max	4 - 49	5 - 17	6 - 46	4 - 15	4 - 49	8 - 15
Total cumulative dose (mg)						
n	34	13	49	7	103	20
Mean (SD)	4026.88 (1393.76)	1547.31 (523.95)	2629.65 (1276.37)	1242.64 (563.29)	2860.00 (1524.66)	772.92 (396.97)
Median	3830.25	1384.50	2397.00	1296.00	2683.50	654.00
Min - Max	838.5 - 7807.5	937.5 - 2568.0	808.5 - 6376.5	660.0 - 2263.5	660.0 - 7807.5	327.0 - 1794.0

Treatment duration is the date of the last dose of study medication minus the date of the first dose plus one day.
A dose is a day with injection of emicizumab. A dose can be given with 1 or more injections.
Includes also data after up-titration, for patients who were up-titrated.
Emicizumab doses is given in mg/kg using the body weight at baseline (BH29884 & BH29992) or the most recent body weight (ACE002JP).

Study Drug Exposure, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	ACE002JP				
	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
Duration of exposure (weeks)					
n	6	6	6	18	141
Mean (SD)	174.22 (2.18)	126.41 (60.52)	106.56 (47.00)	135.73 (50.82)	34.65 (44.07)
Median	174.06	149.63	124.75	149.63	20.85
Min - Max	172.0 - 177.2	3.0 - 155.9	10.9 - 130.3	3.0 - 177.2	3.0 - 177.2
Total Patient Years	20.1	14.6	12.3	47.0	94.0
Duration of exposure (weeks)					
n	6	6	6	18	141
0 - 4	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	6 (4.3%)
5 - 12	0	0	1 (16.7%)	1 (5.6%)	46 (32.6%)
13 - 24	0	0	0	0	24 (17.0%)
25 - 36	0	0	0	0	39 (27.7%)
37 - 52	0	0	0	0	10 (7.1%)
>52	6 (100.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	16 (88.9%)	16 (11.3%)
Number of doses					
n	6	6	6	18	141
Mean (SD)	169.5 (13.6)	126.2 (60.0)	107.3 (46.8)	134.3 (49.8)	35.2 (43.2)
Median	173.5	149.5	125.5	146.5	22.0
Min - Max	142 - 178	4 - 157	12 - 131	4 - 178	4 - 178
Total cumulative dose (mg)					
n	6	6	6	18	141
Mean (SD)	9613.05 (8672.79)	9288.43 (5136.35)	20784.32 (9811.75)	13228.60 (9404.21)	3887.62 (5082.84)
Median	6175.47	10543.75	23103.90	12055.80	2446.50
Min - Max	2193.2 - 21015.1	313.6 - 14941.9	2384.0 - 29132.6	313.6 - 29132.6	313.6 - 29132.6

Treatment duration is the date of the last dose of study medication minus the date of the first dose plus one day.
A dose is a day with injection of emicizumab. A dose can be given with 1 or more injections.
Includes also data after up-titration, for patients who were up-titrated.
Emicizumab doses is given in mg/kg using the body weight at baseline (BH29884 & BH29992) or the most recent body weight (ACE002JP).

表 2.7.4.1.3.1-2　本剤の曝露（BH29884試験）-日本人集団

t_ext01_02_il03_ip22_ip11_jpn_SAP2 APPROVED Exposure to Emicizumab prophylactic treatment, Patients enrolled at Japanese sites, SAP2
Protocol: BH29884　Snapshot: k29884a　Snapshot Date: 16DEC2016　Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=1)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=6)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=0)	Total (N=12)
Patients exposed					
n	5	1	6	0	12
Duration of exposure (Weeks)					
Mean (SD)	28.83 (4.32)	15.99 (NE)	39.87 (4.82)	NE (NE)	33.28 (8.79)
Median	30.03	15.99	41.00	NE	32.52
Min - Max	23.0 - 34.0	16.0 - 16.0	31.0 - 45.0	NE - NE	16.0 - 45.0
Duration of exposure (Weeks)					
0 - 4	0	0	0	0	0
5 - 12	0	0	0	0	0
13 - 24	1 (20.0%)	1 (100.0%)	0	0	2 (16.7%)
25 - 36	4 (80.0%)	0	1 (16.7%)	0	5 (41.7%)
37 - 52	0	0	5 (83.3%)	0	5 (41.7%)
>52	0	0	0	0	0
Number of doses					
Mean (SD)	29.8 (4.3)	17.0 (NE)	40.8 (4.8)	NE (NE)	34.3 (8.8)
Median	31.0	17.0	42.0	NE	33.5
Min - Max	24 - 35	17 - 17	32 - 46	NE - NE	17 - 46

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Treatment duration is the date of the last dose of study medication minus the date of the first dose plus one day.
A dose is a day with at least one injection of emicizumab.
Arm B: includes emicizumab prophylaxis period only.
Arm A, B and D patients on no previous prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_ext01_02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_ext01_02_il03_ip22_ip11_jpn_SAP2.out
06FEB2017 17:16

t_ext01_02_il03_ip22_ip11_jpn_SAP2 APPROVED Exposure to Emicizumab prophylactic treatment, Patients enrolled at Japanese sites, SAP2
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=1)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=6)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=0)	Total (N=12)
Total cumulative dose (mg)					
Mean (SD)	2981.70 (557.05)	2010.00 (NE)	3757.75 (1010.31)	NE (NE)	3288.75 (942.49)
Median	3051.00	2010.00	3362.25	NE	3072.00
Min - Max	2299.5 - 3795.0	2010.0 - 2010.0	2823.0 - 5337.0	NE - NE	2010.0 - 5337.0

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Treatment duration is the date of the last dose of study medication minus the date of the first dose plus one day.
A dose is a day with at least one injection of emicizumab.
Arm B: includes emicizumab prophylaxis period only.
Arm A, B and D patients on no previous prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_ext01_02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_ext01_02_il03_ip22_ip11_jpn_SAP2.out
06FEB2017 17:16

[5.3.5.3-1 表 2.5-5を再掲]

表 2.7.4.1.3.1-3 投薬率（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）

Dose Intensity, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
Number of treated patients	34	13	49	7	103	20	6	6	6	18	141
Missed doses: >10 days between two doses											
At least one missed dose	2 (5.9%)	2 (15.4%)	4 (8.2%)	0	8 (7.8%)	0	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	3 (16.7%)	11 (7.8%)
> 1 missed dose	0	0	2 (4.1%)	0	2 (1.9%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	3 (2.1%)
Deviation from planned dose											
Loading dose											
Less than 90% of planned dose received	0	2 (15.4%)	1 (2.0%)	0	3 (2.9%)	0	0	0	0	0	3 (2.1%)
More than 110% of planned dose received	0	0	1 (2.0%)	1 (14.3%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (1.4%)
Maintenance dose											
Less than 90% of planned dose received	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	3 (2.1%)
More than 110% of planned dose received	1 (2.9%)	0	4 (8.2%)	1 (14.3%)	6 (5.8%)	0	0	0	0	0	6 (4.3%)

Percentages are based on number of treated patients.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/t_uext_02.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/reports/t_uext_02_SAF.out
15MAR2017 10:52

[5.3.5.3-1 表 2.7-7を再掲]

2.7.4.1.3.2 血友病Aに対する本剤以外の治療

バイパス製剤［例：活性化プロトロンビン複合体製剤（aPCC），遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子（rFVIIa）製剤又は乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤（FVIIa/FX 製剤）］等，出血時止血管理を意図した薬剤の使用は，臨床試験では許容された。

2.7.4.1.3.2.1 BH29884試験

本剤定期投与群（A 群）及び本剤定期投与非実施群（$B_{control}$ 群）の患者での血友病 A に対する本剤以外の治療については，5.3.5.1-1 4.6.2.2章に示した。A 群（48.6%）では $B_{control}$ 群（94.4%）に比べて血友病 A に対する本剤以外の治療を受けた患者が少なかった。

本試験で本剤を1回以上投与された患者の内，試験期間中，血友病 A に対する本剤以外の治療が行われた患者は49/104例（47.1%）であった（5.3.5.1-1 Table 12，A 群に割り付けられ，本剤投与開始前に中止した1例を含む）。この内，出血の治療のために投与された患者（44/49例）が，運動前の出血予防のために投与された患者（13/49例）又は手術/手技前の予防のために投与された患者（6/49例）より圧倒的に多かった。aPCC を投与された患者は28/104例（26.9%），rFVIIa 製剤を投与された患者は34/104例（32.7%）であった。aPCC 及び rFVIIa 製剤の両方を投与された患者は13/104例（12.5%）であった。他の血友病 A に対する本剤以外の治療はなかった（凍結血漿を投与された $B_{control}$ 群の1例を除く）。

試験期間中の aPCC の投与回数の中央値は3.0回（範囲：1～27回）及び rFVIIa 製剤の投与回数の中央値は5.0回（範囲：1～142回）であった。

患者ごとの最高用量のカテゴリー別の集計では，1回の注射あたり aPCC が50～100 U/kg で投与された患者が23/28例，rFVIIa 製剤が90～270 μg/kg で投与された患者が24/34例であり，投与された患者の内のほとんどが推奨用量の範囲で投与されていた（5.3.5.1-1 t_ucmt03_il03_ip22_ip11_ALL2）。aPCC の最高用量100 U/kg 超が4例，rFVIIa 製剤270 μg/kg 超が4例であった。aPCC の最高用量50 U/kg 未満が1例，rFVIIa 製剤90 μg/kg 未満が6例であった。

2.7.4.1.3.2.2 BH29992試験

4例が試験期間中に本剤以外の血友病治療薬を投与された（5.3.5.2-1 Table 10）。これらの内，1例は，手術/手技前の予防投与として aPCC（49.78 U/kg 1回）が投与された。2例は rFVIIa 製剤が投与され，その内の1例（69.44 μg/kg 1回）は運動前の予防として，1例（108.70 μg/kg 1回）は出血時止血療法として用いられた。1例（12歳，体重38 kg）は出血時止血療法のため，FVIIa/FX 製剤（113.07 μg/kg 1回）で治療された。FVIIa/FX 製剤は BMQ で収集可能な薬剤カテゴリーに含まれていなかったため，この投与は rFVIIa 製剤として記録された。

2.7.4.1.3.2.3 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験

試験期間中にインヒビター保有患者の7/11例で aPCC 又は rFVIIa 製剤が手術/処置前の予防又は出血時止血療法として投与された。この内，6例は本剤との併用であり，1例は本剤中止後に使用された（5.3.3.2-1 Table 16.2.5-2）。

0.3 mg/kg/週群で aPCC 又は rFVIIa 製剤を投与された患者は3例であった。この3例中2例の1回投与あたりの最高用量は，aPCC が50～100 U/kg，rFVIIa 製剤が90～270 μg/kg であった。0.3 mg/kg/週群の1例では，aPCC の最高用量は100 U/kg 超，rFVIIa 製剤は併用なしであった。

1 mg/kg/週群で aPCC 又は rFVIIa 製剤を投与された患者は3例であった。この3例中1例では，aPCC のみで，最高用量は50 U/kg 未満であった。他の2例では，いずれも aPCC の最高用量は50～100 U/kg，rFVIIa 製剤の最高用量は90～270 μg/kg であった（上記の，本剤の投与中止後に aPCC 及び rFVIIa 製剤を併用した1例を含む）。

3 mg/kg/週群では aPCC は使用されていなかった。1例で rFVIIa 製剤が使用され，本患者の rFVIIa 製剤の最高用量は90～270 μg/kg であった。

突発性出血に対する aPCC 又は rFVIIa 製剤の年間投与量は，0.3 mg/kg/週群の2例及び1 mg/kg/週群の1例を除いて，登録前の投与量から減少した（5.3.3.2-1 Table 11.4.3.1-4）。

2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.4.1 人口統計学的特性

本項では，本剤を少なくとも1回投与された患者の人口統計学的特性を表 2.7.4.10-1に示し，記載する（BH29884試験 B 群についてはデータカットオフ時点で，本剤に切り替えていた患者のみを含めた）。BH29884試験の A 又は B 群に登録されたすべての患者の人口統計学的特性は5.3.5.1-1 4.6.1章に示した（A 群に割り付けられ投与前に中止した1例を含む）。投与群間で人口統計学的特徴に大きな違いはなかった。

全般に，人口統計学的特性はインヒビターを保有する血友病 A の患者集団と整合していると考えられた。いずれの患者も男性であった。患者の年齢層は幅広かった（範囲：3～75歳）。18歳未満の患者がかなりの割合を占めており（39.0%），65歳以上の患者は少なかった（3例，2.1%）。また，患者のベースライン時の体重は幅広かった（範囲：14.2～131.2 kg）。

試験間での人口統計学的特性において，主に年齢と人種が異なっていた。小児の BH29992試験では，ベースライン時の年齢の中央値が8.5歳，範囲が3～12歳であった。成人/青年を登録した BH29884試験並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，ベースライン時の年齢の中央値がそれぞれ27.0及び30.5歳，範囲が12～75歳及び12～58歳であった。ACE001JP 試験 Part C には日本人のみを登録したため，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験ではすべてアジア人であった。一方，BH29884試験及び BH29992試験には，各国から患者が登録され，ほとんどの患者が白人（それぞれ64.1%及び50.0%）又はアジア人（それぞれ19.4%及び25.0%）であった。

BH29884試験の C 群の患者は同じ試験の他の群，並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験に比べて年齢が若かった。インヒビター保有患者の標準療法として定期輸注が用いられるようになったのは，比較的最近であり，若年患者は，血友病による関節出血に起因する関節障害を防ぐために定期補充療法で治療される傾向がある。C 群にはバイパス製剤で定期輸注を受けている患者を登録することを考慮すれば，C 群の患者は同じ試験の他の群，並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験に比べて低年齢であったことは想定の範囲内である。

日本人は，BH29884試験及び BH29992試験にそれぞれ12例及び5例登録された。BH29884試験に登録された日本人の年齢の中央値は29.0歳（範囲：12～75歳），18歳未満が4例，18歳以上65歳未満が6例，65歳以上は2例であった。体重の中央値は59.80 kg（範囲：40.1～76.9 kg）であった（表 2.7.4.10-2）。BH29992試験に登録された日本人の年齢は2歳以上6歳未満が1例，6歳以上12歳未満が3例，12歳が1例であった。体重の中央値は20.00 kg（範囲：19.0～38.0 kg）であった（表 2.7.4.10-3）。ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP では全例が日本人であり，年齢の中央値は30.5歳（範囲：12～58歳），18歳未満が3例，18歳以上65歳未満が15例，体重の中央値は60.35 kg（範囲：40.8～81.9 kg）であった。3試験を合わせると2歳以上6歳未満が1例，6歳以上12歳未満が3例，12歳以上18歳未満が8例，18歳以上65歳未満が21例，65歳以上は2例であった。

2.7.4.1.4.2 血友病 A に対する前治療を含めたベースラインの疾患特性

本剤を少なくとも1回投与された患者のベースライン時の疾患特性の集計を表 2.7.4.10-4に示した。ランダム化比較を検証する BH29884試験の A 群と B 群のベースラインの疾患特性は類似していた（5.3.5.1-1 4.6.2章）。

試験を通じて，ほとんどすべての患者（94.3%）が重度の血友病であった。

BH29884試験及び BH29992試験のいずれの患者も，選択基準のとおり，登録前に FVIII に対するインヒビターを保有すると診断されていた。免疫寛容導入療法の治療歴がある患者の割合は BH29992試験（17/20例，85.0%）で他の試験（BH29884試験54/103例，52.4%；ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験8/18例，44.4%）に比べて高かった。ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，他の試験と異なり，インヒビター保有患者とともにインヒビター非保有の患者も登録した［それぞれ11例（61.1%），7例（38.9%）］。インヒビター非保有患者2例は免疫寛容導入療法の治療歴があった（1 mg/kg/週群及び3 mg/kg/週群各1例）。

登録前24週又は6カ月間に aPCC による出血時止血療法を受けた患者の割合は68.0%，rFVIIa 製剤による出血時止血療法を受けた患者の割合は67.0%であった（バイパス製剤定期輸注を受けていた患者を含む）。

登録前に FVIII 製剤で出血時止血療法を受けていた患者は少なかった（14.0%）。

ベースライン時以前に定期輸注又は定期補充療法を実施していた82例の内，aPCC で定期輸注を受けていた患者は54例（65.9%），rFVIIa 製剤で定期輸注を受けていた患者は26例（31.7%），FVIII 製剤で定期補充療法を受けていた患者は9例（11.0%）であった。BH29884試験において，登録前にバイパス製剤の定期輸注を受けていた患者は C 群にのみ登録された。

2.7.4.1.4.3 血友病 A 以外の既往症及び合併症

ほとんどの患者が，ベースライン時に血友病 A 以外の疾患又は医学的症状を合併していた（BH29884試験で84.4%，BH29992試験で55.0%及び ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で100%）。BH29884試験の C 群の患者は他の群と比べて疾患又は医学的症状を併発している患者の割合が低かった。C 群の患者は平均年齢が低いことに起因すると考えられた。その他には投与群間で大きな違いはなかった。

BH29884試験，BH29992試験並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の患者で，合併症の頻度の高かった器官別大分類は，「筋骨格系および結合組織障害」（それぞれ64.2%，20.0%及び100%，主として血友病性関節症及び関節症）及び「感染症および寄生虫症」（それぞれ31.2%，10.0%及び50.0%，主として C 型肝炎及び慢性 C 型肝炎）などであった。基本語では高血圧も BH29884試験（14.7%）並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験（33.3%）で多く報告された。全般に，ベースライン時の合併症は，一般的にインヒビター保有血友病患者の患者集団でみられるものであった。また，これらの多くの疾患及び症状は患者の既往歴でも報告された。

2.7.4.1.4.4 血友病 A 以外の前治療及び併用治療

血友病 A 以外の前治療及び併用治療において，投与群間又は試験間で明らかな違いはなかった。

BH29884試験では，登録前又はベースライン時に始められていた凝固因子製剤以外の治療で最も頻度が高かったのは，鎮痛薬（23.9%），シクロオキシゲナーゼ活性阻害剤（12.8%），止血薬（12.8%）及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs，11.0%）であった。シクロオキシゲナーゼ活性阻害剤及び止血薬は B 群の患者でより多く使われていた。中心静脈ラインをフラッシュするために使用した抗凝血薬療法（ヘパリン）が3例（B 群の1例，C 群の2例）で報告された。

試験開始後に開始した治療には，有害事象に対する治療が多く，ビタミンなどの一般的な疾患のための予防的投与もあった。高頻度に報告された治療は，鎮痛薬（27.5%，主にパラセタモール），抗ヒスタミン薬（12.8%），ペニシリン（12.8%），鎮咳薬（10.1%），止血薬（10.1%），NSAIDs（10.1%）及び副腎皮質ステロイド（10.1%）であった。抗ヒスタミン薬及び副腎皮質ステロイドは B 群の患者でより多く投与され，A 群の患者にペニシリンが投与された。この他には投与群間で大きな違いはなかった。

BH29992試験ではベースライン前又はベースライン時に投与開始した治療で頻度が高かったのは鎮痛薬又はその他の合剤であった（2例，10.0%）。本剤投与開始後に投与を開始した治療薬は鎮痛薬（20.0%），鎮咳薬，止血薬，局所麻酔薬，NSAIDs 及びワクチン，トキソイド及び血清学的製剤（各15.0%）であった。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で最も頻度が高かった併用薬は，外皮用薬（16例，88.9%），中枢神経系用薬（77.8%），消化器官用薬（72.2%）及び薬剤以外の処置（61.1%）であった。投与群間で大きな違いはなかった。

全般に，これらの治療は既往歴及び合併症を反映していた。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概況

2.7.4.2.1.1.1 本剤の定期投与とバイパス製剤の出血時止血療法の比較（BH29884試験のA群と $B_{control}$ 群の比較）

$B_{control}$ 群と A 群の有害事象の概況を表 2.7.4.2.1.1.1-1に示した。また，この内日本人集団についても表 2.7.4.2.1.1.1-2に示した。

有害事象の発現頻度は，$B_{control}$ 群及び A 群でそれぞれ50.0%（9/18例）及び85.3%（29/34例）であり，$B_{control}$ 群に比べて A 群で高かった。これは，$B_{control}$ 群の観察期間（中央値：24.14週，最大値：26.0週，以下同様）に比べて，A 群の観察期間（29.29週，48.9週）が長かったこと（5.3.5.1-1 Table 18），本比較は非盲検で実施されていること，$B_{control}$ 群で治験薬が投与されなかったため，有害事象の中で発現頻度の高かった注射部位反応が A 群のみで発現したことが影響したと考えられた。

A 群で副作用の発現頻度は38.2%（13/34例）であった。なお，$B_{control}$ 群では治験薬の投与を行っていないことから因果関係の判定，投与中止に至った有害事象，注射部位反応のデータはない。

重症度がグレード3以上の有害事象の発現頻度は，$B_{control}$ 群及び A 群でそれぞれ22.2%（4/18例），及び8.8%（3/34例）であった。

重篤な有害事象の発現頻度は，$B_{control}$ 群及び A 群でそれぞれ22.2%（4/18例）及び11.8%（4/34例）であった。両群で重篤な有害事象のタイプは異なっていた。$B_{control}$ 群の重篤な有害事象は筋骨格系及び非筋骨格系の出血（胃腸出血，出血性関節症及び硬膜下出血）又は感染症（医療機器関連感染，医療機器関連敗血症及び尿路感染）であった。A 群では血栓塞栓性の重篤な有害事象（表在性血栓性静脈炎とそれと同時に発現した皮膚壊死）が1例に認められ，もう1例に血栓性微小血管症が認められた。A 群に発現した他の重篤な有害事象は鉄欠乏性貧血及び筋肉内出血各1例であった。

重篤な有害事象の重症度は，グレード2の出血性関節症（$B_{control}$ 群），表在性血栓性静脈炎及び筋肉内出血（A 群）を除いていずれもグレード3以上であった。重篤な有害事象の他にグレード3以上の有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は A 群で5.9%（2/34例）に認められた。

A 群で各1例認められた血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症は，本剤の投与下での aPCC による治療に次いで発現した（2.7.4.5.3.2）。いずれも投与中止に至った有害事象であった。詳細は2.7.4.2.1.6.3に記載した。また，$B_{control}$ 群の深部静脈血栓症の既往歴があった1例に血栓塞栓性事象（深部静脈血栓症）が認められた。しかし，本事象は非重篤で，バイパス製剤の投与とは関連していなかった。

Sampson の基準に基づいたアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応を SMQ で検出したところ，A 群の1例で咳嗽［グレード1，無治療で6日後に回復］及び潮紅［グレード1，無治療で同日中に回復］各1件がそれぞれ直近の本剤投与の5日後及び6日後に認められた。これらの有

害事象と本剤との因果関係は否定された。また，これらの事象は全身性過敏症反応，及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応に該当しないとメディカルレビューにより判断された。

日本人のみを抽出すると，有害事象は，$B_{control}$ 群及び A 群でそれぞれ1/1例及び3/5例に認められた。副作用は A 群で1/5例に認められた。

重症度がグレード3以上の有害事象，重篤な有害事象は $B_{control}$ 群でいずれも1/1例（胃腸出血，出血性関節症）に認められたが，A 群では認められなかった。

血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症並びに投与中止に至った有害事象はいずれも日本人では認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1.1-1 有害事象の概況（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）

t_aet01_02_il04_ip21_ip11_ipae_SAP1 APPROVED Safety Summary, SAP 1
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: no prophylaxis; Before up-titration

	B: no prophylaxis (N=18)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)
Total number of patients with at least one AE	9 (50.0%)	29 (85.3%)
Total number of AEs	27	85
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	0	0
Serious AE	4 (22.2%)	4 (11.8%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	2 (5.9%)
AE leading to dose modification/interruption	0	0
Grade >=3 AE	4 (22.2%)	3 (8.8%)
Related AE	0	13 (38.2%)
Local injection site reaction	0	8 (23.5%)
Thrombotic microangiopathy	0	1 (2.9%)
Adverse events of special interest		
Elevated AST/ALT with elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0
Systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction	0	1 (2.9%)
Thromboembolic event	1 (5.6%)	1 (2.9%)
Suspected transmission of an infectious agent by the study drug	0	0

The numbers for systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction using the Sampson Criteria include all patients that experienced indicative symptoms.
Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Arm B: includes no prophylaxis period only.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_aet01_02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_aet01_02_il04_ip21_ip11_ipae_SAP1.out
18JAN2017 11:22 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 37を再掲]

表 2.7.4.2.1.1.1-2 有害事象の概況（BH29884試験のA群と $B_{control}$ 群の比較）–日本人集団

t_aet01_02_il04_ip21_ip11_ipae_jpn_SAP1 APPROVED Safety Summary, Patients enrolled at Japanese sites, SAP 1
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: no prophylaxis; Before up-titration

	B: no prophylaxis (N=1)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)
Total number of patients with at least one AE	1 (100.0%)	3 (60.0%)
Total number of AEs	3	9
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	0	0
Serious AE	1 (100.0%)	0
AE leading to withdrawal from treatment	0	0
AE leading to dose modification/interruption	0	0
Grade >=3 AE	1 (100.0%)	0
Related AE	0	1 (20.0%)
Local injection site reaction	0	1 (20.0%)
Thrombotic microangiopathy	0	0
Adverse events of special interest		
Elevated AST/ALT with elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0
Systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction	0	0
Thromboembolic event	0	0
Suspected transmission of an infectious agent by the study drug	0	0

The numbers for systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction using the Sampson Criteria include all patients that experienced indicative symptoms.
Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Arm B: includes no prophylaxis period only.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_aet01_02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_aet01_02_il04_ip21_ip11_ipae_jpn_SAP1.out
06FEB2017 16:35 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2.5-6を再掲]

2.7.4.2.1.1.2 BH29884試験において本剤を投与された全患者

本剤を少なくとも1回投与された患者における有害事象の概況を表 2.7.4.2.1.1.5-1に示した。また，BH29884試験の日本人集団についても表 2.7.4.2.1.1.5-2に示した。B群に割り付けられ，データカットオフまでに本剤定期投与に切り替えた患者も B_{emi} 群として集計に含めた。B_{emi} 群及び D 群のデータは例数が少なく，観察期間が短いためデータの解釈には注意が必要である。

本剤を投与された全患者の安全性プロファイルは，4群を通じて全般に前項で記載した A 群のそれと同様であった。有害事象は70.9%（73/103例）とほとんどの患者に認められた。副作用の発現頻度は22.3%（23/103例）であった。死亡例はデータカットオフ時点で認められなかった。重篤な有害事象は8.7%（9/103例，12件）に認められ，重篤な副作用は3.9%（4/103例）であった。重症度がグレード3以上の有害事象は7.8%（8/103例）に認められた。

投与中止に至った有害事象は1.9%（2/103例）に認められた。治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象は3.9%（4/103例）に認められた。

血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症は，前項で記載した A 群の事象に加え，C 群に各1例認められた（血栓塞栓性事象は重篤な有害事象であった海綿静脈洞血栓症であった）。A 群の事象と同様に，これらの事象は，本剤定期投与下で aPCC を集中的に使用した後に発現した（2.7.4.5.3.2）。

効果不十分により1.5 mg/kg/週から3 mg/kg/週への増量が行われた2例では，増量後に有害事象は認められなかった（5.3.5.1-1 7.3.2章）。

データカットオフ後，C 群の1例が，直腸出血を治療するためにバイパス製剤を併用した後

に，重篤な血栓性微小血管症を発現した。血栓性微小血管症は軽快したが，患者は直腸出血により死亡した。詳細は2.7.4.2.1.6.3(2)に記載した。

日本人のみを抽出すると，有害事象は75.0%（9/12例），副作用は8.3%（1/12例）に認められた。重篤な有害事象，重症度がグレード3以上の有害事象，投与中止に至った有害事象，治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象は認められなかった。血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症は，日本人では認められなかった。

2.7.4.2.1.1.3 BH29992試験

全般に，本剤の忍容性は良好であった。

有害事象の発現頻度は70.0%（14/20例）であり，副作用の発現頻度は15.0%（3/20例）であった。死亡に至った有害事象，投与中止に至った有害事象及び，治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象の発現頻度は15.0%（3/20例，虫垂炎，カテーテル留置部位感染，口腔内出血各1例）であり，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。いずれの事象も治験薬の用量調整又は休薬をせずに回復した。重症度がグレード3以上の有害事象の発現頻度は15.0%（3/20例）であった。

