目次

略号一覧表 6
2.7.4 臨床的安全性 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 21
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 29
2.7.4.2 有害事象 39
2.7.4.2.1 有害事象の解析 39
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 116
2.7.4.3 臨床検査値の評価 116
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 127
2.7.4.4.1 バイタルサイン 127
2.7.4.4.2 身体検査 128
2.7.4.4.3 心電図所見 129
2.7.4.4.4 免疫原性 130
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 132
2.7.4.5.1 内因性要因 132
2.7.4.5.2 外因性要因 133
2.7.4.5.3 薬物相互作用 133
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 133
2.7.4.5.5 過量投与 133
2.7.4.5.6 薬物乱用 133
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 134
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 134
2.7.4.6 市販後データ 134
2.7.4.7 参考文献 134
2.7.4.8 付録 134

表

表 2.7.4.1-1 ラナデルマブの安全性評価に使用した臨床試験 8
表 2.7.4.1-2 特に注目すべき有害事象を特定するために使用する MedDRA 標準検索式 16
表 2.7.4.1-3 安全性併合解析における有害事象以外の安全性評価項目の評価時点 20
表 2.7.4.1-4 本剤の臨床開発プログラムにおける試験ごとの被験者数 21
表 2.7.4.1-5 用量別及び年齢別の本剤の累積曝露（全被験者） 22
表 2.7.4.1-6 海外第 3 相試験における本剤の曝露 23
表 2.7.4.1-7 第 1 相試験における本剤の曝露 24

表 2.7.4.1-8　国内第 3 相試験における本剤の曝露 24
表 2.7.4.1-9　本剤の曝露（併合解析、本剤投与集団） 26
表 2.7.4.1-10　投与方法別の曝露状況（併合解析、本剤投与集団） 27
表 2.7.4.1-11　被験者の内訳（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 28
表 2.7.4.1-12　被験者の内訳（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 29
表 2.7.4.1-13　被験者の内訳（SHP643-302 試験、FAS） 29
表 2.7.4.1-14　HAE 被験者の人口統計学的特性　（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験、安全性解析対象集団又は FAS） 31
表 2.7.4.1-15　HAE 被験者の人口統計学的特性　（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 32
表 2.7.4.1-16　HAE 被験者のベースラインの HAE 発作の特性　（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験、安全性解析対象集団又は FAS） 34
表 2.7.4.1-17　HAE 被験者のベースラインの HAE 発作の特性　（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 35
表 2.7.4.1-18　第 3 相試験で被験者の 10%以上が使用した併用薬（HAE 発作に対して使用した薬剤を除く）　（DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験、SHP643-302 試験、安全性解析対象集団又は FAS） 37
表 2.7.4.1-19　第 3 相試験で HAE 発作に使用した急性発作治療　（Therapeutic class：Other hematological agents）（DX-2930-03 試験､DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験、安全性解析対象集団又は FAS） 38
表 2.7.4.2-1　投与期間中（Day 0～182）に発現した有害事象の概要　（HAE 発作関連事象を除く）（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 40
表 2.7.4.2-2　投与期間中に発現した有害事象の概要（HAE 発作関連事象を除く）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 41
表 2.7.4.2-3　投与期間中に発現した有害事象の概要（HAE 発作関連事象を除く）　（併合解析、本剤投与集団） 42
表 2.7.4.2-4　曝露期間別の有害事象の概要（HAE 発作関連事象を除く）　（併合解析、本剤投与集団） 44
表 2.7.4.2-5　本剤投与後 24 時間以内に報告された有害事象の概要（HAE 発作関連事象を除く）　（併合解析、本剤投与集団） 45
表 2.7.4.2-6　有害事象の概要（DX-2930-01 試験、安全性解析対象集団） 46
表 2.7.4.2-7　有害事象の概要（DX-2930-02 試験、安全性解析対象集団） 47
表 2.7.4.2-8　有害事象の概要（SHP643-101 試験、安全性解析対象集団） 47
表 2.7.4.2-9　有害事象の概要（HAE 発作関連事象を除く）　（SHP643-302 試験、FAS） 48
表 2.7.4.2-10　有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（本剤投与群の 5%以上に発現）（DX-2930-03 試験：安全性解析対象集団） 49

表 2.7.4.2-11 有害事象（HAE 発作関連事象を除く） （SOC：いずれかの投与群の 10%以上に発現、PT：いずれかの投与群の 5%以上に発現） （DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 51
表 2.7.4.2-12 有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（本剤投与集団の 5%以上に発現）（併合解析、本剤投与集団） 53
表 2.7.4.2-13 有害事象（全被験者の 2 例以上に発現） （DX-2930-01 試験、安全性解析対象集団） 55
表 2.7.4.2-14 有害事象（全被験者の 2 例以上に発現） （DX-2930-02 試験、安全性解析対象集団） 56
表 2.7.4.2-15 有害事象（SHP643-101 試験、安全性解析対象集団） 57
表 2.7.4.2-16 有害事象（HAE 発作関連事象を除く） （SHP643-302 試験、FAS） 59
表 2.7.4.2-17 投与期間中（Day 0～182）に発現した因果関係が否定できない有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 61
表 2.7.4.2-18 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 63
表 2.7.4.2-19 治験薬との因果関係が否定できない有害事象(HAE 発作関連事象を除く）（本剤投与群の 2 例以上に発現）（併合解析、本剤投与集団） 65
表 2.7.4.2-20 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（DX-2930-01 試験、安全性解析対象集団） 67
表 2.7.4.2-21 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（DX-2930-02 試験、安全性解析対象集団） 69
表 2.7.4.2-22 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（SHP643-302 試験、FAS） 70
表 2.7.4.2-23 投与期間中（Day 0～182）に発現した重度の有害事象 （HAE 発作関連事象を除く）（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 71
表 2.7.4.2-24 投与期間中（Day 0～182）に発現した因果関係が否定できない重度の有害事象（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 72
表 2.7.4.2-25 重度の有害事象（HAE 発作関連事象を除く） （全被験者の 2 例以上に発現）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 73
表 2.7.4.2-26 重度の有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（全被験者の 2 例以上に発現） （併合解析、本剤投与集団） 74
表 2.7.4.2-27 因果関係が否定できない重度の有害事象(HAE 発作関連事象を除く）（併合解析、本剤投与集団） 75
表 2.7.4.2-28 重度の有害事象（DX-2930-01 試験、安全性解析対象集団） 77
表 2.7.4.2-29 重度の有害事象（DX-2930-02 試験、安全性解析対象集団） 79
表 2.7.4.2-30 投与期間中（Day 0～182）に発現した重篤な有害事象 （DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 81
表 2.7.4.2-31 重篤な有害事象（HAE 発作関連事象を除く） （DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 82

表 2.7.4.2-32 重篤な有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（併合解析、本剤投与集団） 83
表 2.7.4.2-33 投与期間中（Day 0～182）に血管性浮腫発作として報告された有害事象の概要（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 87
表 2.7.4.2-34 血管性浮腫発作として報告された有害事象の概要（併合解析、本剤投与集団） 88
表 2.7.4.2-35 血管性浮腫発作として報告された有害事象の概要 （SHP643-302 試験、FAS） 90
表 2.7.4.2-36 投与期間中（Day 0～182）に発現した注射部位反応関連事象の概要（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 91
表 2.7.4.2-37 投与群及び事象発現前の実際の投与別の注射部位反応関連事象の概要（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 93
表 2.7.4.2-38 事象発現前の実際の投与別の注射部位反応関連事象の概要 （DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 94
表 2.7.4.2-39 注射部位反応関連事象の概要 （併合解析、本剤投与集団） 96
表 2.7.4.2-40 主な注射部位反応関連事象(本剤投与集団で 5%以上の被験者に発現)（併合解析、本剤投与集団） 97
表 2.7.4.2-41 注射部位反応関連事象の最大重症度（併合解析、本剤投与集団） 97
表 2.7.4.2-42 注射部位反応関連事象の持続期間（併合解析、本剤投与集団） 98
表 2.7.4.2-43 注射部位反応関連事象（併合解析、プラセボロールオーバー集団） 99
表 2.7.4.2-44 注射部位反応関連事象の概要 （SHP643-302 試験、FAS） 100
表 2.7.4.2-45 注射部位反応関連事象 （SHP643-302 試験、FAS） 101
表 2.7.4.2-46 投与期間中（Day 0～182）に治験責任医師が報告した特に注目すべき有害事象 （DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 103
表 2.7.4.2-47 治験責任医師が報告した特に注目すべき有害事象の概要 （併合解析、本剤投与集団） 106
表 2.7.4.2-48 治験責任医師が報告した特に注目すべき有害事象 （併合解析、本剤投与集団） 106
表 2.7.4.2-49 SMQ の定義による特に注目すべき有害事象の概要 （SHP643-302 試験、FAS） 109
表 2.7.4.2-50 投与方法別の有害事象（HAE 発作関連事象を除く）の概要（投与あたりの事象発現率） （DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 111
表 2.7.4.2-51 投与方法別の注射部位反応関連事象の概要（投与あたりの事象発現率）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 112
表 2.7.4.2-52 直近の投与方法及び投与部位別の注射部位反応関連事象 （投与あたりの事象発現率）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 112
表 2.7.4.2-53 投与方法別の注射部位反応関連事象の持続期間の要約 （DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 113
表 2.7.4.2-54 本剤の海外第 3 相プラセボ対照試験でみられた副作用 （DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 115

表 2.7.4.2-55　被験者の叙述 116
表 2.7.4.3-1　投与群ごとの凝固パラメータの最大値の変動 （DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 117
表 2.7.4.3-2　肝機能値の最大値の変動（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 119
表 2.7.4.3-3　投与期間中（Day 0～182）に本剤投与群で有害事象として報告された臨床検査値 （DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 121
表 2.7.4.3-4　器官別大分類「臨床検査」で報告された有害事象（血液学的検査関連）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 122
表 2.7.4.3-5　器官別大分類「臨床検査」で報告された有害事象（凝固検査関連）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 123
表 2.7.4.3-6　器官別大分類「臨床検査」で報告された有害事象（肝機能関連）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 124
表 2.7.4.3-7　器官別大分類「臨床検査」で報告された有害事象（その他の血液生化学検査） （DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 126
表 2.7.4.4-1　免疫原性反応の概要（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 131

図

図 2.7.4.1-1　DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験間の被験者の流れ 17
図 2.7.4.1-2　併合解析対象集団の概要 19
図 2.7.4.3-1　投与期間中の ALT 最大値と総ビリルビン最大値の関係（eDISH プロット）（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 120
図 2.7.4.3-2　投与期間中の ALT 最大値と総ビリルビン最大値の関係（eDISH プロット）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 125

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
ADA	anti-drug antibodies	抗薬物抗体
AESI	adverse events of special interest	特に注目すべき有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	体格指数
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾患予防管理センター
C1-INH	C1 inhibitor	C1 インヒビター
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases	微生物及び感染症部門
DX-2930	lanadelumab (also known as SHP643)	ラナデルマブ（DX-2930、SHP643、TAK-743）
EDC	electronic data capture	電子データキャプチャ
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatoxicity	重篤な薬物性肝障害の評価
FAS	full analysis set	－
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HAARP	HAE attack assessment reporting procedure	HAE 発作評価・報告手順
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HMWK	high molecular weight kininogen	高分子カリクレイン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ISS	Integrated Summary of Safety	－
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LTP	long-term prophylaxis	長期予防的治療
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QT	uncorrected QT interval	未補正 QT 間隔
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
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system-organ-class	器官別大分類
T_{max}	time to reach maximum observed plasma drug concentration	最高血中濃度到達時間
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に（試験治療下で）発現した有害事象
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WHO-DD	World Health Organization Drug Dictionary	世界保健機関医薬品辞書

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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り、小児及び成人の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者における血管性浮腫の発作発現抑制を目的として開発された。欧米では 2018 年に「12 歳以上の HAE 患者の発作抑制」を適応として承認され、現在 50 以上の国又は地域で上市されている。

本剤の安全性評価に用いた臨床試験を表 2.7.4.1-1 に示した。本剤の安全性は、海外の承認申請に使用された健康被験者を対象とした海外第 1 相試験（DX-2930-01 試験）、成人 HAE 患者を対象とした海外第 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）及び 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、海外第 1 相試験（SHP643-101 試験）で日本人及び非ヒスパニック系白人健康被験者を対象として日本人と白人の安全性を比較し、国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）で 12 歳以上の日本人 HAE 患者における本剤の安全性を評価した。

本文書には 6 試験から得られた安全性情報を含めるが、主に本剤の有効性及び安全性を評価した海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）に焦点を当てた。

SHP643-101 試験では、背景をマッチングさせた日本人及び非ヒスパニック系白人健康被験者で本剤を単回投与時の安全性及び薬物動態が同様であったことから、日本人 HAE 患者における本剤の安全性は、海外第 3 相試験の安全性結果をもとに、国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）において少数例を対象に非盲検下で評価した。

また、海外第 3 相試験 2 試験の安全性データの併合解析により、HAE 患者を代表する集団における本剤の長期安全性プロファイルの全体像を評価した。

本剤の臨床試験 6 試験全体で 301 例が本剤の投与を受けた（HAE 患者 245 例、健康被験者 56 例）。また、DX-2930-03 試験では小児被験者（12～18 歳未満）10 例中 6 例に本剤が投与され、DX-2930-04 試験では小児被験者 21 例（ロールオーバー被験者 8 例を含む）、国内試験である SHP643-302 試験では小児被験者 1 例に本剤が投与された。

表 2.7.4.1-1　ラナデルマブの安全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	安全性評価項目
DX-2930-01 （5.3.3.1-1） 第 1a 相（参考） 海外 完了	安全性、忍容性、PK	健康成人男女（18 歳以上 55 歳以下）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増	本剤：0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1.0 mg/kg、3.0 mg/kg プラセボ 単回 腹部皮下投与	本剤：24 例 0.1 mg/kg 6 例、 0.3 mg/kg 6 例、 1.0 mg/kg 6 例、 3.0 mg/kg 6 例 プラセボ：8 例	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、抗薬物抗体検査
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	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、抗薬物抗体検査
SHP643-101 （5.3.3.3-1） 第 1 相（評価） 海外 完了	安全性、忍容性、PK、PD	健康成人男女（18 歳以上 55 歳以下の日本人及び白人）	非盲検、マッチング対照、単回投与	本剤：300 mg 単回 腹部皮下投与	日本人：16 例 白人：16 例	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、抗薬物抗体検査
DX-2930-03 （5.3.5.1-1） 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	有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）(b)、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、抗薬物抗体検査
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(c) 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	有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）(b)、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、抗薬物抗体検査

表 2.7.4.1-1　ラナデルマブの安全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	安全性評価項目
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(d) 反復（最大 27 回） 腹部／大腿部／上腕皮下投与	12 例	有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）(b)、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、抗薬物抗体検査

HAE：遺伝性血管性浮腫、HMWK：高分子カリクレイン、PD：薬力学、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)　特に注目すべき有害事象として、過敏症及び凝固異常（出血事象及び凝固能亢進事象）を特定した。

(c)　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。

(d)　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。

以下に、各臨床試験の概略を示す。

DX-2930-01 試験

DX-2930-01 試験は、健康成人被験者を対象に本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。スクリーニング評価で適格と判定された被験者を、4 つの用量コホート（0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg）のいずれかに順次組み入れた。各コホートでは被験者 8 例を本剤投与群（6 例）及びプラセボ投与群（2 例）に無作為に割り付け、治験薬を単回投与した。登録された 32 例全例が治験薬の投与を受けた。追跡不能により治験を中止した 2 例（6.3%）を除き、30 例（93.8%）が治験を完了した。

DX-2930-02 試験

DX-2930-02 試験は、HAE 患者を対象に本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 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。スクリーニング評価で適格と判定された被験者を、4 つの用量の 5 コホート（30、100、300 及び 400 mg）のいずれかに順次組み入れた。各コホートでは被験者 6 例を 2：1 の割合で本剤投与群（4 例）及びプラセボ投与群（2 例）に無作為に割り付け、治験薬を投与した。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、Day 120 まで安全性を追跡調査した。

登録された 38 例のうち、スクリーニング不適格で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）。追跡不能により治験を中止した 1 例を除き、36 例（94.7%）が治験を完了した。

なお、DX-2930-02 試験を完了した 19 例（プラセボ投与群 8 例、本剤投与群 11 例）は、その後の第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）に非ロールオーバー被験者として組み入れられた。

DX-2930-03 試験

DX-2930-03 試験は、HAE I 型及び II 型患者の血管性浮腫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った。同意取得及びスクリーニング評価を実施後、4 週間の導入期間に移行し、ベースラインの HAE 発作発現率を測定した。スクリーニング時に HAE の長期予防的治療（LTP）を受けていた 18 歳以上の患者には、導入期間に入る前に 2 週間以上の休薬期間を設け、休薬期間完了後にベースラインの HAE 発作発現率を測定した。導入期（4 週間）に治験責任医師が確認した HAE 発作を 1 回以上発現した被験者を投与期へ組み入れ可能とし、無作為に割付けることとした。

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た。また、本剤投与群に割付けた被験者を、3 つの用法・用量〔150 mg の 4 週に 1 回投与（本剤 150 mg q4wks 投与群）、300 mg の 4 週に 1 回投与（本剤 300 mg q4wks 投与群）又は 300 mg の 2 週に 1 回投与（本剤 300 mg q2wks 投与群）〕に 1：1：1 で割付けた。

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、4 週間で 1 回以上 2 回未満、4 週間で 2 回以上 3 回未満、及び、4 週間で 3 回以上に層別化された。

投与期は、治験薬の初回投与日（Day 0）から最終投与の 2 週間後（Day 182）までの 26 週間とし、治験薬を 13 回盲検下で投与した。投与期を完了した被験者は、継続投与試験（DX-2930-04 試験）に参加する選択肢を与えられた。DX-2930-04 試験への参加を希望した被験者は、投与期

（Day 182）の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た。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その他の評価（薬力学及び薬物動態など）を実施した。

