目次

2.7.4 臨床的安全性 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象とした試験の概要 7
2.7.4.1.1.2 安全性データの併合方法と提示方法 10
2.7.4.1.1.3 有害事象の評価 12
2.7.4.1.1.3.1 安全性データの収集 12
2.7.4.1.1.3.2 有害事象 12
2.7.4.1.1.3.3 特定の有害事象 12
2.7.4.1.1.3.4 特に注目すべき有害事象 14
2.7.4.1.1.4 臨床検査値の評価 14
2.7.4.1.1.5 免疫原性の評価 14
2.7.4.1.1.6 バイタルサイン及び心電図の評価 14
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.2.1 各試験の曝露状況 15
2.7.4.1.2.2 併合解析集団の曝露状況 15
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
2.7.4.1.3.1 各試験の安全性解析対象集団 19
2.7.4.1.3.2 併合解析対象集団 20
2.7.4.1.4 前治療及び併用療法 25
2.7.4.2 有害事象 25
2.7.4.2.1 有害事象の解析 25
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 25
2.7.4.2.1.1.1 BO42162 試験 25
2.7.4.2.1.1.2 BO42161 試験 28
2.7.4.2.1.1.3 YO42311 試験 30
2.7.4.2.1.1.4 併合解析集団 30
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 35
2.7.4.2.1.2.1 主要安全性評価期間 35
2.7.4.2.1.2.2 データカットオフ日までの期間 37
2.7.4.2.1.3 副作用 40
2.7.4.2.1.3.1 主要安全性評価期間 40
2.7.4.2.1.3.2 データカットオフ日までの期間 40
2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象 41
2.7.4.2.1.4.1 主要安全性評価期間 41
2.7.4.2.1.4.2 データカットオフ日までの期間 41
2.7.4.2.1.5 死亡 42
2.7.4.2.1.5.1 主要安全性評価期間 42
2.7.4.2.1.5.2 データカットオフ日までの期間 42
2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象 43
2.7.4.2.1.6.1 主要安全性評価期間 43
2.7.4.2.1.6.2 データカットオフ日までの期間 47

2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象 54
2.7.4.2.1.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 54
2.7.4.2.1.7.2 治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象 56
2.7.4.2.1.7.3 特定の有害事象 61
2.7.4.2.1.8 特に注目すべき有害事象 74
2.7.4.2.1.8.1 III 型過敏症反応 75
2.7.4.2.1.8.2 肝機能検査値異常（Hy's Law） 77
2.7.4.2.1.8.3 治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播 77
2.7.4.2.1.9 日本部分集団の安全性の結果 77
2.7.4.2.1.9.1 主要安全性評価期間 77
2.7.4.2.1.9.2 データカットオフ日までの期間 78
2.7.4.2.1.10 時期別有害事象 87
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 87
2.7.4.3 臨床検査値の評価 88
2.7.4.3.1 血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査 88
2.7.4.3.1.1 主要安全性評価期間 88
2.7.4.3.1.2 データカットオフ日までの期間 88
2.7.4.3.2 免疫原性 89
2.7.4.3.2.1 主要安全性評価期間 89
2.7.4.3.2.2 データカットオフ日までの期間 89
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 92
2.7.4.4.1 バイタルサイン 92
2.7.4.4.2 心電図 92
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 92
2.7.4.5.1 内因性要因 92
2.7.4.5.1.1 年齢 92
2.7.4.5.1.1.1 18 歳未満の患者の安全性 95
2.7.4.5.1.1.2 65 歳以上の患者の安全性 95
2.7.4.5.1.2 人種 95
2.7.4.5.1.3 性別 95
2.7.4.5.1.4 体重 96
2.7.4.5.2 薬物相互作用 96
2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用 96
2.7.4.5.4 過量投与 96
2.7.4.5.5 薬物乱用 96
2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象 97
2.7.4.5.7 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 97
2.7.4.6 市販後データ 97
2.7.4.7 自己投与における本剤の安全性評価 97
2.7.4.8 併合しなかった試験の安全性 99
2.7.4.8.1 健康被験者を対象とした試験の安全性（BP39144 試験，パート 1） 99

2.7.4.8.2 長期投与時の安全性（BP39144 試験，パート 2，3，4 及びオープンラベル継続投与パート） 99
2.7.4.8.2.1 全体集団の結果 99
2.7.4.8.2.2 日本部分集団の結果 101
2.7.4.9 Safety Update による安全性情報の更新 107
2.7.4.9.1 Safety Update Report 107
2.7.4.9.1.1 患者の内訳 108
2.7.4.9.1.2 治験薬の曝露状況 108
2.7.4.9.1.3 有害事象 108
2.7.4.9.2 自己投与における本剤の安全性評価 112
2.7.4.10 参考文献 113
2.7.4.11 付録 114

表一覧

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価の対象とした試験の概要 9
表 2.7.4.1.1.2-1 併合解析の安全性解析対象集団（併合解析集団） 11
表 2.7.4.1.2.2-1 治験薬の曝露状況（併合解析集団） 16
表 2.7.4.1.3.2-1 人口統計学的特性の要約（併合解析集団） 21
表 2.7.4.1.3.2-2 ベースラインの疾患特性の要約（併合解析集団） 23
表 2.7.4.2.1.1.1-1 有害事象の概要（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間） 27
表 2.7.4.2.1.1.2-1 有害事象の概要（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期間） 29
表 2.7.4.2.1.1.3-1 有害事象の概要（YO42311試験） 30
表 2.7.4.2.1.1.4-1 有害事象の概要（併合解析集団） 32
表 2.7.4.2.1.1.4-2 有害事象の概要（100患者年あたりの発現率） 33
表 2.7.4.2.1.2.1-1 いずれかの群で発現率が5%以上の有害事象（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間） 36
表 2.7.4.2.1.2.1-2 いずれかの群で発現率が5%以上の有害事象（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期間） 37
表 2.7.4.2.1.2.2-1 いずれかの群で発現率が5%以上の有害事象（併合解析集団） 39
表 2.7.4.2.1.5.2-1 死亡の要約（併合解析集団） 43
表 2.7.4.2.1.6.1-1 重篤な有害事象（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間） 44
表 2.7.4.2.1.6.1-2 重篤な副作用（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間） 46
表 2.7.4.2.1.6.1-3 重篤な有害事象（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期間） 47
表 2.7.4.2.1.6.2-1 重篤な有害事象（併合解析集団） 49
表 2.7.4.2.1.6.2-2 重篤な副作用（併合解析集団） 53
表 2.7.4.2.1.7.1.1-1 治験薬の投与中止に至った有害事象（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間） 55
表 2.7.4.2.1.7.1.2-1 治験薬の投与中止に至った有害事象（併合解析集団） 56
表 2.7.4.2.1.7.2.1-1 治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間） 58

表 2.7.4.2.1.7.2.1-2 治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期間） 59
表 2.7.4.2.1.7.2.2-1 治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象の要約（併合解析集団） 60
表 2.7.4.2.1.7.3-1 特定の有害事象（併合解析集団） 62
表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-1 感染症の概要（併合解析集団） 69
表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-2 100患者年あたりの感染症の概要（併合解析集団） 70
表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-3 感染症の初回発現までの期間（併合解析集団） 72
表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-4 感染症の持続期間（併合解析集団） 73
表 2.7.4.2.1.8-1 特に注目すべき有害事象（併合解析集団） 74
表 2.7.4.2.1.8.1.2-1 III 型過敏症反応の初回発現までの期間（併合解析集団） 76
表 2.7.4.2.1.8.1.2-2 III 型過敏症反応の持続期間（併合解析集団） 77
表 2.7.4.2.1.9.2-1 治験薬の曝露状況（日本部分集団，併合解析） 80
表 2.7.4.2.1.9.2-2 有害事象の概要（日本部分集団，併合解析） 83
表 2.7.4.2.1.9.2-3 有害事象の集計（日本部分集団，併合解析） 84
表 2.7.4.3.2.2-1 ADA 発現状況別の有害事象の概要（併合解析集団） 91
表 2.7.4.5.1.1-1 年齢集団別の有害事象の概要（併合解析集団） 93
表 2.7.4.8.2.2-1 本剤の曝露状況（BP39144試験，パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート，日本部分集団） 102
表 2.7.4.8.2.2-2 有害事象の概要（BP39144試験，パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート，日本部分集団） 104
表 2.7.4.8.2.2-3 有害事象の集計（BP39144試験，パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート，日本部分集団） 105
表 2.7.4.9.1.3-1 有害事象の概要（併合解析集団，Safety Update のデータカットオフ日までの期間） 111
表 2.7.4.11-1 人口統計学的特性の要約（BO42162試験，ランダム化群） 114
表 2.7.4.11-2 ベースラインの疾患特性の要約（BO42162試験，ランダム化群） 116
表 2.7.4.11-3 人口統計学的特性の要約（BO42162試験，C 群） 118
表 2.7.4.11-4 人口統計学的特性の要約（BO42161試験，ランダム化群） 120
表 2.7.4.11-5 ベースラインの疾患特性の要約（BO42161試験，ランダム化群） 122
表 2.7.4.11-6 人口統計学的特性の要約（BO42161試験，C 群） 124
表 2.7.4.11-7 ベースラインの疾患特性の要約（BO42161試験，C 群） 127
表 2.7.4.11-8 有害事象の概要（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間） 130
表 2.7.4.11-9 有害事象の概要（BO42162試験，C 群の全投与期間） 131
表 2.7.4.11-10 有害事象の概要（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間） 132
表 2.7.4.11-11 有害事象の概要（BO42161試験，C 群の全投与期間） 133
表 2.7.4.11-12 重篤な有害事象の一覧（YO42311試験） 134
表 2.7.4.11-13 発現率が5%以上の有害事象（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間） 135
表 2.7.4.11-14 発現率が5%以上の有害事象（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間） 136
表 2.7.4.11-15 発現率が5%以上の有害事象（BO42161試験，C 群の全投与期間） 137
表 2.7.4.11-16 副作用の集計（併合解析集団） 139
表 2.7.4.11-17 Grade 3以上の有害事象（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間） 145
表 2.7.4.11-18 Grade 3以上の有害事象（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間） 149
表 2.7.4.11-19 Grade 3以上の有害事象（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期

間）.....150
表 2.7.4.11-20 Grade 3以上の有害事象（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間）.151
表 2.7.4.11-21 Grade 3以上の有害事象（BO42161試験，C 群の全投与期間）.....152
表 2.7.4.11-22 Grade 3以上の有害事象（併合解析集団）.....155
表 2.7.4.11-23 重篤な有害事象（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間）.....165
表 2.7.4.11-24 重篤な有害事象の一覧（BO42162試験）.....166
表 2.7.4.11-25 重篤な有害事象（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間）.....176
表 2.7.4.11-26 重篤な副作用（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間）.....177
表 2.7.4.11-27 重篤な有害事象（BO42161試験，C 群の全投与期間）.....178
表 2.7.4.11-28 重篤な副作用（BO42161試験，C 群の全投与期間）.....180
表 2.7.4.11-29 重篤な有害事象の一覧（BO42161試験）.....181
表 2.7.4.11-30 本剤の投与中止に至った有害事象（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間）.....188
表 2.7.4.11-31 本剤の投与中止に至った有害事象（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間）.....188
表 2.7.4.11-32 本剤の投与中止に至った有害事象（BO42161試験，C 群の全投与期間）.189
表 2.7.4.11-33 本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間）.....190
表 2.7.4.11-34 本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象（BO42161試験，C 群の全投与期間）.....191
表 2.7.4.11-35 ワクチン接種状況（BO42162試験，ランダム化群）.....192
表 2.7.4.11-36 ワクチン接種状況（BO42162試験，C 群）.....192
表 2.7.4.11-37 ワクチン接種状況（BO42161試験，ランダム化群）.....193
表 2.7.4.11-38 ワクチン接種状況（BO42161試験，C 群）.....194
表 2.7.4.11-39 ワクチン接種状況（BO42162試験，日本部分集団）.....195
表 2.7.4.11-40 ワクチン接種状況（BO42161試験，日本部分集団）.....197
表 2.7.4.11-41 人口統計学的特性の要約（日本部分集団，併合解析）.....201
表 2.7.4.11-42 重篤な有害事象の一覧（BP39144試験パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート）.....203
表 2.7.4.11-43 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約（BP39144試験，パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート，日本部分集団）.....207

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
C5	complement component 5	補体第5成分
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
DTDC	drug-target-drug complex	薬物-標的-薬物複合体
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
IV	intravenous	静脈内
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
pRBC	packed red blood cell	濃厚赤血球
PT	preferred term	基本語
PY	patient year	患者年
Q4W	every 4 weeks	4週ごと
QTcF	corrected QT accroding to Fridericia	Fridericia の補正式による QT 間隔
RO7112689	crovalimab	クロバリマブ
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SKY59	crovalimab	クロバリマブ
SOC	system organ class	器官別大分類
ULN	upper limit of normal	正常域上限

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

クロバリマブ（遺伝子組換え）（以下，クロバリマブ［開発コード：RO7112689又はSKY59］）は，ヒト化抗補体第5成分（C5）モノクローナル抗体である。クロバリマブのバイアル製剤（以下，本剤）は発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の治療薬として開発されている。

本剤の安全性は，補体阻害剤による治療歴のない（以下，未治療の）PNH 患者を対象として本剤とエクリズマブを比較した非盲検ランダム化国際共同第 III 相試験（BO42162試験），補体阻害剤による治療を受けていた（以下，切替え）PNH 患者を対象として本剤とエクリズマブを比較した非盲検ランダム化国際共同第 III 相試験（BO42161試験），健康成人及び PNH 患者（未治療又は切替え）を対象とした国際共同第 I/II 相試験（BP39144試験），未治療の PNH 患者（中国人）を対象とした単群第 III 相試験（YO42311試験）のデータに基づいて評価した。

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象とした試験の概要

安全性評価の対象とした4試験の概要を表 2.7.4.1.1.1-1に示した。日本を含む国際共同試験である BO42162試験，BO42161試験及び BP39144試験の3試験を評価資料，中国人 PNH 患者を対象とした YO42311試験を参考資料とした。日本部分集団の結果は，2.7.4.2.1.9（BO42162試験，BO42161試験）及び2.7.4.8.2.2（BP39144試験）に示した。これらの試験デザイン，選択基準及び除外基準，用法・用量を含む詳細は2.7.3.1.2に示した。これら4試験は本申請時に継続中であり，各試験の最新のデータカットオフ日は BO42162試験が2022年11月16日，BO42161試験が2022年11月16日，YO42311試験が2022年8月10日及び BP39144試験が2021年11月1日であった。

1) BO42162 試験

未治療の PNH 患者を対象として，本剤の有効性及び安全性をエクリズマブと比較する非盲検ランダム化国際共同第 III 相試験である。本試験の安全性データは以下の解析対象集団，解析対象期間別に示した（5.3.5.1-1 Table 4，Table 5）。

- ランダム化群（本剤群［A 群］又はエクリズマブ群［B 群］）の主要安全性評価期間（A 群は本剤の投与開始日から投与中止日，試験中止日又は Week 25 の本剤投与前の最終評価日のいずれか早い方まで，B 群はエクリズマブの投与開始日から投与中止日，試験中止日又はエクリズマブ投与から本剤への切り替え前の最終評価日のいずれか早い方まで）
- A 群の全投与期間（本剤の投与開始日からデータカットオフ日又は投与中止のいずれか早い方まで［主要安全性評価期間のデータも含む］）
- B 群の本剤に切替え後の期間（本剤に切替えた患者の本剤の投与開始日からデータカットオフ日又は投与中止のいずれか早い方まで）
- 記述的解析群（C 群）である 18 歳未満の患者の全投与期間（本剤の投与開始日からデータカットオフ日又は投与中止のいずれか早い方まで）

2) BO42161 試験

切替え PNH 患者を対象として，本剤の安全性，薬物動態，薬力学及び有効性をエクリズマブと比較する非盲検ランダム化国際共同第 III 相試験である。本試験の安全性データは以下の解析対象集団，解析対象期間別に示した（5.3.5.1-2 Table 4，Table 5）。

- ランダム化群（本剤群［A 群］又はエクリズマブ群［B 群］）の主要安全性評価期間（A 群は本剤の投与開始日から投与中止日，試験中止日又は Week 25 の本剤投与前の最終評価日のいずれか早い方まで，B 群はエクリズマブの投与開始日から投与中止日，試験中止日又はエクリズマブ投与から本剤への切り替え前の最終評価日のいずれか早い方まで）

- A 群の全投与期間（本剤の投与開始日からデータカットオフ日又は投与中止のいずれか早い方まで［主要安全性評価期間のデータも含む］）
- B 群の本剤に切替え後の期間（本剤に切替えた患者の本剤の投与開始日からデータカットオフ日又は投与中止のいずれか早い方まで）
- 非ランダム化群（C 群）である 18 歳未満の患者，ラブリズマブによる治療を受けていた患者，承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者，既知の C5 遺伝子多型を有する患者の全投与期間（本剤の投与開始日からデータカットオフ日又は投与中止のいずれか早い方まで）

3) BP39144 試験

男性健康成人，未治療又は切替えPNH患者を対象として本剤の安全性，忍容性，薬物動態，薬力学及び有効性を評価する国際共同第 I/II 相試験である。本2.7.4に示した安全性解析はベースラインから最新のデータカットオフ日（2021年11月1日）までに収集したデータに基づいており，その中には20週間の主要安全性評価期間（データカットオフ日：2020年1月29日）のデータが含まれている。

4) YO42311 試験

未治療の12歳以上の中国人 PNH 患者を対象として，本剤の有効性，安全性，薬物動態，薬力学を評価する単群多施設共同第 III 相試験である。本2.7.4に示した安全性解析はベースラインから最新のデータカットオフ日（2022年8月10日）までに収集したデータに基づいており，この中には24週間の主要安全性評価期間（データカットオフ日：2022年2月10日）のデータが含まれている。

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価の対象とした試験の概要

地域	試験相	試験番号 添付資料番号	デザイン	目的	被験者	用法・用量，投与期間	登録数
国際共同	I/II	BP39144 評価資料 5.3.3.1-1 5.3.3.1-2 実施中	パート1：オランダで実施したランダム化，治験責任医師/被験者盲検，アダプティブ，プラセボ対照，並行群間比較試験	安全性 忍容性 PK PD	男性健康成人（21～55歳）	本剤（75 mg IV，125 mg IV 又は 100 mg SC）又は対応するプラセボの単回投与	パート1：15例
			パート2：非盲検，反復投与，被験者内用量漸増，国際共同試験	安全性 忍容性 有効性 PK PD	補体阻害剤未治療の男女の PNH 患者（18～75歳）	Day 1：375 mg IV Day 8：500 mg IV Day 22：1000 mg IV Day 36以降：170 mg SC QW 総投与期間：20週間	パート2～4のデータカットオフ日： 2020年1月29日（5.3.3.1-1） パート2：10例
			パート3：ランダム化，非盲検，反復投与，国際共同試験		エクリズマブから本剤による治療に切り替えた男女の PNH 患者（18～75歳）	• 各群共通 Day 1：1000 mg IV（負荷用量） • A 群 Day 8以降：680 mg SC Q4W 最初の2例で DTDC 関連有害事象が疑われる事象がみられたため以下に変更した。 Day 8以降：170 mg SC QW Day 64以降：680 mg SC Q4W • B 群 Day 8以降：340 mg SC Q2W • C 群 Day 8以降：170 mg SC QW 総投与期間：20週間	パート3：19例 A 群7例 B 群6例 C 群6例
			パート4：非盲検，反復投与，国際共同試験		男女の PNH 患者（18～75歳） • A 群：補体阻害剤未治療の患者 • B 群：エクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者	Day 1：1000 mg IV（負荷用量） Day 2，8，15，22：340 mg SC Day 29以降：680 mg SC Q4W 総投与期間：20週間	パート4：15例 A 群8例 B 群7例
			オープンラベル継続投与パート		パート2，3，4を完了し，本剤の投与によるベネフィットが得られたと治験責任医師に判断され，オープンラベル継続投与パートへの参加を希望した患者	以前に割り付けられた本剤の投与スケジュールを最初は維持した。治験実施計画書改訂第6版以降，以下の用法・用量に切り替えた。 • 体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者 680 mg SC Q4W • 体重が100 kg 以上の患者 1020 mg SC Q4W	オープンラベル継続投与パートのデータカットオフ日： 2021年11月1日（5.3.3.1-2） 43例（パート3に登録された1例はオープンラベル継続投与パートに移行せず）
国際共同	III	BO42162 評価資料 5.3.5.1-1 実施中	補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象とした本剤とエクリズマブを比較するランダム化，非盲検，国際共同第 III 相試験	有効性 安全性 PK PD	ランダム化群（A 群(本剤)及び B 群(エクリズマブ)）： 補体阻害剤未治療の男女の PNH 患者（18歳以上で体重40 kg 以上） 記述的解析群（C 群(本剤)）： 補体阻害剤未治療の男女の18歳未満の PNH 患者（体重40 kg 以上）	本剤： • 体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者 – 負荷用量 Week 1，Day 1：1000 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW – 維持用量 Week 5以降：680 mg SC Q4W • 体重が100 kg 以上の患者 – 負荷用量 Week 1，Day 1：1500 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW – 維持用量 Week 5以降：1020 mg SC Q4W エクリズマブ： – 負荷用量 Day 1，8，15，22：600 mg IV	データカットオフ日： 2022年11月16日 ランダム化群（A 群及び B 群）：204例 割付比：2:1 A 群：135例， B 群69例 記述的解析群（C 群）：6例

地域	試験相	試験番号 添付資料番号	デザイン	目的	被験者	用法・用量，投与期間	登録数
						− 維持用量 Day 29以降：900 mg IV Q2W 有効性の主要解析期間は24週間とした。その後は，本剤を初めの24週間と同じ用量で継続投与した。エクリズマブを投与された患者（B 群）は本剤の投与に切り替えた。	
国際共同	III	BO42161 評価資料 5.3.5.1-2 実施中	補体阻害剤による治療を受けていた PNH 患者を対象とした本剤とエクリズマブを比較するランダム化，非盲検，国際共同第 III 相試験	安全性 PK PD 有効性	ランダム化群（A 群(本剤)及び B 群(エクリズマブ)）： 補体阻害剤による治療を受けていた男女の PNH 患者（18歳以上で体重 40 kg 以上） 非ランダム化群（C 群(本剤)）： 以下のいずれかに該当する男女の PNH 患者 (1) エクリズマブによる治療を受けていた18歳未満の患者（体重40 kg 以上） (2) ラブリズマブによる治療を受けていた患者 (3) 承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者 (4) 既知の C5遺伝子多型を有する患者 (5) 承認用量のエクリズマブによる治療を受けていた18歳以上の患者（治験実施計画書改訂第6版で追加）	本剤： • 体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者 − 負荷用量 Week 1，Day 1：1000 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW − 維持用量 Week 5以降：680 mg SC Q4W • 体重が100 kg 以上の患者 − 負荷用量 Week 1，Day 1：1500 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW − 維持用量 Week 5以降：1020 mg SC Q4W エクリズマブ： Week 1，Day 1とそれ以降：900 mg IV Q2W（承認維持用量） 有効性の主要解析期間は24週間とした。その後は，本剤を初めの24週間と同じ用量で継続投与した。エクリズマブを投与された患者（B 群）は本剤の投与に切り替えた。	データカットオフ日： 2022年11月16日 ランダム化群（A 群及び B 群）：89例 割付比：1:1 A 群：45例，B 群44例 非ランダム化群（C 群）： (1) 1例 (2) 21例 (3) 10例 (4) 6例 (5) 0例
中国	III	YO42311 参考資料 5.3.5.2-1 5.3.5.2-2 実施中	補体阻害剤未治療の中国人 PNH 患者を対象とした単群多施設共同第 III 相試験	有効性 安全性 PK PD	補体阻害剤未治療の男女の PNH 患者（12歳以上で体重40 kg 以上）	• 体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者 − 負荷用量 Week 1，Day 1：1000 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW − 維持用量 Week 5以降：680 mg SC Q4W • 体重が100 kg 以上の患者 − 負荷用量 Week 1，Day 1：1500 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW − 維持用量 Week 5以降：1020 mg SC Q4W 有効性の主要解析期間は24週間とした。その後は，初めの24週間と同じ用量で継続投与した。	51例 データカットオフ日： 2022年2月10日（5.3.5.2-1）， 2022年8月10日（5.3.5.2-2）

2.7.4.1.1.2 安全性データの併合方法と提示方法

本2.7.4ではランダム化試験である BO42162試験及び BO42161試験の主要安全性評価期間の結果からエクリズマブと比較した本剤の安全性を示すとともに，PNH 患者に本剤を投与したときの安全性を包括的に評価するため BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験のデータカットオフ日までの安全性データを併合した解析結果を示した。また，本剤の長期投与時の安全性を評価するため BP39144試験のデータカットオフ日までの結果を示した。

BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験の併合したデータは投与群（エクリズマブ又は本剤）別に示し，さらに本剤群は補体阻害剤による治療歴の有無（未治療又は切替え）別及び合計（未治療＋切替え）の3群に分けて示した（表 2.7.4.1.1.2-1参照）。本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群の患者は，それぞれ以下の試験の患者と定義した。なお，BO42161試験のC群は多様な患者集団で構成されているが，エクリズマブ又はラブリズマブからの切替え患者が大部分であることから，本剤（切替え）群に含めて集計することとした。

表 2.7.4.1.1.2-1 併合解析の安全性解析対象集団（併合解析集団）

エクリズマブ群（111例）	本剤（未治療）群（192例）	本剤（切替え）群（185例）	本剤（全体）群（377例）
BO42162試験 B 群（69例）	BO42162試験 A 群（135例）及び C 群（6例）		本剤（未治療）（192例）
	YO42311試験（51例）		
BO42161試験 B 群（42例）		BO42161試験 A 群（44例）及び C 群（38例）	本剤（切替え）（185例）
		BO42162試験の B 群（68例）及び BO42161試験の B 群（35例）*	

*エクリズマブ投与を 24 週間以上受けた後に本剤に切り替えた患者。なお，B 群において主要投与期間中にエクリズマブの投与を受け，その後本剤の投与に切り替えた患者は，エクリズマブ群と本剤（切替え）群にそれぞれ 1 回ずつ，2 回カウントした。

BP39144試験の安全性データは，以下の理由により上記3つの第 III 相試験の安全性データとは併合せず，2.7.4.8に示した。

- 用法・用量が異なる：BO42162 試験，BO42161 試験及び YO42311 試験は，同一の用法用量で投与されたが，BP39144 試験は用法・用量が異なる患者で構成された第 I/II 相試験である。しかし，治験実施計画書第 6 版で導入された段階的な体重別用量により，オープンラベル継続投与パートで 4 週ごと（Q4W）の投与を受けていないすべての患者は Q4W 投与に切り替えたため，長期投与時の安全性の評価は裏付けることができる。
- 投与期間が異なる：BP39144 試験における治験薬の投与期間は，BO42162 試験，BO42161 試験及び YO42311 試験と比較して 3 倍以上であった。

各試験の安全性解析対象集団には，治験薬の投与を1回以上受けたすべての PNH 患者を含めた。ランダム化試験である BO42162試験及び BO42161試験では，実際に受けた治療（本剤又はエクリズマブ）に従って患者を分類した。BO42162試験及びBO42161試験でB群にランダム化された患者の内，主要投与期間中にエクリズマブの投与を受け，その後本剤の投与に切り替えた患者は，エクリズマブ群と本剤（切替え）群にそれぞれ1回ずつ，2回カウントした。

試験間で本剤の投与期間が異なるため，治験薬の初回投与後に発現した有害事象を投与期間（100患者年［PY］あたりの件数）で調整して評価した。必要に応じて，100患者年あたりの件数を含む有害事象の集計表を示した。

2.7.4.1.1.3 有害事象の評価

2.7.4.1.1.3.1 安全性データの収集

BO42162試験，BO42161試験，YO42311試験及び BP39144試験では，同意取得後から治験薬初回投与前までは，治験実施計画書に規定された処置（侵襲的処置，投薬中止等）に関連する重篤な有害事象のみ，本剤の投与の開始後から本剤の最終投与後46週間（安全性フォローアップ期間）はすべての有害事象を収集した。なお，安全性フォローアップ期間は当初24週間としていたが，本剤の終末相半減期を推定し直したため，BO42162試験及び BO42161試験では治験実施計画書第6版以降は46週間とした。BO42162試験及び BO42161試験でエクリズマブ群にランダム化され，本剤に切り替えなかった患者については，エクリズマブ最終投与から10週間（安全性フォローアップ期間）はすべての有害事象を収集した。いずれの試験も安全性フォローアップ期間後は，治験薬に関連すると考えられる重篤な有害事象を収集した。

各試験の安全性評価の詳細は総括報告書に示した（BO42162試験：5.3.5.1-1 3.7.6，BO42161試験：5.3.5.1-2 3.7.3，YO42311試験：5.3.5.2-1 3.7.4，BP39144試験：5.3.3.1-2 3.7.3）

本2.7.4の安全性解析にはベースラインから最新のデータカットオフ日までに得られたすべてのデータを含めた。なお，BO42162試験及び BO42161試験でエクリズマブから本剤へ切り替えた患者では，有害事象は発現時の治験薬に起因するものとした。治験薬の投与を中止して安全性フォローアップ期間に移行した患者では，有害事象は投与中止時点の治験薬に起因するものとみなした。

2.7.4.1.1.3.2 有害事象

有害事象を分類するため，報告された有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）用いて，基本語（PT）に読み替えた。併合解析では MedDRA は Version 25.1を用い，各総括報告書では作成時に最新の Version を用いた。治験薬の初回投与以降に発現したすべての有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，特に注目すべき有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象をマッピング用語，適切なシソーラスのレベル及び重症度の Grade 別に要約した。

治験薬との因果関係は，治験責任（分担）医師が患者又は健康成人に関する知見，事象を取り巻く環境，考え得る他のすべての原因を考慮し，「あり」又は「なし」で評価した。

有害事象の重症度は，BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験では，米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）v5の重症度分類を使用した。NCI CTCAE に記載されていない有害事象は，治験実施計画書に記載された重症度分類（Grade 1～5）に従って重症度を評価した。BP39144試験では，治験実施計画書に記載された重症度分類（軽度，中等度，重度）に従って重症度を評価した。

なお，BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験では，溶血発作（PT：ブレイクスルー溶血）は，治験実施計画書に事前に規定された基準に基づき，有効性の評価項目として報告されるため，重篤なブレイクスルー溶血のみを有害事象として報告することとした。BP39144試験では，ブレイクスルー溶血が治験実施計画書第6版で有効性評価項目として追加される前は，有害事象データとしてのみ収集されていた。

2.7.4.1.1.3.3 特定の有害事象

本剤の作用機序及び C5阻害薬の既知のクラスエフェクトに基づくと，本剤にはいくつかの潜在的リスクがある。また，本剤はエクリズマブ又はラブリズマブとは異なる C5エピトープに結合するため，両者が循環血中に存在すると，薬物-標的-薬物複合体（DTDC）が一時的に形成され，組織への DTDC の沈着により III 型過敏症反応が引き起こされる可能性がある。

これらのリスク（髄膜炎菌感染症，DTDC に関連する III 型過敏症反応，その他の過敏症反応，Infusion related reaction，注射部位反応，その他の感染症等）に対するモニタリング等の安全性計画は，各試験の治験実施計画書に示した。

BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験では，各ワクチンの接種は以下のとおり規定されていた。

- 髄膜炎菌ワクチン

治験薬投与開始前3年未満に髄膜炎菌血清型 A 群，C 群，W 群及び Y 群に対するワクチンの接種を受けていなければならない。補体欠乏症を有する患者に適用される各国の最新ガイドライン又は標準治療に従って，血清型 B 群ワクチンの接種を受ける必要がある。ワクチン接種を過去に受けていない場合又はワクチン接種の状況が有効ではなくなっている場合，治験薬初回投与後1週間以内にワクチン接種を完了しなければならない。補体欠乏症を有する患者に適用される各国のガイドライン又は標準治療に従って，治験期間全体を通じて血清型 A 群，C 群，W 群，Y 群及び B 群ワクチンの接種状況が維持される必要がある。髄膜炎菌に関する明確な各国ガイドラインが存在しない場合，米国予防接種諮問委員会2020年ガイドライン[1)] が推奨される。

治験薬投与開始前2週間未満又は治験薬投与開始後にワクチン接種を完了する場合，治験薬初回投与後からワクチン接種完了後少なくとも2週間が経過するまで又は補体欠乏症を有する患者に適用される各国の標準治療がある場合はそれに従って（いずれか長い方）適切な抗生物質の予防投与を継続しなければならない。スクリーニング期間中にワクチン接種を受け，抗生物質の予防投与を行わない場合，治験薬初回投与の2週間以上前にワクチン接種を受けなければならない。

- インフルエンザ菌 b 型及び肺炎球菌ワクチン

各国の予防接種の推奨（例：米国予防接種諮問委員会2020年ガイドライン[1)]）に従って，インフルエンザ菌 b 型ワクチン及び肺炎球菌ワクチンの接種を受けていなければならない。ワクチン接種を過去に受けていない場合又はワクチン接種の状況が有効ではなくなっている場合，治験薬初回投与後1週間以内にワクチン接種を完了しなければならない。治験薬投与開始前2週間未満又は治験薬投与開始後にワクチン接種を完了する場合，治験薬初回投与後からワクチン接種完了後少なくとも2週間が経過するまで又は各国の標準治療に従って（いずれか長い方）適切な抗生物質の予防投与を継続しなければならない。スクリーニング期間中にワクチン接種を受け，抗生物質の予防投与を行わない場合，登録の2週間以上前にワクチン接種を受けなければならない。

【本邦における運用】

治験実施計画書では，髄膜炎菌，インフルエンザ菌 b 型及び肺炎球菌に対するワクチンの接種及び抗生物質の予防投与について，補体欠乏症を有する患者に適用される各国の最新ガイドライン又は標準治療に従う旨が記載されているが，本邦における当該ガイドライン及び標準治療はない。従って，本剤と同様の作用機序を持つソリリス®点滴静注300 mg 添付文書[2)]，ユルトミリス®点滴静注300 mg 添付文書[3)]，医療関係者のためのワクチンガイドライン[4)] 及び米国予防接種諮問委員会2020年ガイドライン[1)] に従い以下のとおり運用した。

ソリリス®点滴静注300 mg 添付文書及びユルトミリス®点滴静注300 mg 添付文書の「効能又は効果に関連する注意」項では「緊急な治療を要する場合等を除いて，原則，本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること」が記載されている。本試験においては，髄膜炎菌ワクチンの接種歴がない場合は，同意取得後，原則治験薬投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種しなければならない。また，髄膜炎菌ワクチンの接種歴があるが，治験薬投与開始前3年以内に髄膜炎菌ワクチンを接種していない場合は，同意取得後に追加接種しなければならない。なお，髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することが推奨されている。インフルエンザ菌 b 型及び肺炎球菌ワクチンの接種について，ソリリス®点滴静注300 mg 添付文書及びユルトミリス®点滴静注300 mg 添付文書の「効能又は効果に関連する注意」項では「特に小児への本剤投与に際しては，肺炎球菌，イン

フルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種状況を確認し，未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること」が記載されており，本試験でもこれに従い対応することとした。

2.7.4.1.1.3.4 特に注目すべき有害事象

BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験では以下を特に注目すべき有害事象とした。

- III 型過敏症反応（DTDC 形成に関連する III 型過敏症反応の特徴は以下のとおり）
  - 通常，薬物投与から 1 週間以上遅れて発症し，反応は数日から 1 週間を超えて持続する場合がある。
  - 皮膚，関節及び／又は腎臓等に生じる可能性がある。
  - 典型的な徴候及び症状には，紫斑，両側下肢に生じる点状出血性皮疹又は蕁麻疹様皮疹，関節痛，リンパ節／脾臓の腫脹及び／又は圧痛等がある。
  - 小型血管炎の病理組織学的所見及び糸球体腎炎の臨床検査所見
  - III 型過敏症反応は，DTDC の消失期間後には発現しないと予想される。
- 以下の Hy’s Law の定義に基づく，ビリルビン値の上昇又は臨床的黄疸を伴う ALT 又は AST 増加などの薬剤性肝障害の疑い
  - 治験薬投与下で発現した ULN の 2 倍を超えるビリルビン値の上昇を伴う，ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 増加
  - 治験薬投与下で発現した臨床的な黄疸を伴う ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 増加
- 治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播（定義は以下のとおり）
  すべての微生物，ウイルス又は感染性粒子（例：伝達性海綿状脳症を伝達するプリオン蛋白）は，病原性か非病原性かを問わず，感染因子とみなす。医薬品に曝露した患者において感染を示唆する臨床症状又は検査所見がみられた場合，感染因子の伝播を疑うことができる。この用語は治験薬の汚染が疑われる場合にのみ適用される。

BP39144試験では上記と同様の III 型過敏症反応，治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播及び以下のいずれかを認めた肝機能検査値異常を特に注目すべき有害事象とした。

- 治験薬投与下で発現した，ULN の 2 倍を超えるビリルビン値の上昇（うち 35%以上は直接ビリルビン）を伴う ULN の 5 倍を超える ALT 又は AST 増加
- 治験薬投与下で発現した，臨床的な黄疸を伴う ULN の 5 倍を超える ALT 又は AST 増加

2.7.4.1.1.4 臨床検査値の評価

臨床検査値について，ベースラインからの平均変化量を用いて要約した。また，ベースラインからベースライン後の最悪値までのシフトテーブルを用いて要約し，顕著な臨床検査値異常と共に個々の総括報告書に示した。本2.7.4には要約を示した。

2.7.4.1.1.5 免疫原性の評価

4試験すべての免疫原性の解析結果を Integrated Summary of Immunogenicity（5.3.5.3-3）に示し，本2.7.4には要約を示した。

2.7.4.1.1.6 バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサインについて，ベースラインからの平均変化量を用いて要約し，個々の総括報告書に示した。本2.7.4には要約を示した。

心電図データについて，ベースラインからベースライン後の最悪値までのシフトテーブルを用いて要約した。また，Fridericia の補正式による QT 間隔（QTcF）の実測値の最悪値及びベー

スラインからの変化量について要約した。さらに，濃度と QT のグラフに関する報告を2.7.2.3.4.2に示した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 各試験の曝露状況

1) BO42162 試験

ランダム化群（A 群及び B 群）では，いずれかの治験薬を少なくとも1回投与された患者を安全性解析対象集団とした。患者は実際に投与された治験薬に従い，各群に割り当てられた。安全性解析対象集団は，本剤群（A 群）135例，エクリズマブ群（B 群）69例であった（5.3.5.1-1 Table 10）。ランダム化群の主要安全性評価期間において，治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，A 群で20.14週（0.1～23.1週），B 群で22.14週（6.1～26.1週）と同程度であった。投与回数の中央値（範囲）は，A 群で10回（1～12回），B 群で14回（6～16回）であった（5.3.5.1-1 Table 13）。

なお，A 群の全投与期間の曝露状況は5.3.5.1-1 t_ex_ARMA_SE2_16NOV2022_42162に，B 群の本剤に切替え後の期間の曝露状況は5.3.5.1-1 t_ex_ARMB_SE2_SP2_16NOV2022_42162に，C 群の全投与期間の曝露状況は5.3.5.1-1 l_ex_ALL1_16NOV2022_42162にそれぞれ示した。

2) BO42161 試験

ランダム化群（A 群及び B 群）では，いずれかの治験薬を少なくとも1回投与された患者を安全性解析対象集団とした。患者は実際に投与された治験薬に従い，各群に割り当てられた。安全性解析対象集団は，本剤群（A 群）44例，エクリズマブ群（B 群）42例であった（5.3.5.1-2 Table 8）。ランダム化群の主要安全性評価期間において，治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，A 群で20.14週（2.1～22.3週），B 群で22.14週（0.1～26.1週）と同程度であった。投与回数の中央値（範囲）は，A 群で10回（4～11回），B 群で12回（1～14回）であった（5.3.5.1-2 Table 11）。

なお，A 群の全投与期間の曝露状況は5.3.5.1-2 t_ex_ARMA_SE2_16NOV2022_42161に，B 群の本剤に切替え後の期間の曝露状況は5.3.5.1-2 t_ex_ARMB_SE2_SP2_16NOV2022_42161に，C 群の全投与期間の曝露状況は5.3.5.1-2 Table 55にそれぞれ示した。

3) YO42311 試験

安全性解析対象集団は51例であった（5.3.5.2-1 Table 5）。主要解析のデータカットオフ日までの曝露状況は5.3.5.2-1 Table 11に，データカットオフ日までの曝露状況は5.3.5.2-2 Table 3に示した。

2.7.4.1.2.2 併合解析集団の曝露状況

併合解析集団の治験薬の曝露状況の要約を表 2.7.4.1.2.2-1に示した。

エクリズマブ群（111例）では，治験薬の投与期間の中央値（範囲）は22.14週（0.1～26.1週），投与回数の中央値（範囲）は14回（1～16回）であった。

本剤（全体）群（377例）では，本剤の投与期間の中央値（範囲）は44.43週（0.1～108.4週），投与回数の中央値（範囲）は16回（1～32回）であった。

本剤（未治療）群（192例）及び本剤（切替え）群（185例）では，本剤の投与期間の中央値（範囲）は，本剤（未治療）群で52.14週（0.1～107.9週），本剤（切替え）群で32.29週（0.3～108.4週）であった。投与回数の中央値（範囲）は，本剤（未治療）群で18回（1～32回），本剤（切替え）群で13回（2～32回）であった。本剤（未治療）群で本剤（切替え）群より投与期間が長かったことは，主に本剤（切替え）群に BO42162試験及び BO42161試験で主要投与期間（24週間）後に本剤へ切り替えた患者が多く含まれることに起因している。

表 2.7.4.1.2.2-1 治験薬の曝露状況（併合解析集団）

Summary of Study Drug Exposure, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Treatment duration (weeks)				
n	111	192	185	377
Mean (SD)	21.40 (3.89)	50.88 (16.96)	36.60 (24.27)	43.87 (22.03)
25%-ile	22.14	40.00	20.14	28.43
Median	22.14	52.14	32.29	44.43
75%-ile	22.29	60.29	52.14	56.29
Min - Max	0.1 - 26.1	0.1 - 107.9	0.3 - 108.4	0.1 - 108.4
Treatment duration (weeks) categories				
n	111	192	185	377
0 - <12 weeks	5 (4.5%)	3 (1.6%)	31 (16.8%)	34 (9.0%)
12 - <24 weeks	102 (91.9%)	5 (2.6%)	21 (11.4%)	26 (6.9%)
24 - <48 weeks	4 (3.6%)	56 (29.2%)	77 (41.6%)	133 (35.3%)
48 - <72 weeks	0	109 (56.8%)	36 (19.5%)	145 (38.5%)
72 - <96 weeks	0	16 (8.3%)	15 (8.1%)	31 (8.2%)
>= 96 weeks	0	3 (1.6%)	5 (2.7%)	8 (2.1%)
Total cumulative dose (mg)				
n	111	192	185	377
Mean (SD)	10756.8 (1841.3)	11120.7 (3196.9)	8735.1 (4286.8)	9950.1 (3951.0)
Median	11400.0	11200.0	7800.0	10520.0
Min - Max	900 - 13200	1000 - 25300	1340 - 20720	1000 - 25300
Total IV Dose intensity (%)				
n	111	192	185	377
Mean (SD)	100.00 (0.00)	102.14 (11.37)	102.13 (9.38)	102.14 (10.43)
Median	100.00	100.00	100.00	100.00
Min - Max	100.0 - 100.0	95.0 - 202.0	99.7 - 175.0	95.0 - 202.0

IV dose intensity is a percentage based on actual intravenous dose / total planned intravenous dose.
SC dose intensity is a percentage based on actual subcutaneous dose / total planned subcutaneous dose.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ex_SCS_SE.out
17FEB2023 17:36

Summary of Study Drug Exposure, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Total SC Dose intensity (%)				
n	0	191	185	376
Mean (SD)	NE (NE)	100.02 (0.78)	99.93 (1.08)	99.97 (0.94)
Median	NE	100.00	100.00	100.00
Min - Max	NE - NE	93.4 - 108.3	85.7 - 102.4	85.7 - 108.3
Number of doses				
n	111	192	185	377
Mean (SD)	12.77 (2.34)	17.66 (4.38)	14.08 (6.20)	15.90 (5.64)
Median	14.00	18.00	13.00	16.00
Min - Max	1.0 - 16.0	1.0 - 32.0	2.0 - 32.0	1.0 - 32.0
Sum	1418.0	3391.0	2604.0	5995.0
Number of scheduled doses (intravenous, IV)				
n	111	192	185	377
Mean (SD)	12.77 (2.34)	1.01 (0.07)	1.00 (0.00)	1.00 (0.05)
Median	14.00	1.00	1.00	1.00
Min - Max	1.0 - 16.0	1.0 - 2.0	1.0 - 1.0	1.0 - 2.0
Sum	1418.0	193.0	185.0	378.0
Number of unscheduled doses (intravenous, IV)				
n	111	192	185	377
0 doses	111 (100%)	184 (95.8%)	175 (94.6%)	359 (95.2%)
1 dose	0	5 (2.6%)	9 (4.9%)	14 (3.7%)
2 doses	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
3 doses	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

IV dose intensity is a percentage based on actual intravenous dose / total planned intravenous dose.
SC dose intensity is a percentage based on actual subcutaneous dose / total planned subcutaneous dose.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ex_SCS_SE.out
17FEB2023 17:36

Summary of Study Drug Exposure, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Number of doses (subcutaneous, SC)				
n	0	191	185	376
Mean (SD)	NE (NE)	16.68 (4.22)	13.02 (6.18)	14.88 (5.58)
Median	NE	17.00	12.00	15.00
Min - Max	NE - NE	3.0 - 31.0	1.0 - 31.0	1.0 - 31.0
Sum	NE	3186.0	2408.0	5594.0

IV dose intensity is a percentage based on actual intravenous dose / total planned intravenous dose.
SC dose intensity is a percentage based on actual subcutaneous dose / total planned subcutaneous dose.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ex_SCS_SE.out
17FEB2023 17:36

[5.3.5.3-1 t_ex_SCS_SE を再掲]

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 各試験の安全性解析対象集団

1) BO42162 試験

ランダム化群（A 群及び B 群）の人口統計学的特性の要約及びベースラインの疾患特性は，両群で概ね同様であった（表 2.7.4.11-1，表 2.7.4.11-2）。

ベースラインの年齢の中央値（範囲）は，本剤群（A 群）が36.0歳（18～76歳），エクリズマブ群（B 群）が38.0歳（17～78歳）であり，大部分の患者が18歳～64歳（A 群：90.4%，B 群：84.1%）であった。18歳未満の患者は B 群で2例（2.9%，いずれも1[redacted]歳）であり，A 群ではいなかった（治験実施計画書第3版より前は，C 群の設定がなく，12歳以上の患者がランダム化群に登録された。詳細は5.3.5.1-1 3.1.5を参照）。男性の割合は A 群で57.0%，B 群で50.7%であった。大部分の患者がアジア人（A 群：63.7%，B 群：73.9%）又は白人（A 群：33.3%，B 群：23.2%）であった。ベースラインの体重の中央値（範囲）は A 群で66.1 kg（42.0～140.3 kg），B 群で62.2 kg（47.0～120.0 kg）であった。大部分の患者の体重は40 kg 以上100 kg 未満であった（A 群：97.0%，B 群：95.7%）。体重が100 kg 以上の患者は，A 群で4例（3.0%），B 群で3例（4.3%）であった。

PNH 診断から登録までの期間の中央値（範囲）は，A 群で2.56年（0.0～48.5年），B 群で2.93年（0.0～31.0年）であった。再生不良性貧血の既往を有する患者は，A 群で39.3%，B 群で37.7%，骨髄異形成症候群の既往を有する患者は A 群で4.4%，B 群で8.7%，腎機能障害の既往を有する患者は A 群で8.1%，B 群で8.7%，主要血管事象の既往を有する患者は A 群で15.6%，B 群で14.5%であった。

なお，C 群の人口統計学的特性の要約及びベースラインの疾患特性の要約はそれぞれ表 2.7.4.11-3，5.3.5.1-1 7.1.4.2に示した。

2) BO42161 試験

ランダム化群（A 群及び B 群）の人口統計学的特性の要約及びベースラインの疾患特性は，両群で概ね同様であった（表 2.7.4.11-4，表 2.7.4.11-5）。

ベースラインの年齢の中央値（範囲）は，本剤群（A 群）が42.0歳（21～81歳），エクリズマブ群（B 群）が49.0歳（22～85歳）であり，大部分の患者が18歳～64歳（A 群：88.9%，B 群：84.1%）であった。両群とも18歳未満の患者はいなかった。患者の約半数は男性であった（A 群：46.7%，B 群：50.0%）。大部分の患者が白人（A 群：75.6%，B 群：72.7%）又はアジア人（A 群：20.0%，B 群：15.9%）であった。ベースラインの体重の中央値（範囲）は A 群で80.0 kg（45.2～120.0 kg），B 群で75.1 kg（47.2～126.4 kg）であった。ほとんどの患者の体重は40 kg 以上100 kg 未満であった（A 群：93.2%，B 群：90.5%）。体重が100 kg 以上の患者は，A 群で3例（6.8%），B 群で4例（9.5%）であった。

PNH 診断から登録までの期間の中央値（範囲）は，A 群で6.34年（0.0～26.8年），B 群で10.43年（0.8～28.0年）であった。再生不良性貧血の既往を有する患者は，A 群で33.3%，B 群で36.4%，骨髄異形成症候群の既往を有する患者はおらず，腎機能障害の既往を有する患者は A 群で15.6%，B 群で18.2%，主要血管事象の既往を有する患者は A 群で22.2%，B 群で22.7%であった。

なお，C 群の人口統計学的特性の要約及びベースラインの疾患特性の要約はそれぞれ表 2.7.4.11-6，表 2.7.4.11-7に示した。

3) YO42311 試験

ベースラインの年齢の中央値（範囲）は31.0歳（15～58歳）であった。18歳未満の患者は3例（5.9%）であった。女性と男性の割合はそれぞれ56.9%及び43.1%であった。ベースラインの体重の中央値（範囲）は60.0 kg（範囲：48.9～96.0 kg）であり，全例が100 kg 未満であった（5.3.5.2-1 Table 6）。

PNH 診断から登録までの期間の中央値（範囲）は7.14年（0.7～18.2年）であった。再生不良性貧血の既往を有する患者は37.3%，骨髄異形成症候群の既往を有する患者は2.0%，腎機能障害の既往を有する患者は3.9%，主要血管事象の既往を有する患者は9.8%であった（5.3.5.2-1 Table 7）。

2.7.4.1.3.2 併合解析対象集団

併合解析集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3.2-1に示した。

エクリズマブ群では，ベースラインの年齢の中央値（範囲）は44.0歳（17～85歳）であり，大部分（83.8%）の患者が18～64歳であった。18歳未満の患者は2例（1.8%）であった。約半数（50.5%）が男性であり，大部分の患者がアジア人（52.3%）又は白人（41.4%）であった。ベースラインの体重の中央値（範囲）は66.0 kg（47.0～126.4 kg）であり，大部分（93.7%）の患者は40 kg 以上100 kg 未満であった。体重が100 kg 以上の患者は7例（6.3%）であった。

本剤（全体）群では，ベースラインの年齢の中央値（範囲）は，38.0歳（13～85歳）であり，大部分（86.7%）の患者が18歳～64歳であった。18歳未満の患者は11例（2.9%）であった。患者の約半数（51.2%）は男性であり，大部分の患者がアジア人（59.9%）又は白人（35.5%）であった。ベースラインの体重の中央値（範囲）は67.50 kg（42.0～140.3 kg）であり，大部分（96.0%）の患者の体重は40 kg 以上100 kg 未満であった。体重が100 kg 以上の患者は15例（4.0%）であった。

本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群の人口統計学的特性は概ね均衡がとれていた。ベースラインの年齢の中央値（範囲）は，本剤（未治療）群が34.0歳（13～76歳），本剤（切替え）群が43.0歳（16～85歳）で本剤（未治療）群の方が低かった。両群の大部分の患者が18～64歳であった（本剤［未治療］群：88.5%，本剤［切替え］群：84.9%）。両群とも患者の約半数が男性であった（本剤［未治療］群：53.6%，本剤［切替え］群：48.6%）。アジア人患者の割合は，本剤（未治療）群（74.0%）の方が本剤（切替え）群（45.4%）よりも高かったが，これは中国人患者のみを対象としたYO42311試験が本剤（未治療）群に含まれるためであった。

ベースラインの体重の中央値（範囲）は，本剤（未治療）群で65.0 kg（42.0～140.3 kg），本剤（切替え）群で70.0 kg（44.0～126.0 kg）であった。大部分の患者の体重は40 kg 以上100 kg 未満であった（本剤［未治療］群：97.9%，本剤［切替え］群：94.1%）。体重が100 kg 以上であった患者は，本剤（未治療）群では4例（2.1%），本剤（切替え）群では11例（5.9%）であった。

併合解析集団のベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1.3.2-2に示した。

エクリズマブ群では，PNH 診断から登録までの期間の中央値（範囲）は5.74年（0.0～31.0年）であった。再生不良性貧血の既往を有する患者は36.9%，骨髄異形成症候群の既往を有する患者は5.4%，腎機能障害の既往を有する患者は11.7%，主要血管事象の既往を有する患者は17.1%であった。

本剤（全体）群では，PNH 診断から登録までの期間の中央値（範囲）は4.77年（0.0～50.3年）であった。再生不良性貧血の既往を有する患者は37.7%，骨髄異形成症候群の既往を有する患者は3.4%，腎機能障害の既往を有する患者は10.1%，主要血管障害の既往を有する患者は15.1%であった。

本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群のベースラインの疾患特性は概ね均衡がとれていた。以下にいくつかの違いを示した。PNH 診断から登録までの期間の中央値（範囲）は，本剤（未治療）群で3.50年（0.0～48.5年），本剤（切替え）群で6.28年（0.0～50.3年）であった。ベースラインの LDH の平均値は，本剤（未治療）群（ULN の8.08倍）の方が本剤（切替え）群（ULN の1.60倍）より高かった。スクリーニング前12カ月以内に濃厚赤血球の輸血歴がある患者は，本剤（未治療）群（83.2%）の方が本剤（切替え）群（42.9%）よりも高かった。

本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群，それぞれで再生不良性貧血の既往を有する患者は

39.1%及び36.2%，骨髄異形成症候群の既往を有する患者は3.6%及び3.2%，腎機能障害の既往を有する患者は6.8%及び13.5%，主要血管事象の既往を有する患者は13.5%及び16.8%であった。

表 2.7.4.1.3.2-1 人口統計学的特性の要約（併合解析集団）

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Age (years)				
n	111	192	185	377
Mean (SD)	44.8 (16.0)	37.8 (14.6)	44.8 (15.8)	41.2 (15.6)
Median	44.0	34.0	43.0	38.0
Min - Max	17 - 85	13 - 76	16 - 85	13 - 85
Age group (years)				
n	111	192	185	377
< 18 years	2 (1.8%)	9 (4.7%)	2 (1.1%)	11 (2.9%)
18 - 64 years	93 (83.8%)	170 (88.5%)	157 (84.9%)	327 (86.7%)
>= 65 years	16 (14.4%)	13 (6.8%)	26 (14.1%)	39 (10.3%)
Sex				
n	111	192	185	377
Male	56 (50.5%)	103 (53.6%)	90 (48.6%)	193 (51.2%)
Female	55 (49.5%)	89 (46.4%)	95 (51.4%)	184 (48.8%)
Race				
n	111	192	185	377
Asian	58 (52.3%)	142 (74.0%)	84 (45.4%)	226 (59.9%)
White	46 (41.4%)	45 (23.4%)	89 (48.1%)	134 (35.5%)
Black or African American	2 (1.8%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)	7 (1.9%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0
Unknown	5 (4.5%)	2 (1.0%)	8 (4.3%)	10 (2.7%)
Ethnicity				
n	111	192	185	377
Hispanic or Latino	14 (12.6%)	19 (9.9%)	20 (10.8%)	39 (10.3%)
Not Hispanic or Latino	90 (81.1%)	170 (88.5%)	153 (82.7%)	323 (85.7%)
Not Stated	7 (6.3%)	3 (1.6%)	12 (6.5%)	15 (4.0%)
Region				
n	111	192	185	377
Rest of Asia Pacific	51 (45.9%)	139 (72.4%)	62 (33.5%)	201 (53.3%)
Europe	39 (35.1%)	37 (19.3%)	82 (44.3%)	119 (31.6%)
Central and South America	9 (8.1%)	12 (6.3%)	13 (7.0%)	25 (6.6%)
Japan	7 (6.3%)	2 (1.0%)	20 (10.8%)	22 (5.8%)
North America	5 (4.5%)	2 (1.0%)	7 (3.8%)	9 (2.4%)
Africa and Middle East	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of the respective study drug, i.e. for patients in Arm B of BO42161 and BO42162 who become part of the CROVALIMAB [Switch] population after the primary treatment period, baseline is the patient's last observation prior to initiation of Crovalimab in the extension period.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_dm_SCS_SE.out
17FEB2023 17:34 Page 1 of 2

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Weight (kg) at Baseline				
n	111	192	185	377
Mean (SD)	70.69 (16.92)	67.13 (14.80)	71.84 (16.68)	69.44 (15.90)
Median	66.00	65.00	70.00	67.50
Min - Max	47.0 - 126.4	42.0 - 140.3	44.0 - 126.0	42.0 - 140.3
Weight (kg) category at Baseline				
n	111	192	185	377
<40kg	0	0	0	0
>=40kg - <100kg	104 (93.7%)	188 (97.9%)	174 (94.1%)	362 (96.0%)
>=100kg	7 (6.3%)	4 (2.1%)	11 (5.9%)	15 (4.0%)
BMI (kg/m^2) at Baseline				
n	110	191	180	371
Mean (SD)	25.07 (4.88)	23.74 (4.11)	25.36 (4.71)	24.52 (4.48)
Median	23.94	23.34	24.62	24.00
Min - Max	17.1 - 40.9	16.7 - 45.6	17.1 - 41.2	16.7 - 45.6
History of Smoking				
n	111	192	185	377
Never	90 (81.1%)	171 (89.1%)	154 (83.2%)	325 (86.2%)
Current	5 (4.5%)	7 (3.6%)	7 (3.8%)	14 (3.7%)
Former	16 (14.4%)	14 (7.3%)	24 (13.0%)	38 (10.1%)
History of Alcohol Use				
n	111	192	185	377
Never	81 (73.0%)	168 (87.5%)	132 (71.4%)	300 (79.6%)
Current	18 (16.2%)	18 (9.4%)	29 (15.7%)	47 (12.5%)
Former	12 (10.8%)	6 (3.1%)	24 (13.0%)	30 (8.0%)

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of the respective study drug, i.e. for patients in Arm B of BO42161 and BO42162 who become part of the CROVALIMAB [Switch] population after the primary treatment period, baseline is the patient's last observation prior to initiation of Crovalimab in the extension period.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_dm_SCS_SE.out
17FEB2023 17:34 Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 t_dm_SCS_SE を再掲]

表 2.7.4.1.3.2-2 ベースラインの疾患特性の要約（併合解析集団）

Summary of PNH History, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Age at PNH diagnosis (yr)				
n	109	192	180	372
Mean (SD)	38.18 (15.86)	32.68 (14.64)	37.03 (15.95)	34.78 (15.42)
Median	35.05	28.48	33.26	30.88
Min - Max	11.2 - 83.7	10.9 - 74.7	11.2 - 83.7	10.9 - 83.7
Time from PNH diagnosis to enrollment (yr)				
n	109	192	180	372
Mean (SD)	7.10 (6.79)	5.60 (6.68)	7.97 (7.80)	6.75 (7.33)
Median	5.74	3.50	6.28	4.77
Min - Max	0.0 - 31.0	0.0 - 48.5	0.0 - 50.3	0.0 - 50.3
History of PNH-relevant conditions prior to enrollment (n, %)				
History of aplastic anemia				
n	111	192	185	377
Yes	41 (36.9%)	75 (39.1%)	67 (36.2%)	142 (37.7%)
No	70 (63.1%)	117 (60.9%)	118 (63.8%)	235 (62.3%)
History of myelodysplastic syndrome				
n	111	192	185	377
Yes	6 (5.4%)	7 (3.6%)	6 (3.2%)	13 (3.4%)
No	105 (94.6%)	185 (96.4%)	179 (96.8%)	364 (96.6%)
History of renal impairment				
n	111	192	185	377
Yes	13 (11.7%)	13 (6.8%)	25 (13.5%)	38 (10.1%)
No	98 (88.3%)	179 (93.2%)	160 (86.5%)	339 (89.9%)
History of major vascular events				
n	111	192	185	377
Yes	19 (17.1%)	26 (13.5%)	31 (16.8%)	57 (15.1%)
No	92 (82.9%)	166 (86.5%)	154 (83.2%)	320 (84.9%)

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of the respective study drug, i.e. for patients in Arm B of BO42161 and BO42162 who become part of the CROVALIMAB [Switch] population after the primary treatment period, baseline is the patient's last observation prior to initiation of Crovalimab in the extension period.
* Baseline LDH is defined as the mean of all central LDH values, collected within 28 days prior to the first on-study drug administration including the predose value from Day 1.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/program/t_dm_pnh.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_dm_pnh_SCS_SE.out
20FEB2023 17:23 Page 1 of 3

Summary of PNH History, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
History of pRBC transfusion within 12 months prior to screening				
Number of patients with pRBC transfusion				
n	110	190	184	374
Yes	60 (54.5%)	158 (83.2%)	79 (42.9%)	237 (63.4%)
No	50 (45.5%)	32 (16.8%)	105 (57.1%)	137 (36.6%)
Number of units of pRBC transfused				
n	109	189	183	372
Mean (SD)	5.00 (7.89)	10.52 (11.25)	3.91 (7.72)	7.27 (10.22)
Median	1.00	8.00	0.00	2.50
Min - Max	0.0 - 41.0	0.0 - 50.5	0.0 - 54.0	0.0 - 54.0
Number of units of pRBC transfused				
n	109	189	183	372
0	50 (45.9%)	32 (16.9%)	105 (57.4%)	137 (36.8%)
<4	18 (16.5%)	38 (20.1%)	26 (14.2%)	64 (17.2%)
>=4 to <14	27 (24.8%)	59 (31.2%)	34 (18.6%)	93 (25.0%)
>=14	14 (12.8%)	60 (31.7%)	18 (9.8%)	78 (21.0%)
Hemoglobin value at Baseline (g/L)				
n	111	192	185	377
Mean (SD)	102.55 (70.01)	86.08 (13.06)	109.26 (68.46)	97.45 (50.15)
Median	95.00	83.00	104.00	91.00
Min - Max	58.0 - 810.0	63.0 - 135.0	48.0 - 990.0	48.0 - 990.0
Haptoglobin value at Baseline (g/L)				
n	84	134	157	291
Mean (SD)	0.124 (0.203)	0.050 (0.000)	0.185 (0.339)	0.123 (0.258)
Median	0.050	0.050	0.050	0.050
Min - Max	0.05 - 1.09	0.05 - 0.05	0.05 - 2.27	0.05 - 2.27

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of the respective study drug, i.e. for patients in Arm B of BO42161 and BO42162 who become part of the CROVALIMAB [Switch] population after the primary treatment period, baseline is the patient's last observation prior to initiation of Crovalimab in the extension period.
* Baseline LDH is defined as the mean of all central LDH values, collected within 28 days prior to the first on-study drug administration including the predose value from Day 1.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/program/t_dm_pnh.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_dm_pnh_SCS_SE.out
20FEB2023 17:23

Summary of PNH History, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
LDH Value at Baseline (U/L)*				
n	111	192	185	377
Mean (SD)	1219.27 (1011.36)	1891.38 (822.49)	374.71 (629.23)	1147.12 (1055.37)
Median	1165.00	1779.25	242.50	787.50
Min - Max	155.5 - 4761.5	458.0 - 6118.5	138.0 - 5960.0	138.0 - 6118.5
LDH value at Baseline (xULN)*				
n	111	192	185	377
Mean (SD)	5.21 (4.32)	8.08 (3.53)	1.60 (2.69)	4.90 (4.51)
Median	4.98	7.59	1.04	3.37
Min - Max	0.7 - 20.3	2.0 - 26.6	0.6 - 25.5	0.6 - 26.6
LDH Level at Baseline*				
n	111	192	185	377
<=ULN	24 (21.6%)	0	80 (43.2%)	80 (21.2%)
>ULN<=2xULN	18 (16.2%)	1 (0.5%)	90 (48.6%)	91 (24.1%)
2-4xULN	10 (9.0%)	24 (12.5%)	7 (3.8%)	31 (8.2%)
>4xULN	59 (53.2%)	167 (87.0%)	8 (4.3%)	175 (46.4%)

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of the respective study drug, i.e. for patients in Arm B of BO42161 and BO42162 who become part of the CROVALIMAB [Switch] population after the primary treatment period, baseline is the patient's last observation prior to initiation of Crovalimab in the extension period.
* Baseline LDH is defined as the mean of all central LDH values, collected within 28 days prior to the first on-study drug administration including the predose value from Day 1.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/program/t_dm_pnh.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_dm_pnh_SCS_SE.out
20FEB2023 17:23 Page 3 of 3

[5.3.5.3-1 t_dm_pnh_SCS_SE を再掲]

2.7.4.1.4 前治療及び併用療法

前治療薬及び併用薬は，WHO Drug Global Dictionary を用いて読み替えた。前治療薬及び併用薬の詳細は，各総括報告書（BO42162試験：5.3.5.1-1 4.5，BO42161試験：5.3.5.1-2 4.5，YO42311試験：5.3.5.2-1 4.5）に示した。

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 有害事象の概要

2.7.4.2.1.1.1 BO42162試験

ランダム化群の主要安全性評価期間において，未治療 PNH 患者における本剤の忍容性は良好であった。重要な安全性パラメータは両群で類似しており，本剤の安全性プロファイルはエクリズマブと同様であった。有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.1.1-1に示した。

有害事象の発現率は，本剤群（A 群）で77.8%（105例），エクリズマブ群（B 群）で79.7%（55例）であり，同程度であった。大部分の有害事象の重症度は Grade 1又は2であった。Grade 3以上の有害事象の発現率は，A 群で17.8%（24例），B 群で24.6%（17例）であり A 群の方が低かった。副作用の発現率は，A 群で33.3%（45例），B 群で34.8%（24例）であり，同程度であった。

死亡は A 群で1.5%（2例），B 群で1.4%（1例）に認められたが，いずれも治験薬との関連は

ないと判断された（2.7.4.2.1.5.1）。重篤な有害事象の発現率は A 群で10.4%（14例），B 群で13.0%（9例）であり，同程度であった。重篤な副作用の発現率は，A 群で3.0%（4例），B 群で1.4%（1例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，A 群で0.7%（1例），B 群で1.4%（1例），治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象の発現率は，A 群で3.7%（5例），B 群で4.3%（3例）であった。この内，治験薬の投与中止に至った副作用，治験薬の用量変更又は休薬に至った副作用はいずれも A 群で1例のみであった。

A 群の全投与期間の有害事象の概要は 5.3.5.1-1 t_ae_oview_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42162に示した。主要安全性評価期間後，データカットオフ日までに新たな安全性の懸念を示唆するデータは示されなかった（5.3.5.1-1 5.2.1.1）。

B 群の本剤に切替え後の期間の有害事象の概要は表 2.7.4.11-8に示した。エクリズマブから本剤に切り替えた患者においても，本剤の忍容性は良好であることが示された（5.3.5.1-1 6.3.1.1）。

また，C 群の全投与期間の有害事象の概要は表 2.7.4.11-9に示した。C 群の6例の安全性の結果から，18歳未満の患者における本剤の忍容性は良好であることが示された（5.3.5.1-1 7.3.1.1）。

表 2.7.4.2.1.1.1-1　有害事象の概要（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間）

Overview of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Total number of patients with at least one AE	55 (79.7%)	105 (77.8%)
Total number of AEs	223	421
Total number of deaths	1 (1.4%)	2 (1.5%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	1 (1.4%)	2 (1.5%)
Serious AE	9 (13.0%)	14 (10.4%)
Related Serious AE	1 (1.4%)	4 (3.0%)
Related AE	24 (34.8%)	45 (33.3%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (0.7%)
Related AE leading to dose modification/interruption	0	1 (0.7%)
Grade 3-5 AE	17 (24.6%)	24 (17.8%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (1.4%)	1 (0.7%)
AE leading to dose modification/interruption	3 (4.3%)	5 (3.7%)

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42162/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_ae_oview_SE1_SP1_16NOV2022_42162.out
15FEB2023 12:22 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 28 を再掲]

2.7.4.2.1.1.2 BO42161試験

ランダム化群の主要安全性評価期間において，切替え PNH 患者における本剤の忍容性は良好であった。本剤の全体的な安全性プロファイルは，新たに特定されたリスクである III 型過敏症反応を除いて，他の C5阻害薬で予想されるものと一致していた。有害事象の概要を表2.7.4.2.1.1.2-1に示した。

いくつかの安全性パラメータはエクリズマブ群（B 群）と比較して本剤群（A 群）で高かった。この違いは，本剤群に特有のリスク（C5阻害薬の切替えにより生じる DTDC 形成による III 型過敏症反応［2.7.4.1.1.3.3］及び皮下投与による注射部位反応）を反映している事象，患者が試験開始時にエクリズマブの投与で安定していたためにエクリズマブ群で発現する可能性が低かった事象（Infusion related reaction）又は本剤に関連する特定の安全性上の懸念を示唆しない広範な事象に起因するものであった（5.3.5.1-2 5.2.1.1）。

有害事象の発現率は，本剤群（A 群）で77.3%（34例），エクリズマブ群（B 群）で66.7%（28例）であり，A 群の方が高かった。大部分の有害事象の重症度は Grade 1又は2であった。Grade 3以上の有害事象の発現率は，A 群で18.2%（8例），B 群で2.4%（1例）と A 群の方が高かったが，各有害事象の発現率に偏りはみられず，特定の有害事象によるものではなかった（2.7.4.2.1.4.1）。副作用の発現率は A 群で31.8%（14例）であり，B 群では認められなかった。この違いは3型免疫複合体型反応，注入に伴う反応及び注射に伴う反応によるものであった（2.7.4.2.1.3.1）。

死亡は両群とも認められなかった。重篤な有害事象の発現率は，A 群で13.6%（6例），B 群で2.4%（1例）であり，A 群の方が高かった。A 群で高頻度（5%以上）に認められた重篤な有害事象の器官別大分類（SOC）は，「感染症および寄生虫症」（6.8%）であり，その他のすべての重篤な有害事象はそれぞれ異なる SOC に分類された。観察された重篤な有害事象に明らかな傾向は認められず，重篤な副作用はいずれの群にも認められなかった（2.7.4.2.1.6.1）。治験薬の投与中止に至った有害事象は，両群とも認められなかった。治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は，A 群で2.3%（1例）に認められたが，治験薬の用量変更又は休薬に至った副作用は認められなかった。

A 群の全投与期間の有害事象の概要は 5.3.5.1-2 t_ae_oview_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42161に示した。主要安全性評価期間後，データカットオフ日までに新たな安全性の懸念を示唆するデータは示されなかった（5.3.5.1-2 5.2.1.1）。

B 群の本剤に切替え後の期間の有害事象の概要は表 2.7.4.11-10に示した。エクリズマブから本剤に切り替えた患者においても，本剤の忍容性は良好であることが示された（5.3.5.1-2 6.3.1.1）。

また，C 群の全投与期間の有害事象の概要は表 2.7.4.11-11に示した。各患者集団の患者数が少ないため，解釈には注意が必要であるものの，各患者集団において本剤の忍容性は良好であることが示された（5.3.5.1-2 7.3.1.1）。

表 2.7.4.2.1.1.2-1 有害事象の概要（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期間）

Overview of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42161

	B: Ecu (N=42)	A: Crova (N=44)
Total number of patients with at least one AE	28 (66.7%)	34 (77.3%)
Total number of AEs	67	127
Total number of deaths	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	0	0
Serious AE	1 (2.4%)	6 (13.6%)
Related Serious AE	0	0
Related AE	0	14 (31.8%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0
Grade 3-5 AE	1 (2.4%)	8 (18.2%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0
AE leading to dose modification/interruption	0	1 (2.3%)

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_ae_oview_SE1_SP1_16NOV2022_42161.out
15FEB2023 11:38 Page 1 of 1

[5.3.5.1-2 Table 25 を再掲]

2.7.4.2.1.1.3 YO42311試験

51例に本剤が投与され，安全性の解析に含まれた。安全性の結果から，本剤の PNH 患者に対する良好な忍容性が示された（表 2.7.4.2.1.1.3-1）。

有害事象の発現率は100%（51例）であった。有害事象の多くは Grade 1又は2であり，Grade 3以上の有害事象は35.3%（18例）に認められた。副作用は86.3%（44例）に認められ，多くは PNH に関連する臨床検査値異常であった。副作用の多くは Grade 1又は2であり，Grade 3以上の副作用は29.5%（13例）に認められた（5.3.5.2-2 5.2.1.3）。

試験中に1例（2.0%）が有害事象により死亡したが，本剤との関連はないと報告された（2.7.4.2.1.5.2）。重篤な有害事象は11.8%（6例）に認められた。この内，副作用と判断されたのは1例であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は2.0%（1例）に認められ，副作用と判断された。

表 2.7.4.2.1.1.3-1 有害事象の概要（YO42311試験）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

	Crova (N=51)
Total number of patients with at least one AE	51 (100%)
Total number of AEs	462
Total number of deaths	1 (2.0%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	1 (2.0%)
Serious AE	6 (11.8%)
Related serious AE	1 (2.0%)
Related AE	44 (86.3%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	1 (2.0%)
Grade 3-5 AE	18 (35.3%)
AE leading to withdrawal from treatment	0
AE leading to dose modification/interruption	1 (2.0%)

For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
CCOD: 10AUG2022 Data Extract Date: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/YO42311/data_analysis/China_CSR_2022Aug/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/YO42311/data_analysis/China_CSR_2022Aug/prod/output/t_ae_oview_SE_10AUG2022_42311.out
31OCT2022 8:31 Page 1 of 1

[5.3.5.2-2 Table 14 を再掲]

2.7.4.2.1.1.4 併合解析集団

併合解析集団における有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.1.4-1に，100患者年あたりの有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.1.4-2に示した。全体として，未治療又は切替え PNH 患者のいずれにおいても本剤の忍容性は良好であった。

有害事象は，エクリズマブ群で74.8%（83例），本剤（全体）群で86.5%（326例），本剤（未治療）群で90.6%（174例），本剤（切替え）群で82.2%（152例）に認められ，本剤（未治療）群の方が本剤（切替え）群よりも発現率が高かった。

副作用は，エクリズマブ群で21.6%（24例），本剤（全体）群で43.2%（163例），本剤（未治療）群で48.4%（93例），本剤（切替え）群で37.8%（70例）に認められ，本剤（未治療）群の方が本剤（切替え）群よりも発現率が高かった。

多くの有害事象は Grade 1又は2であった。Grade 3以上の有害事象は，エクリズマブ群で

16.2%（18例），本剤（全体）群で25.5%（96例），本剤（未治療）群で26.0%（50例），本剤（切替え）群で24.9%（46例）に認められ，本剤（未治療）群と本剤（切替え）群で同程度であった。

死亡はエクリズマブ群で1例（0.9%），本剤（全体）群で4例（1.1%），本剤（未治療）群で3例（1.6%），本剤（切替え）群で1例（0.5%）に認められた。死因はいずれも有害事象であり，いずれも治験薬との関連はないと判断された（2.7.4.2.1.5）。

重篤な有害事象は，エクリズマブ群で9.0%（10例），本剤（全体）群で15.1%（57例），本剤（未治療）群で14.6%（28例），本剤（切替え）群で15.7%（29例）に認められ，本剤（未治療）群と本剤（切替え）群で同程度であった。

重篤な副作用は，エクリズマブ群で0.9%（1例），本剤（全体）群で3.2%（12例），本剤（未治療）群で3.6%（7例），本剤（切替え）群で2.7%（5例）に認められ，本剤（未治療）群と本剤（切替え）群で同程度であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，エクリズマブ群で0.9%（1例），本剤（全体）群で1.1%（4例），本剤（未治療）群で0.5%（1例），本剤（切替え）群で1.6%（3例）に認められた。

治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は，エクリズマブ群で2.7%（3例），本剤（全体）群で4.2%（16例），本剤（未治療）群で4.2%（8例），本剤（切替え）群で4.3%（8例）に認められた。

表 2.7.4.2.1.1.4-1 有害事象の概要（併合解析集団）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Total number of patients with at least one AE	83 (74.8%)	174 (90.6%)	152 (82.2%)	326 (86.5%)
Total number of AEs	290	1063	692	1755
Total number of deaths	1 (0.9%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0	0
Total number of patients with at least one				
AE with fatal outcome	1 (0.9%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)
Serious AE	10 (9.0%)	28 (14.6%)	29 (15.7%)	57 (15.1%)
Related Serious AE	1 (0.9%)	7 (3.6%)	5 (2.7%)	12 (3.2%)
Related AE	24 (21.6%)	93 (48.4%)	70 (37.8%)	163 (43.2%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
Related AE leading to dose modification/interruption	0	2 (1.0%)	4 (2.2%)	6 (1.6%)
Grade 3-5 AE	18 (16.2%)	50 (26.0%)	46 (24.9%)	96 (25.5%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	4 (1.1%)
AE leading to dose modification/interruption	3 (2.7%)	8 (4.2%)	8 (4.3%)	16 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ae_oview_SCS_SE.out
17FEB2023 17:22

