1）薬物動態

本剤 150 mg q4wks 投与群、300 mg q4wk 投与群及び 300 mg q2wks 投与群の皮下投与後に採取した PK 評価用検体における血漿中ラナデルマブ濃度の記述統計量を、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.17.1 に示した。表 2.7.2.2-6 に血漿中トラフ濃度を示す。

ラナデルマブ濃度は、本剤 150 mg q4wks 投与群（最小用量）から、本剤 300 mg q2wks 投与群（最大用量）へと用量の増加とともに上昇した（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 27）。本剤 300 mg q2wks 投与群のトラフ濃度の推移から、約 7 回の投与後に定常状態に達したと考えられるが、採血回数が少なかったことから、Day 56（Week 8）と Day 98（Week 14）の間のいずれかの時点で定常状態に達していた可能性がある。なお、4 週に 1 回投与した群（本剤 150 mg q4wks 投与群及び 300 mg q4wk 投与群）で認められた血漿中濃度のばらつきは、PK 評価用検体採取の名目上の時点と投与間隔が一致しないことに起因する。

表 2.7.2.2-6　ラナデルマブの血漿中トラフ濃度（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

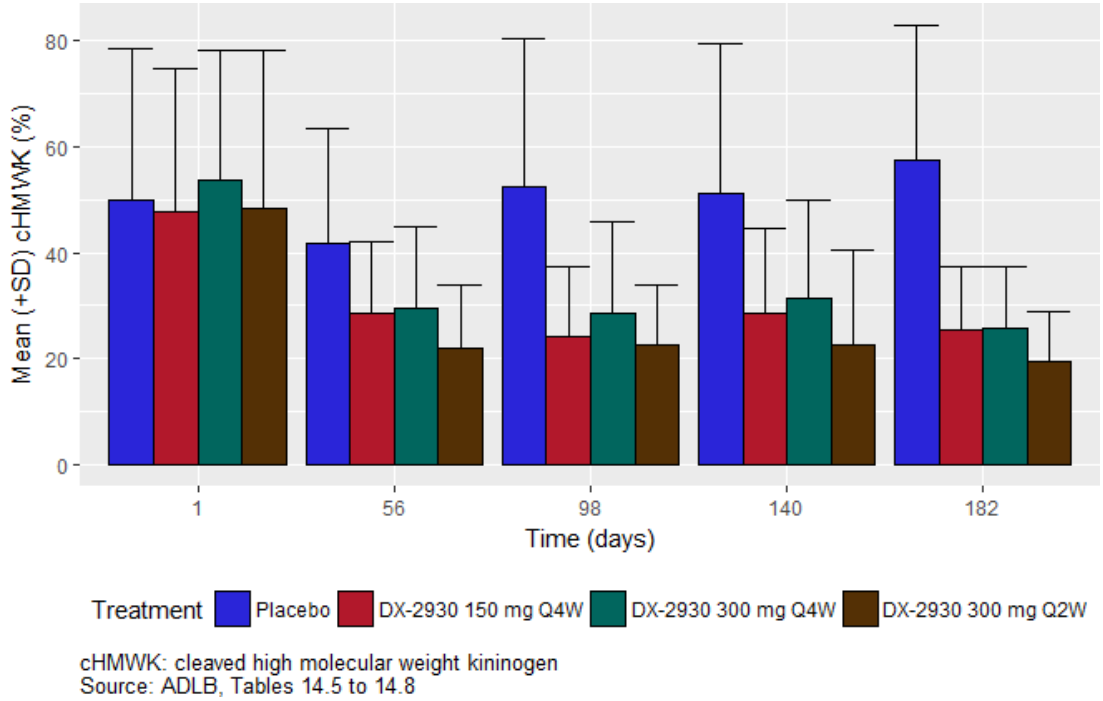
Treatment		Week 0	Week 8	Week 14	Week 20	Week 26
Placebo	n	40	37	36	35	38
	Mean	19.56	415.29	82.53	29.66	21.15
	SD	58.00	2403.43	331.28	74.13	54.49
150 mg/Q4W	n	28	26	27	25	27
	Mean	27.17	4136.63	8752.18	4713.71	8498.45
	SD	67.81	1390.50	3136.90	1662.78	1970.30
300 mg/Q4W	n	29	29	26	26	28
	Mean	10.91	7396.59	13934.23	7972.99	15249.25
	SD	37.37	2412.59	4749.31	2741.09	6392.32
300 mg/Q2W	n	27	24	24	24	26
	Mean	21.10	20036.10	23161.92	23540.91	23906.47
	SD	50.55	8180.22	8980.91	9124.78	9179.69

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.1～14.4
Mean：平均値（ng/mL）、N：被験者数、Q2W：2 週に 1 回投与、Q4W：4 週に 1 回投与、SD：標準偏差

2）薬力学

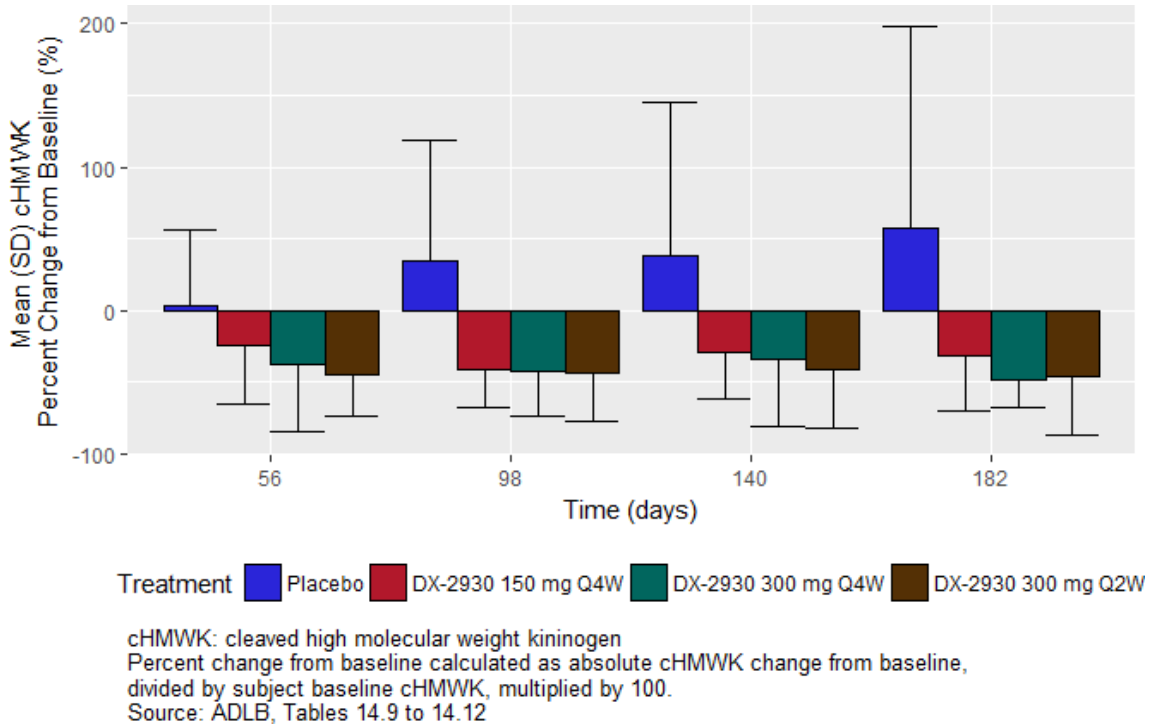
血漿カリクレイン活性の記述統計量を、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.18.1 に記載した。

全ての投与群の cHMWK 値を図 2.7.2.2-8 に示す。Day 56、98、140 及び 182 に採取した血漿中の cHMWK の割合は本剤の全ての投与群で、Day 0 の値より有意に低下し、またプラセボ投与群に比べ有意に低かった（約 50%）。血管性浮腫発作に対する標準的な急性発作治療として投与期間中に C1-INH を使用した被験者の割合はプラセボ群が 65.9%であったのに対して、本剤 150 mg q4wks 投与群では 25.0%、本剤 300 mg q4wks 投与群では 13.8%、本剤 300 mg q2wks 投与群では 22.2%であった（表 2.7.3.3-15）。プラセボ投与群では、cHMWK の割合に Day 0 からの変化は認められなかった（図 2.7.2.2-9）。



出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 28
cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、DX-2930：ラナデルマブ、Q2W：2 週に 1 回投与、Q4W：4 週に 1 回投与、SD：標準偏差

図 2.7.2.2-8　投与群別の cHMWK 値（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）



出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 29
cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、DX-2930：ラナデルマブ、Q2W：2 週に 1 回投与、Q4W：4 週に 1 回投与、SD：標準偏差

図 2.7.2.2-9　投与群別の cHMWK 値のベースラインからの変化率
（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

3）抗薬物抗体及び中和抗体

本剤投与群 10 例（11.9%）及びプラセボ投与群 2 例（4.9%）の検体において、治験薬投与期間中に抗薬物抗体（ADA）陽性が 1 回以上認められたが、抗体価はいずれも低値であった。本剤投与群の 2 例及びプラセボ投与群の 1 例では、ADA 発現は一過性であった。本剤投与群 3 例及びプラセボ投与群 1 例に割り付けられた被験者 4 例では、投与前に ADA 陽性が確認され、抗体価が認められた。本剤投与群のうち、150 mg q4wks 投与群の 2 例で中和抗体が検出されたが、抗体価は低かった。

4）薬物動態、薬力学、抗薬物抗体及び治験責任医師が確認した HAE 発作の発現頻度の間における関係

① 薬物動態又は薬力学に対する抗薬物抗体又は中和抗体の影響

ADA 又は中和抗体の発現による被験者ごとの血漿中ラナデルマブ濃度を、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　11.3.3 に示した。ADA 又は中和抗体の発現の有無によるラナデルマブ曝露量の差は認められなかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 30 及び Figure 31）。cHMWK 値についても、ADA 又は中和抗体の発現の有無による差は認められなかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 32 及び Figure 33）。

中和抗体陽性を示した被験者 2 例の薬物動態、バイオマーカー及び有効性データを検討したところ、これらの被験者で検出された中和抗体に臨床的有意性はみられなかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　14.3.3）。また、両被験者共に DX-2930-04 試験に移行したが、DX-2930-04 試験でも HAE 発作発現率の低下は維持された。

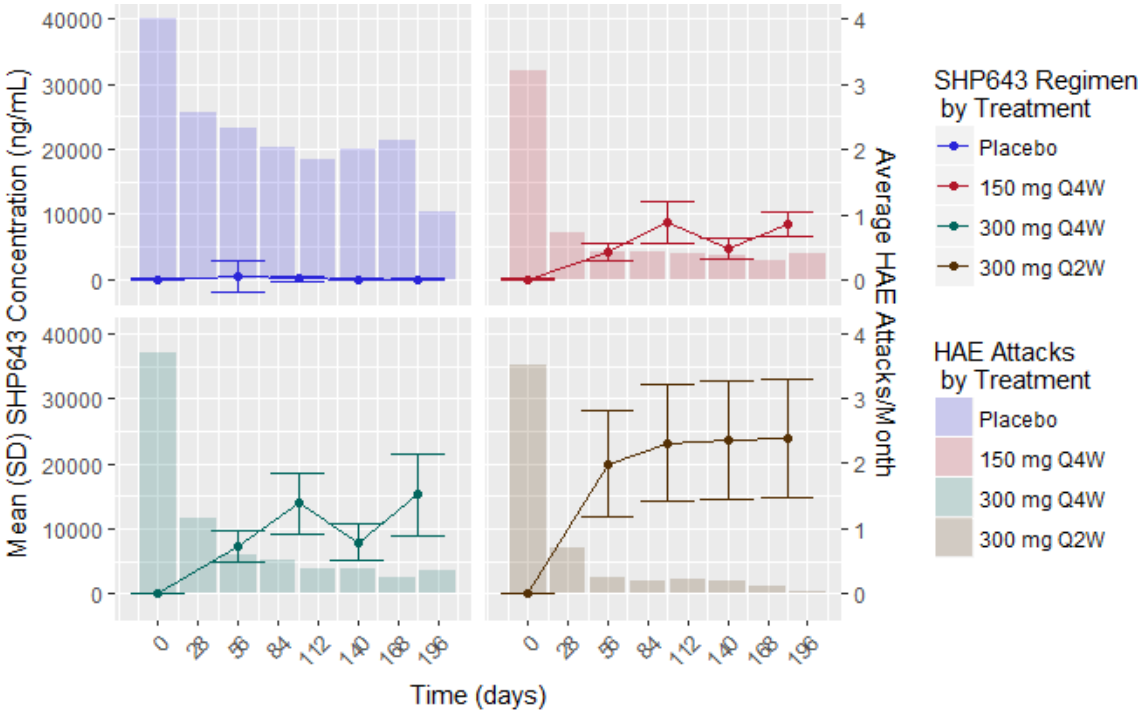
中和抗体を含む ADA の産生は、PK、PD 及び有効性のいずれにも影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.4.2）。

② 薬物動態と薬力学との関係

ラナデルマブの曝露量と cHMWK 値との相関から、cHMWK 値は Day 56 の検体採取時までに約 50%低下し、投与期間を通じて低下が持続することが示された。本剤の血漿中濃度が高いほど、又は投与頻度が高いほど、cHMWK 値は低かった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　11.3.3、Figure 29 及び Figure 34）。

③ 薬物動態又は薬力学と HAE 発作の発現頻度との関係

本剤投与後の曝露量と発作発現率（1 ヵ月あたりの平均回数）との関係を図 2.7.2.2-10 に示す。HAE 発作発現率は、ラナデルマブ濃度が高いほど低下することが示された。発作発現率が最も高かったのはプラセボ投与群であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　11.3.3）。

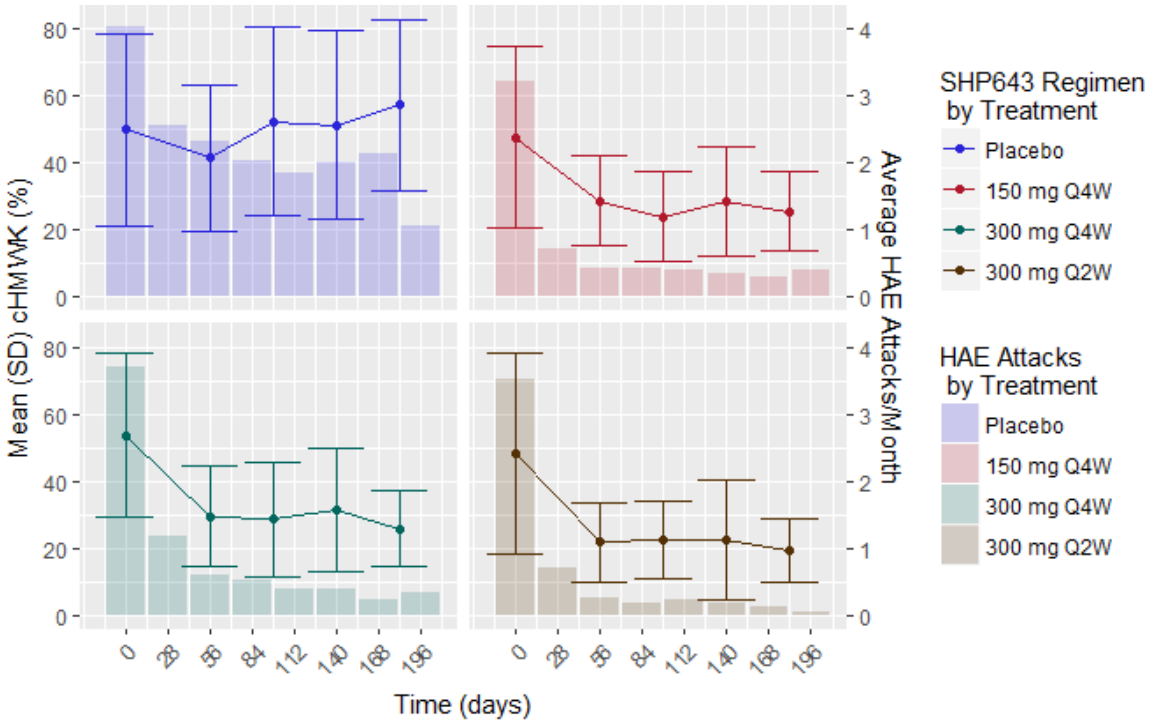


Source: HAE attacks derived from ADEF; SHP643 from ADPC;
Tables 14.1 to 14.4, 14.33 to 14.36
Q4W: Every 4 weeks;
Q2W: Every 2 weeks
HAE: Hereditary angioedema attacks;
Average HAE calculated by taking cumulative attacks of
all subjects by-month, by-treatment divided by number of subjects;
a month was considered a consecutive 28-day period; HAE attacks are investigator confirmed;
Day 0 represents the run-in period at baseline.
The run-in periods by subject were of variable length.
The number of HAE attacks during the run-in period for each subject was calculated
as the number of HAE attacks occurring during the run-in period divided by the number of days
the subject contributed to the run-in period multiplied by 28 days.

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 35
HAE：遺伝性血管性浮腫、Q2W：2 週に 1 回投与、Q4W：4 週に 1 回投与、SD：標準偏差、SHP643：ラナデルマブ

図 2.7.2.2-10　血漿中ラナデルマブ濃度と HAE 発作発現率の推移（DX-2930-03 試験）

cHMWK 値と発作発現率（1 ヵ月あたりの平均回数）との関係を図 2.7.2.2-11 に示す。HAE 発作発現率は、cHMWK 値が低いほど低下することが示された。cHMWK 値及び発作発現率が最も高かったのは、いずれもプラセボ投与群であった。



出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 36
cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、HAE：遺伝性血管性浮腫、Q2W：2 週に 1 回投与、Q4W：4 週に 1 回投与、SD：標準偏差、SHP643：ラナデルマブ

図 2.7.2.2-11　cHMWK 値（%）と HAE 発作発現率の推移（DX-2930-03 試験）

以上の結果から、本剤の曝露量、cHMWK 値及び HAE 発作抑制との間に相関が認められ、主要有効性解析の結果が裏付けられた。

2.7.2.2.5 DX-2930-04 試験

：**添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）**

（1）試験デザイン

本試験は、DX-2930-03 試験の継続投与試験であり、HAE I 型又は II 型患者の急性発作予防における本剤の長期安全性及び有効性を検討する第 3 相、非盲検試験である。本試験には以下の 2 種類の被験者を組み入れた。

・ロールオーバー被験者：DX-2930-03 試験に参加していた被験者
・非ロールオーバー被験者：DX-2930-03 試験に参加していない被験者

ロールオーバー被験者

スクリーニング期間は設けず、DX-2930-03 試験の Day 182 の来院日を、本試験の初回来院日（Day 0）とした。また、DX-2930-03 試験の Day 182 に実施した最終評価の結果は、本試験の Day 0 の投与前評価として使用した。

同意取得後、Day 0 に非盲検下で本剤 300 mg を単回皮下投与し、その後、治験責任医師が HAE 発作の初回発現を確認するまで、本剤の 2 回目の投与は行わないこととした。ただし、本剤の 2 回目の投与は、HAE 発作の初回発現時期に関わらず、初回投与（Day 0）後 10 日以上の間隔を開けることとした。2 回目の投与以降は、本剤 300 mg を 2 週に 1 回反復皮下投与した。

非ロールオーバー被験者

同意取得後、スクリーニング評価（4 週間）を実施した。本試験では試験期間中の LTP は認めていないため、LTP を受けていた患者では初回投与前に LTP を漸減することが推奨された。スクリーニングで適格と判断された患者には、Day 0 に非盲検下で本剤 300 mg を皮下投与し、その後、本剤 300 mg を 2 週に 1 回、反復皮下投与した。

（2）検体採取

血漿中ラナデルマブ濃度の測定及びバイオマーカーアッセイによるラナデルマブの PD 作用の評価を目的とした血液検体を、Day 0 の治験薬投与前、Day 98±4 及び Day 182±4 に採取した。また、ロールオーバー被験者を対象に、時点を問わず 2 回目を投与する来院時の投与前に血液検体を採取した。さらに、追跡調査期間を完了した被験者を対象として Day 238±4 に追加の検体を採取した。

（3）薬物動態評価

血漿中ラナデルマブ濃度は ELISA 法を用いて測定した（2.7.1.1.2；5.3.1.4-7 及び-32）。

（4）薬力学評価

本剤の血漿カリクレイン活性阻害能を、ウェスタンブロット法を用い血漿中の cHMWK を測定することで評価した。結果は DX-2930-04 試験　治験総括報告書に記載する。

（5）結果

安全性解析対象集団を対象に PK 及び PD 解析を実施した。安全性解析対象集団は、DX-2930-04 試験登録後に治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者とし、ロールオーバー被験者又は非ロールオーバー被験者別に表示した。治験薬の投与を 1 回以上受けた 212 例のうち、女性が 143 例、男性が 69 例であった。平均年齢は 40.7 歳（範囲：12～76 歳）で、白人は 198 例、ヒスパニック又はラテン系は 13 例であった。

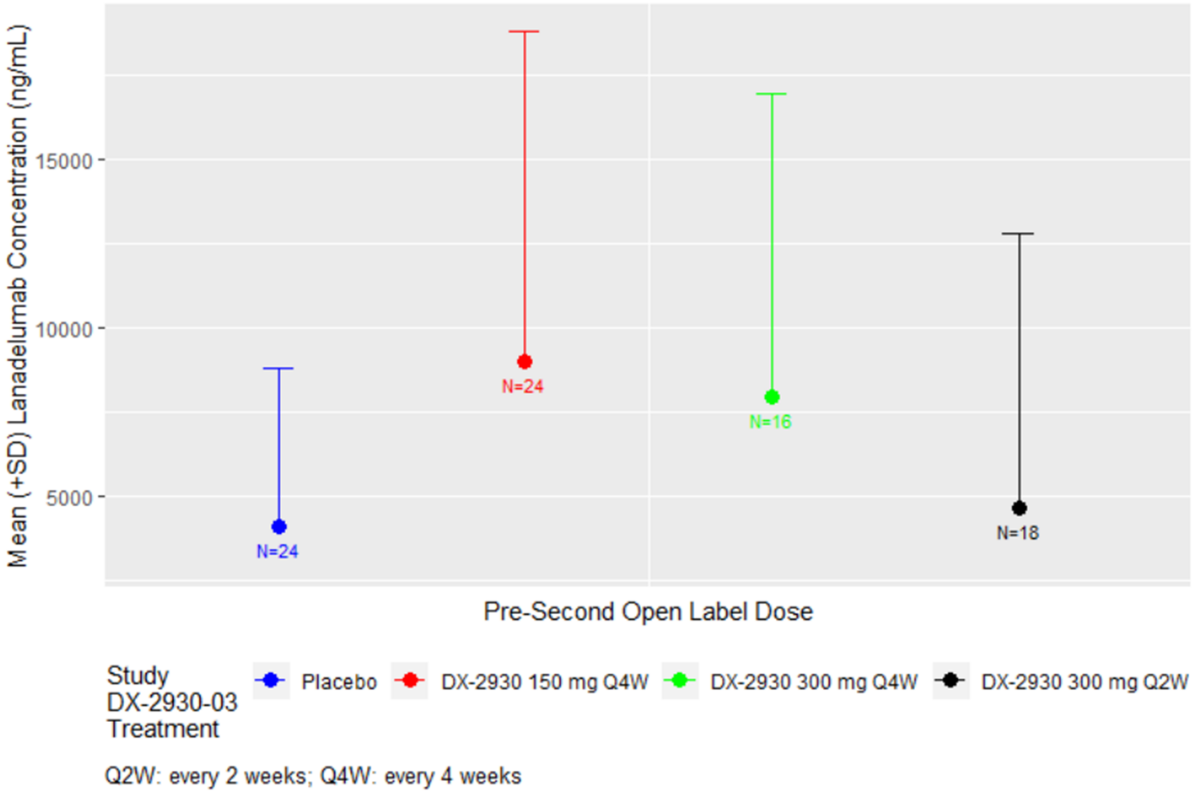
被験者 212 例（ロールオーバー被験者群 109 例及び非ロールオーバー被験者群 103 例）に本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与した。被験者に対する投与回数の中央値は 64.0 回（範囲：1～66 回）であり、ロールオーバー被験者群では 61.0 回（範囲：1～66 回）、非ロールオーバー被験者群では 66.0 回（範囲：1～66 回）と同様であった。投薬遵守率は高く（ロールオーバー被験者で

予定回数の平均 98.7%、非ロールオーバー被験者で予定回数の平均 99.6%投与）、全体では 212 例（99.1%）が予定回数の投与を受けた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.1.8.1.1）。投与の 50%以上を自己投与した被験者は 150 例（70.8%）であり、うち 109 例（51.4%）は 90%以上を自己投与した。同様に、投与の 50%以上を治験実施施設で治験スタッフが行った被験者は 61 例（28.8%）であり、うち 49 例（23.1%）は 90%以上の投与を治験実施施設で治験スタッフが行った（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.1.9.2）。

1）薬物動態

本剤 300 mg 2 週に 1 回皮下投与後に採取した PK 評価用検体における血漿中ラナデルマブ濃度の記述統計量を DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.18.1 に示した。

ロールオーバー被験者群の 2 回目投与前（HAE 発作の初回発現後）の血漿中ラナデルマブ濃度は、いずれの投与群でもばらつきが大きかった（図 2.7.2.2-12）。



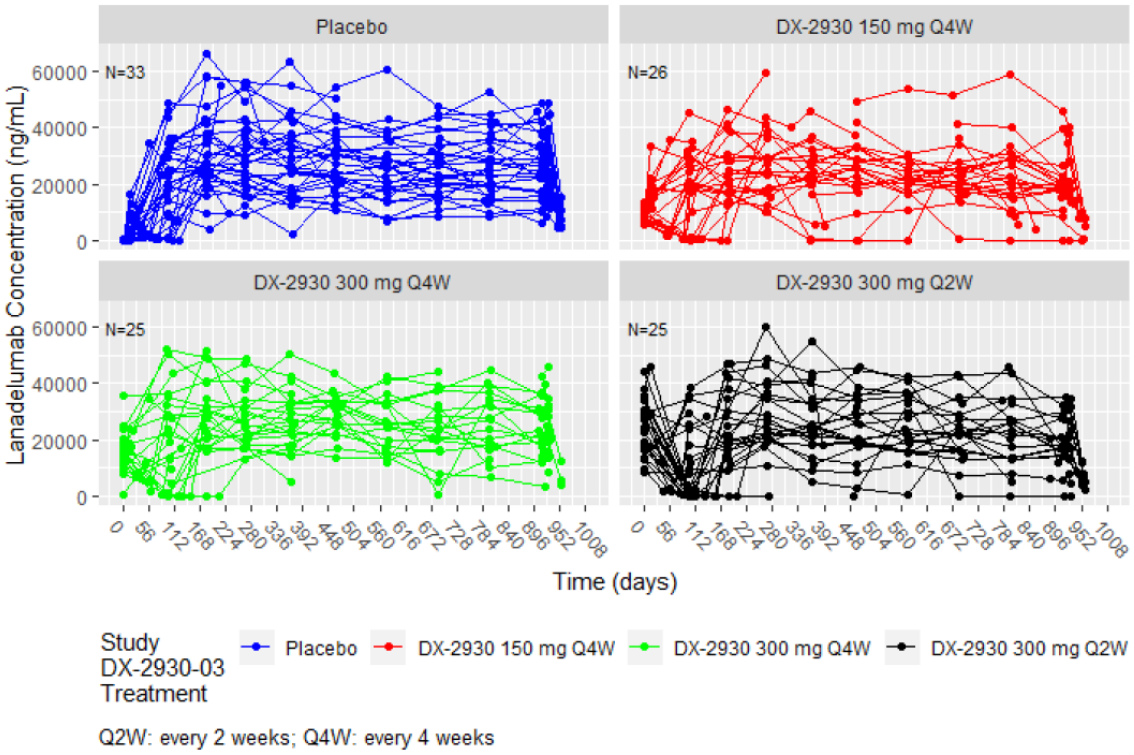
出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Figure 7
N：被験者数、Q2W：2 週に 1 回投与、Q4W：4 週に 1 回投与、SD：標準偏差、DX-2930：ラナデルマブ。
採血時点は HAE 発作の初回発現までの期間により異なる。DX-2930-03 試験の本剤 300 mg q2wks 投与群であった被験者の血漿中ラナデルマブ濃度は、本剤 150 mg q4wks 投与群及び 300 mg q4wks 投与群であった被験者に比べ低い。

図 2.7.2.2-12　ロールオーバー被験者群の 2 回目投与前の血漿中ラナデルマブ濃度（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

DX-2930-03 試験における投与群別の血漿中ラナデルマブ濃度推移を図 2.7.2.2-13 に示す。個々の被験者の血漿中ラナデルマブ濃度推移は DX-2930-03 試験の投与群により異なり、プラセボ投与群では Day 0 以降経時的に上昇したのに対し、DX-2930-03 試験の本剤投与群では

Day 56 又は Day 98 にかけて血漿中濃度が減少する被験者が認められた。その割合は、特に本剤 300 mg q2wks 投与群で高かった。これは、HAE 発作の初回発現時期、すなわち本剤の 2 回目の投与時期が DX-2930-03 試験の投与群により異なったためと考えられた。

ロールオーバー被験者の成人と小児との間で、本剤の血漿中濃度に差は認められなかった（DX-2930-04 試験　PK/PD TLF 報告書　Figure 14.1.2、Figure 14.2.2 及び Figure 14.3.2）。



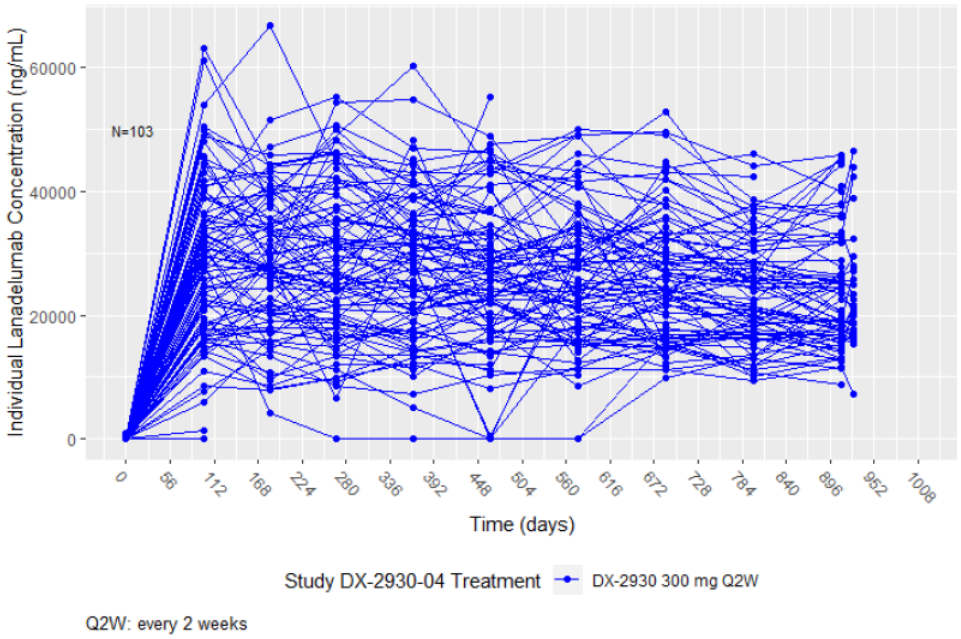
出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Figure 8
DX-2930：ラナデルマブ、N：被験者数、Q2W：2 週に 1 回投与、Q4W：4 週に 1 回投与
DX-2930-03 試験の投与群別の濃度推移を示した。

図 2.7.2.2-13　ロールオーバー被験者の血漿中ラナデルマブ濃度推移
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

非ロールオーバー被験者では、Day 98 から Day 910 までの期間中、ラナデルマブ濃度はほぼ一定で推移した（図 2.7.2.2-14）。

ロールオーバー被験者の Day 98、574 及び 910 におけるラナデルマブの平均（SD）血漿中濃度は、それぞれ 18,278（14,787）ng/mL、24,455（10,826）ng/mL 及び 22,852（10,497）ng/mL であり、非ロールオーバー被験者では、それぞれ 29,059（12,704）ng/mL、26,277（11,135）ng/mL 及び 23,958（9,605）ng/mL であった（DX-2930-04 試験　PK/PD TLF 報告書　Table 14.2.3 及び Table 14.3.1）。これらの結果から、2 回目の投与から Day 98 までの期間が 70 日未満であったロールオーバー被験者を除き、大部分の被験者で Day 98 に定常状態に達することが示唆される。

全体として、ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者の双方で、本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与した期間にわたってラナデルマブの曝露が認められたことから、本剤の PK は、年齢及び投与期間に依存しないことが示唆された。



出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Figure 9
DX-2930：ラナデルマブ、N：被験者数、Q2W：2 週に 1 回投与

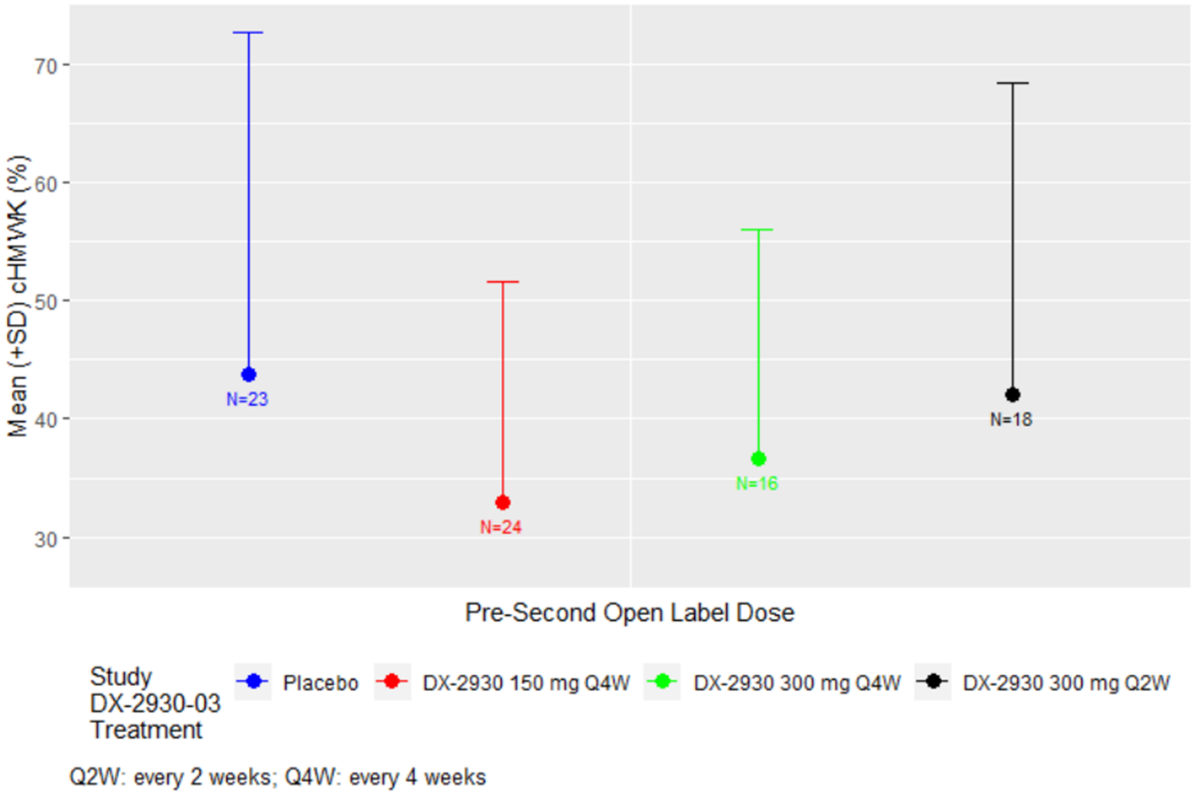
図 2.7.2.2-14　非ロールオーバー被験者の血漿中ラナデルマブ濃度推移
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

2）薬力学

血漿カリクレイン活性の記述統計量を DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.18.2 に記載した。

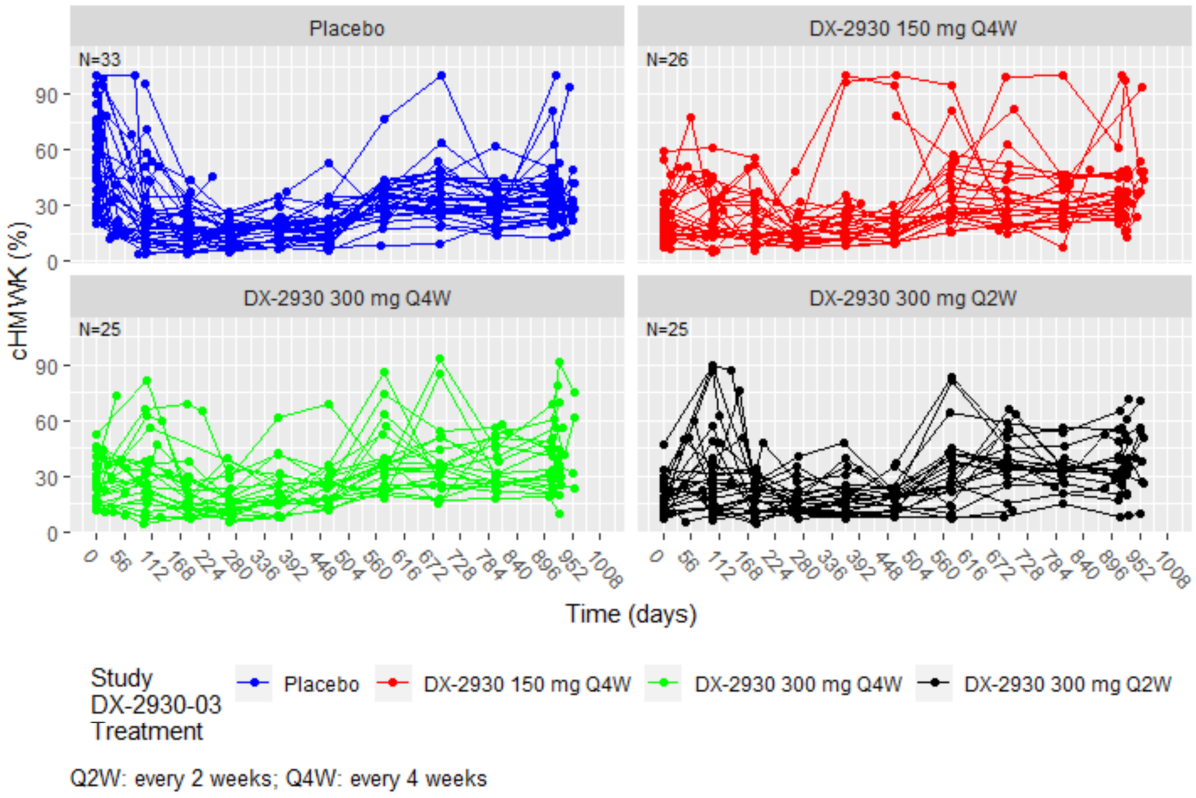
ロールオーバー被験者における 2 回目の投与前（HAE 発作の初回発現後）の cHMWK の平均値（%）は、先行試験（DX-2930-03 試験）のいずれの投与群でもばらつきが大きかった（図 2.7.2.2-15）。Day 0 以降の本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与した期間の cHMWK 値（%）の被験者個々の推移より以下 2 点が示された。（1）DX-2930-03 試験のプラセボ投与群の cHMWK 値の低下、及び（2）DX-2930-03 試験の投与群に関わらず投与期間を通じて同程度の cHMWK（%）が認められた（図 2.7.2.2-16）。

ロールオーバー被験者の成人と小児との間で、cHMWK 値に差は認められなかった（DX-2930-04 試験　PK/PD TLF 報告書　Figure 14.6.2 及び Figure 14.7.2）。



出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Figure 10
cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、DX-2930：ラナデルマブ、N：被験者数、Q2W：2 週に 1 回投与、Q4W：4 週に 1 回投与、SD：標準偏差
非盲検下での 2 回目の投与時期は、HAE 発作の初回発現時期によって変動する。DX-2930-04 試験の本剤 300 mg q2wks 投与群であった被験者で 2 回目の投与までの期間が最も長かったため、cHMWK 値は DX-2930-04 試験の本剤 150 mg q4wks 投与群及び 300 mg q4ws 投与群に比べ高かった。

図 2.7.2.2-15　ロールオーバー被験者群の 2 回目投与前の cHMWK 値
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）



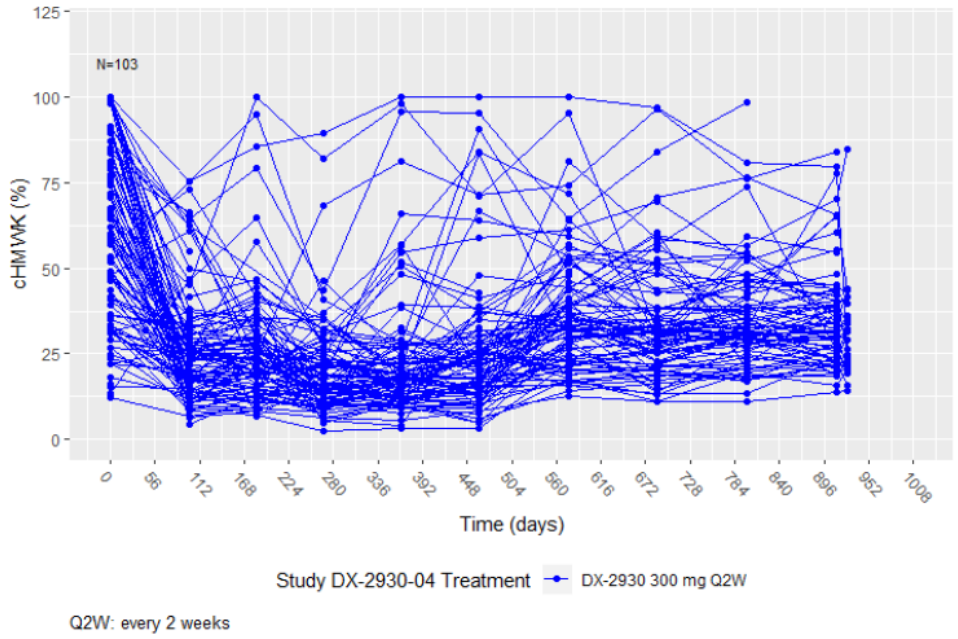
出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Figure 11
cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、DX-2930：ラナデルマブ、N：被験者数、Q2W：2 週に 1 回投与群、Q4W：4 週に 1 回投与群
DX-2930-03 試験の投与群別の濃度推移を示した。

図 2.7.2.2-16　ロールオーバー被験者における cHMWK 値の推移
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

非ロールオーバー被験者では、300 mg 2 週に 1 回投与により cHMWK 値の低下が認められた。また、定常状態到達後の Day 98 から Day 910、又は、一部の被験者では最終来院時までの期間、cHMWK 値はほぼ同程度で推移したことから、これらの被験者において本剤による潜在的な最大抑制が達成されたことが示唆された（図 2.7.2.2-17）。

非ロールオーバー被験者の成人と小児との間で、cHMWK 値に差は認められなかった（DX-2930-04 試験　PK/PD TLF 報告書　Figure 14.8.2）。

全体として、ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者ともに、非盲検下で本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与した期間、ラナデルマブの曝露により cHMWK 値はベースラインに比べ約 50%低下した。ロールオーバー被験者のうち、DX-2930-03 試験でプラセボ投与群であった被験者では、本剤 300 mg 2 週に 1 回投与による cHMWK 値の低下が認められた。DX-2930-03 試験における用法・用量にかかわらず、全ての被験者において PK が定常状態（及び生物学的定常状態）に達すると、HAE 発作の発現率は安定した。以上の結果から、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与が支持される。



出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Figure 12
cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、DX-2930：ラナデルマブ、N：被験者数、Q2W：2 週に 1 回投与

図 2.7.2.2-17　非ロールオーバー被験者における cHMWK 値の推移
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

3）抗薬物抗体及び中和抗体

本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者の ADA 又は中和抗体の発現の有無別のラナデルマブ濃度及び cHMWK 値を、DX-2930-04 試験　治験総括報告書　11.2.4.2 に示した。

本剤投与を受けた被験者全体における ADA の発現率は 10.8%（23/212 例）であり、ロールオーバー被験者では 11.9%（13/109 例）、非ロールオーバー被験者では 9.7%（10/103 例）であった。また、中和抗体の発現率は 2.8%（6/212 例）であり、ロールオーバー被験者では 2.8%（3/109 例）、非ロールオーバー被験者では 2.9%（3/103 例）であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　12.5.3.2 及び正誤表）。

4）薬物動態、薬力学、抗薬物抗体及び治験責任医師が確認した HAE 発作の発現頻度の間における関係

① 薬物動態と薬力学との関係

全体として、ロールオーバー被験者ではラナデルマブ濃度の上昇とともに cHMWK 値が低下した。非ロールオーバー被験者においても同様の傾向が認められた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Figure 13 及び Figure 14）。本剤 300 mg を 2 週に 1 回長期投与により cHMWK 低下は最大となり、HAE 発作減少に関してより良好なコントロールが得られた。

ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者のいずれにおいても、成人と小児との間でラナデルマブ濃度と cHMWK 値との関係に差は認められなかった（DX-2930-04 試験　PK/PD TLF 報告書　Figure 14.20.2 及び Figure 14.21.2）。

全体として、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与後では、ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者のいずれにおいても PK と PD との関連性が認められ、成人被験者と小児被験者との間に差は認められなかった。

② 薬物動態又は薬力学に対する抗薬物抗体又は中和抗体の影響

ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者のいずれにおいても、ADA 又は中和抗体の発現の有無によるラナデルマブ曝露量の差は認められなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Figure 15、Figure 16、Figure 17 及び Figure 18）。ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者のいずれにおいても、ADA 又は中和抗体の発現の有無による cHMWK 値の差は認められなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Figure 19、Figure 20、Figure 21 及び Figure 22）。

中和抗体陽性を示した 6 例（ロールオーバー被験者 3 例、非ロールオーバー被験者 3 例）では、概して、本剤の薬物動態又は薬力学に中和抗体の影響はみられず、HAE 発作の発現率にも明らかな影響はみられなかった。また、非レスポンダーであった 7 例のいずれも ADA 陽性を示さなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Listing 14.3.4.8.2）。

以上の結果から、ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者のいずれにおいても、ADA 又は中和抗体の発現は本剤の PK 及び PD に影響を及ぼさないものと考えられた。成人と小児との間で影響に差は認められなかった（DX-2930-04 試験　PK/PD TLF 報告書 Figure 14.32.2、Figure 14.36.2、Figure 14.33.2 及び Figure 14.37.2）。

2.7.2.2.6 SHP643-302 試験

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

（1）試験デザイン

本試験は、日本人の HAE I 型及び II 型患者の急性発作抑制における本剤の有効性及び安全性を検討する第 3 相、多施設共同、非盲検、単群試験であった。

以下の条件に適合した被験者を適格とした：（1）12 歳以上の男性及び女性、（2）導入期前の 2 週間以内に HAE 発作の LTP を受けていない者、（3）導入期間中に治験医師が確認した HAE 発作を 4 週間の導入期間中に 1 回以上発現した者。

適格とされた被験者を組み入れ、Day 0～Day 182（投与期間 A）の期間、本剤 300 mg を 2 週に 1 回 26 週間投与した。さらに、投与期間 A を完了後、被験者は直ちに投与期間 B（～Day 364）へ移行した。投与期間 B では、本剤 300 mg 2 週に 1 回投与を継続してもよいが、本剤投与により連続して 26 週間コントロール良好（無発作）であった被験者は、300 mg 4 週に 1 回投与へ切り替えられることとした。

（2）検体採取

血漿中ラナデルマブ濃度の測定及びラナデルマブの PD 作用の評価を目的として、Day 0、56±3、98±3、140±3、182±3、266±3、364±3 及び治験終了時又は早期終了時に血液検体を採取することとした。その他の PD マーカー（機能性 C1-INH レベル、C1q 及び C4）評価用の検体はベースライン時にのみ採取した。

（3）薬物動態評価

血漿中ラナデルマブ濃度は ELISA 法を用いて測定した（5.3.1.4-34）。

（4）薬力学評価

HAE 被験者のクエン酸添加血漿中におけるラナデルマブの PD 生理活性を評価する活性マーカーである cHMWK をウェスタンブロット法によって測定した（5.3.1.4-35）。

（5）結果

1）薬物動態

本剤 300 mg 皮下投与後のラナデルマブの血漿中トラフ濃度を表 2.7.2.2-7 に示す。本剤 300 mg を投与したときの日本人 HAE 被験者におけるラナデルマブの血漿中トラフ濃度は DX-2930-03 試験における非日本人 HAE 被験者の血漿中トラフ濃度と同様であり、その推移は Day 56（Week 8）以降ほぼ一定の濃度であった。

また、本剤 300 mg 2 週に 1 回を治験実施施設の治験スタッフが投与したとき（投与期間 A の最後の PK 試料採取時）と自己投与したとき（投与期間 B の最初の PK 試料採取時）のラナデルマブ血漿中濃度は同程度であった（表 2.7.2.2-8）。

表 2.7.2.2-7　ラナデルマブの血漿中トラフ濃度

（SHP643-302 試験、薬物動態解析対象集団）

Treatment		Week 0	Week 8	Week 14	Week 20	Week 26	Week 38	Week 50	Week 52	Week 54 / 56 / EOS
全被験者	n	12	12	12	11	12	12	3	10	12
	Mean	25.584	23630.973	24142.776	24613.885	23679.526	19269.249	13225.533	22329.820	19308.033
	SD	50.2034	8665.1099	9575.7596	9319.6672	6793.3003	8870.0355	2538.8239	7527.7165	7708.1882
ADA 陽性	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ADA 陰性	n	12	12	12	11	12	12	3	10	12
	Mean	25.584	23630.973	24142.776	24613.885	23679.526	19269.249	13225.533	22329.820	19308.033
	SD	50.2034	8665.1099	9575.7596	9319.6672	6793.3003	8870.0355	2538.8239	7527.7165	7708.1882
ADA 未判定	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.2.13.2

ADA：抗薬物抗体、EOS：治験の終了

Mean：平均値（ng/mL）、n：被験者数、SD：標準偏差、-：データなし

表 2.7.2.2-8　本剤 300 mg を 2 週に 1 回、治験実施施設の治験スタッフによる投与（投与期間 A）又は自己投与（投与期間 B）したときのラナデルマブの血漿中濃度

Lanadelumab Predose Concentration (µg/mL)	Treatment Period A (Last Pre-Dose Sample)	Treatment Period B (First Pre-Dose Sample)
	Study Staff administration (N=6)	Self-Administration(a) (N=6)
Mean (SD)	20.2 (12.6)	21.3 (11.8)
Median [Min, Max]	13.4 [12.5, 34.8]	15.7 [13.3, 34.9]

出典：母集団解析報告書パート 4　Table 8
Max：最大値、Min：最小値、SD：標準偏差
本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与した被験者の血漿中濃度データ。
(a) 自宅／治験実施施設以外の場所での自己投与及び治験実施施設での治験スタッフ監督下の自己投与を含む。

2）薬力学

本剤 300 mg 皮下投与後の血漿カリクレイン活性を表 2.7.2.2-9 に示す。

血漿中の cHMWK の割合は Day 56（Week 8）には Day 0 の値の約 50%に低下し、その後投与期間中 34%～64%で推移した。本剤 300 mg を投与したときの日本人 HAE 被験者における cHMWK 値の推移は、DX-2930-03 試験における非日本人 HAE 被験者の結果と同様であった（2.7.2.2.4（5）2））。

表 2.7.2.2-9　HAE 被験者の cHMWK 値（SHP643-302 試験、薬物動態解析対象集団）

Treatment		Week 0	Week 8	Week 14	Week 20	Week 26	Week 38	Week 50	Week 52	Week 54 / 56 / EOS[a]
全被験者	n	12	12	12	11	12	12	3	10	12
	Mean	63.04	30.88	32.40	35.67	30.31	21.69	39.83	27.51	40.65
	SD	22.096	17.090	18.829	13.787	17.344	11.221	12.407	12.901	15.828
ADA 陽性	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ADA 陰性	n	12	12	12	11	12	12	3	10	12
	Mean	63.04	30.88	32.40	35.67	30.31	21.69	39.83	27.51	40.65
	SD	22.096	17.090	18.829	13.787	17.344	11.221	12.407	12.901	15.828
ADA 未判定	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.2.14.2

ADA：抗薬物抗体、cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、EOS：治験の終了、HAE：遺伝性血管性浮腫

Mean：平均値（% cHMWK）、n：被験者数、SD：標準偏差、-：データなし

3）抗薬物抗体及び中和抗体

日本人の HAE 被験者に本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したとき、ADA 及び中和抗体を発現した被験者はいなかった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.6.2）。

4）薬物動態、薬力学、抗薬物抗体及び治験責任医師が確認した HAE 発作の発現頻度の関係

本剤の投与による血漿中ラナデルマブ濃度の上昇に伴い、cHMWK 値が低下した。また、Day 70~364 で評価した HAE 発作のベースラインからの平均減少率は 74.40%と、cHMWK 値の低下に伴い HAE 発作発現率が低下することが示された（2.7.3.2.4.1）。これらの結果は、DX-2930-03 試験において本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与した非日本人の結果と同様であった〔2.7.2.2.4（5）4）③〕。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団解析及び探索的曝露－反応解析

：添付資料番号 5.3.3.5-1（評価）、-2（評価）、-3（評価）、-4（評価）

海外及び国内で実施された臨床試験で得られたデータを用いて、母集団 PK、PK/PD 及び曝露－反応（PPKPDER）解析を実施した。非日本人を対象として実施した DX-2930-01 試験、DX-2930-02 試験及び DX-2930-03 試験の結果を用いて初回の解析を実施した後、DX-2930-04 試験の中間解析が完了した時点で 2 回目の解析を実施した。さらに、日本人 HAE 患者を対象とした SHP643-302 試験の 1 回目の中間解析が完了した時点で 3 回目の解析を、治験が終了した時点で 4 回目の解析を実施し、日本人と非日本人の PK 比較、日本人の健康被験者と HAE 被験者の PK 比較及び PK/PD 特性の比較を中心に検討した。

これらの解析では、PK 及び PK/PD 情報収集のための検体採取にあたりフルサンプリング及びスパースサンプリングの両方のデータを使用した。なお、3 及び 4 回目の解析は、主として日本人と非日本人における PK 及び PK/PD の比較を目的としていたことから、本剤の PK 及び PK/PD 特性は 2 回目の解析結果に基づき記載し、日本人と非日本人の PK 及び PK/PD の比較は 4 回目の解析結果に基づき記載した。

2.7.2.3.1.1 データソース

非日本人を対象として海外で実施された 4 試験、すなわち健康被験者を対象とした海外第 1 相単回投与用量漸増プラセボ対照試験（DX-2930-01 試験）、HAE 患者を対象とした海外第 1b 相反復投与用量漸増プラセボ対照試験（DX-2930-02 試験）、HAE 患者を対象とした海外第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（DX-2930-03 試験）及び HAE 患者を対象とした海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）に加え、日本人健康被験者及び白人健康被験者を対象とした海外第 1 相非盲検単回投与試験（SHP643-101 試験）及び日本人 HAE 患者を対象とした国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）で得られたデータを用いて、ラナデルマブの母集団 PK、PK/PD 及び PPKPDER 解析を実施した。

2 回目の解析における母集団 PK 解析には、本剤の投与を 1 回以上受け、かつ評価可能な PK 又は PD の測定値が 1 つ以上ある被験者計 257 例を組み入れた。被験者の内訳は、小児（12～17 歳）被験者 23 例（8.95%）、成人被験者 225 例（87.55%）及び高齢被験者 9 例（3.50%）で

あった。腎機能は、118 例（45.9%）で正常であり、128 例（49.8%）で軽度、11 例（4.3%）では中等度の腎機能障害が認められた。

DX-2930-04 試験では、212 例の HAE 被験者が組み入れられたが、PK プロファイルが一貫性を欠いた 1 例を解析から除外し、計 211 例の被験者の成績を用いて DX-2930-04 試験における曝露量のパラメータを算出した。

4 回目の解析における母集団 PK 解析には、本剤の投与を 1 回以上受け、かつ評価可能な PK 又は PD の測定値が 1 つ以上ある被験者計 301 例を組み入れた。SHP643-302 試験における被験者 12 例の内訳は、小児（12～17 歳）被験者 1 例（8.3%）、成人被験者 11 例（91.7%）であった。性別は、男性 3 例（25.0%）及び女性 9 例（75.0%）であり、HAE の重症度は 4 例（33.3%）が軽度、7 例（58.3%）が中等度、1 例（8.3%）が重度であった。日本人の HAE 被験者の平均年齢は 41.9 歳であり、非日本人の HAE 被験者（DX-2930-02 試験：39.3 歳、DX-2930-03 試験：40.6 歳、DX-2930-04 試験の非ロールオーバー：38.9 歳）と同程度であったが、平均体重は日本人の HAE 被験者で 61.2 kg であり、非日本人の HAE 被験者（DX-2930-02 試験：83.1 kg、DX-2930-03 試験：82.1 kg、DX-2930-04 試験の非ロールオーバー：82.1 kg）と比較して約 25%低かった。

本剤の PK パラメータの記述統計量を以下の項目で分類して要約した：性別、年齢群（青年、成人及び高齢者）、腎機能障害（腎機能正常、軽度及び中等度の腎機能障害）、人種（日本人、白人、黒人又はアフリカ系米国人）、投与部位（腹部、上腕及び大腿部）、投与の種類（自己投与 80%以上か否か）、併用薬の有無（投与期間の 20%以上で服薬した鎮痛薬、抗菌薬、抗ヒスタミン薬、及び、抗炎症薬／抗リウマチ薬）、並びに DX-2930-03 試験での急性発作治療の有無。被験者のベースライン特性に関するカテゴリー共変量及び連続共変量の詳細を母集団解析報告書パート 1　Table 2、Table 3、母集団解析報告書パート 4　Table 3 及び Table 4 に示す。

2.7.2.3.1.2 ラナデルマブの母集団 PK 解析

（1）解析方法の概要

本剤の母集団 PK モデルは以下によって構成した：(1) 血漿中濃度と時間との関係の説明、(2) 体重差を考慮したアロメトリック成分（クリアランス及び分布容積に対する体重の影響の指数を推定した）、(3) モデルパラメータの個体間変動を特徴付ける共変量、(4) 相加、比例又は混合モデル（相加及び比例モデル）化した残差、及び (5) 探索的な検討が必要と判断されたその他の誤差モデル。

構造及び誤差モデルの判別は、標準的なモデル診断（例：目的関数の低下、パラメータ推定値の精度及び真度、解析の収束の成功）及び解析結果の妥当性の視覚的表示に基づいて行った。母集団 PK モデルの視覚的なモデル検証／適格性評価は、診断プロットに基づいて実施した[14]。内因性及び外因性共変量の両方を探索的に検討した。モデルから得られた構造パラメータである CL/F、見かけの分布容積（Vc/F）及び一次吸収速度定数（K_a）を最終的モデルとともに示した。最終的な母集団 PK モデルを用いて、様々な用法・用量を投与した後の曝露量を推定し、本剤 150 mg 4 週に 1 回投与時のシミュレーションとともに、薬物間相互作用の可能性、急性発作治療薬の使用、腎機能障害の影響、皮下注射部位の影響及び自己投与の影響を評価した。

（2）結果

1）非日本人を対象とした解析（2 回目の解析）

線形消失及び一次吸収速度を仮定した 1 コンパートメントモデルを使用し、ラナデルマブの濃度－時間プロファイルの特徴を明らかにした。体重はモノクローナル抗体の PK を説明する重要な共変量であることが示されたため、体重を CL/F 及び Vc/F に対する共変量として、アロメトリック形式で基本モデルに組み入れた。このモデルを用いて、DX-2930-01 試験、DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験の濃度を同時にモデル化した。基本モデルの性能を示す適合度プロット、並びに典型的な母集団値及び対応するこれらの推定値の精度及び共変量の評価（内因性及び外因性）を、母集団解析報告書パート 2　Appendix 1 に示す。体重を Vc/F 及び CL/F に組み込んだ基本構造モデルを説明する診断プロットは、混合（比例及び相加）誤差モデルを用いた 1 コンパートメントモデルが適切に規定されていることを示唆している。また、試験特異的な傾向は認められず、PK パラメータにアロメトリック形式で個体間変動を追加することにより適切に説明できたことから、集団が相対的に均質であることが示唆された。

以下の内因性要因の影響を探索的に検討した：体重、年齢、性別、人種、C1 及び C4 のベースライン値、HAE 発作の既往歴、肝機能マーカー（AST、ALT 及びビリルビン）、ADA 及び中和抗体の状態、並びに HAE 発作が PK 観察前 7 日以内に発現したか否かを示す指標〔2 値型の時間依存共変量、すなわち、0=No（発作が発現しなかった）、1=Yes（発作が発現した）〕。さらに、連続変数及び／又は腎機能カテゴリーとしての推算腎糸球体ろ過量（eGFR）についても検討した〔（1）正常（eGFR：≥90 mL/min/1.73 m^2）、（2）軽度障害（eGFR：60～89 mL/min/1.73 m^2）及び（3）中等度障害（eGFR：30～59 mL/min/1.73 m^2）〕。

同様に、以下の外因性要因の影響を探索的に検討した：併用薬の有無（投与期間の 20%以上で服薬した鎮痛薬、抗菌薬、抗ヒスタミン薬、及び、抗炎症薬／抗リウマチ薬）及び急性発作治療薬の使用。投与部位の影響は、投与回数の 50%超で投与された部位を「投与部位」として検討した。また、自己投与の影響は、自己投与の割合が投与回数の 80%以上を占めた被験者を「自己投与あり」として検討した。

本剤の PK の特徴を、臨床所見並びに母集団モデリング&シミュレーションを用いて検討した。母集団 PK の最終モデルから、CL/F 及び Vc/F の母集団推定値はそれぞれ 0.0249 L/h（0.598 L/day）及び 12.8 L であった。CL/F 及び Vc/F の被験者間変動は、それぞれ 31.7%及び 29.6%と小さかった。ラナデルマブの消失半減期は 356 時間（14.8 日間）であり、他のモノクローナル抗体と同様であった[13]。皮下投与後の吸収速度は遅く（0.0179 /h）、対応する吸収半減期は 39 時間であった。吸収過程は、皮下投与後約 8 日に完了すると予測される。DX-2930-03 試験において、HAE 被験者に本剤 150 mg を 4 週に 1 回、300 mg を 4 週に 1 回又は 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの CL/F、AUC、C_{max}、最低血漿中濃度（C_{min}）及び平均血漿中濃度（C_{ave}）等の事後推定 PK には、線形の用量－曝露反応関係が認められた（表 2.7.2.3-1）。本剤 150 mg q4wks 投与群、300 mg q4wks 投与群及び 300 mg q2wks 投与群の定常状態における平均血漿中濃度（$C_{ave,ss}$）はそれぞれ 8,310、15,800 及び 29,200 ng/mL、平均 T_{max} はそれぞれ 5.17、5.17 及び 4.11 日であった。平均消失半減期はそれぞれ 14.9、14.2 及び 15.0 日であった。平均 CL/F はそれぞれ 0.0278、0.0309 及び 0.0337 L/h であり、ばらつきは相対的に小さかった。