126 例を 4 群に無作為に割付け、治験薬投与開始前に早期中止した 1 例（本剤 150 mg q4wks 投与群に割付け後、投与開始前にスクリーニング不適格であると判断）を除く 125 例に治験薬を 1 回以上投与した。41 例がプラセボ、84 例が本剤の投与を受けた。本剤投与の内訳は、本剤 150 mg q4wks 投与群が 28 例、本剤 300 mg q4wks 投与群が 29 例、本剤 300 mg q2wks 投与群が 27 例であった。計 113 例が試験を完了し、このうち 109 例（プラセボ投与 33 例、本剤投与 76 例）は継続投与試験（DX-2930-04 試験）に移行し、4 例は最終の追跡調査来院を完了した。試験を中止した 12 例の内訳は、同意撤回が 7 例、有害事象による中止が 3 例、追跡不能が 1 例、医師の判断による中止が 1 例であった。

DX-2930-04 試験

DX-2930-04 試験は DX-2930-03 試験の継続投与試験であり、HAE I 型及び II 型患者の血管性浮腫発作抑制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。

本治験には以下の 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（109 例）

・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（103 例：DX-2930-02 試験に参加した 19 例及び新たに参加した 84 例）

<u>ロールオーバー被験者</u>

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。DX-2930-03 試験の Day 182 に実施した最終評価の結果は、本治験の 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（「投与－待機」期間）。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。

<u>非ロールオーバー被験者</u>

同意取得後、スクリーニング評価（4 週間）を実施した。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、C1 インヒビター（C1-INH）は Day 15 までに、経口療法（弱毒化アンドロゲン又は抗線溶薬）は Day 22 までに漸減して中止することとした。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。

<u>全被験者</u>

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。投与期間は、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。

身体的及び精神的に学習能力があり、訓練を受ける意思があると考えられた被験者（小児又は成人）では、治験責任医師又は被指名者による適切なトレーニングを受け、手順を理解

したことを治験責任医師又は被指名者が確認した場合、自己投与を許可された。治験実施施設で最初の 2 回の本剤投与を受けた後に自己投与を開始することができた。自己投与を開始した後は、被験者は治験実施施設（施設への来院が規定されている来院時）又は自宅（又は許可された場合は合意したその他の場所）で自己投与を行うこととした。

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）を組み入れ、全例に本剤を投与した。このうち、治験を中止した 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）を除く 56 例（26.4%）が治験を完了した。中止理由の内訳は、被験者の希望（同意撤回）が 138 例（そのうち上市薬に移行が 117 例）、有害事象が 6 例、その他が 3 例であった。被験者の 81.6%（173/212 例）が 30 ヵ月以上本剤の投与を受けた〔2.7.4.1.2.2（1）〕。

SHP643-101 試験

SHP643-101 試験は、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、本剤を投与したときの薬物動態（PK）、安全性及び忍容性、並びに薬力学（PD）を評価する第 1 相、単一施設、非盲検、特徴を一致させた対照を用いた、単回投与試験である。

SHP643-101 試験では、本剤の血漿中曝露量に影響を及ぼし得る因子である年齢、性別及び体格指数（BMI）に関して、両民族間のベースラインが同等となるように特徴を一致させて群間比較を実施した。Day 1 に本剤 300 mg を腹部へ皮下注射により単回投与し、Day 112 まで安全性を追跡調査した。

登録された 32 例全例に本剤を投与し、全 32 例が治験を完了した。

SHP643-302 試験

SHP643-302 試験は、日本人 HAE 患者を対象に、本剤 300 mg を皮下投与したときの有効性、安全性、PK 及び 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。

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、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み入れた。

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 回の用法で投与するが、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。また、投与期間 B では、適切なトレーニングを受け、手順を理解したことが確認された場合、自己投与の開始が許可された。

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 に到達又は投与期間 A の投与を中止した時点、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した。

登録された 12 例全例に本剤を投与した。最終解析時点で全例が投与を完了していた。治験を中止した被験者はいなかった。

2.7.4.1.1.1 個々の臨床試験における安全性評価

個々の臨床試験では、以下の評価項目を用いて安全性を評価した。

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学検査及び尿検査）
- バイタルサイン（血圧、心拍数、体温及び呼吸数）
- 身体検査
- 12 誘導心電図
- 免疫原性〔抗薬物抗体（ADA）検査〕

安全性の解析対象集団

安全性評価に使用する解析対象集団は、海外第 1 相試験（DX-2930-01 試験、DX-2930-02 試験及び SHP643-101 試験）並びに海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）では安全性解析対象集団、国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では full analysis set（FAS）とした。

いずれの集団も、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者と定義した。

有害事象

有害事象は同意取得後から最終来院日まで収集することとした。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の定義は、治験薬投与開始時若しくは開始後に発現した有害事象、又は投与開始前に存在した医学的状態が、投与開始時又は開始後に重症度の悪化あるいは治験薬と関連する医学的状態とした。本モジュールでは、特に記載のない限り、有害事象として TEAE に焦点をあてて記載した。

有害事象は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。使用したバージョンは、海外第 1 相試験のうち DX-2930-01 試験では第 16.1 版、DX-2930-02 試験では第 18.0 版、海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）では第 20.0 版、海外第 1 相試験（SHP643-101 試験）では 21.0 版、国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では第 24.0 版であった。

海外第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）の本剤 150 mg q4wks 又は 300 mg q4wks 投与群では盲検性を維持する目的で 4 週間ごとにプラセボを投与した。有害事象のモニタリングにはこのプラセボ投与から 4 週間後までに報告された事象を含めており、プラセボ投与後に発現した事象が本剤に起因するとされている場合がある。なお、Integrated Summary of Safety（ISS）に含めた追加解析では、事象が報告される前に実際に受けた投与別（プラセボ又は本剤）に注射部位反応を評価した〔2.7.4.2.1.4（3）〕。

有害事象の重症度

DX-2930-01 試験では、有害事象の重症度は被験者の日常活動への影響に基づき、軽度、中等度又は重度と評価した（DX-2930-01 試験　治験総括報告書　9.5.2.1）。また、臨床検査値異常

又は身体所見異常の重症度は、米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス「予防ワクチンの臨床試験に登録された健康な成人及び小児被験者の毒性評価尺度（Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials、2007 年 9 月）」により評価し、この毒性尺度で Grade 3 以上の臨床検査値異常又は身体所見異常を重度の有害事象とみなした。

DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験、SHP643-101 試験及び SHP643-302 試験では、米国国立衛生研究所（NIH）国立アレルギー・感染症研究所の「微生物及び感染症部門（DMID）成人毒性表（Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) Adults Toxicity Table、2007 年 11 月）」に従って有害事象の重症度を評価した。さらに、小児被験者（18 歳未満）が対象に含まれる DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験では、「DMID 小児毒性表（DMID Pediatric Toxicity Table、2007 年 11 月）」も使用した。これらの毒性表に具体的に記載されていない異常については、以下の一般的尺度を用いて重症度を推定した。

- Grade 1（軽度）：一過性又は軽度の不快感。医学的介入/治療の必要なし。
- Grade 2（中等度）：軽度から中等度の活動制限。何らかの介助が必要なことがある。医学的介入/治療を必要としないか、ほとんど必要としない。
- Grade 3（重度）：活動が著明に制限され、通常、何らかの介助が必要である。医学的介入／治療を必要とする。入院の可能性あり。
- Grade 4（生命を脅かす）：活動が極度に制限され、かなりの介助を必要とする。重大な医学的介入/治療を必要とする。入院又はホスピスケアの可能性が高い。

さらに、全ての臨床試験において、治験責任医師が臨床的に意味があると判断し、介入／治療を必要とする、治療下で発現した心電図異常を重度の有害事象と評価した。

因果関係の評価

治験責任医師は、臨床的判断及び入手可能な全ての情報に基づき、あらゆる有害事象（重篤な有害事象を含む）と治験薬の使用との関連性を関連あり又は関連なしとして評価した。治験薬と有害事象との因果関係は、全ての臨床試験において以下のいずれかの分類で判定することとした。

<u>関連なし</u>

- 時間的関連性がない（例：事象の発現が治験薬投与後の妥当な期間内ではない）
- 当該事象が他の要因によって説明される可能性が高い（例：既存の病態、その他の併用治療）

<u>関連あり</u>

- 明確な時間的関連性がある（例：事象の発現が治験薬投与後の妥当な期間内である）
- 当該事象が、他の要因よりも治験薬によって説明される可能性が高い（すなわち、当該事象が、治験薬又は治験薬のクラスに関する事前知識と一致するパターンを示す）

有害事象として報告された HAE 発作

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、血管性浮腫発作も有害事象として報告することとした。これら試験の有効性評価項目は血管性浮腫発作と関連していたため、本剤の有効性が有害事象の投与群間の発現率の差

に影響を与える可能性があり、安全性の解釈に混乱が生じると考えられた。そのため、電子データキャプチャ（EDC）に被験者報告の HAE 発作として記録されていたかどうかに基づき、2 つの有害事象サブグループに分けて解析した。

- **非 HAE 発作として報告された（被験者報告の HAE 発作を除く）有害事象**には、被験者報告の HAE 発作として EDC に記録されなかった有害事象を含めた。すなわち、被験者報告の HAE 発作を除く全ての事象が対象となった。これら有害事象の重症度は、上述の DMID 成人毒性表又は小児毒性表に従って評価した。
- **HAE 発作として報告された有害事象**には、被験者報告の HAE 発作として EDC に記録された有害事象を含めた。このうち治験責任医師が確認した HAE 発作（有効性評価）は全て HAE の基本語にコード化し、治験責任医師により確認されなかった事象は報告どおりにコード化した。被験者報告の HAE 発作（治験責任医師の確認の有無を問わず）の重症度は、HAE 発作評価・報告手順（HAARP）（2.7.3.1.3.1）並びに DMID の成人毒性表又は小児毒性表に従って評価された。

有効性の観点からの HAE 発作の報告及び評価については、2.7.3 に詳述する。

注射部位反応

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、「注射部位」、「適用部位」又は「投与部位」で始まる基本語を注射部位反応関連事象として特定することとした。

注射部位反応関連事象が発現した被験者の数及び割合、並びに注射部位反応関連事象の総数を要約した。また、注射部位反応関連事象の持続時間を、数的及びカテゴリー的（0～0.5 時間、0.5 時間超～1 時間、1 時間超～12 時間、12 時間超～24 時間、1 日以内、1 日超～14 日、14 日超）に要約した。

特に注目すべき有害事象

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、特に注目すべき有害事象（AESI）を過敏症（アナフィラキシー又はアナフィラキシー様事象などのモノクローナル抗体に関連した理論上予測されるリスク）及び凝固異常（血漿カリクレイン阻害の止血に対する急性又は慢性作用に基づき理論上予測されるリスク）とした。治験責任医師は、AESI の可能性がある有害事象を症例報告書に記録し、24 時間以内に治験依頼者に通知することとした。AESI の報告に使用する基本語は治験責任医師が判断することとした（異なる基本語で報告されることもある）。AESI の過敏症には、「過敏症」の基本語ばかりでなく、AESI として報告された「注射部位反応」も含めた。

上記の治験責任医師が AESI として報告した事象に加えて、AESI の各クラスに対して MedDRA 標準検索式（SMQ）を用いて事象を抽出し、HAE 発作として報告された全ての有害事象を除外した（表 2.7.4.1-2）。SMQ の定義による過敏症関連事象は、注射部位反応関連事象（「注射部位」、「投与部位」又は「適用部位」で始まる基本語）を含む場合と含まない場合の 2 通りの方法で要約した。

表 2.7.4.1-2　特に注目すべき有害事象を特定するために使用する MedDRA 標準検索式

特に注目すべき有害事象	MedDRA 標準検索式（SMQ）
Hypersensitivity 過敏症関連事象	Hypersensitivity 過敏症（SMQ）（広域）
Bleeding 出血事象	Haemorrhage laboratory terms 出血関連臨床検査用語（SMQ）（広域） Haemorrhage terms (excl laboratory terms) 出血関連用語（臨床検査用語を除く）（SMQ）（狭域）
Hypercoagulable 凝固能亢進事象	Embolic and thrombotic events, arterial 動脈の塞栓および血栓（SMQ）（狭域） Embolic and thrombotic events, venous 静脈の塞栓および血栓（SMQ）（狭域） Embolic and thrombotic events, vessel type unspecified and mixed arterial and venous 血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（SMQ）（狭域）

副作用

副作用とは、ICH ガイドライン E6 に従い、医薬品との因果関係が既知である又は疑われる有害事象と定義し、海外第 3 相二重盲検ピボタル試験（DX-2930-03 試験）で報告された全ての有害事象の集計レビューから、Shire 社の医学専門家が特定した。

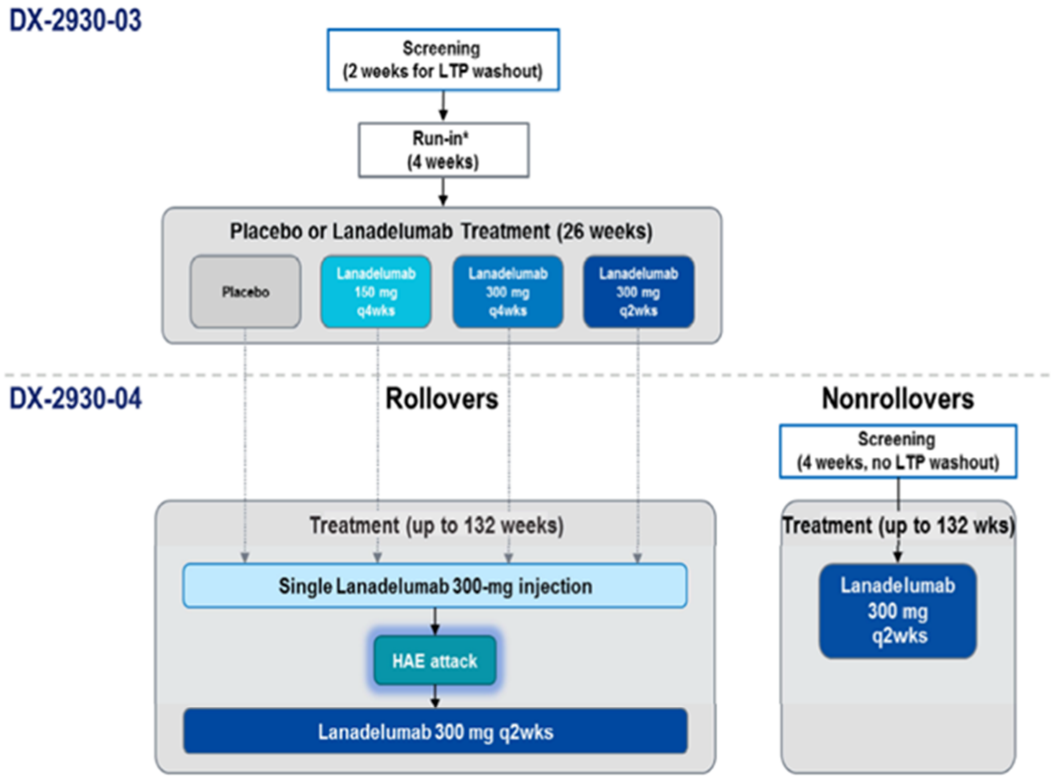
因果関係の集合的エビデンスの確立には、「CIOMS Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs Working Groups III and V」及び「Guidance for Industry Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products」を使用した。閾値基準には、再曝露による再発の有無、投与中止による消失の有無、報告頻度、統計的有意差（特にプラセボとの比較）、本剤の有害事象の発現率がプラセボの発現率を上回るかどうか、生物学的妥当性、有害事象が治験薬の薬理作用とどの程度一致しているか、発現した時間の妥当性、交絡因子、用量反応の程度、当該有害事象が関連薬剤によって引き起こされることが知られているかどうか（クラス効果）及び時間的関係の考察を含めた。

臨床検査値の評価

臨床検査結果は、基準範囲及び治験責任医師が判断した臨床的意義に従って分類した。また、臨床検査値の臨床的意義は、事前に規定したカットオフ値（基準値下限又は上限に対する基準値、低値又は高値。ISS 統計解析計画書　Table 10）に基づき、プログラムにより特定した。投与前の最重度の値及び投与期間中の最重度の値について、各カテゴリーの被験者数及び割合を要約した。また、カテゴリー間の変動を要約したシフトテーブル解析も実施した。肝酵素については、投与前の値にかかわらず、各被験者の投与期間中のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）最高値及び総ビリルビン最高値を比較するために、重篤な薬物性肝障害の評価（eDISH）[1]プロットを作成した。肝酵素上昇〔ALT が基準値上限（ULN）の 3 倍超又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超〕が認められた被験者については、ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び／又はアルカリホスファターゼ（ALP）、総ビリルビン又は総好酸球数のグラフを作成した。

2.7.4.1.1.2 安全性の併合解析

海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）のデータを併合して安全性を評価した。海外第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）の投与期間完了後、被験者は海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）に参加する選択肢を与えられた。海外第 3 相試験間の被験者の流れを図 2.7.4.1-1 に概略した。



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 週間に 1 回投与、q4wks：4 週間に 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 2.7.4.1-1　DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験間の被験者の流れ

DX-2930-03 試験で無作為割付け後に本剤の投与を受けて DX-2930-04 試験に移行した被験者は、用量及び頻度にかかわらず本剤への持続的曝露を受けたとみなした。