[5.3.5.3-1 t_ae_oview_SCS_SE を再掲]

表 2.7.4.2.1.1.4-2 有害事象の概要（100患者年あたりの発現率）

Summary of Adverse Events per 100 Patient-Years: Adverse Event Overview, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111) (PY=49.77)			Crova [Naive] (N=192) (PY=196.13)			Crova [Switch] (N=185) (PY=139.85)		
	No. of AEs	AEs per 100PY	95% CI	No. of AEs	AEs per 100PY	95% CI	No. of AEs	AEs per 100PY	95% CI
All Events	290	582.73	(517.58,653.80)	1063	542.00	(509.90,575.59)	692	494.80	(458.61,533.08)
AE with fatal outcome	1	2.01	(0.05, 11.20)	3	1.53	(0.32, 4.47)	1	0.72	(0.02, 3.98)
Serious AE	16	32.15	(18.38, 52.21)	41	20.90	(15.00, 28.36)	43	30.75	(22.25, 41.41)
Related serious AE	1	2.01	(0.05, 11.20)	7	3.57	(1.43, 7.35)	7	5.01	(2.01, 10.31)
Related AE	70	140.66	(109.65,177.71)	423	215.68	(195.61,237.24)	155	110.83	(94.07,129.72)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	(NE , 7.41)	1	0.51	(0.01, 2.84)	2	1.43	(0.17, 5.17)
Related AE leading to dose modification/ interruption	0	0	(NE , 7.41)	2	1.02	(0.12, 3.68)	4	2.86	(0.78, 7.32)
Grade 3-5 AE	25	50.24	(32.51, 74.16)	120	61.19	(50.73, 73.16)	76	54.34	(42.82, 68.02)
AE leading to withdrawal from treatment	1	2.01	(0.05, 11.20)	1	0.51	(0.01, 2.84)	3	2.15	(0.44, 6.27)
AE leading to dose modification/ interruption	3	6.03	(1.24, 17.62)	10	5.10	(2.45, 9.38)	8	5.72	(2.47, 11.27)

PY = Patient years, calculated as last day of follow-up or CCOD (if still ongoing) - date of first dose of study medication + 1 day.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
Multiple occurrences of the same AE in one patient are counted multiple times.
95% CI is calculated using exact method based on the Poisson distribution.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview_100py.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ae_oview_100py_SCS_SE.out
17FEB2023 17:30

Summary of Adverse Events per 100 Patient-Years: Adverse Event Overview, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Crova Total (N=377) (PY=335.98)		
	No. of AEs	AEs per 100PY	95% CI
All Events	1755	522.35	(498.20,547.37)
AE with fatal outcome	4	1.19	(0.32, 3.05)
Serious AE	84	25.00	(19.94, 30.95)
Related serious AE	14	4.17	(2.28, 6.99)
Related AE	578	172.03	(158.29,186.65)
Related AE leading to withdrawal from treatment	3	0.89	(0.18, 2.61)
Related AE leading to dose modification/ interruption	6	1.79	(0.66, 3.89)
Grade 3-5 AE	196	58.34	(50.46, 67.10)
AE leading to withdrawal from treatment	4	1.19	(0.32, 3.05)
AE leading to dose modification/ interruption	18	5.36	(3.18, 8.47)

PY = Patient years, calculated as last day of follow-up or CCOD (if still ongoing) - date of first dose of study medication + 1 day.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
Multiple occurrences of the same AE in one patient are counted multiple times.
95% CI is calculated using exact method based on the Poisson distribution.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview_100py.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ae_oview_100py_SCS_SE.out
17FEB2023 17:30

[5.3.5.3-1 t_ae_oview_100py_SCS_SE 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 主要安全性評価期間

1) BO42162 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間における有害事象の発現率は，本剤群（A 群）で77.8%（105例），エクリズマブ群（B 群）で79.7%（55例）であり，同程度であった（表 2.7.4.2.1.1.1-1）。いずれかの群で20%以上の患者に認められた有害事象の SOC（A 群，B 群）は，「感染症および寄生虫症」（23.7%，36.2%），「代謝および栄養障害」（19.3%，21.7%）及び「傷害、中毒および処置合併症」（21.5%，15.9%）であった（表 2.7.6.2.1-7）。

いずれかの群で発現率が5%以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.2.1-1に示した。いずれかの群で10%以上の患者に認められた有害事象（A 群，B 群）は，注入に伴う反応（15.6%，13.0%），好中球数減少（12.6%，10.1%），白血球数減少（11.9%，10.1%），低カリウム血症（11.1%，13.0%），発熱（8.9%，10.1%），上気道感染（8.1%，13.0%）及び低カルシウム血症（5.9%，10.1%）であった。

A 群と B 群で発現率に5%以上差があった有害事象（A 群，B 群）は，下痢（7.4%，0例）及び注射に伴う反応（5.2%，0例）であった。

なお，A 群の全投与期間の有害事象の集計は表 2.7.6.2.1-9に，発現率が5%以上の有害事象は5.3.5.1-1 t_ae_inc_I05_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42162に，B 群の本剤に切替え後の期間の有害事象の集計は表 2.7.6.2.1-11に，発現率が5%以上の有害事象は表 2.7.4.11-13に示した。また，C 群の全投与期間の有害事象の集計は表 2.7.6.2.1-13に示した。

表 2.7.4.2.1.2.1-1　いずれかの群で発現率が5%以上の有害事象（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間）

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5%, Primary Safety Period,
Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
感染症および寄生虫症		
上気道感染	9 (13.0%)	11 (8.1%)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (5.8%)	11 (8.1%)
尿路感染	4 (5.8%)	2 (1.5%)
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	9 (13.0%)	15 (11.1%)
高尿酸血症	6 (8.7%)	11 (8.1%)
低カルシウム血症	7 (10.1%)	8 (5.9%)
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	9 (13.0%)	21 (15.6%)
注射に伴う反応	0	7 (5.2%)
胃腸障害		
下痢	0	10 (7.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	7 (10.1%)	12 (8.9%)
臨床検査		
好中球数減少	7 (10.1%)	17 (12.6%)
白血球数減少	7 (10.1%)	16 (11.9%)
神経系障害		
頭痛	3 (4.3%)	11 (8.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Displayed are MedDRA preferred terms that occurred in >= 5% of patients in at least one of the two treatment groups displayed.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 29 を改変]

2)　BO42161 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間における有害事象の発現率は，本剤群（A 群）で77.3%（34例），エクリズマブ群（B 群）で66.7%（28例）であり，A 群の方が高かった（表 2.7.4.2.1.1.2-1）。いずれかの群で20%以上の患者に認められた有害事象の SOC（A 群，B 群）は，「感染症および寄生虫症」（40.9%，35.7%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（27.3%，19.0%），「傷害、中毒および処置合併症」（25.0%，7.1%）及び「免疫系障害」（22.7%，2.4%）であった（表 2.7.6.2.1-14）。

いずれかの群で発現率が5%以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.2.1-2に示した。いずれかの群で10%以上の患者に認められた有害事象（A 群，B 群）は，発熱（15.9%，2.4%），3型免疫複合体型反応（15.9%，0例），COVID-19（13.6%，16.7%），注入に伴う反応（13.6%，0例）及び頭痛（11.4%，2.4%）であった。

A 群と B 群で発現率に5%以上差があった有害事象（A 群，B 群）は，3型免疫複合体型反応（15.9%，0例），発熱（15.9%，2.4%），注入に伴う反応（13.6%，0例），頭痛（11.4%，2.4%），注射に伴う反応（6.8%，0例），関節痛（6.8%，0例）及び発疹（6.8%，0例）であった。

なお，A 群の全投与期間の有害事象の集計は表 2.7.6.2.1-16に，発現率が5%以上の有害事象

は5.3.5.1-2 t_ae_inc_I05_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42161に，B 群の本剤に切替え後の期間の有害事象の集計は表 2.7.6.2.1-18に，発現率が5%以上の有害事象は表 2.7.4.11-14に示した。また，C 群の全投与期間の有害事象の集計は表 2.7.6.2.1-20に，発現率が5%以上の有害事象は表 2.7.4.11-15に示した。

表 2.7.4.2.1.2.1-2 いずれかの群で発現率が5%以上の有害事象（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期間）

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5%, Primary Safety Period,
Randomized Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=42)	A: Crova (N=44)
感染症および寄生虫症		
ＣＯＶＩＤ－１９	7 (16.7%)	6 (13.6%)
インフルエンザ	3 (7.1%)	2 (4.5%)
尿路感染	3 (7.1%)	2 (4.5%)
上気道感染	1 (2.4%)	3 (6.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	1 (2.4%)	7 (15.9%)
無力症	2 (4.8%)	3 (6.8%)
末梢性浮腫	1 (2.4%)	3 (6.8%)
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	0	6 (13.6%)
注射に伴う反応	0	3 (6.8%)
胃腸障害		
悪心	2 (4.8%)	3 (6.8%)
下痢	1 (2.4%)	3 (6.8%)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	0	3 (6.8%)
免疫系障害		
３型免疫複合体型反応	0	7 (15.9%)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	0	3 (6.8%)
神経系障害		
頭痛	1 (2.4%)	5 (11.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Displayed are MedDRA preferred terms that occurred in >= 5% of patients in at least one of the two treatment groups displayed.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Page 1 of 1

[5.3.5.1-2 Table 26 を改変]

2.7.4.2.1.2.2 データカットオフ日までの期間

併合解析集団において，有害事象はエクリズマブ群で74.8%（83例），本剤（全体）群で86.5%（326例），本剤（未治療）群で90.6%（174例），本剤（切替え）群で82.2%（152例）に認められ，本剤（未治療）の方が本剤（切替え）群本剤（切替え）群よりも発現率が高かった（表 2.7.4.2.1.1.4-1）。100患者年あたりの有害事象の件数は，エクリズマブ群で582.73件（95% CI：517.58～653.80件），本剤（全体）群で522.35件（95% CI：498.20～547.37件），本剤（未治療）群で542.00件（95% CI：509.90～575.59件），本剤（切替え）群で494.80件（95% CI：458.61～533.08件）であった（表 2.7.4.2.1.1.4-2）。いずれかの群で発現率が5%以上の有

害事象を表 2.7.4.2.1.2.2-1に，いずれかの群で発現率が5%以上の有害事象の100患者年あたりの発現率を5.3.5.3-1 t_ae_5per_100py_SCS_I5_SE に示した。

エクリズマブ群では10%以上の患者に認められた有害事象はなく，5%以上の患者に認められた有害事象は，COVID-19（9.9%），上気道感染（9.0%），注入に伴う反応（8.1%），低カリウム血症（8.1%），発熱（7.2%），低カルシウム血症（6.3%），好中球数減少（6.3%），白血球数減少（6.3%），尿路感染（6.3%）及び高尿酸血症（5.4%）であった。

本剤（全体）群では，10%以上の患者に認められた有害事象は，COVID-19（16.2%），上気道感染（14.6%），発熱（11.4%），好中球数減少（10.9%），注入に伴う反応（10.6%）及び白血球数減少（10.3%）であった。

本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群のいずれかの群で10%以上の患者に認められた有害事象（本剤［未治療］群，本剤［切替え］群）は以下のとおりであった。

- 上気道感染（23.4%，5.4%）
- 好中球数減少（18.8%，2.7%）
- 白血球数減少（16.1%，4.3%）
- COVID-19（15.1%，17.3%）
- 注入に伴う反応（12.0%，9.2%）
- 発熱（11.5%，11.4%）
- 頭痛（8.3%，11.4%）
- 3 型免疫複合体型反応（0 例，17.8%）

上気道感染は本剤（切替え）群に比べて本剤（未治療）群で発現率が高かったが，特定の有害事象として集計した感染症の発現率及び100患者年あたりの感染症の報告数は両群で同程度であり，上咽頭炎や咽頭炎などの上気道感染に類似した有害事象の発現率も両群で同程度であった（2.7.4.2.1.7.3.3.3）。また，本剤（未治療）群で認められた上気道感染の重症度は Grade 3 の2例を除き，すべて Grade 1又は2であり，いずれも本剤の用量変更又は休薬することなく回復した（5.3.5.1-1 l_ae_ALL1_16NOV2022_42162，5.3.5.2-2 l_ae_sel_SE_10AUG2022_42311）。臨床検査値異常（好中球数減少及び白血球数減少）は，大部分がベースラインに既に存在していた臨床検査値異常，関連する病歴，基礎疾患及び併用薬によって説明可能であり，臨床的な影響を伴わなかったことが確認されている（5.3.5.1-1 5.2.1.2，5.3.5.2-2 5.2.1.2）。3型免疫複合体型反応は，DTDC の形成により本剤（切替え）群で発現することが予測されていた III 型過敏症反応（特に注目すべき有害事象）（2.7.4.1.1.3.3）に該当する事象であり，本剤（切替え）群でのみ発現した。

表 2.7.4.2.1.2.2-1 いずれかの群で発現率が5%以上の有害事象（併合解析集団）

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5% by System Organ Class,
Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
感染症および寄生虫症				
ＣＯＶＩＤ－１９	11 (9.9%)	29 (15.1%)	32 (17.3%)	61 (16.2%)
上気道感染	10 (9.0%)	45 (23.4%)	10 (5.4%)	55 (14.6%)
尿路感染	7 (6.3%)	13 (6.8%)	9 (4.9%)	22 (5.8%)
上咽頭炎	2 (1.8%)	7 (3.6%)	10 (5.4%)	17 (4.5%)
臨床検査				
好中球数減少	7 (6.3%)	36 (18.8%)	5 (2.7%)	41 (10.9%)
白血球数減少	7 (6.3%)	31 (16.1%)	8 (4.3%)	39 (10.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.7%)	17 (8.9%)	5 (2.7%)	22 (5.8%)
血中ビリルビン増加	2 (1.8%)	18 (9.4%)	2 (1.1%)	20 (5.3%)
抱合ビリルビン増加	0	16 (8.3%)	0	16 (4.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	16 (8.3%)	0	16 (4.2%)
血中非抱合ビリルビン増加	0	16 (8.3%)	0	16 (4.2%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	0	11 (5.7%)	0	11 (2.9%)
体重増加	0	10 (5.2%)	0	10 (2.7%)
胃腸障害				
下痢	1 (0.9%)	12 (6.3%)	9 (4.9%)	21 (5.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	8 (7.2%)	22 (11.5%)	21 (11.4%)	43 (11.4%)
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	9 (8.1%)	23 (12.0%)	17 (9.2%)	40 (10.6%)
注射に伴う反応	0	7 (3.6%)	17 (9.2%)	24 (6.4%)
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	9 (8.1%)	18 (9.4%)	5 (2.7%)	23 (6.1%)
高尿酸血症	6 (5.4%)	18 (9.4%)	4 (2.2%)	22 (5.8%)
低カルシウム血症	7 (6.3%)	9 (4.7%)	3 (1.6%)	12 (3.2%)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	3 (2.7%)	6 (3.1%)	12 (6.5%)	18 (4.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Displayed are MedDRA preferred terms that occurred in >= 5% of patients in at least one of the treatment groups displayed.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5% by System Organ Class,
Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
神経系障害				
頭痛	4 (3.6%)	16 (8.3%)	21 (11.4%)	37 (9.8%)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	2 (1.8%)	10 (5.2%)	3 (1.6%)	13 (3.4%)
免疫系障害				
３型免疫複合体型反応	0	0	33 (17.8%)	33 (8.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Displayed are MedDRA preferred terms that occurred in >= 5% of patients in at least one of the treatment groups displayed.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 t_ae_inc_SCS_I5_SE を改変]

2.7.4.2.1.3　副作用

2.7.4.2.1.3.1　主要安全性評価期間

1)　BO42162 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間における副作用の発現率は，本剤群（A 群）で33.3%（45例），エクリズマブ群（B 群）で34.8%（24例）であり，同程度であった。いずれかの群で5%以上の患者に認められた副作用（A 群，B 群）は，注入に伴う反応（14.8%，13.0%），白血球数減少（11.9%，10.1%）及び好中球数減少（11.1%，10.1%）であった（表 2.7.6.2.1-8）。

なお，A 群の全投与期間の副作用の集計は表 2.7.6.2.1-10に，B 群の本剤に切替え後の期間の副作用の集計は表 2.7.6.2.1-12に，C 群の全投与期間の副作用は5.3.5.1-1 7.3.1.2にそれぞれ示した。

2)　BO42161 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間において，副作用は，本剤群（A 群）でのみ31.8%（14例）発現した。A 群で5%以上の患者に認められた副作用は，3型免疫複合体型反応（15.9%），注入に伴う反応（13.6%）及び注射に伴う反応（6.8%）であった（表 2.7.6.2.1-15）。

なお，A 群の全投与期間の副作用の集計は表 2.7.6.2.1-17に，B 群の本剤に切替え後の期間の副作用の集計は表 2.7.6.2.1-19に，C 群の全投与期間の副作用の集計は表 2.7.6.2.1-21に示した。

2.7.4.2.1.3.2　データカットオフ日までの期間

併合解析集団において，副作用はエクリズマブ群で21.6%（24例），本剤（全体）群で43.2%（163例），本剤（未治療）群で48.4%（93例），本剤（切替え）群で37.8%（70例）に認められ，本剤（未治療）群の方が本剤（切替え）群よりも発現率が高かった（表 2.7.4.2.1.1.4-1）。100患者年あたりの副作用の件数は，エクリズマブ群で140.66件（95% CI：109.65～177.71件），本剤（全体）群で172.03件（95% CI：158.29～186.65件），本剤（未治療）群で215.68件（95% CI：195.61～237.24件），本剤（切替え）群で110.83件（95% CI：94.07～129.72件）であった

（表 2.7.4.2.1.1.4-2）。併合解析集団の副作用の集計を表 2.7.4.11-16に示した。

エクリズマブ群で5%以上の患者に認められた副作用は注入に伴う反応（8.1%），白血球数減少（6.3%）及び好中球数減少（6.3%）であった。

本剤（全体）群で5%以上の患者に認められた副作用は，注入に伴う反応（10.1%），白血球数減少（9.8%），好中球数減少（9.5%），3型免疫複合体型反応（8.8%）及び注射に伴う反応（6.1%）であった。

本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群のいずれかの群で10%以上の患者に認められた副作用（本剤［未治療］群，本剤［切替え］群）は，以下のとおりであった。

- 好中球数減少（16.7%，2.2%）
- 白血球数減少（15.6%，3.8%）
- 注入に伴う反応（11.5%，8.6%）
- 3 型免疫複合体型反応（0 例，17.8%）

2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象

2.7.4.2.1.4.1 主要安全性評価期間

1) BO42162 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間に発現した有害事象は，両群とも大部分が Grade 1又は2であった（5.3.5.1-1 t_ae_ctc_SE1_SP1_16NOV2022_42162）。Grade 3以上の有害事象の発現率は，本剤群（A 群）で17.8%（24例），エクリズマブ群（B 群）で24.6%（17例）であり，B 群の方が高かったが，各有害事象の発現率に偏りはみられなかった（表 2.7.4.11-17）。Grade 3以上の有害事象の大部分は Grade 3であった。Grade 4の有害事象の発現率（A 群4.4%［6例］，B 群4.3%［3例］）及び Grade 5の有害事象の発現率（A 群1.5%［2例］，B 群1.4%［1例］）は両群で同程度であった（表 2.7.4.11-17）。Grade 5の有害事象は，A 群で気道出血及び心筋梗塞が各1例，B 群で虚血性脳卒中が1例であった（詳細は2.7.4.2.1.5を参照）。

なお，A 群の全投与期間の Grade 3 以上の有害事象は 5.3.5.1-1 t_ae_ctc_GE3_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42162に，B 群の本剤に切替え後の期間の Grade 3 以上の有害事象は表 2.7.4.11-18に示した。C 群の全投与期間に Grade 3以上の有害事象は認められなかった（表 2.7.4.11-9）。

2) BO42161 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間に発現した有害事象は，両群とも大部分が Grade 1又は2であった（5.3.5.1-2 t_ae_ctc_SE1_SP1_16NOV2022_42161）。Grade 3以上の有害事象の発現率は，A 群で18.2%（8例），B 群で2.4%（1例）であり，A 群の方が高かったが，各有害事象の発現率に偏りはみられなかった（表 2.7.4.11-19）。Grade 3以上の有害事象の大部分は Grade 3であり，Grade 4の有害事象は A 群で1例（2.3%）に認められ，B 群では認められなかった。Grade 5の有害事象は両群とも認められなかった（表 2.7.4.11-19）。

A 群の全投与期間の Grade 3 以上の有害事象は 5.3.5.1-2 t_ae_ctc_GE3_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42161に，B 群の本剤に切替え後の期間の Grade 3 以上の有害事象は表 2.7.4.11-20に，C 群の全投与期間の Grade 3以上の有害事象は表 2.7.4.11-21に示した。

2.7.4.2.1.4.2 データカットオフ日までの期間

併合解析集団において，Grade 3以上の有害事象はエクリズマブ群で16.2%（18例），本剤（全体）群で25.5%（96例），本剤（未治療）群で26.0%（50例），本剤（切替え）群で24.9%（46例）に認められ，本剤（未治療）群と本剤（切替え）群で発現率は同程度であった（表

2.7.4.2.1.1.4-1）。100患者年あたりの Grade 3以上の有害事象の件数は，エクリズマブ群で50.24件（95% CI：32.51～74.16件），本剤（全体）群で58.34件（95% CI：50.46～67.10件），本剤（未治療）群で61.19件（95% CI：50.73～73.16件），本剤（切替え）群で54.34件（95% CI：42.82～68.02件）であった（表 2.7.4.2.1.1.4-2）。併合解析集団における Grade 3以上の有害事象を表 2.7.4.11-22に示した。

エクリズマブ群で認められた有害事象の大部分は Grade 1又は2であった（5.3.5.3-1 t_ae_ctc_SCS_SE）。Grade 3以上の有害事象の大部分が Grade 3であり，Grade 4及び Grade 5の有害事象の発現率は，それぞれ2.7%（3例）及び0.9%（1例）であった（表 2.7.4.11-22）。Grade 5の有害事象は虚血性脳卒中であった（詳細は2.7.4.2.1.5を参照）。

本剤（全体）群で認められた有害事象の大部分は Grade 1又は2であった（5.3.5.3-1 t_ae_ctc_SCS_SE）。Grade 3以上の有害事象の大部分が Grade 3であり，Grade 4及び Grade 5の有害事象の発現率は，それぞれ4.5%（17例）及び1.1%（4例）であった（表 2.7.4.11-22）。Grade 5の有害事象が発現した4例の内訳は，硬膜下血腫，気道出血，心筋梗塞及び結腸直腸癌が各1例であった（詳細は2.7.4.2.1.5を参照）。

本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群で認められた有害事象の大部分は Grade 1又は2であった（5.3.5.3-1 t_ae_ctc_SCS_SE）。Grade 3以上の有害事象の大部分が Grade 3であり，Grade 4の有害事象の発現率は，本剤（未治療）群で5.7%（11例），本剤（切替え）群で3.2%（6例），Grade 5の有害事象の発現率は，本剤（未治療）群で1.6%（3例），本剤（切替え）群で0.5%（1例）であった（表 2.7.4.11-22）。Grade 5の有害事象は本剤（未治療）群で硬膜下血腫，気道出血及び心筋梗塞が各1例，本剤（切替え）群で結腸直腸癌が1例であった（詳細は2.7.4.2.1.5を参照）。

2.7.4.2.1.5 死亡

2.7.4.2.1.5.1 主要安全性評価期間

1) BO42162 試験

主要安全性評価期間に本剤群（A 群）で2例（1.5%），エクリズマブ群（B 群）で1例（1.4%）が死亡した（表 2.7.4.2.1.1.1-1）。A 群の2例は気道出血及び心筋梗塞が各1例，B 群の1例は虚血性脳卒中であった（5.3.5.1-1 l_dd_ALL1_16NOV2022_42162）。いずれも治験薬との関連はないと判断された（詳細は5.3.5.1-1 5.2.2を参照）。

2) BO42161 試験

両群とも主要安全性評価期間に死亡は報告されなかった（表 2.7.4.2.1.1.2-1）。

2.7.4.2.1.5.2 データカットオフ日までの期間

併合解析集団の死亡の要約を表 2.7.4.2.1.5.2-1に示した。

エクリズマブ群では BO42162試験の1例（0.9%）が Grade 5の有害事象である虚血性脳卒中により死亡したが，エクリズマブとの関連はないと判断された（5.3.5.1-1 l_dd_ALL1_16NOV2022_42162，l_ae_ALL1_16NOV2022_42162）。

本剤（全体）群では4例（1.1%）が死亡し，その内訳は本剤（未治療）群で3例（1.6%），本剤（切替え）群で1例（0.5%）であった。死因はすべて有害事象（硬膜下血腫，気道出血，心筋梗塞及び結腸直腸癌が各1例）であった。

本剤（未治療）群では，YO42311試験の1例が硬膜下血腫により死亡したが，本剤との関連はないと判断された（5.3.5.2-1 l_dd_FAP_10FEB2022_42311）。また，BO42162試験で1例が気道出血により，もう1例が心筋梗塞により死亡したが，いずれも本剤との関連はないと判断された（5.3.5.1-1 l_dd_ALL1_16NOV2022_42162，l_ae_ALL1_16NOV2022_42162）。本剤（切替

え）群では BO42161試験の1例が結腸直腸癌により死亡したが，本剤との関連はないと判断された（5.3.5.1-2 l_dd_ALL1_16NOV2022_42161，l_ae_ALL1_16NOV2022_42161）。

表 2.7.4.2.1.5.2-1　死亡の要約（併合解析集団）

Summary of Deaths, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Total Number of Deaths	1 (0.9%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)
Primary Cause of Death				
Adverse event	1 (100%)	3 (100%)	1 (100%)	4 (100%)

Table summarizes all the deaths occurring during the studies including safety follow-up period.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/program/t_dd.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_dd_SCS_SE.out
17FEB2023 17:33 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_dd_SCS_SE を再掲]

2.7.4.2.1.6　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.6.1　主要安全性評価期間

1)　BO42162 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.6.1-1に，重篤な副作用を表 2.7.4.2.1.6.1-2に示した。

重篤な有害事象の発現率は，本剤群（A 群）で10.4%（14例），エクリズマブ群（B 群）で13.0%（9例）であり，同程度であった。いずれかの群で2例以上に認められた重篤な有害事象の SOC（A 群，B 群）は，「感染症および寄生虫症」（4例［3.0%］，5例［7.2%］），「血液およびリンパ系障害」（3例［2.2%］，3例［4.3%］）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（3例［2.2%］，0例）であった。いずれかの群で2例以上の患者に発現した重篤な有害事象は，A 群の肺炎，再生不良性貧血及び鼻出血（各2例）のみであった。

重篤な副作用の発現率は，A 群で3.0%（4例），B 群で1.4%（1例）であった。A 群の4例は血小板減少症，発熱，注入に伴う反応及び鼻出血が各1例，B 群の1例は血小板減少症であった。

A 群の全投与期間の重篤な有害事象は5.3.5.1-1 t_ae_SER_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42162に，重篤な副作用は5.3.5.1-1 t_ae_SER_REL_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42162に示した。B 群の本剤に切替え後の期間の重篤な有害事象は表 2.7.4.11-23に示した。なお，重篤な副作用は認められなかった（表 2.7.4.11-8）。C 群の全投与期間に重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4.11-9）。重篤な有害事象の一覧は表 2.7.4.11-24に示した。

表 2.7.4.2.1.6.1-1 重篤な有害事象（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間）

Summary of Serious Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Total number of patients with at least one adverse event	9 (13.0%)	14 (10.4%)
Overall total number of events	13	21
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	5 (7.2%)	4 (3.0%)
Total number of events	5	4
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.4%)	1 (0.7%)
肺炎	0	2 (1.5%)
中枢神経系感染	1 (1.4%)	0
腎盂腎炎	0	1 (0.7%)
敗血症	1 (1.4%)	0
結核	1 (1.4%)	0
尿路感染	1 (1.4%)	0
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.3%)	3 (2.2%)
Total number of events	3	5
再生不良性貧血	1 (1.4%)	2 (1.5%)
血小板減少症	1 (1.4%)	1 (0.7%)
発熱性好中球減少症	1 (1.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (2.2%)
Total number of events	0	3
鼻出血	0	2 (1.5%)
気道出血	0	1 (0.7%)
心臓障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Total number of events	1	1
心不全	1 (1.4%)	0
心筋梗塞	0	1 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Total number of events	1	2
発熱	1 (1.4%)	1 (0.7%)
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 adverse event	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Total number of events	1	1
骨髄異形成症候群	1 (1.4%)	0
甲状腺癌	0	1 (0.7%)
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
小腸出血	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Serious Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
肝胆道系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	0
Total number of events	1	0
慢性胆嚢炎	1 (1.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
注入に伴う反応	0	1 (0.7%)
神経系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	0
Total number of events	1	0
虚血性脳卒中	1 (1.4%)	0
精神障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
感情障害	0	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	1 (0.7%)
血管障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
血液量減少性ショック	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-1 Table 32 を改変]

表 2.7.4.2.1.6.1-2　重篤な副作用（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間）

Summary of Serious Related Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	4 (3.0%)
Overall total number of events	1	4
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Total number of events	1	1
血小板減少症	1 (1.4%)	1 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
発熱	0	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
注入に伴う反応	0	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
鼻出血	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 t_ae_SER_REL_SE1_SP1_16NOV2022_42162 を改変]

2)　BO42161 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.6.1-3に示した。なお，重篤な副作用はいずれの群にも認められなかった（表 2.7.4.2.1.1.2-1）。

重篤な有害事象の発現率は，本剤群（A 群）で13.6%（6例），エクリズマブ群（B 群）で2.4%（1例）であり，A 群の方が高かった。いずれかの群で2例以上に認められた重篤な有害事象の SOC（A 群，B 群）は，「感染症および寄生虫症」（［3例，6.8%］，［1例，2.4%］）のみであり，その他のすべての重篤な有害事象はそれぞれ異なる SOC に分類された。2例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

A 群の全投与期間の重篤な有害事象は5.3.5.1-2 t_ae_SER_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42161に示した。なお，重篤な副作用は認められなかった（5.3.5.1-2 t_ae_oview_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42161）。B 群の本剤に切替え後の期間の重篤な有害事象は表 2.7.4.11-25に，重篤な副作用は表 2.7.4.11-26に，C 群の全投与期間の重篤な有害事象は表 2.7.4.11-27に，重篤な副作用は表 2.7.4.11-28に示した。重篤な有害事象の一覧は表 2.7.4.11-29に示した。

表 2.7.4.2.1.6.1-3　重篤な有害事象（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期間）

Summary of Serious Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=42)	A: Crova (N=44)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)	6 (13.6%)
Overall total number of events	3	8
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)	3 (6.8%)
Total number of events	2	3
肺炎	1 (2.4%)	1 (2.3%)
上咽頭炎	0	1 (2.3%)
腎盂腎炎	1 (2.4%)	0
尿路感染	0	1 (2.3%)
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
好中球減少症	0	1 (2.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
発熱	0	1 (2.3%)
肝胆道系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
高ビリルビン血症	0	1 (2.3%)
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
皮膚裂傷	0	1 (2.3%)
神経系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)	0
Total number of events	1	0
一過性脳虚血発作	1 (2.4%)	0
生殖系および乳房障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
子宮頚部上皮異形成	0	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Page 1 of 1

[5.3.5.1-2 Table29 を改変]

2.7.4.2.1.6.2　データカットオフ日までの期間

併合解析集団において，重篤な有害事象はエクリズマブ群で9.0%（10例），本剤（全体）群で15.1%（57例），本剤（未治療）群で14.6%（28例），本剤（切替え）群で15.7%（29例）に認められ，本剤（未治療）群と本剤（切替え）群で発現率は同程度であった（表 2.7.4.2.1.6.2-1）。100患者年あたりの重篤な有害事象の件数は，エクリズマブ群で32.15件（95% CI：18.38～52.21件），本剤（全体）群で25.00件（95% CI：19.94～30.95件），本剤（未治療）群で20.90件（95% CI：15.00～28.36件），本剤（切替え）群で30.75件（95% CI：22.25～41.41件）であった（表 2.7.4.2.1.1.4-2）。

エクリズマブ群で2%以上の患者に認められた重篤な有害事象の SOC は，「感染症および寄生虫症」（5.4%）及び「血液およびリンパ系障害」（2.7%）であった。2例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

本剤（全体）群で2%以上の患者に認められた重篤な有害事象の SOC は，「感染症および寄生虫症」（6.1%）及び「血液およびリンパ系障害」（3.2%）であった。また，1%以上の患者に認められた重篤な有害事象は，肺炎及び3型免疫複合体型反応が各1.3%（5例）であった。

本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群のいずれかの群で2%以上の患者に認められた重篤な有害事象の SOC（本剤［未治療］群，本剤［切替え］群）は，「感染症および寄生虫症」（5.7%，6.5%），「血液およびリンパ系障害」（2.6%，3.8%）及び「免疫系障害」（0例，2.7%）であった。また，いずれかの群で2%以上の患者に認められた重篤な有害事象（本剤［未治療］群，本剤［切替え］群）は，3型免疫複合体型反応（0例，2.7%）及び肺炎（2.1%，0.5%）であった。3型免疫複合体型反応が本剤（切替え）群（2.7%）のみで報告されたことを除き，両患者集団間で明らかな違いは認められなかった。

重篤な副作用はエクリズマブ群で0.9%（1例），本剤（全体）群で3.2%（12例），本剤（未治療）群で3.6%（7例），本剤（切替え）群で2.7%（5例）に認められた（表 2.7.4.2.1.6.2-2）。発現した重篤な副作用の内訳は，エクリズマブ群で血小板減少症が1例，本剤（未治療）群で上気道感染が2例（1.0%），菌血症，血小板減少症，発熱，注入に伴う反応及び鼻出血が各1例（0.5%），本剤（切替え）群で3型免疫複合体型反応が5例（2.7%），敗血症及び軸索型ニューロパチーが各1例（0.5%）であった。

表 2.7.4.2.1.6.2-1 重篤な有害事象（併合解析集団）

Summary of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Total number of patients with at least one adverse event	10 (9.0%)	28 (14.6%)	29 (15.7%)	57 (15.1%)
Overall total number of events	16	41	43	84
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event	6 (5.4%)	11 (5.7%)	12 (6.5%)	23 (6.1%)
Total number of events	7	12	13	25
肺炎	1 (0.9%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (1.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
尿路感染	1 (0.9%)	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
感染	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
上気道感染	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
腎盂腎炎	1 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
敗血症	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
菌血症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
デング熱	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
胃腸炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
インフルエンザ	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
上咽頭炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
気道感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
敗血症性ショック	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
全身性細菌感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
ウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
中枢神経系感染	1 (0.9%)	0	0	0
結核	1 (0.9%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (2.7%)	5 (2.6%)	7 (3.8%)	12 (3.2%)
Total number of events	3	7	8	15
ブレイクスルー溶血	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
再生不良性貧血	1 (0.9%)	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
血小板減少症	1 (0.9%)	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
発熱性好中球減少症	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
貧血	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
血管外溶血	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
溶血	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
好中球減少症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
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 adverse event	1 (0.9%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	6 (1.6%)
Total number of events	1	3	3	6
骨髄異形成症候群	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
結腸直腸癌	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
類腱腫	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
マントル細胞リンパ腫	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
メラノサイト性母斑	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
甲状腺癌	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
免疫系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	5 (2.7%)	5 (1.3%)
Total number of events	0	0	5	5
３型免疫複合体型反応	0	0	5 (2.7%)	5 (1.3%)
肝胆道系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	4 (1.1%)
Total number of events	1	1	4	5
胆管結石	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
胆管炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
急性胆管炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
胆石症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
慢性胆嚢炎	1 (0.9%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)
Total number of events	0	3	2	5
注入に伴う反応	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
四肢外傷性切断	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
開放性眼球外傷	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
皮膚裂傷	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
硬膜下血腫	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.8%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
Total number of events	2	1	2	3
軸索型ニューロパチー	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
脱髄性多発ニューロパチー	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
痙攣発作	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
虚血性脳卒中	1 (0.9%)	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.9%)	0	0	0
胃腸障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
Total number of events	0	1	2	3
イレウス	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
閉塞性膵炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
小腸出血	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (1.6%)	0	3 (0.8%)
Total number of events	0	4	0	4
鼻出血	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
気道出血	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
心臓障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.9%)	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
Total number of events	1	2	0	2
冠動脈疾患	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
心筋梗塞	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
心不全	1 (0.9%)	0	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 adverse event	1 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Total number of events	1	2	1	3
発熱	1 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
腎および尿路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
Total number of events	0	0	2	2
尿路結石	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
発作性夜間血色素尿症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Total number of events	0	1	1	2
乳房障害	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
臨床検査				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Total number of events	0	1	0	1
血小板数減少	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
精神障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Total number of events	0	1	0	1
感情障害	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Total number of events	0	1	0	1
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
血管障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Total number of events	0	1	0	1
血液量減少性ショック	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

[5.3.5.3-1 t_ae_SCS_SER_SE を改変]

表 2.7.4.2.1.6.2-2 重篤な副作用（併合解析集団）

Summary of Related Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.9%)	7 (3.6%)	5 (2.7%)	12 (3.2%)
Overall total number of events	1	7	7	14
免疫系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	5 (2.7%)	5 (1.3%)
Total number of events	0	0	5	5
３型免疫複合体型反応	0	0	5 (2.7%)	5 (1.3%)
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)
Total number of events	0	3	1	4
上気道感染	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
菌血症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
敗血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Total number of events	1	1	0	1
血小板減少症	1 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Total number of events	0	1	0	1
発熱	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Total number of events	0	1	0	1
注入に伴う反応	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Total number of events	0	0	1	1
軸索型ニューロパチー	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Related Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Total number of events	0	1	0	1
鼻出血	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 t_ae_SCS_SER_REL_SE を改変]

2.7.4.2.1.7　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.7.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.7.1.1　主要安全性評価期間

1)　BO42162 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間において，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，本剤群（A 群）で0.7%（1例），エクリズマブ群（B 群）で1.4%（1例）であった（表 2.7.4.2.1.7.1.1-1）。A 群の1例は Grade 4の血小板減少症であり，副作用と判断された。B 群の1例は Grade 5の虚血性脳卒中であり，治験薬との関連はないと判断された（5.3.5.1-1 5.2.4）。

なお，A 群で主要安全性評価期間後データカットオフ日までに本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.1-1 5.2.4）。B 群の本剤に切替え後の期間に本剤の投与中止に至った有害事象は表 2.7.4.11-30に示した。C 群の全投与期間に本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.11-9）。

表 2.7.4.2.1.7.1.1-1　治験薬の投与中止に至った有害事象（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間）

Summary of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation, Primary Safety Period,
Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Overall total number of events	1	1
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
血小板減少症	0	1 (0.7%)
神経系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	0
Total number of events	1	0
虚血性脳卒中	1 (1.4%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 33 を改変]

2)　BO42161 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間において，治験薬の投与中止に至った有害事象は両群とも認められなかった（表 2.7.4.2.1.1.2-1）。

A 群の全投与期間に本剤の投与中止に至った有害事象はなかった（5.3.5.1-2 t_ae_oview_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42161）。B 群の本剤に切替え後の期間に本剤の投与中止に至った有害事象は表 2.7.4.11-31に，C 群の全投与期間に本剤の投与中止に至った有害事象は表 2.7.4.11-32に示した。

2.7.4.2.1.7.1.2　データカットオフ日までの期間

併合解析集団において，治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象はエクリズマブ群で0.9%（1例），本剤（全体）群で1.1%（4例），本剤（未治療）群で0.5%（1例），本剤（切替え）群で1.6%（3例）に認められた（表 2.7.4.2.1.7.1.2-1）。100患者年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の件数は，エクリズマブ群で2.01件（95% CI：0.05～11.20件），本剤（全体）群で1.19件（95% CI：0.32～3.05件），本剤（未治療）群で0.51件（95% CI：0.01～2.84件），本剤（切替え）群で2.15件（95% CI：0.44～6.27件）であった（表 2.7.4.2.1.1.4-2）。

エクリズマブ群では BO42162試験の1例（0.9%）が Grade 5の重篤な有害事象である虚血性脳卒中により治験薬の投与を中止したが，治験薬との関連はないと判断された（5.3.5.1-1 5.2.4）。

本剤（全体）群の本剤の投与中止に至った有害事象の内訳は，脱髄性多発ニューロパチー，血小板減少症，3型免疫複合体型反応及び敗血症が各1例であった。

本剤（未治療）群の本剤の投与中止に至った有害事象は，BO42162試験の主要安全性評価期間に認められた血小板減少症（Grade 4，重篤な有害事象）が1例であり，副作用と判断された（5.3.5.1-1 5.2.4）。本剤（切替え）群の本剤の投与中止に至った有害事象は，BO42162試験の

B 群の本剤に切替え後の期間に脱髄性多発ニューロパチー（Grade 3，重篤な有害事象）が1例，BO42161試験の B 群の本剤に切替え後の期間に3型免疫複合体型反応（Grade 3，重篤な有害事象）が1例，C 群（ラブリズマブによる治療を受けていた患者）の全投与期間に敗血症（Grade 3，重篤な有害事象）が1例であった。脱髄性多発ニューロパチーは本剤との関連はないと判断され（5.3.5.1-1 6.3.4），3型免疫複合体型反応及び敗血症はいずれも副作用と判断された（5.3.5.1-2 l_ae_dis_ALL1_16NOV2022_42161）。

表 2.7.4.2.1.7.1.2-1　治験薬の投与中止に至った有害事象（併合解析集団）

Summary of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	4 (1.1%)
Overall total number of events	1	1	3	4
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Total number of events	1	0	1	1
脱髄性多発ニューロパチー	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
虚血性脳卒中	1 (0.9%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Total number of events	0	1	0	1
血小板減少症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
免疫系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Total number of events	0	0	1	1
３型免疫複合体型反応	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Total number of events	0	0	1	1
敗血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_ae_SCS_DIS_SE を改変]

2.7.4.2.1.7.2　治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象

2.7.4.2.1.7.2.1　主要安全性評価期間

1)　BO42162 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間において，治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象の発現率は，本剤群（A 群）で3.7%（5例），エクリズマブ群（B 群）で4.3%（3例）であった（表 2.7.4.2.1.7.2.1-1）。A 群の本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象（5例7件）の内訳は，COVID-19が2件，冷感，末梢冷感，汎血球減少症，注入に伴う反応及び悪心が各1件であった。

この内，注入に伴う反応は副作用と判断された。汎血球減少症を除き，いずれの事象もデータカットオフ日までに回復した（5.3.5.1-1 l_ae_ALL1_16NOV2022_42162）。

B 群で治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象（3例3件）の内訳は，敗血症，慢性胆嚢炎及び COVID-19が各1件であった。いずれの事象も治験薬との関連はないと判断された。慢性胆嚢炎を除く他の2件はデータカットオフ日までに回復した（5.3.5.1-1 l_ae_ALL1_16NOV2022_42162）。

A 群の全投与期間に本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は5.3.5.1-1 t_ae_DM_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42162に，B 群の本剤に切替え後の期間に本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は表 2.7.4.11-33に示した。C 群の全投与期間に本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.11-9）。

表 2.7.4.2.1.7.2.1-1　治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間）

Summary of Adverse Events Leading to Treatment Modification/Interruption, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.3%)	5 (3.7%)
Overall total number of events	3	7
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)	2 (1.5%)
Total number of events	2	2
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.4%)	2 (1.5%)
敗血症	1 (1.4%)	0
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
汎血球減少症	0	1 (0.7%)
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
悪心	0	1 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
冷感	0	1 (0.7%)
肝胆道系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	0
Total number of events	1	0
慢性胆嚢炎	1 (1.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
注入に伴う反応	0	1 (0.7%)
血管障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)
Total number of events	0	1
末梢冷感	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 t_ae_DM_SE1_SP1_16NOV2022_42162 を改変]

2)　BO42161 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間において，治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は，本剤群（A 群）で1例（2.3%）に認められ，エクリズマブ群では認められなかった（表 2.7.4.2.1.7.2.1-2）。A 群で認められた1例は肺炎であり，本剤との関連はないと判断された。本事象はデータカットオフ日までに回復した（5.3.5.1-2 l_ae_ALL1_16NOV2022_42161）。

A 群の主要安全性評価期間後データカットオフ日までに本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.1-2 5.2.5）。B 群の本剤に切替え後の期間に本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.11-10）。C 群の全投与期間に本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は表 2.7.4.11-34に示した。

表 2.7.4.2.1.7.2.1-2 治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期間）

Summary of Adverse Events Leading to Treatment Modification/Interruption, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=42)	A: Crova (N=44)
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Overall total number of events	0	1
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
肺炎	0	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Page 1 of 1

[5.3.5.1-2 t_ae_DM_SE1_SP1_16NOV2022_42161 を改変]

2.7.4.2.1.7.2.2 データカットオフ日までの期間

併合解析集団において，治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は，エクリズマブ群で2.7%（3例），本剤（全体）群で4.2%（16例），本剤（未治療）群で4.2%（8例），本剤（切替え）群で4.3%（8例）に認められた（表 2.7.4.2.1.7.2.2-1）。100患者年あたりの治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象の件数は，エクリズマブ群で6.03件（95% CI：1.24～17.62件），本剤（全体）群で5.36件（95% CI：3.18～8.47件），本剤（未治療）群で5.10件（95% CI：2.45～9.38件），本剤（切替え）群で5.72件（95% CI：2.47～11.27件）であった（表 2.7.4.2.1.1.4-2）。

エクリズマブ群で1%以上の患者に認められた治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象の SOC は，「感染症および寄生虫症」（1.8%）であった。2例以上に発現した治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象はなかった。

本剤（全体）群で1%以上の患者に認められた本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象の SOC は，「感染症および寄生虫症」（1.9%）であった。2例以上に発現した本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は，COVID-19（5例［1.3%］），3型免疫複合体型反応（2例［0.5%］）及び注入に伴う反応（2例［0.5%］）であった。

本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群では，いずれかの群で1%以上の患者に認められた本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象の SOC（本剤［未治療］群，本剤［切替え］群）は，「感染症および寄生虫症」（2.1%，1.6%）及び「免疫系障害」（0例，1.1%）であった。いずれかの群で2例以上に発現した本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象（本剤［未治療］群，本剤［切替え］群）は，COVID-19（4例［2.1%］，1例［0.5%］）及び3型免疫複合体型反応（0例，2例［1.1%］）であった。

表 2.7.4.2.1.7.2.2-1 治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象の要約（併合解析集団）

Summary of Adverse Events Leading to Treatment Modification/Interruption, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (2.7%)	8 (4.2%)	8 (4.3%)	16 (4.2%)
Overall total number of events	3	10	8	18
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.8%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	7 (1.9%)
Total number of events	2	4	3	7
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.9%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (1.3%)
上咽頭炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
敗血症	1 (0.9%)	0	0	0
胃腸障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Total number of events	0	1	1	2
腹痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
悪心	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
免疫系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
Total number of events	0	0	2	2
３型免疫複合体型反応	0	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Total number of events	0	1	1	2
注入に伴う反応	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
肝胆道系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Total number of events	1	1	0	1
肝機能異常	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
慢性胆嚢炎	1 (0.9%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Total number of events	0	1	0	1
汎血球減少症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Adverse Events Leading to Treatment Modification/Interruption, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Total number of events	0	1	0	1
冷感	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
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 adverse event	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Total number of events	0	0	1	1
マントル細胞リンパ腫	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
血管障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Total number of events	0	1	0	1
末梢冷感	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 t_ae_SCS_DM_SE を改変]

2.7.4.2.1.7.3 特定の有害事象

特定の有害事象について以下の方法で集計した。併合解析集団で認められた特定の有害事象を表 2.7.4.2.1.7.3-1に示した。

- 注射部位反応：YO42311 試験では PT が注射部位反応の有害事象，BO42162 試験及び BO42161 試験では治験責任（分担）医師により注射部位反応と判断された有害事象（局所反応と全身反応のいずれも含む）を集計した。
- Infusion related reaction：YO42311 試験では PT が注入に伴う反応の有害事象，BO42162 試験及び BO42161 試験では治験責任（分担）医師により Infusion related reaction と判断された有害事象（局所反応と全身反応のいずれも含む）を集計した。
- 感染症：すべての試験で SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象を集計した。また，髄膜炎菌感染症は Roche AEGT「Meningococcal Infections」に該当する有害事象を集計した。
- III 型過敏症反応以外の過敏症反応：Roche AEGT「Anaphylaxis and hypersensitivity」（MedDRA コード 6170）から III 型過敏症反応（AEEXP=「Type III Hypersensitivity Reactions」）を除いた有害事象を集計した。

表 2.7.4.2.1.7.3-1 特定の有害事象（併合解析集団）

Summary of Selected Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

Selected Group MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Infection				
Total number of patients with at least one adverse event	40 (36.0%)	98 (51.0%)	79 (42.7%)	177 (46.9%)
Total number of events	60	149	124	273
ＣＯＶＩＤ－１９	11 (9.9%)	29 (15.1%)	32 (17.3%)	61 (16.2%)
上気道感染	10 (9.0%)	45 (23.4%)	10 (5.4%)	55 (14.6%)
尿路感染	7 (6.3%)	13 (6.8%)	9 (4.9%)	22 (5.8%)
上咽頭炎	2 (1.8%)	7 (3.6%)	10 (5.4%)	17 (4.5%)
インフルエンザ	3 (2.7%)	5 (2.6%)	4 (2.2%)	9 (2.4%)
肺炎	3 (2.7%)	5 (2.6%)	2 (1.1%)	7 (1.9%)
咽頭炎	1 (0.9%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	6 (1.6%)
気管支炎	0	2 (1.0%)	4 (2.2%)	6 (1.6%)
胃腸炎	2 (1.8%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	4 (1.1%)
感染	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
ウイルス感染	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
副鼻腔炎	1 (0.9%)	0	3 (1.6%)	3 (0.8%)
消化管感染	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
結膜炎	1 (0.9%)	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
腎盂腎炎	1 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
蜂巣炎	0	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
気道感染	0	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
鼻炎	2 (1.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
膀胱炎	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
口腔ヘルペス	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
敗血症	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
皮膚感染	1 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
四肢膿瘍	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
菌血症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
コロナウイルス感染	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
デング熱	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
憩室炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
感染性小腸結腸炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
大腸菌性膣炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
せつ	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
ウイルス性消化管感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
歯肉膿瘍	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
歯肉炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
ヘリコバクター感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
帯状疱疹	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
喉頭炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
下気道感染	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
爪感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
爪真菌症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Selected Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

Selected Group MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Infection				
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
中耳炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
急性中耳炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
歯冠周囲炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
咽頭扁桃炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
細菌性気道感染	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
敗血症性ショック	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
軟部組織感染	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
全身性細菌感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
癜風	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
腟感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
外陰腟炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
顎膿瘍	1 (0.9%)	0	0	0
中枢神経系感染	1 (0.9%)	0	0	0
感染性下痢	1 (0.9%)	0	0	0
毛包炎	1 (0.9%)	0	0	0
真菌性足感染	1 (0.9%)	0	0	0
扁桃炎	1 (0.9%)	0	0	0
結核	1 (0.9%)	0	0	0
Infusion Related Reaction				
Total number of patients with at least one adverse event	9 (8.1%)	23 (12.0%)	17 (9.2%)	40 (10.6%)
Total number of events	10	25	17	42
注入に伴う反応	9 (8.1%)	23 (12.0%)	17 (9.2%)	40 (10.6%)
下痢	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Injection Site Reaction				
Total number of patients with at least one adverse event	0	7 (3.6%)	18 (9.7%)	25 (6.6%)
Total number of events	0	15	30	45
注射に伴う反応	0	6 (3.1%)	17 (9.2%)	23 (6.1%)
注射部位反応	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Hypersensitivity Other than T3H				
Total number of patients with at least one adverse event	0	11 (5.7%)	20 (10.8%)	31 (8.2%)
Total number of events	0	12	33	45
注射に伴う反応	0	7 (3.6%)	17 (9.2%)	24 (6.4%)
過敏症	0	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (1.3%)
４型過敏症	0	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 t_ae_aesel_SCS_SE を改変]

2.7.4.2.1.7.3.1　注射部位反応

皮下投与は本剤に特有のものであり，エクリズマブ群では注射部位反応に該当する有害事象を発現した患者はいなかった（表 2.7.4.2.1.7.3-1）。

2.7.4.2.1.7.3.1.1　主要安全性評価期間

1)　BO42162 試験

本剤群の主要安全性評価期間において，注射部位反応に該当する有害事象の発現率は5.2%（7例）であった（5.3.5.1-1 Table 34）。発現した事象の内訳は，注射に伴う反応が6例（4.4%），注射部位反応が1例（0.7%）であり，注射に伴う反応はいずれも Grade 1，注射部位

反応は Grade 2であった（5.3.5.1-1 t_ae_aesel_ctc_SE1_SP1_16NOV2022_42162）。すべての事象はデータカットオフ日までに回復した（5.3.5.1-1 l_ae_symp_ALL1_ISRSYM_16NOV2022_42162）。

2) BO42161 試験

本剤群の主要安全性評価期間において，注射部位反応に該当する有害事象の発現率は9.1%（4例）であった（5.3.5.1-2 Table 30）。発現した事象の内訳は，注射に伴う反応が3例（6.8%），注射部位反応が1例（2.3%）であった。いずれも重症度は Grade 1であり，未回復の1例を除き，データカットオフ日までに回復した（5.3.5.1-2 l_ae_symp_ALL1_ISRSYM_16NOV2022_42161）。

2.7.4.2.1.7.3.1.2 データカットオフ日までの期間

併合解析集団において注射部位反に該当する有害事象の発現率は，本剤（全体）群で6.6%（25例），本剤（未治療）群で3.6%（7例），本剤（切替え）群で9.7%（18例）であり，本剤（未治療）群の方が本剤（切替え）群より発現率が低かった（表 2.7.4.2.1.7.3-1）。

本剤（全体）群で最も多く報告された事象は，注射に伴う反応で23例（6.1%）に認められた。注射部位反応に該当する有害事象の重症度は，Grade 3の1例（0.3%）を除き，すべて Grade 1又は2であった（5.3.5.3-1 t_ae_aesel_ctc_SCS_SE）。25例中17例では全身性の反応が認められ，これ以外の患者に認められた注射部位反応は局所性の反応であった（5.3.5.1-1 l_ae_symp_ALL1_ISRSYM_16NOV2022_42162 及び 5.3.5.1-2 l_ae_symp_ALL1_ISRSYM_16NOV2022_42161）。また，1%以上の患者に認められた注射部位反応の症状は，頭痛（2.4%）及び注射部位紅斑（1.1%）であった（5.3.5.3-1 t_ae_symp_SCS_ISRSYM_SE）。

本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群で最も多く報告された事象は，いずれも注射に伴う反応であり，本剤（未治療）群で6例（3.1%），本剤（切替え）群で17例（9.2%）に認められた。注射部位反応に該当する有害事象の重症は，本剤（切替え）群の Grade 3の1例（0.5%）を除き，すべて Grade 1又は2であった（5.3.5.3-1 t_ae_aesel_ctc_SCS_SE）。Grade 3の1例はBO42161試験の C 群（ラブリズマブによる治療を受けていた患者）であり，本剤の用量を変更又は休薬をすることなく回復した（症状は紅斑，発疹及び蕁麻疹であった）（5.3.5.1-2 l_ae_symp_ALL1_ISRSYM_16NOV2022_42161）。

いずれかの群で1%以上の患者に認められた注射部位反応の症状（本剤［未治療］群，本剤［切替え］群）は，以下のとおりであった（5.3.5.3-1 t_ae_symp_SCS_ISRSYM_SE）。

- 頭痛（1.6%，3.2%）
- 注射部位紅斑（1.0%，1.1%）
- 倦怠感（0 例，1.1%）
- 紅斑（0 例，1.1%）
- そう痒症（0 例，1.1%）
- 筋肉痛（0 例，1.1%）

2.7.4.2.1.7.3.2 Infusion related reaction

2.7.4.2.1.7.3.2.1 主要安全性評価期間

1) BO42162 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間において，Infusion related reaction に該当する有害事象の発現率は，本剤群（A 群）（15.6%，21例）とエクリズマブ群（B 群）（13.0%，9例）で同程度であった（5.3.5.1-1 Table 35）。発現した事象の内訳は，A 群では注入に伴う反応が21例

（15.6%）及び下痢が1例（0.7%）であり，B 群ではいずれも注入に伴う反応であった。発現した事象の重症度はすべて Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.1-1 t_ae_aesel_ctc_SE1_SP1_16NOV2022_42162）。すべての事象はデータカットオフ日までに軽快又は回復した（5.3.5.1-1 l_ae_symp_ALL1_IRRSYM_16NOV2022_42162）。

2) BO42161 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間において，Infusion related reaction に該当する有害事象は，本剤群（13.6%，6例）にのみ発現した（5.3.5.1-2 Table 31）。本ランダム化群にはエクリズマブによる治療を受けていた患者が登録されており，エクリズマブ群では治験開始前と同じ薬剤の投与が継続されたため，Infusion related reaction に該当する有害事象の発現がみられなかったものと考えられた。

本剤群で発現した事象の内訳は，いずれも注入に伴う反応であり，重症度はすべて Grade 1 又は2であった（5.3.5.1-2 t_ae_aesel_ctc_SE1_SP1_16NOV2022_42161）。すべての事象はデータカットオフ日までに回復した（5.3.5.1-2 l_ae_symp_ALL1_IRRSYM_16NOV2022_42161）。

2.7.4.2.1.7.3.2.2 データカットオフ日までの期間

併合解析集団において Infusion related reaction に該当する有害事象の発現率は，エクリズマブ群で8.1%（9例），本剤（全体）群で10.6%（40例），本剤（未治療）群で12.0%（23例），本剤（切替え）群で9.2%（17例）であり，本剤（未治療）群と本剤（切替え）群で同程度であった（表 2.7.4.2.1.7.3-1）。

エクリズマブ群で報告された Infusion related reaction に該当する有害事象は，いずれも注入に伴う反応（9例，8.1%）であった。発現した事象の重症度はいずれも Grade 1又は2であった（5.3.5.3-1 t_ae_aesel_ctc_SCS_SE）。1%以上の患者に認められた Infusion related reaction の症状は，頭痛（5.4%）であり，その他の症状はすべて 1 例に発現した（5.3.5.3-1 t_ae_symp_SCS_IRRSYM_SE）。

本剤（全体）群で最も多く報告された事象は，注入に伴う反応で40例（10.6%）に認められた。発現した事象の重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.3-1 t_ae_aesel_ctc_SCS_SE）。1%以上の患者に認められた Infusion related reaction の症状は，頭痛（7.2%）及び発疹（1.1%）であった（5.3.5.3-1 t_ae_symp_SCS_IRRSYM_SE）。

本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群で最も多く報告された事象は，注入に伴う反応であり，本剤（未治療）群で23例（12.0%），本剤（切替え）群で17例（9.2%）に認められた。発現した事象はいずれも Grade 1又は2であった（5.3.5.3-1 t_ae_aesel_ctc_SCS_SE）。

いずれかの群で1%以上の患者に認められた Infusion related reaction の症状（本剤［未治療］群，本剤［切替え］群）は，以下のとおりであった（5.3.5.3-1 t_ae_symp_SCS_IRRSYM_SE）。

- 頭痛（9.4%，4.9%）
- 発疹（1.0%，1.1%）
- 腹痛（1.0%，0 例）
- 発熱（1.0%，0 例）
- 浮動性めまい（0.5%，1.1%）

2.7.4.2.1.7.3.3 感染症

2.7.4.2.1.7.3.3.1 ワクチンの接種状況

各試験でのワクチンの接種規定を2.7.4.1.1.3.3に示した。また，BO42162試験（ランダム化群），BO42162試験（C 群），BO42161試験（ランダム化群）及び BO42161試験（C 群）のワクチン接種状況を，それぞれ表 2.7.4.11-35，表 2.7.4.11-36，表 2.7.4.11-37，表 2.7.4.11-38に

示した。BO42162試験及び BO42161試験における日本部分集団のワクチン接種状況は2.7.4.2.1.9に示した。なお，表中の MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y は標記の誤りであり，ここで集計された患者はすべて髄膜炎菌血清型 A 群，C 群，W 群及び Y 群に対する4価ワクチンを接種されている。また，髄膜炎菌血清型 A 群，C 群，W 群及び Y 群に対する4価ワクチンに加え，髄膜炎菌血清型 B 群ワクチンを接種した患者は，MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y 及び MENINGOCOCCAL-B へ2回カウントされている。

2.7.4.2.1.7.3.3.2 主要安全性評価期間

1) BO42162 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間において，感染症に該当する有害事象の発現率は，本剤群（A 群）（23.7%，32例）の方がエクリズマブ群（B 群）（36.2%，25例）よりも低かった（5.3.5.1-1 Table 36）。いずれの群でも髄膜炎菌性髄膜炎を含む髄膜炎菌感染症に該当する有害事象は認められなかった。

いずれかの群で5%以上の患者に認められた事象は以下のとおりであった（5.3.5.1-1 t_ae_aesel_ctc_SE1_SP1_16NOV2022_42162，l_ae_ALL1_INFEC_16NOV2022_42162）。

- 上気道感染：A 群では 8.1%（11 例），B 群では 13.0%（9 例）に発現した。いずれの事象も重症度は Grade 1 又は 2 であり，データカットオフ日までに回復した。
- COVID-19：A 群では 8.1%（11 例），B 群では 5.8%（4 例）に発現した。A 群では Grade 3 の 1 例を除き，すべて Grade 1 又は 2 であり，B 群ではすべて Grade 1 又は 2 であった。データカットオフ日までに A 群の Grade 1 の 1 例を除き回復した。
- 尿路感染：A 群では 1.5%（2 例），B 群では 5.8%（4 例）に発現した。発現した事象は，A 群はいずれも Grade 2 であり，B 群は Grade 3 の 1 例を除き Grade 1 又は 2 であった。A 群の Grade 2 の 1 例及び B 群の Grade 3 の 1 例を除き，データカットオフ日までに回復した。

2) BO42161 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間において，感染症に該当する有害事象の発現率は，本剤群（A 群）（40.9%，18例）とエクリズマブ群（B 群）（35.7%，15例）で同程度であった（5.3.5.1-2 Table 32）。いずれの群でも髄膜炎菌性髄膜炎を含む髄膜炎菌感染に該当する有害事象は認められなかった。

いずれかの群で5%以上の患者に認められた事象（A 群，B 群）は，以下のとおりであった。

- COVID-19：13.6%（6 例），16.7%（7 例）
- 上気道感染：6.8%（3 例），2.4%（1 例）
- インフルエンザ：4.5%（2 例），7.1%（3 例）
- 尿路感染：4.5%（2 例），7.1%（3 例）

両群とも，認められた事象の大部分は Grade 1又は2であった。A 群では Grade 3の重篤な尿路感染及び肺炎が各1例に発現したが，いずれも治療により回復した。B 群では Grade 3の重篤な腎盂腎炎及び肺炎が各 1 例に発現したが，いずれも治療により回復した（5.3.5.1-2 l_ae_ALL1_INFEC_16NOV2022_42161）。

2.7.4.2.1.7.3.3.3 データカットオフ日までの期間

併合解析集団において感染症に該当する有害事象の発現率は，エクリズマブ群で36.0%（40例），本剤（全体）群で46.9%（177例），本剤（未治療）群で51.0%（98例），本剤（切替え）群で42.7%（79例）であり，本剤（未治療）群の方が本剤（切替え）群より発現率が高かった（表 2.7.4.2.1.7.3-1）。重篤な感染症に該当する有害事象の発現率は，エクリズマブ群で5.4%（6例），本剤（全体）群で6.1%（23例），本剤（未治療）群で5.7%（11例），本剤（切替え）群で6.5%（12例）であり，本剤（未治療）群と本剤（切替え）群で同程度であった（表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-1）。

いずれの群でも髄膜炎菌性髄膜炎を含む髄膜炎菌感染に該当する有害事象は認められなかった（5.3.5.3-1 l_ae_SCS_INFMEN_ALL）。

また，感染症は1例で複数回発現しうる事象であるため，観察期間の影響を考慮し100患者年あたりの集計により評価した（表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-2）。100患者年あたりの感染症の報告数は，エクリズマブ群120.56件（95% CI：92.00～155.19件），本剤（全体）群81.25件（95% CI：71.90～91.49件），本剤（未治療）群75.97件（95% CI：64.26～89.20件），本剤（切替え）群88.66件（95% CI：73.75～105.71件）であり，本剤（未治療）群と本剤（切替え）群で同程度であった。更に，100患者年あたりの重篤な感染症の報告数は，エクリズマブ群14.07件（95% CI：5.66～28.98），本剤（全体）群7.44件（95% CI：4.82～10.98件），本剤（未治療）群6.12件（95% CI：3.16～10.69件），本剤（切替え）群9.30件（95% CI：4.95～15.90件）であり，本剤（未治療）群と本剤（切替え）群で同程度であった。

エクリズマブ群で5%以上の患者に認められた事象は，COVID-19（9.9%），上気道感染（9.0%）及び尿路感染（6.3%）であった。発現した事象の大部分は Grade 1又は2であり，Grade 3は3.6%（4例），Grade 4は0.9%（1例，中枢神経系感染）であった（5.3.5.3-1 t_ae_aesel_ctc_SCS_SE）。感染症及び重篤な感染症の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，それぞれ7.21週（0.1～23.6週）及び6.93週（1.3～23.6週）であった（表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-3，5.3.5.3-1 t_ae_tte_SCS_INF_SER_SE）。感染症及び重篤な感染症の持続期間の中央値（範囲）は，それぞれ1.57週（0.3～7.7週）及び1.79週（1.6～2.3週）であった（表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-4，5.3.5.3-1 t_ae_dur_SCS_INF_SER_SE）。

本剤（全体）群で5%以上の患者に認められた事象は，COVID-19（16.2%），上気道感染（14.6%）及び尿路感染（5.8%）であった。発現した事象の大部分は Grade 1又は2であり，Grade 3は4.8%（18例），Grade 4は0.3%（1例，腎盂腎炎）であった（5.3.5.3-1 t_ae_aesel_ctc_SCS_SE）。感染症及び重篤な感染症の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，それぞれ15.14週（0.1～98.0週）及び19.29週（1.1～64.6週）であった（表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-3，5.3.5.3-1 t_ae_tte_SCS_INF_SER_SE）。感染症及び重篤な感染症の持続期間の中央値（範囲）は，それぞれ1.29週（0.1～49.1週）及び1.50週（0.6～5.6週）であった（表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-4，5.3.5.3-1 t_ae_dur_SCS_INF_SER_SE）。

本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群のいずれかで5%以上の患者に認められた事象（本剤［未治療］群，本剤［切替え］群）は，以下のとおりであった（表 2.7.4.2.1.7.3-1）。

- 上気道感染（23.4%，5.4%）
- COVID-19（15.1%，17.3%）
- 尿路感染（6.8%，4.9%）
- 上咽頭炎（3.6%，5.4%）

上気道感染は本剤（切替え）群と比較し，本剤（未治療）群で発現が高かったが，特定の有害事象として集計した感染症の発現率及び100患者年あたりの感染症の報告数は両群で同程度であり，上咽頭炎や咽頭炎などの上気道感染に類似した有害事象の発現率も両群で同程度であった（表 2.7.4.2.1.7.3-1）。また，本剤（未治療）群で認められた上気道感染の重症度は Grade 3の2例を除き，すべて Grade 1又は2であり，いずれも本剤の用量変更又は休薬することなく回復した（2.7.4.2.1.2.2）。両群とも感染症に該当する有害事象の大部分は Grade 1又は2であり，Grade 5の事象は認められなかった（5.3.5.3-1 t_ae_aesel_ctc_SCS_SE）。Grade 3の事象は本剤（未治療）群の9例（4.7%），本剤（切替え）群の9例（4.9%）に，Grade 4の事象は本剤（未治療）群の1例（0.5%）に発現し，本剤（切替え）群では発現しなかった。

感染症の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，本剤（未治療）群（22.50週［0.3～98.0週］）の方が本剤（切替え）群（10.29週［0.1～59.7週］）よりも長かった（表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-3）。重篤な感染症の初回発現までの期間の中央値（範囲）も，本剤（未治療）群（30.57週［1.1～64.6週］）の方が本剤（切替え）群（12.29週［1.4～50.4週］）よりも長か

った（5.3.5.3-1 t_ae_tte_SCS_INF_SER_SE）。この違いは本剤（未治療）群で観察期間が長かったこと，本剤に切り替えた患者が本剤の投与開始前に既に C5阻害薬に曝露していたことに起因している可能性があり，感染症に対する感受性の増加は C5阻害薬に共通する既知のリスクである。

感染症の持続期間の中央値（範囲）は，本剤（未治療）群（1.07週［0.1～49.1週］）と本剤（切替え）群（1.43週［0.1～21.6週］）で同程度であった（表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-4）。重篤な感染症の持続期間の中央値（範囲）も，本剤（未治療）群（1.43週［0.6～4.0週］）と本剤（切替え）群（1.71週［0.7～5.6週］）で同程度であった（5.3.5.3-1 t_ae_dur_SCS_INF_SER_SE）。

表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-1 感染症の概要（併合解析集団）

Overview of Infections, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Total number of patients with at least one AE	40 (36.0%)	98 (51.0%)	79 (42.7%)	177 (46.9%)
Total number of AEs	60	149	124	273
Total number of patients with at least one				
AE with fatal outcome	0	0	0	0
Serious AE	6 (5.4%)	11 (5.7%)	12 (6.5%)	23 (6.1%)
Related Serious AE	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)
Related AE	2 (1.8%)	22 (11.5%)	4 (2.2%)	26 (6.9%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0	0	0
Grade 3-5 AE	5 (4.5%)	10 (5.2%)	9 (4.9%)	19 (5.0%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
AE leading to dose modification/interruption	2 (1.8%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	7 (1.9%)

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ae_oview_SCS_INF_SE.out
17FEB2023 17:28

[5.3.5.3-1 t_ae_oview_SCS_INF_SE を再掲]

表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-2 100患者年あたりの感染症の概要（併合解析集団）

Summary of Adverse Events per 100 Patient-Years: Adverse Event Overview - Infections, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111) (PY=49.77)			Crova [Naive] (N=192) (PY=196.13)			Crova [Switch] (N=185) (PY=139.85)		
	No. of AEs	AEs per 100PY	95% CI	No. of AEs	AEs per 100PY	95% CI	No. of AEs	AEs per 100PY	95% CI
All Events	60	120.56	(92.00,155.19)	149	75.97	(64.26, 89.20)	124	88.66	(73.75,105.71)
AE with fatal outcome	0	0	(NE , 7.41)	0	0	(NE , 1.88)	0	0	(NE , 2.64)
Serious AE	7	14.07	(5.66, 28.98)	12	6.12	(3.16, 10.69)	13	9.30	(4.95, 15.90)
Related serious AE	0	0	(NE , 7.41)	3	1.53	(0.32, 4.47)	1	0.72	(0.02, 3.98)
Related AE	2	4.02	(0.49, 14.52)	29	14.79	(9.90, 21.24)	5	3.58	(1.16, 8.34)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	(NE , 7.41)	0	0	(NE , 1.88)	1	0.72	(0.02, 3.98)
Related AE leading to dose modification/ interruption	0	0	(NE , 7.41)	0	0	(NE , 1.88)	0	0	(NE , 2.64)
Grade 3-5 AE	6	12.06	(4.42, 26.24)	11	5.61	(2.80, 10.04)	10	7.15	(3.43, 13.15)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	(NE , 7.41)	0	0	(NE , 1.88)	1	0.72	(0.02, 3.98)
AE leading to dose modification/ interruption	2	4.02	(0.49, 14.52)	4	2.04	(0.56, 5.22)	3	2.15	(0.44, 6.27)

PY = Patient years, calculated as last day of follow-up or CCOD (if still ongoing) - date of first dose of study medication + 1 day.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
Multiple occurrences of the same AE in one patient are counted multiple times.
95% CI is calculated using exact method based on the Poisson distribution.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview_100py.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ae_oview_100py_SCS_INF_SE.out
17FEB2023 17:31 Page 1 of 2

Summary of Adverse Events per 100 Patient-Years: Adverse Event Overview - Infections, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Crova Total (N=377) (PY=335.98)		
	No. of AEs	AEs per 100PY	95% CI
All Events	273	81.25	(71.90, 91.49)
AE with fatal outcome	0	0	(NE , 1.10)
Serious AE	25	7.44	(4.82, 10.98)
Related serious AE	4	1.19	(0.32, 3.05)
Related AE	34	10.12	(7.01, 14.14)
Related AE leading to withdrawal from treatment	1	0.30	(0.01, 1.66)
Related AE leading to dose modification/ interruption	0	0	(NE , 1.10)
Grade 3-5 AE	21	6.25	(3.87, 9.55)
AE leading to withdrawal from treatment	1	0.30	(0.01, 1.66)
AE leading to dose modification/ interruption	7	2.08	(0.84, 4.29)

PY = Patient years, calculated as last day of follow-up or CCOD (if still ongoing) - date of first dose of study medication + 1 day.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
Multiple occurrences of the same AE in one patient are counted multiple times.
95% CI is calculated using exact method based on the Poisson distribution.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview_100py.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ae_oview_100py_SCS_INF_SE.out
17FEB2023 17:31 Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 t_ae_oview_100py_SCS_INF_SE を再掲]

表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-3 感染症の初回発現までの期間（併合解析集団）

Time to Onset of First Infection, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Total number of patients with at least one adverse event	40 (36.0%)	98 (51.0%)	79 (42.7%)	177 (46.9%)
Time to onset of first adverse event (weeks)*				
n	40	96	79	175
Mean (SD)	9.46 (6.36)	24.25 (18.03)	13.34 (13.26)	19.32 (16.91)
Median	7.21	22.50	10.29	15.14
Min - Max	0.1 - 23.6	0.3 - 98.0	0.1 - 59.7	0.1 - 98.0
Time to onset of first adverse event (category)*				
n	40	96	79	175
<1 week	1 (2.5%)	1 (1.0%)	5 (6.3%)	6 (3.4%)
1-<3 weeks	3 (7.5%)	5 (5.2%)	14 (17.7%)	19 (10.9%)
3-<6 weeks	9 (22.5%)	9 (9.4%)	11 (13.9%)	20 (11.4%)
6-<12 weeks	15 (37.5%)	14 (14.6%)	17 (21.5%)	31 (17.7%)
12-<18 weeks	6 (15.0%)	11 (11.5%)	9 (11.4%)	20 (11.4%)
18-<28 weeks	6 (15.0%)	19 (19.8%)	13 (16.5%)	32 (18.3%)
>=28 weeks	0	37 (38.5%)	10 (12.7%)	47 (26.9%)

* Only events with complete AE start dates were included.
The time to onset of first adverse event was calculated from the time of first dose of the respective study treatment to the time of onset of the first event.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/program/t_ae_tte.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ae_tte_SCS_INF_SE.out
17FEB2023 17:31 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_ae_tte_SCS_INF_SE を再掲]

表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-4 感染症の持続期間（併合解析集団）

Duration of Adverse Events: Infections, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Total number of events	60	145	120	265
Total number of resolved events*	56	138	116	254
Duration (weeks)*				
n	56	138	116	254
Mean (SD)	2.01 (1.67)	1.91 (4.36)	2.16 (2.94)	2.02 (3.77)
Median	1.57	1.07	1.43	1.29
Min - Max	0.3 - 7.7	0.1 - 49.1	0.1 - 21.6	0.1 - 49.1
Duration (category)*				
n	56	138	116	254
<1 week	13 (23.2%)	58 (42.0%)	33 (28.4%)	91 (35.8%)
1-<2 weeks	23 (41.1%)	52 (37.7%)	46 (39.7%)	98 (38.6%)
2-<4 weeks	13 (23.2%)	13 (9.4%)	25 (21.6%)	38 (15.0%)
4-<8 weeks	7 (12.5%)	12 (8.7%)	8 (6.9%)	20 (7.9%)
8-<12 weeks	0	2 (1.4%)	2 (1.7%)	4 (1.6%)
>=12 weeks	0	1 (0.7%)	2 (1.7%)	3 (1.2%)

Only events with complete start and end dates are included.
* Resolved events refer to events with outcome "Recovered/Resolved" or "Recovered/Resolved with Sequelae".
Duration of each resolved event was calculated as the event end date minus the event start date plus one day converted to weeks.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/program/t_ae_dur.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ae_dur_SCS_INF_SE.out
17FEB2023 17:20 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_ae_dur_SCS_INF_SE を再掲]

2.7.4.2.1.7.3.4 III 型過敏症反応以外の過敏症反応

2.7.4.2.1.7.3.4.1 主要安全性評価期間

1) BO42162 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間において，III 型過敏症反応以外の過敏症反に該当する有害事象は，本剤群（5.9%，8例）のみに発現した（5.3.5.1-1 Table 38）。発現した事象は，注射に伴う反応（5.2%，7例）及び過敏症（0.7%，1例）であった。注射に伴う反応はいずれも Grade 1 であり，過敏症は Grade 2 であった（5.3.5.1-1 t_ae_aesel_ctc_SE1_SP1_16NOV2022_42162）。すべての事象はデータカットオフ日までに回復した（5.3.5.1-1 l_ae_ALL1_16NOV2022_42162）。

2) BO42161 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間において，III 型過敏症反応以外の過敏症反応に該当する有害事象は，本剤群（9.1%，4例）のみに発現した（5.3.5.1-2 t_ae_aesel_SE1_SP1_16NOV2022_42161）。発現した事象は，注射に伴う反応が3例（6.8%），過敏症が1例（2.3%）であった。注射に伴う反応はいずれも重症度は Grade 1であり，過敏症は Grade 3であった（5.3.5.1-2 t_ae_aesel_ctc_SE1_SP1_16NOV2022_42161）。すべての事象はデータカットオフ日までに回復した（5.3.5.1-2 l_ae_ALL1_16NOV2022_42161）。