血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症は認められなかった。

日本人のみを抽出した有害事象の概況を表 2.7.4.2.1.1.5-3に示した。日本人では，有害事象は60.0%（3/5例）に認められ，副作用は認められなかった。重篤な有害事象及び重症度がグレード3以上の有害事象は20.0%（1/5例，口腔内出血）に認められた。投与中止に至った有害事象，治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.4 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で，3 mg/kg までの週1回長期投与の良好な忍容性が確認された。

有害事象は18例全例に計246件認められた（1例に同じ事象が複数回発現した場合，ACE002JP 試験の総括報告書では1件として集計したが，本2.7.4では BH29884試験及び BH29992試験と一貫性を保つため，回数分集計した）。副作用の発現頻度は各群で33.3～66.7%，全体で44.4%（8/18例）であった。有害事象の頻度では，注射部位反応の頻度が0.3 mg/kg/週群に比べて1及び3 mg/kg/週群で高い傾向が認められたものの，全体としては用量依存的な増加は認められなかった。なお，効果不十分により0.3 mg/kg/週から1 mg/kg/週へ，及び/又は1 mg/kg/週から3 mg/kg/週への増量が行われた4例では，1例で0.3 mg/kg/週から1 mg/kg/週へ増量後に新たに副作用の注射部位反応（注射部位そう痒感）が発現したが，重症度は軽度であり，無治療で回復した。その他の3例では増量後に副作用及び注射部位反応は認められなかった（5.3.3.2-1 Table 16.5-15）。

投与中止に至った有害事象の頻度は5.6%（1/18例，注射部位紅斑）であった。注射部位紅斑と治験薬との因果関係は否定されなかったものの，重篤ではなく，重症度は軽度であり，抗ヒスタミン薬の投与により回復した。治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象の頻度は5.6%（1/18例，腸間膜血腫）であった。腸間膜血腫と治験薬との因果関係は否定された。

データカットオフまでに死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は27.8%［5/18例，血友病2例（医師記載事象名：血友病による舌尖部皮下出血，血友病による左股関節出血），虫垂炎，腸間膜血腫，裂傷各1例］に認められ，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

重症度が高度の有害事象は11.1%（2/18例，虫垂炎，腸間膜血腫各1例）に認められ，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

初回投与からの期間を6カ月ごとに区切った，時期ごとの有害事象の初回発現例数は徐々に

減少した（2.7.4.2.1.8）。

2.7.4.2.1.1.5 本剤を投与された全患者

合計で，有害事象の発現頻度は74.5%（105/141例）であり，副作用の発現頻度は24.1%（34/141例）であった。重篤な有害事象の発現頻度は12.1%（17/141例）であった。データカットオフまでに死亡例は報告されなかった。投与中止に至った有害事象は2.1%（3/141例）に認められた。治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象は3.5%（5/141例）に認められた。重篤な血栓塞栓性事象及び重篤な血栓性微小血管症がいずれも1.4%（2/141例，いずれもBH29884試験で発現）認められた（表 2.7.4.2.1.1.5-1）。これらの事象は本剤定期投与にバイパス製剤を併用投与された後に発現した（2.7.4.5.3.2）。

データカットオフ後，BH29884試験 C 群の1例が，直腸出血を治療するためにバイパス製剤を併用した後に，重篤な血栓性微小血管症を発現した。患者は直腸出血により死亡した。詳細は2.7.4.2.1.6.3(2)に記載した。

注射部位反応は最も頻度の高い有害事象（18.4%）であった。いずれの注射部位反応も重篤ではなく，重症度はグレード1～2（BH29884試験及び BH29992試験）又は軽度（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）であり，ほとんどの事象は無治療で回復した。

注射部位反応の頻度は BH29884試験及び BH29992試験［それぞれ14.6%（15/103例）及び15.0%（3/20例）］に比べて ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験（44.4%，8/18例）で高かった。これは，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では投与期間が長く，患者ごとの投与回数が多いことによる可能性がある（表 2.7.4.1.3.1-1）。なお，時期ごとの注射部位反応の頻度は経過とともに徐々に減少した（5.3.3.2-1 Table 15.3.1-9）。

試験横断的に，安全性に関する臨床検査値，心電図，バイタルサインで，問題となる安全性所見はなかった。本剤投与患者における抗エミシズマブ抗体検出の頻度は2.8%（4/141例，いずれも ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）であったが，いずれも中和抗体ではなかったと考えられた。抗エミシズマブ抗体が検出された患者では他の患者と比べて安全性において明らかな違いは認められなかった。また，全身性過敏症反応，及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応は本剤を投与されたいずれの患者にも認められなかった。

BH29884試験で1.5 mg/kg/週から3 mg/kg/週に増量した2例並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で0.3 mg/kg/週からの増量を含む1 mg/kg/週から3 mg/kg/週への増量例4例では，1例で0.3 mg/kg/週から1 mg/kg/週へ増量後に新たに副作用の注射部位反応（注射部位そう痒感）が発現したが，重症度は軽度であり，無治療で回復した。その他の患者では増量後に副作用及び注射部位部位反応は認められなかった。

日本人では，有害事象は85.7%（30/35例），副作用は25.7%（9/35例）に認められた。重篤な有害事象は17.1%［6/35例，血友病2例（医師記載事象名：血友病による舌尖部皮下出血，血友病による左股関節出血），口腔内出血，腸間膜血腫，虫垂炎，裂傷各1例］，重症度がグレード3以上又は高度の有害事象は8.6%（3/35例，口腔内出血，腸間膜血腫，虫垂炎各1例）に認められた。投与中止に至った有害事象，治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象はいずれも2.9%（1/35例）に認められた。血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症は，いずれも日本人では認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1.5-1　有害事象の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Overview of Adverse Events, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP			
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)
Total number of patients with at least one AE	29 (85.3%)	7 (53.8%)	35 (71.4%)	2 (28.6%)	73 (70.9%)	14 (70.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)
Total number of AEs	85	16	93	4	198	43	121	63	62	246
Total number of patients with at least one										
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AE	4 (11.8%)	1 (7.7%)	4 (8.2%)	0	9 (8.7%)	3 (15.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	5 (27.8%)
AE leading to withdrawal from treatment	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)
AE leading to dose modification/interruption	0	0	4 (8.2%)	0	4 (3.9%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)
Related AE	13 (38.2%)	1 (7.7%)	9 (18.4%)	0	23 (22.3%)	3 (15.0%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	8 (44.4%)
Selected AEs										
Local injection site reaction	8 (23.5%)	1 (7.7%)	5 (10.2%)	1 (14.3%)	15 (14.6%)	3 (15.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	8 (44.4%)
Systemic hypersensitivity/ anaphylactic/anaphylactoid reaction	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
Thrombotic microangiopathy	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0
Thromboembolic event	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.
The numbers for systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction using the Sampson Criteria include all patients that experienced indicative symptoms.

Overview of Adverse Events, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	All Patients (N=141)
Total number of patients with at least one AE	105 (74.5%)
Total number of AEs	487
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	0
Serious AE	17 (12.1%)
AE leading to withdrawal from treatment	3 (2.1%)
AE leading to dose modification/interruption	5 (3.5%)
Related AE	34 (24.1%)
Selected AEs	
Local injection site reaction	26 (18.4%)
Systemic hypersensitivity/ anaphylactic/anaphylactoid reaction	1 (0.7%)
Thrombotic microangiopathy	2 (1.4%)
Thromboembolic event	2 (1.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.
The numbers for systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction using the Sampson Criteria include all patients that experienced indicative symptoms.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/t_aet01_02.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/reports/t_aet01_02_SAF.out
01MAR2017 12:58

[5.3.5.3-1 表 2.7-8を再掲]

表 2.7.4.2.1.1.5-2 有害事象の概況（BH29884試験の本剤投与例）–日本人集団

t_aet01_02_il03_ip22_ip11_ipae_jpn_SAP2 APPROVED Safety Summary, Patients enrolled at Japanese sites, SAP2
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=1)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=6)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=0)	Total (N=12)
Total number of patients with at least one AE	3 (60.0%)	1 (100.0%)	5 (83.3%)	0	9 (75.0%)
Total number of AEs	9	3	9	0	21
Total number of patients with at least one					
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0
Serious AE	0	0	0	0	0
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	0
AE leading to dose modification/interruption	0	0	0	0	0
Grade >=3 AE	0	0	0	0	0
Related AE	1 (20.0%)	0	0	0	1 (8.3%)
Local injection site reaction	1 (20.0%)	0	0	0	1 (8.3%)
Thrombotic microangiopathy	0	0	0	0	0
Adverse events of special interest					
Elevated AST/ALT with elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0	0	0	0
Systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction	0	0	0	0	0
Thromboembolic event	0	0	0	0	0
Suspected transmission of an infectious agent by the study drug	0	0	0	0	0

The numbers for systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction using the Sampson Criteria include all patients that experienced indicative symptoms.
Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Arm B: includes emicizumab prophylaxis period only.
Arm A, B and D patients on no previous prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_aet01_02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_aet01_02_il03_ip22_ip11_ipae_jpn_SAP2.out
06FEB2017 16:33

[5.3.5.3-1 表 2.5-7を再掲]

表 2.7.4.2.1.1.5-3 有害事象の概況（BH29992試験の本剤投与例）–日本人集団

t_aet01_02_jpn_mde_TRT APPROVED Safety Summary, Patients enrolled at Japanese sites, Treated Patients

Maintenance Dose at Enrollment
Protocol: BH29992 Snapshot: k29992a Snapshot Date: 14DEC2016 Cutoff Date: 28OCT2016

	1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)
Total number of patients with at least one AE	3 (60.0%)
Total number of AEs	14
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	0
Serious AE	1 (20.0%)
AE leading to withdrawal from treatment	0
AE leading to dose modification/interruption	0
Grade >=3 AE	1 (20.0%)
Related AE	0
Local injection site reaction	0
Thrombotic microangiopathy	0
Adverse events of special interest	
Elevated AST/ALT with elevated bilirubin or clinical jaundice	0
Systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction	0
Thromboembolic event	0
Suspected transmission of an infectious agent by the study drug	0

Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks
Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
The numbers for systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction using the Sampson Criteria include all patients that experienced indicative symptoms.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30082/t_aet01_02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30082r/k29992a/reports/t_aet01_02_jpn_mde_TRT.out
18JAN2017 14:35 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2.6-2を再掲]

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 本剤の定期投与とバイパス製剤の出血時止血療法の比較（BH29884試験のA群と $B_{control}$ 群の比較）

有害事象の頻度の高かった（各投与群で20%以上）器官別大分類は $B_{control}$ 群では「感染症および寄生虫症」（33.3%，6/18例；他の器官別大分類は2例以下であった），A 群では「一般・全身障害および投与部位の状態」（38.2%），「感染症および寄生虫症」（35.3%）及び「皮膚および皮下組織障害」（20.6%）であった（表 2.7.4.2.1.7-1）。

10%以上に発現した有害事象は，$B_{control}$ 群では上気道感染，鼻咽頭炎及び出血性関節症であり，A 群では注射部位反応及び上気道感染であった。いずれかの投与群の2例以上に発現した有害事象（$B_{control}$ 群，A 群）は注射部位反応（0例，8例），上気道感染（3例，7例），疲労，毛髪成長異常，頭痛（いずれも0例，3例），毛包炎，歯痛，小腸炎，関節痛，筋肉痛，咳嗽（いずれも0例，2例），鼻咽頭炎（2例，1例），出血性関節症（2例，0例）であった（表 2.7.4.2.1.2.1-1）。

日本人のみを抽出すると，A 群と $B_{control}$ 群のいずれかの投与群に2例以上発現した有害事象はなかった（表 2.7.4.10-5）。

表 2.7.4.2.1.2.1-1 いずれかの群の2例以上に発現した有害事象の集計（BH29884試験のA群と $B_{control}$ 群の比較）

Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: no prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: no prophylaxis (N=18)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)
感染症および寄生虫症		
上気道感染	3 (16.7%)	7 (20.6%)
鼻咽頭炎	2 (11.1%)	1 (2.9%)
毛包炎	0	2 (5.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位反応	0	8 (23.5%)
疲労	0	3 (8.8%)
胃腸障害		
歯痛	0	2 (5.9%)
小腸炎	0	2 (5.9%)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	0	2 (5.9%)
筋肉痛	0	2 (5.9%)
出血性関節症	2 (11.1%)	0
皮膚および皮下組織障害		
毛髪成長異常	0	3 (8.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	0	2 (5.9%)
神経系障害		
頭痛	0	3 (8.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.

Arm B: includes no prophylaxis period only.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

[表 2.7.6.2.1-7を改変]

2.7.4.2.1.2.2 BH29884試験において本剤を投与された全患者

全体で有害事象の頻度の高かった器官別大分類は「一般・全身障害および投与部位の状態」（31.1%），「感染症および寄生虫症」（25.2%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（15.5%）であった（表 2.7.6.2.1-8）。

全体で10%以上の患者に発現した有害事象は注射部位反応（14.6%），頭痛（11.7%）であった。全体で2例以上に発現した有害事象（A群，B_{emi}群，C群，D群，合計，以下同様）は注射部位反応（8例，1例，5例，1例，15例），頭痛（3例，1例，6例，2例，12例），上気道感染（7例，0例，2例，0例，9例），疲労（3例，1例，2例，0例，6例），関節痛（2例，1例，3例，0例，6例），下痢（1例，1例，3例，0例，5例），発熱（0例，2例，3例，0例，5例），毛髪成長異常（3例，0例，0例，0例，3例），歯痛（2例，0例，1例，0例，3例），鼻咽頭炎（1例，1例，1例，0例，3例），鉄欠乏性貧血，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（いずれも1例，0例，2例，0例，3例），インフルエンザ（0例，0例，3例，0例，3例），毛包炎，筋肉痛，小腸炎，咳嗽（いずれも2例，0例，0例，0例，2例），胸痛，気管支炎，四肢痛，齲歯，血栓性微小血管症，不安（いずれも1例，0例，1例，0例，2例），筋骨格硬直，筋痙縮，出血性関節症（いずれも0例，1例，1例，0例，2例），筋骨格痛，口腔咽頭痛，不眠症（いずれも0例，0例，

2例，0例，2例）であった（表 2.7.4.2.1.2.2-1）。この内，全体で2例以上に発現した副作用（A群，B_{emi}群，C 群，D 群，合計，以下同様）は注射部位反応（7例，1例，3例，0例，11例），毛髪成長異常（3例，0例，0例，0例，3例），疲労（2例，0例，0例，0例，2例），血栓性微小血管症（1例，0例，1例，0例，2例）であった（表 2.7.4.2.1.2.2-2）。

日本人のみを抽出すると，全体で2例以上に発現した有害事象（A 群，B_{emi}群，C 群，D 群，合計，以下同様）は下痢（0例，1例，1例，0例，2例），インフルエンザ（0例，0例，2例，0例，2例）であった（表 2.7.4.2.1.2.2-3，表 2.7.4.10-6）。この内，副作用は注射部位反応1例のみであり，全体で2例以上に発現した副作用はなかった（5.3.5.3-1 表 2.2-8）。

表 2.7.4.2.1.2.2-1 全体で2例以上に発現した有害事象の集計（BH29884試験の本剤投与例）

Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=13)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=49)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=7)	Total (N=103)
一般・全身障害および投与部位の状態					
注射部位反応	8 (23.5%)	1 (7.7%)	5 (10.2%)	1 (14.3%)	15 (14.6%)
疲労	3 (8.8%)	1 (7.7%)	2 (4.1%)	0	6 (5.8%)
発熱	0	2 (15.4%)	3 (6.1%)	0	5 (4.9%)
胸痛	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
感染症および寄生虫症					
上気道感染	7 (20.6%)	0	2 (4.1%)	0	9 (8.7%)
インフルエンザ	0	0	3 (6.1%)	0	3 (2.9%)
鼻咽頭炎	1 (2.9%)	1 (7.7%)	1 (2.0%)	0	3 (2.9%)
気管支炎	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
毛包炎	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	2 (5.9%)	1 (7.7%)	3 (6.1%)	0	6 (5.8%)
筋骨格硬直	0	1 (7.7%)	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
筋骨格痛	0	0	2 (4.1%)	0	2 (1.9%)
筋肉痛	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
筋痙縮	0	1 (7.7%)	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
四肢痛	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
出血性関節症	0	1 (7.7%)	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
胃腸障害					
下痢	1 (2.9%)	1 (7.7%)	3 (6.1%)	0	5 (4.9%)
歯痛	2 (5.9%)	0	1 (2.0%)	0	3 (2.9%)
小腸炎	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
齲歯	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
神経系障害					
頭痛	3 (8.8%)	1 (7.7%)	6 (12.2%)	2 (28.6%)	12 (11.7%)
皮膚および皮下組織障害					
毛髪成長異常	3 (8.8%)	0	0	0	3 (2.9%)
血液およびリンパ系障害					
鉄欠乏性貧血	1 (2.9%)	0	2 (4.1%)	0	3 (2.9%)
血栓性微小血管症	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
口腔咽頭痛	0	0	2 (4.1%)	0	2 (1.9%)
臨床検査					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.9%)	0	2 (4.1%)	0	3 (2.9%)
精神障害					
不安	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
不眠症	0	0	2 (4.1%)	0	2 (1.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.

Arm B: includes emicizumab prophylaxis period only.
Arm A, B and D patients on no previous prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

[表 2.7.6.2.1-8を改変]

表 2.7.4.2.1.2.2-2 全体で2例以上に発現した副作用の集計（BH29884試験の本剤投与例）

Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=13)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=49)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=7)	Total (N=103)
一般・全身障害および投与部位の状態					
注射部位反応	7 (20.6%)	1 (7.7%)	3 (6.1%)	0	11 (10.7%)
疲労	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
皮膚および皮下組織障害					
毛髪成長異常	3 (8.8%)	0	0	0	3 (2.9%)
血液およびリンパ系障害					
血栓性微小血管症	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.

Arm B: includes emicizumab prophylaxis period only.
Arm A, B and D patients on no previous prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

[表 2.7.6.2.1-9を改変]

表 2.7.4.2.1.2.2-3 全体で2例以上に発現した有害事象の集計（BH29884試験の本剤投与例）－日本人集団

Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=1)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=6)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=0)	Total (N=12)
胃腸障害					
下痢	0	1 (100.0%)	1 (16.7%)	0	2 (16.7%)
感染症および寄生虫症					
インフルエンザ	0	0	2 (33.3%)	0	2 (16.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.

Arm B: includes emicizumab prophylaxis period only.
Arm A, B and D patients on no previous prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

[表 2.7.4.10-6を改変]

2.7.4.2.1.2.3 BH29992試験

有害事象の頻度の高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（40.0%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（25.0%）及び「胃腸障害」（20.0%）であった（表 2.7.6.2.1-10）。

2例（10%）以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎，注射部位反応（いずれも3例），上気道感染，発熱，筋肉痛，貧血（いずれも2例）であった（表 2.7.4.2.1.2.3-1）。この内，副作用

は2例以上に認められた注射部位反応（3例）のみであった（表 2.7.4.2.1.2.3-2）。

日本人のみを抽出すると，全体で2例以上に発現した有害事象は筋肉痛2例であった（表 2.7.4.2.1.2.3-3，表 2.7.4.10-7）。副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.2.3-1　2例以上に発現した有害事象の集計（BH29992試験の本剤投与例）

Maintenance Dose at Enrollment
Protocol: BH29992 Snapshot: s29992a Snapshot Date: 14DEC2016 Cutoff Date: 28OCT2016

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1.5mg/kg emicizumab QW (N=20)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	3 (15.0%)
上気道感染	2 (10.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
注射部位反応	3 (15.0%)
発熱	2 (10.0%)
筋骨格系および結合組織障害	
筋肉痛	2 (10.0%)
血液およびリンパ系障害	
貧血	2 (10.0%)

Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.

[表 2.7.6.2.1-10を改変]

表 2.7.4.2.1.2.3-2 副作用の集計（BH29992試験の本剤投与例）

t_aet02_01_relm_mde_TRT APPROVED Adverse Events Related to Study Treatment, Treated Patients

Maintenance Dose at Enrollment
Protocol: BH29992 Snapshot: s29992a Snapshot Date: 14DEC2016 Cutoff Date: 28OCT2016

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1.5mg/kg emicizumab QW (N=20)
Total number of patients with at least one AE	3 (15.0%)
Overall total number of events	9
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one AE	3 (15.0%)
Total number of events	9
注射部位反応	3 (15.0%)

Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30082/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29992a/reports/t_aet02_01_relm_mde_TRT.out
19APR2017 16:01 Page 1 of 1

[表 2.7.6.2.1-11を再掲]

表 2.7.4.2.1.2.3-3 2例以上に発現した有害事象の集計（BH29992試験の本剤投与例）－日本人集団

Maintenance Dose at Enrollment
Protocol: BH29992 Snapshot: s29992a Snapshot Date: 14DEC2016 Cutoff Date: 28OCT2016

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)
筋骨格系および結合組織障害	
筋肉痛	2 (40.0%)

Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.

[5.3.5.3-1 表 2.3-2を改変]

2.7.4.2.1.2.4 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験

有害事象の頻度の高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（83.3%），「傷害，中毒および処置合併症」（77.8%）及び「胃腸障害」（55.6%）であった（5.3.5.3-1 表 2.4-1）。

全体で2例以上に発現した有害事象（0.3，1，3 mg/kg/週群，合計，以下同様）は鼻咽頭炎（5例，4例，1例，10例），挫傷（4例，2例，3例，9例），注射部位反応（1例，3例，4例，8例），齲歯（3例，2例，1例，6例），頭痛（4例，0例，1例，5例），擦過傷（3例，2例，0例，5例），咽頭炎（3例，1例，1例，5例），紅斑（2例，1例，0例，3例），上気道感染，下痢，筋肉痛，舌損傷（いずれも1例，1例，1例，3例），創傷（1例，0例，2例，3例），損傷，アレルギー性鼻炎（いずれも2例，0例，0例，2例），湿疹，血友病（いずれも1例，1例，0例，2例），感染性皮膚嚢腫，浮動性めまい（いずれも1例，0例，1例，2例），インフルエンザ，倦怠感，背部痛，尿管結石症（いずれも0例，1例，1例，2例），胃腸炎，悪心，アレルギー性結膜炎（いずれも0例，0例，2例，2例）であった（表 2.7.4.2.1.2.4-1）。この内，全体で2例以上

に発現した副作用（0.3，1，3 mg/kg/週群，合計，以下同様）は注射部位反応（1例，2例，4例，7例）であった（表 2.7.4.2.1.2.4-2）。

0.3 mg/kg/週群に比べて1及び3 mg/kg/週群で注射部位反応の頻度が高い傾向が認められた（表 2.7.4.2.1.6.4-2）以外は，明らかな用量依存的な有害事象の増加は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.2.4-1 全体で2例以上に発現した有害事象の集計（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Cutoff Date: ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term*	ACE002JP 0.3mg (N=6)	 1.0mg (N=6)	 3.0mg (N=6)	 Total (N=18)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	5 (83.3%)	4 (66.7%)	1 (16.7%)	10 (55.6%)
上気道感染	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (16.7%)
咽頭炎	3 (50.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	5 (27.8%)
インフルエンザ	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (11.1%)
胃腸炎	0	0	2 (33.3%)	2 (11.1%)
感染性皮膚嚢腫	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (11.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位反応	1 (16.7%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	8 (44.4%)
倦怠感	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (11.1%)
胃腸障害				
下痢	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (16.7%)
齲歯	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	6 (33.3%)
悪心	0	0	2 (33.3%)	2 (11.1%)
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (16.7%)
背部痛	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (11.1%)
神経系障害				
頭痛	4 (66.7%)	0	1 (16.7%)	5 (27.8%)
浮動性めまい	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (11.1%)
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	4 (66.7%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	9 (50.0%)
擦過傷	3 (50.0%)	2 (33.3%)	0	5 (27.8%)
舌損傷	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (16.7%)
創傷	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	3 (16.7%)
損傷	2 (33.3%)	0	0	2 (11.1%)
皮膚および皮下組織障害				
紅斑	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	3 (16.7%)
湿疹	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	2 (11.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
アレルギー性鼻炎	2 (33.3%)	0	0	2 (11.1%)
眼障害				
アレルギー性結膜炎	0	0	2 (33.3%)	2 (11.1%)
腎および尿路障害				
尿管結石症	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (11.1%)
先天性、家族性および遺伝性障害				
血友病	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	2 (11.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurences of the same AE in an individual are counted only once.
*注射部位反応 are reported by high level term.

[5.3.5.3-1 表 2.4-1を改変]

表 2.7.4.2.1.2.4-2 全体で2例以上に発現した副作用の集計（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Cutoff Date: ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	ACE002JP			
MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term*	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)
一般・全身障害および投与部位の状態 注射部位反応	1 (16.7%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	7 (38.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurences of the same AE in an individual are counted only once.

*注射部位反応 are reported by high level term.