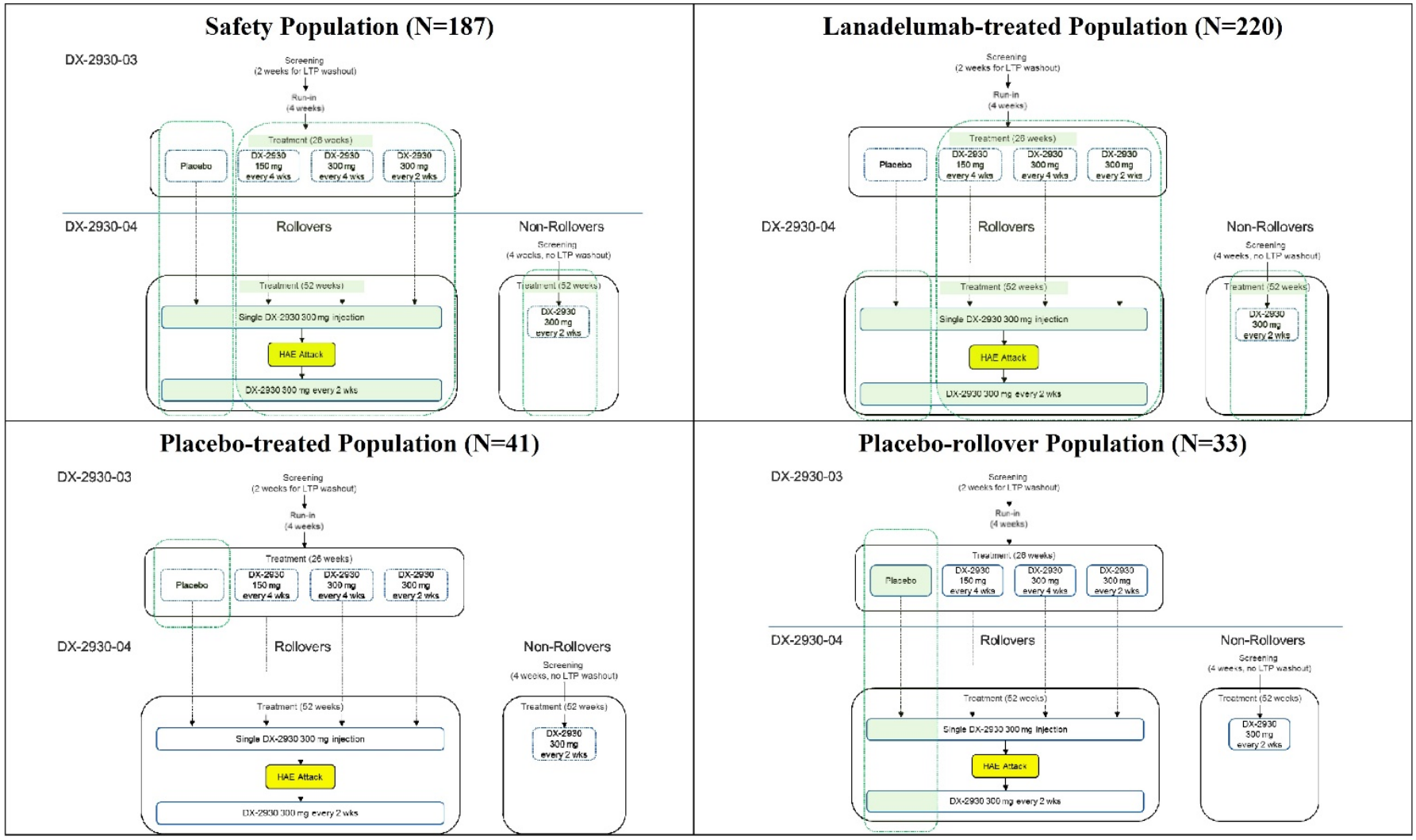
安全性の併合解析は以下を目的として実施した。
・長期曝露に関連する安全性シグナルを評価する。
・より大規模なデータベースを利用して、サブグループ間の安全性シグナルを評価する。

安全性の併合解析では 6 つの解析対象集団を用いた。DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験の併合データに基づく解析対象集団の概略を図 2.7.4.1-2 に示す。

・**DX-2930-03 試験の安全性解析対象集団（125 例）**：本集団には、DX-2930-03 試験でいずれかの治験薬（プラセボ、本剤 150 mg の 4 週に 1 回投与、本剤 300 mg の 4 週に 1 回投与又は本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与）の投与を受けた全被験者が含まれた（DX-2930-03 試験治験総括報告書　Table 14.1.1.1）。表の要約には、本試験に参加している間の被験者の安全性転帰のみを含める。

- **DX-2930-04 試験の安全性解析対象集団（212 例）**：本集団には、DX-2930-04 試験で治験薬の投与を受けた全被験者が含まれた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.1.2.1）。表の要約には、本試験に参加している間の被験者の安全性転帰のみを含める。
- **安全性併合解析対象集団（228 例）**：本集団には、DX-2930-03 試験又は DX-2930-04 試験で治験薬の投与を受けた全被験者が含まれた。本集団内では被験者を 1 回のみカウントし、試験登録時に最初に投与を受けた投与群別に解析した。すなわち、最初に DX-2930-03 試験に登録された被験者についてはプラセボ投与群、本剤 150 mg q4wks 投与群、本剤 300 mg q4wks 投与群又は本剤 300 mg q2wks 投与群として、DX-2930-04 試験に直接登録された被験者については非ロールオーバー被験者として解析した（ISS　Table 2.1）。
- **本剤投与集団（220 例）**：本集団には、DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験で本剤の投与を受けた全被験者が含まれた（ISS　Table 2.2）。DX-2930-03 試験から DX-2930-04 試験に移行したロールオーバー被験者は、最初に DX-2930-03 試験で無作為割付けされ投与を受けた本剤の投与群別に解析した。DX-2930-03 試験でプラセボ投与群に無作為割付けさ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は、まとめて解析した。
- **プラセボ投与集団（41 例）**：本集団には、DX-2930-03 試験でプラセボの投与を受けた全被験者が含まれた（ISS　Table 2.3）。
- **プラセボロールオーバー集団（33 例）**：本集団には、DX-2930-03 試験でプラセボの投与を受け、DX-2930-04 試験に移行して本剤の投与を受けた全被験者が含まれた（ISS　Table 2.4）。各試験における被験者の曝露量別にデータをまとめた（DX-2930-03 試験ではプラセボ投与期間、DX-2930-04 試験では本剤投与期間）。

DX-2930-03 試験の解析により、本剤の安全性をプラセボと比較して直接評価した。また、本剤投与集団を用いた解析により、各サブグループにおける本剤の長期投与に伴う新たな安全性シグナルの有無を探索した。プラセボロールオーバー集団の被験者はプラセボ（DX-2930-03 試験）と本剤（DX-2930-04 試験）両方の投与を受けたため、これらをそれぞれ「プラセボ投与期間」「本剤投与期間」として評価し、特定の安全性事象（注射部位反応関連事象など）の傾向を探索した。



緑の枠で囲まれた部分は、各解析対象集団で評価された被験者及びデータを示す。

図 2.7.4.1-2　併合解析対象集団の概要

安全性を総合的に評価するため、盲検化、試験対象集団、治験薬の用量／投与頻度及び曝露期間などの試験デザインの特徴を考慮し、比較に適した方法でデータを要約した。

安全性の併合データセットには以下の項目が含まれた。

- 被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性
- HAE の病歴
- 併用薬（血管性浮腫発作の治療に用いた薬剤を含む）
- 治験薬への曝露
- 有害事象
- 臨床検査値
- 心電図
- バイタルサイン
- 身体検査
- 免疫原性

有害事象については、投与期間中又は追跡調査期間中に発現した事象のみを集計した。集計にあたり使用した MedDRA は第 20.0 版であった。

また、有害事象以外の安全性評価項目について、比較を容易にするため DX-2930-03 試験と DX-2930-04 試験で共通の項目及び評価時点のみを表 2.7.4.1-3 に要約した。Day 182 及び Day 364 のデータは、全ての安全性評価項目（臨床検査値、心電図、バイタルサイン、身体検査及び免疫原性）について試験間で併合した。なお、併合データセット内には全項目及び全評価時点が含まれている。

表 2.7.4.1-3　安全性併合解析における有害事象以外の安全性評価項目の評価時点

Domain	Laboratory		ECG		Vital Signs		Physical Exam		Immunogenicity	
RO Status	RO	NRO	RO	NRO	RO	NRO	RO	NRO	RO	NRO
Study	03	04	03	04	03	04	03	04	03	04
Screening	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Day 0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Day 14					X	X				
Day 28	X	X			X	X	X	X		
Day 56	X	X			X	X	X	X		
Day 98	X	X			X	X	X	X	X	X
Day 126					X	X				
Day 154					X	X				
Day 182	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DX-2930-04										
Day 364	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

03：DX-2930-03 試験、04：DX-2930-04 試験、ECG：心電図、RO：ロールオーバー（被験者）、NRO：非ロールオーバー（被験者）

サブグループ解析

DX-2930-03 試験の安全性解析対象集団、DX-2930-04 試験の安全性解析対象集団及び本剤投与集団について以下のサブグループ解析を実施し、有害事象、治験薬と関連のある有害事象及び重度の有害事象を要約した。なお、サブグループ解析は探索的な目的で計画した。

・年齢群（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（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（0～1 回未満／月、1～2 回未満／月、2～3 回未満／月、3 回以上／月）
・HAE 型（I 型、II 型）
・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 単独、経口療法、C1-INH 及び経口療法の併用、LTP 歴なし）
・喉頭 HAE 発作の病歴（あり、なし）

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 本剤の臨床開発プログラムにおける曝露

臨床開発プログラムの 6 試験全体で、322 例が治験薬（プラセボ又は本剤）の投与を 1 回以上受けた（表 2.7.4.1-4）。このうち 301 例が本剤の投与を受けた（HAE 患者 245 例、健康被験者 56 例）。

表 2.7.4.1-4　本剤の臨床開発プログラムにおける試験ごとの被験者数

Study Phase - Subject Population Study ID	Treated Subjects Placebo	 Lanadelumab	 Total
Phase 1 Studies			
DX-2930-01: Single-dose – Healthy	8	24	32
DX-2930-02: Multiple-dose – HAE(a)	13	24	37
SHP643-101: Single-dose – Healthy	0	32	32
Phase 3 Efficacy and Safety Studies - HAE			
DX-2930-03: Placebo-controlled	41	84	125
DX-2930-04: Uncontrolled (OLE)(b)	0	212	212
SHP643-302: Uncontrolled	0	12	12
Unique Subject Exposures	**62**	**301(c)**	**322(d)**

出典：DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1、DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1、SHP643-101 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1.1、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.1.2.2、DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.1.2.1、SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.1.1、ISS　Table 1.1

HAE：遺伝性血管性浮腫、OLE：非盲検継続投与試験

(a) DX-2930-02 試験でプラセボの投与を受けた 8 例及び本剤の投与を受けた 11 例は、DX-2930-02 試験終了後に DX-2930-04 試験に参加した。DX-2930-03 試験では以前に本剤が投与された被験者の登録は認められていなかったため、DX-2930-02 試験から DX-2930-03 試験に移行した被験者はいなかった。

(b) DX-2930-03 試験でプラセボの投与を受けた 33 例及び本剤の投与を受けた 76 例が DX-2930-04 試験に移行した。

(c) DX-2930-01 試験の 24 例、DX-2930-02 試験の 24 例、SHP643-101 試験の 32 例、DX-2930-03 試験の 84 例、DX-2930-04 試験の 125 例（DX-2930-03 試験でプラセボ投与群であったロールオーバー被験者 33 例及び以前に本剤の投与を受けていない非ロールオーバー被験者 92 例）及び SHP643-302 試験の 12 例を含む。

(d) 各試験でプラセボのみの投与を受け、その後いずれの臨床試験でも本剤の投与を受けていない、DX-2930-01 試験の 8 例、DX-2930-02 試験の 5 例及び DX-2930-03 試験の 8 例（プラセボ投与群のうち DX-2930-04 試験に移行しなかった被験者）を含む。

本剤の累積曝露を用量及び年齢別に表 2.7.4.1-5 に示す。

DX-2930-01 試験及び SHP643-101 試験では、健康被験者 56 例に本剤（0.1～3.0 mg/kg 又は 300 mg）を計 56 回投与した。DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験では、HAE 患者 269 例に本剤（30～400 mg）を計 12,703 回投与した。投与された本剤の用量は大部分（98.0%）が 300 mg であった。SHP643-302 試験では、最終解析時点で、HAE 患者 12 例に本剤 300 mg を計 299 回投与した。

本剤の投与を受けた被験者の大半（88.7%）は 18 歳以上 65 歳未満であった。海外試験では 23 例の小児被験者（12 歳以上 18 歳未満）が計 1426 回の本剤投与を受けた（150 又は 300 mg）。また、10 例の高齢被験者（65 歳以上）が計 591 回の本剤投与を受けた（150～400 mg）。国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、最終解析時点で、小児被験者 1 例が本剤の投与を受け（20 回）、高齢被験者は登録されなかった。

表 2.7.4.1-5　用量別及び年齢別の本剤の累積曝露（全被験者）

	Age Group(a) (years)							
Lanadelumab	12 to <18		18 to <65		≥65		Total	
Dose	Subjects	Doses	Subjects	Doses	Subjects	Doses	Subjects	Doses
Healthy Subjects (Study DX-2930-01)								
0.1 mg/kg	0	0	6	6	0	0	6	6
0.3 mg/kg	0	0	6	6	0	0	6	6
1.0 mg/kg	0	0	6	6	0	0	6	6
3.0 mg/kg	0	0	6	6	0	0	6	6
Healthy Subjects (Study SHP643-101)								
300 mg	0	0	32	32	0	0	32	32
Healthy Overall	**0**	**0**	**56**	**56**	**0**	**0**	**56**	**56**
HAE Subjects (Study DX-2930-02, Study DX-2930-03, and Study DX-2930-04)								
30 mg	0	0	4	8	0	0	4	8
100 mg	0	0	4	8	0	0	4	8
150 mg	1	7	24	165	3	21	28	193
300 mg	22	1419	191	10467	9	566	222	12452
400 mg	0	0	10	38	1	4	11	42
HAE Subjects (Study SHP643-302)								
300 mg	1	20	11	279	0	0	12	299
HAE Overall	**24**	**1446**	**211**	**10965**	**10(b)**	**591**	**245**	**13002**
All Subjects Overall	**24**	**1446**	**267**	**11021**	**10**	**591**	**301**	**13058**

出典：ISS　Table 1.2、SHP643-101 試験　治験総括報告書　Table 14.1.4.1.1 及び Table 14.3.7.1、SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Listing 16.2.5.4

HAE：遺伝性血管性浮腫

(a)　初回投与時の年齢に基づく

(b)　DX-2930-03 試験に登録され DX-2930-04 試験に移行した 64 歳の被験者 1 例は、DX-2930-04 試験の同意取得時に 65 歳であったことから、DX-2930-04 試験の解析では 11 例が 65 歳以上とされている。

2.7.4.1.2.2 個々の臨床試験における曝露

（1）海外第 3 相試験

海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）における本剤への曝露の要約を表 2.7.4.1-6 に示す。

DX-2930-03 試験では、無作為割付けされた 126 例中 125 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。84 例に本剤が、41 例にプラセボが投与された（DX-2930-03 試験　治験総括報告書 Table 14.1.2.2）。本剤総投与量の中央値は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 1,050 mg（範囲：600

～1,050 mg）、本剤 300 mg q4wks 投与群で 2,100mg（範囲 : 900～2,100 mg）、本剤 300 mg q2wks 投与群で 3,900mg（範囲：600～3,900 mg）であった。

本剤投与群全体の総投与量の中央値は 2,100 mg（範囲：600～3,900 mg）であった。本剤投与群全体の試験参加期間の中央値は 6.54 ヵ月であり、本剤の曝露が 6 ヵ月以上であった被験者は 95.2%（80/84 例）であった（ISS　Table 7.1）。

DX-2930-04 試験では、同意を取得した 223 例のうち 212 例が本剤の投与を 1 回以上受けた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1.1）。総投与量の中央値は全体で 19,200.0 mg（範囲：300～19,800 mg）であり、ロールオーバー被験者で 18,300.0 mg、非ロールオーバー被験者で 19,800.0 mg であった。全体として、投与中断を除く曝露期間の中央値は 33.00 ヵ月であり、本剤投与期間は、被験者の 95.3%（202/212 例）が 6 ヵ月以上、92.5%（196/212 例）が 12 ヵ月以上、81.6%（173/212 例）が 30 ヵ月以上であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.1.8.2.1）。

表 2.7.4.1-6　海外第 3 相試験における本剤の曝露

Study Number Population	Number of Treated Subjects by Arm	Total Median Cumulative Dose by Arm	Subjects Exposed to Lanadelumab
DX-2930-03 Subjects with HAE	150 mg q4wks: 28 300 mg q4wks: 29 300 mg q2wks: 27	150 mg q4wks: 1050.0 mg 300 mg q4wks: 2100.0 mg 300 mg q2wks: 3900.0 mg	N=84
DX-2930-04 Subjects with HAE	lanadelumab 300 mg q2wks rollovers: 109 nonrollovers: 103	lanadelumab 300 mg q2wks rollovers: 18300.0 mg nonrollovers: 19800.0 mg	N=212

出典：ISS　Table 7.1、DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.1.8.2.1.
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

（2）第 1 相試験

第 1 相試験（DX-2930-01 試験、DX-2930-02 試験及び SHP643-101 試験）における本剤への曝露の要約を表 2.7.4.1-7 に示す。

DX-2930-01 試験では、無作為割付けされた全 32 例が治験薬の単回投与を受けた。24 例に本剤、8 例にプラセボが投与された。健康被験者 24 例に投与された本剤の実際の用量は、全コホートを通じて 6.2～300 mg であった。

DX-2930-02 試験では、無作為割付けされた 38 例中 37 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。24 例に本剤、13 例にプラセボが投与された。HAE 患者 24 例に投与された本剤の累積投与量は、全コホートを通じて 60～800 mg であった。

SHP643-101 試験では、登録された全 32 例が本剤 300 mg の単回投与を受けた。

表 2.7.4.1-7　第 1 相試験における本剤の曝露

Study Number Population	Number of Treated Subjects by Arm	Total Cumulative Dose (Min-Max)	Subjects Exposed to Lanadelumab
DX-2930-01 Healthy Subjects	lanadelumab 0.1 mg/kg: 6 0.3 mg/kg: 6 1.0 mg/kg: 6 3.0 mg: 6 placebo: 8	6.2-300 mg	N=24
DX-2930-02 Subjects with HAE	lanadelumab 30 mg: 4 100 mg: 4 300 mg: 5 400 mg: 11(a) placebo: 13	60-800 mg	N=24
SHP643-101 Healthy Subjects	lanadelumab 300 mg: 32	300 mg	N=32