2.7.4.2.1.7.3.4.2 データカットオフ日までの期間

併合解析集団において III 型過敏症反応以外の過敏症反応に該当する有害事象の発現率は，

本剤（全体）群で8.2%（31例），本剤（未治療）群で5.7%（11例），本剤（切替え）群で10.8%（20例）であり，本剤（未治療）群の方が本剤（切替え）群より発現率が低かった。エクリズマブ群では認められなかった（表 2.7.4.2.1.7.3-1）。

本剤（全体）群で5%以上の患者に認められた事象は，注射に伴う反応（6.4%）であった。発現した事象の大部分は Grade 1又は2であり，Grade 3以上の事象は Grade 3の事象が0.5%（2例，注射に伴う反応及び過敏症が各1例）のみであった（5.3.5.3-1 t_ae_aesel_ctc_SCS_SE）。

本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群で最も多く報告された事象は，注射に伴う反応であり，本剤（未治療）群で3.6%，本剤（切替え）群で9.2%に認められた。大部分の事象は Grade 1又は2であり，Grade 3以上の事象は本剤（切替え）群で Grade 3の事象が1.1%（2例）のみであった（5.3.5.3-1 t_ae_aesel_ctc_SCS_SE）。1例は BO42161試験の C 群（ラブリズマブによる治療を受けていた患者）の注射に伴う反応であり，本剤の用量変更又は休薬をすることなく回復した。もう1例は BO42161試験の A 群の過敏症であり，本剤の用量変更又は休薬をすることなく回復した（5.3.5.1-2 l_ae_ALL1_16NOV2022_42161）。

2.7.4.2.1.8　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象（2.7.4.1.1.3.4参照）は，治験責任（分担）医師の判断（症例報告書の「特に注目すべき有害事象」のチェックボックスへのチェック）に基づき集計した。併合解析集団で認められた特に注目すべき有害事象を表 2.7.4.2.1.8-1に示した。

表 2.7.4.2.1.8-1　特に注目すべき有害事象（併合解析集団）

Summary of Adverse Events of Special Interest, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

AESI category MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Case of an elevated ALT or AST in combination with either an elevated bilirubin or clinical jaundice, as defined in protocol				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	0
Total number of events	0	0	0	0
Suspected transmission of an infectious agent by the study drug				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	0
Total number of events	0	0	0	0
Type III hypersensitivity reactions				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	33 (17.8%)	33 (8.8%)
Total number of events	0	0	36	36
３型免疫複合体型反応	0	0	33 (17.8%)	33 (8.8%)
軸索型ニューロパチー	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_ae_aesi_SCS_SE を改変]

2.7.4.2.1.8.1 III 型過敏症反応

DTDC の形成による III 型過敏症反応は，本剤とエクリズマブ又はラブリズマブが同時に循環血中に存在すると発現するリスクがある（2.7.4.1.1.3.3参照）。本剤（未治療）群及びエクリズマブ群では III 型過敏症反応に該当する有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.2.1.8-1）。

2.7.4.2.1.8.1.1 主要安全性評価期間

1) BO42162 試験

主要安全性評価期間の安全性解析対象集団は未治療の PNH 患者であったことから，DTDC に関連した III 型過敏症反応に該当する有害事象を発現した患者はいなかった（5.3.5.1-1 5.2.7.1）。

2) BO42161 試験

本剤群の主要安全性評価期間において，III 型過敏症反応に該当する有害事象の発現率は，15.9%（7例）であり，発現した事象はいずれも3型免疫複合体型反応（15.9%）であった（5.3.5.1-2 Table 34）。大部分の事象は Grade 1又は2であり，Grade 3以上の事象は Grade 3の1例のみであった。本事象は本剤の用量変更又は休薬をすることなく，治療により，回復した（5.3.5.1-2 l_ae_ALL1_16NOV2022_42161）。

2.7.4.2.1.8.1.2 データカットオフ日までの期間

併合解析集団において III 型過敏症反応に該当する有害事象は，本剤（切替え）群の17.8%（33例）に認められた（表 2.7.4.2.1.8-1）。発現した事象の内訳は，3型免疫複合体型反応が33例（17.8%），軸索型ニューロパチーが1例（0.5%）であった（表 2.7.4.2.1.8-1）。なお，この内2例では3型免疫複合体型反応が2回発現しており，2例ともエクリズマブ又はラブリズマブから本剤に切り替えた際に最初の事象が発現し，本剤の投与中止後ラブリズマブに切り替えた際に2回目の事象が発現した（5.3.5.1-1 l_cm_ALL1_16NOV2022_42162，l_ae_symp_ALL1_HYP3SYM_16NOV2022_42162，5.3.5.1-2 l_cm_ALL1_16NOV2022_42161，l_ae_symp_ALL1_HYP3SYM_16NOV2022_42161）。事象の大半は Grade 1又は2であり，Grade 3以上の事象はいずれも Grade 3の3型免疫複合体型反応が13例（7.0%）及び軸索型ニューロパチーが1例（0.5%）であった（5.3.5.3-1 t_ae_ctc_SCS_HYP3_SE）。ほとんどの事象はデータカットオフ日までに軽快又は回復した（5.3.5.1-1 l_ae_symp_ALL1_HYP3SYM_16NOV2022_42162，5.3.5.1-2 l_ae_symp_ALL1_HYP3SYM_16NOV2022_42161）。重篤な有害事象は5例6件（Grade 3の3型免疫複合体型反応が5件，Grade 3の軸索型ニューロパチーが1件），本剤の投与中止に至った有害事象は1例（Grade 3の重篤な3型免疫複合体型反応），本剤の休薬に至った有害事象は2例（Grade 3の3型免疫複合体型反応が1例，Grade 2の3型免疫複合体型反応が1例）に認められたが，いずれも治療により軽快又は回復した（5.3.5.1-1 l_ae_symp_ALL1_HYP3SYM_16NOV2022_42162，l_ae_ALL1_16NOV2022_42162，5.3.5.1-2 l_ae_symp_ALL1_HYP3SYM_16NOV2022_42161，l_ae_ALL1_16NOV2022_42161）。

5%以上の患者に認められた III 型過敏症反応の症状の SOC は，「筋骨格系および結合組織障害」（11.4%），「皮膚および皮下組織障害」（10.8%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（5.4%）であり，5%以上の患者に認められた症状は，関節痛（9.2%）及び発疹（5.9%）であった（5.3.5.3-1 t_ae_symp_SCS_HYP3SYM_SE）。なお，III 型過敏症反応による腎所見は認められなかった。症状の大半は Grade 1又は2であり，Grade 3以上の症状はすべて Grade 3（6.5%［12例］）であった（5.3.5.3-1 t_ae_symp_ctc_SCS_HYP3SYM_SE）。

III 型過敏症反応の初回発現までの期間の中央値（範囲）は1.57週（0.7～4.4週）（表 2.7.4.2.1.8.1.2-1），III 型過敏症反応の持続期間の中央値（範囲）は1.86週（0.4～34.1週）であった（表 2.7.4.2.1.8.1.2-2）。

表 2.7.4.2.1.8.1.2-1 III 型過敏症反応の初回発現までの期間（併合解析集団）

Time to Onset of First Type III Hypersensitivity Reaction, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	33 (17.8%)	33 (8.8%)
Time to onset of first adverse event (weeks)*				
n	0	0	33	33
Mean (SD)	NE (NE)	NE (NE)	1.94 (0.96)	1.94 (0.96)
Median	NE	NE	1.57	1.57
Min - Max	NE - NE	NE - NE	0.7 - 4.4	0.7 - 4.4
Time to onset of first adverse event (category)*				
n	0	0	33	33
<1 week	0	0	3 (9.1%)	3 (9.1%)
1-<2 weeks	0	0	16 (48.5%)	16 (48.5%)
2-<4 weeks	0	0	12 (36.4%)	12 (36.4%)
4-<6 weeks	0	0	2 (6.1%)	2 (6.1%)
>=6 weeks	0	0	0	0

* Only events with complete AE start dates were included.
The time to onset of first Type III Hypersensitivity Reaction was calculated from the time of first dose of study treatment to the time of onset of the first event.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/program/t_ae_tte.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ae_tte_SCS_HYP3_SE.out
17FEB2023 17:33 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_ae_tte_SCS_HYP3_SE を再掲]

表 2.7.4.2.1.8.1.2-2 III 型過敏症反応の持続期間（併合解析集団）

Duration of Adverse Events: Type III Hypersensitivity Reactions, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Total number of events	0	0	36	36
Total number of resolved events*	0	0	31	31
Duration (weeks)*				
n	0	0	31	31
Mean (SD)	NE (NE)	NE (NE)	4.06 (6.44)	4.06 (6.44)
Median	NE	NE	1.86	1.86
Min - Max	NE - NE	NE - NE	0.4 - 34.1	0.4 - 34.1
Duration (category)*				
n	0	0	31	31
<1 week	0	0	4 (12.9%)	4 (12.9%)
1-<2 weeks	0	0	13 (41.9%)	13 (41.9%)
2-<4 weeks	0	0	6 (19.4%)	6 (19.4%)
4-<8 weeks	0	0	4 (12.9%)	4 (12.9%)
8-<12 weeks	0	0	2 (6.5%)	2 (6.5%)
>=12 weeks	0	0	2 (6.5%)	2 (6.5%)

Only events with complete start and end dates are included.
* Resolved events refer to events with outcome "Recovered/Resolved" or "Recovered/Resolved with Sequelae".
Duration of each resolved event was calculated as the event end date minus the event start date plus one day converted to weeks.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/program/t_ae_dur.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ae_dur_SCS_HYP3_SE.out
17FEB2023 17:22 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_ae_dur_SCS_HYP3_SE を再掲]

2.7.4.2.1.8.2 肝機能検査値異常（Hy's Law）

特に注目すべき有害事象である肝機能検査値異常は認められなかった（表 2.7.4.2.1.8-1）。

2.7.4.2.1.8.3 治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播

治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播は認められなかった（表 2.7.4.2.1.8-1）。

2.7.4.2.1.9 日本部分集団の安全性の結果

BO42162試験及び BO42161試験の国内登録例はそれぞれ5例及び17例であった（5.3.5.1-1 t_ds_enrl_ALL1_16NOV2022_42162，5.3.5.1-2 t_ds_enrl_ALL1_16NOV2022_42161）。YO42311試験は中国で実施されたため，国内登録例はない（5.3.5.2-1 t_ds_enrl_FAP_10FEB2022_42311）。BO42162試験に登録された5例はいずれもランダム化群（A 群又は B 群）に登録され，2例が本剤群，3例がエクリズマブ群であった。BO42161試験に登録された17例は，9例がランダム化群（A 群又は B 群）に登録され，5例が本剤群，4例がエクリズマブ群であった。残りの8例（C5遺伝子多型を有する患者5例，ラブリズマブの投与を受けた患者3例）はC群であった（5.3.5.1-2 t_ds_enrl_ARMC_ALL1_16NOV2022_42161）。日本部分集団のワクチン接種状況は表 2.7.4.11-39，表 2.7.4.11-40に示した。

2.7.4.2.1.9.1 主要安全性評価期間

1) BO42162 試験

日本部分集団のランダム化群の主要安全性評価期間において，両群の投与期間に顕著な違いは認められなかった（5.3.5.3-1 t_ex_SE1_SP1_JPN_16NOV2022_42162）。

有害事象はエクリズマブ群（B 群）の2例（66.7%）に認められ，本剤群（A 群）では認められなかった。B 群で発現した有害事象はいずれも1例のみに認められ，2例以上に発現した有害事象はなかった（5.3.5.3-1 t_ae_SE1_SP1_JPN_16NOV2022_42162）。重篤な有害事象は1例（33.3%）に認められたが，治験薬との関連はないと判断された。副作用及び Grade 3以上の有害事象はいずれも 1 例（33.3%）に認められた（5.3.5.3-1 t_ae_oview_SE1_SP1_JPN_16NOV2022_42162）。

なお，A 群の全投与期間の有害事象の概要は 5.3.5.3-1 t_ae_oview_ARMA_SE2_SP2_JPN_16NOV2022_42162に，B 群の本剤に切替え後の期間の有害事象の概要は5.3.5.3-1 t_ae_oview_ARMB_SE2_SP2_JPN_16NOV2022_42162にそれぞれ示した。

2) BO42161 試験

日本部分集団のランダム化群の主要安全性評価期間において，両群の投与期間に顕著な違いは認められなかった（5.3.5.3-1 t_ex_SE1_SP1_JPN_16NOV2022_42161）。

有害事象は本剤群（A 群）の4例（80.0%），エクリズマブ群（B 群）の3例（75.0%）に認められた。両群とも発現した有害事象はいずれも1例のみに認められ，2例以上に発現した有害事象はなかった（5.3.5.3-1 t_ae_SE1_SP1_JPN_16NOV2022_42161）。重篤な有害事象は A 群のみに認められ（2例，40.0%），いずれも本剤との関連はないと判断された。副作用は A 群のみに認められた（2例，40.0%）。Grade 3以上の有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は，両群ともに認められなかった（5.3.5.3-1 t_ae_oview_SE1_SP1_JPN_16NOV2022_42161）。

なお，A 群の全投与期間の有害事象の概要は 5.3.5.3-1 t_ae_oview_ARMA_SE2_SP2_JPN_16NOV2022_42161に，B 群の本剤に切替え後の期間の有害事象の概要は5.3.5.3-1 t_ae_oview_ARMB_SE2_SP2_JPN_16NOV2022_42161に，C 群の全投与期間の有害事象の概要は5.3.5.3-1 t_ae_oview_ARMC_SE2_SP2_JPN_16NOV2022_42161にそれぞれ示した。

2.7.4.2.1.9.2 データカットオフ日までの期間

併合解析における日本部分集団は，エクリズマブ群が7例（BO42162試験の B 群：3例，BO42161試験の B 群：4例），本剤（未治療）群が2例（BO42162試験の A 群：2例），本剤（切替え）群が20例（BO42162試験の B 群：3例，BO42161試験の A 群：5例，B 群：4例，C 群：8例）であった。なお，BO42162試験及び BO42161試験でエクリズマブ群に割り付けられた7例は，主要投与期間中はエクリズマブの投与を受け，その後本剤の投与に切り替えたため，併合解析集団ではエクリズマブ群と本剤（切替え）群に2回カウントされている。日本部分集団の人口統計学的特性及びベースラインの特性の要約を群別に表 2.7.4.11-41に示した。

1) 日本部分集団の曝露状況

日本部分集団における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.2.1.9.2-1に示した

エクリズマブ群（7例）では，投与期間の中央値（範囲）は22.43週（22.1～26.1週），投与回数の中央値（範囲）は13回（12～16回）であった。

本剤（全体）群（22例）では，投与期間の中央値（範囲）は76.21週（3.1～108.4週），投与回数の中央値（範囲）は24回（5～32回）であった。

本剤（未治療）群（2例）では，投与期間の中央値（範囲）は104.00週（100.1～107.9週），投与回数の中央値（範囲）は31回（30～32回）であった。

本剤（切替え）群（20例）では，投与期間の中央値（範囲）は76.14週（3.1～108.4週），投与回数の中央値（範囲）は24回（5～32回）であった。

日本部分集団の患者数は限られており全体集団との比較は困難であるものの，全体集団の曝露状況（表 2.7.4.1.2.2-1）と比べて，本剤の投与期間が長かった。

2) 日本部分集団の安全性の結果

日本部分集団の有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.9.2-2に，有害事象の集計を表 2.7.4.2.1.9.2-3に，重篤な有害事象の集計を5.3.5.3-1 t_ae_SCS_SER_SE_JPN に示した。また，日本部分集団で認められた安全性の一覧は，試験ごとに 5.3.5.3-1 l_ae_ALL1_JPN_16NOV2022_42162，l_ae_ALL1_JPN_16NOV2022_42161に示した。

- 有害事象はエクリズマブ群で 71.4%（5 例），本剤（全体）群で 95.5%（21 例），本剤（未治療）群で 50%（1 例），本剤（切替え）群で 100%（20 例）に認められた。
- 本剤（未治療）群及びエクリズマブ群では 2 例以上に認められた有害事象はなく，本剤（切替え）群で 20%以上の患者に認められた有害事象は，発熱及び上咽頭炎（各 35.0%，7 例），注入に伴う反応，注射に伴う反応及び 3 型免疫複合体型反応（各 30.0%，6 例）であった。
- 副作用はエクリズマブ群で 1 例（14.3%），本剤（全体）群で 12 例（54.5%），本剤（切替え）群で 12 例（60.0%）に認められ，本剤（未治療）群では認められなかった。
- Grade 3 以上の有害事象はエクリズマブ群で 1 例（14.3%），本剤（全体）群で 6 例（27.3%），本剤（切替え）群の 6 例（30.0%）に認められ，本剤（未治療）群では認められなかった。Grade 3 以上の有害事象の内訳は，エクリズマブ群（1 例 1 件）で発熱性好中球減少症が 1 件，本剤（切替え）群（6 例 11 件）で好中球数減少が 2 件，ブレイクスルー溶血，腎盂腎炎，尿路結石，血管外溶血，心不全，高血圧，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び 3 型免疫複合体型反応が各 1 件であり，重症度はいずれも Grade 3 であった。
- 重篤な有害事象はエクリズマブ群で 1 例（14.3%），本剤（全体）群で 5 例（22.7%），本剤（切替え）群で 5 例（25.0%）に認められ，本剤（未治療）群では認められなかった。重篤な有害事象の内訳は，エクリズマブ群（1 例 2 件）で COVID-19（Grade 1）及び発熱性好中球減少症（Grade 3）が各 1 件，本剤（切替え）群（5 例 8 件）で発熱（Grade 2），子宮頚部上皮異形成（Grade 2），全身性細菌感染（Grade 2），血管外溶血（Grade 3），感染（Grade 2），上咽頭炎（Grade 2），ブレイクスルー溶血（Grade 3），尿路結石（Grade 3）が各 1 件であった。これらの重篤な有害事象は，いずれも治験薬との関連はないと報告された。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は本剤（切替え）群でのみ 3 例（15.0%）に認められた。この内訳（3 例 3 件）は，3 型免疫複合体型反応（Grade 2），注入に伴う反応（Grade 2），COVID-19（Grade 2）が各 1 件であり，COVID-19 は本剤との関連はないと報告された。いずれの事象もデータカットオフ日までに回復した。

日本部分集団の患者数は限られており全体集団との比較は困難であるものの，発現した事象の本剤との因果関係及び重症度，本剤の投与中止に至った有害事象がなかったこと等を踏まえると，未治療又は切替えの PNH 日本部分集団においても本剤の忍容性は良好であると考えられた。

表 2.7.4.2.1.9.2-1 治験薬の曝露状況（日本部分集団，併合解析）

Summary of Study Drug Exposure, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=7)	Crova [Naive] (N=2)	Crova [Switch] (N=20)	Crova Total (N=22)
Treatment duration (weeks)				
n	7	2	20	22
Mean (SD)	23.12 (1.50)	104.00 (5.45)	64.96 (33.92)	68.51 (34.27)
25%-ile	22.14	100.14	34.36	36.29
Median	22.43	104.00	76.14	76.21
75%-ile	24.14	107.86	92.14	100.14
Min - Max	22.1 - 26.1	100.1 - 107.9	3.1 - 108.4	3.1 - 108.4
Treatment duration (weeks) categories				
n	7	2	20	22
0 - <12 weeks	0	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
12 - <24 weeks	5 (71.4%)	0	0	0
24 - <48 weeks	2 (28.6%)	0	5 (25.0%)	5 (22.7%)
48 - <72 weeks	0	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
72 - <96 weeks	0	0	6 (30.0%)	6 (27.3%)
>= 96 weeks	0	2 (100%)	5 (25.0%)	7 (31.8%)
Total cumulative dose (mg)				
n	7	2	20	22
Mean (SD)	11442.9 (856.1)	20040.0 (961.7)	13342.0 (5821.5)	13950.9 (5881.4)
Median	11400.0	20040.0	15280.0	15280.0
Min - Max	10800 - 13200	19360 - 20720	2360 - 20720	2360 - 20720

IV dose intensity is a percentage based on actual intravenous dose / total planned intravenous dose.
SC dose intensity is a percentage based on actual subcutaneous dose / total planned subcutaneous dose.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/share/pool_PNH_CSK_share/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_SCS_CSK/prod/output/t_ex_SCS_SE_JPN.out
01MAR2023 11:06

Summary of Study Drug Exposure, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=7)	Crova [Naive] (N=2)	Crova [Switch] (N=20)	Crova Total (N=22)
Total IV Dose intensity (%)				
n	7	2	20	22
Mean (SD)	100.00 (0.00)	100.00 (0.00)	100.00 (0.00)	100.00 (0.00)
Median	100.00	100.00	100.00	100.00
Min - Max	100.0 - 100.0	100.0 - 100.0	100.0 - 100.0	100.0 - 100.0
Total SC Dose intensity (%)				
n	0	2	20	22
Mean (SD)	NE (NE)	100.00 (0.00)	100.12 (0.55)	100.11 (0.52)
Median	NE	100.00	100.00	100.00
Min - Max	NE - NE	100.0 - 100.0	100.0 - 102.4	100.0 - 102.4
Number of doses				
n	7	2	20	22
Mean (SD)	13.29 (1.50)	31.00 (1.41)	21.15 (8.56)	22.05 (8.65)
Median	13.00	31.00	24.00	24.00
Min - Max	12.0 - 16.0	30.0 - 32.0	5.0 - 32.0	5.0 - 32.0
Sum	93.0	62.0	423.0	485.0

IV dose intensity is a percentage based on actual intravenous dose / total planned intravenous dose.
SC dose intensity is a percentage based on actual subcutaneous dose / total planned subcutaneous dose.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/share/pool_PNH_CSK_share/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_SCS_CSK/prod/output/t_ex_SCS_SE_JPN.out
01MAR2023 11:06

Summary of Study Drug Exposure, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=7)	Crova [Naive] (N=2)	Crova [Switch] (N=20)	Crova Total (N=22)
Number of scheduled doses (intravenous, IV)				
n	7	2	20	22
Mean (SD)	13.29 (1.50)	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)
Median	13.00	1.00	1.00	1.00
Min - Max	12.0 - 16.0	1.0 - 1.0	1.0 - 1.0	1.0 - 1.0
Sum	93.0	2.0	20.0	22.0
Number of unscheduled doses (intravenous, IV)				
n	7	2	20	22
0 doses	7 (100%)	2 (100%)	20 (100%)	22 (100%)
Number of doses (subcutaneous, SC)				
n	0	2	20	22
Mean (SD)	NE (NE)	30.00 (1.41)	20.15 (8.56)	21.05 (8.65)
Median	NE	30.00	23.00	23.00
Min - Max	NE - NE	29.0 - 31.0	4.0 - 31.0	4.0 - 31.0
Sum	NE	60.0	403.0	463.0

IV dose intensity is a percentage based on actual intravenous dose / total planned intravenous dose.
SC dose intensity is a percentage based on actual subcutaneous dose / total planned subcutaneous dose.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/share/pool_PNH_CSK_share/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_SCS_CSK/prod/output/t_ex_SCS_SE_JPN.out
01MAR2023 11:06

表 2.7.4.2.1.9.2-2 有害事象の概要（日本部分集団，併合解析）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=7)	Crova [Naive] (N=2)	Crova [Switch] (N=20)	Crova Total (N=22)
Total number of patients with at least one AE	5 (71.4%)	1 (50.0%)	20 (100%)	21 (95.5%)
Total number of AEs	9	4	147	151
Total number of deaths	0	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0	0
Total number of patients with at least one				
AE with fatal outcome	0	0	0	0
Serious AE	1 (14.3%)	0	5 (25.0%)	5 (22.7%)
Related Serious AE	0	0	0	0
Related AE	1 (14.3%)	0	12 (60.0%)	12 (54.5%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
Grade 3-5 AE	1 (14.3%)	0	6 (30.0%)	6 (27.3%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0
AE leading to dose modification/interruption	0	0	3 (15.0%)	3 (13.6%)

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/share/pool_PNH_CSK_share/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_SCS_CSK/prod/output/t_ae_oview_SCS_SE_JPN.out
01MAR2023 11:05

[5.3.5.3-1 t_ae_oview_SCS_SE_JPN を再掲]

表 2.7.4.2.1.9.2-3 有害事象の集計（日本部分集団，併合解析）

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=7)	Crova [Naive] (N=2)	Crova [Switch] (N=20)	Crova Total (N=22)
Total number of patients with at least one adverse event	5 (71.4%)	1 (50.0%)	20 (100%)	21 (95.5%)
Overall total number of events	9	4	147	151
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (28.6%)	1 (50.0%)	11 (55.0%)	12 (54.5%)
Total number of events	2	3	18	21
発熱	1 (14.3%)	1 (50.0%)	7 (35.0%)	8 (36.4%)
浮腫	0	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
末梢性浮腫	0	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
倦怠感	1 (14.3%)	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
ワクチン接種部位腫脹	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
ワクチン接種部位疼痛	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
顔面浮腫	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
注射部位反応	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
疲労	0	1 (50.0%)	0	1 (4.5%)
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (14.3%)	1 (50.0%)	11 (55.0%)	12 (54.5%)
Total number of events	2	1	21	22
上咽頭炎	0	1 (50.0%)	7 (35.0%)	8 (36.4%)
気管支炎	0	0	3 (15.0%)	3 (13.6%)
結膜炎	0	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (14.3%)	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
感染	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
上気道感染	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
腎盂腎炎	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
全身性細菌感染	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
尿路感染	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
膀胱炎	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
口腔ヘルペス	1 (14.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (14.3%)	0	11 (55.0%)	11 (50.0%)
Total number of events	1	0	21	21
注入に伴う反応	1 (14.3%)	0	6 (30.0%)	6 (27.3%)
注射に伴う反応	0	0	6 (30.0%)	6 (27.3%)
挫傷	0	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
外傷性血腫	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
四肢損傷	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
節足動物刺傷	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
肉離れ	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/share/pool_PNH_CSK_share/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_SCS_CSK/prod/output/t_ae_SCS_SE_JPN.out
01MAR2023 10:37

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=7)	Crova [Naive] (N=2)	Crova [Switch] (N=20)	Crova Total (N=22)
筋骨格系および結合組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (14.3%)	0	9 (45.0%)	9 (40.9%)
Total number of events	1	0	14	14
関節痛	0	0	3 (15.0%)	3 (13.6%)
筋肉痛	0	0	3 (15.0%)	3 (13.6%)
背部痛	1 (14.3%)	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
筋骨格硬直	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
筋骨格痛	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
四肢痛	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
尾骨痛	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
変形性関節症	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
変形性脊椎症	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
腱痛	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
胃腸障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (14.3%)	0	8 (40.0%)	8 (36.4%)
Total number of events	1	0	20	20
下痢	1 (14.3%)	0	3 (15.0%)	3 (13.6%)
悪心	0	0	3 (15.0%)	3 (13.6%)
上腹部痛	0	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
腹痛	0	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
口内炎	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
歯の知覚過敏	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
歯痛	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
痔核	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
食中毒	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
腸炎	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
便秘	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
免疫系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	7 (35.0%)	7 (31.8%)
Total number of events	0	0	8	8
３型免疫複合体型反応	0	0	6 (30.0%)	6 (27.3%)
免疫反応	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
皮膚および皮下組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	5 (25.0%)	5 (22.7%)
Total number of events	0	0	7	7
汗疹	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
紫斑	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
点状出血	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
発疹	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
皮膚乾燥	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
皮膚剥脱	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
眼障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	4 (20.0%)	4 (18.2%)
Total number of events	0	0	4	4
ドライアイ	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
眼精疲労	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
結膜出血	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
霧視	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/share/pool_PNH_CSK_share/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_SCS_CSK/prod/output/t_ae_SCS_SE_JPN.out
01MAR2023 10:37

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=7)	Crova [Naive] (N=2)	Crova [Switch] (N=20)	Crova Total (N=22)
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (14.3%)	0	3 (15.0%)	3 (13.6%)
Total number of events	1	0	3	3
ブレイクスルー溶血	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
血管外溶血	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
溶血	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
発熱性好中球減少症	1 (14.3%)	0	0	0
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (14.3%)	0	3 (15.0%)	3 (13.6%)
Total number of events	1	0	4	4
頭痛	1 (14.3%)	0	3 (15.0%)	3 (13.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	3 (15.0%)	3 (13.6%)
Total number of events	0	0	4	4
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
萎縮性鼻炎	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
咳嗽	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
肺陰影	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
心臓障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	3 (15.0%)	3 (13.6%)
Total number of events	0	0	4	4
上室性頻脈	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
心不全	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
動悸	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
臨床検査				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	3 (15.0%)	3 (13.6%)
Total number of events	0	0	6	6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
血小板数減少	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
好中球数減少	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
耳および迷路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
Total number of events	0	0	2	2
回転性めまい	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
腎および尿路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
Total number of events	0	0	2	2
蛋白尿	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
尿路結石	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/share/pool_PNH_CSK_share/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_SCS_CSK/prod/output/t_ae_SCS_SE_JPN.out
01MAR2023 10:37

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=7)	Crova [Naive] (N=2)	Crova [Switch] (N=20)	Crova Total (N=22)
生殖系および乳房障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
Total number of events	0	0	5	5
外陰腟そう痒症	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
不規則月経	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
代謝および栄養障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
Total number of events	0	0	2	2
高尿酸血症	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
低アルブミン血症	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
血管障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
Total number of events	0	0	1	1
高血圧	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
内分泌障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
Total number of events	0	0	1	1
甲状腺機能低下症	0	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/share/pool_PNH_CSK_share/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_SCS_CSK/prod/output/t_ae_SCS_SE_JPN.out
01MAR2023 10:37 Page 4 of 4

[5.3.5.3-1 t_ae_SCS_SE_JPN を再掲]

2.7.4.2.1.10 時期別有害事象

BO42162試験及び BO42161試験において，初回投与から8週ごとに治験薬投与期間を区切り，時期別及び群別に有害事象の初回発現例数を集計した。

BO42162試験において，主要安全性評価期間の新たな有害事象の発現率は，投与開始から8週未満の投与期間に，本剤群（A 群）で84/135例（62.2%），エクリズマブ群（B 群）で42/69例（60.9%）と最も高く，その後投与を継続するにつれて新たに発現する事象は減少した（5.3.5.3-1 aepn_ARMA_SE2_SP2_BO42162，aepn_ARMB_SE1_SP1_BO42162）。B 群の本剤に切替え後の期間，C 群の全投与期間においても同様の傾向であった（5.3.5.3-1 aepn_ARMB_SE2_SP2_BO42162，aepn_ARMC_SE2_SP2_BO42162）。

BO42161試験において，主要安全性評価期間の新たな有害事象の発現率は，投与開始から8週未満の投与期間に，本剤群で30/44例（68.2%），エクリズマブ群（B 群）で21/42例（50.0%）と最も高く，その後投与を継続するにつれて新たに発現する事象は減少した（5.3.5.3-1 aepn_ARMA_SE2_SP2_BO42161，aepn_ARMB_SE1_SP1_BO42161）。B 群の本剤に切替え後の期間，C 群の全投与期間においても同様の傾向であった（5.3.5.3-1 aepn_ARMB_SE2_SP2_BO42161，aepn_ARMC_SE2_SP2_BO42161）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

PNH 患者を対象とした試験で以下の事象が報告された患者においては，個別の安全性の叙述を各総括報告書に示した（5.3.3.1-1 Narratives，5.3.3.1-2 Narratives，5.3.5.1-1 Narratives，5.3.5.1-

2 Narratives，5.3.5.2-1 Narratives 及び5.3.5.2-2 Narratives 参照）。

- 死亡（死亡に至った有害事象を含む）
- 重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 妊娠（パートナーの妊娠を含む）
- 特に注目すべき有害事象

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査

2.7.4.3.1.1 主要安全性評価期間

1) BO42162 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間に高頻度に報告された有害事象の多くは臨床検査値異常であり，その発現率は本剤群（A 群）とエクリズマブ群（B 群）で同程度であった。高頻度に報告された臨床検査値異常のほとんどは基礎疾患に関連するものであった。また，ベースラインから変化が認められた臨床検査値異常の大部分が Grade 1又は2の変化であった（5.3.5.1-1 t_lb_shift_high_bnrind_SE1_SP1_16NOV2022_42162，t_lb_shift_HIGH_SE1_SP1_16NOV2022_42162，t_lb_shift_LOW_SE1_SP1_16NOV2022_42162）。

臨床検査値の結果の詳細は，ランダム化群の主要安全性評価期間は5.3.5.1-1 5.2.8.1に，B 群の本剤に切替え後の期間は5.3.5.1-1 6.3.8.1に，C 群の全投与期間は5.3.5.1-1 7.3.8.1に示した。

2) BO42161 試験

ランダム化群の主要安全性評価期間に高頻度に報告された臨床検査値異常のほとんどは基礎疾患に関連するものであった。また，ベースラインから変化が認められた臨床検査値異常の大部分が Grade 1 又は 2 の変化であった（5.3.5.1-2 t_lb_shift_high_bnrind_SE1_SP1_16NOV2022_42161，t_lb_shift_HIGH_SE1_SP1_16NOV2022_42161，t_lb_shift_LOW_SE1_SP1_16NOV2022_42161）。

臨床検査値の結果の詳細は，ランダム化群の主要安全性評価期間は5.3.5.1-2 5.2.8.1に，B 群の本剤に切替え後の期間は5.3.5.1-2 6.3.8.1に，C 群の全投与期間は5.3.5.1-2 7.3.8.1に示した。

2.7.4.3.1.2 データカットオフ日までの期間

併合解析集団において，エクリズマブ群で20%以上の患者に認められた臨床検査値異常は，好中球数（絶対数）低値（43.9%），赤血球低値（40.5%），ヘマトクリット低値（29.7%），ヘモグロビン低値（27.0%），総白血球数低値（27.0%），直接ビリルビン高値（22.9%）であった（5.3.5.3-1 t_lb_mabn_SCS_SE，t_lb_abn_SCS_HIGH_SE，t_lb_abn_SCS_LOW_SE）。ベースラインからの変化が認められた臨床検査値の大部分が Grade 1又は2の変化であった（5.3.5.3-1 t_lb_shift_high_bnrind_SCS_SE，t_lb_shift_SCS_HIGH_SE，t_lb_shift_SCS_LOW_SE）。

本剤（全体）群で発現率が20%以上であった顕著な臨床検査値異常は好中球数（絶対数）低値（48.6%），赤血球数低値（47.6%），ヘマトクリット低値（40.4%），ヘモグロビン低値（35.9%），リンパ球数（絶対数）低値（25.1%），ビリルビン高値（23.9%），総白血球数低値（29.0%）（5.3.5.3-1 t_lb_mabn_SCS_SE，t_lb_abn_SCS_HIGH_SE，t_lb_abn_SCS_LOW_SE）であった。ベースラインから変化が認められた臨床検査値の大部分が Grade 1又は2の変化であった（5.3.5.3-1 t_lb_shift_high_bnrind_SCS_SE，t_lb_shift_SCS_HIGH_SE，t_lb_shift_SCS_LOW_SE）。

本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群のいずれかの群で発現率が20%以上であった臨床検査値異常（本剤［未治療］群，本剤［切替え］群）は，以下のとおりであった（5.3.5.3-1

t_lb_mabn_SCS_SE，t_lb_abn_SCS_HIGH_SE，t_lb_abn_SCS_LOW_SE）。

- 好中球数（絶対数）低値：53.1%，43.1%
- 赤血球数低値：52.9%，42.2%
- ヘマトクリット低値：40.8%，40.0%
- 総白血球数低値：37.2%，20.5%
- ヘモグロビン低値：36.6%，35.1%
- ビリルビン高値：33.5%，14.1%
- 好中球桿状核球数（絶対数）高値：33.3%，12.5%
- リンパ球数（絶対数）低値：22.5%，28.1%
- 直接ビリルビン高値：21.9%，11.3%

ベースラインからの変化が認められた臨床検査値の大部分が Grade 1又は2の変化であった（ 5.3.5.3-1 t_lb_shift_high_bnrind_SCS_SE , t_lb_shift_SCS_HIGH_SE , t_lb_shift_SCS_LOW_SE）。

2.7.4.3.2 免疫原性

4試験すべての免疫原性の解析結果を Integrated Summary of Immunogenicity（5.3.5.3-3）に示した。

2.7.4.3.2.1 主要安全性評価期間

BO42162試験及び BO42161試験において，主要安全性評価期間に本剤の投与を受けた患者における免疫原性の詳細を，各総括報告書（BO42162試験：5.3.5.1-1 5.6，BO42161試験：5.3.5.1-2 5.6）に示した。

2.7.4.3.2.2 データカットオフ日までの期間

併合解析集団において本剤投与後に本剤（未治療）群の191例中60例（31.4%），本剤（切替え）群の184例中43例（23.4%）で ADA（治療誘発性及び治療増強性）が陽性であった（5.3.5.3-1 t_pd_ada_ISI_IM）。ADA の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，本剤（未治療）群で12.29週（1.1～59.9週），本剤（切替え）群で13.43週（2.1～40.1週）であり，同程度であった（5.3.5.3-1 t_pd_tte_SCS_IM）。

本剤（全体）群では，有害事象の発現率は ADA 陽性患者（89.3%）と ADA 陰性患者（85.7%）で同程度であった（表 2.7.4.3.2.2-1）。重篤な有害事象の発現率は，ADA 陽性患者（18.4%）の方が ADA 陰性患者（13.6%）よりもわずかに高かった。Grade 3以上の有害事象の発現率は，ADA 陽性患者（35.9%）の方が ADA 陰性患者（21.3%）よりも高かった。これらの違いは主に SOC「臨床検査」（ADA 陽性患者：15.5%，ADA 陰性患者：7.0%）及び「血液およびリンパ系障害」（ADA 陽性患者：9.7%，ADA 陰性患者：5.1%）によるものであり，免疫原性に関連するとは考えにくいものであった（5.3.5.3-1 t_ae_SCS_BYADA_GE3_IM）。また，本剤（切替え）群のみで発現した SOC「免疫系障害」（ADA 陽性患者：11.6%，ADA 陰性患者：6.4%）の発現率の違いもあったが，これは ADA ではなく DTDC に起因する III 型過敏症反応に該当する有害事象であり，多くの患者では ADA 陽性の前に発現していた（5.3.5.3-3 5.2.3.5）。臨床効果の消失がみられた11例の患者（2.7.3.5）の一部で，ADA 陽性と同時に報告された Grade 3以上の有害事象が有効性の消失と一致する事象であった（例えば，ブレイクスルー溶血）（5.3.5.3-3 5.2.3.5）。

ADA 陽性患者及び ADA 陰性患者のいずれにおいても，アナフィラキシー又はサイトカイン放出症候群の有害事象は報告されなかった。特定の有害事象の発現率（ADA 陽性患者，ADA 陰性患者）は，注射部位反応が6.8%，6.6%，Infusion related reaction が5.8%，12.5%，III 型過敏症以外の過敏症反応が9.7%，7.7%であった（5.3.5.3-1 t_ae_aesel_SCS_BYADA_IM）。

特に注目すべき有害事象である III 型過敏症反応に該当する有害事象は，本剤（切替え）群の ADA 陽性患者で 23.3%，ADA 陰性患者で 16.3% に認められた（5.3.5.3-1 t_ae_aesi_SCS_BYADA_IM）。

全体的な安全性プロファイルは ADA 陽性患者と ADA 陰性患者で概ね一致しており，ADA 発現による本剤の安全性プロファイルに対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。

表 2.7.4.3.2.2-1 ADA 発現状況別の有害事象の概要（併合解析集団）

Overview of Adverse Events by Crovalimab ADA Status, Immunogenicity Population
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Crova [Naive] (N=191)		Crova [Switch] (N=184)		Crova Total (N=375)	
	ADA NEGATIVE (N=131)	ADA POSITIVE (N=60)	ADA NEGATIVE (N=141)	ADA POSITIVE (N=43)	ADA NEGATIVE (N=272)	ADA POSITIVE (N=103)
Total number of patients with at least one AE	118 (90.1%)	55 (91.7%)	115 (81.6%)	37 (86.0%)	233 (85.7%)	92 (89.3%)
Total number of AEs	731	331	490	202	1221	533
Total number of deaths	1 (0.8%)	1 (1.7%)	1 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (1.0%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0	0	0	0
Total number of patients with at least one						
AE with fatal outcome	1 (0.8%)	1 (1.7%)	1 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (1.0%)
Serious AE	17 (13.0%)	10 (16.7%)	20 (14.2%)	9 (20.9%)	37 (13.6%)	19 (18.4%)
Related Serious AE	6 (4.6%)	1 (1.7%)	3 (2.1%)	2 (4.7%)	9 (3.3%)	3 (2.9%)
Related AE	65 (49.6%)	28 (46.7%)	48 (34.0%)	22 (51.2%)	113 (41.5%)	50 (48.5%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.1%)	0
Related AE leading to dose modification/interruption	1 (0.8%)	1 (1.7%)	3 (2.1%)	1 (2.3%)	4 (1.5%)	2 (1.9%)
Grade 3-5 AE	31 (23.7%)	18 (30.0%)	27 (19.1%)	19 (44.2%)	58 (21.3%)	37 (35.9%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	1 (2.3%)	3 (1.1%)	1 (1.0%)
AE leading to dose modification/interruption	5 (3.8%)	3 (5.0%)	5 (3.5%)	3 (7.0%)	10 (3.7%)	6 (5.8%)

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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 immunogenicity population consists of all patients with at least one ADA assessment.
Patients with treatment-emergent ADAs are considered ADA positive. Patients with no treatment-emergent ADAs are considered ADA negative. All ADA assessments up to CCOD are included to determine ADA status.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ae_oview_SCS_BYADA_IM.out
17FEB2023 17:29

[5.3.5.3-1 t_ae_oview_SCS_BYADA_IM を再掲]

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

バイタルサインの結果の詳細は，各試験の総括報告書に示した（BO42162試験：5.3.5.1-1 5.2.9.1，6.3.9.1及び7.3.9.1，BO42161試験：5.3.5.1-2 5.2.9.1，6.3.9.1及び7.3.9.1，YO42311試験：5.3.5.2-1 5.2.9.1及び5.3.5.2-2 5.2.9.1）。

拡張期血圧，収縮期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温について，BO42162試験，BO42161試験及びYO42311試験おいて臨床的に問題となる変動は認められなかった。

すべての試験で個々の患者に様々なバイタルサイン異常が認められたが，ベースラインと比較して臨床的に重要な変化の明らかなパターンは認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図

心電図検査の結果の詳細は，各試験の総括報告書に示した（BO42162試験：5.3.5.1-1 5.2.9.2，6.3.9.2及び7.3.9.2，BO42161試験：5.3.5.1-2 5.2.9.2，6.3.9.2及び7.3.9.2，YO42311試験：5.3.5.2-1 5.2.9.2）。

BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験において心電図データの大部分では，臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められなかった。

個々の患者にいくつかの臨床的に重要な心電図異常が認められたが，ベースラインと比較してこれらの変化に明らかなパターンはなく，BO42162試験及びBO42161試験では群間に顕著な不均衡は認められなかった。

BO42162試験では，QTcF が450 ms 超かつベースラインからの変化量が60 ms 以上の患者が，主要安全性評価期間の両群で各3例，本剤群のデータカットオフ日までの期間に1例報告されたが，QTcF の異常値と関連する有害事象を発現した患者はいなかった。

BO42161試験では，QTcF が450 ms 超かつベースラインからの変化量が60 ms 以上の患者が主要安全性評価期間のエクリズマブ群で1例，C 群で1例報告されたが，QTcF の異常値と関連する有害事象を発現した患者はいなかった。

YO42311試験では，QTcF が450 ms 超かつベースラインからの変化量が60 ms 以上の患者は報告されなかった。

更に，BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験から得られたクロバリマブ薬物動態と心電図検査の時間を一致させたデータ間の分析結果に基づいても，本剤と QTc 間隔に曝露量依存的な傾向は認められなかった（2.7.2.3.4.2）。

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

各試験で臨床検査，バイタルサイン及び心電図に本剤の投与に関連する重要な所見は認められなかったため，本剤の安全性プロファイルに対する内因性要因の影響の分析では有害事象に着目した。

2.7.4.5.1.1 年齢

併合解析集団の年齢集団別の有害事象の概要を表 2.7.4.5.1.1-1に示した。

本剤（全体）群377例中，18歳未満の患者は11例（2.9%），18歳以上64歳以下の患者は327例（86.7%），65歳以上の患者は39例（10.3%）であった（表 2.7.4.1.3.2-1）。年齢は全体的な安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.4.5.1.1-1 年齢集団別の有害事象の概要（併合解析集団）

Overview of Adverse Events by Age Group at Baseline, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)			Crova [Naive] (N=192)		
	<18 (N=2)	18 - 64 (N=93)	>=65 (N=16)	<18 (N=9)	18 - 64 (N=170)	>=65 (N=13)
Total number of patients with at least one AE	2 (100%)	72 (77.4%)	9 (56.3%)	8 (88.9%)	156 (91.8%)	10 (76.9%)
Total number of AEs	6	255	29	33	976	54
Total number of deaths	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.6%)	2 (15.4%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0	0	0	0
Total number of patients with at least one						
AE with fatal outcome	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.6%)	2 (15.4%)
Serious AE	1 (50.0%)	8 (8.6%)	1 (6.3%)	0	25 (14.7%)	3 (23.1%)
Related Serious AE	0	1 (1.1%)	0	0	6 (3.5%)	1 (7.7%)
Related AE	1 (50.0%)	21 (22.6%)	2 (12.5%)	4 (44.4%)	85 (50.0%)	4 (30.8%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0	0	0	2 (1.2%)	0
Grade 3-5 AE	1 (50.0%)	15 (16.1%)	2 (12.5%)	2 (22.2%)	44 (25.9%)	4 (30.8%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.6%)	0
AE leading to dose modification/interruption	1 (50.0%)	2 (2.2%)	0	0	7 (4.1%)	1 (7.7%)

Age group is given in years and based on Age at initiation of the respective study drug, i.e. for patients in Arm B of BO42161 and BO42162 who become part of the CROVALIMAB [Switch] population after the primary treatment period, baseline is the time point of initiation of Crovalimab in the extension period.
Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ae_oview_SCS_AGE_SE.out
17FEB2023 17:25

Overview of Adverse Events by Age Group at Baseline, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Crova [Switch] (N=185)			Crova Total (N=377)		
	<18 (N=2)	18 - 64 (N=157)	>=65 (N=26)	<18 (N=11)	18 - 64 (N=327)	>=65 (N=39)
Total number of patients with at least one AE	1 (50.0%)	127 (80.9%)	24 (92.3%)	9 (81.8%)	283 (86.5%)	34 (87.2%)
Total number of AEs	1	550	141	34	1526	195
Total number of deaths	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.6%)	2 (5.1%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0	0	0	0
Total number of patients with at least one						
AE with fatal outcome	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.6%)	2 (5.1%)
Serious AE	0	21 (13.4%)	8 (30.8%)	0	46 (14.1%)	11 (28.2%)
Related Serious AE	0	4 (2.5%)	1 (3.8%)	0	10 (3.1%)	2 (5.1%)
Related AE	1 (50.0%)	57 (36.3%)	12 (46.2%)	5 (45.5%)	142 (43.4%)	16 (41.0%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (0.6%)	1 (3.8%)	0	2 (0.6%)	1 (2.6%)
Related AE leading to dose modification/interruption	0	3 (1.9%)	1 (3.8%)	0	5 (1.5%)	1 (2.6%)
Grade 3-5 AE	0	34 (21.7%)	12 (46.2%)	2 (18.2%)	78 (23.9%)	16 (41.0%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (0.6%)	2 (7.7%)	0	2 (0.6%)	2 (5.1%)
AE leading to dose modification/interruption	0	5 (3.2%)	3 (11.5%)	0	12 (3.7%)	4 (10.3%)

Age group is given in years and based on Age at initiation of the respective study drug, i.e. for patients in Arm B of BO42161 and BO42162 who become part of the CROVALIMAB [Switch] population after the primary treatment period, baseline is the time point of initiation of Crovalimab in the extension period.
Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ae_oview_SCS_AGE_SE.out
17FEB2023 17:25

[5.3.5.3-1 t_ae_oview_SCS_AGE_SE を再掲]

2.7.4.5.1.1.1 18歳未満の患者の安全性

併合解析集団で，合計11例の18歳未満（範囲：13～17歳）の患者が本剤の投与を受けた。11例の内訳は BO42162試験の B 群で主要安全性評価期間後に本剤を投与された1例（1[redacted]歳），BO42162試験の C 群の6例（1[redacted]歳が1例，1[redacted]歳が2例，1[redacted]歳が3例），BO42161試験の C 群の1例（1[redacted]歳）及び YO42311 試験の3例（1[redacted]歳が1例，1[redacted]歳が2例）であった（5.3.5.1-1 l_dm_ALL1_16NOV2022_42162，5.3.5.1-2 l_dm_ALL1_16NOV2022_42161，5.3.5.2-1 l_dm_FAP_10FEB2022_42311）。

有害事象は9例（81.8%）に，副作用は5例（45.5%）に発現した。有害事象の大部分は Grade 1又は2であり，Grade 3以上の有害事象は2例（18.2%）に認められた。その内訳は，YO42311試験で好中球数減少（Grade 3）及び血中ビリルビン増加（Grade 3）が各1例であった（5.3.5.2-2 l_ae_SE_10AUG2022_42311）。重篤な有害事象，本剤の投与中止に至った有害事象，本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は認められなかった。この11例の安全性の結果から，18歳未満の患者と18歳以上の患者で本剤の安全性が異なる可能性は示唆されていない。

2.7.4.5.1.1.2 65歳以上の患者の安全性

併合解析集団で，合計39例の65歳以上の患者が本剤の投与を受けた。有害事象は34例（87.2%）に，副作用は16例（41.0%）に発現した。Grade 3以上の有害事象は16例（41.0%）に，Grade 5の有害事象は2例（5.1%）に認められた。重篤な有害事象は11例（28.2%）に認められた。本剤の投与中止に至った有害事象は2例（5.1%）に，本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は4例（10.3%）に認められた。重篤な有害事象及び Grade 3以上の有害事象の発現率は，18歳以上64歳以下の患者と比較して，65歳以上の患者で高かったが，特定の有害事象によるものではなかった（5.3.5.1-1 l_ae_ser_ALL1_16NOV2022_42162，5.3.5.1-2 l_ae_ser_ALL1_16NOV2022_42161，5.3.5.1-1 l_ae_ALL1_16NOV2022_42162，5.3.5.1-2 l_ae_ALL1_16NOV2022_42161）

この39例の安全性の結果から，65歳以上の患者と65歳未満の患者で本剤の安全性が異なる可能性は示唆されていない。

2.7.4.5.1.2 人種

併合解析集団の人種別の有害事象の概要を5.3.5.3-1 t_ae_oview_SCS_RACE_SE に示した。

本剤（全体）群において患者の大部分はアジア人（59.9%）又は白人（35.5%）であった（表 2.7.4.1.3.2-1）。有害事象，重篤な有害事象及び Grade 3以上の有害事象の発現率は，両集団で同程度であった。副作用の発現率は白人（29.9%）よりもアジア人（50.0%）の方が高かった。この傾向は，本剤（未治療）群（28.9%，54.2%），本剤（切替え）群（30.3%，42.9%）及びエクリズマブ群（8.7%，34.5%）でも認められた。この違いの主な要因は SOC「臨床検査」によるものであったが，これは大部分がベースラインに既に存在していた臨床検査値異常，関連する病歴，基礎疾患及び併用薬によって説明可能であり，臨床的な影響を伴わなかったことが確認されている（2.7.4.2.1.2.2）。アジア人と白人の間で臨床的な影響を伴う安全性の違いは示唆されていない。

残りの患者は黒人又はアフリカ系アメリカ人（1.9%）及び不明（2.7%）であった（表 2.7.4.1.3.2-1）。これらの部分集団は患者数が限られているため明確な結論を導くことはできないが，これらの人種により本剤の安全性が異なる可能性は示唆されていない。

2.7.4.5.1.3 性別

併合解析集団の人種別の有害事象の概要を5.3.5.3-1 t_ae_oview_SCS_SEX_SE に示した。

本剤（全体）群において患者の48.8%が女性であった（表 2.7.4.1.3.2-1）。有害事象，重篤な有害事象及び Grade 3以上の有害事象の発現率は，男性と女性で同程度であった。副作用の発

現率は女性（50.5%）の方が男性（36.3%）よりも高かった。この違いの主な要因は SOC「臨床検査」によるものであったが，これらは大部分が臨床的な影響を伴わなかったことが示されており（2.7.4.2.1.2.2），この違いが臨床的に重要である可能性は低く，性別は全体的な安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.4.5.1.4 体重

併合解析集団の体重別の有害事象の概要を5.3.5.3-1 t_ae_oview_SCS_WGHT_SE に示した。

本剤（全体）群において，患者の大部分（96.0%）が体重40 kg 以上100 kg 未満であり，体重が100 kg 以上の患者は15例（4.0%）であった（表 2.7.4.1.3.2-1）。体重100 kg 以上の患者数が限られているため，明確な結論を導くことはできないが，40 kg 以上100 kg 未満の患者と100 kg 以上の患者において定常状態時の血清中クロバリマブのトラフ濃度は同程度であり（2.7.2.3.5.1），曝露量と安全性の解析でも本剤の曝露量と安全性の間に関連性は認められていない（2.7.2.3.4）。

2.7.4.5.2 薬物相互作用

薬物-薬物又は薬物-食物相互作用の評価は実施しなかった。免疫グロブリン G（IgG）のクリアランス経路は低分子薬のクリアランス経路とは異なるため，本剤は薬物代謝酵素シトクロム P450を阻害する他の薬剤と薬物相互作用を示さないと予想される。しかし，本剤とエクリズマブ又はラブリズマブとは異なる C5エピトープに結合するため，治療の切り替え時に本剤，C5 及び他の補体阻害剤からなる DTDC が形成され，III 型過敏症反応が発現する可能性がある。BP39144試験のパート4では，大きな DTDC の形成を最小限に抑え，補体活性の完全阻害に関連する目標濃度を維持するために用法・用量を検討した。DTDC の詳細は，2.7.2.3.6.2に記載した。

2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用

BO42162試験では，本剤群の2例で初回治験薬投与開始後に妊娠検査陽性となった。報告された妊娠の詳細は5.3.5.1-1 5.2.9.3に示した。データカットオフの時点でこれらの妊娠の転記は不明であった。

BO42161試験及び YO42311試験では，妊娠は報告されなかった。BP39144試験では患者のパートナーの妊娠が3件報告されたが，乳児に対する有害な影響は報告されていない。報告された妊娠の詳細は5.3.3.1-2 5.2.3.3に示した。

カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生試験において，本剤の胎盤通過及び出生児における補体活性の低下が認められている。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤の投与が推奨される。

本剤のヒト乳汁中への移行及び哺乳中の児における影響は不明であるが，一般的にヒト IgG はヒト乳汁中に移行することが知られている。治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討する必要がある。

2.7.4.5.4 過量投与

BO42162試験，BO42161試験，YO42311試験及び BP39144試験のいずれの試験においても本剤の過量投与の報告はなかった。

2.7.4.5.5 薬物乱用

本剤の依存性に関する試験は実施していない。本剤の薬理学的特性及び観察された有害事象プロファイルから，乱用のリスクはないことが示唆される。

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

他の C5阻害薬の経験から，C5阻害薬の投与を受けていた患者がその投与を中止し，他の補体阻害剤による治療を開始しない場合には，PNH 症状の重篤な血管内溶血が再発するリスクがあることが知られている。

各試験では治験薬の最終投与から一定期間，安全性フォローアップ期間を設定し安全性情報を収集した（2.7.4.1.1.3.1）。

BO42162試験では11例（A 群：8例，B 群の本剤に切替え後：3例）が本剤の投与を中止し，1例がエクリズマブの投与を中止した。この内本剤の投与を中止した7例は安全性フォローアップ期間に移行した（5.3.5.1-1 4.1，5.3.5.1-1 l_ds_ALL1_16NOV2022_42162）。安全性フォローアップ期間に移行した患者の内，2例はエクリズマブ又はラブリズマブの投与を開始した（5.3.5.1-1 l_cm_ALL1_16NOV2022_42162）。

BO42161試験では10例（A 群：2例，B 群の本剤に切替え後：3例，C 群：5例）が本剤の投与を中止し，2例がエクリズマブの投与を中止した。この内，本剤を投与していた7例，エクリズマブを投与していた2例は安全性フォローアップ期間に移行した（5.3.5.1-2 4.1，7.1.1，5.3.5.1-2 l_ds_ALL1_16NOV2022_42161）。安全性フォローアップ期間に移行した患者の内，本剤の投与を中止した3例はエクリズマブ又はラブリズマブの投与を開始した（5.3.5.1-2 l_cm_ALL1_16NOV2022_42161）。

YO42311試験では1例が死亡により本剤の投与及び試験を中止した（5.3.5.2-2 4.1）。

BP39144試験ではオープンラベル継続投与パートで本剤を投与していた5例が本剤の投与を中止した（5.3.3.1-2 l_ds_SE_AP_01NOV2021_39144）。この内，4例がエクリズマブ又はラブリズマブの投与を開始した（5.3.3.1-2 4.1）。

安全性フォローアップ期間に移行せず試験を終了した患者では情報の入手が限定的であるものの，いずれの試験でも治験薬の投与中止後，他の C5阻害薬に切り替えなかった患者で重篤な溶血は報告されていない（表 2.7.4.11-24，表 2.7.4.11-29，表 2.7.4.11-12，表 2.7.4.11-42）。なお，BP39144試験では，本剤の投与中止後1例で重篤なブレイクスルー溶血が報告された（表 2.7.4.11-42）が，本患者は Day 337に本剤を最終投与した後，Day 365に効果不十分のためオープンラベル継続パートを中止し，同日にエクリズマブに切替えて投与を開始したものの，Day 386に重篤な溶血を発現した患者である（5.3.3.1-2 Narrative 1.2）。

他の補体阻害剤に切り替えることなく本剤の投与を中止する場合は，重篤な血管内溶血の徴候及び症状（LDH 高値，ヘモグロビン値の突然の低下，あるいは疲労，ヘモグロビン尿，腹痛，息切れ［呼吸困難］，主要血管事象［血栓症を含む］，嚥下障害又は勃起不全などの溶血症状の再出現）について，患者を注意深くモニタリングしなければならない。

2.7.4.5.7 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

自動車運転，機械操作及び精神機能に対する本剤の影響を検討する試験は実施されていない。しかし，これまでに報告された薬理活性及び有害事象からは，本剤のこれらへの影響は示唆されていない。

2.7.4.6 市販後データ

現在，利用可能な本剤の市販後データはない。

2.7.4.7 自己投与における本剤の安全性評価

BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験では，治験実施計画書に従い，患者又は介護者は本剤の皮下投与について訓練を受け，Week 9から自己投与が可能となった。

各試験での自己投与の実施状況は2.7.3.6に記載した。本剤の投与期間中に1度でも患者自身

又は介護者により皮下投与が実施された患者を自己投与実施患者と定義し，BO42162試験及びBO42161試験における自己投与の安全性を以下に示した。

1) BO42162 試験

自己投与実施患者の本剤投与期間の有害事象の概要を，群別に以下に示した。

- 5.3.5.3-1 t_ae_oview_ARMA_SE3_SP2_16NOV2022_42162（A 群，全投与期間）
- 5.3.5.3-1 t_ae_oview_ARMB_SE3_SP2_16NOV2022_42162（B 群，本剤に切替え後の期間）
- 5.3.5.3-1 t_ae_oview_ARMC_SE3_SP2_16NOV2022_42162（C 群，全投与期間）

自己投与実施患者の安全性プロファイルは，全体集団の安全性プロファイル（5.3.5.1-1 t_ae_oview_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42162，表 2.7.4.11-8，表 2.7.4.11-9）と大きく異なるものではなかった。

また，自己投与実施患者の自己投与開始後の有害事象の概要を，群別に以下に示し，自己投与開始後に認められた有害事象の一覧を5.3.5.3-1 l_ae_ptcg_SE3_16NOV2022_42162に示した。

- 5.3.5.3-1 t_ae_oview_ptcg_ARMA_SE3_SP2_16NOV2022_42162（A 群，自己投与開始後）
- 5.3.5.3-1 t_ae_oview_ptcg_ARMB_SE3_SP2_16NOV2022_42162（B 群，自己投与開始後）
- 5.3.5.3-1 t_ae_oview_ptcg_ARMC_SE3_SP2_16NOV2022_42162（C 群，自己投与開始後）

自己投与開始後に重篤な有害事象が8例に12件（貧血，骨髄異形成症候群，肺炎，再生不良性貧血，四肢外傷性切断，デング熱，インフルエンザ，鼻出血，上気道感染，ブレイクスルー溶血，感情障害，敗血症性ショックが各1件）発現した。この内，上気道感染は副作用と判断された。自己投与開始後に認められた Grade 3以上の有害事象は，13例に18件であった。その内訳は，好中球数減少及び貧血が2件，肺炎，尿路感染，再生不良性貧血，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，デング熱，鼻出血，上気道感染，白血球数減少，骨髄異形成症候群，ブレイクスルー溶血，感情障害，溶血，敗血症性ショック及び腹水が各1件であった。Grade 4の再生不良性貧血，貧血，骨髄異形成症候群（各1件）を除き，いずれも Grade 3であった。好中球数減少（2件），上気道感染及び白血球数減少（各1件）は副作用と判断された。自己投与開始後に本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。自己投与開始後に本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は1例に1件（Grade 1の悪心）認められたが，本剤との因果関係は否定された。

2) BO42161 試験

自己投与実施患者の本剤投与期間の有害事象の概要を，群別に以下に示した。

- 5.3.5.3-1 t_ae_oview_ARMA_SE3_SP2_16NOV2022_42161（A 群，全投与期間）
- 5.3.5.3-1 t_ae_oview_ARMB_SE3_SP2_16NOV2022_42161（B 群，本剤に切替え後の期間）
- 5.3.5.3-1 t_ae_oview_ARMC_SE3_SP2_16NOV2022_42161（C 群，全投与期間）

自己投与実施患者の安全性プロファイルは，全体集団の安全性プロファイル（5.3.5.1-2 t_ae_oview_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42161，表 2.7.4.11-10，表 2.7.4.11-11）と大きく異なるものではなかった。

また，自己投与実施患者の自己投与開始後の有害事象の概要を，群別に以下に示し，自己投与開始後に認められた有害事象の一覧を5.3.5.3-1 l_ae_ptcg_SE3_16NOV2022_42161に示した。

- 5.3.5.3-1 t_ae_oview_ptcg_ARMA_SE3_SP2_16NOV2022_42161（A 群，自己投与開始後）
- 5.3.5.3-1 t_ae_oview_ptcg_ARMB_SE3_SP2_16NOV2022_42161（B 群，自己投与開始後）
- 5.3.5.3-1 t_ae_oview_ptcg_ARMC_SE3_SP2_16NOV2022_42161（C 群，自己投与開始後）

自己投与開始後に重篤な有害事象が4例に8件（皮膚裂傷，高ビリルビン血症，開放性眼球外傷，ブレイクスルー溶血，発熱性好中球減少症，イレウス，結腸直腸癌，尿路感染が各1件）発現したが，いずれも本剤との因果関係は否定された。自己投与開始後に認められた Grade 3

以上の有害事象は，6例に16件であった。その内訳は，好中球減少症2件，皮膚裂傷，高ビリルビン血症，開放性眼球外傷，ブレイクスルー溶血，発熱性好中球減少症，肝毒性，イレウス，結腸直腸癌，過敏症，高血圧，尿路感染，急性腎障害，糖尿病及び挫傷が各1件であった。結腸直腸癌（Grade 5）及び好中球減少症（Grade 4）の2件を除き，いずれも Grade 3であった。過敏症及び高血圧（各1件）は副作用と判断された。自己投与開始後に本剤の投与中止に至った有害事象，本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

3) 日本部分集団

日本部分集団の自己投与の実施状況は2.7.3.6に示した。在宅自己投与開始後にこの3例に発現した有害事象はいずれも Grade 1又は2であり，重篤な有害事象，本剤の投与中止，本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.3-1 l_ae_ptcg_SE3_16NOV2022_42161）。

以上より，自己投与による安全性上の懸念は認められず，本剤の皮下への自己投与の実施可能性が示された。

2.7.4.8 併合しなかった試験の安全性

2.7.4.8.1 健康被験者を対象とした試験の安全性（BP39144試験，パート1）

BP39144試験は，逐次的な4つのパート及びオープンラベル継続投与パートで構成されるヒト初回投与試験である。健康成人（パート1）又は PNH 患者（未治療の患者又はエクリズマブによる治療を受けていた患者，パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート）における本剤の安全性，忍容性，薬物動態，薬力学及び有効性を評価した（2.7.3.1.2.1.4）。本項では健康成人を対象としたパート1の結果（データカットオフ日：2020年1月29日）を示した。

パート1には，オランダの単一施設から健康成人15例が登録され，全15例が試験を完了した（5.3.3.1-1 Figure 2）。

パート1に登録された健康成人はすべて男性であり，大部分は白人（12/15例）であった。コホート別の年齢の中央値は29～43歳（範囲：21～52歳）であった（5.3.3.1-1 Table 6）。

パート1でみられた有害事象の概要を表 2.7.6.1.1.8-1に，有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-1に，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-2に示した。健康成人における本剤の忍容性は良好であった。主な安全性の結果を以下に示した。

- 有害事象は，本剤を投与した 9 例中 8 例及びプラセボを投与した 6 例中 4 例に認められた。
- 本剤を投与した健康成人で 2 例以上に認められた有害事象は鼻炎（2 例）であり，これらは本剤 75 mg を投与したコホート 1 で報告された。プラセボを投与した健康成人で 2 例以上に認められた有害事象は筋肉痛（2 例）であった。他のすべての有害事象は本剤又はプラセボ投与例において 1 例ずつ認められた。
- 副作用は本剤 75 mg を投与した健康成人 1 例に認められた。
- 発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。
- 死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，特に注目すべき有害事象，又は妊娠は報告されなかった。

2.7.4.8.2 長期投与時の安全性（BP39144試験，パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート）

2.7.4.8.2.1 全体集団の結果

本項では，BP39144試験のパート2，3，4及びオープンラベル継続投与パートで本剤を長期投与した際の安全性の結果（データカットオフ日：2021年11月1日）を示した。なお，本安全性解析ではベースラインからデータカットオフ日までの累積結果を報告しており，これには20週

間の主要安全性評価期間中に報告された安全性データも含まれる。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約は，5.3.3.1-1 4.4.1.2及び4.4.1.3に示した。本試験のパート2～4に登録された44例中43例がオープンラベル継続投与パートに移行し，38例（本剤［未治療］患者：17例，本剤［切替え］患者：21例）がオープンラベル継続投与パートを継続中であった。5例（パート3の本剤［切替え］患者に登録された4例，パート4の A 群で本剤［未治療］患者に登録された1例）がオープンラベル継続投与パートを中止した。中止理由は安全性に関するものではなく，3例（本剤に切り替えた患者3例）は患者の希望，2例（未治療の患者1例，本剤に切り替えた患者1例）は効果不十分であった（5.3.3.1-2 4.1）。

本剤（未治療）の患者の投与期間の中央値（範囲）は3.40年（0.9～4.4年），投与回数の中央値（範囲）は83.5回（19～163回）であった。本剤（切替え）患者の投与期間の中央値（範囲）は2.88年（0.4～3.9年），投与回数の中央値（範囲）は48.5回（11～129回）であった（5.3.3.1-2 Table 5）。

有害事象の概要を表 2.7.6.1.2.6-1に，有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-5に，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-6に示した。全体として，未治療及び切替え PNH 患者において，本剤の長期投与に伴う安全性上の問題は認められず，本剤の忍容性は良好であった。主な安全性の結果は以下のとおりであった。

- 有害事象は，ベースラインからデータカットオフ日までに 44 例中 42 例（95.5%）に少なくとも 1 件認められた。有害事象が認められた患者の割合は本剤（未治療）の患者（94.4%）と本剤（切替え）患者（96.2%）で同程度であった。
- SOC 別で最も発現頻度の高かった有害事象（発現率 50%以上）は，「感染症および寄生虫症」（81.8%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（50.0%）であった。
- 副作用は 14 例（31.8%）（本剤［未治療］患者：4 例，22.2%，本剤［切替え］患者：10 例，38.5%）に認められた。
- 大部分の有害事象（77.3%）は軽度又は中等度であった。
- 死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象は 14 例（31.8%）（本剤［未治療］患者：33.3%，本剤［切替え］患者：30.8%）に少なくとも 1 件認められた。重篤な副作用は，本剤（未治療）患者では 1 例（5.6%）に 1 件（溶血発作［PT：ブレイクスルー溶血］）認められ，本剤（切替え）患者では 1 例（3.8%）に 1 件（上気道感染）認められた（表 2.7.4.11-42）。
- 本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は未治療の患者 18 例中 1 例（5.6%）に認められた。本剤（切替え）患者では用量変更又は休薬に至った有害事象は認められなかった。
- 肝機能検査値異常（特に注目すべき有害事象）が 2 例（4.5%）（本剤［未治療］患者 1 例，本剤［切替え］患者 1 例）に認められた。これらの有害事象は治験薬と関連がないと治験責任医師に判断された。
- 本剤（切替え）患者の 26 例中 2 例（7.7%）に DTDC に関連した III 型過敏症反応（特に注目すべき有害事象）が認められた。本剤（未治療）患者の 1 例では，効果不十分のため本剤の投与を中止後，エクリズマブへの切り替え時に III 型過敏症反応が認められた。
- 治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播（特に注目すべき有害事象）は認められなかった。
- 髄膜炎菌性髄膜炎は認められなかった。
- 感染症は 36 例（81.8%）（本剤［未治療］患者：14 例，77.8%，本剤［切替え］患者：22 例，84.6%）に少なくとも 1 件認められた。
- III 型過敏症反応以外の過敏症は認められなかった。
- 注射部位反応は 2 例（4.5%）（本剤［未治療］患者：1 例，5.6%，本剤［切替え］患者：1 例，3.8%）に少なくとも 1 件認められた。

- Infusion related reaction は本剤（未治療）患者では認められなかった。本剤（切替え）患者では，Infusion related reaction が主要安全性評価期間に 3 例（11.5%）に 5 件認められた。
- 個々の患者では単独の顕著な臨床検査値異常がみられたが，これらの変化には発現時期や用量に関するパターンは認められず，治験薬と関連がないと判断された。
- バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 本試験では，患者のパートナーに 3 件の妊娠が報告されたが，乳児に検出可能で有害な結果は報告されなかった。
- 本剤投与による ADA は，本剤（未治療）患者の 55.6%，本剤（切替え）患者の 30.8%で検出された。ADA の初回発現までの期間の中央値は，本剤（未治療）患者で 15.64 週，本剤（切替え）患者で 17.64 週であった。ADA の発現状況別の有害事象の概要からは，ADA の陽性患者と陰性患者間で有害事象の発現率に明確な違いは認められなかった。

2.7.4.8.2.2 日本部分集団の結果

BP39144試験のパート2，3，4に登録された日本部分集団11例の内訳は，本剤（未治療）患者が4例（パート2に1例，パート4のA群に3例），本剤（切替え）患者が7例（パート3に6例，パート4のB群に1例）であった。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約を表2.7.4.11-43に示した。また，日本部分集団における本剤の曝露状況を表 2.7.4.8.2.2-1に示した。

本剤（未治療）患者の投与期間の中央値（範囲）は2.38年（2.3～4.0年），投与回数の中央値（範囲）は36.0回（35～143回）であった。本剤（切替え）患者の投与期間の中央値（範囲）は3.85年（0.4～3.9年），投与回数の中央値（範囲）は53.0回（11～129回）であった。

表 2.7.4.8.2.2-1　本剤の曝露状況（BP39144試験，パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート，日本部分集団）

Study Treatment Exposure, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients, Japan Subgroup
Protocol: BP39144　Snapshot Date: 11JAN2022　Cutoff Date: 01NOV2021

	Naive (N=4)	Switched (N=7)	Total (N=11)
Total cumulative dose (mg)			
n	4	7	11
Mean (SD)	26633.75 (6848.34)	28685.71 (11872.21)	27939.55 (9985.56)
Median	23440.00	35680.00	29220.00
Min - Max	22760.0 - 36895.0	4400.0 - 36360.0	4400.0 - 36895.0
Number of doses			
n	4	7	11
Mean (SD)	62.5 (53.7)	69.3 (43.3)	66.8 (44.8)
Median	36.0	53.0	52.0
Min - Max	35 - 143	11 - 129	11 - 143
Number of doses received (intravenous, IV)			
n	4	7	11
Mean (SD)	1.50 (1.00)	1.00 (0.00)	1.18 (0.60)
Median	1.00	1.00	1.00
Min - Max	1.0 - 3.0	1.0 - 1.0	1.0 - 3.0
Number of doses received (subcutaneous, SC)			
n	4	7	11
Mean (SD)	61.00 (52.67)	68.29 (43.35)	65.64 (44.42)
Median	35.00	52.00	51.00
Min - Max	34.0 - 140.0	10.0 - 128.0	10.0 - 140.0
Treatment duration (years)			
n	4	7	11
Mean (SD)	2.76 (0.81)	3.05 (1.33)	2.95 (1.13)
Median	2.38	3.85	3.13
Min - Max	2.3 - 4.0	0.4 - 3.9	0.4 - 4.0

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/IA_01NOV2021/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/IA_01NOV2021/prod/output/t_ex_SE_NS_JPN_01NOV2021_39144.out
01MAR2023 10:48　Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_ex_SE_NS_JPN_01NOV2021_39144 を再掲]

日本部分集団の有害事象の概要を表 2.7.4.8.2.2-2に，日本部分集団で認められた有害事象の集計を表 2.7.4.8.2.2-3に，有害事象の一覧を5.3.5.3-1 l_ae_SE_NS_JPN_01NOV2021_39144に示した。

- 有害事象は 10 例（90.9%）（本剤［未治療］患者：4 例［100%］，本剤［切替え］患者：6 例［85.7%］）に認められた。
- 副作用は 6 例（54.5%）（本剤［未治療］患者：2 例［50.0%］，本剤［切替え］患者：4 例［57.1%］）に認められた。
- 死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象は 4 例（36.4%）に 5 件（本剤［未治療］患者：2 例［50.0%］に 3 件，本剤［切替え］患者：2 例［28.6%］に 2 件）認められた。この内訳は本剤（未治療）患者で心筋梗塞，胆管結石及び胆石症が各 1 件，本剤（切替え）患者で血小板数減少及び上気道感染が各 1 件であった。この内重篤な副作用と判断された事象は，本剤（切替え）患者の上気道感染のみであった。
- 重篤な有害事象として報告された胆管結石及び血小板数減少を除き，有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。
- 本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

- 本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

本剤との因果関係，重症度，本剤の投与中止に至った有害事象がなかったこと等を踏まえると，日本部分集団においても本剤の長期投与に伴う安全性上の問題は認められず，忍容性は良好であると考えられた。

表 2.7.4.8.2.2-2 有害事象の概要（BP39144試験，パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート，日本部分集団）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients, Japan Subgroup
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

	Naive (N=4)	Switched (N=7)	Total (N=11)
Total number of patients with at least one AE	4 (100%)	6 (85.7%)	10 (90.9%)
Total number of AEs	24	83	107
Total number of deaths	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0
Total number of patients with at least one			
AE with fatal outcome	0	0	0
Serious AE	2 (50.0%)	2 (28.6%)	4 (36.4%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	0	0	0
Related Serious AE	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
AE leading to dose modification/interruption	0	0	0
Related AE	2 (50.0%)	4 (57.1%)	6 (54.5%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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.