[5.3.5.3-1 表 2.4-3を改変]

2.7.4.2.1.2.5 本剤を投与された全患者

有害事象の頻度の高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（34.8%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（32.6%）及び「胃腸障害」（19.9%）であり，個々の試験で認められたものと大きな違いはなかった（表 2.7.4.2.1.7-2）。

本剤を投与された全患者の5%以上に発現した有害事象は注射部位反応（26例，18.4%），頭痛（17例，12.1%），鼻咽頭炎（16例，11.3%），上気道感染（14例，9.9%），挫傷（11例，7.8%），下痢（9例，6.4%），発熱，齲歯，関節痛（いずれも8例，5.7%），筋肉痛（7例，5.0%）であった（表 2.7.4.2.1.2.5-1）。事象についても，個々の試験で認められたものと同様であった。本剤を投与された全患者の5%以上に発現した副作用は，注射部位反応（21例，14.9%）であった（表 2.7.4.2.1.2.5-2）。

表 2.7.4.2.1.2.5-1　本剤を投与された全患者で発現頻度が5%以上の有害事象の集計（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Adverse Events with Incidence >=5% by System Organ Class and Preferred Term, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term*	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
一般・全身障害および投与部位の状態											
注射部位反応	8 (23.5%)	1 (7.7%)	5 (10.2%)	1 (14.3%)	15 (14.6%)	3 (15.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	8 (44.4%)	26 (18.4%)
発熱	0	2 (15.4%)	3 (6.1%)	0	5 (4.9%)	2 (10.0%)	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	8 (5.7%)
神経系障害											
頭痛	3 (8.8%)	1 (7.7%)	6 (12.2%)	2 (28.6%)	12 (11.7%)	0	4 (66.7%)	0	1 (16.7%)	5 (27.8%)	17 (12.1%)
感染症および寄生虫症											
鼻咽頭炎	1 (2.9%)	1 (7.7%)	1 (2.0%)	0	3 (2.9%)	3 (15.0%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	1 (16.7%)	10 (55.6%)	16 (11.3%)
上気道感染	7 (20.6%)	0	2 (4.1%)	0	9 (8.7%)	2 (10.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (16.7%)	14 (9.9%)
傷害、中毒および処置合併症											
挫傷	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (5.0%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	9 (50.0%)	11 (7.8%)
胃腸障害											
下痢	1 (2.9%)	1 (7.7%)	3 (6.1%)	0	5 (4.9%)	1 (5.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (16.7%)	9 (6.4%)
齲歯	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)	0	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	6 (33.3%)	8 (5.7%)
筋骨格系および結合組織障害											
関節痛	2 (5.9%)	1 (7.7%)	3 (6.1%)	0	6 (5.8%)	1 (5.0%)	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	8 (5.7%)
筋肉痛	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)	2 (10.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (16.7%)	7 (5.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurences of the same AE in an individual are counted only once.
*注射部位反応 are reported by high level term.
AEs with Incidence >=5% are selected on the "All Patients" column.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/t_aet02_01_inc5.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/reports/t_aet02_01_inc5_SAF.out
19APR2017 14:39

Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2.4-2を再掲]

表 2.7.4.2.1.2.5-2　本剤を投与された全患者で発現頻度が5%以上の副作用の集計（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Adverse Events Related to Study Treatment with Incidence >=5% by System Organ Class and Preferred Term, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term*	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
一般・全身障害および投与部位の状態											
注射部位反応	7 (20.6%)	1 (7.7%)	3 (6.1%)	0	11 (10.7%)	3 (15.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	7 (38.9%)	21 (14.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurences of the same AE in an individual are counted only once.
*注射部位反応 are reported by high level term.
AEs with Incidence >=5% are selected on the "All Patients" column.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/t_aet02_01_inc5_relm.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/reports/t_aet02_01_inc5_relm_SAF.out
19APR2017 14:49

Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2.4-4を再掲]

2.7.4.2.1.3 重症度別有害事象

2.7.4.2.1.3.1 本剤の定期投与とバイパス製剤の出血時止血療法の比較（BH29884試験のA群と $B_{control}$ 群の比較）

$B_{control}$ 群及びA群のほとんどの有害事象の重症度はグレード1又は2であった（5.3.5.1-1 7.4.1章）。重症度がグレード3以上であった有害事象は，$B_{control}$ 群の4例（22.2%）に6件（グレード3の医療機器関連感染，医療機器関連敗血症，尿路感染，胃腸出血，出血性関節症，グレード4の硬膜下出血），A群の3例（8.8%）に3件（グレード3の鉄欠乏性貧血，皮膚壊死，グレード4の血栓性微小血管症）認められた（5.3.5.3-1 表 2.2-9，表 2.2-13）。いずれの事象も重篤な有害事象であった。

グレード3以上の重篤な有害事象の傾向は群間で異なっており，出血又は感染に関連した事象が $B_{control}$ 群で認められたのに対し，血栓塞栓性事象（皮膚壊死）及び血栓性微小血管症がA群で認められた。

日本人では重症度がグレード3以上の有害事象が $B_{control}$ 群で1例に2件（胃腸出血，出血性関節症）認められ，A群では認められなかった（5.3.5.3-1 表 2.2-10）。

2.7.4.2.1.3.2 BH29884試験において本剤を投与された全患者

ほとんどの有害事象の重症度はグレード1又は2であった（5.3.5.1-1 7.4.2章）。重症度がグレード3以上であった有害事象は，8例（7.8%）に11件認められた。投与群ごとの内訳は，前項で記載したA群の3例3件に加え，B_{emi} 群の1例（7.7%）に1件（グレード3の出血性関節症），C群の4例（8.2%）に7件（グレード3の血栓性微小血管症，海綿静脈洞血栓症，動悸，頭痛，血尿，グレード4の敗血症，出血性胃潰瘍）認められた。2例以上に認められたグレード3以上の有害事象は血栓性微小血管症（2例）であった（表 2.7.4.2.1.3.2-1）。

日本人ではグレード3以上の有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2.1.1.5-2）。

表 2.7.4.2.1.3.2-1 本剤を投与された全患者で重症度がグレード3以上の有害事象の集計 (BH29884試験の本剤投与例)

t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_gradege3_SAP2 APPROVED Grade >=3 Adverse Events, SAP2
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=13)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=49)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=7)	Total (N=103)
Total number of patients with at least one AE	3 (8.8%)	1 (7.7%)	4 (8.2%)	0	8 (7.8%)
Overall total number of events	3	1	7	0	11
血液およびリンパ系障害					
Total number of patients with at least one AE	2 (5.9%)	0	1 (2.0%)	0	3 (2.9%)
Total number of events	2	0	1	0	3
血栓性微小血管症	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
鉄欠乏性貧血	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
感染症および寄生虫症					
Total number of patients with at least one AE	0	0	2 (4.1%)	0	2 (1.9%)
Total number of events	0	0	2	0	2
海綿静脈洞血栓症	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
敗血症	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
胃腸障害					
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Total number of events	0	0	1	0	1
出血性胃潰瘍	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害					
Total number of patients with at least one AE	0	1 (7.7%)	0	0	1 (1.0%)
Total number of events	0	1	0	0	1
出血性関節症	0	1 (7.7%)	0	0	1 (1.0%)
心臓障害					
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Total number of events	0	0	1	0	1
動悸	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
神経系障害					
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Total number of events	0	0	1	0	1
頭痛	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Arm B: includes emicizumab prophylaxis period only.
Arm A, B and D patients on no previous prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/
t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_gradege3_SAP2.out
18APR2017 21:08

t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_gradege3_SAP2 APPROVED Grade >=3 Adverse Events, SAP2
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=13)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=49)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=7)	Total (N=103)
腎および尿路障害					
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Total number of events	0	0	1	0	1
血尿	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害					
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
Total number of events	1	0	0	0	1
皮膚壊死	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Arm B: includes emicizumab prophylaxis period only.
Arm A, B and D patients on no previous prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/
t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_gradege3_SAP2.out
18APR2017 21:08 Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 表 2.2-14を再掲]

2.7.4.2.1.3.3 BH29992試験

ほとんどの有害事象の重症度はグレード1又は2であった。重症度がグレード4であった有害事象は認められず，重症度がグレード3であった有害事象は3例（15.0%）に3件（カテーテル留置部位感染，虫垂炎，口腔内出血）認められた（表 2.7.4.2.1.3.3-1）。これらの事象はいずれも重篤な有害事象であり，治験薬との因果関係は否定された。いずれの事象も治験薬の用量調整又は休薬をせずに回復した。

日本人では重症度がグレード3の有害事象が1例に1件（口腔内出血）認められた（表 2.7.4.2.1.3.3-2）。本事象と本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.3.3-1 重症度がグレード3以上の有害事象の集計（BH29992試験の本剤投与例）

t_aet02_01_gradege3_mde_TRT APPROVED Grade >=3 Adverse Events, Treated Patients

Maintenance Dose at Enrollment
Protocol: BH29992 Snapshot: s29992a Snapshot Date: 14DEC2016 Cutoff Date: 28OCT2016

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1.5mg/kg emicizumab QW (N=20)
Total number of patients with at least one AE	3 (15.0%)
Overall total number of events	3
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one AE	2 (10.0%)
Total number of events	2
カテーテル留置部位感染	1 (5.0%)
虫垂炎	1 (5.0%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one AE	1 (5.0%)
Total number of events	1
口腔内出血	1 (5.0%)

Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30082/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29992a/reports/t_aet02_01_gradege3_mde_TRT.out
19APR2017 16:08 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2.3-9を再掲]

表 2.7.4.2.1.3.3-2 重症度がグレード3以上の有害事象の集計（BH29992試験の本剤投与例）－日本人集団

t_aet02_01_gradege3_mde_jpn_TRT APPROVED Grade >=3 Adverse Events, Patients enrolled at Japanese sites, Treated Patients

Maintenance Dose at Enrollment
Protocol: BH29992 Snapshot: s29992a Snapshot Date: 14DEC2016 Cutoff Date: 28OCT2016

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)
Total number of patients with at least one AE	1 (20.0%)
Overall total number of events	1
胃腸障害	
Total number of patients with at least one AE	1 (20.0%)
Total number of events	1
口腔内出血	1 (20.0%)

Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30082/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29992a/reports/t_aet02_01_gradege3_mde_jpn_TRT.out
19APR2017 16:09 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2.3-10を再掲]

2.7.4.2.1.3.4 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験

ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。重症度が高度の有害事象は11.1%（2/18例，虫垂炎，腸間膜血腫各1例）に認められた（表 2.7.4.2.1.3.4-1）。いずれも重篤な有害事象であり，治験薬との因果関係は否定された。腸間膜血腫では治験薬の投与間隔の変更又は休薬に至ったものの，いずれの事象も治療により回復した。

表 2.7.4.2.1.3.4-1 重症度別発現頻度及び重症度が高度の有害事象の集計（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Protocol(s): ACE001JP and ACE002JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	Intensity: Mild No. (%)	Moderate No. (%)	Severe No. (%)
Treatment: ACE910 0.3 mg/kg; N = 6				
ALL BODY SYSTEMS				
Total Pts with at Least one AE	6 (100.0)	6 (100.0)	1 (16.7)	-
Total Number of AEs	75	72	3	-
Treatment: ACE910 1 mg/kg; N = 6				
ALL BODY SYSTEMS				
Total Pts with at Least one AE	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	2 (33.3)
Total Number of AEs	46	38	6	2
感染症および寄生虫症				
虫垂炎	1 (16.7)	-	-	1 (16.7)
胃腸障害				
腸間膜血腫	1 (16.7)	-	-	1 (16.7)
Treatment: ACE910 3 mg/kg; N = 6				
ALL BODY SYSTEMS				
Total Pts with at Least one AE	6 (100.0)	6 (100.0)	3 (50.0)	-
Total Number of AEs	48	44	4	-
Treatment: Total; N = 18				
ALL BODY SYSTEMS				
Total Pts with at Least one AE	18 (100.0)	18 (100.0)	9 (50.0)	2 (11.1)
Total Number of AEs	169	154	13	2

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AEs that occurred after dose modification were summarized to the group of first dose.
Data cutoff date: 30SEP2016

[5.3.3.2-1 Table 16.5-7を改変]

2.7.4.2.1.4 死亡

いずれの臨床試験においてもデータカットオフまでに死亡例は認められなかった（表 2.7.4.2.1.1.1-1，表 2.7.4.2.1.1.5-1）。

データカットオフ後，BH29884試験 C 群の1例が重篤な直腸出血の治療のためにバイパス製剤を併用した後に，重篤な血栓性微小血管症を発現し，直腸出血により死亡した（2.7.4.2.1.6.3(2)）。

海外における患者救済を目的とした治験外治験薬提供プログラムにて本剤の投与を受けていた患者において，頭蓋内出血及び播種性のメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）による死亡例が1例報告された。本患者は，生命を脅かす恐れのある出血の病歴及び免疫寛容導入療法の治療歴があり，FVIII に対するインヒビターを保有する38歳男性であった。詳細は，2.7.4.2.2.1に記載した。

2.7.4.2.1.5 重篤な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 本剤の定期投与とバイパス製剤の出血時止血療法の比較（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）

重篤な有害事象の発現頻度は，$B_{control}$ 群と A 群でそれぞれ22.2%（4/18例）及び11.8%（4/34例）であった。両群で重篤な有害事象のタイプは異なっていた。$B_{control}$ 群の重篤な有害事象は筋骨格系及び非筋骨格系の出血（胃腸出血，出血性関節症及び硬膜下出血）又は感染症（医療

機器関連感染，医療機器関連敗血症及び尿路感染）であった。なお，本試験では，重篤な有害事象の定義に合致する出血は，重篤な有害事象として報告されたが，重篤ではない出血は有害事象として報告されなかった。A 群では血栓塞栓性の重篤な有害事象（表在性血栓性静脈炎とそれと同時に発現した皮膚壊死）が1例に認められ，もう1例に血栓性微小血管症が認められた（表 2.7.4.2.1.5.1-1，2.7.4.2.1.6.3）。これらの事象は本剤定期投与にバイパス製剤を併用投与された後に発現し，いずれの患者もこれらの重篤な有害事象により投与中止に至った。A 群に発現した他の重篤な有害事象は鉄欠乏性貧血及び筋肉内出血各1例であった。重篤な有害事象の内，治験薬との因果関係が否定されなかったのは，A 群の2例3件（血栓性微小血管症，皮膚壊死，表在性血栓性静脈炎）であった。

BH29884試験でデータカットオフまでに発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.10-8に示した。

日本人での重篤な有害事象の発現は，$B_{control}$ 群で1/1例（胃腸出血，出血性関節症）に認められたが，A 群では認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5.1-1 重篤な有害事象の集計（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）

t_aet02_01_il04_ip21_ip11_ipae_serm_SAP1 APPROVED Serious Adverse Events, SAP 1
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: no prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: no prophylaxis (N=18)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)
Total number of patients with at least one AE	4 (22.2%)	4 (11.8%)
Overall total number of events	7	5
筋骨格系および結合組織障害		
Total number of patients with at least one AE	2 (11.1%)	1 (2.9%)
Total number of events	2	1
出血性関節症	2 (11.1%)	0
筋肉内出血	0	1 (2.9%)
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one AE	2 (11.1%)	0
Total number of events	3	0
医療機器関連感染	1 (5.6%)	0
医療機器関連敗血症	1 (5.6%)	0
尿路感染	1 (5.6%)	0
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one AE	0	2 (5.9%)
Total number of events	0	2
血栓性微小血管症	0	1 (2.9%)
鉄欠乏性貧血	0	1 (2.9%)
胃腸障害		
Total number of patients with at least one AE	1 (5.6%)	0
Total number of events	1	0
胃腸出血	1 (5.6%)	0
血管障害		
Total number of patients with at least one AE	0	1 (2.9%)
Total number of events	0	1
表在性血栓性静脈炎	0	1 (2.9%)
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one AE	1 (5.6%)	0
Total number of events	1	0
硬膜下出血	1 (5.6%)	0
皮膚および皮下組織障害		
Total number of patients with at least one AE	0	1 (2.9%)
Total number of events	0	1
皮膚壊死	0	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Arm B: includes no prophylaxis period only.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/
t_aet02_01_il04_ip21_ip11_ipae_serm_SAP1.out
18APR2017 21:03 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2.2-20を再掲]

2.7.4.2.1.5.2 BH29884試験において本剤を投与された全患者

重篤な有害事象は本剤を投与された患者の内，8.7%（9/103例に12件）に認められた。前項で示した A 群の事象の他，5例に7件認められた（表 2.7.4.2.1.5.5-1，表 2.7.4.10-8）。

- B 群で本剤に切り替えた患者（B_{emi} 群）の7.7%（1/13例に1件，出血性関節症）
- C 群の8.2%（4/49例に6件，敗血症及び血栓性微小血管症を発現した1例，出血性胃潰瘍及び海綿静脈洞血栓症を発現した1例，血尿，頭痛各1例）

これらの内，治験薬との因果関係が否定されなかったのは，前項で示した A 群の2例3件の他，C 群の2例2件（海綿静脈洞血栓症，血栓性微小血管症）であった。

日本人での重篤な有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.3 BH29992試験

重篤な有害事象は15.0%（3/20例，虫垂炎，カテーテル留置部位感染，口腔内出血各1例）に認められた（表 2.7.4.2.1.5.5-1，表 2.7.4.10-9）。いずれの事象も手術又は処置と関連しており，いずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれの事象も治験薬の用量調整又は休薬をせずに回復した。

日本人患者での重篤な有害事象の発現例は，口腔内出血1例であった。

2.7.4.2.1.5.4 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験

重篤な有害事象は27.8%（5/18例，5件）に認められた（表 2.7.4.2.1.5.5-1，表 2.7.4.10-10）。いずれも治験薬との因果関係は否定された。各群の内訳は0.3 mg/kg/週群に1例［血友病（医師記載事象名：血友病による舌尖部皮下出血）］，1 mg/kg/週群に3例［虫垂炎，腸間膜血腫，血友病（医師記載事象名：血友病による左股関節出血）各1例］，及び3 mg/kg/週群に1例（裂傷）であった。1 mg/kg/週群の腸間膜血腫は休薬に至った事象であった。事象軽快により，本剤投与を再開し，データカットオフ時点で，3 mg/kg/週で投与継続中であった。

上記の内，ACE002JP 試験移行例16例において，移行後に発現した重篤な有害事象は25.0%（4/16例，4件）に認められた。各群の内訳は0.3 mg/kg/週群に1例（血友病），1 mg/kg/週群に2例（虫垂炎，腸間膜血腫），及び3 mg/kg/週群に1例（裂傷）であった。

2.7.4.2.1.5.5 本剤を投与された全患者

本剤投与患者における重篤な有害事象は12.1%（17/141例，20件）に認められた。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は2.8%（4/141例，5件）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は虫垂炎（2例，BH29992試験並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験に各1例），血栓性微小血管症（2例，いずれも BH29884試験），血友病［2例（医師記載事象名：血友病による舌尖部皮下出血，血友病による左股関節出血），いずれも ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験］であり，この内本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は血栓性微小血管症2例であった（表 2.7.4.2.1.5.5-1）。

頻度の高かった重篤な有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（3.5%，5/141例），「胃腸障害」及び「血液およびリンパ系障害」（いずれも2.1%，3/141例）であった。

日本人での重篤な有害事象は，6/35例（BH29884試験では認められず，BH29992試験の口腔内出血1例，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の全発現例）に認められ，これらの有害事象は，いずれも本剤との因果関係が否定された。

表 2.7.4.2.1.5.5-1　重篤な有害事象の集計（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Summary of Serious Adverse Events, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term*	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
Total number of patients with at least one AE	4 (11.8%)	1 (7.7%)	4 (8.2%)	0	9 (8.7%)	3 (15.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	5 (27.8%)	17 (12.1%)
Total number of AEs	5	1	6	0	12	3	1	3	1	5	20
感染症および寄生虫症											
Total number of patients with at least one AE	0	0	2 (4.1%)	0	2 (1.9%)	2 (10.0%)	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	5 (3.5%)
Total number of AEs	0	0	2	0	2	2	0	1	0	1	5
虫垂炎	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	2 (1.4%)
カテーテル留置部位感染	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
海綿静脈洞血栓症	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
敗血症	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
胃腸障害											
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (5.0%)	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	3 (2.1%)
Total number of AEs	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	3
口腔内出血	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
出血性胃潰瘍	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
腸間膜血腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	1 (0.7%)
血液およびリンパ系障害											
Total number of patients with at least one AE	2 (5.9%)	0	1 (2.0%)	0	3 (2.9%)	0	0	0	0	0	3 (2.1%)
Total number of AEs	2	0	1	0	3	0	0	0	0	0	3
血栓性微小血管症	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (1.4%)
鉄欠乏性貧血	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.
*注射部位反応 are reported by high level term.

Summary of Serious Adverse Events, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term*	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
筋骨格系および結合組織障害											
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	1 (7.7%)	0	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (1.4%)
Total number of AEs	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	2
筋肉内出血	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
出血性関節症	0	1 (7.7%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
先天性、家族性および遺伝性障害											
Total number of patients with at least one AE	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	2 (11.1%)	2 (1.4%)
Total number of AEs	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	2
血友病	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	2 (11.1%)	2 (1.4%)
血管障害											
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Total number of AEs	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
表在性血栓性静脈炎	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症											
Total number of patients with at least one AE	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (5.6%)	1 (0.7%)
Total number of AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
裂傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (5.6%)	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.
*注射部位反応 are reported by high level term.

Summary of Serious Adverse Events, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term*	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
神経系障害											
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Total number of AEs	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
頭痛	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
腎および尿路障害											
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Total number of AEs	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
血尿	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害											
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Total number of AEs	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
皮膚壊死	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.
*注射部位反応 are reported by high level term.

[5.3.5.3-1 表 2.4-5を再掲]

2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象

本項では治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象，AESI及び注射部位反応について記載する。

2.7.4.2.1.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

本剤投与患者における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は2.1%（3/141例，5件）であった。いずれの治験薬の投与中止に至った有害事象も本剤との因果関係は否定されなかった。2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

各試験の内訳は，BH29884試験が2/103例（1.9%）に3件（血栓性微小血管症，1例に発現した皮膚壊死及び表在性血栓性静脈炎），BH29992試験には認められず，ACE001JP 試験 Part C及び ACE002JP 試験が1/18例（5.6%）に2件［いずれも注射部位反応（注射部位紅斑）］であった（表 2.7.4.2.1.6.1-1）。

BH29884試験の発現例は，いずれも A 群の患者であった。血栓性微小血管症，表在性血栓性静脈炎及び皮膚壊死の重症度はそれぞれグレード4，2及び3であった。これらの事象は治療により又は無治療で軽快又は回復に至った。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の発現例は，1 mg/kg/週群の患者であった。重症度はいずれも軽度であり，非重篤であり，抗ヒスタミン薬の投与により回復した。患者は蕁麻疹の合併症があり，続けて本剤を投与された際に全身性の遅延型アレルギー反応が発現する懸念があったために治験責任医師は投与中止を決定した。

日本人のみを抽出すると，治験薬の投与中止に至った有害事象は，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の1例のみであった。

データカットオフまでに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を BH29884試験並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験についてそれぞれ表 2.7.4.10-11並びに表 2.7.4.10-12に示した。

表 2.7.4.2.1.6.1-1　中止に至った有害事象の集計（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Adverse Events Leading to Discontinuation from Treatment, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term*	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
Total number of patients with at least one AE	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	3 (2.1%)
Total number of AEs	3	0	0	0	3	0	0	2	0	2	5
一般・全身障害および投与部位の状態											
Total number of patients with at least one AE	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	1 (0.7%)
Total number of AEs	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	2
注射部位反応	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	1 (0.7%)
血液およびリンパ系障害											
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Total number of AEs	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
血栓性微小血管症	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
血管障害											
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Total number of AEs	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
表在性血栓性静脈炎	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害											
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Total number of AEs	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
皮膚壊死	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.
*注射部位反応 are reported by high level term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/t_aet02_01.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/reports/t_aet02_01_SAF_disc.out
19APR2017 14:40
1

[5.3.5.3-1 表 2.4-6を再掲]

2.7.4.2.1.6.2 治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象

本剤投与例における治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象は，患者を対象とした試験で3.5%（5/141例，5件）に認められた。この内，治験薬の用量調整に至った有害事象は認められず，いずれも休薬に至った有害事象であった。治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象の内，副作用は3例であった。2例以上に認められた治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象はなかった。

各試験の内訳は，BH29884試験が3.9%（4/103例，海綿静脈洞血栓症，血栓性微小血管症，血尿及び点状出血）に認められ，BH29992試験には認められず，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験が5.6%（1/18例，腸間膜血腫）に認められた（表 2.7.4.2.1.6.2-1）。

BH29884試験の発現例はいずれも C 群の患者であった。本剤との因果関係が否定されなかったのは，海綿静脈洞血栓症，血栓性微小血管症及び点状出血であった。点状出血は重症度がグレード1であり，重篤な有害事象ではなかった。海綿静脈洞血栓症，血栓性微小血管症及び血尿の重症度はグレード3であり，いずれも重篤な有害事象であった。4事象とも回復に至った。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の発現例は1 mg/kg/週群の患者であった。治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象であり，重症度は高度であり，治療により回復した。

日本人のみを抽出すると，治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象は，BH29884試験及び BH29992試験では認められず，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の該当例であった。

表 2.7.4.2.1.6.2-1　治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象の集計（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

AE Leading to Dose Modification/ Interruption, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term*	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
Total number of patients with at least one AE	0	0	4 (8.2%)	0	4 (3.9%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	5 (3.5%)
Total number of AEs	0	0	4	0	4	0	0	1	0	1	5
胃腸障害											
Total number of patients with at least one AE	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	1 (0.7%)
Total number of AEs	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
腸間膜血腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	1 (0.7%)
感染症および寄生虫症											
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Total number of AEs	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
海綿静脈洞血栓症	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
血液およびリンパ系障害											
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Total number of AEs	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
血栓性微小血管症	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
腎および尿路障害											
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Total number of AEs	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
血尿	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.
*注射部位反応 are reported by high level term.

AE Leading to Dose Modification/ Interruption, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term*	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
皮膚および皮下組織障害											
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Total number of AEs	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
点状出血	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.
*注射部位反応 are reported by high level term.

[5.3.5.3-1 表 2.4-7を再掲]

2.7.4.2.1.6.3 AESI

以下の項目について集計を行った。

- 血栓塞栓性事象
- 血栓性微小血管症
- 全身性過敏症反応，及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応

(1) 血栓塞栓性事象

血栓塞栓性事象は，本剤投与患者で2/141例（1.4%）及び $B_{control}$ 群（本剤定期投与非実施）で1/18例（5.6%）認められた。いずれの患者も BH29884試験参加例であった（表 2.7.4.2.1.1.5-1及び表 2.7.4.2.1.1.1-1）。

- $B_{control}$ 群（本剤定期投与非実施）の1例において，深部静脈血栓症が発現した。本事象は非重篤であり，重症度はグレード2，治療をせずに回復した。患者は深部静脈血栓症の既往歴があった。
- A 群（本剤定期投与期間中）の1例において，重篤な有害事象である皮膚壊死と表在性血栓性静脈炎が同時に発現した。これらの事象は，右膝の特発性の出血性関節症（Day 145に発現）及び右脛部の特発性出血（Day 146に発現）の治療のために aPCC 101 U/kg/日を連続2日間，自己投与後に診断された。本剤投与は恒久的に中止され，aPCC も中止された。データカットオフ時点で，支持療法にて軽快していた（抗凝固剤投与なし）。
- C 群（本剤定期投与期間中）の1例において，重篤な有害事象である海綿静脈洞血栓症が同時に発現した。本患者は，膝の関節出血の治療のために，200 U/kg/日を超える投与量での連続2日間の投与を含めて，連続4日間 aPCC が自己投与された。aPCC の最後の投与後，重篤な有害事象である海綿静脈洞血栓症と診断され，aPCC は中止された。本剤を休薬し，抗凝固剤を投与せずに18日後に事象は回復した。重篤な有害事象が回復した後，約10日後に本剤の投与を再開し，データカットオフ時点で血栓塞栓性事象の再発は認められていない。

BH29884試験及び BH29992試験では，血栓塞栓性事象を AESI として直ちに治験依頼者へ報告する事象としていた。上で記載した事象は eCRF のチェックボックス又は血栓塞栓性事象 SMQ（表 2.7.4.1.2.5.1-2）により確認されたものであった。いずれかの方法により BH29884試験で報告されたすべての事象の一覧を表 2.7.4.2.1.6.3-1に示した。更に，SMQ を使って全試験で潜在的な血栓塞栓性事象の検索を行った。その結果，BH29884試験以外の試験では血栓塞栓性事象は検出されなかった。

本剤投与例で発現した血栓塞栓性事象はいずれも重篤な有害事象であり，重症度はグレード2（表在性血栓性静脈炎）及び3（皮膚壊死及び海綿静脈洞血栓症），本剤との因果関係は否定されなかった。血栓塞栓性事象を発現した2例の患者は，発現前，本剤定期投与とともに aPCC を投与されていた。この内，1例では事象回復後，本剤の投与を再開したが，それ以降同様の事象は発現していない。

血栓塞栓性事象は，日本人では認められなかった。

表 2.7.4.2.1.6.3-1 血栓塞栓性事象の一覧（BH29884試験）

l_ael02_06_thromb_il02_ip23_ip13_SAP1 APPROVED Listing of Adverse Events of Special Interest: Thromboembolic Events, SAP 1
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: both periods: Before and after up-titration

Center/Patient ID - Age/Sex/Race Adverse Event MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset (Original/ Emicizumab/ Up-Titr.)	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Grade (0)	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)	Event Occurrence Reference Time Point (3)	AESI Identified by (4)
Treatment: B: no prophylaxis										
287105/2201 - 30/M/Black or African American										
DEEP VEIN THROMBOSIS	92/-78/NA	1	No	2	No	3	No	6	1	B
Treatment: A:1.5mg/kg emicizumab QW										
286047/1814 - 42/M/White										
SKIN NECROSIS	147/147/NA		Yes	3	Yes	5	Yes	5	1	T
THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIAL	149/149/NA		Yes	2	Yes	5	No	5	1	B
Treatment: C:1.5mg/kg emicizumab QW										
289318/2171 - 22/M/White										
CAVERNOUS SINUS THROMBOSIS	134/134/NA	18	Yes	3	Yes	3	Yes	4	1	B

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1.
(0) Grade: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life threatening.
(1) Outcome: 1 = fatal; 2 = not recovered/not resolved; 3 = recovered/resolved; 4 = recovered/resolved with sequelae; 5 = recovering/resolving; 6 = unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = dose increased; 2 = dose not changed; 3 = dose reduced; 4 = drug interrupted; 5 = drug withdrawn; 6 = not applicable; 7 = unknown.
(3) Event Occurrence Reference Time Point: 1 = not applicable; 2 = event occurred immediately after injection; 3 = event occurred within 24 hours after end of injection.
(4) AESI identified by: T = Tick Box on eCRF; S = SMQ or Roche Standard AEGT Search; B = Both
Arm A and B patients on no previous prophylaxis randomized to emicizumab prophylaxis or no prophylaxis (possibility to switch to emicizumab after 24 weeks); Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agents; Arm D patients on no previous prophylaxis
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/l_ael02_06_thromb.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/l_ael02_06_thromb_il02_ip23_ip13_SAP1.out
19DEC2016 18:26

[5.3.5.1-1 Table 43を再掲]

(2) 血栓性微小血管症

血栓性微小血管症はデータカットオフまでに2/141例（1.4%）（データカットオフ後に追加で1例発現した，以下参照）に認められた。いずれの患者も BH29884試験参加例であった（表 2.7.4.2.1.1.5-1）。血栓性微小血管症はいずれも重篤な有害事象であり，重症度はグレード3及び4，本剤との因果関係は否定されなかった（表 2.7.4.2.1.6.3-2）。