出典：DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1 及び Listing 16.2.5、DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1 及び Listing 16.2.5、SHP643-101 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1.1 及び Listing 16.2.5.1
HAE：遺伝性血管性浮腫、Max：最大値、Min：最小値
(a)　被験者 1 例は、治療に関連しない理由により治験参加を中止したため、予定された 2 回の投与のうち 1 回のみ投与を受けた。

（3）国内第 3 相試験

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）における本剤への曝露の要約を表 2.7.4.1-8 に示す。

SHP643-302 試験では、同意を取得した 12 例全例が本剤の投与を 1 回以上受けた（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.1.1）。最終解析時点で、総投与量の中央値は 7,950.0 mg であった。投与中断を除く曝露期間の中央値は 13.04 ヵ月であり、全例が 12 ヵ月の本剤投与期間を完了した（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.7.1）。

表 2.7.4.1-8　国内第 3 相試験における本剤の曝露

Study Number Population	Number of Treated Subjects	Total Median Cumulative Dose	Subjects Exposed to Lanadelumab
SHP643-302 Subjects with HAE	lanadelumab 300 mg q2wks(a): 12	lanadelumab 300 mg q2wks(a) : 7950.0 mg	N=12

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.7.1
HAE：遺伝性血管性浮腫、q2wks：2 週に 1 回投与
(a)　投与期間 B では投与期間 A と同じ 2 週に 1 回の用法で投与するが、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。

SHP643-302 試験の投与期間 B（最初の投与 26 週の投与期間完了後）では、適切なトレーニングを受け、手順を理解したことが確認された場合、自己投与の開始が許可された（2.7.4.1.1）。最終解析時点で 12 例中 7 例（58.3%）が 1 回以上本剤を自己投与した。本剤の総投与回数（299 回）のうち、240 回は治験スタッフによる投与、59 回は自己投与であった。自己投与のうち 35 回は自宅又は治験実施施設以外の場所で、24 回は治験実施施設で自己投与した（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.7.3）。

（4）本剤投与を中断した被験者

以下のとおり、本剤の投与を受けた被験者で投与が中断され、その後再開された。

- DX-2930-02 試験に参加して本剤を投与された後、DX-2930-04 試験に非ロールオーバー被験者として登録された被験者：11 例（ISS　Table 1.1）。
- DX-2930-03 試験に参加後、DX-2930-04 試験にロールオーバー被験者として登録され「投与－待機」期間に発作が発現するまで本剤の投与を受けなかった被験者：76 例（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.1.2.2）。
- 治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した被験者：DX-2930-03 試験の 2 例（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.2.3）及び DX-2930-04 試験の 8 例（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Listing 14.3.2.3）。

このように、第 3 相試験の被験者は、有害事象により、又は、DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者の場合は「投与－待機」期間中に本剤の投与を中断した可能性があるが、これらの被験者は本剤への継続的な曝露を受けたとみなした。

2.7.4.1.2.3 安全性併合解析対象集団における曝露

本剤投与集団の本剤への曝露の要約を表 2.7.4.1-9 に示す。本剤投与集団として計 220 例が海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）のいずれか又は両方で本剤の投与を受けた（用量／投与方法を問わない）。本剤の総投与回数は計 12,958 回であり、被験者あたりの平均投与回数は 58.9 回であった（ISS　Table 8.1.1 及び Table 13.1.1）。

本剤投与集団の大部分の被験者（96.4%、212/220 例）が 6 ヵ月以上本剤の投与を受け、80.5%（177/220 例）が 30 ヵ月以上投与を受けた。DX-2930-03 試験で本剤の投与を受けていないプラセボロールオーバー及び非ロールオーバー群でも、83.1%（113/136 例）は本剤の投与を 30 ヵ月以上受けた。

本剤投与集団における総投与量の中央値は 19,800.0 mg（範囲：300～23,400 mg）であった。投与群別では、DX-2930-03 試験の本剤 300 mg q2wks 投与群から移行したロールオーバー被験者で曝露量が最も高かった（総投与量の中央値：21,600.0 mg）（ISS　Table 7.1）。

本剤投与集団では全例（100.0%）で投与遵守率が 80%以上であった（ISS　Table 6.1）。

プラセボロールオーバー集団における曝露期間を ISS　Table 7.3 に要約した。DX-2930-03 試験でプラセボの投与を受けた 33 例が DX-2930-04 試験に移行し、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与を受けた。プラセボロールオーバー集団のプラセボ投与期間の曝露期間は 16.6 人年、被験者あたりの平均曝露期間は 0.50 年、本剤投与期間の曝露期間は 79.5 人年、被験者あたりの平均曝露期間は 2.41 年であった（ISS　Table 8.1.2）。各被験者の平均投与回数は、プラセボ投与期間で 12.8 回、本剤投与期間で 60.1 回であった（ISS　Table 8.1.2）。本剤の総投与量の中央値は 19,200.0 mg（範囲：4,500～19,800 mg）であった。全被験者（100%、33/33 例）が本剤の投与を 6 ヵ月以上受け、90.9%（30/33 例）は 30 ヵ月以上受けた（ISS　Table 7.3）。

表 2.7.4.1-9　本剤の曝露（併合解析、本剤投与集団）

Parameter	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27	Placebo ROs and Nonrollovers N=136	Lanadelumab-treated Population N=220
Overall Subject-time (years)	73.3	67.3	69.3	312.4	522.3
Average Subject-time (years)	2.62	2.32	2.57	2.30	2.37
Total Number of Doses	1736	1637	1617	7968	12958
Average Number of Doses	62.0	56.4	59.9	58.6	58.9
Total Dose (mg)(a)					
Mean (SD)	15798.2 (6415.22)	15196.6 (8206.94)	17966.7 (6989.39)	17576.5 (4880.64)	17084.3 (5924.43)
Median	18600.0	19500.0	21600.0	19800.0	19800.0
Min, Max	600, 20850	900, 21900	600, 23400	300, 19800	300, 23400
Time on Study (months)					
Mean (SD)	34.12 (11.457)	30.16 (14.276)	33.47 (11.161)	29.94 (7.757)	30.93 (9.844)
Median	39.46	39.39	39.50	33.04	33.04
Min, Max	4.0, 40.8	2.6, 39.9	1.3, 39.8	1.5, 34.2	1.3, 40.8
Duration of Time on Study, n (%)					
<1 Month	0	0	0	0	0
1-<3 Months	0	1 (3.4)	1 (3.7)	3 (2.2)	5 (2.3)
3-<6 Months	1 (3.6)	1 (3.4)	0	1 (0.7)	3 (1.4)
≥6 Months	27 (96.4)	27 (93.1)	26 (96.3)	132 (97.1)	212 (96.4)
≥9 Months	26 (92.9)	24 (82.8)	25 (92.6)	126 (92.6)	201 (91.4)
≥12 Months	24 (85.7)	22 (75.9)	24 (88.9)	126 (92.6)	196 (89.1)
≥18 Months	24 (85.7)	22 (75.9)	24 (88.9)	124 (91.2)	194 (88.2)
≥24 Months	23 (82.1)	20 (69.0)	23 (85.2)	118 (86.8)	184 (83.6)
≥30 Months	23 (82.1)	20 (69.0)	21 (77.8)	113 (83.1)	177 (80.5)
≥36 Months	22 (78.6)	19 (65.5)	19 (70.4)	0	60 (27.3)

出典：ISS　Table 7.1 及び Table 8.1.1

max：最大値、min：最小値、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）、SD：標準偏差

(a)　総投与量は投与を受けた治験薬の合計（mg）とした。

投与方法別の曝露

DX-2930-03 試験では、治験実施施設で治験スタッフが盲検治験薬（プラセボ及び／又は本剤）1 mL を上腕へ 2 回皮下投与した（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　9.4.1）。

DX-2930-04 試験では、本剤 2 mL を腹部、大腿部又は上腕に 1 回皮下投与した。DX-2930-04 試験では、適切なトレーニングを受け、手順を理解したことが確認された場合、自己投与の開始が許可された（2.7.4.1.1）。最初の 2 回は治験実施施設で投与することとし、その後は自宅又はその他の合意した場所での自己投与を可能とした。投与方法は、「治験実施施設での治験スタッフによる投与」、「治験実施施設での自己投与」、「自宅での自己投与」として収集した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　9.4.1）。

本剤投与集団における投与方法別の曝露状況を表 2.7.4.1-10 に要約した。本剤投与集団の 220 例中 215 例（97.7%）が治験実施施設で治験スタッフによる本剤投与を受け（4,912 回）、172 例（78.2%）が 1 回以上本剤を自己投与した（8,046 回）。海外第 3 相試験全体での本剤の総投与回数（12,958 回）のうち、37.9%は治験スタッフによる投与、62.1%は自己投与であった。自己投与した被験者のうち、123 例（55.9%）は自宅で自己投与し（3,762 回）、162 例（73.6%）は治験実施施設で自己投与した（4,284 回）。

本剤投与集団の投与回数の中央値は 66.0 回であった。投与方法別の投与回数の中央値は、治験実施施設での治験スタッフによる投与が 15.0 回、自宅での自己投与が 39.0 回、治験実施施設での自己投与が 21.0 回であった（表 2.7.4.1-10）。

表 2.7.4.1-10　投与方法別の曝露状況（併合解析、本剤投与集団）

Category	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27	Placebo ROs and Nonrollovers N=136	Lanadelumab-treated Population N=220
Total Number of Study Drug Administrations, n (%)	**1736**	**1637**	**1617**	**7968**	**12958**
Self-administration at Home(a)	488 (28.1)	253 (15.5)	512 (31.7)	2509 (31.5)	3762 (29.0)
Self-administration in Clinic(a)	462 (26.6)	403 (24.6)	519 (32.1)	2900 (36.4)	4284 (33.1)
Study Staff Administration(a)	786 (45.3)	981 (59.9)	586 (36.2)	2559 (32.1)	4912 (37.9)
Subjects who Self-administered, n (%)	**21 (75.0)**	**18 (62.1)**	**22 (81.5)**	**111 (81.6)**	**172 (78.2)**
At Home	14 (50.0)	11 (37.9)	17 (63.0)	81 (59.6)	123 (55.9)
In Clinic	19 (67.9)	17 (58.6)	19 (70.4)	107 (78.7)	162 (73.6)
Subjects who had Study Staff Administrations, n (%)	**28 (100.0)**	**29 (100.0)**	**27 (100.0)**	**131 (96.3)**	**215 (97.7)**
All Administrations	**28**	**29**	**27**	**136**	**220**
Mean (SD)	62.0 (21.79)	56.4 (27.66)	59.9 (23.30)	58.6 (16.27)	58.9 (19.65)
Median	71.5	71.0	72.0	66.0	66.0
Min, Max	7, 79	5, 79	2, 78	1, 66	1, 79
Self-administration at Home	**14**	**11**	**17**	**81**	**123**
Mean (SD)	34.9 (13.31)	23.0 (19.44)	30.1 (14.97)	31.0 (16.33)	30.6 (16.17)
Median	39.5	36.0	38.0	41.0	39.0
Min, Max	3, 45	1, 41	2, 44	1, 45	1, 45
Self-administration in Clinic	**19**	**17**	**19**	**107**	**162**
Mean (SD)	24.3 (20.02)	23.7 (21.30)	27.3 (21.29)	27.1 (21.41)	26.4 (21.07)
Median	20.0	20.0	22.0	21.0	21.0
Min, Max	1, 66	1, 62	1, 61	1, 66	1, 66
Study Staff Administration	**28**	**29**	**27**	**131**	**215**
Mean (SD)	28.1 (22.10)	33.8 (27.01)	21.7 (12.58)	19.5 (23.70)	22.8 (23.33)
Median	16.0	16.0	17.0	5.0	15.0
Min, Max	7, 79	5, 79	2, 63	1, 66	1, 79

出典：ISS　Table 7.5

Max：最大値、Min：最小値、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）、SD：標準偏差

(a)　割合は治験薬投与回数に基づき算出した。

2.7.4.1.2.4 被験者の内訳及び治験薬投与中止理由

第 1 相試験（DX-2930-01 試験、DX-2930-02 試験及び SHP643-101 試験）及び海外第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）では、90%を超える被験者が各試験への参加を完了した。本剤投与中止の主な理由は、海外第 3 相試験では被験者の同意撤回、第 1 相試験では追跡不能であった。いずれの試験でも有害事象により本剤の投与を中止した被験者の割合は低かった。

海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）では、試験期間中に本剤の市販製剤が利用可能となったことから、同意撤回により治験薬投与を中止した被験者が多かった。国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、12 例全例が投与を中止することなく治験を完了した。

第 3 相試験での被験者の内訳及び治験薬投与中止の理由を以下に詳述する。

（1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験では、安全性解析対象集団の 125 例中 12 例（9.6%）が試験を完了しなかった。内訳はプラセボ投与群 6 例（14.6%）、本剤 150 mg q4wks 投与群 1 例（3.6%）、本剤 300 mg q4wks 投与群 3 例（10.3%）、本剤 300 mg q2wks 投与群 2 例（7.4%）であった（表 2.7.4.1-11）。治験薬投与中止の理由は、同意撤回（7 例、5.6%）、有害事象（3 例、2.4%）、治験責任医師の判断（1 例、0.8%）及び追跡不能（1 例、0.8%）であった。有害事象による中止の詳細は 2.7.4.2.1.4（1）に示す。

表 2.7.4.1-11　被験者の内訳（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

	Placebo	Lanadelumab			
		150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks	Overall
	N=41 n (%)	N=28 n (%)	N=29 n (%)	N=27 n (%)	N=84 n (%)
Completed Treatment Period	35 (85.4)	27 (96.4)	26 (89.7)	25 (92.6)	78 (92.9)
Rolled-over to Study DX-2930-04	33 (80.5)	26 (92.9)	25 (86.2)	25 (92.6)	76 (90.5)
Not Rolled-over to Study DX-2930-04	2 (4.9)	1 (3.6)	1 (3.4)	0	2 (2.4)
Completed Final Follow-up	2 (4.9)	1 (3.6)	1 (3.4)	0	2 (2.4)
Did not Complete Study	6 (14.6)	1 (3.6)	3 (10.3)	2 (7.4)	6 (7.1)
Primary Reason for Study Withdrawal					
Consent withdrawn	3 (7.3)	1 (3.6)	1 (3.4)	2 (7.4)	4 (4.8)
Adverse Event	2 (4.9)	0	1 (3.4)	0	1 (1.2)
Lost to Follow-up	0	0	1 (3.4)	0	1 (1.2)
Physician Decision	1 (2.4)	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.1.2.2
q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与

DX-2930-04 試験では、56 例（26.4%）の被験者が試験を完了した（表 2.7.4.1-12）。2 例の被験者は治験実施計画書改訂 2 版（試験期間 1 年）に従って試験を完了したが、改訂 3 版で試験期間を 30 ヵ月に延長した後に再登録された。

212 例中 156 例（73.6%）が試験を中止し、そのうち 117 例は本剤が利用可能となった時点で被験者自身の意思で市販製剤に移行するために試験の中止を選択した。39 例（18.4%）がそれ以外の理由で試験を中止した。中止率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間で同様であった（それぞれ 71.6%及び 75.7%）。

有害事象により投与を中止した被験者は 6 例で、そのほとんど（5 例）は非ロールオーバー被験者であった。その他の被験者は、妊娠〔4 例（1.9%）〕、医師の判断〔3 例（1.4%）〕、追跡不能〔2 例（0.9%）〕及びその他の理由〔3 例（1.4%）：1 例は有効性欠如、2 例は不遵守の可能性〕で試験を中止した。

被験者の多く〔173 例（81.6%）〕は試験を完了したか市販製剤へ移行した。また、173 例（81.6%）は少なくとも 30 ヵ月の投与を完了していた。これらのデータから、ほとんどの被験者は本剤の投与継続を希望したことが示唆された。

表 2.7.4.1-12　被験者の内訳（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

	Rollover Subjects N=109 n (%)	Nonrollover Subjects N=103 n (%)	Total N=212 n (%)
Number of subjects treated	109 (100.0)	103 (100.0)	212 (100.0)
Completed study	31 (28.4)	25 (24.3)	56 (26.4)
Completed study or transitioned to commercial product	85 (78.0)	88 (85.4)	173 (81.6)
Completed at least 30 months	90 (82.6)	83 (80.6)	173 (81.6)
Did not complete study	78 (71.6)	78 (75.7)	156 (73.6)
Primary Reason for Study Withdrawal			
Adverse Event	1 (0.9)	5 (4.9)	6 (2.8)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (0.9)
Physician Decision	2 (1.8)	1 (1.0)	3 (1.4)
Pregnancy	3 (2.8)	1 (1.0)	4 (1.9)
Protocol Violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by Subject	71 (65.1)	67 (65.0)	138 (65.1)
Transitioned to commercial product	54 (49.5)	63 (61.2)	117 (55.2)
Other	17 (15.6)	4 (3.9)	21 (9.9)
Other	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.4)

出典： DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 5
治験実施計画書改訂 2 版に基づき試験を完了した被験者 2 例は、改訂 3 版に改訂後、その基準に基づき再登録された。
割合は安全性解析対象集団に基づき算出した。
ロールオーバー安全性解析対象集団には、DX-2930-03 試験に参画していた安全性解析対象集団の全ての被験者が含まれた。
非ロールオーバー安全性解析対象集団には、DX-2930-04 試験に直接登録された安全性解析対象集団の全ての被験者が含まれた。

（2）国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）

SHP643-302 試験では、最終解析時点で、安全性解析対象集団の 12 例全例（100.0%）が投与を完了し、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（表 2.7.4.1-13）。

表 2.7.4.1-13　被験者の内訳（SHP643-302 試験、FAS）

	Lanadelumab 300 mg q2wks(a) N=12 n (%)
Completed Study	12 (100)
Ongoing	0
Did not Complete Study (discontinued)	0

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.1.2
FAS：full analysis set、q2wks：2 週に 1 回投与
(a)　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。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