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/IA_01NOV2021/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/IA_01NOV2021/prod/output/t_ae_oview_SE_NS_JPN_01NOV2021_39144.out
01MAR2023 10:48

[5.3.5.3-1 t_ae_oview_SE_NS_JPN_01NOV2021_39144 を再掲]

表 2.7.4.8.2.2-3 有害事象の集計（BP39144試験，パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート，日本部分集団）

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients, Japan Subgroup
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Naive (N=4)	Switched (N=7)	Total (N=11)
Total number of patients with at least one adverse event	4 (100%)	6 (85.7%)	10 (90.9%)
Overall total number of events	24	83	107
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (100%)	6 (85.7%)	10 (90.9%)
Total number of events	5	30	35
上咽頭炎	2 (50.0%)	5 (71.4%)	7 (63.6%)
インフルエンザ	2 (50.0%)	0	2 (18.2%)
胃腸炎	1 (25.0%)	1 (14.3%)	2 (18.2%)
気管支炎	0	2 (28.6%)	2 (18.2%)
上気道感染	0	2 (28.6%)	2 (18.2%)
ウイルス感染	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
皮膚感染	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
癜風	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (50.0%)	5 (71.4%)	7 (63.6%)
Total number of events	3	12	15
発熱	0	3 (42.9%)	3 (27.3%)
倦怠感	0	2 (28.6%)	2 (18.2%)
ワクチン接種部位反応	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
嚢胞	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
疲労	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
歩行障害	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
疼痛	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
皮膚および皮下組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	4 (57.1%)	5 (45.5%)
Total number of events	2	8	10
蕁麻疹	0	2 (28.6%)	2 (18.2%)
そう痒症	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
アトピー性皮膚炎	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
紅斑	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
紫斑	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
湿疹	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
接触皮膚炎	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
皮膚乾燥	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
筋骨格系および結合組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	3 (42.9%)	4 (36.4%)
Total number of events	6	5	11
関節痛	1 (25.0%)	1 (14.3%)	2 (18.2%)
四肢痛	1 (25.0%)	1 (14.3%)	2 (18.2%)
滑液包炎	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
筋骨格硬直	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
筋骨格痛	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
筋肉痛	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
背部痛	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/IA_01NOV2021/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/IA_01NOV2021/prod/output/t_ae_SE_NS_JPN_01NOV2021_39144.out
01MAR2023 10:49

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients, Japan Subgroup
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Naive (N=4)	Switched (N=7)	Total (N=11)
傷害、中毒および処置合併症			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	2 (28.6%)	3 (27.3%)
Total number of events	1	4	5
ワクチン接種合併症	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
挫傷	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
上顎炎	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
皮膚裂傷	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
肋骨骨折	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
神経系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (42.9%)	3 (27.3%)
Total number of events	0	6	6
頭痛	0	2 (28.6%)	2 (18.2%)
浮動性めまい	0	2 (28.6%)	2 (18.2%)
味覚不全	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
胃腸障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (28.6%)	2 (18.2%)
Total number of events	0	5	5
悪心	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
下痢	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
消化不良	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
便秘	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
肝胆道系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	1 (14.3%)	2 (18.2%)
Total number of events	2	1	3
胆管結石	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
胆石症	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
薬物性肝障害	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (28.6%)	2 (18.2%)
Total number of events	0	3	3
咳嗽	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
口腔咽頭痛	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
上気道の炎症	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
腎および尿路障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (50.0%)	0	2 (18.2%)
Total number of events	2	0	2
血尿	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
腎機能障害	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
代謝および栄養障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	1 (14.3%)	2 (18.2%)
Total number of events	1	1	2
低カリウム血症	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
低血糖	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/IA_01NOV2021/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/IA_01NOV2021/prod/output/t_ae_SE_NS_JPN_01NOV2021_39144.out
01MAR2023 10:49

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients, Japan Subgroup
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Naive (N=4)	Switched (N=7)	Total (N=11)
臨床検査			
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (28.6%)	2 (18.2%)
Total number of events	0	2	2
血小板数減少	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
尿中白血球陽性	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
血液およびリンパ系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
Total number of events	0	1	1
ブレイクスルー溶血	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
血管障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
Total number of events	0	1	1
血管炎	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
心臓障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
Total number of events	1	0	1
心筋梗塞	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
生殖系および乳房障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
Total number of events	1	0	1
良性前立腺肥大症	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
精神障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
Total number of events	0	1	1
不眠症	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
免疫系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)
Total number of events	0	3	3
季節性アレルギー	0	1 (14.3%)	1 (9.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/IA_01NOV2021/prod/program/t_ae.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/IA_01NOV2021/prod/output/t_ae_SE_NS_JPN_01NOV2021_39144.out
01MAR2023 10:49 Page 3 of 3

[5.3.5.3-1 t_ae_SE_NS_JPN_01NOV2021_39144 を再掲]

2.7.4.9 Safety Update による安全性情報の更新

2.7.4.9.1 Safety Update Report

安全性の包括的な評価のために併合した BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験の内，BO42162試験及び BO42161試験における長期の安全性の結果（データカットオフ日：2023年5月31日）を追加した Safety Update Report が作成された（5.3.5.3-4）。BO42162試験及び BO42161試験では，主要解析のデータカットオフ日（2022年11月16日）以降，約6カ月間の安全性データが追加された。

Safety Update のデータカットオフ日までの解析においても，本剤は全体として忍容性を維持しており，主要解析のデータカットオフ日までと同様の許容可能な安全性プロファイルを示した。また，新たな安全性シグナルは特定されなかった。したがって，主要解析のデータカット

オフに基づく安全性プロファイルの評価に変更はないと判断した。詳細を以下に示す。

2.7.4.9.1.1 患者の内訳

併合解析の安全性解析対象集団（併合解析集団）（表 2.7.4.1.1.2-1）の例数は，エクリズマブ群及び本剤（未治療）群においては，主要解析のデータカットオフ日までと Safety Update のデータカットオフ日までで変わらなかった。本剤（切替え）群は主要解析のデータカットオフ日では185例であったが，Safety Update のデータカットオフ日までに16例増え，201例となった。この16例の内訳は，BO42161試験の B 群で主要解析のデータカットオフ日以降に主要投与期間（エクリズマブ投与）が完了し，本剤の投与を開始した5例及び主要解析のデータカットオフ日以降に BO42161試験の C 群に登録された11例であった。また，本剤（切替え）群の増加に伴って，本剤（全体）群も主要解析のデータカットオフ日までの377例から16例増え，Safety Update のデータカットオフ日では393例となった（5.3.5.3-4 Table 2）。

2.7.4.9.1.2 治験薬の曝露状況

併合解析集団における Safety Update のデータカットオフ日までの治験薬の曝露状況を以下に示す（5.3.5.3-4 Table 3）。

エクリズマブ群の投与期間の中央値（範囲）は22.14週（0.1～26.1週）であり，主要解析のデータカットオフ日までと同じであった。本剤（全体）群の投与期間の中央値（範囲）は，主要解析のデータカットオフ日までの44.43週（0.1～108.4週）から64.00週（0.1～136.4週）に延長した。本剤（全体）群の投与回数の中央値（範囲）は21回（1～39回）であった。

本剤（未治療）群の投与期間の中央値（範囲）は，主要解析のデータカットオフ日までの52.14週（0.1～107.9週）から68.07週（0.1～136.1週）に延長した。本剤（切替え）群の投与期間の中央値（範囲）は，主要解析のデータカットオフ日までの32.29週（0.3～108.4週）から56.29週（0.3～136.4週）に延長した。投与回数の中央値（範囲）は，本剤（未治療）群で22回（1～39回），本剤（切替え）群で19回（2～39回）であった。

2.7.4.9.1.3 有害事象

併合解析集団における Safety Update のデータカットオフ日までの有害事象の概要を表 2.7.4.9.1.3-1に，100患者年あたりの有害事象の概要を5.3.5.3-4 Table 5に示した。

1) 本剤（全体）群とエクリズマブ群

本剤（全体）群の投与期間はエクリズマブ群の約3倍長かったため，主要な安全性パラメータの発現率はエクリズマブ群と比較して本剤（全体）群で高かったが，観察期間の影響を考慮した100患者年あたりの発現件数は本剤（全体）群とエクリズマブ群で同様であった。Safety Update のデータカットオフ日までの期間においても，本剤の全体的な安全性プロファイルは，C5阻害薬を切り替える患者で予測される III 型過敏症反応を除いて，他の C5阻害薬の既知の安全性プロファイルと一致していた。

- 本剤（全体）群とエクリズマブ群で 100 患者年あたりの発現件数は，有害事象（465.39 件，563.79 件），副作用（130.39 件，137.03 件），Grade 3 以上の有害事象（57.75 件，48.94 件），重篤な有害事象（27.98 件，31.32 件），死亡に至った有害事象（1.59 件，1.96 件）及び重篤な副作用（3.37 件，1.96 件）において同程度であった（5.3.5.3-4 Table 5）。
- 主要解析のデータカットオフ日までと同様に，本剤（全体）群（57.8%）とエクリズマブ群（58.5%）で報告された有害事象の大部分は，Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.3-4 t_ae_ctc_SCS_SE_D120SUR）。
- 本剤（全体）群の 8 例が硬膜下血腫，気道出血，心筋梗塞，結腸直腸癌，COVID-19，COVID-19 肺炎，誤嚥性肺炎及び死亡（原因不明）により死亡し，エクリズマブ群の 1 例が

虚血性脳卒中により死亡した。死亡に至った有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.2-1 l_dd_FAP_10FEB2022_42311，5.3.5.3-4 l_dd_ALL1_31MAY2023_42162，l_dd_ALL1_31May2023_42161）。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象は，主要解析のデータカットオフ日以降には発現しておらず，当該事象の発現率は本剤（全体）群で 1.0%（4 例），エクリズマブ群で 0.9%（1 例）に留まっていた（5.3.5.3-4 t_ae_SCS_DIS_SE_D120SUR）。100 患者年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数は，本剤（全体）群で 0.79 件（95% CI：0.22～2.03 件），エクリズマブ群で 1.96 件（95% CI：0.05～10.91 件）であった。
- 治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は，本剤（全体）群の 4.1%（16 例），エクリズマブ群の 2.7%（3 例）に発現した（5.3.5.3-4 t_ae_SCS_DM_SE_D120SUR）。100 患者年あたりの治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象の発現件数は，本剤（全体）群で 3.57 件（95% CI：2.12～5.65 件），エクリズマブ群で 5.87 件（95% CI：1.21～17.16 件）であった。
- 主要解析のデータカットオフ日までと同様に，本剤（全体）群に特有の有害事象として 3 型免疫複合体型反応（9.7%）及び注射に伴う反応（7.9%）が報告された（5.3.5.3-4 Table 6）。また，特定の有害事象として集計した III 型過敏症反応以外の過敏症反応も本剤（全体）群のみで報告されたが（9.9%，5.3.5.3-4 t_ae_aesel_SCS_SE_D120SUR），これは大部分が注射に伴う反応（PT）によるものであった。これらの発現率は主要解析のデータカットオフ日までと同程度であった（表 2.7.4.2.1.2.2-1）。
- 注射部位反応に該当する有害事象は，主要解析のデータカットオフ日までと同様に，エクリズマブ群では認められず，本剤（全体）群で 8.4%に認められた（5.3.5.3-4 Table 11）。
- Infusion related reaction に該当する有害事象の発現率は，主要解析のデータカットオフ日までと同程度であり，本剤（全体）群で 10.2%，エクリズマブ群で 8.1%であった（5.3.5.3-4 Table 12）。
- 本剤（全体）群及びエクリズマブ群で 100 患者年あたりの発現件数は，感染症が 91.49 件及び 123.33 件，重篤な感染症が 8.73 件及び 13.70 件であり，エクリズマブ群と比較して本剤（全体）群で少なかった（5.3.5.3-4 Table 14）。本剤（全体）群及びエクリズマブ群で，感染症の初回発現までの期間の中央値は 22.14 週及び 7.86 週，重篤な感染症の初回発現までの期間の中央値は 29.79 週及び 6.93 週であり，エクリズマブ群と比較して本剤（全体）群で長かった（5.3.5.3-4 Table 15，t_ae_tte_SCS_INF_SER_SE_D120SUR）。本剤（全体）群及びエクリズマブ群で，感染症の持続期間の中央値は 1.29 週及び 1.57 週，重篤な感染症の持続期間の中央値は 1.71 週及び 1.86 週であり，同程度であった（5.3.5.3-4 Table 16，t_ae_dur_SCS_INF_SER_SE_D120SUR）。
- 主要解析のデータカットオフ日までと同様に，本剤（全体）群及びエクリズマブ群のいずれにおいても，特に注目すべき有害事象である肝機能検査値異常及び治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播は認められなかった。

2) 本剤（未治療）群と本剤（切替え）群

主要解析のデータカットオフ日までと同様に，Safety Update のデータカットオフ日までの期間においても，主要な安全性パラメータは本剤（未治療）群と本剤（切替え）群で同様であり，未治療及び切替え PNH 患者において本剤の忍容性が良好であることが示された。

- 本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群で，有害事象（95.8%，90.5%），Grade 3 以上の有害事象（37.0%，33.8%），副作用（47.9%，40.8%），重篤な有害事象（22.4%，22.9%），重篤な副作用（3.6%，4.0%）の発現率は同程度であった（5.3.5.3-4 Table 4）。
- III 型過敏症反応に該当する有害事象は，本剤に切り替えた患者でのみ DTDC 形成により発現することが予想されたとおり，主要解析のデータカットオフ日までと同様に本剤（切替え）群（19.4%）でのみ発現した（5.3.5.3-4 Table 17）。

- 注射部位反応に該当する有害事象の発現率は，本剤（未治療）群（4.7%）の方が本剤（切替え）群（11.9%）より低かった（5.3.5.3-4 Table 11）。
- Infusion related reaction に該当する有害事象の発現率は，本剤（未治療）群（11.5%）と本剤（切替え）群（9.0%）で同程度であった（5.3.5.3-4 Table 12）。
- 本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群における感染症の発現率（70.3%及び 59.2%），100 患者年あたりの感染症の発現件数（88.46 件及び 94.90 件）及び 100 患者年あたりの重篤な感染症の発現件数（7.87 件及び 9.70 件）は同程度であった（5.3.5.3-4 Table 13，Table14）。本剤（未治療）群では，本剤（切替え）群と比較して，感染症の初回発現までの期間の中央値（30.36 週，13.71 週）及び重篤な感染症の初回発現までの期間の中央値（40.79 週，16.64 週）が長く，感染症の持続期間の中央値（1.14 週，1.43 週）及び重篤な感染症の持続期間の中央値（1.57 週，1.71 週）は同程度であった（5.3.5.3-4 Table 15，t_ae_tte_SCS_INF_SER_SE_D120SUR，Table 16，t_ae_dur_SCS_INF_SER_SE_D120SUR）。
- 主要解析のデータカットオフ日までと同様に，本剤（未治療）群では，本剤（切替え）群と比較して臨床検査値異常の有害事象の発現率が高かったが，これらの事象の大部分は，ベースライン時に既に存在していた臨床検査値異常，関連する病歴，基礎疾患及び併用薬によって説明できることが示されおり（2.7.4.2.1.2.2），この不均衡が臨床的に重要である可能性は低い。

表 2.7.4.9.1.3-1　有害事象の概要（併合解析集団，Safety Update のデータカットオフ日までの期間）

	主要解析のデータカットオフ日[*1]まで				Safety Update のデータカットオフ日[*2]まで			
	エクリズマブ群（111例）	本剤（未治療）群（192例）	本剤（切替え）群（185例）	本剤（全体）群（377例）	エクリズマブ群（111例）	本剤（未治療）群（192例）	本剤（切替え）群（201例）	本剤（全体）群（393例）
Total number of patients with at least one AE	83 (74.8%)	174 (90.6%)	152 (82.2%)	326 (86.5%)	83 (74.8%)	184 (95.8%)	182 (90.5%)	366 (93.1%)
Total number of AEs	290	1063	692	1755	288	1326	1019	2345
Total number of deaths	1 (0.9%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)	1 (0.9%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)	8 (2.0%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0	0	0	0	0	0
Total number of patients with at least one								
AE with fatal outcome	1 (0.9%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)	1 (0.9%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)	8 (2.0%)
Serious AE	10 (9.0%)	28 (14.6%)	29 (15.7%)	57 (15.1%)	10 (9.0%)	43 (22.4%)	46 (22.9%)	89 (22.6%)
Related Serious AE	1 (0.9%)	7 (3.6%)	5 (2.7%)	12 (3.2%)	1 (0.9%)	7 (3.6%)	8 (4.0%)	15 (3.8%)
Related AE	24 (21.6%)	93 (48.4%)	70 (37.8%)	163 (43.2%)	24 (21.6%)	92 (47.9%)	82 (40.8%)	174 (44.3%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.8%)
Related AE leading to dose modification/ interruption	0	2 (1.0%)	4 (2.2%)	6 (1.6%)	0	3 (1.6%)	3 (1.5%)	6 (1.5%)
Grade 3–5 AE	18 (16.2%)	50 (26.0%)	46 (24.9%)	96 (25.5%)	18 (16.2%)	71 (37.0%)	68 (33.8%)	139 (35.4%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	4 (1.1%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	4 (1.0%)
AE leading to dose modification/interruption	3 (2.7%)	8 (4.2%)	8 (4.3%)	16 (4.2%)	3 (2.7%)	8 (4.2%)	8 (4.0%)	16 (4.1%)

[*1] BO42162 試験及び BO42161 試験：2022 年 11 月 16 日，YO42311 試験：2022 年 8 月 10 日

[*2] BO42162 試験及び BO42161 試験：2023 年 5 月 31 日，YO42311 試験：2022 年 8 月 10 日

[5.3.5.3-4 Table 4を改変]

2.7.4.9.2 自己投与における本剤の安全性評価

Safety Update のデータカットオフ日までの BO42162試験及び BO42161試験における自己投与の安全性を以下に示した。Safety Update のデータカットオフ日までの自己投与実施患者は，BO42162試験の A 群で83例，B 群で45例，C 群で5例，BO42161試験の A 群で20例，B 群で19例，C 群で16例であった。主要解析のデータカットオフ日以降，新たに BO42162試験の A 群で4例，B 群で16例，C 群で1例，BO42161試験の A 群で2例，B 群で7例，C 群で4例が自己投与を実施した。

1) BO42162 試験

自己投与実施患者の本剤投与期間の有害事象の概要を，群別に以下に示した。

- 5.3.5.3-5 t_ae_oview_ARMA_SE3_SP2_31MAY2023_42162（A 群，全投与期間）
- 5.3.5.3-5 t_ae_oview_ARMB_SE3_SP2_31MAY2023_42162（B 群，本剤に切替え後の期間）
- 5.3.5.3-5 t_ae_oview_ARMC_SE3_SP2_31MAY2023_42162（C 群，全投与期間）

また，自己投与実施患者の自己投与開始後の有害事象の概要を，群別に以下に示し，自己投与開始後に認められた有害事象の一覧を5.3.5.3-5 l_ae_ptcg_SE3_31MAY2023_42162に示した。

- 5.3.5.3-5 t_ae_oview_ptcg_ARMA_SE3_SP2_31MAY2023_42162（A 群，自己投与開始後）
- 5.3.5.3-5 t_ae_oview_ptcg_ARMB_SE3_SP2_31MAY2023_42162（B 群，自己投与開始後）
- 5.3.5.3-5 t_ae_oview_ptcg_ARMC_SE3_SP2_31MAY2023_42162（C 群，自己投与開始後）

自己投与開始後に重篤な有害事象が25例に39件発現した。この内，上気道感染（1件）は副作用と判断された。自己投与開始後に認められた Grade 3以上の有害事象は，32例に60件（Grade 5：1件，Grade 4：6件，Grade 3：53件）であった。Grade 5の1件（COVID-19），Grade 4の6件（COVID-19，再生不良性貧血，血小板数減少，白血球数減少，貧血及び骨髄異形成症候群が各1件）はいずれも本剤との因果関係が否定された。Grade 3の有害事象の内，好中球数減少（6件），白血球数減少（2件），好中球減少症（1件）及び上気道感染（1件）は副作用と判断された。自己投与開始後に本剤の投与中止に至った有害事象，本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

2) BO42161 試験

自己投与実施患者の本剤投与期間の有害事象の概要を，群別に以下に示した。

- 5.3.5.3-5 t_ae_oview_ARMA_SE3_SP2_31May2023_42161（A 群，全投与期間）
- 5.3.5.3-5 t_ae_oview_ARMB_SE3_SP2_31May2023_42161（B 群，本剤に切替え後の期間）
- 5.3.5.3-5 t_ae_oview_ARMC_SE3_SP2_31May2023_42161（C 群，全投与期間）

また，自己投与実施患者の自己投与開始後の有害事象の概要を，群別に以下に示し，自己投与開始後に認められた有害事象の一覧を5.3.5.3-5 l_ae_ptcg_SE3_31May2023_42161に示した。

- 5.3.5.3-5 t_ae_oview_ptcg_ARMA_SE3_SP2_31May2023_42161（A 群，自己投与開始後）
- 5.3.5.3-5 t_ae_oview_ptcg_ARMB_SE3_SP2_31May2023_42161（B 群，自己投与開始後）
- 5.3.5.3-5 t_ae_oview_ptcg_ARMC_SE3_SP2_31May2023_42161（C 群，自己投与開始後）

自己投与開始後に重篤な有害事象が8例に12件発現したが，いずれも本剤との因果関係は否定された。自己投与開始後に認められた Grade 3以上の有害事象は12例に23件（Grade 5：1件，Grade 4：3件，Grade 3：19件）であった。Grade 5の1件（結腸直腸癌），Grade 4の3件（好中球減少症が3件）はいずれも本剤との因果関係が否定された。Grade 3の有害事象の内，過敏症及び高血圧（各1件）は副作用と判断された。自己投与開始後に本剤の投与中止に至った有害事象，本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

3) 日本部分集団

主要解析のデータカットオフ日までに本剤の在宅自己投与が確認された国内登録例3例では，Safety Update のデータカットオフ日までの期間においても，発現した有害事象はいずれもGrade 1又は2であり，重篤な有害事象，本剤の投与中止，本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.3-5 l_ae_ptcg_SE3_31May2023_42161）。

以上より，Safety Update のデータカットオフ日までの期間においても自己投与による安全性上の懸念は認められず，本剤の皮下への自己投与の実施可能性が示された。

2.7.4.10 参考文献

1） Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, et al. Meningococcal vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69(No. RR-9):1-41.
2） ソリリス®点滴静注300mg 添付文書，アレクシオンファーマ合同会社，2022年9月改訂（第4版）
3） ユルトミリス®点滴静注300mg，HI 点滴静注300mg/3mL，HI 点滴静注1100mg/11mL 添付文書，アレクシオンファーマ合同会社，2022年8月改訂（第6版）
4） 医療関係者のためのワクチンガイドライン．一般社団法人 日本環境感染学会 ワクチン委員会．第3版（2020年6月15日）．[Accessed April 26, 2023] Available at: http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03(4).pdf

2.7.4.11 付録

表 2.7.4.11-1 人口統計学的特性の要約（BO42162試験，ランダム化群）

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Randomized Population
Protocol: BO42162

	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Age (years)		
n	69	135
Mean (SD)	41.9 (16.0)	40.5 (15.2)
Median	38.0	36.0
Min - Max	17 - 78	18 - 76
Age group (years)		
n	69	135
<18	2 (2.9%)	0
18 - 64	58 (84.1%)	122 (90.4%)
>=65	9 (13.0%)	13 (9.6%)
Sex		
n	69	135
Male	35 (50.7%)	77 (57.0%)
Female	34 (49.3%)	58 (43.0%)
Race		
n	69	135
Asian	51 (73.9%)	86 (63.7%)
White	16 (23.2%)	45 (33.3%)
Black or African American	1 (1.4%)	3 (2.2%)
American Indian or Alaska Native	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0
Unknown	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Ethnicity		
n	69	135
Hispanic or Latino	6 (8.7%)	18 (13.3%)
Not Hispanic or Latino	61 (88.4%)	114 (84.4%)
Not Stated	2 (2.9%)	3 (2.2%)
Region		
n	69	135
Rest of Asia Pacific	48 (69.6%)	83 (61.5%)
Europe	12 (17.4%)	36 (26.7%)
Central and South America	2 (2.9%)	12 (8.9%)
Japan	3 (4.3%)	2 (1.5%)
North America	4 (5.8%)	2 (1.5%)
Africa and Middle East	0	0
Weight (kg) at Baseline		
n	69	135
Mean (SD)	67.13 (15.26)	68.32 (15.76)
Median	62.20	66.10
Min - Max	47.0 - 122.0	42.0 - 140.3

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42162/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_RND1_16NOV2022_42162.out
03MAR2023 15:16 Page 1 of 2

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Randomized Population
Protocol: BO42162

	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Weight (kg) category at Baseline		
n	69	135
< 40kg	0	0
>= 40kg - <100kg	66 (95.7%)	131 (97.0%)
>= 100kg	3 (4.3%)	4 (3.0%)
BMI (kg/m^2) at Baseline		
n	69	134
Mean (SD)	24.13 (4.57)	24.21 (4.39)
Median	23.05	23.99
Min - Max	17.1 - 40.9	16.7 - 45.6
History of Smoking		
n	69	135
Never	59 (85.5%)	115 (85.2%)
Current	4 (5.8%)	7 (5.2%)
Former	6 (8.7%)	13 (9.6%)
History of Alcohol Use		
n	69	135
Never	53 (76.8%)	113 (83.7%)
Current	8 (11.6%)	17 (12.6%)
Former	8 (11.6%)	5 (3.7%)
Stratification factor: Number of pRBCs received within 6 months prior to randomization		
n	69	135
0 UNITS	17 (24.6%)	33 (24.4%)
>0 TO<=6 UNITS	34 (49.3%)	68 (50.4%)
>6 UNITS	18 (26.1%)	34 (25.2%)
Stratification factor: Local LDH level prior to randomization		
n	69	135
>=2 TO <=4 X ULN	11 (15.9%)	24 (17.8%)
>4 X ULN	58 (84.1%)	111 (82.2%)

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42162/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_RND1_16NOV2022_42162.out
03MAR2023 15:16 Page 2 of 2

[5.3.5.1-1 t_dm_RND1_16NOV2022_42162 を再掲]

表 2.7.4.11-2 ベースラインの疾患特性の要約（BO42162試験，ランダム化群）

Summary of PNH History, Randomized Population
Protocol: BO42162

	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Age at PNH diagnosis (yr)		
n	69	135
Mean (SD)	37.41 (16.39)	35.81 (15.53)
Median	32.11	30.97
Min - Max	11.2 - 76.8	11.5 - 74.7
Time from PNH diagnosis to enrollment (yr)		
n	69	135
Mean (SD)	4.97 (5.91)	5.22 (7.42)
Median	2.93	2.56
Min - Max	0.0 - 31.0	0.0 - 48.5
History of PNH-relevant conditions prior to enrollment (n, %)		
History of aplastic anemia		
n	69	135
Yes	26 (37.7%)	53 (39.3%)
No	43 (62.3%)	82 (60.7%)
History of myelodysplastic syndrome		
n	69	135
Yes	6 (8.7%)	6 (4.4%)
No	63 (91.3%)	129 (95.6%)
History of renal impairment		
n	69	135
Yes	6 (8.7%)	11 (8.1%)
No	63 (91.3%)	124 (91.9%)
History of major vascular events		
n	69	135
Yes	10 (14.5%)	21 (15.6%)
No	59 (85.5%)	114 (84.4%)
History of pRBC transfusion within 12 months prior to screening		
Number of patients with pRBC transfusion		
n	68	133
Yes	50 (73.5%)	103 (77.4%)
No	18 (26.5%)	30 (22.6%)
Number of units of pRBC transfused		
n	67	132
Mean (SD)	6.63 (8.70)	6.47 (8.27)
Median	3.00	3.75
Min - Max	0.0 - 41.0	0.0 - 43.5

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
* Baseline LDH is defined as the mean of all central LDH values, collected within 28 days prior to the first on-study drug administration including the predose value from Day 1.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm_pnh.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42162/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_pnh_RND1_16NOV2022_42162.out
01MAR2023 10:32 Page 1 of 2

Summary of PNH History, Randomized Population
Protocol: BO42162

	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Number of units of pRBC transfused		
n	67	132
0	18 (26.9%)	30 (22.7%)
0> to <4	16 (23.9%)	36 (27.3%)
>=4 to <14	22 (32.8%)	47 (35.6%)
>=14	11 (16.4%)	19 (14.4%)
Hemoglobin value at Baseline (g/L)		
n	69	135
Mean (SD)	99.68 (87.86)	87.18 (14.06)
Median	87.00	85.00
Min - Max	58.0 - 810.0	63.0 - 135.0
Haptoglobin value at Baseline (g/L)		
n	42	85
Mean (SD)	0.050 (0.000)	0.050 (0.000)
Median	0.050	0.050
Min - Max	0.05 - 0.05	0.05 - 0.05
LDH Value at Baseline (U/L)*		
n	69	134
Mean (SD)	1817.50 (829.09)	1770.61 (790.02)
Median	1811.00	1638.00
Min - Max	475.5 - 4761.5	458.0 - 3804.0
LDH value at Baseline (xULN)*		
n	69	134
Mean (SD)	7.77 (3.54)	7.57 (3.38)
Median	7.74	7.00
Min - Max	2.0 - 20.3	2.0 - 16.3
LDH Level at Baseline		
n	69	134
<2xULN	0	1 (0.7%)
>=2-<=4xULN	10 (14.5%)	22 (16.4%)
>4xULN	59 (85.5%)	111 (82.8%)

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
* Baseline LDH is defined as the mean of all central LDH values, collected within 28 days prior to the first on-study drug administration including the predose value from Day 1.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm_pnh.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42162/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_pnh_RND1_16NOV2022_42162.out
01MAR2023 10:32 Page 2 of 2

[5.3.5.1-1 t_dm_pnh_RND1_16NOV2022_42162 を再掲]

表 2.7.4.11-3 人口統計学的特性の要約（BO42162試験，C 群）

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Arm C, All Patients Population
Protocol: BO42162

	Arm C (N=6)
Age (years)	
n	6
Mean (SD)	16.0 (1.5)
Median	16.5
Min - Max	13 - 17
Age group (years)	
n	6
<18	6 (100%)
18 - 64	0
>=65	0
Sex	
n	6
Male	4 (66.7%)
Female	2 (33.3%)
Race	
n	6
Asian	5 (83.3%)
White	0
Black or African American	0
American Indian or Alaska Native	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0
Unknown	1 (16.7%)
Ethnicity	
n	6
Hispanic or Latino	1 (16.7%)
Not Hispanic or Latino	5 (83.3%)
Not Stated	0
Region	
n	6
Rest of Asia Pacific	5 (83.3%)
Europe	1 (16.7%)
Central and South America	0
Japan	0
North America	0
Africa and Middle East	0
Weight (kg) at Baseline	
n	6
Mean (SD)	69.67 (17.76)
Median	67.75
Min - Max	50.0 - 98.5

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42162/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_ARMC_ALL1_16NOV2022_42162.out
03MAR2023 15:13 Page 1 of 2

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Arm C, All Patients Population
Protocol: BO42162

	Arm C (N=6)
Weight (kg) category at Baseline	
n	6
< 40kg	0
>= 40kg - <100kg	6 (100%)
>= 100kg	0
BMI (kg/m^2) at Baseline	
n	6
Mean (SD)	22.21 (4.14)
Median	22.65
Min - Max	17.3 - 28.5
History of Smoking	
n	6
Never	6 (100%)
Current	0
Former	0
History of Alcohol Use	
n	6
Never	6 (100%)
Current	0
Former	0

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42162/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_ARMC_ALL1_16NOV2022_42162.out
03MAR2023 15:13 Page 2 of 2

[5.3.5.1-1 t_dm_ARMC_ALL1_16NOV2022_42162 を再掲]

表 2.7.4.11-4 人口統計学的特性の要約（BO42161試験，ランダム化群）

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Randomized Population
Protocol: BO42161

	B: Ecu (N=44)	A: Crova (N=45)
Age (years)		
n	44	45
Mean (SD)	49.5 (14.8)	44.4 (15.6)
Median	49.0	42.0
Min - Max	22 - 85	21 - 81
Age group (years)		
n	44	45
<18	0	0
18 - 64	37 (84.1%)	40 (88.9%)
>=65	7 (15.9%)	5 (11.1%)
Sex		
n	44	45
Male	22 (50.0%)	21 (46.7%)
Female	22 (50.0%)	24 (53.3%)
Race		
n	44	45
Asian	7 (15.9%)	9 (20.0%)
White	32 (72.7%)	34 (75.6%)
Black or African American	1 (2.3%)	2 (4.4%)
American Indian or Alaska Native	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0
Unknown	4 (9.1%)	0
Ethnicity		
n	44	45
Hispanic or Latino	8 (18.2%)	8 (17.8%)
Not Hispanic or Latino	31 (70.5%)	36 (80.0%)
Not Stated	5 (11.4%)	1 (2.2%)
Region		
n	44	45
Rest of Asia Pacific	3 (6.8%)	3 (6.7%)
Europe	29 (65.9%)	30 (66.7%)
Central and South America	7 (15.9%)	7 (15.6%)
Japan	4 (9.1%)	5 (11.1%)
North America	1 (2.3%)	0
Africa and Middle East	0	0
Weight (kg) at Baseline		
n	42	44
Mean (SD)	76.54 (18.03)	77.01 (17.47)
Median	75.10	80.00
Min - Max	47.2 - 126.4	45.2 - 120.0

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_RND1_16NOV2022_42161.out
03MAR2023 15:03 Page 1 of 2

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Randomized Population
Protocol: BO42161

	B: Ecu (N=44)	A: Crova (N=45)
Weight (kg) category at Baseline		
n	42	44
< 40kg	0	0
>= 40kg - <100kg	38 (90.5%)	41 (93.2%)
>= 100kg	4 (9.5%)	3 (6.8%)
BMI (kg/m^2) at Baseline		
n	41	42
Mean (SD)	26.65 (5.02)	26.58 (5.18)
Median	25.85	26.27
Min - Max	18.8 - 39.2	17.2 - 37.0
History of Smoking		
n	44	45
Never	32 (72.7%)	40 (88.9%)
Current	1 (2.3%)	3 (6.7%)
Former	11 (25.0%)	2 (4.4%)
History of Alcohol Use		
n	44	45
Never	28 (63.6%)	32 (71.1%)
Current	11 (25.0%)	11 (24.4%)
Former	5 (11.4%)	2 (4.4%)
Stratification factor: Received pRBC transfusion(s) within 12 months prior to randomization		
n	44	45
Yes	11 (25.0%)	12 (26.7%)
No	33 (75.0%)	33 (73.3%)

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_RND1_16NOV2022_42161.out
03MAR2023 15:03 Page 2 of 2

[5.3.5.1-2 t_dm_RND1_16NOV2022_42161 を再掲]

表 2.7.4.11-5 ベースラインの疾患特性の要約（BO42161試験，ランダム化群）

Summary of PNH History, Randomized Population
Protocol: BO42161

	B: Ecu (N=44)	A: Crova (N=45)
Age at PNH diagnosis (yr)		
n	42	43
Mean (SD)	39.13 (14.76)	36.22 (15.38)
Median	37.45	31.53
Min - Max	20.0 - 83.7	17.2 - 79.3
Time from PNH diagnosis to enrollment (yr)		
n	42	43
Mean (SD)	11.17 (7.05)	8.03 (6.56)
Median	10.43	6.34
Min - Max	0.8 - 28.0	0.0 - 26.8
History of PNH-relevant conditions prior to enrollment (n, %)		
History of aplastic anemia		
n	44	45
Yes	16 (36.4%)	15 (33.3%)
No	28 (63.6%)	30 (66.7%)
History of myelodysplastic syndrome		
n	44	45
Yes	0	0
No	44 (100%)	45 (100%)
History of renal impairment		
n	44	45
Yes	8 (18.2%)	7 (15.6%)
No	36 (81.8%)	38 (84.4%)
History of major vascular events		
n	44	45
Yes	10 (22.7%)	10 (22.2%)
No	34 (77.3%)	35 (77.8%)
History of pRBC transfusion within 12 months prior to screening		
Number of patients with pRBC transfusion		
n	44	44
Yes	11 (25.0%)	10 (22.7%)
No	33 (75.0%)	34 (77.3%)
Number of units of pRBC transfused		
n	44	44
Mean (SD)	2.32 (5.43)	1.55 (3.72)
Median	0.00	0.00
Min - Max	0.0 - 24.0	0.0 - 14.0

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
* Baseline LDH is defined as the mean of all central LDH values, collected within 28 days prior to the first on-study drug administration including the predose value from Day 1.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm_pnh.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_pnh_RND1_16NOV2022_42161.out
28FEB2023 17:46

Summary of PNH History, Randomized Population
Protocol: BO42161

	B: Ecu (N=44)	A: Crova (N=45)
Number of units of pRBC transfused		
n	44	44
0	33 (75.0%)	34 (77.3%)
0> to <4	3 (6.8%)	4 (9.1%)
>=4 to <14	5 (11.4%)	4 (9.1%)
>=14	3 (6.8%)	2 (4.5%)
Hemoglobin value at Baseline (g/L)		
n	42	44
Mean (SD)	107.27 (17.66)	109.74 (19.96)
Median	106.50	112.50
Min - Max	68.0 - 144.0	72.0 - 153.0
Haptoglobin value at Baseline (g/L)		
n	42	43
Mean (SD)	0.198 (0.269)	0.265 (0.447)
Median	0.050	0.050
Min - Max	0.05 - 1.09	0.05 - 2.18
LDH Value at Baseline (U/L)*		
n	42	44
Mean (SD)	234.20 (55.27)	249.16 (65.54)
Median	225.50	237.50
Min - Max	155.5 - 455.5	138.0 - 406.0
LDH value at Baseline (xULN)*		
n	42	44
Mean (SD)	1.00 (0.24)	1.06 (0.28)
Median	0.96	1.01
Min - Max	0.7 - 1.9	0.6 - 1.7
LDH Level at Baseline		
n	42	44
<ULN	24 (57.1%)	20 (45.5%)
>=ULN<=1.5xULN	16 (38.1%)	21 (47.7%)
>1.5xULN	2 (4.8%)	3 (6.8%)

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
* Baseline LDH is defined as the mean of all central LDH values, collected within 28 days prior to the first on-study drug administration including the predose value from Day 1.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm_pnh.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_pnh_RND1_16NOV2022_42161.out
28FEB2023 17:46 Page 2 of 2

[5.3.5.1-2 Table 10 を再掲]

表 2.7.4.11-6 人口統計学的特性の要約（BO42161試験，C 群）

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Arm C, All Patients Population
Protocol: BO42161

	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
Age (years)					
n	1	21	10	6	38
Mean (SD)	16.0 (NE)	45.5 (11.6)	35.5 (13.6)	58.2 (17.3)	44.1 (15.2)
Median	16.0	45.0	32.0	58.0	42.5
Min - Max	16 - 16	27 - 70	20 - 58	38 - 80	16 - 80
Age group (years)					
n	1	21	10	6	38
<18	1 (100%)	0	0	0	1 (2.6%)
18 - 64	0	20 (95.2%)	10 (100%)	3 (50.0%)	33 (86.8%)
>=65	0	1 (4.8%)	0	3 (50.0%)	4 (10.5%)
Sex					
n	1	21	10	6	38
Male	1 (100%)	12 (57.1%)	4 (40.0%)	2 (33.3%)	19 (50.0%)
Female	0	9 (42.9%)	6 (60.0%)	4 (66.7%)	19 (50.0%)
Race					
n	1	21	10	6	38
Asian	0	11 (52.4%)	0	6 (100%)	17 (44.7%)
White	1 (100%)	9 (42.9%)	6 (60.0%)	0	16 (42.1%)
Black or African American	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
Unknown	0	1 (4.8%)	3 (30.0%)	0	4 (10.5%)

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_ARMC_ALL1_16NOV2022_42161.out
03MAR2023 15:00

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Arm C, All Patients Population
Protocol: BO42161

	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
Ethnicity					
n	1	21	10	6	38
Hispanic or Latino	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	2 (5.3%)
Not Hispanic or Latino	1 (100%)	20 (95.2%)	5 (50.0%)	6 (100%)	32 (84.2%)
Not Stated	0	0	4 (40.0%)	0	4 (10.5%)
Region					
n	1	21	10	6	38
Rest of Asia Pacific	0	7 (33.3%)	0	1 (16.7%)	8 (21.1%)
Europe	1 (100%)	9 (42.9%)	8 (80.0%)	0	18 (47.4%)
Central and South America	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
Japan	0	3 (14.3%)	0	5 (83.3%)	8 (21.1%)
North America	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	2 (5.3%)
Africa and Middle East	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Weight (kg) at Baseline					
n	1	21	10	6	38
Mean (SD)	53.00 (NE)	69.22 (13.90)	67.95 (11.15)	65.88 (19.57)	67.93 (13.93)
Median	53.00	69.50	65.95	66.15	68.50
Min - Max	53.0 - 53.0	46.0 - 91.0	48.1 - 82.0	44.0 - 89.2	44.0 - 91.0
Weight (kg) category at Baseline					
n	1	21	10	6	38
< 40kg	0	0	0	0	0
>= 40kg - <100kg	1 (100%)	21 (100%)	10 (100%)	6 (100%)	38 (100%)
>= 100kg	0	0	0	0	0

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_ARMC_ALL1_16NOV2022_42161.out

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Arm C, All Patients Population
Protocol: BO42161

	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
BMI (kg/m^2) at Baseline					
n	1	20	10	6	37
Mean (SD)	17.11 (NE)	24.03 (3.65)	24.32 (2.00)	24.14 (3.83)	23.94 (3.38)
Median	17.11	23.79	24.33	24.88	24.00
Min - Max	17.1 - 17.1	18.0 - 30.1	21.7 - 27.7	19.1 - 28.8	17.1 - 30.1
History of Smoking					
n	1	21	10	6	38
Never	1 (100%)	17 (81.0%)	9 (90.0%)	4 (66.7%)	31 (81.6%)
Current	0	0	0	0	0
Former	0	4 (19.0%)	1 (10.0%)	2 (33.3%)	7 (18.4%)
History of Alcohol Use					
n	1	21	10	6	38
Never	1 (100%)	15 (71.4%)	7 (70.0%)	1 (16.7%)	24 (63.2%)
Current	0	2 (9.5%)	2 (20.0%)	0	4 (10.5%)
Former	0	4 (19.0%)	1 (10.0%)	5 (83.3%)	10 (26.3%)

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_ARMC_ALL1_16NOV2022_42161.out
03MAR2023 15:00 Page 3 of 3

[5.3.5.1-2 t_dm_ARMC_ALL1_16NOV2022_42161 を再掲]

表 2.7.4.11-7 ベースラインの疾患特性の要約（BO42161試験，C 群）

Summary of PNH History, Arm C, All Patients Population
Protocol: BO42161

	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)
Age at PNH diagnosis (yr)				
n	1	20	10	6
Mean (SD)	13.04 (NE)	34.27 (12.12)	24.68 (9.11)	53.30 (19.54)
Median	13.04	33.26	23.44	52.28
Min - Max	13.0 - 13.0	11.4 - 61.4	15.0 - 42.2	25.9 - 80.1
Time from PNH diagnosis to enrollment (yr)				
n	1	20	10	6
Mean (SD)	3.80 (NE)	12.31 (11.62)	11.39 (10.57)	5.34 (4.78)
Median	3.80	9.62	6.52	5.81
Min - Max	3.8 - 3.8	0.6 - 50.3	0.8 - 27.1	0.1 - 13.0
History of PNH-relevant conditions prior to enrollment (n, %)				
History of aplastic anemia				
n	1	21	10	6
Yes	0	9 (42.9%)	2 (20.0%)	1 (16.7%)
No	1 (100%)	12 (57.1%)	8 (80.0%)	5 (83.3%)
History of myelodysplastic syndrome				
n	1	21	10	6
Yes	0	0	0	0
No	1 (100%)	21 (100%)	10 (100%)	6 (100%)
History of renal impairment				
n	1	21	10	6
Yes	0	4 (19.0%)	1 (10.0%)	2 (33.3%)
No	1 (100%)	17 (81.0%)	9 (90.0%)	4 (66.7%)

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
* Baseline LDH is defined as the mean of all central LDH values, collected within 28 days prior to the first on study drug administration including the predose value from Day 1. Switch Baseline LDH is defined as the mean of all central LDH values, collected within 28 days of first dose of Crova including the predose value from switch Day 1.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm_pnh.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_pnh_ARMCEF_ALL1_16NOV2022_42161.out
28FEB2023 17:51 Page 1 of 3

Summary of PNH History, Arm C, All Patients Population
Protocol: BO42161

	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)
History of major vascular events				
n	1	21	10	6
Yes	0	2 (9.5%)	0	3 (50.0%)
No	1 (100%)	19 (90.5%)	10 (100%)	3 (50.0%)
History of pRBC transfusion within 12 months prior to screening				
Number of patients with pRBC transfusion				
n	1	21	10	6
Yes	0	3 (14.3%)	4 (40.0%)	3 (50.0%)
No	1 (100%)	18 (85.7%)	6 (60.0%)	3 (50.0%)
Number of units of pRBC transfused				
n	1	21	10	6
Mean (SD)	0.00 (NE)	0.57 (1.80)	1.80 (3.08)	14.00 (21.39)
Median	0.00	0.00	0.00	4.00
Min - Max	0.0 - 0.0	0.0 - 8.0	0.0 - 8.0	0.0 - 54.0
Number of units of pRBC transfused				
n	1	21	10	6
0	1 (100%)	18 (85.7%)	6 (60.0%)	3 (50.0%)
0> to <4	0	2 (9.5%)	2 (20.0%)	0
>=4 to <14	0	1 (4.8%)	2 (20.0%)	1 (16.7%)
>=14	0	0	0	2 (33.3%)
Hemoglobin value at Baseline (g/L)				
n	1	21	10	6
Mean (SD)	149.00 (NE)	109.76 (20.02)	97.36 (19.47)	89.83 (19.50)
Median	149.00	108.00	103.50	83.00
Min - Max	149.0 - 149.0	76.0 - 151.0	59.6 - 119.0	78.0 - 129.0

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
* Baseline LDH is defined as the mean of all central LDH values, collected within 28 days prior to the first on study drug administration including the predose value from Day 1. Switch Baseline LDH is defined as the mean of all central LDH values, collected within 28 days of first dose of Crova including the predose value from switch Day 1.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm_pnh.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_pnh_ARMCEF_ALL1_16NOV2022_42161.out
28FEB2023 17:51 Page 2 of 3

Summary of PNH History, Arm C, All Patients Population
Protocol: BO42161

	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)
Haptoglobin value at Baseline (g/L)				
n	1	21	10	6
Mean (SD)	0.050 (NE)	0.157 (0.183)	0.154 (0.223)	0.050 (0.000)
Median	0.050	0.050	0.050	0.050
Min - Max	0.05 - 0.05	0.05 - 0.64	0.05 - 0.74	0.05 - 0.05
LDH Value at Baseline (U/L)*				
n	1	21	10	6
Mean (SD)	358.50 (NE)	234.07 (46.51)	229.10 (52.49)	1826.00 (1585.41)
Median	358.50	237.00	220.50	1436.25
Min - Max	358.5 - 358.5	152.0 - 320.0	159.0 - 308.0	412.0 - 4846.5
LDH value at Baseline (xULN)*				
n	1	21	10	6
Mean (SD)	1.53 (NE)	1.00 (0.20)	0.98 (0.22)	7.80 (6.78)
Median	1.53	1.01	0.94	6.14
Min - Max	1.5 - 1.5	0.6 - 1.4	0.7 - 1.3	1.8 - 20.7
LDH Level at Baseline				
n	1	21	10	6
<ULN	0	10 (47.6%)	5 (50.0%)	0
>=ULN<=1.5xULN	0	11 (52.4%)	5 (50.0%)	0
>1.5xULN	1 (100%)	0	0	6 (100%)

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug in the primary treatment period.
* Baseline LDH is defined as the mean of all central LDH values, collected within 28 days prior to the first on study drug administration including the predose value from Day 1. Switch Baseline LDH is defined as the mean of all central LDH values, collected within 28 days of first dose of Crova including the predose value from switch Day 1.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_dm_pnh.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_dm_pnh_ARMCEF_ALL1_16NOV2022_42161.out
28FEB2023 17:51 Page 3 of 3

[5.3.5.1-2 t_dm_pnh_ARMCEF_ALL1_16NOV2022_42161 を再掲]

表 2.7.4.11-8　有害事象の概要（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間）

Overview of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

	B: After Switch to Crova (N=68)
Total number of patients with at least one AE	50 (73.5%)
Total number of AEs	167
Total number of deaths	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	0
Serious AE	6 (8.8%)
Related Serious AE	0
Related AE	25 (36.8%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	2 (2.9%)
Grade 3-5 AE	13 (19.1%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (1.5%)
AE leading to dose modification/interruption	3 (4.4%)

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42162/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_ae_oview_ARMB_SE2_SP2_16NOV2022_42162.out
15FEB2023 12:28 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 42 を再掲]

表 2.7.4.11-9 有害事象の概要（BO42162試験，C 群の全投与期間）

Overview of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

	Arm C (N=6)
Total number of patients with at least one AE	5 (83.3%)
Total number of AEs	15
Total number of deaths	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	0
Serious AE	0
Related Serious AE	0
Related AE	1 (16.7%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0
Grade 3-5 AE	0
AE leading to withdrawal from treatment	0
AE leading to dose modification/interruption	0

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42162/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_ae_oview_ARMC_SE2_SP2_16NOV2022_42162.out
17FEB2023 17:55 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 53 を再掲]

表 2.7.4.11-10　有害事象の概要（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間）

Overview of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

	B: After Switch to Crova (N=35)
Total number of patients with at least one AE	30 (85.7%)
Total number of AEs	121
Total number of deaths	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	0
Serious AE	4 (11.4%)
Related Serious AE	1 (2.9%)
Related AE	16 (45.7%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	1 (2.9%)
Related AE leading to dose modification/interruption	0
Grade 3-5 AE	9 (25.7%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (2.9%)
AE leading to dose modification/interruption	0

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_ae_oview_ARMB_SE2_SP2_16NOV2022_42161.out
15FEB2023 11:44 Page 1 of 1

[5.3.5.1-2 Table 38 を再掲]

表 2.7.4.11-11 有害事象の概要（BO42161試験，C 群の全投与期間）

Overview of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
Total number of patients with at least one AE	0	18 (85.7%)	10 (100%)	5 (83.3%)	33 (86.8%)
Total number of AEs	0	129	47	34	210
Total number of deaths	0	0	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0	0	0
Total number of patients with at least one					
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0
Serious AE	0	7 (33.3%)	2 (20.0%)	0	9 (23.7%)
Related Serious AE	0	3 (14.3%)	1 (10.0%)	0	4 (10.5%)
Related AE	0	10 (47.6%)	3 (30.0%)	2 (33.3%)	15 (39.5%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Related AE leading to dose modification/interruption	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	2 (5.3%)
Grade 3-5 AE	0	9 (42.9%)	3 (30.0%)	2 (33.3%)	14 (36.8%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
AE leading to dose modification/interruption	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	4 (10.5%)

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_ae_oview_ARMC_SE2_SP2_16NOV2022_42161.out
15FEB2023 11:46 Page 1 of 1

[5.3.5.1-2 Table 56 を再掲]

表 2.7.4.11-12　重篤な有害事象の一覧（YO42311試験）

Listing of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

Treatment: Crova

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Date of First Exposure to Treatment	Study Day of Onset	AE Duration in Days	Serious	Most Extreme Intensity	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for SAE	Action Taken with Study Drug (2): Crovalimab IV/SC
336768/[redacted] - 4[redacted]/F/Asian									
乳房障害	[redacted]20[redacted]	381*		Yes	3	No	3	No	6/2
336768/[redacted] - 3[redacted]/F/Asian									
類腱腫	[redacted]20[redacted]	97	13	Yes	3	No	3	No	6/2
336768/[redacted] - 2[redacted]/F/Asian									
胆管結石	[redacted]20[redacted]	86	32	Yes	4	No	3	No	6/2
336772/[redacted] - 2[redacted]/M/Asian									
メラノサイト性母斑	[redacted]20[redacted]	1*		Yes	2	No	3	Yes	6/2
336772/[redacted] - 3[redacted]/M/Asian									
菌血症	[redacted]20[redacted]	156		Yes	3	Yes	2	Yes	6/2
硬膜下血腫	[redacted]20[redacted]	156	1	Yes	5	No	1	Yes	6/2
血小板減少症	[redacted]20[redacted]	57		Yes	4	No	2	Yes	6/2
336773/[redacted] - 5[redacted]/F/Asian									
血小板数減少	[redacted]20[redacted]	8		Yes	4	No	2	No	6/2

(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.
* Study day derived from imputed onset date.
CCOD: 10AUG2022 Data Extract Date: 26OCT2022

[5.3.5.2-2 l_ae_SER_SE_10AUG2022_42311 を改変]

表 2.7.4.11-13　発現率が5%以上の有害事象（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間）

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5%, Crovalimab Safety Period,
Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=68)
感染症および寄生虫症	
ＣＯＶＩＤ－１９	6 (8.8%)
臨床検査	
白血球数減少	8 (11.8%)
好中球数減少	4 (5.9%)
免疫系障害	
３型免疫複合体型反応	11 (16.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	4 (5.9%)
神経系障害	
頭痛	4 (5.9%)
傷害、中毒および処置合併症	
注射に伴う反応	4 (5.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Displayed are MedDRA preferred terms that occurred in >= 5% of patients in the treatment group displayed.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-1 Table 43 を改変]

表 2.7.4.11-14　発現率が5%以上の有害事象（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間）

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5%, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=35)
感染症および寄生虫症	
ＣＯＶＩＤ－１９	9 (25.7%)
インフルエンザ	2 (5.7%)
咽頭炎	2 (5.7%)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	3 (8.6%)
背部痛	3 (8.6%)
筋痙縮	2 (5.7%)
傷害、中毒および処置合併症	
注射に伴う反応	5 (14.3%)
注入に伴う反応	4 (11.4%)
挫傷	2 (5.7%)
胃腸障害	
嚥下痛	2 (5.7%)
免疫系障害	
３型免疫複合体型反応	8 (22.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	2 (5.7%)
発熱	2 (5.7%)
神経系障害	
頭痛	3 (8.6%)
血液およびリンパ系障害	
血小板減少症	2 (5.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Displayed are MedDRA preferred terms that occurred in >= 5% of patients in the treatment group displayed.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Page 1 of 1

[5.3.5.1-2 Table 39 を改変]

表 2.7.4.11-15 発現率が5%以上の有害事象（BO42161試験，C 群の全投与期間）

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5%, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
感染症および寄生虫症					
ＣＯＶＩＤ－１９	0	3 (14.3%)	3 (30.0%)	1 (16.7%)	7 (18.4%)
上咽頭炎	0	3 (14.3%)	0	2 (33.3%)	5 (13.2%)
尿路感染	0	1 (4.8%)	2 (20.0%)	0	3 (7.9%)
上気道感染	0	0	1 (10.0%)	1 (16.7%)	2 (5.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱	0	6 (28.6%)	1 (10.0%)	0	7 (18.4%)
末梢性浮腫	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	4 (10.5%)
疲労	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	3 (7.9%)
筋骨格系および結合組織障害					
筋肉痛	0	4 (19.0%)	0	1 (16.7%)	5 (13.2%)
関節痛	0	3 (14.3%)	1 (10.0%)	0	4 (10.5%)
背部痛	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	3 (7.9%)
四肢痛	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	3 (7.9%)
胃腸障害					
悪心	0	4 (19.0%)	0	0	4 (10.5%)
腹痛	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	3 (7.9%)
下痢	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	3 (7.9%)
免疫系障害					
３型免疫複合体型反応	0	5 (23.8%)	2 (20.0%)	0	7 (18.4%)
４型過敏症	0	2 (9.5%)	0	0	2 (5.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Displayed are MedDRA preferred terms that occurred in >= 5% of patients overall in Arm C.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5%, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
傷害、中毒および処置合併症					
注入に伴う反応	0	3 (14.3%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	5 (13.2%)
注射に伴う反応	0	4 (19.0%)	0	1 (16.7%)	5 (13.2%)
臨床検査					
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	2 (5.3%)
神経系障害					
頭痛	0	4 (19.0%)	2 (20.0%)	1 (16.7%)	7 (18.4%)
皮膚および皮下組織障害					
発疹	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	3 (7.9%)
血液およびリンパ系障害					
溶血	0	3 (14.3%)	0	0	3 (7.9%)
耳および迷路障害					
耳痛	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	2 (5.3%)
血管障害					
高血圧	0	1 (4.8%)	0	1 (16.7%)	2 (5.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Displayed are MedDRA preferred terms that occurred in >= 5% of patients overall in Arm C.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 t_ae_inc_I05_ARMC_SE2_SP2_16NOV2022_42161 を改変]

表 2.7.4.11-16 副作用の集計（併合解析集団）

Summary of Related Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Total number of patients with at least one adverse event	24 (21.6%)	93 (48.4%)	70 (37.8%)	163 (43.2%)
Overall total number of events	70	423	155	578
臨床検査				
Total number of patients with at least one adverse event	7 (6.3%)	56 (29.2%)	9 (4.9%)	65 (17.2%)
Total number of events	27	282	18	300
白血球数減少	7 (6.3%)	30 (15.6%)	7 (3.8%)	37 (9.8%)
好中球数減少	7 (6.3%)	32 (16.7%)	4 (2.2%)	36 (9.5%)
抱合ビリルビン増加	0	16 (8.3%)	0	16 (4.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	16 (8.3%)	0	16 (4.2%)
血中ビリルビン増加	0	13 (6.8%)	0	13 (3.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	11 (5.7%)	0	11 (2.9%)
血小板数減少	0	6 (3.1%)	2 (1.1%)	8 (2.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	6 (3.1%)	1 (0.5%)	7 (1.9%)
血中非抱合ビリルビン増加	0	4 (2.1%)	0	4 (1.1%)
リンパ球数減少	0	3 (1.6%)	0	3 (0.8%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
補体成分Ｃ３増加	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
血中フィブリノゲン減少	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
体重増加	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of patients with at least one adverse event	9 (8.1%)	25 (13.0%)	28 (15.1%)	53 (14.1%)
Total number of events	10	29	45	74
注入に伴う反応	9 (8.1%)	22 (11.5%)	16 (8.6%)	38 (10.1%)
注射に伴う反応	0	6 (3.1%)	17 (9.2%)	23 (6.1%)
免疫系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (1.0%)	34 (18.4%)	36 (9.5%)
Total number of events	0	3	36	39
３型免疫複合体型反応	0	0	33 (17.8%)	33 (8.8%)
過敏症	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Related Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.8%)	22 (11.5%)	4 (2.2%)	26 (6.9%)
Total number of events	2	29	5	34
上気道感染	1 (0.9%)	14 (7.3%)	0	14 (3.7%)
尿路感染	1 (0.9%)	5 (2.6%)	0	5 (1.3%)
上咽頭炎	0	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (1.3%)
菌血症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
肺炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
敗血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
皮膚感染	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
膣感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
胃腸障害				
Total number of patients with at least one adverse event	4 (3.6%)	7 (3.6%)	6 (3.2%)	13 (3.4%)
Total number of events	4	10	9	19
悪心	1 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	4 (1.1%)
腹痛	1 (0.9%)	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
下痢	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
歯痛	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
腹部膨満	2 (1.8%)	0	0	0
便秘	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
消化不良	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
胃腸の炎症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
歯肉痛	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
歯肉腫脹	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
直腸出血	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
嘔吐	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.8%)	8 (4.2%)	6 (3.2%)	14 (3.7%)
Total number of events	2	20	6	26
発熱	0	4 (2.1%)	0	4 (1.1%)
疲労	1 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
無力症	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
注射部位反応	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
末梢性浮腫	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
浮腫	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
胸痛	1 (0.9%)	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Related Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
皮膚および皮下組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.8%)	10 (5.2%)	2 (1.1%)	12 (3.2%)
Total number of events	2	15	3	18
発疹	1 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
ざ瘡	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
脱毛症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
水疱	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
皮膚炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
斑状出血	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
神経皮膚炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
点状出血	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
紫斑	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
丘疹性皮疹	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
蕁麻疹	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
慢性蕁麻疹	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
そう痒症	1 (0.9%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (2.7%)	7 (3.6%)	3 (1.6%)	10 (2.7%)
Total number of events	3	9	4	13
好中球減少症	1 (0.9%)	5 (2.6%)	0	5 (1.3%)
血小板減少症	2 (1.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
血管外溶血	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
溶血	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	4 (3.6%)	2 (1.0%)	7 (3.8%)	9 (2.4%)
Total number of events	5	2	10	12
頭痛	3 (2.7%)	1 (0.5%)	4 (2.2%)	5 (1.3%)
浮動性めまい	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
片頭痛	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
軸索型ニューロパチー	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
傾眠	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Related Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
筋骨格系および結合組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.9%)	3 (1.6%)	5 (2.7%)	8 (2.1%)
Total number of events	1	3	7	10
関節痛	1 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
筋肉痛	0	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
関節炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
筋痙縮	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
代謝および栄養障害				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.8%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (1.3%)
Total number of events	2	5	1	6
高尿酸血症	1 (0.9%)	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
食欲減退	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
高カルシウム血症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
高血糖	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.9%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (1.3%)
Total number of events	2	6	1	7
鼻出血	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
鼻閉	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
咳嗽	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
口腔咽頭痛	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
変色痰	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
扁桃肥大	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
鼻漏	1 (0.9%)	0	0	0
肝胆道系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.9%)	4 (2.1%)	0	4 (1.1%)
Total number of events	1	5	0	5
肝機能異常	1 (0.9%)	3 (1.6%)	0	3 (0.8%)
肝不全	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Related Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
生殖系および乳房障害				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.8%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
Total number of events	2	2	1	3
重度月経出血	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
月経障害	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
膣分泌物	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
会陰発疹	1 (0.9%)	0	0	0
自発陰茎勃起	1 (0.9%)	0	0	0
精神障害				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (2.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Total number of events	4	1	1	2
不眠症	3 (2.7%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
不安	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
異常な夢	1 (0.9%)	0	0	0
血管障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.9%)	0	3 (1.6%)	3 (0.8%)
Total number of events	1	0	3	3
クリオグロブリン血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
血腫	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
高血圧	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
低血圧	1 (0.9%)	0	0	0
心臓障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Total number of events	1	1	1	2
動悸	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
心室性期外収縮	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
第一度房室ブロック	1 (0.9%)	0	0	0
腎および尿路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Total number of events	1	1	1	2
発作性夜間血色素尿症	1 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
ヘモグロビン尿	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Related Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
耳および迷路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Total number of events	0	0	1	1
回転性めまい	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
内分泌障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Total number of events	0	0	1	1
高プロラクチン血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
眼障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Total number of events	0	0	1	1
ドライアイ	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

[5.3.5.3-1 t_ae_SCS_REL_SE を改変]

表 2.7.4.11-17 Grade 3以上の有害事象（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間）

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
- Any adverse events -	- Any Grade -	17 (24.6%)	24 (17.8%)
	3	13 (18.8%)	16 (11.9%)
	4	3 (4.3%)	6 (4.4%)
	5	1 (1.4%)	2 (1.5%)
臨床検査			
- Overall -	- Any Grade -	6 (8.7%)	9 (6.7%)
	3	5 (7.2%)	7 (5.2%)
	4	1 (1.4%)	2 (1.5%)
好中球数減少	- Any Grade -	5 (7.2%)	7 (5.2%)
	3	4 (5.8%)	5 (3.7%)
	4	1 (1.4%)	2 (1.5%)
白血球数減少	- Any Grade -	1 (1.4%)	3 (2.2%)
	3	1 (1.4%)	3 (2.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
血中ビリルビン増加	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
血小板数減少	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	4	0	1 (0.7%)
血液およびリンパ系障害			
- Overall -	- Any Grade -	5 (7.2%)	6 (4.4%)
	3	4 (5.8%)	3 (2.2%)
	4	1 (1.4%)	3 (2.2%)
好中球減少症	- Any Grade -	2 (2.9%)	2 (1.5%)
	3	2 (2.9%)	2 (1.5%)
再生不良性貧血	- Any Grade -	1 (1.4%)	2 (1.5%)
	3	1 (1.4%)	0
	4	0	2 (1.5%)
血小板減少症	- Any Grade -	1 (1.4%)	1 (0.7%)
	4	1 (1.4%)	1 (0.7%)
貧血	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
発熱性好中球減少症	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
汎血球減少症	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
感染症および寄生虫症			
- Overall -	- Any Grade -	4 (5.8%)	4 (3.0%)
	3	3 (4.3%)	3 (2.2%)
	4	1 (1.4%)	1 (0.7%)
肺炎	- Any Grade -	0	2 (1.5%)
	3	0	2 (1.5%)
ＣＯＶＩＤ－１９	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
中枢神経系感染	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	4	1 (1.4%)	0
腎盂腎炎	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	4	0	1 (0.7%)
敗血症	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
結核	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
尿路感染	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
肝胆道系障害			
- Overall -	- Any Grade -	2 (2.9%)	1 (0.7%)
	3	2 (2.9%)	1 (0.7%)
慢性胆嚢炎	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
肝機能異常	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
高トランスアミナーゼ血症	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with

the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
心臓障害			
- Overall -	- Any Grade -	1 (1.4%)	1 (0.7%)
	4	1 (1.4%)	0
	5	0	1 (0.7%)
心不全	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	4	1 (1.4%)	0
心筋梗塞	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	5	0	1 (0.7%)
代謝および栄養障害			
- Overall -	- Any Grade -	2 (2.9%)	0
	3	2 (2.9%)	0
ヘモクロマトーシス	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
低カリウム血症	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	3	1 (1.4%)	0
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）			
- Overall -	- Any Grade -	1 (1.4%)	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
	4	1 (1.4%)	0
骨髄異形成症候群	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	4	1 (1.4%)	0
甲状腺癌	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
- Overall -	- Any Grade -	0	2 (1.5%)
	3	0	1 (0.7%)
	5	0	1 (0.7%)
鼻出血	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
気道出血	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	5	0	1 (0.7%)
血管障害			
- Overall -	- Any Grade -	0	2 (1.5%)
	3	0	2 (1.5%)
高血圧	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
血液量減少性ショック	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
胃腸障害			
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
小腸出血	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
発熱	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
神経系障害			
- Overall -	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	5	1 (1.4%)	0
虚血性脳卒中	- Any Grade -	1 (1.4%)	0
	5	1 (1.4%)	0
精神障害			
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
感情障害	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
皮膚および皮下組織障害			
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	- Any Grade -	0	1 (0.7%)
	3	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-1 t_ae_ctc_GE3_SE1_SP1_16NOV2022_42162 を改変]

表 2.7.4.11-18 Grade 3以上の有害事象（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間）

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	B: After Switch to Crova (N=68)
- Any adverse events -	- Any Grade -	13 (19.1%)
	3	10 (14.7%)
	4	3 (4.4%)
臨床検査		
- Overall -	- Any Grade -	6 (8.8%)
	3	5 (7.4%)
	4	1 (1.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	3 (4.4%)
	3	3 (4.4%)
好中球数減少	- Any Grade -	2 (2.9%)
	3	1 (1.5%)
	4	1 (1.5%)
血小板数減少	- Any Grade -	1 (1.5%)
	3	1 (1.5%)
白血球数減少	- Any Grade -	1 (1.5%)
	3	1 (1.5%)
免疫系障害		
- Overall -	- Any Grade -	4 (5.9%)
	3	4 (5.9%)
３型免疫複合体型反応	- Any Grade -	4 (5.9%)
	3	4 (5.9%)
血液およびリンパ系障害		
- Overall -	- Any Grade -	2 (2.9%)
	3	1 (1.5%)
	4	1 (1.5%)
貧血	- Any Grade -	1 (1.5%)
	4	1 (1.5%)
再生不良性貧血	- Any Grade -	1 (1.5%)
	3	1 (1.5%)
感染症および寄生虫症		
- Overall -	- Any Grade -	2 (2.9%)
	3	2 (2.9%)
敗血症性ショック	- Any Grade -	1 (1.5%)
	3	1 (1.5%)
上気道感染	- Any Grade -	1 (1.5%)
	3	1 (1.5%)
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）		
- Overall -	- Any Grade -	2 (2.9%)
	4	2 (2.9%)
マントル細胞リンパ腫	- Any Grade -	1 (1.5%)
	4	1 (1.5%)
骨髄異形成症候群	- Any Grade -	1 (1.5%)
	4	1 (1.5%)
胃腸障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (1.5%)
	3	1 (1.5%)
腹水	- Any Grade -	1 (1.5%)
	3	1 (1.5%)
神経系障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (1.5%)
	3	1 (1.5%)
脱髄性多発ニューロパチー	- Any Grade -	1 (1.5%)
	3	1 (1.5%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-1 t_ae_ctc_GE3_ARMB_SE2_SP2_16NOV2022_42162 を改変]

表 2.7.4.11-19 Grade 3以上の有害事象（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期間）

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	B: Ecu (N=42)	A: Crova (N=44)
- Any adverse events -	- Any Grade -	1 (2.4%)	8 (18.2%)
	3	1 (2.4%)	7 (15.9%)
	4	0	1 (2.3%)
血液およびリンパ系障害			
- Overall -	- Any Grade -	0	3 (6.8%)
	3	0	2 (4.5%)
	4	0	1 (2.3%)
好中球減少症	- Any Grade -	0	2 (4.5%)
	3	0	1 (2.3%)
	4	0	1 (2.3%)
血管外溶血	- Any Grade -	0	1 (2.3%)
	3	0	1 (2.3%)
感染症および寄生虫症			
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.4%)	2 (4.5%)
	3	1 (2.4%)	2 (4.5%)
肺炎	- Any Grade -	1 (2.4%)	1 (2.3%)
	3	1 (2.4%)	1 (2.3%)
腎盂腎炎	- Any Grade -	1 (2.4%)	0
	3	1 (2.4%)	0
尿路感染	- Any Grade -	0	1 (2.3%)
	3	0	1 (2.3%)
免疫系障害			
- Overall -	- Any Grade -	0	2 (4.5%)
	3	0	2 (4.5%)
過敏症	- Any Grade -	0	1 (2.3%)
	3	0	1 (2.3%)
３型免疫複合体型反応	- Any Grade -	0	1 (2.3%)
	3	0	1 (2.3%)
肝胆道系障害			
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (2.3%)
	3	0	1 (2.3%)
高ビリルビン血症	- Any Grade -	0	1 (2.3%)
	3	0	1 (2.3%)
傷害、中毒および処置合併症			
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (2.3%)
	3	0	1 (2.3%)
皮膚裂傷	- Any Grade -	0	1 (2.3%)
	3	0	1 (2.3%)
代謝および栄養障害			
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (2.3%)
	3	0	1 (2.3%)
低カリウム血症	- Any Grade -	0	1 (2.3%)
	3	0	1 (2.3%)
血管障害			
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (2.3%)
	3	0	1 (2.3%)
高血圧	- Any Grade -	0	1 (2.3%)
	3	0	1 (2.3%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 Table 28 を改変]

表 2.7.4.11-20 Grade 3以上の有害事象（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間）

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	B: After Switch to Crova (N=35)
- Any adverse events -	- Any Grade -	9 (25.7%)
	3	8 (22.9%)
	4	1 (2.9%)
免疫系障害		
- Overall -	- Any Grade -	3 (8.6%)
	3	3 (8.6%)
３型免疫複合体型反応	- Any Grade -	3 (8.6%)
	3	3 (8.6%)
血液およびリンパ系障害		
- Overall -	- Any Grade -	2 (5.7%)
	3	2 (5.7%)
ブレイクスルー溶血	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
血小板減少症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
感染症および寄生虫症		
- Overall -	- Any Grade -	2 (5.7%)
	3	2 (5.7%)
ＣＯＶＩＤ－１９	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
腎盂腎炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
胃腸障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.9%)
	4	1 (2.9%)
閉塞性膵炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	4	1 (2.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
無力症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
傷害、中毒および処置合併症		
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
挫傷	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
臨床検査		
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
血中ビリルビン増加	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 Table 40 を改変]

表 2.7.4.11-21 Grade 3以上の有害事象（BO42161試験，C 群の全投与期間）

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
- Any adverse events -	- Any Grade -	0	9 (42.9%)	3 (30.0%)	2 (33.3%)	14 (36.8%)
	3	0	9 (42.9%)	3 (30.0%)	2 (33.3%)	14 (36.8%)
免疫系障害						
- Overall -	- Any Grade -	0	3 (14.3%)	2 (20.0%)	0	5 (13.2%)
	3	0	3 (14.3%)	2 (20.0%)	0	5 (13.2%)
３型免疫複合体型反応	- Any Grade -	0	3 (14.3%)	2 (20.0%)	0	5 (13.2%)
	3	0	3 (14.3%)	2 (20.0%)	0	5 (13.2%)
血液およびリンパ系障害						
- Overall -	- Any Grade -	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	3 (7.9%)
	3	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	3 (7.9%)
自己免疫性溶血性貧血	- Any Grade -	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
	3	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
血管外溶血	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
溶血	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
感染症および寄生虫症						
- Overall -	- Any Grade -	0	2 (9.5%)	0	0	2 (5.3%)
	3	0	2 (9.5%)	0	0	2 (5.3%)
敗血症	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
ウイルス感染	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
臨床検査						
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	1 (16.7%)	2 (5.3%)
	3	0	1 (4.8%)	0	1 (16.7%)	2 (5.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
	3	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
	3	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
好中球数減少	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
心臓障害						
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
心不全	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
全身性炎症反応症候群	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
肝胆道系障害						
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
胆管炎	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
急性胆管炎	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
傷害、中毒および処置合併症						
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
注射に伴う反応	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
神経系障害						
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
軸索型ニューロパチー	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
腎および尿路障害						
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
尿路結石	- Any Grade -	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
	3	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
血管障害						
- Overall -	- Any Grade -	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
	3	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
高血圧	- Any Grade -	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
	3	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 t_ae_ctc_GE3_ARMC_SE2_SP2_16NOV2022_42161 を改変]

表 2.7.4.11-22 Grade 3以上の有害事象（併合解析集団）

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
- Any adverse events -	- Any Grade -	18 (16.2%)	50 (26.0%)	46 (24.9%)	96 (25.5%)
	3	14 (12.6%)	36 (18.8%)	39 (21.1%)	75 (19.9%)
	4	3 (2.7%)	11 (5.7%)	6 (3.2%)	17 (4.5%)
	5	1 (0.9%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)
臨床検査					
- Overall -	- Any Grade -	6 (5.4%)	26 (13.5%)	9 (4.9%)	35 (9.3%)
	3	5 (4.5%)	20 (10.4%)	8 (4.3%)	28 (7.4%)
	4	1 (0.9%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)	7 (1.9%)
好中球数減少	- Any Grade -	5 (4.5%)	15 (7.8%)	3 (1.6%)	18 (4.8%)
	3	4 (3.6%)	11 (5.7%)	2 (1.1%)	13 (3.4%)
	4	1 (0.9%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (1.3%)
白血球数減少	- Any Grade -	1 (0.9%)	7 (3.6%)	1 (0.5%)	8 (2.1%)
	3	1 (0.9%)	7 (3.6%)	1 (0.5%)	8 (2.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	1 (0.9%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)	7 (1.9%)
	3	1 (0.9%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)	7 (1.9%)
抱合ビリルビン増加	- Any Grade -	0	3 (1.6%)	0	3 (0.8%)
	3	0	3 (1.6%)	0	3 (0.8%)
血中ビリルビン増加	- Any Grade -	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
	3	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
リンパ球数減少	- Any Grade -	0	3 (1.6%)	0	3 (0.8%)
	3	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
	4	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
血小板数減少	- Any Grade -	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	4	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
血中非抱合ビリルビン増加	- Any Grade -	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
	3	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害					
- Overall -	- Any Grade -	5 (4.5%)	13 (6.8%)	11 (5.9%)	24 (6.4%)
	3	4 (3.6%)	8 (4.2%)	8 (4.3%)	16 (4.2%)
	4	1 (0.9%)	5 (2.6%)	3 (1.6%)	8 (2.1%)
好中球減少症	- Any Grade -	2 (1.8%)	5 (2.6%)	3 (1.6%)	8 (2.1%)
	3	2 (1.8%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)
	4	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
ブレイクスルー溶血	- Any Grade -	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
	3	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
再生不良性貧血	- Any Grade -	1 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
	3	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	4	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
血小板減少症	- Any Grade -	1 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	4	1 (0.9%)	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
貧血	- Any Grade -	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
	3	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
	4	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
自己免疫性溶血性貧血	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
	3	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
血管外溶血	- Any Grade -	0	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
	3	0	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
溶血	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
	3	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
発熱性好中球減少症	- Any Grade -	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
白血球減少症	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	4	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
汎血球減少症	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症					
- Overall -	- Any Grade -	5 (4.5%)	10 (5.2%)	9 (4.9%)	19 (5.0%)
	3	4 (3.6%)	9 (4.7%)	9 (4.9%)	18 (4.8%)
	4	1 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
肺炎	- Any Grade -	1 (0.9%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)
	3	1 (0.9%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)
尿路感染	- Any Grade -	1 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
	3	1 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
上気道感染	- Any Grade -	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
	3	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
腎盂腎炎	- Any Grade -	1 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
	3	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	4	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
	3	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
敗血症	- Any Grade -	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
菌血症	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
デング熱	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
気道感染	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
敗血症性ショック	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
ウイルス感染	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
中枢神経系感染	- Any Grade -	1 (0.9%)	0	0	0
	4	1 (0.9%)	0	0	0
結核	- Any Grade -	1 (0.9%)	0	0	0
	3	1 (0.9%)	0	0	0
免疫系障害					
- Overall -	- Any Grade -	0	0	14 (7.6%)	14 (3.7%)
	3	0	0	14 (7.6%)	14 (3.7%)
３型免疫複合体型反応	- Any Grade -	0	0	13 (7.0%)	13 (3.4%)
	3	0	0	13 (7.0%)	13 (3.4%)
過敏症	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
肝胆道系障害					
- Overall -	- Any Grade -	2 (1.8%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	6 (1.6%)
	3	2 (1.8%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	5 (1.3%)
	4	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
肝機能異常	- Any Grade -	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
	3	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
胆管結石	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	4	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
胆管炎	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
急性胆管炎	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
肝毒性	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
高ビリルビン血症	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
慢性胆嚢炎	- Any Grade -	1 (0.9%)	0	0	0
	3	1 (0.9%)	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	- Any Grade -	1 (0.9%)	0	0	0
	3	1 (0.9%)	0	0	0
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）					
- Overall -	- Any Grade -	1 (0.9%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	5 (1.3%)
	3	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
	4	1 (0.9%)	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
	5	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
骨髄異形成症候群	- Any Grade -	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	4	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
結腸直腸癌	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	5	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
類腱腫	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
マントル細胞リンパ腫	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	4	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
甲状腺癌	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
胃腸障害					
- Overall -	- Any Grade -	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)	5 (1.3%)
	3	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
	4	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
腹水	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
齲歯	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
イレウス	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
閉塞性膵炎	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	4	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
小腸出血	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害					
- Overall -	- Any Grade -	2 (1.8%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
	3	2 (1.8%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
高トリグリセリド血症	- Any Grade -	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
	3	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
低カリウム血症	- Any Grade -	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
糖尿病	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
ヘモクロマトーシス	- Any Grade -	1 (0.9%)	0	0	0
	3	1 (0.9%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態					
- Overall -	- Any Grade -	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
	3	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
無力症	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
	3	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
発熱	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
全身性炎症反応症候群	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症					
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	4 (1.1%)
	3	0	0	3 (1.6%)	3 (0.8%)
	5	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
挫傷	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
注射に伴う反応	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
開放性眼球外傷	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
皮膚裂傷	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
硬膜下血腫	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	5	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
血管障害					
- Overall -	- Any Grade -	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
	3	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
高血圧	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
	3	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
血液量減少性ショック	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
心臓障害					
- Overall -	- Any Grade -	1 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
	3	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
	4	1 (0.9%)	0	0	0
	5	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
心不全	- Any Grade -	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	4	1 (0.9%)	0	0	0
冠動脈疾患	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
心筋梗塞	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	5	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
神経系障害					
- Overall -	- Any Grade -	1 (0.9%)	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
	3	0	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
	5	1 (0.9%)	0	0	0
軸索型ニューロパチー	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
脱髄性多発ニューロパチー	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
虚血性脳卒中	- Any Grade -	1 (0.9%)	0	0	0
	5	1 (0.9%)	0	0	0
腎および尿路障害					
- Overall -	- Any Grade -	0	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
	3	0	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
急性腎障害	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
尿路結石	- Any Grade -	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	3	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
- Overall -	- Any Grade -	0	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	5	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
鼻出血	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
気道出血	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	5	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
精神障害					
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
感情障害	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Summary of Grade 3-5 Adverse Events by Intensity, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Most Extreme Intensity	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
生殖系および乳房障害					
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
乳房障害	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害					
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	- Any Grade -	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
	3	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