いずれの患者も，発現前，本剤定期投与とともに aPCC を投与されていた。この内，1例では事象回復後，本剤の投与を再開したが，それ以降同様の事象は発現していない。

- A 群（本剤投与期間中）の1例において，Day 48に左膝の外傷性の出血性関節症の治療のために aPCC 94 U/kg が1回投与された。16時間半後，Day 49には左肘の特発性出血があらわれ，aPCC 94 U/kg が1回投与された。Day 50には右側の腰痛があったと報告され，それを内出血によるものと自己判断して rFVIIa 製剤85 μg/kg を2回，投与予定分の本剤1.5 mg/kg，更に aPCC 94 U/kg を2回，自己投与された。翌日，Day 51に，受診。血小板減少症（血小板数：17 × 10^9/L），高ビリルビン血症（総ビリルビン：7.5 mg/dL），急性腎不全（クレアチニン：4.08 mg/dL）を認めた。血栓性微小血管症との診断により，血漿交換療法，血液透析及び支持治療により治療された。本剤投与は恒久的に中止され，aPCC も中止された。患者の状態は改善し（その間，rFVIIa 製剤85～94 μg/kg を5回投与された），血栓性微小血管症は Day 65に回復した。治験責任医師は血栓性微小血管症を，本剤及びバイパス製剤（aPCC 及び rFVIIa 製剤）との関連性ありと判断した。
- C 群（本剤投与期間中）の1例において，Day 218に右足首の外傷性の出血性関節症のために aPCC 74 U/kg が1回，投与予定分の本剤1.5 mg/kg が投与された。Day 219に aPCC 74 U/kg を2回，Day 220にも同じ出血に対して aPCC 74 U/kg を2回投与され，その後，腹痛及び嘔吐が発現した。Day 222に救急治療室に搬送。血小板減少症（血小板数：35 × 10^9/L），急性腎不全（クレアチニン：6.31 mg/dL），溶血（LDH；830 U/L），末梢血塗抹標本で強拡大視野あたり3～4個の破砕赤血球がみられた。血栓性微小血管症と診断され，支持治療のために ICU に収容された。本剤投与は休薬し，aPCC も中止された。なお，臨床検査値は血漿交換療法又は透析などの介入処置なしに改善した。Day 230に退院した。Day 239に血栓性微小血管症は回復し，本剤の投与を再開し，データカットオフ時点で血栓性微小血管症は再発していない。治験責任医師はこの事象を，本剤及び併用薬との関連性ありと判定した。

BH29884試験でのこれらの事象の発現により，BH29884試験，BH29992試験及び ACE002JP 試験の治験実施計画書を改訂した（5.3.5.1-1 3.9.11.2）。SMQ（表 2.7.4.1.2.5.1-2）を使って全試験で潜在的な血栓性微小血管症の検索を行った。その結果，BH29884試験について上で記載した事象の他には検出されなかった（表 2.7.4.2.1.1.5-1）。

血栓性微小血管症は，日本人では認められなかった。

表 2.7.4.2.1.6.3-2　血栓性微小血管症の一覧（BH29884試験）

l_ael02_06_tma_il02_ip23_ip13_SAP1 APPROVED Listing of Thrombotic Microangiopathy, SAP 1
Protocol: BH29884　Snapshot: k29884a　Snapshot Date: 16DEC2016　Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: both periods: Before and after up-titration

Center/Patient ID - Age/Sex/Race Adverse Event MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset (Original/ Emicizumab/ Up-Titr.)	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Grade (0)	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)	Event Occurrence Reference Time Point (3)
Treatment: A:1.5mg/kg emicizumab QW									
286047/1811 - 36/M/White THROMBOTIC MICROANGIOPATHY	50/50/NA	16	Yes	4	Yes	3	Yes	5	1
Treatment: C:1.5mg/kg emicizumab QW									
287105/2204 - 13/M/White THROMBOTIC MICROANGIOPATHY	222/222/NA	18	Yes	3	Yes	3	No	4	1

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1.
(0) Grade: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life threatening.
(1) Outcome: 1 = fatal; 2 = not recovered/not resolved; 3 = recovered/resolved; 4 = recovered/resolved with sequelae; 5 = recovering/resolving; 6 = unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = dose increased; 2 = dose not changed; 3 = dose reduced; 4 = drug interrupted; 5 = drug withdrawn; 6 = not applicable; 7 = unknown.
(3) Event Occurrence Reference Time Point: 1 = not applicable; 2 = event occurred immediately after injection; 3 = event occurred within 24 hours after end of injection.
Arm A and B patients on no previous prophylaxis randomized to emicizumab prophylaxis or no prophylaxis (possibility to switch to emicizumab after 24 weeks); Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agents; Arm D patients on no previous prophylaxis
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/l_ael02_06_tma.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/l_ael02_06_tma_il02_ip23_ip13_SAP1.out
30JAN2016 19:51

[5.3.5.1-1 Table 44を再掲]

データカットオフ後，BH29884試験 C 群の1例が重篤な直腸出血の治療のためにバイパス製剤を併用した後に，重篤な血栓性微小血管症を発現し，患者は直腸出血により死亡した。死亡時の血栓性微小血管症の転帰は軽快であった。治験責任医師は患者の死亡は重篤な有害事象である直腸出血のためであり，本剤との因果関係はないと判断した。一方，血栓性微小血管症と本剤及び併用治療との因果関係はありと判断した。以下に経過を記載する。詳細は2.7.6.2.2.3に記載した。

- Day 238に，患者は直腸出血，体位性めまい及び労作性呼吸困難を訴えて，来院した。重要な点として，本患者は重篤な有害事象である直腸出血を発現しているにもかかわらず，入院期間中，輸血及び血液製剤の使用を拒否した。当該出血に対し，3日間にわたり rFVIIa 製剤 87 μg/kg が計11回投与され，複数の処置（粉末止血剤の塗布，吸収性止血剤による被覆，直腸動脈の塞栓術）が施されたが，出血は継続した。Day 240からは治療に用いるバイパス製剤が aPCC に切り替えられ，同日に98 U/kg × 1及び65 U/kg × 2が，翌日から3日間続けて65 U/kg × 3が投与され，Day 241に一時的に出血が止まった。Day 243（aPCC 投与開始4日目）に，患者は微小血管症性溶血性貧血（血液塗抹標本検査での破砕赤血球，LDH：2746 U/L），血小板減少症（血小板数：33 × 10^9/L），急性腎不全（血清クレアチニン：490 μmol/L）が確認され，血栓性微小血管症と診断された。本剤の投与及び aPCC の投与は中止された。アルブミンを交換液として，血漿交換が2回実施された。Day 246に直腸出血が再発したが，追加の動脈塞栓術及び手術は実施不可能と判断された。最後の臨床検査（aPCC 投与中止から3日後）では血小板数（114 × 10^9/L）及び LDH 値（775 U/L）は改善しており，治験責任医師は血栓性微小血管症が軽快していると判断した。被験者が輸血及び血液製剤を拒否する意思を変えることはなく，緩和ケアへ移行し，同日に死亡した。

本患者においては，直腸出血の部位が特定できなかったことから外科的な処置が困難であり，輸血並びに血液成分の輸注を拒否していたことが，本患者の致死的な転帰につながったものと考えられる。Day 241以降，本患者のヘモグロビン値は6.0 g/dL 未満まで低下していた。

(3) 全身性過敏症反応，及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応

生物学的製剤では，死亡又は生命を脅かすアナフィラキシー様反応を含む全身性過敏症反応が発現する可能性がある。BH29884試験及び BH29992試験では Sampson の基準における全身性過敏症反応，及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応を AESI として直ちに治験依頼者へ報告することとしていたが，該当する報告例はなかった。ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では全身性過敏症反応は認められなかった。

また，BH29884試験の治験実施計画書に規定した Sampson の基準に基づき，BH29884試験のデータについて全身性過敏症反応，及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応の治験依頼者が定義した AEGT 検索を行った［表 2.7.4.1.2.5.1-2に示した有害事象グループ化用語（AEGT），5.3.5.1-1 3.9.6.2.1章］。検索により A 群の1例でグレード1の咳嗽及び潮紅各1件が検出された（表 2.7.4.2.1.6.3-3）。しかしながら，これらの事象は全身性過敏症反応，及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応を示していないとメディカルレビューにより判断された。咳嗽は Day 167（直近の本剤投与の5日後）に発現し，無治療で6日後に回復した。2件目の潮紅は Day 168（直近の本剤投与の6日後）に発現し，無治療で同日中に回復した。2件の有害事象により治験薬の休薬には至らず，治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。

BH29992試験並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験についても同様の検索を行ったが，追加の事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.6.3-3　全身性過敏症反応，及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応の集計（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Selected Adverse Events: Systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Total number of AEs	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
血管障害											
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Total number of AEs	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
潮紅	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害											
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Total number of AEs	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
咳嗽	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.
The numbers for systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction using the Sampson Criteria include all patients that experienced indicative symptoms.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/t_aet02_01.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/reports/t_aet02_01_SAF_anaph.out
19APR2017 14:46

[5.3.5.3-1 表 2.4-8を再掲]

2.7.4.2.1.6.4 注射部位反応

注射部位反応は，本剤投与患者全体で最も頻度の高い有害事象（18.4%，26/141例，79件）であった。ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験でもっとも頻度が高く，0.3 mg/kg/週群に比べて1 mg/kg/週群及び3 mg/kg/週群で頻度が高い傾向が認められた（表 2.7.4.2.1.6.4-1）。いずれの注射部位反応も重症度はグレード1又は2（BH29884 試験 5.3.5.1-1 t_aet04_01_il03_ip22_ip11_ipae_SAP2及び BH29992試験5.3.5.2-1 t_aet04_mde_TRT）あるいは軽度（5.3.3.2-1 Table 15.3.2-3）であり，重篤な有害事象ではなかった。本剤との因果関係が否定されなかった注射部位反応は14.9%（21/141例，BH29884試験11/103例，BH29992試験3/20例，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験7/18例）に認められた。注射部位反応の内，治験薬の投与中止に至った有害事象は ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験に1例（注射部位紅斑，2.7.4.2.1.6.1）認められた。治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象はなかった（表 2.7.4.2.1.6.4-1）。

2例以上に認められた注射部位反応の症状の内訳は，注射部位紅斑（11例），注射部位そう痒感（9例），注射部位疼痛（7例），注射部位血腫（6例），注射部位腫脹，注射部位内出血，注射部位蕁麻疹（いずれも2例）であった（表 2.7.4.2.1.6.4-2）。

投与回数と発現との関連は認められなかった（表 2.7.4.10-13）。

データカットオフ時点で回復していない ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の1件を除いていずれの注射部位反応も回復に至った。ほとんどの事象は無治療で回復した。

注射部位反応は日本人では9/35例（BH29884試験1例，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験8例）に認められた。

表 2.7.4.2.1.6.4-1　注射部位反応の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Summary of Local Injection Site Reactions, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
No. of patients with at least one AE	8 (23.5%)	1 (7.7%)	5 (10.2%)	1 (14.3%)	15 (14.6%)	3 (15.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	8 (44.4%)	26 (18.4%)
No. of patients with serious AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No. of patients discontinued treatment due to AE	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)	1 (3.8%)
No. of patients with dose modification/ interruption due to AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No. of serious AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on the number of patients with at least one AE (except the 'No. of patients with at least one AE' where percentages are based on N).

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/t_uaet_02.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/reports/t_uaet_02_SAF_isr.out
01MAR2017 12:59

[5.3.5.3-1 表 2.7-9を再掲]

表 2.7.4.2.1.6.4-2　注射部位反応の症状の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Symptoms of Local Injection Site Reactions, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
Total number of patients with at least one AE	8 (23.5%)	1 (7.7%)	5 (10.2%)	1 (14.3%)	15 (14.6%)	3 (15.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	8 (44.4%)	26 (18.4%)
Total number of AEs	20	1	13	1	35	9	19	4	12	35	79
一般・全身障害および投与部位の状態											
Total number of patients with at least one AE	8 (23.5%)	1 (7.7%)	5 (10.2%)	1 (14.3%)	15 (14.6%)	3 (15.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	8 (44.4%)	26 (18.4%)
Total number of AEs	20	1	13	1	35	9	19	4	12	35	79
注射部位紅斑	4 (11.8%)	0	2 (4.1%)	1 (14.3%)	7 (6.8%)	1 (5.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (16.7%)	11 (7.8%)
注射部位そう痒感	5 (14.7%)	0	1 (2.0%)	0	6 (5.8%)	0	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	3 (16.7%)	9 (6.4%)
注射部位疼痛	3 (8.8%)	0	2 (4.1%)	0	5 (4.9%)	1 (5.0%)	0	0	1 (16.7%)	1 (5.6%)	7 (5.0%)
注射部位血腫	0	0	2 (4.1%)	0	2 (1.9%)	1 (5.0%)	0	1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (16.7%)	6 (4.3%)
注射部位腫脹	0	0	2 (4.1%)	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (1.4%)
注射部位内出血	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (1.4%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (7.7%)	0	0	1 (1.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	2 (1.4%)
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	1 (0.7%)
注射部位熱感	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
注射部位発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (5.6%)	1 (0.7%)
注射部位不快感	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (5.6%)	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/t_aet02_01.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/reports/t_aet02_01_SAF_isr.out
19APR2017 14:47

[5.3.5.3-1 表 2.4-11を再掲]

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別大分類別の有害事象の集計を BH29884試験の本剤定期投与（A）群と本剤定期投与非実施（$B_{control}$）群の比較及び本剤を投与された全患者についてそれぞれ表 2.7.4.2.1.7-1及び表 2.7.4.2.1.7-2に示した。

表 2.7.4.2.1.7-1 有害事象の器官別大分類別集計（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）

Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: no prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class	B: no prophylaxis (N=18)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)
Total number of patients with at least one AE	9 (50.0%)	29 (85.3%)
Overall total number of events	27	85
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one AE	6 (33.3%)	12 (35.3%)
Total number of events	8	15
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one AE	2 (11.1%)	13 (38.2%)
Total number of events	2	22
胃腸障害		
Total number of patients with at least one AE	2 (11.1%)	6 (17.6%)
Total number of events	3	7
筋骨格系および結合組織障害		
Total number of patients with at least one AE	2 (11.1%)	6 (17.6%)
Total number of events	2	10
皮膚および皮下組織障害		
Total number of patients with at least one AE	1 (5.6%)	7 (20.6%)
Total number of events	1	7
血管障害		
Total number of patients with at least one AE	1 (5.6%)	3 (8.8%)
Total number of events	1	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one AE	1 (5.6%)	3 (8.8%)
Total number of events	1	4
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one AE	2 (11.1%)	2 (5.9%)
Total number of events	5	2
神経系障害		
Total number of patients with at least one AE	0	4 (11.8%)
Total number of events	0	4
代謝および栄養障害		
Total number of patients with at least one AE	2 (11.1%)	2 (5.9%)
Total number of events	2	3
眼障害		
Total number of patients with at least one AE	0	2 (5.9%)
Total number of events	0	2
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one AE	0	2 (5.9%)
Total number of events	0	2

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Arm B: includes no prophylaxis period only.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks
Page 1 of 2

Arm B: no prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class	B: no prophylaxis (N=18)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)
精神障害		
Total number of patients with at least one AE	0	2 (5.9%)
Total number of events	0	2
臨床検査		
Total number of patients with at least one AE	1 (5.6%)	1 (2.9%)
Total number of events	1	1
耳および迷路障害		
Total number of patients with at least one AE	1 (5.6%)	0
Total number of events	1	0
生殖系および乳房障害		
Total number of patients with at least one AE	0	1 (2.9%)
Total number of events	0	1

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Arm B: includes no prophylaxis period only.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks
Page 2 of 2

[表 2.7.6.2.1-7を改変]

表 2.7.4.2.1.7-2 有害事象の器官別大分類別集計 [BH29884試験, BH29992試験, ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例]

Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

MedDRA System Organ Class	All Patients (N=141)
Total number of patients with at least one AE	105 (74.5%)
Total number of AEs	487
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one AE	49 (34.8%)
Total number of AEs	100
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one AE	46 (32.6%)
Total number of AEs	99
胃腸障害	
Total number of patients with at least one AE	28 (19.9%)
Total number of AEs	54
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one AE	25 (17.7%)
Total number of AEs	49
神経系障害	
Total number of patients with at least one AE	22 (15.6%)
Total number of AEs	29
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one AE	21 (14.9%)
Total number of AEs	65
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one AE	19 (13.5%)
Total number of AEs	25
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one AE	10 (7.1%)
Total number of AEs	10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one AE	10 (7.1%)
Total number of AEs	13
臨床検査	
Total number of patients with at least one AE	8 (5.7%)
Total number of AEs	10
精神障害	
Total number of patients with at least one AE	8 (5.7%)
Total number of AEs	9

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of AEs" rows,
multiple occurences of the same AE in an individual are counted separately.

Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

MedDRA System Organ Class	All Patients (N=141)
眼障害	
Total number of patients with at least one AE	7 (5.0%)
Total number of AEs	7
血管障害	
Total number of patients with at least one AE	4 (2.8%)
Total number of AEs	4
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one AE	3 (2.1%)
Total number of AEs	4
腎および尿路障害	
Total number of patients with at least one AE	3 (2.1%)
Total number of AEs	3
心臓障害	
Total number of patients with at least one AE	2 (1.4%)
Total number of AEs	2
先天性、家族性および遺伝性障害	
Total number of patients with at least one AE	2 (1.4%)
Total number of AEs	2
生殖系および乳房障害	
Total number of patients with at least one AE	1 (0.7%)
Total number of AEs	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
Total number of patients with at least one AE	1 (0.7%)
Total number of AEs	1

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of AEs" rows,
multiple occurences of the same AE in an individual are counted separately.

Page2 of 2
[5.3.5.3-1 表 2.4-1を改変]

2.7.4.2.1.8 時期別有害事象

投与期間の中央値が2年を超えていた ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で，初回投与からの期間を6カ月ごとに区切り，時期ごとの有害事象の初回発現例数の集計を行った（表 2.7.4.2.1.8-1）。時期ごとの有害事象の発現頻度は徐々に減少した。注射部位反応の発現頻度も経過とともに徐々に減少した（5.3.3.2-1 Table 15.3.1-9）。

表 2.7.4.2.1.8-1　初回発現時の時期別有害事象の集計（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Adverse Events by Time Period (Onset) (English)
Protocol(s): ACE001JP and ACE002JP
Analysis: Safety

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Period								
	Any Period No. (%)	1 - 24 Week No. (%)	25 - 48 Week No. (%)	49 - 72 Week No. (%)	73 - 96 Week No. (%)	97 - 120 Week No. (%)	121 - 144 Week No. (%)	145 - 168 Week No. (%)	169 - 192 Week No. (%)
Treatment: ACE910 0.3 mg/kg ; N = 6									
No. of Pts treated in each period	6	6	6	6	6	6	6	6	6
- Any adverse events - Total Pts with at least one AE	5(83.3)	4(66.7)	4(66.7)	3(50.0)	3(50.0)	2(33.3)	2(33.3)	3(50.0)	2(33.3)
Treatment: ACE910 1 mg/kg ; N = 6									
No. of Pts treated in each period	6	6	6	5	5	5	5	5	-
- Any adverse events - Total Pts with at least one AE	6(100.0)	5(83.3)	4(66.7)	5(100.0)	4(80.0)	4(80.0)	2(40.0)	1(20.0)	-
Treatment: ACE910 3 mg/kg ; N = 6									
No. of Pts treated in each period	6	6	6	6	5	5	5	-	-
- Any adverse events - Total Pts with at least one AE	6(100.0)	6(100.0)	5(83.3)	4(66.7)	3(60.0)	2(40.0)	2(40.0)	-	-
Treatment: Total ; N = 18									
No. of Pts treated in each period	18	18	18	17	16	16	16	11	6
- Any adverse events - Total Pts with at least one AE	17(94.4)	15(83.3)	13(72.2)	12(70.6)	10(62.5)	8(50.0)	6(37.5)	4(36.4)	2(33.3)

AEs that occurred after dose modification were summarized to the group of first dose.
Counting onsets of each event in the case of multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Cutoff date: 30SEP2016

[5.3.3.2-1 Table 12.2.3.2-2を再掲]

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の叙述については2.7.6.2.2に示した。

2.7.4.2.2.1 患者救済を目的とした治験外治験薬提供例における死亡に至った有害事象の叙述

海外における患者救済を目的とした治験外治験薬提供プログラムにて本剤の投与を受けていた患者において，死亡例が認められた。血友病 A の診断がされていた日本人ではない38歳男性患者が，致死的事象である頭蓋内出血及び MSSA 感染を発現し，死亡に至った事例であった。

患者は，2014年8月に FVIII に対するインヒビターを発現し，報告されている内容では，複数回の出血があり，その内の数回は生命を脅かす恐れのあるものであった。

患者は当初，複数の製剤による治療（ブタ FVIII 及び aPCC）を試みたが，それらに対しアレルギー反応を起こした。また，患者は免疫抑制剤を含む免疫寛容導入療法を複数回試みたものの成功に至らず，2015年9月より本剤の投与を開始した。

患者は，2016年2月に緊急治療室を訪れ，胸痛及び下肢の痛みと腫脹の悪化を訴えた。

患者は，最初に受けた下肢の超音波検査で深部静脈血栓症ではなく，胸部 CT 像は肺塞栓と一致した。また，血液培養により黄色ブドウ球菌が検出された。敗血症性塞栓症が疑われた。

患者は，敗血症及び敗血症性塞栓に対する広域スペクトル抗生物質による治療と観察のため，集中治療室（ICU）に収容された。治療にあたった医師は抗凝固剤による治療は開始しなかったと言った。

続く数日間，患者の神経学的状態が悪化し始めた。最初は，患者は脱力感を訴えていたが，脱力感は精神状態の変化へと進展した。初期のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは頭蓋内病変は認めなかったが，2016年2月21日の脳の核磁気共鳴画像法（MRI）で頭蓋内出血が認められた。

rFVIIa 製剤で治療され，脳室造瘻カテーテルが挿入された。それにも関わらず，状態は悪化を続け2016年2月24日に死亡した。

治療医師は，死因は頭蓋内出血及び播種性の MSSA であると判断した。剖検が行われ，病理医からの予備的な情報では全身の広範囲な感染（つまり，化膿性物質）があったことが示された。剖検報告書によれば，多臓器（肺，心臓，腎臓）を含む全身に膿瘍があったとされた。特に，左室を含む心臓の広い関与が認められた。肺静脈に移動した下肢の深部静脈血栓症の形跡は認められず，敗血症性塞栓があった。

治療医師及び企業は，死亡に至った頭蓋内出血及び死亡に至った播種性の MSSA は本剤との因果関係はないと判断した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

全体に，本剤臨床試験において血液学検査又は血液生化学検査で臨床的に意義のある変化は認められなかった。

BH29884試験及び BH29992試験（臨床検査値異常の評価に WHO 毒性グレード分類スケールを用いた）では，ベースライン以降の値のほとんどがグレード1又は2であった。計6例（3例は血液学検査項目，3例は血液生化学検査項目）が，ベースライン時の正常（グレード0），グレード1又は2からグレード3又は4にシフトした。それらの患者はいずれも BH29884試験の患者であった。各患者での臨床検査値の変化は一時的であり，ベースライン値に戻った。ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験での臨床検査値異常は5.3.3.2-1に示した。

Hy's law の基準に該当したビリルビン増加を伴う AST/ALT 増加はいずれの試験（BH29884試験，BH29992試験並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）でも認められなかった。

8例の臨床検査値異常が有害事象として報告された。その内，最も多かったのは血中クレア

チンホスホキナーゼ（CPK）増加4例（BH29884試験で3例，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で1例）であった。いずれの CPK 増加も一時的であり，治療は行われず，また，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の1例を除いて臨床症状を伴っていなかった。ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の1例では同日に注射部位発疹を発現したが，CPK 増加の回復と同時に回復に至った。その他に2例以上に認められた臨床検査値異常はなかった。重篤な有害事象として報告された臨床検査値異常はいずれの試験でも認められず，投与中止に至った臨床検査値異常も認められなかった。

臨床試験の期間中，PT-INR とともに，血栓塞栓性事象に関連するバイオマーカー（D–ダイマー，F1+2）を測定した。血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症を発現した患者を除き，本剤投与によりこれらのバイオマーカーには影響がなかった。血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症を発現した患者の個別症例の詳細は2.7.6.2.2.3参照。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサイン（体温，脈拍数，呼吸数及び血圧）において，本剤投与期間でベースラインからの臨床的に意義のある変化は認められず，また，それらのパラメータの経時推移において特異的なパターンは認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図所見及びパラメータ

本剤治療期間中の心電図パラメータ（心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcB，QTcF，RR 間隔）でベースラインからの臨床的に意義のある変化は認められなかった。

本剤の開発プログラムにおいて，エミシズマブによる QT/QTc 間隔への影響を評価するための thorough QT/QTc 試験は実施していない。エミシズマブの分子量は約148 kDa と大きいことから，ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル（hERG）には作用しないと考えられる。非臨床毒性試験では，心電図検査においてエミシズマブの影響と考えられる毒性は認められなかった。

血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験において，血漿中エミシズマブ濃度及びデジタル心電計測定を行った。その結果，エミシズマブが QT/QTc 間隔を延長させるリスクは低いと考えられた。詳細を2.7.2.4.2に記載した。

2.7.4.4.3 抗薬物抗体及び FVIII インヒビター

2.7.4.4.3.1 抗薬物抗体

本剤投与患者における抗エミシズマブ抗体検出の頻度は2.8%（4/141例）であり，いずれも ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の患者（0.3 mg/kg/週群3例，1 mg/kg/週群1例）であった（表 2.7.4.4.3.1-1）。その内3例（0.3 mg/kg/週群2例，1 mg/kg/週群1例）は投与後に陽性に転じた患者であり，1例（症例番号31401）は投与開始前に陽性であり，ベースライン以降の検体はベースラインの検体の4倍以上の力価であった。4例の本剤投与開始後最初に抗エミシズマブ抗体が検出されたのは，Week 36（症例番号31301），Week 72（症例番号31602），Week 28（症例番号32602），及び Week 24（症例番号31401）であり，最後に検出されたそれぞれ Weeks 84，72，28及び84以降検出されていない。0.3 mg/kg/週群の1例（症例番号31301）では Weeks 36及び48に検出された抗エミシズマブ抗体は IgE であり，本患者は注射部位反応として，注射部位不快感，注射部位紅斑，注射部位そう痒感を発現した。他の抗エミシズマブ抗体が検出された患者の抗体は IgE ではなかった。

抗エミシズマブ抗体陽性を示した4例のいずれにも，エミシズマブの薬物動態及び薬力学に臨床上意味のある変化がみられなかった。また，抗エミシズマブ抗体の有無による出血頻度への影響はなかった。

以上から，抗エミシズマブ抗体が4例で認められたものの，いずれも中和抗体ではなかったと考えられた。また，有害事象の発現にも一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4.4.3.1-1 抗薬物抗体の発現状況の概況（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Anti-ACE910 Antibody by Treatment (Shankar et al. 2014)
Protocol(s): ACE001JP and ACE002JP
Analysis: Safety

ACE910 0.3 mg/kg	ACE910 1 mg/kg	ACE910 3 mg/kg	Total
ECL ANTI-ACE910 AB			
3/ 6(50.0%)	1/ 6(16.7%)	0/ 6(0.0%)	4/18(22.2%)

ADA status after dose modification were summarized to the group of first dose.
Data cutoff date: 30SEP2016

Program : $PROD/cd70260i/antibs.sas / Output : $PROD/cd70260i/reports/antibs_sp.out
24NOV2016 21:37 Page 1 of 1

[5.3.3.2-1 Table 15.3.4-4を再掲]

2.7.4.4.3.2 FVIII インヒビター

BH29884試験及び BH29992試験では，参加するためには患者は高力価のインヒビター［5ベセスダ単位（BU）/mL］が過去に確認されていることが必要であったが，登録時に高力価である必要はなかった。ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験ではインヒビター保有/非保有両方の患者を登録した（ベースライン時，インヒビター保有が11例，インヒビター非保有が7例，5.3.3.2-1 Table 11.2-1）。