（1）健康被験者

DX-2930-01 試験の被験者 32 例は男性も女性も 16 例ずつ（各 50.0%）であり、年齢は 20～52 歳、全体の平均年齢は 32.8 歳であった（DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Table 14.2.1）。被験者の大部分は黒人であった（19 例、59.4%）。12 例（37.5%）が白人であり、1 例（3.1%）が

アメリカ先住民又はアラスカ先住民であった。人口統計学的特性は、体重及び BMI を含め、投与群間で概ね均衡が取れていた。

SHP643-101 試験の被験者 32 例は、男性は 12 例（37.5%）、女性は 20 例（62.5%）であり、年齢は 31～55 歳、全体の平均年齢は 43.1 歳であった（SHP643-101 試験　治験総括報告書 Table 8）。日本人及び白人は各 16 例で同数であり、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は民族間で同様であり、群間差はみられなかった。

（2）HAE 患者

DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験でいずれかの治験薬（プラセボ又は本剤）を投与された HAE 患者の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-14 に要約する。

全試験を通じて、プラセボ又は本剤を投与された被験者の年齢の中央値は 36.5～46.0 歳であった。全試験を通じて、被験者は女性の割合が多く（範囲：53.8%～82.9%）、日本人 HAE 患者を対象とした SHP643-302 試験（日本人 100.0%）を除き白人の割合が多かった（範囲：90.4%～100%）であった。

DX-2930-02 試験では、体重及び BMI の中央値はプラセボ投与群と本剤投与群で概ね同程度であった。

DX-2930-03 試験では、ほとんどの人口統計学的特性は投与群間で概ね均衡が取れていたが、体重及び BMI にはわずかな差が認められた（表 2.7.4.1-15）。各体重カテゴリーの被験者の分布はプラセボ投与群と本剤投与群で異なっており、75 kg 以上 100 kg 未満及び 100 kg 以上のカテゴリーの被験者割合は本剤投与群（57.1%）の方がプラセボ投与群（36.6%）よりも高かった。体重 100 kg 以上の被験者は、本剤 300 mg q2wks 投与群で 30%を超えていた。BMI については、各カテゴリー（低体重、普通体重、過体重及び肥満）の成人被験者の分布はプラセボ投与群と本剤投与群で概ね同様であったが、本剤 300 mg q2wks 投与群の肥満被験者の割合はプラセボ投与群又はその他の本剤投与群と比較して高かった。

DX-2930-04 試験では、体重の中央値は 75.6 kg（範囲：36.7～177.7 kg）であり、被験者全体の 18.4%が体重 100 kg 以上であった。成人被験者の約 1/3 が、BMI 30 kg/m^2 以上（肥満）であった。また、BMI が普通又は過体重のカテゴリーの被験者も、それぞれ集団の約 1/3 を占めた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 8 及び Table 9）。

SHP643-302 試験では、体重の中央値は 62.00 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。成人被験者 11 例のうち 7 例（全被験者の 58.3%）が BMI 18.5～25.0 kg/m^2 未満（正常）であり、30 kg/m^2 以上（肥満）の被験者は 2 例（16.7%）であった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.4.1）。

表 2.7.4.1-14　HAE 被験者の人口統計学的特性

（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験、安全性解析対象集団又は FAS）

	Study DX-2930-02		Study DX-2930-03		Study DX-2930-04		Study SHP643-302
		Total		Total	Open-label Lanadelumab		
	Placebo (N=13)	Lanadelumab (N=24)	Placebo (N=41)	Lanadelumab (N=84)	Rollovers (N=109)	Nonrollover (N=103)	Lanadelumab (N=12)
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)	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)	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 Group, 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 (20.29)	83.14 (25.52)	76.33 (22.70)	82.08 (20.12)	80.08 (21.71)	81.15 (25.56)	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)(a)							
Mean (SD)	26.39 (6.12)	28.35 (8.20)	27.51 (7.74)	28.65 (6.17)	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　Table 14.1.2、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.1.3.2、DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 8 及び Table 9、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、FAS：full analysis set、Max：最大値、Min：最小値、n：被験者数、SD：標準偏差

(a)　BMI は体重（kg）を身長の二乗（m^2）で割って算出した。

表 2.7.4.1-15　HAE 被験者の人口統計学的特性
（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

Characteristic	Placebo N=41	Lanadelumab 150 mg q4wks N=28	Lanadelumab 300 mg q4wks N=29	Lanadelumab 300 mg q2wks N=27	Lanadelumab Overall N=84
Age (years)					
Mean (SD)	40.1 (16.75)	43.4 (14.91)	39.5 (12.85)	40.3 (13.35)	41.0 (13.66)
Median	42.4	45.3	40.7	38.4	42.7
(Min, Max)	(12, 70)	(16, 73)	(12, 59)	(15, 62)	(12, 73)
Age Category (years)					
<18	4 (9.8)	1 (3.6)	3 (10.3)	2 (7.4)	6 (7.1)
≥18 to <40	14 (34.1)	9 (32.1)	10 (34.5)	12 (44.4)	31 (36.9)
≥40 to <65	21 (51.2)	15 (53.6)	16 (55.2)	13 (48.1)	44 (52.4)
≥65	2 (4.9)	3 (10.7)	0	0	3 (3.6)
Gender, n (%)					
Male	7 (17.1)	8 (28.6)	10 (34.5)	12 (44.4)	30 (35.7)
Female	34 (82.9)	20 (71.4)	19 (65.5)	15 (55.6)	54 (64.3)
Race Group, n (%)					
White	39 (95.1)	25 (89.3)	23 (79.3)	26 (96.3)	74 (88.1)
Non-white/other	2 (4.9)	3 (10.7)	6 (20.7)	1 (3.7)	10 (11.9)
Weight (kg)					
Mean (SD)	76.33 (22.67)	77.61 (15.64)	78.50 (16.58)	90.55 (25.15)	82.08 (20.12)
Median	70.10	76.80	75.70	86.60	78.45
(Min, Max)	(36.7, 146.0)	(50.0, 116.0)	(46.8, 121.2)	(55.2, 150.0)	(46.8, 150.0)
Weight Category (kg), n (%)					
<50 kg	2 (4.9)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.2)
50 kg to <75 kg	24 (58.5)	12 (42.9)	13 (44.8)	10 (37.0)	35 (41.7)
75 kg to <100 kg	9 (22.0)	14 (50.0)	11 (37.9)	8 (29.6)	33 (39.3)
≥100 kg	6 (14.6)	2 (7.1)	4 (13.8)	9 (33.3)	15 (17.9)
BMI (kg/m^2)(a)					
Mean (SD)	27.51(7.74)	26.94 (4.67)	28.09 (5.16)	31.04 (7.81)	28.65 (6.17)
Median	26.71	26.10	27.14	28.09	27.16
(Min, Max)	(16.8, 55.0)	(19.0, 38.8)	(18.3, 38.4)	(21.3, 47.6)	(18.3, 47.6)
BMI Group (kg/m^2): Adult(b), n (%)					
Underweight (<18.5)	1 (2.7)	0	0	0	0
Normal (18.5-<25.0)	12 (32.4)	11 (40.7)	6 (23.1)	6 (24.0)	23 (29.5)
Overweight (25.0-<30.0)	13 (35.1)	8 (29.6)	12 (46.2)	10 (40.0)	30 (38.5)
Obese (≥30.0)	11 (29.7)	8 (29.6)	8 (30.8)	9 (36.0)	25 (32.1)
BMI Group (percentile): Pediatric(c), n (%)					
Underweight (<5^{th})	0	0	0	0	0
Healthy or Overweight (5^{th}-<95^{th})	3 (75.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	1 (50.0)	4 (66.7)
Obese (≥95^{th})	1 (25.0)	0	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (33.3)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.1.3.2.
BMI：体格指数、max：最大値、min：最小値、n：被験者数、SD：標準偏差
(a)　BMI は体重（kg）を身長の二乗（m^2）で割って算出した。
(b)　米国疾患予防管理センター（CDC）による成人（18 歳以上）の BMI カテゴリーを用いた。割合は、成人被験者の例数をもとに算出した。
(c)　米国疾患予防管理センター（CDC）による小児（18 歳未満）の BMI カテゴリーを用いた。割合は、小児被験者の例数をもとに算出した。

（3）安全性併合解析対象集団

DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験で本剤の投与を受けた全被験者の人口統計学的特性の概要を ISS　Table 3.2 に示す。本剤投与集団全体（220 例）の平均年齢は 40.4 歳であり、範囲は 12～76 歳であった。220 例のうち、23 例（10.5%）が 18 歳未満（小児）、78 例（35.5%）が

18～40 歳未満、109 例（49.5%）が 40～65 歳未満、10 例（4.5%）が 65 歳以上であった。被験者は女性（67.3%）及び白人（93.2%）の割合が多く、体重は 50～75 kg 未満が 44.5%（98/220 例）、75～100 kg 未満が 33.6%（74/220 例）であった。なお、本剤投与集団の成人（18 歳以上）の 32.5%（64/197 例）及び小児（18 歳未満）の 30.4%（7/23 例）が肥満（BMI 30 kg/m^2 以上）であった。

2.7.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性

HAE 患者を対象とした臨床試験（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、いずれかの治験薬（プラセボ又は本剤）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 2.7.4.1-16 に要約した。なお、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以下に要約する。

海外 3 試験の被験者の多く（69.2%～92.7%）は I 型 HAE であり、一般的な HAE 患者集団と一致していた。青年期に症状が現れた被験者が多く、発症時の平均年齢は 11.2～16.0 歳であった。海外第 3 相試験では、被験者の過半数（範囲：61.2%～65.9%）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（45.8%～46.2%）。海外第 3 相試験で直近 3 ヵ月間及び直近 12 ヵ月間に報告された HAE 発作の平均回数は、それぞれ 8.3～11.46 回及び 30.4～45.46 回であり、DX-2930-02 試験ではそれぞれ 6.0～6.3 回及び 22.1～22.7 回であった。海外第 3 相試験では、ベースラインの HAE 発作発現回数の平均値（SD）は 2.55（2.754）～4.02（3.265）回であり、被験者の 27.2%～52.4%ではベースラインの発作発現回数が 3 回以上／月であった。海外第 3 相試験では被験者の大部分が LTP を受けており、45.2%～53.7%が C1-INH 単独での LTP を受けていた。

SHP643-302 試験では、HAE の病型は I 型が 41.7%（5/12 例）で、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%）の被験者で喉頭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 6 例全例（100.0%）が抗線溶薬を使用していた。ベースラインの HAE 発作発現回数の平均値（SD）は、3.808（2.4108）回／月であり、ベースラインの発作発現回数が 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。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。

海外第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）の被験者におけるベースラインの HAE 特性を表 2.7.4.1-17 に示す。各疾患特性カテゴリーは投与群間で概ね均衡が取れていた。

表 2.7.4.1-16　HAE 被験者のベースラインの HAE 発作の特性

（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験、安全性解析対象集団又は FAS）

	Study DX-2930-02		Study DX-2930-03		Study DX-2930-04		Study SHP643-302
				Total	Open-label Lanadelumab		
	Placebo (N=13)	Total lanadelumab (N=24)	Placebo (N=41)	Lanadelumab (N=84)	Rollovers (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	2 (15.4)	0	0	0	0	2 (1.9)	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	14.0	17.0	8.0	12.5	12.0	11.0	21.5
(Min, Max)	(0, 39)	(1, 27)	(2, 41)	(1, 49)	(1, 49)	(1, 43)	(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 1 month							
Mean (SD)	-	-	4.15 (3.978)	3.79 (4.310)	3.8 (4.15)	2.9 (2.89)	3.8 (3.01)
Median	-	-	3.0	3.0	3.0	2.0	3.5
(Min, Max)	-	-	(0, 15)	(0, 30)	(0, 30)	(0, 12)	(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	4.0	4.5	8.0	6.5	7.0	6.0	7.5
(Min, Max)	(0, 35)	(1, 36)	(0, 44)	(0, 90)	(0, 90)	(0, 50)	(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	12.0	12.5	30.0	24.0	24.0	20.0	26.5
(Min, Max)	(3, 140)	(3, 144)	(0, 185)	(0, 365)	(0, 365)	(1, 200)	(8, 150)
Prior Long-term Prophylactic Treatment (LTP) 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)	8 (7.8)	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-2930-02 試験　治験総括報告書　Tables 14.1.4 及び 14.1.5、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.1.4.2 及び Table 14.1.3.2、DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 11 及び Table 12、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、FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫、LTP：長期予防的治療、Max：最大値、Min：最小値、n：被験者数、SD：標準偏差

表 2.7.4.1-17　HAE 被験者のベースラインの HAE 発作の特性
（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

Characteristic	Placebo N=41	Lanadelumab 150 mg q4wks N=28	Lanadelumab 300 mg q4wks N=29	Lanadelumab 300 mg q2wks N=27	Lanadelumab Overall N=84
HAE Type, n (%)					
Type I	38 (92.7)	25 (89.3)	27 (93.1)	23 (85.2)	75 (89.3)
Type II	3 (7.3)	3 (10.7)	2 (6.9)	4 (14.8)	9 (10.7)
Age at onset of symptoms (years)					
Mean (SD)	11.2 (8.21)	12.0 (8.76)	14.6 (11.16)	15.0 (8.67)	13.8 (9.61)
Median	8.0	10.5	12.0	14.0	12.5
(Min, Max)	(2, 41)	(1, 40)	(1, 49)	(2, 43)	(1, 49)
History of laryngeal attack, n (%)					
Yes	27 (65.9)	17 (60.7)	17 (58.6)	20 (74.1)	54 (64.3)
No	14 (34.1)	11 (39.3)	12 (41.4)	7 (25.9)	30 (35.7)
Number of HAE attacks in the last 1 month					
Mean (SD)	4.15 (3.978)	4.61 (5.953)	3.76 (3.512)	2.96 (2.794)	3.79 (4.310)
Median	3.0	3.0	2.0	2.0	3.0
(Min, Max)	(0, 15)	(0, 30)	(0, 14)	(0, 12)	(0, 30)
Number of HAE attacks in the last 3 months					
Mean (SD)	11.46 (10.824)	12.61 (17.223)	9.93 (10.074)	7.67 (7.504)	10.10 (12.346)
Median	8.0	9.0	5.0	6.0	6.5
(Min, Max)	(0, 44)	(0, 90)	(1, 42)	(0, 28)	(0, 90)
Number of HAE attacks in the last 12 months					
Mean (SD)	45.46 (43.441)	47.07 (68.607)	37.07 (35.516)	22.15 (18.172)	35.61 (46.520)
Median	30.0	34.0	24.0	20.0	24.00
(Min, Max)	(0, 185)	(2, 365)	(1, 140)	(0, 72)	(0, 365)
Prior Long-term Prophylactic Treatment (LTP) Category, n (%)(a)					
C1-INH only	22 (53.7)	9 (32.1)	18 (62.1)	11 (40.7)	38 (45.2)
Oral Therapy	1 (2.4)	2 (7.1)	1 (3.4)	0	3 (3.6)
C1-INH and Oral Therapy	1 (2.4)	1 (3.6)	1 (3.4)	3 (11.1)	5 (6.0)
No LTP use	17 (41.5)	16 (57.1)	9 (31.0)	13 (48.1)	38 (45.2)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.1.4.2 及び Table 14.1.3.2
C1-INH：C1 インヒビター、HAE：遺伝性血管性浮腫、LTP：長期予防的治療、Max：最大値、Min：最小値、n：被験者数、SD：標準偏差
(a)　経口療法には、アンドロゲンと抗線溶薬を含む。

2.7.4.1.3.3 併用薬

海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）では、世界保健機関医薬品辞書（WHO-DD）Version Q1 2017 を用いて、国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では WHO-DD Version 01 Mar 2021 を用いて、前治療薬及び併用薬をコード化した。

DX-2930-03 試験及び SHP643-302 試験では、併用薬には、初回投与時から試験期間中に被験者が服用していた処方薬、市販薬、ハーブ、サプリメントを含めた。DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者では、DX-2930-03 試験から併用薬のデータを繰り越し、DX-2930-04 試験でも収集を継続した。また、DX-2930-03 試験で中止した薬剤は、DX-2930-04 試験の前治療薬とみなした。

各第 3 相試験で被験者の 10%以上が使用した併用薬（HAE 発作に対して使用した薬剤を除く）を表 2.7.4.1-18 に要約する。

DX-2930-03 試験では、プラセボ投与群の 97.6%（40/41 例）及び本剤投与群の 95.2%（80/84 例）が併用薬の投与を 1 回以上受けた。最も多く報告された薬効分類は、プラセボ投与群及び

本剤投与群のいずれにおいても鎮痛薬であった（それぞれ 56.1%及び 45.2%）。全体として、各薬効分類内の併用薬の投与を受けた被験者の割合はプラセボ投与例と本剤投与例では同程度であったが、一部例外が認められた。本剤投与群と比較してプラセボ投与群で 10%以上多く使用された併用薬は、鎮痛薬及び精神安定薬であった。一方、本剤投与群では、プラセボ投与群と比較して糖尿病治療薬の使用が 10%以上多かった。糖尿病治療薬の使用の差は前治療薬でも認められた（プラセボ投与群 0%、本剤投与群全体 8.3%、DX-2930-03 試験　治験総括報告書 Table 14.1.6.1）。

DX-2930-04 試験では、被験者の 97.6%（207/212 例）が少なくとも 1 種類の併用薬の投与を受けた（ロールオーバー被験者 99.1%、非ロールオーバー被験者 96.1%）。DX-2930-04 試験は試験期間が長いため、DX-2930-03 試験の本剤投与群と比較してほとんどの薬効分類の使用頻度は高かったが、使用頻度の高い併用薬の薬効分類は同様であった。

SHP643-302 試験では、最終解析時点で被験者の 91.7%（11/12 例）が少なくとも 1 種類の併用薬の投与を受けた。

表 2.7.4.1-18　第 3 相試験で被験者の 10%以上が使用した併用薬
（HAE 発作に対して使用した薬剤を除く）
（DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験、SHP643-302 試験、安全性解析対象集団又は FAS）