さらに、DX-2930-01 試験、DX-2930-02 試験及び DX-2930-03 試験結果を解析した母集団解析報告書パート 1 で規定した母集団 PK モデル及び DX-2930-03 試験の本剤 300 mg q2wks 投与群のデータを用いて、本剤 150 mg 2 週に 1 回投与時の曝露量を予測するシミュレーションを実施した。その結果、$C_{ave,ss}$、定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）及び定常状態における最低血漿中濃度（$C_{min,ss}$）の幾何平均〔変動係数（CV）%〕はそれぞれ 14,200（34.4）ng/mL、17,500（34.2）ng/mL 及び 12,050（35.2）ng/mL であり、本剤 300 mg を 4 週に 1 回投与時の曝露量と同程度であることが示された。さらに、全ての用法・用量において約 70 日（範囲：42~140 日）で血漿中濃度が定常状態に達すると予測された（母集団解析報告書パート 1 Table 6）。したがって、DX-2930-03 試験では直接検討されていないが、本剤 150 mg 2 週に 1 回投投与では、他の用法・用量と同様に有効な曝露量が得られると予測された（母集団解析報告書パート 1　Table 7）。

表 2.7.2.3-2 に DX-2930-04 試験におけるロールオーバー被験者の HAE 発作の初回発現時までの曝露量を示す。非盲検期初回投与から HAE 発作の初回発現までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}HAE}$）は DX-2930-03 試験の最高用量であった本剤 300 mg q2wks 投与群で最も高く、300 mg q4wks 投与群、150 mg q4wks 投与群、プラセボ投与群の順に低値となった。一方、治験開始 10 週までに初回の HAE 発作が発現する確率は、上記の AUC_{HAE} と逆相関を示し、本剤 300 mg q2wks 投与群で最も低かった。このことから、DX-2930-03 試験期間中に本剤 300 mg を 2 週に 1 回長期投与することで得られるラナデルマブの PK（曝露量と投与期間）と血漿カリクレイン、cHMWK 及びブラジキニンレベルとの間で達成された「生物学的定常状態」により、HAE 発作を良好にコントロールできることが示唆された。

本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与後のロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者の定常状態の PK パラメータを表 2.7.2.3-3 に示す。曝露量、CL/F 及び Vc/F は、ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者群間並びに DX-2910-03 試験及び DX-2930-04 試験の試験間で同程度であったことから、HAE 被験者において 12 ヵ月の反復皮下投与後も同様の曝露が再現されることが示唆された。

表 2.7.2.3-1　ラナデルマブの PK パラメータ（DX-2930-03 試験）

Population	Descriptive Statistics	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	$AUC_{tau,ss}$ (μg·day/mL)	$C_{ave,ss}$ (ng/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
150 mg q4wks	n	28	28	28	28	28	28	28	28
	Mean	0.0278	14.1	233	8310	12000	4810	124	357
	CV%	24.3	20.8	24.3	24.3	25.1	29.1	21.1	13.5
300 mg q4wks	n	29	29	29	29	29	29	29	29
	Mean	0.0309	14.9	441	15800	23300	8770	124	340
	CV%	32.2	29.8	31.0	31.0	34.1	32.0	21.6	13.3
300 mg q2wks	n	27	27	27	27	27	27	27	27
	Mean	0.0337	16.6	408	29200	34400	25400	98.6	361
	CV%	45.7	28.9	33.9	33.9	32.5	36.2	9.17	16.5

出典：母集団解析報告書パート 2　Table 8 より一部改変

$AUC_{tau,ss}$：定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積、$C_{ave,ss}$：定常状態における平均血漿中濃度、CL/F：見かけの全身クリアランス、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血漿中濃度、CV：変動係数、q2wks：2 週に 1 回投与群、q4wks：4 週に 1 回投与群、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：C_{max} 到達時間、Vc/F：見かけの分布容積

$AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$ の算出には本剤 300 mg q2wks 投与群の $AUC_{tau,ss}$ を 2 倍する。

表 2.7.2.3-2　ロールオーバー被験者における非盲検下での初回投与（300 mg）から HAE 発作の初回発現時までのラナデルマブの曝露量（DX-2930-04 試験）

Treatment Assignment in Study DX- 2930-03	Descriptive Statistics	$AUC_{0\text{-}HAE}$ (μg·day/mL)	$C_{max0\text{-}HAE}$ (ng/mL)	$C_{min0\text{-}HAE}$ (ng/mL)
Placebo	n	32	32	32
	Mean	359	17300	9160
	CV%	40.1	29.1	50.3
150 mg q4wks	n	26	26	26
	Mean	495	24500	14200
	CV%	51.3	28.8	60.7
300 mg q4wks	n	23	23	23
	Mean	613	30200	17600
	CV%	40.9	35.9	60.2
300 mg q2wks	n	24	24	24
	Mean	900	35100	14900
	CV%	54.2	38.5	69.5

出典：母集団解析報告書パート 2　Table 6

$AUC_{0\text{-}HAE}$：初回投与から HAE 発作の初回発現までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$C_{max0\text{-}HAE}$：初回投与から HAE 発作の初回発現までの最高血漿中濃度、$C_{min0\text{-}HAE}$：初回投与から HAE 発作の初回発現までの最低血漿中濃度、CV：変動係数

表 2.7.2.3-3　ロールオーバー及び非ロールオーバー被験者に本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与後の PK パラメータ（DX-2930-04 試験）

Population	Descriptive Statistics	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	$AUC_{tau,ss}$ (μg·day/mL)	$C_{ave,ss}$ (ng/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
Rollover	n	108	108	108	108	108	108	108	108
	Mean	0.0300	14.9	455	32400	37000	25900	239	354
	CV%	37.7	28.3	33.0	33.0	33.2	33.3	7.6	14.1
Nonrollover	n	103	103	103	103	103	103	103	103
	Mean	0.0283	13.9	495	35300	40400	27900	245	353
	CV%	39.2	28.2	36.2	36.2	35.9	37.0	4.2	11.2
Combined (Rollover and Nonrollover)	n	211	211	211	211	211	211	211	211
	Mean	0.0292	14.4	474	33800	38700	26900	242	354
	CV%	38.5	28.4	34.9	34.9	34.9	35.4	6.2	12.7

出典：母集団解析報告書パート 2　Table 7

$AUC_{tau,ss}$：定常状態における投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積、$C_{ave,ss}$：定常状態における平均血漿中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血漿中濃度、CL/F：見かけの全身クリアランス、CV：変動係数、q2wks：2 週に 1 回投与群、q4wks：4 週に 1 回投与群、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：C_{max} 到達時間、Vc/F：見かけの分布容積

$AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$ の算出には本剤 300 mg q2wks 投与群の $AUC_{tau,ss}$ を 2 倍する。

臨床所見並びに母集団 PK モデリング及びシミュレーションアプローチにより検討した HAE 被験者における本剤の PK の特徴は以下のとおりである。体重を除く全ての内因性及び外因性共変量は、本剤の PK に影響を及ぼさなかった。HAE 被験者に比べ健康被験者の CL/F は約 13%低下すると予測された。これは、健康被験者と HAE 被験者の活性型血漿カリクレイン濃度の差に起因すると考えられた。本剤の PK は 400 mg までの用量で線形であり、12 ヵ月の反復皮下投与後も、同様の曝露が再現されることが示された。母集団 PK 解析の結果、消失半減期は 14.8 日、吸収半減期は 1.63 日であった。また、皮下投与後の CL/F（0.598 L/day）及び Vc/F（12.8 L）はいずれも体重に依存した。本剤を皮下投与後の PK は約 70 日（範囲：42～140 日）で定常状態に到達すると予測された。シミュレーションの結果、本剤 150 mg を 2 週に 1 回投与する場合、他の用法・用量と同様に有効な曝露量が得られると予測された。

以上の PK 特性は全て、HAE 発作の発現抑制及び症状のコントロールを目的とした本剤の長期予防的療法を支持するものである。

2）日本人及び非日本人を対象とした解析（4 回目の解析）

2 回目の解析で得られた最終モデルを用いて、人種（日本人／非日本人）及び疾患状態（健康被験者／HAE 被験者）の影響を検討する目的で、SHP643-302 試験の 1 回目の中間解析データを用いて 3 回目の解析を実施した。さらに、SHP643-302 試験の最終解析データを用いて 4 回目の解析を実施した。4 回目の解析で得られた最終モデルの母集団 PK パラメータの推定値を表 2.7.2.3-4 に示す（母集団解析報告書パート 4）。4 回目の解析で得られた母集団 PK パラメータは、2 回目の解析での値と概ね同様であった。人種（日本人／非日本人）及び疾患状態（健康被験者／HAE 被験者）は Vc/F に対しては統計学的に有意な共変量ではなかったものの、CL/F に対して統計学的に有意な共変量であり、日本人の HAE 被験者の CL/F は、非日本人の HAE 被験者と比較して 27%高値を示すことが推定された。

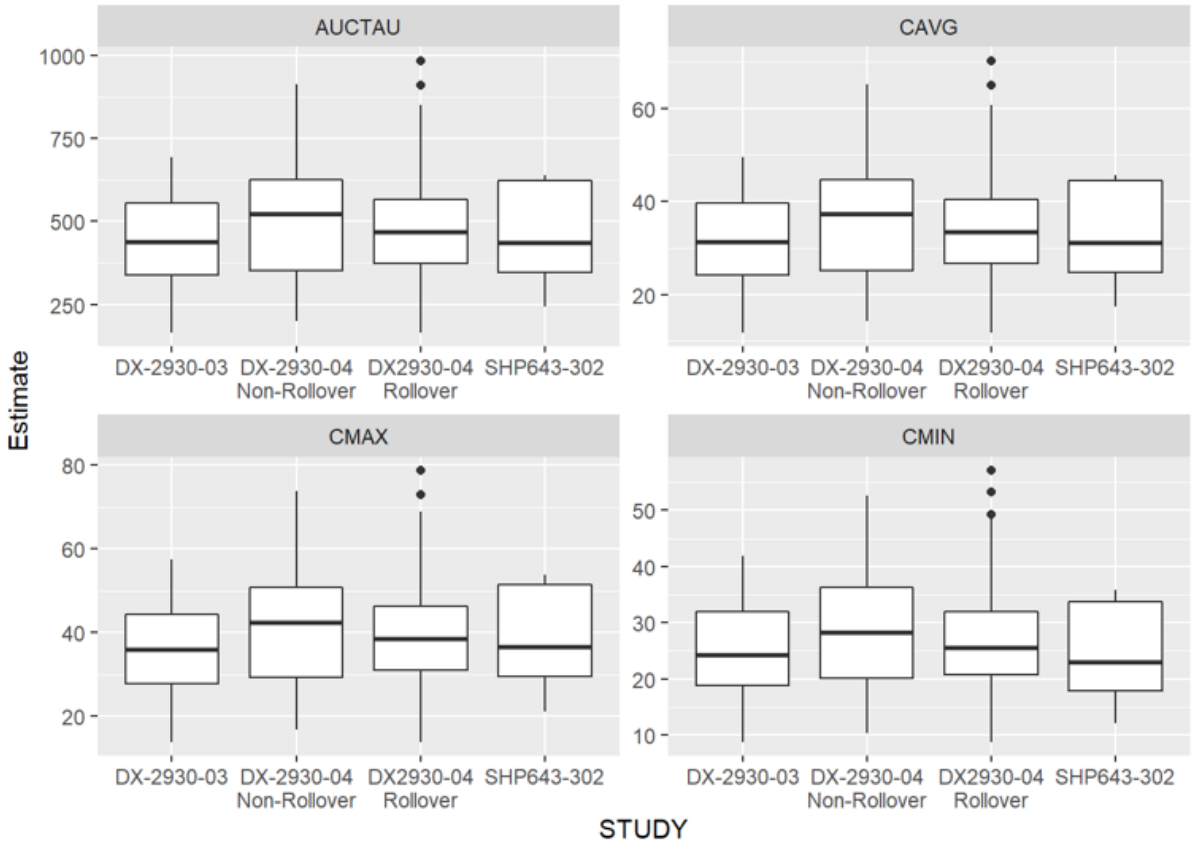
表 2.7.2.3-4　2 回目及び 4 回目の解析における最終モデルの母集団 PK パラメータの推定値

Parameters	2_{nd} Analysis		4_{th} Analysis	
	Typical Value(a) (%RSE)	IIV(%)	Typical Value(a) (%RSE)	IIV(%)
CL/F (L/h)	0.0249 (2.28) × $(WT/70)^{0.891}$ × 0.870 if healthy	31.7	0.0244 (1.91) × $(WT/70)^{0.894}$ × 0.908 if non-Japanese healthy × 1.08 if Japanese healthy × 1.27 if Japanese patients with HAE	28.7
Vc/F (L)	12.8 (2.94) × $(WT/70)^{0.717}$	29.6	12.4 (2.16) × $(WT/70)^{0.744}$	25.8
Ka (h^{-1})	0.0179 (8.60)	29.6	0.0189 (5.44)	49.9
Additive Error (ng/mL)	106.32(35.6)	NA	100 (23.2)	NA
Error model Proportional Error (%)	15.01(91.0)	NA	15.5 (24.9)	NA

出典：母集団解析報告書パート 2　Table 5 及び Section 11-38、母集団解析報告書パート 4　Table 5
CL/F：見かけの全身クリアランス、HAE：遺伝性血管性浮腫、IIV：個体間変動、Ka：吸収速度定数、NA：該当せず、RSE：相対標準誤差、Vc/F：見かけの分布容積、WT：体重
a) 体重 70kg の非日本人 HAE 患者の母集団 PK パラメータ

最終モデルを用いてベイズ推定により日本人及び非日本人 HAE 被験者における薬物動態パラメータを推定した（図 2.7.2.3-1）。日本人 HAE 被験者の $C_{ave,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の中央値は非日本人の 95%～105%と推定された。人種（日本人／非日本人）は CL/F に対して統計学的に有意な共変量であったものの、体重も CL/F に対して統計学的に有意な共変量であったこと及び日本人 HAE 被験者の体重は非日本人 HAE 被験者の体重と比較して低かったことから、CL/F における人種（日本人／非日本人）の影響は、体重の影響により相殺されると考えられた。

なお、CL/F に対する人種（日本人／非日本人）の影響の原因については日本人の被験者が少数であったことから不明であるが、日本人の HAE 被験者と非日本人の HAE 被験者との差は 27%程度であったことから、臨床的な影響は小さいものと考えられた。



出典：母集団解析報告書パート 4　Figure 5
AUCTAU：投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積、CAVG：平均血漿中濃度、CMAX、最高血漿中濃度、CMIN：最低血漿中濃度
AUC：μg·day/mL、血漿中濃度：μg/mL

図 2.7.2.3-1　本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの日本人（SHP643-302 試験）又は非日本人（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）HAE 患者におけるラナデルマブの薬物動態パラメータの推定値

2.7.2.3.1.3 cHMWK の母集団 PK/PD 解析

（1）解析方法の概要

母集団 PK/PD データセットは、経時的アプローチ（個々の被験者識別番号に基づく）を目的として作成した。間接反応 I_{max} モデルを用いて、ラナデルマブ濃度と cHMWK 値（%）との関係をモデル化した。母集団解析報告書パート 1 で得られたモデルの性能を実証するために、標準的なモデル診断及び関連する適合度のグラフ表示（濃度／活性に関する予測値と実測値との経時的比較、経時的な重み付き残差など）を行った。cHMWK の PK/PD モデルのモデル適格性評価は、母集団 PK モデルと同様のアプローチを用いて行った。内因性及び外因性共変量の両方を探索的に検討した。最終的な母集団 PK/PD モデルの性能は、母集団 PK モデルと同様の方法を用いて評価した。

（2）結果

1）非日本人を対象とした解析（2 回目の解析）

DX-2930-01 試験、DX-2930-02 試験及び DX-2930-03 試験で収集したデータを解析した母集団解析報告書パート 1 では、間接反応 I_{max} モデルを用いて cHMWK 値（%）の経時的推移を評価した。DX-2930-04 試験で収集したデータを加えた母集団解析報告書パート 2 では、cHMWK 値（%）を評価するための最初のステップとしてパート 1 で得られたモデルを使用した。間接反応 PK/PD モデルの最初の構造モデルの結果及び適合度プロットを母集団解析報告書パート 2　Appendix 2 に示す。PD パラメータの変動要因を評価するため、更に探索的解析を実施した。探索的な数値に基づき、ステップワイズによる共変量評価において、人種、疾患状態（健康被験者／HAE 被験者）及び PK/PD 検体採取から 12 時間以内の HAE 発作の影響を正式に検討した。共変量解析の第 1 段階では、疾患状態が cHMWK 生成速度（K_{in}）に及ぼす共変量として組み入れられた。第 2 段階では、HAE 発作が K_{in} に及ぼす共変量としてモデルに組み入れられた。ステップワイズによる変数減少法の一環として、HAE 発作が K_{in} に及ぼす影響をモデルから除外した。その結果、最終的な PK/PD モデルには、疾患状態のみが K_{in} に及ぼす共変量として組み入れられた。最終的な PK/PD モデルから得られた cHMWK 値（%）の母集団パラメータを表 2.7.2.3-5 に示す。

表 2.7.2.3-5　cHMWK 値の PK/PD 解析：2 回目の解析における最終推定値

Parameters	Typical Values (%RSE)	IIV (%)	Shrinkage (%)
K_{in} (%/h)	11.8 (4.6)	30.1	43.8
If Healthy	× 0.209 (9.0)	NA	NA
K_{out} (1/h)	0.367 (3.9)	41.0	25.0
I_{max} (%)	53.7 (5.9)	42.0	40.7
IC_{50} (ng/mL)	5705 (13.9)	NA	NA
Gamma	0.432 (27.5)	NA	NA
Error Model			
Proportional Error (%)	44.9 (3.6)	NA	NA

出典：母集団解析報告書パート 2　Table 9

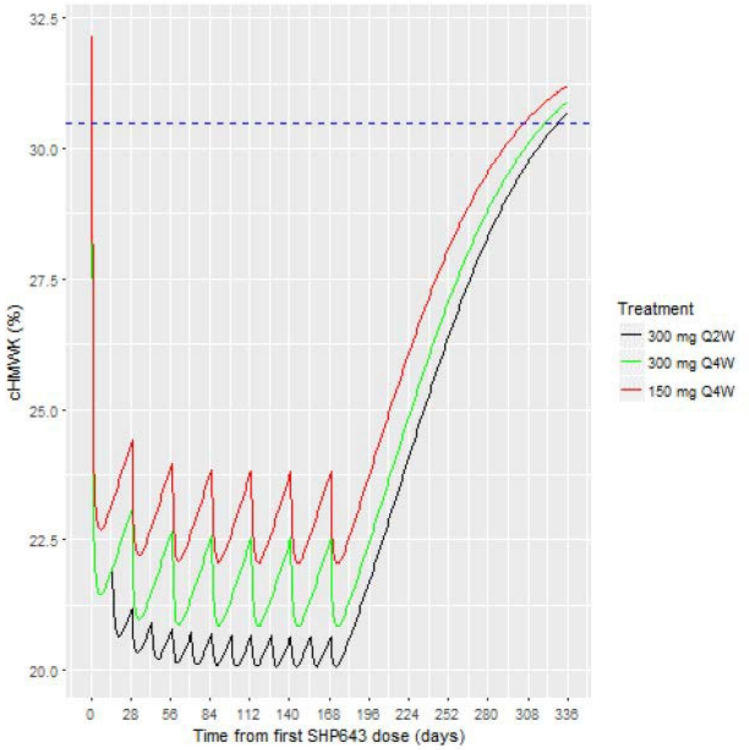
cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、Gamma：Hill 係数、IC_{50}：cHMWK 活性を 50%減少させるラナデルマブの濃度、IIV：個体間変動、I_{max}：cHMWK の最大阻害、K_{in}：cHMWK 生成速度定数、K_{out}：cHMWK 分解速度定数、NA：該当せず、%RSE：相対標準誤差

K_{in} 及び K_{out}、K_{in} 及び I_{max} 並びに K_{out} 及び I_{max} のランダム効果の相関係数はそれぞれ-0.0544、0.528 及び-0.219 であった。

HAE 被験者における K_{in} 及び cHMWK 分解速度定数（K_{out}）はそれぞれ 11.8%/h 及び 0.367 /h であった。ラナデルマブの投与により cHMWK 生成（K_{in}）は最大 53.7%阻害されることが示された。健康被験者の K_{in} は HAE 被験者に比べ有意に低かった。ラナデルマブの IC_{50} は 5,705 ng/mL、IC_{80} 及び IC_{90} はそれぞれ 9,582 及び 18,777 ng/mL であった。本剤 150 mg q4wks 投与群及び 300 mg q4wks 投与群の平均最低濃度（$C_{min,ss}$、それぞれ 4,810 及び 8,770 ng/mL）は、cHMWK の IC_{50} 値に近かった。これに対して、本剤 300 mg q2wks 投与群の平均 $C_{min,ss}$（25,400 ng/mL）は、cHMWK の IC_{50} 値の約 4.5 倍であり、IC_{90} 値（18,777 ng/mL）を大幅に上回った。本剤 300 mg q2wks 投与群及び 300 mg q4wks 投与群では、ラナデルマブの濃度は初回投与から約 16 時間後に IC_{50} 値を上回るのに対し、本剤 150 mg q4wks 投与群では投与約 41 時間後に IC_{50} 値を上回ると予測された。以上の結果から、臨床所見全体に基づくと、本剤

300 mg q2wks 投与群及び 300 mg q4wks 投与群において効果がより速やかに発現する可能性が示唆された（母集団解析報告書パート 2　Table 10）。

本剤の投与中止後 cHMWK 値（%）がベースラインに回復するまでの時間を、母集団 PK/PD 最終モデルを用いてシミュレーションした。本剤 150 mg 4 週に 1 回、300 mg 4 週に 1 回及び 300 mg 2 週に 1 回で 7 回反復皮下投与したときの cHMWK 値（%）の推移を図 2.7.2.3-2 に示す。本剤 150 mg 4 週に 1 回、300 mg 4 週に 1 回及び 300 mg 2 週に 1 回の最終投与後に cHMWK 値がベースライン値の 5%以内に回復するまでの期間は、それぞれ約 139、154 及び 163 日と推定された。このシミュレーション結果は、DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験の臨床所見とともに、ラナデルマブによる血漿カリクレインの阻害が可逆的であることを示唆している。



出典：母集団解析報告書パート 2　Figure 15
cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、Q2W：2 週に 1 回投与群、Q4W：4 週に 1 回投与群、SHP643：ラナデルマブ

図 2.7.2.3-2　ラナデルマブ投与中止後 cHMWK 値（%）がベースラインに戻るまでの時間（本剤 150 mg q4wks 投与群、300 mg q4wks 投与群及び 300 mg q2wks 投与群）

2）日本人及び非日本人を対象とした解析（4 回目の解析）

2 回目の解析により得られた最終モデルを初期モデルとして、日本人及び非日本人の cHMWK 値（%）に関する母集団 PK/PD 解析を実施した。2.7.2.3.1.2（2）2）で示した CL/F 及び Vc/F に及ぼす人種（日本人／非日本人）及び疾患状態（健康被験者／HAE 被験者）の影響を考慮した結果、人種及び疾患状態が cHMWK の生成（K_{in}）に対する統計学的に有意な共変量であり、母集団パラメータは 2 回目の解析と概ね同様の結果が得られた（表 2.7.2.3-6）。

表 2.7.2.3-6　cHMWK 値の PK/PD 解析：4 回目の解析における最終推定値

Parameters	Typical Values(a) (%RSE)	IIV (%)	Shrinkage (%)
K_{in} (%/h)	14.6		
If non-Japanese/Japanese healthy	× 0.234（2.26）	28.4	42.3
If Japanese HAE	× 1.30		
K_{out} (h^{-1})	0.394 (2.25)	35.5	28.8
I_{max} (%)	58.6 (2.18)	53.1	38.5
IC_{50} (μg/mL)	6.194 (15.3)	NA	NA
Gamma	0.383 (8.43)	NA	NA
Error Model			
Proportional Error (%)	42.9 (17.2)	NA	NA

出典：母集団解析報告書パート 4　Table 6
cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、Gamma：Hill 係数、IC_{50}：cHMWK 活性を 50%減少させるラナデルマブの濃度、HAE：遺伝性血管性浮腫、IIV：個体間変動、I_{max}：cHMWK の最大阻害、K_{in}：cHMWK 生成速度定数、K_{out}：cHMWK 分解速度定数、NA：該当せず、PD：薬力学、PK：薬物動態、%RSE：相対標準誤差
a) 体重 70 kg の非日本人 HAE 被験者の母集団 PD パラメータ。

2.7.2.3.1.4 探索的曝露－反応解析（有効性）

（1）解析方法の概要

探索的な曝露－反応解析の一環として、1 ヵ月平均の HAE 発作発現率に関する曝露－反応モデルを探索的に評価した結果、検討した全ての用法・用量で HAE 発作の大幅な減少が認められたため、曝露－反応関係を適切に説明できなかった。これらの検討のうち、本モジュールでは、以下の 3 つのモデリングアプローチを示した。

- DX-2930-03 試験の定常状態における 4 週間のラナデルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$、$C_{ave,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）の四分位群と HAE 発作の初回発現までの期間との関係を説明する Kaplan-Meier による解析、
- DX-2930-04 試験での本剤 300 mg 初回投与後にロールオーバー被験者から得られた、HAE 発作の初回発現までの無発作期間及び曝露パラメータ〔$AUC_{0\text{-}HAE}$、初回投与から HAE 発作の初回発現までの最高血漿中濃度（$C_{max0\text{-}HAE}$）及び初回投与から HAE 発作の初回発現までの最低血漿中濃度（$C_{min0\text{-}HAE}$）〕を用いたシグモイド最大効果（E_{max}）モデルによる解析、
- DX-2930-03 試験の 1 ヵ月間にわたる定常状態でのラナデルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$）及び月別の HAE 発作回数を用いて効果の遅延の可能性を評価する長期的曝露－反応モデルによる解析。

線形 E_{max} モデル、飽和 E_{max} モデル並びに時間固定効果及び時間変動効果を考慮した長期的な曝露－反応モデルを使用し、効果の遅延を検討した。このモデルでは、月別の HAE 発作回数とともに Poisson 分布の対数を用いた[15]。

（2）結果

1 つ目の解析では Kaplan-Meier アプローチを用いて、DX-2930-03 試験の定常状態におけるラナデルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$、$C_{ave,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）の四分位群と HAE 発作の初回発現までの期間との関係を説明した（母集団解析報告書パート 1　Figure 16）。

プラセボ投与後において、HAE 発作の初回発現確率が 50%に達するまでの期間は約 1 週間であった。HAE 発作の初回発現までの期間の中央値は、$C_{ave,ss}$ 値の四分位群が高値になるに

つれて有意に延長した。第 1、第 2、第 3 及び第 4 四分位群内の $C_{ave,ss}$ の母集団平均値では、HAE 発作の初回発現までの期間の中央値はそれぞれ 1.56、5.69、8.30 及び 14.3 週間であった。HAE 発作の初回発現までの期間は、第 4 四分位群内の $C_{ave,ss}$ 値（22,400～47,600 ng/mL）で最長になると予測された。

本剤を 150 mg 4 週に 1 回、300 mg 4 週に 1 回又は 300 mg 2 週に 1 回で投与した被験者における $C_{ave,ss}$ の中央値は、それぞれ 7,770、15,200 及び 30,100 ng/mL であった（母集団解析報告書パート 2　Table 11.73、Table 11.74 及び Table 11.75）。この結果から、本剤 300 mg q2wks 投与群の被験者の大部分で第 4 四分位群内の $C_{ave,ss}$ 値を示すと考えられた。

2 つ目の解析では、シグモイド E_{max} モデルアプローチを用いて、DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者における 300 mg 初回投与後の HAE 発作の初回発現までの期間と曝露量パラメータ（$AUC_{0\text{-}HAE}$、$C_{max0\text{-}HAE}$ 及び $C_{min0\text{-}HAE}$）との関係を評価した（母集団解析報告書パート 2）。

Hill 係数は 2.95 と曝露－反応関係は極めて急峻であり、ラナデルマブの $AUC_{0\text{-}HAE}$ 値の上昇に伴い、無発作期間は顕著な延長を示した。ラナデルマブの E_{max} は 104.2 日（プラセボ反応を含む正味の E_{max} は 118 日）であり、$AUC_{0\text{-}HAE}$ が最大値（1,874 µg·day/mL）を示したときに E_{max} となることが示された（表 2.7.2.3-7）。DX-2930-03 試験のプラセボ投与群、本剤 150 mg q4wks 投与群、300 mg q4wks 投与群及び 300 mg q2wks 投与群における平均 $AUC_{0\text{-}HAE}$ 値はそれぞれ 359、495、613 及び 900 µg·day/mL であった（表 2.7.2.3-2）。DX-2930-03 試験の本剤 300 mg q2wks 投与群の $AUC_{0\text{-}HAE}$ は最大抑制効果の 50%を示すときの $AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$（$EAUC_{50}$、562.1 µg·day/mL）を約 60%上回り、その他の用法・用量の $AUC_{0\text{-}HAE}$ は $EAUC_{50}$ と同程度又はそれ以下であった。

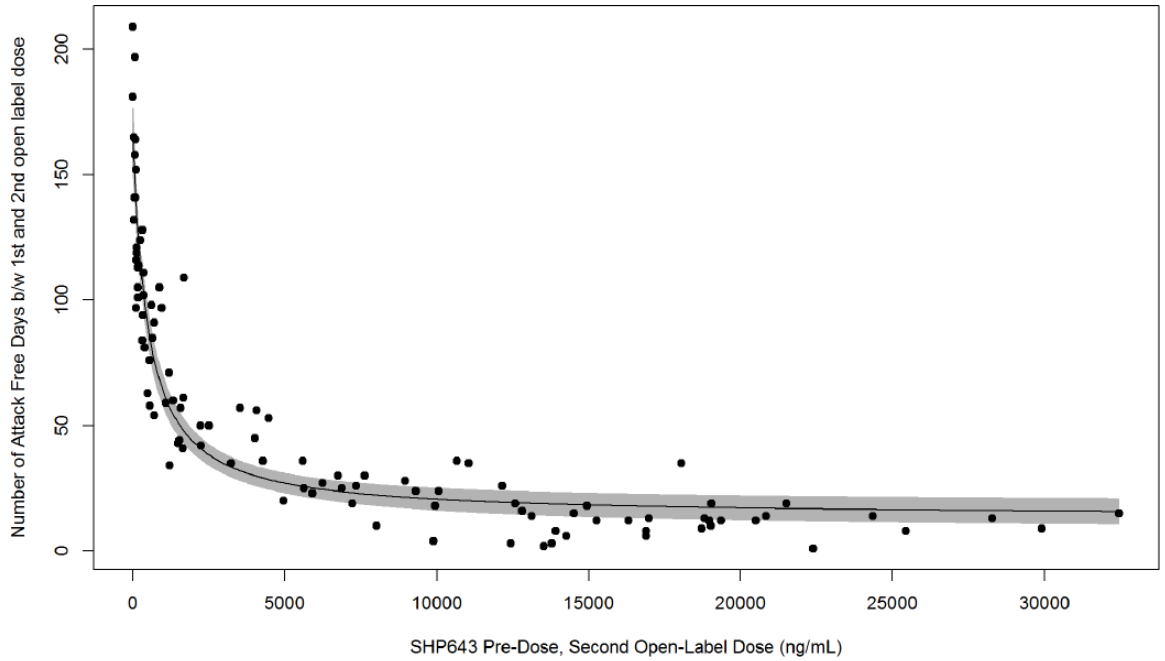
表 2.7.2.3-7　$AUC_{0\text{-}HAE}$ と初回投与後の無発作期間の E_{max} モデル（曝露－反応モデル解析）

Parameters	Typical Values	SE	%RSE	P-Value
E_0 (HAE Attack Free Days)	14.0	17.1	122	0.413
E_{max} (HAE Attack Free Days)	104.2	33.2	31.9	<0.01
$EAUC_{50}$ (µg·day/mL)	562.1	104.5	18.6	<0.001
Hill	2.95	1.64	55.6	0.0750

出典：母集団解析報告書パート 2　Table 11

E_0：$AUC_{0\text{-}HAE}$ を 0 と仮定したときの無発作期間、$EAUC_{50}$：最大抑制効果の 50%を発現するときの $AUC_{0\text{-}HAE}$、E_{max}：無発作期間延長の最大効果、%RSE：相対標準誤差

DX-2930-04 試験における非盲検下での初回投与後の無発作期間は、DX-2930-03 試験の本剤 300 mg q2wks 投与群において最長であった。無発作期間は HAE 発作の初回発現時の血漿中濃度が低いほど長かった（図 2.7.2.3-3）ことから、高用量群（300 mg q2wks 投与群）において HAE 発作の抑制効果が蓄積することが推察された。そこで、さらに発作抑制効果と曝露の関係を検討した。



出典：母集団解析報告書パート 2　Figure 19
E_{max}：無発作期間の最大効果、HAE：遺伝性血管性浮腫、SHP643：ラナデルマブ

図 2.7.2.3-3　発作発現時のラナデルマブの血漿中濃度と無発作期間の関係
曝露－反応解析、E_{max} モデル

3 つ目の解析では 1 ヵ月あたりの HAE 発作回数を用い、DX-2930-03 試験における投与期間及び薬物曝露の影響を長期的曝露－反応モデルにより評価した（母集団解析報告書パート 2）。このモデルにより、本剤の E_{max} は HAE 発作抑制回数として 3.74 回／月、$EAUC_{50}$ は 113 µg·day/mL と推定された。最大抑制効果の 80%及び 90%を示すときの $AUC_{0\text{-}4week,ss}$（$EAUC_{80}$ 及び $EAUC_{90}$）は、それぞれ 452 及び 1,017 µg·day/mL と推定された。DX-2930-03 試験の本剤 150 mg q4wks 投与群、300 mg q4wks 投与群及び 300 mg q2wks 投与群の平均 $AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$ 値は、それぞれ 233、441 及び 816 µg·day/mL であり、それぞれ $EAUC_{50}$ の 2.1、3.9 及び 7.2 倍であった（表 2.7.2.3-8 及び図 2.7.2.3-4）。DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験の本剤 300 mg q2wks 投与群における $AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$ の母集団平均値は、それぞれ 808 及び 948 µg·day/mL であり、$EAUC_{90}$ の推定値と同程度であった。

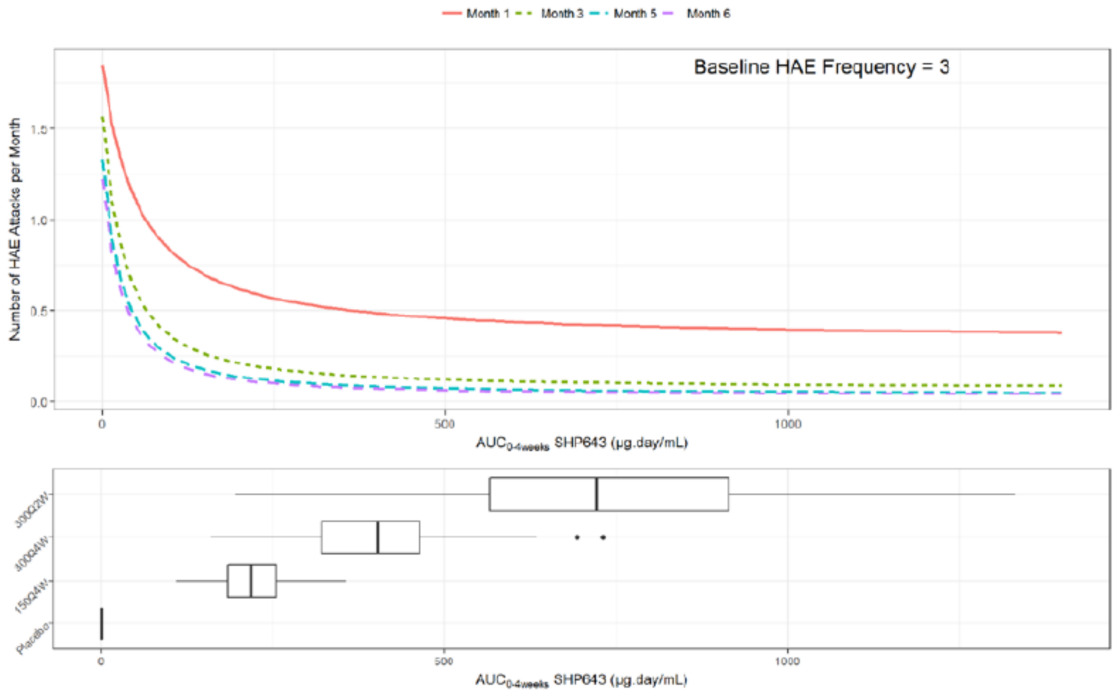
ラナデルマブの曝露－反応関数の傾きは経時的に増加し、5～6 ヵ月後に定常状態に達した。DX-2930-03 試験での本剤 150 mg 4 週に 1 回、300 mg 4 週に 1 回及び 300 mg 2 週に 1 回の皮下投与 1 ヵ月後では、平均 $AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$ に対して平均 HAE 発作回数はそれぞれ 0.583、0.473 及び 0.411 回、皮下投与 6 ヵ月後では、それぞれ 0.105、0.0673 及び 0.0499 回であった。6 ヵ月間を超える投与による改善はみられないと予測された。

表 2.7.2.3-8　長期曝露反応モデルーパラメータの推定

Population Parameters	Typical Values (%RSE)	Inter-Individual Variability (logit) (%RSE)
Intercept	2.01 (13.8)	59.8 (16.1)
Effect HAE Frequency at Baseline on Intercept	0.697 (19.4)	NA
Placebo Effect	-0.0824 (24.6)	0 Fix (NA)
Drug Effect		
E_{max}	-3.74 (42.5)	212% (44.8)
$EAUC_{50}$ (µg·day/mL)	113 (168.4)	0 Fix (NA)
Delay ($month^{-1}$)	0.612 (38.0)	0 Fix (NA)

出典：母集団解析報告書パート 2　Table 12

Delay：薬物投与の時間効果の一次係数、$EAUC_{50}$：最大抑制効果の 50%を示すときの $AUC_{0\text{-}4week,ss}$、E_{max}：1 ヵ月あたりの HAE 発作に対する最大抑制効果、HAE：遺伝性血管性浮腫、%RSE：相対標準誤差



出典：母集団解析報告書パート 2　Figure 22

$AUC_{0\text{-}4weeks}$：定常状態における 4 週間の血漿中薬物濃度－時間曲線下面、HAE：遺伝性血管性浮腫、SHP643：ラナデルマブ

図 2.7.2.3-4　1 ヵ月あたりの HAE 発作回数に対する曝露－反応解析

3 種類のモデルを用いた探索的な解析によって、以下の曝露－反応（有効性）関係が示された。

- DX-2930-03 試験での定常状態におけるラナデルマブ曝露量の四分位群と HAE 発作の初回発現までの期間との関係：$C_{ave,ss}$ 値が第 4 四分位群内（22,400～47,600 ng/mL）に位置する場合に、HAE 発作の初回発現までの期間が最長（14.3 週間）になると予想される。
- DX-2930-04 試験での 300 mg の初回投与後の $AUC_{0\text{-}HAE}$ 値と無発作期間との関係：正味の最大無発作期間（E_{max}）及び $EAUC_{50}$ はそれぞれ 118 日及び 562 µg·day/mL であった。
- 1 ヵ月あたりの HAE 発作回数と投与期間及び薬物曝露量の影響との関係：本剤の E_{max} は発作抑制回数として 3.74 回／月であり、300 mg を 2 週に 1 回投与したとき $EAUC_{90}$ と同等の $AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$ が達成される。

以上の所見は全て、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与がより優れた臨床的ベネフィットをもたらすことを示唆しているが、その他 2 つの用法・用量も有効であった。また、これまでに観察された臨床データ全体を踏まえると、HAE の病態管理は、本剤の継続投与による個々の被験者におけるラナデルマブの曝露量、血漿カリクレインの抑制、cHMWK 及びブラジキニンレベルの低下、並びに、HAE 発作の持続的コントロールからなる「生物学的定常状態」に強く依存することが示唆された。

2.7.2.3.1.5 探索的曝露－反応解析（安全性）

（1）解析方法の概要

DX-2930-04 試験における潜在的な関連性の傾向を特定するため、定常状態におけるラナデルマブの曝露量〔定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{tau,ss}$）、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$〕と特定の安全性評価項目との関係を評価する探索的な曝露－反応解析を実施した。統計的推定量（r^2、傾き、傾き 0 の p 値）を用いて関連性の程度を評価した。DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者を対象に、本剤 300 mg 2 週に 1 回投与後の安全性評価項目として以下の項目を検討した。

- 肝酵素上昇（AST、ALT 及びビリルビンのベースラインからの最大変化量）
- 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）（ベースラインからの最大変化量）
- 心拍数（ベースラインからの最大変化量）
- 収縮期及び拡張期血圧（ベースラインからの最大変化量）
- Bazett 式による心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 式による心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）（ベースラインからの最大変化量）
- 血液学的検査指標（赤血球数、総白血球数及び血小板数のベースラインからの最大変化量）。

（2）結果

ラナデルマブの $AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$ と AST、ALT 及びビリルビンのベースラインからの最大変化量との相関は低かった（それぞれ-0.12、-0.087 及び 0.033）。AST、ALT 及びビリルビンについて、統計学的に有意な相関は認められなかった（p 値はそれぞれ 0.097、0.21 及び 0.63）。$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$ についても、同様の結果が認められた（母集団解析報告書パート 2）。

ラナデルマブの $AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$ と aPTT、赤血球数、白血球数及び血小板数のベースラインからの最大変化量との相関は低かった（それぞれ 0.11、-0.096、-0.021 及び-0.06）。aPTT、赤血球数、白血球数及び血小板数について、統計学的に有意な相関は認められなかった（p 値はそれぞれ 0.11、0.17、0.77 及び 0.39）。$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$ についても、同様の結果が認められた（母集団解析報告書パート 2　Figure 26 及び Appendix 4）。

ラナデルマブの $AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$ と心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、QTcF 及び QTcB のベースラインからの最大変化量との相関は低かった（それぞれ-0.01、-0.042、0.094、-0.032 及び-0.0024）。心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、QTcF 及び QTcB について、統計学的に有意な相関は認められなかった（p 値はそれぞれ 0.89、0.55、0.18、0.65 及び 0.97）。$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$ についても、同様の結果が認められた（母集団解析報告書パート 2　Figure 27 及び Appendix 4）。

要約すると、ラナデルマブの曝露量と特定の注目すべき安全性評価項目との間に関連性は認められない。

2.7.2.3.1.6 ラナデルマブの薬物動態及び薬力学に及ぼす抗薬物抗体及び中和抗体の影響

DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験では、ADA 又は中和抗体発現によるラナデルマブの曝露量及び cHMWK 値の差は認められなかったことから〔2.7.4.4.4（1）〕、ADA 又は中和抗体の産生は、HAE 発作の抑制に加えて PK、PD 及び安全性のいずれにも影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.2.3.1.7 薬物間相互作用の可能性及び併用薬の使用減少

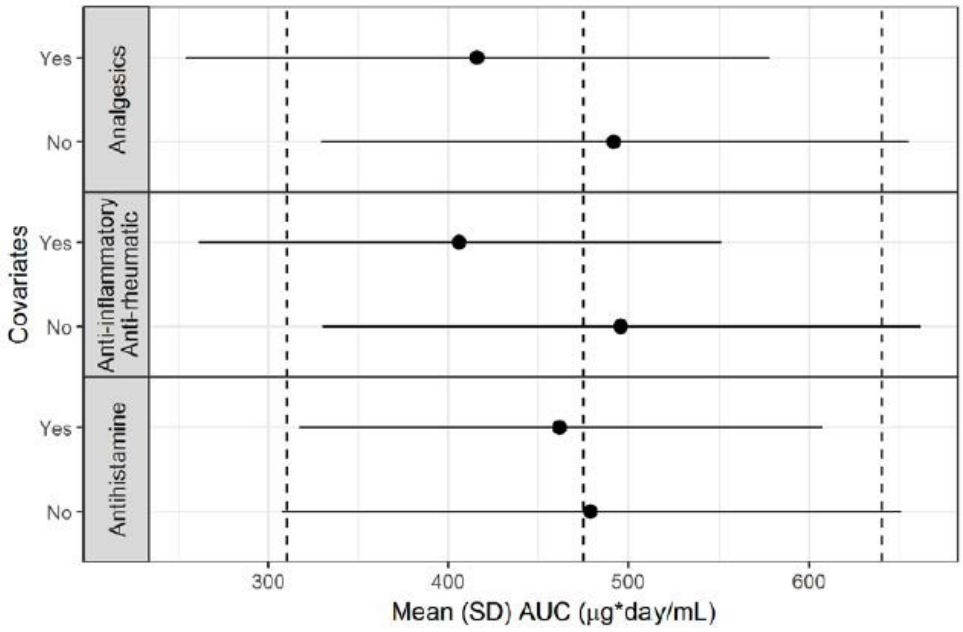
DX-2930-04 試験の治験薬投与期間中に併用薬がラナデルマブの PK に及ぼす影響を検討した。DX-2930-04 試験（ロールオーバー被験者と非ロールオーバー被験者を併合）で投与期間の 20%以上にわたり併用薬を使用したときのラナデルマブの $AUC_{tau,ss}$ を図 2.7.2.3-5 に示す。対象の併用薬には、鎮痛薬、抗菌薬、抗ヒスタミン薬、及び、抗炎症薬／抗リウマチ薬を含めた。さらに、DX-2930-03 試験でブレークスルー発作に対して使用した急性発作治療薬の影響を評価した（母集団解析報告書パート 2　Appendix 1）。

鎮痛薬を服用した被験者の $AUC_{tau,ss}$（46 例、416 μg·day/mL）は、服用しなかった被験者（165 例、491 μg·day/mL）よりわずかに低かった。抗炎症薬／抗リウマチ薬を服用していた被験者の $AUC_{tau,ss}$（51 例、406 μg·day/mL）も、服用しなかった被験者（160 例、496 μg·day/mL）よりわずかに低かった。抗菌薬の投与を受けた被験者 6 例の $AUC_{tau,ss}$（392 μg·day/mL）は、投与を受けなかった被験者（477 μg·day/mL）よりわずかに低かった。抗ヒスタミン薬を服用した被験者の $AUC_{tau,ss}$（57 例、463 μg·day/mL）は、服用しなかった被験者（154 例、479 μg·day/mL）よりわずかに低かった。また、ブレークスルーHAE 発作の治療に用いられた C1-INH、イカチバント及びエカランチドを少なくとも 1 回投与された被験者と投与されなかった被験者のラナデルマブの CL、Vc/F 及び消失半減期は同程度であった。

ラナデルマブの曝露パラメータと併用薬使用の減少する確率との潜在的な関連性を評価するため、曝露－反応解析を実施した（母集団解析報告書パート 2　8.4）。DX-2930-04 試験（ロールオーバー被験者と非ロールオーバー被験者を併合）において、ラナデルマブの $AUC_{0\text{-}4week,ss}$ の第 1、第 2、第 3 及び第 4 四分位群で鎮痛薬を併用している確率は、それぞれ 35.8%、20.8%、17.0%及び 13.2%であり（母集団解析報告書パート 2　Figure 28）、ラナデルマブの $AUC_{0\text{-}4week,ss}$ が高いほど、鎮痛薬併用の必要性が低下することが示唆された。また、$AUC_{0\text{-}4week,ss}$ の第 1、第 2、第 3 及び第 4 四分位群で抗炎症薬／抗リウマチ薬を併用している確率は、それぞれ 41.5%、26.4%、18.9%及び 11.3%であった。曝露－反応解析では、ラナデルマブの曝露量と抗ヒスタミン薬及び抗菌薬の併用との間に明らかな関連性は認められなかった。ただし、抗ヒスタミン薬については、四分位群に基づくとラナデルマブの $AUC_{0\text{-}4week,ss}$ の四分位数が高いほど併用している確率がわずかに低下した。

DX-2930-03 試験において、HAE のブレークスルー発作に対する急性発作治療として C1-INH、イカチバント及びエカランチドが投与された日数又は日数の割合とラナデルマブの CL/F との相関は低く、統計学的に有意な関連性は認められなかった（母集団解析報告書パート 2　Table 11.76 及び Table 11.77）。また、DX-2930-03 試験の試験期間中における HAE のブレークスルー発作に対する急性発作治療薬の被験者 1 例あたりの平均使用回数は、プラセボ投与群、本剤 150 mg q4wks 投与群、300 mg q4wks 投与群及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 18.2、2.39、3.72 及び 2.04 回であった。

要約すると、HAE の治療に使用された鎮痛薬、抗菌薬、抗ヒスタミン薬、及び、抗炎症薬／抗リウマチ薬などの併用薬（投与期間の 20%以上にわたり使用した薬剤）及び急性発作治療薬は、ラナデルマブの CL/F 及び Vc/F に影響を及ぼさなかった。また、ラナデルマブ曝露量が高値になるに伴い、鎮痛薬又は抗炎症／抗リウマチ薬及び急性発作治療薬（C1-INH、イカチバント及びエカランチドなど）の併用が減少した。この結果から、ラナデルマブは疼痛又は炎症の軽減と関連することが示唆された。本剤投与による併用薬の減少は、非特異的な不快感（症状）に起因する可能性もあるが、本剤が HAE 発作回数の顕著な減少に関連していることから、血管性浮腫発作が減少したことによると推定される。



出典：母集団解析報告書パート 2　Figure 10
$AUC_{tau,ss}$：定常状態における投与間隔の血漿中濃度-曲線下面積、SD：標準偏差
3 本の点線は全被験者の $AUC_{tau,ss}$ 値の平均及び平均±SD（475±165 µg·day/mL）を示す。

図 2.7.2.3-5　併用薬別のラナデルマブの $AUC_{tau,ss}$
（DX-2930-04 試験：ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者の併合）

2.7.2.3.1.8 薬物動態に対する注射部位及び自己投与の影響

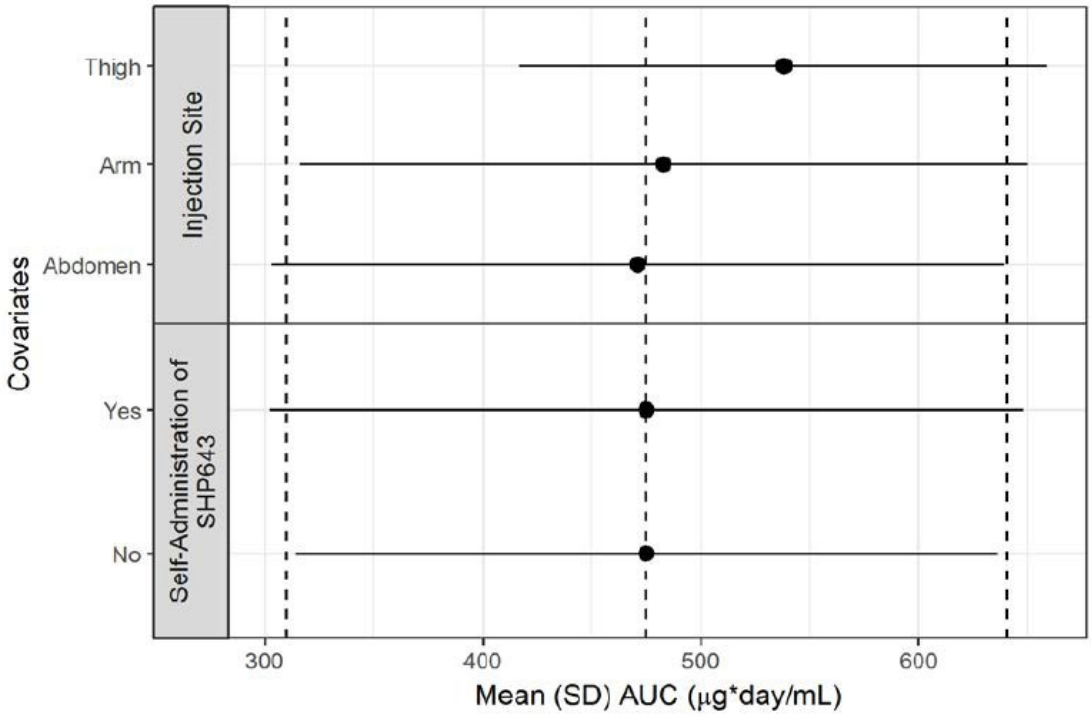
母集団 PK 解析において、投与部位がラナデルマブの PK に及ぼす影響を以下の点に基づき評価した。

- 投与の 50%超を腹部に注射した被験者。
- 投与の 50%超を上腕に注射した被験者。
- 投与の 50%超を大腿部に注射した被験者。

DX-2930-04 試験の注射部位別のラナデルマブの $AUC_{tau,ss}$ を表 2.7.2.3-9 及び図 2.7.2.3-6 に示す。

DX-2930-04 試験における各注射部位（上腕、大腿部又は腹部）の PK 特性及び曝露量は、DX-2930-03 試験（上腕）で認められた PK パラメータと類似していた。以上のデータから、注射部位がラナデルマブの PK に影響を及ぼさないことが確認され、上腕、大腿部又は腹部

いずれの投与部位への注射でも、目標とするラナデルマブ曝露量が得られることが裏付けられた。



出典：母集団解析報告書パート 2　Figure 9
$AUC_{tau,ss}$：定常状態における投与間隔の血漿中濃度曲線下面積、HAE：遺伝性血管性浮腫、SD：標準偏差、SHP643：ラナデルマブ
3 本の点線は全被験者の $AUC_{tau,ss}$ 値の平均及び平均±SD（475±165 µg·day/mL）を示す。

図 2.7.2.3-6　投与部位別及び自己投与の有無別の $AUC_{tau,ss}$
（DX-2930-04 試験：ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者の併合）

最終的な母集団 PK モデルを用いて、注射部位別の PK パラメータを推定し、表 2.7.2.3-9 に示した。注射部位は、腹部、上腕及び大腿部のうち、被験者が 50%を超える注射で使用した部位と定義した。

表 2.7.2.3-9　投与部位別（腹部、上腕、大腿部）の PK パラメータ
（事後解析、DX-2930-04 試験、300 mg 2 週に 1 回投与）

Parameter	Descriptive Statistics	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vc/F/BW (L)	Ka (h^{-1})	$AUC_{tau,ss}$ (μg·day/mL)	$C_{ave,ss}$ (ng/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
Abdomen	n	132	132	132	132	132	132	132	132	132	132	132
	Mean	0.0297	14.7	0.000361	0.181	0.0183	469	33400	38100	26700	241	356
	SD	0.0116	4.02	9.96e-05	0.0347	0.00416	168	11900	13600	9650	12.5	45.2
	CV%	39.0	27.4	27.6	19.2	22.8	35.7	35.7	35.8	36.2	5.2	12.7
Arm	n	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	Mean	0.0287	14.0	0.000371	0.184	0.0191	482	34300	39500	27100	243	348
	SD	0.0109	4.33	8.36e-05	0.0378	0.00534	167	11900	13600	9590	19.7	46.0
	CV%	37.9	30.9	22.5	20.6	28.0	34.6	34.6	34.4	35.4	8.1	13.2
Thigh	n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Mean	0.0237	12.4	0.000357	0.187	0.0183	537	38300	43500	30600	242	365
	SD	0.00447	2.03	7.04e-05	0.0314	0.00198	121	8650	9690	6980	4.94	20.5
	CV%	18.9	16.4	19.7	16.8	10.8	22.6	22.6	22.3	22.8	2.0	5.6

出典：母集団解析報告書パート 2　Table 11.59、Table 11.60 及び Table 11.61

$AUC_{tau,ss}$：定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、CL/F/BW：体重補正した見かけの全身クリアランス、$C_{ave,ss}$：定常状態における平均血漿中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における見かけの最低血漿中濃度、CV：変動係数、Ka：吸収速度定数、SD：標準偏差、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：C_{max} 到達時間、Vc/F：見かけの分布容積、Vc/F/BW：体重補正した見かけの分布容積

母集団 PK 解析において、自己投与がラナデルマブの PK に及ぼす影響を評価した。

自己投与の割合が投与回数の 80%以上を占めた被験者を「自己投与あり」と定義し、自己投与の有無別の PK パラメータを表 2.7.2.3-10 及び図 2.7.2.3-6 に示す。$AUC_{tau,ss}$ 値は、自己投与割合が投与回数の 80%以上の被験者と 80%未満の被験者でほぼ同様であった（それぞれ 475 µg·day/mL 及び 474 µg·day/mL）。また、これらの値は、DX-2930-03 試験において同一用量を医療従事者が 100%投与した場合の $AUC_{tau,ss}$（408 µg·day/mL）と同程度であった。以上の結果より、被験者による自己投与の可能性が示された。

表 2.7.2.3-10　自己投与の有無別の PK パラメータ

（事後解析、DX-2930-04 試験及び DX-2930-03 試験、300 mg 2 週に 1 回投与）

Parameter	Descriptive Statistics	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vc/F/BW (L)	Ka (h^{-1})	$AUC_{tau,ss}$ (μg·day/mL)	$C_{ave,ss}$ (ng/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
≥ 80% of Doses Self-Administered(a)	n	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87
	Mean	0.0292	14.5	0.000356	0.179	0.0183	475	33800	38600	27000	242	355
	SD	0.00957	3.58	8.61e-05	0.0315	0.00412	173	12300	14000	10000	11.6	42.0
	CV%	32.7	24.7	24.2	17.6	22.4	36.4	36.4	36.3	37.3	4.8	11.8
<80% of Doses Self-Administered(a)	n	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124
	Mean	0.0291	14.3	0.000370	0.184	0.0187	474	33800	38700	26800	241	353
	SD	0.0123	4.43	9.84e-05	0.0379	0.00480	161	11500	13200	9190	17.1	47.2
	CV%	42.2	31.0	26.6	20.5	25.7	34.0	34.0	34.0	34.2	7.1	13.4
100% of Doses Administered by Health Care Provider(b)	n	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
	Mean	0.0337	16.6	0.000367	0.186	0.0169	408	29200	34400	25400	98.6	361
	SD	0.0154	4.79	9.42E-05	0.0376	0.00330	138	9870	11200	9180	9.04	59.5
	CV%	45.7	28.9	25.7	20.2	19.5	33.9	33.9	32.5	36.2	9.2	16.5

出典：母集団解析報告書パート 2　Table 11.63、Table 11.64 及び Table 11.75

$AUC_{tau,ss}$：定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、CL/F/BW：体重補正した見かけの全身クリアランス、$C_{ave,ss}$：定常状態における平均血漿中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における見かけの最低血漿中濃度、CV：変動係数、Ka：吸収速度定数、SD：標準偏差、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：C_{max} 到達時間、Vc/F：見かけの分布容積、Vc/F/BW：体重補正した見かけの分布容積

(a)　DX-2930-04 試験

(b)　DX-2930-03 試験の本剤 300 mg q2wks 投与群

2.7.2.3.2 特殊な集団

2.7.2.3.2.1 性別

母集団PK解析により解析したラナデルマブの男女別のPKパラメータを表2.7.2.3-11に示す。DX-2930-04試験において、性別はラナデルマブの体重補正後のCL/F（平均値：女性0.000375 L/h/kg、男性0.000342 L/h/kg）及びVc/F（平均値：女性0.187 L/kg、男性0.172 L/kg）に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.2.3-11　ラナデルマブの男女別の PK パラメータ（事後解析、DX-2930-04 試験、300 mg 2 週に 1 回投与）

Parameter	Descriptive Statistics	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vc/F/BW (L)	Ka (h^{-1})	$AUC_{tau,ss}$ (μg·day/mL)	$C_{ave,ss}$ (ng/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
Males	n	69	69	69	69	69	69	69	69	69	69	69
	Mean	0.0309	15.3	0.000342	0.172	0.0187	451	32100	36800	25500	243	354
	SD	0.0119	4.42	8.02e-05	0.0327	0.00487	157	11200	12800	9000	13.1	44.6
	CV%	38.6	28.8	23.5	19.0	26.1	34.8	34.8	34.9	35.3	5.4	12.6
Females	n	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142
	Mean	0.0283	13.9	0.000375	0.187	0.0185	486	34600	39600	27600	241	353
	SD	0.0108	3.86	9.79e-05	0.0357	0.00436	169	12000	13700	9730	16.0	45.5
	CV%	38.1	27.7	26.1	19.1	23.6	34.8	34.8	34.7	35.3	6.6	12.9

出典：母集団解析報告書パート 2　Table 11.49 及び Table 11.50

$AUC_{tau,ss}$：定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、CL/F/BW：体重補正した見かけの全身クリアランス、$C_{ave,ss}$：定常状態における平均血漿中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における見かけの最低血漿中濃度、CV：変動係数、Ka：吸収速度定数、SD：標準偏差、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：C_{max} 到達時間、Vc/F：見かけの分布容積、Vc/F/BW：体重補正した見かけの分布容積

2.7.2.3.2.2 高齢患者

母集団 PK 解析により高齢被験者の PK を解析した。DX-2930-04 試験の事後解析により求めた高齢被験者（65 歳超～76 歳、10 例）及び成人被験者（18～65 歳、180 例）の PK パラメータを表 2.7.2.3-12 及び図 2.7.2.3-11 に示す。評価対象となった計 11 例の高齢被験者のうち、1 例は PK プロファイルに一貫性がないため PK/PD データセットに含めなかった。また、2 例の被験者は DX-2930-04 試験の期間中に 66 歳になった。

高齢被験者と成人被験者の各種パラメータを比較した結果、PK 特性及び曝露量に差はないことが示唆された。これらのことから、高齢 HAE 患者に対する用法・用量の調節は不要であると考えられた。

表 2.7.2.3-12　ラナデルマブの高齢被験者（65 歳超）及び成人被験者（18～65 歳）の PK パラメータ
（事後解析、DX-2930-04 試験、300 mg 2 週に 1 回投与）

Parameter	Descriptive Statistics	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vc/F/BW (L)	Ka (h^{-1})	$AUC_{tau,ss}$ (μg·day/mL)	$C_{ave,ss}$ (ng/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
Elderly (>65 years)	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	0.0339	15.5	0.0003999	0.187	0.0190	406	29000	33300	22900	242	341
	SD	0.0177	4.71	0.000145	0.0415	0.00436	134	9570	10800	7990	12.0	61.3
	CV%	52.0	30.4	36.5	22.2	22.9	33.0	33.0	32.6	34.9	4.9	18.0
Adults (18 to 65 years)	n	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180
	Mean	0.0297	14.6	0.000364	0.182	0.0184	460	32800	37500	26100	241	353
	SD	0.0109	4.05	8.96e-05	0.0349	0.00464	153	10900	12500	8710	15.8	43.9
	CV%	36.8	27.7	24.6	19.2	25.3	33.2	33.2	33.3	33.4	6.6	12.4

出典：母集団解析報告書パート 2　Table 11.47 及び Table 11.48

$AUC_{tau,ss}$：定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、CL/F/BW：体重補正した見かけの全身クリアランス、$C_{ave,ss}$：定常状態における平均血漿中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における見かけの最低血漿中濃度、CV：変動係数、Ka：吸収速度定数、SD：標準偏差、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：C_{max} 到達時間、Vc/F：見かけの分布容積、Vc/F/BW：体重補正した見かけの分布容積