[5.3.5.3-1 t_ae_ctc_SCS_GE3_SE を改変]

表 2.7.4.11-23 重篤な有害事象（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間）

Summary of Serious Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=68)
Total number of patients with at least one adverse event	6 (8.8%)
Overall total number of events	8
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)
Total number of events	2
胃腸炎	1 (1.5%)
敗血症性ショック	1 (1.5%)
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 adverse event	2 (2.9%)
Total number of events	2
マントル細胞リンパ腫	1 (1.5%)
骨髄異形成症候群	1 (1.5%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	1
貧血	1 (1.5%)
肝胆道系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	1
胆石症	1 (1.5%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	1
脱髄性多発ニューロパチー	1 (1.5%)
腎および尿路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	1
発作性夜間血色素尿症	1 (1.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-1 Table 45 を改変]

表 2.7.4.11-24 重篤な有害事象の一覧（BO42162試験）

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42162
Treatment Group: Arm A Crovalimab (N=135)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of AE Onset	Days from Administration of Study Drug	AE Duration in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken (2)	Reason Classified as Serious (3)	Actual Treat.
329960/[redacted] - 6[redacted]/M/Asian 冠動脈疾患	[redacted]20[redacted]	377	10		Grade 3	No	2	Yes	2	3	CROVA
329960/[redacted] - 6[redacted]/M/Asian 肺炎	[redacted]20[redacted]	8	6	17	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
発熱	[redacted]20[redacted]	25	1	7	Grade 3	Yes	3	Yes	6	3	CROVA**
発熱	[redacted]20[redacted]	32	8		Grade 2	No	2	Yes	6	3	CROVA**
小腸出血	[redacted]20[redacted]	38	14	57	Grade 3	No	3	Yes	6	3	CROVA**
気道出血	[redacted]20[redacted]	151	127	1	Grade 5	No	1	No	6	1	CROVA**
333893/[redacted] - 5[redacted]/M/White 肺炎	[redacted]20[redacted]	452	1	28	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
333934/[redacted] - 2[redacted]/M/White 感染	[redacted]20[redacted]	287	6	4	Grade 2	No	3	Yes	2	3	CROVA

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42162
Treatment Group: Arm A Crovalimab (N=135)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Admini-stration	Study Day of AE Onset	Days from Admini-stration of Study Drug	AE Dura-tion in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Out-come (1)	Treat-ment for AE	Action Taken (2)	Reason Classi-fied as Serious (3)	Actual Treat.
333938/[redacted] - 2[redacted]/M/White											
肺炎	[redacted]20[redacted]	23	21	7	Grade 3	No	3	Yes	6	3	CROVA
334060/[redacted] - 4[redacted]/F/Asian											
痙攣発作	[redacted]20[redacted]	302	21	3	Grade 1	No	3	Yes	2	3	CROVA
335044/[redacted] - 4[redacted]/M/Asian											
再生不良性貧血	[redacted]20[redacted]	113	28	29	Grade 4	No	3	No	2	6	CROVA
再生不良性貧血	[redacted]20[redacted]	155	14		Grade 4	No	5	Yes	2	6	CROVA

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42162
Treatment Group: Arm A Crovalimab (N=135)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of AE Onset	Days from Administration of Study Drug	AE Duration in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken (2)	Reason Classified as Serious (3)	Actual Treat.
335044/[redacted] - 2[redacted]/M/Asian											
再生不良性貧血	[redacted]20[redacted]	14	7	43	Grade 4	No	3	No	2	6	CROVA
鼻出血	[redacted]20[redacted]	117	5	4	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
再生不良性貧血	[redacted]20[redacted]	127	15		Grade 4	No	2	No	2	6	CROVA
四肢外傷性切断	[redacted]20[redacted]	187	19	2	Grade 2	No	3	Yes	2	3	CROVA
デング熱	[redacted]20[redacted]	351	13	4	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
インフルエンザ	[redacted]20[redacted]	403	9	10	Grade 2	No	3	Yes	2	3	CROVA
鼻出血	[redacted]20[redacted]	418	24	2	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
335044/[redacted] - 6[redacted]/F/Asian											
血液量減少性ショック	[redacted]20[redacted]	42	13	6	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
335061/[redacted] - 2[redacted]/M/Asian											
血小板減少症	[redacted]20[redacted]	139	25	9	Grade 4	Yes	3	No	5	3	CROVA**
335076/[redacted] - 2[redacted]/M/Asian											
ＣＯＶＩＤ－１９	[redacted]20[redacted]	83	25	17	Grade 3	No	3	No	2	3	CROVA

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42162
Treatment Group: Arm A Crovalimab (N=135)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of AE Onset	Days from Administration of Study Drug	AE Duration in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken (2)	Reason Classified as Serious (3)	Actual Treat.
335237/[redacted] - 6[redacted]/F/White 心筋梗塞	[redacted]20[redacted]	1	0	2	Grade 5	No	1	Yes	2	1 2 3	CROVA
336339/[redacted] - 1[redacted]/F/Asian 上気道感染	[redacted]20[redacted]	360	21	12	Grade 3	Yes	3	Yes	2	3	CROVA
336339/[redacted] - 4[redacted]/F/Asian 上気道感染	[redacted]20[redacted]	214	17	8	Grade 3	Yes	3	Yes	2	3	CROVA
336339/[redacted] - 3[redacted]/M/Asian 甲状腺癌	[redacted]20[redacted]	160	20	38	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
336340/[redacted] - 4[redacted]/F/Asian ブレイクスルー溶血	[redacted]20[redacted]	187	20	11	Grade 3	No	3	No	2	3	CROVA

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42162
Treatment Group: Arm A Crovalimab (N=135)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Admini-stration	Study Day of AE Onset	Days from Admini-stration of Study Drug	AE Dura-tion in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Out-come (1)	Treat-ment for AE	Action Taken (2)	Reason Classi-fied as Serious (3)	Actual Treat.
336340/[redacted] - 2[redacted]/M/Asian 注入に伴う反応	[redacted]20[redacted]	1	0	5	Grade 2	Yes	3	Yes	4	3	CROVA
336361/[redacted] - 5[redacted]/M/Asian ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	[redacted]20[redacted]	32	2	12	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
336361/[redacted] - 2[redacted]/F/Asian 感情障害	[redacted]20[redacted]	153	11	16	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
338990/[redacted] - 7[redacted]/M/White 肺炎	[redacted]20[redacted]	291	10	8	Grade 2	No	3	Yes	2	3	CROVA
340915/[redacted] - 5[redacted]/F/White 腎盂腎炎	[redacted]20[redacted]	24	4	10	Grade 4	No	3	Yes	2	3	CROVA

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42162
Treatment Group: Arm A Crovalimab (N=135)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of AE Onset	Days from Administration of Study Drug	AE Duration in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken (2)	Reason Classified as Serious (3)	Actual Treat.
342290/[redacted] - 2[redacted]/F/Asian 鼻出血	[redacted]20[redacted]	39	10	2	Grade 2	Yes	3	No	2	3	CROVA**

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42162
Treatment Group: Arm B Initially Randomized to Eculizumab (N=69)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of AE Onset	Days from Administration of Study Drug	AE Duration in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken (2)	Reason Classified as Serious (3)	Actual Treat.
329738/[redacted] - 6[redacted]/M/Asian											
ＣＯＶＩＤ－１９	[redacted]20[redacted]	165	12	12	Grade 1	No	3	No	2	3	ECU
発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted]	165	12	12	Grade 3	No	3	Yes	2	3	ECU
333893/[redacted] - 7[redacted]/F/White											
脱髄性多発ニューロパチー	[redacted]20[redacted]	246	20		Grade 3	No	2	Yes	5	3	CROVA**
発作性夜間血色素尿症	[redacted]20[redacted]	343	117		Grade 2	No	2	Yes	6	3	CROVA**
333893/[redacted] - 3[redacted]/F/Unknown											
尿路感染	[redacted]20[redacted]	12	4		Grade 3	No	2	Yes	2	3	ECU
335044/[redacted] - 3[redacted]/F/Asian											
骨髄異形成症候群	[redacted]20[redacted]	99	15	29	Grade 4	No	3	No	2	6	ECU
貧血	[redacted]20[redacted]	198	7	3	Grade 4	No	3	Yes	2	2 3	CROVA
骨髄異形成症候群	[redacted]20[redacted]	210	12		Grade 4	No	5	No	2	6	CROVA

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42162
Treatment Group: Arm B Initially Randomized to Eculizumab (N=69)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of AE Onset	Days from Administration of Study Drug	AE Duration in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken (2)	Reason Classified as Serious (3)	Actual Treat.
335044/[redacted] - 4[redacted]/F/Asian											
敗血症性ショック	[redacted]20[redacted]	241	17	18	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
335064/[redacted] - 6[redacted]/M/White											
マントル細胞リンパ腫	[redacted]20[redacted]	274	20		Grade 4	No	2	Yes	4	2 3	CROVA
335150/[redacted] - 1[redacted]/F/Asian											
敗血症	[redacted]20[redacted]	9	2	16	Grade 3	No	3	Yes	4	3	ECU
335150/[redacted] - 3[redacted]/F/Asian											
発熱	[redacted]20[redacted]	105	4	11	Grade 2	No	3	Yes	2	3	ECU
335376/[redacted] - 4[redacted]/M/White											
心不全	[redacted]20[redacted]	46	3		Grade 4	No	2	Yes	6	2 3	ECU**
中枢神経系感染	[redacted]20[redacted]	49	6		Grade 4	No	2	Yes	6	2 3 4	ECU**
虚血性脳卒中	[redacted]20[redacted]	49	6	23	Grade 5	No	1	Yes	5	1 2 3 4	ECU**

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42162
Treatment Group: Arm B Initially Randomized to Eculizumab (N=69)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Admini-stration	Study Day of AE Onset	Days from Admini-stration of Study Drug	AE Dura-tion in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Out-come (1)	Treat-ment for AE	Action Taken (2)	Reason Classi-fied as Serious (3)	Actual Treat.
336340/[redacted] - 4[redacted]/F/Asian 慢性胆嚢炎	[redacted]20[redacted]	57	0		Grade 3	No	2	Yes	4	3	ECU
336340/[redacted] - 2[redacted]/F/Asian 胃腸炎	[redacted]20[redacted]	201	6	5	Grade 2	No	3	Yes	2	3	CROVA
336340/[redacted]- 3[redacted]/M/Asian 再生不良性貧血 結核	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	44 130	0 3		Grade 3 Grade 3	No No	2 2	Yes Yes	2 2	3 3	ECU ECU
336361/[redacted] - 3[redacted]/M/Asian 胆石症	[redacted]20[redacted]	183	0		Grade 2	No	2	Yes	2	3	CROVA

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42162
Treatment Group: Arm B Initially Randomized to Eculizumab (N=69)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Date of First Study Drug Administration	Study Day of AE Onset	Days from Administration of Study Drug	AE Duration in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken (2)	Reason Classified as Serious (3)	Actual Treat.
336361/[redacted] - 4[redacted]/M/Asian 血小板減少症	[redacted]20[redacted]	99	15		Grade 4	Yes	5	Yes	2	3	ECU

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-1 l_ae_ser_ALL1_16NOV2022_42162 を改変]

表 2.7.4.11-25 重篤な有害事象（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間）

Summary of Serious Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=35)
Total number of patients with at least one adverse event	4 (11.4%)
Overall total number of events	4
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Total number of events	1
ブレイクスルー溶血	1 (2.9%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Total number of events	1
閉塞性膵炎	1 (2.9%)
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Total number of events	1
３型免疫複合体型反応	1 (2.9%)
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Total number of events	1
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 Table 41 を改変]

表 2.7.4.11-26　重篤な副作用（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間）

Summary of Serious Related Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=35)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Overall total number of events	1
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Total number of events	1
３型免疫複合体型反応	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 t_ae_SER_REL_ARMB_SE2_SP2_16NOV2022_42161 を改変]

表 2.7.4.11-27 重篤な有害事象（BO42161試験，C 群の全投与期間）

Summary of Serious Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
Total number of patients with at least one adverse event	0	7 (33.3%)	2 (20.0%)	0	9 (23.7%)
Overall total number of events	0	12	2	0	14
免疫系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (14.3%)	1 (10.0%)	0	4 (10.5%)
Total number of events	0	3	1	0	4
３型免疫複合体型反応	0	3 (14.3%)	1 (10.0%)	0	4 (10.5%)
血液およびリンパ系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	3 (7.9%)
Total number of events	0	2	1	0	3
自己免疫性溶血性貧血	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
血管外溶血	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
溶血	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
感染症および寄生虫症					
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (14.3%)	0	0	3 (7.9%)
Total number of events	0	3	0	0	3
感染	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
敗血症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
ウイルス感染	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
肝胆道系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	2	0	0	2
胆管炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
急性胆管炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Serious Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
神経系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
軸索型ニューロパチー	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
腎および尿路障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
尿路結石	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 t_ae_SER_ARMC_SE2_SP2_16NOV2022_42161 を改変]

表 2.7.4.11-28 重篤な副作用（BO42161試験，C 群の全投与期間）

Summary of Serious Related Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (14.3%)	1 (10.0%)	0	4 (10.5%)
Overall total number of events	0	5	1	0	6
免疫系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (14.3%)	1 (10.0%)	0	4 (10.5%)
Total number of events	0	3	1	0	4
３型免疫複合体型反応	0	3 (14.3%)	1 (10.0%)	0	4 (10.5%)
感染症および寄生虫症					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
敗血症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
神経系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
軸索型ニューロパチー	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 t_ae_SER_REL_ARMC_SE2_SP2_16NOV2022_42161 を改変]

表 2.7.4.11-29 重篤な有害事象の一覧（BO42161試験）

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42161
Treatment Group: Arm A Crovalimab (N=45)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Sub-group (Arm C)^	Date of First Study Drug Administration	Study Day of AE Onset	Days from Administration of Study Drug	AE Duration in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken (2)	Reason Classified as Serious (3)	Actual Treat.
329735/[redacted] - 8[redacted]/F/Asian												
上咽頭炎		[redacted]20[redacted]	11	3	8	Grade 2	No	3	Yes	2	3	CROVA
329963/[redacted] - 4[redacted]/F/Asian												
尿路感染		[redacted]20[redacted]	10	0	11	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
329965/[redacted] - 5[redacted]/M/Asian												
皮膚裂傷		[redacted]20[redacted]	9	2	22	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
高ビリルビン血症		[redacted]20[redacted]	34	4	8	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
開放性眼球外傷		[redacted]202[redacted]	268	15	327	Grade 3	No	4	Yes	2	3	CROVA
330180/[redacted] - 3[redacted]/F/Asian												
発熱		[redacted]20[redacted]	39	10	17	Grade 2	No	3	Yes	2	3	CROVA
子宮頚部上皮異形成		[redacted]20[redacted]	85	0	154	Grade 2	No	3	Yes	2	3	CROVA
全身性細菌感染		[redacted]20[redacted]	353	16	27	Grade 2	No	3	Yes	2	3	CROVA

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
^ Arm C cohorts: 1 = <18 years, 2 = Prior Ravu, 3 = Prior High-dose Ecu, 4 = C5 SNP.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42161
Treatment Group: Arm A Crovalimab (N=45)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Sub-group (Arm C)^	Date of First Study Drug Administration	Study Day of AE Onset	Days from Administration of Study Drug	AE Duration in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken (2)	Reason Classified as Serious (3)	Actual Treat.
333907/[redacted] - 3[redacted]/M/Asian												
ＣＯＶＩＤ－１９		[redacted]20[redacted]	191	22	9	Grade 2	No	3	Yes	2	3	CROVA
333913/[redacted] - 2[redacted]/M/White												
ブレイクスルー溶血		[redacted]20[redacted]	388	15	7	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
発熱性好中球減少症		[redacted]20[redacted]	438	2	10	Grade 3	No	3	No	2	3	CROVA
333920/[redacted] - 5[redacted]/F/White												
イレウス		[redacted]20[redacted]	179	12	8	Grade 3	No	4	Yes	2	3	CROVA
結腸直腸癌		[redacted]20[redacted]	198	3	14	Grade 5	No	1	No	2	1 2 3	CROVA**
334992/[redacted] - 7[redacted]/M/White												
肺炎		[redacted]20[redacted]	135	22	29	Grade 3	No	3	Yes	4	3	CROVA
気道感染		[redacted]20[redacted]	309	0	12	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
^ Arm C cohorts: 1 = <18 years, 2 = Prior Ravu, 3 = Prior High-dose Ecu, 4 = C5 SNP.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42161
Treatment Group: Arm A Crovalimab (N=45)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Sub-group (Arm C)^	Date of First Study Drug Administration	Study Day of AE Onset	Days from Administration of Study Drug	AE Duration in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken (2)	Reason Classified as Serious (3)	Actual Treat.
338563/[redacted] - 3[redacted]/M/White 好中球減少症		[redacted]20[redacted]	126	13	29	Grade 4	No	3	No	2	6	CROVA
338986/[redacted] - 6[redacted]/F/White 尿路感染		[redacted]20[redacted]	211	14	16	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
^ Arm C cohorts: 1 = <18 years, 2 = Prior Ravu, 3 = Prior High-dose Ecu, 4 = C5 SNP.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42161
Treatment Group: Arm B Initially Randomized to Eculizumab (N=44)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Sub-group (Arm C)^	Date of First Study Drug Administration	Study Day of AE Onset	Days from Administration of Study Drug	AE Duration in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken (2)	Reason Classified as Serious (3)	Actual Treat.
329981/[redacted] - 5[redacted]/F/Asian												
ブレイクスルー溶血		[redacted]20[redacted]	572	25	32	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
334567/[redacted] - 7[redacted]/M/Asian												
閉塞性膵炎		[redacted]20[redacted]	232	7	9	Grade 4	No	3	Yes	2	3	CROVA
334992/[redacted] - 7[redacted]/F/White												
３型免疫複合体型反応		[redacted]20[redacted]	194	4	11	Grade 3	Yes	3	Yes	5	3	CROVA**
340064/[redacted] - 8[redacted]/M/White												
一過性脳虚血発作		[redacted]20[redacted]	20	5	2	Grade 2	No	3	Yes	2	3	ECU
腎盂腎炎		[redacted]20[redacted]	48	5	13	Grade 3	No	3	Yes	2	3	ECU
肺炎		[redacted]20[redacted]	152	11	11	Grade 3	No	3	Yes	2	3	ECU
ＣＯＶＩＤ－１９		[redacted]20[redacted]	263	13	10	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
^ Arm C cohorts: 1 = <18 years, 2 = Prior Ravu, 3 = Prior High-dose Ecu, 4 = C5 SNP.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42161
Treatment Group: Arm C Crovalimab (N=38)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Sub-group (Arm C)^	Date of First Study Drug Administration	Study Day of AE Onset	Days from Administration of Study Drug	AE Duration in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken (2)	Reason Classified as Serious (3)	Actual Treat.
330552/[redacted] - 5[redacted]/M/Asian												
急性胆管炎	2	[redacted]20[redacted]	11	3	5	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
胆管炎	2	[redacted]20[redacted]	519	14	8	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
330558/[redacted] - 4[redacted]/M/Asian												
３型免疫複合体型反応	2	[redacted]20[redacted]	10	1	12	Grade 3	Yes	3	Yes	2	3	CROVA
ウイルス感染	2	[redacted]20[redacted]	10	1	12	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
330773/[redacted] - 5[redacted]/F/Asian												
尿路結石	2	[redacted]20[redacted]	95	10	40	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
331980/[redacted] - 7[redacted]/M/Asian												
血管外溶血	2	[redacted]20[redacted]	48	19	36	Grade 3	No	3	Yes	2	3	CROVA
感染	2	[redacted]20[redacted]	339	0	39	Grade 2	No	3	Yes	2	3	CROVA

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
^ Arm C cohorts: 1 = <18 years, 2 = Prior Ravu, 3 = Prior High-dose Ecu, 4 = C5 SNP.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42161
Treatment Group: Arm C Crovalimab (N=38)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Sub-group (Arm C)^	Date of First Study Drug Administration	Study Day of AE Onset	Days from Administration of Study Drug	AE Duration in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken (2)	Reason Classified as Serious (3)	Actual Treat.
333919/[redacted] - 3[redacted]/M/White 溶血	2	1[redacted]20[redacted]	12	4	6	Grade 3	No	3	No	2	3	CROVA
333922/[redacted] - 2[redacted]/F/White 自己免疫性溶血性貧血	3	[redacted]20[redacted]	141	0	1	Grade 3	No	3	Yes	2	6	CROVA
334997/[redacted] - 2[redacted]/M/Black or African American ３型免疫複合体型反応	3	[redacted]20[redacted]	10	2	9	Grade 3	Yes	3	Yes	2	3	CROVA
336859/[redacted] - 4[redacted]/F/White ３型免疫複合体型反応	2	[redacted]20[redacted]	9	1	7	Grade 3	Yes	3	Yes	2	3	CROVA

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
^ Arm C cohorts: 1 = <18 years, 2 = Prior Ravu, 3 = Prior High-dose Ecu, 4 = C5 SNP.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Listing of Serious Adverse Events, All Patients Population
Protocol: BO42161
Treatment Group: Arm C Crovalimab (N=38)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race SAE MedDRA Preferred Term	Sub-group (Arm C)^	Date of First Study Drug Administration	Study Day of AE Onset	Days from Administration of Study Drug	AE Duration in Days	Most Extreme NCI CTCAE Grade	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for AE	Action Taken (2)	Reason Classified as Serious (3)	Actual Treat.
338982/[redacted] - 6[redacted]/F/White												
敗血症	2	[redacted]20[redacted]	40	11	6	Grade 3	Yes	3	Yes	5	3	CROVA**
軸索型ニューロパチー	2	[redacted]20[redacted]	52	23		Grade 3	Yes	5	Yes	6	3	CROVA**
３型免疫複合体型反応	2	[redacted]20[redacted]	52	23		Grade 3	Yes	5	Yes	6	3	CROVA**

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent Serious AEs are displayed.
(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: 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 prolonged in-patient hospitalization; 4 = Disabling; 5 = 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.
* Study day derived from imputed onset date.
** Actual treatment of CROVA** or ECU** indicates that the AE occurred after administration of last dose of study drug.
^ Arm C cohorts: 1 = <18 years, 2 = Prior Ravu, 3 = Prior High-dose Ecu, 4 = C5 SNP.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 l_ae_ser_ALL1_16NOV2022_42161 を改変]

表 2.7.4.11-30 本剤の投与中止に至った有害事象（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間）

Summary of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=68)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Overall total number of events	1
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	1
脱髄性多発ニューロパチー	1 (1.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-1 t_ae_DIS_ARMB_SE2_SP2_16NOV2022_42162 を改変]

表 2.7.4.11-31 本剤の投与中止に至った有害事象（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間）

Summary of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=35)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Overall total number of events	1
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Total number of events	1
３型免疫複合体型反応	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 t_ae_DIS_ARMB_SE2_SP2_16NOV2022_42161 を改変]

表 2.7.4.11-32　本剤の投与中止に至った有害事象（BO42161試験，C 群の全投与期間）

Summary of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Overall total number of events	0	1	0	0	1
感染症および寄生虫症					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
敗血症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 t_ae_DIS_ARMC_SE2_SP2_16NOV2022_42161 を改変]

表 2.7.4.11-33 本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間）

Summary of Adverse Events Leading to Treatment Modification/Interruption, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=68)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.4%)
Overall total number of events	3
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	1
腹痛	1 (1.5%)
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	1
３型免疫複合体型反応	1 (1.5%)
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 adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	1
マントル細胞リンパ腫	1 (1.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-1 t_ae_DM_ARMB_SE2_SP2_16NOV2022_42162 を改変]

表 2.7.4.11-34　本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象（BO42161試験，C 群の全投与期間）

Summary of Adverse Events Leading to Treatment Modification/Interruption, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	4 (10.5%)
Overall total number of events	0	2	1	1	4
感染症および寄生虫症					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	1 (16.7%)	2 (5.3%)
Total number of events	0	1	0	1	2
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
上咽頭炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
免疫系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	0	1	0	1
３型免疫複合体型反応	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
傷害、中毒および処置合併症					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
注入に伴う反応	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 t_ae_DM_ARMC_SE2_SP2_16NOV2022_42161 を改変]

表 2.7.4.11-35 ワクチン接種状況（BO42162試験，ランダム化群）

Summary of Previous/Concomitant Vaccinations per Protocol, Full Reporting Period, Randomized Population
Protocol: BO42162

Type of Vaccinations	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Total number of patients with at least one vaccination	69 (100%)	132 (97.8%)
Total number of vaccinations	149	324
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	68 (98.6%)	130 (96.3%)
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	50 (72.5%)	106 (78.5%)
HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B	14 (20.3%)	46 (34.1%)
MENINGOCOCCAL-B	17 (24.6%)	42 (31.1%)

All vaccinations prior to first dose of study treatment and during the whole course of the study are shown.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_cm_vacc.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42162/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_cm_vacc_RND1_PALL_16NOV2022_42162.out
28FEB2023 12:18 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 t_cm_vacc_RND1_PALL_16NOV2022_42162 を再掲]

表 2.7.4.11-36 ワクチン接種状況（BO42162試験，C 群）

Listing of Previous/Concomitant Vaccinations per Protocol, All Patients Population
Protocol: BO42162

Treatment Group: Arm C Crovalimab (N=6)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race Medication Name	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Last Study Drug Administration	Vaccination Date	Study Day	Previous
336361/[redacted] - 1[redacted]/M/Asian					
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	[redacted]20[redacted]	311	[redacted]20[redacted]	-10	Yes
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	[redacted]20[redacted]	311	[redacted]20[redacted]	-7	Yes
336361/[redacted] - 1[redacted]/M/Asian					
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	[redacted]20[redacted]	279	[redacted]20[redacted]	-16	Yes
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	[redacted]20[redacted]	279	[redacted]20[redacted]	-16	Yes
336361/[redacted] - 1[redacted]/F/Asian					
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	[redacted]20[redacted]	227	[redacted]20[redacted]	-26	Yes
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	[redacted]20[redacted]	227	[redacted]20[redacted]	-7	Yes
336362/[redacted] - 1[redacted]/M/Asian					
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	[redacted]20[redacted]	395	[redacted]20[redacted]	-25	Yes
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	[redacted]20[redacted]	395	[redacted]20[redacted]	-5	Yes
336362/[redacted] - 1[redacted]/F/Asian					
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	[redacted]20[redacted]	142	[redacted]20[redacted]	-440	Yes
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	[redacted]20[redacted]	142	[redacted]20[redacted]	-255	Yes
338596/[redacted] - 1[redacted]/M/Unknown					
HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B	[redacted]20[redacted]	281	[redacted]20[redacted]	-49*	Yes
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	[redacted]20[redacted]	281	[redacted]20[redacted]	-49*	Yes
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	[redacted]20[redacted]	281	[redacted]20[redacted]	-30	Yes
MENINGOCOCCAL-B	[redacted]20[redacted]	281	[redacted]20[redacted]	-30	Yes

* Study day derived from imputed medication start date.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-1 l_cm_vacc_ALL1_16NOV2022_42162 を改変]

表 2.7.4.11-37 ワクチン接種状況（BO42161試験，ランダム化群）

Summary of Previous/Concomitant Vaccinations per Protocol, Full Reporting Period, Randomized Population
Protocol: BO42161

Type of Vaccinations	B: Ecu (N=44)	A: Crova (N=45)
Total number of patients with at least one vaccination	44 (100%)	45 (100%)
Total number of vaccinations	134	117
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	42 (95.5%)	41 (91.1%)
MENINGOCOCCAL-B	33 (75.0%)	27 (60.0%)
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	30 (68.2%)	27 (60.0%)
HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B	29 (65.9%)	22 (48.9%)

All vaccinations prior to first dose of study treatment and during the whole course of the study are shown.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_cm_vacc.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_cm_vacc_RND1_PALL_16NOV2022_42161.out
15FEB2023 12:37 Page 1 of 1

[5.3.5.1-2 t_cm_vacc_RND1_PALL_16NOV2022_42161 を再掲]

表 2.7.4.11-38 ワクチン接種状況（BO42161試験，C 群）

Summary of Previous/Concomitant Vaccinations per Protocol, Full Reporting Period, Arm C, All Patients Population
Protocol: BO42161

Type of Vaccinations	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
Total number of patients with at least one vaccination	1 (100%)	19 (90.5%)	10 (100%)	6 (100%)	36 (94.7%)
Total number of vaccinations	2	54	29	9	94
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	0	19 (90.5%)	10 (100%)	6 (100%)	35 (92.1%)
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	1 (100%)	14 (66.7%)	7 (70.0%)	2 (33.3%)	24 (63.2%)
HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B	0	11 (52.4%)	6 (60.0%)	1 (16.7%)	18 (47.4%)
MENINGOCOCCAL-B	1 (100%)	10 (47.6%)	6 (60.0%)	0	17 (44.7%)

All vaccinations prior to first dose of study treatment and during the whole course of the study are shown.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_cm_vacc.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_cm_vacc_ARMC_ALL1_PALL_16NOV2022_42161.out
15FEB2023 12:45 Page 1 of 1

[5.3.5.1-2 t_cm_vacc_ARMC_ALL1_PALL_16NOV2022_42161 を再掲]

表 2.7.4.11-39 ワクチン接種状況（BO42162試験, 日本部分集団）

Listing of Previous/Concomitant Vaccinations per Protocol, All Patients Population, Japan Subgroup
Protocol: BO42162

Treatment Group: Arm A Crovalimab (N=2)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race Medication Name	Date of First Study Drug Admini-stration	Study Day of Last Study Drug Admini-stration	Vaccination Date	Study Day	Previous
329716/[redacted] - 5[redacted]/M/Asian					
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	[redacted]20[redacted]	755	[redacted]20[redacted]	-14	Yes
329716/[redacted] - 4[redacted]/M/Asian					
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	[redacted]20[redacted]	701	[redacted]20[redacted]	-27	Yes

* Study day derived from imputed medication start date.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/share/pool_PNH_CSK_share/prod/program/l_cm_vacc.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42162/data_analysis/IA_16NOV2022/prod/output/l_cm_vacc_ALL1_JPN_16NOV2022_42162.out
01MAR2023 11:00

Listing of Previous/Concomitant Vaccinations per Protocol, All Patients Population, Japan Subgroup
Protocol: BO42162

Treatment Group: Arm B Initially Randomized to Eculizumab (N=3)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race Medication Name	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Last Study Drug Administration	Vaccination Date	Study Day	Previous
329641/[redacted] - 4[redacted]/M/Asian					
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	[redacted]20[redacted]	367	[redacted]20[redacted]	-47	Yes
HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B	[redacted]20[redacted]	367	[redacted]20[redacted]	1	No
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	[redacted]20[redacted]	367	[redacted]20[redacted]	1	No
329738/[redacted] - 6[redacted]/M/Asian					
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	[redacted]20[redacted]	218	[redacted]20[redacted]	-28	Yes
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	[redacted]20[redacted]	218	[redacted]20[redacted]	-21	Yes
HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B	[redacted]20[redacted]	218	[redacted]20[redacted]	-14	Yes
333830/[redacted] - 6[redacted]/M/Asian					
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	[redacted]20[redacted]	703	[redacted]20[redacted]	-488	Yes
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	[redacted]20[redacted]	703	[redacted]20[redacted]	-54	Yes

* Study day derived from imputed medication start date.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/share/pool_PNH_CSK_share/prod/program/l_cm_vacc.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42162/data_analysis/IA_16NOV2022/prod/output/l_cm_vacc_ALL1_JPN_16NOV2022_42162.out
01MAR2023 11:00

[5.3.5.3-1 l_cm_vacc_ALL1_JPN_16NOV2022_42162 を再掲]

表 2.7.4.11-40 ワクチン接種状況（BO42161試験, 日本部分集団）

Listing of Previous/Concomitant Vaccinations per Protocol, All Patients Population, Japan Subgroup
Protocol: BO42161

Treatment Group: Arm A Crovalimab (N=5)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race Medication Name	Sub-group (Arm C)^	Date of First Study Drug Admini-stration	Study Day of Last Study Drug Admini-stration	Vaccination Date	Study Day	Previous
329643/[redacted] - 5[redacted]/F/Asian MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y		[redacted]20[redacted]	756	[redacted]T20[redacted]	-1085	Yes
329735/[redacted] - 7[redacted]/F/Asian MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y		[redacted]20[redacted]	759	[redacted]20[redacted]	-498	Yes
329735/[redacted] - 8[redacted]/F/Asian MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y		[redacted]20[redacted]	729	[redacted]20[redacted]	-762	Yes
330180/[redacted] - 3[redacted]/F/Asian MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y		[redacted]20[redacted]	729	[redacted]20[redacted]	-56	Yes
332434/[redacted] - 5[redacted]/M/Asian MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y		[redacted]20[redacted]	561	[redacted]20[redacted]	-14	Yes

* Study day derived from imputed medication start date.
^ Arm C cohorts: 1 = <18 years, 2 = Prior Ravu, 3 = Prior High-dose Ecu, 4 = C5 SNP.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/share/pool_PNH_CSK_share/prod/program/l_cm_vacc.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/IA_16NOV2022/prod/output/l_cm_vacc_ALL1_JPN_16NOV2022_42161.out
01MAR2023 10:42

Listing of Previous/Concomitant Vaccinations per Protocol, All Patients Population, Japan Subgroup
Protocol: BO42161

Treatment Group: Arm B Initially Randomized to Eculizumab (N=4)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race Medication Name	Sub-group (Arm C)^	Date of First Study Drug Admini-stration	Study Day of Last Study Drug Admini-stration	Vaccination Date	Study Day	Previous
329981/[redacted] - 5[redacted]/F/Asian						
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y		[redacted]20[redacted]	715	[redacted]20[redacted]	-490	Yes
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE		[redacted]20[redacted]	715	[redacted]20[redacted]	-336	Yes
330179/[redacted] - 4[redacted]/F/Asian						
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y		[redacted]20[redacted]	757	[redacted]20[redacted]	-14	Yes
330180/[redacted] - 6[redacted]/F/Asian						
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y		[redacted]20[redacted]	645	[redacted]20[redacted]	-140	Yes
333802/[redacted] - 5[redacted]/M/Asian						
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y		[redacted]20[redacted]	199	[redacted]20[redacted]	-19	Yes

* Study day derived from imputed medication start date.
^ Arm C cohorts: 1 = <18 years, 2 = Prior Ravu, 3 = Prior High-dose Ecu, 4 = C5 SNP.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/share/pool_PNH_CSK_share/prod/program/l_cm_vacc.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/IA_16NOV2022/prod/output/l_cm_vacc_ALL1_JPN_16NOV2022_42161.out
01MAR2023 10:42

Listing of Previous/Concomitant Vaccinations per Protocol, All Patients Population, Japan Subgroup
Protocol: BO42161

Treatment Group: Arm C Crovalimab (N=8)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race Medication Name	Sub-group (Arm C)^	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Last Study Drug Administration	Vaccination Date	Study Day	Previous
329736/[redacted] - 5[redacted]/F/Asian						
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	4	[redacted]20[redacted]	197	[redacted]20[redacted]	-363	Yes
330179/[redacted] - 3[redacted]/F/Asian						
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	2	[redacted]20[redacted]	535	[redacted]20[redacted]	-222	Yes
330773/[redacted] - 5[redacted]/F/Asian						
MENINGOCOCCAL-B	2	[redacted]20[redacted]	281	[redacted]20[redacted]	-108	Yes
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	2	[redacted]20[redacted]	281	[redacted]20[redacted]	1	No
331980/[redacted] - 7[redacted]/M/Asian						
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	2	[redacted]20[redacted]	533	[redacted]20[redacted]	-19	Yes
334690/[redacted] - 8[redacted]/F/Asian						
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	4	[redacted]20[redacted]	254	[redacted]20[redacted]	-561	Yes
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	4	[redacted]20[redacted]	254	[redacted]20[redacted]	-20	Yes
334691/[redacted] - 6[redacted]/M/Asian						
HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B	4	[redacted]20[redacted]	449	[redacted]20[redacted]	-327*	Yes
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	4	[redacted]20[redacted]	449	[redacted]20[redacted]	-196	Yes

* Study day derived from imputed medication start date.
^ Arm C cohorts: 1 = <18 years, 2 = Prior Ravu, 3 = Prior High-dose Ecu, 4 = C5 SNP.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/share/pool_PNH_CSK_share/prod/program/l_cm_vacc.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/IA_16NOV2022/prod/output/l_cm_vacc_ALL1_JPN_16NOV2022_42161.out
01MAR2023 10:42

Listing of Previous/Concomitant Vaccinations per Protocol, All Patients Population, Japan Subgroup
Protocol: BO42161

Treatment Group: Arm C Crovalimab (N=8)

Center/Patient ID - Age/Sex/Race Medication Name	Sub-group (Arm C)^	Date of First Study Drug Administration	Study Day of Last Study Drug Administration	Vaccination Date	Study Day	Previous
334897/[redacted] - 7[redacted]/F/Asian						
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	4	[redacted]20[redacted]	701	[redacted]20[redacted]	-1535	Yes
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	4	[redacted]20[redacted]	701	[redacted]20[redacted]	-14	Yes
339004/[redacted] - 3[redacted]/F/Asian						
MENINGOCOCCAL-A,B,C,W,Y	4	[redacted]20[redacted]	227	[redacted]20[redacted]	-49	Yes

* Study day derived from imputed medication start date.
^ Arm C cohorts: 1 = <18 years, 2 = Prior Ravu, 3 = Prior High-dose Ecu, 4 = C5 SNP.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/share/pool_PNH_CSK_share/prod/program/l_cm_vacc.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/IA_16NOV2022/prod/output/l_cm_vacc_ALL1_JPN_16NOV2022_42161.out
01MAR2023 10:42

[5.3.5.3-1 l_cm_vacc_ALL1_JPN_16NOV2022_42161 を再掲]

表 2.7.4.11-41 人口統計学的特性の要約（日本部分集団，併合解析）

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=7)	Crova [Naive] (N=2)	Crova [Switch] (N=20)	Crova Total (N=22)
Age (years)				
n	7	2	20	22
Mean (SD)	57.4 (8.1)	48.0 (9.9)	57.9 (14.2)	57.0 (14.0)
Median	59.0	48.0	58.0	56.0
Min - Max	45 - 66	41 - 55	33 - 81	33 - 81
Age group (years)				
n	7	2	20	22
< 18 years	0	0	0	0
18 - 64 years	6 (85.7%)	2 (100%)	12 (60.0%)	14 (63.6%)
>= 65 years	1 (14.3%)	0	8 (40.0%)	8 (36.4%)
Sex				
n	7	2	20	22
Male	4 (57.1%)	2 (100%)	7 (35.0%)	9 (40.9%)
Female	3 (42.9%)	0	13 (65.0%)	13 (59.1%)
Race				
n	7	2	20	22
Asian	7 (100%)	2 (100%)	20 (100%)	22 (100%)
White	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
Ethnicity				
n	7	2	20	22
Hispanic or Latino	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	7 (100%)	2 (100%)	20 (100%)	22 (100%)
Not Stated	0	0	0	0
Region				
n	7	2	20	22
Rest of Asia Pacific	0	0	0	0
Europe	0	0	0	0
Central and South America	0	0	0	0
Japan	7 (100%)	2 (100%)	20 (100%)	22 (100%)
North America	0	0	0	0
Africa and Middle East	0	0	0	0
Weight (kg) at Baseline				
n	7	2	20	22
Mean (SD)	62.23 (12.29)	72.25 (0.07)	59.18 (13.57)	60.36 (13.47)
Median	57.00	72.25	54.10	55.10
Min - Max	47.2 - 77.9	72.2 - 72.3	44.0 - 89.2	44.0 - 89.2

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of the respective study drug, i.e. for patients in Arm B of BO42161 and BO42162 who become part of the CROVALIMAB [Switch] population after the primary treatment period, baseline is the patient's last observation prior to initiation of Crovalimab in the extension period.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_SCS_CSK/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_SCS_CSK/prod/output/t_dm_SCS_SE_JPN.out
01MAR2023 11:06

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=7)	Crova [Naive] (N=2)	Crova [Switch] (N=20)	Crova Total (N=22)
Weight (kg) category at Baseline				
n	7	2	20	22
<40kg	0	0	0	0
>=40kg - <100kg	7 (100%)	2 (100%)	20 (100%)	22 (100%)
>=100kg	0	0	0	0
BMI (kg/m^2) at Baseline				
n	7	2	20	22
Mean (SD)	22.50 (3.34)	26.07 (0.78)	22.18 (3.43)	22.53 (3.46)
Median	21.91	26.07	21.84	22.98
Min - Max	18.8 - 27.4	25.5 - 26.6	18.0 - 28.8	18.0 - 28.8
History of Smoking				
n	7	2	20	22
Never	4 (57.1%)	1 (50.0%)	14 (70.0%)	15 (68.2%)
Current	0	1 (50.0%)	0	1 (4.5%)
Former	3 (42.9%)	0	6 (30.0%)	6 (27.3%)
History of Alcohol Use				
n	7	2	20	22
Never	1 (14.3%)	0	3 (15.0%)	3 (13.6%)
Current	4 (57.1%)	2 (100%)	8 (40.0%)	10 (45.5%)
Former	2 (28.6%)	0	9 (45.0%)	9 (40.9%)

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of the respective study drug, i.e. for patients in Arm B of BO42161 and BO42162 who become part of the CROVALIMAB [Switch] population after the primary treatment period, baseline is the patient's last observation prior to initiation of Crovalimab in the extension period.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_SCS_CSK/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_SCS_CSK/prod/output/t_dm_SCS_SE_JPN.out
01MAR2023 11:06 Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 t_dm_SCS_SE_JPN を再掲]

表 2.7.4.11-42　重篤な有害事象の一覧（BP39144試験パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート）

Listing of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

Treatment Group: Naive (N=18)

Center/Patient SAE MedDRA Preferred Term	Date of First Exposure to Treatment	Study Day of Onset	Time Since Last Dose (Days)	AE Duration in Days	Most Extreme Intensity	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for SAE	Action Taken with Study Drug (2)
300843/[redacted]									
高血圧クリーゼ	[redacted]20[redacted]	730	1	3	Severe	No	3	Yes	2
301096/[redacted]									
ブレイクスルー溶血	[redacted]20[redacted]	386	49	8	Severe	Yes	3	Yes	6
301099/[redacted]									
心筋梗塞	[redacted]20[redacted]	309	27	309	Moderate	No	3	Yes	2
301363/[redacted]									
冠動脈狭窄	[redacted]20[redacted]	495	4	2	Moderate	No	3	No	2
301363/[redacted]									
心房細動	[redacted]20[redacted]	153	5	4	Moderate	No	4	Yes	2
腹痛	[redacted]20[redacted]	215	4	9	Moderate	No	3	No	2
心不全	[redacted]20[redacted]	692	5	10	Moderate	No	3	Yes	4
高血糖	[redacted]20[redacted]	769	19	7	Moderate	No	3	Yes	2
呼吸困難	[redacted]20[redacted]	968	22	4	Moderate	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1.
* Study day derived from imputed onset date.
(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.

Listing of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

Treatment Group: Naive (N=18)

Center/Patient SAE MedDRA Preferred Term	Date of First Exposure to Treatment	Study Day of Onset	Time Since Last Dose (Days)	AE Duration in Days	Most Extreme Intensity	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for SAE	Action Taken with Study Drug (2)
305881/[redacted]									
胆管結石	[redacted]20[redacted]	442	6	167	Severe	No	3	Yes	2
胆石症	[redacted]20[redacted]	604	<1	5	Moderate	No	3	Yes	2

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1.
* Study day derived from imputed onset date.
(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.

Listing of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

Treatment Group: Switched (N=26)

Center/Patient SAE MedDRA Preferred Term	Date of First Exposure to Treatment	Study Day of Onset	Time Since Last Dose (Days)	AE Duration in Days	Most Extreme Intensity	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for SAE	Action Taken with Study Drug (2)
115763/[redacted] 丹毒	[redacted]20[redacted]	11	2	12	Moderate	No	3	Yes	2
300843/[redacted] 腎結石症	[redacted]20[redacted]	107	16	32	Moderate	No	3	No	2
300848/[redacted] ブレイクスルー溶血	[redacted]20[redacted]	15	<1	2	Moderate	No	3	Yes	2
301096/[redacted] 筋損傷	[redacted]20[redacted]	465	23	118	Severe	No	3	Yes	2
301096/[redacted] 気道感染	[redacted]20[redacted]	1195	26	5	Severe	No	3	Yes	2
301096/[redacted] ブレイクスルー溶血 医療機器関連感染	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	500 765	16 113	2 15	Severe Severe	No No	3 3	No Yes	2 6

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1.
* Study day derived from imputed onset date.
(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.

Listing of Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

Treatment Group: Switched (N=26)

Center/Patient SAE MedDRA Preferred Term	Date of First Exposure to Treatment	Study Day of Onset	Time Since Last Dose (Days)	AE Duration in Days	Most Extreme Intensity	Caused by Study Drug	Outcome (1)	Treatment for SAE	Action Taken with Study Drug (2)
301099/[redacted] 血小板数減少	[redacted]20[redacted]	847	26		Severe	No	5	Yes	2
301101/[redacted] 上気道感染	[redacted]20[redacted]	613	17	12	Moderate	Yes	3	Yes	2

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1.
* Study day derived from imputed onset date.
(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.

[5.3.3.1-2 l_ae_SER_SE_NS_01NOV2021_39144 を改変]

表 2.7.4.11-43 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約（BP39144試験，パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート，日本部分集団）

Demographic and Baseline Characteristics, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients, Japan Subgroup
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

	Naive (N=4)	Switched (N=7)	Total (N=11)
Age (yr)			
n	4	7	11
Mean (SD)	55.8 (11.1)	49.7 (16.0)	51.9 (14.1)
Median	53.5	50.0	51.0
Min - Max	45 - 71	29 - 69	29 - 71
Sex			
n	4	7	11
Male	4 (100%)	4 (57.1%)	8 (72.7%)
Female	0	3 (42.9%)	3 (27.3%)
Race			
n	4	7	11
Asian	4 (100%)	7 (100%)	11 (100%)
Ethnicity			
n	4	7	11
Not Hispanic or Latino	4 (100%)	7 (100%)	11 (100%)
Weight (kg) at baseline			
n	4	7	11
Mean (SD)	61.28 (4.63)	59.03 (12.85)	59.85 (10.33)
Median	60.35	54.80	59.90
Min - Max	56.7 - 67.7	40.6 - 79.8	40.6 - 79.8
Height (cm) at baseline			
n	4	7	11
Mean (SD)	167.50 (2.38)	166.86 (10.76)	167.09 (8.44)
Median	167.50	164.00	165.00
Min - Max	165.0 - 170.0	156.0 - 189.0	156.0 - 189.0
History of RBC Transfusion *			
Yes	2 (50.0%)	2 (28.6%)	4 (36.4%)
No	2 (50.0%)	5 (71.4%)	7 (63.6%)
Number of RBC Transfused units *			
n	2	2	4
Mean (SD)	27.0 (29.7)	6.0 (5.7)	16.5 (21.3)
Median	27.0	6.0	8.0
Min - Max	6 - 48	2 - 10	2 - 48
Baseline PNH Granulocytes (%)			
n	2	6	8
Mean (SD)	88.54 (4.02)	92.34 (10.70)	91.39 (9.34)
Median	88.54	95.50	92.41
Min - Max	85.7 - 91.4	71.6 - 99.9	71.6 - 99.9

Percentages are based on N in the column headings.
* = Transfusion events that occurred within a year prior to first dose.
Source for Baseline PNH Granulocytes and PNH Erythrocytes is eCRF data.

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/IA_01NOV2021/prod/program/t_dm_sa1988.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/IA_01NOV2021/prod/output/t_dm_sa1988_SE_NS_JPN_01NOV2021_39144.out
01MAR2023 10:47

Demographic and Baseline Characteristics, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients, Japan Subgroup
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

	Naive (N=4)	Switched (N=7)	Total (N=11)
Baseline PNH Erythrocytes (%)			
n	4	7	11
Mean (SD)	26.04 (21.68)	75.11 (27.56)	57.26 (34.78)
Median	16.41	89.60	58.36
Min - Max	13.0 - 58.4	34.8 - 99.1	13.0 - 99.1
History of Aplastic Anemia			
Yes	1 (25.0%)	3 (42.9%)	4 (36.4%)
No	3 (75.0%)	4 (57.1%)	7 (63.6%)
Baseline Normalized LDH (U/L)			
n	4	7	11
Mean (SD)	8.29 (8.11)	1.69 (1.39)	4.09 (5.65)
Median	4.74	1.31	1.38
Min - Max	3.3 - 20.4	0.9 - 4.8	0.9 - 20.4
Baseline Hemoglobin (g/L)			
n	4	7	11
Mean (SD)	93.50 (9.75)	99.71 (14.07)	97.45 (12.53)
Median	89.50	105.00	98.00
Min - Max	87.0 - 108.0	77.0 - 120.0	77.0 - 120.0

Percentages are based on N in the column headings.
* = Transfusion events that occurred within a year prior to first dose.
Source for Baseline PNH Granulocytes and PNH Erythrocytes is eCRF data.

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/IA_01NOV2021/prod/program/t_dm_sa1988.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/IA_01NOV2021/prod/output/t_dm_sa1988_SE_NS_JPN_01NOV2021_39144.out
01MAR2023 10:47 Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 t_dm_sa1988_SE_NS_JPN_01NOV2021_39144 を再掲]

目次

2.7.5 参考文献 2

2.7.5 参考文献

1) 2.7.1 で引用した文献
該当なし

2) 2.7.2 で引用した文献
「2.7.2.5 参考文献」参照

3) 2.7.3 で引用した文献
「2.7.3.7 参考文献」参照

4) 2.7.4 で引用した文献
「2.7.4.10 参考文献」参照

5) 2.7.6 で引用した文献
該当なし

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1.1 健康成人及び PNH 患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（BP39144 試験，主要解析，データカットオフ日：2020 年 1 月 29 日） 9
2.7.6.1.1.1 概要表 9
2.7.6.1.1.2 被験者の内訳 12
2.7.6.1.1.3 被験者の背景 12
2.7.6.1.1.4 治験薬の曝露 13
2.7.6.1.1.5 有効性 13
2.7.6.1.1.6 薬物動態及び薬力学 14
2.7.6.1.1.7 免疫原性 14
2.7.6.1.1.8 安全性 14
2.7.6.1.1.9 結論 18
2.7.6.1.2 健康成人及び PNH 患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（BP39144 試験，更新版，データカットオフ日：2021 年 11 月 1 日） 19
2.7.6.1.2.1 概要表 19
2.7.6.1.2.2 患者の内訳 20
2.7.6.1.2.3 患者の背景 20
2.7.6.1.2.4 本剤の曝露 20
2.7.6.1.2.5 有効性 21
2.7.6.1.2.6 安全性 21
2.7.6.1.2.7 薬物動態 24
2.7.6.1.2.8 薬力学 24
2.7.6.1.2.9 免疫原性 24
2.7.6.1.2.10 結論 24
2.7.6.1.3 未治療の PNH 患者を対象とした第 III 相試験（BO42162 試験，データカットオフ日：2022 年 11 月 16 日） 25
2.7.6.1.3.1 概要表 25
2.7.6.1.3.2 患者の内訳 31
2.7.6.1.3.3 患者の背景 31
2.7.6.1.3.4 治験薬の曝露 32
2.7.6.1.3.5 有効性 33
2.7.6.1.3.6 安全性 34
2.7.6.1.3.7 薬物動態 37
2.7.6.1.3.8 薬力学 37
2.7.6.1.3.9 免疫原性 37
2.7.6.1.3.10 DTDC 38
2.7.6.1.3.11 結論 38
2.7.6.1.4 補体阻害剤による治療を受けていた PNH 患者を対象とした第 III 相試験（BO42161 試験，データカットオフ日：2022 年 11 月 16 日） 39
2.7.6.1.4.1 概要表 39

2.7.6.1.4.2 患者の内訳 44
2.7.6.1.4.3 患者の背景 45
2.7.6.1.4.4 治験薬の曝露 46
2.7.6.1.4.5 有効性 47
2.7.6.1.4.6 安全性 48
2.7.6.1.4.7 薬物動態 52
2.7.6.1.4.8 薬力学 52
2.7.6.1.4.9 免疫原性 52
2.7.6.1.4.10 DTDC 53
2.7.6.1.4.11 結論 53
2.7.6.1.5 未治療の PNH 中国人患者を対象とした第 III 相単群試験（YO42311 試験，主要解析，データカットオフ日：2022 年 2 月 10 日） 54
2.7.6.1.5.1 概要表 54
2.7.6.1.5.2 患者の内訳 57
2.7.6.1.5.3 患者の背景 57
2.7.6.1.5.4 本剤の曝露 57
2.7.6.1.5.5 有効性 58
2.7.6.1.5.6 安全性 58
2.7.6.1.5.7 薬物動態 59
2.7.6.1.5.8 薬力学 59
2.7.6.1.5.9 免疫原性 60
2.7.6.1.5.10 結論 60
2.7.6.1.6 未治療の PNH 中国人患者を対象とした第 III 相単群試験（YO42311 試験，更新版，データカットオフ日：2022 年 8 月 10 日） 61
2.7.6.1.6.1 概要表 61
2.7.6.1.6.2 患者の内訳 62
2.7.6.1.6.3 患者の背景 63
2.7.6.1.6.4 本剤の曝露 63
2.7.6.1.6.5 有効性 63
2.7.6.1.6.6 安全性 63
2.7.6.1.6.7 薬物動態 64
2.7.6.1.6.8 薬力学 64
2.7.6.1.6.9 免疫原性 64
2.7.6.1.6.10 結論 65
2.7.6.2 付録 66
2.7.6.2.1 有害事象及び副作用の集計表 66

表一覧

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 7
表 2.7.6.1.1.1-1 概要表（BP39144試験，主要解析，データカットオフ日：2020年1月29日） 9
表 2.7.6.1.1.8-1 有害事象の概況（BP39144試験，パート1の健康成人） 16
表 2.7.6.1.1.8-2 有害事象の概況（BP39144試験，パート2，3及び4の PNH 患者，データカットオフ日：2020年1月29日） 17

表 2.7.6.1.2.1-1 概要表（BP39144試験，更新版，データカットオフ日：2021年11月1日） 19
表 2.7.6.1.2.6-1 有害事象の概況（BP39144試験，パート2，3及び4の PNH 患者，データカットオフ日：2021年11月1日） 23
表 2.7.6.1.3.1-1 概要表（BO42162試験，主要解析，データカットオフ日：2022年11月16日） 25
表 2.7.6.1.3.5-1 有効性の結果（BO42162試験，ランダム化群の主要投与期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 34
表 2.7.6.1.3.6-1 有害事象の概況（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 35
表 2.7.6.1.3.6-2 有害事象の概況（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 36
表 2.7.6.1.3.6-3 有害事象の概況（BO42162試験，C 群，データカットオフ日：2022年11月16日） 36
表 2.7.6.1.4.1-1 概要表（BO42161試験，主要解析，データカットオフ日：2022年11月16日） 39
表 2.7.6.1.4.5-1 有効性の結果（BO42161試験，ランダム化群の主要投与期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 48
表 2.7.6.1.4.6-1 有害事象の概況（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 49
表 2.7.6.1.4.6-2 有害事象の概況（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 50
表 2.7.6.1.4.6-3 有害事象の概況（BO42161試験，C 群，データカットオフ日：2022年11月16日） 51
表 2.7.6.1.5.1-1 概要表（YO42311試験，主要解析，データカットオフ日：2022年2月10日） 54
表 2.7.6.1.5.6-1 有害事象の概況（YO42311試験，主要解析，データカットオフ日：2022年2月10日） 59
表 2.7.6.1.6.1-1 概要表（YO42311試験，更新版，データカットオフ日：2022年8月10日） 61
表 2.7.6.1.6.6-1 有害事象の概況（YO42311試験，更新版，データカットオフ日：2022年8月10日） 64
表 2.7.6.2.1-1 有害事象の集計（BP39144試験，パート1の健康成人） 67
表 2.7.6.2.1-2 副作用の集計（BP39144試験，パート1の健康成人） 70
表 2.7.6.2.1-3 有害事象の集計（BP39144試験，パート2，3及び4の PNH 患者，データカットオフ日：2020年1月29日） 71
表 2.7.6.2.1-4 副作用の集計（BP39144試験，パート2，3及び4の PNH 患者，データカットオフ日：2020年1月29日） 79
表 2.7.6.2.1-5 有害事象の集計（BP39144試験，パート2，3及び4の PNH 患者，データカットオフ日：2021年11月1日） 82
表 2.7.6.2.1-6 副作用の集計（BP39144試験，パート2，3及び4の PNH 患者，データカットオフ日：2021年11月1日） 88
表 2.7.6.2.1-7 有害事象の集計（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 90
表 2.7.6.2.1-8 副作用の集計（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 97
表 2.7.6.2.1-9 有害事象の集計（BO42162試験，A 群の全投与期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 100

表 2.7.6.2.1-10 副作用の集計（BO42162試験，A 群の全投与期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 107
表 2.7.6.2.1-11 有害事象の集計（BO42162試験，B群の本剤に切替え後の期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 109
表 2.7.6.2.1-12 副作用の集計（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 113
表 2.7.6.2.1-13 有害事象の集計（BO42162試験，C群，データカットオフ日：2022年11月16日） 115
表 2.7.6.2.1-14 有害事象の集計（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 116
表 2.7.6.2.1-15 副作用の集計（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 120
表 2.7.6.2.1-16 有害事象の集計（BO42161試験，A 群の全投与期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 122
表 2.7.6.2.1-17 副作用の集計（BO42161試験，A 群の全投与期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 127
表 2.7.6.2.1-18 有害事象の集計（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 129
表 2.7.6.2.1-19 副作用の集計（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間，データカットオフ日：2022年11月16日） 133
表 2.7.6.2.1-20 有害事象の集計（BO42161試験，C群，データカットオフ日：2022年11月16日） 135
表 2.7.6.2.1-21 副作用の集計（BO42161試験，C群，データカットオフ日：2022年11月16日） 143
表 2.7.6.2.1-22 有害事象の集計（YO42311試験，主要解析，データカットオフ日：2022年2月10日） 146
表 2.7.6.2.1-23 副作用の集計（YO42311試験，主要解析，データカットオフ日：2022年2月10日） 150
表 2.7.6.2.1-24 有害事象の集計（YO42311試験，更新版，データカットオフ日：2022年8月10日） 152
表 2.7.6.2.1-25 副作用の集計（YO42311試験，更新版，データカットオフ日：2022年8月10日） 157

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
AUC_{0-t}	area under the drug concentration-time curve from time 0 to t	0から時間 t までの薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the drug concentration-time curve from time 0 to extrapolated infinity	投与後無限大時間までの薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the drug concentration-time curve over a dosing interval	投与間隔における薬物濃度時間曲線下面積
C5	complement component 5	補体第5成分
CCOD	clinical cutoff date	データカットオフ日
CH50	50% hemolytic unit of complement	補体価
CL	clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
C_{min}	minimum concentration	最小濃度
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
DTDC	drug-target-drug complex	薬物-標的-薬物複合体
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	—
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Core 30 Questionnaire	—
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimension, 5-Level Questionnaire	—
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue	—
GEE	generalized estimating equation	一般化推定方程式
GHS	global health scale	全般的健康状態
HRQoL	health-related quality of life	健康に関連した生活の質
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LIA	liposome immunoassay	リポソーム免疫測定法
IV	intravenous	静脈内
MFS	multidimensional fatigue scale	—
MMRM	mixed effect models for repeated measures	反復測定混合効果モデル
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PD	pharmacodynamic	薬力学
PedsQL	Pediatric Quality of Life	—
PGIS	Patient Global Impression of Severity Survey	—
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	preferred term	基本語
Q2W	biweekly	2週ごと
Q4W	every 4 weeks	4週ごと
QLQ-AA/PNH	Quality of Life Questionnaire – Aplastic Anemia/Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	—
QoL	quality of life	生活の質
QW	weekly	週1回
RO7112689	crovalimab	クロバリマブ
SC	subcutaneous	皮下

略語	英名	和名
SKY59	crovalimab	クロバリマブ
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	half-life	消失半減期
T_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9	—
ULN	upper limit of normal	正常域上限
VAS	visual analog scale	—
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_{ss}	volume of distribution under steady-state conditions	定常状態における分布容積
vWF	von Willebrand factor	フォン・ヴィレブランド因子

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

地域	試験相	試験番号 添付資料番号	デザイン	目的	被験者	用法・用量，投与期間	登録数
国際共同	I/II	BP39144 評価資料 5.3.3.1-1 5.3.3.1-2 実施中	パート1：オランダで実施したランダム化，治験責任医師/被験者盲検，アダプティブ，プラセボ対照，並行群間比較試験	安全性 忍容性 PK PD	男性健康成人（21～55歳）	本剤（75 mg IV，125 mg IV 又は 100 mg SC）又は対応するプラセボの単回投与	パート1：15例
			パート2：非盲検，反復投与，被験者内用量漸増，国際共同試験	安全性 忍容性 有効性 PK PD	補体阻害剤未治療の男女の PNH 患者（18～75歳）	Day 1：375 mg IV Day 8：500 mg IV Day 22：1000 mg IV Day 36以降：170 mg SC QW 総投与期間：20週間	パート2～4のデータカットオフ日： 2020年1月29日（5.3.3.1-1） パート2：10例
			パート3：ランダム化，非盲検，反復投与，国際共同試験		エクリズマブから本剤による治療に切り替えた男女の PNH 患者（18～75歳）	• 各群共通 Day 1：1000 mg IV（負荷用量） • A 群 Day 8以降：680 mg SC Q4W 最初の2例で DTDC 関連有害事象が疑われる事象がみられたため以下に変更した。 Day 8以降：170 mg SC QW Day 64以降：680 mg SC Q4W • B 群 Day 8以降：340 mg SC Q2W • C 群 Day 8以降：170 mg SC QW 総投与期間：20週間	パート3：19例 A 群7例 B 群6例 C 群6例
			パート4：非盲検，反復投与，国際共同試験		男女の PNH 患者（18～75歳） • A 群：補体阻害剤未治療の患者 • B 群：エクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者	Day 1：1000 mg IV（負荷用量） Day 2，8，15，22：340 mg SC Day 29以降：680 mg SC Q4W 総投与期間：20週間	パート4：15例 A 群8例 B 群7例
			オープンラベル継続投与パート		パート2，3，4を完了し，本剤の投与によるベネフィットが得られたと治験責任医師に判断され，オープンラベル継続投与パートへの参加を希望した患者	以前に割り付けられた本剤の投与スケジュールを最初は維持した。治験実施計画書改訂第6版以降，以下の用法・用量に切り替えた。 • 体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者 680 mg SC Q4W • 体重が100 kg 以上の患者 1020 mg SC Q4W	オープンラベル継続投与パートのデータカットオフ日： 2021年11月1日（5.3.3.1-2） 43例（パート3に登録された1例はオープンラベル継続投与パートに移行せず）
国際共同	III	BO42162 評価資料 5.3.5.1-1 実施中	補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象とした本剤とエクリズマブを比較するランダム化，非盲検，国際共同第 III 相試験	有効性 安全性 PK PD	ランダム化群（A 群(本剤)及び B 群(エクリズマブ)）： 補体阻害剤未治療の男女の PNH 患者（18歳以上で体重40 kg 以上） 記述的解析群（C 群(本剤)）： 補体阻害剤未治療の男女の18歳未満の PNH 患者（体重40 kg 以上）	本剤： • 体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者 – 負荷用量 Week 1，Day 1：1000 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW – 維持用量 Week 5以降：680 mg SC Q4W • 体重が100 kg 以上の患者 – 負荷用量 Week 1，Day 1：1500 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW – 維持用量 Week 5以降：1020 mg SC Q4W	データカットオフ日： 2022年11月16日 ランダム化群（A 群及び B 群）：204例 割付比：2:1 A 群：135例， B 群69例 記述的解析群（C 群）：6例

地域	試験相	試験番号 添付資料番号	デザイン	目的	被験者	用法・用量，投与期間	登録数
						エクリズマブ： − 負荷用量 Day 1，8，15，22：600 mg IV − 維持用量 Day 29以降：900 mg IV Q2W 有効性の主要解析期間は24週間とした。その後は，本剤を初めの24週間と同じ用量で継続投与した。エクリズマブを投与された患者（B 群）は本剤の投与に切り替えた。	
国際共同	III	BO42161 評価資料 5.3.5.1-2 実施中	補体阻害剤による治療を受けていた PNH 患者を対象とした本剤とエクリズマブを比較するランダム化，非盲検，国際共同第 III 相試験	安全性 PK PD 有効性	ランダム化群（A 群(本剤)及び B 群(エクリズマブ)）： 補体阻害剤による治療を受けていた男女の PNH 患者（18歳以上で体重 40 kg 以上） 非ランダム化群（C 群(本剤)）： 以下のいずれかに該当する男女の PNH 患者 (1) エクリズマブによる治療を受けていた18歳未満の患者（体重40 kg 以上） (2) ラブリズマブによる治療を受けていた患者 (3) 承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者 (4) 既知の C5遺伝子多型を有する患者 (5) 承認用量のエクリズマブによる治療を受けていた18歳以上の患者（治験実施計画書改訂第6版で追加）	本剤： • 体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者 − 負荷用量 Week 1，Day 1：1000 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW − 維持用量 Week 5以降：680 mg SC Q4W • 体重が100 kg 以上の患者 − 負荷用量 Week 1，Day 1：1500 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW − 維持用量 Week 5以降：1020 mg SC Q4W エクリズマブ： Week 1，Day 1とそれ以降：900 mg IV Q2W（承認維持用量） 有効性の主要解析期間は24週間とした。その後は，本剤を初めの24週間と同じ用量で継続投与した。エクリズマブを投与された患者（B 群）は本剤の投与に切り替えた。	データカットオフ日： 2022年11月16日 ランダム化群（A 群及び B 群）：89例 割付比：1:1 A 群：45例，B 群44例 非ランダム化群（C 群）： (1) 1例 (2) 21例 (3) 10例 (4) 6例 (5) 0例
中国	III	YO42311 参考資料 5.3.5.2-1 5.3.5.2-2 実施中	補体阻害剤未治療の中国人 PNH 患者を対象とした単群多施設共同第 III 相試験	有効性 安全性 PK PD	補体阻害剤未治療の男女の PNH 患者（12歳以上で体重40 kg 以上）	• 体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者 − 負荷用量 Week 1，Day 1：1000 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW − 維持用量 Week 5以降：680 mg SC Q4W • 体重が100 kg 以上の患者 − 負荷用量 Week 1，Day 1：1500 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW − 維持用量 Week 5以降：1020 mg SC Q4W 有効性の主要解析期間は24週間とした。その後は，初めの24週間と同じ用量で継続投与した。	51例 データカットオフ日： 2022年2月10日（5.3.5.2-1）， 2022年8月10日（5.3.5.2-2）

2.7.6.1.1　健康成人及び PNH 患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（BP39144 試験，主要解析，データカットオフ日：2020年1月29日）

（評価資料：5.3.3.1-1）

2.7.6.1.1.1　概要表

BP39144試験の概要表を表 2.7.6.1.1.1-1に示した。

表 2.7.6.1.1.1-1　概要表（BP39144試験，主要解析，データカットオフ日：2020年1月29日）

治験の標題：健康成人及び PNH 患者を対象として RO7112689の安全性，有効性，薬物動態及び薬力学を評価する第 I/II 相臨床試験	
実施医療機関： 7カ国15施設（日本5，ドイツ3，ハンガリー2，韓国2，フランス1，イタリア1，オランダ1）	
公表文献（引用文献）： de la Tour RP, Sica S, Ramos J, et al. An optimized dosing strategy for crovalimab in treatment of complement-inhibitor-naïve or -experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [abstract]. EHA 2020: abstract EP863. Nishimura J, Usuki K, Ramos J, et al. Crovalimab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and complement C5 polymorphism − experience from the COMPOSER phase I/II study [abstract]. EHA 2020: abstract PB1992. Röth A, Nagy Z, Egyed M, et al. The SMART-IgG anti-hC5 antibody (SKY59/RO7112689) has favorable PK, PD, subcutaneous bioavailability, and safety profile in phase I HV study [abstract]. Blood. 2017;130:4750. Röth A, Egyed M, Ichikawa S, et al. The SMART anti-hC5 antibody (SKY59/RO7112689) shows good safety and efficacy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [abstract]. Blood. 2018;132:535. Röth A, Nagy Z, de la Tour RP, et al. Long term follow-up of PNH patients treated with the SMART anti-hC5 antibody (SKY59/RO7112689) in the open label extension (OLE) of the COMPOSER trial [abstract]. EHA 2019: abstract PF348. Röth A, Nishimura J, Nagy Z, et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2020;135:912-20. Sostelly A, Eng M, Buatois S, et al. Exposure-response relationship of the SMART-Ig anti-hC5 antibody crovalimab (SKY59): results from the umbrella phase 1/2 COMPOSER trial in healthy volunteers and PNH patients [abstract]. Blood. 2019;134:3745. Sostelly A, Eng M, Soubret A, et al. Characterizing C5 inhibition with the SMART-Ig anti-hC5 antibody crovalimab in PNH patients using free available paratopes [abstract]. Blood. 2019;134:1227.	
1例目の登録日：2016年11月14日 データカットオフ日：2020年1月29日	開発のフェーズ：第 I/II 相
試験方法： BP39144試験は，逐次的な4つのパート及びオープンラベル継続投与パートで構成されるヒト初回投与試験である。健康成人（パート1）又は PNH 患者（パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート）における本剤の安全性，忍容性，薬物動態，薬力学及び有効性を評価した。 パート1は，健康成人を対象としたランダム化，治験責任医師/被験者盲検，アダプティブ，プラセボ対照，並行群間比較試験である。各コホート（静脈内投与：コホート1及び2，皮下投与：コホート3）において，健康成人5例に本剤又はプラセボのいずれかをランダムに単回投与した。本試験は，次の投与の開始前に利用可能な安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学に関するデータを継続的に評価するアダプティブデザインを採用した。コホート1，2及び3における本剤の用量は，それぞれ75 mg（静脈内），125 mg（静脈内）及び100 mg（皮下）であった。すべてのコホートにおいて，先行群として最初の2例（本剤1例，プラセボ1例）に投与し，初期の安全性と忍容性を確認した後，残りの3例（本剤2例，プラセボ1例）に最初の2例の投与から1週間後に投与した。 パート2は，未治療の PNH 患者を対象とした非盲検，反復投与，被験者内用量漸増，国際共同試験である。補体阻害剤による治療の適応がある未治療の PNH 患者10例を登録した。全例に Day 1，8，22に単回漸増静脈内投与を計3回行った。最初の皮下投与は Day 36に開始し，その後は週1回皮下投与した。Day 1に375 mg（静脈内），Day 8に500 mg（静脈内），Day 22に1000	

mg（静脈内），Day 36以降は週1回170 mg（皮下）を，計20週間投与した。本剤の20週間の投与を完了し，パート2でベネフィットが得られた患者は，オープンラベル継続投与パートに参加できることとした。 パート3は，エクリズマブによる治療を受けていた PNH 患者を対象とした非盲検，反復投与，国際共同試験である。計19例を登録し，3つの異なる用法・用量にランダムに割り付け，安全性，忍容性，薬物動態，薬力学及び有効性を評価した。全例に，エクリズマブの最終投与の2週間後に，本剤1000 mg の負荷用量を静脈内投与した。A 群に割り付けられた最初の2例には，Day 8以降，本剤680 mg を4週ごとに皮下投与したが，DTDC 関連有害事象が疑われる事象がみられた。このことから，A 群の投与方法を，週1回170 mg を8回皮下投与し，9回目の投与（Day 64）以降は維持用量として680 mg を4週ごとに皮下投与する方法に変更した。B 群の患者には本剤340 mg を2週ごとに皮下投与し，C 群の患者には170 mg を週1回皮下投与した。本剤の20週間の投与を完了し，パート3でベネフィットが得られた患者は，オープンラベル継続投与パートに参加できることとした。 パート4は，PNH 患者を対象とした非盲検，2群，反復投与，国際共同試験である。未治療の PNH 患者8例（A 群）及びエクリズマブによる治療を受けていた PNH 患者7例（B 群）の計15例を登録した。 A 群と B 群の両群の患者に Day 1に本剤の負荷用量1000 mg を静脈内投与後，Day 2，8，15，22に340 mg を皮下投与した。Day 29以降は680 mg を4週ごとに皮下投与した。本剤の20週間の投与を完了し，パート4でベネフィットが得られた患者は，オープンラベル継続投与パートに参加できることとした。
症例数： 目標登録例数：健康成人約25例，PNH 患者約34例（パート2：6例，パート3：18例，パート4：10～15例） 実際の登録例数：健康成人計15例（各コホート5例），PNH 患者計44例（パート2：10例，パート3：19例，パート4：15例）
診断及び主要な組入基準： パート1では，21～55歳の健康な男性被験者を登録した。 パート2では，18～75歳の男女の PNH 患者を登録した。登録する患者は未治療であって（C5遺伝子変異をヘテロ型で有する患者も含む），かつ補体阻害剤による治療の適応がなければならない。 パート3では，エクリズマブによる治療を受けている18～75歳の男女の PNH 患者を登録した。 パート4では，未治療の又はエクリズマブによる治療を受けている18～75歳の男女の PNH 患者を登録した。
治験薬の用量及び投与方法： 被験薬：クロバリマブ 対照薬：プラセボ（パート1のみ） パート1：健康成人に本剤の75 mg，125 mg，プラセボのいずれかを単回点滴静脈内投与した。また，本剤100 mg，プラセボのいずれかを単回皮下投与した。 パート2：PNH 患者に，用量漸増による3回の静脈内投与後，週1回皮下投与した。Day 1に375 mg（静脈内），Day 8に500 mg（静脈内），Day 22に1000 mg（静脈内），Day 36以降は170 mg を週1回皮下投与した。 パート3：PNH 患者に，負荷用量として本剤1000 mg を静脈内投与した。A 群にランダムに割り付けられた患者では，はじめに680 mg を4週ごとに皮下投与した。しかしながら，A 群の最初の2例で DTDC 関連有害事象が疑われる事象がみられ，A 群の投与方法を変更し，Day 8以降は週1回170 mg を8回皮下投与し，その後，Day 64以降は680 mg を4週ごとに皮下投与した。B 群にランダムに割り付けられた患者には，Day 8以降は340 mg を2週ごとに皮下投与した。C 群にランダムに割り付けられた患者には，Day 8以降は170 mg を週1回皮下投与した。 パート4：PNH 患者に，Day 1に負荷用量として本剤1000 mg を静脈内投与後，Day 2，8，15，22に340 mg を皮下投与した。Day 29以降は680 mg を4週ごとに皮下投与した。
投与期間： 本主要解析では，2020年1月29日をデータカットオフ日としたデータの解析結果を示した。健康成人における試験期間は，スクリーニング，治験薬の投与，安全性フォローアップを含む約13週間であった。パート2，3及び4の PNH 患者における本剤の総投与期間は20週間であった。本剤の20週間の投与を完了し，ベネフィットが得られた患者は，オープンラベル継続投与パートに参加できることとした。