BH29884試験及び BH29992試験の多くの患者では，FVIII インヒビター力価は一定若しくは減少する傾向であった。FVIII インヒビター力価の中央値及び経時推移は5.3.5.1-1 6.2.3章及び5.3.5.2-1 6.2.3章に示した。ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験でも同様であった。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験において，登録前に FVIII インヒビター非保有患者の1例で投与期間中に FVIII インヒビターが検出された（2.7.2.2.2.3.3.）。エミシズマブは FVIII と構造的な関連性をもたないため，本剤の投与開始と FVIII インヒビター検出との関連性は不明である。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

全体に，年齢，体重又は人種の違いによって有害事象プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.1 年齢

インヒビター保有血友病 A 小児患者は，関節障害を防ぐために定期輸注/定期補充療法が求められており，アンメットメディカルニーズの高い患者集団である。3試験（BH29884試験，BH29992試験並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）ではいずれも18歳未満の患者が含まれている。本項では，小児及び青年患者（2歳以上18歳未満）での本剤予防投与の安全性について記載する。高齢者，又は12歳未満の中の部分集団といったその他の年齢層別の安全性の解析は，例数が少ないため行っていない。

全体に，成人と比べて小児では有害事象プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

BH29992試験では，インヒビター保有の12歳未満の血友病 A 患者における有効性，安全性及

び薬物動態を評価する。本試験では，安全に投与するために，年齢別に段階的に登録することとし，最初に2歳以上12歳未満又は体重が40 kg未満で12～17歳の患者を登録し，安全性を確認後，2歳未満の患者を登録することとした。2.7.4.5.1.1.1にこれらの患者の安全性プロファイルを要約した。

BH29884試験並びにACE001JP試験Part C及びACE002JP試験ではいずれも成人に加え青年（12歳以上18歳未満）患者も登録し，投与した。BH29992試験では青年患者1例が登録され，投与された（体重が40 kg未満の患者における本剤投与を更に評価するために，40 kg未満で12～17歳の患者も許容した）。2.7.4.5.1.1.2に成人と比べた青年患者の安全性プロファイルを記載した。

2.7.4.5.1.1.1 小児（2歳以上12歳未満）の患者

BH29884試験の主要解析（データカットオフ日：2016年10月25日）時に得られているBH29992試験（データカットオフ日：2016年10月28日）のすべてのデータを本申請の評価資料に使用した。本申請資料には，本剤を12週間（中央値，範囲：7.0～14.0週間）投与された小児患者20例（2歳以上6歳未満が4例，6歳以上12歳未満が15例，12歳で体重が40 kg未満が1例）のデータを含めた。

BH29992試験では，死亡，治験薬の中止に至った有害事象，治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象はなく，安全性の結果は良好であった（2.7.4.2.1.1.3）。血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の発現はなく，全身性過敏症反応，及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応もなかった。

薬物動態に関しては，成人/青年患者と小児患者の血漿中エミシズマブ濃度推移は類似していたことが確認された（2.7.2.3.2.4）。更に，3歳の患者3例での解析を含め，体重又は年齢による薬物動態への影響はなかった（5.3.5.2-1 6.1）。

中間データに基づいてBH29992試験のJMC（5.3.5.2-1 3.1章）は，同じ用量とレジメンで2歳未満の患者の登録を開始して差し支えないことを勧告した。これにより，若年患者集団で更なるデータの収集を見込んでいる。

2.7.4.5.1.1.2 青年（12歳以上18歳未満）の患者

成人（18歳以上）と青年（12歳以上18歳未満）とで安全性プロファイルを比較した（表2.7.4.10-14）。12歳以上18歳未満の患者は36/141例（25.5%）であった（表2.7.4.10-1）。

成人と青年とで有害事象の発現プロファイルに大きな違いはなかった。有害事象，重篤な有害事象，治験薬の中止に至った有害事象，投与間隔の変更又は休薬に至った有害事象，注射部位反応の発現頻度はいずれも2つの年齢層で同様であった。

2.7.4.5.1.1.3 まとめ

本剤の安全性プロファイルは全般に2歳以上12歳未満の小児と，12歳以上18歳未満の青年及び18歳以上の成人で同様であった。

2.7.4.5.1.2 体重

本剤を投与された患者全体の内，体重40 kg未満が15/141例（10.6%），40 kg以上が126/141例（89.4%）であった。体重40 kg未満の患者はいずれもBH29992試験の患者であった。それは，BH29884試験並びにACE001JP試験Part Cではスクリーニング時の体重が40 kg以上であることを選択基準で規定していたためであった。

ベースラインの体重別（40 kg未満又は40 kg以上）で有害事象の発現プロファイルに大きな違いはなかった（表2.7.4.10-15）。体重が40 kg未満の患者における安全性プロファイルは，BH29992試験の全患者における安全性プロファイルと一致していた。

2.7.4.5.1.3 人種

併合した全患者の半数以上（53.9%）が白人であった（表 2.7.4.10-1）。そのため，その他の部分集団は小さく，データの解釈には注意が必要であるが，人種間で有害事象の発現プロファイルに大きな違いはないと考えられた（表 2.7.4.10-16）。なお，血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症はいずれも白人で発現していた。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 血友病Aに対する本剤以外の治療

本剤とバイパス製剤（aPCC及びrFVIIa製剤）との相互作用を2.7.4.5.3に記載した。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症の本剤臨床試験における発現頻度はそれぞれ1.4%（2/141例）であった。いずれの症例もBH29884試験の患者であり，4例すべてにおいて，本剤とともにaPCCを複数回連日にわたって投与されていた。全般に，これらの事象は，試験中に他の大部分の患者が投与されていた累積投与量よりも多くのaPCCを投与されていたことと関連していた。rFVIIa製剤のみを投与された患者では血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症は報告されなかった。したがって，これらの事象におけるaPCCと本剤の相互作用が疑われたことから，BH29884試験のデータを用いて本剤投与下でのバイパス製剤の使用についてより詳細な解析を試みた。

本剤定期投与とバイパス製剤投与による事象の集合解析を行った。

2.7.4.5.3.1 本剤定期投与とバイパス製剤投与による事象の集合解析

最初のステップとして，患者ごとのaPCC投与量について集合解析を行った。

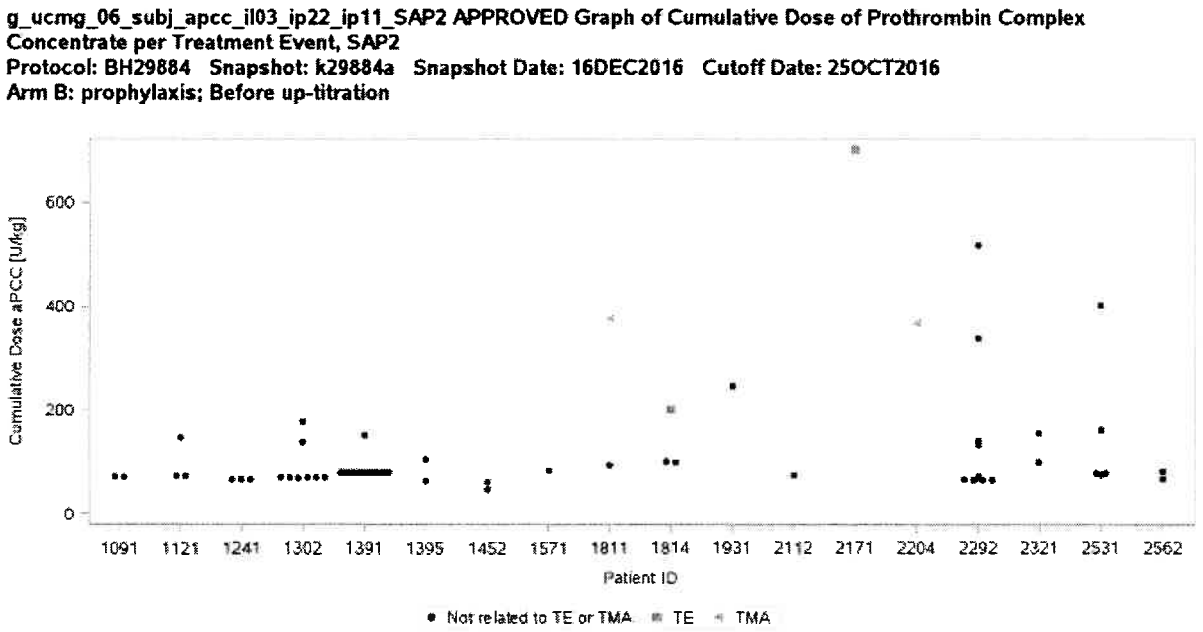
すべての血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症はBH29884試験で発現した（2.7.4.2.1.6.3）ことから，本試験について解析した。すべてのaPCCの投与について，投与目的に関わらず，輸注なしの期間が36時間を超えるまでのすべてのaPCC投与を1治療イベントとして解析した。aPCCは複数回投与によって成分の蓄積があるといわれている[3]ことから，この方法で集計することは妥当と考えられた。aPCCの治療イベントと血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症が完全に又は部分的に重なっている場合，あるいは治療イベントの終了日がこれらの有害事象の発現前3日以内である場合，その治療イベントはこれらの有害事象と関連があると判断した。本解析は，一定期間内のaPCCの累積投与量がこれらの有害事象発現と関連があるかを調べることを目的とした。

本剤投与初期の7日間と，本剤投与中止後30日間の安全性フォローアップのデータは，その期間のエミシズマブ濃度が低いことから，本検討の目的を考慮して，除外した。

この解析の結果，患者18例に65イベントのaPCCの治療イベントがあった。このことから，本剤を投与された全患者の内，aPCCを併用していたのは少数例であり，それらの患者の多くはaPCCを2回以上併用していたことが示唆された。aPCCの治療イベントの多く（67.7%）が50～100 U/kgの範囲であり，治療イベントの開始から終了までの時間は87.7%が24時間未満であった。aPCCの治療イベントあたりの累積投与量の中央値は79.71 U/kg（範囲：45.6～703.0 U/kg）であった。

いずれの血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症も，治療イベント当たりのaPCCの累積投与量が多い（200 U/kg超）ことと関連していた（図 2.7.4.5.3.1-1）。なお，血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症を発現した各1例は，血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の発現とは関連していない他のaPCC累積投与量100 U/kg前後の治療イベントがあった。

図 2.7.4.5.3.1-1 治療イベントあたりの aPCC 累積投与量（BH29884試験の本剤投与例）



[5.3.5.3-1 図 2.5-1を再掲]

TE=血栓塞栓性事象，TMA=血栓性微小血管症

血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症が，患者の特性よりもむしろ aPCC の投与と関連していることを更に確認するために，aPCC の治療を受けた18例，及び aPCC の24時間あたりの累積投与量が多かった患者（2.7.4.5.3.1.3で定義した）のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性（血友病の病歴，治療歴及び登録前24週間の出血）を確認した。血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症を発現した患者と発現しなかった患者において，これらのパラメーターで明らかな違いは認められなかった。

2.7.4.5.3.1.1 aPCC の1日あたりの平均投与量と治療イベントの期間

aPCC の1日あたりの平均投与量及び aPCC 治療イベントの期間についてのカテゴリー別集計を行った。aPCC 治療イベント65イベントの内，7イベントは投与期間が24時間を超え，aPCC の1日平均投与量は100 U/kg 超であった。4/7イベントは血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症と関連していた（表 2.7.4.5.3.1.1-1）。

表 2.7.4.5.3.1.1-1 aPCC の1日あたりの平均投与量及び治療期間のカテゴリー別集計（BH29884試験の本剤投与例）

aPCC 治療期間	aPCC の1日あたりの平均投与量（U/kg/日）				24時間あたりの治療イベントの合計
	50未満	50 以上 100 以下	101以上150以下	150超	
24時間未満	1	44	7	5	57
24時間以上 48時間未満	0	1	1 [d)]	0	2
48時間以上 72時間未満	0	0	3 [a),c)]	1 [b)]	4
72時間以上 96時間未満	0	0	2	0 *	2
96時間以上	0	0	0	0	0
1日あたりの平均投与量のカテゴリーごとの治療イベントの合計	1	45	13	6	65

[5.3.5.3-1 表 2.5-9，表 2.5-10，表 2.5-11を改変]

a) 血栓性微小血管症#1
b) 海綿静脈洞血栓症
c) 血栓性微小血管症#2
d) 皮膚壊死，表在性血栓性静脈炎
* 血栓性微小血管症#3（データカットオフ後の報告例のため，集計には含まれていないが，該当するカテゴリーを示した。）

2.7.4.5.3.1.2 治療イベントを構成する aPCC 単回投与量

治療イベントの aPCC 累積投与量と投与回数でカテゴリー別集計し，血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症との関連を検討した。50～100 U/kg の範囲の投与量であった aPCC 治療イベントは合計44イベントであり，その内20イベントが80 U/kg 以上であった（表 2.7.4.5.3.1.2-1）。血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症の事象と関連していた治療イベントはいずれも複数回の aPCC 投与で構成されていた。

表 2.7.4.5.3.1.2-1 投与回数ごとの aPCC 累積投与量（BH29884試験の本剤投与例）

投与回数	50 U/kg 未満	50 U/kg 以上 64 U/kg 以下	65 U/kg 以上 79 U/kg 以下	80 U/kg 以上 100 U/kg 以下	100 U/kg 超
1回	1	2	22	20	2
1回超	0	0	0	0	18 [a),b),c),d),*]

[5.3.5.3-1 表 2.5-15，表 2.5-16，表 2.5-17を改変]

a) 血栓性微小血管症#1
b) 海綿静脈洞血栓症
c) 血栓性微小血管症#2
d) 皮膚壊死，表在性血栓性静脈炎
* 血栓性微小血管症#3（のため，集計には含まれていないが，該当するカテゴリーを示した。）

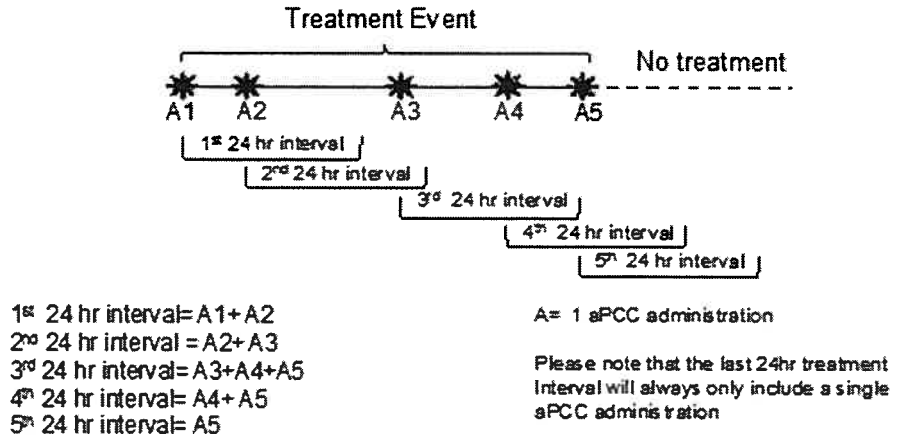
2.7.4.5.3.1.3 24時間あたりの aPCC 累積投与量

24時間あたりの aPCC 累積投与量（「24時間治療エピソード」）を検討した。本解析は，1回ごとの aPCC 投与を各24時間の期間の開始時とし，それに続く24時間の間の投与をすべて含

めた（図 2.7.4.5.3.1.3-1）。そのため，1回の治療が24時間の期間に複数回含まれることがある。

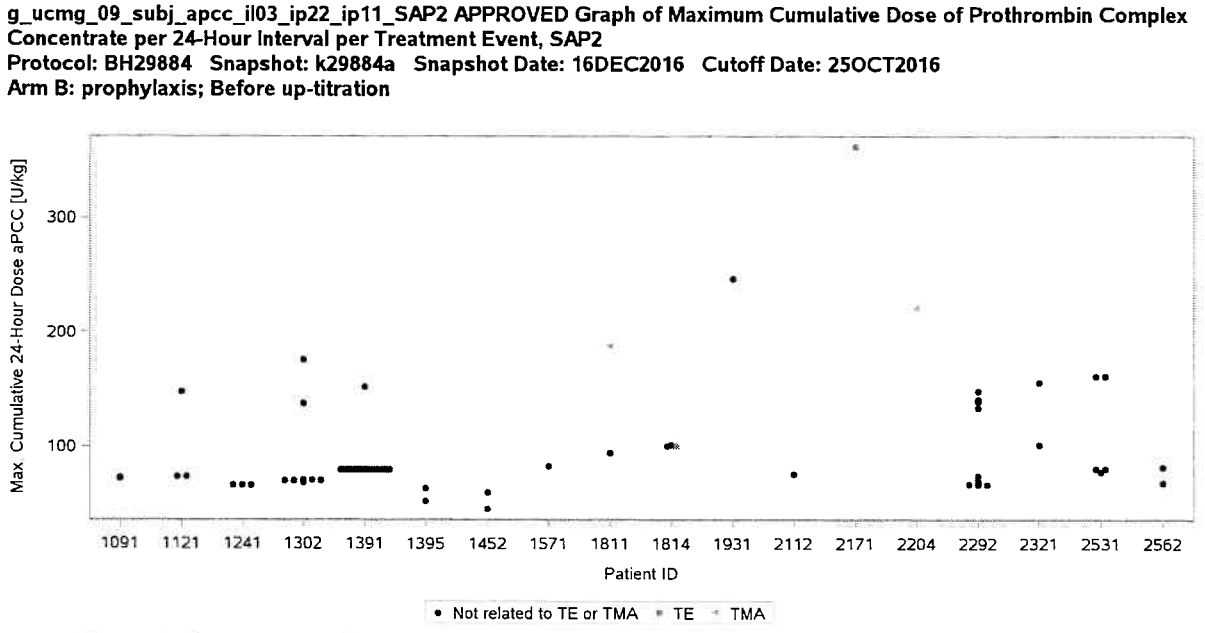
血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症はいずれも，先行する治療イベントの24時間の間に aPCC を累積投与量で100 U/kg を超える1回以上の投与と関連していた（図 2.7.4.5.3.1.3-2）。

図 2.7.4.5.3.1.3-1 治療エピソード24時間の定義



A1，A2，A3，A4，A5は aPCC 投与を示す

図 2.7.4.5.3.1.3-2 24時間の1期間あたりの aPCC 最大累積投与量（BH29884試験の本剤投与例）



[5.3.5.3-1 図 2.5-3を再掲]

TE=血栓塞栓性事象，TMA=血栓性微小血管症

同様の解析を rFVIIa 製剤についても行った。血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症と関連する rFVIIa 製剤のみを投与された治療イベントはなかった。なお，1例で，血栓性微小血管症と診

断される前に rFVIIa 製剤を投与された治療イベントが1イベントあり，血栓性微小血管症発現後に rFVIIa 製剤の治療イベントが更に3イベントあった。これらの rFVIIa 製剤治療イベントにもかかわらず血栓性微小血管症は回復した。

2.7.4.5.3.2 まとめ

治療イベントの集合解析の結果，本剤の投与に高累積投与量の aPCC を併用すると血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症の発現リスクが高まることが示唆された。具体的には，血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症を発現したいずれの患者も24時間以内に100 U/kg を超える aPCC が投与されていた。また，24時間以内の aPCC の投与量が100 U/kg 以下であった患者又は rFVIIa 製剤のみを投与されていた患者では血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症を発現していなかった。

データカットオフ後，血栓性微小血管症の症例が報告された（2.7.4.2.1.6.3(2)）。本患者は，血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症を発現した他の患者と同様に，24時間以内の aPCC 投与量は100 U/kg を超えていた。本患者は，rFVIIa 製剤の投与も受けていたが，aPCC 治療イベントは血栓性微小血管症と診断される3日前に開始し，診断直前も行われた。全般に，この追加の症例からの情報も集合解析の結論と変わらなかった。

2.7.4.5.3.3 その他の解析

(1) 薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用を2.7.2.4.3.2に記載した。

(2) 治験責任（分担）医師への手紙（DIL）発信後のバイパス製剤処方における変化の分析

本剤治療例で血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症が4例報告されたことを受けて，BH29884試験，BH29992試験及び ACE002JP 試験では，治験責任（分担）医師への手紙（DIL）発信によって，リスク軽減策が講じられた。続いて，更に更新された改善策を改訂版治験実施計画書に盛り込んだ。そのリスク軽減策は，血栓性微小血管症を AESI に追加，突発性出血に対する許容される治療方法の追加，バイパス製剤，特に aPCC 及び FVIIa/FX 製剤の併用制限についてのガイダンスの追加，バイパス製剤投与後の凝固レベルをモニターするための臨床検査項目の追加，治験責任医師により血栓性微小血管症のハイリスク患者と判断される患者の除外であった（5.3.5.1-1 3.9.11章，5.3.5.2-1 3.9.11章）。

この DIL 発信により，バイパス製剤の出血時止血療法について，試験登録前の通常のバイパス製剤の出血時止血療法を許容していたところから，いずれのバイパス製剤も止血ができると考えられる最低用量を使用し，初回の投与量は添付文書に記載がある最低用量を超えないように使用するという内容に変わった。

治験実施計画書へのこれらのリスク軽減策が追加された後，本剤定期投与患者で血栓性微小血管症が1例発現した（2.7.4.2.1.6.3(2)）。本患者は重篤な直腸出血の治療のためにバイパス製剤，特に aPCC で治療されている期間に本事象を発現した。aPCC 投与量についてのリスク軽減策は，本患者では行われず，臨床的及び臨床検査値の所見は血栓性微小血管症を発現した2例で認められたものと同様であった。

DIL 発信を通じて実施したバイパス製剤の使用及び本剤の安全性プロファイルに対するリスク軽減策の効果を検討するために，BH29884試験及び BH29992試験において追加のデータカットオフ（それぞれ2017年3月28日及び2017年3月30日）での予備的解析を行い，DIL 発信前後のデータを比較した。

リスク軽減策の後，BH29884試験では，aPCC のみ（12.6%から2.9%へ），rFVIIa 製剤のみ（20.4%から12.4%へ）又は両方（12.6%から3.8%へ）を使用した患者の割合はいずれもかなり減少した。DIL 発信後，多くの患者は aPCC の使用をやめ，aPCC 使用なしになった患者は14例，rFVIIa 製剤に切り替えた患者が5例であった（5.3.5.3-1 表 2.5-18）。

注射1回ごとの aPCC 投与量は，DIL 発信前は50～99 U/kg がほとんど（93.0%）で，≥100

U/kg も7回あったが，DIL 発信後は50～99 U/kg が少なく（40.9%），<25 U/kg が大半（54.1%）であり，≥100 U/kg はいなかった。rFVIIa 製剤でも90～270 μg/kg の投与が全投与回数の75.7%から33.9%へ，かなり減少した（5.3.5.3-1 表 2.5-18）。

BH29992試験では，DIL 発信後，aPCC を投与された患者はいなかった（5.3.5.3-1 表 2.6-3）。

以上より，DIL 発信後，aPCC 投与例数及び aPCC の投与量はかなり減少したことが分かった。BH29884試験では，DIL 発信前後で重篤な有害事象の発現頻度及び発現傾向に明らかな違いは認められなかった（5.3.5.3-1 表 2.5-19）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中の投与に関する本剤の投与経験はなく，安全性は確立していない。なお，生殖発生毒性試験は実施していない。一般に，通常免疫グロブリン G（IgG）クラスの抗体は器官形成期には胎盤を通した胎児への曝露は極めて少ないものの，妊娠後期には曝露が増加することから，IgG である本剤は胎盤を通過する可能性がある。そのため，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。妊娠可能な婦人が本剤の投与を受ける場合，本剤の投与期間及び最終投与後少なくとも24週間（半減期の約5倍）が経過するまでの期間は，妊娠を避けるために効果的な避妊法を使用する必要がある。一方，男性患者が本剤に曝露（3 mg/kg/週での $C_{trough,ss}$ 120 μg/mL）された場合，その精液を介して母体となるパートナーの女性の曝露量を推定（男性患者の50,000分の1の0.24 ng/mL）したところ，血漿中濃度の最小予測生物学的影響量（MABEL）（7 ng/mL）に比べ十分な安全域（10倍以上）が確保されていることから，生殖発生毒性に関連したリスクが生じる可能性は低い[4]。そのため，男性患者の避妊は不要である。

授乳中の投与に関する本剤の投与経験はなく，安全性は確立していない。なお，動物における乳汁移行試験は実施していない。一般に IgG は母乳中に分泌されることが知られている。そのため，授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けるべきである。

2.7.4.5.5 過量投与

1回の投与量が規定の110%を超えた患者を2.7.4.1.3.1(2)に記載した。治験薬の過量投与後に発現した副作用はいずれも報告されなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

データカットオフ時点において，本項について情報はない。本剤の薬理学的特性から，薬物乱用のリスクは低い。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象について得られている情報はない。データカットオフ時点において，本剤の投与を中止した患者は4例［3例が BH29884試験，1例が ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験］であった。ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の1例のみデータカットオフ時点で34週間の安全性フォローアップを完了している。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

データカットオフ時点において，本項について情報はない。本剤の薬力学的特性から，自動車運転及び機械操作に対して本剤が影響するリスクは低いと考えられる。

2.7.4.6 患者救済を目的とした治験外治験薬提供での本剤の安全性

本剤の患者救済を目的とした治験外治験薬提供において死亡例が1例報告された

（2.7.4.2.1.4）。

2.7.4.7 健康成人における安全性

2.7.4.7.1 健康成人における全般的な曝露状況

ACE001JP 試験 Part A 及び Part B には健康成人男性がそれぞれ日本人40例及び白人24例登録された。日本人では0.001，0.01，0.1，0.3，1 mg/kg が各6例に，プラセボが10例に腹部へ単回皮下投与された。白人では0.1，0.3，1 mg/kg 又はプラセボが各6例に腹部へ単回皮下投与された。

JP29574試験には計60例の日本人健康成人男性が登録された。被験者は5つの群に分けられた。A 群の12例には，*旧製剤1 mg/kg を腹部へ単回皮下投与した。B，C，D 群の各12例には，*新 製剤1 mg/kg をそれぞれ腹部，上腕部，大腿部へ単回皮下投与した。E 群の12例には，*新 製剤0.25 mg/kg を単回静脈内投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.7.2 ACE001JP 試験 Part A 及び Part B

ACE001JP 試験は3つのパートからなる。Part A 及び Part B はそれぞれ日本人及び白人の健康成人男性を対象とした単回皮下投与によるプラセボ対照・ランダム化・二重盲検・個体間用量漸増試験であった。

- Part A：本剤0.001～1 mg/kg 投与例30例及びプラセボ投与例10例，計40例の日本人健康成人を対象とした単回投与試験
- Part B：本剤0.1～1 mg/kg 投与例18例及びプラセボ投与例6例，計24例の白人健康成人を対象とした単回投与試験

Part C のデータは，本試験の継続投与試験である ACE002JP 試験のデータとともに集計したため，前項までに記載した。

2.7.4.7.2.1 本剤の曝露

Part A ではプラセボが10例に投与され，本剤が30例（0.001，0.01，0.1，0.3及び1 mg/kg で各6例）に皮下投与された。Part B ではプラセボが6例に投与され，本剤が18例（0.1，0.3及び1 mg/kg で各6例）に皮下投与された。

2.7.4.7.2.2 安全性の結果

本剤投与群における有害事象の発現頻度はプラセボ群とほぼ変わらないことが示された。また，有害事象の発現には人種差も，用量依存的な増加も認められなかった。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

日本人の健康成人男性（Part A）では，有害事象は本剤投与例で8/30例（26.7%）に認められ，プラセボ群で2/10例（20.0%）と同程度の発現頻度であった。副作用はなく，すべての有害事象は軽度であり，回復に至った。本剤を投与した日本人健康成人男性全体で2例以上に報告された有害事象は，鼻咽頭炎（3例）と口内炎（2例）のみであった。

白人の健康成人男性（Part B）でも Part A と同様の結果であった。有害事象は本剤投与例で5/18例（27.8%）に認められ，プラセボ群で2/6例（33.3%）と同程度の発現頻度であった。副作用は1 mg/kg 群に2件認められた（同一被験者における血中ビリルビン増加，抱合ビリルビン増加）。中等度の有害事象は0.1 mg/kg 群に1件（鼻咽頭炎）認められたが，その他はすべて軽度であった。本剤を投与した白人健康成人男性全体で2例以上に報告された有害事象はなかった。有害事象の発現頻度に日本人と白人の人種差は認められなかった。

有害事象の発現頻度に，用量依存的な増加は認められなかった。重篤な有害事象又は死亡例は認められなかった。

抗エミシズマブ抗体が2例（0.1 mg/kg 投与例の日本人1例，白人1例）に検出されたが，これ

らの被験者で有害事象は認められなかった。

2.7.4.7.3 JP29574試験

JP29574試験は，2製剤（*旧製剤及び *新製剤）間及び3つの異なる投与部位（腹部，上腕部及び大腿部）間の相対的バイオアベイラビリティ，並びに皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを検討するための日本人健康成人男性を対象としたランダム化・非盲検・並行群間比較試験であった。

本試験には，1群12例計5群60例の被験者が参加した。

A 群及び B 群では，*旧製剤と *新製剤の相対的バイオアベイラビリティを検討するために，それぞれ *旧製剤及び *新製剤で1 mg/kg を腹部に単回皮下投与した。2製剤の主な違いは，[redacted]の変更を含む[redacted]の変更及び[redacted]の変更であった。詳細は2.7.1.2.1参照。

B，C 及び D 群では，*新製剤の投与部位間の相対的バイオアベイラビリティを検討するために，1 mg/kg をそれぞれ腹部，上腕部及び大腿部に単回皮下投与した。

E 群では，皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを検討するために，*新製剤0.25 mg/kg を単回静脈内投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.7.3.1 本剤の曝露

すべての被験者が投与を完了し，早期に試験を中止した被験者は認められなかった。群ごとでは，累積投与量の平均値（最小～最大）は A～D 群で62.250～66.250 mg（49.50～82.50 mg），E 群で14.688 mg（12.75～18.15 mg）であった（5.3.1.1-1 Table 12.1-1）。

2.7.4.7.3.2 安全性の結果

有害事象は全体で22/60例に27件認められた。その内訳は，A 群6/12例（50.0%）に7件，B 群5/12例（41.7%）に6件，C 群4/12例（33.3%）に4件，D 群3/12例（25.0%）に6件，E 群4/12例（33.3%）に4件であった。有害事象の発現頻度に製剤，投与部位又は投与経路によって大きな違いは認められなかった。

副作用は全体で3例に報告された。その内訳は，腹痛1例（A 群），口腔咽頭痛1例（B 群），ほてり1例（C 群）であった。

高度の有害事象，重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

臨床検査値，バイタルサイン又は心電図所見で臨床的に問題となる変化はいずれの製剤でも認められなかった。

抗エミシズマブ抗体は，B 群の1/12例（8.3%），C 群の1/12例（8.3%），E 群の1/12例（8.3%）で投与後に新たに検出された。これらの被験者では有害事象は認められなかった。

2.7.4.8 市販後データ

FVIII に対するインヒビターを保有する小児，青年及び成人の血友病 A 患者に対し，出血の予防又は出血頻度の低下を目的とした本剤の定期投与は，国内及び海外で未承認である。したがって，現時点で利用可能な市販後データはない。

2.7.4.9 参考文献

1) WHO Toxicity Grading Scale for Determining The Severity of Adverse Events. [Accessed June 3, 2017] Available from: http://www.icssc.org/Documents/Resources/aemanual2003appendicesfebruary_06_2003%20final.pdf.

2) Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized

terminology and tactical recommendation. AAPS J 2014;16:658-73.

3) Sørensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: Prothrombin complex concentrates - evaluation of safety and thrombogenicity. Critical Care 2011;15:201.

4) Banholzer ML, Wandel C, Barrow P, Mannino M, Schmitt G, Guérard M, et al. Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partner: update. Clin Trans Med 2016;5:23.

2.7.4.10 付録

表 2.7.4.10-1　人口統計学的特性の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP	
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)
Age (yr)								
n	34	13	49	7	103	20	6	6
Mean (SD)	35.9 (14.1)	35.9 (13.1)	25.6 (16.8)	30.3 (10.8)	30.6 (15.8)	7.8 (2.9)	33.7 (14.0)	32.2 (16.9)
Median	38.5	36.0	17.0	26.0	27.0	8.5	32.0	30.5
Min - Max	12 - 68	13 - 52	12 - 75	19 - 49	12 - 75	3 - 12	17 - 51	12 - 58
Age group (yr)								
n	34	13	49	7	103	20	6	6
0 - < 2	0	0	0	0	0	0	0	0
2 - < 6	0	0	0	0	0	4 (20.0%)	0	0
6 - < 12	0	0	0	0	0	15 (75.0%)	0	0
>= 12	34 (100.0%)	13 (100.0%)	49 (100.0%)	7 (100.0%)	103 (100.0%)	1 (5.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Age group (yr)								
n	34	13	49	7	103	20	6	6
< 18	4 (11.8%)	2 (15.4%)	26 (53.1%)	0	32 (31.1%)	20 (100.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
>= 18	30 (88.2%)	11 (84.6%)	23 (46.9%)	7 (100.0%)	71 (68.9%)	0	5 (83.3%)	5 (83.3%)
Age group (yr)								
n	34	13	49	7	103	20	6	6
< 65	33 (97.1%)	13 (100.0%)	47 (95.9%)	7 (100.0%)	100 (97.1%)	20 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
>= 65	1 (2.9%)	0	2 (4.1%)	0	3 (2.9%)	0	0	0
Sex								
n	34	13	49	7	103	20	6	6
Male	34 (100.0%)	13 (100.0%)	49 (100.0%)	7 (100.0%)	103 (100.0%)	20 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Female	0	0	0	0	0	0	0	0

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
*Body Surface Area: BH29884 and ACE002JP use Du Bois & Du Bois formula while BH29992 uses Haycock formula.

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	ACE002JP		
	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
Age (yr)			
n	6	18	141
Mean (SD)	33.3 (17.8)	33.1 (15.3)	27.7 (16.6)
Median	33.0	30.5	23.0
Min - Max	12 - 58	12 - 58	3 - 75
Age group (yr)			
n	6	18	141
0 - < 2	0	0	0
2 - < 6	0	0	4 (2.8%)
6 - < 12	0	0	15 (10.6%)
>= 12	6 (100.0%)	18 (100.0%)	122 (86.5%)
Age group (yr)			
n	6	18	141
< 18	1 (16.7%)	3 (16.7%)	55 (39.0%)
>= 18	5 (83.3%)	15 (83.3%)	86 (61.0%)
Age group (yr)			
n	6	18	141
< 65	6 (100.0%)	18 (100.0%)	138 (97.9%)
>= 65	0	0	3 (2.1%)
Sex			
n	6	18	141
Male	6 (100.0%)	18 (100.0%)	141 (100.0%)
Female	0	0	0

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
*Body Surface Area: BH29884 and ACE002JP use Du Bois & Du Bois formula while BH29992 uses Haycock formula.

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP	
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)
Ethnicity								
n	34	13	49	7	103	20	6	6
Hispanic or Latino	4 (11.8%)	0	12 (24.5%)	1 (14.3%)	17 (16.5%)	2 (10.0%)	0	0
Not Hispanic or Latino	30 (88.2%)	13 (100.0%)	37 (75.5%)	6 (85.7%)	86 (83.5%)	18 (90.0%)	0	0
Not Reported	0	0	0	0	0	0	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Race								
n	34	13	49	7	103	20	6	6
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
Asian	10 (29.4%)	2 (15.4%)	8 (16.3%)	0	20 (19.4%)	5 (25.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Black or African American	4 (11.8%)	4 (30.8%)	3 (6.1%)	0	11 (10.7%)	1 (5.0%)	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (7.7%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
White	20 (58.8%)	6 (46.2%)	33 (67.3%)	7 (100.0%)	66 (64.1%)	10 (50.0%)	0	0
Multiple	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	0
Unknown	0	0	4 (8.2%)	0	4 (3.9%)	3 (15.0%)	0	0
Weight (kg) at Baseline								
n	34	13	49	7	103	20	6	6
Mean (SD)	76.18 (18.49)	75.89 (14.66)	67.56 (17.92)	66.41 (20.79)	71.38 (18.21)	31.68 (14.41)	58.98 (15.92)	62.08 (14.24)
Median	72.50	78.90	65.50	58.00	69.00	26.90	60.35	56.10
Min - Max	51.1 - 131.2	55.9 - 101.5	40.1 - 108.2	51.0 - 109.0	40.1 - 131.2	14.2 - 63.0	40.8 - 81.9	48.1 - 81.7

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
*Body Surface Area: BH29884 and ACE002JP use Du Bois & Du Bois formula while BH29992 uses Haycock formula.

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	ACE002JP		
	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
Ethnicity			
n	6	18	141
Hispanic or Latino	0	0	19 (13.5%)
Not Hispanic or Latino	0	0	104 (73.8%)
Not Reported	6 (100.0%)	18 (100.0%)	18 (12.8%)
Unknown	0	0	0
Race			
n	6	18	141
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (0.7%)
Asian	6 (100.0%)	18 (100.0%)	43 (30.5%)
Black or African American	0	0	12 (8.5%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	1 (0.7%)
White	0	0	76 (53.9%)
Multiple	0	0	1 (0.7%)
Unknown	0	0	7 (5.0%)
Weight (kg) at Baseline			
n	6	18	141
Mean (SD)	63.70 (11.53)	61.59 (13.32)	64.50 (21.93)
Median	65.95	60.35	64.20
Min - Max	48.8 - 78.2	40.8 - 81.9	14.2 - 131.2

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
*Body Surface Area: BH29884 and ACE002JP use Du Bois & Du Bois formula while BH29992 uses Haycock formula.

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP	
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)
Body Surface Area (m2) at Baseline*								
n	33	13	48	6	100	18	6	6
Mean (SD)	1.89 (0.23)	1.91 (0.18)	1.76 (0.26)	1.80 (0.24)	1.82 (0.25)	1.04 (0.32)	1.65 (0.21)	1.67 (0.24)
Median	1.86	1.94	1.79	1.69	1.82	0.93	1.65	1.64
Min - Max	1.5 - 2.4	1.7 - 2.2	1.3 - 2.2	1.6 - 2.2	1.3 - 2.4	0.6 - 1.7	1.4 - 1.9	1.4 - 2.0
Body Mass Index (kg/m2) at Baseline								
n	33	13	48	6	100	18	6	6
Mean (SD)	26.17 (5.73)	24.84 (4.96)	23.78 (4.98)	23.03 (7.91)	24.66 (5.46)	17.55 (4.10)	21.06 (5.07)	23.00 (3.45)
Median	24.72	24.96	23.54	20.63	23.79	16.27	22.54	22.87
Min - Max	19.2 - 47.2	16.2 - 31.5	15.1 - 36.2	17.6 - 38.8	15.1 - 47.2	13.7 - 27.0	14.4 - 27.7	18.9 - 26.6

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
*Body Surface Area: BH29884 and ACE002JP use Du Bois & Du Bois formula while BH29992 uses Haycock formula.

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	ACE002JP		
	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
Body Surface Area (m2) at Baseline*			
n	6	18	136
Mean (SD)	1.71 (0.17)	1.67 (0.20)	1.70 (0.36)
Median	1.76	1.67	1.75
Min - Max	1.4 - 1.9	1.4 - 2.0	0.6 - 2.4
Body Mass Index (kg/m2) at Baseline			
n	6	18	136
Mean (SD)	23.11 (4.19)	22.39 (4.14)	23.42 (5.66)
Median	22.31	22.54	23.19
Min - Max	18.1 - 30.0	14.4 - 30.0	13.7 - 47.2

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
*Body Surface Area: BH29884 and ACE002JP use Du Bois & Du Bois formula while BH29992 uses Haycock formula.

[5.3.5.3-1 表 2.7-2を再掲]

表 2.7.4.10-2　人口統計学的特性の概況（BH29884試験の本剤投与例）–日本人集団

t_dmt01_il02_ip23asl_ip13asl_jpn_ALL1 APPROVED Demographic Characteristics, Patients enrolled at Japanese sites, All patients 1
Protocol: BH29884　Snapshot: k29884a　Snapshot Date: 16DEC2016　Cutoff Date: 25OCT2016

Arm B: both periods; Before and after up-titration

	B: no prophylaxis (N=1)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=6)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=0)	Total (N=12)
Sex					
n	1	5	6	0	12
Male	1 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	0	12 (100.0%)
Age (years)					
n	1	5	6	0	12
Mean	13.0	43.6	30.8	NE	34.7
SD	NE	17.4	26.4	NE	22.7
SEM	NE	8	11	NE	7
Median	13.0	43.0	16.5	NE	29.0
Min - Max	13 - 13	20 - 68	12 - 75	NE - NE	12 - 75
Age Category 1					
n	1	5	6	0	12
< 18	1 (100.0%)	0	3 (50.0%)	0	4 (33.3%)
>= 18	0	5 (100.0%)	3 (50.0%)	0	8 (66.7%)
Age Category 2					
n	1	5	6	0	12
< 65	1 (100.0%)	4 (80.0%)	5 (83.3%)	0	10 (83.3%)
>= 65	0	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0	2 (16.7%)

n represents the number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
Arm A and B patients on no previous prophylaxis randomized to emicizumab or no prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent; Arm D patients on no previous prophylaxis
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_dmt01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_dmt01_il02_ip23asl_ip13asl_jpn_ALL1.out
06FEB2017 17:25

Arm B: both periods; Before and after up-titration

	B: no prophylaxis (N=1)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=6)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=0)	Total (N=12)
Race					
n	1	5	6	0	12
Asian	1 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	0	12 (100.0%)
Ethnicity					
n	1	5	6	0	12
Not Hispanic or Latino	1 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	0	12 (100.0%)
Height (cm)					
n	1	5	6	0	12
Mean	164.30	161.62	159.35	NE	160.71
SD	NE	6.43	8.97	NE	7.36
SEM	NE	2.9	3.7	NE	2.1
Median	164.30	163.00	155.85	NE	160.00
Min - Max	164.3 - 164.3	153.1 - 168.0	150.8 - 173.9	NE - NE	150.8 - 173.9
Weight (kg)					
n	1	5	6	0	12
Mean	61.60	59.08	55.78	NE	57.64
SD	NE	6.90	16.25	NE	11.90
SEM	NE	3.1	6.6	NE	3.4
Median	61.60	58.00	54.00	NE	59.80
Min - Max	61.6 - 61.6	51.1 - 67.2	40.1 - 76.9	NE - NE	40.1 - 76.9

n represents the number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
Arm A and B patients on no previous prophylaxis randomized to emicizumab or no prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent; Arm D patients on no previous prophylaxis
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

t_dmt01_il02_ip23asl_ip13asl_jpn_ALL1 APPROVED Demographic Characteristics, Patients enrolled at Japanese sites, All patients 1
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016

Arm B: both periods; Before and after up-titration

	B: no prophylaxis (N=1)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=6)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=0)	Total (N=12)
BSA (m2)					
n	1	5	6	0	12
Mean	1.67	1.62	1.56	NE	1.59
SD	NE	0.09	0.24	NE	0.18
SEM	NE	0.0	0.1	NE	0.1
Median	1.67	1.60	1.53	NE	1.61
Min - Max	1.7 - 1.7	1.5 - 1.8	1.3 - 1.9	NE - NE	1.3 - 1.9
BMI (kg/m2)					
n	1	5	6	0	12
Mean	22.82	22.74	21.70	NE	22.23
SD	NE	3.54	4.98	NE	4.02
SEM	NE	1.6	2.0	NE	1.2
Median	22.82	23.53	19.92	NE	22.16
Min - Max	22.8 - 22.8	19.2 - 27.7	17.1 - 27.9	NE - NE	17.1 - 27.9

n represents the number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
Arm A and B patients on no previous prophylaxis randomized to emicizumab or no prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent; Arm D patients on no previous prophylaxis
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_dmt01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_dmt01_il02_ip23asl_ip13asl_jpn_ALL1.out
06FEB2017 17:25

[5.3.5.3-1 表 2.5-1を再掲]

表 2.7.4.10-3 人口統計学的特性の概況（BH29992試験の本剤投与例）–日本人集団

t_dmt01_jpn_mde_ALL APPROVED Demographic Characteristics, Patients enrolled at Japanese sites, All Patients

Maintenance Dose at Enrollment
Protocol: BH29992 Snapshot: k29992a Snapshot Date: 14DEC2016 Cutoff Date: 28OCT2016

	1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)
Sex	
n	5
Male	5 (100.0%)
Age (years)	
n	5
Mean	7.8
SD	2.8
SEM	1
Median	7.0
Min - Max	5 - 12
Age group (years)	
n	5
0 - <2	0
2 - <6	1 (20.0%)
6 - <12	3 (60.0%)
>=12	1 (20.0%)
Race	
n	5
American Indian or Alaska Native	0
Asian	5 (100.0%)
Black or African American	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0
White	0
Unknown	0
Ethnicity	
n	5
Not Hispanic or Latino	5 (100.0%)
Height (cm)	
n	5
Mean	122.48
SD	15.54
SEM	6.9
Median	119.30
Min - Max	106.8 - 148.6

Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks
n represents the number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30082/t_dmt01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30082r/k29992a/reports/t_dmt01_jpn_mde_ALL.out
24JAN2017 21:55 Page 1 of 2

t_dmt01_jpn_mde_ALL APPROVED Demographic Characteristics, Patients enrolled at Japanese sites, All Patients

Maintenance Dose at Enrollment
Protocol: BH29992 Snapshot: k29992a Snapshot Date: 14DEC2016 Cutoff Date: 28OCT2016

	1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)
Weight (kg)	
n	5
Mean	23.64
SD	8.07
SEM	3.6
Median	20.00
Min - Max	19.0 - 38.0
BSA (m2)	
n	5
Mean	0.89
SD	0.20
SEM	0.1
Median	0.81
Min - Max	0.8 - 1.2
BMI (kg/m2)	
n	5
Mean	15.42
SD	1.43
SEM	0.6
Median	14.90
Min - Max	14.0 - 17.2

Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks
n represents the number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30082/t_dmt01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30082r/k29992a/reports/t_dmt01_jpn_mde_ALL.out
24JAN2017 21:55

[5.3.5.3-1 表 2.6-1を再掲]

表 2.7.4.10-4　ベースラインの疾患特性（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Hemophilia History, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)
Hemophilia severity at baseline							
n	34	13	49	7	103	20	6
Mild	2 (5.9%)	0	1 (2.0%)	0	3 (2.9%)	1 (5.0%)	0
Moderate	2 (5.9%)	0	1 (2.0%)	1 (14.3%)	4 (3.9%)	0	0
Severe	30 (88.2%)	13 (100.0%)	47 (95.9%)	6 (85.7%)	96 (93.2%)	19 (95.0%)	6 (100.0%)
Highest historical inhibitor titer							
n	32	11	47	6	96	18	4
Mean (SD)	288.92 (472.83)	588.91 (1240.93)	815.73 (1148.12)	528.92 (793.37)	596.21 (981.02)	905.22 (1716.59)	1904.25 (2329.01)
Median	84.50	110.00	309.00	240.00	188.50	374.50	1056.00
Min - Max	5.0 - 1570.0	18.0 - 4259.0	11.4 - 5000.0	27.5 - 2125.0	5.0 - 5000.0	70.0 - 7200.0	225.0 - 5280.0
Prior treatment with ITI							
n	34	13	49	7	103	20	6
Yes	13 (38.2%)	5 (38.5%)	33 (67.3%)	3 (42.9%)	54 (52.4%)	17 (85.0%)	3 (50.0%)
No	21 (61.8%)	8 (61.5%)	16 (32.7%)	4 (57.1%)	49 (47.6%)	3 (15.0%)	3 (50.0%)
Prior episodic treatment in the past 24 weeks/6 months*							
n	34	13	23	7	77	5	6
Prothrombin complex concentrate	26 (76.5%)	9 (69.2%)	15 (65.2%)	5 (71.4%)	55 (71.4%)	3 (60.0%)	4 (66.7%)
Recombinant factor VIIa**	22 (64.7%)	13 (100.0%)	15 (65.2%)	5 (71.4%)	55 (71.4%)	4 (80.0%)	3 (50.0%)
Factor VIII	1 (2.9%)	0	1 (4.3%)	2 (28.6%)	4 (5.2%)	1 (20.0%)	4 (66.7%)
Other***	1 (2.9%)	0	0	1 (14.3%)	2 (2.6%)	0	0

ITI = Immune Tolerance Induction.
n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
*Multiple answers are possible.
**Includes NovoSeven and Byclot (rFVIIa + FX).
***Includes Cryoprecipitate and Fresh Frozen Plasma/ Whole Blood.

Hemophilia History, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	ACE002JP			
	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
Hemophilia severity at baseline				
n	6	6	18	141
Mild	0	0	0	4 (2.8%)
Moderate	0	0	0	4 (2.8%)
Severe	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)	133 (94.3%)
Highest historical inhibitor titer				
n	4	3	11	125
Mean (SD)	320.85 (356.99)	419.00 (263.13)	923.40 (1511.87)	669.50 (1159.13)
Median	228.50	440.00	440.00	210.00
Min - Max	26.4 - 800.0	146.0 - 671.0	26.4 - 5280.0	5.0 - 7200.0
Prior treatment with ITI				
n	6	6	18	141
Yes	2 (33.3%)	3 (50.0%)	8 (44.4%)	79 (56.0%)
No	4 (66.7%)	3 (50.0%)	10 (55.6%)	62 (44.0%)
Prior episodic treatment in the past 24 weeks/6 months*				
n	6	6	18	100
Prothrombin complex concentrate	4 (66.7%)	2 (33.3%)	10 (55.6%)	68 (68.0%)
Recombinant factor VIIa**	2 (33.3%)	3 (50.0%)	8 (44.4%)	67 (67.0%)
Factor VIII	2 (33.3%)	3 (50.0%)	9 (50.0%)	14 (14.0%)
Other***	0	0	0	2 (2.0%)

ITI = Immune Tolerance Induction.
n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
*Multiple answers are possible.
**Includes NovoSeven and Byclot (rFVIIa + FX).
***Includes Cryoprecipitate and Fresh Frozen Plasma/ Whole Blood.

Hemophilia History, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)
Prior prophylactic treatment in the past 24 weeks/6 months*							
n	0	0	49	0	49	18	5
Prothrombin complex concentrate	0	0	36 (73.5%)	0	36 (73.5%)	12 (66.7%)	2 (40.0%)
Recombinant factor VIIa**	0	0	15 (30.6%)	0	15 (30.6%)	6 (33.3%)	2 (40.0%)
Factor VIII	0	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (5.6%)	2 (40.0%)
Other***	0	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (5.6%)	0

ITI = Immune Tolerance Induction.
n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
*Multiple answers are possible.
**Includes NovoSeven and Byclot (rFVIIa + FX).
***Includes Cryoprecipitate and Fresh Frozen Plasma/ Whole Blood.

Hemophilia History, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	ACE002JP			
	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=141)
Prior prophylactic treatment in the past 24 weeks/6 months*				
n	4	6	15	82
Prothrombin complex concentrate	1 (25.0%)	3 (50.0%)	6 (40.0%)	54 (65.9%)
Recombinant factor VIIa**	1 (25.0%)	2 (33.3%)	5 (33.3%)	26 (31.7%)
Factor VIII	2 (50.0%)	3 (50.0%)	7 (46.7%)	9 (11.0%)
Other***	0	0	0	2 (2.4%)

ITI = Immune Tolerance Induction.
n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
*Multiple answers are possible.
**Includes NovoSeven and Byclot (rFVIIa + FX).
***Includes Cryoprecipitate and Fresh Frozen Plasma/ Whole Blood.

[5.3.5.3-1 表 2.7-4を再掲]

表 2.7.4.10-5 有害事象の集計（BH29884試験のA群と $B_{control}$ 群の比較）−日本人集団

t_aet02_01_il04_ip21_ip11_ipae_jpn_SAP1 APPROVED Adverse Events, Patients enrolled at Japanese sites, SAP 1
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: no prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: no prophylaxis (N=1)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)
Total number of patients with at least one AE	1 (100.0%)	3 (60.0%)
Overall total number of events	3	9
胃腸障害		
Total number of patients with at least one AE	1 (100.0%)	1 (20.0%)
Total number of events	2	1
胃腸出血	1 (100.0%)	0
小腸炎	0	1 (20.0%)
大腸ポリープ	1 (100.0%)	0
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one AE	0	2 (40.0%)
Total number of events	0	2
鼻咽頭炎	0	1 (20.0%)
毛包炎	0	1 (20.0%)
筋骨格系および結合組織障害		
Total number of patients with at least one AE	1 (100.0%)	1 (20.0%)
Total number of events	1	1
血友病性関節症	0	1 (20.0%)
出血性関節症	1 (100.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one AE	0	1 (20.0%)
Total number of events	0	4
注射部位反応	0	1 (20.0%)
皮膚および皮下組織障害		
Total number of patients with at least one AE	0	1 (20.0%)
Total number of events	0	1
湿疹	0	1 (20.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Arm B: includes no prophylaxis period only.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/t_aet02_01_il04_ip21_ip11_ipae_jpn_SAP1.out
18APR2017 21:00 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2.2-2を再掲]

表 2.7.4.10-6 有害事象の集計（BH29884試験の本剤投与例）-日本人集団

t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_jpn_SAP2 APPROVED Adverse Events, Patients enrolled at Japanese sites, SAP2
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=1)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=6)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=0)	Total (N=12)
Total number of patients with at least one AE	3 (60.0%)	1 (100.0%)	5 (83.3%)	0	9 (75.0%)
Overall total number of events	9	3	9	0	21
胃腸障害					
Total number of patients with at least one AE	1 (20.0%)	1 (100.0%)	2 (33.3%)	0	4 (33.3%)
Total number of events	1	1	2	0	4
下痢	0	1 (100.0%)	1 (16.7%)	0	2 (16.7%)
小腸炎	1 (20.0%)	0	0	0	1 (8.3%)
齲歯	0	0	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)
感染症および寄生虫症					
Total number of patients with at least one AE	2 (40.0%)	0	2 (33.3%)	0	4 (33.3%)
Total number of events	2	0	3	0	5
インフルエンザ	0	0	2 (33.3%)	0	2 (16.7%)
気管支炎	0	0	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)
鼻咽頭炎	1 (20.0%)	0	0	0	1 (8.3%)
毛包炎	1 (20.0%)	0	0	0	1 (8.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態					
Total number of patients with at least one AE	1 (20.0%)	1 (100.0%)	0	0	2 (16.7%)
Total number of events	4	1	0	0	5
注射部位反応	1 (20.0%)	0	0	0	1 (8.3%)
発熱	0	1 (100.0%)	0	0	1 (8.3%)
皮膚および皮下組織障害					
Total number of patients with at least one AE	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (16.7%)
Total number of events	1	0	1	0	2
ざ瘡	0	0	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)
湿疹	1 (20.0%)	0	0	0	1 (8.3%)
筋骨格系および結合組織障害					
Total number of patients with at least one AE	1 (20.0%)	0	0	0	1 (8.3%)
Total number of events	1	0	0	0	1
血友病性関節症	1 (20.0%)	0	0	0	1 (8.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Arm B: includes emicizumab prophylaxis period only.
Arm A, B and D patients on no previous prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_jpn_SAP2.out
18APR2017 20:57

t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_jpn_SAP2 APPROVED Adverse Events, Patients enrolled at Japanese sites, SAP2
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=1)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=6)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=0)	Total (N=12)
血管障害					
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)
Total number of events	0	0	1	0	1
低血圧	0	0	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)
傷害、中毒および処置合併症					
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)
Total number of events	0	0	2	0	2
術後発熱	0	0	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)
処置による疼痛	0	0	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)
神経系障害					
Total number of patients with at least one AE	0	1 (100.0%)	0	0	1 (8.3%)
Total number of events	0	1	0	0	1
頭痛	0	1 (100.0%)	0	0	1 (8.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Arm B: includes emicizumab prophylaxis period only.
Arm A, B and D patients on no previous prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/
t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_jpn_SAP2.out
18APR2017 20:57 Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 表 2.2-5を再掲]

表 2.7.4.10-7 有害事象の集計（BH29992試験の本剤投与例）-日本人集団

t_aet02_01_mde_jpn_TRT APPROVED Adverse Events, Patients enrolled at Japanese sites, Treated Patients

Maintenance Dose at Enrollment
Protocol: BH29992 Snapshot: s29992a Snapshot Date: 14DEC2016 Cutoff Date: 28OCT2016