2.7.2.3.2.3 小児患者

母集団 PK 解析により小児被験者の PK を解析した。DX-2930-04 試験の事後解析により求めた小児被験者（12～17 歳、21 例）及び成人被験者（18～65 歳、180 例）の PK パラメータを表 2.7.2.3-13 及び図 2.7.2.3-11 に示す。小児被験者の CLF は成人被験者に比べ 24%低かったが、体重補正後の CL/F に差が認められなかったことから、CL/F の差は体重の差に起因するものと考えられた。また、小児被験者の $AUC_{tau,ss}$ は成人被験者よりも約 37%高かったが、PK、有効性及び安全性を総合的に勘案すると、小児 HAE 患者に対する用法・用量の調節は不要であると考えられた（2.7.3 及び 2.7.4）。

表 2.7.2.3-13　ラナデルマブの小児被験者（12～17 歳）及び成人被験者（18～65 歳）の PK パラメータ
（事後解析、DX-2930-04 試験、300 mg 2 週に 1 回投与）

Parameter	Descriptive Statistics	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vc/F/BW (L)	Ka (h^{-1})	$AUC_{tau,ss}$ (μg·day/mL)	$C_{ave,ss}$ (ng/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
Adolescents (12 to 17 years)	n	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
	Mean	0.0225	11.6	0.000350	0.182	0.0197	629	44900	51200	35700	248	369
	SD	0.00745	3.12	9.88e-05	0.0381	0.00342	204	14600	16300	12300	7.08	45.6
	CV%	33.1	26.8	28.3	20.9	17.4	32.5	32.5	31.9	34.4	2.9	12.4
Adults (18 to 65 years)	n	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180
	Mean	0.0297	14.6	0.000364	0.182	0.0184	460	32800	37500	26100	241	353
	SD	0.0109	4.05	8.96e-05	0.0349	0.00464	153	10900	12500	8710	15.8	43.9
	CV%	36.8	27.7	24.6	19.2	25.3	33.2	33.2	33.3	33.4	6.6	12.4

出典：母集団解析報告書パート 2　Table 11.46、Table 11.47

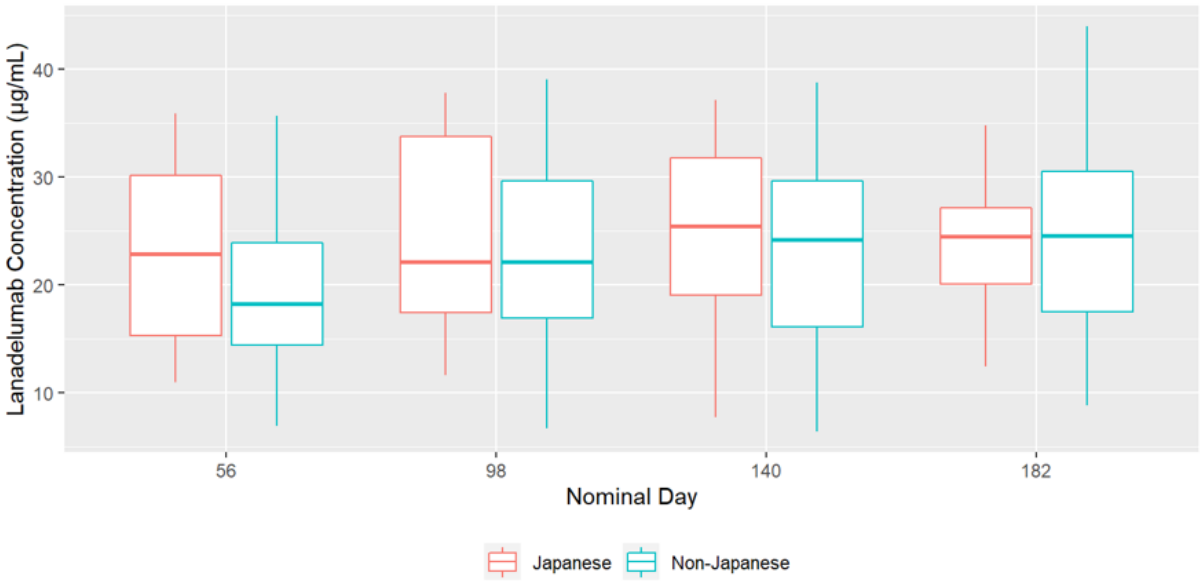
$AUC_{tau,ss}$：定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、CL/F/BW：体重補正した見かけの全身クリアランス、$C_{ave,ss}$：定常状態における平均血漿中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における見かけの最低血漿中濃度、CV：変動係数、Ka：吸収速度定数、SD：標準偏差、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：C_{max} 到達時間、Vc/F：見かけの分布容積、Vc/F/BW：体重補正した見かけの分布容積

2.7.2.3.2.4 人種

人種（白人及び黒人又はアフリカ系米国人）に基づく PK パラメータ推定値を表 2.7.2.3-14 に示す。ラナデルマブの CL/F 及び Vc/F に対する人種（白人及び黒人又はアフリカ系米国人）の影響は認められなかった。

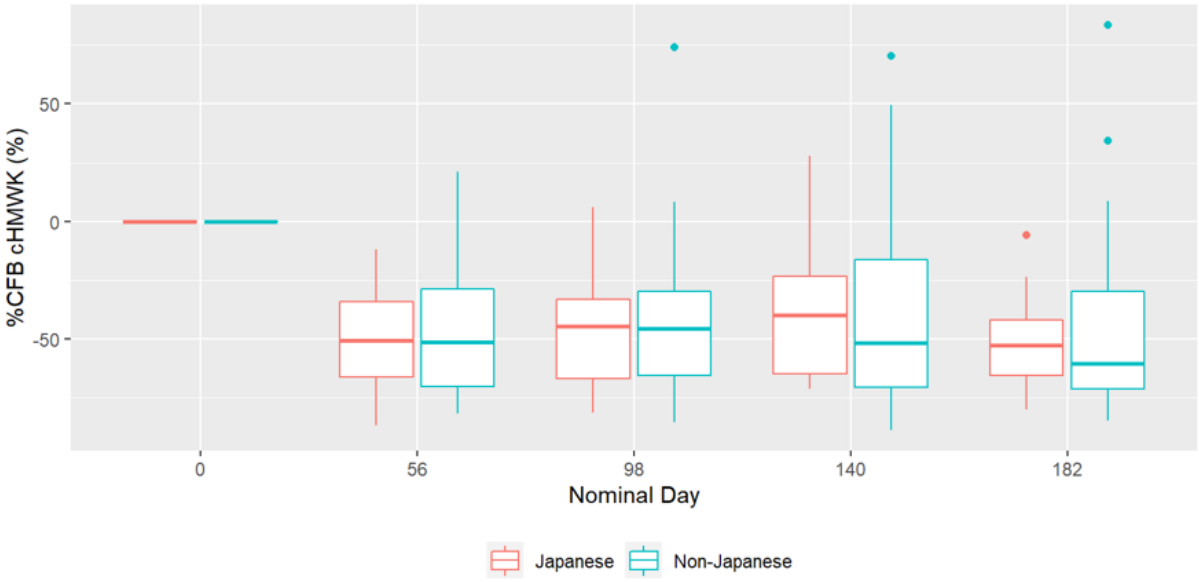
人種（日本人／非日本人）は CL/F に対して統計学的に有意な共変量であったものの、体重も CL/F に対して有意な共変量であったこと及び日本人 HAE 被験者の体重は非日本人 HAE 被験者の体重と比較して低かったことから、日本人と非日本人におけるラナデルマブの曝露量は、概ね同程度であることが推察された（図 2.7.2.3-1）。

本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの日本人 HAE 患者（SHP643-302 試験）におけるラナデルマブの血漿中濃度推移は、非日本人（DX-2930-03 試験）と同様であった（図 2.7.2.3-7）。cHMWK のベースラインからの変化率も日本人 HAE 患者（SHP643-302 試験）と非日本人（DX-2930-03 試験）では同様の推移であった（図 2.7.2.3-8）。



出典：母集団解析報告書パート 4　Figure 2
HAE：遺伝性血管性浮腫

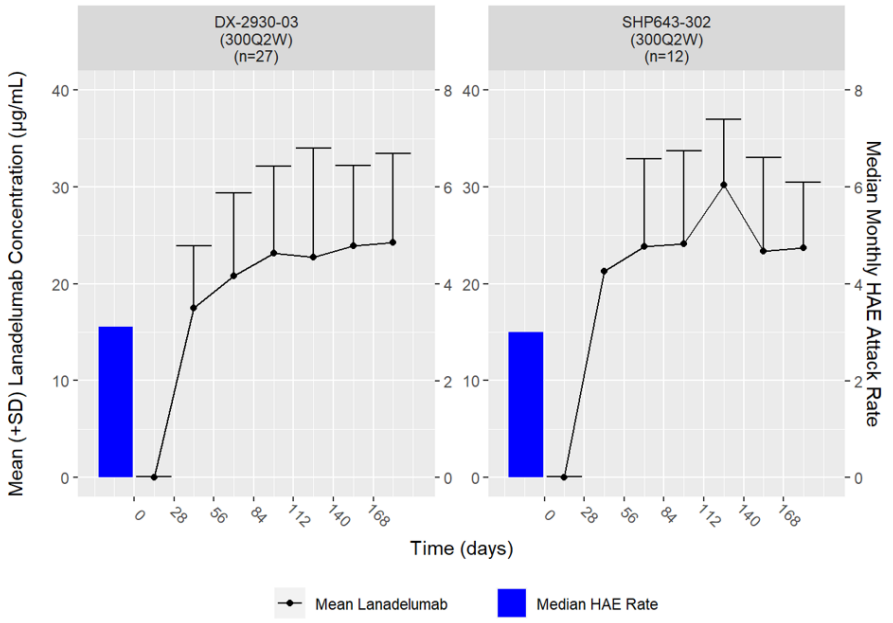
図 2.7.2.3-7　本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの日本人（SHP643-302 試験）又は非日本人（DX-2930-03 試験）HAE 患者におけるラナデルマブの血漿中濃度



出典：母集団解析報告書パート 4　Figure 6 (B)
CFB：ベースラインからの変化率、cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、HAE：遺伝性血管性浮腫

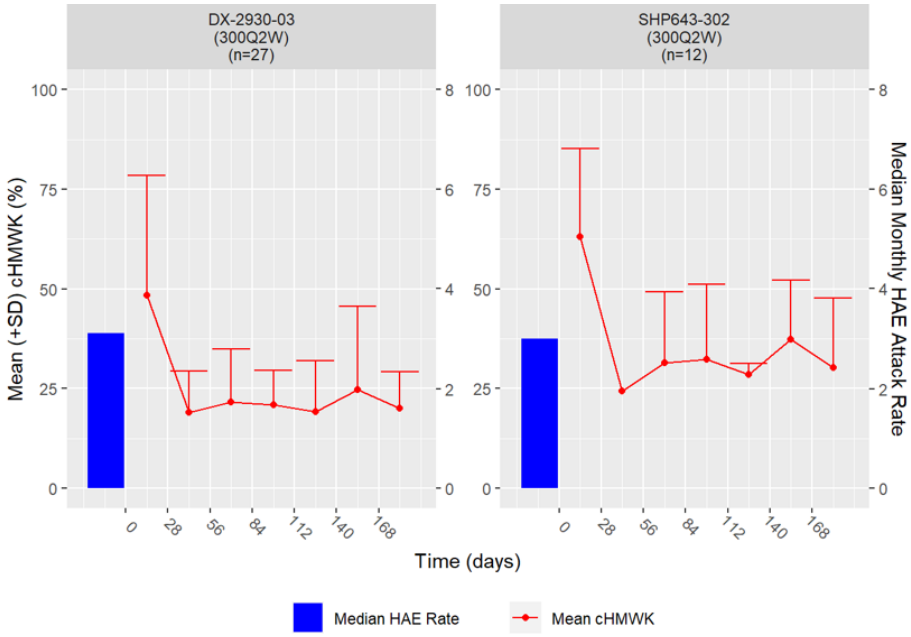
図 2.7.2.3-8　本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの日本人（SHP643-302 試験）又は非日本人（DX-2930-03 試験）HAE 患者における cHMWK 値のベースラインからの変化率

日本人 HAE 患者（SHP643-302 試験）及び非日本人 HAE 患者（DX 2930-03 試験）における本剤投与後のラナデルマブの平均血漿中濃度と発作発現率（1 ヵ月あたりの平均回数）との関係を図 2.7.2.3-9 に示した。ラナデルマブの平均血漿中濃度と HAE 発作発現率の関係は、日本人と非日本人とで類似していた。また、cHMWK 値と発作発現率（1 ヵ月あたりの平均回数）との関係も日本人と非日本人とで類似していた（図 2.7.2.3-10）。



出典：母集団解析報告書パート 4　Figure 11
HAE：遺伝性血管性浮腫、Q2W：2 週に 1 回投与、SD：標準偏差

図 2.7.2.3-9　日本人（SHP643-302 試験）及び非日本人（DX-2930-03 試験）HAE 患者におけるラナデルマブの平均血漿中濃度と発作発現率の中央値の相関



出典：母集団解析報告書パート 4　Figure 12
cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、HAE：遺伝性血管性浮腫、Q2W：2 週に 1 回投与、SD：標準偏差

図 2.7.2.3-10　日本人（SHP643-302 試験）及び非日本人（DX-2930-03 試験）HAE 患者における平均 cHMWK 値と発作発現率の中央値の相関

また、SHP643-101 試験において、本剤の有効性、安全性に関する海外データの日本人 HAE 患者への外挿可能性を検討するために、日本人健康成人被験者及び特徴を一致させた非ヒスパ

ニック系白人健康成人被験者に、本剤 300 mg を単回皮下投与したときの、PK 及び PD 特性を評価した〔2.7.2.2.2（5）〕。

その結果、日本人投与群及び白人投与群のいずれにおいても忍容性は良好であり、本剤投与後の曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は、日本人被験者と白人被験者で同程度であり、民族差は認められなかった。また、本剤の血漿カリクレイン活性の阻害作用及びベースラインで調整した血漿 cHMWK の分解抑制率は日本人被験者及び白人被験者で同程度であり、血漿中濃度との用量反応性を示した。

表 2.7.2.3-14　ラナデルマブの人種別（白人及び黒人又はアフリカ系アメリカ人）の PK パラメータ
（事後解析、DX-2930-04 試験、300 mg 2 週に 1 回投与）

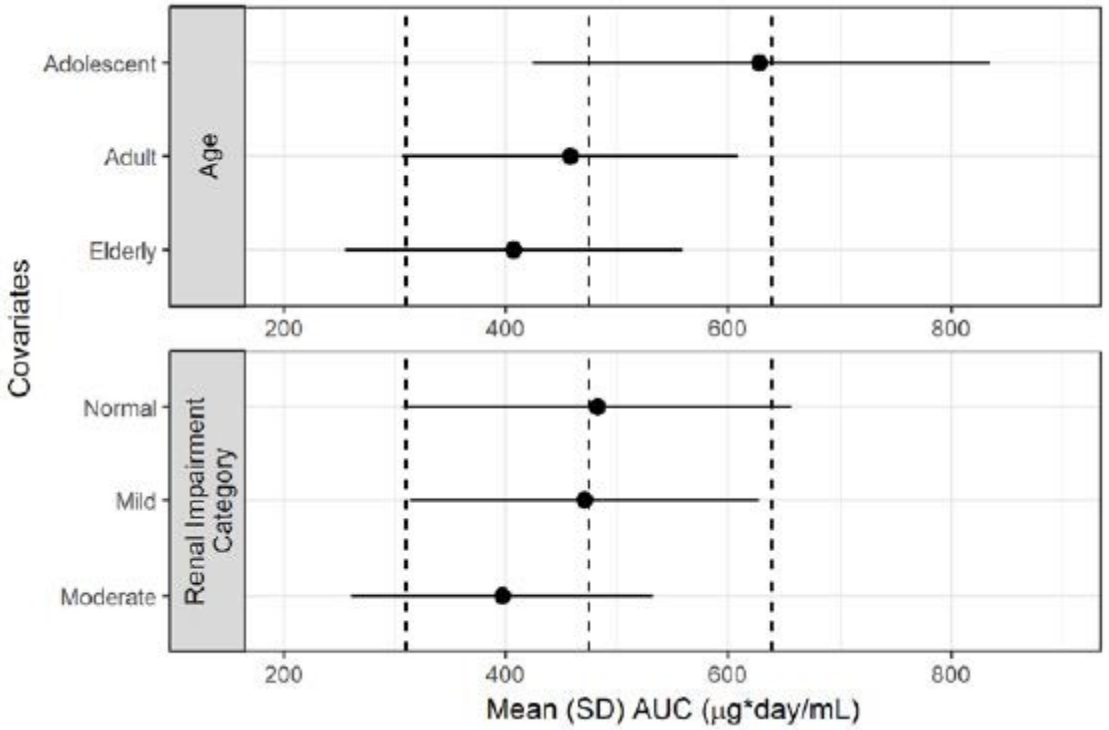
Parameter	Descriptive Statistics	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vc/F/BW (L)	Ka (h^{-1})	$AUC_{tau,ss}$ (μg·day/mL)	$C_{ave,ss}$ (ng/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
White	n	197	197	197	197	197	197	197	197	197	197	197
	Mean	0.0291	14.3	0.000364	0.182	0.0187	476	34000	38900	27000	242	353
	SD	0.0113	3.99	9.43e-05	0.0348	0.00437	167	11900	13600	9630	14.7	45.3
	CV%	38.8	27.9	25.9	19.2	23.4	35.1	35.1	35.0	35.7	6.1	12.8
Black or African American *	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	0.0318	16.0	0.000385	0.193	0.0166	437	31200	35500	24900	236	350
	SD	0.0110	5.89	9.41e-05	0.0440	0.00612	157	11200	13200	8540	19.5	37.0
	CV%	34.5	36.9	24.4	22.9	36.9	35.8	35.8	37.0	34.3	8.3	10.6

出典：母集団解析報告書パート 2　Table 11.54 及び Table 11.55

$AUC_{tau,ss}$：定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、CL/F/BW：体重補正した見かけの全身クリアランス、$C_{ave,ss}$：定常状態における平均血漿中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における見かけの最低血漿中濃度、CV：変動係数、Ka：吸収速度定数、SD：標準偏差、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：C_{max} 到達時間、Vc/F：見かけの分布容積、Vc/F/BW：体重補正した見かけの分布容積

2.7.2.3.2.5 腎機能障害及び肝機能障害

母集団 PK 解析により腎機能障害及び肝機能障害が本剤の PK に及ぼす影響を検討した。事後解析に基づくラナデルマブの腎機能別の $AUC_{tau,ss}$ を図 2.7.2.3-11 及び表 2.7.2.3-15 に示す。また、肝機能マーカーである AST、ALT 及びビリルビンのベースライン値（AST が 3 倍以下、ALT が 3 倍以下又はビリルビンが基準値上限の 2 倍以下）がラナデルマブの PK に及ぼす影響を母集団 PK 解析により評価した。その結果、ALT、AST 及び／又はビリルビンのベースライン値は、ラナデルマブの PK に影響を及ぼさないことが示された。腎機能障害〔eGFR：60～89 mL/min/1.73 m^2（軽度）及び 30～59 mL/min/1.73 m^2（中等度）〕は CL/F 及び Vc/F に影響を及ぼさなかった。ラナデルマブは IgG1 mAb であるため、他の内因性抗体と同様、肝及び網内系による蛋白分解、標的介在性の消失、非特異的エンドサイトーシスなどを介して代謝されるものと考えられる[16]。



出典：母集団解析報告書パート 2　Figure 8
$AUC_{tau,ss}$：定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積、SD：標準偏差
3 本の点線は全被験者の $AUC_{tau,ss}$ 値の平均及び平均±SD（475±165 μg·day/mL）を示す。

図 2.7.2.3-11　年齢及び腎機能別の $AUC_{tau,ss}$
（DX-2930-04 試験：ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者の併合）

表 2.7.2.3-15　ラナデルマブの腎機能別（正常、軽度腎障害及び中等度腎障害）の PK パラメータ
（事後解析、DX-2930-04 試験、300 mg 2 週に 1 回投与）

Parameter	Descriptive Statistics	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vc/F/BW (L)	Ka (h^{-1})	$AUC_{tau,ss}$ (μg·day/mL)	$C_{ave,ss}$ (ng/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
Normal Renal Function	n	104	104	104	104	104	104	104	104	104	104	104
	Mean	0.0294	14.5	0.000370	0.184	0.0183	484	34500	39400	27400	243	354
	SD	0.0117	4.37	1e-04	0.0367	0.00441	175	12500	14200	10200	11.3	47.1
	CV%	39.9	30.2	27.0	19.9	24.1	36.2	36.2	36.1	37.3	4.7	13.3
Mild Renal Impairment	n	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98
	Mean	0.0285	14.1	0.000358	0.180	0.0188	471	33600	38500	26700	241	353
	SD	0.0102	3.70	7.87e-05	0.0329	0.00456	157	11200	12800	8840	18.2	42.5
	CV%	35.6	26.2	22.0	18.3	24.3	33.2	33.2	33.3	33.2	7.5	12.0
Moderate Renal Impairment	n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	Mean	0.0335	16.2	0.000370	0.181	0.0184	397	28300	32300	22800	238	356
	SD	0.0158	4.80	0.000158	0.0472	0.00571	136	9670	11100	7950	17.0	53.8
	CV%	47.2	29.6	42.8	26.1	31.0	34.2	34.2	34.5	34.8	7.2	15.1

出典：母集団解析報告書パート 2　Table 11.51、Table 11.52 及び Table 11.53

$AUC_{tau,ss}$：定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、CL/F/BW：体重補正した見かけの全身クリアランス、$C_{ave,ss}$：定常状態における平均血漿中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における見かけの最低血漿中濃度、CV：変動係数、Ka：吸収速度定数、SD：標準偏差、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：C_{max} 到達時間、Vc/F：見かけの分布容積、Vc/F/BW：体重補正した見かけの分布容積

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 QTc への影響

本剤に関して、QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用の可能性に関する詳細な検討を目的とした試験は実施していない。ラナデルマブはモノクローナル抗体であるが、モノクローナル抗体が間接的な機序を介して QT に作用する可能性はごくわずかである。最大曝露時の心電図を精査した臨床試験全体の所見、申請適応症に対する作用機序及び適応患者集団を踏まえると、ラナデルマブは QT/QTc 間隔を延長させないと考えられる（2.7.4.4.3）。

2.7.2.4.2 免疫原性

DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験の被験者の ADA 及び中和抗体の発現を評価し、これら抗体の発現が本剤の PK、PD 及び有効性に及ぼす影響を検討した。

DX-2930-03 試験では、本剤投与群 10 例（11.9%）で ADA 陽性が確認され、中和抗体は 2 例に検出されたが、ADA 及び中和抗体の発現の有無による本剤の曝露量及び cHMWK 値の差は認められなかった。さらに、ADA 及び中和抗体の発現は HAE 発作抑制に対して影響を及ぼさなかった〔2.7.2.2.4（5）4）〕。DX-2930-04 試験では、本剤投与群における ADA 発現率は 10.8%、中和抗体発現率は 2.8%であり、ADA 及び中和抗体の発現による本剤の曝露量及び cHMWK 値の差は認められなかった〔2.7.2.2.5（5）3）〕。SHP643-302 試験では、本剤の投与により ADA 及び中和抗体を発現した被験者はいなかった〔2.7.4.4.4（3）〕。

以上の結果より、ADA 又は中和抗体の発現は本剤の PK、PD 及び有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.5 結論

上記の臨床試験の結果並びに母集団 PK 及び PD 解析に基づき、以下の結論が得られた。

- ラナデルマブの PK では 400 mg までの用量で線形性の用量－曝露反応が認められ、12 ヵ月の反復皮下投与後も同様の曝露が再現されることが示された。母集団 PK モデルによると、消失半減期の母集団平均値は 14.8 日、吸収半減期は 1.63 日であった。また、皮下投与後の CL/F（0.598 L/day）及び Vc/F（12.8 L）はいずれも体重に依存する。母集団で予測される PK の定常状態には約 70 日（範囲：42～140 日）で到達する。本剤 150 mg の 2 週に 1 回投与は、他の用法・用量と同様に有効な曝露量が得られると推測される。以上の PK 特性は、HAE 発作の発現抑制及び症状のコントロールを目的とした本剤の長期予防的療法の適応を裏付けるものである。
- HAE 被験者では、体重補正後のラナデルマブの CL/F 及び Vc/F に対する性別及び年齢（12～76 歳）の明らかな影響は認められなかったことから、体重が PK の変動を説明する重要な因子であることが示唆された。推定した PK パラメータの平均値に基づくと、小児（12～17 歳）の $AUC_{tau,ss}$ は成人（18～65 歳）より約 37%高く、高齢者と成人では曝露量が同程度であることが示された。PK、有効性及び安全性を勘案すると、小児及び高齢者のいずれに対しても用法・用量を調節することは推奨されない。
- 注射部位がラナデルマブの PK に及ぼす影響は認められなかったことから、上腕、大腿部又は腹部のいずれの部位に投与しても、目標とする曝露量が適切に得られることが裏付けられた。

- 医療従事者による投与又は自己投与のいずれの場合でも皮下投与後のラナデルマブ曝露量は同程度であったことから、HAE 被験者の自己投与による本剤の長期予防的療法が裏付けられた。
- 鎮痛薬、抗菌薬、抗ヒスタミン薬、及び、抗炎症薬／抗リウマチ薬の使用はラナデルマブの CL/F 及び Vc/F のいずれにも影響を及ぼさなかったことから、評価した薬剤クラスにおける薬物間相互作用の可能性は低いことが示唆された。HAE のブレークスルー発作に使用される C1-INH、エカランチド、及びイカチバントなどの急性発作治療薬についても、同様の所見が認められた。また、ラナデルマブの曝露量が多いほど、ラナデルマブの定期投与後における鎮痛薬又は抗炎症／抗リウマチ薬及び急性発作治療薬（C1-INH、イカチバント及びエカランチドなど）の併用が減少した。
- 腎機能障害〔eGFR：60～89 mL/min/1.73 m^2（軽度）又は 30～59 mL/min/1.73 m^2（中等度）〕は CL/F 及び Vc/F に影響を及ぼさなかったことから、ラナデルマブの排泄は IgG で報告されている細網内皮系細胞を介した非特異的クリアランスによるものと考えられた。
- HAE 被験者に本剤 150 mg 4 週に 1 回、300 mg 4 週に 1 回又は 300 mg 2 週に 1 回皮下投与したとき、本剤の濃度に依存する血漿カリクレイン活性の抑制（cHMWK 値の低下として測定される）が認められた。ラナデルマブと cHMWK との間の PK-PD 関係は、間接的な曝露－反応薬理モデルによって説明され、cHMWK 生成抑制率は最大 53.7%、IC_{50} 値は 5705 ng/mL であった。本剤 150 mg 4 週に 1 回、300 mg 4 週に 1 回及び 300 mg 2 週に 1 回の最終投与後に cHMWK 値がベースライン値の 5%以内に回復するまでの期間は、それぞれ約 139、154 及び 163 日と推定されたことから、cHMWK の抑制は可逆的であることが示唆された。
- ADA 又は中和抗体の発現によるラナデルマブの曝露量及び cHMWK 値の差は認められなかったことから、ADA 又は中和抗体の産生は HAE 発作の抑制に加えて PK 及び PD のいずれにも影響を及ぼさないことが示唆された。
- 3 種類のモデルを用いた探索的な解析によって、以下の曝露－反応（有効性）関係が示された。
  - DX-2930-03 試験での定常状態におけるラナデルマブ曝露量の四分位群と HAE 発作の初回発現までの期間との関係：$C_{ave,ss}$ 値が第 4 四分位群内（22,400～47,600 ng/mL）に位置する場合に、HAE 発作の初回発現までの期間が最長（14.3 週間）になると推定された。
  - DX-2930-04 試験での初回投与後の $AUC_{0\text{-}HAE}$ 値と HAE 無発作期間との関係：正味の E_{max} 及び $EAUC_{50}$ はそれぞれ 118 日及び 562.1 μg·day/mL と推定された。
  - 1 ヵ月あたりの HAE 発作回数と投与期間及びラナデルマブ曝露量との関係：本剤の発作回数の最大抑制効果（E_{max}）は 3.74 回／月であり、$EAUC_{50}$ は 113 μg·day/mL と推定された。本剤 150 mg q4wks 投与群、300 mg q4wks 投与群及び 300 mg q2wks 投与群における $AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$ は $EAUC_{50}$ のそれぞれ 2.1、3.9 及び 7.2 倍であった。また、本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの $AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$ は $EAUC_{90}$ に到達すると推定された。

以上の結果は、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与がより優れた臨床的ベネフィットをもたらすことを示唆しているが、その他 2 つの用法・用量も有効であった。また、これまでに観察された

臨床データ全体を踏まえると、HAE の病態管理は、本剤の継続投与による個々の被験者におけるラナデルマブの曝露量、血漿カリクレインの抑制、cHMWK 及びブラジキニンレベルの低下並びに HAE 発作の持続的コントロールからなる「生物学的定常状態」に強く依存することが示唆された。

- 探索的な曝露－反応（安全性）解析の結果、$AUC_{tau,ss}$（及びその他の PK パラメータ）と、AST、ALT 及びビリルビンのベースラインからの最大変化量、aPTT、赤血球数、白血球数及び血小板数のベースラインからの最大変化量、並びに心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、QTcF 及び QTcB のベースラインからの最大変化量との相関性は弱く、有意性は認められなかった。
- 本剤を日本人及び非日本人に皮下投与したときの PK 及び PD について母集団解析を実施し、日本人と非日本人を比較した結果、日本人 HAE 被験者及び非日本人 HAE 被験者における本剤の曝露量及び血漿カリクレイン活性（cHMWK 値）に及ぼす作用の人種による差は小さいと考えられたことから、非日本人を対象として得られた本剤の PK、PK/PD 及び PKPDER 解析の検討結果は日本人に対しても適用可能と考えられた。

このように、本剤の PK 特性は、12 歳以上の HAE 患者に対する HAE 発作抑制の申請用法・用量を支持するものである。

2.7.2.6 参考文献

[1] Silverberg M, Reddigali SR, Kaplan AP. The contact system and its disorders. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP (eds). Blood: Principles and Practice of Hematology. Philadelphia: JB Lippincott Company. 1995. 1127-50.

[2] Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et.al. US hereditary angioedema association medical advisory board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol: In Practice. 2013;1(5):458-67

[3] MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(5):420-7.

[4] Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med. 2006;119(3):267-74.

[5] Zuraw BL, Christiansen SC. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;51:216-29.

[6] Kenniston JA, Faucette RR, Martik D, Comeau SR, Lindberg AP, Kopacz KJ, et al. Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific active site blocking antibody. J Biol Chem. 2014;289:23596-608.

[7] Davis AE. The pathophysiology of hereditary angioedema. Clinical Immunol. 2005;114:3-9.

[8] Leeb-Lundberg LMF, Marceau F, Müller-Esterl W, Pettibone DJ, Zuraw BL. International Union of Pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. Pharmacol Rev. 2005;57(1):27-77.

[9] Kaplan AP, Joseph K. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. Adv Immunol. 2014;121:41-89.

[10] Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. N Eng J Med. 2010;363(6):523-31
[11] Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, Li HH, Campion M, Horn PT, et al. EDEMA4: a phase 3. double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;104:523-9.
[12] Bork K. An evidence based therapeutic approach to hereditary and acquired angioedema. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2014;14(4):354-62.
[13] Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-58.
[14] Karlsson MO, Savic RM. Diagnosing model diagnostics. Clin Pharmacol Ther. 2007;82(1):17-20.
[15] Hu C, Zhou H, Sharma A. Landmark and longitudinal exposure-response analysis in drug development. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2017;44:503-7.
[16] Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):493-507.

2.7.2.7 付録

該当せず

目次

略号一覧表 6
2.7.3 臨床的有効性 8
2.7.3.1 背景及び臨床上の有効性の概要 8
2.7.3.1.1 遺伝性血管性浮腫の概要及び製剤開発の根拠 8
2.7.3.1.2 ラナデルマブの有効性を検討した臨床開発プログラム 8
2.7.3.1.3 ラナデルマブの HAE 発作抑制を裏付ける有効性を検討した臨床試験の概要 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 30
2.7.3.2.1 海外第 3 相二重盲検ピボタル試験（DX-2930-03 試験） 30
2.7.3.2.2 海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験） 52
2.7.3.2.3 海外第 1b 相試験（DX-2930-02 試験） 68
2.7.3.2.4 国内第 3 相試験（SHP643-302 試験） 71
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 83
2.7.3.3.1 試験対象集団 83
2.7.3.3.2 海外第 3 相試験の有効性の結果の比較 95
2.7.3.3.3 海外第 3 相試験のサブグループ解析結果の比較 112
2.7.3.3.4 日本人における本剤の有効性 125
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 126
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 132
2.7.3.6 参考文献 133
2.7.3.7 付録 134

表

表 2.7.3.1-1　ラナデルマブの有効性評価に使用した臨床試験 9
表 2.7.3.2-1　有効性の主要評価項目及び順位付けした副次評価項目（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団） 33
表 2.7.3.2-2　定常状態期間（Day 70～182）の、医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数の Poisson 回帰分析　（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）（事後解析） 41
表 2.7.3.2-3　導入期間及び投与期間中に医師が確認した HAE 発作の主な発現部位（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団） 42
表 2.7.3.2-4　レスポンダー解析－投与期間中（Day 0～182）に治験責任医師が確認した HAE 発作の低下率（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団） 43
表 2.7.3.2-5　導入期間及び投与期間（Day 0～182）に使用された急性発作治療（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団） 47
表 2.7.3.2-6　投与群ごとのベースラインで調整した Day 0～182 までの AE-QoL スコアの変化の共分散分析　（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団） 49

表 2.7.3.2-7　HAE 発作の初回発現時期の週ごとの推定割合 （DX-2930-04 試験、ロールオーバー安全性解析対象集団） 55
表 2.7.3.2-8　ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者における HAE 発作回数（中央値） （DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 57
表 2.7.3.2-9　治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数 （DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 60
表 2.7.3.2-10　投与期間（ロールオーバー被験者の定期投与期間）中に急性発作治療を必要とした治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 61
表 2.7.3.2-11　投与期間（ロールオーバー被験者では定期投与期間）中に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現回数（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 62
表 2.7.3.2-12　投与期間（ロールオーバー被験者では定期投与期間）中に治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 63
表 2.7.3.2-13　投与期間（ロールオーバー被験者の定期投与期間）中の無発作日数の要約（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 65
表 2.7.3.2-14　投与期間（ロールオーバー被験者の定期投与期間）中に無発作であった被験者の人数及び割合（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 65
表 2.7.3.2-15　投与方法ごとの投与期間（ロールオーバー被験者では定期投与期間）中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率のベースラインからの変化（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 66
表 2.7.3.2-16　ロールオーバー被験者における Day 0～最終来院までの AE-QoL スコアの変化（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 67
表 2.7.3.2-17　非ロールオーバー被験者における Day 0～最終来院までの AE-QoL スコアの 変化（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 67
表 2.7.3.2-18　有効性主要解析：1 週間あたりの HAE 発作回数（Day 8～50）（DX-2930-02 試験、主要有効性解析対象集団） 69
表 2.7.3.2-19　有効性の主要評価期間中（Day 8～50）に無発作であった被験者の割合（DX-2930-02 試験、主要有効性解析対象集団） 69
表 2.7.3.2-20　有効性の主要評価期間中（Day 8～50）に発現した HAE 発作の特徴（DX-2930-02 試験、主要有効性解析対象集団） 70
表 2.7.3.2-21　有効性評価期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数（SHP643-302 試験、FAS） 73
表 2.7.3.2-22　有効性評価期間中に治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現回数（SHP643-302 試験、FAS） 74
表 2.7.3.2-23　有効性評価期間中に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の 発現回数（SHP643-302 試験、FAS） 75
表 2.7.3.2-24　有効性評価期間中に治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数（SHP643-302 試験、FAS） 76

表 2.7.3.2-25　有効性評価期間における 4 週間あたりの NNA が導入期間中と比較してレスポンダー閾値まで減少した被験者の人数及び割合（SHP643-302 試験、FAS） 78
表 2.7.3.2-26　有効性評価期間における 4 週間あたりの NNA（SHP643-302 試験、FAS） 78
表 2.7.3.2-27　有効性評価期間中の無発作日数の要約 （SHP643-302 試験、FAS） 79
表 2.7.3.2-28　有効性評価期間中に無発作であった被験者の人数及び割合（SHP643-302 試験、FAS） 80
表 2.7.3.2-29　2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与に切り替えた被験者における 2 週に 1 回投与期間又は 4 週に 1 回投与期間に 治験責任医師が確認した HAE 発作（SHP643-302 試験、FAS） 82
表 2.7.3.2-30　有効性評価期間（Day 0～182 及び Day 0～364）の AE-QoL スコアの変化（SHP643-302 試験、FAS） 83
表 2.7.3.3-1　選択除外基準（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験） 85
表 2.7.3.3-2　被験者の内訳（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験） 90
表 2.7.3.3-3　人口統計学的特性（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験） 92
表 2.7.3.3-4　ベースライン時の HAE 発作の疾患特性 （DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験） 94
表 2.7.3.3-5　長期予防的療法の使用歴 （DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験） 95
表 2.7.3.3-6　有効性評価項目の概要 96
表 2.7.3.3-7　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数(DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験） 97
表 2.7.3.3-8　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に 急性発作治療を必要とした治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験） 99
表 2.7.3.3-9　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現回数（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験） 100
表 2.7.3.3-10　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験） 101
表 2.7.3.3-11　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に無発作であった被験者数及び割合 （DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験） 103
表 2.7.3.3-12　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した HAE 発作が発現しなかった日数（無発作日数）及びその割合（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験） 105

表 2.7.3.3-13　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した HAE 発作の最大重症度（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験） 107
表 2.7.3.3-14　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現部位　（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験） 109
表 2.7.3.3-15　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に使用された急性発作治療　（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験） 111
表 2.7.3.3-16　年齢サブグループごとの投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した HAE 発作（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験） 114
表 2.7.3.3-17　体重サブグループごとの投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した HAE 発作（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験） 116
表 2.7.3.3-18　導入期間の HAE 発作回数サブグループごとの投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に 治験責任医師が確認した HAE 発作（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験） 120
表 2.7.3.4-1　有効性主要評価項目の結果（DX-2930-03 試験） 128
表 2.7.3.4-2　順位付けした主要な副次評価項目の結果（DX-2930-03 試験） 129
表 2.7.3.4-3　探索的評価項目の結果（DX-2930-03 試験） 130

図

図 2.7.3.1-1　試験デザイン（DX-2930-03 試験） 12
図 2.7.3.1-2　試験デザイン（DX-2930-04 試験） 19
図 2.7.3.1-3　試験期間（DX-2930-04 試験） 22
図 2.7.3.2-1　有効性の主要評価項目及び副次評価項目におけるプラセボ投与群と比較した Forest Plot（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団） 32
図 2.7.3.2-2　投与群ごとの定常状態期間（Day 70～182）における治験責任医師が 確認した HAE 発作の Poisson 回帰分析（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団） 34
図 2.7.3.2-3　サブグループごとの治験責任医師が確認した HAE 発作回数の Forest Plot（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団） 37
図 2.7.3.2-4　Day 0～182 までに治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）（事後解析） 38
図 2.7.3.2-5　Day 70～182 までに治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）（事後解析） 39
図 2.7.3.2-6　投与期間中（Day 0～182）に、治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数の Poisson 回帰分析　（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団） 40

図 2.7.3.2-7　投与期間中（Day 0～182）に発現した HAE 発作の最大重症度（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）（事後解析） 44
図 2.7.3.2-8　定常状態期間中（Day 70～182）に発現した HAE 発作の最大重症度（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）（事後解析） 45
図 2.7.3.2-9　治験責任医師が確認した HAE 発作の月ごとの平均発作発現率（±標準誤差）（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団） 46
図 2.7.3.2-10　被験者ごとの 4 週間あたりの C1-INH の使用回数の Waterfall Plot（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団） 48
図 2.7.3.2-11　Day 0～182 の AE-QoL 総スコアの変化がレスポンダーの定義と同等以上に改善した被験者の累積分布（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団） 50
図 2.7.3.2-12　Day 0～182 の AE-QoL の各領域スコアの変化がレスポンダーの定義と 同等以上に改善した被験者の累積分布（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団） 51
図 2.7.3.2-13　治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間 （SHP643-302 試験、FAS） 77

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AECT	Angioedema Control Test	－
AE-QoL	Angioedema Quality of Life	血管性浮腫に伴う QOL
ANCOVA	analysis of covariance	共分散解析
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
AUCt	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration	0 から t 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
C1-INH	C1 inhibitor	C1 インヒビター
CI	confidence interval	信頼区間
cHMWK	cleaved high molecular weight kininogen	切断型高分子キニノーゲン（2 本鎖高分子キニノーゲン）
CL/F	apparent total plasma clearance after extravascular administration	見かけの総血漿クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration in plasma	最高血漿中濃度
EQ-5D-5L	EuroQoL 5-Dimension 5-Level (Descriptive System)	－
FAS	full analysis set	－
GEE	generalized estimating equations	一般化推定方程式
GLM	generalized linear model	一般化線形モデル
HAARP	HAE attack assessment and reporting procedures	HAE 発作評価・報告手順
HADS	Hospital Anqiety and Depression Scale	－
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HR	hazard ratio	ハザード比
ISS	integrated summary of safety	－
ITT	intent-to-treat	－
lsmean	least square mean (s)	最小二乗平均値
LTP	long-term prophylaxis	長期予防的療法
MCID	minimal clinically important difference	臨床的に意味のある差
NNA	normalized number of attacks	正規化した発作回数
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学（的）
PPKPDER	population pharmacokinetics, pharmacokinetics/pharmacodynamics, exposure-response	母集団薬物動態、薬物動態／薬力学及び曝露－反応
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態（学的）
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
QOL	quality of life	－
q2wks	every 2 weeks	2 週に 1 回投与
q4wks	every 4 weeks	4 週に 1 回投与
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SF-12	12-Item Short Form Health Survey	－
SHP643	lanadelumab (also known as DX-2930)	ラナデルマブ（DX-2930、SHP643、TAK-743）
TSQM-9	9-item Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	－
VAS	visual analogue scale	－

略号	略していない表現又は説明	
VcF	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health	－

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び臨床上の有効性の概要

2.7.3.1.1 遺伝性血管性浮腫の概要及び製剤開発の根拠

遺伝性血管性浮腫（HAE）は、C1 インヒビター（C1-INH）タンパク質の欠損や機能障害を引き起こす C1-INH 遺伝子の変異が原因の、衰弱を伴う生命を脅かす持続性の疾患である[1][2]。C1-INH は、補体経路と接触経路の初期に大きな役割を果たすセリンプロテアーゼ、血漿カリクレイン及び凝固第 XIIa 因子を阻害する[3]。血漿カリクレイン・キニン系（接触系）では C1-INH が欠乏すると、血漿カリクレイン活性が阻害されず、高分子キニノーゲン（HMWK）によるブラジキニンの放出が過剰となり、ブラジキニンが内皮細胞表面の B2 受容体に結合することによって生じる血管漏出が亢進すると考えられている[1][4]。HAE の臨床症状として、顔面、喉頭、消化管、四肢、性器の皮下又は粘膜下に浮腫が間欠的に突然発現する[1]。腫脹は 5 日間以上持続することもあり、大多数の患者が 1 年に何度も発作を経験する。

HAE では血漿カリクレインが重要な標的であることが確認されている[3][5][6]。HAE では、C1-INH が欠乏しているため血漿カリクレインの活性が調節されず、ブラジキニンが過剰に放出される。ブラジキニンは血管拡張因子であり、局所的な腫脹、炎症、疼痛といった特徴的な HAE 症状の原因となる[5][6][7][8]。したがって、血漿カリクレイン阻害薬を用いてブラジキニン産生を調整することは、HAE に対する治療戦略として有効である。

ラナデルマブ（TAK-743、SHP643、DX-2930。以下、本剤）は、活性血漿カリクレインを非常に強力に阻害する遺伝子組み換え完全ヒト IgG1 モノクローナル抗体である。本剤は、血漿カリクレインを特異的に阻害することによって高分子キニノーゲン（HMWK）によるブラジキニン放出を抑制し、ブラジキニンが B2 受容体に結合することによって開始される血管漏出及び腫脹を抑制する。本剤のように長い半減期と予測可能な薬物動態を有するモノクローナル抗体で血漿カリクレイン活性を持続的に調節することは、医学的に妥当な治療方法の 1 つである。

作用機序、標的選択性、低い投与頻度、良好な安全性プロファイル、更に 26 週間の投与で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある HAE 発作発現抑制作用と健康関連 QOL の改善が認められたことを考慮すると、本剤は HAE 患者にとって有効かつ簡便な薬剤となりうる。12 歳以上の HAE 患者における HAE 発作の発現抑制及び症状のコントロールを目的とした本剤の有効性が臨床試験結果から裏付けられている。

2.7.3.1.2 ラナデルマブの有効性を検討した臨床開発プログラム

本剤の有効性を評価した臨床試験を表 2.7.3.1-1 に示した。本剤の HAE 患者における HAE 発作の抑制に関する有効性は、成人 HAE 患者を対象にした海外第 1b 相試験（DX-2930-02 試験）、12 歳以上の HAE 患者を対象とした海外第 3 相二重盲検プラセボ対照ピボタル試験（DX-2930-03 試験）、12 歳以上の HAE 患者を対象とした海外第 3 相非盲検継続投与試験（DX-2930-04 試験）で評価した。また、日本人 HAE 患者における有効性は 12 歳以上の HAE 患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP643-302 試験）において評価した。

表 2.7.3.1-1　ラナデルマブの有効性評価に使用した臨床試験

試験番号 （添付資料番号） 相（区分） 海外／国内 完了／進行中	試験の目的	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数	有効性評価項目
DX-2930-02 （5.3.3.2-1） 第 1b 相（参考） 海外 完了	安全性、忍容性、PK、免疫原性、PD、カリクレイン抑制作用、HAE 発作の特性	HAE（I 型又は II 型）患者（18 歳以上の男女）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、用量漸増	本剤：30 mg、100 mg、300 mg、400 mg プラセボ 反復（2 回） 上腕皮下投与	本剤：24 例 30 mg 4 例、100 mg 4 例、300 mg 5 例、400 mg 11 例 (a) プラセボ：13 例	**重要な探索的評価項目** Day 8～50 における 1 週間あたりの HAE 発作発現回数
DX-2930-03 （5.3.5.3-1） 第 3 相（評価） 海外 完了	有効性、安全性、PK、PD、免疫原性、QOL	HAE（I 型又は II 型）患者（12 歳以上の男女）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	本剤：150 mg q4wks、300 mg q2wks、300 mg q4wks、 プラセボ 反復（13 回） 上腕皮下投与	本剤：84 例 150 mg q4wks 28 例、 300 mg q2wks 27 例、 300 mg q4wks 29 例 プラセボ：41 例	**主要評価項目** 投与期間中（Day 0～182）に、治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数 **副次評価項目（順位付け順）** 1. 投与期間中（Day 0～182）に、治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現回数 2. 投与期間中（Day 0～182）に、治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現回数 3. Day 14～182 までに、治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数

表 2.7.3.1-1　ラナデルマブの有効性評価に使用した臨床試験（続き）

試験番号 （添付資料番号） 相（区分） 海外／国内 完了／進行中	試験の目的	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数	有効性評価項目
DX-2930-04 （5.3.5.2-1） 第 3 相（評価） 海外 完了	安全性、有効性、PK、PD、免疫原性、QOL	HAE（I 型又は II 型）患者（12 歳以上の男女）	非盲検、反復投与	本剤 300 mg q2wks(b) 反復（最大 66 回） 腹部／大腿部／上腕皮下投与	ロールオーバー：109 例 非ロールオーバー：103 例	**副次評価項目** ・ロールオーバー被験者の、非盲検下での本剤投与開始から治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間 ・投与期間中に、治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数 ・投与期間中に、治験責任医師が確認した急性発作治療を要した HAE 発作の発現回数 ・投与期間中に、治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現回数 ・投与期間中に、治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数
SHP643-302 （5.3.5.2-4） 第 3 相（評価） 国内 完了	有効性、安全性、PK、PD、免疫原性、QOL	HAE（I 型又は II 型）患者（12 歳以上の男女）	非盲検、反復投与	本剤 300 mg q2wks(c) 反復（最大 27 回） 腹部／大腿部／上腕皮下投与	12 例	**主要評価項目** Day 0～182 までの有効性評価期間における無発作状態の達成

HAE：遺伝性血管性浮腫、PD：薬力学的作用、PK：薬物動態、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、QOL：quality of life

(a)　2 回目の投与ができずその後追跡不能となった 1 例を含む。

(b)　ロールオーバー被験者（DX-2930-03 試験から移行した被験者）は、Day 0 に非盲検下で最初の本剤投与を受け、その後最初の HAE 発作が発現した時点で 2 回目の投与を受けた。その後は 2 週に 1 回本剤の投与を受けた。非ロールオーバー被験者（DX-2930-03 試験に参画していない被験者）は 2 週に 1 回本剤の投与を受けた。

(c)　投与期間 B では投与期間 A と同じ 2 週に 1 回の用法で投与したが、投与期間中に 26 週間連続してコントロール良好（無発作）であった被験者については、治験責任医師の判断に基づき、4 週に 1 回投与へ変更可能とした。

2.7.3.1.3 ラナデルマブの HAE 発作抑制を裏付ける有効性を検討した臨床試験の概要

2.7.3.1.3.1 海外第 3 相二重盲検ピボタル有効性試験（DX-2930-03 試験）

試験デザイン

本試験は、HAE I 型又は II 型患者の急性発作抑制における本剤の有効性及び安全性を検討する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。HAE の長期予防的治療（LTP）を受けていない 12 歳以上の HAE I 型又は II 型患者では、同意取得後、スクリーニング評価を実施した。LTP を受けていた患者では、治験責任医師による安全性上の判断に基づき、18 歳以上の患者にのみ 2 週間以上の休薬期間を設け、休薬期間完了後にスクリーニング評価を実施した。スクリーニングで適格と判断された患者は導入期（4 週間）を開始し、ベースラインの HAE 発作発現率が評価された。導入期（4 週間）に治験責任医師が確認した HAE 発作を 1 回以上発現した被験者を治療期へ組入れ可能とし、無作為に割付けることとした。導入期（4 週間）の完了前に、治験責任医師が確認した HAE 発作を 3 回以上発現した被験者は、導入期を早期終了し治療期へ組み入れることとした。4 週間の導入期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作を 1 度も発現しなかった被験者は、導入期を更に 4 週間延長した。導入期間中に発作発現率の基準（2 回以上の発作の発現）を満たさなかった被験者及びスクリーニング評価で適格性が確認できなかった被験者は、いずれも不適格として組入れ不可とし、再スクリーニングは行わないこととした。

適格性の確認後、被験者を二重盲検下で 2 : 1 の割合で本剤投与群又はプラセボ投与群のいずれかに割付け、反復皮下投与した。本剤投与群に組み入れられた被験者は、次の 3 つの用法・用量に 1 : 1 : 1 で割付けた。

- 本剤 150 mg 4 週に 1 回投与（本剤 150 mg q4wks 投与群）
- 本剤 300 mg 4 週に 1 回投与（本剤 300 mg q4wks 投与群）
- 本剤 300 mg 2 週に 1 回投与（本剤 300 mg q2wks 投与群）

各投与群に対する割付けは、導入期間中のベースライン発作発現率に基づいて層別化された。

- 4 週間で 1 回以上 2 回未満の発作
- 4 週間で 2 回以上 3 回未満の発作
- 4 週間で 3 回以上の発作

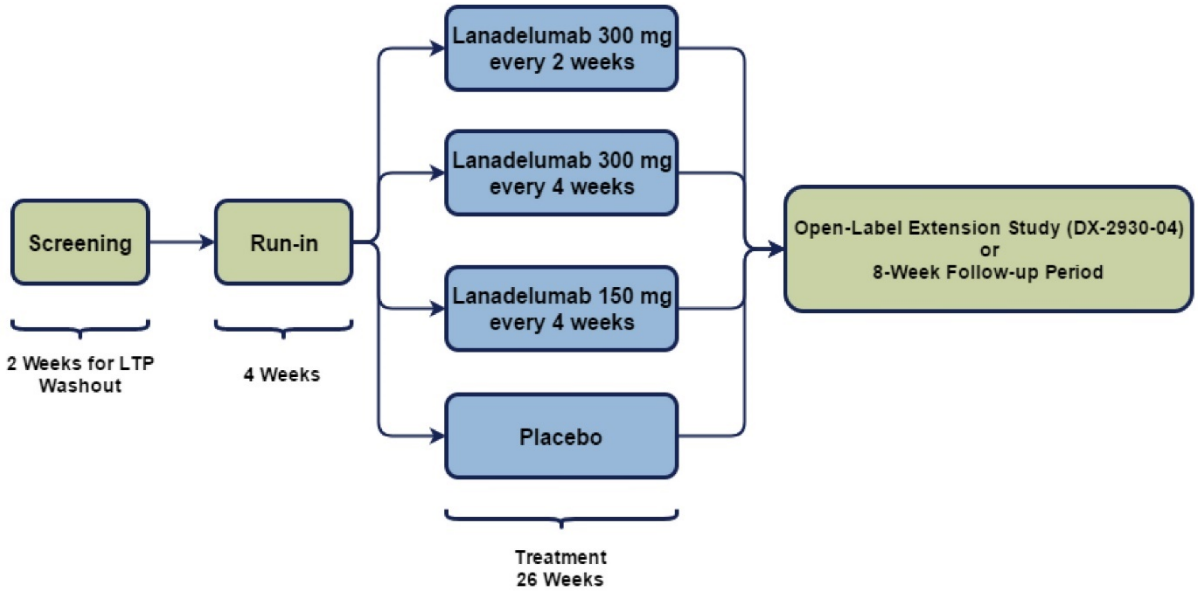
投与期間は、治験薬の初回投与日（Day 0）から最終投与の 2 週間後までの 26 週間とし、13 回の治験薬投与を盲検下で実施した。

投与期間を完了した被験者には、継続投与試験（DX-2930-04 試験）に参加する選択肢が与えられた。DX-2930-04 試験への参加を希望した被験者は、Day 182 の二重盲検評価が全て完了した後、DX-2930-04 試験として非盲検下で初回の投与を受けることとし、DX-2930-04 試験への参加を希望しない被験者には、8 週間の追跡期間中に安全性及び追加評価（薬力学及び薬物動態評価）を実施した。

被験者が報告した発作が本試験で定義する発作に該当するか否かを判定するため、HAE 発作評価・報告手順（HAARP）を作成し、HAE 発作の定義と事象の報告・評価手順を標準化した。また、主要有効性解析を裏付けるため、被験者が報告した HAE 発作全てを対象に感

度解析を実施した。有効性の副次評価項目も、治験責任医師が確認した HAE 発作（HAARP に従い報告・収集・評価されたもの）に基づくものであった。

試験全体のデザインの概略図を図 2.7.3.1-1 に示す。



出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 1
LTP：長期予防的療法

図 2.7.3.1-1　試験デザイン（DX-2930-03 試験）

被験者には、Day 238 の最終追跡来院完了後 30 日以内に HAE 発作を発現した場合には、有害事象報告の一環として治験実施施設に連絡するように指導した。

用量設定及び投与

以下の用法・用量のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。

・本剤 150 mg 4 週に 1 回投与（本剤 150 mg q4wks 投与群）
・本剤 300 mg 4 週に 1 回投与（本剤 300 mg q4wks 投与群）
・本剤 300 mg 2 週に 1 回投与（本剤 300 mg q2wks 投与群）
・プラセボ 2 週に 1 回投与（プラセボ投与群）

無作為割付けした全ての被験者に、本剤又はプラセボを 2 週に 1 回皮下投与した。隔週投与の盲検性を維持するため、本剤 300 mg q4wks 又は 150 mg q4wks 投与群の被験者には、隔週投与時に交替でプラセボを注射投与した。全ての被験者で上腕に投与した（投与来院ごとに上腕の左右を交替）。

DX-2930-03 試験では、治験薬の自己投与は不可とした。

対照群の設定

DX-2930-03 試験では、本剤の有効性を評価・解釈するために、プラセボを対照薬として設定した。現行の HAE 治療ガイドラインには、HAE の標準治療として LTP とオンデマンド療

法が示されている。プラセボ投与群の被験者では、被験者の安全性を確保するため、急性 HAE 発作の発現時には治験責任医師が通常診療で実施する治療を行うことを許可した。利用可能な実薬を対照群として設定することは、投与経路（静脈内投与又は皮下投与）や投与頻度を考慮すると、投与に伴うリスクや盲検解除につながるおそれがあるため、困難であった。

試験対象集団の設定

DX-2930-03 試験では、12 歳以上で、HAE（I 型又は II 型）の確定診断を受け、治験責任医師が確認した HAE 発作を 4 週間の導入期間中に 1 回以上発現した被験者を適格とした。本試験の組入れ基準としたベースラインの発作発現率は、導入期間に確認した。

有効性評価項目：

有効性の主要評価項目

- 投与期間中（Day 0～182）に、治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数

有効性の副次評価項目（評価順位順）

- 投与期間中（Day 0～182）に、治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現回数
- 投与期間中（Day 0～182）に、治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現回数
- Day 14～182 までに、治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数

有効性の探索的評価項目

- Day 14 から HAE 発作の初回発現までの期間
- 投与期間中（Day 0～182）に、治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数：著しい病的状態を伴う HAE 発作は、以下の特徴のうち少なくとも 1 項目を有する発作と定義した：重度の発作、入院を要する（24 時間未満の観察目的のための入院は除く）、血行動態的異常（収縮期血圧 90 mmHg 未満、静注輸液を要する、失神又はそれに近い状態を伴う）又は喉頭発作
- 投与期間中（Day 0～182）に、治験責任医師が確認した救急外来の受診及び／又は入院に至った HAE 発作の発現回数
- 投与期間中（Day 0～182）に、治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作の発現回数
- 投与期間中（Day 0～182）に、治験責任医師が確認した HAE 発作発現率があらかじめ規定した導入期間からの低下率に達した被験者の割合（レスポンダー解析）
- 導入期間及び投与期間（Day 0～182）中に、治験責任医師が確認した HAE 発作の特徴〔発作持続期間、重症度、発現部位、急性発作治療使用の有無、支持療法使用の有無〕
- 投与期間中（Day 0～182）の無発作日数の割合
- 投与期間中（Day 0～182）に、1 ヵ月間、3 ヵ月間又は投与期間を通じて（Day 182 まで）治験責任医師が確認した HAE 発作の発現がなかった被験者の割合
- Day 14～Day 182 の間で、1 ヵ月間、3 ヵ月間又は期間を通じて（Day 182 まで）治験責任医師が確認した HAE 発作の発現がなかった被験者の割合

統計解析計画書であらかじめ規定した解析に加えて実施した事後解析については、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　9.8.2 に記載した。

HAE 発作情報の収集

DX-2930-03 試験では、HAARP に従って、治験責任医師が確認した HAE 発作（本試験の有効性評価項目）を含む HAE 発作の情報を収集、報告及び評価した。

試験期間中、被験者（又は 18 歳未満の被験者では介護者）に、HAE 発作の発現から 72 時間以内に発作の詳細を治験実施施設に通知・報告するように指導した。治験実施施設の医療スタッフは週 1 回連絡を取り、HAE 発作の報告を含め電子症例報告書に記録した。

被験者（又は介護者）に発作の報告の際に以下の情報を提供するように求めた。

- 発作の症状に最初に気付いた日時
- 発現した症状の詳細
- 発作の発現部位（末梢、腹部、喉頭）
- 活動への影響、介助又は医学的介入（入院、救急外来受診等）の要否
- 発作の治療に用いた薬剤
- 発作が消失していれば、症状消失の日時

治験実施施設の医療スタッフは、HAARP に従って提供された情報を確認し、必要であれば追加情報を求めて、下記の項目を記録した。

- 発作の重症度
- 発作の発現部位（末梢、腹部、喉頭）
- 急性治療の要否
- 救急外来受診又は入院の有無
- 血行動態的異常（収縮期血圧 90 mmHg 未満、静注輸液を要する、失神又はそれに近い状態を伴う）の有無

試験期間中、HAE 発作は全て有害事象として取り扱った。被験者が報告した HAE 発作のうち、治験責任医師が確認した発作を有効性の主要解析及び副次解析の対象にした。重篤な有害事象として報告された HAE 発作は全て、最初に通知を受けてから 24 時間以内に治験責任医師又は指名された医師が当該事象を検討し、更に HAARP に従い治験責任医師が確認した HAE 発作に該当するか否かを評価した。非重篤な有害事象として報告された HAE 発作は全て、最初に通知を受けてから 3 日以内に治験責任医師又は指名された医師が当該事象を検討し、更に HAARP に従い治験責任医師が確認した HAE 発作に該当するか否かを評価した。被験者が報告した発作のうち、治験責任医師が確認した HAE 発作とされなかった発作については、別の有害事象名で記録することとした。被験者が報告した HAE 発作及び治験責任医師が確認した HAE 発作は全て電子症例報告書に記録した。

以下の部位のうち少なくとも 1 ヵ所で発作の発現を示す症状又は徴候が認められた場合に、HAE 発作と判定した。

- 末梢の血管性浮腫：四肢、顔面、頸部、体幹、泌尿生殖器領域の皮膚の腫脹
- 腹部の血管性浮腫：腹痛（腹部膨満、悪心、嘔吐、下痢の有無を問わない）

・喉頭の血管性浮腫：喘鳴、呼吸困難、発話困難、嚥下困難、咽喉絞扼感、舌・口蓋・口蓋垂・喉頭の腫脹

ただし、上記の症状があっても HAE 発作の診断を強く否定する特徴がある場合、治験責任医師は当該事象が HAE 発作ではないと臨床的に判定することも認められた。

有効性の解析では、前回の発作の症状の消失後 24 時間以上が経過してから新たな症状が発現した場合、前回の発作とは異なる独立した発作とした。

発作の総合的な重症度は治験実施施設で以下の定義を用いて判定された。

・軽度：一過性又は軽度の不快感
・中等度：活動に軽度から中等度の制限があり、一定の介助を要する
・重度：活動に顕著な制限があり、介助を要する

有効性解析の統計手法

DX-2930-03 試験の統計手法は、解析計画書に詳述した（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　16.1.9）。

有効性解析は intent-to-treat（ITT）解析対象集団を用いて実施した。ITT 解析対象集団は、各投与群に無作為に割り付けられ治験薬の投与を受けた全被験者とした。また、有効性評価期間は、投与期間〔治験薬初回投与日（Day 0）～最終投与後 2 週間（Day 182）〕とした。

主要評価項目〔投与期間中（Day 0～182）に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数〕について、対数リンク関数による Poisson 分布に従うと仮定し、Pearson カイ二乗スケールを用いて標準誤差の過分散を考慮したカウントデータに対する一般化線形モデル（GLM）を使用して本剤投与群各群とプラセボ投与群とを比較した。モデルには投与群に対する固定効果及び正規化したベースライン発作発現率を含め、各被験者の治療期の観察日数の対数をモデルのオフセット変数として使用した。本モデルから各投与群の HAE 発作発現回数の最小二乗平均と標準誤差（SE）、本剤各投与群の平均発作発現率の変化率（対プラセボ投与群）とその 95%信頼区間（CI）を推定した。推定値に基づき単位時間（週及び月）あたりの平均発現率として報告した。