主要解析に関する目的と対応する評価項目

主要目的	評価項目
• 健康成人における本剤単回投与時の安全性及び忍容性を13週間評価する。	• 用量制限事象の発現率 • 有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象の発現率及び重症度 • 臨床検査値異常の発現率及び重症度 • ADAの発現率 • 理学的検査の所見 • 12誘導心電図（3回測定） • バイタルサイン
• 未治療のPNH患者及びエクリズマブによる治療を受けていたPNH患者における本剤を20週間投与した際の安全性及び忍容性を評価する。	• 用量制限事象の発現率 • 有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象の発現率及び重症度 • 臨床検査値異常の発現率及び重症度 • ADAの発現率 • 理学的検査の所見 • 12誘導心電図（3回測定） • バイタルサイン • PNHクローンサイズ • DTDCの探索的評価（パート3及び4のみ）
• PNH患者における本剤反復投与時の補体活性に対する薬力学的影響を評価する。	• 総C5濃度及び遊離型C5濃度 • 血清検体を用いたex vivo試験でのリポソームの溶解（終末補体経路の活性を測定する）
副次的目的	評価項目
• 健康成人における本剤単回投与時の補体活性及び他の関連バイオマーカーに対する薬力学的影響を評価する。	• 血清検体を用いたex vivo試験でのリポソームの溶解（終末補体経路の活性を測定する） • 血清LDH • 総C5濃度及び遊離型C5濃度
• 健康成人における本剤単回投与時の薬物動態プロファイルを評価する。	• AUC_{inf}，AUC_{0-t}，AUC_{tau}，C_{min}，C_{max}，T_{max}，静脈内投与時のCL，皮下投与時のCL/F，V_{ss}，皮下投与時のV/F，終末相の消失速度定数，$t_{1/2}$，蓄積係数
• PNH患者における本剤反復投与時の補体活性に関する薬物動態/薬力学の関係を評価する。	• 補体系のマーカーや血管内及び血管外溶血のマーカー（補体成分C4，C3a，赤血球上のC3d，sC5b-9複合体等）等の追加の探索的バイオマーカーを必要により血液検体により測定する。
• 健康成人及びPNH患者における免疫原性を評価する。	• ADAの発現率
• 異なる皮下投与法（パート1［健康成人］及びパート3［PNH患者］）における本剤の曝露-反応関係を評価する。	• 皮下投与時のバイオアベイラビリティ
• 未治療のPNH患者及びエクリズマブによる治療を	• AUC_{inf}，AUC_{0-t}，AUC_{tau}，C_{min}，C_{max}，T_{max}，静脈内投与時のCL，皮下投与時のCL/F，V_{ss}，皮下投与時のV/F，終末相の消失

受けていたPNH患者における本剤反復投与時の薬物動態プロファイルを評価する。	速度定数，$t_{1/2}$，蓄積係数
• PNH患者における本剤の他の薬力学的影響（補体活性に対する影響以外）を評価する。	• 血清LDH
• 未治療のPNH患者及びエクリズマブによる治療を受けていたPNH患者における本剤を20週間投与した際の有効性，患者報告アウトカム及び治療満足度を評価する。	• LDHの変化量 • 遊離ヘモグロビン値の変化量 • ヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合 • FACIT-Fatigueスコアの変化量 • EORTC QLQ-C30で測定したHRQoLスコアの変化量 • 静脈内投与と皮下投与での患者の治療満足度の比較 • 患者あたりの濃厚赤血球輸血の単位数 • 患者あたりの1カ月間の濃厚赤血球の輸血率 • 輸血を受けなかった患者の割合 • 患者あたりの年間輸血回避率 • 濃厚赤血球の輸血を受けた患者の割合 • 初回輸血又は持続的なLDH上昇までの期間 • LDHがULN未満の患者の割合 • 投与間隔を通して補体の活性化が抑制された患者の割合 • 患者あたりの年間溶血発作率

2.7.6.1.1.2 被験者の内訳

本試験のパート1では，オランダの単一施設で健康成人15例を登録した。全15例が本試験を完了した。

パート2以降では，PNH 患者計44例（パート2：10例，パート3：19例，パート4：15例［A群：8例，B 群：7例］）を6カ国14施設（日本5施設11例，ドイツ3施設12例，ハンガリー2施設7例，韓国2施設4例，フランス1施設7例，イタリア1施設3例）で登録した。

未治療の PNH 患者全18例（パート2：10例，パート4の A 群：8例）は20週を完了し，オープンラベル継続投与パートに移行し，継続中である。

本剤による治療に切り替えた PNH 患者全26例（パート3：19例，パート4の B 群：7例）は20週を完了した。パート3の19例の内，1例はオープンラベル継続投与パートへの移行を希望せず，18例がオープンラベル継続投与パートに移行した。この内，3例はオープンラベル継続投与パートを中止し，15例がオープンラベル継続投与パートを継続中である。パート4の B 群の全7例はオープンラベル継続投与パートに移行し，継続中である。

2.7.6.1.1.3 被験者の背景

- 健康成人

パート1に登録された健康成人はすべて男性であり，大部分は白人（12/15例）であった。コホート別の年齢の中央値は29～43歳（範囲：21～52歳）であった。

- 未治療の PNH 患者

パート2に登録された患者の大部分は男性（6/10例）及び白人（7/10例）であった。年齢の中央値は52.5歳（範囲：35～74歳）であった。体重の中央値は66.85 kg（範囲：58.9～98.0 kg）で

あった。10例中3例には本剤の投与開始前1年間に赤血球の輸血歴があり，赤血球輸血単位の中央値は2単位（範囲：2～6単位）であった。

パート4の A 群に登録された患者の大部分は男性（6/8例）であり，8例中アジア人は4例，白人は3例であった。年齢の中央値は55.5歳（範囲：42～73歳）であった。体重の中央値は80.1 kg（56.7～100 kg）であった。8例中4例には本剤投与開始前1年間に赤血球の輸血歴があり，赤血球輸血単位の中央値は7単位（範囲：2～198単位）であった。

- エクリズマブから本剤による治療に切り替えた PNH 患者

パート3に登録された患者の大部分は男性（13/19例）であり，19例中白人は9例，アジア人は7例であった。年齢の中央値は46歳（範囲：33～69歳）であった。体重の中央値は78.2 kg（範囲：40.6～131.5 kg）であった。19例中8例にはランダム化前1年間に赤血球の輸血歴があり，赤血球輸血単位の中央値は5単位（範囲：1～21単位）であった。

パート4の B 群の患者の大部分は男性（6/7例）であり，7例中白人は3例，アジア人は2例であった。年齢の中央値は44歳（範囲：29～57歳）であった。体重の中央値は79.8 kg（範囲：60.4～114 kg）であった。7例中2例にはランダム化前1年間に赤血球の輸血歴があり，赤血球輸血単位の中央値は3単位（範囲：1～5単位）であった。

2.7.6.1.1.4 治験薬の曝露

- 健康成人

すべての健康成人に治験薬を単回投与した。

- 未治療の PNH 患者

パート2では，本剤の投与期間の中央値は883日（範囲：582～974日）であった。投与回数の中央値は120.5回（範囲：55～132回）であった。

パート4の A 群では，本剤の投与期間の中央値は208日（範囲：113～225日）であった。投与回数の中央値は12.5回（範囲：9～14回）であった。

- エクリズマブから本剤による治療に切り替えた PNH 患者

パート3では，本剤の投与期間の中央値は553日（範囲：134～792日）であった。投与回数の中央値は30回（範囲：11～106回）であった。

パート4の B 群では，本剤の投与期間の中央値は197日（範囲：141～253日）であった。投与回数の中央値は12回（範囲：10～14回）であった。

2.7.6.1.1.5 有効性

有効性の主な結果を以下に示した。

- 未治療の PNH 患者では，LDH の平均値は Day 15 までに ULN の 1.5 倍以下に達し，Week 20 まで維持された。本剤による治療に切り替えた PNH 患者では，LDH の平均値は Week 20 まで ULN の 1.5 倍以下に維持された。
- パート 2 の 10 例中 8 例，パート 3 の 19 例中 13 例，パート 4 の A 群の 8 例中 5 例，及びパート 4 の B 群の 7 例中 6 例が Week 20 までの輸血回避を達成した。
- パート 2 の 10 例中 8 例，パート 3 の 19 例中 12 例，パート 4 の A 群の 8 例中 5 例，及びパート 4 の B 群の 7 例中 5 例が Week 20 までのヘモグロビン濃度の安定化を達成した。
- パート 3 では，溶血発作の事後的な基準を満たす単一の事象が 5 例に認められた。パート 2 及び 4 の患者では，溶血発作の有害事象は認められなかった。
- パート 2 及びパート 4 の A 群における未治療の PNH 患者では，疲労，身体機能，役割機能及び GHS/HRQoL において臨床的に意味のあるスコアの平均値のベースラインからの改善が

認められた。パート 3 及びパート 4 の B 群における本剤による治療に切り替えた PNH 患者では，疲労，機能，及び GHS/HRQoL のベースラインのスコアを概して維持した。

2.7.6.1.1.6 薬物動態及び薬力学

- 薬物濃度-時間プロファイルは，母集団薬物動態解析により，クリアランス及び分布容積に対して体重が，皮下投与時の吸収速度に対して年齢が共変量として同定された。体重の影響を考慮するため，本剤の用法・用量を最適化し，治験実施計画書第 6 版からパート 4 で適用した。年齢の影響を考慮するための用量調節は不要であった。
- アジア人集団とアジア人以外の集団に薬物動態プロファイルの差は認められず，本剤の薬物動態プロファイルに対する民族的影響はないことが示唆された。
- 皮下投与時のバイオアベイラビリティは 100%と推定された。終末相の $t_{1/2}$ の中央値は約 32 日であり，有効 $t_{1/2}$ は 21 日と推定された。
- クロバリマブ濃度が約 100 µg/mL のときに，パート 2 では 97%，パート 3 では 93%，パート 4 では 90%（未治療の患者では 86%，本剤による治療に切り替えた患者では 95%）の検体で，溶血活性を定量法の定量下限値（10 U/mL）未満に低下させる補体阻害が得られた。
- エクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者全例で DTDC が認められた。PNH 患者において，エクリズマブのウォッシュアウトは実行困難であるため，本剤に切り替える際には，エクリズマブが患者の血清中に残存している。エクリズマブとクロバリマブは異なる C5 エピトープに結合するため，本剤に切り替える際にエクリズマブ，C5 及びクロバリマブからなる DTDC が形成される。DTDC によりクロバリマブのクリアランスは一過性に増加し，最適な補体阻害が得られなくなる可能性がある。DTDC は III 型過敏症反応も引き起こす可能性があり，パート 3 で 2 件認められた。本剤の用法・用量は DTDC の影響を軽減するために最適化された。
- パート 4 では，DTDC は Day 8 に低下し始め，Day 29 までに未治療の患者と同程度になったことから，DTDC の影響は初回投与 4 週後に最小となることが示唆された。

2.7.6.1.1.7 免疫原性

本剤投与による ADA は，未治療の患者の55.6%，本剤による治療に切り替えた患者の26.9%で検出された。本剤の曝露量や薬力学的影響の低下のエビデンスはなく，有害事象との関連も認められなかった。ただし，1例の患者のみ，本剤投与による ADA がみられたときに，本剤の曝露量と補体阻害の低下が認められた。この減少は ADA 抗体価が低下し始めた Week 52から解消し，クロバリマブ濃度が有効性の閾値（> 100 µg/mL）に達したことにより，完全な補体活性阻害の回復が認められた。

2.7.6.1.1.8 安全性

- 健康成人

パート1の健康成人でみられた有害事象の概況を表 2.7.6.1.1.8-1に，有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-1に，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-2に示した。健康成人における主要な安全性の結果を以下に示した。

  - 有害事象は，本剤を投与した健康成人 9 例中 8 例及びプラセボを投与した健康成人 6 例中 4 例に認められた。
  - 本剤を投与した健康成人では，2 例以上に認められた有害事象は鼻炎（2/9 例）であり，これらは本剤 75 mg を投与したコホート 1 で報告された。プラセボを投与した健康成人では，2 例以上に認められた有害事象は筋肉痛（2/6 例）であった。他のすべての有害事象は本剤又はプラセボ投与例において 1 例ずつ認められた。
  - 副作用は本剤 75 mg を静脈内投与した健康成人 1 例（1/3 例）に認められた。

- 健康成人 15 例にみられた有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。
- 死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，特に注目すべき有害事象，又は妊娠は報告されなかった。

- PNH 患者

パート2，3及び4の PNH 患者でみられた有害事象の概況を表 2.7.6.1.1.8-2に，有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-3に，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-4に示した。PNH 患者における主要な安全性の結果を以下に示した。

- 有害事象は PNH 患者 44 例中 39 例（未治療の患者 18 例中 15 例，本剤による治療に切り替えた患者 26 例中 24 例）に少なくとも 1 件認められた。
- SOC 別で最も発現頻度の高かった有害事象（未治療の患者又は本剤による治療に切り替えた患者でのいずれかの発現率が 50%以上）は「感染症および寄生虫症」であった（未治療の患者 18 例中 12 例，本剤による治療に切り替えた患者 26 例中 20 例）。
- 副作用は，未治療の患者 18 例中 2 例に，本剤による治療に切り替えた患者 26 例中 10 例に認められた。
- 大部分の有害事象（77.2%）は軽度又は中等度であった。重度の有害事象は，未治療の患者 18 例中 2 例に，本剤による治療に切り替えた患者 26 例中 3 例に認められた。
- 死亡，治験薬の投与中止に至った有害事象又は妊娠は報告されなかった。
- 重篤な有害事象は 44 例中 9 例（未治療の患者 18 例中 3 例，本剤による治療に切り替えた患者 26 例中 6 例）に少なくとも 1 件認められた。未治療の患者では，重篤な副作用は認められなかった。本剤による治療に切り替えた患者では，重篤な副作用が 26 例中 1 例に 1 件（上気道感染）認められた。
- PNH 患者では，肝機能検査値異常（特に注目すべき有害事象）又は治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播（特に注目すべき有害事象）は認められなかった。
- DTDC はエクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者全 26 例で検出され，その内 2 例で III 型過敏症反応（特に注目すべき有害事象）が認められた。未治療の患者では，DTDC 又はこれに関連した III 型過敏症反応は認められなかった。

表 2.7.6.1.1.8-1 有害事象の概況（BP39144試験，パート1の健康成人）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Subjects
Protocol: BP39144

Study Part: 1 (N=15)

	Cohort 1 RO7112689 75mg (IV) (N=3)	Cohort 2 RO7112689 125mg (IV) (N=3)	Cohort 3 RO7112689 100mg (SC) (N=3)	Total Active (N=9)	Placebo (N=6)
Total number of subjects with at least one AE	3 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	8 (88.9%)	4 (66.7%)
Total number of events	15	6	8	29	9
Total number of deaths	0	0	0	0	0
Total number of subjects withdrawn from study due to an AE	0	0	0	0	0
Total number of subjects with at least one					
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0
Serious AE	0	0	0	0	0
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	0	0	0	0	0
Related 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
Related AE	1 (33.3%)	0	0	1 (11.1%)	0
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.0. 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 events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct70115a/i39144a/t_ae_oview.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct70115a/i39144b/reports/t_ae_oview_SE_P1.out
09AUG2017 18:44

[5.3.3.1-1 Table 15を再掲]

表 2.7.6.1.1.8-2 有害事象の概況（BP39144試験，パート2，3及び4の PNH 患者，データカットオフ日：2020年1月29日）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144

	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
Total number of patients with at least one AE	15 (83.3%)	24 (92.3%)	39 (88.6%)
Total number of AEs	79	169	248
Total number of deaths	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0
Total number of patients with at least one			
AE with fatal outcome	0	0	0
Serious AE	3 (16.7%)	6 (23.1%)	9 (20.5%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
Related Serious AE	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
AE leading to dose modification/interruption	2 (11.1%)	0	2 (4.5%)
Related AE	2 (11.1%)	10 (38.5%)	12 (27.3%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.0. 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 events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/CSR_December2020/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/CSR_December2020/prod/output/t_ae_oview_SE_NS_29JAN2020_39144.out
21DEC2020 17:13

[5.3.3.1-1 Table 16を再掲]

2.7.6.1.1.9 結論

- LDH，輸血回避割合及びヘモグロビン濃度の安定化に関する結果から，未治療の患者における本剤投与後の疾患コントロールの改善，及び本剤による治療に切り替えた患者における疾患コントロールの維持が示された。
- 未治療の患者及び本剤による治療に切り替えた患者において，DTDC の形成の影響を最小限に抑えながら，目標曝露量（> 100 µg/mL）を達成し，補体阻害を維持するため，薬物動態，薬力学及び DTDC のデータを用いたモデリング・シミュレーションにより用法・用量を最適化した。
- 健康成人，未治療の PNH 患者，及び本剤による治療に切り替えた PNH 患者における本剤の忍容性は良好であった。死亡や試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 患者報告による疲労，機能及び GHS/HRQoL は，未治療の患者では本剤投与後に概して改善し，本剤による治療に切り替えた患者では安定していた。投与期間を通じて治療に対する患者の満足度は高かった。

2.7.6.1.2　健康成人及び PNH 患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（BP39144 試験，更新版，データカットオフ日：2021年11月1日）

（評価資料：5.3.3.1-2）

2.7.6.1.2.1　概要表

BP39144試験の概要表を表 2.7.6.1.2.1-1に示した。

表 2.7.6.1.2.1-1　概要表（BP39144試験，更新版，データカットオフ日：2021年11月1日）

治験の標題：健康成人及び PNH 患者を対象として RO7112689の安全性，有効性，薬物動態及び薬力学を評価する第 I/II 相臨床試験	
実施医療機関： 7カ国15施設（日本5，ドイツ3，ハンガリー2，韓国2，フランス1，イタリア1，オランダ1）	
公表文献（引用文献）： Nishimura J, Soubret A, Buatois S, et al. An optimized crovalimab dose and regimen reduced the formation of drug-target-drug complexes (DTDCs) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from the phase I/II COMPOSER trial. Blood 2020;136(Suppl 1):2-3. De Latour RP, Sica S, Ramos J, et al. COMPOSER Part 4: An optimized dosing strategy for crovalimab in the treatment of complement inhibitor-naïve or -experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2020;136(Suppl 1):6-7. Nishimura J, Usuki K, Ramos J, et al. Crovalimab for treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and complement C5 polymorphism-experience from the phase I/II COMPOSER study. Blood 2020;136 (Suppl 1):5-6. Buatois S, Sostelly A, Soubret A, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling from the phase I/II COMPOSER trial to predict lowering of lactate dehydrogenase in crovalimab-treated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2020;136(Suppl 1):9-10.	
1例目の登録日：2016年11月14日 データカットオフ日：2021年11月1日	開発のフェーズ：第 I/II 相
試験方法： BP39144試験は，逐次的な4つのパート及びオープンラベル継続投与パートで構成されるヒト初回投与試験である。健康成人（パート1）又は PNH 患者（未治療の患者又はエクリズマブによる治療を受けていた患者，パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート）における本剤の安全性，忍容性，薬物動態，薬力学及び有効性を評価した。 BP39144試験の主要解析の結果（データカットオフ日：2020年1月29日）と試験の概要を2.7.6.1.1に示した。主要解析は，本試験のすべてのパートにおける最終患者が Week 20までの主要な投与期間を完了した後に実施した。 2.7.6.1.2ではパート2，3及び4における本剤を長期投与した際の有効性，安全性，薬物動態，薬力学及び免疫原性の結果（データカットオフ日：2021年11月1日）を示した。	
症例数： 目標登録例数：健康成人約25例，PNH 患者約34例（パート2：6例，パート3：18例，パート4：10～15例） 実際の登録例数：健康成人計15例（各コホート5例），PNH 患者44例（パート2：10例，パート3：19例，パート4：15例）	
診断及び主要な組入基準： パート1では，健康な男性被験者を登録した。 パート2では，男女の PNH 患者を登録した。登録する患者は未治療であって，かつ補体阻害剤による治療の適応がなければならない。 パート3では，エクリズマブによる治療を受けている男女の PNH 患者を登録した。 パート4では，未治療の（A 群）又はエクリズマブによる治療を受けている（B 群）男女の PNH 患者を登録した。 本剤の20週間の投与を完了し，ベネフィットが得られた患者は，オープンラベル継続投与パートに参加できることとした。	
治験薬の用量及び投与方法： 被験薬：クロバリマブ（パート2，3及び4） 本試験のパート2，3及び4からオープンラベル継続投与パートに移行した患者は，以前に割り	

付けられた本剤の投与スケジュールを最初は維持した。体重に基づく用量設定が導入されたことに伴い，オープンラベル継続投与パート期間中に本剤の4週ごとの投与を受けていない全例が4週ごとの投与に切り替えることとした。体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者には680 mg を4週ごとに皮下投与し，体重が100 kg 以上の患者には1020 mg を4週ごとに皮下投与した。
投与期間： 本剤の投与期間は，オープンラベル継続投与パートに移行してから最長5年間とした。全患者におけるベースラインからデータカットオフ日（2021年11月1日）までの投与期間の中央値は3.03年であった。主要解析（データカットオフ日：2020年1月29日）から本更新（データカットオフ日：2021年11月1日）までに追加された投与期間の中央値は1.67年であった。

本更新（データカットオフ日：2021年11月1日）に関する目的と対応する評価項目

主要目的	評価項目
• 本剤を最長5年間継続投与し，長期の安全性及び免疫原性を評価する。	• 有害事象及び重篤な有害事象の発現率及び重症度 • 臨床検査値異常の発現率及び重症度 • ADAの発現率 • 12誘導心電図（3回測定） • バイタルサイン
副次的目的	評価項目
• 本剤を最長5年間継続投与し，長期の薬物動態及び薬力学を評価する。	• C_{min} • 血清検体を用いたex vivo試験でのリポソームの溶解（終末補体経路の活性を測定する） • 血清LDH • 総C5濃度及び遊離型C5濃度

以下には，治験実施計画書に記載されているオープンラベル継続投与パートの主要目的及び副次的目的に加えて，PNH 患者に本剤を長期間投与したときの有効性を評価するために収集されたデータも示した。

2.7.6.1.2.2 患者の内訳

PNH 患者44例（未治療の患者：18例，本剤による治療に切り替えた患者：26例）を本試験に登録した。この内，パート3（本剤による治療に切り替えた患者）に登録された1例はオープンラベル継続投与パートへの移行を希望せず，43例（未治療の患者：18例，本剤による治療に切り替えた患者：25例）がオープンラベル継続投与パートに移行した。データカットオフ日時点（2021年11月1日）で38例（未治療の患者：17例，本剤による治療に切り替えた患者：21例）がオープンラベル継続投与パートを継続中であった。オープンラベル継続投与パートを中止した計5例（パート3［本剤による治療に切り替えた患者］に登録された4例，パート4のA群［未治療の患者］に登録された1例）における中止理由は安全性に関するものではなく，3例（本剤に切り替えた患者3例）は患者の希望，2例（未治療の患者1例，本剤に切り替えた患者1例）は効果不十分であった。

2.7.6.1.2.3 患者の背景

患者の登録は主要解析時点で完了しており，患者の背景は2.7.6.1.1.3に示した。

2.7.6.1.2.4 本剤の曝露

未治療の患者では，ベースラインからデータカットオフ日（2021年11月1日）までの本剤の投与期間の中央値は3.40年であった。データカットオフ日までの投与回数の中央値は83.5回であった。

エクリズマブから本剤による治療に切り替えた PNH 患者では，ベースラインからデータカ

ットオフ日までの本剤の投与期間の中央値は2.88年であった。データカットオフ日までの投与回数の中央値は48.5回であった。

2.7.6.1.2.5 有効性

オープンラベル継続投与パート（Week 20からデータカットオフ日まで）におけるパート2，3及び4を併合した全43例の有効性の主な結果を以下に示した。

- LDH が ULN の 1.5 倍以下に達した患者の割合は，オープンラベル継続投与パート期間中の各来院時において 80%～100%であり，安定していた。
- オープンラベル継続投与パート期間中の LDH の平均値は，概して ULN の 1.5 倍以下に維持された。
- オープンラベル継続投与パート期間中における 24 週間間隔での輸血回避及びヘモグロビン濃度の安定化を達成した患者の割合はそれぞれ 82.9%～91.7%及び 79.5%～87.5%であり，安定していた。
- オープンラベル継続投与パート期間中における 24 週間間隔での溶血発作の有害事象が認められた患者の割合は 0.0%～4.9%と低かった。オープンラベル継続投与パートにおける全期間中の溶血発作の発現率は，1 人年あたり 0.05 件（95%信頼区間：0.01～0.11）であった。

2.7.6.1.2.6 安全性

本剤を少なくとも1回投与された全例を安全性の解析対象集団とし，パート2，3及び4の PNH 患者におけるベースラインからデータカットオフ日（2021年11月1日）までにみられた有害事象の概況を表 2.7.6.1.2.6-1に，有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-5に，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-6に示した。PNH 患者における安全性の主な結果を以下に示した。

- 有害事象は，ベースラインからデータカットオフ日までに 44 例中 42 例（95.5%）に少なくとも 1 件認められた。有害事象が認められた患者の割合は未治療の患者（94.4%）と本剤による治療に切り替えた患者（96.2%）で同程度であった。
- SOC 別で最も発現頻度の高かった有害事象（発現率 50%以上）は，「感染症および寄生虫症」（81.8%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（50.0%）であった。
- 副作用は 14 例（31.8%）（未治療の患者 4 例［22.2%］，本剤による治療に切り替えた患者 10 例［38.5%］）に認められた。
- 大部分の有害事象（77.3%）は軽度又は中等度であった。
- 死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象は 14 例（31.8%）（未治療の患者：33.3%，本剤による治療に切り替えた患者：30.8%）に少なくとも 1 件認められた。重篤な副作用は，未治療の患者では 1 例（5.6%）に 1 件（溶血発作［PT：ブレイクスルー溶血］）認められ，本剤による治療に切り替えた患者では 1 例（3.8%）に 1 件（上気道感染）認められた。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は未治療の患者 18 例中 1 例（5.6%）に認められた。本剤による治療に切り替えた患者では用量変更又は休薬に至った有害事象は認められなかった。
- 肝機能検査値異常（特に注目すべき有害事象）は 2 例（4.5%）（未治療の患者 1 例，本剤による治療に切り替えた患者 1 例）に認められた。これらの有害事象は治験薬と関連がないと治験責任医師に判断された。
- 本剤による治療に切り替えた患者 26 例中 2 例（7.7%）に DTDC に関連した III 型過敏症反応（特に注目すべき有害事象）が認められた。未治療の患者 1 例では，効果不十分のため本剤の投与を中止後，エクリズマブへの切り替え時に III 型過敏症反応が認められた。
- 治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播（特に注目すべき有害事象）は認められなかった。

- 髄膜炎菌性髄膜炎は認められなかった。
- 感染症は 36 例（81.8%）（未治療の患者：14 例［77.8%］，本剤による治療に切り替えた患者：22 例［84.6%］）に少なくとも 1 件認められた。
- III 型過敏症反応以外の過敏症は認められなかった。
- 注射部位反応は 2 例（4.5%）（未治療の患者：1 例［5.6%］，本剤による治療に切り替えた患者：1 例［3.8%］）に少なくとも 1 件認められた。
- 未治療の患者では Infusion related reaction は認められなかった。本剤による治療に切り替えた患者では，Infusion related reaction が Week 20 までの主要投与期間に 3 例（11.5%）に 5 件認められた。
- 個々の患者では単独の顕著な臨床検査値異常がみられたが，これらの変化には発現時期や用量に関するパターンは認められず，治験薬と関連がないと判断された。
- バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 本試験では，被験者のパートナーに 3 件の妊娠が報告されたが，乳児に検出可能で有害な結果は報告されなかった。

表 2.7.6.1.2.6-1　有害事象の概況（BP39144試験，パート2，3及び4の PNH 患者，データカットオフ日：2021年11月1日）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
Total number of patients with at least one AE	17 (94.4%)	25 (96.2%)	42 (95.5%)
Total number of AEs	124	252	376
Total number of deaths	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0
Total number of patients with at least one			
AE with fatal outcome	0	0	0
Serious AE	6 (33.3%)	8 (30.8%)	14 (31.8%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
Related Serious AE	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
AE leading to dose modification/interruption	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
Related AE	4 (22.2%)	10 (38.5%)	14 (31.8%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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 events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/CSR_November2021/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BP39144/data_analysis/CSR_November2021/prod/output/t_ae_oview_SE_NS_01NOV2021_39144.out
15MAR2022 15:30　　Page 1 of 1

[5.3.3.1-2 Table 8を再掲]

2.7.6.1.2.7 薬物動態

本剤を少なくとも1回投与され，投与後の薬物濃度の測定値が少なくとも1回得られた全例を薬物動態の解析対象集団とした。パート間の評価時点の違い，及び主要投与期間（ベースラインから Week 20まで）とオープンラベル継続投与パート（Week 20からデータカットオフ日まで）における患者数の違いを考慮し，薬物動態の解析は，主要投与期間，オープンラベル継続投与パート期間に分けて実施した。主要な薬物動態の結果を以下に示した。

- 主要投与期間及びオープンラベル継続投与パートの両期間において，クロバリマブ濃度は安定しており，予想された曝露量の範囲内であった。

2.7.6.1.2.8 薬力学

薬力学の解析対象集団は安全性の解析対象集団と同一とした。パート間の評価時点の違い，及び主要投与期間（ベースラインから Week 20まで）とオープンラベル継続投与パート（Week 20からデータカットオフ日まで）における患者数の違いを考慮し，薬力学の解析は，主要投与期間，オープンラベル継続投与パート期間に分けて実施した。薬力学の主な結果を以下に示した。

- 薬力学的マーカー（LIA で測定した血清中補体活性 CH50 及び遊離型 C5 濃度）は大部分の患者で低かったことから，本剤による持続的で完全な補体活性の阻害が確認された。
- すべての利用可能なクロバリマブ濃度及び薬力学的マーカー（遊離型 C5 濃度及び CH50）を用いて実施した薬物動態/薬力学の統合解析により，薬物動態/薬力学の関係が確認され，クロバリマブ濃度が約 100 μg/mL のときに補体活性が完全に阻害されることが確認された。

2.7.6.1.2.9 免疫原性

ADA の評価が少なくとも1回行われた全例を免疫原性の解析対象集団とした。免疫原性の解析では，ベースラインからデータカットオフ日（2021年11月1日）までのデータを用いた。免疫原性の主な結果を以下に示した。

- 本剤投与による ADA は，未治療の患者の 55.6%，本剤による治療に切り替えた患者の 30.8%で検出された。
- ベースライン後に ADA がはじめて発現するまでの期間の中央値は，未治療の患者で 15.64 週，本剤による治療に切り替えた患者で 17.64 週であった。
- ADA の発現状況別の個々の薬物動態及び薬力学（遊離型 C5 濃度及び CH50）の患者ごとの推移からは，ADA の陽性患者と陰性患者間に明確な差は認められなかった。
- ADA の発現状況別の有害事象の概況からは，ADA の陽性患者と陰性患者間で有害事象の発現率に明確な差は認められなかった。

2.7.6.1.2.10 結論

- 本剤を投与された PNH 患者では，溶血コントロール（LDH の変化），輸血回避，ヘモグロビン濃度の安定化及び溶血発作に関する有効性評価項目の結果が示すように，オープンラベル継続投与パート期間中（データカットオフ日：2021 年 11 月 1 日）を通して疾患コントロールが維持された。
- オープンラベル継続投与パート期間中に新たな安全性の懸念は確認されなかった。PNH 患者に対する本剤の忍容性は概して良好であった。大部分の有害事象は軽度又は中等度であった。死亡や試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- オープンラベル継続投与パート期間中を通して，定常状態における本剤の曝露量と完全な補体活性の阻害が維持された。薬物動態及び薬力学のプロファイル並びに安全性に対する ADA の大きな影響は認められなかった。

2.7.6.1.3　未治療の PNH 患者を対象とした第 III 相試験（BO42162試験，データカットオフ日：2022年11月16日）

（評価資料：5.3.5.1-1）

2.7.6.1.3.1　概要表

BO42162試験の概要表を表 2.7.6.1.3.1-1に示した。

表 2.7.6.1.3.1-1　概要表（BO42162試験，主要解析，データカットオフ日：2022年11月16日）

<table>
<tr><td colspan="2">補体阻害剤による治療歴のない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としてエクリズマブに対するクロバリマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同，実薬対照，非盲検，ランダム化，第 III 相臨床試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：
25カ国67施設（スペイン9，中国7，ポーランド5，日本4，マレーシア4，韓国4，ブラジル3，フィリピン3，ポルトガル3，タイ3，フランス2，ドイツ2，英国2，メキシコ2，ルーマニア2，シンガポール2，台湾2，アルゼンチン1，ギリシャ1，香港1，リトアニア1，オランダ1，スウェーデン1，トルコ1，ウクライナ1）</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表文献（引用文献）：なし</td></tr>
<tr><td>1例目の登録日：2020年10月8日
データカットオフ日：2022年11月16日</td><td>開発のフェーズ：第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験方法：
BO42162試験は，補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象としたランダム化，非盲検，実薬対照，国際共同第 III 相試験であり，エクリズマブと比較し，本剤の有効性，安全性，薬物動態，薬力学及び HRQoL を評価した。
本試験は以下の2つのパートで構成された。
• 18 歳以上で体重が 40 kg 以上の患者を対象としたランダム化群（本剤群［A 群］及びエクリズマブ群［B 群］）
ランダム化群では，本剤群（A 群）又はエクリズマブ群（B 群）に2:1の比でランダムに割り付けた。主要投与期間（24週間以上）の投与を完了した B 群の患者は，継続投与期間に本剤による治療に切り替えることができ，A 群の患者は本剤による治療を継続することが可能であった。
• 18 歳未満で体重が 40 kg 以上の患者を対象した記述的解析群（C 群）
C 群ではすべての患者が本剤を投与された。</td></tr>
<tr><td colspan="2">症例数：
ランダム化群（A 群及び B 群）の目標登録例数は，約200例とした。記述的解析群（C 群）には目標登録例数を設定しなかった。ランダム化群には204例が登録され，A 群及び B 群にそれぞれ135例及び69例が割り付けられた。C 群には6例が登録された。</td></tr>
<tr><td colspan="2">診断及び主要な組入基準：
• 補体阻害剤による治療歴がなく，スクリーニング時の体重が 40 kg 以上である。
• ランダム化（A 群及び B 群）又は登録（C 群）前 6 カ月以内に高感度フローサイトメトリーによる白血球（顆粒球又は単球のクローンサイズが 10%以上）の評価で確認された PNH の診断の記録がある。
• スクリーニング時の LDH が ULN の 2 倍以上である。
• スクリーニング前 3 カ月以内の PNH に関連する以下の徴候又は症状の内 1 つ以上を発現：疲労，ヘモグロビン尿，腹痛，息切れ（呼吸困難），貧血（ヘモグロビン濃度 10 g/dL 未満），主要血管事象の既往（血栓症を含む），嚥下障害，勃起不全，PNH による濃厚赤血球輸血歴
• スクリーニング時に血小板数が 30,000 /mm^3 以上であり，臨床検査の 7 日以内に輸血を受けていない。
• スクリーニング時の好中球絶対数が 500 /μL 超である。
• 治験薬投与開始前 3 年未満に髄膜炎菌血清型 A 群，C 群，W 群及び Y 群に対するワクチンの接種を受けている。</td></tr>
</table>

登録前のヘモグロビン濃度が 7 g/dL 以下であるか，又は登録前のヘモグロビン濃度が 7 g/dL 超かつ 9 g/dL 以下であり貧血の徴候及び症状を合併している患者は除外する。
治験薬の用量及び投与方法： 本剤： 体重別に設定された用量に従い，体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者には，初回負荷用量として Week 1 Day 1に1000 mg を静脈内投与し，その後，Week 1 Day 2，Week 2，3，4に340 mg を皮下投与した。Week 5以降は維持用量として680 mg を4週ごとに皮下投与した。1000 mg の初回負荷用量は60分（±10分）かけて静脈内投与した。 体重が100 kg 以上の患者には，初回負荷用量として1500 mg を静脈内投与し，その後，Week 1 Day 2，Week 2，3，4に340 mg を皮下投与した。Week 5以降は維持用量として1020 mg を4週ごとに皮下投与した。1500 mg の初回負荷用量は90分（±10分）かけて静脈内投与した。 エクリズマブ： Day 1，8，15，22に導入用量としてエクリズマブ 600 mg を静脈内投与し，Day 29以降は維持用量として900 mg を2週ごとに静脈内投与した。試験期間中，エクリズマブの用量変更はできないこととした。
投与期間： 24週間の主要投与期間には，本剤（A 群及び C 群）又はエクリズマブ（B 群）を投与することとした。その後（Week 25の来院時以降），最長5年間の継続投与期間には，本剤を継続して（A 群及び C 群）又は本剤に切り替えて（B 群）投与を継続することができることとした。
統計解析： エクリズマブに対する本剤の非劣性を検証するためには，有効性の2つの主要評価項目（ベースラインから Week 25まで輸血回避を達成した患者の割合及び Week 5から Week 25までの溶血コントロールを達成した患者の割合）を達成することとした。 主要解析は，本剤群（A 群）又はエクリズマブ群（B 群）にランダムに割り付けられたすべての患者が，24週間の治験薬の投与を完了した時点又は早期中止した時点のいずれか早い時点で実施することとした。 濃厚赤血球輸血歴及びベースラインの LDH の分類を層別化因子とし，Mantel-Haenszel 法を用い，ベースラインから Week 25まで輸血回避を達成した患者の割合の群間差を求めた。輸血回避に関する非劣性を検証するには，群間差（A 群−B 群）の95%信頼区間の下限が，事前に規定した非劣性マージンである−20%を上回ることとした。 溶血コントロールは反復測定された LDH に基づき評価し，LDH が ULN の1.5倍以下，それ以外の2値化した。GEE モデルを用い，Week 5から Week 25までの溶血コントロールを達成した患者における調整対数オッズ比を推定した。溶血コントロールに関する非劣性を検証するには，B 群に対する A 群のオッズ比の95%信頼区間の下限が，事前に規定した非劣性マージンである0.2を上回ることとした。 有効性の主要評価項目に関する結果の頑健性を評価するため，感度分析及び部分集団解析を実施した。 2つの主要評価項目について非劣性が検証された場合，主要評価項目及び副次的評価項目の優越性の検定を含む有効性の解析を事前に規定した階層に従って行うこととした。検定の階層を設定することにより，ファミリーワイズの片側第1種過誤確率が2.5%に制御されることを保証した。 副次的評価項目であるベースラインから Week 25までに溶血発作が発現した患者の割合及びベースラインから Week 25までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合おいては，輸血回避と同様の解析方法を用いた。FACIT-Fatigue の合計スコアのベースラインから Week 25までの変化量を，正規分布を仮定した MMRM を用いて解析した。すべての有効性の探索的評価項目については，記述的に解析した。主要投与期間を完了後にエクリズマブから本剤による治療に切り替えた B 群の患者を対象とした解析には，データカットオフ日の24週間以上前に本剤に切り替えた患者を含めた。有効性の来院ごとの要約には，データカットオフ日までのすべての有効性データを含めた。 安全性のデータは，ランダム化群の A 群及び B 群，並びに記述的解析群の C 群に分けて示した。 A 群及び B 群の安全性の要約には，主要安全性評価期間のデータを含めた。その他のすべての安全性の解析には，データカットオフ日時点までに得られたすべてのデータを含めた。クロバリマブ及びエクリズマブの薬物濃度のデータ並びに薬力学的パラメータ/バイオマーカーについては，記述的に解析した。 ベースライン及び本剤投与後の ADA の陽性患者及び陰性患者の例数及び割合を群別に要約し

た。中国の患者から採取した ADA の陽性検体については，中和抗体の有無を分析した（他の国の患者から採取した検体の検査は未実施であった）。ADA の状態と安全性，有効性，薬物動態及び薬力学の評価項目との関係を記述的に解析した。

本試験における目的と対応する評価項目

目的	評価項目
主要目的，ランダム化群（A 群及び B 群）	
• 本試験の主要目的は，2つの主要評価項目による非劣性の評価に基づき，本剤の有効性をエクリズマブと比較して評価することである。	• ベースラインからWeek 25（24週間の投与後）まで輸血回避を達成した患者の割合 • Week 5からWeek 25までの溶血コントロール（LDH［中央測定］がULNの1.5倍以下）を達成した患者の割合
副次的目的，ランダム化群（A 群及び B 群）	
• 本試験の有効性に関する副次目的は，右に示した評価項目による非劣性の評価に基づき，本剤の有効性をエクリズマブと比較して評価することである。	• ベースラインからWeek 25までに溶血発作が発現した患者の割合 • ベースラインからWeek 25までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合 • ベースラインからWeek 25までのFACIT-Fatigueスコアの平均変化量（18歳以上の患者）
有効性の探索的目的	

目的	評価項目
• 本試験のランダム化群の有効性に関する探索的目的は，右に示した評価項目に基づき，本剤の有効性をエクリズマブと比較して評価することである。	• ベースラインからWeek 25までの患者あたりの濃厚赤血球輸血の総単位数（各国の換算式に基づく） • Week 5からWeek 25までのLDH（中央測定）がULNの1倍以下であった患者の割合 • ベースラインから最初にLDH（中央測定）がULNの1.5倍以下になるまでの期間 • ベースラインから最初にLDH（中央測定）がULNの1倍以下になるまでの期間 • ベースラインからWeek 25までのLDH（中央測定）の変化率 • ベースラインからWeek 25の間にヘモグロビン濃度が10 g/dL以上となり，その後輸血せずに9 g/dL未満に低下しなかった患者の割合 • ベースラインからWeek 25までに主要血管事象が認められた患者の割合 • ベースラインからWeek 25までのEORTC QLQ-C30の身体機能，役割機能及びGHS/HRQoL，並びにEORTC Item Libraryから選択した疾患関連症状（腹痛，頭痛，呼吸困難，嚥下障害，胸痛，勃起不全）の平均変化量（18歳以上の患者） • ベースラインからWeek 25までにFACIT-Fatigueスコアが5ポイント以上改善した患者の割合（18歳以上の患者） • Week 25にTSQM-9を用いて評価した本剤又はエクリズマブの平均治療満足度（18歳以上の患者） • QLQ-AA/PNH及びPGISを用いて評価したQoLのスコアの平均変化量の推移（18歳以上の患者） • ベースラインからWeek 25までのPedsQLのMFS及びPedsQL Coreの身体機能尺度の平均変化量（8～17歳の患者）

目的	評価項目
記述的解析群（C 群）	
• 本試験のC群における有効性の探索的目的は，右側に示した評価項目に基づき本剤の有効性を評価することである。	• ベースラインからWeek 25（24週間の投与後）まで輸血回避を達成した患者の割合 • Week 5からWeek 25までの溶血コントロール（LDH［中央測定］がULNの1.5倍以下）を達成した患者の割合 • ベースラインからWeek 25までに溶血発作が発現した患者の割合 • ベースラインからWeek 25までにヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合 • ベースラインからWeek 25までの患者あたりの濃厚赤血球輸血の総単位数（各国の換算式に基づく） • Week 5からWeek 25までのLDHがULNの1倍以下であった患者の割合 • ベースラインから最初にLDH（中央測定）がULNの1.5倍以下になるまでの期間 • ベースラインから最初にLDH（中央測定）がULNの1倍以下になるまでの期間 • ベースラインからWeek 25までのLDH（中央測定）の変化率 • ベースラインからWeek 25の間にヘモグロビン濃度が10 g/dL以上となり，その後輸血せずに9 g/dL未満に低下しなかった患者の割合 • ベースラインからWeek 25までに主要血管事象が認められた患者の割合 • ベースラインからWeek 25までのPedsQLのMFS及びPedsQL Coreの身体機能尺度の平均変化量（8～17歳の患者）
B 群（24 週間の主要投与期間後に本剤による治療に切り替えた患者）	
• 主要投与期間にエクリズマブを24週間以上投与後に本剤に切り替えたB群の患者における有効性に関する探索的目的は，右に示した評価項目に基づいて本剤の有効性を評価することである。	• 本剤の初回投与から24週間の投与期間を通して輸血回避を達成した患者の割合 • 本剤の初回投与から24週間の投与期間を通してLDH（中央測定）がULNの1.5倍以下であった患者の割合 • 本剤の初回投与から24週間の投与期間中に溶血発作が発現した患者の割合 • 本剤の初回投与から24週間の投与期間を通してヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合 • 本剤の初回投与から24週間のFACIT-Fatigueスコアの平均変化量 • 24週間の主要投与期間後に本剤による治療に切り替えた患者を対象にし，Week 41にPatient Preference Questionnaireを用いて評価した本剤又はエクリズマブを選好した患者の割合（18歳以上の患者）

目的	評価項目
安全性に関する目的（全群）	
• 本試験の主要目的は，右に示した評価項目に基づき，本剤の全般的な安全性をエクリズマブと比較して評価することである。	• 有害事象の発現率及び重症度（NCI CTCAE Version 5に従って判定） • 対象とするバイタルサインのベースラインからの変化量 • 対象とする臨床検査値のベースラインからの変化量 • 注射部位反応，Infusion related reaction，過敏症及び感染（髄膜炎菌性髄膜炎を含む）の発現率及び重症度 • 治験薬投与中止に至った有害事象の発現率 • エクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者におけるDTDC形成による臨床症状の発現率及び重症度
薬物動態に関する目的（全群）	
• 本試験の薬物動態に関する目的は，右に示した評価項目に基づき，クロバリマブ及びエクリズマブの薬物動態プロファイルを明らかにすることである。	• クロバリマブ及びエクリズマブの血清中濃度の推移
• 右に示した薬物動態に関する探索的な目的	• 本剤群（A群）における曝露量と本剤の有効性及び安全性の潜在的な関連性の評価
免疫原性に関する目的（全群）	
• 本試験の免疫原性に関する目的は，右に示した評価項目に基づき，本剤に対する免疫反応を評価することである。	• ベースラインのADAの陽性率及び試験期間中のADAの発現率
• 右に示した免疫原性に関する探索的な目的	• 薬物動態，薬力学，有効性及び安全性に対するADAの潜在的な影響の評価
バイオマーカーに関する目的（全群）	
• 本試験のバイオマーカーに関する目的は，クロバリマブ及びエクリズマブの活性を裏付ける可能性のあるバイオマーカー（薬力学的バイオマーカー）を特定及び/又は評価することである。 また，血中バイオマーカーと有効性，安全性，薬物動態及び免疫原性との関連を評価することである。	• LIAで測定した補体活性（CH50）及び総C5濃度を含む薬力学的バイオマーカーの経時的変化 • 本剤を投与された患者における遊離型C5濃度の経時的変化 • 溶血を反映するパラメータ（網状赤血球数，遊離ヘモグロビン，ハプトグロビン等）の実測値及びベースラインからWeek 25までの変化量 • 以下に限定されないが，PNHクローンサイズ，補体系のマーカーや血管内及び血管外溶血のマーカー（赤血球のC3，C4，C3d，sC5b-9複合体等），並びに内皮細胞活性化のマーカーや凝固系マーカー（vWF，Pセレクチン，Dダイマー，トロンビン-抗トロンビン複合体，トロンビン生成等）等，追加の探索的バイオマーカーの経時的変化も評価する可能性がある。

目的	評価項目
	• 潜在的な治療抵抗性の機序を検討するために，C5のArg885及びその他の多型と他の補体関連遺伝子の多型について解析を行う可能性がある。潜在的な免疫原性の機序を検討するために，ヒト白血球抗原の配列決定も実施する可能性がある。
健康状態の効用に関する目的（全群） • 本試験における健康状態の効用に関する探索的目的は，右に示した評価項目に基づき，12～17歳の患者及び18歳以上の患者における健康状態効用スコアをエクリズマブと比較して評価することである。	• 規定の時点でのEQ-5D-5L及びVASにより評価した患者の健康状態

2.7.6.1.3.2 患者の内訳

ランダム化群に204例が登録され，本剤群（A 群）に135例，エクリズマブ群（B 群）に69例がランダムに2:1の比で割り付けられた。本剤群の135例中129例（95.6%）が24週間の主要投与期間を完了し，継続投与期間に移行した。この内127例はデータカットオフ日時点で本剤を継続していた。エクリズマブ群の69例中68例（98.6%）が24週間のエクリズマブの投与を完了し，本剤を投与する継続投与期間に移行した。この内65例はデータカットオフ日時点で本剤の投与を継続していた。

記述的解析群の C 群に18歳未満の患者6例が登録された。これらの6例はデータカットオフ日時点で本剤の投与を継続していた。なお，C 群を設けた治験実施計画書第3版に改訂される前までは，ランダム化群では12歳以上の患者を登録しており，エクリズマブ群に18歳未満の患者が2例登録された。

2.7.6.1.3.3 患者の背景

- ランダム化群（A 群及び B 群）

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，ランダム化された本剤群とエクリズマブ群の間で概して類似していた。

– 年齢の中央値は，本剤群では 36 歳（範囲：18～76 歳），エクリズマブ群では 38 歳（範囲：17～78 歳）であった。患者の過半は男性であった（本剤群：57.0%，エクリズマブ群：50.7%）。ベースラインの体重の中央値は，本剤群では 66.1 kg（範囲：42.0～140.3 kg），エクリズマブ群では 62.2 kg（範囲：47.0～122.0 kg）であり，大部分の患者は 40 kg 以上 100.0 kg 未満であった（本剤群：97.0%，エクリズマブ群：95.7%）。大部分の患者がアジア人（本剤群：63.7%，エクリズマブ群：73.9%）又は白人（本剤群：33.3%，エクリズマブ群：23.2%）であった。

– PNH の診断から登録までの期間の中央値は，本剤群では 2.56 年（範囲：0.0～48.5 年），エクリズマブ群では 2.93 年（範囲：0.0～31.0 年）であった。ベースラインの LDH の平均値は，本剤群では ULN の 7.6 倍（標準偏差：3.38 倍），エクリズマブ群では ULN の 7.8 倍（標準偏差：3.54 倍）であった。ヘモグロビン濃度の中央値は，本剤群では 85.0 g/L（範囲：63.0～135.0 g/L），エクリズマブ群では 87.0 g/L（範囲：58.0～810.0 g/L）であった。スクリーニング前 12 カ月以内に濃厚赤血球の輸血歴があった患者は，本剤群では 77.4%及びエクリズマブ群では 73.5%であり，濃厚赤血球輸血の単位数の中央値は，本剤群では 3.75 単位（範囲：0.0～43.5 単位），エクリズマブ群では 3.00 単位（範囲：

0.0～41.0 単位）であった。本剤群及びエクリズマブ群の PNH クローンサイズの中央値はそれぞれ単球が 90.8%及び 95.1%，顆粒球が 60.3%及び 74.6%，赤血球が 60.1%及び 57.5%であった。

- B 群（切替え）
  患者の人口統計学的特性はベースラインから変化しないと予想されたため，再解析しなかった。主要投与期間後に本剤による治療に切り替える際には一定の基準を設けなかったため，その他の特性についても再解析しなかった。

- 記述的解析群の C 群
  - 18 歳未満の患者 6 例における年齢の中央値は 16.5 歳（範囲：13～17 歳）であった。スクリーニング時の患者の体重の中央値は 67.75 kg（範囲：50.0～98.5 kg）であり，男性が 4 例，アジア人は 5 例であった。
  - PNH の診断から登録までの期間の範囲は 0.10～5.76 年であった。ベースラインのヘモグロビン濃度の範囲は 66～96 g/L であり，LDH は ULN の 3.2～29.8 倍であった。スクリーニング前 12 カ月以内の濃厚赤血球の輸血歴があった患者は 4 例であり，輸血の総単位数の範囲は 1～6.5 単位であった。

2.7.6.1.3.4 治験薬の曝露

- ランダム化群（A 群及び B 群）
  - 投与期間の中央値は，本剤群では 20.1 週（範囲：0.1～23.1 週），エクリズマブ群では 22.1 週（範囲：6.1～26.1 週）であり，群間で同程度であった。投与回数の中央値は，本剤群では 10 回（範囲：1～12 回），エクリズマブ群では 14 回（範囲：6～16 回）であった。
  - 主要投与期間中にレスキュー治療として 4 例に予定外の本剤の静脈内投与を行った。
  - 本剤群におけるデータカットオフ日までの投与期間の中央値は 48.3 週（範囲：0.1～107.9 週）であった。
  - 本試験では，患者/介護者は本剤の皮下投与についてトレーニングを受け，Week 9 から自己投与が可能となった。Week 9 から Week 25 の間，大部分の患者において医療従事者が皮下投与を行ったが，Week 25 までに患者/介護者による本剤の皮下投与の割合が上昇した（Week 9：17.6%，Week 25：31.0%，範囲：17.1%～31.0%）。Week 25 以降，患者/介護者による投与は概して増加し，医療機関外での投与も増加した。用量変更に至った投薬過誤は報告されなかった。

- B 群（切替え）
  - B 群で 24 週間の主要投与期間後に本剤による治療に切り替えた患者における本剤の投与期間の中央値は 24.1 週（範囲：0.3～76.3 週）であり，投与回数の中央値は 11 回（範囲：2.0～24.0 回）であった。
  - レスキュー治療として 2 例に予定外の本剤の静脈内投与をそれぞれ 1 回行った。
  - B 群の本剤に切り替えた患者においても，切替え後の Week 9 から自己投与が可能となった。切替え後の Week 9 から Week 25 の間の患者/介護者による本剤の皮下投与の割合は 29.7%～35.0%であった。Week 25 以降，患者/介護者による投与は増加し，医療機関外での投与も増加した。用量変更に至った投薬過誤は報告されなかった。

- 記述的解析群の C 群
  - 18 歳未満の患者 6 例の投与期間は 21～57 週間であり，投与回数の中央値は 15 回（範囲：10～19 回）であった。

– C 群においても，Week 9 から自己投与が可能となった。Week 9 から Week 25 の間，3 例には医療従事者が本剤を皮下投与し，残りの 3 例には患者/介護者が本剤を皮下投与した。Week 25 以降，患者/介護者による投与は増加し，医療機関外での投与も増加した。用量変更に至った投薬過誤は報告されなかった。

2.7.6.1.3.5 有効性

ランダム化群における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果から，未治療の患者における本剤の臨床的ベネフィットが示された（表 2.7.6.1.3.5-1）。

- BO42162 試験では，有効性の 2 つの主要評価項目である溶血コントロール（Week 5 から Week 25 までの LDH［中央測定］が ULN の 1.5 倍以下の割合）及び輸血回避（ベースラインから Week 25 まで輸血回避を達成した患者の割合）においてエクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。
- 2 つの主要評価項目に対する感度分析の結果は主要解析の結果と一致しており，主要評価項目である溶血コントロール及び輸血回避の結果の頑健性が確認された。
- 有効性の副次的評価項目の結果から，主要評価項目で認められた本剤のベネフィットが確認された。副次的評価項目であるベースラインから Week 25 までの溶血発作及びヘモグロビン濃度の安定化について，エクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。
- いずれの群においても，ベースラインから Week 25 までの FACIT-Fatigue スコアの平均変化量の改善がみられ，臨床的に意味のある変化の閾値（5 ポイント）を上回った。改善の程度は，本剤群の方がエクリズマブ群より数値的に高かった。
- 全体として，継続投与期間に本剤の投与を継続した患者（A 群）又はエクリズマブから本剤に切り替えた患者（B 群）のいずれにおいても，疾患コントロールが維持され，本剤の 24 週間以上の投与を完了した。
- 18 歳未満の患者で認められた本剤のベネフィットは，18 歳以上の患者を対象としたランダム化群において認められたものと顕著な違いはないと考えられた。

表 2.7.6.1.3.5-1　有効性の結果（BO42162試験，ランダム化群の主要投与期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

	エクリズマブ群 69例	本剤群 134例
主要評価項目		
Week 5から Week 25までの溶血コントロールを達成した患者（LDH が ULN の1.5倍以下）の平均割合		
溶血コントロールを達成した患者の平均割合 （95%信頼区間）	79.0% （69.66～85.99）	79.3% （72.86～84.48）
オッズ比（95%信頼区間）	1.02（0.57～1.82）[a] 95%信頼区間の下限の非劣性マージン：0.2	
ベースラインから Week 25まで輸血回避を達成した患者の割合[b]		
輸血回避を達成した患者数（%）	47例（68.1%）	88例（65.7%）
割合の加重差（95%信頼区間）	−2.8%（−15.67～11.14） 95%信頼区間の下限の非劣性マージン：−20%	
副次的評価項目		
ベースラインから Week 25までに溶血発作が発現した患者の割合[c]		
溶血発作が発現した患者数（%）	10例（14.5%）	14例（10.4%）
割合の加重差（95%信頼区間）	−3.9%（−14.82～5.26） 95%信頼区間の上限の非劣性マージン：20%	
ベースラインから Week 25までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合[d]		
ヘモグロビン濃度が安定化した患者数（%）	42（60.9%）	85（63.4%）
割合の加重差（95%信頼区間）	2.2%（−11.37～16.31） 95%信頼区間の下限の非劣性マージン：−20%	
ベースラインから Week 25までの FACIT-Fatigue スコアの平均変化量[e,f]		
調整済み平均変化量（標準誤差）	5.2（0.88）	7.8（0.66）
調整済み平均変化量の差（95%信頼区間）	2.6（0.68～4.60）	

a：オッズ比が1を超える場合は本剤の方が良好であることを示す。

b：本剤群の1例は Week 25前に輸血を受けずに試験を中止したため，保守的なアプローチとして輸血を受けたと仮定した。

c：本剤群の4例及びエクリズマブ群の1例は Week 25より前に溶血発作を発現せずに試験を中止したため，保守的なアプローチとして，溶血発作が発現したと仮定した。

d：本剤群の1例は Week 25前にヘモグロビン濃度が安定したまま試験を中止したため，保守的なアプローチとしてヘモグロビン濃度が安定しなかったと仮定した。

e：FACIT-Fatigue スコアは18歳以上の患者（本剤群：134例，エクリズマブ群：67例）で評価された。合計スコアの範囲は0～52であり，スコアが高いほど疲労の程度が低いことを示す。

f：FACIT-Fatigue の非劣性の検定は，その他すべての有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の優越性が示された場合に実施するよう計画した。したがって，これらの優越性は示されなかったため，FACIT-Fatigue の評価は記述的なものとした。

[5.3.5.1-1 t_ef_odds_PAP1_OCM24P1_16NOV2022_42162，t_ef_PAP1_TRANFR25_OCM24P1_16NOV2022_42162，t_ef_PAP1_EFBTH25_OCM24P1_16NOV2022_42162，t_ef_PAP1_SHGB25_OCM24P1_16NOV2022_42162，t_mmrm_PAP1_EF1_FAT_OCM24P1_16NOV2022_42162を改変]

2.7.6.1.3.6　安全性

ランダム化群の主要安全性評価期間，B 群の本剤に切替え後の期間，及び C 群における有害事象の概況をそれぞれ表 2.7.6.1.3.6-1，表 2.7.6.1.3.6-2及び表 2.7.6.1.3.6-3に示した。ランダム化群の主要安全性評価期間，A 群の全投与期間，B 群の本剤に切替え後の期間，並びに C 群における有害事象及び副作用の集計を表 2.7.6.2.1-7～表 2.7.6.2.1-13に示した。なお，C 群で認められた副作用は1件（疲労）のみであったため，集計表は作成しなかった。

- 本剤の全体的な安全性プロファイルは，他の C5 阻害薬の既知の安全性プロファイルと一致していた。
- III 型過敏症反応は新たに特定されたリスクである。クロバリマブとエクリズマブは異なる C5 エピトープに結合し，両方が循環血中に存在すると DTDC が形成される可能性がある。したがって，B 群においてエクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者では，DTDC に関連する III 型過敏症反応が発現するリスクがあった。
- 未治療の患者における主要安全性評価期間の本剤の忍容性は良好であった。本剤の安全性プロファイルはエクリズマブと同様であり，重要な安全性パラメータは群間で類似していた（表 2.7.6.1.3.6-1）。
- 継続投与期間に本剤の投与を継続した患者（A 群）又はエクリズマブから本剤に切り替えた患者（B 群）のいずれにおいても本剤の忍容性は良好であった（表 2.7.6.1.3.6-2）。3 型免疫複合体型反応は B 群のエクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者の 16.2%に発現し，これらの事象の大部分は Grade 1 又は 2 であり，本剤の投与を変更することなく回復した。
- 18 歳未満の患者で認められた本剤の安全性プロファイルは，18 歳以上の患者を対象としたランダム化群において認められたものと顕著な違いはないと考えられた（表 2.7.6.1.3.6-3）。

表 2.7.6.1.3.6-1　有害事象の概況（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Overview of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Total number of patients with at least one AE	55 (79.7%)	105 (77.8%)
Total number of AEs	223	421
Total number of deaths	1 (1.4%)	2 (1.5%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	1 (1.4%)	2 (1.5%)
Serious AE	9 (13.0%)	14 (10.4%)
Related Serious AE	1 (1.4%)	4 (3.0%)
Related AE	24 (34.8%)	45 (33.3%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (0.7%)
Related AE leading to dose modification/interruption	0	1 (0.7%)
Grade 3-5 AE	17 (24.6%)	24 (17.8%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (1.4%)	1 (0.7%)
AE leading to dose modification/interruption	3 (4.3%)	5 (3.7%)

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42162/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_ae_oview_SE1_SP1_16NOV2022_42162.out
15FEB2023 12:22　Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 28を再掲]

表 2.7.6.1.3.6-2 有害事象の概況（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Overview of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

	B: After Switch to Crova (N=68)
Total number of patients with at least one AE	50 (73.5%)
Total number of AEs	167
Total number of deaths	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	0
Serious AE	6 (8.8%)
Related Serious AE	0
Related AE	25 (36.8%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	2 (2.9%)
Grade 3-5 AE	13 (19.1%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (1.5%)
AE leading to dose modification/interruption	3 (4.4%)

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output:
root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42162/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_ae_oview_ARMB_SE2_SP2_16NOV2022_42162.out
15FEB2023 12:28 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 42を再掲]

表 2.7.6.1.3.6-3 有害事象の概況（BO42162試験，C 群，データカットオフ日：2022年11月16日）

Overview of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

	Arm C (N=6)
Total number of patients with at least one AE	5 (83.3%)
Total number of AEs	15
Total number of deaths	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	0
Serious AE	0
Related Serious AE	0
Related AE	1 (16.7%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0
Grade 3-5 AE	0
AE leading to withdrawal from treatment	0
AE leading to dose modification/interruption	0

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output:
root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42162/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_ae_oview_ARMC_SE2_SP2_16NOV2022_42162.out
17FEB2023 17:55 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 53を再掲]

2.7.6.1.3.7 薬物動態

- 本剤群（A 群）及びエクリズマブ群（B 群）ともに，クロバリマブの曝露量は Week 13 までに定常状態に達し，Week 25 まで安定していた。
- 本剤群（A 群）の 95%（128/135 例）の患者，B 群の本剤に切り替えた 91%（62/68 例）の患者，及び C 群の 100%（6/6 例）の患者におけるクロバリマブ濃度は，完全な補体活性の阻害の閾値（約 100 µg/mL）を上回っていた。
- クロバリマブの薬物動態プロファイルは 18 歳未満及び 18 歳以上の未治療の患者で類似していた。

2.7.6.1.3.8 薬力学

- 本剤群（A 群）では，Week 2 から遊離型 C5 濃度が低いレベル（0.0001 g/L 未満）に低下した。遊離型 C5 濃度の低値は投与期間を通して概して持続し，完全な補体活性の阻害が示された。
- 総 C5 濃度の平均値は Week 4 に定常状態に達し，そのときの濃度は本剤群（A 群）では約 0.2 g/L，エクリズマブ群（B 群）では約 0.3 g/L であった。エクリズマブとは異なり，クロバリマブは遊離型モノクローナル抗体としてリサイクルされるため，血清中の C5 の代謝回転が速く，エクリズマブと比較して総 C5 濃度が低くなったと考えられた。
- 本剤群（A 群）及びエクリズマブ群（B 群）では，CH50 がベースラインの平均値約 50 U/mL から Week 2 以降に定量下限値未満（10 U/mL 未満）又はその付近に低下した。B 群の本剤による治療に切り替えた患者では，切替え後も投与期間を通して CH50 は概して低値に持続された。
- 遊離型 C5，総 C5 及び CH50 の濃度は，本剤による治療を受けた 18 歳未満及び 18 歳以上の患者で同程度であった。

2.7.6.1.3.9 免疫原性

- ADA は，A 群のベースラインでは 6 例（4.5%）に検出され，C 群（18 歳未満の患者）のベースラインでは検出されなかった。B 群の本剤による治療に切り替えた患者における切替え時のベースラインでは 29 例（44.6%）に ADA が検出された。B 群の切替え時のベースラインにおける高い ADA 陽性率は，エクリズマブ-C5 複合体の存在に関連して分析が干渉を受けたことに起因すると考えられた。
- 本剤投与による ADA（本剤投与による誘導又は増強）は，A 群では 39 例（29.1%），B 群では切替え後に 23 例（34.3%），C 群では 3 例（50%）に検出された。
- データカットオフ日までの試料を用いて，部分的に中和抗体について評価し，ADA 陽性患者 65 例中 31 例で結果が得られた。これらの ADA 陽性患者 31 例中 2 例に中和抗体が検出された。
- 全体として，ADA の状態別のクロバリマブ濃度の推移の結果から，ADA 陽性患者の曝露量の平均値は ADA 陰性患者よりもわずかに低かった。定常状態（Week 13）における ADA 陽性患者のクロバリマブ濃度の平均値は約 200 µg/mL であり，補体活性阻害の閾値（100 µg/mL）を大きく上回っていた。
- 全体として，遊離型 C5，CH50 及び LDH の推移には，ADA の陽性患者と陰性患者間に重要な差はみられなかった。
- ADA 陽性患者 65 例中 10 例では，クロバリマブの曝露量が部分的又は完全に低下した（100 µg/mL 未満）。この内 7 例は一過性又は持続的な薬理活性の消失が認められた。薬理活性が消失したこれらの患者の内 3 例は，臨床効果（LDH に基づく）が消失したと判断された。しかしながら，薬理活性が消失した残りの 4 例については，交絡因子又や主要解析時点で利用可能なデータが不十分であったことから，最終評価を行うことができなかった。

- 全体として，安全性プロファイルは ADA の陽性患者と陰性患者間で概して一致していた。ADA の状態が安全性プロファイルに及ぼす臨床的影響を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.6.1.3.10 DTDC

エクリズマブから本剤による治療に切り替えたすべての患者で DTDC が認められた。経時的な DTDC プロファイルから，大きな DTDC（分画1～4）は Week 9までに消失することが示された。

2.7.6.1.3.11 結論

- BO42162 試験は，溶血コントロール及び輸血回避の両方の主要評価項目を達成し，エクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。また，副次的評価項目である溶血発作及びヘモグロビン濃度の安定化についても，エクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。また，本剤投与後に FACIT-Fatigue スコアの臨床的に意味のある改善も認められた。
- 未治療の 18 歳未満の患者，及び B 群の主要投与期間完了後にエクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者で認められた本剤のベネフィットは，ランダム化群の A 群で認められたものと類似していた。
- 本剤の安全性プロファイルはエクリズマブと類似しており，他の C5 阻害薬の既知の安全性プロファイルと一致していた。III 型過敏症反応は新たなリスクであり，これは C5 阻害薬を切り替える患者で予測され，B 群で治療を切り替えた患者でのみに認められた。全体として，未治療の患者及びエクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者における本剤の忍容性は良好であった。
- 本剤による治療を受けた患者の 93.8%におけるクロバリマブ濃度が完全な補体活性の阻害の閾値（約 100 µg/mL）を上回り，完全な補体活性の持続的な阻害が示された。本剤及びエクリズマブによる治療を受けた患者の補体活性は同程度であった。全体として，ADA の発現は薬物動態，薬力学，有効性及び安全性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったが，投与中に ADA が発現した 7 例では，曝露量の低下を伴う薬理活性の消失が認められ，更にその内の 3 例では臨床効果の消失がみられた。

2.7.6.1.4　補体阻害剤による治療を受けていた PNH 患者を対象とした第 III 相試験（BO42161試験，データカットオフ日：2022年11月16日）

（評価資料：5.3.5.1-2）

2.7.6.1.4.1　概要表

BO42161試験の概要表を表 2.7.6.1.4.1-1に示した。

表 2.7.6.1.4.1-1　概要表（BO42161試験，主要解析，データカットオフ日：2022年11月16日）

補体阻害剤による治療歴のある発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としてエクリズマブに対するクロバリマブの安全性，薬物動態，薬力学及び有効性を評価する多施設共同，実薬対照，非盲検，ランダム化，第 III 相臨床試験	
実施医療機関： 25カ国70施設（日本14，スペイン9，ブラジル6，ポーランド5，韓国4，トルコ4，ベルギー3，ギリシャ3，イタリア3，台湾2，フランス2，米国2，カナダ1，チェコ共和国1，ドイツ1，エストニア1，英国1，香港1，ハンガリー1，アイルランド1，オランダ1，ポルトガル1，サウジアラビア1，シンガポール1，スウェーデン1）	
公表文献（引用文献）：なし	
1例目の登録日：2020年9月29日 データカットオフ日：2022年11月16日	開発のフェーズ：第 III 相
試験方法： BO42161試験は，補体阻害剤による治療を受けていた体重が40 kg 以上の PNH 患者を対象としたランダム化，非盲検，実薬対照，国際共同第 III 相試験であり，エクリズマブと比較し，本剤の安全性，薬物動態，薬力学及び有効性を評価した。 本試験は以下の2つのパートで構成された。 • ランダム化群（本剤群［A 群］及びエクリズマブ群［B 群］） ランダム化群では，本剤群（A 群）又はエクリズマブ群（B 群）に 1:1 の比でランダムに割り付けた。主要投与期間（24 週間以上）の投与を完了した B 群の患者は，継続投与期間に本剤による治療に切り替えることができ，A 群の患者は本剤による治療を継続することが可能であった。 • 5 つのコホートからなる非ランダム化群（C 群） (1) エクリズマブによる治療を受けていた18歳未満の患者（体重40 kg 以上） (2) ラブリズマブによる治療を受けていた患者（年齢は問わない） (3) 承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者（年齢は問わない） (4) 既知の C5遺伝子多型を有する患者（年齢は問わない） (5) 承認用量のエクリズマブによる治療を受けていた18歳以上の患者	
症例数： 本試験は実施可能性の理由から2022年9月に有効性の評価を探索的目的へと変更し，ランダム化群（A 群及び B 群）への登録を終了することとした。その時点でランダム化群への予定登録例数は約90例と予測された。非ランダム化群（C 群）の予定登録例数は約100例とした。なお，C 群への登録は本申請時において継続中である。 ランダム化群には89例が登録され，A 群及び B 群にそれぞれ45例及び44例が割り付けられた。 非ランダム化群（C 群）には，データカットオフ日時点までに38例が登録され，本剤を投与された。 (1) エクリズマブによる治療を受けていた18歳未満の患者（体重40 kg 以上）：1例 (2) ラブリズマブによる治療を受けていた患者：21例 (3) 承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者：10例 (4) 既知の C5遺伝子多型を有する患者：6例 (5) 承認用量のエクリズマブによる治療を受けていた18歳以上の患者：0例（本コホートは，治験実施計画書第6版におけるランダム化群への登録終了後の対応として追加されたものであるため，データカットオフ日時点では該当例なし）	
診断及び主要な組入基準： すべての群における主な選択基準： • 補体阻害剤による治療歴があり，スクリーニング時の体重が 40 kg 以上である。	

- ランダム化（A 群及び B 群）又は登録（C 群）前 6 カ月以内に高感度フローサイトメトリーによる白血球（顆粒球又は単球のクローンサイズが 10%以上）の評価で確認された PNH の診断の記録がある。
- 治験薬投与開始前 3 年未満に髄膜炎菌血清型 A 群，C 群，W 群及び Y 群に対するワクチンの接種を受けている。
- インフルエンザ菌 b 型及び肺炎球菌に対するワクチンの接種を受けている。
- スクリーニング時に血小板数が 30,000 /mm^3 以上であり，臨床検査の 7 日以内に輸血を受けていない。
- スクリーニング時の好中球絶対数が 500 /μL 超である。

A 群及び B 群における主な選択基準：
- 同意説明文書への署名時点で 18 歳以上である。
- PNH に対して承認された用法・用量（900 mg を 2 週ごと）に従ってエクリズマブの投与を受け，Day 1 前に少なくとも 24 週間の投与を終了した記録がある。
- スクリーニング時の LDH（治験実施医療機関の測定）が ULN の 1.5 倍以下である。検体は，規定されたエクリズマブ投与日のエクリズマブ投与前に採取する。

C 群の各コホートにおける主な選択基準：
(1) エクリズマブによる治療を受けていた18歳未満の患者（体重40 kg 以上）
- 同意説明文書への署名時点で 18 歳未満である。
- Day 1 前に少なくとも 12 週間にわたってエクリズマブを投与した記録がある。
- スクリーニング時の LDH が ULN の 2 倍以下である。

(2) ラブリズマブによる治療を受けていた患者（年齢を問わない）
- Day 1 前に少なくとも 16 週間にわたってラブリズマブを投与した記録がある。
- スクリーニング時の LDH が ULN の 2 倍以下である。

(3) 承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者（年齢を問わない）
- 1 回あたり 900 mg を超えるか，2 週ごとより高い頻度でエクリズマブの投与を受け，Day 1 前に少なくとも 12 週間の投与を終了した記録がある。
- スクリーニング時の LDH が ULN の 2 倍以下である。

(4) 既知の C5遺伝子多型を有する患者（年齢は問わない）
- C5 遺伝子多型（例：Arg885）が確認され，エクリズマブ又はラブリズマブによる溶血コントロールが不良であると治験責任医師が判断している。

すべての群における主な除外基準：
登録前のヘモグロビン濃度が7 g/dL 以下であるか，又は登録前のヘモグロビン濃度が7 g/dL 超かつ9 g/dL 以下であり貧血の徴候及び症状を合併している。

治験薬の用量及び投与方法：
本剤：
体重別に設定された用量に従い，体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者には，初回負荷用量として Week 1 Day 1に1000 mg を静脈内投与し，その後，Week 1 Day 2，Week 2，3，4に340 mg を皮下投与した。Week 5以降は維持用量として680 mg を4週ごとに皮下投与した。1000 mg の初回負荷用量は60分（±10分）かけて静脈内投与した。
体重が100 kg 以上の患者には，初回負荷用量として1500 mg を静脈内投与し，その後，Week 1 Day 2，Week 2，3，4に340 mg を皮下投与した。Week 5以降は維持用量として1020 mg を4週ごとに皮下投与した。1500 mg の初回負荷用量は90分（±10分）かけて静脈内投与した。
エクリズマブ：
承認された維持用量（900 mg）のエクリズマブを，エクリズマブの最終投与から2週間後の Week 1の Day 1から投与し，その後は2週ごとに24週間静脈内投与した。試験期間中，エクリズマブの用量変更はできないこととした。

投与期間：
24週間の主要投与期間には，本剤（A 群及び C 群）又はエクリズマブ（B 群）を投与すること

とした。その後（Week 25の来院時以降），最長5年間の継続投与期間には，本剤を継続して（A 群及び C 群）又は本剤に切り替えて（B 群）投与を継続することができることとした。
統計解析： 本試験の主要目的は，本剤の安全性及び忍容性をエクリズマブと比較することであった。本試験の主要解析は，BO42162試験の主要解析と同時に実施された。すべての安全性の評価項目を投与された治療別に記述的に解析した。データはランダム化群の A 群及び B 群，並びに非ランダム化群の C 群ごとに示した。C 群の安全性の解析は，コホート別及び全患者で行った。ランダム化群の A 群及び B 群の安全性の要約では，主要安全性評価期間のデータのみを含めた。その他のすべての安全性の解析には，データカットオフ日時点までに得られたすべてのデータを含めた。 クロバリマブ及びエクリズマブの薬物濃度データ及び薬力学的パラメータ/バイオマーカーを記述的に解析した。 ベースライン及び本剤投与後の ADA の陽性患者及び陰性患者の例数及び割合を群別に要約した。ADA の状態と安全性，有効性，薬物動態及び薬力学の評価項目との関係を記述的に解析した。 本試験の有効性の評価項目の解析はすべて探索的かつ記述的なものであり，正式な統計学的検定は実施せずに，要約統計量を群別に示し，患者の割合を95%信頼区間とともに示した。有効性の評価項目の一覧及び来院別の要約には，データカットオフ日までの利用可能なすべての有効性のデータを含めた。MMRM を用いて，A 群と B 群の Week 21，23及び25の LDH のベースラインからの平均変化率を求めた。溶血コントロールに関する解析では GEE モデルを用いた。

本試験における目的と対応する評価項目

目的	評価項目
安全性に関する目的（全群）	
• 本試験の主要目的は，右に示した評価項目に基づき，本剤の安全性及び忍容性をエクリズマブと比較して評価することである。	• 有害事象の発現率及び重症度（NCI CTCAE Version 5に従って判定） • 対象とするバイタルサインのベースラインからの変化量 • 対象とする臨床検査値のベースラインからの変化量 • 注射部位反応，Infusion related reaction，過敏症及び感染（髄膜炎菌性髄膜炎を含む）の発現率及び重症度 • 治験薬投与中止に至った有害事象の発現率 • エクリズマブ又はラブリズマブから本剤による治療に切り替えた患者におけるDTDC形成による臨床症状の発現率及び重症度
薬物動態に関する目的（全群）	
• 本試験の薬物動態に関する目的は，右に示した評価項目に基づき，クロバリマブ，エクリズマブ及びラブリズマブの薬物動態プロファイルを明らかにすることである。	• クロバリマブ及びエクリズマブの血清中濃度の推移 • クロバリマブ投与開始時のラブリズマブの血清中濃度
• 右に示した薬物動態に関する探索的な目的	• エクリズマブ（A群）又はラブリズマブ（C群）から本剤による治療に切り替えた患者における曝露量と本剤の安全性及び有効性との潜在的な関連性の評価