	Study DX-2930-03		Study DX-2930-04(a)		Study SHP643-302
			Open-label Lanadelumab		
	Placebo	Total lanadelumab	Rollovers	Nonrollovers	Lanadelumab
	(N=41)	(N=84)	(N=109)	(N=103)	(N=12)
Therapeutic class	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any medication	40 (97.6)	80 (95.2)	108 (99.1)	99 (96.1)	11 (91.7)
Analgesics	23 (56.1)	38 (45.2)	62 (56.9)	61 (59.2)	6 (50.0)
Anesthetics	3 (7.3)	6 (7.1)	14 (12.8)	15 (14.6)	3 (25.0)
Antianemic preparations	2 (4.9)	7 (8.3)	18 (16.5)	11 (10.7)	3 (25.0)
Antibacterials for systemic use	13 (31.7)	27 (32.1)	62 (56.9)	60 (58.3)	4 (33.3)
Antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiinfective agents	7 (17.1)	7 (8.3)	14 (12.8)	17 (16.5)	2 (16.7)
Antiemetics and antinauseants	2 (4.9)	7 (8.3)	14 (12.8)	11 (10.7)	1 (8.3)
Antihistamines for systemic use	14 (34.1)	28 (33.3)	45 (41.3)	45 (43.7)	6 (50.0)
Antiinflammatory and antirheumatic products	18 (43.9)	29 (34.5)	63 (57.8)	60 (58.3)	9 (75.0)
Antivirals for systemic use	0	0	11 (10.1)	14 (13.6)	1 (8.3)
Blood substitutes and perfusion solutions	2 (4.9)	4 (4.8)	11 (10.1)	14 (13.6)	4 (33.3)
Calcium channel blockers	2 (4.9)	4 (4.8)	7 (6.4)	8 (7.8)	2 (16.7)
Corticosteroids for system use	4 (9.8)	12 (14.3)	33 (30.3)	21 (20.4)	2 (16.7)
Corticosteroids, dermatological preparations	2 (4.9)	8 (9.5)	18 (16.5)	16 (15.5)	6 (50.0)
Cough and cold preparations	6 (14.6)	10 (11.9)	33 (30.3)	34 (33.0)	3 (25.0)
Diuretics	2 (4.9)	4 (4.8)	12 (11.0)	13 (12.6)	1 (8.3)
Drugs for acid related disorders	8 (19.5)	16 (19.0)	32 (29.4)	28 (27.2)	6 (50.0)
Drugs for constipation	3 (7.3)	4 (4.8)	10 (9.2)	10 (9.7)	2 (16.7)
Drugs for functional gastrointestinal disorders	3 (7.3)	2 (2.4)	12 (11.0)	8 (7.8)	2 (16.7)
Drugs for obstructive airway diseases	5 (12.2)	16 (19.0)	28 (25.7)	21 (20.4)	2 (16.7)
Drugs for diabetes/Drug used in diabetes	0	9 (10.7)	10 (9.2)	6 (5.8)	2 (16.7)
Emollients and protectives	1 (2.4)	2 (2.4)	5 (4.6)	1 (1.0)	6 (50.0)
Lipid modifying agents	3 (7.3)	11 (13.1)	17 (15.6)	10 (9.7)	1 (8.3)
Muscle relaxants	3 (7.3)	3 (3.6)	15 (13.8)	13 (12.6)	0
Nasal preparations	8 (19.5)	18 (21.4)	32 (29.4)	45 (43.7)	2 (16.7)
Ophthalmologicals	1 (2.4)	5 (6.0)	13 (11.9)	14 (13.6)	1 (8.3)
Other dermatological preparations	0 (0.0)	1 (1.2)	5 (4.6)	1 (1.0)	2 (16.7)
Other gynecologicals	2 (4.9)	8 (9.5)	8 (7.3)	9 (8.7)	2 (16.7)
Other hematological agents	9 (22.0)	12 (14.3)	30 (27.5)	48 (46.6)	0
Psychoanaleptics	9 (22.0)	21 (25.0)	31 (28.4)	26 (25.2)	0
Psycholeptics	10 (24.4)	12 (14.3)	28 (25.7)	21 (20.4)	2 (16.7)
Sex hormones and modulators of the genital system	8 (19.5)	9 (10.7)	12 (11.0)	18 (17.5)	1 (8.3)
Topical products for joint and muscular pain	3 (7.3)	1 (1.2)	6 (5.5)	7 (6.8)	2 (16.7)
Unspecified herbal and traditional medicine	2 (4.9)	6 (7.1)	18 (16.5)	16 (15.5)	1 (8.3)
Vaccines	6 (14.6)	6 (7.1)	28 (25.7)	13 (12.6)	1 (8.3)
Vitamins	10 (24.4)	26 (31.0)	42 (38.5)	25 (24.3)	1 (8.3)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.1.6.2、DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.1.6.2.1、SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.4.6

FAS：full analysis set、n：被験者数、WHO-DD：世界保健機関医薬品辞書

併用薬は、WHO-DD（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験では Version Q1 2017、SHP643-302 試験では Version 01 Mar 2021）を用いてコード化した。

割合は、安全性解析対象集団（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）又は FAS（SHP643-302 試験）の被験者数をもとに算出した。被験者は治療クラスごとに 1 回数えた。

併用薬は、治験薬の投与開始後に投与開始された薬剤又は治験薬の投与開始前から投与されていたが治験薬投与開始後も継続して投与された薬剤と定義した。

(a)　DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者では、DX-2930-03 試験から併用療法データを繰り越し、DX-2930-04 試験でも収集を継続した。また、DX-2930-03 試験で中止した薬剤は、DX-2930-04 試験の前治療薬とみなした。

第 3 相試験では、HAE 発作の治療のために急性発作治療の併用が認められていた。第 3 相試験で併用された急性発作治療（Therapeutic class：Other hematological agents）を表 2.7.4.1-19 に要約する。

DX-2930-03 試験では、HAE 発作の急性発作治療（Therapeutic class：Other hematological agents）を併用した被験者の割合は、本剤投与群で 54.8%（46/84 例）、プラセボ投与群で 97.6%（40/41 例）であり、プラセボ投与群で高かった。これは本剤の有効性を反映している（2.7.3.3.2.1）。

海外第 3 相試験 2 試験で、本剤投与例で使用された急性発作治療（Therapeutic class：Other hematological agents）の種類に一貫性が認められた。最も多く使用された急性発作治療はイカチバント（DX-2930-03 試験 40.5%及び DX-2930-04 試験 49.1%、以降同順）であり、次いで血漿由来 C1-INH（21.4%及び 37.3%）及びエカランチド（9.5%及び 8.0%）であった。DX-2930-03 試験のプラセボ投与群ではプロファイルが異なり、本剤投与群と比較して血漿由来 C1-INH の使用率が高かった（65.9%）。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、8 例（66.7%）が HAE 発作に対する併用薬を使用した。使用された急性発作治療（Therapeutic class：Other hematological agents）は、国内で承認されている血漿由来 C1-INH 及びイカチバントであった。

表 2.7.4.1-19　第 3 相試験で HAE 発作に使用した急性発作治療
（Therapeutic class：Other hematological agents）
（DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験、安全性解析対象集団又は FAS）

	Study DX-2930-03		Study DX-2930-04(a) Open-label Lanadelumab		Study SHP643-302
Therapeutic Class Preferred Term	Placebo (N=41)	Total lanadelumab (N=84)	Rollovers (N=109)	Nonrollover (N=103)	Lanadelumab (N=12)
Any concomitant medication, n (%)	40 (97.6)	47 (56.0)	93 (85.3)	63 (61.2)	8 (66.7)
Other hematological agents	40 (97.6)	46 (54.8)	90 (82.6)	59 (57.3)	8 (66.7)
Complement C1 esterase inhibitor	27 (65.9)	18 (21.4)	47 (43.1)	32 (31.1)	4 (33.3)
Ecallantide	5 (12.2)	8 (9.5)	11 (10.1)	6 (5.8)	0
Icatibant	27 (65.9)	34 (40.5)	59 (54.1)	45 (43.7)	2 (16.7)
Conestat alfa	0	2 (2.4)	6 (5.5)	4 (3.9)	0
Icatibant Acetate	0	0	0	0	6 (50.0)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.1.6.3、DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.1.6.3.1、SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.1.4.8

FAS：full analysis set、n：被験者数

薬剤は、WHO-DD（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験では Version Q1 2017、SHP643-302 試験では Version 01 Mar 2021）を用いてコード化した。

割合は、安全性解析対象集団（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）又は FAS（SHP643-302 試験）の被験者数をもとに算出した。被験者は治療クラス及び基本語ごとに 1 回カウントした。

併用薬は、治験薬の投与開始後に投与開始された薬剤又は治験薬の投与開始前から投与されていたが治験薬投与開始後も継続して投与された薬剤と定義した。

(a)　DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者では、DX-2930-03 試験から併用療法データを繰り越し、DX-2930-04 試験でも収集を継続した。また、DX-2930-03 試験で中止した薬剤は、DX-2930-04 試験の前治療薬とみなした。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

（1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験

DX-2930-03 試験で認められた有害事象（HAE 発作関連事象を除く）の概要を表 2.7.4.2-1 に示す。本剤投与群全体の被験者 90.5%（76/84 例）で有害事象（計 685 件）が報告された。内訳は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 89.3%（25/28 例）、本剤 300 mg q4wks 投与群で 86.2%（25/29 例）、本剤 300 mg q2wks 投与群で 96.3%（26/27 例）であった。プラセボ投与群では被験者の 75.6%（31/41 例）に計 231 件の有害事象が報告された。本剤投与群全体の被験者 59.5%（50/84 例）で、治験薬と関連のある有害事象（419 件）が報告された。

本剤投与群の 4 例（4.8%）に 4 件の重篤な有害事象が発現した。内訳は本剤 300 mg q4wks 投与群で 3 例（10.3%）、本剤 300 mg q2wks 投与群で 1 例（3.7%）であった。報告された重篤な有害事象のうち、本剤の投与と関連ありと判断されたものはなかった。プラセボ投与群では重篤な有害事象は報告されなかった。本剤投与群全体とプラセボ投与群の間で重篤な有害事象のリスク差は 4.76 であり、対応する正確な 95%信頼区間（CI）は 95% CI の推定値の範囲内（[-14.20, 23.47]）であった。

重度の有害事象（10 件）が本剤投与群の 9.5%（8/84 例）で報告された。内訳は、本剤 150 mg q4wks 投与群が 7.1%（2/28 例）、本剤 300 mg q4wks 投与群が 13.8%（4/29 例）、本剤 300 mg q2wks 投与群が 7.4%（2/27 例）であった。プラセボ投与群で重度の有害事象を報告した被験者の割合は 9.8%（4/41 例）で同程度であった。

本剤投与例全体で 5 例に治験責任医師報告による AESI が認められた。

本試験では有害事象による死亡例はなかった。プラセボ投与群の 1 例及び本剤 300 mg q4wks 投与群の 1 例が有害事象により投与を中止した。

表 2.7.4.2-1　投与期間中（Day 0～182）に発現した有害事象の概要
（HAE 発作関連事象を除く）（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

	Placebo	Lanadelumab			
		150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks	Overall
	N=41	N=28	N=29	N=27	N=84
Category	n (%) m	n (%) m	n (%) m	n (%) m	n (%) m
Any TEAE	31 (75.6) 231	25 (89.3) 268	25 (86.2) 182	26 (96.3) 235	76 (90.5) 685
Any Related TEAE	14 (34.1) 85	17 (60.7) 167	14 (48.3) 121	19 (70.4) 131	50 (59.5) 419
Any Serious TEAE	0	0	3 (10.3) 3	1 (3.7) 1	4 (4.8) 4
Risk Difference		0	10.34	3.70	4.76
(95% CI of Risk Difference)		NE	(-13.36, 33.42)	(-20.34, 27.39)	(-14.20, 23.47)
Any Related Serious TEAE	0	0	0	0	0
Any Severe TEAE	4 (9.8) 7	2 (7.1) 2	4 (13.8) 6	2 (7.4) 2	8 (9.5) 10
Any Related Severe TEAE	1 (2.4) 4	0	1 (3.4) 2	0	1 (1.2) 2
Any Investigator-reported AESI	0	1 (3.6) 2	1 (3.4) 2	3 (11.1) 4	5 (6.0) 8
Risk Difference		3.57	3.45	11.11	5.95
(95% CI of Risk Difference)		(-20.32, 26.96)	(-20.22, 26.91)	(-13.17, 34.31)	(-13.03, 24.62)
Deaths due to TEAE	0	0	0	0	0
Hospitalizations due to TEAE(a)	0	0	3 (10.3) 3	1 (3.7) 1	4 (4.8) 4
Discontinuation due to TEAE	1 (2.4) -	0	1 (3.4) -	0	1 (1.2) -

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1.1
AESI：特に注目すべき有害事象、HAE：遺伝性血管性浮腫、n：有害事象を発現した被験者数、m：事象件数、NE：推定不能、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、安全性解析対象集団の被験者数をもとに算出した。被験者数は治療群、カテゴリーごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬投与開始後に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。
重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。
有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、EDC で報告された HAE 発作として特定されなかった HAE 発作も含まれる。
相対リスクの 95% CI は正確法を用いて算出した。
投与群で事象が発現しなかった場合は、相対リスクを算出するために 0.5 を加算した。
(a)　重篤な有害事象のための入院

サブグループ解析

年齢別、性別及び導入期間の HAE 発作発現率別の有害事象の要約を、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1.2、Table 14.3.1.1.3 及び Table 14.3.1.1.7 にそれぞれ示す。これらのサブグループで認められた有害事象発現率の傾向は、一部のサブグループでは被験者数が少なく評価に限界があるものの、被験者全体で認められた傾向と概ね類似していた。同様に、体重別及び BMI 別の有害事象の傾向は、安全性解析対象集団全体で認められた傾向と類似していた（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1.5 及び Table 14.3.1.1.6）。

DX-2930-04 試験

DX-2930-04 試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.4.2-2 に示す。DX-2930-04 試験の安全性解析対象集団の 97.2%（206/212 例）に計 4,390 件の有害事象が報告された。

治験薬と関連のある有害事象（2120 件）は安全性解析対象集団の 54.7%（116/212 例）に報告された。21 例（9.9%）に 31 件の重篤な有害事象が発現したが、いずれも本剤投与とは関連なしと判断された。重度の有害事象（69 件）は安全性解析対象集団の 17.9%（38/212 例）に報告された。6 例（2.8%）が有害事象により投与を中止した。

13 例に 26 件の治験責任医師報告による AESI が発現した。本試験で死亡は認められなかった。

表 2.7.4.2-2　投与期間中に発現した有害事象の概要（HAE 発作関連事象を除く）
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

	Lanadelumab 300 mg q2wks		
	Rollover Subjects N=109	Nonrollover Subjects N=103	Total N=212
Category	n (%) m	n (%) m	n (%) m
Total Subject-time (years)(a)	247.99	232.65	480.64
Mean Subject-time (years)	2.28	2.26	2.27
Total Number of Doses(b)	5913	5986	11899
Mean Number of Doses	54.2	58.1	56.1
Any TEAE	105 (96.3) 2101	101 (98.1) 2289	206 (97.2) 4390
Any Related TEAE	50 (45.9) 809	66 (64.1) 1311	116 (54.7) 2120
Any Serious TEAE	12 (11.0) 18	9 (8.7) 13	21 (9.9) 31
Any Related Serious TEAE	0	0	0
Any Severe TEAE	16 (14.7) 35	22 (21.4) 34	38 (17.9) 69
Any Related Severe TEAE	0	3 (2.9) 5	3 (1.4) 5
Any Investigator-reported AESI	8 (7.3) 20	5 (4.9) 6	13 (6.1) 26
Deaths due to TEAE	0	0	0
Hospitalizations due to TEAE(c)	12 (11.0) 18	9 (8.7) 13	21 (9.9) 31
Discontinuation due to TEAE	1 (0.9) -	5 (4.9) -	6 (2.8) -

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 39
ESI：特に注目すべき有害事象、HAE：遺伝性血管性浮腫、n：有害事象を発現した被験者数、m：事象件数、TEAE：試験治療下で発現した有害事象、NE：推定不能
割合は、安全性解析対象集団の被験者数をもとに算出した。被験者数は治療群、カテゴリーごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬投与開始後に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。
重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。
有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、EDC で報告された HAE 発作として特定されなかった HAE 発作も含まれる。
(a)　1 年は 365.25 日とした。総被験者－時間（年）は被験者が治験薬の曝露を受けた期間を合計した。
(b)　全ての被験者の全ての投与を合計した。
(c)　重篤な有害事象のための入院.