副次評価項目は、主要評価項目と同じ方法を用いて解析した。第 I 種の過誤確率の増大を調整するため、一般的な gatekeeping 法を用い、副次評価項目の順位付けに基づいた固定順序法により本剤投与群各群とプラセボ投与群を比較した（DX-2930-03 試験　治験総括報告書 9.7.1.4）。本剤投与群の有効性の主要評価項目がプラセボ投与群と比較して統計学的に有意でない限り、副次評価項目は統計学的に有意とは判断しないこととした。評価項目内のプラセボ投与群と本剤投与群各群の比較における第 I 種の過誤確率の増大を調整するために Bonferroni 法を用いた。

有効性の探索的評価項目は、補足的な位置付けであることから、投与群間を比較する統計学的な検定では多重性の調整や補完を行わなかった。これらの p 値は記述的に示した。

欠測データの取扱い

欠測データが有効性の結果の信頼性に与える影響を検討するため、統計解析計画書であらかじめ規定した tipping point analysis を実施した（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　9.8.2）。

感度分析

有効性の主要評価項目の結果の安定性を検討するため、感度分析を実施した。データの要約は、有効性の主要評価項目の主解析と同様とした。感度分析の分類は統計解析計画書に示した（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　16.1.9）。

主要評価項目について、以下の感度分析を実施した。

- 安全性解析対象集団を用いて主要評価項目の解析を実施した。被験者は実際に投与された治療に含めて解析した。この解析は安全性解析対象集団と ITT 解析対象集団が異なる場合又は被験者が無作為化で割付られた治療を受けなかった場合にのみ実施することとした。
- 投与期間（Day 0～182）の代わりに Day 7～182 に発現した HAE 発作の発現回数について同様の解析を実施した。
- 治験責任医師が確認した HAE 発作の代わりに被験者が報告した全ての HAE 発作の発現回数について同様の解析を実施した。
- DX-2930-02 試験の結果と比較するために、Day 14～182 に発現した HAE 発作の発現回数を、GEE を用いて解析した。
- 主要評価項目に対する欠測値の影響を評価するため、tipping point analysis を実施した。
- 投与期間（Day 0～182）の代わりに Day 14～182 に発現した HAE 発作の発現回数について同様の解析を実施した。

また、上記に加えて 2 つの事後感度解析を実施した。

- 試験対象集団ではラナデルマブ濃度は Day 70 付近で定常状態に達するとみられたことから〔2.7.2.3.1.2 (2) 1）〕、定常状態期間（Day 70～182）の発作発現率を、主解析のモデルを用いて解析した（2.7.3.2.1.1）。
- Poisson 分布ではなく負の二項分布による一般化線形モデルを用いて、投与期間（Day 0～182）の HAE 発作の発現回数を解析した（2.7.3.2.1.1）。

サブグループ解析

DX-2930-03 試験では、有効性の主要評価項目に対してサブグループ解析を計画した。サブグループ解析は、以下のサブグループについて主要評価項目と同じ方法で解析した（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　16.1.9）。なお、「喉頭 HAE 発作の病歴」のサブグループ解析は、探索的評価項目（治験責任医師が確認した喉頭発作の発現数）に対して実施した。示した p 値は全て記述的である。

- 年齢（18 歳未満、18～40 歳未満、40～65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種（白人、白人以外）
- 体重（50 kg 未満、50～75 kg 未満、75～100 kg 未満、100 kg 以上）
- 体格指数（BMI）〔成人：過小体重（18.5 kg/m^2 未満）、正常（18.5～25 kg/m^2 未満）、過体重（25～30 kg/m^2 未満）、肥満（30 kg/m^2 以上）〕
- 導入期間の HAE 発作発現率（1～2 回未満／月、2～3 回未満／月、3 回以上／月）
- HAE 型（I 型、II 型、不明）

・地理的地域（米国、カナダ、ヨルダン、欧州）
・無作為化前に投与されていた LTP の種類（C1-INH、経口薬、C1-INH＋経口薬、LTP なし）
・喉頭 HAE 発作の病歴（あり、なし）

症例数の設定

検出力及び症例数推定は、Pearson カイ二乗スケールを用いて標準誤差の過分散を考慮した Poisson 分布に従うと仮定したカウントデータに対する一般線形モデルを用いたシミュレーションで実施した。本剤投与群各群とプラセボ投与群との比は、1：1.5 とした。実薬及びプラセボにおける欠損データ及び脱落率を 10%として症例数を計算した。プラセボ投与群の HAE 発作について 26 週間で 7.8 回、1 週あたりの発現率を 0.3、本剤の効果をプラセボ投与群の発現率の 60%減少と仮定すると、本剤投与群 24 例、プラセボ投与群 36 例で 95%以上の検出力となる〔有意水準 0.025（片側検定）〕。これらの症例数は、安全性評価のための適切な症例数でもある。試験期間中の早期中止例の発現を考慮し、最大 120 例（本剤投与群全体約 80 例、プラセボ投与群約 40 例）の登録を予定した。

その他の解析

健康関連 QOL

健康関連 QOL のデータは、妥当性が検証されている血管性浮腫に伴う QOL（AE-QoL）及び EuroQoL 5-Dimensional 5-Level Descriptive System（EQ-5D-5L）質問票を用いて収集した。

AE-QoL 質問票の各項目に対する回答は、安全性解析集団を用いてプラセボ投与群、3 つの本剤投与群各群、本剤投与群全体（3 つの本剤投与群を併合）について要約し、visit ごとに示した。さらに、AE-QoL 総スコア及び領域スコア（機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養）は安全性解析集団を用いてプラセボ投与群、3 つの本剤投与群各群、本剤投与群全体で要約し、visit ごとに示した。

患者の自己評価による EQ-5D-5L 評価尺度（移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）及びビジュアルアナログスケール（VAS）スコアのあらかじめ規定した各レベルの被験者数及び割合は、安全性解析対象集団を用いてプラセボ投与群、3 つの本剤投与群各群、本剤投与群全体について要約し、visit ごとに示した。

AE-QoL は血管性浮腫に特化した自己記入式の QOL 評価ツールであり、妥当性が検証されている。質問票の 17 項目を 1（まったくなし）～5（非常に多い）の 5 段階で評価する。質問票の項目のスコアを、開発者が作成したマニュアル[9]に従い集計し、総スコア及び 4 つの領域スコア（機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養）を求めた。得られた領域スコア（当該領域に含まれる項目スコアの平均値）及び総スコア（全ての項目スコアの平均値）を、一次変換で最終的なパーセンテージスコア（0～100）に変換した。スコアが大きいほど QOL が低いことを示す。

投与群単位でスコアの差に臨床的有意性が認められた場合に、臨床的に意味のある差（MCID）と定義する。また、被験者個人単位で変化量の絶対値に有意差が認められた場合に、その被験者をレスポンダーと定義する。AE-QoL 総スコアの MCID は 6 ポイントとされ

ている[10]。一方、AE-QoL の各領域スコアについては、MCID やレスポンダーは定義されていない。したがって、総スコアの MCID を 6 ポイントとし、MCID 及びレスポンダーの定義として、ベースラインの各領域スコアの標準偏差（SD）に 0.5 を乗じる方法も採用した。

・変換後の総合スコア= 6、ベースラインの SD×0.5
・変換後の機能領域スコア= 6、ベースラインの SD×0.5
・変換後の疲労／気分領域スコア= 6、ベースラインの SD×0.5
・変換後の恐怖／羞恥領域スコア= 6、ベースラインの SD×0.5
・変換後の栄養領域スコア= 6、ベースラインの SD×0.5

AE-QoL の総合的な解説は、HAE PRO 文書（5.3.5.3-1　Evidence Supporting the Angioedema Quality of Life (AE-QoL) Questionnaire in Adults and Adolescents with Hereditary Angioedema (HAE)）に示す。

EQ-5D-5L は、健康状態に関する標準化された一般的な評価ツールであり、健康関連 QOL の 5 項目（移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）の記述的システムと、総合的な健康状態の VAS の 2 つのパートからなる。各項目について、問題の程度を 1（問題なし）～5（極めて重大）の 5 段階で評価する。5 項目のスコアが得られたら、開発者が作成した国別の参照スコアセットを用いるアルゴリズムに従い、EQ-5D 指標（有益性）スコアを算出する。EQ-5D 指標（有益性）スコアは 0～1 となり、1 の場合に完全な健康状態であることを示す[11]。ドイツ、英国及び米国ではスコアセットが設定されている。スコアセットがない国では、最も近い国のスコアセットを代用する[12]。HAE 以外の疾患では、EQ-5D 指標スコア及び VAS スコアの MCID は 0.05～0.08 と考えられている[13][14]。HAE では EQ-5D 指標スコアの MCID やレスポンダーの定義はないため、感度解析では推定値（0.05、0.075、0.1、0.125 等）を適用した。また、ベースラインのスコアの SD の 1/2 の値も、推定による MCID やレスポンダーの定義として用いた。

・指標スコア ＝0.05、0.075、0.1、0.125、ベースラインの SD×0.5
・VAS スコア ＝5、7.5、10、ベースラインの SD×0.5

ベースラインのスコア等の重要なベースラインの特性について調整した共分散解析（ANCOVA）を実施し、最終評価時の患者報告アウトカムのスコアの投与群間差の有無（全ての投与群で同一の平均値か否かの検定）を検定した。また、事後的に、各投与群のスコアの平均値に有意差があるか否かの対比較を実施した。試験期間中の AE-QoL 及び EQ-5D-5L のスコアの総 AUC に基づく治療効果をベースラインスコアで調整した ANCOVA により検討した。

2.7.3.1.3.2 海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）

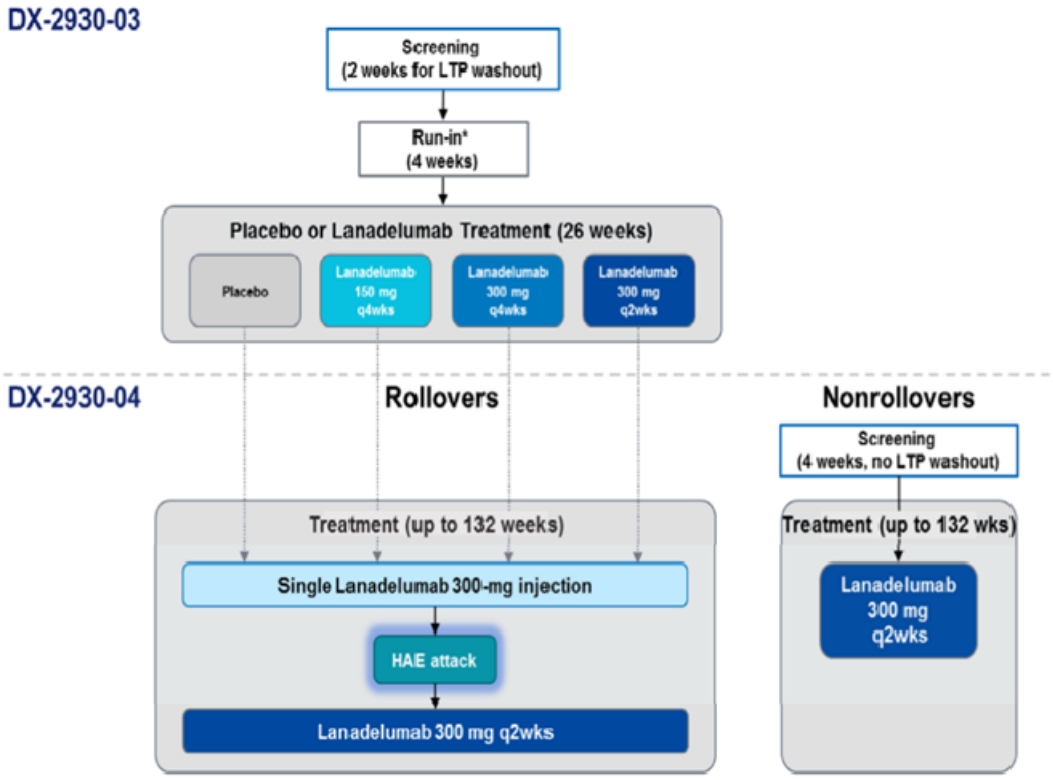
試験デザイン

DX-2930-04 試験は、DX-2930-03 試験の継続投与試験であり、HAE I 型又は II 型患者の急性発作予防における本剤の長期安全性及び有効性を検討する第 3 相、非盲検試験である。本試験には以下の 2 種類の被験者を組み入れた。

・ロールオーバー被験者：DX-2930-03 試験に参加していた被験者

・非ロールオーバー被験者：DX-2930-03 試験に参加していない被験者

DX-2903-04 試験の試験デザインの概略図を図 2.7.3.1-2 に示す。



出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Figure 1
HAE：遺伝性血管性浮腫、LTP：長期予防的治療、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与
*：4 週間で 3 回以上発作を発現した被験者は導入期を終了できる。4 週間で無発作であった被験者は、導入期を 8 週間に延長し、8 週間のうちに治験責任医師が確認した HAE 発作が少なくとも 2 回発現した場合は、登録、無作為化できる。

図 2.7.3.1-2　試験デザイン（DX-2930-04 試験）

ロールオーバー被験者

DX-2930-03 試験の Day 182 に二重盲検下の投与期間を完了し、DX-2930-04 試験への参加に同意した被験者をロールオーバー被験者とした。DX-2930-03 試験に登録後、何らかの理由により試験を中止した被験者は、DX-2930-04 試験への登録に不適格とした。

スクリーニング期間は設けず、DX-2930-03 試験の Day 182 の来院日を DX-2930-04 試験の初回来院日（Day 0）とした。また、DX-2930-03 試験の Day 182 に実施した最終評価の結果は、DX-2930-04 試験の Day 0 の投与前評価として使用した。

同意取得後、Day 0 に非盲検下で本剤 300 mg を単回皮下投与し、その後、治験責任医師が HAE 発作の初回発現を確認するまで、本剤の 2 回目の投与は行わないこととした。HAE 発作の初回発現時期に関わらず、本剤の初回投与（Day 0）後 10 日以上の間隔を開けて 2 回目の投与を行った。2 回目の投与以降は、本剤 300 mg を 2 週に 1 回反復皮下投与した。

非ロールオーバー被験者

同意取得後、スクリーニング評価（4 週間）を実施した。本試験では試験期間中の LTP は認めていないため、LTP を受けていた患者には LTP を漸減することを推奨した。LTP は本剤投与開始から 3 週間以内の漸減期間に中止することとした。

スクリーニングで適格と判断された患者には、Day 0 に非盲検下で本剤 300 mg を皮下投与し、その後、本剤 300 mg を 2 週に 1 回、反復皮下投与した。

全被験者

来院は予定日の±4 日以内とし、ロールオーバー被験者の 2 回目の投与を除き、10 日以上 18 日以下の間隔をあけて本剤を投与した。本剤の用法・用量は、DX-2930-03 試験又は DX-2930-04 試験から得られた用量相関性の安全性シグナルなどを考慮して変更可能とした。投与期間は、治験実施計画書改訂 2 版では初回投与日（Day 0）から最長 364 日間（最大 26 回投与）、治験実施計画書改訂 3 版では初回投与日（Day 0）から最長 924 日間（最大 66 回投与）とした。投与期間終了後、4 週間（最終投与日から 6 週間）の追跡調査を実施し、全被験者の安全性評価を実施した。

用量設定及び投与

DX-2930-04 試験では、本剤 300 mg を 2 週に 1 回、腹部、大腿部又は上腕に皮下注射した。

治験薬の投与は、最初の 2 回の投与は治験実施施設で、治験責任医師又は治験責任医師が指名した治験実施施設の有資格者の直接の監督下で投与することとしたが、以降は適切な訓練を完了後、自宅又は合意したその他の場所での自己投与も可能とした。小児被験者の場合、監督下（親、法的保護者、介護者による適切な訓練を含む）であれば自己投与を許可した。

対照群の設定

DX-2930-04 試験は非盲検試験であり、対照群は設定しなかった。継続投与試験のデザインを非盲検非対照試験とすることは標準的である。

試験対象集団の設定

12 歳以上で、HAE I 型又は II 型の確定診断を受け、これまでの HAE 発作発現率が 12 週間あたり 1 回以上である患者を適格とした。

有効性評価項目：

本試験の有効性評価項目は全て副次目的である。重要な有効性評価項目を以下に示す。

副次評価項目

- ロールオーバー被験者の、本剤投与開始から治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間
- 投与期間中に、治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数
- 投与期間中に、治験責任医師が確認した急性発作治療を要した HAE 発作の発現回数
- 投与期間中に、治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現回数
- 投与期間中に、治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数

探索的評価項目

・投与期間に無発作であった被験者の数及び割合
・HAE の無発作日数の割合
・無発作期間の要約（無発作期間の平均値）
・治験責任医師が確認した HAE 発作の特徴〔被験者単位の HAE 発作の特徴（持続期間、重症度等）、事象単位の HAE 発作の特徴（発現部位、急性発作治療使用の有無、支持療法使用の有無）〕

HAE 発作情報の収集

DX-2930-04 試験では、DX-2930-03 試験と同様に HAARP に従って HAE 発作の情報を収集、報告、評価した（2.7.3.1.3）。

非ロールオーバー被験者からは、スクリーニング時に HAE 発作の発現歴を調査した。喉頭発作の病歴の有無、発作発現頻度、平均的な重症度、主な発作発現部位、誘発因子、平均的な持続期間、急性発作治療薬使用の有無、LTP 使用歴（LTP 使用期間、薬剤名及び用量、LTP 使用中の発作発現頻度等）等の情報を収集した。可能であれば、HAE の診断に関する情報（診断を受けた年、症状の発現から診断までの年数、誤診経験の有無）も収集した。

ロールオーバー被験者には、初回投与後の初回発作も同様に通知・報告するように指導した。HAE 発作情報の収集手順の詳細は DX-2930-04 試験　治験総括報告書　9.5.2.1 に示した。

有効性解析の統計手法

第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）の主目的は安全性であり、有効性評価項目は全て副次評価項目又は探索的評価項目であった。有効性解析は全て、安全性解析対象集団とそのサブセットであるロールオーバー安全性解析対象集団及び非ロールオーバー安全性解析対象集団を用いて実施した。安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者とした。

ロールオーバー安全性解析対象集団では、有効性解析における投与期間を、「投与－待機」期間と定期投与期間の 2 つに分けた。「投与－待機」期間は、治験薬の初回投与日（Day 0）から 2 回目投与の直前までとした。定期投与期間は、2 回目投与時点以降とした（図 2.7.3.1-3）。

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="4">Treatment Period
[924 Days – Day 0 to Day 910 (Last Dose)] - (Dosing Will Not Exceed 66 Doses)</td><td>Follow-up Period
4 Weeks – Day 924 to Day 952</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Rollover Population</td><td rowspan="3"></td><td>1st Study Dose

Given on DX-2930-04 Day 0 (300 mg)

(Day 0 = Last day of DX-2930-03, Day 182; 2 weeks after most recent dose on DX-2930-03)</td><td rowspan="3">Dose-and-Wait Stage

(No lanadelumab dosing) Until subject has 1st HAE attack – To evaluate the outer bounds of dosing frequency</td><td colspan="2">At 1st Attack</td><td>After 2nd Dose</td><td rowspan="3">Follow-up Period</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Rescue medication is allowed per decision of the investigator but not required</td><td rowspan="2">Subject receives 2nd dose (300 mg)</td><td rowspan="2">Regular dosing stage (300 mg q 2wks)</td></tr>
<tr><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">Nonrollover Population</td><td>LTP</td><td>Tapering Stage

(300 mg q 2wks) PLUS (Tapering of prior LTP – 0 to 3 weeks)</td><td colspan="3">Non-tapering Stage (300 mg q2wks)</td><td>Follow-up Period</td></tr>
<tr><td>No LTP</td><td colspan="4">Treatment Period (300 mg q2wks) Lanadelumab</td><td>Follow-up Period</td></tr>
</table>

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Figure 2

HAE：遺伝性血管性浮腫、LTP：長期予防的療法、q2wks：2 週に 1 回投与

図 2.7.3.1-3　試験期間（DX-2930-04 試験）

最長投与間隔を特定するため、治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間を、ロールオーバー安全性解析対象集団で解析した。HAE 発作の初回発現までの期間は、DX-2930-04 試験における非盲検下での初回投与から HAE 発作の初回発現までの期間とした。DX-2930-03 試験での投与群別及び本剤投与群全体で、Kaplan-Meier 法を用いて要約した。正式な仮説検定は実施しなかった。治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間の算出の詳細は、DX-2930-04 試験　治験総括報告書　16.1.9 に示した。示した p 値は全て記述的である。

治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間に対するベースライン共変量の影響を、Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて検討した。初期モデルには、独立（連続）変数として本試験の Day 0（治験薬の初回投与前）のラナデルマブ濃度を、従属変数として HAE 発作の初回発現までの期間を含めた。複数の追加モデルでは、初期モデルに共変量（年齢、性別、人種、体重、BMI、ベースラインの HAE 発作発現率、HAE 型、地理的地域、投与方法又は喉頭 HAE 発作の病歴及び登録前の LTP 使用状況）を 1 つずつ独立（カテゴリー）変数として追加して解析を行った。探索的解析の結果を要約し、各因子のハザード比、その 95% CI 及び p 値等を示した。

投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数は、1 ヵ月あたりの HAE 発作発現回数（HAE 発作発現率）で表し、各解析対象集団別に 1 ヵ月（28 日）ごとに記述的に要約した。ロールオーバー被験者では定期投与期間（治験薬の 2 回目投与以降）の、非ロールオーバー被験者では全投与期間の発作発現率を解析した。各被験者のベースラインの治験責任医師が確認した HAE 発作発現率は、ロールオーバー被験者では DX-2930-03 試験の導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数とし、非ロールオーバー被験者では試験登録前 3 ヵ月間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数を、3 ヵ月間の日数（90 日）で除し 28 日を乗じたものとした。

下記の有効性評価項目は、治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数と同じ方法で解析した。

- 投与期間中に、治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現回数
- 投与期間中に、治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現回数
- 投与期間中に、治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数：著しい病的状態を伴う HAE 発作は、以下の特徴のうち少なくとも 1 項目を有する発作と定義した：重度の発作、入院を要する（24 時間未満の観察目的のための入院は除く）、血行動態的異常（収縮期血圧 90 mm Hg 未満、静注輸液を要する、失神又はそれに近い状態を伴う）又は喉頭発作

有効性の探索的解析は、DX-2930-04 試験の統計解析計画書に従って実施し、要約した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　9.7.4）。

欠測データの取扱い

HAE 発作の初回発現までの期間の解析では、観察期間中に被験者が発作を発現しなかった場合には、早期中止日、データカットオフ日又は DX-2930-04 試験の Day 364 で打ち切りとした。また、HAE 発作の初回発現前に 2 回目の治験薬の投与を受けた被験者は、2 回目の治験薬投与日に打ち切りとした。

治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数の解析では、入手可能な全てのデータを用いて、28 日間あたりの HAE 発作発現率に標準化した。

サブグループ解析

ロールオーバー安全性解析対象集団を対象にした HAE 発作の初回発現までの期間、安全性解析対象集団を対象にした投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数に対して、以下のサブグループ解析を実施した。示した p 値は全て記述的である。

- 年齢（18 歳未満、18～40 歳未満、40～65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種（白人、その他）
- 体重（50 kg 未満、50～75 kg 未満、75～100 kg 未満、100 kg 以上）
- BMI（成人：18.5 kg/m^2 未満、18.5～25 kg/m^2 未満、25～30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）
- ベースラインの HAE 発作発現率（1～2 回未満／月、2～3 回未満／月、3 回以上／月）
- HAE 型（I 型、II 型、不明）
- 地理的地域（米国、カナダ、ヨルダン、欧州）
- 投与方法（実施医療機関の治験スタッフによる投与、自己投与）
- 喉頭 HAE 発作の病歴（あり、なし）

症例数の設定

正式な症例数の算出は行わなかった。症例数は、統計学的考察によるものではない。

その他の解析

健康関連 QOL

健康関連の QOL のデータは、DX-2930-03 試験と同様に AE-QoL 及び EQ-5D-5L の質問票を用いて収集した（2.7.3.1.3）。ロールオーバー被験者では、DX-2930-03 試験の最終来院時の健康関連 QOL 評価を DX-2930-04 試験の Day 0 の投与前の健康関連 QOL 評価とし、あらためて調査は行わなかった。

患者報告アウトカムのデータの解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。

AE-QoL 質問票を用いて各規定来院日に実施した領域スコア（機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養）を来院ごとに記述的に要約し、ベースライン（Day 0）から 6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月時点までの変化についても算出した。

健康状態、不安・うつ病、及び健康障害による仕事の生産性／活動機能障害は、EQ-5D-5L、Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health（WPAI-GH）、Hospital Anqiety and Depression Scale（HADS）及び 12-Item Short Form Health Survey（SF-12）を用いて収集し、記述統計を用いて解析した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　9.5.5.4）。

解析は全てロールオーバー被験者と非ロールオーバー被験者に分けて実施した。また、ロールオーバー被験者のデータは、DX-2930-03 試験の各投与群（プラセボ投与群、3 つの本剤投与群各群、本剤投与群全体）に分けて示した。

2.7.3.1.3.3 海外第 1b 相試験（DX-2930-02 試験）

試験デザイン

DX-2930-02 試験は、HAE 患者に本剤を反復皮下投与する、第 1b 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験である。DX-2930-02 試験は 3 つの用量コホート（30、100 及び 300 mg）で構成され、各コホートにおいて被験者を 2 : 1 の割合で本剤投与群又はプラセボ投与群のいずれかに無作為に割り付けて投与した（各コホート 6 例：本剤投与群 4 例、プラセボ投与群 2 例）。DX-2930-02 試験では試験開始時に設定した最大用量である 300 mg を超えた高用量コホートの追加拡大が許容されていたため、試験期間中に本剤 400 mg コホートが追加された。

治験薬は上腕皮下に 2 回投与した。2 回目投与後は Day 120 の最終来院まで、定期的に追跡調査のための来院を実施し、安全性の評価並びに ADA、薬物動態及びバイオマーカー検討用の検体を採取した。

用量設定及び投与

治験薬は上腕皮下に 2 回投与した。2 回目の投与は初回投与後 14 日目に実施した。

本剤の用量範囲は、HAE 発作を有効に予防できるような血漿カリクレイン値になると推定される用量とした。保守的に 30 mg から投与を開始し、100、300 及び 400 mg に漸増することとした（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　9.4.4）。

対照群の設定

プラセボ投与群を設定し、用量漸増で投与したときの本剤の安全性及び忍容性を確認した。

試験対象集団の設定

本試験の対象集団は、HAE（I 又は II 型）と確定診断された年齢 18 歳以上の被験者で、HAE 発作を年 2 回以上発現し、被験者が報告した発作のうち少なくとも 1 回の発作は治験参加前 6 ヵ月以内に発現していることとした。

有効性評価項目：

同試験では、有効性は探索的目的であった。有効性に関する重要な探索的評価項目は、Day 8～50 における 1 週間あたりの HAE 発作発現回数であった。

有効性に関するその他の探索的評価項目は以下のとおりであった。

- Day 1～50 における 1 週間あたりの HAE 発作発現回数
- Day 8～64 における 1 週間あたりの HAE 発作発現回数
- Day 8～92 における 1 週間あたりの HAE 発作発現回数

HAE 発作の情報

DX-2930-02 試験の登録前、治験責任医師は、HAE 発作発現歴として喉頭発作の病歴、発作の発現頻度、重症度、発現部位、持続期間、急性発作治療薬使用の有無等を調査し、電子症例報告書に記録した。

また、試験期間中に HAE 発作が発現した場合、被験者は治験責任医師に報告するように求めた。発作に関する臨床情報として、発作の発現部位、重症度、発現時期、持続期間、急性発作治療薬使用の有無等を調査した。試験期間中に急性発作治療薬を使用した場合も、治験責任医師に報告するように求めた。

有効性解析の統計手法

治験実施計画書で事前に規定された有効性解析は主要有効性解析対象集団で実施した。主要有効性解析対象集団は、登録前 3 ヵ月間に 2 回以上の発作発現歴を有し、プラセボ、本剤 300 mg 及び本剤 400 mg 投与群に無作為化され、1 回以上投与された被験者とした。

有効性の主要及び副次評価項目は、被験者からの報告に基づき 7 日間（168 時間）の HAE 発作の発現回数を反復測定して評価した。本解析では、欠測データの補完は行わなかった。

独立な作業相関構造を用いた反復測定混合効果モデルに対して、Poisson 分布を仮定した一般化推定方程式（GEE）を適用した。GEE では、投与群を固定効果とし、1 週間あたりのベースライン HAE 発作の発現回数を共変量、被験者を変量効果とした。ベースラインの発作発現率は、組入れ前 3 ヵ月間の HAE 発作発現回数を 13 週間で割って算出した。

ベースライン発作発現率の外れ値による過度の影響を避けるため、有効性解析を実施する前に、外れ値の可能性がある値を全て Dixon Gap 検定（α=0.05）を用いて検討した。Dixon Gap 検定で外れ値と判定された場合には、平均値から SD の 2 倍離れた値（+2 SD）とみなした（平均値及び SD は、Dixon 検定の外れ値非存在下で算出）。

各用量レベルの最小二乗平均値（平均発作発現率の対数変換値）とそれに対応する標準誤差を、GEE モデルから直接推定した。平均発作発現率は、最小二乗平均値を指数関数で変換して推定した。

本剤 300 mg 又は 400 mg 投与群とプラセボ投与群間の発作発現率の自然対数の最小二乗平均値の差（各投与群効果の回帰係数）とその 95% CI を、GEE モデルから直接推定した。1 週間あたりの平均発作発現率についての本剤 300 mg 又は 400 mg 投与群とプラセボ投与群間の比とその 95% CI を、最小二乗平均値の差とその 95% CI を指数関数で変換することにより推定した。

プラセボ投与群と比較した本剤 300 mg 又は 400 mg 投与群の平均発作発現率の変化率を、〔（本剤投与群発作発現率－プラセボ投与群発作発現率）／プラセボ投与群発作発現率〕×100%と定義し、平均発作発現率の変化率の 95% CI とともに示した。HAE 発作が発現しなかった症例については、GEE 解析で収束値を得ることができるように、HAE 発作発現変数を任意の小さな値（0.000001）で補完した。

さらに、以下の項目については記述統計量により要約した。

・HAE 発作を発現しなかった被験者数、割合（Fisher の正確検定による比較も実施）
・HAE 発作を発現しなかった日数及び割合

事後解析として、修正主要有効性解析対象集団を定義して、主要有効性解析対象集団で実施した解析と同様の解析を実施した。修正主要有効性解析対象集団は、HAE I 型又は II 型で治験実施計画書で規定された用法・用量の本剤投与を受けた被験者と定義し、本剤 400 mg

投与群の 2 例（1 回のみ投与を受けた 1 例及び試験期間中に HAE I 型又は II 型ではないことが判明した 1 例）を除外した。

症例数の設定

複数の施設にて、柔軟な用量漸増法に従い、HAE 患者約 18～36 例を登録することとした。推定症例数は、本剤の安全性、忍容性、薬物動態の特徴を明らかにするうえで十分な被験者数となるように設定した。

2.7.3.1.3.4 国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）

試験デザイン

本試験は日本人 HAE 患者に、本剤 300 mg を皮下投与したときの有効性、安全性、PK 及び薬力学（PD）を評価する第 3 相、多施設共同、非盲検、反復投与試験である。

本試験は、最長 4 週間のスクリーニング期間、導入期間、治験薬投与期間（投与期間 A 及び投与期間 B）、及び 4 週間の安全性追跡調査期間で構成した。

スクリーニング評価で適格と判定された被験者のうち、HAE に対する LTP を受けていない 12 歳以上の HAE 患者は導入期（4 週間）を開始し、ベースラインの HAE 発作発現率が評価された。LTP を受けていた患者では、治験責任医師による安全性上の判断に基づき、18 歳以上の患者にのみ 2 週間以上の休薬期間を設け、休薬期間完了後に導入期へ移行した。導入期（4 週間）に治験責任医師が確認した HAE 発作を 1 回以上発現した患者を治験薬投与期へ組入れ可能とした。導入期（4 週間）の完了前に、治験責任医師が確認した HAE 発作を 3 回以上発現した被験者は、導入期を早期終了し、治験薬投与期へ組み入れることとした。4 週間の導入期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作を 1 度も発現しなかった被験者は、導入期を更に 4 週間延長した。導入期間中に発作発現率の基準（2 回以上の発作の発現）を満たさなかった被験者及びスクリーニング評価で適格性が確認できなかった被験者は、いずれも不適格として組入れ不可とした。

治験薬投与期は投与期間 A（26 週間）とそれに続く投与期間 B（26 週間）で構成した。導入期で適格性が確認された被験者は投与期間 A に移行し、全例に本剤 300 mg を 2 週間に 1 回投与した。26 週間で合計 14 回の本剤投与後、投与期間 B へ移行し、本剤を更に 26 週間（合計 52 週間）投与した。投与期間 B では投与期間 A と同じ 2 週間に 1 回の用法で投与したが、投与期間中に 26 週間連続してコントロール良好（無発作）であった被験者については、治験責任医師の判断に基づき、4 週に 1 回投与へ変更可能とした。

投与期間 B を完了した被験者は、更に 4 週間の追跡調査を実施し、安全性を評価した。

2 回の中間解析を計画した。1 回目は最初の 6 例が Day 182 に到達（投与期間 A を完了）又は投与期間 A の投与を中止した時点で、2 回目は最初の 4 名が Day 364 に到達又は投与を中止した時点で実施することとした。

用量設定及び投与

投与期間 A（Day 0～182）では、全被験者に本剤 300 mg を 2 週に 1 回、合計 14 回（26 週間）投与した。投与期間 A の完了後、被験者は投与期間 B（Day 196～364）に移行した。投与期間 B では、投与期間 A の用法を継続して 2 週に 1 回投与したが、投与期間中に 26 週間

連続してコントロール良好（無発作）であった被験者については、治験責任医師の判断に基づき、4 週に 1 回投与へ変更可能とした。

対照群の設定

SHP643-302 試験は非盲検試験であり、対照群は設定しなかった。

試験対象集団の設定

SHP643-302 試験では、12 歳以上で、HAE（I 型又は II 型）の確定診断を受け、治験責任医師が確認した HAE 発作を 4 週間の導入期間中に 1 回以上発現した被験者を適格とした。

有効性評価項目：

主要評価項目

・Day 0～182 の有効性評価期間における無発作状態の達成

その他の評価項目

・各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数
・各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現回数
・各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現回数
・各有効性評価期間中に発現した発作の最も重い重症度
・各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数
・Day 0～182 の有効性評価期間における Day 0 から HAE 発作の初回発現までの期間
・Day 70～182 の有効性評価期間における Day 0 から HAE 発作の初回発現までの期間
・各有効性評価期間に、治験責任医師が確認した、4 週間あたりの発作回数〔正規化した発作回数（NNA）〕が導入期間の NNA と比較して 50%以上、70%以上及び 90%以上減少すること
・各有効性評価期間について、有効性評価期間の NNA が 4 週間あたり 1.0 未満、4 週間あたり 0.75 未満、4 週間あたり 0.50 未満、4 週間あたり 0.25 未満であること
・Day 0～364、Day 70～182 及び Day 70～364 の各有効性評価期間における無発作状態の達成
・各有効性評価期間中の発作が発現しなかった日の割合

4 つの有効性評価期間を設定した。

・Day 0（投与開始）～182（投与期間 A 終了まで）
・Day 0（投与開始）～364（投与期間 B 終了まで）
・推定定常状態期間である Day 70～182
・推定定常状態期間である Day 70～364

HAE 発作情報の収集

SHP643-302 試験では、HAARP に従って、治験責任医師が確認した HAE 発作（本試験の有効性評価項目）を含む HAE 発作の情報を収集、報告、評価した。

試験期間中、被験者（又は 18 歳未満の被験者では介護者）に、HAE 発作の発現から 72 時間以内に発作の詳細を治験実施施設に通知・報告するように指導した。

有効性解析の統計手法

Full analysis set（FAS）を用いて実施した。FAS は、本剤の投与を 1 回以上受けた全被験者とした。また統計的仮説検定は行わなかった。

有効性評価項目のうち連続変数は、被験者数（n）、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。適切な場合には、規定された各時点の実測値及びベースラインからの変化量を要約した。発作発現率は、導入期間の発作発現率で調整し、潜在的な過分散を考慮した Poisson 一般化線形モデルを用いて推定した。また、各有効性評価期間中の各被験者について、発作回数を経過時間で除した値を用いて発作発現率を算出した。有効性評価項目のうち重症度などのカテゴリー変数は、各カテゴリーにおける被験者数及び割合として要約した。HAE 発作の初回発現までの期間については、Kaplan-Meier 法を用いて要約した。要約には 25、50（中央値）、75 パーセンタイル及び可能なら 95% CI を含め、Kaplan-Meier プロットを示した。有効性評価期間として、以下の 4 つの期間を設定した：Day 0～182（投与期間 A 終了時）、Day 0～364（投与期間 B 終了時）、Day 70～182 の推定定常状態期間及び Day 70～364 の推定定常状態期間。

主要評価項目〔Day 0～182 の有効性評価期間における無発作状態の達成〕は、有効性評価期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作を発現しなかった場合に当該有効性評価期間中に無発作であったとみなし、有効性評価期間中に投与を中止した被験者では投与中止の時点で当該評価期間を終了し、被験者の当該評価期間での経過時間に対する無発作状態を評価した。Day 0～182 の有効性評価期間に無発作状態を達成した被験者数及び割合を要約し、正確法を用いて 95% CI を算出した。

その他の評価項目では、各有効性評価期間中の治験責任医師が確認した HAE 発作は、発作回数を正規化し、1 ヵ月（28 日間）の HAE 発作発現率として示した。また、月ごと（28 日間隔）の治験責任医師が確認した HAE 発作回数も同様に要約して示した。本要約には、導入期間中の治験責任医師が確認した発作の発現率、各有効性評価期間／月ごとの発作の発現率、各有効性評価期間／月ごとのベースラインからの変化量及び各有効性評価期間／月ごとのベースラインからの変化率を含めた。

欠測データの取扱い

入手した全てのデータを解析に含める。欠測値の補完は行わない。

感度分析

治験責任医師が確認した発作に限定した解析に代えて、被験者が報告した全ての HAE 発作を用いて、主要解析及びその他の有効性解析の一部を再度実施する。

症例数の設定

本試験の総症例数は実施可能性に基づき 8 例と設定した。本試験では、正式な症例数の算出は行っていない。

その他の解析

健康関連 QOL

規定来院別の AE-QoL の総スコア及び各ドメインスコアを、記述統計量を用いて要約した。Day 182 及び Day 364 におけるベースライン（Day 0）からのスコアの変化量を示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 海外第 3 相二重盲検ピボタル試験（DX-2930-03 試験）

被験者の内訳

126 例を 4 つの投与群に無作為に割り付けた。内訳は、プラセボ投与群 41 例、本剤 150 mg q4wks 投与群 28 例、本剤 300 mg q4wks 投与群 29 例、本剤 300 mg q2wks 投与群 27 例であった。

無作為化した 126 例のうち 125 例に治験薬を 1 回以上投与した。113 例が試験を完了し、このうち 109 例（96.5%、プラセボ投与群 33 例、本剤投与群 76 例）が継続投与試験（DX-2930-04 試験）に移行した。4 例は DX-2930-04 試験に移行せず、DX-2930-03 試験の追跡調査の最終来院を完了した。試験を中止した 12 例の中止理由は、同意撤回 7 例、有害事象 3 例、追跡不能 1 例及び医師の判断 1 例であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 2、Table 14.1.1.1 及び Table 14.1.2.1）。

人口統計学的特性

DX-2930-03 試験の被験者は、人口統計学的因子及びベースラインの疾患特性について、概ね HAE 患者集団を反映していた。人口統計学的特性の概要を以下に示す（DX-2930-03 試験治験総括報告書　Table 6）。

- 無作為化後に投与した 125 例中 88 例（70.4%）が女性であった。
- ITT 集団全体の年齢の中央値（範囲）は 42.4 歳（12～73 歳）であった。
- 体重 100 kg 以上に分類された被験者は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 2 例（7.1%）、本剤 300 mg q4wks 投与群で 4 例（13.8%）、本剤 300 mg q2wks 投与群で 9 例（33.3%）、プラセボ投与群で 6 例（14.6%）であった。
- 成人被験者の BMI は、37.4%（43/115 例）が過体重（BMI 25～30 kg/m^2 未満）、31.3%（36/115 例）が肥満（BMI 30 kg/m^2 以上）に分類された。正常（BMI 18.5～25 kg/m^2 未満）に分類された被験者は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 11 例（40.7%）、本剤 300 mg q4wks 投与群で 6 例（23.1%）、本剤 300 mg q2wks 投与群で 6 例（24.0%）、プラセボ投与群で 12 例（32.4%）であった。また、過体重（BMI 25～30 kg/m^2 未満）に分類された被験者は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 8 例（29.6%）、本剤 300 mg q4wks 投与群で 12 例（46.2%）、本剤 300 mg q2wks 投与群で 10 例（40.0%）、プラセボ投与群で 13 例（35.1%）であった。
- 小児被験者の BMI は、合計 10 例のうち 7 例が健康又は過体重（BMI 5～95 パーセンタイル）、3 例が肥満（BMI 95 パーセンタイル以上）に分類された。

・人種は、大多数が白人であった〔113 例（90.4%）〕。
・登録した治験実施施設は、米国が 125 例中 86 例（68.8%）と大多数を占め、次いで欧州が 29 例（23.2%）、カナダが 7 例（5.6%）、ヨルダンが 3 例（2.4%）であった。

ベースラインの疾患特性

HAE の診断、HAE 発作発現歴、主な発作発現部位等のベースラインの HAE の特性の詳細を DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 7 に示した。概要を以下に示す。

・全体で、HAE I 型が 90.4%（113/125 例）、II 型が 9.6%（12/125 例）であった。
・全体で、血管性浮腫発症時の年齢の中央値（範囲）は 12.0 歳（1～49 歳）であった。
・血管性浮腫喉頭発作の病歴「あり」の被験者は 64.8%（81/125 例）で、内訳はプラセボ投与群 65.9%（27/41 例）、本剤 150 mg q4wks 投与群 60.7%（17/28 例）、本剤 300 mg q4wks 投与群 58.6%（17/29 例）、本剤 300 mg q2wks 投与群 74.1%（20/27 例）であった。
・主な発作発現部位は腹部／末梢であり、本剤投与群で 50%（42/84 例）、プラセボ投与群で 36.6%（15/41 例）の被験者が主な発作発現部位とした。
・導入期間の HAE 発作発現率（発作の発現回数／月）が 1～2 回未満／月、2～3 回未満／月、3 回以上／月の各層に被験者を層別化した。3 回以上／月の被験者は、プラセボ投与群で 51.2%（21/41 例）、本剤投与群で 52.4%（44/84 例）であった。導入期間の HAE 発作発現率の中央値は、本剤投与群とプラセボ投与群とで同程度であった。
・前治療として LTP を使用していた被験者は 56.0%（79/125 例）であった。内訳は、C1-INH のみが 60 例（48.0%）、経口薬（アンドロゲン又は抗線溶薬）が 4 例（3.2%）、C1-INH ＋経口薬が 6 例（4.8%）であった。C1-INH のみであった被験者はプラセボ投与群で 22 例（53.7%）、本剤投与群では 38 例（45.2%）であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 8）。

DX-2930-03 試験では、HAE のブレイクスルー発作の発現時には、治験責任医師が医学的に妥当と判断した急性発作治療薬の使用を含め、治験責任医師の通常診療と同様の方法で管理した（2.7.3.1.3）。急性発作治療は全ての被験者で可能としていた（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　10.3.2）。

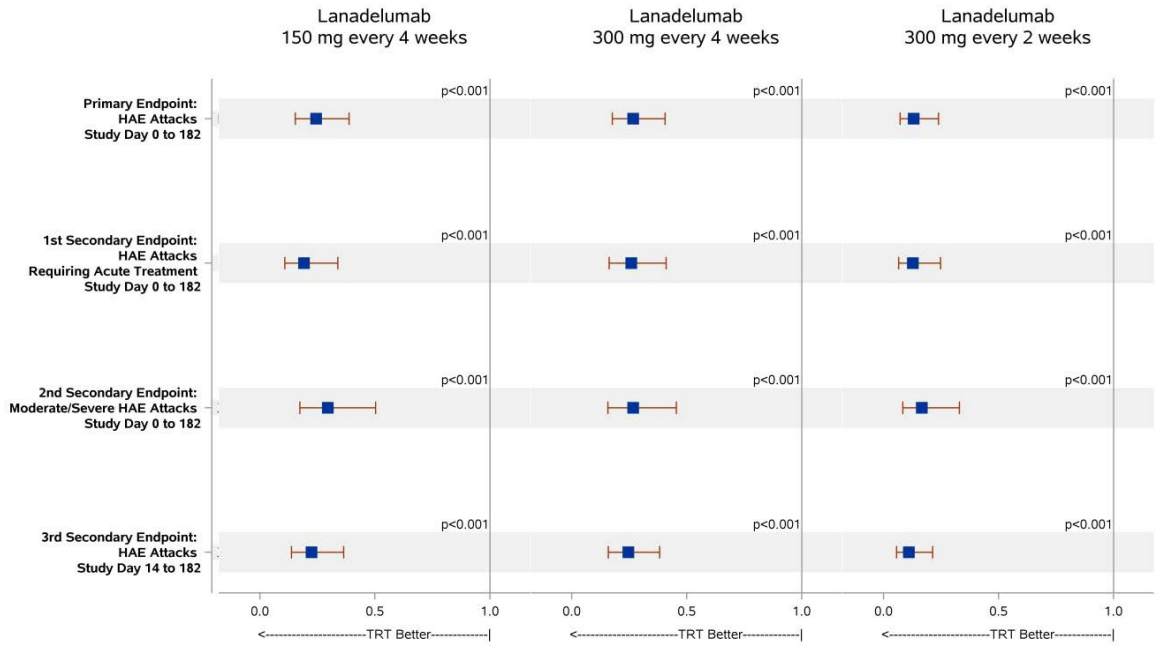
2.7.3.2.1.1 有効性の主要評価項目及び順位付けした副次評価項目の結果

DX-2930-03 試験では、全ての評価項目、投与群、サブグループで一貫した結果が得られた。3 つの本剤投与レジメンは全て非常に有効であったが、治療効果は常に本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与で最大であった。

有効性の主要評価項目は、投与期間中（Day 0～182）に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数であった。プラセボ投与群では、41 例中 40 例（97.6%）で 576 回の HAE 発作の発現が報告され、被験者 1 例あたりの発作報告数の平均値は 14.4 回であった。被験者が報告した HAE 発作 576 回中 572 回（99.3%）は治験責任医師により確認され、有効性解析の対象となった。本剤投与群では、84 例中 52 例（61.9%）で 239 回の HAE 発作の発現が報告され、被験者 1 例あたりの発作報告数の平均値は 4.6 回であった。被験者が報告した HAE 発作 239 回中 235 回（98.3%）は治験責任医師により確認され、有効性解析の対象となった。治験責

任医師が確認した HAE 発作の発現回数及び被験者が報告した HAE 発作の発現回数については、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.13.6 及び Table 14.2.13.10 に示した。

26 週間の投与期間における主要評価項目及び全ての順位付けした副次評価項目の治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、プラセボ投与群と比較して、本剤投与群各群で一貫して低下し、統計学的に有意であった（図 2.7.3.2-1）。



出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 3
HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、TRT：治療（効果）
p 値は多重性の調整を行った。

図 2.7.3.2-1　有効性の主要評価項目及び副次評価項目におけるプラセボ投与群と比較した Forest Plot（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）

主要評価項目の HAE 発作発現率の平均値は、プラセボ投与群と比較して本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 75.6%、73.3%及び 86.9%低く、統計学的に有意な低下が認められた（調整済み p<0.001）（表 2.7.3.2-1）。導入期間の HAE 発作発現率による各層（1～2 回未満／月、2～3 回未満／月、3 回以上／月）でも、結果は同じであった。同様に、全ての順位付けした副次評価項目の 1 ヵ月あたりの発作発現回数（発作発現率）の最小二乗平均値も、プラセボ投与群より本剤投与群各群で有意に低かった（全て調整済み p<0.001）。

なお、全ての評価項目で認められた治療効果はほぼ一貫して、本剤の 4 週に 1 回投与（すなわち本剤 150 mg q4wks 及び 300 mg q4wks 投与群）より 2 週に 1 回投与（本剤 300 mg q2wks 投与群）で大きかった。

表 2.7.3.2-1　有効性の主要評価項目及び順位付けした副次評価項目（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）

Endpoint	Placebo	Lanadelumab		
Statistic	(N=41)	150 mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=27)
Number of investigator-confirmed HAE attacks from Day 0 to 182(a)				
Model-based treatment period HAE attack rate (attacks/4 weeks)(b)				
LS Mean (95% CI)	1.967 (1.640, 2.358)	0.480 (0.313, 0.735)	0.526 (0.358, 0.771)	0.257 (0.145, 0.458)
% Change mean attack rate (vs placebo)(c)		-75.609	-73.271	-86.921
% Change 95% CI		(-84.650, -61.243)	(-82.379, -59.456)	(-92.828, -76.150)
Adjusted p-values(d)		<0.001	<0.001	<0.001
Number of Investigator-Confirmed HAE Attacks requiring Acute Treatment from Day 0-182 (1st Rank)				
Model-based treatment period HAE attack rate (attacks/4 weeks)(b)				
LS Mean (95% CI)	1.637 (1.337, 2.005)	0.314 (0.184, 0.535)	0.423 (0.276, 0.648)	0.208 (0.109, 0.396)
% Change mean attack rate (vs placebo)(c)		-80.842	-74.169	-87.299
% Change 95% CI		(-89.169, -66.114)	(-83.733, -58.983)	(-93.494, -75.204)
Adjusted p-values(d)		<0.001	<0.001	<0.001
Number of Moderate or Severe Investigator-Confirmed HAE Attacks from Day 0-182 (2nd Rank)				
Model-based treatment period HAE attack rate (attacks/4 weeks)(b)				
LS Mean (95% CI)	1.216 (0.971, 1.522)	0.359 (0.221, 0.581)	0.325 (0.199, 0.529)	0.202 (0.106, 0.386)
% Change mean attack rate (vs placebo)(c)		-70.497	-73.285	-83.394
% Change 95% CI		(-82.696, -49.699)	(-84.316, -54.496)	(-91.618, -67.099)
Adjusted p-values(d)		<0.001	<0.001	<0.001
Number of Investigator-Confirmed HAE Attacks from Day 14-182 (3rd Rank)				
Model-based treatment period HAE attack rate (attacks/4 weeks)(b)				
LS Mean (95% CI)	1.988 (1.652, 2.391)	0.445 (0.283, 0.698)	0.489 (0.326, 0.734)	0.218 (0.115, 0.414)
% Change mean attack rate (vs placebo)(c)		-77.622	-75.377	-89.008
% Change 95% CI		(-86.253, -63.572)	(-84.115, -61.833)	(-94.325, -78.707)
Adjusted p-values(d)		<0.001	<0.001	<0.001

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 9

CI：信頼区間、ITT：intent-to-treat、HAE：遺伝性血管性浮腫、SD：標準偏差、LS：最小二乗法、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与

(a)　主要評価項目

(b)　Poisson 回帰モデルの結果。投与群（カテゴリカル）及び正規化されたベースライン発作発現率（連続）を固定効果とし、投与期間中に観察された各被験者の投与期の観察日数の対数をモデルのオフセット変数とした。Pearson のカイ二乗スケールを用いて、標準誤差の過分散に対応した。

(c)　平均値の変化（%）＝100% × (両投与群の割合の比 - 1).

(d)　調整済み p 値は、評価項目内の各用量の検定に対して Bonferroni 法により調整した。

有効性の主要評価項目の感度解析

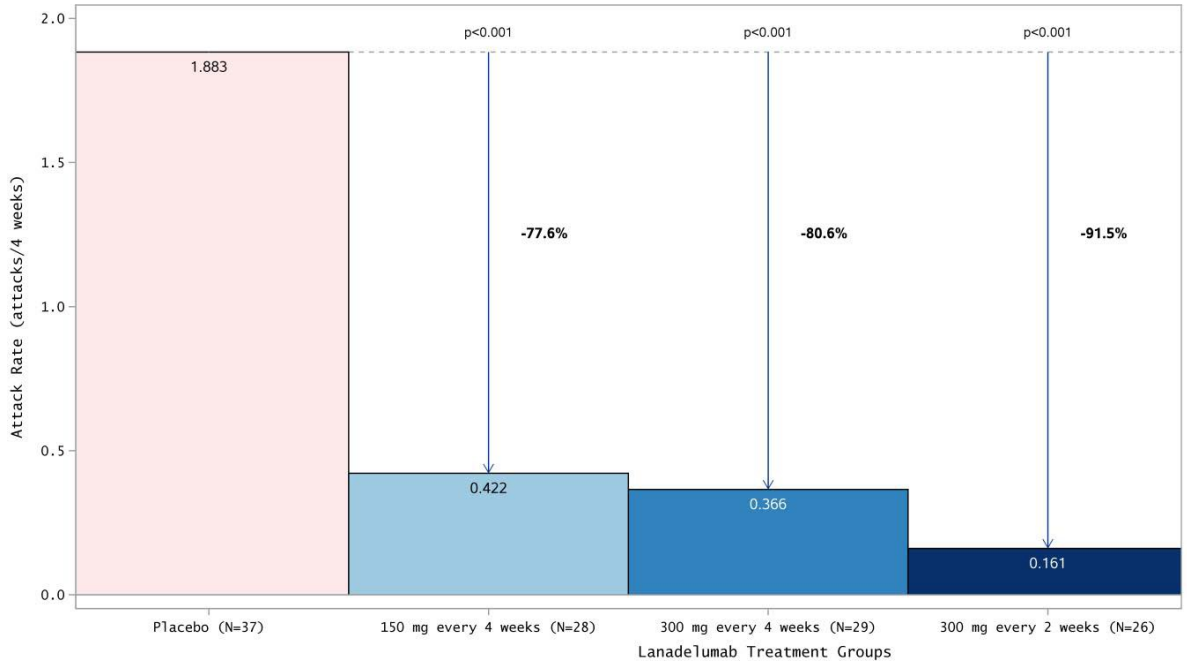
あ事前に規定した感度解析及び追加の事後感度解析は全て、主要な有効性解析と一致した。本剤投与群は全て有効で、治療効果は本剤 300 mg q2wks 投与群で最も大きかった。

Poisson 回帰モデルを用いた投与期間（Day 0～182）における被験者が報告した HAE 発作の検討

治験責任医師が確認した HAE 発作に限定せず、被験者が報告した HAE 発作全てを対象にした感度解析を実施した。投与期間（Day 0～182）における HAE 発作発現率は、プラセボ投与群と比較して本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 75.5%、72.9%及び 86.7%低く（全て未調整 p<0.001）、主解析の結果と同様であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.4）。

Day 70～182 の治験責任医師が確認した HAE 発作（事後感度分析）

本剤の半減期は約 14 日であり、DX-2930-03 試験の試験対象集団では Day 70 頃に定常状態の濃度に達するとみられた〔2.7.2.3.1.2 (2) 1）〕。定常状態期間（Day 70～182、16 週間）における治験責任医師が確認した HAE 発作の解析では、治験責任医師が確認した HAE 発作発現率の平均値は、プラセボ投与群と比較して本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 77.6%、80.6%及び 91.4%低く、全ての本剤投与群で統計学的に有意な低下が認められた（全て未調整 p<0.001）（図 2.7.3.2-2）。この期間の低下率は、Day 0～182 又は Day 14～182 の低下率より大きかった。



出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 26
HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat
注：未調整 p 値

図 2.7.3.2-2　投与群ごとの定常状態期間（Day 70～182）における治験責任医師が確認した HAE 発作の Poisson 回帰分析（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）

投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の、負の二項分布による一般化線形モデルを用いた解析（事後感度分析）

Poisson 分布の代わりに負の二項分布による一般化線形モデルを用いて、Day 0～182 の発作の発現回数の感度解析を実施した。Poisson 分布による一般化線形モデルを用いた解析の結果と同様に、負の二項分布による一般化線形モデルを用いた解析でも、治験責任医師が確認した HAE 発作発現率の最小二乗平均値は、プラセボ投与群と比較して本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 74.2%、75.1%及び 86.8%低かった（全て未調整 p<0.001）（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 18）。

Tipping point analysis

欠測データが主要有効性解析の結果に与える影響を探索的に検討するため、tipping point analysis を実施した（2.7.3.1.3.1）。

- 同試験の早期中止例は 125 例中 12 例（9.6%）のみであった。
- Day 182 以降に中止し、最終投与日から早期中止日までの間の評価データがある被験者 2 例については、欠測なしとし、補完は行わなかった。
- 発作データの補完を行った被験者は合計 10 例であった。内訳は、本剤 150 mg q4wks 投与群 1 例、本剤 300 mg q4wks 投与群 2 例、本剤 300 mg q2wks 投与群 2 例及びプラセボ投与群 5 例であった。

Tipping point analysis では、本剤投与群各群で、プラセボ投与群と比較したときの差の有意性を覆すのに必要な中止後の HAE 発作発現率（すなわち tipping point）は、試験参加期間中の発現率のそれぞれ 27 倍、22 倍及び 35 倍であることが示された（全て第 1 種の過誤発生率は 0.05/3 = 0.0167）。これらの tipping point の蓋然性は極めて低く、主要有効性解析の結果の堅牢性を強く裏付けるものである。

<u>有効性の主要評価項目のサブグループ解析</u>

被験者数が十分である各サブグループにおいて、HAE 発作発現率の低下率に関する全ての投与量とプラセボ群との差の点推定値は 1 を下回った。

参考的ではあるが、被験者数が十分である各サブグループでは、HAE 発作発現率の低下率の 95% CI も 1 を下回っており、ITT 集団を対象にした有効性の主要評価項目の結果と同様であった（図 2.7.3.2-3、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　11.2.2.6）。

被験者数が十分でなかったサブグループ又は HAE 発作発現率のモデルで発作の発現回数が少なかったサブグループでは、プラセボと比較したときの HAE 発作発現率について、推定による結論を裏付けることは困難であるが、年齢、性別、体重、BMI、LTP 使用、HAE 喉頭発作の病歴等の全てのサブグループで、HAE 発作発現率の最小二乗平均値は、プラセボ投与群より 3 つの本剤投与群の方が低かった（人種の「白人以外」を除く）。被験者数が少ないサブグループでも治療効果はみられた。なお、全てのサブグループで、治療効果はほぼ一貫して本剤 300 mg q2wks 投与群で最大であった。

サブグループ解析－小児

12 歳以上 18 歳未満の被験者は 10 例で、内訳は、プラセボ投与群 4 例、本剤 150 mg q4wks 投与群 1 例、本剤 300 mg q4wks 投与群 3 例、本剤 300 mg q2wks 投与群 2 例であった（図 2.7.3.2-3）。

いずれの本剤投与群でも 18 歳未満の被験者数は非常に少なかったものの、投与期間（Day 0～182）の HAE 発作発現率の平均値（SD）は、プラセボ投与群〔0.917（0.992）回〕より本剤投与群全体〔0.254（0.284）回〕の方が低かった。この結果は、18～40 歳未満及び 40～65 歳未満の結果と同じであった。18～40 歳未満及び 40～65 歳未満では、HAE 発作の発現回数の低下率は、プラセボ投与群より本剤投与群全てで大きかった（表 2.7.3.3-16、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.7 及び Table r 2725.1）。

サブグループ解析－体重

体重 50～75 kg 未満（59 例）及び 75～100 kg 未満（42 例）のデータは十分であった。治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率の推定最小二乗平均値は、プラセボ投与群と比較して、3 つの本剤投与群全てで低かった。

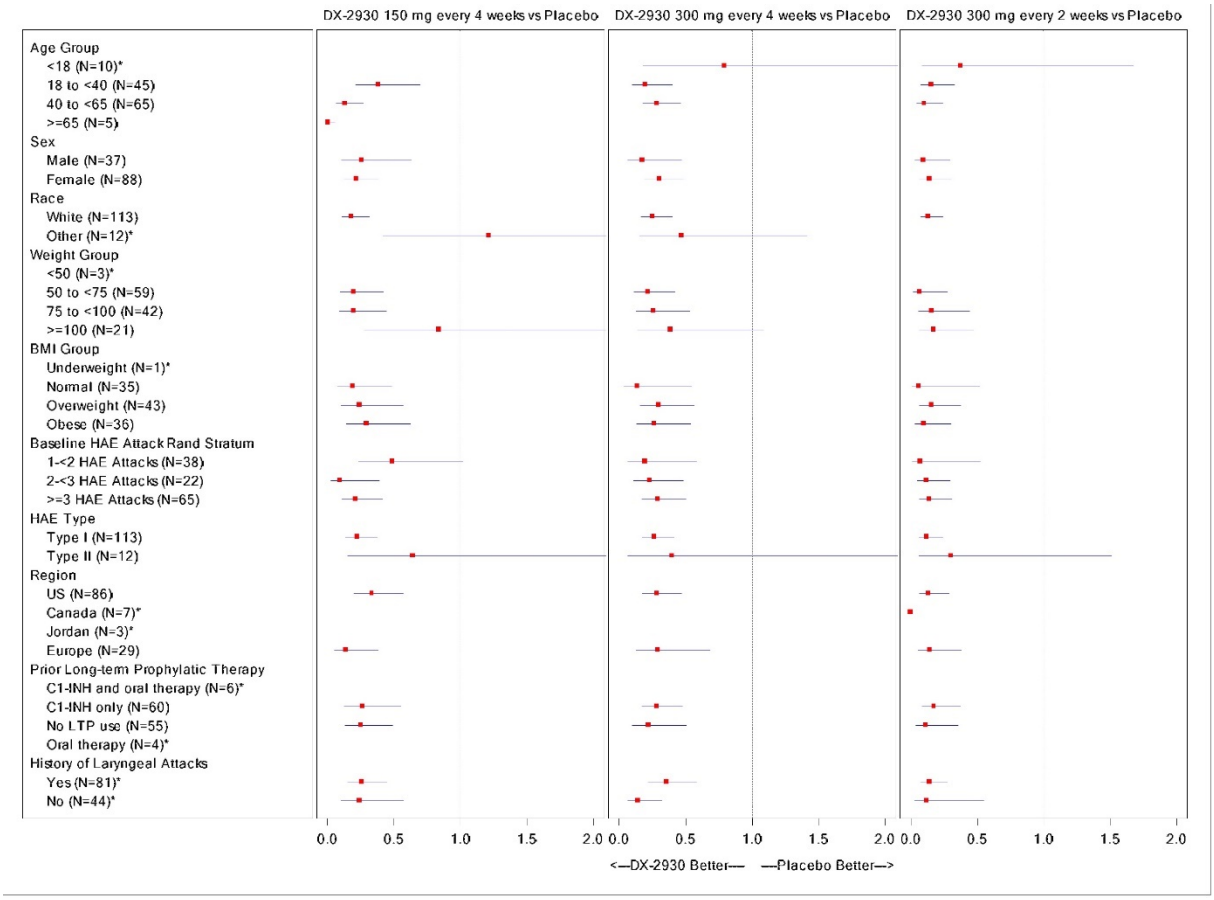
体重 50 kg 未満（本剤 300 mg q4wks 投与群 1 例、プラセボ投与群 2 例）では、被験者数及び HAE 発作の発現回数が非常に少なく、HAE 発作発現率について推定による結論を裏付けることは困難であった。