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)
Total number of patients with at least one AE	3 (60.0%)
Overall total number of events	14
胃腸障害	
Total number of patients with at least one AE	2 (40.0%)
Total number of events	2
下痢	1 (20.0%)
口腔内出血	1 (20.0%)
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one AE	2 (40.0%)
Total number of events	3
気管支炎	1 (20.0%)
鼻咽頭炎	1 (20.0%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one AE	2 (40.0%)
Total number of events	4
筋肉痛	2 (40.0%)
関節痛	1 (20.0%)
筋骨格痛	1 (20.0%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one AE	2 (40.0%)
Total number of events	2
挫傷	1 (20.0%)
転倒	1 (20.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one AE	1 (20.0%)
Total number of events	2
発熱	1 (20.0%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one AE	1 (20.0%)
Total number of events	1
貧血	1 (20.0%)

Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30082/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29992a/reports/t_aet02_01_mde_jpn_TRT.out
19APR2017 16:03 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2.3-2を再掲]

表 2.7.4.10-8　重篤な有害事象の一覧（BH29884試験の本剤投与例及び本剤定期投与非実施例）

l_ael03_01_il02_ip23_ip13_SAP1 APPROVED Listing of Serious Adverse Events, SAP 1
Protocol: BH29884　Snapshot: k29884a　Snapshot Date: 16DEC2016　Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: both periods; Before and after up-titration

Treatment: B: no prophylaxis

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset (Original/ Emicizumab/ Up-Titr.)	AE Duration in Days	Most Extreme Grade (0)	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for SAE	Action Taken with Study Drug (2)	Reason Classified as Serious (3)	Study Period (4)
288990/1032 - 13/M/Asian									
GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	94/-76/NA	22	3	No	3	Yes	6	3	2
HAEMARTHROSIS	122/-48/NA	49	3	No	3	No	6	3	2
289610/1362 - 35/M/Native Hawaiian or other Pacific Islander									
HAEMARTHROSIS	117/-66/NA		2	No	5	Yes	6	3	2
SUBDURAL HAEMORRHAGE	155/-28/NA	73	4	No	3	Yes	6	2 3 4	2
HAEMARTHROSIS	183/1/NA	10	3	No	3	Yes	2	3	3
289725/2231 - 33/M/White									
URINARY TRACT INFECTION	169/NA/NA	5	3	No	3	Yes	6	3	2

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1.
(0) Grade: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life threatening.
(1) Outcome: 1 = fatal; 2 = not recovered/not resolved; 3 = recovered/resolved; 4 = recovered/resolved with sequelae; 5 = recovering/resolving; 6 = unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = dose increased; 2 = dose not changed; 3 = dose reduced; 4 = drug interrupted; 5 = drug withdrawn; 6 = not applicable; 7 = unknown.
(3) Reason classified as serious: 1 = resulted in death; 2 = life threatening; 3 = required or prolonged in patient hospitalization; 4 = disabling; 5 = a congenital anomaly/birth defect in offspring of study subject; 6 = does not meet any of the above serious criteria, but may jeopardize the subject, and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed above.
(4) Study Period: 1 = before therapy; 2 = no prophylaxis (for Arm B); 3 = treatment period; 4 = up-titration; 5 = follow up.
Arm A and B patients on no previous prophylaxis randomized to emicizumab prophylaxis or no prophylaxis (possibility to switch to emicizumab after 24 weeks); Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agents; Arm D patients on no previous prophylaxis
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/l_ael03_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/l_ael03_01_il02_ip23_ip13_SAP1.out
10JAN2017 14:13

Treatment: B: no prophylaxis

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset (Original/ Emicizumab/ Up-Titr.)	AE Duration in Days	Most Extreme Grade (0)	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for SAE	Action Taken with Study Drug (2)	Reason Classified as Serious (3)	Study Period (4)
289809/2291 - 45/M/White									
DEVICE RELATED INFECTION	21/-141/NA	48	3	No	3	Yes	6	3	2
DEVICE RELATED SEPSIS	105/-57/NA	41	3	No	3	Yes	6	3	2

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1.
(0) Grade: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life threatening.
(1) Outcome: 1 = fatal; 2 = not recovered/not resolved; 3 = recovered/resolved; 4 = recovered/resolved with sequelae; 5 = recovering/resolving; 6 = unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = dose increased; 2 = dose not changed; 3 = dose reduced; 4 = drug interrupted; 5 = drug withdrawn; 6 = not applicable; 7 = unknown.
(3) Reason classified as serious: 1 = resulted in death; 2 = life threatening; 3 = required or prolonged in patient hospitalization; 4 = disabling; 5 = a congenital anomaly/birth defect in offspring of study subject; 6 = does not meet any of the above serious criteria, but may jeopardize the subject, and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed above.
(4) Study Period: 1 = before therapy; 2 = no prophylaxis (for Arm B); 3 = treatment period; 4 = up-titration; 5 = follow up.
Arm A and B patients on no previous prophylaxis randomized to emicizumab prophylaxis or no prophylaxis (possibility to switch to emicizumab after 24 weeks); Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agents; Arm D patients on no previous prophylaxis
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

l_ael03_01_il02_ip23_ip13_SAP1 APPROVED Listing of Serious Adverse Events, SAP 1
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: both periods; Before and after up-titration

Treatment: A:1.5mg/kg emicizumab QW

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset (Original/ Emicizumab/ Up-Titr.)	AE Duration in Days	Most Extreme Grade (0)	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for SAE	Action Taken with Study Drug (2)	Reason Classified as Serious (3)	Study Period (4)
286047/1811 - 36/M/White									
THROMBOTIC MICROANGIOPATHY	50/50/NA	16	4	Yes	3	Yes	5	2 3	3
286047/1814 - 42/M/White									
SKIN NECROSIS	147/147/NA		3	Yes	5	Yes	5	3	3
THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIAL	149/149/NA		2	Yes	5	No	5	3 4	3
288139/1242 - 20/M/Asian									
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	112/112/NA	171	3	No	3	Yes	2	6	3
289725/2232 - 25/M/Black or African American									
MUSCLE HAEMORRHAGE	159/159/NA	6	2	No	3	Yes	6	3	5

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1.
(0) Grade: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life threatening.
(1) Outcome: 1 = fatal; 2 = not recovered/not resolved; 3 = recovered/resolved; 4 = recovered/resolved with sequelae; 5 = recovering/resolving; 6 = unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = dose increased; 2 = dose not changed; 3 = dose reduced; 4 = drug interrupted; 5 = drug withdrawn; 6 = not applicable; 7 = unknown.
(3) Reason classified as serious: 1 = resulted in death; 2 = life threatening; 3 = required or prolonged in patient hospitalization; 4 = disabling; 5 = a congenital anomaly/birth defect in offspring of study subject; 6 = does not meet any of the above serious criteria, but may jeopardize the subject, and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed above.
(4) Study Period: 1 = before therapy; 2 = no prophylaxis (for Arm B); 3 = treatment period; 4 = up-titration; 5 = follow up.
Arm A and B patients on no previous prophylaxis randomized to emicizumab prophylaxis or no prophylaxis (possibility to switch to emicizumab after 24 weeks); Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agents; Arm D patients on no previous prophylaxis
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/l_ael03_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/l_ael03_01_il02_ip23_ip13_SAP1.out
10JAN2017 14:13

l_ael03_01_il02_ip23_ip13_SAP1 APPROVED Listing of Serious Adverse Events, SAP 1
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: both periods; Before and after up-titration

Treatment: C:1.5mg/kg emicizumab QW

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset (Original/ Emicizumab/ Up-Titr.)	AE Duration in Days	Most Extreme Grade (0)	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for SAE	Action Taken with Study Drug (2)	Reason Classified as Serious (3)	Study Period (4)
287105/2204 - 13/M/White									
SEPSIS	61/61/NA	18	4	No	3	Yes	2	2 3	3
THROMBOTIC MICROANGIOPATHY	222/222/NA	18	3	Yes	3	No	4	3	3
287568/1395 - 26/M/Unknown									
HAEMATURIA	17/17/NA	8	3	No	3	Yes	4	3	3
287912/1002 - 17/M/White									
HEADACHE	106/106/NA	7	3	No	3	Yes	2	3	3
289318/2171 - 22/M/White									
GASTRIC ULCER HAEMORRHAGE	29/29/NA	9	4	No	3	Yes	2	2 3	3
CAVERNOUS SINUS THROMBOSIS	134/134/NA	18	3	Yes	3	Yes	4	3	3

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1.
(0) Grade: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life threatening.
(1) Outcome: 1 = fatal; 2 = not recovered/not resolved; 3 = recovered/resolved; 4 = recovered/resolved with sequelae; 5 = recovering/resolving; 6 = unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = dose increased; 2 = dose not changed; 3 = dose reduced; 4 = drug interrupted; 5 = drug withdrawn; 6 = not applicable; 7 = unknown.
(3) Reason classified as serious: 1 = resulted in death; 2 = life threatening; 3 = required or prolonged in patient hospitalization; 4 = disabling; 5 = a congenital anomaly/birth defect in offspring of study subject; 6 = does not meet any of the above serious criteria, but may jeopardize the subject, and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed above.
(4) Study Period: 1 = before therapy; 2 = no prophylaxis (for Arm B); 3 = treatment period; 4 = up-titration; 5 = follow up.
Arm A and B patients on no previous prophylaxis randomized to emicizumab prophylaxis or no prophylaxis (possibility to switch to emicizumab after 24 weeks); Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agents; Arm D patients on no previous prophylaxis
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/l_ael03_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/l_ael03_01_il02_ip23_ip13_SAP1.out
10JAN2017 14:13

表 2.7.4.10-9　重篤な有害事象の一覧（BH29992試験の本剤投与例）

l_ael03_01_mdl_TRT APPROVED Listing of Serious Adverse Events, Treated Patients

Protocol: BH29992 Snapshot: k29992a Snapshot Date: 14DEC2016 Cutoff Date: 28OCT2016

Maintenance Dose at Enrollment: 1.5mg/kg emicizumab QW (N=20)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	emicizumab Maintenance Dose at Occurrence [mg/kg QW]	Study Day of Onset (emici-zumab/ Up-Titr)	AE Duration in Days	Most Extreme Grade (0)	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for SAE	Action Taken with Study Drug (2)	Reason Classified as Serious (3)	Study Period (4)
292124/5001 - 11/M/White CATHETER SITE INFECTION	1.5	26/NA	11	3	No	3	Yes	2	3	2
293333/3021 - 12/M/Asian MOUTH HAEMORRHAGE	1.5	45/NA	14	3	No	3	Yes	2	3	2
293899/1007 - 11/M/White APPENDICITIS	1.5	24/NA	9	3	No	3	Yes	2	3	2

Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks
Investigator text for AEs encoded using MedDRA 19.1
(0) WHO toxicity grade: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life threatening.
(1) Outcome: 1 = fatal; 2 = not recovered/not resolved; 3 = recovered/resolved; 4 = recovered/resolved with sequelae; 5 = recovering/resolving; 6 = unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = dose increased; 2 = dose not changed; 3 = dose reduced; 4 = drug interrupted; 5 = drug withdrawn; 6 = not applicable; 7 = unknown.
(3) Reason classified as serious: 1 = resulted in death; 2 = life threatening; 3 = required or prolonged in patient hospitalization; 4 = disabling; 5 = congenital anomaly/birth defect in offsping of the study; 6 = does not meet any of the above serious criteria, but may jeopardize the subject, and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed above.
(4) Study Period: 1 = before therapy; 2 = treatment period; 3 = up-titration; 4 = follow-up.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30082/l_ael03_01.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30082r/k29992a/reports/l_ael03_01_mdl_TRT.out
15JAN2017 16:58 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 l_ael03_01_mdl_TRT を再掲]

表 2.7.4.10-10　重篤な有害事象の一覧（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

ae08ser_ap Listing of Serious Adverse Events
Serious Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP and ACE002JP
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
All Population
  ACE910 0.3 mg/kg; N = 6

CRTN/Pt. No.	Age Sex	Weight	Height	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted	Last Maintenance Dose (mg/kg)
Adverse Event	yr	kg	cm									
		Verbatim Term										
1213/31601	22 M	69.0	172.0	JAPANESE								
血友病*		血友病による舌尖部皮下出血			MILD	860	9	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	0.3
Comment: 原疾患によるもの												

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
* Serious adverse event
Data cutoff date: 30SEP2016
AE08/AE01 17NOV2016:13:39:10

ae08ser_ap Listing of Serious Adverse Events
Serious Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP and ACE002JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
All Population
ACE910 1 mg/kg; N = 6

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age Sex yr	Weight kg / Verbatim Term	Height cm	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted	Last Maintenance Dose (mg/kg)
1211/32401 腸間膜血腫*	18 M	53.2 S状結腸腸間膜内血腫	167.6	JAPANESE	SEVERE	477	337	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED	1
Comment: 治験薬投与との時間的関連性なし。事象経過、血液検査及びＣＴ所見から血栓を示唆する所見を認めないため。												
1212/32502 虫垂炎*	58 M	48.1 虫垂炎	153.5	JAPANESE	SEVERE	440	19	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	1
Comment: 治験薬を長期的に投与し原疾患は安定しており、加えて本事象は、健康人にも一定頻度で発症しうる疾患であることから、治験薬との因果関係は否定できると考える。												
1213/32602 血友病*#	12 M	52.5 血友病による左股関節出血	144.0	JAPANESE	MODERATE	173	3	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	1
Comment: 治験薬中止後、約半年経過してからの発現であり、原疾患によるものと考えられる												

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
* Serious adverse event
#: Observation Period or Safety Follow-up Period
Data cutoff date: 30SEP2016
AE08/AE01 17NOV2016:13:39:10

ae08ser_ap Listing of Serious Adverse Events
Serious Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP and ACE002JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
All Population
ACE910 3 mg/kg: N = 6

CRTN/Pt. No.	Age Sex	Weight	Height	Race	Intensity	Day of	Duration	Relation	Outcome	Treatment	Discontinued	Last
Adverse Event	yr	kg	cm			Onset	in days	to Trial Treatment		given for AE	or Dose Adjusted	Maintenance Dose (mg/kg)
		Verbatim Term										
1213/33601	25 M	65.6	177.0	JAPANESE								
裂傷*		てんかん発作時の転倒による頭部裂創			MODERATE	819	22	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	3
Comment: てんかん発作が発生したため												

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
* Serious adverse event
Data cutoff date: 30SEP2016
AE08/AE01 17NOV2016:13:39:10

[5.3.3.2-1 Table 16.5-16を再掲]

表 2.7.4.10-11　中止に至った有害事象の一覧（BH29884試験）

l_ael02_03_il02_ip23_ip13_trtwithd_SAP1 APPROVED Listing of Adverse Events Leading to Study Treatment Withdrawal, SAP 1
Protocol: BH29884　Snapshot: k29884a　Snapshot Date: 16DEC2016　Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: both periods; Before and after up-titration

Treatment: A:1.5mg/kg emicizumab QW

Center/Patient ID - Age/Sex/Race Adverse Event MedDRA Preferred Term	Study Day of Onset (Original/ Emicizumab/ Up-Titr.)	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Grade (0)	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken with Study Drug (2)	Subject disc. from study	Study Period (3)
286047/1811 - 36/M/White										
THROMBOTIC MICROANGIOPATHY	50/50/NA	16	Yes	4	Yes	3	Yes	5	No	3
286047/1814 - 42/M/White										
SKIN NECROSIS	147/147/NA		Yes	3	Yes	5	Yes	5	No	3
THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIAL	149/149/NA		Yes	2	Yes	5	No	5	No	3

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1.
(0) Grade: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life threatening.
(1) Outcome: 1 = fatal; 2 = not recovered/not resolved; 3 = recovered/resolved; 4 = recovered/resolved with sequelae; 5 = recovering/resolving; 6 = unknown.
(2) Action taken with study drug: 1 = dose increased; 2 = dose not changed; 3 = dose reduced; 4 = drug interrupted; 5 = drug withdrawn; 6 = not applicable; 7 = unknown.
(3) Study Period: 1 = before therapy; 2 = no prophylaxis (for Arm B); 3 = treatment period; 4 = up-titration; 5 = follow up.
Arm A and B patients on no previous prophylaxis randomized to emicizumab prophylaxis or no prophylaxis (possibility to switch to emicizumab after 24 weeks); Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agents; Arm D patients on no previous prophylaxis
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/l_ael02_03.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/l_ael02_03_il02_ip23_ip13_trtwithd_SAP1.out
10JAN2017 14:12

[5.3.5.1-1 l_ael02_03_il02_ip23_ip13_trtwithd_SAP1を再掲]

表 2.7.4.10-12　中止に至った有害事象の一覧（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

ae08disc_ap Listing of Adverse Events Leading to Discontinuation of ACE910
Protocol(s): ACE001JP and ACE002JP
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
All Population
ACE910 1 mg/kg; N = 6

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg / Verbatim Term	Height cm	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted	Last Maintenance Dose (mg/kg)
1213/32602	12	M	52.5	144.0	JAPANESE								
注射部位紅斑			投与部位発赤（投与1～3回目）			MILD	17	41	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	DISCONTINUED	1
Comment: 投与1～3回目の投与部位に同時に発現した。													
注射部位紅斑			投与部位発赤（投与4回目）			MILD	22	36	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	DISCONTINUED	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Data cutoff date: 30SEP2016
AE08/AE01 17NOV2016:13:37:49

(1 of 1)

[5.3.3.2-1 Table 16.5-17を再掲]

表 2.7.4.10-13　投与回数ごとの注射部位反応の発現状況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Local Injection Site Reactions by Injection, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				All Patients (N=141)
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	
Total											
Patients with at least one ISR	8 (23.5%)	1 (7.7%)	5 (10.2%)	1 (14.3%)	15 (14.6%)	3 (15.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	8 (44.4%)	26 (18.4%)
Total number of ISR events	15	1	11	1	28	9	19	4	12	35	72
Dose 1											
Patients with at least one ISR	2 (5.9%)	1 (7.7%)	3 (6.1%)	0	6 (5.8%)	3 (15.0%)	0	0	0	0	9 (6.4%)
Number of ISR events	2	1	4	0	7	3	0	0	0	0	10
n, Patients treated	34	13	49	7	103	20	6	6	6	18	141
Dose 2											
Patients with at least one ISR	2 (5.9%)	0	2 (4.1%)	0	4 (3.9%)	1 (5.0%)	0	0	1 (16.7%)	1 (5.6%)	6 (4.3%)
Number of ISR events	2	0	2	0	4	1	0	0	1	1	6
n, Patients treated	34	13	49	7	103	20	6	6	6	18	141
Dose 3											
Patients with at least one ISR	2 (5.9%)	0	1 (2.0%)	0	3 (2.9%)	1 (5.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (16.7%)	7 (5.0%)
Number of ISR events	2	0	1	0	3	1	1	1	1	3	7
n, Patients treated	34	13	49	7	103	20	6	6	6	18	141

Percentages are based on n (number of patients treated in the respective week) except the 'Total' where the percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event ISR in one individual counted only once for each infusion as well as in the total column (except for 'Total number of ISR events').
Includes AEs with onset from Study Day 1 which is the date of first study drug intake.

Local Injection Site Reactions by Injection, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				All Patients (N=141)
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	
Dose 4											
Patients with at least one ISR	3 (8.8%)	0	1 (2.0%)	1 (14.3%)	5 (4.9%)	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (11.1%)	7 (5.0%)
Number of ISR events	3	0	1	1	5	0	0	1	1	2	7
n, Patients treated	34	13	49	7	103	20	6	6	6	18	141
Dose 5-8											
Patients with at least one ISR	3 (9.1%)	0	1 (2.0%)	0	4 (4.0%)	0	0	0	2 (33.3%)	2 (11.8%)	6 (4.3%)
Number of ISR events	3	0	2	0	5	0	0	0	2	2	7
n, Patients treated	33	13	49	6	101	20	6	5	6	17	138
Dose 9-12											
Patients with at least one ISR	1 (3.1%)	0	1 (2.4%)	0	2 (2.4%)	1 (5.6%)	0	1 (20.0%)	1 (16.7%)	2 (11.8%)	5 (4.2%)
Number of ISR events	1	0	1	0	2	2	0	1	1	2	6
n, Patients treated	32	8	42	3	85	18	6	5	6	17	120
Dose 13-16											
Patients with at least one ISR	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Number of ISR events	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
n, Patients treated	32	3	35	1	71	11	6	5	5	16	98

Percentages are based on n (number of patients treated in the respective week) except the 'Total' where the percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event ISR in one individual counted only once for each infusion as well as in the total column (except for 'Total number of ISR events').
Includes AEs with onset from Study Day 1 which is the date of first study drug intake.

Local Injection Site Reactions by Injection, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				All Patients (N=141)
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	
Dose 17-20											
Patients with at least one ISR	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (6.3%)	1 (1.3%)
Number of ISR events	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
n, Patients treated	32	1	28	0	61	0	6	5	5	16	77
Dose 21-24											
Patients with at least one ISR	2 (6.3%)	0	0	0	2 (3.6%)	0	0	0	0	0	2 (2.8%)
Number of ISR events	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
n, Patients treated	32	0	24	0	56	0	6	5	5	16	72
Dose 25-28											
Patients with at least one ISR	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (6.3%)	1 (1.4%)
Number of ISR events	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
n, Patients treated	31	0	22	0	53	0	6	5	5	16	69

Percentages are based on n (number of patients treated in the respective week) except the 'Total' where the percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event ISR in one individual counted only once for each infusion as well as in the total column (except for 'Total number of ISR events').
Includes AEs with onset from Study Day 1 which is the date of first study drug intake.

Local Injection Site Reactions by Injection, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				All Patients (N=141)
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	
Dose 29-32											
Patients with at least one ISR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of ISR events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
n, Patients treated	22	0	19	0	41	0	6	5	5	16	57
Dose 33-36											
Patients with at least one ISR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of ISR events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
n, Patients treated	15	0	13	0	28	0	6	5	5	16	44
Dose 37-40											
Patients with at least one ISR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of ISR events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
n, Patients treated	6	0	6	0	12	0	6	5	5	16	28
Dose 41-44											
Patients with at least one ISR	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (6.3%)	1 (4.3%)
Number of ISR events	0	0	0	0	0	0	3	0	0	3	3
n, Patients treated	3	0	4	0	7	0	6	5	5	16	23

Percentages are based on n (number of patients treated in the respective week) except the 'Total' where the percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event ISR in one individual counted only once for each infusion as well as in the total column (except for 'Total number of ISR events').
Includes AEs with onset from Study Day 1 which is the date of first study drug intake.

Local Injection Site Reactions by Injection, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP				All Patients (N=141)
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	
Dose 45-48											
Patients with at least one ISR	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (40.0%)	3 (18.8%)	3 (16.7%)
Number of ISR events	0	0	0	0	0	0	1	0	2	3	3
n, Patients treated	1	0	1	0	2	0	6	5	5	16	18
Dose 49-52											
Patients with at least one ISR	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (6.3%)	1 (5.9%)
Number of ISR events	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
n, Patients treated	1	0	0	0	1	0	6	5	5	16	17
Dose >52											
Patients with at least one ISR	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	4 (25.0%)	4 (25.0%)
Number of ISR events	0	0	0	0	0	0	13	1	2	16	16
n, Patients treated	0	0	0	0	0	0	6	5	5	16	16

Percentages are based on n (number of patients treated in the respective week) except the 'Total' where the percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event ISR in one individual counted only once for each infusion as well as in the total column (except for 'Total number of ISR events').
Includes AEs with onset from Study Day 1 which is the date of first study drug intake.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/t_uaet_01.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/reports/t_uaet_01_SAF_isr.out
01MAR2017 12:59

[5.3.5.3-1 表 2.7-10を再掲]

表 2.7.4.10-14　年齢別有害事象の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Adverse Events by Age Group, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

Age Group: Adolescents (>=12 - <18 years)

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
	A:1.5mg (N=4)	B:1.5mg (N=2)	C:1.5mg (N=26)	D:1.5mg (N=0)	Total (N=32)	1.5mg (N=1)	0.3mg (N=1)	1.0mg (N=1)	3.0mg (N=1)	Total (N=3)	All Patients (N=36)
Total number of patients with at least one AE	4 (100.0%)	1 (50.0%)	20 (76.9%)	0	25 (78.1%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	29 (80.6%)
Total number of AEs	20	3	39	0	62	4	7	4	12	23	89
Total number of patients with at least one											
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AE	0	0	2 (7.7%)	0	2 (6.3%)	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)	0	1 (33.3%)	4 (11.1%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0%)	0	1 (33.3%)	1 (2.8%)
AE leading to dose modification/ interruption	0	0	2 (7.7%)	0	2 (6.3%)	0	0	0	0	0	2 (5.6%)
Related AE	3 (75.0%)	0	2 (7.7%)	0	5 (15.6%)	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	8 (22.2%)
Selected AEs											
Local injection site reaction	3 (75.0%)	0	1 (3.8%)	0	4 (12.5%)	0	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)	6 (16.7%)
Systemic hypersensitivity/ anaphylactic/ anaphylactoid reaction	1 (25.0%)	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Thrombotic microangiopathy	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Thromboembolic event	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.

Adverse Events by Age Group, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

Age Group: Adult (>=18 years)

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
	A:1.5mg (N=30)	B:1.5mg (N=11)	C:1.5mg (N=23)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=71)	1.5mg (N=0)	0.3mg (N=5)	1.0mg (N=5)	3.0mg (N=5)	Total (N=15)	All Patients (N=86)
Total number of patients with at least one AE	25 (83.3%)	6 (54.5%)	15 (65.2%)	2 (28.6%)	48 (67.6%)	0	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	15 (100.0%)	63 (73.3%)
Total number of AEs	65	13	54	4	136	0	114	59	50	223	359
Total number of patients with at least one											
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AE	4 (13.3%)	1 (9.1%)	2 (8.7%)	0	7 (9.9%)	0	1 (20.0%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)	4 (26.7%)	11 (12.8%)
AE leading to withdrawal from treatment	2 (6.7%)	0	0	0	2 (2.8%)	0	0	0	0	0	2 (2.3%)
AE leading to dose modification/ interruption	0	0	2 (8.7%)	0	2 (2.8%)	0	0	1 (20.0%)	0	1 (6.7%)	3 (3.5%)
Related AE	10 (33.3%)	1 (9.1%)	7 (30.4%)	0	18 (25.4%)	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	5 (33.3%)	23 (26.7%)
Selected AEs											
Local injection site reaction	5 (16.7%)	1 (9.1%)	4 (17.4%)	1 (14.3%)	11 (15.5%)	0	1 (20.0%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)	6 (40.0%)	17 (19.8%)
Systemic hypersensitivity/ anaphylactic/ anaphylactoid reaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombotic microangiopathy	1 (3.3%)	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.2%)
Thromboembolic event	1 (3.3%)	0	1 (4.3%)	0	2 (2.8%)	0	0	0	0	0	2 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/t_aet01_02_age.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/reports/t_aet01_02_age_SAF.out
10FEB2017 14:34

[5.3.5.3-1 表 2.7-11を再掲]

表 2.7.4.10-15　体重別有害事象の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Adverse Events by Weight Category, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

Weight Category (kg): < 40

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
	A:1.5mg (N=0)	B:1.5mg (N=0)	C:1.5mg (N=0)	D:1.5mg (N=0)	Total (N=0)	1.5mg (N=15)	0.3mg (N=0)	1.0mg (N=0)	3.0mg (N=0)	Total (N=0)	All Patients (N=15)
Total number of patients with at least one AE	0	0	0	0	0	10 (66.7%)	0	0	0	0	10 (66.7%)
Total number of AEs	0	0	0	0	0	30	0	0	0	0	30
Total number of patients with at least one											
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AE	0	0	0	0	0	2 (13.3%)	0	0	0	0	2 (13.3%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to dose modification/ interruption	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Related AE	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	0	0	0	1 (6.7%)
Selected AEs											
Local injection site reaction	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	0	0	0	1 (6.7%)
Systemic hypersensitivity/ anaphylactic/ anaphylactoid reaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombotic microangiopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thromboembolic event	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.