DX-2930-04 試験では、適切なトレーニングを受け、手順を理解したことが確認された場合、自己投与の開始が許可された（2.7.4.1.1）。投与方法別（「自宅での自己投与」、「施設での自己投与」又は「施設での治験スタッフによる投与」）に解析した有害事象の要約は 2.7.4.2.1.4（5）に示す。

併合解析

併合解析の本剤投与集団（220 例）における有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。本剤投与集団全体の 98.2%（216/220 例）に 522.3 人年あたり 5,080 件の有害事象が報告された。これは人年あたり 9.73 件に相当する。全有害事象のうち 2,541 件は治験薬と関連ありと判断され、本剤投与集団の 63.6%（140/220 例）に報告された。重度の有害事象は本剤投与集団の 20.0%（44/220 例）で計 79 件報告され、治験薬と関連ありと判断された重度の有害事象は 1.8%（4/220 例）で報告された。

本剤投与集団全体の 10.9%（24/220 例）に 35 件の重篤な有害事象が報告された。治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されなかった。治験責任医師により 34 件の事象が AESI として報告され、本剤投与集団の 7.7%（17/220 例）に認められた。安全性併合解析対象集団内で死亡は報告されなかった。本剤投与集団の 7 例（3.2%）が有害事象により投与を中止した。

ほとんどの被験者が 30 ヵ月以上の本剤投与を受けたロールオーバー被験者の安全性プロファイルは、第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）の 6 ヵ月間の投与期間中に認められたプロファイルと比較して重度の有害事象の発現頻度が高いものの、その他は概ね一致していた。

プラセボロールオーバー集団（33 例）における有害事象の要約を ISS　Table 8.1.2 に示す。プラセボ投与期間（16.6 人年）及び本剤投与期間（79.5 人年）の有害事象の発現率はそれぞれ 78.8%及び 97.0%、治験薬と関連のある有害事象はそれぞれ 30.3%及び 39.4%、重度の有害事象はそれぞれ 12.1%及び 21.2%であり、本剤投与期間で高かった。プラセボ投与期間中の 1 例に治験薬の因果関係が否定できない重度の有害事象が発現した。本剤投与期間中、5 例（15.2%）に重篤な有害事象が 8 件報告され、5 例（15.2%）に治験責任医師報告による AESI が 13 件認められた。

表 2.7.4.2-3　投与期間中に発現した有害事象の概要（HAE 発作関連事象を除く）（併合解析、本剤投与集団）

Category	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%) m	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%) m	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%) m	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%) m	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%) m
Overall Subject-time (years)	73.3	67.3	69.3	312.4	522.3
Average Subject-time (years)	2.62	2.32	2.57	2.30	2.37
Total Number of Doses	1736	1637	1617	7968	12958
Average Number of Doses	62.0	56.4	59.9	58.6	58.9
Any TEAE	28 (100.0) 992	28 (96.6) 465	27 (100.0) 647	133 (97.8) 2976	216 (98.2) 5080
Any Related TEAE	20 (71.4) 490	22 (75.9) 200	19 (70.4) 282	79 (58.1) 1569	140 (63.6) 2541
Any Serious TEAE	2 (7.1) 3	5 (17.2) 8	3 (11.1) 3	14 (10.3) 21	24 (10.9) 35
Any Related Serious TEAE	0	0	0	0	0
Any Severe TEAE	4 (14.3) 4	6 (20.7) 13	5 (18.5) 8	29 (21.3) 54	44 (20.0) 79
Any Related Severe TEAE	0	1 (3.4) 2	0	3 (2.2) 5	4 (1.8) 7
Any Investigator-reported AESI	2 (7.1) 3	1 (3.4) 2	4 (14.8) 10	10 (7.4) 19	17 (7.7) 34
Deaths due to TEAE	0	0	0	0	0
Hospitalizations due to TEAE(a)	2 (7.1) 3	5 (17.2) 8	3 (11.1) 3	14 (10.3) 21	24 (10.9) 35
Discontinuation due to TEAE	1 (3.6) -	1 (3.4) -	0	5 (3.7) -	7 (3.2) -

出典：ISS　Table 8.1.1
q2wks : 2 週に 1 回投与、q4wks : 4 週に 1 回投与、RO : ロールオーバー（被験者）、AESI : 特に注目すべき有害事象、HAE : 遺伝性血管性浮腫、n : 有害事象を発現した被験者数、m : 事象件数、TEAE : 試験治療下で発現した有害事象
被験者数は治療群、カテゴリーごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始後に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。
重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。
有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、EDC で報告された HAE 発作として特定されなかった HAE 発作も含まれる。
(a)　重篤な有害事象のための入院

サブグループ解析

本剤投与集団を対象に、有害事象の概要についてサブグループ解析を実施した（2.7.4.1.1.2）。各サブグループにおける有害事象の概要を ISS　Table 8.1.1.1～Table 8.1.1.10 に示した。

各サブグループで認められた有害事象発現率の傾向は、一部のサブグループは被験者数が少なく評価に限界があるものの、本剤投与集団全体で認められた傾向と概ね類似していた。

曝露期間別の有害事象

本剤投与集団を対象に、曝露期間（本剤の投与開始後 3、6 又は 12 ヵ月）別に有害事象を解析した（表 2.7.4.2-4）。本剤の投与開始後 3、6 及び 12 ヵ月間に報告された有害事象の総数の累積割合は、それぞれ 77.3%（170/220 例、発現件数の 429/5080 件で 8.4%）、85.9%（189/220 例、発現件数の 1553/5080 件で 30.6%）及び 93.2%（205/220 例、発現件数の 2599/5080 件で 51.2%）であった。本剤の投与開始後 3、6 及び 12 ヵ月間に報告された重篤な有害事象の総数の累積割合は、それぞれ 2.3%（5/220 例、発現件数の 6/35 件で 17.1%）、3.6%（8/220 例、発現件数の 10/35 件で 28.6%）及び 5.9%（13/220 例、発現件数の 17/35 件で 48.6%）であった。

投与開始後 3 ヵ月間に、重篤な有害事象の 17.1%（6/35 件）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の 16.9%（429/2541 件）及び重度の有害事象の 17.8%（14/79 件）が報告された。また、AESI の 38.2%（13/34 件）及び有害事象による中止の 57.1%（4/7 件）が認められた。長期投与（累積曝露）に伴う用量制限毒性、反復性の事象又は遅発性の安全性の懸念（重篤な事象や AESI の増加など）を示す根拠は認められなかった。

プラセボロールオーバー集団について、曝露期間（投与開始後 3 ヵ月又は 6 ヵ月）別に同様の解析を実施した。投与開始後 3 ヵ月間に有害事象が報告された被験者の割合は、プラセボ投与期間（66.7%）と本剤投与期間（69.7%）で同程度であった（ISS　Table 9.1.1.2）。この所見は投与開始後 6 ヵ月間でも同様であり、プラセボ投与期間及び本剤投与期間ともに被験者の 78.8%に有害事象が報告された（ISS　Table 9.2.2.2）。

表 2.7.4.2-4　曝露期間別の有害事象の概要（HAE 発作関連事象を除く）
（併合解析、本剤投与集団）

	Lanadelumab-Treated Population (N=220)			
Category	First 3 months n (%) m	First 6 months n (%) m	First 12 months n (%) m	Entire Treatment Period n (%) m
Overall Subject-time (years)	50.3	107.5	207.4	522.3
Average Subject-time (years)	0.23	0.49	0.94	2.37
Total Number of Doses	1253	2717	5007	12958
Average Number of Doses	5.7	12.4	22.8	58.9
Any TEAE	170 (77.3) 792	189 (85.9) 1553	205 (93.2) 2599	216 (98.2) 5080
Any Related TEAE	99 (45.0) 429	111 (50.5) 850	127 (57.7) 1317	140 (63.6) 2541
Any Serious TEAE	5 (2.3) 6	8 (3.6) 10	13 (5.9) 17	24 (10.9) 35
Any Related Serious TEAE	0	0	0	0
Any Severe TEAE	9 (4.1) 14	22 (10.0) 30	31 (14.1) 42	44 (20.0) 79
Any Related Severe TEAE	3 (1.4) 5	4 (1.8) 7	4 (1.8) 7	4 (1.8) 7
Any Investigator-reported AESI	9 (4.1) 13	11 (5.0) 15	13 (5.9) 21	17 (7.7) 34
Deaths due to TEAE	0	0	0	0
Hospitalizations due to TEAE(a)	5 (2.3) 6	8 (3.6) 10	13 (5.9) 17	24 (10.9) 35
Discontinuation due to TEAE	4 (1.8) -	5 (2.3) -	7 (3.2) -	7 (3.2) -

出典：ISS　Table 8.1.1、Table 9.1.1.1、Table 9.2.1.1 及び Table 9.3.1.1
AESI：特に注目すべき有害事象、HAE：遺伝性血管性浮腫、n：有害事象を発現した被験者数、m：事象件数、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
被験者数は治療群、カテゴリーごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始後に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。
重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。
有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、EDC で報告された HAE 発作として特定されなかった HAE 発作も含まれる。
(a)　重篤な有害事象のための入院

実薬投与後 24 時間以内に報告された有害事象

実薬投与後の発現時間別に有害事象を評価した。本解析では、DX-2930-03 試験の本剤 150 mg q4wks 又は 300 mg q4wks 投与群で試験の盲検性を維持するために投与されたプラセボ投与後 24 時間以内に発現した有害事象は除外された。本剤は計 12,625 回投与され、被験者あたりの平均投与回数は 57.4 回であった（表 2.7.4.2-5）。

本剤投与集団全体の 81.4%（179/220 例）に計 2,874 件の有害事象が報告された。大部分の有害事象（86.1%、2,474/2,874 件）は器官別大分類（SOC）「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれ、主な有害事象の基本語（PT）は注射部位反応であった（ISS　Table 10.2.1）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤投与集団の 59.1%（130/220 例）に 2,295 件報告された。重篤な有害事象は 4 例（1.8%）に 5 件（低色素性貧血、胃腸炎、脱水、関節リウマチ及び繊維肉腫）が報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された（ISS Table 10.5.1）。重度の有害事象は本剤投与集団の 5.5%（12/220 例）に 14 件報告され、治験薬との因果関係が否定されなかった重度の有害事象は 1.4%（3/220 例）で報告された（ALT 増加が 1 例、AST 増加が 1 例、ALT と AST 両方の増加が 1 例。ISS　Table 10.3.1、Table 10.4.1 及び Table 10.6.1）。本剤投与後 24 時間以内に、治験責任医師報告による AESI は 4 例（1.8%）に 5 件認められた。AESI として 1 例に小球性貧血が、3 例に過敏症が発現した。このうち 1 例では本剤投与後 24 時間以内に注射部位紅斑も報告された。ALT 及び／又は AST 増加が報告された

2 例（0.9%）は、本剤投与後 24 時間以内に有害事象により本剤の投与を中止した。本剤投与後 24 時間以内に報告された全ての有害事象の一覧を、ISS　Table 10.6.1 に示した。

また、本剤の投与開始後 5 日間〔最高血中濃度到達時間（T_{max}）付近〕に発現した有害事象も評価した。この期間に本剤投与集団で報告された有害事象の要約を ISS　Table 10.7.1 に示した。

表 2.7.4.2-5　本剤投与後 24 時間以内に報告された有害事象の概要（HAE 発作関連事象を除く）（併合解析、本剤投与集団）

Category	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%) m	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%) m	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%) m	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%) m	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%) m
Total Number of Active Doses	1571	1469	1617	7968	12625
Average Number of Active Doses	56.1	50.7	59.9	58.6	57.4
Any TEAE	25 (89.3) 552	25 (86.2) 181	21 (77.8) 361	108 (79.4) 1780	179 (81.4) 2874
Any Related TEAE	18 (64.3) 397	20 (69.0) 139	18 (66.7) 269	74 (54.4) 1490	130 (59.1) 2295
Any Serious TEAE	0	0	1 (3.7) 1	3 (2.2) 4	4 (1.8) 5
Any Related Serious TEAE	0	0	0	0	0
Any Severe TEAE	0	1 (3.4) 1	2 (7.4) 2	9 (6.6) 11	12 (5.5) 14
Any Related Severe TEAE	0	1 (3.4) 1	0	2 (1.5) 3	3 (1.4) 4
Any Investigator-reported AESI	0	0	3 (11.1) 4	1 (0.7) 1	4 (1.8) 5
Deaths due to TEAE	0	0	0	0	0
Hospitalizations due to TEAE(a)	0	0	1 (3.7) 1	3 (2.2) 4	4 (1.8) 5
Discontinuation due to TEAE	0	1 (3.4) -	0	1 (0.7) -	2 (0.9) -

出典：ISS　Table 10.1.1

q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）、AESI：特に注目すべき有害事象、HAE：遺伝性血管性浮腫、n：有害事象を発現した被験者数、m：事象件数、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

被験者数は治療群、カテゴリーごとに 1 回カウントした。

TEAE は、治験薬の投与開始後に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。

重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。

有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、EDC で報告された HAE 発作として特定されなかった HAE 発作も含まれる。

(a)　重篤な有害事象のための入院

（2）第 1 相試験

DX-2930-01 試験

DX-2930-01 試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.4.2-6 に示した。安全性解析対象集団の 32 例中 22 例（68.8%）に 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象は、本剤投与例全体の 66.7%、プラセボ投与例全体の 75.0%に報告された。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤投与例全体の 25.0%及びプラセボ投与例全体の 50.0%に認められた。重篤な有害事象、死亡及び有害事象による投与中止例は認められなかった。

表 2.7.4.2-6　有害事象の概要（DX-2930-01 試験、安全性解析対象集団）

	Lanadelumab Dose Cohort				All Lanadelumab Subjects	Placebo	All Subjects
	0.1 mg/kg (N=6)	0.3 mg/kg (N=6)	1.0 mg/kg (N=6)	3.0 mg/kg (N=6)	(N=24)	(N=8)	(N=32)
Category	n (%) of Subjects						
Subjects with TEAEs	5 (83.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	16 (66.7)	6 (75.0)	22 (68.8)
Subjects with treatment-related TEAEs	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	6 (25.0)	4 (50.0)	10 (31.3)
Subjects who died due to a TEAE	0	0	0	0	0	0	0
Subjects who discontinued due to a TEAE	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with mild TEAEs	5 (83.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	14 (58.3)	5 (62.5)	19 (59.4)
Subjects with moderate TEAEs	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	3 (12.5)	2 (25.0)	5 (15.6)
Subjects with severe TEAEs	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	6 (25.0)	5 (62.5)	11 (34.4)
Subjects with treatment-related severe TEAEs	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)	1 (12.5)	2 (6.3)

出典：DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1
n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
TEAE は、治験薬の投与開始後から Day 112（追跡調査最終来院）までの間に発現した事象又は治験薬の投与前に発現していた事象の重症度が Day 112 までの間に悪化した事象と定義する。

DX-2930-02 試験

DX-2930-02 試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.4.2-7 に示した。第 3 相試験とは異なり、HAE 発作として報告された有害事象も有害事象の概要に含めた。

有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、本剤投与例で 58.3%、プラセボ投与例で 76.9%であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤投与例の 29.2%及びプラセボ投与例の 38.5%に認められた。本剤投与例の 25.0%及びプラセボ投与例の 38.5%が重度の有害事象を発現し、そのうち本剤投与例 2 例の有害事象が治験薬投与と関連ありと判断された。重篤な有害事象はプラセボ投与例の 1 例で発現した。本試験期間中、死亡例及び有害事象による投与中止例は認められなかった。

表 2.7.4.2-7　有害事象の概要（DX-2930-02 試験、安全性解析対象集団）

	Lanadelumab Dose Cohort				Total		All
	30 mg (N=4)	100 mg (N=4)	300 mg (N=5)	400 mg (N=11)	Lanadelumab (N=24)	Placebo (N=13)	Subjects (N=37)
Subjects with:	n (%) of Subjects						
TEAEs	1 (25.0)	3 (75.0)	2 (40.0)	8 (72.7)	14 (58.3)	10 (76.9)	24 (64.9)
Grade 3 or higher TEAEs	1 (25.0)	0	2 (40.0)	3 (27.3)	6 (25.0)	5 (38.5)	11 (29.7)
Related grade 3 or higher TEAEs	1 (25.0)	0	0	1 (9.1)	2 (8.3)	0	2 (5.4)
Mild TEAE	0	3 (75.0)	1 (20.0)	8 (72.7)	12 (50.0)	9 (69.2)	21 (56.8)
Moderate TEAE	1 (25.0)	3 (75.0)	1 (20.0)	5 (45.5)	10 (41.7)	6 (46.2)	16 (43.2)
Severe TEAE	1 (25.0)	0	2 (40.0)	3 (27.3)	6 (25.0)	5 (38.5)	11 (29.7)
Life-threatening TEAE	0	0	0	0	0	0	0
Related TEAE	1 (25.0)	2 (50.0)	0	4 (36.4)	7 (29.2)	5 (38.5)	12 (32.4)
Severe related TEAE	1 (25.0)	0	0	1 (9.1)	2 (8.3)	0	2 (5.4)
SAE	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.7)
Related SAE	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to death	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to early termination of study	0	0	0	0	0	0	0

出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1
n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
TEAE 解析には、有害事象として報告された HAE 発作を含めた。
TEAE は、治験薬の投与投与後から Day 120（追跡調査最終来院）までの間に発現した事象又は治験薬の投与前に発現していた事象の重症度が Day 120 までの間に悪化した事象と定義する。

SHP643-101 試験

SHP643-101 試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.4.2-8 に示した。

安全性解析対象集団の 32 例中 16 例（50.0%）に 1 件以上の有害事象が発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定され、重度の有害事象は認められなかった。本試験では、死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止は認められなかった。

日本人被験者と白人被験者で有害事象の発現状況は類似しており、全体として、民族間で臨床的に重要な差はみられなかった。

表 2.7.4.2-8　有害事象の概要（SHP643-101 試験、安全性解析対象集団）

	Japanese N=16 n (%), m	Caucasian N=16 n (%), m	Total N=32 n (%), m
TEAEs	7 (43.8), 9	9 (56.3), 25	16 (50.0), 34
Serious TEAE	0	0	0
TEAEs related to investigational product	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation from the study	0	0	0
Severe TEAEs	0	0	0
TEAEs leading to hospitalization	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0

出典：SHP643-101 試験　治験総括報告書　Table 12
n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、各投与群の安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。被験者は民族別の投与群ごとに 1 回数えられた。
TEAE は、治験薬の投与開始時から追跡調査の外来通院期間を通じて発現した事象、重症度が悪化した事象又は治験薬と関連ありと判断される事象とした。
治験薬との因果関係は、治験責任医師により判定された。

（3）国内第 3 相試験

SHP643-302 試験

SHP643-302 試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.4.2-9 に示す。最終解析時点で、SHP643-302 試験の FAS の 91.4%（11/12 例）に計 180 件の有害事象が報告された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（103 件）は安全性解析対象集団の 66.7%（8/12 例）に報告された。重度の有害事象は 1 例に 1 件報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 2 例に 3 件報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象により投与を中止した被験者はいなかった。

3 例に 10 件の治験責任医師報告による AESI が発現した。本試験で死亡は認められなかった。

表 2.7.4.2-9　有害事象の概要（HAE 発作関連事象を除く）
（SHP643-302 試験、FAS）

Category	Lanadelumab 300 mg q2wks(c) N=12 n (%) m
Total Subject-time (months)	156.3
Total Number of Doses(a)	299
Mean Number of Doses (SD)	24.9 (2.64)
Any TEAE	11 (91.7) 180
Any Related TEAE	8 (66.7) 103
Any Serious TEAE	2 (16.7) 3
Any Related Serious TEAE	0
Any Severe TEAE	1 (8.3) 1
Any Related Severe TEAE	0
Any Investigator-reported AESI	3 (25.0) 10
Deaths due to TEAE	0
Hospitalizations due to TEAE(b)	2 (16.7) 3
Discontinuation due to TEAE	0