体重 100 kg 以上（21 例）では、HAE 発作発現率の最小二乗平均値は、プラセボ投与群と比較して、3 つの本剤投与群全てで低下が認められた。体重 100 kg 以上では、本剤 300 mg q2wks 投与群（9 例）で、プラセボ投与群（6 例）と比較して群間差の信頼区間が 1 を下回っていたことから、体重 100 kg 以上の患者への用量としての本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与の妥当性が裏付けられた（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.10）。

サブグループ解析－BMI

正常（35 例、BMI 18.5～25 kg/m^2 未満）、過体重（43 例、BMI 25～30 kg/m^2 未満）及び肥満（36 例、BMI 30 kg/m^2 以上）のデータは十分であった。プラセボ投与群と比較して、3 つの本剤投与群全ての HAE 発作発現率の最小二乗平均値は一貫して低下した（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.11）。

その他に、十分なデータが得られた登録地域別サブグループ（米国及び欧州）では、全被験者集団と同様の結果が示された（図 2.7.3.2-3）。



出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 19
C1-INH：C1 インヒビター、BMI：体格指数、HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat
* 両投与群の割合の比の推定値は、1 例のみのサブグループがある投与群では算出しなかった。

図 2.7.3.2-3　サブグループごとの治験責任医師が確認した HAE 発作回数の Forest Plot（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）

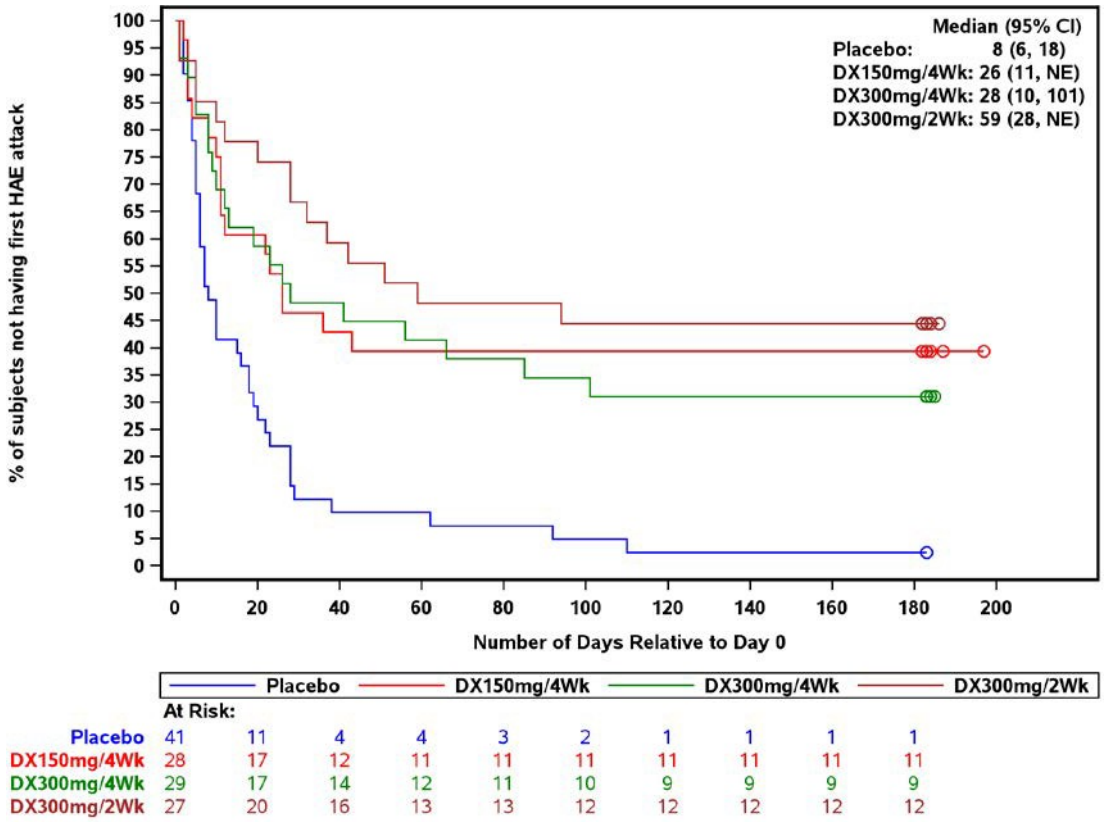
2.7.3.2.1.2 その他の有効性評価の結果

有効性の探索的評価項目は、有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果を裏付けるデータとした。有効性の探索的解析の結果の概要を以下に示す。詳細は DX-2930-03 試験　治験総括報告書　11.2.1.3 に示した。

治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間

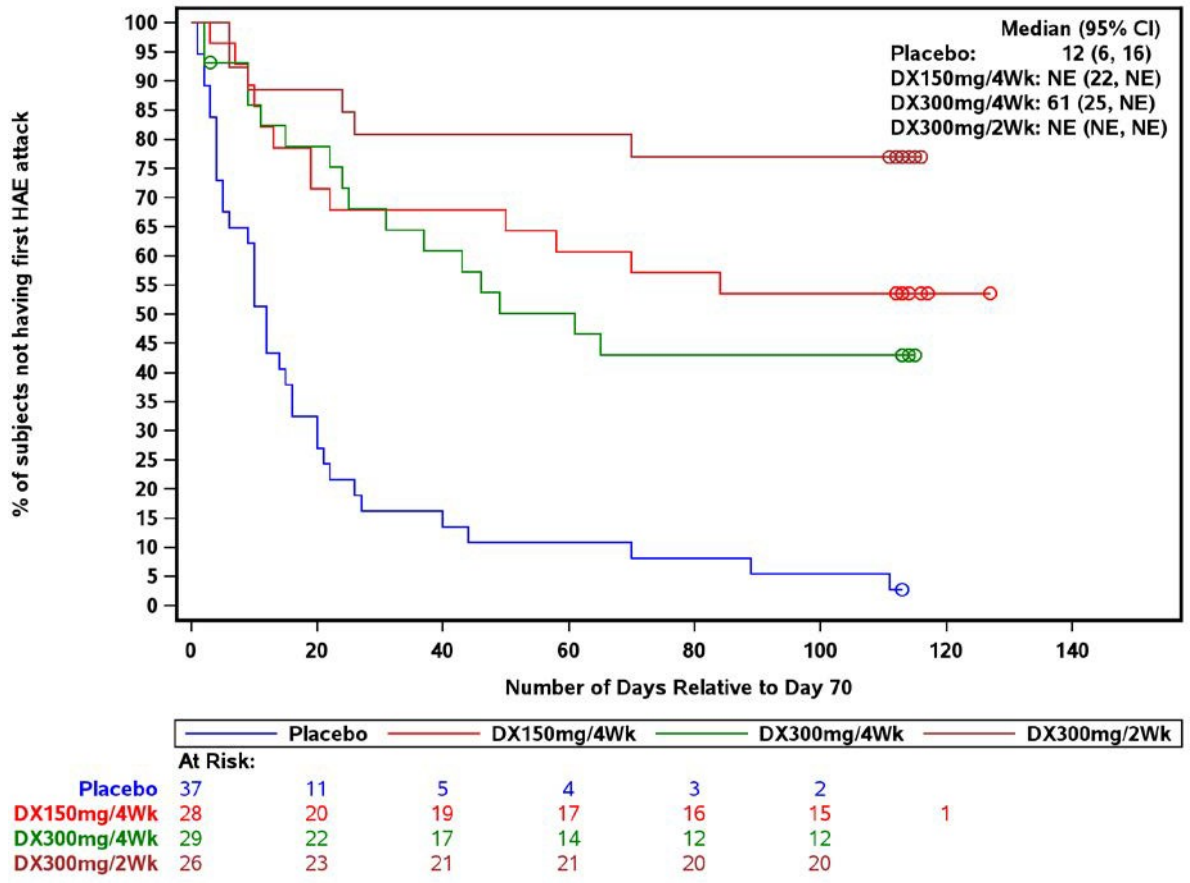
治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間（日数）は、Kaplan-Meier 法を用いて要約した。Day 0（初回投与）、Day 14（1 回又は 2 回投与後）、Day 28（2 回又は 3 回投与後）、Day 70（ラナデルマブ濃度が定常状態に達すると推定される時点）の来院後に初めて HAE 発作が発現した日までの日数を算出した。導入期間の HAE 発作発現率にかかわらず、プラセボ投与群より本剤投与群全てで、Day 0、Day 14、Day 28 及び Day 70 から HAE 発作の初回発現までの期間は有意に長く、治療効果の優越性が認められた（3 つの本剤投与群全てで未調整 $p<0.001$）。投与期間の終了時点（Day 182）まで無発作であった被験者の割合は、本剤 300 mg q2wks 投与群で最も大きかった。Day 0 及び Day 70（ラナデルマブ濃度が

定常状態に達すると推定される時点）から HAE 発作の初回発現までの期間を、それぞれ図 2.7.3.2-4 及び図 2.7.3.2-5 に示す。



出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 10
CI：信頼区間、NE：推定不能、Wk：週
注：無発作であった被験者は試験の中止又は完了（Day 182）の時点で打ち切りとした。
無発作が持続した被験者は発作が起こる危険性がある（at risk）とみなした。

図 2.7.3.2-4　Day 0～182 までに治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）（事後解析）

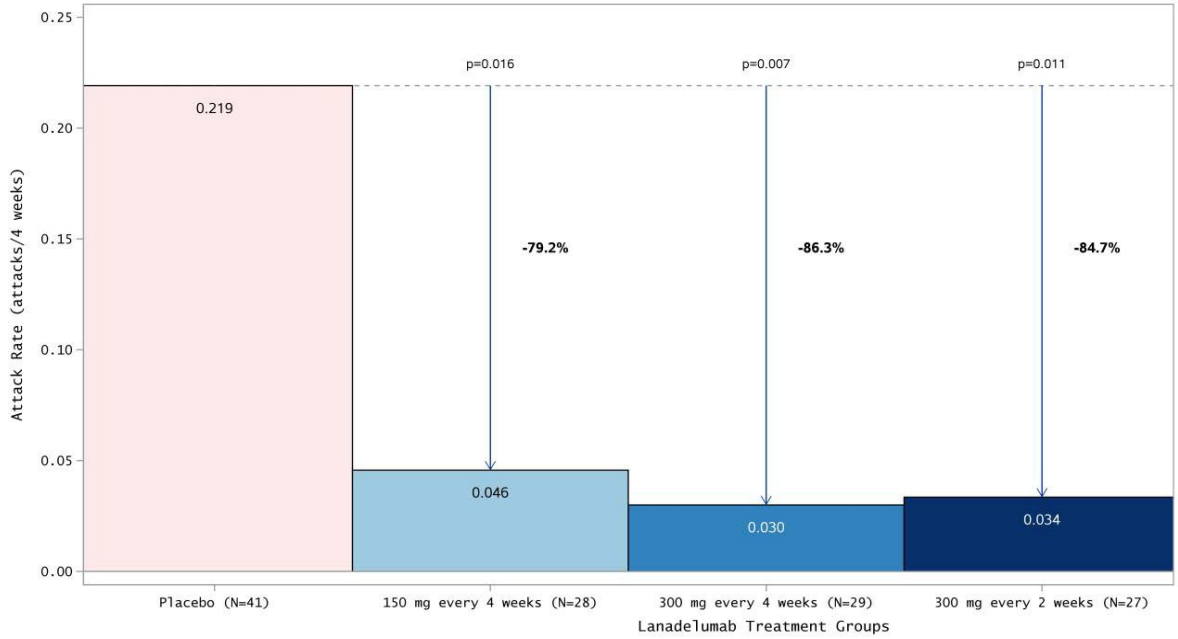


出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 12
CI：信頼区間、NE：推定不能、Wk：週
注：X 軸は Day 70 からの経過日数を示しており、0 の時点が Day 70 を示す。
Day 70 の時点で試験を継続している被験者を含めた。無発作であった被験者は試験の中止又は完了（Day 182）の時点で打ち切りとした。無発作が持続した被験者は発作が起こる危険性がある（at risk）とみなした。

図 2.7.3.2-5　Day 70～182 までに治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）（事後解析）

投与期間中に、治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数

導入期間における著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数の平均値は、プラセボ投与群で比較的少なかった。一方、投与期間中に、治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作発現率は、プラセボ投与群と比較して、本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 79.2%、86.3%及び 84.7%低く、3 つの本剤投与群で統計学的に有意な低下がみられた（図 2.7.3.2-6）。



出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 13
HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat
注：未調整 p 値

図 2.7.3.2-6　投与期間中（Day 0～182）に、治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数の Poisson 回帰分析
（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）

事後解析として、定常状態期間（Day 70～182）における著しい病的状態を伴う発作の発現回数の解析を実施した（表 2.7.3.2-2）。その結果、治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率の平均値は、プラセボ投与群と比較して本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 89.709%、90.638%及び 90.585%低く、3 つの本剤投与群全てで統計学的に有意な低下が認められた（全て未調整 p<0.001）。各投与群における定常状態期間の著しい病的状態を伴う発作の発現回数の低下率は、投与期間全体（Day 0～182）の低下率より大きかった。

表 2.7.3.2-2　定常状態期間（Day 70～182）の、医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数の Poisson 回帰分析
（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）（事後解析）

Statistic	Placebo (N=37)	Lanadelumab		
		150mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=26)
Number of investigator-confirmed HAE attacks from Day 70 to 182				
Model-based treatment period HAE attack rate (attacks/month)(a)				
LS Mean (95% CI)	0.184 (0.110,0.306)	0.019 (0.004,0.087)	0.017 (0.004,0.081)	0.017 (0.003,0.111)
% Change mean attack rate (vs placebo)(b)		**-89.709**	**-90.638**	**-90.585**
% Change 95% CI		(-97.875, -50.149)	(-98.064, -54.730)	(-98.619, -35.827)
Adjusted p-values(c)		0.005	0.003	0.016

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table r2758.1
GLM：一般化線形モデル、HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、LS：最小二乗法、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与
(a)　結果は Poisson 回帰分析モデルを用いて示した。
(b)　平均値の変化（%）＝100% × (両投与群の割合の比の推定平均値 - 1).
(c)　p 値は多重性の調整を行っていない（未調整 p 値）。

全体として、救急外来の受診又は入院に至った治験責任医師が確認した HAE 発作が発現した被験者はいずれの投与群も非常に少なく、プラセボ投与群との統計学的な比較は困難であった。

治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作の発現回数

治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作の発現率は、プラセボ投与群と比較して本剤投与群各群で 59.5%～81.6%低かった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 14）。

DX-2930-03 試験では、被験者の 64.8%（81/125 例）が血管性浮腫喉頭発作歴がありと報告した。その割合は 4 投与群で概ね同様であったが、本剤 300 mg q2wks 投与群で最も高かった。

投与期間に治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作の発現回数（主な発現部位か否かを問わない）の解析を実施した。

導入期間に治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作が発現した被験者は、プラセボ投与群ではいなかったが、本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群ではそれぞれ 5 例、2 例及び 2 例で発現した。一方、投与期間中に治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作は、プラセボ投与群では 9 例（22.0%）で 15 回発現し、本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 1 例（3.6%、3 回）、2 例（6.9%、各 1 回）及び 3 例（11.1%、2 例で各 1 回及び 1 例で 2 回）に発現した。

本剤投与群で発現した 9 回の喉頭発作のうち、1 回は軽度、5 回は中等度、3 回は重度であった。本剤投与群の 6 例のうち 5 例に喉頭発作歴があった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 10）。

投与期間中に治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作の発現率は、プラセボ投与群と比較して本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 70.2%、81.6%及び 59.5%低かった。Day 28～182 に治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作の発現率も本剤投与

群の方が低く、本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 61.8%、75.6%及び 73.4%低かった。同様に、Day 70～182 に治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作の発現率も本剤投与群の方が低く、本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 54.5%、70.3%及び 84.1%低かった。なお、治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作が発現した被験者はいずれの投与群でも非常に少なく、プラセボ投与群との統計学的な比較は困難であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　11.2.1.3）。

HAE 発作の発現部位

導入期間及び投与期間共に、HAE 発作の主な発現部位はいずれの投与群でも末梢及び腹部であった。発現部位にかかわらず、投与期間中に発現した HAE 発作の発現回数は減少した（表 2.7.3.2-4）。

表 2.7.3.2-3　導入期間及び投与期間中に医師が確認した HAE 発作の主な発現部位
（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）

Period Characteristics	Placebo N=41 n (%) m	Lanadelumab 150 mg q4wks (N=28) n (%) m	Lanadelumab 300 mg q4wks (N=29) n (%) m	Lanadelumab 300 mg q2wks (N=27) n (%) m
Run-in Period				
HAE Attacks - n (%) m	41 (100.0) 127	28 (100.0) 81	29 (100.0) 77	27 (100.0) 78
HAE Attack Derived Location(a) - n (%) m				
Abdominal	27 (65.9) 61	20 (71.4) 29	19 (65.5) 29	14 (51.9) 21
Laryngeal	0 (0.0) 0	5 (17.9) 6	2 (6.9) 2	2 (7.4) 2
Peripheral	33 (80.5) 66	22 (78.6) 46	22 (75.9) 46	24 (88.9) 55
Treatment Period				
HAE Attacks - n (%) m	40 (97.6) 572	17 (60.7) 84	20 (69.0) 105	15 (55.6) 46
HAE Attack Derived Location(a) - n (%) m				
Abdominal	35 (85.4) 243	14 (50.0) 38	17 (58.6) 77	9 (33.3) 22
Laryngeal	9 (22.0) 15	1 (3.6) 3	2 (6.9) 2	3 (11.1) 4
Peripheral	37 (90.2) 314	10 (35.7) 43	12 (41.4) 26	9 (33.3) 20

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 12
HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、n：発作を発現した被験者数、m：発作の発現回数、q2wk：2 週に 1 回投与、q4wk：4 週に 1 回投与
(a)　発作の発現部位は、第 1 又は第 2 の発作発現部位として喉頭が報告された場合は喉頭に含めた。それ以外は、第 1 発現部位とした。
注：割合は ITT 解析対象集団の全被験者を母数として算出した。

レスポンダー解析－治験責任医師が確認した HAE 発作発現率が導入期間と比較してあらかじめ規定した低下率に達した被験者

本剤投与群各群における発作発現率を標準化し、ベースラインとした 4～8 週間の導入期間と 26 週間の投与期間との間で比較した（表 2.7.3.2-4）。導入期間と比較して 26 週間の投与期間に発作発現率が 50%以上低下した被験者の割合は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 89.3%、本剤 300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群で 100%、プラセボ投与群で 31.7%であった。

また、導入期間と比較して治験責任医師が確認した HAE 発作発現率が 90%以上低下した被験者の割合は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 64.3%、本剤 300 mg q4wks 投与群で 55.2%、本剤 300 mg q2wks 投与群で 66.7%、プラセボ投与群で 4.9%であった。

6 ヵ月間の試験期間中に発作発現率が 100%減少した（すなわち無発作であった）被験者の割合は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 39.3%、本剤 300 mg q4wks 投与群で 31.0%、本剤 300 mg q2wks 投与群で 44.4%、プラセボ投与群で 2.4%であった。

表 2.7.3.2-4　レスポンダー解析－投与期間中（Day 0～182）に治験責任医師が確認した HAE 発作の低下率（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）

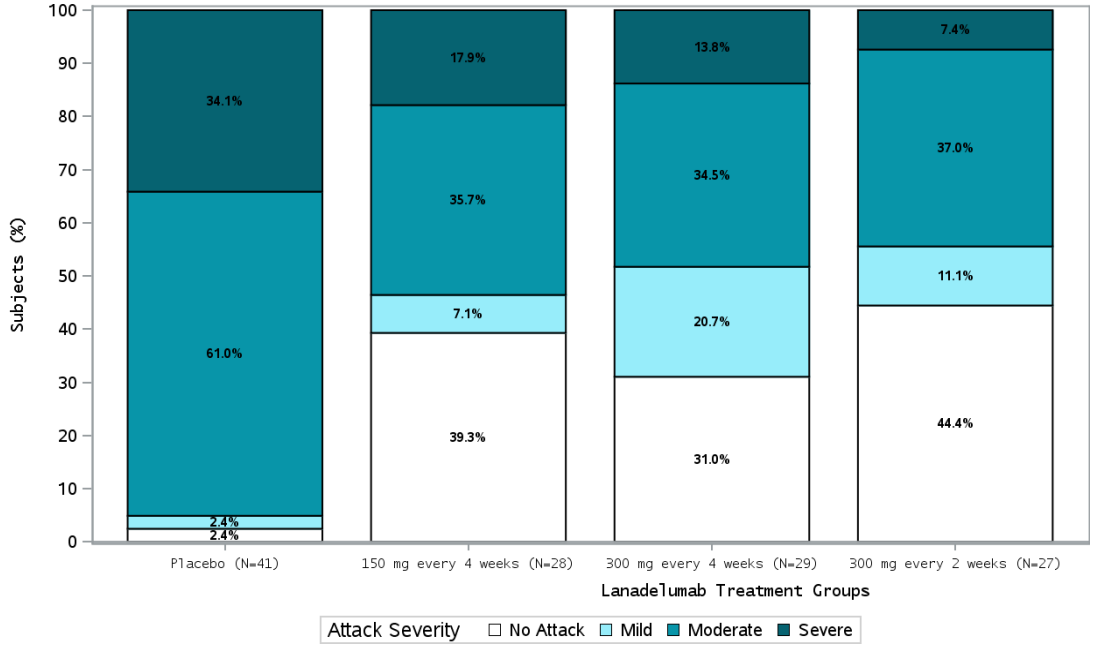
Criteria	Placebo (N=41) n (%)	Lanadelumab		
		150 mg q4wks (N=28) n (%)	300 mg q4wks (N=29) n (%)	300 mg q2wks (N=27) n (%)
≥50% Reduction	13 (31.7)	25 (89.3)	29 (100.0)	27 (100.0)
≥60% Reduction	9 (22.0)	24 (85.7)	26 (89.7)	27 (100.0)
≥70% Reduction	4 (9.8)	22 (78.6)	22 (75.9)	24 (88.9)
≥80% Reduction	3 (7.3)	22 (78.6)	17 (58.6)	22 (81.5)
≥90% Reduction	2 (4.9)	18 (64.3)	16 (55.2)	18 (66.7)
100% Reduction	1 (2.4)	11 (39.3)	9 (31.0)	12 (44.4)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 11
HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、N 及び n：被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、
注：個々の被験者の発作減少率＝（導入期間の発作発現回数－投与期間の発作発現回数）／導入期間の発作発現回数×100。被験者は、減少率に応じて、複数の発作減少率グループに含まれることがある。

本剤 150 mg q4wks 投与群の 3 例では、導入期間と比較したときの HAE 発作発現率の低下率が 50%に届かなかった（非レスポンダー）。

治験責任医師が確認した HAE 発作の最大重症度及び無発作状態の達成（事後解析）

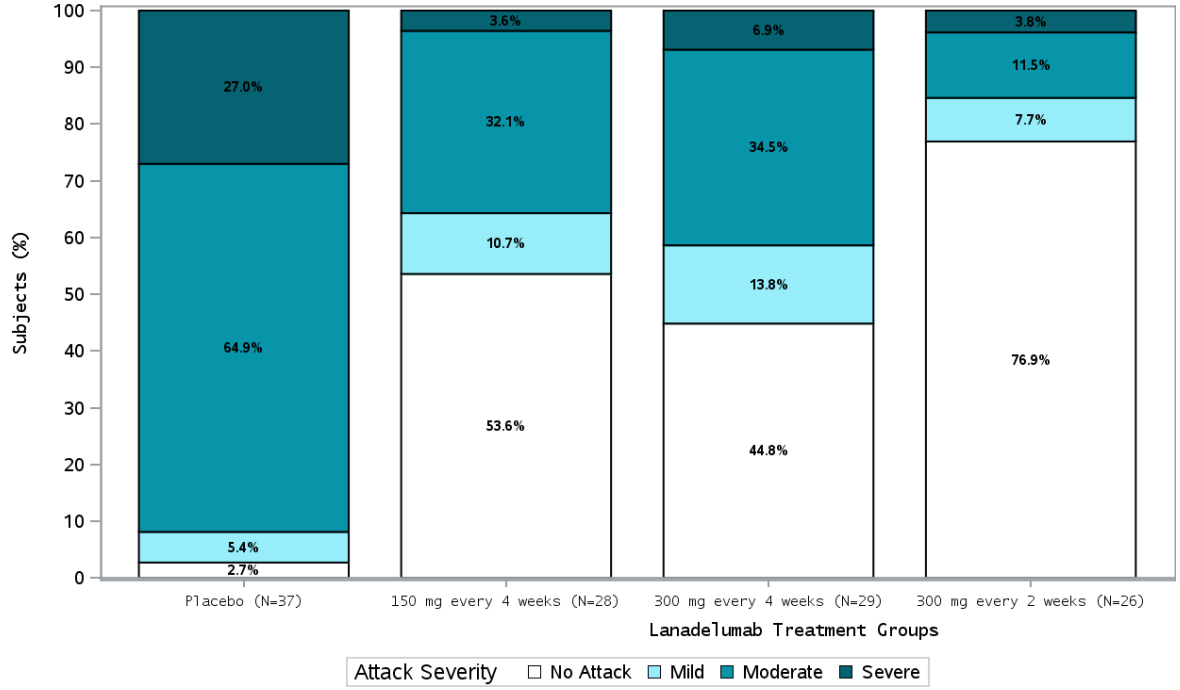
治験責任医師が確認した HAE 発作の最大重症度が中等度であった被験者の割合は、プラセボ投与群より本剤投与群各群の方が小さかった。また、最大重症度が重度であった被験者の割合は、プラセボ投与群（34.1%）と比較して、3 つの本剤投与群（7.4%～17.9%）で小さく、重度の HAE 発作を発現した被験者は本剤 300 mg q2wks 投与群で最も少なかった（図 2.7.3.2-7）。



出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 15
HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、N：被験者数
注：HAE 発作の最大重症度は、被験者が報告した最も重症な発作の重症度とする。
当該図は、statistical analysis plan で事前に規定した解析結果に基づいているが、図形式での出力を statistical analysis plan に規定していなかったため、事後解析と記載した。

図 2.7.3.2-7　投与期間中（Day 0～182）に発現した HAE 発作の最大重症度（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）（事後解析）

同様に、Day 70～182 でも、治験責任医師が確認した HAE 発作の最大重症度が重度と判定された被験者の割合は、プラセボ投与群より 3 つの本剤投与群全てで小さく、本剤 150 mg q4wks 投与群で 3.6%（1/28 例）、本剤 300 mg q4wks 投与群で 6.9%（2/29 例）、本剤 300 mg q2wks 投与群で 3.8%（1/26 例）、プラセボ投与群で 27%（10/37 例）であった（図 2.7.3.2-8）。



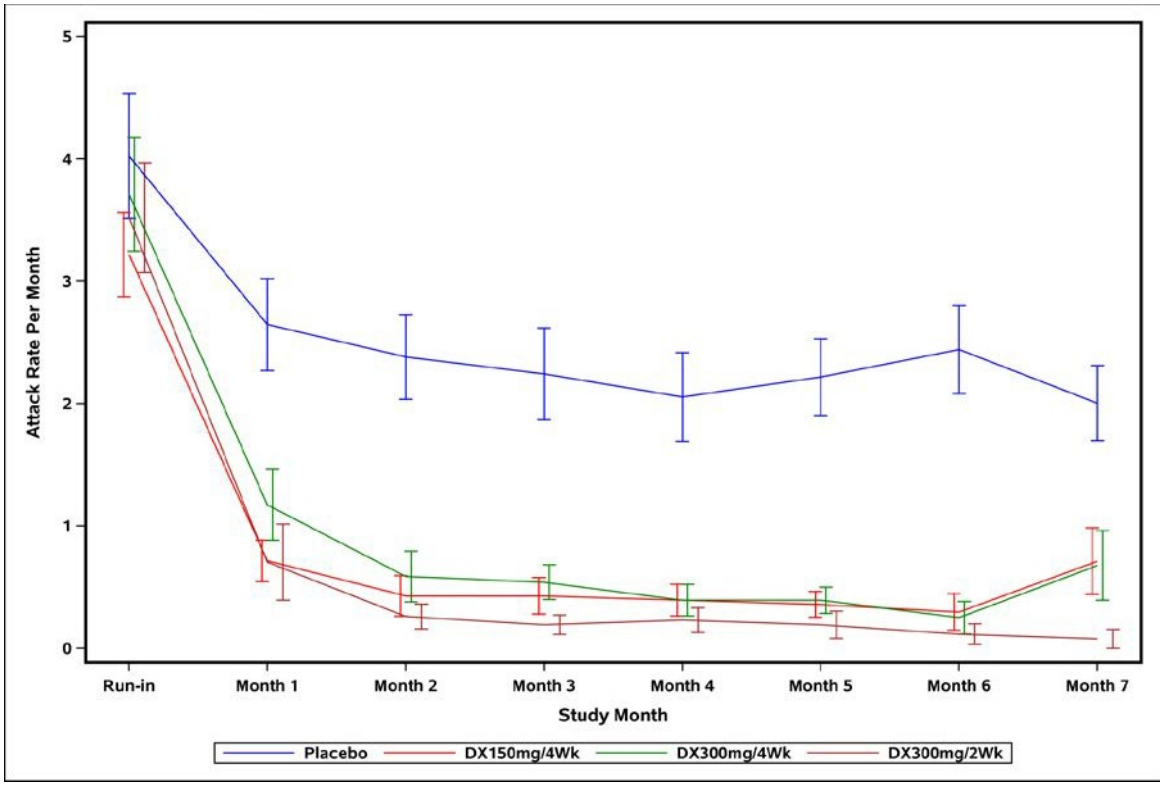
出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 16
HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat
注：HAE 発作の最大重症度は、被験者が報告した最も重症な発作の重症度とする。

図 2.7.3.2-8　定常状態期間中（Day 70～182）に発現した HAE 発作の最大重症度（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）（事後解析）

投与期間中のあらかじめ規定した時点（1 ヵ月後、3 ヵ月後、Day 182 の来院時）まで HAE 発作が発現しなかった被験者の割合は、いずれの時点でも、プラセボ投与群と比較して、本剤投与群各群で高かった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 15）。また、HAE 発作発現率は、1 ヵ月後の時点からプラセボ投与群より本剤投与群各群で大きく低下し、その低下は投与期間中（Day 182 まで）持続していた（図 2.7.3.2-9）。

定常状態期間中（Day 70～182）に発作が発現しなかった被験者の割合も、プラセボ投与群と比較して、本剤投与群各群で高かった（図 2.7.3.2-8）。

また、事後解析の結果、投与期間中の 4 週間あたりの HAE 発作発現が 1 回未満であった被験者の割合は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 82%、本剤 300 mg q4wks 投与群で 83%、本剤 300 mg q2wks 投与群で 89%、プラセボ投与群で 20%であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table r2599.1）。



出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 18
HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat

図 2.7.3.2-9　治験責任医師が確認した HAE 発作の月ごとの平均発作発現率（±標準誤差）（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）

無発作日数の割合

暦日で治験責任医師が確認した HAE 発作の発現がなかった日を無発作日と定義した。無発作日数の割合の平均値（SD）は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 95.96%（5.84）、本剤 300 mg q4wks 投与群で 96.01%（4.81）、本剤 300 mg q2wks 投与群で 97.58%（4.68）、プラセボ投与群で 80.72%（15.83）であり、プラセボ投与群より本剤投与群各群で大きかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14）。

急性発作治療の使用

HAE 発作の急性発作治療を頻用することは、本剤の発作抑制効果の評価に影響を与える可能性がある。しかし、順位付けした副次評価項目（順位 1 位）である投与期間中（Day 0～182）に治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現回数は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 80.8%、本剤 300 mg q4wks 投与群で 74.2%、本剤 300 mg q2wks 投与群で 87.3%減少した。

導入期間に最も多く使用された急性発作治療は、全ての投与群でイカチバントとナノフィルター処理血漿由来 C1-INH であった。投与期間中、C1-INH は、急性発作治療としての使用は可としたが、LTP としての使用は不可とした。C1-INH 等による急性発作治療を使用した場合、急性発作治療（特に C1-INH）の有効性が持続している間は被験者に発作発現のリスクはなかったと考えられるが、主解析では、急性発作治療後の期間を有リスク期間から除外し

なかった。したがって、本試験では急性 HAE 発作の発現時には、治験責任医師が医学的に妥当と判断した急性発作治療の使用を含め、治験責任医師の通常診療と同様の方法で治療したことを認識したうえで、結果を解釈した。

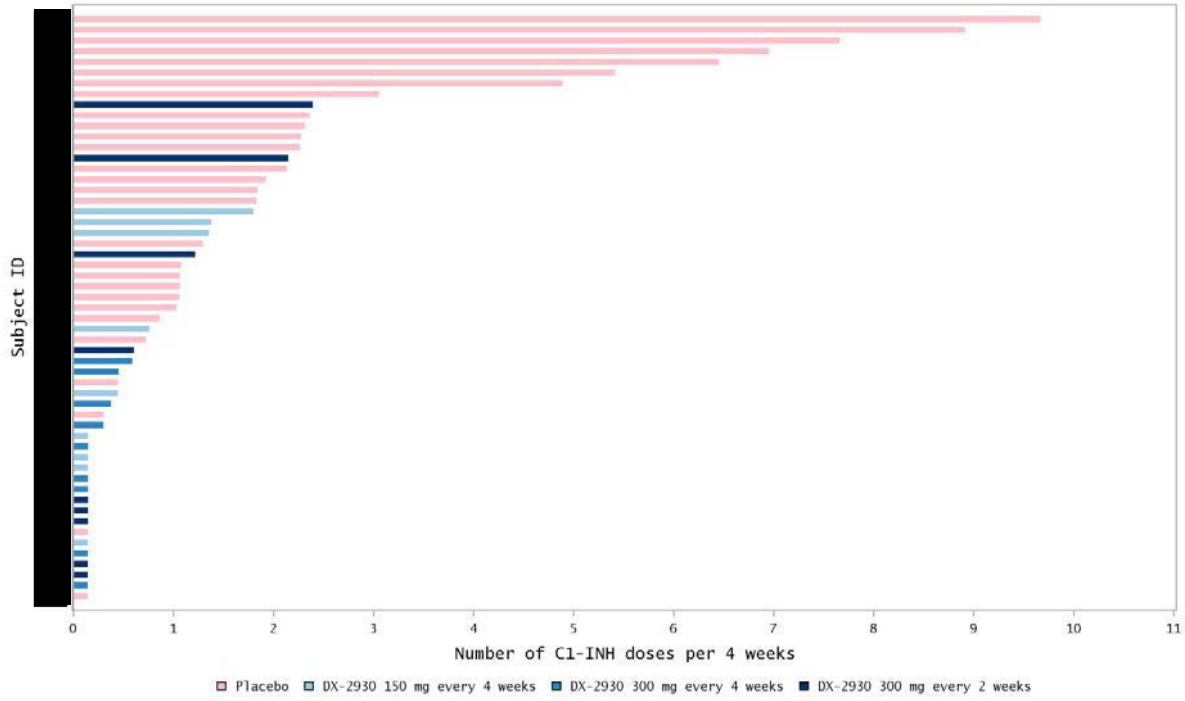
投与期間の HAE 発作の発現回数及び急性発作治療の使用は、プラセボ投与群より本剤投与群各群で有意に少なかった。ナノフィルター処理又は血漿由来 C1-INH の使用は、本剤投与群では導入期間より投与期間の方が顕著に少なかったが、プラセボ投与群では投与期間の方が多く使用された（表 2.7.3.2-5）。

表 2.7.3.2-5　導入期間及び投与期間（Day 0～182）に使用された急性発作治療（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）

		Lanadelumab		
	Placebo N=41	150 mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=27)
Period Characteristics	n (%) m	n (%) m	n (%) m	n (%) m
Run-in Period				
HAE Attacks - n (%) m	41 (100.0) 127	28 (100.0) 81	29 (100.0) 77	27 (100.0) 78
Rescue Medication Use - n (%) m				
Ecallantide	2 (4.9)2	3 (10.7)5	6 (20.7)8	1 (3.7) 3
Icatibant	22 (53.7) 38	13 (46.4) 28	13 (44.8) 41	13 (48.1)32
Nano-filtered or plasma-derived C1-INH	22 (53.7) 77	12 (42.9) 32	14 (48.3) 28	12 (44.4) 34
Recombinant C1-INH	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (3.4) 1	1 (3.7) 2
Fresh frozen plasma	1 (2.4) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
Treatment Period				
HAE Attacks - n (%) m	40 (97.6) 572	17 (60.7) 84	20 (69.0) 105	15 (55.6) 46
Rescue Medication Use - n (%) m				
Ecallantide	5 (12.2) 12	1 (3.6) 1	6 (20.7)18	0 (0.0) 0
Icatibant	27 (65.9) 172	9 (32.1) 25	11 (37.9) 69	10 (37.0) 20
Nano-filtered or plasma-derived C1-INH	27 (65.9) 362	7 (25.0) 31	4 (13.8) 7	6 (22.2) 26
Recombinant C1-INH	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (3.4) 1	0 (0.0) 0
Fresh frozen plasma	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 13
C1-INH：C1 インヒビター、HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、n：発作を発現した被験者数、m：発作の発現回数、q2wk：2 週に 1 回投与、q4wk：4 週に 1 回投与
注：割合は ITT 解析対象集団の全被験者を母数として算出した。

4 週間あたりの C1-INH の使用回数が 1 回を上回った被験者は、プラセボ投与群では 41 例中 22 例であったのに対し、本剤 150 mg q4wks 投与群では 28 例中 3 例、本剤 300 mg q4wks 投与群では 29 例中 0 例、本剤 300 mg q2wks 投与群では 27 例中 3 例であった（図 2.7.3.2-10）。また、4 週間あたりの C1-INH の使用回数が 2 回を上回った被験者は、プラセボ投与群では 13 例であったのに対し、本剤 300 mg q2wks 投与群では 2 例、その他の 2 つの本剤投与群では 0 例であった。4 週間あたりの使用回数が 5 回を上回った被験者は、プラセボ投与群では 6 例であったのに対し、本剤投与群ではいずれも 0 例であった。



出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 17
C1-INH：C1 インヒビター、HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat
* 早期中止被験者
4 週間あたりの C1-INH の投与回数が同一である患者は被験者 ID 順に示した。投与期間中に C1-INH が投与された被験者のみをこの図に表示した。

図 2.7.3.2-10　被験者ごとの 4 週間あたりの C1-INH の使用回数の Waterfall Plot
（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）

2.7.3.2.1.3 健康関連 QOL 評価の結果

健康関連 QOL のデータは、妥当性が検証されている、症状に特異的な AE-QoL 質問票及び EQ-5D-5L 質問票を用いて取得した。

AE-QoL の総スコア及び全ての領域スコア（機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養）は、プラセボ投与群より本剤投与群全体で統計学的に有意に改善した（表 2.7.3.2-6）。最も大きく改善した領域は機能であった。また、AE-QoL 総スコア及び機能の領域スコアは、プラセボ投与群より本剤投与群各群で統計学的に有意に改善した（表 2.7.3.2-6）。

表 2.7.3.2-6　投与群ごとのベースラインで調整した Day 0～182 までの AE-QoL スコアの変化の共分散分析
（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）

	AE-QoL Least Square Mean Change (SD)				
Treatment arm	Total	Functioning	Fatigue/Mood	Fear/Shame	Nutrition
Placebo	-4.72 (18.75)	-5.42 (22.72)	-1.79 (23.25)	-9 (24.02)	0.51 (22.5)
Lanadelumab 150 mg q4wks	-19.82 (19.07)#	-27.76 (23.12)#	-9.33 (23.62)	-22.53 (24.38)	-19.82 (22.76)#
Lanadelumab 300 mg q4wks	-17.38 (18.67)#	-24.29 (22.66)#	-13.86 (23.22)	-16.3 (23.71)	-13.34 (22.32)
Lanadelumab 300 mg q2wks	-21.29 (18.35)#	-35.97 (22.29)#	-15.78 (22.79)	-17.59 (23.29)	-18.03 (22.01)#
F and p-value	6.97***	12.23***	2.95*	3.8**	3.86**
Lanadelumab Total vs. Placebo: Least Square Mean Change (SD)					
Placebo	-4.71 (18.64)	-5.41 (22.92)	-1.79 (23.17)	-9.05 (23.92)	0.49 (22.43)
Lanadelumab Total	-19.47 (18.59)	-29.28 (22.88)	-13 (23.12)	-18.75 (23.74)	-17.01 (22.33)
F and p-value	20.67***	32.7***	7.82**	9.27***	10.68***

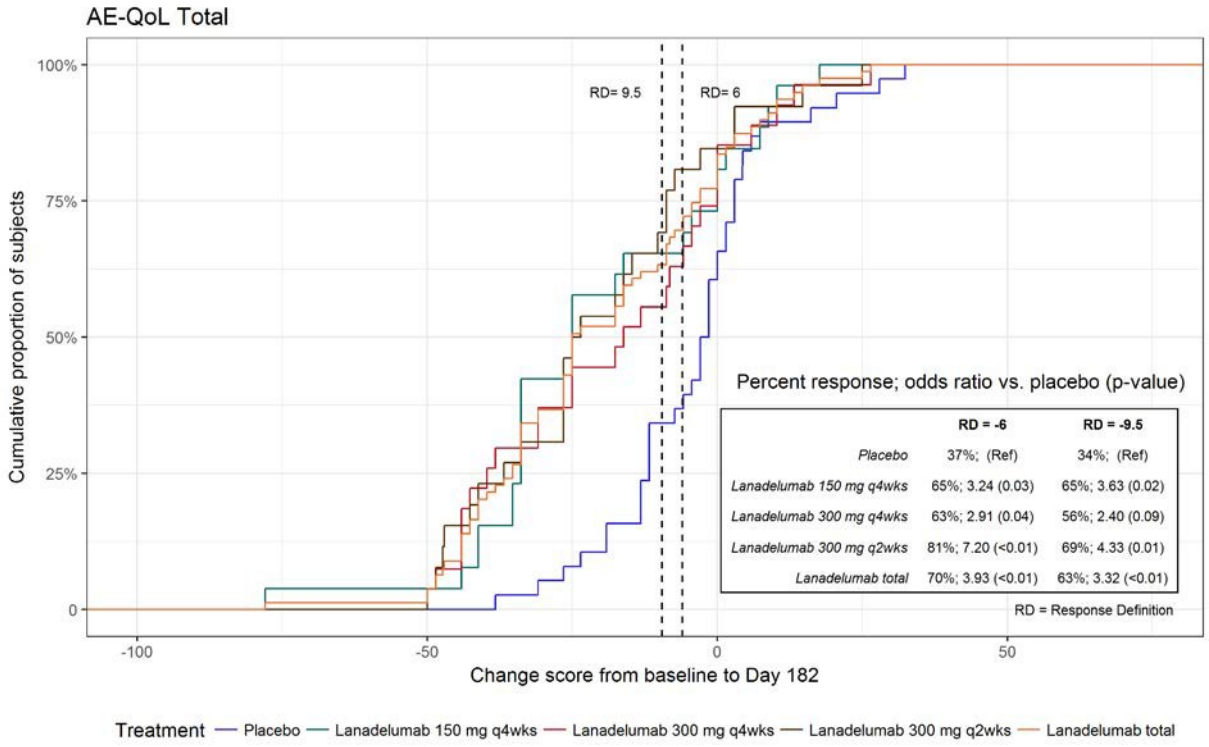
出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 21.

AE-QoL：血管性浮腫患者用の Quality of Life、CI：信頼区間、ITT：intent- to-treat、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、SD：標準偏差

注：共分散分析では以下のとおり有意差を示す：p-value ***<0.01, **0.01- <0.04, *0.04<0.05, - ≥0.05。事後解析の一対比較では以下のとおり有意水準を示す：p-value *<0.05。

#：事後解析の一対比較における本剤投与群各群とプラセボ投与群の間の有意差（Tukey-Kramer 検定、p<0.05）。

AE-QoL 総スコアの推定によるレスポンダー（MCID = 6 及びベースラインの SD の 1/2 に達した被験者）の割合は、プラセボ投与群より本剤投与群各群及び本剤投与群全体の方が大きかった（図 2.7.3.2-11）。本剤投与群各群で AE-QoL 総スコアが臨床的に有意な改善を示す（逆の場合に対する）オッズは、プラセボ投与群の 2.4～7.2 倍であった（0.09>p>0.01）。

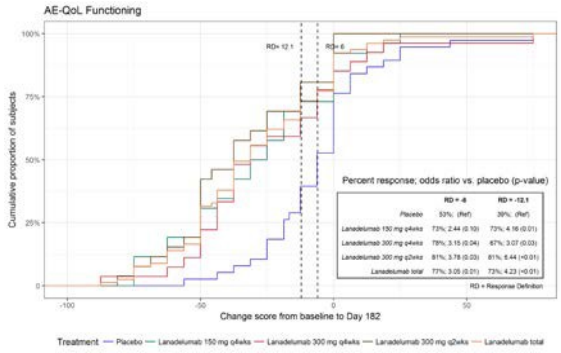


出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 39
AE-QoL：血管性浮腫患者用の Quality of Life、RD：レスポンダーの定義、ITT：intent-to-treat、MCID：臨床的に意味のある差
注：レスポンダーの定義は「MCID＝6」とした（Weller et al.、2016）。

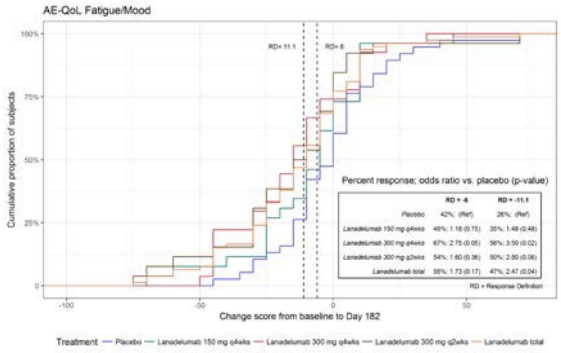
図 2.7.3.2-11　Day 0～182 の AE-QoL 総スコアの変化がレスポンダーの定義と同等以上に改善した被験者の累積分布（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）

AE-QoL の領域スコアに変動がみられた被験者の割合を図 2.7.3.2-12 に示した。プラセボ投与群と比較したとき、本剤投与群各群及び本剤投与群全体で、AE-QoL の機能、恐怖／羞恥、栄養の領域スコアに同様の治療効果がみられた。疲労／気分の領域スコアについては、推定によるレスポンダーの定義に達した被験者の割合に差はみられなかった。

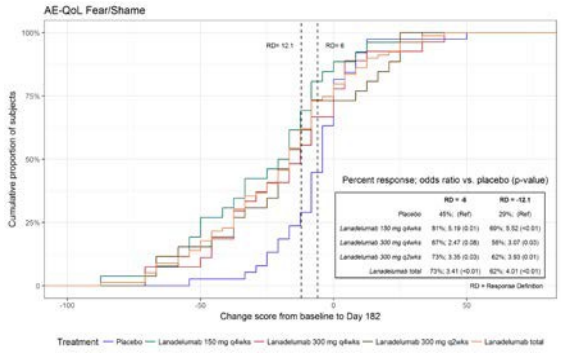
AE-QoL functioning



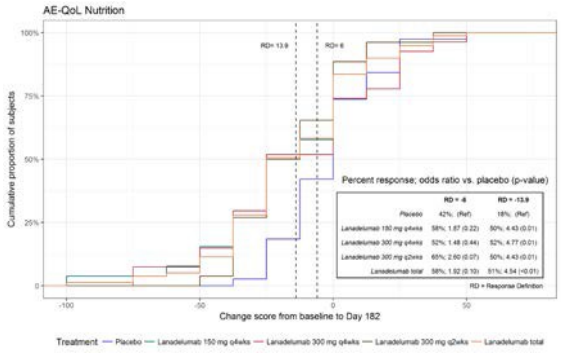
AE-QoL fatigue/mood scores



AE-QoL fear/shame scores



AE-QoL nutrition scores



出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 40
AE-QoL：血管性浮腫患者用の quality of life、RD：レスポンダーの定義、ITT：intent-to-treat

図 2.7.3.2-12　Day 0～182 の AE-QoL の各領域スコアの変化がレスポンダーの定義と同等以上に改善した被験者の累積分布（DX-2930-03 試験、ITT 解析対象集団）

EQ-5D-5L の指標スコア及び VAS スコアでは、AE-QoL とは異なり、本剤投与群各群とプラセボ投与群との間に差はみられなかった。EQ-5D-5L は HAE での妥当性は検証されておらず、また特定の日の被験者の健康状態を評価する一般的な（疾患非特異的な）ツールである。本試験では EQ-5D の評価を 3 回実施したが、評価実施日（来院日）に発作が発現していない場合、このツールで影響を評価することはできなかった可能性がある。

2.7.3.2.1.4 薬物動態／薬力学と治験責任医師が確認した HAE 発作発現率との関係

薬物動態／薬力学と HAE 発作の発現との関係から、ラナデルマブの曝露量、cHMWK 値及び HAE 発作抑制との間に相関が認められ、主要有効性解析の結果が更に裏付けられた〔2.7.2.2.4 (5) 4）〕。

2.7.3.2.1.5 ADA 及び中和抗体が薬物動態／薬力学又は有効性に与える影響

中和抗体を含む抗薬物抗体（ADA）の産生は、PK（ラナデルマブ曝露量）及び PD（cHMWK 値）及び有効性のいずれにも影響を及ぼさないと考えられた〔2.7.2.2.4 (5) 4）〕。

本剤投与群の 10 例（11.9%）（本剤 150 mg q4wks 投与群 5 例、本剤 300 mg q4wks 投与群 3 例、本剤 300 mg q2wks 投与群 2 例）及びプラセボ投与群の 2 例（4.9%）で、投与後の検体が少なくとも 1 回低抗体価で ADA 陽性を示した。本剤投与群の 10 例中 2 例、プラセボ投与

群の 2 例中 1 例では、ADA の反応は一過性のものであった。陽性検体の全てで抗体価は低かった（範囲 20～1280）。ADA 陽性を示した被験者のうち本剤投与群の 3 例及びプラセボ投与群の 1 例では、投与前（ベースライン）に低抗体価で ADA が検出されていた（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 34）。本剤 150 mg q4wks 投与群の 2 例からは、低抗体価で中和抗体が検出された。ADA 及び中和抗体が産生されても、PK、PD 及び有効性に悪影響はみられなかった。

中和抗体陽性を示した被験者 2 例の薬物動態、バイオマーカー及び有効性データを検討したところ、中和抗体がみられなかった被験者との差異はみられなかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　14.3.3）。また、両被験者共に DX-2930-04 試験に移行したが、DX-2930-04 試験でも HAE 発作発現率の低下は維持された。

また、非レスポンダー（発作発現率の導入期間からの低下率が 50%未満、2.7.3.2.1.2）であった本剤 150 mg q4wks 投与群の 3 例の検体では、ADA 陽性は認められなかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　14.3.3）。

本剤投与群で喉頭 HAE 発作が発現した被験者のうち、1 例（本剤 300 mg q2wks 投与群の 5[redacted] 歳の白人男性）は、Day 0 の来院時の投与前の検体から低抗体価（20）で ADA が検出され、Day 140 の来院時の検体が低抗体価（20）で陽性を示したが、ADA は中和抗体ではないとされた（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 34）。

2.7.3.2.2 海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）

被験者の内訳

ロールオーバー被験者

DX-2930-03 試験の Day 182 の来院時に DX-2930-04 試験に移行した 109 例〔DX-2930-03 試験を完了した被験者の 96.5%（109/113 例）〕の内訳を以下に示す。

- プラセボ投与群からのロールオーバー被験者：33 例
- 本剤 150 mg q4wks 投与群からのロールオーバー被験者：26 例
- 本剤 300 mg q4wks 投与群からのロールオーバー被験者：25 例
- 本剤 300 mg q2wks 投与群からのロールオーバー被験者：25 例

非ロールオーバー被験者

非ロールオーバー被験者 103 例（DX-2930-03 試験に参加していなかった被験者）のうち、19 例は第 1b 相試験（DX-2930-02 試験）に参加していた被験者、84 例は初めて本剤の臨床開発プログラムに参加する被験者であった。非ロールオーバー被験者 103 例の内訳を以下に示す。

- 前治療として LTP 使用中の被験者：63 例（C1-INH のみ：53 例、アンドロゲン及び抗線溶薬：8 例）
- 治験責任医師が医学的に妥当と判断した急性発作治療薬の使用を含め、治験責任医師の通常診療と同様の方法で管理した被験者（2.7.3.1.3.2）：40 例

登録された 212 例中 56 例（26.4%）が治験を完了し、156 例（ロールオーバー被験者群及び非ロールオーバー被験者群各 78 例）が治験を中止した（DX-2930-04 試験　治験総括報告

書　Figure 5 及び Table 6）。主な中止理由は同意撤回が 138 例（65.1%）であり、本剤の承認に伴い市販薬に移行するために同意撤回した被験者 117 例（55.4%）が含まれた。その他の中止理由は、有害事象（6 例）、妊娠（4 例）、治験責任医師判断及びその他（3 例）並びに追跡不能（2 例）であった。

人口統計学的特性

DX-2930-04 試験に参加した被験者は、人口統計学的因子及びベースラインの疾患特性について、概ね全 HAE 患者集団を反映していた。人口統計学的因子に関する被験者の分布は、ロールオーバー被験者群と非ロールオーバー被験者群との間、治療歴のサブグループ（ロールオーバー被験者では DX-2930-03 試験での投与群別、非ロールオーバー被験者では前治療の LTP の種類別）の間で、大きな違いはなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 8、Table 9 及び Table 10）。

- 投与した被験者の年齢は 12～76 歳、全体としての年齢の中央値は 42.8 歳であった。
- 12 歳以上 18 歳未満の小児被験者 21 例（被験者の 9.9%）を登録した。DX-2930-03 試験の本剤 300 mg q2wks 投与群から DX-2930-04 試験に移行した小児被験者 1 例は 18 歳になったため、年齢別のサブグループ解析では 18 歳未満に分類しなかった（表 2.7.3.3-3）。
- 登録した被験者は女性の方が多かった（67.5%）。
- 試験対象集団の大多数は白人であった（93.4%）。
- 体重の中央値（範囲）は 75.60 kg（36.7～177.7 kg）であった。
- 成人被験者（191 例）の BMI は、34.2%が正常、32.6%が過体重、32.1%が肥満に分類された。
- 小児被験者（DX-2930-03 試験の時点で 18 歳未満であった 1 例を含む 22 例）の BMI は、68.2%が健康又は過体重、31.8%が肥満に分類された。

ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性の概要を以下に示した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 11 及び Table 12）。HAE の病型は I 型が多かった（被験者の 89.2%）。

- 血管性浮腫の初回発現時の年齢の中央値（範囲）は 12.6 歳（1～49 歳）であった。
- 主な発作発現部位については、複数の部位を挙げた被験者が多く、主に腹部（85.4%）及び／又は末梢（81.1%）であった。
- 喉頭 HAE 発作の病歴「あり」の被験者が多かった（61.3%）。
- 本試験には、LTP 使用歴のない被験者（40.6%）と LTP 使用歴のある被験者の両方を登録した。C1-INH のみの使用歴のある被験者が多く（50.0%）、経口薬の使用歴のある被験者は少なかった（単独 6.1%、C1-INH との併用 3.3%）。

ベースラインの HAE 発作発現率の範囲は、ロールオーバー被験者（1.0～14.0 回／月）と非ロールオーバー被験者（0.0～15.4 回／月）で同程度であったが、ベースラインの発作発現率の平均値（SD）は、非ロールオーバー被験者〔2.55（2.754）回／月〕よりロールオーバー被験者〔3.52（2.483）回／月〕の方が高かった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 11）。

また、ベースラインの発作発現率が 3 回以上／月であった被験者の割合は、ロールオーバー被験者では 50.5%、非ロールオーバー被験者では 27.2%であった。

2.7.3.2.2.1 有効性評価項目の結果

ロールオーバー被験者の「投与－待機」期における治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間（本剤投与開始から治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間）

治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間を算出するため、DX-2930-04 試験では、DX-2930-03 試験での投与群を問わず、全てのロールオーバー被験者に対して DX-2930-04 試験の初回投与（本剤 300 mg 単回投与）後に「投与－待機」期間を設けた。DX-2930-03 試験のプラセボ投与群からのロールオーバー被験者では、DX-2930-04 試験における初回投与が本剤の初めての投与となった。したがって、プラセボ投与群からのロールオーバー被験者における本剤 300 mg 単回投与後の HAE 発作の初回発作までの期間は、本剤 300 mg 単回投与の有効性を示すものであり、最長投与間隔の指標となり得る。また、DX-2930-03 試験の本剤 150 q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群からのロールオーバー被験者では、DX-2930-03 試験の最終投与から 2 週後（DX-2930-03 試験の Day 182）に最終評価を行い DX-2930-03 試験を完了し、DX-2930-04 試験の初回投与を行った（図 2.7.3.1-3）。

本剤 300 mg 単回投与の 2 週間後の時点では、プラセボ投与群からのロールオーバー被験者の 21.2%に発作が発現した（表 2.7.3.2-7）。その後、発作を発現した被験者の割合は経時的に増加し、投与 4 週間後の時点で 39.4%、6 週間後の時点で 63.6%であった。この結果から、本剤 300 mg 単回投与は HAE 発作を抑制するが、投与間隔は 4 週間に 1 回より長くすべきではないことが示された。

DX-2930-03 試験の本剤 300 mg q2wks 投与群からのロールオーバー被験者では、本剤 150 mg q4wks 又は 300 mg q4wks 投与群からのロールオーバー被験者と比較して、無発作期間の平均値がより長かった。投与 4 週間後の時点で HAE 発作の初回発現を報告していた被験者は、本剤 300 mg q2wks 投与群からのロールオーバー被験者では 20.0%のみであったのに対し、本剤 150 mg q4wks 又は 300 mg q4wks 投与群からのロールオーバー被験者では約 50%であった。

表 2.7.3.2-7　HAE 発作の初回発現時期の週ごとの推定割合
（DX-2930-04 試験、ロールオーバー安全性解析対象集団）

	Assigned Treatment During the DX-2930-03 Study Followed by 1 Dose of 300 mg Lanadelumab on DX-2930-04				
Week	Placebo N=33 (%)	Lanadelumab 150 mg q4wks N=26 (%)	Lanadelumab 300 mg q4wks N=25 (%)	Lanadelumab 300 mg q2wks N=25 (%)	Total N=109 (%)
1 Week	9.1	7.7	4.0	4.0	6.4
2 Weeks	21.2	34.6	24.0	12.0	22.9
3 Weeks	27.3	50.0	32.4	12.0	30.4
4 Weeks	39.4	50.0	49.3	20.0	39.6
6 Weeks	63.6	50.0	49.3	32.0	49.9
8 Weeks	66.7	61.5	58.5	40.0	57.5
10 Weeks	78.8	65.4	67.8	44.0	65.0

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 17
HAE：遺伝性血管性浮腫、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与

投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数

全体のベースラインの発作発現率の中央値は 2.00 回／月（範囲：0.0～15.4 回／月）であり、ロールオーバー被験者で 3.00 回／月、非ロールオーバー被験者で 1.84 回／月であった。投与期間中、全体の発作発現率の中央値は 0.05 回／月（範囲：0.0～4.7 回／月）であり、ロールオーバー被験者（0.06 回／月）と非ロールオーバー被験者（0.03 回／月）の間で同様であった。ベースラインからの減少率の中央値は 97.663%であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 21）。同様に、全体のベースラインの発作発現率の平均値（SD）は 3.05（2.657）回／月であり、ロールオーバー被験者で 3.52（2.483）回／月、非ロールオーバー被験者で 2.55（2.754）回／月であった。投与期間中、全体の発作発現率の平均値（SD）は 0.25（0.551）回／月であり、ロールオーバー被験者では 0.27（0.581）回／月、非ロールオーバー被験者では 0.22（0.521）回／月であった。ベースラインからの減少率の平均値は 87.374%であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 21）。

投与開始から 1 ヵ月間の HAE の発作発現率の中央値はロールオーバー被験者／非ロールオーバー被験者でいずれも 0.0 回／月（範囲：0.0～6.8 回／月）であり、これは試験期間を通じて一貫してみられた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.34）。発作発現率の中央値は、DX-2930-03 試験の投与群（ロールオーバー被験者）や LTP 使用歴（非ロールオーバー被験者）に関わらず、ほとんど 0.00 回／月であり（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.35 及び Table 14.2.2.36）、少なくとも半数の被験者で投与開始から 1 ヵ月間に発作が発現しなかったことが示された。

被験者全体のベースラインの発作発現率の平均値（SD）は 3.05（2.657）回／月であり、投与開始から 1 ヵ月間で 0.37（0.871）回／月まで低下した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Figure 5）。投与開始から 4 ヵ月間の発作発現率の平均値（SD）は 0.26（0.744）回／月であり、33 ヵ月までこの発現率の低下が維持された（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.34）。

DX-2930-03 試験のプラセボ投与群からのロールオーバー被験者では、他の 3 つの本剤投与群各群からのロールオーバー被験者と比較して、DX-2930-04 試験における発作発現率は

DX-2930-03 試験の終了時から大きく低下した。本剤投与群からのロールオーバー被験者の発作発現率は DX-2930-03 試験で大きく低下しており、DX-2930-04 試験で更に低下する可能性は限定的であったが、プラセボ投与群からのロールオーバー被験者では発作発現率は DX-2930-03 試験の終了時から中央値で 1.46 回／月、平均値で 2.05 回／月低下したのに対し、3 つの本剤投与群各群からのロールオーバー被験者の発作発現率は DX-2930-03 試験の終了時から中央値で 0.00～0.11 回／月、平均値で 0.08～0.26 回／月低下した。これは、DX-2930-03 試験で本剤が投与されていた被験者では、すでに DX-2930-03 試験の終了時に本剤による治療が確立していたためと考えられる（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 19 及び Table 20）。

投与期間中の HAE 発作発現率のベースラインからの減少率は、DX-2930-03 試験の投与群に関わらずロールオーバー被験者間で一致して、中央値で 96.5%～99.1%、平均値で 89.7%～94.9%低下した。発作発現率は投与の長期化に伴い持続的に低下した。（表 2.7.3.2-8、DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.34）。

非ロールオーバー被験者のベースライン及び投与期間中の発作発現率は LTP 使用歴にかかわらず同様であった。ベースラインの発作発現率の中央値は 1.84 回／月、投与期間中の発作発現率の中央値は 0.03 回／月、ベースラインの発作発現率の平均値（SD）は 2.55（2.754）回／月、投与期間中の発作発現率の平均値（SD）は 0.22（0.521）回／月であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.3）。投与期間中の HAE 発作発現率のベースラインからの減少率は、LTP 使用歴に関わらず非ロールオーバー被験者間で一致して、中央値で 91.6%～100.0%、平均値で 70.6%～93.6%低下した（表 2.7.3.2-8、DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 19 及び Table 20）。

表 2.7.3.2-8　ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者における HAE 発作回数（中央値）
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