目的	評価項目
免疫原性に関する目的（全群）	
• 本試験の免疫原性に関する目的は，右に示した評価項目に基づき，本剤に対する免疫反応を評価することである。	• ベースラインのADAの陽性率及び試験期間中のADAの発現率
• 右に示した免疫原性に関する探索的な目的	• 薬物動態，薬力学，安全性及び有効性に対するADAの潜在的な影響の評価
バイオマーカーに関する目的（全群）	
• 本試験のバイオマーカーに関する目的は，クロバリマブ及びエクリズマブの活性を裏付ける可能性のあるバイオマーカー（薬力学的バイオマーカー）を特定及び/又は評価することである。 また，血中バイオマーカーと安全性，薬物動態，免疫原性及び有効性との関連を評価することである。 C群のラブリズマブから切り替えた患者におけるバイオマーカーも記述的に要約する。	• LIAで測定した補体活性（CH50）及び総C5濃度を含む薬力学的バイオマーカーの経時的変化 • 本剤を投与された患者における遊離型C5濃度の経時的変化 • 溶血を反映するパラメータ（網状赤血球数，遊離ヘモグロビン，ハプトグロビン等）の実測値及びベースラインからWeek 25までの変化量 • 以下に限定されないが，PNHクローンサイズ，補体系のマーカーや血管内及び血管外溶血のマーカー（赤血球のC3，C4，C3d，sC5b-9複合体等），並びに内皮細胞活性化のマーカーや凝固系マーカー（vWF，Pセレクチン，Dダイマー，トロンビン-抗トロンビン複合体，トロンビン生成等）等，追加の探索的バイオマーカーの経時的変化も評価する可能性がある。 • 潜在的な治療抵抗性の機序を検討するために，C5のArg885及びその他の多型と他の補体関連遺伝子の多型について解析を行う可能性がある。潜在的な免疫原性の機序を検討するために，ヒト白血球抗原の配列決定も実施する可能性がある。
有効性に関する探索的目的 ランダム化群（A 群及び B 群）	
• 本試験のランダム化群の有効性に関する探索的目的は，右に示した評価項目に基づき，本剤の有効性をエクリズマブと比較して評価することである。	• Week 21，23及び25のLDH（中央測定）のベースラインからの平均変化率 • ベースラインからWeek 25まで輸血回避を達成した患者の割合 • ベースラインからWeek 25までのLDHがULNの1.5倍以下であった患者の割合 • ベースラインからWeek 25までに溶血発作が発現した患者の割合 • ベースラインからWeek 25までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合 • ベースラインからWeek 25までのFACIT-Fatigueスコアの平均変化量（18歳以上の患者） • ベースラインからWeek 25までの患者あたりの濃厚赤血球輸血の総単位数（各国の換算式に基づく） • ベースラインからWeek 25までのLDH（中央測定）がULNの1倍以下であった患者の割合

目的	評価項目
	• ベースラインからWeek 25の間にヘモグロビン濃度が10 g/dL以上となり，その後輸血せずに9 g/dL未満に低下しなかった患者の割合 • ベースラインからWeek 25までに主要血管事象が認められた患者の割合 • ベースラインからWeek 25までのEORTC QLQ-C30の身体機能，役割機能及びGHS/HRQoL，並びにEORTC Item Libraryから選択した疾患関連症状（腹痛，頭痛，呼吸困難，嚥下障害，胸痛，勃起不全）の平均変化量（18歳以上の患者） • Week 25にTSQM-9を用いて評価した本剤又はエクリズマブの平均治療満足度（18歳以上の患者） • Week 17にPatient Preference Questionnaireを用いて評価したエクリズマブ又はラブリズマブから切替え後に本剤に対する選好を示した患者の割合（12歳以上の患者）
非ランダム化群（C 群） • 本試験のC群の各コホートにおける有効性に関する探索的目的は，右に示した評価項目に基づいて本剤の有効性を評価することである。	• ベースラインからWeek 25まで輸血回避を達成した患者の割合 • ベースラインからWeek 25までのLDHがULNの1.5倍以下であった患者の割合 • ベースラインからWeek 25までに溶血発作が発現した患者の割合 • ベースラインからWeek 25までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合 • ベースラインからWeek 25までのFACIT-Fatigueスコアの平均変化量（18歳以上の患者） • ベースラインからWeek 25までの患者あたりの濃厚赤血球輸血の総単位数（各国の換算式に基づく） • ベースラインからWeek 25までに主要血管事象が認められた患者の割合 • ベースラインからWeek 25までのEORTC QLQ-C30の身体機能，役割機能及びGHS/HRQoL，並びにEORTC Item Libraryから選択した疾患関連症状（腹痛，頭痛，呼吸困難，嚥下障害，胸痛，勃起不全）の平均変化量（18歳以上の患者） • Week 25にTSQM-9を用いて評価した本剤又はエクリズマブの平均治療満足度（18歳以上の患者） • Week 17にPatient Preference Questionnaireを用いて評価したエクリズマブ又はラブリズマブから切替え後に本剤に対する選好を示した患者の割合（12歳以上の患者） • ベースラインから Week 25 までの PedsQL の MFS 及び PedsQL Core の身体機能尺度の平均変化量（8～17 歳の患者）

目的	評価項目
B 群（24 週間の主要投与期間後に本剤による治療に切り替えた患者）	
• 主要投与期間にエクリズマブを24週間以上投与後に本剤に切り替えたB群の患者における有効性に関する探索的目的は，右に示した評価項目に基づいて本剤の有効性を評価することである。	• 本剤の初回投与から24週間の投与期間を通して輸血回避を達成した患者の割合 • 本剤の初回投与から24週間の投与期間を通してLDH（中央測定）がULNの1.5倍以下であった患者の割合 • 本剤の初回投与から24週間の投与期間中に溶血発作が発現した患者の割合 • 本剤の初回投与から24週間の投与期間を通してヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合 • 本剤の初回投与から24週間のFACIT-Fatigueスコアの平均変化量
健康状態の効用に関する目的（全群）	
• 本試験における健康状態の効用に関する探索的目的は，右に示した評価項目に基づき，12～17歳の患者及び18歳以上の患者における健康状態効用スコアをエクリズマブと比較して評価することである。	• 規定の時点でのEQ-5D-5L及びVASにより評価した患者の健康状態

2.7.6.1.4.2 患者の内訳

ランダム化群に89例が登録され，本剤群（A 群）に45例，エクリズマブ群（B 群）に44例がランダムに1:1の比で割り付けられた。本剤群の45例中39例（86.7%）が24週間の主要投与期間を完了し，継続投与期間に移行した。この内37例はデータカットオフ日時点で本剤を継続していた。エクリズマブ群の44例中35例（79.5%）が24週間のエクリズマブの投与を完了し，本剤を投与する継続投与期間に移行した。この内32例はデータカットオフ日時点で本剤の投与を継続していた。本剤群の1例及びエクリズマブ群の2例は治験薬の投与を受ける前に試験を中止し，本剤群とエクリズマブ群の各5例はデータカットオフ日時点で，主要投与期間で投与を継続中であり，エクリズマブ群の2例は主要投与期間を完了する前に試験を中止した。

非ランダム化群の C 群に38例が登録された。C 群の5つのコホートの登録例数を以下に示した。

(1) エクリズマブによる治療を受けていた18歳未満の患者（体重40 kg 以上）：1例
(2) ラブリズマブによる治療を受けていた患者：21例
(3) 承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者：10例
(4) 既知の C5遺伝子多型を有する患者：6例
(5) 承認用量のエクリズマブによる治療を受けていた18歳以上の患者：0例（2022年11月16日のデータカットオフ日の直前に治験実施計画書第6.0版で C 群に本コホートが追加されたため，本申請時では該当例なし）

エクリズマブによる治療を受けていた18歳未満の患者が1例登録されたが，本患者はデータカットオフ日の約2週間前に登録されたため，この患者のデータは限定的であり，以降には記載しなかった。

C 群では，ラブリズマブによる治療を受けていた患者3例及び承認用量より高い用量のエク

リズマブによる治療を受けていた患者1例が24週間の本剤の投与を完了する前に中止した。既知の C5遺伝子多型を有する患者では，24週間の本剤の投与を完了する前に中止例はいなかった。

24週間の本剤の投与を完了し，継続投与期間に移行した患者は，ラブリズマブによる治療を受けていた患者15例，承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者8例，既知の C5遺伝子多型を有する患者6例であった。これらの患者の内，既知の C5遺伝子多型を有する患者1例を除くすべての患者がデータカットオフ日時点で本剤の投与を継続していた。

2.7.6.1.4.3 患者の背景

- ランダム化群（A 群及び B 群）

  人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，ランダム化された本剤群とエクリズマブ群の間で概して類似していた。

  – 年齢の中央値は，本剤群では 42.0 歳（範囲：21～81 歳），エクリズマブ群では 49.0 歳（範囲：22～85 歳）であった。大部分の患者が白人（本剤群：75.6%，エクリズマブ群：72.7%）又はアジア人（本剤群：20.0%，エクリズマブ群：15.9%）であった。患者の約半数は男性であった（本剤群：46.7%，エクリズマブ群：50.0%）。ベースラインの体重の中央値は，本剤群では 80.0 kg（範囲：45.2～120.0 kg），エクリズマブ群では 75.1 kg（範囲：47.2～126.4 kg）であり，大部分の患者は 40 kg 以上 100 kg 未満であった（本剤群：93.2%，エクリズマブ群：90.5%）。

  – PNH の診断から登録までの期間の中央値は，本剤群では 6.3 年（範囲：0.0～26.8 年），エクリズマブ群では 10.4 年（範囲：0.8～28.0 年）であった。ベースラインの LDH の平均値は，本剤群では ULN の 1.1 倍（標準偏差：0.28 倍），エクリズマブ群では ULN の 1.0 倍（標準偏差：0.24 倍）であった。ヘモグロビン濃度の中央値は，本剤群では 112.5 g/L（範囲：72.0～153.0 g/L），エクリズマブ群では 106.5 g/L（範囲：68.0～144.0 g/L）であった。スクリーニング前 12 カ月以内に濃厚赤血球の輸血歴があった患者は，本剤群では 22.7%及びエクリズマブ群では 25.0%であった。本剤群及びエクリズマブ群の PNH クローンサイズの中央値（範囲）はそれぞれ単球が 88.6%（13.8%～100.0%）及び 96.3%（7.6%～99.9%），顆粒球が 66.5%（1.7%～92.4%）及び 67.9%（2.16%～97.8%），赤血球が 44.6%（2.6%～100.0%）及び 46.5%（1.3%～100.0%）であった。

- B 群（切替え）

  患者の人口統計学的特性はベースラインから変化しないと予想されたため，再解析しなかった。主要投与期間後に本剤による治療に切り替える際には一定の基準を設けなかったため，その他の特性についても再解析しなかった。

- 非ランダム化群の C 群

  ラブリズマブによる治療を受けていた患者における人口統計学的特性及び疾患ベースライン特性を以下に示した。

  – 年齢の中央値は 45.0 歳（範囲：27～70 歳）であった。男性は 57.1%（12 例）と過半であり，大部分の患者はアジア人（52.4%，11 例）又は白人（42.9%，9 例）であった。体重の中央値は 69.5 kg（範囲：46.0～91.0 kg）であった。

  – PNH の診断から登録までの期間の中央値は 9.6 年（範囲：0.6～50.3 年）であった。スクリーニング前 12 カ月以内に濃厚赤血球の輸血歴があった患者は 14.3%（3 例）であった。ベースラインの LDH の平均値は ULN の 1.0 倍（標準偏差：0.20 倍）であった。ヘモグロビン濃度の中央値は 108.0 g/L（範囲：76.0～151.0 g/L）であった。

  – PNH クローンサイズの中央値（範囲）は単球が 87.8%（9.6%～100.0%），顆粒球が 57.9%（1.2%～95.6%），赤血球が 72.7%（1.9%～100.0%）であった。

承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を以下に示した。

- 年齢の中央値は 32.0 歳（範囲：20～58 歳）であった。女性は 60.0%（6 例），白人は 60.0%（6 例）と過半であった。体重の中央値は 66.0 kg（範囲：48.1～82.0 kg）であった。
- PNH の診断から登録までの期間の中央値は 6.5 年（範囲：0.8～27.1 年）であった。スクリーニング前 12 カ月以内に濃厚赤血球の輸血歴があった患者は 40.0%（4 例）であった。ベースラインの LDH の平均値は ULN の 1.0 倍（標準偏差：0.22 倍）であった。ヘモグロビン濃度の中央値は 103.5 g/L（範囲：59.6～119.0 g/L）であった。
- PNH クローンサイズの中央値（範囲）は単球が 91.8%（69.5%～99.0%），顆粒球が 74.0%（7.7%～94.1%），赤血球が 47.1%（16.9%～94.4%）であった。

既知の C5遺伝子多型を有する患者における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を以下に示した。

- 年齢の中央値は 58.0 歳（範囲：38～80 歳）であった。大部分の患者は女性（66.7%，4 例）であり，全例がアジア人（100.0%，6 例）であった。体重の中央値は 66.2 kg（範囲：44.0～89.2 kg）であった。
- PNH の診断から登録までの期間の中央値は 5.8 年（範囲：0.1～13.0 年）であった。スクリーニング前 12 カ月以内に濃厚赤血球の輸血歴があった患者は 50.0%（3 例）であり，輸血単位数の中央値は 4.0 単位（範囲：0.0～54.0 単位）であった。ベースラインの LDH の平均値は ULN の 7.8 倍（標準偏差：6.78 倍）であった。ヘモグロビン濃度の中央値は 83.0 g/L（範囲：78.0～129.0 g/L）であった。
- PNH クローンサイズの中央値（範囲）は単球が 87.2%（37.6%～99.4%），顆粒球が 57.4%（19.3%～86.5%），赤血球が 36.6%（8.5%～48.1%）であった。

18歳未満のコホートには，1例（1[redacted]歳の白人男性）が主要解析のデータカットオフ日の約2週間前に登録された。

2.7.6.1.4.4 治験薬の曝露

- ランダム化群（A 群及び B 群）

投与期間の中央値は，本剤群では20.1週（範囲：2.1～22.3週），エクリズマブ群では22.1週（範囲：0.1～26.1週）であり，投与回数の中央値は本剤群では10回（範囲：4～11回），エクリズマブ群では12回（範囲：1～14回）であった。

データカットオフ日までの，本剤の投与期間の中央値は52.0週（範囲：2.1～108.4週）であった。

患者/介護者は本剤の皮下投与についてトレーニングを受け，Week 9から自己投与が可能となった。Week 9から Week 25の間の患者/介護者による本剤の皮下投与の割合は11.6%～15.8%であった。なお，医療従事者による投与により用量調節に至った投薬過誤が Week 25で1件報告された。本剤が過少用量である510 mg 投与されたが，この投薬過誤に関連した有害事象は報告されなかった。

- B 群（切替え）

B 群で24週間の主要投与期間後に本剤による治療に切り替えた患者における本剤の投与期間の中央値は32.1週（範囲：3.1～84.1週）であり，投与回数の中央値は13回（範囲：5～26回）であった。

患者/介護者は本剤の皮下投与についてトレーニングを受け，切替え後の Week 9から自己投与が可能となった。切替え後の Week 9から Week 25の間の患者/介護者による本剤の皮下投与の

割合は17.2%～30.8%であった。Week 25以降，患者/介護者による投与は増加し，医療機関外での投与も増加した。用量変更に至った投薬過誤は報告されなかった。

- 非ランダム化群の C 群

  C 群の本剤の投与期間の中央値は，ラブリズマブによる治療を受けていた患者では36.0週（範囲：2.3～80.1週），承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者では38.1週（範囲：0.3～64.1週），既知の C5遺伝子多型を有する患者では50.2週（範囲：28.1～100.1週）であった。投与回数の中央値は，ラブリズマブによる治療を受けていた患者では14.0回（範囲：4.0～25.0回），承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者では14.5回（範囲：2.0～20.0回），既知の C5遺伝子多型を有する患者では17.5回（範囲：12.0～30.0回）であった。18歳未満の患者1例は，2.1週間の投与期間中に本剤を4回投与された。患者/介護者は本剤の皮下投与についてトレーニングを受け，Week 9から自己投与が可能となった。C 群では，Week 9から Week 25の間の患者/介護者による本剤の皮下投与の割合は21.9%～27.6%であった。Week 25以降，患者/介護者による投与は増加し，医療機関外での投与も増加した。用量変更に至った投薬過誤は報告されなかった。

2.7.6.1.4.5 有効性

ランダム化群における有効性の探索的評価項目の結果から，エクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者における本剤の臨床的ベネフィットが示された（表 2.7.6.1.4.5-1）。

- ベースラインから Week 25 までの溶血コントロール（LDH が ULN の 1.5 倍以下），ベースラインから Week 25 までの輸血回避及び溶血発作に関する有効性の結果は，本剤群とエクリズマブ群で類似していた。
- ベースラインから Week 25 までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合は，エクリズマブ群の方が本剤群よりも数値的に高かった。
- ベースラインから Week 25 までの FACIT-Fatigue スコアの調整済み平均変化量は，数値的には本剤群では改善し，エクリズマブ群では悪化したが，両群で同程度であった。

B 群で24週間の主要投与期間後に本剤による治療に切り替えた患者では，切替え時のベースラインから切替え後の Week 25まで，溶血コントロール，輸血回避，溶血発作，ヘモグロビン濃度の安定化及び FACIT-Fatigue スコアで示される疾患コントロールが維持された。

C 群では，ラブリズマブによる治療を受けていた患者及び承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者のいずれにおいても，大部分の患者で Week 25まで溶血コントロール（LDH が ULN の1.5倍以下）が維持された。輸血回避，ヘモグロビン濃度の安定化及び溶血発作は2値変数の評価項目であり，その評価に影響を及ぼし得る複数の臨床的要因を考慮すると，患者数が少ない状況ではそれらの影響を受けやすい。したがって，これらの少数例のコホートの結果から頑健な結論を導くのは困難であると考えられた。

表 2.7.6.1.4.5-1　有効性の結果（BO42161試験，ランダム化群の主要投与期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

	エクリズマブ群37例	本剤群39例
ベースライン[a]から Week 25までの溶血コントロールを達成した患者（LDH が ULN の1.5倍以下）の平均割合（95%信頼区間） オッズ比（95%信頼区間）	93.7%（87.26～97.04）	92.9%（86.62～96.39） 0.88（0.28～2.77）
ベースラインから Week 25まで輸血回避を達成した患者の割合，n (%) 割合の加重差（95%信頼区間）	29 (78.4%)	31 (79.5%) 1.8（−16.67～19.94）
ベースラインから Week 25までに溶血発作が発現した患者の割合，n (%) 割合の加重差（95%信頼区間）	5 (13.5%)	4 (10.3%) −3.5%（−19.20～11.68）
ベースラインから Week 25までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合，n (%) 割合の加重差（95%信頼区間）	26 (70.3%)	23 (59.0%) −10.8%（−30.84～10.39）
ベースラインから Week 25までの FACIT-Fatigue スコアの調整済み平均変化量（標準誤差） 調整済み平均変化量の差（95%信頼区間）	−2.61 (1.37)	1.09（1.29） 3.71（0.05～7.36）

データカットオフ日の 24 週間以上前に組み入れられた患者のみを含めた。

a：Week 2 以降を対象とした。

[5.3.5.1-2 T_EF_ODDS_PAP1_OCM24P1_16NOV2022_42161，T_EF_PAP1_TRANFR25_OCM24P1_16NOV2022_42161，T_EF_PAP1_EFBTH25_OCM24P1_16NOV2022_42161，T_EF_PAP1_SHGB25_OCM24P1_16NOV2022_42161，T_MMRM_PAP1_EF1_FAT_OCM24P1_16NOV2022_42161を改変]

2.7.6.1.4.6　安全性

ランダム化群の主要安全性評価期間，B 群の本剤に切替え後の期間，及び C 群における有害事象の概況をそれぞれ表 2.7.6.1.4.6-1，表 2.7.6.1.4.6-2及び表 2.7.6.1.4.6-3に示した。ランダム化群の主要安全性評価期間，A 群の全投与期間，B 群の本剤に切替え後の期間，並びに C 群における有害事象及び副作用の集計を表 2.7.6.2.1-14～表 2.7.6.2.1-21に示した。

- 本剤の全体的な安全性プロファイルは，他の C5 阻害薬で予想されるものと一致していた。
- III 型過敏症反応は新たに特定されたリスクである。クロバリマブとエクリズマブは異なる C5 エピトープに結合し，両方が循環血中に存在すると DTDC が形成される可能性がある。したがって，エクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者では，DTDC に関連する III 型過敏症反応が発現するリスクがある。
- 主要安全性評価期間における安全性の結果から，エクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者における本剤の良好な忍容性が示された。一部の安全性パラメータの発現率は，本剤群の方がエクリズマブ群よりも高かった。これらの不均衡の原因となった事象は，本剤群に特有のリスク（III 型過敏症反応，注射に伴う反応）を反映しているもの，患者が試験開始時にエクリズマブの投与で安定していたためにエクリズマブ群で発現する可能性が低かったもの（Infusion related reaction），又は本剤に関連する特定の安全性上の懸念を示唆しない広範な事象に関連しているものであった。III 型過敏症反応は本剤群の 15.9%の患者に発現し，これらの事象の大部分は Grade 1～2 であり，本剤の投与を変更することなく回復した。（表 2.7.6.1.4.6-1）。
- B 群の本剤に切替え後の期間における安全性の結果から，主要投与期間後にエクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者における本剤の良好な忍容性が示された（表 2.7.6.1.4.6-2）。

- 非ランダム化群の C 群における安全性の結果から，臨床的に重要なコホートであるエクリズマブ又はラブリズマブによる治療を受けていた患者及び既知の C5 遺伝子多型を有する患者における本剤の良好な忍容性が示された（表 2.7.6.1.4.6-3）。

表 2.7.6.1.4.6-1　有害事象の概況（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Overview of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42161

	B: Ecu (N = 42)	A: Crova (N = 44)
Total number of patients with at least one AE	28 (66.7%)	34 (77.3%)
Total number of AEs	67	127
Total number of deaths	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	0	0
Serious AE	1 (2.4%)	6 (13.6%)
Related Serious AE	0	0
Related AE	0	14 (31.8%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0
Grade 3-5 AE	1 (2.4%)	8 (18.2%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0
AE leading to dose modification/interruption	0	1 (2.3%)

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output:
root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_ae_oview_SE1_SP1_16NOV2022_42161.out
15FEB2023 11:38　Page 1 of 1

[5.3.5.1-2 Table 25を再掲]

表 2.7.6.1.4.6-2 有害事象の概況（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Overview of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

	B: After Switch to Crova (N = 35)
Total number of patients with at least one AE	30 (85.7%)
Total number of Aes	121
Total number of deaths	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	0
Serious AE	4 (11.4%)
Related Serious AE	1 (2.9%)
Related AE	16 (45.7%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	1 (2.9%)
Related AE leading to dose modification/interruption	0
Grade 3-5 AE	9 (25.7%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (2.9%)
AE leading to dose modification/interruption	0

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent Aes are displayed.
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.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_ae_oview_ARMB_SE2_SP2_16NOV2022_42161.out
15FEB2023 11:44 Page 1 of 1

[5.3.5.1-2 Table 38を再掲]

表 2.7.6.1.4.6-3　有害事象の概況（BO42161試験，C 群，データカットオフ日：2022年11月16日）

Overview of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
Total number of patients with at least one AE	0	18 (85.7%)	10 (100%)	5 (83.3%)	33 (86.8%)
Total number of AEs	0	129	47	34	210
Total number of deaths	0	0	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0	0	0
Total number of patients with at least one					
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0
Serious AE	0	7 (33.3%)	2 (20.0%)	0	9 (23.7%)
Related Serious AE	0	3 (14.3%)	1 (10.0%)	0	4 (10.5%)
Related AE	0	10 (47.6%)	3 (30.0%)	2 (33.3%)	15 (39.5%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Related AE leading to dose modification/interruption	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	2 (5.3%)
Grade 3-5 AE	0	9 (42.9%)	3 (30.0%)	2 (33.3%)	14 (36.8%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
AE leading to dose modification/interruption	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	4 (10.5%)

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/BO42161/data_analysis/CSR_1/prod/output/t_ae_oview_ARMC_SE2_SP2_16NOV2022_42161.out
15FEB2023 11:46　Page 1 of 1

[5.3.5.1-2 Table 56を再掲]

2.7.6.1.4.7 薬物動態

- ランダム化群の A 群の本剤による治療に切り替えた患者では，クロバリマブの曝露量は Week 9 までに定常状態に達し，投与期間を通して安定していた。
- 本剤群（A 群）の 93%（41/44 例）の患者及び B 群の本剤に切り替えた 97%（34/35 例）の患者におけるクロバリマブ濃度は，完全な補体活性の阻害の閾値（約 100 µg/mL）を上回っていた。C 群では，ラブリズマブによる治療を受けていた患者の 81%（17/21 例），承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者の 100%（10/10 例），及び既知の C5 遺伝子多型を有する患者の 83%（5/6 例）において，クロバリマブ濃度が 100 µg/mL を上回っていた。
- 本剤群（A 群，承認用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者），B 群の本剤に切り替えた患者（承認用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者），C 群のラブリズマブによる治療を受けていた患者，承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者，及び既知の C5 遺伝子多型を有する患者におけるクロバリマブの薬物動態プロファイルは類似していた。

2.7.6.1.4.8 薬力学

- 薬力学的プロファイルから，エクリズマブ又はラブリズマブから本剤に切り替えた患者における補体活性の持続的な阻害が示された。
- 本剤群（A 群）の患者及び B 群の本剤に切り替えた患者では，Week 2 から遊離型 C5 濃度が非常に低いレベル（平均値 0.0001 g/L 未満）に低下し，投与期間を通して概して維持され，完全な補体活性の阻害が示された。
- エクリズマブ又はラブリズマブによる治療を受けていた患者の総 C5 濃度は，本剤による治療に切替え後に低下した。総 C5 濃度は，エクリズマブから本剤に切り替えた患者では Week 4 付近，ラブリズマブから本剤に切り替えた患者では Week 17 付近に定常状態に達した。
- 本剤による治療に切り替えた患者では，補体活性 CH50 は投与期間全体を通して概して定量下限値未満（10 U/mL 未満）又はその付近に維持され，完全な補体活性の阻害が示された。

2.7.6.1.4.9 免疫原性

- A 群のベースラインでは，1 例（2.3%）に ADA が認められた。B 群の切替え時のベースライン及び C 群のすべてのコホートのベースラインでは ADA は認められなかった。
- 本剤投与による ADA（本剤投与による誘導又は増強）は，A 群では 6 例（13.6%），B 群では切替え後に 4 例（11.4%）に検出された。C 群では，本剤投与による ADA は，ラブリズマブから本剤に切り替えた患者では 6 例（28.6%），エクリズマブから本剤に切り替えた患者では 1 例（10.0%），既知の C5 遺伝子多型を有する患者では 3 例（50.0%）に検出された。
- 全体として，ADA 陽性患者のクロバリマブの血清中濃度は，ADA 陰性患者よりわずかに低かった。しかしながら，ADA の陽性患者及び陰性患者のいずれにおいても，平均濃度は 100 µg/mL（補体活性阻害の閾値）を上回っていた。また，遊離型 C5 濃度，CH50 及び LDH の平均値の推移は，ADA の陽性患者と陰性患者間に概して差がなかった。
- 全体として，ADA 陽性患者 8 例でクロバリマブの曝露量の部分的又は完全な低下（100 µg/mL 未満）が認められた。その内 4 例は薬理活性が消失していた。この 4 例の内 3 例では臨床効果の消失（LDH に基づく）が認められたと判断されたが，残りの 1 例では評価期間中（データカットオフ日まで）に臨床効果の消失は認められなかった。これら 4 例を除き，ADA の陽性患者と陰性患者間で薬力学的マーカー及び有効性に差があることを示すエビデンスは認められなかった。

- 全体として，安全性プロファイルは ADA の陽性患者と陰性患者間で概して一致していた。ADA の状態が安全性プロファイルに及ぼす臨床的影響を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.6.1.4.10 DTDC

- エクリズマブから本剤による治療に切り替えたすべての患者で DTDC が認められた。経時的な DTDC プロファイルから，大きな DTDC（分画 1～4）は Week 9 までに消失することが示された。ラブリズマブから本剤による治療に切り替えた患者では，承認用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者又は承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者と比較して，大きな DTDC（分画 1～4）がより長い期間認められ，Week 21 から減少し始めた。

2.7.6.1.4.11 結論

- 他の補体阻害剤による治療を受けていた患者において，本剤による治療に切替え後，溶血コントロール（LDH［中央測定］が ULN の 1.5 倍以下）の維持，輸血回避割合に反映される血液学的ベネフィット，少ない溶血発作の発現件数，及び患者報告による疲労のベースライン後の安定化が示され，疾患コントロールが維持された。
- 本剤の全体的な安全性プロファイルは，新たに特定された III 型過敏症反応のリスク（本剤と他の C5 阻害薬を切り替える患者にのみ発現する）を除き，他の C5 阻害薬で予想されるものと一致していた。安全性の結果から，エクリズマブ及びラブリズマブから本剤による治療に切り替えた患者における本剤の良好な忍容性が示された。
- 本剤を投与した患者の 92.3%におけるクロバリマブ濃度が完全な補体活性の阻害の閾値（約 100 μg/mL）を上回り，エクリズマブ又はラブリズマブから本剤による治療に切り替えた患者における完全な補体活性の持続的な阻害が示された。全体として，ADA の発現は薬物動態，薬力学，有効性及び安全性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったが，投与中に ADA が発現した 4 例では，曝露量の低下を伴う薬理活性の消失が認められ，更にその内の 3 例では臨床効果の消失がみられた。

2.7.6.1.5　未治療の PNH 中国人患者を対象とした第 III 相単群試験（YO42311試験，主要解析，データカットオフ日：2022年2月10日）

（参考資料：5.3.5.2-1）

2.7.6.1.5.1　概要表

YO42311試験の概要表を表 2.7.6.1.5.1-1に示した。

表 2.7.6.1.5.1-1　概要表（YO42311試験，主要解析，データカットオフ日：2022年2月10日）

治験の標題：補体阻害剤による治療歴のない PNH 患者を対象としてクロバリマブの有効性，安全性，薬物動態及び薬力学を評価する第 III 相多施設共同単群試験	
実施医療機関：中国の5施設	
公表文献（引用文献）：なし	
1例目の登録日：2021年3月17日 データカットオフ日：2022年2月10日	開発のフェーズ：第 III 相
試験方法： YO42311試験は，中国で実施した単群多施設共同第 III 相試験であり，PNH と診断され，補体阻害剤未治療で，12歳以上で体重40 kg 以上の患者を対象に，本剤の有効性，安全性，薬物動態及び薬力学を評価した。	
症例数： 目標登録例数：本剤を24週間以上投与される PNH 患者約50例 実際の登録例数：51例（全51例に本剤が投与され，いずれの解析集団から除外された患者はいなかった。）	
診断及び主要な組入基準： 本試験に登録する患者は以下の基準を満たすこととした。 • 説明同意文書又はアセント文書の署名時に 12 歳以上 • スクリーニング時に体重 40 kg 以上 • スクリーニング前 6 カ月以内に高感度フローサイトメトリーによる白血球（顆粒球又は単球のクローンサイズが 10%以上）の評価で確認された PNH の診断の記録があること • スクリーニング時の LDH（中央測定）が ULN の 2 倍以上 • スクリーニング前 12 カ月以内の輸血回数が 4 回以上（診療記録に基づく） • スクリーニング前 3 カ月以内の PNH に関連する以下の徴候又は症状の内 1 つ以上を発現：疲労，ヘモグロビン尿，腹痛，息切れ（呼吸困難），貧血（ヘモグロビン濃度 10 g/dL 未満），主要血管事象の既往（血栓症を含む），嚥下障害，勃起不全，PNH による濃厚赤血球輸血歴 • 本剤初回投与開始日（Day 1）前 3 年未満又は本剤初回投与後 7 日以内に髄膜炎菌ワクチンを接種済み（補体欠乏症を有する患者に適用される各国の最新ガイドライン又は診療基準に従う） • インフルエンザ菌 b 型ワクチン及び肺炎球菌ワクチンを接種済み（各国の予防接種の推奨に従う） • 妊娠可能な女性の場合は禁欲する（異性間性交を避ける）か避妊方法を用いることへの同意	
治験薬の用量及び投与方法： 本試験は，PNH 患者に対する本剤による治療を評価した単群試験である。 体重別に設定された用量に従い，体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者には，初回負荷用量として Week 1 Day 1に1000 mg を静脈内投与し，その後，Week 1 Day 2，Week 2，3，4に340 mg を皮下投与した。Week 5以降は維持用量として680 mg を4週ごとに皮下投与した。1000 mg の初回負荷用量は60分（±10分）かけて静脈内投与した。 本試験では体重が100 kg 以上の患者は登録されなかった。	
投与期間： 本主要解析では，2022年2月10日をデータカットオフ日としたデータの解析結果を示した。本	

試験の主要投与期間は24週間とした。24週間の投与完了後（Week 25の来院時），オープンラベル継続投与試験に切り替える（該当する場合），市販製剤に切り替える，又は治験薬の継続提供に関するロシュグローバルポリシーに従って本剤の継続投与を受けるまで，本剤の4週間隔投与を継続することができることとした。
統計解析： 試験の結果を肯定的に結論付けるためには，有効性の2つの主要評価項目の両方の達成を必要とした。一般化推定方程式により推定した平均割合の95%信頼区間の下限が，事前に設定した閾値である60%を上回った場合に，本評価項目が達成されたと判断した。 2つ目の主要評価項目である輸血回避の患者内比較では，事前に設定した両側第1種過誤確率を0.05とし，連続補正した対応のあるMcNemar検定を用いた。輸血回避を達成した患者の割合の差を求め，その95%信頼区間をWilson法により求めた。 ベースラインからWeek 25までに溶血発作が発現した患者の割合及びヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合を求め，その95%信頼区間をWilson法により求めた。FACIT-Fatigueの合計スコア（範囲：0～52，対象：18歳以上の患者）を平均値，標準偏差，中央値及び範囲を用いてベースライン及び投与後の来院時ごとに要約した。 安全性の評価には，本剤の曝露，有害事象，標準的な臨床検査値，及びバイタルサインが含まれた。 薬物濃度をWeek 21とWeek 25の間に頻回に測定した患者集団において，ノンコンパートメント解析を実施した。 EQ-5D-5LのインデックススコアおよびVASスコアの要約統計量を算出し，試験期間中のスコアの経時的変化を記述的に要約した。 薬力学的パラメータ（LIAで測定した補体活性［CH50］，総C5濃度及び遊離型C5濃度等）及び他のバイオマーカーの経時的変化を要約統計量（算術平均値，幾何平均値，中央値，範囲，標準偏差及び変動係数等）を用いて示した。 ベースライン（ベースラインの保有率）及び本剤投与後（ベースライン後の発現率）におけるADA陽性患者（本剤投与による誘導又は増強）及びADA陰性患者の例数及び割合を要約した。

本試験における目的と対応する評価項目

目的	評価項目
有効性に関する目的	
主要目的 • 1つ目の主要評価項目である溶血コントロールの閾値との比較及び2つ目の主要評価項目である輸血回避の患者内比較による優越性評価による本剤の有効性の評価	• Week 5からWeek 25までの溶血コントロールを達成した患者（LDH［中央測定］がULNの1.5倍以下）の平均割合 • ベースラインからWeek 25までの期間及びスクリーニング前24週間に輸血回避を達成した患者の割合の差
副次的目的 • 本剤の有効性の評価	• ベースラインからWeek 25までに溶血発作が発現した患者の割合 • ベースラインからWeek 25までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合 • FACIT-Fatigueスコアのベースラインから Week 25までの変化量（18歳以上の患者）
探索的目的 • 本剤の有効性の評価	• ベースラインからWeek 25までの患者あたりの濃厚赤血球輸血の総単位数 • Week 5からWeek 25までのLDH（中央測定）がULNの1倍以下であった患者の平均割合 • ベースラインからWeek 25までのLDHの各来院時の平均値 • ベースラインからWeek 25までのLDHの各来院時の変化率

目的	評価項目
	• ベースラインから最初にLDHがULNの1倍以下になるまでの期間 • ベースラインから最初にLDHがULNの1.5倍以下になるまでの期間 • ベースラインからWeek 25の間にヘモグロビン濃度が10 g/dL以上となり，その後輸血せずに9 g/dL未満に低下しなかった患者の割合 • ベースラインからWeek 25までに主要血管事象が認められた患者の割合 • EORTC QLQ-C30の身体機能，役割機能及びGHS/HRQoLのベースラインからWeek 25までの平均変化量（18歳以上の患者） • PedsQLのMFS及びPedsQL Coreの身体機能尺度のベースラインからWeek 25までの平均変化量（12～17歳の患者） • FACIT-Fatigueスコアのベースラインからの改善がWeek 25で3点以上であった患者の割合（18歳以上の患者）
過去の治療の有効性に関する補助的な目的 • Best supportive careの有効性の評価及び患者内比較による評価	• スクリーニング前24週間のLDH及びヘモグロビン濃度の平均値 • スクリーニング前24週間の輸血回数及び濃厚赤血球輸血の単位数の平均値 • スクリーニング前24週間の医療記録に主要血管事象が記録されていた患者の割合
安全性に関する目的	
• 本剤の安全性の評価	• 有害事象の発現率及び重症度（NCI CTCAE Version 5に従って判定） • 対象とするバイタルサインのベースラインからの変化量 • 対象とする臨床検査値のベースラインからの変化量 • 注射部位反応，Infusion related reaction，過敏症及び感染（髄膜炎菌性髄膜炎を含む）の発現率及び重症度 • 治験薬投与中止に至った有害事象の発現率
薬物動態に関する目的	
• 本剤の薬物動態の評価	• クロバリマブの血清中トラフ濃度の推移 • 規定時点におけるクロバリマブの血清中濃度
免疫原性に関する目的	
• クロバリマブに対する免疫応答の評価	• ベースラインのADAの陽性率及び治験期間中のADAの発現率
バイオマーカーに関する目的	
• クロバリマブの活性のエビデンスとなる可能性のあるバイオマーカー（薬力学的バイオマーカー）の特定及び/又は評価	• LIAで測定した補体活性（CH50）を含む薬力学的バイオマーカーの経時的変化 • 総C5濃度及び遊離型C5濃度の経時的変化 • 溶血を反映するパラメータ（網状赤血球数，遊離ヘモグロビン，ハプトグロビン）の実測値及びベースラインからWeek 25までの変化量
その他のバイオマーカー • クロバリマブの活性のエビデンスとなる可能性の	• フローサイトメトリーによる赤血球のクローンサイズ及び凝固系マーカー（Dダイマー）の経時的変化の評価 • 補体系の追加のバイオマーカー並びに血管内及び血管外の溶血

目的	評価項目
あるバイオマーカー（薬力学的バイオマーカー）の特定及び/又は評価	のマーカー（赤血球上のC3d等）の経時的変化の評価
健康状態効用スコアに関する目的	
• 本剤を投与された青年及び成人の患者における健康状態効用スコアの評価	• 規定時点におけるEQ-5D-5Lのインデックススコア及びVASに基づく患者の健康状態

注）すべての患者報告アウトカムの評価項目（FACIT-Fatigue，EORTC QLQ-C30の身体機能，役割機能及び GHS/HRQoL，PedsQL の MFS，PedsQL Core の身体機能尺度）については，Week 25における患者報告アウトカムのデータが収集できなかったため，Week 25まででではなく，Week 17までで解析した。
FACIT-Fatigue スコアの改善の閾値を3点から5点に変更した。
探索的評価項目である LDH の平均値，ヘモグロビン濃度の平均値，輸血回数の平均値及び主要血管事象が認められた患者の割合における補助的な患者内比較は実施しなかった。

2.7.6.1.5.2 患者の内訳

中国の5施設で PNH 患者51例を登録した。全51例に本剤を投与し，50例（98.0%）が24週間の投与を完了し，データカットオフ日時点で投与を継続中である。1例は24週間の投与を完了前に試験を中止した。本患者は硬膜下血腫（治験薬との関連性はないと判断された有害事象）が認められ，Week 22に死亡に至り，試験を中止した。

2.7.6.1.5.3 患者の背景

登録例51例の年齢の中央値は31歳（範囲：15～58歳）であり，3例（5.9%）は登録時に18歳未満（1[redacted]歳，1[redacted]歳，1[redacted]歳）であり，56.9%が女性であった。患者は全員中国人であった。体重の中央値は60.0 kg（範囲：48.9～96.0 kg）であり，全例が100.0 kg 未満であった。

スクリーニング前3カ月以内に，全51例に少なくとも1つの PNH に関連する徴候又は症状が認められた。最も頻繁に報告された徴候又は症状は貧血（50例［98.0%］），ヘモグロビン尿（49例［96.1%］）及び疲労（48例［94.1%］）であった。

PNH クローンサイズの中央値は，単球で97.37%，顆粒球で95.01%，赤血球で45.86%であった。

ベースラインにおける LDH の平均値は ULN の9.30倍であり，98.0%の患者の LDH は ULN の4倍を超えていた。

再生不良性貧血，骨髄異形成症候群及び主要血管事象は，登録前のいずれかの時点において，それぞれ19例（37.3%），1例（2.0%）及び5例（9.8%）に認められた。

2.7.6.1.5.4 本剤の曝露

データカットオフ日までの本剤の投与期間の中央値は32.0週（範囲：20.1～44.1週）であった。投与期間が24週未満であったのは1例のみであった。本患者は死亡のため Week 22に試験を中止した。投与回数の中央値は13回（範囲：10～16回）であった。本剤の静脈内投与及び皮下投与の用量強度の中央値は100%（各範囲：100%～100%及び100%～105.6%）であった（用量強度の最低値が100%であったことは，休薬や減量がなかったことを示す）。本剤の総累積投与量の中央値は7800 mg であった。

主要解析期間では，投与期間の中央値は24.1週（範囲：20.1～24.4週）であり，投与回数の中央値は11回（範囲：10～11回）であった。

2.7.6.1.5.5 有効性

- 有効性の 2 つの主要評価項目（溶血コントロール及び輸血回避）を達成した。
  - Week 5 から Week 25 までの溶血コントロールを達成した患者（LDH が ULN の 1.5 倍以下）の平均割合は 78.7%（95%信頼区間：67.8%～86.6%）であり，95%信頼区間の下限が事前に設定した閾値である 60%を上回った。
  - ベースラインから Week 25 までの期間及びスクリーニング前 24 週間に輸血回避を達成した患者の割合はそれぞれ 51.0%（26/51 例）及び 0%（0/51 例），その差は 51.0%（95%信頼区間：34.3%～65.1%）であり，ベースラインから Week 25 までの割合は統計学的に有意に高かった（P < 0.0001，事前に設定した両側第 1 種過誤確率：0.05）。
- 両主要評価項目（溶血コントロール及び輸血回避）について実施された感度分析の結果は主要解析の結果と一致し，結果の頑健性が確認された。
- 有効性の副次的評価項目の結果は，両主要評価項目の結果を裏付けるものであった。
  - ベースラインから Week 25 までに溶血発作が発現した患者の割合は低かった。2 例（3.9%，95%信頼区間：0.7%～14.6%）に溶血発作が発現したと判断された（1 例は LDH が ULN の 2 倍以上の状態で溶血発作の事象（貧血の悪化）が認められ，別の 1 例は Week 25 前に死亡し，保守的な解析アプローチとして溶血発作の事象が発現したとみなした）。
  - ベースラインから Week 25 までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合（輸血せずにヘモグロビン濃度のベースラインから 2 g/dL 以上の低下の回避）は 51.0%（95%信頼区間：36.8%～65.1%）であった。
  - FACIT-Fatigue スコアのベースラインから Week 17 までの平均変化量は 8.8（標準偏差：9.8）であり，臨床的に意義のある改善と考えられた。
- 有効性の探索的評価項目においても本剤の臨床的ベネフィットが示された。
- 両主要評価項目（溶血コントロール及び輸血回避）について実施された部分集団解析では，すべての部分集団において本剤の臨床的ベネフィットが示された。

2.7.6.1.5.6 安全性

有害事象の概況を表 2.7.6.1.5.6-1に，有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-22に，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-23に示した。安全性の結果から，本剤の PNH 患者に対する良好な忍容性が示された。安全性の主な結果を以下に示した。

- 有害事象は，51 例中 50 例（98.0%）に少なくとも 1 件認められた。これらの有害事象の大部分は，ベースラインに既に認められていた臨床検査値異常，関連する既往歴，原疾患及び併用療法によって説明できるものであった。臨床検査値異常の悪化は，概して臨床的影響を伴わなかった。臨床検査値異常以外で最も高頻度（10%以上）に報告された PT 別の有害事象は上気道感染（47.1%）及び体重増加（11.8%）であった。
- 副作用は 39 例（76.5%）に認められ，その大部分は Grade 1 又は 2 の臨床検査値異常であった。
- 大部分の有害事象は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3～5 の有害事象は 13 例（25.5%）に少なくとも 1 件認められた。
- 試験期間中に 1 例（2.0%）が死亡した。死因は入院中の転倒により発現した硬膜下血腫（有害事象）であった。本有害事象は治験責任医師により治験薬との関係はなしと判断された。
- 重篤な有害事象は 4 例（7.8%）に 6 件認められた。その内，重篤な副作用は菌血症の 1 件であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 治験薬の用量変更に至った有害事象（治験薬との関連あり）は 1 例（2.0%）に認められた。

- 報告された臨床検査値異常の大部分は Grade 1 又は 2 であり，原疾患と関連しており，ベースラインに発現していた。
- バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 2.7.6.1.5.6-1 有害事象の概況（YO42311試験，主要解析，データカットオフ日：2022年2月10日）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

	Crova (N=51)
Total number of patients with at least one AE	50 (98.0%)
Total number of AEs	337
Total number of deaths	1 (2.0%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	1 (2.0%)
Serious AE	4 (7.8%)
Related serious AE	1 (2.0%)
Related AE	39 (76.5%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	1 (2.0%)
Grade 3-5 AE	13 (25.5%)
AE leading to withdrawal from treatment	0

For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
CCOD: 10FEB2022 Data Extract Date: 23MAR2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/YO42311/data_analysis/China_Primary/prod/program/t_ae_oview.sas
Adapted from output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/YO42311/data_analysis/China_Primary/prod/output/t_ae_oview_SE_10FEB2022_42311.out
24APR2022 7:16 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 25を再掲]

2.7.6.1.5.7 薬物動態

- 96%（49/51 例）の患者におけるクロバリマブ濃度は，完全な補体活性の阻害の閾値（約 100 μg/mL）を評価期間を通じて超えていた。
- 薬物濃度を Week 21 と Week 25 の間に頻回に測定した患者集団において，ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを推定した。T_{max} は皮下投与後 3～7 日の間であった。定常状態における C_{max}，Week 25 の投与直前の濃度及び AUC_{tau} の平均値（標準偏差）は，それぞれ 267（76） μg/mL，179（53） μg/mL 及び 6390（1840）day•μg/mL であった。

2.7.6.1.5.8 薬力学

- 遊離型 C5 濃度の平均値は Week 2 以降 0.1 mg/L 未満に低下し，遊離型 C5 濃度の完全な阻害が認められた。遊離型 C5 濃度の阻害は評価期間を通して持続した。
- 補体活性 CH50 は定量下限値未満（10 U/mL 未満）又はその付近まで低下し，補体活性の完全な阻害が確認された。一部の患者では，一過性の CH50 の上昇（最大 20 U/mL）が認められたが，これらは臨床的に重要でないと考えられた。
- 遊離型 C5 濃度及び CH50 の結果から，概して完全かつ持続的な補体活性の阻害が本剤投与により達成されることが確認された。

2.7.6.1.5.9 免疫原性

- 本剤投与による ADA（本剤投与による誘導又は増強）は 51 例中 16 例（31.4%）で検出された。本剤投与による ADA の発現は，すべて治療誘導性であった。この内，1 例では一過性の ADA の発現がみられ，残りの 15 例では持続性の ADA の発現がみられた。ADA 陽性の患者では，中和抗体を発現した患者は認められなかった。
- ADA 発現までの期間の中央値は 12.14 週（範囲：1.1～16.1 週）であった。
- 本剤の曝露が完全に消失した患者は認められず，これらの結果は中和抗体が認められなかったことと一致した。
- 大部分の ADA 陽性患者のクロバリマブの血清中濃度は，ADA 陰性患者よりわずかに低かった。しかしながら，96%の患者で補体活性の阻害の閾値を超えていた。
- 薬力学（遊離型 C5 濃度と CH50）及び有効性（LDH）における ADA の陽性患者と陰性患者間の重要な差は認められなかった。
- 安全性プロファイルは，ADA の陽性患者と陰性患者間で一致していた。ADA の状態が安全性プロファイルに及ぼす臨床的影響を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.6.1.5.10 結論

- 本試験では，両主要評価項目（溶血コントロール及び輸血回避）を達成し，新たな安全性のシグナルは認められず，PNH 患者に対する本剤の有効性と良好な忍容性が示された。
- 有効性の様々な評価項目により，本剤投与による強力な疾患コントロールが示された。LDH は速やかに低下し，本剤投与期間中は良好にコントロールされた（LDH が ULN の 1.5 倍以下）。また，本剤投与により必要とされる輸血は有意に減少し，ヘモグロビン濃度が安定し，溶血発作が低発現となり，患者により報告される疲労の改善がみられた。
- 患者の 96%におけるクロバリマブ濃度は，完全な補体活性の阻害の閾値（約 100 μg/mL）を超え，本剤の曝露が完全に消失した患者は認められなかった。この結果は，本剤投与開始後に遊離型 C5 濃度が非常に低値であり，CH50 も低値であることから裏付けられる。
- 本剤投与による ADA は 31.4%の患者で検出された。
- 中和抗体を発現した患者は認められなかった。
- ADA 陽性患者のクロバリマブの血清中濃度は，ADA 陰性患者よりわずかに低かったが，補体活性阻害に影響しなかった。
- ADA の発現が本剤の有効性又は安全性に及ぼす影響を示すエビデンスは概して認められなかった。

2.7.6.1.6　未治療の PNH 中国人患者を対象とした第 III 相単群試験（YO42311試験，更新版，データカットオフ日：2022年8月10日）

（参考資料：5.3.5.2-2）

2.7.6.1.6.1　概要表

YO42311試験の概要表を表 2.7.6.1.6.1-1に示した。

表 2.7.6.1.6.1-1　概要表（YO42311試験，更新版，データカットオフ日：2022年8月10日）

治験の標題：補体阻害剤による治療歴のない PNH 患者を対象としてクロバリマブの有効性，安全性，薬物動態及び薬力学を評価する第 III 相多施設共同単群試験	
実施医療機関：中国の5施設	
公表文献（引用文献）：なし	
1例目の登録日：2021年3月17日 データカットオフ日：2022年8月10日	開発のフェーズ：第 III 相
試験方法： YO42311試験は，中国で実施した単群多施設共同第 III 相試験であり，PNH と診断され，補体阻害剤未治療で，12歳以上で体重40 kg 以上の患者を対象に，本剤の有効性，安全性，薬物動態及び薬力学を評価した。 YO42311試験の主要解析の結果（データカットオフ日：2022年2月10日）と試験の概要を2.7.6.1.5に示した。主要解析はすべての患者が24週間の本剤の投与を完了した後に実施した。 2.7.6.1.6では本剤を継続投与した際の有効性，安全性，薬物動態及び薬力学の結果（データカットオフ日：2022年8月10日）を示した。	
症例数： 目標登録例数：本剤を24週間以上投与される PNH 患者約50例 実際の登録例数：51例（登録例全51例に本剤を投与し，1例は24週間の投与を完了前に死亡のため試験を中止し，残りの50例が24週間の投与を完了し，継続投与期間に移行した。）	
診断及び主要な組入基準： 本試験に登録する患者は以下の基準を満たすこととした。 • 説明同意文書又はアセント文書の署名時に 12 歳以上 • スクリーニング時に体重 40 kg 以上 • スクリーニング前 6 カ月以内に高感度フローサイトメトリーによる白血球（顆粒球又は単球のクローンサイズが 10%以上）の評価で確認された PNH の診断の記録があること • スクリーニング時の LDH（中央測定）が ULN の 2 倍以上 • スクリーニング前 12 カ月以内の輸血回数が 4 回以上（診療記録に基づく） • スクリーニング前 3 カ月以内の PNH に関連する以下の徴候又は症状の内 1 つ以上を発現：疲労，ヘモグロビン尿，腹痛，息切れ（呼吸困難），貧血（ヘモグロビン濃度 10 g/dL 未満），主要血管事象の既往（血栓症を含む），嚥下障害，勃起不全，PNH による濃厚赤血球輸血歴 • 本剤初回投与開始日（Day 1）前 3 年未満又は本剤初回投与後 7 日以内に髄膜炎菌ワクチンを接種済み（補体欠乏症を有する患者に適用される各国の最新ガイドライン又は診療基準に従う） • インフルエンザ菌 b 型ワクチン及び肺炎球菌ワクチンを接種済み（各国の予防接種の推奨に従う） • 妊娠可能な女性の場合は禁欲する（異性間性交を避ける）か避妊方法を用いることへの同意	
治験薬の用量及び投与方法： 体重別に設定された用量に従い，体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者には，主要投与期間の完了後，本剤680 mg を少なくとも計49週間，4週ごとに皮下投与した。本試験では体重が100 kg 以上の患者は登録されなかった。	
投与期間： 本更新（データカットオフ日：2022年8月10日）までの結果を示した。本試験の主要投与期間は24週間とした。24週間の投与完了後（Week 25の来院時），継続投与期間に移行し，4週ごと	

に投与した。
統計解析： 本更新における解析は，すべて記述的なものとした。 概して，有効性評価項目は，間隔解析対象集団（interval analysis population：Week 25の投与後にLDHが1回以上測定され，Week 25からWeek 49の継続投与期間に本剤を1回以上投与されたすべての患者と定義された集団）に基づき，Week 25からWeek 49までの継続投与期間で解析した。LDHに関連する有効性の評価項目は来院時ごとに解析した。 輸血回避，溶血コントロール（各来院時のLDHがULNの1.5倍以下），溶血発作及びヘモグロビン濃度の安定化がみられた患者の割合をWeek 25からWeek 49までの来院ごとで求め，対応する95%信頼区間を正確法（溶血コントロール）又はWilson法（輸血回避，溶血発作及びヘモグロビン濃度の安定化）により求めた。 FACIT-Fatigueの合計スコア（範囲：0～52，対象：18歳以上の患者）とベースラインからの変化量を要約した。 安全性は，ベースラインからデータカットオフ日（2022年8月10日）までのデータで評価し，記述的に解析した。 Week 49までのクロバリマブの平均血清中濃度を95%信頼区間とともに図示した。 薬力学的パラメータ（LIAで測定した補体活性［CH50］，総C5濃度及び遊離型C5濃度等）及び他のバイオマーカーの経時的変化を要約統計量（算術平均値，幾何平均値，中央値，範囲，標準偏差及び変動係数等）を用いて示した。 ベースラインから本更新のデータカットオフ日までの本剤投与後（ベースライン後の発現率）におけるADA陽性患者（治療誘導性又は治療増強性）及びADA陰性患者の例数及び割合を要約した。ADAの状態と安全性，有効性，薬物動態及び薬力学の評価項目との関係を記述的に解析した。

本試験における目的と対応する評価項目

目的	評価項目
• Week 25からWeek 49までの継続投与期間における本剤の有効性の評価	• 溶血コントロール • 輸血回避 • 溶血発作 • ヘモグロビン濃度の安定化 • FACIT-Fatigueのベースラインからの変化量（18歳以上の患者）
• Week 25からWeek 49までの継続投与期間における本剤の全体的な安全性及び免疫原性の評価	• 有害事象及び重篤な有害事象の発現率及び重症度 • 臨床検査値異常の発現率及び重症度 • ADAの発現率
• Week 25からWeek 49までの継続投与期間における本剤の薬物動態及び薬力学の評価	• 総C5濃度及び遊離型C5濃度 • 血清検体を用いたex vivo試験においてLIAで測定した血清中補体活性（CH50） • 遊離ヘモグロビン及びハプトグロビン濃度 • 網状赤血球数

注）FACIT-Fatigueは，継続投与期間で患者報告アウトカムのデータが収集されたWeek 33，41及び49の時点のみで解析した。

2.7.6.1.6.2 患者の内訳

登録例全51例に本剤を投与し，50例（98.0%）が24週間の投与を完了し，50例全例が更新時のデータカットオフ日時点（2022年8月10日）で投与を継続中である。1例は24週間の投与を完了前に試験を中止した。本患者は硬膜下血腫（治験薬との関連性はないと判断された有害事象）が認められ，Week 22に死亡に至り，試験を中止した。

2.7.6.1.6.3 患者の背景

患者の登録は主要解析時点で完了しており，患者の背景は2.7.6.1.5.3に示した。

2.7.6.1.6.4 本剤の曝露

更新時のデータカットオフ日までの本剤の投与期間の中央値は56.14週（範囲：20.1～72.3週）であった。投与期間が24週未満であったのは1例のみであった。本患者は死亡のため Week 22 に試験を中止した。投与回数の中央値は19回（範囲：10～23回）であった。本剤の皮下投与の用量強度の中央値は100%（範囲：100%～102.0%）であった（用量強度の最低値が100%であったことは，休薬や減量がなかったことを示す）。本剤の総累積投与量の中央値は11880 mg（範囲：5760～18000 mg）であった。

2.7.6.1.6.5 有効性

- 各来院時の評価可能例における溶血がコントロール（LDH［中央測定］が ULN の 1.5 倍以下）された患者の割合は，Week 25 から Week 49 まで 75%を上回った。
- Week 25 から Week 49 の継続投与期間に輸血回避を達成した患者の割合は 60%（95%信頼区間：45.2%～73.3%）であり，最初の 24 週に輸血を回避したすべての患者は，Week 25 から Week 49 の継続投与期間も輸血を回避し続けた。
- Week 25 から Week 49 の継続投与期間に溶血発作が 2 例（4.0%，95%信頼区間：0.7%～14.9%）に各 1 件発現した。いずれの患者においても，溶血発作を示唆する徴候又は症状として，LDH が ULN の 2 倍を超える LDH の上昇を伴う貧血が報告された。
- Week 25 から Week 49 の継続投与期間のヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合（輸血せずにヘモグロビン濃度のベースラインから 2 g/dL 以上の低下の回避）は 56.0%（95%信頼区間：41.3%～69.7%）であった。
- FACIT-Fatigue スコアのベースライン（Day 1 の投与前）から Week 49 までの平均変化量は 8.9（95%信頼区間：5.8～12.0）であり，臨床的に意義のある改善と考えられる 5 ポイントを上回った。
- その他の有効性の探索的評価項目の結果から，Week 25 から Week 49 の継続投与期間において本剤の有効性が維持されることが確認された。
- Week 25 から Week 49 の継続投与期間の有効性の結果は，最初の 24 週間の主要投与期間の有効性の結果と概して一致していた。

2.7.6.1.6.6 安全性

ベースラインから更新時のデータカットオフ日までの有害事象の概況を表 2.7.6.1.6.6-1に，有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-24に，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-25に示した。安全性の結果から，主要解析のデータカットオフ日から本剤を更に6カ月投与した場合においても，本剤の PNH 患者に対する良好な忍容性が示された。安全性の主な結果を以下に示した。

- Week 25 から Week 49 の継続投与期間に，新たに 2 例（4.0%）に重篤な有害事象（各 1 件）が認められた。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。
- 副作用は，新たに 5 例（10.0%）に認められた（Grade 1 が 2 件，Grade 3 が 3 件）。
- 新たな死亡，治験薬の投与中止，用量変更又は休薬に至った有害事象，治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.6.6-1 有害事象の概況（YO42311試験，更新版，データカットオフ日：2022年8月10日）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

	Crova (N=51)
Total number of patients with at least one AE	51 (100%)
Total number of AEs	462
Total number of deaths	1 (2.0%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	1 (2.0%)
Serious AE	6 (11.8%)
Related serious AE	1 (2.0%)
Related AE	44 (86.3%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	1 (2.0%)
Grade 3-5 AE	18 (35.3%)
AE leading to withdrawal from treatment	0
AE leading to dose modification/interruption	1 (2.0%)

For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
CCOD: 10AUG2022 Data Extract Date: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/YO42311/data_analysis/China_CSR_2022Aug/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/YO42311/data_analysis/China_CSR_2022Aug/prod/output/t_ae_oview_SE_10AUG2022_42311.out
31OCT2022 8:31 Page 1 of 1

[5.3.5.2-2 Table 14を再掲]

2.7.6.1.6.7 薬物動態

- クロバリマブ濃度は負荷投与後（Week 4 以降）は定常状態に達し，その後安定して推移し，Week 49 までの評価期間を通して 90%を超える患者で完全な補体活性の阻害の閾値（約 100 μg/mL）を上回った。評価期間中にクロバリマブ濃度が少なくとも 1 回は 100 μg/mL 未満となった患者は 4 例であった。

2.7.6.1.6.8 薬力学

- 薬力学的マーカー（CH50 及び遊離型 C5 濃度）から，本剤による補体活性の完全な阻害が持続することが確認された。補体阻害が完全に消失した患者は認められなかった。

2.7.6.1.6.9 免疫原性

- 本剤投与による ADA（本剤投与による誘導又は増強）は 51 例中 18 例（35.3%）で検出され，主要解析時と比較し，2 例増えた。この内 1 例は治療増強性の ADA の発現が認められ，別の 1 例では持続的な治療誘導性の ADA の発現が認められた。ADA 陽性の患者では，中和抗体を発現した患者は認められなかった。
- ADA 発現までの期間の中央値は 12.14 週（範囲：1.1～59.9 週）であった。
- 薬物動態及び薬力学（遊離型 C5 濃度及び CH50）の推移に関しては，ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間に臨床的に重要な差は認められなかった。
- 有害事象の概要に関しては，ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の有害事象の発現率に大きな差は認められなかった。
- LDH の推移に ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間の臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.1.6.10 結論

- LDH 値，輸血回避，ヘモグロビン濃度の安定化及び溶血発作がみられた患者の割合，並びに患者報告による疲労スコアに関するベースライン後の改善が示され，Week 25 から Week 49 の継続投与期間を通して疾患コントロールが維持された。
- 主要解析のデータカットオフ日（2022 年 2 月 10 日）から更新時のデータカットオフ日（2022 年 8 月 10 日）までの 6 カ月間に新たな安全性の懸念は特定されなかった。概して，PNH 患者に対する本剤の良好な忍容性が示された。追加の 6 カ月間の投与期間中に新たな死亡又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。報告された有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であった。
- 定常状態のクロバリマブの曝露量及び補体活性の完全な阻害は，継続投与期間を通して維持された。ADA の発現は薬物動態，薬理学，安全性及び有効性のプロファイルに重大な影響を及ぼさなかった。

2.7.6.2 付録

2.7.6.2.1 有害事象及び副作用の集計表

表 2.7.6.2.1-1 有害事象の集計（BP39144試験，パート1の健康成人）

Adverse Events, Safety-Evaluable Subjects
Protocol: BP39144
Study Part: 1 (N=15)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Cohort 1 RO7112689 75mg (IV) (N=3)	Cohort 2 RO7112689 125mg (IV) (N=3)	Cohort 3 RO7112689 100mg (SC) (N=3)	Placebo (N=6)
Total number of subjects with at least one AE	3 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	4 (66.7%)
Overall total number of events	15	6	8	9
感染症および寄生虫症				
Total number of subjects with at least one AE	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (16.7%)
Total number of events	2	1	3	1
鼻炎	2 (66.7%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (33.3%)	0	1 (16.7%)
インフルエンザ	0	0	1 (33.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害				
Total number of subjects with at least one AE	2 (66.7%)	0	0	3 (50.0%)
Total number of events	2	0	0	3
筋肉痛	1 (33.3%)	0	0	2 (33.3%)
背部痛	0	0	0	1 (16.7%)
筋痙縮	1 (33.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total number of subjects with at least one AE	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0
Total number of events	1	1	2	0
適用部位紅斑	0	0	1 (33.3%)	0
胸部不快感	0	1 (33.3%)	0	0
胸痛	0	0	1 (33.3%)	0
発熱	1 (33.3%)	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. 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.

Adverse Events, Safety-Evaluable Subjects
Protocol: BP39144
Study Part: 1 (N=15)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Cohort 1 RO7112689 75mg (IV) (N=3)	Cohort 2 RO7112689 125mg (IV) (N=3)	Cohort 3 RO7112689 100mg (SC) (N=3)	Placebo (N=6)
胃腸障害				
Total number of subjects with at least one AE	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (16.7%)
Total number of events	1	3	0	1
腹痛	1 (33.3%)	0	0	1 (16.7%)
下痢	0	1 (33.3%)	0	0
悪心	0	1 (33.3%)	0	0
嘔吐	0	1 (33.3%)	0	0
神経系障害				
Total number of subjects with at least one AE	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (16.7%)
Total number of events	1	1	0	2
頭痛	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0
錯感覚	0	0	0	1 (16.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of subjects with at least one AE	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (16.7%)
Total number of events	1	0	1	2
咽喉乾燥	0	0	0	1 (16.7%)
鼻出血	0	0	1 (33.3%)	0
口腔咽頭痛	1 (33.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of subjects with at least one AE	0	0	1 (33.3%)	0
Total number of events	0	0	1	0
筋断裂	0	0	1 (33.3%)	0
精神障害				
Total number of subjects with at least one AE	0	0	1 (33.3%)	0
Total number of events	0	0	1	0
不眠症	0	0	1 (33.3%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. 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.

Adverse Events, Safety-Evaluable Subjects
Protocol: BP39144
Study Part: 1 (N=15)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Cohort 1 RO7112689 75mg (IV) (N=3)	Cohort 2 RO7112689 125mg (IV) (N=3)	Cohort 3 RO7112689 100mg (SC) (N=3)	Placebo (N=6)
皮膚および皮下組織障害				
Total number of subjects with at least one AE	1 (33.3%)	0	0	0
Total number of events	7	0	0	0
そう痒症	1 (33.3%)	0	0	0
全身性そう痒症	1 (33.3%)	0	0	0
発疹	1 (33.3%)	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs are displayed. 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.

[5.3.3.1-1 t_ae_SE_P1を改変]

表 2.7.6.2.1-2　副作用の集計（BP39144試験，パート1の健康成人）

Adverse Events Related to Study Treatment, Safety-Evaluable Subjects
Protocol: BP39144
Study Part: 1 (N=15)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Cohort 1 RO7112689 75mg (IV) (N=3)
Total number of subjects with at least one AE	1 (33.3%)
Overall total number of events	6
皮膚および皮下組織障害	
Total number of subjects with at least one AE	1 (33.3%)
Total number of events	6
そう痒症	1 (33.3%)
全身性そう痒症	1 (33.3%)
発疹	1 (33.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. 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.

[5.3.3.1-1 t_ae_rel_SE_P1を改変]

表 2.7.6.2.1-3 有害事象の集計（BP39144試験，パート2，3及び4の PNH 患者，データカットオフ日：2020年1月29日）

Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144

MedDRA System Organ Class MedRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
Total number of patients with at least one adverse event	15 (83.3%)	24 (92.3%)	39 (88.6%)
Overall total number of events	79	169	248
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	12 (66.7%)	20 (76.9%)	32 (72.7%)
Total number of events	19	52	71
鼻咽頭炎	4 (22.2%)	9 (34.6%)	13 (29.5%)
上気道感染	5 (27.8%)	4 (15.4%)	9 (20.5%)
気管支炎	1 (5.6%)	4 (15.4%)	5 (11.4%)
インフルエンザ	2 (11.1%)	3 (11.5%)	5 (11.4%)
ウイルス感染	0	4 (15.4%)	4 (9.1%)
胃腸炎	2 (11.1%)	1 (3.8%)	3 (6.8%)
尿路感染	0	3 (11.5%)	3 (6.8%)
耳感染	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
丹毒	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
毛包炎	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
感染	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
限局性感染	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
中耳炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
肺炎	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
鼻炎	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
皮膚感染	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. 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.

Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144

MedDRA System Organ Class MedRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total number of patients with at least one adverse event	6 (33.3%)	9 (34.6%)	15 (34.1%)
Total number of events	13	17	30
無力症	2 (11.1%)	4 (15.4%)	6 (13.6%)
発熱	1 (5.6%)	5 (19.2%)	6 (13.6%)
末梢性浮腫	2 (11.1%)	3 (11.5%)	5 (11.4%)
疲労	2 (11.1%)	1 (3.8%)	3 (6.8%)
胸痛	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
食事制限不成功	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
注射部位変色	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
注射部位疼痛	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
軟部組織の炎症	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
胃腸障害			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (22.2%)	10 (38.5%)	14 (31.8%)
Total number of events	6	14	20
下痢	0	6 (23.1%)	6 (13.6%)
腹痛	2 (11.1%)	0	2 (4.5%)
便秘	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
上腹部痛	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
齲歯	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
消化不良	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
小腸炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
胃炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
歯肉出血	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
炎症性腸疾患	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
嘔吐	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. 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.

Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144

MedDRA System Organ Class MedRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
神経系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (16.7%)	10 (38.5%)	13 (29.5%)
Total number of events	3	18	21
頭痛	3 (16.7%)	6 (23.1%)	9 (20.5%)
浮動性めまい	0	3 (11.5%)	3 (6.8%)
錯感覚	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
固定姿勢保持困難	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
片頭痛	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
振戦	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
筋骨格系および結合組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	5 (27.8%)	7 (26.9%)	12 (27.3%)
Total number of events	12	12	24
関節痛	1 (5.6%)	4 (15.4%)	5 (11.4%)
背部痛	2 (11.1%)	1 (3.8%)	3 (6.8%)
四肢痛	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
滑液包炎	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
側腹部痛	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
出血性関節症	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
筋骨格痛	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
筋肉痛	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
頚部痛	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
変形性関節症	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
関節リウマチ	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
弾発指	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. 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.

Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144

MedDRA System Organ Class MedRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	8 (30.8%)	9 (20.5%)
Total number of events	2	12	14
咳嗽	1 (5.6%)	4 (15.4%)	5 (11.4%)
口腔咽頭痛	0	3 (11.5%)	3 (6.8%)
労作性呼吸困難	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
発声障害	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
鼻出血	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
鼻漏	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
皮膚および皮下組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	7 (26.9%)	9 (20.5%)
Total number of events	4	11	15
蕁麻疹	1 (5.6%)	2 (7.7%)	3 (6.8%)
紅斑	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
発疹	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
過角化	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
間擦疹	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
そう痒症	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
紫斑	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
皮膚変色	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
皮膚潰瘍	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. 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.

Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144

MedDRA System Organ Class MedRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
傷害、中毒および処置合併症			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (16.7%)	5 (19.2%)	8 (18.2%)
Total number of events	3	8	11
靱帯捻挫	2 (11.1%)	0	2 (4.5%)
足関節部骨折	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
転倒	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
筋損傷	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
筋断裂	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
眼窩周囲血腫	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
肋骨骨折	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
引っかき傷	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
スポーツ損傷	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
ワクチン接種合併症	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
臨床検査			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	3 (11.5%)	5 (11.4%)
Total number of events	3	3	6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
血中ビリルビン増加	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
好中球数減少	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
体重増加	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
尿中白血球陽性	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. 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.

Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144

MedDRA System Organ Class MedRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
血液およびリンパ系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	3 (11.5%)	4 (9.1%)
Total number of events	3	8	11
溶血	1 (5.6%)	3 (11.5%)	4 (9.1%)
貧血	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
好中球減少症	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
腎および尿路障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	3 (11.5%)	4 (9.1%)
Total number of events	1	4	5
排尿困難	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
着色尿	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
ヘモグロビン尿	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
腎結石症	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
心臓障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	1 (3.8%)	3 (6.8%)
Total number of events	3	3	6
心房細動	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
心不全	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
冠動脈狭窄	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
動悸	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
耳および迷路障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	0	2 (4.5%)
Total number of events	2	0	2
回転性めまい	2 (11.1%)	0	2 (4.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. 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.

Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144

MedDRA System Organ Class MedRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
眼障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
Total number of events	1	1	2
眼部腫脹	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
硝子体浮遊物	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
肝胆道系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
Total number of events	2	1	3
胆管結石	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
胆石症	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
黄疸眼	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
代謝および栄養障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	0	2 (4.5%)
Total number of events	2	0	2
高血糖	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
低血糖	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
血管障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
Total number of events	0	2	2
血腫	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
血管炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. 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.

Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144

MedDRA System Organ Class MedRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
免疫系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
Total number of events	0	1	1
季節性アレルギー	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
生殖系および乳房障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
Total number of events	0	1	1
勃起不全	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
社会環境			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
Total number of events	0	1	1
日常活動における個人の自立の喪失	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. 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.

[5.3.3.1-1 t_ae_SE_NS_29JAN2020_39144を改変]

表 2.7.6.2.1-4 副作用の集計（BP39144試験，パート2，3及び4の PNH 患者，データカットオフ日：2020年1月29日）

Adverse Events Related to Study Treatment, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144

MedDRA System Organ Class MedRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	10 (38.5%)	12 (27.3%)
Overall total number of events	5	22	27
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	0	4 (15.4%)	4 (9.1%)
Total number of events	0	4	4
ウイルス感染	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
鼻咽頭炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
上気道感染	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
神経系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	3 (11.5%)	4 (9.1%)
Total number of events	1	6	7
頭痛	1 (5.6%)	2 (7.7%)	3 (6.8%)
浮動性めまい	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
錯感覚	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
振戦	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
皮膚および皮下組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	2 (7.7%)	4 (9.1%)
Total number of events	3	4	7
蕁麻疹	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
そう痒症	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
紫斑	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
発疹	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. 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.

Adverse Events Related to Study Treatment, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144

MedDRA System Organ Class MedRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
Total number of events	1	2	3
無力症	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
疲労	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
発熱	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
血液およびリンパ系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
Total number of events	0	1	1
溶血	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
心臓障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
Total number of events	0	1	1
動悸	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
臨床検査			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
Total number of events	0	1	1
尿中白血球陽性	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
筋骨格系および結合組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
Total number of events	0	1	1
関節痛	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. 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.

Adverse Events Related to Study Treatment, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144

MedDRA System Organ Class MedRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
腎および尿路障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
Total number of events	0	1	1
ヘモグロビン尿	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
血管障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
Total number of events	0	1	1
血管炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.0. Percentages are based on N in the column headings.
Only treatment emergent AEs related to study medication are displayed. 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.

[5.3.3.1-1 t_ae_REL_SE_NS_29JAN2020_39144を改変]

表 2.7.6.2.1-5　有害事象の集計（BP39144試験，パート2，3及び4の PNH 患者，データカットオフ日：2021年11月1日）

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
Total number of patients with at least one adverse event	17 (94.4%)	25 (96.2%)	42 (95.5%)
Overall total number of events	124	252	376
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	14 (77.8%)	22 (84.6%)	36 (81.8%)
Total number of events	22	68	90
上咽頭炎	4 (22.2%)	9 (34.6%)	13 (29.5%)
上気道感染	5 (27.8%)	5 (19.2%)	10 (22.7%)
気管支炎	1 (5.6%)	5 (19.2%)	6 (13.6%)
胃腸炎	2 (11.1%)	3 (11.5%)	5 (11.4%)
インフルエンザ	2 (11.1%)	3 (11.5%)	5 (11.4%)
尿路感染	1 (5.6%)	3 (11.5%)	4 (9.1%)
ウイルス感染	0	4 (15.4%)	4 (9.1%)
気道感染	0	3 (11.5%)	3 (6.8%)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
医療機器関連感染	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
耳感染	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
丹毒	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
毛包炎	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
感染	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
限局性感染	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
中耳炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
肺炎	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
鼻炎	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
皮膚感染	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
癜風	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total number of patients with at least one adverse event	7 (38.9%)	15 (57.7%)	22 (50.0%)
Total number of events	20	31	51
発熱	2 (11.1%)	8 (30.8%)	10 (22.7%)
無力症	2 (11.1%)	4 (15.4%)	6 (13.6%)
末梢性浮腫	2 (11.1%)	3 (11.5%)	5 (11.4%)
疲労	2 (11.1%)	1 (3.8%)	3 (6.8%)
倦怠感	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
疼痛	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
ワクチン接種部位反応	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
胸痛	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
嚢胞	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
食事制限不成功	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
歩行障害	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
注射部位変色	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
注射部位疼痛	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
軟部組織の炎症	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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.

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
胃腸障害			
Total number of patients with at least one adverse event	6 (33.3%)	13 (50.0%)	19 (43.2%)
Total number of events	9	21	30
下痢	0	6 (23.1%)	6 (13.6%)
腹痛	2 (11.1%)	1 (3.8%)	3 (6.8%)
便秘	1 (5.6%)	2 (7.7%)	3 (6.8%)
消化不良	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
悪心	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
歯痛	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
嘔吐	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
上腹部痛	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
アフタ性潰瘍	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
齲歯	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
小腸炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
胃炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
歯肉出血	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
痔核	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
炎症性腸疾患	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
筋骨格系および結合組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	7 (38.9%)	12 (46.2%)	19 (43.2%)
Total number of events	18	18	36
関節痛	3 (16.7%)	5 (19.2%)	8 (18.2%)
背部痛	2 (11.1%)	5 (19.2%)	7 (15.9%)
四肢痛	2 (11.1%)	2 (7.7%)	4 (9.1%)
滑液包炎	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
側腹部痛	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
筋骨格痛	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
筋骨格硬直	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
筋肉痛	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
頚部痛	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
変形性関節症	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
骨粗鬆症	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
関節リウマチ	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
弾発指	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
神経系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (16.7%)	11 (42.3%)	14 (31.8%)
Total number of events	5	21	26
頭痛	3 (16.7%)	6 (23.1%)	9 (20.5%)
浮動性めまい	0	4 (15.4%)	4 (9.1%)
錯感覚	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
固定姿勢保持困難	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
味覚不全	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
片頭痛	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
振戦	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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.