Adverse Events by Weight Category, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

Weight Category (kg): >= 40

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=5)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=126)
Total number of patients with at least one AE	29 (85.3%)	7 (53.8%)	35 (71.4%)	2 (28.6%)	73 (70.9%)	4 (80.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)	95 (75.4%)
Total number of AEs	85	16	93	4	198	13	121	63	62	246	457
Total number of patients with at least one											
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AE	4 (11.8%)	1 (7.7%)	4 (8.2%)	0	9 (8.7%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	5 (27.8%)	15 (11.9%)
AE leading to withdrawal from treatment	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	3 (2.4%)
AE leading to dose modification/ interruption	0	0	4 (8.2%)	0	4 (3.9%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	5 (4.0%)
Related AE	13 (38.2%)	1 (7.7%)	9 (18.4%)	0	23 (22.3%)	2 (40.0%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	8 (44.4%)	33 (26.2%)
Selected AEs											
Local injection site reaction	8 (23.5%)	1 (7.7%)	5 (10.2%)	1 (14.3%)	15 (14.6%)	2 (40.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	8 (44.4%)	25 (19.8%)
Systemic hypersensitivity/ anaphylactic/ anaphylactoid reaction	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
Thrombotic microangiopathy	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (1.6%)
Thromboembolic event	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (1.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/t_aet01_02_wt.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/reports/t_aet01_02_wt_SAF.out
10FEB2017 14:36

[5.3.5.3-1 表 2.7-12を再掲]

表 2.7.4.10-16　人種別有害事象の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Adverse Events by Race, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

Race: American Indian or Alaska Native

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
	A:1.5mg (N=0)	B:1.5mg (N=0)	C:1.5mg (N=1)	D:1.5mg (N=0)	Total (N=1)	1.5mg (N=0)	0.3mg (N=0)	1.0mg (N=0)	3.0mg (N=0)	Total (N=0)	All Patients (N=1)
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)	0	0	0	0	0	1 (100.0%)
Total number of AEs	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
Total number of patients with at least one											
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to dose modification/ interruption	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Related AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Selected AEs											
Local injection site reaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemic hypersensitivity/ anaphylactic/ anaphylactoid reaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombotic microangiopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thromboembolic event	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.

Adverse Events by Race, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

Race: Asian

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
	A:1.5mg (N=10)	B:1.5mg (N=2)	C:1.5mg (N=8)	D:1.5mg (N=0)	Total (N=20)	1.5mg (N=5)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)	All Patients (N=43)
Total number of patients with at least one AE	8 (80.0%)	1 (50.0%)	6 (75.0%)	0	15 (75.0%)	3 (60.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)	36 (83.7%)
Total number of AEs	31	3	10	0	44	14	121	63	62	246	304
Total number of patients with at least one											
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AE	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	5 (27.8%)	7 (16.3%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	1 (2.3%)
AE leading to dose modification/ interruption	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	1 (2.3%)
Related AE	5 (50.0%)	0	0	0	5 (25.0%)	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	8 (44.4%)	13 (30.2%)
Selected AEs											
Local injection site reaction	2 (20.0%)	0	0	0	2 (10.0%)	0	1 (16.7%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	8 (44.4%)	10 (23.3%)
Systemic hypersensitivity/ anaphylactic/ anaphylactoid reaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombotic microangiopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thromboembolic event	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.

Adverse Events by Race, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

Race: Black or African American

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
	A:1.5mg (N=4)	B:1.5mg (N=4)	C:1.5mg (N=3)	D:1.5mg (N=0)	Total (N=11)	1.5mg (N=1)	0.3mg (N=0)	1.0mg (N=0)	3.0mg (N=0)	Total (N=0)	All Patients (N=12)
Total number of patients with at least one AE	3 (75.0%)	1 (25.0%)	3 (100.0%)	0	7 (63.6%)	0	0	0	0	0	7 (58.3%)
Total number of AEs	7	1	3	0	11	0	0	0	0	0	11
Total number of patients with at least one											
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AE	1 (25.0%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	1 (8.3%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to dose modification/ interruption	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Related AE	1 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	2 (18.2%)	0	0	0	0	0	2 (16.7%)
Selected AEs											
Local injection site reaction	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	1 (8.3%)
Systemic hypersensitivity/ anaphylactic/ anaphylactoid reaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombotic microangiopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thromboembolic event	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.

Adverse Events by Race, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

Race: Native Hawaiian or other Pacific Islander

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
	A:1.5mg (N=0)	B:1.5mg (N=1)	C:1.5mg (N=0)	D:1.5mg (N=0)	Total (N=1)	1.5mg (N=0)	0.3mg (N=0)	1.0mg (N=0)	3.0mg (N=0)	Total (N=0)	All Patients (N=1)
Total number of patients with at least one AE	0	1 (100.0%)	0	0	1 (100.0%)	0	0	0	0	0	1 (100.0%)
Total number of AEs	0	4	0	0	4	0	0	0	0	0	4
Total number of patients with at least one											
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AE	0	1 (100.0%)	0	0	1 (100.0%)	0	0	0	0	0	1 (100.0%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to dose modification/ interruption	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Related AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Selected AEs											
Local injection site reaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemic hypersensitivity/ anaphylactic/ anaphylactoid reaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombotic microangiopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thromboembolic event	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.

Adverse Events by Race, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

Race: White

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
	A:1.5mg (N=20)	B:1.5mg (N=6)	C:1.5mg (N=33)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=66)	1.5mg (N=10)	0.3mg (N=0)	1.0mg (N=0)	3.0mg (N=0)	Total (N=0)	All Patients (N=76)
Total number of patients with at least one AE	18 (90.0%)	4 (66.7%)	21 (63.6%)	2 (28.6%)	45 (68.2%)	9 (90.0%)	0	0	0	0	54 (71.1%)
Total number of AEs	47	8	60	4	119	23	0	0	0	0	142
Total number of patients with at least one											
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AE	2 (10.0%)	0	3 (9.1%)	0	5 (7.6%)	2 (20.0%)	0	0	0	0	7 (9.2%)
AE leading to withdrawal from treatment	2 (10.0%)	0	0	0	2 (3.0%)	0	0	0	0	0	2 (2.6%)
AE leading to dose modification/ interruption	0	0	3 (9.1%)	0	3 (4.5%)	0	0	0	0	0	3 (3.9%)
Related AE	7 (35.0%)	1 (16.7%)	6 (18.2%)	0	14 (21.2%)	2 (20.0%)	0	0	0	0	16 (21.1%)
Selected AEs											
Local injection site reaction	6 (30.0%)	1 (16.7%)	2 (6.1%)	1 (14.3%)	10 (15.2%)	2 (20.0%)	0	0	0	0	12 (15.8%)
Systemic hypersensitivity/ anaphylactic/ anaphylactoid reaction	1 (5.0%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (1.3%)
Thrombotic microangiopathy	1 (5.0%)	0	1 (3.0%)	0	2 (3.0%)	0	0	0	0	0	2 (2.6%)
Thromboembolic event	1 (5.0%)	0	1 (3.0%)	0	2 (3.0%)	0	0	0	0	0	2 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.

Adverse Events by Race, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

Race: Multiple

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
	A:1.5mg (N=0)	B:1.5mg (N=0)	C:1.5mg (N=0)	D:1.5mg (N=0)	Total (N=0)	1.5mg (N=1)	0.3mg (N=0)	1.0mg (N=0)	3.0mg (N=0)	Total (N=0)	All Patients (N=1)
Total number of patients with at least one AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total number of AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total number of patients with at least one											
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to dose modification/ interruption	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Related AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Selected AEs											
Local injection site reaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemic hypersensitivity/ anaphylactic/ anaphylactoid reaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombotic microangiopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thromboembolic event	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.

Adverse Events by Race, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

Race: Unknown

	BH29884					BH29992	ACE002JP				
	A:1.5mg (N=0)	B:1.5mg (N=0)	C:1.5mg (N=4)	D:1.5mg (N=0)	Total (N=4)	1.5mg (N=3)	0.3mg (N=0)	1.0mg (N=0)	3.0mg (N=0)	Total (N=0)	All Patients (N=7)
Total number of patients with at least one AE	0	0	4 (100.0%)	0	4 (100.0%)	2 (66.7%)	0	0	0	0	6 (85.7%)
Total number of AEs	0	0	19	0	19	6	0	0	0	0	25
Total number of patients with at least one											
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AE	0	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (14.3%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to dose modification/ interruption	0	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (14.3%)
Related AE	0	0	2 (50.0%)	0	2 (50.0%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	3 (42.9%)
Selected AEs											
Local injection site reaction	0	0	2 (50.0%)	0	2 (50.0%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	3 (42.9%)
Systemic hypersensitivity/ anaphylactic/ anaphylactoid reaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombotic microangiopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thromboembolic event	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.

表 2.7.4.10-17　複数カウントによる件数を含む有害事象の集計（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）

Summary of adverse events with multiple count
Protocol: BH29884　Snapshot: s29884a　Snapshot Date: 16DEC2016　Cutoff Date: 25OCT2016

	A群 (34例)		B群 (18例)	
有害事象名 (PT)	例数(%)	件数	例数(%)	件数
上気道感染	7 (20.6)	9	3 (16.7)	3
注射部位反応	8 (23.5)	15	-	-
頭痛	3 (8.8)	3	-	-
疲労	3 (8.8)	3	-	-
鼻咽頭炎	1 (2.9)	1	2 (11.1)	2
毛髪成長異常	3 (8.8)	3	-	-
咳嗽	2 (5.9)	3	-	-
関節痛	2 (5.9)	3	-	-
胸痛	1 (2.9)	1	1 (5.6)	1
筋肉痛	2 (5.9)	2	-	-
歯痛	2 (5.9)	2	-	-
出血性関節症	-	-	2 (11.1)	2
小腸炎	2 (5.9)	2	-	-
脱水	1 (2.9)	1	1 (5.6)	1
毛包炎	2 (5.9)	2	-	-
そう痒性皮疹	1 (2.9)	1	-	-
ポードレンジ	1 (2.9)	1	-	-
胃腸出血	-	-	1 (5.6)	1
医療機器関連感染	-	-	1 (5.6)	1
医療機器関連損傷	1 (2.9)	1	-	-
医療機器関連敗血症	-	-	1 (5.6)	1
咽喉刺激感	1 (2.9)	1	-	-
下痢	1 (2.9)	1	-	-
気管支炎	1 (2.9)	1	-	-
筋肉内出血	1 (2.9)	1	-	-
血栓性微小血管症	1 (2.9)	1	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.9)	1	-	-
血中ブドウ糖増加	-	-	1 (5.6)	1
血友病性関節症	1 (2.9)	1	-	-
口腔咽頭痛	-	-	1 (5.6)	1
口腔内痛	1 (2.9)	1	-	-
硬膜下出血	-	-	1 (5.6)	1
高血圧	1 (2.9)	1	-	-
挫傷	1 (2.9)	1	-	-
四肢痛	1 (2.9)	1	-	-
耳不快感	-	-	1 (5.6)	1
湿疹	1 (2.9)	1	-	-
処置による悪心	-	-	1 (5.6)	1
処置による低血圧	-	-	1 (5.6)	1
処置による疼痛	-	-	1 (5.6)	1
処置後便秘	-	-	1 (5.6)	1
硝子体剥離	1 (2.9)	1	-	-
上腹部痛	-	-	1 (5.6)	1
食欲減退	1 (2.9)	1	-	-
深部静脈血栓症	-	-	1 (5.6)	1
大腸ポリープ	-	-	1 (5.6)	1
潮紅	1 (2.9)	1	-	-
爪囲炎	1 (2.9)	1	-	-
鉄欠乏	1 (2.9)	1	-	-
鉄欠乏性貧血	1 (2.9)	1	-	-
電解質失調	-	-	1 (5.6)	1
尿路感染	-	-	1 (5.6)	1
背部痛	1 (2.9)	1	-	-
発疹	-	-	1 (5.6)	1
発熱	-	-	1 (5.6)	1
皮膚壊死	1 (2.9)	1	-	-
皮膚創傷	1 (2.9)	1	-	-
鼻炎	1 (2.9)	1	-	-
表在性血栓性静脈炎	1 (2.9)	1	-	-
不安	1 (2.9)	1	-	-
不安障害	1 (2.9)	1	-	-

有害事象名 (PT)	A群 (34例) 例数(%)	A群 (34例) 件数	B群 (18例) 例数(%)	B群 (18例) 件数
浮動性めまい	1 (2.9)	1	-	-
変形性関節症	1 (2.9)	1	-	-
勃起増強	1 (2.9)	1	-	-
末梢腫脹	1 (2.9)	1	-	-
無力症	1 (2.9)	1	-	-
霧視	1 (2.9)	1	-	-
齲歯	1 (2.9)	1	-	-

件数は，同一症例に複数回発現した同一有害事象をそれぞれ別の事象としてカウントした。

表 2.7.4.10-18　複数カウントによる件数を含む有害事象の集計（BH29884試験の本剤投与例）

Summary of adverse events with multiple count
Protocol: BH29884　Snapshot: s29884a　Snapshot Date: 16DEC2016　Cutoff Date: 25OCT2016

	A群 (34例)		B群 (13例)		C群 (49例)		D群 (7例)	
有害事象名 (PT)	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
Total Pts with at Least one AE	29 (85.3)	29	7 (53.8)	7	35 (71.4)	35	2 (28.6)	2
Total Number of AEs	74	85	15	16	81	93	4	4
注射部位反応	8 (23.5)	15	1 (7.7)	1	5 (10.2)	11	1 (14.3)	1
頭痛	3 (8.8)	3	1 (7.7)	1	6 (12.2)	7	2 (28.6)	2
上気道感染	7 (20.6)	9	-	-	2 (4.1)	2	-	-
関節痛	2 (5.9)	3	1 (7.7)	1	3 (6.1)	6	-	-
疲労	3 (8.8)	3	1 (7.7)	1	2 (4.1)	2	-	-
下痢	1 (2.9)	1	1 (7.7)	1	3 (6.1)	3	-	-
発熱	-	-	2 (15.4)	2	3 (6.1)	3	-	-
インフルエンザ	-	-	-	-	3 (6.1)	3	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.9)	1	-	-	2 (4.1)	2	-	-
歯痛	2 (5.9)	2	-	-	1 (2.0)	1	-	-
鉄欠乏性貧血	1 (2.9)	1	-	-	2 (4.1)	2	-	-
鼻咽頭炎	1 (2.9)	1	1 (7.7)	1	1 (2.0)	2	-	-
毛髪成長異常	3 (8.8)	3	-	-	-	-	-	-
咳嗽	2 (5.9)	3	-	-	-	-	-	-
気管支炎	1 (2.9)	1	-	-	1 (2.0)	1	-	-
胸痛	1 (2.9)	1	-	-	1 (2.0)	1	-	-
筋骨格硬直	-	-	1 (7.7)	1	1 (2.0)	1	-	-
筋骨格痛	-	-	-	-	2 (4.1)	2	-	-
筋肉痛	2 (5.9)	2	-	-	-	-	-	-
筋痙縮	-	-	1 (7.7)	1	1 (2.0)	1	-	-
血栓性微小血管症	1 (2.9)	1	-	-	1 (2.0)	1	-	-
口腔咽頭痛	-	-	-	-	2 (4.1)	3	-	-
四肢痛	1 (2.9)	1	-	-	1 (2.0)	1	-	-
出血性関節症	-	-	1 (7.7)	1	1 (2.0)	1	-	-
小腸炎	2 (5.9)	2	-	-	-	-	-	-
不安	1 (2.9)	1	-	-	1 (2.0)	1	-	-
不眠症	-	-	-	-	2 (4.1)	2	-	-
毛包炎	2 (5.9)	2	-	-	-	-	-	-
齲歯	1 (2.9)	1	-	-	1 (2.0)	1	-	-
ざ痛	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-

Summary of adverse events with multiple count
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016

有害事象名 (PT)	A群 (34例)		B群 (13例)		C群 (49例)		D群 (7例)	
	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
そう痒性皮疹	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
カテーテル留置部位疼痛	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
ポードレンジ	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
リンパ節症	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
悪心	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
胃炎	-	-	1 (7.7)	1	-	-	-	-
胃粘膜紅斑	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
医療機器関連損傷	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
咽喉刺激感	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
咽頭炎	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
咽頭扁桃炎	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
海綿静脈洞血栓症	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
関節腫脹	-	-	1 (7.7)	2	-	-	-	-
筋肉内出血	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
結膜炎	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
血圧上昇	-	-	-	-	-	-	1 (14.3)	1
血清フェリチン減少	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
血尿	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
血友病性関節症	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
口腔内痛	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
高血圧	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
挫傷	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
歯肉潰瘍	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
耳感染	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
湿疹	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
出血性胃潰瘍	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
術後発熱	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
処置による疼痛	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
硝子体剥離	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
食欲減退	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
全身健康状態低下	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-

Summary of adverse events with multiple count
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016

	A群 (34例)		B群 (13例)		C群 (49例)		D群 (7例)	
有害事象名 (PT)	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
足底筋膜炎	-	-	1 (7.7)	1	-	-	-	-
脱水	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
潮紅	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
爪囲炎	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
低血圧	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
低血糖	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
鉄欠乏	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
点状出血	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
動悸	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
尿路感染	-	-	1 (7.7)	1	-	-	-	-
敗血症	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
背部痛	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
発疹	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
皮膚壊死	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
皮膚創傷	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
皮膚病変	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
鼻炎	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
鼻漏	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
表在性血栓性静脈炎	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
貧血	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
不安障害	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
浮動性めまい	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
腹痛	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
腹部ヘルニア	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
変形性関節症	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
片頭痛	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
勃起増強	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
末梢腫脹	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
無力症	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
霧視	1 (2.9)	1	-	-	-	-	-	-
疼痛	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
臍ヘルニア	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-

	A群 (34例)		B群 (13例)		C群 (49例)		D群 (7例)	
有害事象名 (PT)	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
靭帯捻挫	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-

件数は，同一症例に複数回発現した同一有害事象をそれぞれ別の事象としてカウントした。

表 2.7.4.10-19　複数カウントによる件数を含む注射部位反応の事象別集計（BH29884試験の本剤投与例）

Summary of Injection Site Reaction with multiple count
Protocol: BH29884　Snapshot: s29884a　Snapshot Date: 16DEC2016　Cutoff Date: 25OCT2016

	A群 (34例)		B群 (13例)		C群 (49例)		D群 (7例)	
有害事象名 (PT)	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
Total Pts with at Least one AE	8 (23.5)	8	1 (7.7)	1	5 (10.2)	5	1 (14.3)	1
Total Number of AEs	14	20	1	1	10	13	1	1
注射部位紅斑	4 (11.8)	5	-	-	2 (4.1)	5	1 (14.3)	1
注射部位そう痒感	5 (14.7)	9	-	-	1 (2.0)	1	-	-
注射部位疼痛	3 (8.8)	3	-	-	2 (4.1)	2	-	-
注射部位血腫	-	-	-	-	2 (4.1)	2	-	-
注射部位腫脹	-	-	-	-	2 (4.1)	2	-	-
注射部位内出血	2 (5.9)	3	-	-	-	-	-	-
注射部位熱感	-	-	-	-	1 (2.0)	1	-	-
注射部位蕁麻疹	-	-	1 (7.7)	1	-	-	-	-

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/t_aeq01_5_1024.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/t_aeq01_5_1024_il03_ip22_ip11_ipae_SAP2.out
30OCT2017 14:10　Page 1 of 1

件数は，同一症例に複数回発現した同一有害事象をそれぞれ別の事象としてカウントした。

表 2.7.4.10-20　複数カウントによる件数を含む有害事象及び副作用の集計（ACE002JP 試験移行後の新規発現）

Summary of adverse events occurred after transition to the ACE002JP study with multiple count
Protocol(s): ACE002JP
Analysis: Safety

	0.3mg (6例)				1mg (5例)				3mg (5例)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
有害事象名 (PT)	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
Total Pts with at Least one AE	6 (100.0)	6	1 (16.7)	1	5 (100.0)	5	1 (20.0)	1	5 (100.0)	5	3 (60.0)	3
Total Number of AEs	67	103	2	18	38	50	1	1	33	42	4	4
鼻咽頭炎	5 (83.3)	10	-	-	3 (60.0)	11	-	-	1 (20.0)	2	-	-
挫傷	3 (50.0)	6	-	-	2 (40.0)	5	-	-	3 (60.0)	5	-	-
齲歯	3 (50.0)	5	-	-	2 (40.0)	2	-	-	1 (20.0)	1	-	-
咽頭炎	3 (50.0)	5	-	-	1 (20.0)	1	-	-	1 (20.0)	1	-	-
擦過傷	2 (33.3)	2	-	-	2 (40.0)	2	-	-	-	-	-	-
頭痛	4 (66.7)	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
筋肉痛	1 (16.7)	1	-	-	1 (20.0)	1	-	-	1 (20.0)	3	-	-
創傷	1 (16.7)	2	-	-	-	-	-	-	2 (40.0)	2	-	-

Data cutoff date: 30SEP2016

Program : $PROD/cd70260i/t_aeq01_2_1024.sas / Output : $PROD/cd70260i/reports/t_aeq01_2_1024_sp.out
30OCT2017 14:28

Summary of adverse events occurred after transition to the ACE002JP study with multiple count
Protocol(s): ACE002JP
Analysis: Safety

	0.3mg (6例)				1mg (5例)				3mg (5例)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
有害事象名 (PT)	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
アレルギー性結膜炎	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (40.0)	2	-	-
アレルギー性鼻炎	2 (33.3)	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インフルエンザ	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	1 (20.0)	1	-	-
悪心	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (40.0)	2	1 (20.0)	1
胃腸炎	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (40.0)	2	-	-
下痢	1 (16.7)	3	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
紅斑	1 (16.7)	1	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
湿疹	1 (16.7)	1	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
上気道感染	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	1 (20.0)	2	-	-
損傷	2 (33.3)	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
注射部位そう痒感	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	-	-	-	-	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1
注射部位血腫	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (40.0)	3	-	-
注射部位紅斑	1 (16.7)	17	1 (16.7)	17	-	-	-	-	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1
背部痛	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	1 (20.0)	1	-	-
浮動性めまい	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-
アレルギー性気管支炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-
意識消失	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
過敏性腸症候群	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
感覚鈍麻	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-
感染性腸炎	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
感染性皮膚嚢腫	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼精疲労	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
気管支炎	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-

Data cutoff date: 30SEP2016

Summary of adverse events occurred after transition to the ACE002JP study with multiple count
Protocol(s): ACE002JP
Analysis: Safety

	0.3mg (6例)				1mg (5例)				3mg (5例)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
有害事象名 (PT)	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
記憶障害	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格痛	1 (16.7)	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格不快感	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
結腸ポリープ	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血中コレステロール増加	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血中尿酸増加	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血友病	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
倦怠感	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
口腔内損傷	1 (16.7)	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
口唇損傷	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
口内炎	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
坐骨神経痛	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
刺創	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
四肢痛	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-
歯牙破折	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
歯周炎	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
歯肉腫脹	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
治癒不良	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
痔核	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
痔瘻	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
耳擦過傷	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
手骨折	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-
硝子体浮遊物	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
舌損傷	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-

Data cutoff date: 30SEP2016

Summary of adverse events occurred after transition to the ACE002JP study with multiple count
Protocol(s): ACE002JP
Analysis: Safety

	0.3mg (6例)				1mg (5例)				3mg (5例)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
有害事象名 (PT)	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
双極１型障害	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
注射部位硬結	-	-	-	-	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1	-	-	-	-
注射部位疼痛	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1
虫垂炎	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
腸間膜血腫	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
腸憩室	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
爪裂離	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
低比重リポ蛋白増加	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
鉄欠乏性貧血	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
凍瘡	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
洞性不整脈	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-
尿管結石	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
麦粒腫	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (20.0)	2	-	-
発熱	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
皮膚亀裂	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚乳頭腫	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
皮膚剥脱	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
稗粒腫	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
不安障害	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
副鼻腔炎	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
腹痛	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
便秘	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-	-	-	-	-
味覚異常	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Data cutoff date: 30SEP2016

Summary of adverse events occurred after transition to the ACE002JP study with multiple count
Protocol(s): ACE002JP
Analysis: Safety

有害事象名 (PT)	0.3mg (6例)				1mg (5例)				3mg (5例)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
毛包炎	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
緑内障	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
裂傷	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-
裂肛	-	-	-	-	1 (20.0)	2	-	-	-	-	-	-
咬刺傷	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (20.0)	2	-	-
喘息	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (20.0)	1	-	-
嘔吐	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
扁桃炎	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肛門周囲痛	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
蕁麻疹	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
靭帯捻挫	1 (16.7)	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Data cutoff date: 30SEP2016

Program : $PROD/cd70260i/t_aeq01_2_1024.sas / Output : $PROD/cd70260i/reports/t_aeq01_2_1024_sp.out
30OCT2017 14:28

件数は，同一症例に複数回発現した同一有害事象をそれぞれ別の事象としてカウントした。

表 2.7.4.10-21　複数カウントによる件数を含む有害事象及び副作用の集計（ACE001JP 試験）

Summary of adverse events with multiple count
Protocol(s): ACE001
Analysis: Safety

Part A

	プラセボ (10例)				0.001mg (6例)				0.01mg (6例)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
有害事象名 (PT)	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
鼻咽頭炎	1 (10.0)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
口内炎	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-
下痢	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-
眼瞼紅斑	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-
季節性アレルギー	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
頭痛	1 (10.0)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
発熱	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Program : $PROD/cdp70260/ace001/t_aeq01_1.sas / Output : $PROD/cdp70260/ace001/reports/t_aeq01_1_sp.out
28SEP2017 15:39

Summary of adverse events with multiple count
Protocol(s): ACE001
Analysis: Safety

Part A

	0.1mg (6例)				0.3mg (6例)				1mg (6例)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
有害事象名 (PT)	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
鼻咽頭炎	2 (33.3)	2	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-
口内炎	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
下痢	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼瞼紅斑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
季節性アレルギー	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-
頭痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
発熱	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Program : $PROD/cdp70260/ace001/t_aeq01_1.sas / Output : $PROD/cdp70260/ace001/reports/t_aeq01_1_sp.out
28SEP2017 15:39

Summary of adverse events with multiple count
Protocol(s): ACE001
Analysis: Safety

Part B

	プラセボ (6例)				0.1mg (6例)				0.3mg (6例)				1mg (6例)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
有害事象名 (PT)	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
下痢	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1
擦過傷	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
失神	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-
上腹部痛	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
頭痛	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
皮下出血	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻咽頭炎	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
抱合ビリルビン増加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1
咬刺傷	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-

Program : $PROD/cdp70260/ace001/t_aeq01_1.sas / Output : $PROD/cdp70260/ace001/reports/t_aeq01_1_sp.out
28SEP2017 15:39

Summary of adverse events with multiple count
Protocol(s): ACE001
Analysis: Safety

Part C

	0.3mg (6例)				1mg (6例)				3mg (6例)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
有害事象名 (PT)	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
鼻咽頭炎	2 (33.3)	3	-	-	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-
筋肉痛	1 (16.7)	1	-	-	1 (16.7)	2	-	-	-	-	-	-
紅斑	2 (33.3)	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
挫傷	2 (33.3)	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
擦過傷	2 (33.3)	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
舌損傷	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-
注射部位血腫	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-	1 (16.7)	1	-	-
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-
そう痒症	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-
咽頭炎	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-
下痢	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1
感染性皮膚嚢腫	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-
関節痛	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-
眼瞼毛包炎	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1
血友病	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-
倦怠感	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1
紅色汗疹	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
刺創	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
処置後局所反応	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-
処置後血腫	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-

Program : $PROD/cdp70260/ace001/t_aeq01_1.sas / Output : $PROD/cdp70260/ace001/reports/t_aeq01_1_sp.out
28SEP2017 15:39

Summary of adverse events with multiple count
Protocol(s): ACE001
Analysis: Safety

Part C

	0.3mg (6例)				1mg (6例)				3mg (6例)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
有害事象名 (PT)	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
上気道感染	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-
接触性皮膚炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-
創傷	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
第１度熱傷	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-
注射部位そう痒感	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1
注射部位紅斑	-	-	-	-	1 (16.7)	2	1 (16.7)	2	-	-	-	-
注射部位発疹	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	4	1 (16.7)	4
注射部位不快感	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-
頭痛	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-
尿管結石	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-
熱傷	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
背部痛	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-	-	-	-	-
発疹	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-
不眠症	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-
裂傷	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7)	1	-	-

Program : $PROD/cdp70260/ace001/t_aeq01_1.sas / Output : $PROD/cdp70260/ace001/reports/t_aeq01_1_sp.out
28SEP2017 15:39

件数は，同一症例に複数回発現した同一有害事象をそれぞれ別の事象としてカウントした。