Rollover Subjects Study DX-2930-03 Study Treatment Prior to DX-2930-04 Study Treatment				Nonrollover Subjects Prior Treatment to DX-2930-04 Study Treatment			
Placebo→ 300 q2wks N=33	150 mg q4wks→ 300 q2wks N=26	300 mg q4wks→ 300 q2wks N=25	300 mg q2wks→ 300 q2wks N=25	No LTP Use→ 300 q2wks N=39	C1-INH only→ 300 q2wks N=53	Oral Therapy→ 300 q2wks N=9	C1-INH & Oral Therapy→300 q2wks N=2
Total subject-time (months) for all subjects							
Baseline period(a)(b)				Baseline period(a)(b)			
29.4	24.5	22.8	23.1	127.0	172.6	29.3	6.5
DX-2930-03 study treatment period(c)							
216.1	170.6	163.6	163.5	NA	NA	NA	NA
DX-2930-04 study treatment period(a)(b)				DX-2930-04 study treatment period(a)(b)			
980.0	687.5	639.5	628.8	1145.7	1561.3	232.4	66.1
Median HAE attack rate in attacks/month (min, max)(e)							
Baseline (run-in-period on DX-2930-03 study)(a)(b)				Historical Baseline (on DX-2930-04)			
2.90 (1.0, 14.0)	3.18 (1.0, 6.7)	2.90 (1.0, 10.5)	3.11 (1.0, 9.0)	1.54 (0.3, 10.7)	1.84 (0.0, 15.4)	1.54 (0.0, 3.7)	1.69 (1.5, 1.8)
DX-2930-03 study treatment period(c)							
1.82 (0.0, 8.3)	0.15 (0.0, 1.8)	0.15 (0.0, 2.9)	0.15 (0.0, 1.8)	NA	NA	NA	NA
DX-2930-04 study treatment period(a)(b)				DX-2930-04 study treatment period(a)(b)			
0.06 (0.0, 4.7)	0.04 (0.0, 1.2)	0.07 (0.0, 1.8)	0.03 (0.0, 1.8)	0.00 (0.0, 1.4)	0.07 (0.0, 3.5)	0.00 (0.0, 0.9)	0.15 (0.0, 0.3)

表 2.7.3.2-8　ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者における HAE 発作回数（中央値）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）（続き）

Rollover Subjects Study DX-2930-03 Study Treatment→DX-2930-04 Study Treatment				Nonrollover Subjects Treatment Prior to the Study→DX-2930-04 Study Treatment			
Placebo→ 300 q2wks N=33	150 mg q4wks→ 300 q2wks N=26	300 mg q4wks→ 300 q2wks N=25	300 mg q2wks→ 300 q2wks N=25	No LTP Use→ 300 q2wks N=40	C1-INH only→ 300 q2wks N=53	Oral Therapy→ 300 q2wks N=9	C1-INH & Oral Therapy→300 q2wks N=2
Median change in HAE attack rate in attacks/month (min, max)							
Baseline (run-in on Study DX-2930-03)→End of Study DX-2930-04(f)							
-2.12 (-13.9, -0.9)	-3.13 (-6.7, -0.6)	-2.30 (-8.7, -0.8)	-2.67 (-9.0, -1.0)	NA	NA	NA	NA
Baseline (run-in on Study DX-2930-03)→End of Study DX-2930-04 percentage change(g)							
-97.442 (-100.00, -32.42)	-98.413 (-100.00, -47.65)	-96.498 (-100.00, -50.39)	-99.136 (-100.00, -65.75)	NA	NA	NA	NA
End of Study DX-2930-03→End of Study DX-2930-04(h)				Baseline→End of Study DX-2930-04(f)			
-1.46 (-8.2, 0.0)	-0.11 (-1.4, 0.2)	-0.09 (-2.4, 0.5)	0.00 (-1.0, 0.8)	-1.54 (-10.6, -0.0)	-1.78 (-10.6, 2.6)	-0.92 (-3.3, 0.0)	-1.54 (-1.6, -1.5)
End of Study DX-2930-03→End of Study DX-2930-04 percentage change(i)				Baseline→End of Study DX-2930-04(g)			
-95.988 (-100.00, -6.84)	-74.503 (-100.00, 29.18)	-66.065 (-100.00, 108.72)	-77.217 (-100.00, 510.00)	-100.000 (-100.00, -4.27)	-95.097 (-100.00, 852.84)	-100.000 (-100.00, -49.33)	-91.619 (-98.03, -85.21)

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 19

C1-INH：C1 インヒビター、HAE：遺伝性血管性浮腫、LTP=長期予防療法、max：最大値、min：最小値、NA：該当せず、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与

ロールオーバー被験者の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとする。

(a) 1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。

(b) ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースライン時の発作発現率は、DX-2930-03 試験の導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数を導入期間の日数で割り、28 日を乗じた。非ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースライン時の発作発現率は、スクリーニング前 3 ヵ月間の HAE 発作発現率をその観察日数で割り、28 日を乗じた。

(c) DX-2930-03 試験の投与期間は、ロールオーバー被験者の場合は DX-2930-04 試験に参加する前までとする。

(d) DX-2930-04 試験の投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、DX-2930-04 試験の定期投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数を定期投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。

(e) HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、DX-2930-03 試験の投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数を投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。

(f) 投与期間のベースラインからの変化は、定期投与期間の HAE 発作の発現率からベースライン時の HAE 発作の発現率を引いた。

(g) ベースラインからの変化のパーセントは、（DX-2930-04 試験の投与期間の HAE 発作発現率－ベースライン時の HAE 発作の発現率）／ベースラインの HAE 発作の発現率 × 100%とした。

(h) DX-2930-03 試験の HAE 発作の発現率からの変化は、定期投与期間の HAE 発作の発現率から DX-2930-03 試験の HAE 発作の発現率を減じた。

(i) DX-2930-03 試験の HAE 発作の発現率からの変化の割合（%）は、（DX-2930-04 試験の定期投与期間の HAE 発作発現率－DX-2930-03 試験の HAE 発作の発現率）／DX-2930-03 試験の HAE 発作の発現率 × 100%とした。

定常状態期間の治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数

投与期間（非ロールオーバー被験者）／定期投与期間（ロールオーバー被験者）の代わりに、定常状態期間〔Day 70～投与期間終了（非ロールオーバー被験者）／定期投与期間終了（ロールオーバー被験者）〕に発現した HAE 発作を用いて感度分析を実施した。

感度分析の結果は有効性の解析と同様であり、顕著な違いは認められなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.37、Table 14.2.2.38 及び Table 14.2.2.39）。非ロールオーバー被験者及びロールオーバー被験者共に、投与期間又は定期投与期間の結果（表 2.7.3.2-8）と同様に、定常状態期間（Day 70～投与期間終了／定期投与期間終了）の発作発現率の平均値（SD）は 0.22（0.498）回／月、中央値は 0.04 回／月（範囲：0.0～4.1 回／月）であった（表 2.7.3.2-9）。被験者 83 例（40.9%）では定常状態期間中は無発作であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 31）。

表 2.7.3.2-9　治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

	Statistic	Rollover N=109	Nonrollover N=103	Total N=212
Baseline period(a)(b)				
Total subject-time (months)	n	99.8	335.5	435.3
Total number of attacks	n	308	855	1163
HAE attack rate (attacks/month)	n	109	103	212
	Mean (SD)	3.52 (2.483)	2.55 (2.754)	3.05 (2.657)
	Median	3.0	1.84	2.00
	min, max	1.0, 14.0	0.0, 15.4	0.0, 15.4
Treatment period(a)(c)				
Total subject-time (months)	n	2935.9	3005.4	5941.3
Total number of attacks	n	649	531	1180
HAE attack rate (attacks/month)	n	106	103	209
	Mean (SD)	0.27 (0.581)	0.22 (0.521)	0.25 (0.551)
	Median	0.06	0.03	0.05
	min, max	0.0, 4.7	0.0, 3.5	0.0, 4.7
Percent Change from Baseline in HAE attack rate (attacks/month)(e)	n	106	98	204
	Mean (SD)	-92.379 (12.8144)	-81.960 (96.7612)	-87.374 (67.7199)
	Median	-97.960	-96.921	-97.663
	min, max	-100.00, -32.42	-100.00, 852.84	-100.00, 852.84
Day 70 to the End of Treatment Period(a)(d)				
Total Subject-time (months)	n	2663.8	2738.6	5401.4
Total number of attacks	n	511	450	1001
HAE Attack Rate (attacks/month)	n	106	97	203
	Mean (SD)	0.25 (0.538)	0.19 (0.450)	0.22 (0.498)
	Median	0.04	0.03	0.04
	min, max	0.0, 4.1	0.0, 3.5	0.0, 4.1
Percent Change from Baseline in HAE attack rate (attacks/month)(e)	n	106	92	198
	Mean (SD)	-92.730 (12.5846)	-91.946 (16.5709)	-92.365 (14.5399)
	Median	-98.354	-97.344	-98.221
	min, max	-100.00, -40.94	-100.00, 0.44	-100.00, 0.44

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.1 及び Table 14.2.2.33
HAE：遺伝性血管性浮腫、max：最大値、min：最低値、SD：標準偏差
注：ロールオーバー被験者の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとする。
(a)　1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。
(b)　ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースライン時の発作発現率は、DX-2930-03 試験の導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数を導入期間の日数で割り、28 日を乗じた。非ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースライン時の発作発現率は、スクリーニング前 3 ヵ月間の HAE 発作発現率をその観察日数で割り、28 日を乗じた。
(c)　投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、投与期間（ロールオーバー被験者では定期投与期間）に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。
(d)　Day 70 から投与期間終了までの HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数を Day 70 から投与期間終了までの日数で割り、28 日を乗じた。
(e)　月あたりの発作回数のベースラインからの変化の割合は、100% ×（月あたりの発作回数－ベースラインの HAE 発作発現率）／ベースラインの HAE 発作発現率で算出した。

治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現回数

ロールオーバー被験者における急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現率は、中央値では、DX-2930-03 試験の導入期間の 2.27 回／月（範囲：0.0～14.0）から 0.03 回／月（範囲：0.0～2.7）に低下し、平均値（SD）は 0.20（0.430）回／月であった（表 2.7.3.2-10）。

非ロールオーバー被験者における急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現率の中央値は 0.03 回／月（範囲：0.0～3.5）、平均値（SD）は 0.21（0.517）回／月であった（表 2.7.3.2-10）。なお、登録前の急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現に関する情報は収集しておらず、ベースラインの HAE 発作の発現率は算出できなかった。

表 2.7.3.2-10　投与期間（ロールオーバー被験者の定期投与期間）中に急性発作治療を必要とした治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

	Rollover Subjects N=109	Nonrollover Subjects N=103	Total N=212
Baseline(a)(b)			
n	109		109
Total subject-time (months)	99.8		99.8
HAE attack rate (attacks/month)			
Mean (SD)	3.04 (2.711)		3.04 (2.711)
Median (min, max)	2.27 (0.0, 14.0)		2.27 (0.0, 14.0)
Treatment Period(a)(c)			
n	106	103	209
Total subject-time (months)	2935.9	3005.4	5941.3
HAE attack rate (attacks/month)			
Mean (SD)	0.20 (0.430)	0.21 (0.517)	0.20 (0.474)
Median (min, max)	0.03 (0.0, 2.7)	0.03 (0.0, 3.5)	0.03 (0.0, 3.5)

出典：　DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.3.1
HAE：遺伝性血管性浮腫、max：最大値、min：最低値、SD：標準偏差
ロールオーバー被験者の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとする。
(a)　1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。
(b)　ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースライン時の発作発現率は、DX-2930-03 試験の導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数を導入期間の日数で割り、28 日を乗じた。非ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースライン時の発作発現率は、スクリーニング前 3 ヵ月間の HAE 発作発現率をその観察日数で割り、28 日を乗じた。
(c)　投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、投与期間（ロールオーバー被験者では定期投与期間）に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。
注：ベースライン時の発作の発現率はヒストリカル（報告）データからは算出できなかった。

急性発作治療の使用

DX-2930-04 試験で発作を治療するために使用された急性発作治療は、イカチバント（被験者の 64.1%）、C1-INH（48.9%）、エカランチド（11.5%）等であった。支持療法としては、鎮痛薬（被験者の 25.2%）、その他（16.8%）、制吐薬（12.2%）、静注輸液（5.3%）等が用いられた。これらのパターンは、ロールオーバー被験者と非ロールオーバー被験者との間で同様であった。ロールオーバー被験者では、本試験に移行前の DX-2930-03 試験における投与群によって相違がみられたが、その相違の多くは本疾患の個体差（ばらつき）や被験者ごとの急性発作治療の選択に対する意思決定の違いによるものと考えられた（DX-2930-04 試験治験総括報告書　Table 29）。

投与期間中に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現回数

投与期間中に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発作発現率は低下した（表 2.7.3.2-11）。

ロールオーバー被験者における治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現率は、DX-2930-03 試験の各投与群で DX-2930-03 試験終了時から 0.03～0.18 回／月低下し、

全体的なパターンは DX-2930-03 試験の投与群を問わず一致していた。DX-2930-03 試験の本剤投与群から移行したロールオーバー被験者の治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現率は、DX-2930-03 試験終了時から平均値（SD）で 0.41（0.653）回／月（57.940%）低下した。DX-2930-03 試験のプラセボ投与群からの被験者では、治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現率は投与期間中に平均値（SD）で 1.07（0.727）回／月（84.895%）低下した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.4.2）。

非ロールオーバー被験者における投与期間中に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現率は平均値（SD）で 0.19（0.512）回／月であり、ベースラインから 76.852%低下した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.4.3）。

表 2.7.3.2-11　投与期間（ロールオーバー被験者では定期投与期間）中に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現回数（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

	Rollover Subjects N=109	Nonrollover Subjects N=103	Total N=212
Baseline(a)(b)			
Total subject-time (months)	99.8	335.5	435.3
HAE attack rate (attacks/month)			
Mean (SD)	2.36 (2.137)	1.68 (2.430)	2.03 (2.305)
Median (min, max)	1.93 (0.0, 9.3)	0.92 (0.0, 15.4)	1.23 (0.0, 15.4)
Treatment Period(a)(c)			
n	106	103	209
Total subject-time (months)	2935.9	3005.4	5941.3
HAE attack rate (attacks/month)			
Mean (SD)	0.21 (0.479)	0.19 (0.512)	0.20 (0.495)
Median (min, max)	0.03 (0.0, 3.8)	0.03 (0.0, 3.5)	0.03 (0.0, 3.8)
Percent change from baseline in HAE attack rate (attacks/month)(d)			
n	87	85	172
Mean (SD)	-91.531 (15.5347)	-76.852 (104.8082)	-84.277 (74.6429)
Median (min, max)	-98.335 (-100.00, -10.38)	-98.028 (-100.00, 852.84)	-98.321 (-100.00, 852.84)

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.4.1

HAE：遺伝性血管性浮腫、max：最大値、min：最低値、SD：標準偏差

ロールオーバー被験者の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとする。

(a) 1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。

(b) ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースライン時の発作発現率は、DX-2930-03 試験の導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数を導入期間の日数で割り、28 日を乗じた。非ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースライン時の発作発現率は、スクリーニング前 3 ヵ月間の HAE 発作発現率をその観察日数で割り、28 日を乗じた。

(c) 投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、投与期間（ロールオーバー被験者では定期投与期間）に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。

(d) ベースラインからの変化の割合は、（投与期間中の HAE 発作の発現率－ベースラインの HAE 発作の発現率）／ベースラインの HAE 発作発現率 × 100（%）で算出した。

著しい病的状態を伴う発作の発現回数

ロールオーバー被験者では、著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現率の平均値（SD）は、ベースライン（DX-2930-03 試験の導入期間）では 0.48（1.021）回／月であり、投与期間では 0.03（0.085）回／月に低下した。

非ロールオーバー被験者では、登録前の著しい病的状態を伴う発作の情報を収集しておらず、ベースラインの著しい病的状態を伴う発作の発現率は算出できなかったが、投与後は平均値（SD）で 0.04（0.103）回／月であり、ロールオーバー被験者での結果と同程度であった（表 2.7.3.2-12）。

表 2.7.3.2-12　投与期間（ロールオーバー被験者では定期投与期間）中に治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

Statistic	Rollover N=109	Nonrollover N=103	Total N=212
Baseline HAE Attack Rate (attacks/month)(a)(b)			
Mean (SD)	0.48 (1.021)	Not determined from	0.48 (1.021)
Median (min, max)	0.00 (0.0, 5.3)	historical attack rate	0.00 (0.0, 5.3)
Treatment Period(a)(c)			
n	106	103	209
Total subject-time (months)	2935.9	3005.4	5941.3
HAE attack rate (attacks/month)			
Mean (SD)	0.03 (0.085)	0.04 (0.103)	0.04 (0.094)
Median (min, max)	0.00 (0.0, 0.5)	0.00 (0.0, 0.6)	0.00 (0.0, 0.6)
Percent change from baseline in HAE attack rate(d)			
Mean (SD)	-96.519 (5.6711)		-96.519 (5.6711)
Median (min, max)	-100.000 (-100.00, -81.10)	Not determined	-100.000 (-100.00, -81.10)

出典： DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.5.1
HAE：遺伝性血管性浮腫、max：最大値、min：最低値、SD：標準偏差
ロールオーバー被験者の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとする。
(a) 1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。
(b) ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースライン時の発作発現率は、DX-2930-03 試験の導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数を導入期間の日数で割り、28 日を乗じた。非ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースライン時の発作発現率は、スクリーニング前 3 ヵ月間の HAE 発作発現率をその観察日数で割り、28 日を乗じた。
(c) 投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、投与期間（ロールオーバー被験者では定期投与期間）に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。
(d) ベースラインからの変化の割合は、（投与期間中の HAE 発作の発現率－ベースラインの HAE 発作の発現率）／ベースラインの HAE 発作の発現率 × 100（%）で算出した。

発作発現率のサブグループ解析

発作発現率のサブグループ解析の結果を 2.7.3.3 に示した。比較的小規模のサブグループ間では個体差が影響するものの、各サブグループの発作発現率の中央値に差はほとんど認められなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　11.1.2.1）。

探索的有効性

治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作の発現回数

投与期間（ロールオーバー被験者では定期投与期間）中に発現した HAE 発作の発現部位は、腹部が 82.4%（108 例、718 件）、末梢が 62.6%（82 例、419 件）及び喉頭が 16.8%（22 例、44 件）であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 29）。

本試験では、130 例（61.3%）に喉頭発作の病歴があり、44 例（20.8%）では喉頭が主な発作発現部位であった。喉頭発作の病歴を有する被験者の割合は、ロールオーバー被験者と非

ロールオーバー被験者との間でよく一致しており（それぞれ 61.5%及び 61.2%）、喉頭が主な発作発現部位であった被験者の割合も概して同程度であった（それぞれ 19.3%及び 22.3%）（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 11）。

投与期間（ロールオーバー被験者では定期投与期間）中に喉頭が主要部位であった HAE 発作は 22 例（16.8%）で 44 回発現し、ロールオーバー被験者〔10 例（14.5%）〕では、非ロールオーバー被験者〔12 例（19.4%）〕よりわずかに少なかった。また、投与期間（ロールオーバー被験者では定期投与期間）中に咽頭が主要又は副次発現部位であった HAE 発作は 30 例（22.9%）に 62 回みられた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 29）。

定常状態期間〔Day 70～投与期間終了（非ロールオーバー被験者）／定期投与期間終了（ロールオーバー被験者）〕における喉頭 HAE 発作発現率は、投与期間中の発作発現率と顕著な違いは認められなかった。

レスポンダー解析―治験責任医師が確認した HAE 発作発現率のベースラインからの低下率があらかじめ規定した低下率に達した被験者

全体として、ほとんどの被験者（96.6%）で、HAE 発作発現率が 50%以上減少した。また、被験者の 92.6%では 70%以上、75.5%では 90%以上の減少が認められた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 26）。

投与期間における無発作日数

平均すると、被験者は投与期間の大半を無発作で過ごした〔平均値（SD）97.65（6.009）%、中央値 99.67%（範囲：51.6%～100.0%）〕。また、無発作の期間が長期間継続した〔平均値（SD）415.04（346.118）日、中央値 297.33 日（範囲：3.3～957.0 日）〕（表 2.7.3.2-13）。ロールオーバー被験者〔平均値（SD）380.66（319.336）日、中央値 281.83 日〕では、非ロールオーバー被験者〔平均値（SD）450.41（369.901）日、中央値 309.00 日〕と比較して無発作期間が短かった。これは、ロールオーバー被験者では「投与－待機」期間の設定があったため、定期投与時間が短く、それに伴い無発作日数が短くなる可能性が増えたためと考えられる（表 2.7.3.2-13）。

全体（N=209）における最大無発作期間の平均値（SD）は 543.09 日（312.207）であった。全体として、被験者の 81.8%（171/209 例）で最大無発作期間は 6 ヵ月超であり、68.9%（144/209 例）で 12 ヵ月超であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.12.4）。

投与期間（ロールオーバー被験者では定期投与期間）中の最大無発作期間が 12 ヵ月超であった被験者の割合は、ロールオーバー被験者では 65.1%、非ロールオーバー被験者では 72.8%であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.12.5 及び Table 14.2.12.6）。

全体として、被験者の 51.2%（107/209 例）で Day 0 から 6 ヵ月間は無発作であり、被験者の 37.3%（78/209 例）では試験期間を通じて無発作であった（表 2.7.3.2-14）。

表 2.7.3.2-13　投与期間（ロールオーバー被験者の定期投与期間）中の無発作日数の要約（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

Time Period Parameter	Rollover Subjects N=109	Nonrollover Subjects N=103	Total N=212
Number of HAE attack-free days per month			
n	106	103	209
Mean (SD)	27.23 (1.618)	27.37 (1.754)	27.34 (1.682)
Median	27.89	27.94	27.91
min, max	14.4, 28.0	15.1, 28.0	14.4, 28.0
Percentage of HAE Attack-Free Days(a)			
n	106	103	209
Mean(SD)	97.56 (5.778)	97.75 (6.264)	97.65 (6.009)
Median	99.60	99.78	99.67
min, max	51.6, 100.0	54.1, 100.0	51.6, 100.0
Average duration of Attack-free period (Days)(b)			
n	106	103	209
Mean(SD)	380.66 (319.336)	450.41 (369.901)	415.04 (346.118)
Median	281.83	309.00	297.33
min, max	3.3, 911.0	4.3, 957.0	3.3, 957.0

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 24
HAE：遺伝性血管性浮腫、max：最大値、min：最小値、SD：標準偏差
(a)　HAE 発作の無発作日数のパーセントは、HAE 発作が起こらなかった日数を投与期間の日数で割って算出した。
(b)　被験者ごとに、無発作期間の平均値は、被験者の無発作期間の平均値から算出した。
注：1 ヵ月は 28 日間と定義した。無発作日とは、HAE 発作が発現しなかった日と定義した。ロールオーバー安全性解析対象集団では、定期投与期間は 2 回目の治験薬投与日から開始とした。

表 2.7.3.2-14　投与期間（ロールオーバー被験者の定期投与期間）中に無発作であった被験者の人数及び割合（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

Parameter	Rollover Subjects N=109 n (%)	Nonrollover Subjects N=103 n (%)	Total N=212 n (%)
Number of subjects (N)	106	103	209
Attack-free 1 month after dosing	71 (67.0)	78 (75.7)	149 (71.3)
Attack-free 3 months after dosing	54 (50.9)	67 (65.0)	121 (57.9)
Attack-free 6 months after dosing	49 (46.2)	58 (56.3)	107 (51.2)
Attack-free 9 months after dosing	45 (42.5)	55 (53.4)	100 (47.8)
Attack-free during the treatment period	37 (34.9)	41 (39.8)	78 (37.3)

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 27
注：無発作日とは、HAE 発作が発現しなかった日と定義した。

2.7.3.2.2.2 自己投与が有効性に与える影響

事後解析を実施して、投与回数の 80%以上を一定の投与方法で投与した被験者を対象に、治験薬の投与方法（自己投与、治験実施施設の治験スタッフによる投与、両投与方法の併用）別の HAE 発作の発現回数、発作発現率又は発作発現率の低下との関連性を検討した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.28）。HAE 発作の発現率の低下の平均値は、ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者ともに、本剤の主な投与方法が自己投与、治験実施施設の治験スタッフによる投与、又はその両方であったかにかかわらずほぼ同様であった（表 2.7.3.2-15）。

表 2.7.3.2-15　投与方法ごとの投与期間（ロールオーバー被験者では定期投与期間）中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率のベースラインからの変化
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

		Investigator-confirmed HAE Attack Rate: Treatment Period Change from Baseline(a)		
Administration	Statistic	Rollover Subjects	Nonrollover Subjects	Total
Subjects with ≥80% self-administration	N	61	58	119
	Mean (SD)	-3.71 (2.583)	-2.17 (2.141)	-2.96 (2.490)
Subjects with ≥80% administration by study staff in-clinic	N	28	26	54
	Mean (SD)	-2.41 (2.040)	-1.91 (2.384)	-2.17 (2.205)
Subjects with a mixture of administration	N	17	19	36
	Mean (SD)	-3.03 (1.995)	-3.37 (4.014)	-3.21 (3.184)

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 22
HAE：遺伝性血管性浮腫、SD：標準偏差
(a)　投与期間のベースラインからの変化は、投与期間（ロールオーバー被験者では定期投与期間）中の HAE 発作の発現率からベースラインの HAE 発作の発現率を引いて算出した。

2.7.3.2.2.3 健康関連 QOL 評価の結果

DX-2930-04 試験では、探索的目的として本剤が健康関連 QOL に与える影響を AE-QoL を用いて評価した。また、9-item Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication （TSQM-9）、Global Impression of Treatment Response（治療効果の全体的な印象）及び Angioedema Control Test（AECT）は治療満足度、被験者及び治験責任医師の治療効果の印象及び血管性浮腫の管理を評価するために用いた。その他に EQ-5D-5L、SF-12（バージョン 2）、HADS 及び WPAI-GH も用いて評価した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　11.3）。

ロールオーバー被験者

ロールオーバー被験者における AE-QoL スコアのベースライン（Day 0）から最終来院までの変化（最終来院のスコア−Day 0 のスコア）の記述統計量を表 2.7.3.2-16 に示す。

AE-QoL スコア（総スコア及び各領域スコア）は、試験早期（Day 0～56）に低下（健康関連 QOL の改善を意味する）した後、残りの期間（「投与－待機」期間及び定期投与期間）はスコアの低下が維持された。恐怖／羞恥の領域スコアは、Day 0～最終来院までに-12.87（19.20）と最も大きく低下（QOL が改善）した。他の全ての領域スコア及び総スコアも改善を示し、Day 0～最終来院までのスコア変化の平均値は-11.11（24.27）（機能）、-7.39（23.79）（疲労／気分）、-7.22（26.10）（栄養）及び-10.18（17.90）（総スコア）であった。

AE-QoL の総スコア及び全ての領域スコア（機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養）の平均値がベースライン（Day 0）より低下（改善）した。これらの AE-QoL の総スコア及び各領域スコアの低下は、臨床的に意味があると判断された。

DX-2930-03 試験のプラセボ投与群からのロールオーバー被験者では、Day 0～最終来院までの AE-QoL の総スコア及び全ての領域スコアの変化量の平均値が他の投与群と比較して大きく、健康関連 QOL が大幅に改善した（表 2.7.3.2-16）。

表 2.7.3.2-16　ロールオーバー被験者における Day 0～最終来院までの AE-QoL スコアの変化（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

	Assigned Treatment During the DX-2930-03 Study				
	Placebo N=33	150 mg q4wks N=26	300 mg q4wks N=25	300 mg q2wks N=25	Total N=109
n (missing)	30 (2)	19 (3)	20 (1)	21 (1)	90 (7)
Mean (SD) change					
Fatigue/Mood	-15.50 (25.06)	-8.16 (23.35)	-4.50 (15.30)	2.14 (26.30)	-7.39 (23.79)
Fear/Shame	-20.00 (17.21)	-7.02 (20.41)	-9.17 (18.37)	-11.51 (19.76)	-12.87 (19.20)
Functioning	-30.63 (22.10)	-1.32 (15.11)	-5.31 (10.19)	2.38 (26.84)	-11.11 (24.27)
Nutrition	-25.42 (25.95)	2.63 (14.78)	1.25 (18.98)	1.79 (27.75)	-7.22 (26.10)
Total	-21.81 (17.96)	-4.88 (16.09)	-5.66 (10.17)	-2.66 (17.82)	-10.18 (17.90)

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 34
AE-QoL：血管性浮腫に伴う quality of life、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、SD：標準偏差

非ロールオーバー被験者

非ロールオーバー被験者における AE-QoL スコアのベースライン（Day 0）から最終来院までの変化量（最終来院時のスコア−Day 0 のスコア）の記述統計量を表 2.7.3.2-17 に示す。Day 0 の AE-QoL スコアは顕著に高い値であり、36.62（22.56）（疲労／気分）、46.24（22.95）（恐怖／羞恥）、36.89（27.21）（機能）、30.45（26.20）（栄養）及び 39.31（20.46）（総スコア）であった。

その後、時点及び項目に応じてスコアの平均値は 8～30 低下した。機能の領域スコアは、Day 0～最終来院までに-26.16（27.71）と最も低下（QOL が改善）した。その他の全ての領域スコア及び総スコアでも改善が示され、Day 0～最終来院のスコアの変化量の平均値（SD）は、-22.22（24.31）（恐怖／羞恥）、-11.60（25.83）（疲労／気分）、-18.28（24.35）（栄養）及び-19.53（21.31）（総スコア）であった（表 2.7.3.2-17）。これらの AE-QoL の総スコア及び全ての領域スコアの低下は臨床的に意味があると判断された。

表 2.7.3.2-17　非ロールオーバー被験者における Day 0～最終来院までの AE-QoL スコアの変化（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

	Total N=97
n (missing)	81 (16)
Mean (SD) change	
Fatigue/Mood	-11.60 (25.83)
Fear/Shame	-22.22 (24.31)
Functioning	-26.16 (27.71)
Nutrition	-18.28 (24.35)
Total	-19.53 (21.31)

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 35
AE-QoL：血管性浮腫に伴う quality of life、SD：標準偏差

2.7.3.2.2.4 薬物動態／薬力学と治験責任医師が確認した HAE 発作発現率との関係

本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与後では、ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者のいずれにおいても PK と PD との関連性が認められ、この関連性について成人被験者と小児被験者との間に差は認められなかった〔2.7.2.2.5 (5) 4）〕。

2.7.3.2.2.5 ADA 及び中和抗体が薬物動態／薬力学又は有効性に与える影響

ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者のいずれにおいても、ADA 又は中和抗体の陽性及び陰性が PK 及び PD に及ぼす影響は認められなかった。成人と小児との間で影響に差は認められなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　11.2.4.2）。

本剤投与を受けた被験者全体における ADA の発現率は 10.8%（23/212 例）であり、ロールオーバー被験者群 11.9%（13/109 例）及び非ロールオーバー被験者群 9.7%（10/103 例）であった。また、中和抗体の発現率は 2.8%（6/212 例）であり、ロールオーバー被験者群 2.8%（3/109 例）及び非ロールオーバー被験者群 2.9%（3/103 例）であった。（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　12.5.3.2 及び正誤表）。

中和 ADA 陽性を示した 6 例（ロールオーバー被験者 3 例、非ロールオーバー被験者 3 例）でも、概して、本剤の PK 又は PD に中和抗体の影響はみられず、HAE 発作の発現率にも明らかな影響がみられなかった。また、非レスポンダーであった 7 例のいずれも ADA 陽性を示さなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Listing 14.3.4.8.2）。

2.7.3.2.3 海外第 1b 相試験（DX-2930-02 試験）

被験者の内訳

本治験では、スクリーニング検査を受けた 47 例のうち 38 例が無作為に割り付けられ、治験薬投与開始前に早期中止した 1 例を除く 37 例が治験薬の投与を受けた（本剤投与 24 例及びプラセボ投与 13 例）。有害事象により治験を中止した症例はなく、追跡不能により治験を中止した 1 例を除き、36 例〔94.7%（36/38 例）〕が治験を完了した。早期中止及び追跡不能の 2 例は、いずれも本剤 400 mg 投与群であった。

全被験者 38 例のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた 37 例を安全性解析対象集団とした。また、薬物動態（PK）解析対象集団は、本剤の投与を 1 回以上受けた 24 例から PK 解析対象除外の 2 例を除いた 22 例とした。なお、PK 解析対象集団から除外した 2 例はいずれも本剤 400 mg 投与群の症例であり、追跡不能の投与中止例である 1 例では PK 解析に十分な検体が採取できなかったため、別の 1 例は I 型又は II 型の HAE ではなかったため、解析対象から除外した。

人口統計学的特性

安全性解析対象集団のうち、男性は 37.8%（14 例）、女性は 62.2%（23 例）であり、男性より女性の割合が高かった。年齢の中央値は全体で 38.0 歳（範囲：18～71 歳）であった。37 例全例が白人であり、ほとんどが非ヒスパニック系又はラテン系（97.3%）であった。

人口統計学的特性及び他の基準値の特性は各コホートでやや違いがみられたが、本剤投与群全体及びプラセボ投与群で大きな群間差はみられなかった。

2.7.3.2.3.1 有効性評価項目の結果

ベースラインの発作発現率は、本剤 300 mg 投与群で 0.33 回／週、本剤 400 mg 投与群で 0.55 回／週、プラセボ投与群で 0.39 回／週であった。Day 8～50 の HAE 発作発現率（ベースラインの発作発現率で調整後）は、プラセボ投与群で 0.371 回／週であったのに対し、本剤 300 mg 投与群で 0 回／週、本剤 400 mg 投与群で 0.045 回／週であった。この結果、プラセ

ボと比較したときの減少率は、本剤 300 mg 投与群で 100%（P<0.0001）、本剤 400 mg 投与群で 87.8%（P=0.0050）、両群の併合で 91.1%（P<0.0012）となった（表 2.7.3.2-18）。

表 2.7.3.2-18　有効性主要解析：1 週間あたりの HAE 発作回数（Day 8～50）
（DX-2930-02 試験、主要有効性解析対象集団）

Parameter	DX-2930 300 mg (N=5)	DX-2930 400 mg (N=11)	DX-2930 Combined 300 and 400 mg (N=16)	Placebo (N=13)
n(a)	4	11	15	11
Baseline HAE attack rate (attacks/week), mean (SD)(b)	0.33 (0.246)	0.55 (0.174)	0.49 (0.211)	0.39 (0.177)
Overall HAE attack rate, unadjusted (attacks/week), mean (SD)(c)	0	0.048 (0.1504)	0.035 (0.1289)	0.364 (0.3638)
HAE attack rate GEE analysis(d)				
Estimated mean rate (attacks/week) (SE)	0	0.045 (0.0332)	0.033 (0.0240)	0.371 (0.0960)
P value (vs placebo)	<0.0001	0.0050	0.0012	
% change in mean rate (vs placebo)	−100.0	−87.8	−91.1	
95% CI for % change	−100.0, −100.0	−97.2, −46.9	−97.9, −61.6	

出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 11
CI：信頼区間、GEE：一般化推定方程式、HAE：遺伝性血管性浮腫、SD：標準偏差、SE：標準誤差
(a)　解析に含めた被験者数。登録前 3 ヵ月間に HAE 発作が 2 回以上発現した被験者のみを含めた。
(b)　ベースライン時の HAE 発作の発現率とは、Day 1 の前 3 ヵ月間の HAE 発作歴から定義した。
(c)　ベースライン時の発作発現率による調整を行っていない。
(d)　観察期間（Day 8～50）の週あたりの繰り返し回数の GEE 解析の結果を示した。独立して働く相関構造の GEE モデルを用いて、ベースライン時の HAE 発作の週あたりの発現率を共変量、投与群を固定効果、被験者を変量効果とした。

有効性の主要評価期間中に無発作であった被験者は、プラセボ投与群で 27%であったのに対し、本剤 300 mg 投与群で 100%（P=0.0256）、本剤 400 mg 投与群で 82%（P=0.0300）であった（表 2.7.3.2-19）。

表 2.7.3.2-19　有効性の主要評価期間中（Day 8～50）に無発作であった被験者の割合
（DX-2930-02 試験、主要有効性解析対象集団）

Parameter	DX-2930 300 mg (N = 5)	DX-2930 400 mg (N = 11)	DX-2930 Combined 300 and 400 mg (N = 16)	Placebo (N = 13)
n(a)	4	11	15	11
Attack-free subjects, n (%)	4 (100)	9 (82)	13 (87)	3 (27)
P value vs placebo(b)	0.0256	0.0300	0.0040	

出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 12
(a)　解析に含めた被験者数。登録前 3 ヵ月間に HAE 発作が 2 回以上発現した被験者のみを含めた。
(b)　Fisher 正確検定による p 値。

有効性の主要評価期間中に発現した発作の特徴を表 2.7.3.2-20 に要約した。

有効性の主要評価期間中、本剤 400 mg 投与群で 2 例に計 3 回の発作が報告された。重症度は重度、中等度、軽度が 1 回ずつであった。重度及び中等度の発作で急性発作治療が行われ、その被験者 1 例は治験薬の投与を中止した。本剤 300 mg 投与群では、有効性の主要評価期間中に HAE 発作を発現した被験者はいなかった。

プラセボ投与群では、有効性の主要評価期間中、8 例で合計 24 回の発作が報告された。発現部位は腹部が 13 回、喉頭が 1 回、重症度は重度が 10 回、中等度が 6 回であり、24 回中 22 回で急性発作治療が行われた。

事後解析として、主要有効性解析対象集団で実施した解析と同様の解析を、修正主要有効性解析対象集団を用いて実施した結果、同様のパターンが示された（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　11.4.1.3）。

表 2.7.3.2-20　有効性の主要評価期間中（Day 8～50）に発現した HAE 発作の特徴
（DX-2930-02 試験、主要有効性解析対象集団）

Parameter	DX-2930 300 mg (N = 5)	DX-2930 400 mg (N = 11)	Placebo (N = 13)
n(a)	4	11	11
Number of attacks	0	3	24
Primary attack location			
Peripheral	0	3	10
Abdominal	0	0	13
Laryngeal	0	0	1
Attack severity			
Mild	0	1	8
Moderate	0	1	6
Severe	0	1	10
Attacks requiring treatment	0	2	22

出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 13
HAE：遺伝性血管性浮腫
(a) 解析に含めた被験者数。登録前 3 ヵ月間に HAE 発作が 2 回以上発現した被験者のみを含めた。

2.7.3.2.3.2 薬物動態と治験責任医師が確認した HAE 発作発現率との関係

ラナデルマブ曝露量の推移と HAE 発作発現率の関係を検討した。プラセボ投与群では、試験期間を通して HAE 発作が報告された（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Figure 9）。プラセボ投与群の登録前 3 ヵ月間（ベースライン）の発作発現歴の平均値は 6.3 回、登録前 12 ヵ月間の発作発現歴の平均値は 22.7 回であった（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 8）。

本剤 30 mg 投与群では試験期間を通じて HAE 発作は発現しなかったが（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 18）、このことはベースラインの発作発現率が低かったことと一致していた（発作発現歴の平均値は登録前 3 ヵ月間で 2.0 回、登録前 12 ヵ月間で 7.0 回）。

本剤 100 mg、300 mg 及び 400 mg 投与群では、登録前 3 ヵ月間（ベースライン）の発作発現歴の平均値はそれぞれ 3.5 回、3.6 回及び 9.5 回、登録前 12 ヵ月間の平均値はそれぞれ 10.5 回、14.8 回及び 35.2 回であった。これらの投与群では、本剤の初回投与の前又は直後の薬物濃度が低いときに HAE 発作が報告されたが、薬物濃度が高くなった後（Day 8～50）は 1 例を除く全例で無発作であった。その後、薬物濃度の低下に伴い発作が再発した。

上記データから、ラナデルマブ曝露量と HAE 発作抑制の関連性が示された。

2.7.3.2.4 国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）

被験者の内訳

本治験では、スクリーニング検査を受けた 12 例全例が登録され本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与を受けた。最終解析時点で、12 例全例が投与期間 A 及び投与期間 B ともに完了し、治験を中止した被験者はいなかった。12 例中 4 例は、投与期間中に 26 週間連続してコントロール良好（無発作）であったことから、治験責任医師の判断に基づき、4 週に 1 回投与へ変更した。そのうち 1 例は HAE 発作発現により再度 2 週に 1 回投与に変更した（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.1.2 及び Listing 16.2.5.3）。

治験薬の投与を 1 回以上受けた全 12 例を FAS とした。また、PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団は 1 つ以上の投与後の評価可能な測定値を有する 12 例とした（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.1.1）。

人口統計学的特性

FAS のうち、男性は 25.0%（3 例）、女性は 75.0%（9 例）であり、男性より女性の割合が高かった。年齢の平均値（SD）は全体で 41.9（12.36）歳であり、中央値は全体で 46.0 歳（範囲：16～58 歳）であった。12 例全例が日本人であった。体重の平均値（SD）は 61.24（10.346）kg、中央値は 62.0 kg（範囲：42.0～74.3 kg）であり、被験者全体の 83.3%が 50～75 kg のカテゴリーに含まれた。BMI の平均値（SD）は 23.80（5.065）kg/m^2 であり、成人被験者 11 例のうち 7 例（全被験者の 58.3%）が BMI 18.5～25 kg/m^2 未満（正常）に分類され、30 kg/m^2 以上（肥満）の被験者はわずか（2 例、全被験者の 16.7%）であった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.4.1）。

ベースラインの疾患特性

HAE の病型は I 型が 41.7%（5/12 例）であり、特定不能が半数（50.0%）を占めた。

血管性浮腫の初回発現時の年齢の平均値及び中央値（範囲）は 21.5 歳（4～51 歳）であった。

7 例（58.3%）の被験者で主な発作発現部位は末梢であり、7 例（58.3%）の被験者が喉頭 HAE 発作の病歴を有していた。

半数の被験者（50.0%）が LTP の使用歴を有しており、その全例が抗線溶薬を使用していた。

ベースラインの HAE 発作発現率の平均値（SD）は、3.808（2.4108）回／月であり、ベースラインの発作発現率が 3 回以上／月であった被験者の割合は、66.7%（8/12 例）であった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.4.2）。

2.7.3.2.4.1 有効性評価項目の結果

12 例全例が投与を完了した。有効性評価期間（Day 0～182）に治験責任医師が確認した HAE 発作を発現しなかった（無発作）被験者の割合は全体 12 例のうち 5 例（41.7%）であった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.2.1.1）。

ベースラインの発作発現率の平均値（SD）は 3.808（2.4108）回／月、中央値は 3.000 回／月（範囲：1.00～10.08 回／月）であった。有効性評価期間（Day 0～182）中、発作発現率の平均値（SD）は 1.173（2.4982）回／月、中央値は 0.383 回／月（範囲：0.00～8.87 回／月）であった。ベースラインからの平均減少率（SD）は 77.10（29.154）%であった（表 2.7.3.2-21）。推定定常状態期間（Day 70~182）の発作発現率も同様であり、ベースラインからの平均減少率（SD）は 80.29（26.200）%であった（表 2.7.3.2-21）。

また、有効性評価期間（Day 0～364）中、発作発現率の平均値（SD）は 1.208（2.5969）回／月、中央値は 0.230 回／月（範囲：0.00～9.28 回／月）であった。ベースラインからの平均減少率（SD）は 73.97（35.390）%であった（表 2.7.3.2-21）。推定定常状態期間（Day 70~364）の発作発現率も同様であり、ベースラインからの平均減少率（SD）は 74.40（34.624）%であった（表 2.7.3.2-21）。推定定常状態期間（Day 70~182 及び Day 70~364）の発作発現率も同様であった（表 2.7.3.2-21）。

表 2.7.3.2-21　有効性評価期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数
（SHP643-302 試験、FAS）

	Efficacy Evaluation Period			
Time Period	Day 0 To Day 182	Day 0 To Day 364	Day 70 To Day 182	Day 70 To Day 364
Parameter	N=12	N=12	N=12	N=12
Run-in Period				
Total subject-time (months)	12.0	12.0	12.0	12.0
Total number of attacks	49	49	49	49
Attack rate per month (a)				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	3.808 (2.4108)	3.808 (2.4108)	3.808 (2.4108)	3.808 (2.4108)
Median	3.000	3.000	3.000	3.000
Min, Max	1.00, 10.08	1.00, 10.08	1.00, 10.08	1.00, 10.08
Treatment Period				
Total subject-time (months)	78.4	156.3	48.4	126.3
Total number of attacks	92	189	55	152
Attack rate per month (b)				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	1.173 (2.4982)	1.208 (2.5969)	1.137 (2.5145)	1.203 (2.6260)
Median	0.383	0.230	0.251	0.237
Min, Max	0.00, 8.87	0.00, 9.28	0.00, 8.92	0.00, 9.40
Change from Run-in attack rate per month				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	-2.635 (1.3756)	-2.600 (1.4971)	-2.671 (1.3398)	-2.605 (1.5140)
Median	-2.617	-2.795	-2.504	-2.806
Min, Max	-5.08, -0.39	-5.31, 0.00	-5.21, -0.75	-5.42, -0.04
Percent Change from Run-in Attack Rate per Month				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	-77.10 (29.154)	-73.97 (35.390)	-80.29 (26.200)	-74.40 (34.624)
Median	-87.22	-91.06	-86.20	-90.52
Min, Max	-100.0, -12.0	-100.0, -0.3	-100.0, -11.5	-100.0, -4.1

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.2.2.1.1

FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫、max：最大値、min：最低値、SD：標準偏差

1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。

N は FAS の被験者のうち、対応する解析期間に到達した被験者数とした。

(a)　導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその導入期間の日数で割り、28 日を乗じた。

(b)　投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。

有効性評価期間（Day 0～182）の急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現率の平均値（SD）は、導入期間の 2.460（3.1278）回／月から 1.007（2.5230）回／月に 75.17%低下し、中央値は、導入期間の 1.000 回／月（範囲：0.00～10.08）から 0.000 回／月（範囲：0.00～8.87）に 89.34%低下した（表 2.7.3.2-22）。

また、有効性評価期間（Day 0～364）の急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現率の平均値（SD）は、導入期間の 2.460（3.1278）回／月から 1.074（2.6231）回／月に 68.40%低下し、中央値は、導入期間の 1.000 回／月（範囲：0.00～10.08）から 0.115 回／月（範囲：0.00～9.28）に 88.47%低下した（表 2.7.3.2-22）。

表 2.7.3.2-22　有効性評価期間中に治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現回数（SHP643-302 試験、FAS）

	Efficacy Evaluation Period			
Time Period	Day 0 To Day 182	Day 0 To Day 364	Day 70 To Day 182	Day 70 To Day 364
Parameter	N=12	N=12	N=12	N=12
Run-in Period				
Total subject-time (months)	12.0	12.0	12.0	12.0
Total number of attacks	33	33	33	33
Attack rate per month (a)				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	2.460 (3.1278)	2.460 (3.1278)	2.460 (3.1278)	2.460 (3.1278)
Median	1.000	1.000	1.000	1.000
Min, Max	0.00, 10.08	0.00, 10.08	0.00, 10.08	0.00, 10.08
Treatment Period				
Total subject-time (months)	78.4	156.3	48.4	126.3
Total number of attacks	79	168	46	135
Attack rate per month (b)				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	1.007 (2.5230)	1.074 (2.6231)	0.951 (2.5463)	1.069 (2.6561)
Median	0.000	0.115	0.000	0.095
Min, Max	0.00, 8.87	0.00, 9.28	0.00, 8.92	0.00, 9.40
Change from Run-in attack rate per month				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	-1.453 (1.6786)	-1.386 (1.7684)	-1.509 (1.6797)	-1.391 (1.7918)
Median	-0.983	-0.861	-0.983	-0.794
Min, Max	-5.08, 0.15	-5.47, 0.15	-5.21, 0.00	-5.61, 0.10
Percent Change from Run-in Attack Rate per Month				
n	8	8	8	8
Mean (SD)	-75.17 (33.396)	-68.40 (40.843)	-80.09 (30.136)	-68.60 (40.007)
Median	-89.34	-88.47	-90.33	-88.64
Min, Max	-100.0, -12.0	-100.0, -0.3	-100.0, -11.5	-100.0, -4.1

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.2.2.2.1

FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫、max：最大値、min：最低値、SD：標準偏差

1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。

N は FAS の被験者のうち、対応する解析期間に到達した被験者数とした。

(a)　導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその導入期間の日数で割り、28 日を乗じた。

(b)　投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。

有効性評価期間（Day 0～182）の治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現率の平均値（SD）は導入期間から 1.247（1.5565）回／月（74.62%）、中央値は導入期間から 0.694 回／月（100.0%）低下した（表 2.7.3.2-23）。

また、有効性評価期間（Day 0～364）の治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現率の平均値（SD）は導入期間から 1.187（1.5910）回／月（68.41%）、中央値は導入期間から 0.400 回／月（96.16%）低下した（表 2.7.3.2-23）。

表 2.7.3.2-23　有効性評価期間中に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現回数（SHP643-302 試験、FAS）

	Efficacy Evaluation Period			
Time Period	Day 0 To Day 182	Day 0 To Day 364	Day 70 To Day 182	Day 70 To Day 364
Parameter	N=12	N=12	N=12	N=12
Run-in Period				
Total subject-time (months)	12.0	12.0	12.0	12.0
Total number of attacks	31	31	31	31
Attack rate per month (a)				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	2.165 (3.0010)	2.165 (3.0010)	2.165 (3.0010)	2.165 (3.0010)
Median	1.000	1.000	1.000	1.000
Min, Max	0.00, 10.08	0.00, 10.08	0.00, 10.08	0.00, 10.08
Treatment Period				
Total subject-time (months)	78.4	156.3	48.4	126.3
Total number of attacks	72	153	41	122
Attack rate per month (b)				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	0.918 (2.5327)	0.978 (2.6364)	0.848 (2.5586)	0.966 (2.6720)
Median	0.000	0.077	0.000	0.095
Min, Max	0.00, 8.87	0.00, 9.28	0.00, 8.92	0.00, 9.40
Change from Run-in attack rate per month				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	-1.247 (1.5567)	-1.187 (1.5910)	-1.317 (1.5427)	-1.199 (1.5981)
Median	-0.694	-0.400	-0.873	-0.362
Min, Max	-4.20, 0.15	-4.05, 0.15	-4.20, 0.00	-4.01, 0.10
Percent Change from Run-in Attack Rate per Month				
n	7	7	7	7
Mean (SD)	-74.62 (36.044)	-68.41 (44.451)	-80.41 (32.482)	-69.06 (43.726)
Median	-100.00	-96.16	-100.00	-95.25
Min, Max	-100.0, -12.0	-100.0, -0.3	-100.0, -11.5	-100.0, -4.1

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.2.2.3.1

FAS：full analysis set、HAARP：HAE 発作評価・報告手順、HAE：遺伝性血管性浮腫、max：最大値、min：最低値、SD：標準偏差

1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。

N は FAS の被験者のうち、対応する解析期間に到達した被験者数とした。

HAE 発作の重症度は HAARP に従って評価した。

(a)　導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその導入期間の日数で割り、28 日を乗じた。

(b)　投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。

有効性評価期間〔（Day 0～182）及び（Day 0～364）〕に発現した発作の最大重症度が重度であった被験者は 1 例（8.3%）であった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書 Table 14.2.4.1.1）。

有効性評価期間（Day 0～182）の治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現率の平均値は導入期間から 0.379 回／月（82.92%）、中央値は導入期間から 0.000 回／月（82.92%）低下した（表 2.7.3.2-24）。

また、有効性評価期間（Day 0～364）の治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現率の平均値は導入期間から 0.372 回／月（72.26%）、中央値は導入期間から 0.000 回／月（72.26%）低下した（表 2.7.3.2-24）。

表 2.7.3.2-24　有効性評価期間中に治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数（SHP643-302 試験、FAS）

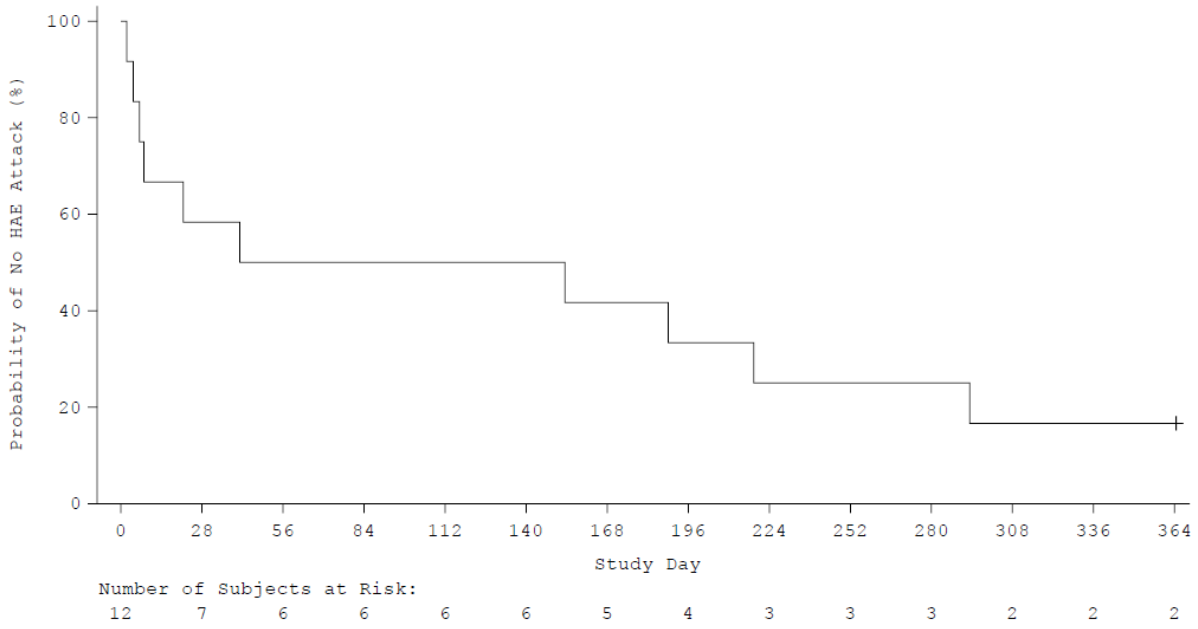
	Efficacy Evaluation Period			
Time Period	Day 0 To Day 182	Day 0 To Day 364	Day 70 To Day 182	Day 70 To Day 364
Parameter	N=12	N=12	N=12	N=12
Run-in Period				
Total subject-time (months)	12.0	12.0	12.0	12.0
Total number of attacks	3	3	3	3
Attack rate per month (a)				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	0.442 (1.2508)	0.442 (1.2508)	0.442 (1.2508)	0.442 (1.2508)
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Min, Max	0.00, 4.31	0.00, 4.31	0.00, 4.31	0.00, 4.31
Treatment Period				
Total subject-time (months)	78.4	156.3	48.4	126.3
Total number of attacks	5	11	4	10
Attack rate per month (b)				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	0.064 (0.1213)	0.070 (0.1618)	0.083 (0.1622)	0.080 (0.1771)
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Min, Max	0.00, 0.31	0.00, 0.54	0.00, 0.50	0.00, 0.58
Change from Run-in attack rate per month				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	-0.379 (1.2104)	-0.372 (1.2251)	-0.359 (1.1954)	-0.363 (1.2221)
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Min, Max	-4.15, 0.31	-4.23, 0.23	-4.06, 0.50	-4.21, 0.28
Percent Change from Run-in Attack Rate per Month				
n	2	2	2	2
Mean (SD)	-82.92 (19.127)	-72.26 (36.715)	-84.37 (13.895)	-70.13 (39.125)
Median	-82.92	-72.26	-84.37	-70.13
Min, Max	-96.4, -69.4	-98.2, -46.3	-94.2, -74.5	-97.8, -42.5

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.2.2.4.1
FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫、max：最大値、min：最低値、SD：標準偏差
1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。
N は FAS の被験者のうち、対応する解析期間に到達した被験者数とした。
著しい病的状態を伴う HAE 発作は、以下の特徴のうち少なくとも 1 項目を有する発作と定義した：重度の発作、入院を要する（24 時間未満の観察目的のための入院は除く）、血行動態的異常（収縮期血圧 90 mmHg 未満、静注輸液を要する、失神又はそれに近い状態を伴う）又は喉頭発作。
(a)　導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその導入期間の日数で割り、28 日を乗じた。
(b)　投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。

推定定常状態期間〔（Day 70~182）及び（Day 70～364）〕の急性発作治療を必要とした HAE 発作、中等度又は重度の HAE 発作及び著しい病的状態を伴う HAE 発作発現回数も有効

性評価期間〔（Day 0～182）及び（Day 0～364）〕と同様であった（表 2.7.3.2-22、表 2.7.3.2-23 及び表 2.7.3.2-24）。

Day 0～182 の有効性評価期間における HAE 発作の初回発現までの期間の推定中央値は 97.2 日（95% CI : [4.2, -]）であった。また、推定定常状態期間（Day 70～182）における HAE 発作の初回発現までの期間の推定中央値は 91.0 日（95% CI : [4.6, -]）であった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.2.3.1）。



出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Figure 14.2.3.1
FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫
HAE 発作の初回発現までの期間は初回投与から HAE 発作の初回発現までの期間とした。
無発作であった被験者は有効性評価期間完了の時点で打ち切りとした。

図 2.7.3.2-13　治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間
（SHP643-302 試験、FAS）

有効性評価期間（Day 0～182 及び Day 0～364）における 4 週間あたりの NNA は、被験者 12 例のうち 10 例(83.3%)で導入期間の NNA と比較して 50%以上減少した。また、8 例(66.7%)で 70%以上、6 例（50.0%）で 90%以上の減少が認められた（表 2.7.3.2-25）。

推定定常状態期間（Day 70～182 及び Day 70～364）の 4 週間あたりの NNA が導入期間の NNA と比較してレスポンダー閾値（50%、70%及び 90%）まで減少した被験者の人数及び割合は、Day 0～182 及び Day 0～364 と同様であった（表 2.7.3.2-25）。

表 2.7.3.2-25　有効性評価期間における 4 週間あたりの NNA が導入期間中と比較してレスポンダー閾値まで減少した被験者の人数及び割合（SHP643-302 試験、FAS）

	Efficacy Evaluation Period			
Responder Threshold	Day 0 To Day 182 N=12 n (%)	Day 0 To Day 364 N=12 n (%)	Day 70 To Day 182 N=12 n (%)	Day 70 To Day 364 N=12 n (%)
Percentage Reduction Relative to Run-in Period				
>=50% Reduction	10 (83.3)	10 (83.3)	11 (91.7)	10 (83.3)
>=70% Reduction	8 (66.7)	8 (66.7)	10 (83.3)	8 (66.7)
>=90% Reduction	6 (50.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	7 (58.3)

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.2.5.1
FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫、NNA：正規化した発作回数
割合は N（各有効性評価期間を完了した被験者数）を基に計算した。
各被験者の発作発現率の減少は、（導入期間中の発作発現率－投与期間中の発作発現率）／導入期間中の発作発現率×100 として計算した。
被験者は減少の割合に応じて複数のカテゴリーに含まれる場合がある。

Day 0～182 までの 4 週間あたりの NNA が 1.0 未満の被験者は 9 例（75.0%）、0.75 未満の被験者は 9 例（75.0%）、0.5 未満の被験者は 6 例（50.0%）、0.25 未満の被験者は 6 例（50.0%）であった。また、Day 0～364 までの 4 週間あたりの NNA が 1.0 未満の被験者は 9 例（75.0%）、0.75 未満の被験者は 8 例（66.7%）、0.5 未満の被験者は 7 例（58.3%）、0.25 未満の被験者は 6 例（50.0%）であった（表 2.7.3.2-26）。

推定定常状態期間（Day 70～182 及び Day 70～364）の NNA 及びその減少は、有効性評価期間（Day 0～182 及び Day 0～364）と同様であった（表 2.7.3.2-26）。

表 2.7.3.2-26　有効性評価期間における 4 週間あたりの NNA（SHP643-302 試験、FAS）

	Efficacy Evaluation Period			
Responder Threshold	Day 0 To Day 182 N=12 n (%)	Day 0 To Day 364 N=12 n (%)	Day 70 To Day 182 N=12 n (%)	Day 70 To Day 364 N=12 n (%)
HAE Attack Rate				
<1.0 per Month	9 (75.0)	9 (75.0)	9 (75.0)	9 (75.0)
<0.75 per Month	9 (75.0)	8 (66.7)	9 (75.0)	8 (66.7)
<0.50 per Month	6 (50.0)	7 (58.3)	8 (66.7)	7 (58.3)
<0.25 per Month	6 (50.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	6 (50.0)

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.2.6.1
FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫、NNA：正規化した発作回数
割合は N（有効性評価期間を完了した被験者数）を基に計算した。
被験者は減少の割合に応じて複数のカテゴリーに含まれる場合がある。

有効性評価項目（Day 0～182）の無発作日数の割合は、平均値（SD）で 88.53（27.146）%、中央値で 98.33%（範囲：4.7%～100.0%）であり、被験者は投与期間の大半を無発作で過ごした。また、有効性評価項目（Day 0～364）の無発作日数の割合は、平均値（SD）で 89.04（27.015）%、中央値で 98.65%（範囲：5.0%～100.0%）であり、被験者は投与期間の大半を無発作で過ごした（表 2.7.3.2-27）。

7 例(58.3%)は投与後 1 ヵ月間、6 例(50.0%)は投与後 5 ヵ月間無発作であった(表 2.7.3.2-28)。

投与期間 A の推定定常状態期間（Day 70～182）に発作を発現しなかった被験者は 4 例（33.3%）であった。また、有効性評価項目（Day 0～364）及びその推定定常状態期間（Day 70～364）に発作を発現しなかった被験者は 2 例（16.7%）であった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.2.7.2）。

表 2.7.3.2-27　有効性評価期間中の無発作日数の要約
（SHP643-302 試験、FAS）

	Efficacy Evaluation Period			
Responder Threshold	Day 0 To Day 182 N=12	Day 0 To Day 364 N=12	Day 70 To Day 182 N=12	Day 70 To Day 364 N=12
Percentage of Attack-Free Days				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	88.53 (27.146)	89.04 (27.015)	90.34 (21.952)	89.85 (25.015)
Median	98.33	98.65	98.67	98.41
Min, Max	4.7, 100.0	5.0, 100.0	23.0, 100.0	12.0, 100.0

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.2.10.1

FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫、max：最大値、min：最小値、SD：標準偏差

無発作日は、治験責任医師が確認した HAE 発作が発現しなかった日（暦日）と定義した。無発作日の割合（%）は、HAE 発作が発現しなかった日数を投与期間の日数で割って算出した。