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	11 (42.3%)	13 (29.5%)
Total number of events	5	19	24
咳嗽	1 (5.6%)	7 (26.9%)	8 (18.2%)
口腔咽頭痛	0	3 (11.5%)	3 (6.8%)
労作性呼吸困難	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
鼻漏	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
発声障害	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
呼吸困難	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
鼻出血	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
上気道の炎症	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
皮膚および皮下組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (22.2%)	9 (34.6%)	13 (29.5%)
Total number of events	9	15	24
発疹	2 (11.1%)	1 (3.8%)	3 (6.8%)
蕁麻疹	1 (5.6%)	2 (7.7%)	3 (6.8%)
紅斑	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
光線角化症	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
アトピー性皮膚炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
接触皮膚炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
皮膚乾燥	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
湿疹	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
過角化	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
間擦疹	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
そう痒症	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
紫斑	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
紅斑性皮疹	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
皮膚変色	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
皮膚潰瘍	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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.

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
傷害、中毒および処置合併症			
Total number of patients with at least one adverse event	5 (27.8%)	6 (23.1%)	11 (25.0%)
Total number of events	5	11	16
靱帯捻挫	2 (11.1%)	0	2 (4.5%)
ワクチン接種合併症	2 (11.1%)	0	2 (4.5%)
足関節部骨折	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
挫傷	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
上顎炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
転倒	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
足骨折	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
筋損傷	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
筋断裂	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
眼窩周囲血腫	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
肋骨骨折	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
引っかき傷	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
皮膚裂傷	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
スポーツ損傷	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
臨床検査			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	7 (26.9%)	9 (20.5%)
Total number of events	3	8	11
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6%)	3 (11.5%)	4 (9.1%)
血中ビリルビン増加	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
好中球数減少	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
血小板数減少	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
体重増加	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
尿中白血球陽性	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
腎および尿路障害			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (22.2%)	4 (15.4%)	8 (18.2%)
Total number of events	6	5	11
急性腎障害	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
排尿困難	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
ヘモグロビン尿	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
着色尿	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
血尿	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
腎結石症	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
腎機能障害	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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.

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
血液およびリンパ系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	5 (19.2%)	6 (13.6%)
Total number of events	4	9	13
ブレイクスルー溶血	1 (5.6%)	5 (19.2%)	6 (13.6%)
好中球減少症	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
貧血	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
溶血	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
白血球減少症	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
代謝および栄養障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	4 (15.4%)	6 (13.6%)
Total number of events	2	4	6
高血糖	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
低カリウム血症	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
低血糖	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
ビタミンＢ１２欠乏	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
肝胆道系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	4 (15.4%)	5 (11.4%)
Total number of events	2	6	8
胆石症	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
胆管結石	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
胆汁うっ滞	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
薬物性肝障害	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
肝細胞融解	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
高ビリルビン血症	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
黄疸眼	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
血管障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	3 (11.5%)	5 (11.4%)
Total number of events	3	4	7
血腫	1 (5.6%)	2 (7.7%)	3 (6.8%)
高血圧	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
高血圧クリーゼ	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
血管炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
心臓障害			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (16.7%)	1 (3.8%)	4 (9.1%)
Total number of events	4	3	7
心房細動	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
心不全	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
冠動脈狭窄	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
心筋梗塞	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
動悸	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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.

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
耳および迷路障害			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	1 (3.8%)	3 (6.8%)
Total number of events	2	1	3
回転性めまい	2 (11.1%)	1 (3.8%)	3 (6.8%)
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 adverse event	2 (11.1%)	1 (3.8%)	3 (6.8%)
Total number of events	2	1	3
基底細胞癌	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
前立腺癌	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
皮膚乳頭腫	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
眼障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
Total number of events	1	1	2
眼部腫脹	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
硝子体浮遊物	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
精神障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
Total number of events	1	1	2
うつ病	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
不眠症	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
生殖系および乳房障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
Total number of events	1	1	2
良性前立腺肥大症	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
勃起不全	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
免疫系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
Total number of events	0	3	3
季節性アレルギー	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
社会環境			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
Total number of events	0	1	1
日常活動における個人の自立の喪失	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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.

[5.3.3.1-2 t_ae_SE_NS_01NOV2021_39144を改変]

表 2.7.6.2.1-6 副作用の集計（BP39144試験，パート2，3及び4の PNH 患者，データカットオフ日：2021年11月1日）

Summary of Adverse Events Related to Study Treatment, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
Total number of patients with at least one adverse event	4 (22.2%)	10 (38.5%)	14 (31.8%)
Overall total number of events	11	25	36
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	0	5 (19.2%)	5 (11.4%)
Total number of events	0	7	7
ウイルス感染	0	2 (7.7%)	2 (4.5%)
気管支炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
上咽頭炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
癜風	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
上気道感染	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
皮膚および皮下組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (16.7%)	2 (7.7%)	5 (11.4%)
Total number of events	6	4	10
蕁麻疹	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
そう痒症	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
紫斑	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
発疹	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
紅斑性皮疹	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
神経系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	3 (11.5%)	4 (9.1%)
Total number of events	1	6	7
頭痛	1 (5.6%)	2 (7.7%)	3 (6.8%)
浮動性めまい	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
錯感覚	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
振戦	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	1 (3.8%)	3 (6.8%)
Total number of events	2	2	4
無力症	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
嚢胞	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
疲労	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
発熱	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
血液およびリンパ系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
Total number of events	1	1	2
ブレイクスルー溶血	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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.

Summary of Adverse Events Related to Study Treatment, Safety-Evaluable Patients, Part 2, 3 & 4 Patients
Protocol: BP39144 Snapshot Date: 11JAN2022 Cutoff Date: 01NOV2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Naive (N=18)	Switched (N=26)	Total (N=44)
腎および尿路障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
Total number of events	1	1	2
急性腎障害	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
ヘモグロビン尿	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
心臓障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
Total number of events	0	1	1
動悸	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
臨床検査			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
Total number of events	0	1	1
尿中白血球陽性	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
筋骨格系および結合組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
Total number of events	0	1	1
関節痛	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
血管障害			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)
Total number of events	0	1	1
血管炎	0	1 (3.8%)	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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.
Page 2 of 2

[5.3.3.1-2 Table 10を改変]

表 2.7.6.2.1-7 有害事象の集計（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Summary of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Total number of patients with at least one adverse event	55 (79.7%)	105 (77.8%)
Overall total number of events	223	421
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	25 (36.2%)	32 (23.7%)
Total number of events	39	44
上気道感染	9 (13.0%)	11 (8.1%)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (5.8%)	11 (8.1%)
尿路感染	4 (5.8%)	2 (1.5%)
インフルエンザ	0	4 (3.0%)
上咽頭炎	2 (2.9%)	2 (1.5%)
肺炎	2 (2.9%)	2 (1.5%)
咽頭炎	1 (1.4%)	2 (1.5%)
胃腸炎	2 (2.9%)	0
鼻炎	2 (2.9%)	0
気管支炎	0	1 (0.7%)
中枢神経系感染	1 (1.4%)	0
感染性下痢	1 (1.4%)	0
真菌性足感染	1 (1.4%)	0
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.7%)
ヘルペスウイルス感染	1 (1.4%)	0
下気道感染	0	1 (0.7%)
口腔ヘルペス	1 (1.4%)	0
急性中耳炎	0	1 (0.7%)
腎盂腎炎	0	1 (0.7%)
敗血症	1 (1.4%)	0
皮膚感染	1 (1.4%)	0
軟部組織感染	0	1 (0.7%)
扁桃炎	1 (1.4%)	0
結核	1 (1.4%)	0
ウイルス感染	0	1 (0.7%)
代謝および栄養障害		
Total number of patients with at least one adverse event	15 (21.7%)	26 (19.3%)
Total number of events	51	64
低カリウム血症	9 (13.0%)	15 (11.1%)
高尿酸血症	6 (8.7%)	11 (8.1%)
低カルシウム血症	7 (10.1%)	8 (5.9%)
低マグネシウム血症	1 (1.4%)	2 (1.5%)
高血糖	1 (1.4%)	1 (0.7%)
食欲減退	1 (1.4%)	0
糖尿病	1 (1.4%)	0
ヘモクロマトーシス	1 (1.4%)	0
低血糖	1 (1.4%)	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	11 (15.9%)	29 (21.5%)
Total number of events	13	36
注入に伴う反応	9 (13.0%)	21 (15.6%)
注射に伴う反応	0	7 (5.2%)
挫傷	1 (1.4%)	1 (0.7%)
足骨折	0	1 (0.7%)
誤用量投与	0	1 (0.7%)
四肢損傷	0	1 (0.7%)
肉離れ	0	1 (0.7%)
処置による疼痛	1 (1.4%)	0
皮膚擦過傷	0	1 (0.7%)
過少量投与	0	1 (0.7%)
誤った計画	0	1 (0.7%)
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	12 (17.4%)	26 (19.3%)
Total number of events	15	43
下痢	0	10 (7.4%)
悪心	2 (2.9%)	6 (4.4%)
腹痛	1 (1.4%)	4 (3.0%)
便秘	3 (4.3%)	1 (0.7%)
嘔吐	1 (1.4%)	3 (2.2%)
腹部膨満	2 (2.9%)	1 (0.7%)
嚥下痛	0	3 (2.2%)
上腹部痛	0	2 (1.5%)
消化不良	0	2 (1.5%)
歯痛	0	2 (1.5%)
齲歯	1 (1.4%)	0
食中毒	1 (1.4%)	0
胃炎	1 (1.4%)	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.7%)
歯肉痛	0	1 (0.7%)
痔核	1 (1.4%)	0
歯の知覚過敏	0	1 (0.7%)
直腸出血	0	1 (0.7%)
小腸出血	0	1 (0.7%)
口内炎	1 (1.4%)	0
臍ヘルニア	1 (1.4%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: B042162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one adverse event	10 (14.5%)	26 (19.3%)
Total number of events	11	39
発熱	7 (10.1%)	12 (8.9%)
胸痛	2 (2.9%)	2 (1.5%)
疲労	1 (1.4%)	2 (1.5%)
無力症	0	2 (1.5%)
末梢性浮腫	0	2 (1.5%)
末梢腫脹	0	2 (1.5%)
適用部位出血	0	1 (0.7%)
適用部位疼痛	0	1 (0.7%)
早期満腹	0	1 (0.7%)
冷感	0	1 (0.7%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.7%)
注射部位反応	0	1 (0.7%)
倦怠感	0	1 (0.7%)
疼痛	0	1 (0.7%)
臨床検査		
Total number of patients with at least one adverse event	11 (15.9%)	23 (17.0%)
Total number of events	31	83
好中球数減少	7 (10.1%)	17 (12.6%)
白血球数減少	7 (10.1%)	16 (11.9%)
血中ビリルビン増加	2 (2.9%)	2 (1.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4%)	2 (1.5%)
国際標準比増加	1 (1.4%)	0
便潜血陽性	0	1 (0.7%)
血小板数減少	0	1 (0.7%)
神経系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	8 (11.6%)	14 (10.4%)
Total number of events	14	16
頭痛	3 (4.3%)	11 (8.1%)
浮動性めまい	2 (2.9%)	2 (1.5%)
末梢性ニューロパチー	1 (1.4%)	1 (0.7%)
虚血性脳卒中	1 (1.4%)	0
片頭痛	1 (1.4%)	0
錯感覚	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	7 (10.1%)	13 (9.6%)
Total number of events	7	19
好中球減少症	2 (2.9%)	3 (2.2%)
再生不良性貧血	1 (1.4%)	3 (2.2%)
血小板減少症	2 (2.9%)	1 (0.7%)
溶血	0	2 (1.5%)
汎血球減少症	0	2 (1.5%)
貧血	0	1 (0.7%)
血管外溶血	0	1 (0.7%)
発熱性好中球減少症	1 (1.4%)	0
内出血発生の増加傾向	0	1 (0.7%)
リンパ節症	1 (1.4%)	0
悪性貧血	0	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one adverse event	5 (7.2%)	13 (9.6%)
Total number of events	9	20
鼻漏	3 (4.3%)	3 (2.2%)
咳嗽	2 (2.9%)	3 (2.2%)
鼻出血	2 (2.9%)	2 (1.5%)
呼吸困難	0	3 (2.2%)
鼻閉	1 (1.4%)	2 (1.5%)
発声障害	0	1 (0.7%)
しゃっくり	0	1 (0.7%)
低酸素症	0	1 (0.7%)
鼻閉塞	0	1 (0.7%)
気道出血	0	1 (0.7%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	4 (5.8%)	13 (9.6%)
Total number of events	4	16
斑状出血	1 (1.4%)	3 (2.2%)
そう痒症	1 (1.4%)	2 (1.5%)
発疹	1 (1.4%)	2 (1.5%)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	2 (1.5%)
脱毛症	0	1 (0.7%)
湿疹	0	1 (0.7%)
過角化	0	1 (0.7%)
寝汗	0	1 (0.7%)
丘疹	0	1 (0.7%)
点状出血	0	1 (0.7%)
紅斑性皮疹	1 (1.4%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: B042162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
筋骨格系および結合組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	4 (5.8%)	12 (8.9%)
Total number of events	6	13
関節痛	3 (4.3%)	3 (2.2%)
筋肉痛	0	4 (3.0%)
背部痛	1 (1.4%)	1 (0.7%)
筋痙縮	1 (1.4%)	1 (0.7%)
関節炎	0	1 (0.7%)
筋膜炎	0	1 (0.7%)
椎間板突出	0	1 (0.7%)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.7%)
頚部痛	1 (1.4%)	0
心臓障害		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.3%)	4 (3.0%)
Total number of events	4	4
狭心症	0	1 (0.7%)
第一度房室ブロック	1 (1.4%)	0
徐脈	1 (1.4%)	0
心不全	1 (1.4%)	0
ループス心内膜炎	0	1 (0.7%)
心筋梗塞	0	1 (0.7%)
動悸	1 (1.4%)	0
上室性頻脈	0	1 (0.7%)
精神障害		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.3%)	3 (2.2%)
Total number of events	5	3
不眠症	3 (4.3%)	2 (1.5%)
異常な夢	1 (1.4%)	0
感情障害	0	1 (0.7%)
腎および尿路障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	5 (3.7%)
Total number of events	1	5
発作性夜間血色素尿症	1 (1.4%)	2 (1.5%)
着色尿	0	1 (0.7%)
慢性腎臓病	0	1 (0.7%)
腎結石症	0	1 (0.7%)
血管障害		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)	3 (2.2%)
Total number of events	2	3
高血圧	1 (1.4%)	1 (0.7%)
低血圧	1 (1.4%)	0
血液量減少性ショック	0	1 (0.7%)
末梢冷感	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: B042162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
肝胆道系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.3%)	1 (0.7%)
Total number of events	3	2
肝機能異常	1 (1.4%)	1 (0.7%)
慢性胆嚢炎	1 (1.4%)	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (1.4%)	0
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 adverse event	1 (1.4%)	3 (2.2%)
Total number of events	1	3
肺新生物	0	1 (0.7%)
骨髄異形成症候群	1 (1.4%)	0
新生物	0	1 (0.7%)
甲状腺癌	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 adverse event	1 (1.4%)	2 (1.5%)
Total number of events	1	2
家族性周期性麻痺	1 (1.4%)	0
ジルベール症候群	0	1 (0.7%)
神経線維腫症	0	1 (0.7%)
眼障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	2 (1.5%)
Total number of events	1	2
白内障	0	1 (0.7%)
眼出血	0	1 (0.7%)
翼状片	1 (1.4%)	0
免疫系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (2.2%)
Total number of events	0	3
免疫反応	0	2 (1.5%)
過敏症	0	1 (0.7%)
生殖系および乳房障害		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)	1 (0.7%)
Total number of events	2	1
女性化乳房	0	1 (0.7%)
会陰発疹	1 (1.4%)	0
自発陰茎勃起	1 (1.4%)	0
耳および迷路障害		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)	0
Total number of events	2	0
耳痛	1 (1.4%)	0
回転性めまい	1 (1.4%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
内分泌障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	0
Total number of events	1	0
甲状腺機能低下症	1 (1.4%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-1 t_ae_SE1_SP1_16NOV2022_42162を改変]

表 2.7.6.2.1-8 副作用の集計（BO42162試験，ランダム化群の主要安全性評価期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Summary of Related Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
Total number of patients with at least one adverse event	24 (34.8%)	45 (33.3%)
Overall total number of events	70	127
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	9 (13.0%)	23 (17.0%)
Total number of events	10	26
注入に伴う反応	9 (13.0%)	20 (14.8%)
注射に伴う反応	0	6 (4.4%)
臨床検査		
Total number of patients with at least one adverse event	7 (10.1%)	16 (11.9%)
Total number of events	27	74
白血球数減少	7 (10.1%)	16 (11.9%)
好中球数減少	7 (10.1%)	15 (11.1%)
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	4 (5.8%)	2 (1.5%)
Total number of events	4	3
腹部膨満	2 (2.9%)	0
腹痛	1 (1.4%)	0
下痢	0	1 (0.7%)
消化不良	0	1 (0.7%)
悪心	1 (1.4%)	0
神経系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	4 (5.8%)	2 (1.5%)
Total number of events	5	2
頭痛	3 (4.3%)	1 (0.7%)
浮動性めまい	0	1 (0.7%)
片頭痛	1 (1.4%)	0
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.3%)	2 (1.5%)
Total number of events	3	2
血小板減少症	2 (2.9%)	1 (0.7%)
血管外溶血	0	1 (0.7%)
好中球減少症	1 (1.4%)	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 adverse event	2 (2.9%)	3 (2.2%)
Total number of events	2	10
無力症	0	1 (0.7%)
胸痛	1 (1.4%)	0
疲労	1 (1.4%)	0
注射部位反応	0	1 (0.7%)
発熱	0	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Related Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: B042162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
皮膚および皮下組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)	3 (2.2%)
Total number of events	2	3
発疹	1 (1.4%)	2 (1.5%)
脱毛症	0	1 (0.7%)
そう痒症	1 (1.4%)	0
代謝および栄養障害		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)	2 (1.5%)
Total number of events	2	2
高尿酸血症	1 (1.4%)	1 (0.7%)
食欲減退	1 (1.4%)	0
高血糖	0	1 (0.7%)
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)	1 (0.7%)
Total number of events	2	1
上咽頭炎	0	1 (0.7%)
上気道感染	1 (1.4%)	0
尿路感染	1 (1.4%)	0
精神障害		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.3%)	0
Total number of events	4	0
不眠症	3 (4.3%)	0
異常な夢	1 (1.4%)	0
肝胆道系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Total number of events	1	2
肝機能異常	1 (1.4%)	1 (0.7%)
筋骨格系および結合組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Total number of events	1	1
関節痛	1 (1.4%)	0
関節炎	0	1 (0.7%)
生殖系および乳房障害		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)	0
Total number of events	2	0
会陰発疹	1 (1.4%)	0
自発陰茎勃起	1 (1.4%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Related Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: B042162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=69)	A: Crova (N=135)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Total number of events	2	1
鼻出血	0	1 (0.7%)
鼻閉	1 (1.4%)	0
鼻漏	1 (1.4%)	0
心臓障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	0
Total number of events	1	0
第一度房室ブロック	1 (1.4%)	0
腎および尿路障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	0
Total number of events	1	0
発作性夜間血色素尿症	1 (1.4%)	0
血管障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.4%)	0
Total number of events	1	0
低血圧	1 (1.4%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Page 3 of 3

[5.3.5.1-1 Table 30を改変]

表 2.7.6.2.1-9 有害事象の集計（BO42162試験，A 群の全投与期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=135)
Total number of patients with at least one adverse event	118 (87.4%)
Overall total number of events	586
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	61 (45.2%)
Total number of events	98
ＣＯＶＩＤ－１９	29 (21.5%)
上気道感染	19 (14.1%)
インフルエンザ	5 (3.7%)
尿路感染	5 (3.7%)
上咽頭炎	4 (3.0%)
咽頭炎	4 (3.0%)
肺炎	4 (3.0%)
感染	2 (1.5%)
ウイルス感染	2 (1.5%)
気管支炎	1 (0.7%)
コロナウイルス感染	1 (0.7%)
デング熱	1 (0.7%)
感染性小腸結腸炎	1 (0.7%)
大腸菌性膣炎	1 (0.7%)
せつ	1 (0.7%)
消化管感染	1 (0.7%)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.7%)
帯状疱疹	1 (0.7%)
下気道感染	1 (0.7%)
中耳炎	1 (0.7%)
急性中耳炎	1 (0.7%)
腎盂腎炎	1 (0.7%)
細菌性気道感染	1 (0.7%)
軟部組織感染	1 (0.7%)
外陰膣炎	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=135)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	32 (23.7%)
Total number of events	54
発熱	16 (11.9%)
無力症	4 (3.0%)
疲労	4 (3.0%)
末梢性浮腫	3 (2.2%)
胸痛	2 (1.5%)
末梢腫脹	2 (1.5%)
適用部位出血	1 (0.7%)
適用部位疼痛	1 (0.7%)
早期満腹	1 (0.7%)
冷感	1 (0.7%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.7%)
注射部位反応	1 (0.7%)
倦怠感	1 (0.7%)
疼痛	1 (0.7%)
腫脹	1 (0.7%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	31 (23.0%)
Total number of events	54
下痢	11 (8.1%)
悪心	6 (4.4%)
腹痛	5 (3.7%)
嚥下痛	4 (3.0%)
上腹部痛	3 (2.2%)
消化不良	3 (2.2%)
歯痛	3 (2.2%)
嘔吐	3 (2.2%)
胃食道逆流性疾患	2 (1.5%)
腹部膨満	1 (0.7%)
大腸炎	1 (0.7%)
便秘	1 (0.7%)
腸炎	1 (0.7%)
歯肉痛	1 (0.7%)
歯の知覚過敏	1 (0.7%)
直腸出血	1 (0.7%)
小腸出血	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=135)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	30 (22.2%)
Total number of events	41
注入に伴う反応	21 (15.6%)
注射に伴う反応	7 (5.2%)
挫傷	2 (1.5%)
靱帯捻挫	2 (1.5%)
足骨折	1 (0.7%)
誤用量投与	1 (0.7%)
四肢損傷	1 (0.7%)
四肢外傷性切断	1 (0.7%)
肉離れ	1 (0.7%)
皮膚擦過傷	1 (0.7%)
過少量投与	1 (0.7%)
誤った計画	1 (0.7%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	27 (20.0%)
Total number of events	75
低カリウム血症	15 (11.1%)
高尿酸血症	11 (8.1%)
低カルシウム血症	8 (5.9%)
低マグネシウム血症	3 (2.2%)
食欲減退	1 (0.7%)
高血糖	1 (0.7%)
鉄過剰	1 (0.7%)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.7%)
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	26 (19.3%)
Total number of events	103
好中球数減少	18 (13.3%)
白血球数減少	17 (12.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.0%)
血中ビリルビン増加	2 (1.5%)
血小板数減少	2 (1.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)
血中クレアチニン増加	1 (0.7%)
便潜血陽性	1 (0.7%)
体重増加	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=135)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	19 (14.1%)
Total number of events	21
関節痛	5 (3.7%)
筋肉痛	5 (3.7%)
背部痛	4 (3.0%)
関節炎	1 (0.7%)
筋膜炎	1 (0.7%)
椎間板突出	1 (0.7%)
筋痙縮	1 (0.7%)
筋骨格系胸痛	1 (0.7%)
関節周囲炎	1 (0.7%)
滑液嚢腫	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	19 (14.1%)
Total number of events	28
咳嗽	7 (5.2%)
呼吸困難	4 (3.0%)
鼻漏	3 (2.2%)
鼻出血	2 (1.5%)
鼻閉	2 (1.5%)
発声障害	1 (0.7%)
労作性呼吸困難	1 (0.7%)
しゃっくり	1 (0.7%)
低酸素症	1 (0.7%)
鼻閉塞	1 (0.7%)
気道出血	1 (0.7%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.7%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	18 (13.3%)
Total number of events	25
頭痛	13 (9.6%)
浮動性めまい	3 (2.2%)
感覚鈍麻	1 (0.7%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.7%)
錯感覚	1 (0.7%)
痙攣発作	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=135)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	17 (12.6%)
Total number of events	26
再生不良性貧血	3 (2.2%)
溶血	3 (2.2%)
好中球減少症	3 (2.2%)
貧血	2 (1.5%)
ブレイクスルー溶血	2 (1.5%)
汎血球減少症	2 (1.5%)
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.7%)
血管外溶血	1 (0.7%)
内出血発生の増加傾向	1 (0.7%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.7%)
悪性貧血	1 (0.7%)
血小板減少症	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	16 (11.9%)
Total number of events	20
斑状出血	3 (2.2%)
そう痒症	3 (2.2%)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	2 (1.5%)
発疹	2 (1.5%)
脱毛症	1 (0.7%)
湿疹	1 (0.7%)
紅斑	1 (0.7%)
過角化	1 (0.7%)
寝汗	1 (0.7%)
丘疹	1 (0.7%)
点状出血	1 (0.7%)
皮膚色素過剰	1 (0.7%)
蕁麻疹	1 (0.7%)
心臓障害	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (5.2%)
Total number of events	8
狭心症	1 (0.7%)
冠動脈疾患	1 (0.7%)
ループス心内膜炎	1 (0.7%)
心筋梗塞	1 (0.7%)
動悸	1 (0.7%)
上室性頻脈	1 (0.7%)
頻脈	1 (0.7%)
心室性期外収縮	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=135)
腎および尿路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (5.2%)
Total number of events	7
発作性夜間血色素尿症	3 (2.2%)
着色尿	1 (0.7%)
慢性腎臓病	1 (0.7%)
腎結石症	1 (0.7%)
腎機能障害	1 (0.7%)
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 adverse event	5 (3.7%)
Total number of events	5
脂肪腫	1 (0.7%)
肺新生物	1 (0.7%)
新生物	1 (0.7%)
前立腺癌	1 (0.7%)
甲状腺癌	1 (0.7%)
眼障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (3.0%)
Total number of events	5
白内障	2 (1.5%)
眼出血	1 (0.7%)
網膜症	1 (0.7%)
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (2.2%)
Total number of events	3
免疫反応	2 (1.5%)
過敏症	1 (0.7%)
精神障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (2.2%)
Total number of events	3
不眠症	2 (1.5%)
感情障害	1 (0.7%)
血管障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (2.2%)
Total number of events	3
高血圧	1 (0.7%)
血液量減少性ショック	1 (0.7%)
末梢冷感	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 adverse event	2 (1.5%)
Total number of events	2
ジルベール症候群	1 (0.7%)
神経線維腫症	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=135)
肝胆道系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.5%)
Total number of events	3
肝機能異常	1 (0.7%)
肝損傷	1 (0.7%)
生殖系および乳房障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.5%)
Total number of events	2
女性化乳房	1 (0.7%)
月経中間期出血	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-1 t_ae_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42162を改変]

表 2.7.6.2.1-10 副作用の集計（BO42162試験，A 群の全投与期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Summary of Related Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=135)
Total number of patients with at least one adverse event	48 (35.6%)
Overall total number of events	150
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	23 (17.0%)
Total number of events	27
注入に伴う反応	20 (14.8%)
注射に伴う反応	6 (4.4%)
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	17 (12.6%)
Total number of events	89
白血球数減少	17 (12.6%)
好中球数減少	16 (11.9%)
血小板数減少	1 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (3.0%)
Total number of events	12
無力症	1 (0.7%)
注射部位反応	1 (0.7%)
末梢性浮腫	1 (0.7%)
発熱	1 (0.7%)
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (2.2%)
Total number of events	3
上気道感染	2 (1.5%)
上咽頭炎	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (2.2%)
Total number of events	3
発疹	2 (1.5%)
脱毛症	1 (0.7%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.5%)
Total number of events	2
血管外溶血	1 (0.7%)
血小板減少症	1 (0.7%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.5%)
Total number of events	3
下痢	1 (0.7%)
消化不良	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Related Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=135)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.5%)
Total number of events	2
高血糖	1 (0.7%)
高尿酸血症	1 (0.7%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.5%)
Total number of events	2
関節痛	1 (0.7%)
関節炎	1 (0.7%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.5%)
Total number of events	2
浮動性めまい	1 (0.7%)
頭痛	1 (0.7%)
心臓障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.7%)
Total number of events	1
心室性期外収縮	1 (0.7%)
肝胆道系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.7%)
Total number of events	2
肝機能異常	1 (0.7%)
腎および尿路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.7%)
Total number of events	1
発作性夜間血色素尿症	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.7%)
Total number of events	1
鼻出血	1 (0.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-1 t_ae_REL_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42162を改変]

表 2.7.6.2.1-11 有害事象の集計（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=68)
Total number of patients with at least one adverse event	50 (73.5%)
Overall total number of events	167
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	21 (30.9%)
Total number of events	25
ＣＯＶＩＤ－１９	6 (8.8%)
上気道感染	3 (4.4%)
気管支炎	2 (2.9%)
胃腸炎	2 (2.9%)
尿路感染	2 (2.9%)
四肢膿瘍	1 (1.5%)
ヘリコバクター感染	1 (1.5%)
感染	1 (1.5%)
上咽頭炎	1 (1.5%)
咽頭扁桃炎	1 (1.5%)
敗血症性ショック	1 (1.5%)
副鼻腔炎	1 (1.5%)
癜風	1 (1.5%)
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	14 (20.6%)
Total number of events	28
白血球数減少	8 (11.8%)
好中球数減少	4 (5.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.4%)
血小板数減少	3 (4.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.5%)
心雑音	1 (1.5%)
肝機能検査値上昇	1 (1.5%)
体重減少	1 (1.5%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	11 (16.2%)
Total number of events	15
腹痛	2 (2.9%)
上腹部痛	2 (2.9%)
下痢	2 (2.9%)
悪心	2 (2.9%)
歯痛	2 (2.9%)
腹水	1 (1.5%)
胃食道逆流性疾患	1 (1.5%)
痔核	1 (1.5%)
嘔吐	1 (1.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=68)
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	11 (16.2%)
Total number of events	12
３型免疫複合体型反応	11 (16.2%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	9 (13.2%)
Total number of events	18
高尿酸血症	3 (4.4%)
低カルシウム血症	3 (4.4%)
低カリウム血症	3 (4.4%)
食欲減退	1 (1.5%)
高血糖	1 (1.5%)
低血糖	1 (1.5%)
低マグネシウム血症	1 (1.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	8 (11.8%)
Total number of events	9
発熱	4 (5.9%)
疲労	2 (2.9%)
胸痛	1 (1.5%)
末梢性浮腫	1 (1.5%)
疼痛	1 (1.5%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	8 (11.8%)
Total number of events	18
頭痛	4 (5.9%)
浮動性めまい	3 (4.4%)
脱髄性多発ニューロパチー	1 (1.5%)
片頭痛	1 (1.5%)
傾眠	1 (1.5%)
失神	1 (1.5%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (10.3%)
Total number of events	9
注射に伴う反応	4 (5.9%)
注入に伴う反応	2 (2.9%)
動物咬傷	1 (1.5%)
発熱性非溶血性輸血反応	1 (1.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=68)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	5 (7.4%)
Total number of events	5
関節痛	1 (1.5%)
筋肉痛	1 (1.5%)
変形性関節症	1 (1.5%)
四肢痛	1 (1.5%)
関節リウマチ	1 (1.5%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (5.9%)
Total number of events	5
無顆粒球症	1 (1.5%)
貧血	1 (1.5%)
再生不良性貧血	1 (1.5%)
血小板減少症	1 (1.5%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (5.9%)
Total number of events	4
ざ瘡	1 (1.5%)
湿疹	1 (1.5%)
そう痒症	1 (1.5%)
発疹	1 (1.5%)
心臓障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)
Total number of events	2
第一度房室ブロック	1 (1.5%)
洞性不整脈	1 (1.5%)
耳および迷路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)
Total number of events	2
難聴	1 (1.5%)
回転性めまい	1 (1.5%)
肝胆道系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)
Total number of events	2
慢性胆嚢炎	1 (1.5%)
胆石症	1 (1.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=68)
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 adverse event	2 (2.9%)
Total number of events	2
マントル細胞リンパ腫	1 (1.5%)
骨髄異形成症候群	1 (1.5%)
精神障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)
Total number of events	2
寒冷恐怖症	1 (1.5%)
不眠症	1 (1.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)
Total number of events	4
呼吸困難	1 (1.5%)
労作性呼吸困難	1 (1.5%)
鼻閉	1 (1.5%)
眼障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	2
網膜裂孔	1 (1.5%)
腎および尿路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	2
腎結石症	1 (1.5%)
発作性夜間血色素尿症	1 (1.5%)
生殖系および乳房障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	1
月経困難症	1 (1.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-1 t_ae_ARMB_SE2_SP2_16NOV2022_42162を改変]

表 2.7.6.2.1-12 副作用の集計（BO42162試験，B 群の本剤に切替え後の期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Summary of Related Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=68)
Total number of patients with at least one adverse event	25 (36.8%)
Overall total number of events	49
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	11 (16.2%)
Total number of events	12
３型免疫複合体型反応	11 (16.2%)
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	8 (11.8%)
Total number of events	17
白血球数減少	7 (10.3%)
好中球数減少	4 (5.9%)
血小板数減少	2 (2.9%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	6 (8.8%)
Total number of events	6
注射に伴う反応	4 (5.9%)
注入に伴う反応	2 (2.9%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (5.9%)
Total number of events	5
頭痛	2 (2.9%)
片頭痛	1 (1.5%)
傾眠	1 (1.5%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)
Total number of events	2
腹痛	2 (2.9%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	2
血小板減少症	1 (1.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	1
疲労	1 (1.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Related Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=68)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	1
筋肉痛	1 (1.5%)
精神障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	1
不眠症	1 (1.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	1
鼻閉	1 (1.5%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)
Total number of events	1
発疹	1 (1.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-1 t_ae_REL_ARMB_SE2_SP2_16NOV2022_42162を改変]

表 2.7.6.2.1-13 有害事象の集計（BO42162試験，C 群，データカットオフ日：2022年11月16日）

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42162

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Arm C (N=6)
Total number of patients with at least one adverse event	5 (83.3%)
Overall total number of events	15
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (66.7%)
Total number of events	9
高尿酸血症	2 (33.3%)
低カルシウム血症	1 (16.7%)
低カリウム血症	1 (16.7%)
低マグネシウム血症	1 (16.7%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (16.7%)
Total number of events	1
アフタ性潰瘍	1 (16.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (16.7%)
Total number of events	2
疲労	1 (16.7%)
発熱	1 (16.7%)
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (16.7%)
Total number of events	1
尿路感染	1 (16.7%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (16.7%)
Total number of events	1
挫傷	1 (16.7%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (16.7%)
Total number of events	1
頭痛	1 (16.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-1 t_ae_ARMC_SE2_SP2_16NOV2022_42162を改変]

表 2.7.6.2.1-14 有害事象の集計（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Summary of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=42)	A: Crova (N=44)
Total number of patients with at least one adverse event	28 (66.7%)	34 (77.3%)
Overall total number of events	67	127
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	15 (35.7%)	18 (40.9%)
Total number of events	21	26
ＣＯＶＩＤ－１９	7 (16.7%)	6 (13.6%)
インフルエンザ	3 (7.1%)	2 (4.5%)
尿路感染	3 (7.1%)	2 (4.5%)
上気道感染	1 (2.4%)	3 (6.8%)
肺炎	1 (2.4%)	2 (4.5%)
結膜炎	1 (2.4%)	1 (2.3%)
上咽頭炎	0	2 (4.5%)
顎膿瘍	1 (2.4%)	0
蜂巣炎	0	1 (2.3%)
膀胱炎	1 (2.4%)	0
憩室炎	0	1 (2.3%)
毛包炎	1 (2.4%)	0
口腔カンジダ症	0	1 (2.3%)
腎盂腎炎	1 (2.4%)	0
ＲＳウイルス感染	0	1 (2.3%)
気道感染	0	1 (2.3%)
副鼻腔炎	1 (2.4%)	0
膣感染	0	1 (2.3%)
ウイルス感染	0	1 (2.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one adverse event	8 (19.0%)	12 (27.3%)
Total number of events	9	19
発熱	1 (2.4%)	7 (15.9%)
無力症	2 (4.8%)	3 (6.8%)
疲労	2 (4.8%)	2 (4.5%)
末梢性浮腫	1 (2.4%)	3 (6.8%)
末梢腫脹	0	2 (4.5%)
胸痛	1 (2.4%)	0
注射部位反応	0	1 (2.3%)
倦怠感	1 (2.4%)	0
浮腫	0	1 (2.3%)
疼痛	1 (2.4%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=42)	A: Crova (N=44)
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (7.1%)	11 (25.0%)
Total number of events	4	15
注入に伴う反応	0	6 (13.6%)
注射に伴う反応	0	3 (6.8%)
節足動物咬傷	0	1 (2.3%)
転倒	1 (2.4%)	0
発熱性非溶血性輸血反応	0	1 (2.3%)
頭部損傷	1 (2.4%)	0
損傷	1 (2.4%)	0
関節損傷	0	1 (2.3%)
皮膚裂傷	0	1 (2.3%)
熱傷	1 (2.4%)	0
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	5 (11.9%)	8 (18.2%)
Total number of events	8	11
悪心	2 (4.8%)	3 (6.8%)
下痢	1 (2.4%)	3 (6.8%)
腹痛	1 (2.4%)	1 (2.3%)
嚥下痛	1 (2.4%)	1 (2.3%)
嘔吐	1 (2.4%)	1 (2.3%)
消化不良	0	1 (2.3%)
胃食道逆流性疾患	1 (2.4%)	0
口内炎	0	1 (2.3%)
筋骨格系および結合組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	5 (11.9%)	7 (15.9%)
Total number of events	5	9
関節痛	0	3 (6.8%)
背部痛	2 (4.8%)	1 (2.3%)
筋肉痛	2 (4.8%)	1 (2.3%)
尾骨痛	0	1 (2.3%)
筋痙縮	0	1 (2.3%)
頚部痛	0	1 (2.3%)
脊椎痛	0	1 (2.3%)
顎関節症候群	1 (2.4%)	0
免疫系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)	10 (22.7%)
Total number of events	1	10
３型免疫複合体型反応	0	7 (15.9%)
免疫反応	1 (2.4%)	2 (4.5%)
過敏症	0	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: B042161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=42)	A: Crova (N=44)
皮膚および皮下組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)	8 (18.2%)
Total number of events	1	10
発疹	0	3 (6.8%)
そう痒症	0	2 (4.5%)
斑状出血	1 (2.4%)	0
紅斑	0	1 (2.3%)
丘疹	0	1 (2.3%)
点状出血	0	1 (2.3%)
皮膚剥脱	0	1 (2.3%)
神経系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (7.1%)	5 (11.4%)
Total number of events	3	5
頭痛	1 (2.4%)	5 (11.4%)
頚腕症候群	1 (2.4%)	0
一過性脳虚血発作	1 (2.4%)	0
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)	4 (9.1%)
Total number of events	1	4
血管外溶血	1 (2.4%)	1 (2.3%)
好中球減少症	0	2 (4.5%)
汎血球減少症	0	1 (2.3%)
肝胆道系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	5 (11.4%)
Total number of events	0	6
胆石症	0	2 (4.5%)
高ビリルビン血症	0	2 (4.5%)
胆道仙痛	0	1 (2.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one adverse event	4 (9.5%)	1 (2.3%)
Total number of events	6	2
咳嗽	1 (2.4%)	1 (2.3%)
口腔咽頭痛	2 (4.8%)	0
発声障害	0	1 (2.3%)
呼吸困難	1 (2.4%)	0
鼻漏	1 (2.4%)	0
喘鳴	1 (2.4%)	0
代謝および栄養障害		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (7.1%)	1 (2.3%)
Total number of events	3	1
耐糖能障害	1 (2.4%)	0
高カリウム血症	1 (2.4%)	0
低カリウム血症	0	1 (2.3%)
鉄欠乏	1 (2.4%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=42)	A: Crova (N=44)
生殖系および乳房障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)	2 (4.5%)
Total number of events	1	4
子宮頚部上皮異形成	0	1 (2.3%)
不規則月経	0	1 (2.3%)
早発閉経	1 (2.4%)	0
腟分泌物	0	1 (2.3%)
臨床検査		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.8%)	0
Total number of events	2	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.8%)	0
精神障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)	1 (2.3%)
Total number of events	1	1
不安	0	1 (2.3%)
不眠症	1 (2.4%)	0
血管障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (4.5%)
Total number of events	0	2
高血圧	0	2 (4.5%)
心臓障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
動悸	0	1 (2.3%)
眼障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.4%)	0
Total number of events	1	0
流涙増加	1 (2.4%)	0
腎および尿路障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
ヘモグロビン尿	0	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 t_ae_SE1_SP1_16NOV2022_42161を改変]

表 2.7.6.2.1-15 副作用の集計（BO42161試験，ランダム化群の主要安全性評価期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Summary of Related Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=42)	A: Crova (N=44)
Total number of patients with at least one adverse event	0	14 (31.8%)
Overall total number of events	0	26
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	0	9 (20.5%)
Total number of events	0	10
注入に伴う反応	0	6 (13.6%)
注射に伴う反応	0	3 (6.8%)
免疫系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	8 (18.2%)
Total number of events	0	8
３型免疫複合体型反応	0	7 (15.9%)
過敏症	0	1 (2.3%)
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
血管外溶血	0	1 (2.3%)
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
悪心	0	1 (2.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
注射部位反応	0	1 (2.3%)
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
膣感染	0	1 (2.3%)
筋骨格系および結合組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
筋肉痛	0	1 (2.3%)
神経系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
頭痛	0	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Related Adverse Events, Primary Safety Period, Randomized Safety Population
Protocol: B042161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: Ecu (N=42)	A: Crova (N=44)
生殖系および乳房障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
腟分泌物	0	1 (2.3%)
血管障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.3%)
Total number of events	0	1
高血圧	0	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Page 2 of 2

[5.3.5.1-2 Table 27を改変]

表 2.7.6.2.1-16 有害事象の集計（BO42161試験，A 群の全投与期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=44)
Total number of patients with at least one adverse event	39 (88.6%)
Overall total number of events	194
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	24 (54.5%)
Total number of events	45
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (22.7%)
上気道感染	4 (9.1%)
上咽頭炎	3 (6.8%)
尿路感染	3 (6.8%)
蜂巣炎	2 (4.5%)
インフルエンザ	2 (4.5%)
肺炎	2 (4.5%)
気道感染	2 (4.5%)
気管支炎	1 (2.3%)
結膜炎	1 (2.3%)
膀胱炎	1 (2.3%)
憩室炎	1 (2.3%)
ウイルス性消化管感染	1 (2.3%)
ヘルペスウイルス感染	1 (2.3%)
口腔カンジダ症	1 (2.3%)
ＲＳウイルス感染	1 (2.3%)
副鼻腔炎	1 (2.3%)
全身性細菌感染	1 (2.3%)
膣感染	1 (2.3%)
ウイルス感染	1 (2.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	14 (31.8%)
Total number of events	28
発熱	8 (18.2%)
無力症	3 (6.8%)
末梢性浮腫	3 (6.8%)
疲労	2 (4.5%)
末梢腫脹	2 (4.5%)
胸痛	1 (2.3%)
注射部位反応	1 (2.3%)
浮腫	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=44)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	13 (29.5%)
Total number of events	19
注入に伴う反応	6 (13.6%)
注射に伴う反応	3 (6.8%)
四肢損傷	2 (4.5%)
節足動物咬傷	1 (2.3%)
発熱性非溶血性輸血反応	1 (2.3%)
誤用量投与	1 (2.3%)
関節損傷	1 (2.3%)
開放性眼球外傷	1 (2.3%)
皮膚裂傷	1 (2.3%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	10 (22.7%)
Total number of events	17
下痢	3 (6.8%)
悪心	3 (6.8%)
腹痛	1 (2.3%)
上腹部痛	1 (2.3%)
便秘	1 (2.3%)
齲歯	1 (2.3%)
消化不良	1 (2.3%)
イレウス	1 (2.3%)
嚥下痛	1 (2.3%)
口内炎	1 (2.3%)
嘔吐	1 (2.3%)
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	10 (22.7%)
Total number of events	11
３型免疫複合体型反応	7 (15.9%)
免疫反応	2 (4.5%)
過敏症	1 (2.3%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	8 (18.2%)
Total number of events	11
関節痛	4 (9.1%)
背部痛	2 (4.5%)
尾骨痛	1 (2.3%)
筋痙縮	1 (2.3%)
筋肉痛	1 (2.3%)
頚部痛	1 (2.3%)
脊椎痛	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=44)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	8 (18.2%)
Total number of events	12
そう痒症	3 (6.8%)
発疹	3 (6.8%)
褥瘡性潰瘍	1 (2.3%)
紅斑	1 (2.3%)
丘疹	1 (2.3%)
点状出血	1 (2.3%)
皮膚剥脱	1 (2.3%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (15.9%)
Total number of events	9
頭痛	7 (15.9%)
肝胆道系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	6 (13.6%)
Total number of events	7
胆石症	2 (4.5%)
高ビリルビン血症	2 (4.5%)
胆道仙痛	1 (2.3%)
肝毒性	1 (2.3%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	5 (11.4%)
Total number of events	8
好中球減少症	3 (6.8%)
ブレイクスルー溶血	1 (2.3%)
血管外溶血	1 (2.3%)
発熱性好中球減少症	1 (2.3%)
汎血球減少症	1 (2.3%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (9.1%)
Total number of events	4
糖尿病	1 (2.3%)
高脂血症	1 (2.3%)
低カリウム血症	1 (2.3%)
ビタミンD欠乏	1 (2.3%)
腎および尿路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (6.8%)
Total number of events	3
急性腎障害	1 (2.3%)
ヘモグロビン尿	1 (2.3%)
腎不全	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=44)
血管障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (6.8%)
Total number of events	4
高血圧	2 (4.5%)
大動脈狭窄	1 (2.3%)
血腫	1 (2.3%)
心臓障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.5%)
Total number of events	2
心不全	1 (2.3%)
動悸	1 (2.3%)
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 adverse event	2 (4.5%)
Total number of events	2
結腸直腸癌	1 (2.3%)
皮膚新生物出血	1 (2.3%)
生殖系および乳房障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.5%)
Total number of events	5
子宮頚部上皮異形成	1 (2.3%)
不規則月経	1 (2.3%)
腟分泌物	1 (2.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.5%)
Total number of events	3
咳嗽	2 (4.5%)
発声障害	1 (2.3%)
耳および迷路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.3%)
Total number of events	1
回転性めまい	1 (2.3%)
内分泌障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.3%)
Total number of events	1
甲状腺機能低下症	1 (2.3%)
眼障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.3%)
Total number of events	1
霰粒腫	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=44)
精神障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.3%)
Total number of events	1
不安	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 t_ae_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42161を改変]

表 2.7.6.2.1-17 副作用の集計（BO42161試験，A 群の全投与期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Summary of Related Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=44)
Total number of patients with at least one adverse event	14 (31.8%)
Overall total number of events	30
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	9 (20.5%)
Total number of events	10
注入に伴う反応	6 (13.6%)
注射に伴う反応	3 (6.8%)
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	8 (18.2%)
Total number of events	8
３型免疫複合体型反応	7 (15.9%)
過敏症	1 (2.3%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.3%)
Total number of events	1
血管外溶血	1 (2.3%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.3%)
Total number of events	3
便秘	1 (2.3%)
悪心	1 (2.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.3%)
Total number of events	1
注射部位反応	1 (2.3%)
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.3%)
Total number of events	2
膣感染	1 (2.3%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.3%)
Total number of events	1
筋肉痛	1 (2.3%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.3%)
Total number of events	2
頭痛	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Related Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm A, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Crova (N=44)
生殖系および乳房障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.3%)
Total number of events	1
膣分泌物	1 (2.3%)
血管障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.3%)
Total number of events	1
高血圧	1 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 t_ae_REL_ARMA_SE2_SP2_16NOV2022_42161を改変]

表 2.7.6.2.1-18 有害事象の集計（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=35)
Total number of patients with at least one adverse event	30 (85.7%)
Overall total number of events	121
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	17 (48.6%)
Total number of events	24
ＣＯＶＩＤ－１９	9 (25.7%)
インフルエンザ	2 (5.7%)
咽頭炎	2 (5.7%)
胃腸炎	1 (2.9%)
消化管感染	1 (2.9%)
上咽頭炎	1 (2.9%)
口腔ヘルペス	1 (2.9%)
腎盂腎炎	1 (2.9%)
副鼻腔炎	1 (2.9%)
上気道感染	1 (2.9%)
尿路感染	1 (2.9%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	10 (28.6%)
Total number of events	15
関節痛	3 (8.6%)
背部痛	3 (8.6%)
筋痙縮	2 (5.7%)
関節炎	1 (2.9%)
変形性関節症	1 (2.9%)
四肢痛	1 (2.9%)
腱痛	1 (2.9%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	9 (25.7%)
Total number of events	19
注射に伴う反応	5 (14.3%)
注入に伴う反応	4 (11.4%)
挫傷	2 (5.7%)
外傷性血腫	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=35)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	8 (22.9%)
Total number of events	12
嚥下痛	2 (5.7%)
腹痛	1 (2.9%)
アフタ性潰瘍	1 (2.9%)
下痢	1 (2.9%)
嚥下障害	1 (2.9%)
胃炎	1 (2.9%)
閉塞性膵炎	1 (2.9%)
直腸出血	1 (2.9%)
歯痛	1 (2.9%)
嘔吐	1 (2.9%)
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	8 (22.9%)
Total number of events	8
３型免疫複合体型反応	8 (22.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	6 (17.1%)
Total number of events	6
無力症	2 (5.7%)
発熱	2 (5.7%)
疲労	1 (2.9%)
末梢腫脹	1 (2.9%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (11.4%)
Total number of events	8
頭痛	3 (8.6%)
ベル麻痺	1 (2.9%)
坐骨神経痛	1 (2.9%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (11.4%)
Total number of events	5
アレルギー性皮膚炎	1 (2.9%)
湿疹	1 (2.9%)
紅斑	1 (2.9%)
汗疹	1 (2.9%)
紫斑	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=35)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (8.6%)
Total number of events	6
血小板減少症	2 (5.7%)
ブレイクスルー溶血	1 (2.9%)
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (8.6%)
Total number of events	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)
血中ビリルビン増加	1 (2.9%)
肝機能検査異常	1 (2.9%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (8.6%)
Total number of events	3
耐糖能障害	1 (2.9%)
鉄欠乏	1 (2.9%)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (2.9%)
血管障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (8.6%)
Total number of events	3
クリオグロブリン血症	1 (2.9%)
血腫	1 (2.9%)
高血圧	1 (2.9%)
眼障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (5.7%)
Total number of events	2
角膜びらん	1 (2.9%)
ドライアイ	1 (2.9%)
腎および尿路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (5.7%)
Total number of events	3
黄疸尿	1 (2.9%)
着色尿	1 (2.9%)
血尿	1 (2.9%)
内分泌障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Total number of events	1
高プロラクチン血症	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=35)
生殖系および乳房障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Total number of events	1
勃起不全	1 (2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Total number of events	1
呼吸困難	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 t_ae_ARMB_SE2_SP2_16NOV2022_42161を改変]

表 2.7.6.2.1-19 副作用の集計（BO42161試験，B 群の本剤に切替え後の期間，データカットオフ日：2022年11月16日）

Summary of Related Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=35)
Total number of patients with at least one adverse event	16 (45.7%)
Overall total number of events	35
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	8 (22.9%)
Total number of events	8
３型免疫複合体型反応	8 (22.9%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (20.0%)
Total number of events	16
注射に伴う反応	5 (14.3%)
注入に伴う反応	4 (11.4%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (5.7%)
Total number of events	4
関節痛	1 (2.9%)
筋痙縮	1 (2.9%)
血管障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (5.7%)
Total number of events	2
クリオグロブリン血症	1 (2.9%)
血腫	1 (2.9%)
内分泌障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Total number of events	1
高プロラクチン血症	1 (2.9%)
眼障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Total number of events	1
ドライアイ	1 (2.9%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Total number of events	1
直腸出血	1 (2.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Total number of events	1
無力症	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Related Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm B, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: After Switch to Crova (N=35)
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Total number of events	1
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 t_ae_REL_ARMB_SE2_SP2_16NOV2022_42161を改変]

表 2.7.6.2.1-20　有害事象の集計（BO42161試験，C 群，データカットオフ日：2022年11月16日）

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
Total number of patients with at least one adverse event	0	18 (85.7%)	10 (100%)	5 (83.3%)	33 (86.8%)
Overall total number of events	0	129	47	34	210
感染症および寄生虫症					
Total number of patients with at least one adverse event	0	9 (42.9%)	5 (50.0%)	3 (50.0%)	17 (44.7%)
Total number of events	0	17	8	5	30
ＣＯＶＩＤ－１９	0	3 (14.3%)	3 (30.0%)	1 (16.7%)	7 (18.4%)
上咽頭炎	0	3 (14.3%)	0	2 (33.3%)	5 (13.2%)
尿路感染	0	1 (4.8%)	2 (20.0%)	0	3 (7.9%)
上気道感染	0	0	1 (10.0%)	1 (16.7%)	2 (5.3%)
気管支炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
結膜炎	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
消化管感染	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
歯肉膿瘍	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
歯肉炎	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
感染	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
喉頭炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
爪感染	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
敗血症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
ウイルス感染	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
一般・全身障害および投与部位の状態					
Total number of patients with at least one adverse event	0	9 (42.9%)	3 (30.0%)	2 (33.3%)	14 (36.8%)
Total number of events	0	19	7	4	30
発熱	0	6 (28.6%)	1 (10.0%)	0	7 (18.4%)
末梢性浮腫	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	4 (10.5%)
疲労	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	3 (7.9%)
無力症	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
胸痛	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
顔面浮腫	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
注射部位溢出	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
注射部位炎症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
限局性浮腫	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
倦怠感	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
浮腫	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
恥骨上痛	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
全身性炎症反応症候群	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
ワクチン接種部位疼痛	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
ワクチン接種部位腫脹	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
筋骨格系および結合組織障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	9 (42.9%)	4 (40.0%)	1 (16.7%)	14 (36.8%)
Total number of events	0	14	4	2	20
筋肉痛	0	4 (19.0%)	0	1 (16.7%)	5 (13.2%)
関節痛	0	3 (14.3%)	1 (10.0%)	0	4 (10.5%)
背部痛	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	3 (7.9%)
四肢痛	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	3 (7.9%)
筋痙縮	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
筋骨格痛	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
筋骨格硬直	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
頚部痛	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
変形性脊椎症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
胃腸障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	6 (28.6%)	3 (30.0%)	3 (50.0%)	12 (31.6%)
Total number of events	0	15	4	4	23
悪心	0	4 (19.0%)	0	0	4 (10.5%)
腹痛	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	3 (7.9%)
下痢	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	3 (7.9%)
腹部不快感	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
上腹部痛	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
便秘	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
口内乾燥	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
腸炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
食中毒	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
歯の知覚過敏	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
歯周病	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
歯痛	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
嘔吐	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
免疫系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	7 (33.3%)	2 (20.0%)	0	9 (23.7%)
Total number of events	0	8	2	0	10
３型免疫複合体型反応	0	5 (23.8%)	2 (20.0%)	0	7 (18.4%)
４型過敏症	0	2 (9.5%)	0	0	2 (5.3%)
傷害、中毒および処置合併症					
Total number of patients with at least one adverse event	0	5 (23.8%)	1 (10.0%)	3 (50.0%)	9 (23.7%)
Total number of events	0	10	1	6	17
注入に伴う反応	0	3 (14.3%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	5 (13.2%)
注射に伴う反応	0	4 (19.0%)	0	1 (16.7%)	5 (13.2%)
節足動物刺傷	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
挫傷	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
肉離れ	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
臨床検査					
Total number of patients with at least one adverse event	0	5 (23.8%)	2 (20.0%)	2 (33.3%)	9 (23.7%)
Total number of events	0	9	2	4	15
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	2 (5.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
血中ビリルビン増加	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
血中トリグリセリド増加	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
好中球数減少	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
血小板数減少	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
神経系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	6 (28.6%)	2 (20.0%)	1 (16.7%)	9 (23.7%)
Total number of events	0	8	3	1	12
頭痛	0	4 (19.0%)	2 (20.0%)	1 (16.7%)	7 (18.4%)
軸索型ニューロパチー	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
浮動性めまい	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
神経痛	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
失神	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (9.5%)	3 (30.0%)	1 (16.7%)	6 (15.8%)
Total number of events	0	3	5	1	9
咳嗽	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
鼻出血	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
肺陰影	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
萎縮性鼻炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
鼻漏	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
皮膚および皮下組織障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (14.3%)	2 (20.0%)	1 (16.7%)	6 (15.8%)
Total number of events	0	4	2	1	7
発疹	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	3 (7.9%)
皮膚乾燥	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
点状出血	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
そう痒症	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
血液およびリンパ系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	4 (19.0%)	1 (10.0%)	0	5 (13.2%)
Total number of events	0	4	2	0	6
溶血	0	3 (14.3%)	0	0	3 (7.9%)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
血管外溶血	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
腎および尿路障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (9.5%)	2 (20.0%)	1 (16.7%)	5 (13.2%)
Total number of events	0	2	2	1	5
尿路結石	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
ヘモグロビン尿	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
発作性夜間血色素尿症	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
蛋白尿	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
尿路痛	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
代謝および栄養障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (14.3%)	0	1 (16.7%)	4 (10.5%)
Total number of events	0	4	0	1	5
食欲減退	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
高尿酸血症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
低アルブミン血症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
低カリウム血症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
心臓障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (9.5%)	0	1 (16.7%)	3 (7.9%)
Total number of events	0	2	0	2	4
心不全	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
動悸	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
上室性頻脈	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
耳および迷路障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	3 (7.9%)
Total number of events	0	3	2	0	5
耳痛	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	2 (5.3%)
回転性めまい	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
頭位性回転性めまい	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
眼障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (9.5%)	0	1 (16.7%)	3 (7.9%)
Total number of events	0	2	0	1	3
眼精疲労	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
結膜出血	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
霧視	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
精神障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	3 (30.0%)	0	3 (7.9%)
Total number of events	0	0	3	0	3
不安	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
不眠症	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
大うつ病	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
血管障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	1 (16.7%)	2 (5.3%)
Total number of events	0	1	0	1	2
高血圧	0	1 (4.8%)	0	1 (16.7%)	2 (5.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
肝胆道系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	2	0	0	2
胆管炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
急性胆管炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
生殖系および乳房障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	2	0	0	2
外陰腟そう痒症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

[5.3.5.1-2 t_ae_ARMC_SE2_SP2_16NOV2022_42161を改変]

表 2.7.6.2.1-21　副作用の集計（BO42161試験，C 群，データカットオフ日：2022年11月16日）

Summary of Related Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
Total number of patients with at least one adverse event	0	10 (47.6%)	3 (30.0%)	2 (33.3%)	15 (39.5%)
Overall total number of events	0	32	3	6	41
免疫系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	5 (23.8%)	2 (20.0%)	0	7 (18.4%)
Total number of events	0	6	2	0	8
３型免疫複合体型反応	0	5 (23.8%)	2 (20.0%)	0	7 (18.4%)
傷害、中毒および処置合併症					
Total number of patients with at least one adverse event	0	4 (19.0%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	6 (15.8%)
Total number of events	0	9	1	3	13
注射に伴う反応	0	4 (19.0%)	0	1 (16.7%)	5 (13.2%)
注入に伴う反応	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	4 (10.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態					
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (9.5%)	0	1 (16.7%)	3 (7.9%)
Total number of events	0	2	0	1	3
疲労	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
浮腫	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
末梢性浮腫	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
胃腸障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (9.5%)	0	0	2 (5.3%)
Total number of events	0	3	0	0	3
悪心	0	2 (9.5%)	0	0	2 (5.3%)
下痢	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Related Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
感染症および寄生虫症					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	1 (16.7%)	2 (5.3%)
Total number of events	0	1	0	1	2
上咽頭炎	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
敗血症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
神経系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (9.5%)	0	0	2 (5.3%)
Total number of events	0	3	0	0	3
軸索型ニューロパチー	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
浮動性めまい	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
頭痛	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
血液およびリンパ系障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
溶血	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
心臓障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
Total number of events	0	0	0	1	1
動悸	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.6%)
耳および迷路障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
回転性めまい	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

Summary of Related Adverse Events, Crovalimab Safety Period, Arm C, Crovalimab Safety Population
Protocol: BO42161

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova [<18 years] (N=1)	Crova [Prior Ravu] (N=21)	Crova [Prior High-dose Ecu] (N=10)	Crova [C5 SNP] (N=6)	All Arm C (N=38)
臨床検査					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
代謝および栄養障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
食欲減退	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
筋骨格系および結合組織障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
関節痛	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
腎および尿路障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	1	0	0	1
ヘモグロビン尿	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
皮膚および皮下組織障害					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
Total number of events	0	2	0	0	2
発疹	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1. Only treatment emergent AEs are displayed.
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.
Events are sorted by descending overall total frequency.
CCOD: 16NOV2022 Data Extract Date: 23JAN2023

表 2.7.6.2.1-22 有害事象の集計（YO42311試験，主要解析，データカットオフ日：2022年2月10日）

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova (N=51)
Total number of patients with at least one adverse event	50 (98.0%)
Overall total number of events	337
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	40 (78.4%)
Total number of events	189
抱合ビリルビン増加	15 (29.4%)
好中球数減少	13 (25.5%)
血中非抱合ビリルビン増加	12 (23.5%)
白血球数減少	12 (23.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (21.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (17.6%)
血中ビリルビン増加	9 (17.6%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	8 (15.7%)
リンパ球数減少	8 (15.7%)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (11.8%)
血小板数減少	6 (11.8%)
体重増加	6 (11.8%)
血清フェリチン増加	2 (3.9%)
体重減少	2 (3.9%)
血中アルカリホスファターゼ	1 (2.0%)
血中クレアチニン増加	1 (2.0%)
血中フィブリノゲン減少	1 (2.0%)
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	31 (60.8%)
Total number of events	36
上気道感染	24 (47.1%)
尿路感染	3 (5.9%)
菌血症	1 (2.0%)
気管支炎	1 (2.0%)
胃腸炎	1 (2.0%)
爪真菌症	1 (2.0%)
歯冠周囲炎	1 (2.0%)
鼻炎	1 (2.0%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	14 (27.5%)
Total number of events	35
高トリグリセリド血症	5 (9.8%)
高尿酸血症	5 (9.8%)
高コレステロール血症	3 (5.9%)
低カリウム血症	2 (3.9%)
高カルシウム血症	1 (2.0%)
高乳酸血症	1 (2.0%)
鉄過剰	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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.
CCOD: 10FEB2022 Data Extract Date: 23MAR2022

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Y042311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova (N=51)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	11 (21.6%)
Total number of events	15
歯肉腫脹	3 (5.9%)
下腹部痛	1 (2.0%)
腹壁腫瘤	1 (2.0%)
慢性胃炎	1 (2.0%)
下痢	1 (2.0%)
胃ポリープ	1 (2.0%)
胃炎	1 (2.0%)
胃腸の炎症	1 (2.0%)
胃食道逆流性疾患	1 (2.0%)
歯肉痛	1 (2.0%)
悪心	1 (2.0%)
歯痛	1 (2.0%)
嘔吐	1 (2.0%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (13.7%)
Total number of events	11
好中球減少症	7 (13.7%)
白血球減少症	2 (3.9%)
血小板減少症	1 (2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (13.7%)
Total number of events	8
注入に伴う反応	2 (3.9%)
アレルギー性輸血反応	1 (2.0%)
挫傷	1 (2.0%)
転倒	1 (2.0%)
四肢損傷	1 (2.0%)
皮膚裂傷	1 (2.0%)
硬膜下血腫	1 (2.0%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (13.7%)
Total number of events	11
ざ瘡	1 (2.0%)
水疱	1 (2.0%)
皮膚炎	1 (2.0%)
アトピー性皮膚炎	1 (2.0%)
斑状出血	1 (2.0%)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (2.0%)
神経皮膚炎	1 (2.0%)
点状出血	1 (2.0%)
紫斑	1 (2.0%)
丘疹性皮疹	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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.
CCOD: 10FEB2022 Data Extract Date: 23MAR2022

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: Y042311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova (N=51)
肝胆道系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	6 (11.8%)
Total number of events	7
肝機能異常	2 (3.9%)
胆管結石	1 (2.0%)
急性胆嚢炎	1 (2.0%)
慢性胆嚢炎	1 (2.0%)
肝嚢胞	1 (2.0%)
高ビリルビン血症	1 (2.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (5.9%)
Total number of events	3
発熱	2 (3.9%)
末梢腫脹	1 (2.0%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (5.9%)
Total number of events	3
背部痛	1 (2.0%)
筋骨格系胸痛	1 (2.0%)
頚部痛	1 (2.0%)
生殖系および乳房障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (5.9%)
Total number of events	3
月経障害	2 (3.9%)
重度月経出血	1 (2.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (5.9%)
Total number of events	5
咳嗽	1 (2.0%)
鼻出血	1 (2.0%)
口腔咽頭痛	1 (2.0%)
変色痰	1 (2.0%)
扁桃肥大	1 (2.0%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.9%)
Total number of events	2
頭痛	2 (3.9%)
精神障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.9%)
Total number of events	2
うつ病	1 (2.0%)
不眠症	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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.
CCOD: 10FEB2022 Data Extract Date: 23MAR2022

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova (N=51)
腎および尿路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.9%)
Total number of events	4
尿路結石	1 (2.0%)
血尿	1 (2.0%)
水腎症	1 (2.0%)
尿管結石症	1 (2.0%)
心臓障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)
Total number of events	1
期外収縮	1 (2.0%)
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)
Total number of events	2
過敏症	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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.
CCOD: 10FEB2022 Data Extract Date: 23MAR2022

Page 4 of 4
[5.3.5.2-1 t_ae_SE_10FEB2022_42311を改変]

表 2.7.6.2.1-23 副作用の集計（YO42311試験，主要解析，データカットオフ日：2022年2月10日）

Summary of Related Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova (N=51)
Total number of patients with at least one adverse event	39 (76.5%)
Overall total number of events	200
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	35 (68.6%)
Total number of events	145
抱合ビリルビン増加	15 (29.4%)
好中球数減少	12 (23.5%)
白血球数減少	11 (21.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (17.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (17.6%)
血中ビリルビン増加	8 (15.7%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (11.8%)
血小板数減少	5 (9.8%)
血中非抱合ビリルビン増加	4 (7.8%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	2 (3.9%)
リンパ球数減少	2 (3.9%)
血中アルカリホスファターゼ	1 (2.0%)
血中クレアチニン増加	1 (2.0%)
血中フィブリノゲン減少	1 (2.0%)
体重増加	1 (2.0%)
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	15 (29.4%)
Total number of events	17
上気道感染	12 (23.5%)
尿路感染	3 (5.9%)
菌血症	1 (2.0%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	6 (11.8%)
Total number of events	10
ざ瘡	1 (2.0%)
水疱	1 (2.0%)
皮膚炎	1 (2.0%)
斑状出血	1 (2.0%)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (2.0%)
神経皮膚炎	1 (2.0%)
点状出血	1 (2.0%)
紫斑	1 (2.0%)
丘疹性皮疹	1 (2.0%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	5 (9.8%)
Total number of events	6
好中球減少症	5 (9.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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.
CCOD: 10FEB2022 Data Extract Date: 23MAR2022

Summary of Related Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova (N=51)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (7.8%)
Total number of events	6
胃腸の炎症	1 (2.0%)
歯肉痛	1 (2.0%)
歯肉腫脹	1 (2.0%)
悪心	1 (2.0%)
歯痛	1 (2.0%)
嘔吐	1 (2.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (5.9%)
Total number of events	5
咳嗽	1 (2.0%)
鼻出血	1 (2.0%)
口腔咽頭痛	1 (2.0%)
変色痰	1 (2.0%)
扁桃肥大	1 (2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.9%)
Total number of events	2
注入に伴う反応	2 (3.9%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.9%)
Total number of events	3
高カルシウム血症	1 (2.0%)
高尿酸血症	1 (2.0%)
生殖系および乳房障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.9%)
Total number of events	2
重度月経出血	1 (2.0%)
月経障害	1 (2.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)
Total number of events	1
発熱	1 (2.0%)
肝胆道系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)
Total number of events	1
肝機能異常	1 (2.0%)
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)
Total number of events	2
過敏症	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.1. 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.
CCOD: 10FEB2022 Data Extract Date: 23MAR2022

[5.3.5.2-1 Table 27を改変]

表 2.7.6.2.1-24 有害事象の集計（YO42311試験，更新版，データカットオフ日：2022年8月10日）

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova (N=51)
Total number of patients with at least one adverse event	51 (100%)
Overall total number of events	462
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	44 (86.3%)
Total number of events	259
好中球数減少	18 (35.3%)
抱合ビリルビン増加	16 (31.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	16 (31.4%)
血中ビリルビン増加	16 (31.4%)
血中非抱合ビリルビン増加	16 (31.4%)
白血球数減少	14 (27.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (25.5%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	11 (21.6%)
リンパ球数減少	9 (17.6%)
体重増加	9 (17.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (11.8%)
血小板数減少	6 (11.8%)
血清フェリチン増加	3 (5.9%)
補体成分Ｃ３増加	2 (3.9%)
体重減少	2 (3.9%)
血中クレアチニン増加	1 (2.0%)
血中フィブリノゲン減少	1 (2.0%)
総胆汁酸増加	1 (2.0%)
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	36 (70.6%)
Total number of events	50
上気道感染	26 (51.0%)
尿路感染	7 (13.7%)
上咽頭炎	3 (5.9%)
菌血症	1 (2.0%)
気管支炎	1 (2.0%)
胃腸炎	1 (2.0%)
爪真菌症	1 (2.0%)
歯冠周囲炎	1 (2.0%)
肺炎	1 (2.0%)
鼻炎	1 (2.0%)
皮膚感染	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.0. 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.
CCOD: 10AUG2022 Data Extract Date: 26OCT2022

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova (N=51)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	16 (31.4%)
Total number of events	19
歯肉腫脹	3 (5.9%)
歯痛	2 (3.9%)
腹痛	1 (2.0%)
下腹部痛	1 (2.0%)
口唇炎	1 (2.0%)
慢性胃炎	1 (2.0%)
齲歯	1 (2.0%)
下痢	1 (2.0%)
食中毒	1 (2.0%)
胃ポリープ	1 (2.0%)
胃炎	1 (2.0%)
胃腸の炎症	1 (2.0%)
胃食道逆流性疾患	1 (2.0%)
歯肉痛	1 (2.0%)
悪心	1 (2.0%)
嘔吐	1 (2.0%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	15 (29.4%)
Total number of events	40
高トリグリセリド血症	6 (11.8%)
高尿酸血症	5 (9.8%)
高コレステロール血症	4 (7.8%)
低カリウム血症	2 (3.9%)
高カルシウム血症	1 (2.0%)
高乳酸血症	1 (2.0%)
鉄過剰	1 (2.0%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	10 (19.6%)
Total number of events	16
皮膚炎	2 (3.9%)
ざ瘡	1 (2.0%)
水疱	1 (2.0%)
アトピー性皮膚炎	1 (2.0%)
異汗性湿疹	1 (2.0%)
斑状出血	1 (2.0%)
湿疹	1 (2.0%)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (2.0%)
神経皮膚炎	1 (2.0%)
点状出血	1 (2.0%)
紫斑	1 (2.0%)
丘疹性皮疹	1 (2.0%)
蕁麻疹	1 (2.0%)
慢性蕁麻疹	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.0. 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.
CCOD: 10AUG2022 Data Extract Date: 26OCT2022

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova (N=51)
肝胆道系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	8 (15.7%)
Total number of events	10
肝機能異常	3 (5.9%)
胆管結石	1 (2.0%)
急性胆嚢炎	1 (2.0%)
慢性胆嚢炎	1 (2.0%)
肝嚢胞	1 (2.0%)
肝不全	1 (2.0%)
脂肪肝	1 (2.0%)
高ビリルビン血症	1 (2.0%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (13.7%)
Total number of events	13
好中球減少症	7 (13.7%)
白血球減少症	2 (3.9%)
血小板減少症	1 (2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (13.7%)
Total number of events	9
注入に伴う反応	2 (3.9%)
アレルギー性輸血反応	1 (2.0%)
挫傷	1 (2.0%)
転倒	1 (2.0%)
四肢損傷	1 (2.0%)
皮膚裂傷	1 (2.0%)
硬膜下血腫	1 (2.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	6 (11.8%)
Total number of events	10
発熱	5 (9.8%)
末梢腫脹	1 (2.0%)
生殖系および乳房障害	
Total number of patients with at least one adverse event	6 (11.8%)
Total number of events	6
月経障害	3 (5.9%)
乳房障害	1 (2.0%)
重度月経出血	1 (2.0%)
子宮ポリープ	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.0. 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.
CCOD: 10AUG2022 Data Extract Date: 26OCT2022

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova (N=51)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (7.8%)
Total number of events	5
関節痛	1 (2.0%)
背部痛	1 (2.0%)
筋骨格系胸痛	1 (2.0%)
頚部痛	1 (2.0%)
骨粗鬆症	1 (2.0%)
精神障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (7.8%)
Total number of events	4
不眠症	2 (3.9%)
不安	1 (2.0%)
うつ病	1 (2.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (7.8%)
Total number of events	6
咳嗽	1 (2.0%)
鼻出血	1 (2.0%)
喉頭痛	1 (2.0%)
口腔咽頭痛	1 (2.0%)
変色痰	1 (2.0%)
扁桃肥大	1 (2.0%)
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (5.9%)
Total number of events	4
過敏症	3 (5.9%)
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 adverse event	2 (3.9%)
Total number of events	2
類腱腫	1 (2.0%)
メラノサイト性母斑	1 (2.0%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.9%)
Total number of events	2
頭痛	2 (3.9%)
腎および尿路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.9%)
Total number of events	4
尿路結石	1 (2.0%)
血尿	1 (2.0%)
水腎症	1 (2.0%)
尿管結石症	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.0. 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.
CCOD: 10AUG2022 Data Extract Date: 26OCT2022

Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova (N=51)
心臓障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)
Total number of events	1
期外収縮	1 (2.0%)
眼障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)
Total number of events	2
ドライアイ	1 (2.0%)
睫毛乱生	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.0. 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.
CCOD: 10AUG2022 Data Extract Date: 26OCT2022

[5.3.5.2-2 t_ae_SE_10AUG2022_42311を改変]

表 2.7.6.2.1-25 副作用の集計（YO42311試験，更新版，データカットオフ日：2022年8月10日）

Summary of Related Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova (N=51)
Total number of patients with at least one adverse event	44 (86.3%)
Overall total number of events	272
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	39 (76.5%)
Total number of events	193
抱合ビリルビン増加	16 (31.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	16 (31.4%)
好中球数減少	16 (31.4%)
血中ビリルビン増加	13 (25.5%)
白血球数減少	13 (25.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (21.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (11.8%)
血小板数減少	5 (9.8%)
血中非抱合ビリルビン増加	4 (7.8%)
リンパ球数減少	3 (5.9%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	2 (3.9%)
補体成分Ｃ３増加	2 (3.9%)
血中クレアチニン増加	1 (2.0%)
血中フィブリノゲン減少	1 (2.0%)
体重増加	1 (2.0%)
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	19 (37.3%)
Total number of events	26
上気道感染	12 (23.5%)
尿路感染	5 (9.8%)
上咽頭炎	3 (5.9%)
菌血症	1 (2.0%)
肺炎	1 (2.0%)
皮膚感染	1 (2.0%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (13.7%)
Total number of events	12
ざ瘡	1 (2.0%)
水疱	1 (2.0%)
皮膚炎	1 (2.0%)
斑状出血	1 (2.0%)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (2.0%)
神経皮膚炎	1 (2.0%)
点状出血	1 (2.0%)
紫斑	1 (2.0%)
丘疹性皮疹	1 (2.0%)
蕁麻疹	1 (2.0%)
慢性蕁麻疹	1 (2.0%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	5 (9.8%)
Total number of events	7
好中球減少症	5 (9.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.0. 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.
CCOD: 10AUG2022 Data Extract Date: 26OCT2022

Summary of Related Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: YO42311

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Crova (N=51)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	5 (9.8%)
Total number of events	7
歯痛	2 (3.9%)
胃腸の炎症	1 (2.0%)
歯肉痛	1 (2.0%)
歯肉腫脹	1 (2.0%)
悪心	1 (2.0%)
嘔吐	1 (2.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (5.9%)
Total number of events	7
発熱	3 (5.9%)
肝胆道系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (5.9%)
Total number of events	3
肝機能異常	2 (3.9%)
肝不全	1 (2.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (5.9%)
Total number of events	5
咳嗽	1 (2.0%)
鼻出血	1 (2.0%)
口腔咽頭痛	1 (2.0%)
変色痰	1 (2.0%)
扁桃肥大	1 (2.0%)
免疫系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.9%)
Total number of events	3
過敏症	2 (3.9%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.9%)
Total number of events	2
注入に伴う反応	2 (3.9%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.9%)
Total number of events	3
高カルシウム血症	1 (2.0%)
高尿酸血症	1 (2.0%)
生殖系および乳房障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.9%)
Total number of events	2
重度月経出血	1 (2.0%)
月経障害	1 (2.0%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)
Total number of events	1
関節痛	1 (2.0%)
精神障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)
Total number of events	1
不安	1 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.0. 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.
CCOD: 10AUG2022 Data Extract Date: 26OCT2022

[5.3.5.2-2 Table 16を改変]