表 2.7.3.2-28　有効性評価期間中に無発作であった被験者の人数及び割合
（SHP643-302 試験、FAS）

Time Period Parameter	Total (N=12) N (%)
1 Month (Day 0 - Day 28 Visit - 1 Day)	
Attack-Free (a)	7 (58.3)
95% CI of Proportion of Subjects Achieving Attack-Free (b)	27.7, 84.8
2 Months (Day 0 - Day 56 Visit - 1 Day)	
Attack-Free (a)	6 (50.0)
95% CI of Proportion of Subjects Achieving Attack-Free (b)	21.1, 78.9
3 Months (Day 0 - Day 84 Visit - 1 Day)	
Attack-Free (a)	6 (50.0)
95% CI of Proportion of Subjects Achieving Attack-Free (b)	21.1, 78.9
4 Months (Day 0 - Day 112 Visit - 1 Day)	
Attack-Free (a)	6 (50.0)
95% CI of Proportion of Subjects Achieving Attack-Free (b)	21.1, 78.9
5 Months (Day 0 - Day 140 Visit - 1 Day)	
Attack-Free (a)	6 (50.0)
95% CI of Proportion of Subjects Achieving Attack-Free (b)	21.1, 78.9
6 Months (Day 0 - Day 168 Visit - 1 Day)	
Attack-Free (a)	5 (41.7)
95% CI of Proportion of Subjects Achieving Attack-Free (b)	15.2, 72.3
Day 0 to Day 182	
Attack-Free (a)	5 (41.7)
95% CI of Proportion of Subjects Achieving Attack-Free (b)	15.2, 72.3
7 Months (Day 0 - Day 196 Visit - 1 Day)	
Attack-Free (a)	4 (33.3)
95% CI of Proportion of Subjects Achieving Attack-Free (b)	9.9, 65.1
8 Months (Day 0 - Day 224 Visit - 1 Day)	
Attack-Free (a)	3 (25.0)
95% CI of Proportion of Subjects Achieving Attack-Free (b)	5.5, 57.2
9 Months (Day 0 - Day 252 Visit - 1 Day)	
Attack-Free (a)	3 (25.0)
95% CI of Proportion of Subjects Achieving Attack-Free (b)	5.5, 57.2
10 Months (Day 0 - Day 280 Visit - 1 Day)	
Attack-Free (a)	3 (25.0)
95% CI of Proportion of Subjects Achieving Attack-Free (b)	5.5, 57.2
11 Months (Day 0 - Day 308 Visit - 1 Day)	
Attack-Free (a)	2 (16.7)
95% CI of Proportion of Subjects Achieving Attack-Free (b)	2.1, 48.4
12 Months (Day 0 - Day 336 Visit - 1 Day)	
Attack-Free (a)	2 (16.7)
95% CI of Proportion of Subjects Achieving Attack-Free (b)	2.1, 48.4
Day 0 to Day 364	
Attack-Free (a)	2 (16.7)
95% CI of Proportion of Subjects Achieving Attack-Free (b)	2.1, 48.4

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.2.9.1

FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫

(a)　期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作を発現しなかった場合に無発作とみなした。

(b)　Clopper-Pearson の両側 95%正確信頼区間。

SHP643-302 試験では、投与期間中に 26 週間連続してコントロール良好（無発作）であった被験者については、治験責任医師の判断に基づき、投与期間 B では 300 mg の 4 週に 1 回投与へ変更可能とした。その結果、12 例のうち 4 例が本剤 300 mg 2 週に 1 回投与から本剤

300 mg 4 週に 1 回投与に切り替えた。また、このうち 1 例は、4 週に 1 回投与中に発作が発現したため、再度 300 mg 4 週に 1 回投与から本剤 300 mg 2 週に 1 回投与に切り替えた。なお、本剤 300 mg 2 週に 1 回投与に再度切り替えた後は、HAE 発作は発現しなかった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Listing 16.2.5.3 及び Listing 16.2.5.6）。

本剤 300 mg 2 週に 1 回投与から本剤 300 mg 4 週に 1 回投与に切り替えた被験者における、2 週に 1 回投与期間又は 4 週に 1 回投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現状況を表 2.7.3.2-29 に示す。4 週に 1 回投与に切り替えた被験者 4 例における有効性評価期間（Day 0～364）のうち 4 週に 1 回投与期間の発作発現率は、平均値（SD）で 0.138（0.1876）回／月、中央値で 0.078 回／月（範囲：0.00～0.40 回／月）であり、ベースラインからそれぞれ 94.12（9.477）%及び 98.17%（80.1%～100.0%）低下した。これは、有効性評価期間（Day 0～182）の発作発現率の低下（それぞれ、94.90%及び 100.00%）及び有効性評価期間（Day 0～364）のうち 2 週に 1 回投与期間の発作発現率の低下（それぞれ 96.84%及び 100.00%）と同様であった。2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与に切り替えた被験者は少数であり結果の解釈には限界があるが、切り替え前後の有効性に大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.3.2-29　2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与に切り替えた被験者における 2 週に 1 回投与期間又は 4 週に 1 回投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作（SHP643-302 試験、FAS）

		Efficacy Evaluation Period					
			Day 0 To Day 364 (N=4)			Day 70 To Day 364 (N=4)	
Parameter	Run-in Period	Day 0 To Day 182 (N=4)	Q2wks Dosing Period	Q4wks Dosing Period	Day 70 To Day 182 (N=4)	Q2wks Dosing Period	Q4wks Dosing Period
Total Subject-time (Months)	4.2	26.3	32.8	19.6	16.3	22.8	19.6
Total Number of Attacks	13	4	4	3	3	3	3
Attack Rate per Month (a)							
n	4	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	3.035 (0.9219)	0.153 (0.3060)	0.095 (0.1898)	0.138 (0.1876)	0.186 (0.3717)	0.093 (0.1867)	0.138 (0.1876)
Median	2.948	0.000	0.000	0.078	0.000	0.000	0.078
Min, Max	2.00, 4.24	0.00, 0.61	0.00, 0.38	0.00, 0.40	0.00, 0.74	0.00, 0.37	0.00, 0.40
Change from Run-in Attack Rate per Month							
n	-	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	-	-2.882 (0.9786)	-2.940 (0.9459)	-2.897 (1.0167)	-2.849 (1.0026)	-2.941 (0.9452)	-2.897 (1.0167)
Median	-	-2.642	-2.758	-2.948	-2.577	-2.762	-2.948
Min, Max	-	-4.24, -2.00	-4.24, -2.00	-4.09, -1.60	-4.24, -2.00	-4.24, -2.00	-4.09, -1.60
Percent Change from Run-in Attack Rate per Month							
n	-	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	-	-94.90 (10.200)	-96.84 (6.328)	-94.12 (9.477)	-93.81 (12.389)	-96.89 (6.222)	-94.12 (9.477)
Median	-	-100.00	-100.00	-98.17	-100.00	-100.00	-98.17
Min, Max	-	-100.0, -79.6	-100.0, -87.3	-100.0, -80.1	-100.0, -75.2	-100.0, -87.6	-100.0, -80.1

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.2.2.6.2

eCRF：電子症例報告書、FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫、max：最大値、min：最低値、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、SD：標準偏差

(a) 各期間の HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその期間の日数で割り、28 日を乗じて算出した。

Q2wks 投与開始日は eCRF の「Initial date study drug was administered under modified dosing frequency」に入力された日付の直前の投与日と定義した。また、q4wks から q2wks に切り替えた場合、q2wks 投与開始日は eCRF の「Initial date study drug was administered under modified dosing frequency」に入力された日付の直前の投与日と定義した。ただし、直前の投与日が「Initial date study drug was administered under modified dosing frequency」に入力された日付より 2 週間以上前の場合は、eCRF の「Initial date study drug was administered under modified dosing frequency」に入力された日付を q2wks 投与開始日とした。q2wks 投与期間は被験者が q2wks レジメンで投与を受けた期間、q4wks 投与期間は被験者が q4wks レジメンで投与を受けた期間とした。

2.7.3.2.4.2 健康関連 QOL 評価の結果

AE-QoL スコアのベースライン（Day 0）から Day 182 までの変化量の記述統計量を表 2.7.3.2-30 に示す。全ての領域スコア及び総スコアで改善が示され、Day 0～182 のスコアの変化量の平均値（SD）は、-26.04（28.434）（機能）、-15.42（28.561）（疲労／気分）、-21.88（26.119）（恐怖／羞恥）、-17.71（40.402）（栄養）及び-20.47（21.726）（総スコア）であった。また、Day 0～364 のスコアの変化量の平均値（SD）は、-24.48（30.205）（機能）、-10.8（27.372）（疲労／気分）、-23.61（26.011）（恐怖／羞恥）、-22.92（38.002）（栄養）及び-19.98（21.888）（総スコア）であった。

表 2.7.3.2-30　有効性評価期間（Day 0～182 及び Day 0～364）の AE-QoL スコアの変化（SHP643-302 試験、FAS）

	Total (N=12)				
	Day 0	Day 182		Day 364	
	Observed Value	Observed Value	Change from Day 0	Observed Value	Change from Day 0
n	12	12	12	12	12
Mean (SD)					
Functioning	43.23 (35.099)	17.19 (34.038)	-26.04 (28.434)	18.75 (36.831)	-24.48 (30.205)
Fatigue/Mood	42.50 (28.881)	27.08 (35.832)	-15.42 (28.561)	31.76 (38.099)	-10.83 (27.372)
Fears/Shame	54.17 (18.464)	32.29 (39.852)	-21.88 (26.119)	30.56 (39.019)	-23.61 (26.011)
Nutrition	40.63 (33.763)	22.92 (41.912)	-17.71 (40.402)	17.71 (33.903)	-22.92 (38.002)
Total	46.57 (20.885)	26.10 (33.978)	-20.47 (21.726)	26.59 (34.428)	-19.98 (21.888)

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.2.15.2
AE-QoL：血管浮腫患者用の quality of life、FAS：full analysis set、SD：標準偏差
n は当該時点のデータを有する被験者数を示す。
総スコア及び領域スコアは、線形解析を用いて百分率の表示に再変換した。

2.7.3.2.4.3 薬物動態／薬力学と治験責任医師が確認した発作発現率との関係

PK/PD と HAE 発作の発現との関係から、ラナデルマブの曝露量、cHMWK 値及び HAE 発作抑制との間に相関が認められ、主要有効性解析の結果が更に裏付けられた〔2.7.2.2.6 (5) 4)〕。

2.7.3.2.4.4 ADA 及び中和抗体が薬物動態／薬力学又は有効性に与える影響

最終解析時点で、中和抗体を含む ADA を発現した被験者はいなかった（SHP643-302 試験最終治験総括報告書　Table 14.3.6.2）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

各臨床試験の選択除外基準を表 2.7.3.3-1 に示した。有効性を評価した国内外 4 試験は、いずれも I 型又は II 型の HAE 患者を対象とした。

海外第 1b 相試験（DX-2930-02 試験）では成人被験者（18 歳以上）のみを対象としたが、海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）及び国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では小児被験者（12～18 歳未満）も対象とした。

I 型又は II 型の HAE の確定診断では、海外第 3 相試験では免疫複合体である C1q が正常範囲内であることを追加した。また、HAE の発作頻度は DX-2930-02 試験では年 2 回以上、

DX-2930-03 試験では 4 週間に 1 回以上、DX-2930-04 試験（非ロールオーバー被験者）では 12 週間に 1 回以上の患者を適格とした。

HAE 発作の LTP に関して、DX-2930-02 試験では本剤投与前 90 日以内、DX-2930-03 試験では導入期前 2 週間以内に投与された患者は除外した。一方、DX-2930-04 試験では本剤投与開始後 3 週間以内に HAE 発作の LTP を中止することとした。また、短期的予防療法に関しては、DX-2930-02 試験では C1-INH を本剤投与前 90 日以内に合計 30 日を超えて使用した患者及び本剤投与前 7 日以内に C1-INH を使用した患者は除外した。DX-2930-03 試験では導入期前 7 日以内に C1-INH に加えて弱毒化アンドロゲン又は抗線溶薬を使用した患者も除外した。その他に、評価に影響を与える可能性のあるアンジオテンシン変換酵素阻害剤、全身性吸収を有するエストロゲン含有製剤及びアンドロゲンについても、DX-2930-02 試験では本剤投与前 90 日以内に、DX-2930-03 試験及び SHP643-302 試験ではスクリーニング前 4 週間以内（アンジオテンシン変換酵素阻害剤、全身性吸収を有するエストロゲン含有製剤）又は導入期前 2 週間以内（アンドロゲン）に使用している患者を除外した。DX-2930-04 試験では、DX-2930-03 試験の継続投与試験であることからエストロゲン含有製剤は用量を変更せずに継続投与することを認め、アンドロゲンは使用を制限しなかった。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）の試験対象集団は、海外第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）と同様であった。成人被験者（18 歳以上）及び小児（12～18 歳未満）の I 型又は II 型の HAE 患者を対象とした。確定診断には C1q が正常範囲内であることを含め、HAE の発作頻度は 4 週間に 1 回以上の患者を適格とした。前治療薬として、スクリーニング前 4 週間以内にアンジオテンシン変換酵素阻害剤、全身性吸収を有するエストロゲン含有製剤を使用した患者、導入期前 2 週間以内に HAE 発作の LTP 及びアンドロゲンを使用した患者、導入期前 7 日以内に C1-INH、弱毒化アンドロゲン又は抗線溶薬を使用した患者は除外した。

表 2.7.3.3-1　選択除外基準（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験）

DX-2930-02 試験	DX-2930-03 試験	DX-2930-04 試験	SHP643-302 試験
選択基準			
－	－	－	日本人患者（日本で出生し、両親並びに母方及び父方の祖父母が日本人である者）。
スクリーニング時に年齢が 18 歳以上の男性及び女性患者。	スクリーニング時に年齢が 12 歳以上の男性及び女性患者。	スクリーニング時に年齢が 12 歳以上の男性及び女性患者。	同意取得時に年齢が 12 歳以上の男性及び女性患者。
以下に基づき HAE（I 型又は II 型）と確定診断された患者。 · HAE（蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非掻痒性の浮腫発作）と一致する病歴の記録がある患者。 · C1-INH 抗原濃度又は機能レベルが正常値の 40%未満である患者。C1-INH 抗原濃度又は機能レベルが正常値の 40%～50%の患者は、C4 値が正常値以下かつ HAE I 型又は II 型の家族歴がある場合に登録可とする。検査結果は登録前 5 年以内に測定されたものであること。 · 最初の血管性浮腫症状発現時の年齢が 30 歳以下又は HAE I 型又は II 型の家族歴がある患者。	以下の全てに合致して HAE（I 型又は II 型）と確定診断された患者。 · HAE（蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非掻痒性の浮腫発作）と一致する病歴の記録がある患者。 · スクリーニング期間中に実施した診断用検査で、C1-INH の機能レベルが正常値の 40%未満である患者。C1-INH 機能レベルが正常値の 40%～50%の患者は、C4 値が正常値以下の場合にのみ登録可能とした。患者は、これらの検査結果が得られる前に導入期に参加することができるが、結果が病歴と一致しない場合、又は治験責任医師が LTP の影響を受けていると判断した場合には、再検査を実施する。 · 最初に血管性浮腫症状を発現したときの年齢が 30 歳以下、HAE I 型又は II 型の家族歴がある、又は C1q が正常範囲内である患者。	以下の全てに合致して HAE（I 型又は II 型）と確定診断された患者。 · ·HAE（蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非掻痒性の浮腫発作）と一致する病歴の記録がある患者。 · ·スクリーニング期間中に実施した診断用検査で、C1-INH の機能レベルが正常値の 40%未満である患者。C1-INH 機能レベルが正常値の 40%～50%の患者は、C4 値が正常値以下の場合にのみ登録可能とした。結果が病歴と一致しない場合、又は治験責任医師が LTP の影響を受けていると判断した場合には、再検査を実施する。 · 最初に血管性浮腫症状を発現したときの年齢が 30 歳以下、HAE I 型又は II 型の家族歴がある、又は C1q が正常範囲内である患者。	以下の全てに合致して HAE（I 型又は II 型）と確定診断された患者。 · HAE（蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非掻痒性の浮腫発作）と一致する病歴の記録がある患者。 · スクリーニング期間中に実施した診断用検査で、C1-INH の機能レベルが正常値の 40%未満である患者。C1-INH 機能レベルが正常値の 40%～50%の患者は、C4 値が基準値以下の場合にのみ登録可能とした。結果が病歴と一致しない場合、又は治験責任医師が C1-INH の使用によって検査結果に交絡が生じたと判断した場合には、導入期間中に再検査を実施する。 · 最初に血管性浮腫症状を発現したときの年齢が 30 歳以下、HAE I 型又は II 型の家族歴がある、又は C1q が正常範囲内である患者。
HAE 発作を年 2 回以上発現し、少なくとも 1 回の発作は治験参加前 6 ヵ月以内に発現している患者。	導入期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作を 4 週間に 1 回以上発現した患者。	非ロールオーバー被験者：ベースラインの HAE 発作発現率が 12 週間に 1 回以上である患者。	導入期間中治験責任医師が確認した HAE 発作を 4 週間に 1 回以上発現した患者。
同意説明文書を読み、内容を理解したうえで、文書による同意が得られる患者。	同意説明文書を読み、内容を理解したうえで、文書による同意が得られる患者。 未成年の患者の場合は、親／法的代理人から同意を、患者からアセントを取得する。	同意説明文書を読み、内容を理解したうえで、文書による同意が得られる患者。 未成年の患者の場合は、親／法的代理人から同意を、患者からアセントを取得する。	同意説明文書を読み、内容を理解したうえで、文書による同意が得られる患者。 未成年の患者の場合は、親／法的代理人から同意を、患者からアセントを取得する。

表 2.7.3.3-1　選択除外基準（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験）（続き）

DX-2930-02 試験	DX-2930-03 試験	DX-2930-04 試験	SHP643-302 試験
選択基準			
妊娠する可能性のある女性患者は、スクリーニング時から最終来院の 30 日後まで性交渉を持たないことに同意する者、又は効果的な避妊法を 2 種類併用することに同意する者。 男性パートナーが精管切除術を受けている女性患者については、効果的な避妊法を 1 種類使用することに同意する者。 不妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術又は両側卵管結紮術）を受けている女性患者、又は閉経後 12 ヵ月以上経過している妊娠の可能性のない女性患者は、本治験期間中避妊の必要はない。 不妊手術（精管切除術）歴の有無を問わず、妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ男性患者については、スクリーニング時から最終来院の 60 日後まで性交渉を持たないことに同意する者、又は効果的な避妊の実施に同意する者。	試験期間中の以下の避妊の実施に同意する患者。 ・妊娠する可能性のある女性は、スクリーニング時から最終来院の 30 日後まで性交渉を持たないことに同意する者、又は効果的な避妊を実施することに同意する者。男性パートナーが精管切除術を受けている女性については、効果的な避妊法を 1 種類使用することに同意する者。 ・不妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術又は両側卵管結紮術）を受けている女性、又は閉経後 12 ヵ月以上経過している妊娠の可能性のない女性は、本治験期間中避妊の必要はない。 ・妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ男性については、精管切除術を受けている男性を含め、スクリーニング時から最終来院の 60 日後まで性交渉を持たないことに同意する者、又は効果的な避妊の実施に同意する者。	試験期間中の以下の避妊の実施に同意する患者。 ・妊娠する可能性のある女性は、スクリーニング時から最終来院の 30 日後まで性交渉を持たないことに同意する者、又は効果的な避妊を実施することに同意する者。男性パートナーが精管切除術を受けている女性については、効果的な避妊法を 1 種類使用することに同意する者。 ・不妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術又は両側卵管結紮術）を受けている女性、又は閉経後 12 ヵ月以上経過している妊娠の可能性のない女性は、本治験期間中避妊の必要はない。 ・妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ男性については、精管切除術を受けている男性を含め、スクリーニング時から最終来院の 60 日後まで性交渉を持たないことに同意する者、又は効果的な避妊の実施に同意する者。	男性並びに妊娠する可能性のある妊娠中及び授乳中でない女性は、試験期間に性交渉を持たないことに同意する者、又は効果的な避妊法を実施することに同意する者。不妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術又は両側卵管結紮術）を受けている女性、又は閉経後 12 ヵ月以上経過している妊娠の可能性のない女性。
－	－	－	治験の内容を理解し、治験実施計画書の要件を遵守する能力があると治験責任医師が判断した患者。
除外基準			
－	これまでに本剤の別の治験に参加した患者。	－	これまでに本剤の別の治験に参加した患者。
過去 5 年以内に Fc ドメインを有するモノクローナル抗体又は組換え蛋白（可溶性受容体 Fc 融合蛋白含む）の投与を受けた患者。	－	－	－
－	－	登録後、何らかの理由により DX-2930-03 試験を中止した患者。	－

表 2.7.3.3-1　選択除外基準（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験）（続き）

DX-2930-02 試験	DX-2930-03 試験	DX-2930-04 試験	SHP643-302 試験
除外基準			
－	－	ロールオーバー被験者：本治験の参加に影響を及ぼす重要な安全性上の懸念がある患者。	－
後天性 C1-INH 欠損症、正常な C1-INH を有する HAE（HAE III 型）、特発性血管性浮腫、蕁麻疹を伴う血管性浮腫などの慢性血管性浮腫の併発が診断された患者。	後天性血管性浮腫、正常な C1-INH を有する HAE（HAE III 型）、特発性血管性浮腫、蕁麻疹を伴う血管性浮腫などの慢性血管性浮腫の併発と診断された患者。	後天性血管性浮腫、正常な C1-INH を有する HAE（HAE III 型）、特発性血管性浮腫、蕁麻疹を伴う血管性浮腫などの慢性血管性浮腫の併発と診断された患者。	後天性血管性浮腫、正常な C1-INH を有する HAE（HAE III 型）、特発性血管性浮腫、蕁麻疹を伴う血管性浮腫などの慢性血管性浮腫の併発と診断された患者。
本剤投与前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者又は治験機器を使用した患者。	スクリーニング前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者又は治験機器を使用した患者。	スクリーニング前 4 週間以内に治験薬（本剤及び他の HAE 治療薬は除く）の投与を受けた者又は治験機器を使用した患者。	スクリーニング前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者又は治験機器を使用した患者。
本剤投与前 90 日以内にアンジオテンシン変換酵素阻害剤又は全身性吸収を有するエストロゲン含有製剤（経口避妊薬又はホルモン補充療法など）の投与を受けた患者。	スクリーニング前 4 週間以内にアンジオテンシン変換酵素阻害剤又は全身性吸収を有するエストロゲン含有製剤（経口避妊薬又はホルモン補充療法など）の投与を受けた患者。	スクリーニング前 4 週間以内にアンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与を受けた患者、又は、スクリーニング前 3 ヵ月以内に全身性吸収を有するエストロゲン含有製剤（経口避妊薬又はホルモン補充療法など）を新たに開始又は用量変更した患者。	スクリーニング前 4 週間以内にアンジオテンシン変換酵素阻害剤又は全身性吸収を有するエストロゲン含有製剤（経口避妊薬又はホルモン補充療法など）の投与を受けた患者。
本剤投与前 90 日以内にアンドロゲン（スタノゾロール、ダナゾール、オキサンドロロン、メチルテストステロン、テストステロンなど）を投与した患者。	導入期前 2 週間以内にアンドロゲン（スタノゾロール、ダナゾール、オキサンドロロン、メチルテストステロン、テストステロンなど）の投与を受けた患者。	－	導入期前 2 週間以内に、アンドロゲン（ダナゾール、メチルテストステロン、テストステロンなど）の投与を受けた患者。
本剤投与前 90 日以内に HAE 発作の LTP（C1-INH、弱毒化アンドロゲン又は抗線溶薬）を受けた患者。	導入期前 2 週間以内に HAE 発作の LTP（C1-INH、弱毒化アンドロゲン又は抗線溶薬）を受けた患者。	本剤投与開始後 3 週間以内に HAE 発作の LTP（C1-INH、弱毒化アンドロゲン又は抗線溶薬）を中止することに同意しない患者。	導入期前 2 週間以内に、HAE 発作の LTP（C1-INH、弱毒化アンドロゲン又は抗線溶薬）を受けた患者。
本剤投与前 90 日以内に HAE 発作の短期予防的療法及び／又はオンデマンド療法のため、合計 30 日を超えて C1-INH を使用した患者。本剤投与前 7 日以内に C1-INH を使用した患者。	導入期前 7 日以内に HAE 発作の短期予防的療法（医学的に指示された手順から血管性浮腫の合併症の発現を避けるために使用した C1-INH、弱毒化アンドロゲン又は抗線溶薬）を受けた患者。	－	導入期前 7 日以内に、HAE 発作の短期予防的療法（医学的に指示された手順から血管性浮腫の合併症の発現を避けるために使用した C1-INH、弱毒化アンドロゲン又は抗線溶薬）を受けた患者。

表 2.7.3.3-1　選択除外基準（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験）（続き）

DX-2930-02 試験	DX-2930-03 試験	DX-2930-04 試験	SHP643-302 試験
除外基準			
以下の肝機能検査異常のいずれかを有する患者。 · ALT が ULN の 3 倍超 · AST が ULN の 3 倍超 · 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超（患者がジルベール症候群に罹患していない限り）	以下の肝機能検査異常のいずれかを有する患者。 · ALT が ULN の 3 倍超 · AST が ULN の 3 倍超 · 総ビリルビンが ULN の 2 倍超（ビリルビンの上昇がジルベール症候群に起因する場合を除く）	以下の肝機能検査異常のいずれかを有する患者。 · ALT が ULN の 3 倍超 · AST が ULN の 3 倍超 · 総ビリルビンが ULN の 2 倍超（ビリルビンの上昇がジルベール症候群に起因する場合を除く）	以下の肝機能検査異常のいずれかを有する患者。 · ALT が ULN の 3 倍超 · AST が ULN の 3 倍超 · 総ビリルビンが ULN の 2 倍超（ビリルビンの上昇がジルベール症候群に起因する場合を除く）
－	－	－	本剤又はその成分に対する過敏症を有する患者。
妊娠中又は授乳中の女性患者。	妊娠中又は授乳中の女性患者。	妊娠中又は授乳中の女性患者。	妊娠中又は授乳中の女性患者。
患者の状態が、安全性やコンプライアンスに影響を与える、試験の完遂を妨げる又は試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある（重大な原疾患又は他の主要な併発疾患を有するなど）と治験責任医師が判断した場合。	患者の状態が、安全性やコンプライアンスに影響を与える、試験の完遂を妨げる又は試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある（薬物濫用又は依存歴を有する、重大な原疾患又は他の主要な併発疾患を有するなど）と治験責任医師又は治験依頼者が判断した場合。	患者の状態が、安全性やコンプライアンスに影響を与える、試験の完遂を妨げる又は試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある（薬物濫用又は依存歴を有する、重大な原疾患又は他の主要な併発疾患を有するなど）と治験責任医師又は治験依頼者が判断した場合。	患者の状態が、安全性やコンプライアンスに影響を与える、試験の完遂を妨げる又は試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある（薬物濫用又は依存歴を有する、重大な原疾患又は他の主要な併発疾患を有するなど）と治験責任医師又は治験依頼者が判断した場合。
薬物濫用又は薬物依存の既往歴を有する患者。	－	－	－
ヒト免疫不全ウイルス感染と診断された患者。	－	－	－
活動性肝疾患（急性又は慢性の B 型又は C 型肝炎、アルコール性又は非アルコール性脂肪肝炎）を有する患者。	－	－	－
カテーテルを留置している患者。	－	－	－

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、C1-INH：C1 インヒビター、HAE：遺伝性血管性浮腫、LTP：長期予防的療法、ULN：基準値上限

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

各臨床試験で本剤を投与した被験者の内訳及び治験薬投与中止の理由を表 2.7.3.3-2 に要約した。

DX-2930-02 試験及び DX-2930-03 試験では、全体で 90%を超える被験者が試験を完了した。DX-2930-04 試験では、市販薬への移行により試験完了した被験者は 30%未満であったが、80%以上の被験者が少なくとも 30 ヵ月間の投与を完了した。DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験での試験中止の理由は、主に被験者による同意撤回であった。DX-2930-04 試験の同意撤回の大部分は、本剤の承認に伴う市販薬への移行によるものであった。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、全ての被験者が投与及び治験を完了した。

表 2.7.3.3-2　被験者の内訳（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験）

Category	DX-2930-02 Safety Population (N=38) n (%)		DX-2930-03 ITT Population (N=125) n (%)		DX-2930-04 Safety Population(a) (N=212) n (%)		SHP643-302 Safety Population (N=12) n (%)
	Placebo	Lanadelumab	Placebo	Lanadelumab	Rollover	Nonrollover	Lanadelumab
Randomized subjects	13	25	41	85(b)	NA	NA	NA
Treated subjects	13 (100)	24 (96.0)	41 (100)	84 (98.8)	109 (100.0)	103 (100.0)	12
Completed study	13 (100)	23 (92.0)	35 (85.4)(c)	78 (92.9)(c)	31 (28.4)	25 (24.3)	12
Completed at least 30 months in Study DX-2930-04	NA	NA	NA	NA	90 (82.6)	83 (80.6)	NA
Did not complete study (discontinued)	0	2 (8.0)	6 (14.6)	6 (7.1)	78 (71.6)	78 (75.7)	0
Reason for discontinuation							
Adverse event	0	0	2 (4.9)	1 (1.2)	1 (0.9)	5 (4.9)	0
Lost to follow-up	0	1 (4.0)	0	1 (1.2)	1 (0.9)	1 (1.0)	0
Consent withdrawn	0	0	3 (7.3)	4 (4.8)	71 (65.1)	67 (65.0)	0
Transitioned to commercial product	NA	NA	NA	NA	54 (49.5)	63 (61.2)	NA
Other	NA	NA	NA	NA	17 (15.6)	4 (3.9)	NA
Physician decision	0	0	1 (2.4)	0	2 (1.8)	1 (1.0)	0
Pregnancy	0	0	0	0	3 (2.8)	1 (1.0)	0
Other	0	0	0	0	0	3 (2.9)	0
Screen failure after randomization	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0

出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Tables 14.1.1.1 及び 14.1.2.1、DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 5 及び SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.1.2

n：被験者数、NA：該当せず

(a) DX-2930-03 試験からのロールオーバー被験者 109 例と新規の非ロールオーバー被験者 103 例を含む。

(b) 被験者 1 例は、本剤 150 mg q4wks 投与群に無作為化後、治験薬の初回投与前にスクリーニング脱落と判断された。

(c) DX-2930-04 試験に移行して治療を受けた被験者 109 例（プラセボ投与群 33 例、本剤投与群 76 例）と DX-2930-04 試験には移行せずに DX-2930-03 試験の追跡調査を完了した被験者 4 例（プラセボ投与群 2 例、本剤投与群 2 例）を含む。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性

各臨床試験で治験薬（プラセボ又は本剤）を投与した被験者の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-3 に要約した。

海外 3 試験（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）で本剤又はプラセボを投与した HAE 患者の年齢の平均値は 39.9～40.7 歳であった。これら試験の被験者は女性の方が多く（範囲：62.2%～70.4%）、大多数が白人であった（範囲：90.4%～100%）。

DX-2930-02 試験及び DX-2930-03 試験では、人口統計学的特性は本剤投与群とプラセボ投与群との間で概ね同様であった。

海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）の被験者の大多数は 40 歳以上 65 歳未満の年齢群に分類された。小児被験者（12 歳以上 18 歳未満）は、DX-2930-03 試験では 10 例、DX-2930-04 試験では 21 例であった（ロールオーバー被験者 8 例及び非ロールオーバー被験者 13 例）（表 2.7.3.3-3）。高齢被験者（65 歳以上）は、DX-2930-03 試験では 5 例、DX-2930-04 試験では 11 例（ロールオーバー被験者 6 例及び非ロールオーバー被験者 5 例）であった。DX-2930-02 試験では、治験実施計画書に規定されたとおり、小児（18 歳未満）は含まれず、高齢被験者は 2 例であった。

DX-2930-02 試験の被験者では、体重の中央値（範囲）は 79.30 kg（49.0～161.0 kg）、BMI の中央値（範囲）は 26.90 kg/m^2（17.6～57.0 kg/m^2）であった。DX-2930-03 試験では、体重の中央値（範囲）は 75.50 kg（36.7～150.0 kg）であり、成人被験者のうち過体重（BMI 25.0～30 kg/m^2 未満）が 37.4%（43/115 例）、肥満（BMI 30 kg/m^2 以上）が 31.3%（36/115 例）であった。DX-2930-04 試験では、体重の中央値（範囲）は 75.60 kg（36.7～177.7 kg）であり、成人被験者の約 1/3 の BMI が肥満に分類された。正常と過体重に分類された被験者もそれぞれ全体の約 1/3 を占めた。

海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）で無作為化した小児 23 例の BMI は、全て健康又は過体重（5～95 パーセンタイル（16/23 例）又は肥満（95 パーセンタイル以上）（7/23 例）のいずれかに分類された〔integrated summary of safety（ISS） Table 3.1〕。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、被験者の過半数（58.3%）は 40 歳以上 65 歳未満であり、小児被験者（12 歳以上 18 歳未満）は 1 例、高齢被験者（65 歳以上）は登録されなかった。女性が多く（75.0%）、体重の中央値（範囲）は 62.00 kg（42.0～74.3 kg）であり、成人被験者の過半数（全被験者の 58.3%）の BMI は 18.5～25 kg/m^2 未満（正常）に分類された（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.4.1.1）。

表 2.7.3.3-3　人口統計学的特性（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験）

	Study DX-2930-02 Safety Population		Study DX-2930-03 ITT Population		Study DX-2930-04 Safety Population		SHP643-302 Safety Population
Characteristics	Placebo (N=13) n (%)	Total lanadelumab (N=24) n (%)	Placebo (N=41) n (%)	Total lanadelumab (N=84) n (%)	Rollover (N=109) n (%)	Nonrollover (N=103) n (%)	Lanadelumab (N=12) n (%)
Age (years)							
Mean (SD)	41.2 (13.68)	39.3 (14.11)	40.1 (16.75)	41.0 (13.66)	41.9 (14.74)	39.5 (16.71)	41.9 (12.36)
Median	41.0	36.5	42.4	42.7	43.0	39.7	46.0
(min, max)	(18,71)	(20, 68)	(12, 70)	(12, 73)	(13, 74)	(12, 76)	(16, 58)
Age Category (years)							
<18	-	-	4 (9.8)	6 (7.1)	8 (7.3)(a)	13 (12.6)	1 (8.3)
≥18 to <40	-	-	14 (34.1)	31 (36.9)	38 (34.9)	39 (37.9)	4 (33.3)
≥40 to <65	-	-	21 (51.2)	44 (52.4)	57 (52.3)	46 (44.7)	7 (58.3)
≥65	-	-	2 (4.9)	3 (3.6)	6 (5.5)(b)	5 (4.9)	0
Gender, n (%)							
Male	6 (46.2)	8 (33.3)	7 (17.1)	30 (35.7)	34 (31.2)	35 (34.0)	3 (25.0)
Female	7 (53.8)	16 (66.7)	34 (82.9)	54 (64.3)	75 (68.8)	68 (66.0)	9 (75.0)
Race, n (%)							
White	13 (100)	24 (100)	39 (95.1)	74 (88.1)	99 (90.8)	99 (96.1)	0
Non-white/other	0	0	2 (4.9)	10 (11.9)	10 (9.2)	4 (3.9)	12 (100)
Weight (kg)							
Mean (SD)	75.21 (20.292)	83.14 (25.520)	76.33 (22.669)	82.08 (20.123)	80.08 (21.713)	81.15 (25.558)	61.24 (10.346)
Median	80.00	76.00	70.10	78.45	75.50	76.00	62.00
(min, max)	(49.0, 119.0)	(55.0, 161.0)	(36.7, 146.0)	(46.8, 150.0)	(36.7, 150.0)	(44.2, 177.7)	(42.0, 74.3)
BMI (kg/m^2)							
Mean (SD)	26.39 (6.119)	28.35 (8.204)	27.51 (7.737)	28.65 (6.173)	28.28 (6.840)	28.42 (7.518)	23.80 (5.065)
Median	28.30	26.00	26.71	27.16	27.14	26.23	22.98
(min, max)	(17.6, 34.8)	(18.1, 57.0)	(16.8, 55.0)	(18.3, 47.6)	(16.9, 55.0)	(17.5, 50.3)	(16.9, 34.0)

出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Tables 14.1.2、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.1.3.1、DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 8 及び SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.4.1

BMI：体格指数、ITT：intent-to-treat、max：最大、min：最小、n：該当する被験者数、SD：標準偏差

(a)　DX-2930-03 試験の小児（12～18 歳未満）被験者 10 例のうち、1 例は DX-2930-04 試験に登録された時点で 18 歳を超えていたため、DX-2930-04 試験では成人に分類された。他の 1 例は DX-2930-04 試験に移行しなかった。

(b)　DX-2930-03 試験の 1 例は DX-2930-04 試験に登録された時点で 65 歳を超えていたため、DX-2930-04 試験では 65 歳以上に分類された。

2.7.3.3.1.3 ベースラインの HAE の疾患特性

各臨床試験（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験）において、いずれか治験薬（本剤又はプラセボ）を投与された被験者のベースラインにおける HAE 発作の疾患特性を表 2.7.3.3-4 に要約した。なお、海外第 1b 相試験（DX-2930-02 試験）では、収集された情報の種類が第 3 相試験とは異なっていたため、共通する項目のみを表示した。

海外 3 試験の被験者の大多数（83.8%～90.4%）は HAE I 型であり、一般的な HAE 患者集団と一致していた。思春期に症状が現れた被験者が多く、発症時の平均年齢は 12.6～15.6 歳であった。海外第 3 相試験では、被験者の過半数（61.3%～64.8%）で喉頭発作の病歴が報告されたが、DX-2930-02 試験ではその割合は低かった（45.9%）。報告された HAE 発作の発現回数の平均値は、直近 3 ヵ月間及び直近 12 ヵ月間ともに、DX-2930-02 試験（それぞれ 6.1 回及び 22.3 回）では海外第 3 相試験（それぞれ 9.4～10.5 回及び 34.2～38.8 回）と比較して少なかった。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、被験者の 41.7%が HAE I 型であるが、半数（50.0%）は特定不能であった。HAE の初回発現時の平均年齢は 21.5 歳であり、海外試験の被験者よりやや遅かった。被験者の過半数（58.3%）で喉頭発作の病歴があり、直近 3 ヵ月間及び直近 12 ヵ月間に報告された HAE 発作の発現回数の平均値はそれぞれ 11.3 回及び 42.8 回であった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.4.2.1）。

表 2.7.3.3-4　ベースライン時の HAE 発作の疾患特性

（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験）

	Study DX-2930-02 Safety Population		Study DX-2930-03 ITT Population		Study DX-2930-04 Safety Population		SHP643-302 Safety Population
Characteristics	Placebo (N=13)	Total lanadelumab (N=24)	Placebo (N=41)	Total lanadelumab (N=84)	Rollover (N=109)	Nonrollover (N=103)	Lanadelumab (N=12)
HAE Type, n (%)							
Type I	9 (69.2)	22 (91.7)	38 (92.7)	75 (89.3)	100 (91.7)	89 (86.4)	5 (41.7)
Type II	2 (15.4)	2 (8.3)	3 (7.3)	9 (10.7)	9 (8.3)	12 (11.7)	1 (8.3)
Unspecified-Type I or Type II	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6 (50.0)
Age at onset of symptoms (years)							
Mean (SD)	14.8 (10.42)	16.0 (6.49)	11.2 (8.21)	13.8 (9.61)	13.5 (9.53)	11.6 (7.30)	21.5 (12.86)
Median (min, max)	14.0 (0, 39)	17.0 (1, 27)	8.0 (2, 41)	12.5 (1, 49)	12.0 (1, 49)	11.0 (1, 43)	21.5 (4, 51)
History of laryngeal attack, n (%)							
Yes	6 (46.2)	11 (45.8)	27 (65.9)	54 (64.3)	67 (61.5)	63 (61.2)	7 (58.3)
No	7 (53.8)	13 (54.2)	14 (34.1)	30 (35.7)	42 (38.5)	40 (38.8)	5 (41.7)
Number of HAE attacks in the last month							
Mean (SD)	NA	NA	4.15 (3.978)	3.79 (4.310)	3.8 (4.15)	2.9 (2.89)	3.8 (3.01)
Median (min, max)	NA	NA	3.00 (0, 15)	3.00 (0, 30)	3.0 (0, 30)	2.0 (0, 12)	3.5 (1, 12)
Number of HAE attacks in the last 3 months							
Mean (SD)	6.3 (8.88)	6.0 (6.97)	11.46 (10.824)	10.10 (12.346)	10.4 (11.89)	8.3 (8.97)	11.3 (10.76)
Median (min, max)	4.0 (0, 35)	4.5 (1, 36)	8.00 (0, 44)	6.50 (0, 90)	7.0 (0, 90)	6.0 (0, 50)	7.5 (2, 40)
Number of HAE attacks in the last 12 months							
Mean (SD)	22.7 (35.92)	22.1 (29.09)	45.46 (43.441)	35.61 (46.520)	37.7 (45.96)	30.4 (34.16)	42.8 (40.65)
Median (min, max)	12.0 (3, 140)	12.5 (3,144)	30.00 (0, 185)	24.00 (0, 365)	24.0 (0, 365)	20.0 (1, 200)	26.5 (8, 150)

出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.1.4 及び Table 14.1.5、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.1.4.1、DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 11 及び SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.4.2

HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、max：最大、min：最小、n：被験者数、NA：該当せず、SD：標準偏差

海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）では、HAE 発作発現率の平均値（SD）は 3.05（2.657）～3.66（2.611）回／月、ベースラインの発作発現率が 3 回以上／月であった被験者は 39.2%～52.0%であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 8 及び DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 11）。また、試験開始前に LTP 使用歴のある被験者が大多数で、C1-INH のみを使用した被験者が 48.0%～50.0%であった（表 2.7.3.3-5）。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、半数の被験者（50.0%）が LTP の使用歴を有しており、その全例が抗線溶薬を使用していた。

表 2.7.3.3-5　長期予防的療法の使用歴
（DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験）

	Study DX-2930-03 ITT Population		Study DX-2930-04 Safety Population		SHP643-302 Safety Population
	Placebo (N=41)	Total lanadelumab (N=84)	Rollover (N=109)	Nonrollover (N=103)	Lanadelumab (N=12)
Prior Long-term Prophylactic Treatment Category, n (%)					
C1-INH only	22 (53.7)	38 (45.2)	53 (48.6)	53 (51.5)	0
Oral Therapy	1 (2.4)	3 (3.6)	4 (3.7)	9 (8.7)	6 (50.0)
C1-INH and Oral Therapy	1 (2.4)	5 (6.0)	5 (4.6)	2 (1.9)	0
No LTP use	17 (41.5)	38 (45.2)	47 (43.1)	39 (37.9)	6 (50.0)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.1.3.1、DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 12 及び SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.4.2
C1-INH：C1 インヒビター、ITT：intent-to-treat、NA：該当せず、LTP：長期予防的療法、n/N：被験者数
注：経口治療には、アンドロゲンと抗線溶薬を含む。

2.7.3.3.2 海外第 3 相試験の有効性の結果の比較

本剤の有効性は、有効性評価を主目的として計画された海外第 3 相二重盲検プラセボ対照ピボタル試験（DX-2930-03 試験）、効果の持続性の評価を含む有効性評価を副次目的とした海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）、有効性評価を探索的評価項目とした海外第 1b 相反復投与試験（DX-2930-02 試験）及び日本人の有効性評価を目的とした国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）で構成される（表 2.7.3.1-1）。

各試験で評価した有効性評価項目を表 2.7.3.3-6 に要約した。

2 つの海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）は試験デザイン（プラセボ対照／非盲検等）や検討した評価項目が異なるため、併合解析は困難であった。本項では、特定の有効性評価項目について海外第 3 相試験全体でみられた類似性や傾向を説明する。第 1b 相試験（DX-2930-02 試験）はその試験目的から 2 回のみの投与であり評価項目も異なること、国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）は例数が限られていることから、本剤の有効性を直接的に比較することは困難であるため別途要約する（2.7.3.2.3 及び 2.7.3.3.4）。

2 つの海外第 3 相試験の関係を図 2.7.3.1-2 に示した。DX-2930-03 試験では、Day 0（治験薬の初回投与日）から Day 182（最終投与日である Day 168 の 2 週間後）を投与期間と定義

して、有効性評価期間とした。DX-2930-04 試験の有効性解析では、ロールオーバー被験者の投与期間を更に「投与－待機」期間と定期投与期間の 2 つに分けた。「投与－待機」期間は、治験薬の初回投与日である Day 0（DX-2930-03 試験の Day 182 と同日）から 2 回目投与の直前までとした。定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとした。

2 つの海外第 3 相試験の有効性評価項目の比較では、DX-2930-04 試験についてはロールオーバー安全性解析対象集団（定期投与期間）を用いて有効性の持続性を評価した。

表 2.7.3.3-6　有効性評価項目の概要

有効性評価項目	海外第 1b 相 試験 DX-2930-02	海外第 3 相 ピボタル試験 DX-2930-03(a)	海外第 3 相 継続投与試験 DX-2930-04(b)	国内第 3 相 試験 SHP643-302
投与期間中（Day 0～182）に、治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数(a)	－	主要	副次	その他
定常状態期間中（Day 70～182）に、治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数	－	主要 感度分析	副次	その他
投与期間中に、治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現回数	－	主要な副次 （第 1 位）	副次	その他
投与期間中に、治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現回数	－	主要な副次 （第 2 位）	副次	その他
投与期間中に、治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数	－	探索的	副次	その他
投与期間中の無発作日数の割合	－	探索的	探索的	その他
投与期間中に、治験責任医師が確認した HAE 発作を発現しなかった被験者の割合	－	探索的	探索的	主要
導入期間及び投与期間中に、治験責任医師が確認した HAE 発作の特徴〔発作持続期間、重症度、発現部位、急性発作治療使用の有無、支持療法使用の有無、喉頭発作〕	－	探索的	探索的	その他
健康関連 QOL（AE-QoL）	－	探索的	探索的	その他
Day 0～初回発現までの期間	－	－	副次	その他
1 週間あたりの HAE 発作の発現回数	探索的	－	－	－

AE-QoL：血管性浮腫に伴う QOL、HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、QOL：quality of life

(a)　DX-2930-03 試験における ITT 解析対象集団の投与期間は Day 0～182 とした。

(b)　DX-2930-04 試験におけるロールオーバー安全性解析対象集団の投与期間は定期投与期間（2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日まで）とした。非ロールオーバー安全性解析対象集団の投与期間は Day 0（DX-2930-04 試験における本剤の初回投与日）～924 の来院又は早期中止日の早い日までとした。

2.7.3.3.2.1 投与期間及び定常状態期間における治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数

2.7.3.2.1.1 に記載したとおり、DX-2930-03 試験の投与期間中（26 週間）の HAE 発作発現率の最小二乗平均値は、プラセボ投与群と比較して、3 つの本剤投与群全てで統計学的に有意に低かった（表 2.7.3.2-1）。

DX-2930-03 試験の ITT 解析対象集団の投与期間中の発作発現率の平均値と、DX-2930-04 試験のロールオーバー安全性解析対象集団の定期投与期間中（2 回目投与～最終投与）の発作発現率の平均値を表 2.7.3.3-7 に示した。

DX-2930-04 試験では、DX-2930-03 試験から移行した全てのロールオーバー被験者に、定期投与期間中に本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与した。定期投与期間（2 回目投与～最終投与）の長さは、HAE 発作の初回発現までの期間によって被験者ごとに異なった。ロールオーバー被験者における DX-2930-04 試験の合計投与期間（人年）は 2935.9 ヵ月であったが、移行前の DX-2930-03 試験の間に更に 713.9 ヵ月の投与を受けていた。DX-2930-04 試験の定期投与期間中、本剤投与群からのロールオーバー被験者及びプラセボ投与群からのロールオーバー被験者の全てで、HAE 発作発現率の平均値が低値で維持され（表 2.7.3.3-7）、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与の有効性が示された。

表 2.7.3.3-7　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）

	Study DX-2930-03 (pivotal efficacy study) ITT Population		Study DX-2930-04 (supportive efficacy study) Rollover Safety Population		
Treatment	Run-in period(c) HAE attack rate(d) Mean (SD)	Treatment period HAE attack rate(d) Mean (SD)	Current Treatment(a) (Prior treatment)(b)	Subject-time (Months)	Treatment period HAE attack rate(d) Mean (SD)
Placebo (N=41)	4.02 (3.265)	2.46 (2.079)	Lanadelumab 300 mg q2wks (Placebo) (N=33)	980.0	0.34 (0.850)
Lanadelumab 150 mg q4wks (N=28)	3.22 (1.830)	0.48 (0.627)	Lanadelumab 300 mg q2wks (150 mg q4wks) (N=26)	687.5	0.20 (0.329)
Lanadelumab 300 mg q4wks (N=29)	3.71 (2.507)	0.60 (0.801)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q4wks) (N=25)	639.5	0.32 (0.494)
Lanadelumab 300 mg q2wks (N=27)	3.52 (2.327)	0.31 (0.505)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wks) (N=25)	628.8	0.19 (0.409)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.1 及び DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 20

HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、 SD：標準偏差

(a) DX-2930-04 試験では、本剤 300 mg を 2 週に 1 回非盲検下で投与した。

(b) ロールオーバー安全性解析対象集団の DX-2930-03 試験登録時の投与群を示す。

(c) DX-2930-03 試験の導入期間は、DX-2930-03 試験の被験者及び DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者のベースラインである。

(d) HAE 発作の発現率は、月あたりの発作回数を示す。1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。DX-20930-04 試験の投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、定期投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその定期投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。

DX-2930-03 試験では、定常状態期間（Day 70～182）の HAE 発作発現率はプラセボ投与群に比べて全ての本剤投与群で大幅に低下し、その低下率は本剤 300 mg q2wks 投与群（91.5%）で最大であった（図 2.7.3.2-2）。DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者の HAE 発作発現率は、DX-2930-03 試験の導入期間（ベースライン）と比較して定期投与期間の定常状態期間で大幅に低下した（92.730%）（表 2.7.3.2-9）。ロールオーバー被験者の定期投与期間全体の

HAE 発作発現率のベースラインからの低下率の平均値（SD）は 92.379（12.8144）%であった。

2.7.3.2.2.1 に示したとおり、非ロールオーバー被験者でも発作発現率の低下がみられた。非ロールオーバー被験者全体におけるベースラインの発作発現率の平均値は 2.55 回／月、投与期間中の発作発現率の平均値は 0.22 回／月であり、ベースラインから 81.960（96.7612）%低下した（表 2.7.3.2-9）。発作発現率は LTP 使用歴にかかわらずほぼ同程度であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.3）。定常状態期間の発作発現率の低下率は更に大きく、ベースラインからの低下率の平均値（SD）は 91.946（16.5709）%であった（表 2.7.3.2-9）。

2.7.3.3.2.2 投与期間中に治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現回数

2.7.3.2.1.1 に記載したとおり、DX-2930-03 試験では、治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現率の最小二乗平均値は、プラセボ投与群と比較して、全ての本剤投与群で統計学的に有意に低かった（表 2.7.3.2-1）。

海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）における急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現率の平均値を表 2.7.3.3-8 に示した。DX-2930-03 試験の結果と同様に、DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者では、DX-2930-03 試験での投与群を問わず、定期投与期間に急性発作治療を要する HAE 発作の発現が少なかった。

表 2.7.3.3-8　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に急性発作治療を必要とした治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）

	Study DX-2930-03 (pivotal efficacy study) ITT Population		Study DX-2930-04 (supportive efficacy study) Rollover Safety Population		
Treatment	Run-in period(c) HAE attack rate(d) Mean (SD)	Treatment period HAE attack rate(d) Mean (SD)	Current treatment(a) (Prior treatment)(b)	Subject-time (Months)	Treatment period HAE attack rate(d) Mean (SD)
Placebo (N=41)	3.60 (3.485)	2.21 (2.156)	Lanadelumab 300 mg q2wks (Placebo) (N=33)	980.0	0.24 (0.526)
Lanadelumab 150 mg q4wks (N=28)	2.39 (1.916)	0.33 (0.523)	Lanadelumab 300 mg q2wks (150 mg q4wks) (N=26)	687.5	0.13 (0.263)
Lanadelumab 300 mg q4wks (N=29)	3.46 (2.740)	0.51 (0.793)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q4wks) (N=25)	639.5	0.26 (0.467)
Lanadelumab 300 mg q2wks (N=27)	3.11 (2.589)	0.26 (0.505)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wks) (N=25)	628.8	0.17 (0.405)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.3.1 及び DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.3.2
HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、 SD：標準偏差
(a) DX-2930-04 試験では、本剤 300 mg を 2 週に 1 回非盲検下で投与した。
(b) ロールオーバー安全性解析対象集団の DX-2930-03 試験登録時の投与群を示す。
(c) DX-2930-03 試験の導入期間は、DX-2930-03 試験の被験者及び DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者のベースラインである。
(d) HAE 発作の発現率は、月あたりの発作回数を示す。1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。DX-20930-04 試験の投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、定期投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその定期投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。

なお、DX-2930-04 試験の非ロールオーバー被験者でも同様に、投与期間中に急性発作治療を必要とした HAE 発作発現率は低く、平均値（SD）で 0.21（0.517）回、中央値で 0.03 回（範囲：0.0～3.5 回）であった（表 2.7.3.2-10）。

2.7.3.3.2.3 投与期間中（Day 0～182）に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現回数

2.7.3.2.1.1 に記載したとおり、DX-2930-03 試験では、中等度又は重度の HAE 発作（HAARP の定義に基づく治験責任医師の判定）の発現率の平均値は、プラセボ投与群と比較して、本剤投与群各群で統計学的に有意に低かった（表 2.7.3.2-1）。

海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）の中等度又は重度の HAE 発作の発現率の平均値を表 2.7.3.3-9 に示した。DX-2930-03 試験の結果と同様に、DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者では、DX-2930-03 試験での投与群を問わず、定期投与期間の中等度又は重度の HAE 発作の発現率は低かった。

表 2.7.3.3-9　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現回数
（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）

	Study DX-2930-03 (pivotal efficacy study) ITT Population		Study DX-2930-04 (supportive efficacy study) Rollover Safety Population		
Treatment	Run-in period(c) HAE attack rate(d) Mean (SD)	Treatment period HAE attack rate(d) Mean (SD)	Current Treatment(a) (Prior treatment)(b)	Subject-time (Months)	Treatment period HAE attack rate(d) Mean (SD)
Placebo (N=41)	2.34 (2.147)	1.42 (1.252)	Lanadelumab 300 mg q2wks (Placebo) (N=33)	980.0	0.27 (0.690)
Lanadelumab 150 mg q4wks (N=28)	2.38 (1.867)	0.37 (0.526)	Lanadelumab 300 mg q2wks (150 mg q4wks) (N=26)	687.5	0.14 (0.270)
Lanadelumab 300 mg q4wks (N=29)	2.58 (2.396)	0.37 (0.551)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q4wks) (N=25)	639.5	0.22 (0.367)
Lanadelumab 300 mg q2wks (N=27)	2.17 (2.228)	0.25 (0.482)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wks) (N=25)	628.8	0.17 (0.407)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.4.1 及び DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.4.2
HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、 SD：標準偏差
(a) DX-2930-04 試験では、本剤 300 mg を 2 週に 1 回非盲検下で投与した。
(b) ロールオーバー安全性解析対象集団の DX-2930-03 試験登録時の投与群を示す。
(c) DX-2930-03 試験の導入期間は、DX-2930-03 試験の被験者及び DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者のベースラインである。
(d) HAE 発作の発現率は、月あたりの発作回数を示す。1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。DX-20930-04 試験の投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、定期投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその定期投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。

なお、DX-2930-04 試験の非ロールオーバー被験者では、中等度又は重度の HAE 発作発現率の平均値（SD）は、ベースラインで 1.68（2.430）回／月、投与期間中で 0.19（0.512）回／月であり、ベースラインから 76.852%低下した。また、投与期間中の中等度又は重度の HAE 発作発現率の中央値は 0.03 回であり、ベースラインから 98.028%低下した（表 2.7.3.2-11）。

2.7.3.3.2.4 投与期間中に治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数

2.7.3.2.1.2 に記載したとおり、DX-2930-03 試験では、投与期間中の著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現率の平均値は、プラセボ投与群と比較して、本剤投与群各群で統計学的に有意に低かった。

海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）の著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現率の平均値を表 2.7.3.3-10 に示した。DX-2930-03 試験の結果と同様に、DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者では、DX-2930-03 試験での投与群を問わず、定期投与期間の著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現率は低かった。

表 2.7.3.3-10　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数
（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）

	Study DX-2930-03 (pivotal efficacy study) ITT Population		Study DX-2930-04 (supportive efficacy study) Rollover Safety Population		
Treatment	Run-in period(c) HAE attack rate(d) Mean (SD)	Treatment period HAE attack rate(d) Mean (SD)	Current Treatment(a) (Prior treatment)(b)	Subject-time (Months)	Treatment period HAE attack rate(d) Mean (SD)
Placebo (N=41)	0.39 (0.959)	0.29 (0.584)	Lanadelumab 300 mg q2wks (Placebo) (N=33)	980.0	0.03 (0.092)
Lanadelumab 150 mg q4wks (N=28)	0.55 (1.090)	0.05 (0.130)	Lanadelumab 300 mg q2wks (150 mg q4wks) (N=26)	687.5	0.03 (0.080)
Lanadelumab 300 mg q4wks (N=29)	0.45 (1.089)	0.03 (0.075)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q4wks) (N=25)	639.5	0.05 (0.096)
Lanadelumab 300 mg q2wks (N=27)	0.39 (0.740)	0.06 (0.191)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wks) (N=25)	628.8	0.03 (0.070)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.7.1 及び DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.5.2
HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、 SD：標準偏差
(a) DX-2930-04 試験では、本剤 300 mg を 2 週に 1 回非盲検下で投与した。
(b) ロールオーバー安全性解析対象集団の DX-2930-03 試験登録時の投与群を示す。
(c) DX-2930-03 試験の導入期間は、DX-2930-03 試験の被験者及び DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者のベースラインである。
(d) HAE 発作の発現率は、月あたりの発作回数を示す。1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。DX-20930-04 試験の投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、定期投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその定期投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。

DX-2930-03 試験の定常状態期間（Day 70～182）の著しい病的状態を伴う HAE 発作発現率は、プラセボ投与群と比較して、全ての本剤投与群で大幅に低下し、その低下率は本剤 300 mg q2wks 投与群で 90.6%と最大であった（表 2.7.3.2-2）。DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者における著しい病的状態を伴う HAE 発作発現率も、DX-2930-03 試験の導入期間（ベースライン）と比較して定常状態期間で大幅に低下した（95.654%）（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.5.7）。

なお、DX-2930-04 試験の非ロールオーバー被験者では、投与期間中の著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現率の平均値（SD）は、0.04（0.103）回／月と非常に少なかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.5.3）。定常状態期間中も、著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現率の平均値は 0.04（0.100）回／月と低値で推移した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.5.7）。

2.7.3.3.2.5 投与期間に無発作であった被験者の数及び割合

DX-2930-03 試験では、投与期間（Day 182 まで）のあらかじめ規定した時点（1 ヵ月後及び 3 ヵ月後）で無発作であった被験者の割合は、プラセボ投与群と比較して、3 つの本剤投与群全てで大きかった（表 2.7.3.3-11）。

DX-2930-04 試験のロールオーバー安全性解析対象集団では、無発作期間は、定期投与期間が開始される非盲検下での 2 回目投与を起点とした。DX-2930-03 試験の本剤投与群からのロールオーバー被験者では、非盲検下での 2 回目投与の 1 ヵ月後、3 ヵ月後、定期投与期間全体のいずれにおいても、無発作であった被験者の割合は高かった。

DX-2930-03 試験のプラセボ投与群からのロールオーバー被験者でも、被験者の 30.3%が DX-2930-04 試験の定期投与期間に無発作であり、本剤投与群からのロールオーバー被験者における無発作の被験者の割合（30.4%～45.8%）と同程度であった。

表 2.7.3.3-11　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に無発作であった被験者数及び割合
（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）

	Study DX-2930-03 (pivotal efficacy study) ITT Population				Study DX-2930-04 (supportive efficacy study) Rollover Safety Population			
	Treatment				Current treatment (Prior treatment)			
Percentage of attack free subjects Parameter	Placebo (N=41)	Lanadelumab 150 mg q4wks (N=28)	Lanadelumab 300 mg q4wks (N=29)	Lanadelumab 300 mg q2wks (N=27)	Lanadelumab 300 mg q2wks (Placebo) (N=33)	Lanadelumab 300 mg q2wks (150 mg q4wks) (N=26)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q4wks) (N=25)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wk) (N=25)
Attack-free during the treatment period n (%)	1 (2.4)	11 (39.3)	9 (31.0)	12 (44.4)	10 (30.3)	9 (34.6)	7 (30.4)	11 (45.8)
Attack-free 1 month n (%)	5 (12.2)	13 (46.4)	14 (48.3)	18 (66.7)	24 (72.7)	17 (65.4)	15 (65.2)	15 (62.5)
Attack-free 3 months n (%)	3 (7.3)	11 (39.3)	10 (34.5)	13 (48.1)	17 (51.5)	15 (57.7)	9 (39.1)	13 (54.2)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.15.1 及び DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.14.2
ITT：intent-to-treat、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与
注：1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。
ロールオーバー安全性解析対象集団は DX-2930-03 試験から移行した被験者である。
期間中に中止した被験者はその期間の非レスポンダーとみなした。
DX-2930-04 試験では、本剤 300 mg を 2 週に 1 回非盲検下で投与した。
ロールオーバー安全性解析対象集団の DX-2930-03 試験登録時の投与群を示す。
ロールオーバー被験者の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとする。

なお、非ロールオーバー被験者では、LTP 使用歴を問わず、DX-2930-04 試験の投与期間の 1 ヵ月、3 ヵ月及び 6 ヵ月の時点で無発作であった被験者の割合は、それぞれ 75.7%、65.0%及び 56.3%と高かった。非ロールオーバー被験者全体では、被験者の 39.8%（41/103 例）が投与期間中に無発作であった（表 2.7.3.2-14）。

2.7.3.3.2.6 無発作日数の割合

DX-2930-03 試験では、無発作日数の割合の平均値（SD）はプラセボ投与群より本剤投与群各群で高く、本剤 150 mg q4wks 投与群で 95.96（5.845）%、本剤 300 mg q4wks 投与群で 96.01（4.810）%、本剤 300 mg q2wks 投与群で 97.58（4.68）%、プラセボ投与群で 80.72（15.830）%であった（表 2.7.3.3-12）。また、DX-2930-03 試験では全ての被験者に急性発作治療を許可していたが、急性発作治療の回数はプラセボ投与群で多かった（図 2.7.3.2-10）。

DX-2930-04 試験における DX-2930-03 試験の本剤投与群からのロールオーバー被験者では、DX-2930-03 試験の結果と同様に、無発作日数の割合の平均値（SD）は 96.87（5.423）%～98.49（3.139）%であった。プラセボ投与群からのロールオーバー被験者では、HAE 無発作日数の割合の平均値（SD）は 96.85（8.562）%であり、本剤投与群からのロールオーバー被験者と同程度であった（表 2.7.3.3-12）。

なお、DX-2930-04 試験の非ロールオーバー被験者では、無発作日数の割合の平均値（SD）は 97.75（6.264）%で高かった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.12.6）。

表 2.7.3.3-12　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した HAE 発作が発現しなかった日数（無発作日数）及びその割合（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）

	Study DX-2930-03 (pivotal efficacy study) ITT Population				Study DX-2930-04 (supportive efficacy study) Rollover Safety Population			
	Treatment				Current treatment (Prior treatment)			
Efficacy Endpoint Statistic	Placebo (N=41)	Lanadelumab 150 mg q4wks (N=28)	Lanadelumab 300 mg q4wks (N=29)	Lanadelumab 300 mg q2wks (N=27)	Lanadelumab 300 mg q2wk (Placebo) (N=33)	Lanadelumab 300 mg q2wk (150 mg q4wks) (N=26)	Lanadelumab 300 mg q2wk (300 mg q4wks) (N=25)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wk) (N=25)
Percentage of HAE attack free days								
Mean (SD)	80.72 (15.830)	95.96 (5.845)	96.01 (4.810)	97.58 (4.687)	96.85 (8.562)	98.21 (3.006)	96.87 (5.423)	98.49 (3.139)
Median	86.49	98.11	97.79	99.46	99.55	99.66	99.37	99.82
min, max	45.1, 100.0	79.2, 100.0	83.0, 100.0	78.6, 100.0	51.6,100.0	87.5,100.0	80.4,100.0	87.1,100.0

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.14.1 及び DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.12.5

HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、max：最大値、min：最小値、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、SD：標準偏差

注：HAE 無発作日数の割合は、投与期間のうち HAE 発作を発現しなかった日数を投与期間の日数で除して算出した。

DX-2930-04 試験では、本剤 300 mg を 2 週に 1 回非盲検下で投与した。

ロールオーバー安全性解析対象集団の DX-2930-03 試験登録時の投与群を示す。

ロールオーバー被験者の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとする。

2.7.3.3.2.7 被験者ごとにみた HAE 発作の特徴

HAE 発作の持続時間

HAE 発作の持続時間については、急性発作に対する C1-INH 等の急性発作治療の有無が交絡因子である可能性がある。DX-2930-03 試験の本剤投与群各群では、プラセボ投与群と比較して急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現回数が少なかった。しかし、DX-2930-03 試験で治験責任医師が確認した HAE 発作の持続時間が 12 時間又は 24 時間を超えた被験者の割合は、プラセボ投与群より本剤投与群各群で小さかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.13.1）。

DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者では、定期投与期間に発作の持続時間が 12 時間、24 時間又は 48 時間を超えた被験者の割合はそれぞれ 9.4%、25.5%及び 20.8%であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.10.2）。

なお、非ロールオーバー被験者では、発作の持続時間が 12 時間、24 時間又は 48 時間を超えた被験者の割合はそれぞれ 10.7%、21.4%及び 17.5%であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.10.3）。

HAE 発作を発現しなかった被験者

DX-2930-03 試験では、HAE 発作を発現しなかった被験者の割合は、プラセボ投与群（2.4%）より本剤投与群（31.0%～44.4%）で大きかった（図 2.7.3.2-7）。定常状態期間に無発作であった被験者の割合は、本剤投与群では 44.8%～76.9%、プラセボ投与群では 2.7%であった。

DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者では、定期投与期間に HAE 発作を発現しなかった被験者の割合は 34.9%であり、高い割合を維持していた。定期投与期間に無発作であった被験者の割合は、本剤投与群のうち本剤 300 mg q2wks 投与群からのロールオーバー被験者で最も大きかった（45.8%、11/24 例）。なお、プラセボ投与群からのロールオーバー被験者のうち定期投与期間に無発作であった被験者は 30.3%（10/33 例）であった（表 2.7.3.3-13）。

なお、非ロールオーバー被験者では、投与期間中に無発作であった被験者の割合は 39.8%であり、定常状態期間に無発作であった被験者の割合は 45.4%と大きかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.11.3 及び Table 14.2.12.3）。

HAE 発作の重症度

DX-2930-03 試験では、投与期間中に発現した HAE 発作の最大重症度が中等度であった被験者の割合はプラセボ投与群より本剤投与群で小さく、重度であった被験者の割合もプラセボ投与群より 3 つの本剤投与群全てで小さかった（表 2.7.3.3-13）。定常状態期間中に発現した HAE 発作の最大重症度が中等度又は重度であった被験者の割合も同様であった（図 2.7.3.2-8）。

DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者では、定期投与期間に発現した HAE 発作の最大重症度が中等度であった被験者の割合は 33.3%～39.4%、重度であった被験者の割合は 15.4%～26.1%であった（表 2.7.3.3-13）。定常状態期間中に発現した HAE 発作の最大重症度が中等度又は重度であった被験者の割合も同様であった。

表 2.7.3.3-13　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した HAE 発作の最大重症度（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）

	Study DX-2930-03 (pivotal efficacy study) ITT Population				Study DX-2930-04 (supportive efficacy study) Rollover Safety Population			
	Treatment				Current treatment (Prior treatment)			
Efficacy Endpoint Characteristics	Placebo (N=41)	Lanadelumab 150 mg q4wks (N=28)	Lanadelumab 300 mg q4wks (N=29)	Lanadelumab 300 mg q2wks (N=27)	Lanadelumab 300 mg q2wks (Placebo) (N=33)	Lanadelumab 300 mg q2wks (150 mg q4wks) (N=26)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q4wks) (N=25)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wk) (N=25)
Maximum HAE Attack Severity								
Mild, n (%)	1 (2.4)	2 (7.1)	6 (20.7)	3 (11.1)	3 (9.1)	3 (11.5)	2 (8.7)	1 (4.2)
Moderate, n (%)	25 (61.0)	10 (35.7)	10 (34.5)	10 (37.0)	13 (39.4)	10 (38.5)	9 (39.1)	8 (33.3)
Severe, n (%)	14 (34.1)	5 (17.9)	4 (13.8)	2 (7.4)	7 (21.2)	4 (15.4)	6 (26.1)	4 (16.7)
No Attacks, n (%)	1 (2.4)	11 (39.3)	9 (31.0)	12 (44.4)	10 (30.3)	9 (34.6)	6 (26.1)	11 (45.8)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.13.1 及び DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.10.2

HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、n：被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与

注：DX-2930-04 試験では、本剤 300 mg を 2 週に 1 回非盲検下で投与した。

ロールオーバー安全性解析対象集団の DX-2930-03 試験登録時の投与群を示す。

ロールオーバー被験者の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとする。

なお、非ロールオーバー被験者では、投与期間中に発現した HAE 発作の最大重症度が中等度であった被験者の割合は 32.0%、重度であった被験者の割合は 21.4%と小さかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.10.3）。定常状態期間中に発現した HAE 発作の最大重症度が中等度又は重度であった被験者の割合も同様であった。

2.7.3.3.2.8 事象ごとにみた HAE 発作の特徴

HAE 発作の発現部位

DX-2930-03 試験の投与期間中に発現した HAE 発作の主な発現部位は、4 つの投与群の全てで末梢及び腹部であった。全体的な HAE 発作の発現回数の減少と同様に、DX-2930-03 試験の投与期間中及び定常状態期間中に喉頭発作が発現した被験者は、プラセボ投与群より本剤投与群で少なかった（表 2.7.3.3-14）。

DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者では、DX-2930-03 試験の結果と一致して、HAE 発作の主な発現部位は末梢と腹部であった。定期投与期間中に HAE 発作が発現したロールオーバー被験者 69 例のうち、喉頭発作は 12 例に 21 回発現した（表 2.7.3.3-14）。また、定常状態期間中の喉頭発作は少なく、9 例に 12 回発現した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.9.5）。

なお、非ロールオーバー被験者でも同様に、HAE 発作の主な発現部位は末梢及び腹部であった。投与期間中に HAE 発作が発現した非ロールオーバー被験者 62 例のうち、喉頭発作は 18 例に 41 回発現した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.8.6）。また、定常状態期間中には喉頭発作は 15 例に 33 回発現した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.9.6）。

表 2.7.3.3-14　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現部位（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）

	Study DX-2930-03 (pivotal efficacy study) ITT Population				Study DX-2930-04 (supportive efficacy study) Rollover Safety Population			
	Treatment				Current treatment (Prior treatment)			
Efficacy Endpoint Characteristics	Placebo (N=41)	Lanadelumab 150 mg q4wks (N=28)	Lanadelumab 300 mg q4wks (N=29)	Lanadelumab 300 mg q2wks (N=27)	Lanadelumab 300 mg q2wks (Placebo) (N=33)	Lanadelumab 300 mg q2wks (150 mg q4wks) (N=26)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q4wks) (N=25)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wks) (N=25)
HAE Attacks, n (%) m	40 (97.6) 572	17 (60.7) 84	20 (69.0) 105	15 (55.6) 46	23 (69.7) 228	17 (65.4) 152	16 (69.6) 159	13 (54.2) 110
HAE Attack Derived Location(a), n (%) m								
Abdominal	35 (85.4) 243	14 (50.0) 38	17 (58.6) 77	9 (33.3) 22	17 (73.9) 138	13 (76.5) 60	15 (93.8) 132	11 (84.6) 82
Laryngeal	9 (22.0) 15	1 (3.6) 3	2 (6.9) 2	3 (11.1) 4	4 (17.4) 4	2 (11.8) 9	4 (25.0) 4	2 (15.4) 4
Peripheral	37 (90.2) 314	10 (35.7) 43	12 (41.4) 26	9 (33.3) 20	15 (65.2) 86	12 (70.6) 83	7 (43.8) 23	9 (69.2) 24

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.13.6 及び DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.8.5

HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、m：発作発現回数、n：発作発現被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与

注：DX-2930-04 試験では、本剤 300 mg を 2 週に 1 回非盲検下で投与した。

ロールオーバー安全性解析対象集団の DX-2930-03 試験登録時の投与群を示す。

HAE 発作の発現率は、月あたりの発作回数を示す。1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。DX-20930-04 試験の投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、定期投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその定期投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。

ロールオーバー被験者の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとする。

(a)　主要又は副次の発作部位が喉頭であると報告された場合に、derived location（発作由来部位）を喉頭とした。それ以外は、derived location は主要部位とした。

急性発作治療の使用

DX-2930-03 試験では、投与期間中の HAE 発作の発現回数及び急性発作治療の使用回数は、プラセボ投与群より本剤投与群各群で有意に少なかった。

表 2.7.3.3-15 に示すとおり、DX-2930-04 試験に移行後も、急性発作治療の使用は低値で推移した。DX-2930-03 試験のプラセボ投与群では、投与期間中、HAE 発作は 40 例（97.6%）に 572 回発現し、被験者の 65.9%が急性発作治療を使用した。その内訳は、イカチバントが 172 回の HAE 発作で、血漿由来 C1-INH が 362 回の HAE 発作で使用された。DX-2930-04 試験では、DX-2930-03 試験のプラセボ投与群からのロールオーバー被験者における急性発作治療を必要とした HAE 発作回数は減少した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書 Table 14.2.3.2）。プラセボ投与群からのロールオーバー被験者では、定期投与期間中に 33 例のうち 23 例（69.7%）に HAE 発作が 237 回発現し、17 例 125 回の発作でイカチバントが、13 例 80 回の発作で C1-INH が使用された（表 2.7.3.3-15）。

なお、非ロールオーバー被験者でも同様に、103 例のうち 67 例（65.0%）に HAE 発作が 559 回発現し、44 例 334 回の発作でイカチバントが、33 例 245 回の発作で C1-INH が使用された（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.10.6）。定常状態期間には、非ロールオーバー被験者のうち 53 例（54.6%）に HAE 発作が 448 回発現し、38 例 293 回の HAE 発作でイカチバントが、26 例 190 回の発作で C1-INH が使用された（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.9.6）。

表 2.7.3.3-15　投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に使用された急性発作治療
（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）

	Study DX-2930-03 (pivotal efficacy study) ITT Population				Study DX-2930-04 (supportive efficacy study) Rollover Safety Population			
	Treatment				Current treatment (Prior treatment)			
Efficacy Endpoint Characteristics	Placebo (N=41)	Lanadelumab 150 mg q4wks (N=28)	Lanadelumab 300 mg q4wks (N=29)	Lanadelumab 300 mg q2wks (N=27)	Lanadelumab 300 mg q2wks (Placebo) (N=33)	Lanadelumab 300 mg q2wks (150 mg q4wks) (N=26)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q4wks) (N=25)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wks) (N=25)
HAE Attacks, n (%) m	40 (97.6) 572	17 (60.7) 84	20 (69.0) 105	15 (55.6) 46	23 (69.7) 237	17 (65.4) 155	17 (73.9) 162	13 (54.2) 112
Use of Rescue Medication to Treat HAE Attacks, n (%) m								
Ecallantide	5 (12.2) 12	1 (3.6) 1	6 (20.7) 18	0 (0.0) 0	2 (8.7) 4	1 (5.9) 2	5 (29.4) 24	1 (7.7) 1
Icatibant	27 (65.9) 172	9 (32.1) 25	11 (37.9) 69	10 (37.0) 20	17 (73.9) 125	6 (35.3) 25	11 (64.7) 96	10 (76.9) 37
Nano-filtered or plasma-derived C1-INH	27 (65.9) 362	7 (25.0) 31	4 (13.8) 7	6 (22.2) 26	13 (56.5) 80	9 (52.9) 67	7 (41.2) 9	5 (38.5) 64
Recombinant C1-INH	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (3.4) 1	0 (0.0) 0	2 (8.7) 8	2 (11.8) 4	0 (0.0) 0	1 (7.7) 2
Fresh frozen plasma	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.13.6 及び DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.10.5

C1-INH：C1 インヒビター、HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、m：発作発現回数、n：発作発現被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与

注：DX-2930-04 試験では、本剤 300 mg を 2 週に 1 回非盲検下で投与した。

ロールオーバー安全性解析対象集団の DX-2930-03 試験登録時の投与群を示す。

ロールオーバー被験者の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとする。

治験責任医師が確認した HAE 発作発現時の支持療法

DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験では、支持療法として鎮痛薬、静注輸液、酸素及び制吐薬が使用された。DX-2930-03 試験では、HAE 発作発現時に鎮痛薬が使用されることは少なく（6.9%～17.9%）、各投与群で同程度であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書 Table 14.2.13.6）。DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者では、被験者の 26.1%が鎮痛薬を使用したが、DX-2930-03 試験の本剤 300 mg q2wks 投与群（7.7%）から移行した被験者でその割合は低かった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.8.5）。

なお、非ロールオーバー被験者における支持療法の使用状況はロールオーバー被験者と同様であった。

2.7.3.3.3 海外第 3 相試験のサブグループ解析結果の比較

DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験では、下記のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性によるサブグループを設定してサブグループ解析を実施し、有効性の主要評価項目である治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数を検討した。

人口統計学的特性によるサブグループ

- 年齢（12～18 歳未満、18～40 歳未満、40～65 歳未満、65 歳以上）
- 体重（50 kg 未満、50～75 kg 未満、75～100 kg 未満、100 kg 以上）
- BMI（18.5 kg/m^2 未満、18.5～25 kg/m^2 未満、25～30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種（白人、その他）
- 地理的地域（米国、カナダ、ヨルダン、欧州）

ベースラインの疾患特性によるサブグループ

- 導入期間の HAE 発作発現率（1～2 回未満／月、2～3 回未満／月、3 回以上／月）
- 喉頭 HAE 発作の病歴（あり、なし）
- HAE 型（I 型、II 型）
- 無作為化前の LTP 使用状況（C1-INH、経口薬、C1-INH＋経口薬、LTP なし）

投与方法によるサブグループ（DX-2930-04 試験のみ）

- 自己投与（治験実施施設、自宅）
- 実施医療機関の治験スタッフによる投与

2.7.3.3.3.1 人口統計学的特性によるサブグループ

（1）年齢

2 つの海外第 3 相試験では、18～40 歳未満及び 40～65 歳未満のサブグループで十分なデータが得られた。

DX-2930-03 試験のこれらのサブグループでは、治験責任医師が確認した HAE 発作発現率の平均値は、全ての本剤投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に低く、その低下率は両サブグループ間で同程度であった。DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者におけるこれらサブグループの HAE 発作発現率の減少は、DX-2930-03 試験の同じ年齢サブグルー

プの結果と同様であった（表 2.7.3.3-16）。非ロールオーバー被験者でもこれらサブグループの HAE 発作発現率は同程度まで低下した。

DX-2930-03 試験の 12～18 歳未満の被験者では、Day 0～182 における HAE 発作発現率の平均値は、本剤投与群でプラセボ投与群と比較して低かった。被験者数は少なかったものの（本剤 150 mg q4wks 投与群 1 例、本剤 300 mg q4wks 投与群 3 例、本剤 300 mg q2wks 投与群 2 例、プラセボ投与群 4 例）、HAE 発作発現率の平均値（SD）は本剤 300 mg q4wks 投与群で 0.304（0.263）回／月、本剤 300 mg q2wks 投与群で 0.306（0.433）回／月であり、プラセボ投与群〔0.917（0.992）回／月〕と比較したときの低下幅は、十分なデータのある年齢サブグループ（18～40 歳未満及び 40～65 歳未満）の結果と一致していた（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.7）。DX-2930-04 試験でも、12～18 歳未満のロールオーバー被験者（8 例）及び非ロールオーバー被験者（13 例）で同様の結果が得られた（DX-2930-04 試験治験総括報告書　Table 14.2.2.5 及び Table 14.2.2.4）。

2 つの海外第 3 相試験における 65 歳以上の被験者（DX-2930-03 試験の本剤 150 mg q4wks 投与群 3 例、プラセボ投与群 2 例、DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者 6 例、DX-2930-04 試験の非ロールオーバー被験者 5 例）でも、投与期間中の HAE 発作発現率の平均値（DX-2930-03 試験の本剤 150 mg q4wks 投与群 0.911 回／月、ロールオーバー被験者 0.27 回／月、非ロールオーバー被験者 0.48 回／月）は十分なデータが得られた年齢サブグループ（18～40 歳未満及び 40～65 歳未満）の結果と同程度であった。

表 2.7.3.3-16　年齢サブグループごとの投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した HAE 発作（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）

	Study DX-2930-03 (pivotal efficacy study) ITT Population				Study DX-2930-04 (supportive efficacy study) Rollover Safety Population			
	Treatment				Current treatment (Prior treatment)			
	Age group ≥18 -<40 years							
	Placebo (N=14)	Lanadelumab 150 mg q4wks (N=9)	Lanadelumab 300 mg q4wks (N=10)	Lanadelumab 300 mg q2wks (N=12)	Lanadelumab 300 mg q2wks (Placebo) (N=8)	Lanadelumab 300 mg q2wks (150 mg q4wks) (N=8)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q4wks) (N=10)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wks) (N=12)
Baseline attack rate, mean (SD)	3.83 (3.429)	3.35 (1.693)	3.70 (2.363)	3.25 (2.021)	2.67 (1.433)	2.98 (1.348)	3.70 (2.363)	3.09 (2.123)
Treatment period HAE attack rate, mean (SD)	2.35 (2.103)	0.69 (0.806)	0.37 (0.405)	0.27 (0.392)	0.25 (0.488)	0.27 (0.405)	0.26 (0.336)	0.05 (0.075)
	Age group ≥40- <65 years							
	Placebo (N=21)	Lanadelumab 150 mg q4wks (N=15)	Lanadelumab 300 mg q4wks (N=16)	Lanadelumab 300 mg q2wks (N=13)	Lanadelumab 300 mg q2wk (Placebo) (N=18)	Lanadelumab 300 mg q2wk (150 mg q4wks) (N=15)	Lanadelumab 300 mg q2wk (300 mg q4wks) (N=12)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wks) (N=12)
Baseline attack rate, mean (SD)	4.20 (3.262)	3.55 (1.904)	4.23 (2.571)	4.01 (2.664)	4.35 (3.409)	3.55 (1.904)	4.05 (2.806)	3.90 (2.755)
Treatment period HAE attack rate, mean (SD)	2.77 (2.130)	0.30 (0.388)	0.81 (0.995)	0.35 (0.626)	0.41 (1.095)	0.17 (0.317)	0.42 (0.622)	0.32 (0.576)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.7 及び DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.5

HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、SD：標準偏差

注：DX-2930-04 試験では、本剤 300 mg を 2 週に 1 回非盲検下で投与した。

ロールオーバー安全性解析対象集団の DX-2930-03 試験登録時の投与群を示す。

DX-2930-03 試験の導入期間は、DX-2930-03 試験の被験者及び DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者のベースラインである。

HAE 発作の発現率は、月あたりの発作回数を示す。1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。DX-20930-04 試験の投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、定期投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその定期投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。

ロールオーバー被験者の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとする。

（2）体重

2 つの海外第 3 相試験では、体重が 50～75 kg 未満の被験者と 75～100 kg 未満の被験者について十分なデータが得られた。

DX-2930-03 試験のこれらの体重サブグループでは、全ての本剤投与群の治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率の最小二乗平均値はプラセボ投与群と比較して低く、その低下率はこれらのサブグループ間で同程度であった。DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者におけるこれらの体重サブグループの HAE 発作発現率の減少は、DX-2930-03 試験の同じ体重サブグループの結果と同様であった（表 2.7.3.3-17）。プラセボ投与群からのロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者でも、これらの体重サブグループにおいて HAE 発作発現率の平均値はベースラインより低下した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書 Table 14.2.2.14 及び Table 14.2.2.15）。

体重が 50 kg 未満の被験者は、被験者数又は HAE 発作の発現回数が非常に少なく、推定による結論を裏付けることは困難であった。

DX-2930-03 試験の体重が 100 kg 以上の被験者では、HAE 発作発現率の平均値は、プラセボ投与群と比較して本剤 300 mg q2wks 投与群で低下した（表 2.7.3.3-17 及び DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.10）。DX-2930-04 試験の体重が 100 kg 以上の被験者における HAE 発作発現率の平均値（SD）は 0.32（0.631）回／月であり、他の全ての体重群より高かった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.13）。

表 2.7.3.3-17　体重サブグループごとの投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した HAE 発作（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）

	Study DX-2930-03 (pivotal efficacy study) ITT Population				Study DX-2930-04 (supportive efficacy study) Rollover Safety Population			
	Treatment				Current treatment (Prior treatment)			
	Weight group 50 to <75 kg							
	Placebo (N=24)	Lanadelumab 150 mg q4wks (N=12)	Lanadelumab 300 mg q4wks (N=13)	Lanadelumab 300 mg q2wks (N=10)	Lanadelumab 300 mg q2wk (Placebo) (N=19)	Lanadelumab 300 mg q2wk (150 mg q4wks) (N=11)	Lanadelumab 300 mg q2wk (300 mg q4wks) (N=12)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wks) (N=9)
Baseline attack rate, mean (SD)	3.79 (2.285)	2.58 (1.428)	2.70 (1.891)	2.60 (2.175)	3.72 (2.417)	2.72 (1.404)	2.76 (1.963)	2.30 (2.085)
Treatment period HAE attack rate, mean (SD)	2.41 (1.758)	0.33 (0.604)	0.39 (0.390)	0.24 (0.516)	0.50 (1.094)	0.14 (0.297)	0.19 (0.318)	0.01 (0.022)
	Weight group 75 to <100 kg							
	Placebo (N=9)	Lanadelumab 150 mg q4wks (N=14)	Lanadelumab 300 mg q4wks (N=11)	Lanadelumab 300 mg q2wks (N=8)	Lanadelumab 300 mg q2wk (Placebo) (N=7)	Lanadelumab 300 mg q2wk (150 mg q4wks) (N=14)	Lanadelumab 300 mg q2wk (300 mg q4wks) (N=9)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wks) (N=7)
Baseline attack rate, mean (SD)	5.51 (5.317)	3.39 (1.927)	4.97 (2.825)	4.32 (2.061)	4.85 (4.453)	3.39 (1.927)	4.77 (3.105)	4.52 (2.137)
Treatment period HAE attack rate, mean (SD)	3.69 (2.961)	0.48 (0.546)	0.88 (1.181)	0.44 (0.623)	0.20 (0.230)	0.18 (0.254)	0.66 (0.710)	0.35 (0.675)

表 2.7.3.3-17　体重サブグループごとの投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した HAE 発作（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）（続き）

	Study DX-2930-03 (pivotal efficacy study) ITT Population				Study DX-2930-04 (supportive efficacy study) Rollover Safety Population			
	Treatment				Current treatment (Prior treatment)			
	Weight group ≥100 kg							
	Placebo (N=6)	Lanadelumab 150 mg q4wks (N=2)	Lanadelumab 300 mg q4wks (N=4)	Lanadelumab 300 mg q2wks (N=9)	Lanadelumab 300 mg q2wk (Placebo) (N=5)	Lanadelumab 300 mg q2wk (150 mg q4wks) (N=1)	Lanadelumab 300 mg q2wk (300 mg q4wks) (N=3)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wks) (N=9)
Baseline attack rate, mean (SD)	3.72 (2.821)	5.85 (0.729)	4.23 (2.153)	3.83 (2.599)	3.79 (3.148)	5.33 (NA)	3.86 (2.478)	3.83 (2.599)
Treatment period HAE attack rate, mean (SD)	1.54 (0.755)	1.45 (0.749)	0.60 (0.494)	0.27 (0.403)	0.05 (0.065)	1.17 (NA)	0.13 (0.127)	0.26 (0.296)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.10 及び DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.14

HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、NA：該当せず、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、SD：標準偏差

注：DX-2930-04 試験では、本剤 300 mg を 2 週に 1 回非盲検下で投与した。

ロールオーバー安全性解析対象集団の DX-2930-03 試験登録時の投与群を示す。

DX-2930-03 試験の導入期間は、DX-2930-03 試験の被験者及び DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者のベースラインである。

HAE 発作の発現率は、月あたりの発作回数を示す。1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。DX-20930-04 試験の投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、定期投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその定期投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。

ロールオーバー被験者の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとする。

（3）BMI（成人のみ）

2 つの海外第 3 相試験では、BMI は過小体重（18.5 kg/m^2 未満）を除く全てのサブグループ〔正常（18.5～25 kg/m^2 未満）、過体重（25～30 kg/m^2 未満）、肥満（30 kg/m^2 以上）〕で十分なデータが得られた。

DX-2930-03 試験の全ての BMI サブグループでは、全ての本剤投与群の投与期間中の HAE 発作発現率の平均値はプラセボ投与群と比較して低く、その低下率は全てのサブグループで同程度であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.11）。DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者では、DX-2930-03 試験の投与群を問わず、定期投与期間の HAE 発作発現率の平均値は低値で推移し、DX-2930-03 試験の同じ BMI サブグループの結果と同様であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.17）。非ロールオーバー被験者では、全ての BMI サブグループで投与期間中の HAE 発作発現率の平均値はベースラインより低下した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.16）。

DX-2930-04 試験における投与期間中の HAE 発作発現率の平均値（SD）は、正常体重の被験者〔0.11（0.201）回／月〕より肥満及び過体重の被験者〔それぞれ 0.32（0.592）回／月及び 0.37（0.780）回／月〕で高かったが、これは外れ値の影響である可能性が高い（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.16）。

（4）性別

2 つの海外第 3 相試験では、女性の方が多かった。

DX-2930-03 試験では、性別を問わず、全ての本剤投与群の HAE 発作発現率の平均値はプラセボ投与群より低く、その低下率は男女間で同程度であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.8）。DX-2930-03 試験の本剤投与群から移行した DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者においても、投与期間中の HAE 発作発現率の平均値に明らかな性差はみられなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.7 及び Table 14.2.2.8）。

（5）人種

2 つの海外第 3 相試験では、被験者の多くは白人であった。

DX-2930-03 試験の白人では、全ての本剤投与群の HAE 発作発現率の平均値はプラセボ投与群と比較して低かった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.9）。DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者のうち、DX-2930-03 試験のプラセボ投与群から移行した白人のロールオーバー被験者では、全体の結果と同様に DX-2930-04 試験に移行した時点の発作発現率が高く、DX-2930-04 試験に移行後に発作発現率の大幅な低下を示した（DX-2930-03 試験時から平均値で-85.3%）。また、白人の非ロールオーバー被験者でも、投与期間中の発作発現率の平均値は低く、白人のロールオーバー被験者と同程度であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.10）。

2 つの海外第 3 相試験では、白人以外の人種の被験者数（DX-2930-03 試験 12 例及び DX-2930-04 試験 14 例）及び発作の発現回数が少なく、プラセボ投与群と比較したときの HAE 発作発現率について推定による結論を導き出すことは困難であった。

（6）地理的地域

2つの海外第3相試験では、米国及び欧州で登録された被験者で十分なデータが得られた。DX-2930-03試験の米国及び欧州で登録された被験者では、全ての本剤投与群の治験責任医師が確認したHAE発作発現率の平均値はプラセボ投与群と比較して低く、その低下率は2つの地域の被験者で同程度であった（DX-2930-03試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.14）。DX-2930-04試験のロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者では、米国及び欧州で登録された被験者の発作発現率の平均値はベースラインより低下した（DX-2930-04試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.25）。

2.7.3.3.3.2 ベースラインの疾患特性によるサブグループ

（1）導入期間中の発作発現率

DX-2930-03試験では、4つの投与群（プラセボ投与群、本剤150 mg q4wks投与群、本剤300 mg q4wks投与群及び本剤300 mg q2wks投与群）のいずれかに無作為に割り付けた被験者を、更に導入期間の発作発現率（1～2回未満／月、2～3回未満／月、3回以上／月）に従い層別化した（2.7.3.1.3.1）。治験責任医師が確認したHAE発作発現率の最小二乗平均値は、導入期間の発作発現率の全てのサブグループで、プラセボ投与群と比較して3つの本剤投与群全てで低かった（DX-2930-03試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.12）。

DX-2930-03試験及びDX-2930-04試験のロールオーバー被験者のHAE発作発現率の平均値を、導入期間の発作発現率別に表 2.7.3.3-18に示した。全ての導入期間の発作発現率別サブグループで、発作発現率の平均値はベースラインより低下した。DX-2930-04試験では、本剤投与群からのロールオーバー被験者では、DX-2930-03試験でみられた治療効果が維持された。プラセボ投与群からのロールオーバー被験者では、導入期間の発作発現率別サブグループの全てで、HAE発作発現率の平均値はベースラインより低下した。非ロールオーバー被験者でも、ベースラインの発作発現率別サブグループの全てで、投与期間の発作発現率の平均値は低値で推移した。

ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者ともに、投与期間中のHAE発作発現率の平均値は、導入期間中のHAE発作発現率が3回超／月のサブグループでその他のサブグループより高かった（DX-2930-04試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.19）。

表 2.7.3.3-18　導入期間の HAE 発作回数サブグループごとの投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した HAE 発作（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）

	Study DX-2930-03 (pivotal efficacy study) ITT Population				Study DX-2930-04 (supportive efficacy study) Rollover Safety Population			
	Treatment				Current treatment (Prior treatment)			
	1-<2 attack rate (Run-in period attack rate)							
	Placebo (N=12)	Lanadelumab 150 mg q4wks (N=10)	Lanadelumab 300 mg q4wks (N=9)	Lanadelumab 300 mg q2wks (N=7)	Lanadelumab 300 mg q2wk (Placebo) (N=10)	Lanadelumab 300 mg q2wk (150 mg q4wks) (N=9)	Lanadelumab 300 mg q2wk (300 mg q4wks) (N=9)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wks) (N=7)
Baseline Attack Rate, mean (SD)	1.22 (0.372)	1.34 (0.446)	1.30 (0.471)	1.12 (0.357)	1.22 (0.391)	1.37 (0.456)	1.30 (0.471)	1.12 (0.357)
Treatment Period Attack Rate, mean (SD)	0.94 (0.487)	0.47 (0.693)	0.19 (0.212)	0.07 (0.082)	0.08 (0.123)	0.21 (0.335)	0.18 (0.326)	0.04 (0.079)
	2-<3 attack rate (Run-in period attack rate)							
	Placebo (N=8)	Lanadelumab 150 mg q4wks (N=3)	Lanadelumab 300 mg q4wks (N=5)	Lanadelumab 300 mg q2wks (N=6)	Lanadelumab 300 mg q2wk (Placebo) (N=7)	Lanadelumab 300 mg q2wk (150 mg q4wks) (N=3)	Lanadelumab 300 mg q2wk (300 mg q4wks) (N=4)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wks) (N=5)
Baseline Attack Rate, mean (SD)	2.31 (0.376)	2.49 (0.429)	2.27 (0.404)	2.50 (0.415)	2.26 (0.367)	2.49 (0.429)	2.34 (0.431)	2.42 (0.408)
Treatment Period Attack Rate, mean (SD)	2.12 (0.589)	0.20 (0.348)	0.49 (0.397)	0.25 (0.285)	0.02 (0.030)	0.01 (0.022)	0.45 (0.592)	0.12 (0.167)

表 2.7.3.3-18　導入期間の HAE 発作回数サブグループごとの投与期間中（DX-2930-03 試験）又は定期投与期間中（DX-2930-04 試験）に治験責任医師が確認した HAE 発作（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）（続き）

	Study DX-2930-03 (pivotal efficacy study) ITT Population				Study DX-2930-04 (supportive efficacy study) Rollover Safety Population			
	Treatment				Current treatment (Prior treatment)			
	≥3 attack rate (Run-in period attack rate)							
	Placebo (N=21)	Lanadelumab 150 mg q4wks (N=15)	Lanadelumab 300 mg q4wks (N=15)	Lanadelumab 300 mg q2wks (N=14)	Lanadelumab 300 mg q2wk (Placebo) (N=16)	Lanadelumab 300 mg q2wk (150 mg q4wks) (N=14)	Lanadelumab 300 mg q2wk (300 mg q4wks) (N=12)	Lanadelumab 300 mg q2wks (300 mg q2wks) (N=13)
Baseline Attack Rate, mean (SD)	6.27 (3.164)	4.62 (1.251)	5.64 (1.992)	5.16 (2.061)	6.10 (2.791)	4.49 (1.197)	5.62 (2.228)	5.15 (2.145)
Treatment Period Attack Rate, mean (SD)	3.45 (2.437)	0.55 (0.641)	0.89 (1.003)	0.45 (0.647)	0.64 (1.158)	0.24 (0.358)	0.38 (0.575)	0.31 (0.550)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.12 及び DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.20

HAE：遺伝性血管性浮腫、ITT：intent-to-treat、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、SD：標準偏差

注：DX-2930-04 試験では、本剤 300 mg を 2 週に 1 回非盲検下で投与した。

ロールオーバー安全性解析対象集団の DX-2930-03 試験登録時の投与群を示す。

DX-2930-03 試験の導入期間は、DX-2930-03 試験の被験者及び DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者のベースラインである。

HAE 発作の発現率は、月あたりの発作回数を示す。1 ヵ月は 4 週間又は 28 日間と定義する。DX-20930-04 試験の投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、定期投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその定期投与期間の日数で割り、28 日を乗じた。

ロールオーバー被験者の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとする。

（2）喉頭 HAE 発作の病歴

2 つの海外第 3 相試験では、大半の被験者に喉頭発作の病歴があった。

DX-2930-03 試験の喉頭発作の病歴を有していた被験者では、全ての本剤投与群の HAE 発作発現率の平均値はプラセボ投与群より大きく低下した。その低下率は、特に本剤 150 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群では喉頭発作の病歴がなかった被験者と同程度であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.16）。

DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者で喉頭発作の病歴を有していた被験者のうち、DX-2930-03 試験の本剤投与群から移行したロールオーバー被験者では、DX-2930-03 試験の投与群を問わず、投与期間中の発作発現率の平均値はベースラインより低値で維持された（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.32）。非ロールオーバー被験者で喉頭発作の病歴を有していた被験者では、投与期間中の発作発現率の平均値は喉頭発作の病歴なしの被験者より高かった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.31）。

（3）HAE 型

2 つの海外第 3 相試験では、被験者の大多数が HAE I 型であった。

DX-2930-03 試験の HAE I 型の被験者では、全ての本剤投与群の HAE 発作発現率の最小二乗平均値はプラセボ投与と比較して低かった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.13）。

DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者では、HAE I 型の被験者の投与期間中の HAE 発作発現率の平均値は HAE II 型の被験者と同程度であり、HAE 型による違いはみられなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.22）。

（4）無作為化前の長期予防的療法の種類

2 つの海外第 3 相試験では、「C1-INH のみ」及び「LTP なし」のサブグループで十分なデータが得られた。

DX-2930-03 試験のこれら 2 つのサブグループでは、全ての本剤投与群の投与期間中の治験責任医師が確認した HAE 発作発現率はプラセボ投与群と比較して低かった。その低下率は、これら 2 つのサブグループで同程度であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.15）。

DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者のこれら 2 つのサブグループでは、HAE 発作発現率の平均値は低下し、その低下率はこれら 2 つのサブグループで同程度であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.41 及び Table 14.2.2.42）。

2.7.3.3.3.3 投与方法によるサブグループ

DX-2930-03 試験では、自己投与を許容しなかった。一方、DX-2930-04 試験では、最初の 2 回は治験実施施設で治験スタッフにより治験薬の投与を受けるか自己投与することとするが、その後は治験実施施設での投与の他に、適切な訓練を受けたうえで自宅での自己投与を選択することができた。

DX-2930-04 試験では、被験者の多くが、治験参加期間中のある時点で毎回又は間欠的に複数回自己投与を行った。DX-2930-04 試験全体で、少なくとも 1 回自己投与を行った被験者は 80.7%（171/212 例）であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.20.1）。

試験の規定に従い、治験薬の初回投与は治験実施施設で治験スタッフにより投与された被験者が大多数〔95.07%（192/212 例）〕であった。残りの 10 例（5.0%）は初回投与を治験実施施設で自己投与した。これは治験実施計画書で認められており、ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者の両方でみられた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.2.20.7）。

被験者の多くは、治験参加期間中のある時点で自己投与を主な投与方法とした。投与回数の 50%以上を自己投与した被験者は 150 例（70.8%）、90%以上を自己投与した被験者は 109 例（51.4%）であった。一方、投与回数の 50%以上を実施医療機関で治験スタッフにより投与された被験者は 61 例（28.8%）、90%以上を実施医療機関で治験スタッフにより投与された被験者は 49 例（23.1%）であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 15）。ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者ともに自己投与は時間と共に増加した。

全被験者の総投与回数 11,899 回のうち大多数は自己投与であり、治験実施施設（4,284 回、36.0%）又は自宅（3,762 回、31.6%）で実施された（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.14.4.1）。

投与方法を問わず、全体として最も多かった投与部位は、腹部（8,094 回）であり、次いで上腕（3,168 回）、大腿（634 回）の順であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.14.4.1）。

自己投与のパターンは多様であったが、本剤の有効性に影響はみられなかった。HAE 発作発現率の平均値は、ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者ともに、80%以上を自己投与した被験者、80%以上を治験実施施設で治験スタッフにより投与された被験者、両投与方法を併用した被験者の間で同程度であった（表 2.7.3.2-15）。

2.7.3.3.3.4 臨床試験における母集団薬物動態、薬物動態／薬力学及び曝露－反応解析

本剤の血漿中活性カリクレインの強力な（Ki = 125 pM）阻害薬としての作用機序[15]と、モノクローナル抗体としての体内動態は、非臨床試験及び臨床試験で十分に解明されている。さらに、海外で実施された臨床試験で得られたデータを用いて、母集団 PK、PK/PD 及び曝露－反応（PPKPDER）解析を実施した（2.7.2.3.1）。

ラナデルマブの PK では 400 mg までの用量で線形性の用量－曝露反応が認められ、本剤の皮下投与後 12 ヵ月まで再現性のある曝露を示した。母集団 PK モデルによると、典型的な消失半減期は 14.8 日、吸収半減期は 1.63 日であった。母集団で予測される PK 定常状態には約 70 日（範囲：42～140 日）で到達する。以上の PK 特性は、HAE の発作抑制及び症状コントロールを目的とした LTP としての本剤の適応を支持するものである。

また、本剤の投与により cHMWK 値の低下として測定される血漿カリクレインの濃度依存的な抑制が認められ、また、本剤による血漿カリクレインの阻害が可逆的であることが示された。

探索的な曝露－反応解析（有効性）から、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与がより優れた臨床的ベネフィットをもたらすことが示唆された。また、HAE の病態管理は、本剤の継続投与に

よる個々の被験者におけるラナデルマブの曝露量、血漿カリクレインの抑制、cHMWK 及びブラジキニンレベルの低下、並びに、HAE 発作の持続的コントロールからなる「生物学的定常状態」に強く依存することが示唆された。

PPKPDER 解析の結果を 2.7.2.3.1.3 に、探索的な曝露－反応解析（有効性）の結果を 2.7.2.3.1.4 に記載した。

2.7.3.3.3.5 海外第 3 相試験で ADA 又は中和抗体が有効性に与えた影響

ADA 又は中和抗体が PK、PD 又は有効性に与えた影響については、2.7.3.2.1.5 及び 2.7.3.2.2.5 に記載した。

ADA 又は中和抗体が陽性又は陰性の HAE 被験者間で、ラナデルマブの曝露量及び cHMWK 値に差は認められなかったことから、ADA 又は中和抗体の産生は HAE 発作の発現抑制に加えて PK 及び PD のいずれにも影響を及ぼさないことが示唆された（2.7.2.3.1.6）。

DX-2930-03 試験では、本剤投与群の 11.9%（10/84 例）で投与期間中に ADA が検出された。また、DX-2930-04 試験では 10.8%（23/212 例）で ADA が検出された（2.7.4.4.4）。

PK、PD 及び有効性のプロファイルについて、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者との間に明らかな違いはみられなかった。

DX-2930-03 試験では、本剤投与群の 2.4%（2/84 例）で投与期間中に中和抗体が認められた。また、DX-2930-04 試験では 2.8%（6/212 例）に中和抗体が認められた。このうち 3 例は DX-2930-03 試験の本剤投与群から DX-2930-04 試験に移行した被験者であり、3 例は DX-2930-04 試験の非ロールオーバー被験者であった（2.7.4.4.4 及び DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Listing 14.3.4.8.2）。DX-2930-03 試験で中和抗体が検出された 2 例のうち 1 例では、DX-2930-04 試験でも低抗体価で中和抗体が検出された。2 つの海外第 3 相試験の最大曝露量である本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与された被験者では、中和抗体は検出されなかった。中和抗体が検出されても、本剤の PK、PD 及び有効性に悪影響はみられなかった。

2.7.3.3.3.6 海外第 3 相試験の健康関連 QOL

2 つの海外第 3 相試験では、AE-QoL 質問票を用いて健康関連 QOL データを収集した。AE-QoL 質問票は、過去 4 週間の QOL を評価する血管性浮腫に特化した自己記入式の質問票であり、妥当性が検証されている[9]。17 項目のそれぞれを 1（まったくなし）～5（非常に多い）の 5 段階で評価する。質問票のスコアをマニュアル[9]に従い集計し、総スコアと 4 つの領域スコア（機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養）を求めた。最終的なスコアは 0 から 100 となり、スコアが小さいほど QOL は良好であることを示す。

DX-2930-03 試験の本剤投与群では、AE-QoL の総合スコア及び全ての領域スコア（機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養）が低下（改善）した。特に、機能スコアが低下し、機能面の改善を示した（表 2.7.3.2-6）。

AE-QoL の総スコア及び機能スコアは、プラセボ投与群と比較して、本剤投与群各群及び本剤投与群全体で、統計学的に有意かつ臨床的に有意に（MCID である 6 ポイント以上）改善した（図 2.7.3.2-11）。

AE-QoL の総スコアが臨床的に有意な改善を示すオッズは、プラセボ投与群より本剤投与群で高かった。AE-QoL の機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養の全ての領域スコアで同様の傾向がみられた。

DX-2930-04 試験では、DX-2930-03 試験の結果と一致して、ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者ともに本剤投与後の AE-QoL の総スコア及び全ての領域スコア（機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養）が臨床的に有意に（MCID である 6 ポイント以上）低下（改善）した。

ロールオーバー被験者では、機能スコアが最も大きく低下（改善）し、試験開始から 6 ヵ月後の時点でベースラインから平均値（SD）で 11.11（24.27）低下した。DX-2930-03 試験のプラセボ投与群からのロールオーバー被験者では、試験開始から 6 ヵ月後の時点で、AE-QoL の総スコア及び全ての領域スコアの平均値がベースラインから大幅に低下（改善）した（-15.50～-30.63）（表 2.7.3.2-16）。

非ロールオーバー被験者では、AE-QoL の総スコア及び全ての領域スコアの平均値が大きく低下（改善）した（-11.60～-26.16）（表 2.7.3.2-17）。

DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験では、EQ-5D-5L 質問票を用いた評価も実施した。EQ-5D-5L は、特定の日の健康状態を評価する一般的なツールである。両試験ともに、EQ-5D-5L 指標スコア及び EQ-VAS スコアはベースラインの時点で高く、試験期間中にスコアの低下（健康状態の変化）はみられなかった。EQ-5D-5L 質問票への記入は被験者の来院中に実施したため、来院日に発作が発現していない限り、血管性浮腫発作の被験者の健康状態への影響を把握することはできなかった可能性がある。

2.7.3.3.4 日本人における本剤の有効性

日本人 HAE 患者を対象とした国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）の有効性の結果を 2.7.3.2.4.1 に要約した。最終解析時点で、被験者 12 例のうち 5 例（41.7%）が有効性評価期間（Day 0～182）に治験責任医師が確認した HAE 発作を発現しなかった（無発作）。このうち、2 例（16.7%）は試験期間（Day 0～364）を通じて治験責任医師が確認した HAE 発作を発現しなかった。また、有効性評価期間（Day 0～182 及び Day 0～364）の発作発現率、急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現率、中等度又は重度の HAE 発作の発現率、治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現率はベースラインと比較して減少した。これら HAE 発作の発現率の低下は投与開始後から認められ、推定定常状態期間（Day 70～182 及び Day 70～364）でも同様であった。これらの結果は、被験者数は少ないものの、海外 HAE 患者を対象とした海外第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）の結果と同様であった。

したがって、本剤は日本人の HAE 患者に対しても HAE 発作の抑制作用を示すことが示唆された。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は、「通常、12 歳以上の患者には、ラナデルマブ（遺伝子組換え）として 2 週間に 1 回 300 mg を皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず症状が安定している場合には、4 週間に 1 回 300 mg を皮下注射することもできる。」とした。

血漿カリクレインが HAE の薬物療法の重要な標的であることは、HAE 患者で検証されている[16][17]。ラナデルマブは、循環血中で認められる不活性前駆体であるプレカリクレインに結合することなく、活性型血漿カリクレインの蛋白質分解活性を阻害する。その結果、ラナデルマブは血漿カリクレイン活性を持続的に制御することにより、C1-INH 欠損に起因する HAE 患者におけるブラジキニン産生を抑制し、HAE 発作の発現抑制及び症状のコントロールに寄与することが期待される。

海外第 3 相二重盲検プラセボ対照ピボタル試験（DX-2930-03 試験）の本剤の用量は、海外第 1 相試験（DX-2930-01 試験）で得られた健康被験者における本剤の安全性、薬物動態及び薬力学データに基づいて設定した。

海外第 1b 相試験（DX-2930-02 試験）では、本剤が急性 HAE 発作の発現抑制に効果的であるという概念が実証された[18]。HAE 患者に最大 400 mg の本剤を 14 日間隔で 2 回投与した結果、忍容性は良好であり、用量制限毒性を示すエビデンスは認められなかった。薬物曝露量は用量比例性を示し、DX-2930-01 試験の健康被験者で得られた結果と一致した。薬力学的作用の検討では、本剤が患者血漿中で血漿中カリクレイン活性に直接作用することが示され、それは臨床反応と一致していた。本剤 300 mg 以上を 14 日間隔で 2 回投与した結果、血漿中 cHMWK 濃度は正常化され、HAE 発作の発現率は最大で 91%低下した〔2.7.2.2.4 (5) 2）及び 2.7.3.2.3.1〕。

DX-2930-03 試験では、これまでの臨床プロファイル及び PK/PD プロファイルを踏まえ、有意な臨床反応が得られるように 3 つの用法・用量（本剤 150 mg の 4 週に 1 回投与、本剤 300 mg の 4 週に 1 回投与、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与）を設定した。

DX-2930-03 試験で得られた申請推奨用法・用量を裏付けるデータを以下に示す。
DX-2930-03 試験の結果、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与で最大の有効性がみられた。また、本剤の有効性は本剤 300 mg の 4 週に 1 回投与及び本剤 150 mg の 4 週に 1 回投与でも認められた。

推奨用法・用量を裏付ける主要有効性解析結果

海外第 3 相二重盲検プラセボ対照ピボタル試験（DX-2930-03 試験）では、全ての評価項目について、3 つの用法・用量の全てで統計学的有意性及び臨床的有意性が認められた（表 2.7.3.4-1、表 2.7.3.4-2 及び表 2.7.3.4-3）。

主要評価項目及び全ての順位付けした副次評価項目において、投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、プラセボ投与群と比較して 3 つの本剤投与群（本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群）で統計学的に有意かつ臨床的に有意な低下を示した（調整済み $p<0.001$）。

全ての有効性評価項目（主解析及び重要な副次解析を含む）で、いずれの投与群でも一貫して、本剤の 3 つの用法・用量の有効性が認められた。特に、本剤 300 mg q2wks 投与群では、検討した全ての評価項目に対する効果が数値的に最も良好であった（表 2.7.3.4-1、表 2.7.3.4-2

及び表 2.7.3.4-3）。小児、高齢者、性別、体重、BMI、人種（「その他」を除く）、導入期間の HAE 発作発現率、喉頭 HAE 発作の病歴、無作為化前の LTP 使用状況等のサブグループにおける HAE 発作の発現率を検討したが、臨床的有効性に明らかな違いはみられなかった（図 2.7.3.2-3）。

表 2.7.3.4-1　有効性主要評価項目の結果（DX-2930-03 試験）

Efficacy Endpoints	Efficacy Results by Treatment Arm Lanadelumab 150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks
Number of investigator-confirmed HAE attacks during the treatment period (Day 0 through Day 182) % Change (95% CI) （表 2.7.3.2-1）	-75.609 (-84.650, -61.243)	-73.271 (-82.379, -59.456)	-86.921 (-92.828, -76.150)
Number of investigator-confirmed HAE attacks during the estimated steady state period, Day 70 through Day 182 % Change (95% CI) （事後感度分析、図 2.7.3.2-2 及び DX-2930-03 試験　治験総括報告書 Table R2576.1）	-77.614 (-86.702, -62.314)	-80.587 (-88.466, -67.326)	-91.457 (-96.132, -81.129)
Negative Binomial GLM Analysis (sensitivity analysis) of number of investigator-confirmed HAE attacks during the treatment period % Change (95% CI) （事後感度分析、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 18）	-74.161 (-83.946, -58.412)	-75.130 (-84.385, -60.392)	-86.780 (-92.169, -77.683)

CI：信頼区間、GLM：一般化線形モデル、HAE：遺伝性血管性浮腫、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与
注：プラセボとの比較はいずれも p 値 <0.001 であった。

表 2.7.3.4-2　順位付けした主要な副次評価項目の結果（DX-2930-03 試験）

	Efficacy Results by Treatment Arm		
	Lanadelumab		
Key Secondary Efficacy Endpoints	150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks
1st rank order: Number of investigator-confirmed HAE attacks requiring **acute treatment** during the treatment period (Day 0 through Day 182) (95% CI) （表 2.7.3.2-1）	-80.842 (-89.169, -66.114)	-74.169 (-83.733, -58.983)	-87.299 (-93.494, -75.204)
2nd rank order: Number of **moderate and severe** investigator-confirmed HAE attacks during the treatment period (Day 0 through Day 182) (95% CI) （表 2.7.3.2-1）	-70.497 (-82.696, -49.699)	-73.285 (-84.316, -54.496)	-83.394 (-91.618, -67.099)
3rd rank order: Number of investigator-confirmed HAE attacks occurring on Day 14 after administration of study drug through Day 182 (95% CI) （表 2.7.3.2-1）	-77.622 (-86.253, -63.572)	-75.377 (-84.115, -61.833)	-89.008 (-94.325, -78.707)

CI：信頼区間、HAE：遺伝性血管性浮腫、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与
注：プラセボとの比較はいずれも p 値 <0.001 であった。

表 2.7.3.4-3　探索的評価項目の結果（DX-2930-03 試験）

Efficacy Endpoints	Efficacy Results by Treatment Arm Lanadelumab 150 mg q4wks	 300 mg q4wks	 300 mg q2wks
Incidence of high morbidity investigator-confirmed attacks during the treatment period % Change* (95% CI) （DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 13 及び Table 14.2.7.1）	-79.151 (-94.210, -24.930)	-86.320 (-96.769, -42.072)	-84.712 (-96.398, -35.106)

Efficacy Endpoints	Efficacy Results by Treatment Arm Placebo	 Lanadelumab 150 mg q4wks	 300 mg q4wks	 300 mg q2wks
Percentage of attack-free subjects (ie, no HAE attack) during the treatment period (Day 0 through Day 182) （図 2.7.3.2-7）	2.4%	39.3%	31.0%	44.4%
Percentage of attack-free subjects during Day 70 through Day 182 （図 2.7.3.2-8）	2.7%	53.6%	44.8%	76.9%
Percentage of attack-free subjects at: 1 month 3 months 6 months （DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 15）	 12.2% 7.3% 2.4%	 46.4% 39.3% 39.3%	 48.3% 34.5% 31.0%	 66.7% 48.1% 44.4%
Percentage of subjects who had <1 HAE attack per 4 weeks （DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table r2599.1）	20%	82%	83%	89%
Percentage of subjects with severe attacks (Maximum HAE attack severity during the treatment period (Day 0 through Day 182)) （図 2.7.3.2-7）	34.1% (14 of 41 subjects)	17.9% (5 of 28 subjects)	13.8% (4 of 29 subjects)	7.4% (2 of 27 subjects)
Responder analysis: Reduction in the HAE attack (investigator-confirmed) rate from the run-in-period ≥50% ≥70% ≥ 90% （表 2.7.3.2-4）	 31.7% 9.8% 4.9%	 89.3% 78.6% 64.3%	 100% 75.9% 55.2%	 100% 88.9% 66.7%

CI：信頼区間、HAE：遺伝性血管性浮腫、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与
注：プラセボとの比較（未調整 p 値）

さらに、AE-QoL スコアから、DX-2930-03 試験の本剤投与群で健康関連 QOL の有意な改善が示され、26 週間の投与期間における本剤の有効性が裏付けられた。AE-QoL の総スコア及び全ての領域スコア（機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養）は、プラセボ投与群より本剤投与群の方が有意に大きく低下（改善）した。主要及び副次評価項目と同様に、本剤 300 mg q2wks 投与群でレスポンダーの定義に達した被験者の割合は最も大きく（81%）、プラセボ投与群と比較したときの AE-QoL 総スコアの差が MCID（6 ポイント）に達する確率も最も高かった（オッズ比 7.2、$p<0.01$）。

DX-2930-04 試験の結果は、DX-2930-03 試験でみられた本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与の有効性を支持するものであり、更に 1 年以上の長期にわたる本剤の効果の持続性が示された。DX-2930-04 試験における DX-2930-03 試験の本剤投与群からのロールオーバー被験者では、DX-2930-03 試験での投与群を問わず、本剤の有効性（無発作日数及び HAE 発作発現率の平均値の低下）が維持された。プラセボ投与群からのロールオーバー被験者（33 例）では、DX-2930-04 試験で本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与を開始後、HAE 発作の発現率は中央値で 97.4%低下した。また、DX-2930-04 試験に参加して本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与を開始した非ロールオーバー被験者でも、ロールオーバー被験者と同様に HAE 発作の発現回数の減少がみられた。DX-2930-04 試験で 300 mg 単回投与後の HAE 発作の初回発現までの期間を検討した結果、投与間隔は 4 週間よりも長くない方が望ましく、2 週に 1 回の場合には付加的なベネフィットが得られることが示唆された。

DX-2930-03 試験の結果と一致して、DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者ともに、本剤投与後の AE-QoL の総スコア及び各領域スコアは臨床的に有意に改善した。

海外第 3 相試験のサブグループ解析結果からは、用量変更（調節）の判断材料となり得る特定の内因性因子又は外因性因子は得られていない。

本剤の臨床試験で得られた薬物動態の特性は、12 歳以上の HAE 患者における本剤の HAE の発作抑制の適応を裏付けるものであった（2.7.3.3.3.4 及び 2.7.2）。また、探索的な曝露－反応（有効性）解析で、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与がより優れた臨床的ベネフィットをもたらすことが示唆された。

本剤は自己投与が可能であると考える。DX-2930-04 試験全体で、被験者は 80.7%（171/212 例）が少なくとも 1 回自己投与を行ったが、有効性に影響はみられなかった。PPKPDER 解析では、皮下投与後のラナデルマブの曝露量は実施医療機関の治験スタッフによる投与と同程度であることが示されており、被験者による自己投与が支持された（2.7.2.3.1.8）。また、本剤の薬物動態は投与部位（腹部、上腕又は大腿）による差異はみられず、いずれの投与部位への投与でも HAE 発作の発現抑制に必要な曝露量が得られることが示された。

本剤の臨床試験では本剤の 3 つの用法・用量の忍容性はいずれも良好であった（2.7.4）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のいずれについても、用量反応パターンも用量依存的な毒性も認められていない。

海外第 1 相試験（SHP643-101 試験）で日本人健康成人被験者及び特徴を一致させた非ヒスパニック系白人健康成人被験者に本剤 300 mg を単回皮下投与した結果、日本人の PK 及び PD は白人と同様であることが示された。本剤投与後の曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）は日本人被験者と白人被験者で同程度であり、民族差は認められなかった。また、本剤の血漿カリクレイン活性の抑制効果及びベースラインで調整した血漿 cHMWK の分解抑制率も日本人被験者及び白人被験者で同程度であり、血漿中濃度との用量反応性を示した。

また、国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、日本人 HAE 患者に本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与時の有効性及び安全性が確認された。日本人に固有の有害事象も認められなかった。また、SHP643-302 試験では、投与期間中に 26 週間連続してコントロール良好（無発作）であった被験者については、治験責任医師の判断に基づき、投与期間 B では 300 mg の 4 週に 1 回投与へ変更可能とした。4 週に 1 回投与期間の発作発現率の低下は 2 週に 1 回投与期間の発作発現率の低下と同様であった。被験者は少数であり結果の解釈には限界があるが、切り替え前後の有効性に大きな違いはないと考えられた（2.7.3.2.4.1）。

このように、海外第 3 相試験では、12 歳以上の HAE 患者に本剤の 3 つの用法・用量（本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与、本剤 300 mg の 4 週に 1 回投与、本剤 150 mg の 4 週に 1 回投与）を投与したときの本剤の有効性、安全性、健康関連 QOL、PK/PD 及び曝露－反応関係が確認された。本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与で最大の有効性がみられたことに加え、日本人の HAE 患者に対する有効性及び安全性も確認されていることから、推奨用量は本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与とする。また、本剤 300 mg の 4 週に 1 回投与でも本剤の有効性は認められたことを踏まえ、HAE は多様で複雑な疾患であり、HAE 発作を抑制し症状をコントロールするためには治療を個別化する必要があることから、継続的に発作が観察されず症状が安定している場合には本剤 300 mg の 4 週に 1 回投与も考慮すべきと考えた。

以上より、本剤の推奨用法・用量を上述のとおり設定することは妥当であると考える。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）では、治験実施計画書の改訂により最終的な投与期間は初回投与（Day 0）から最大 924 日間（最大 66 回投与）であった。曝露期間の平均値は 29.57 ヵ月であり、各被験者の投与期間の範囲は 1.4～34.2 ヵ月であった。被験者の 92.5%（196/212 例）が 12 ヵ月以上、81.6%（173/212 例）が 30 ヵ月以上本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与を受けた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 37）。このうち、DX-2930-03 試験の本剤投与群から移行したロールオーバー被験者 76 例は、DX-2930-04 試験の登録前に更に 26 週間の本剤投与を受けていた。

DX-2930-04 試験では、HAE 発作の発現率は本剤投与後に速やかに低下し、投与期間中その低下した発現率は持続した（2.7.3.2.2.1）。被験者全体のベースラインの発作発現率の平均値（SD）は 3.05（2.657）回／月であり、投与開始から 1 ヵ月間で 0.37（0.871）回／月まで低下した。投与開始から 4 ヵ月間の発作発現率の平均値（SD）は 0.26（0.744）回／月であり、投与開始から 33 ヵ月までこの発現率の低下が維持された。

DX-2930-03 試験の本剤投与群からのロールオーバー被験者では、DX-2930-03 試験の投与期間終了時点の発作発現率に対する治療効果は維持され、投与の長期化に伴い発作発現率は持続的に低下した。発作発現率は DX-2930-03 試験で大きく低下しており、DX-2930-04 試験で更に低下する可能性は限定的であったが、発作発現率の中央値は維持又は更に低下し、DX-2930-04 試験の投与期間全体で 0.03～0.07 回／月となった。これらの発現率は、発作の発現回数（中央値）が、DX-2930-03 試験の投与期間終了時点から更に 0.00～0.11 回／月減少したことを示している（表 2.7.3.2-8）。

その他の有効性評価項目である急性発作治療を必要とした HAE 発作、中等度及び重度の HAE 発作、著しい病的状態を伴う HAE 発作も持続的に減少した。

また、本剤投与中の被験者では cHMWK 濃度は低値で維持され、PD の観点からも本剤投与中の有効性の持続性が裏付けられた（2.7.2.3）。2 つの海外第 3 相試験では本剤を投与した被験者の 10.8%～11.9%で ADA 陽性を示し、2.4%～2.8%で中和抗体が検出されたが、本剤の PK/PD 又は有効性への影響はみられなかった（2.7.3.3.3.5）。

DX-2930-04 試験の投与期間中、健康関連 QOL も有意な改善が示された。DX-2930-03 試験の本剤投与群から移行したロールオーバー被験者では DX-2930-03 試験でみられた効果が維持され、プラセボ投与群からのロールオーバー被験者では、AE-QoL スコアは有意に改善した（2.7.3.3.3.6）。

このように、DX-2930-04 試験の結果から、12 歳以上の HAE 患者に本剤を長期間投与したときの HAE 発作発現を抑制し、症状をコントロールする本剤の治療効果の持続性が裏付けられた。

2.7.3.6 参考文献

[1] Zuraw BL. Hereditary angioedema. N Engl J Med. 2008;359:1027-36.

[2] Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. A focused parameter update: Hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:1491-3.

[3] Zuraw BL, Christiansen SC. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;51:216-29.

[4] Longhurst HJ. Kallikrein inhibition for hereditary angioedema. N Engl J Med. 2017;376:778-9.

[5] Kaplan AP. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: The role of C1 inhibitor therapy. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:918-25.

[6] Kaplan AP, Joseph K. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. Adv Immunol. 2014;121:41-89.

[7] Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. Lancet. 1998;351:1693-7.

[8] Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Schmalbach T. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: A clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:416-22.

[9] Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. Allergy. 2012;67:1289-98.
[10] Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. Allergy. 2016;71:1203-9.
[11] van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health. 2012;15:708-15.
[12] EuroQol Group. EQ-5D-5L user guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument (V2.1) [Online]. Available as of 2016: http://www.euroqol.org/eq-5d-publications/user-guides.html 2015.
[13] Le QA, Doctor JN, Zoellner LA, Feeny NC. Minimal clinically important differences for the EQ-5D and QWB-SA in post-traumatic stress disorder (PTSD): results from a Doubly Randomized Preference Trial (DRPT). Health Qual Life Outcomes. 2013;11:59.
[14] Dickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
[15] Kenniston JA, Faucette RR, Martik D, Comeau SR, Lindberg AP, Kopacz KJ, et al. Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific active site blocking antibody. J Biol Chem. 2014;289:23596-608.
[16] Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. N Engl J Med. 2010;363:523-31.
[17] Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, Li HH, Campion M, Horn PT, et al. EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;104:523-9.
[18] Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. N Engl J Med. 2017;376:717-28.

2.7.3.7 付録

該当せず