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.12.4、Table 14.3.7.1 及び Table 14.2.2.1.1
AESI：特に注目すべき有害事象、FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫、n：有害事象を発現した被験者数、m：事象件数、SD：標準偏差、TEAE：試験治療下で発現した有害事象、NE：推定不能
割合は、FAS の被験者数をもとに算出した。被験者数は治療群、カテゴリーごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。
重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。
有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、EDC で報告された HAE 発作として特定されなかった HAE 発作も含まれる。
(a)　全ての被験者の全ての投与を合計した。
(b)　重篤な有害事象のための入院.
(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。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験

DX-2930-03 試験の本剤投与群全体で被験者の 5%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛（本剤投与群 42.9%及びプラセボ投与群 29.3%、以降同順）、ウイルス性上気道感染（23.8%

及び 26.8%）、頭痛（20.2%及び 19.5%）、注射部位紅斑（9.5%及び 2.4%）、注射部位内出血（7.1%及び 0%）及び浮動性めまい（6.0%及び 0%）であった（表 2.7.4.2-10）。

本剤投与群で発現率が高かった有害事象には、注射部位反応関連事象が多かった。いずれの有害事象も、用量反応性や用量依存的毒性又は用量制限毒性は認められなかった。

表 2.7.4.2-10　有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（本剤投与群の 5%以上に発現）（DX-2930-03 試験：安全性解析対象集団）

			Lanadelumab			
基本語	Preferred Term	Placebo (N=41) n (%) m	150 mg q4wks (N=28) n (%) m	300 mg q4wks (N=29) n (%) m	300 mg q2wks (N=27) n (%) m	Total (N=84) n (%) m
Any TEAE		31 (75.6) 231	25 (89.3) 268	25 (86.2) 182	26 (96.3) 235	76 (90.5) 685
注射部位疼痛	Injection site pain	12 (29.3) 74	13 (46.4) 129	9 (31.0) 74	14 (51.9) 72	36 (42.9) 275
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	11 (26.8) 16	3 (10.7) 5	7 (24.1) 10	10 (37.0) 12	20 (23.8) 27
頭痛	Headache	8 (19.5) 10	3 (10.7) 10	5 (17.2) 8	9 (33.3) 18	17 (20.2) 36
注射部位紅斑	Injection site erythema	1 (2.4) 1	4 (14.3) 23	2 (6.9) 6	2 (7.4) 7	8 (9.5) 36
注射部位内出血	Injection site bruising	0	3 (10.7) 5	2 (6.9) 2	1 (3.7) 1	6 (7.1) 8
浮動性めまい	Dizziness	0	1 (3.6) 2	3 (10.3) 5	1 (3.7) 1	5 (6.0) 8

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.2.
n：有害事象を発現した被験者数、m：事象件数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、各投与群の安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。被験者は基本語ごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始時から追跡調査の外来通院期間を通じて発現した事象、重症度が悪化した事象又は治験薬と関連ありと判断される事象とした。
有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、EDC で医師が報告した HAE 発作として特定されない HAE 発作を含めた。

割付けられた投与群にかかわらず、報告された事象の発現前に被験者が実際に受けた投与別（プラセボ、本剤 150 mg、本剤 300 mg、本剤全体）に有害事象を検討したところ、本剤投与群で 5%以上発現した事象の投与あたりの事象発現率は、注射部位疼痛（本剤全体 0.244 及びプラセボ 0.210、以降同順）、ウイルス性上気道感染（0.029 及び 0.028）、頭痛（0.043 及び 0.018）、注射部位紅斑（0.034 及び 0.016）、注射部位内出血（0.008 及び 0.002）、浮動性めまい（0.007 及び 0.004）であった（ISS　Table 15.2.2.1）。

DX-2930-04 試験

DX-2930-04 試験の安全性解析対象集団全体で被験者の 5%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛（47.2%）、ウイルス性上気道感染（42.0%）、上気道感染（25.9%）、頭痛（24.5%）、注射部位紅斑（17.0%）、関節痛及び注射部位内出血（各 12.3%）、背部痛（12.3%）、副鼻腔炎及び下痢（各 10.8%）、悪心、尿路感染及びインフルエンザ（各 10.4%）、四肢痛（9.9%）、疲労（9.4%）、靭帯捻挫（8.5%）、注射部位腫脹、胃腸炎及び筋骨格痛（各 8.0%）、口腔咽頭痛（7.5%）、ウイルス性胃腸炎（7.1%）、急性副鼻腔炎、咳嗽及び不安（各 6.6%）、気管支炎及び発疹（各 6.1%）、挫傷及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 5.7%）、発熱、上腹部痛、消化不良、歯痛、嘔吐及び処置による疼痛（各 5.2%）であった（表 2.7.4.2-11）。

DX-2930-03 試験では、浮動性めまいが本剤投与群の 6.0%で報告されたが、DX-2930-04 試験では試験期間が長くなったにもかかわらず浮動性めまいの発現頻度は低く、安全性解析対象集団全体の 3.8%のみで報告された。

上記の主な有害事象を報告した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で同程度であったが、両被験者の発現率に 5%以上の差異が認められた有害事象は、注射部位疼痛（ロールオーバー被験者 41.3%及び非ロールオーバー被験者 53.4%、以降同順）、ウイルス性上気道感染（46.8%及び 36.9%）、関節痛（10.1%及び 15.5%）、背部痛（14.7%及び 9.7%）、靭帯捻挫（5.5%及び 11.7%）、注射部位腫脹（5.5%及び 10.7%）、胃腸炎（4.6%及び 11.7%）、ウイルス性胃腸炎（4.6%及び 9.7%）及び発熱（2.8%及び 7.8%）であった。

表 2.7.4.2-11 有害事象（HAE 発作関連事象を除く）
（SOC：いずれかの投与群の 10%以上に発現、PT：いずれかの投与群の 5%以上に発現）
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Rollover Subjects N=109 n (%) m	Nonrollover Subjects N=103 n (%) m	Total N=212 n (%) m
Any TEAE		105 (96.3) 2101	101 (98.1) 2289	206 (97.2) 4390
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	87 (79.8) 339	82 (79.6) 329	169 (79.7) 668
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	51 (46.8) 119	38 (36.9) 86	89 (42.0) 205
上気道感染	Upper respiratory tract infection	30 (27.5) 51	25 (24.3) 54	55 (25.9) 105
副鼻腔炎	Sinusitis	13 (11.9) 13	10 (9.7) 11	23 (10.8) 24
インフルエンザ	Influenza	13 (11.9) 17	9 (8.7) 10	22 (10.4) 27
尿路感染	Urinary tract infection	10 (9.2) 12	12 (11.7) 20	22 (10.4) 32
胃腸炎	Gastroenteritis	5 (4.6) 6	12 (11.7) 15	17 (8.0) 21
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	5 (4.6) 5	10 (9.7) 11	15 (7.1) 16
急性副鼻腔炎	Acute sinusitis	7 (6.4) 11	7 (6.8) 11	14 (6.6) 22
気管支炎	Bronchitis	5 (4.6) 7	8 (7.8) 10	13 (6.1) 17
消化管感染	Gastrointestinal infection	6 (5.5) 7	4 (3.9) 4	10 (4.7) 11
中耳炎	Otitis media	6 (5.5) 7	4 (3.9) 4	10 (4.7) 11
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	3 (2.8) 3	6 (5.8) 8	9 (4.2) 11
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	61 (56.0) 992	70 (68.0) 1379	131 (61.8) 2371
注射部位疼痛	Injection site pain	45 (41.3) 790	55 (53.4) 1069	100 (47.2) 1859
注射部位紅斑	Injection site erythema	16 (14.7) 40	20 (19.4) 103	36 (17.0) 143
注射部位内出血	Injection site bruising	13 (11.9) 21	13 (12.6) 72	26 (12.3) 93
疲労	Fatigue	10 (9.2) 15	10 (9.7) 12	20 (9.4) 27
注射部位腫脹	Injection site swelling	6 (5.5) 51	11 (10.7) 26	17 (8.0) 77
発熱	Pyrexia	3 (2.8) 4	8 (7.8) 8	11 (5.2) 12
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	4 (3.7) 5	6 (5.8) 14	10 (4.7) 19
末梢腫脹	Peripheral swelling	7 (6.4) 12	1 (1.0) 1	8 (3.8) 13
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	50 (45.9) 116	40 (38.8) 101	90 (42.5) 217
下痢	Diarrhoea	13 (11.9) 16	10 (9.7) 11	23 (10.8) 27
悪心	Nausea	13 (11.9) 16	9 (8.7) 14	22 (10.4) 30
腹痛	Abdominal pain	10 (9.2) 12	11 (10.7) 12	21 (9.9) 24
上腹部痛	Abdominal pain upper	4 (3.7) 4	7 (6.8) 7	11 (5.2) 11
消化不良	Dyspepsia	8 (7.3) 8	3 (2.9) 3	11 (5.2) 11
歯痛	Toothache	6 (5.5) 9	5 (4.9) 6	11 (5.2) 15
嘔吐	Vomiting	7 (6.4) 8	4 (3.9) 4	11 (5.2) 12
便秘	Constipation	6 (5.5) 6	4 (3.9) 4	10 (4.7) 10
腹部不快感	Abdominal discomfort	2 (1.8) 2	6 (5.8) 6	8 (3.8) 8

表 2.7.4.2-11　有害事象（HAE 発作関連事象を除く）
（SOC：いずれかの投与群の 10%以上に発現、PT：いずれかの投与群の 5%以上に発現）
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Rollover Subjects N=109 n (%) m	Nonrollover Subjects N=103 n (%) m	Total N=212 n (%) m
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	49 (45.0) 141	37 (35.9) 88	86 (40.6) 229
関節痛	Arthralgia	11 (10.1) 20	16 (15.5) 17	27 (12.7) 37
背部痛	Back pain	16 (14.7) 29	10 (9.7) 12	26 (12.3) 41
四肢痛	Pain in extremity	12 (11.0) 13	9 (8.7) 12	21 (9.9) 25
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	8 (7.3) 8	9 (8.7) 10	17 (8.0) 18
筋肉痛	Myalgia	7 (6.4) 10	3 (2.9) 5	10 (4.7) 15
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	43 (39.4) 84	39 (37.9) 72	82 (38.7) 156
靭帯捻挫	Ligament sprain	6 (5.5) 8	12 (11.7) 14	18 (8.5) 22
挫傷	Contusion	8 (7.3) 9	4 (3.9) 4	12 (5.7) 13
処置による疼痛	Procedural pain	7 (6.4) 9	4 (3.9) 5	11 (5.2) 14
転倒	Fall	6 (5.5) 6	3 (2.9) 3	9 (4.2) 9
神経系障害	Nervous system disorders	42 (38.5) 113	30 (29.1) 66	72 (34.0) 179
頭痛	Headache	29 (26.6) 68	23 (22.3) 37	52 (24.5) 105
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	33 (30.3) 65	27 (26.2) 40	60 (28.3) 105
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	8 (7.3) 9	8 (7.8) 9	16 (7.5) 18
咳嗽	Cough	7 (6.4) 7	7 (6.8) 8	14 (6.6) 15
鼻閉	Nasal congestion	7 (6.4) 7	2 (1.9) 2	9 (4.2) 9
喘息	Asthma	6 (5.5) 6	2 (1.9) 3	8 (3.8) 9
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	35 (32.1) 63	22 (21.4) 40	57 (26.9) 103
発疹	Rash	8 (7.3) 9	5 (4.9) 5	13 (6.1) 14
接触皮膚炎	Dermatitis contact	7 (6.4) 7	3 (2.9) 3	10 (4.7) 10
蕁麻疹	Urticaria	7 (6.4) 8	3 (2.9) 3	10 (4.7) 11
そう痒症	Pruritus	6 (5.5) 7	1 (1.0) 1	7 (3.3) 8
臨床検査	Investigations	19 (17.4) 41	24 (23.3) 51	43 (20.3) 92
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	7 (6.4) 8	5 (4.9) 8	12 (5.7) 16
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	4 (3.7) 9	6 (5.8) 7	10 (4.7) 16
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1 (0.9) 3	6 (5.8) 8	7 (3.3) 11
精神障害	Psychiatric disorders	18 (16.5) 32	14 (13.6) 20	32 (15.1) 52
不安	Anxiety	8 (7.3) 9	6 (5.8) 6	14 (6.6) 15

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 42
HAE：遺伝性血管性浮腫、m：事象件数、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、n：有害事象を発現した被験者数、PT：基本語、SOC：器官別大分類、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、各投与群の安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。
有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、EDC で医師が報告した HAE 発作として特定されない HAE 発作を含めた。

併合解析

本剤投与集団の 5%以上で報告された有害事象を基本語別に表 2.7.4.2-12 に示す。本剤投与集団で 10%以上の被験者に発現した有害事象は、注射部位疼痛（53.6%）、ウイルス性上気道感染（43.2%）、頭痛（27.7%）、上気道感染（25.9%）、注射部位紅斑（18.2%）、注射部位内出血

（13.6%）、関節痛（13.2%）、背部痛（12.7%）、悪心及び尿路感染（各 11.4%）、下痢及び副鼻腔炎（各 10.9%）、腹痛（10.5%）、疲労、インフルエンザ及び四肢痛（各 10.0%）であった。

注射部位反応関連事象が多く報告され、本剤投与集団の 63.2%に 2,686 件発現した（ISS Table 13.1.1）。

本剤投与集団で被験者の 10%以上に報告された SOC は、「感染症および寄生虫症」（80.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（69.1%）、「胃腸障害」（43.6%）、「筋骨格系および結合組織障害」（40.9%）、「神経系障害」（40.5%）、「傷害、中毒および処置合併症」（39.5%）、「皮膚および皮下組織障害」（31.4%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（28.6%）、「臨床検査」（20.9%）、「精神障害」（16.8%）、「代謝および栄養障害」（12.3%）、「眼障害」（11.4%）及び「生殖系および乳房障害」（10.5%）であった（ISS Table 8.2.1）。

表 2.7.4.2-12 有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（本剤投与集団の 5%以上に発現）（併合解析、本剤投与集団）

基本語	Preferred Term	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%) m	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%) m	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%) m	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%) m	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%) m
Any TEAE		28 (100) 992	28 (96.6) 465	27 (100.0) 647	133 (97.8) 2976	216 (98.2) 5080
注射部位疼痛	Injection site pain	17 (60.7) 470	18 (62.1) 145	18 (66.7) 203	65 (47.8) 1316	118 (53.6) 2134
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	12 (42.9) 28	13 (44.8) 28	16 (59.3) 37	54 (39.7) 139	95 (43.2) 232
頭痛	Headache	12 (42.9) 51	6 (20.7) 14	12 (44.4) 27	31 (22.8) 49	61 (27.7) 141
上気道感染	Upper respiratory tract infection	6 (21.4) 10	7 (24.1) 13	8 (29.6) 16	36 (26.5) 70	57 (25.9) 109
注射部位紅斑	Injection site erythema	7 (25.0) 38	3 (10.3) 8	5 (18.5) 19	25 (18.4) 115	40 (18.2) 180
注射部位内出血	Injection site bruising	6 (21.4) 16	4 (13.8) 4	3 (11.1) 3	17 (12.5) 78	30 (13.6) 101
関節痛	Arthralgia	3 (10.7) 3	6 (20.7) 11	1 (3.7) 1	19 (14.0) 25	29 (13.2) 40
背部痛	Back pain	8 (28.6) 15	2 (6.9) 2	3 (11.1) 8	15 (11.0) 18	28 (12.7) 43
悪心	Nausea	5 (17.9) 8	3 (10.3) 3	3 (11.1) 3	14 (10.3) 19	25 (11.4) 33
尿路感染	Urinary tract infection	2 (7.1) 2	7 (24.1) 9	3 (11.1) 4	13 (9.6) 21	25 (11.4) 36
下痢	Diarrhoea	6 (21.4) 10	2 (6.9) 3	3 (11.1) 5	13 (9.6) 14	24 (10.9) 32
副鼻腔炎	Sinusitis	3 (10.7) 3	3 (10.3) 3	4 (14.8) 5	14 (10.3) 15	24 (10.9) 26
腹痛	Abdominal pain	3 (10.7) 4	2 (6.9) 4	1 (3.7) 1	17 (12.5) 18	23 (10.5) 27
疲労	Fatigue	3 (10.7) 7	1 (3.4) 1	5 (18.5) 6	13 (9.6) 16	22 (10.0) 30
インフルエンザ	Influenza	2 (7.1) 5	3 (10.3) 4	4 (14.8) 5	13 (9.6) 14	22 (10.0) 28
四肢痛	Pain in extremity	5 (17.9) 7	0	3 (11.1) 4	14 (10.3) 17	22 (10.0) 28
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	5 (17.9) 5	3 (10.3) 3	2 (7.4) 2	11 (8.1) 12	21 (9.5) 22
注射部位腫脹	Injection site swelling	3 (10.7) 43	1 (3.4) 9	2 (7.4) 9	13 (9.6) 29	19 (8.6) 90
靭帯捻挫	Ligament sprain	3 (10.7) 4	0	3 (11.1) 4	13 (9.6) 16	19 (8.6) 24
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (3.6) 1	1 (3.4) 1	3 (11.1) 4	13 (9.6) 16	18 (8.2) 22
発疹	Rash	2 (7.1) 3	3 (10.3) 3	5 (18.5) 5	7 (5.1) 8	17 (7.7) 19
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	1 (3.6) 1	2 (6.9) 2	3 (11.1) 4	10 (7.4) 12	16 (7.3) 19
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	1 (3.6) 1	2 (6.9) 2	1 (3.7) 1	11 (8.1) 12	15 (6.8) 16
急性副鼻腔炎	Acute sinusitis	4 (14.3) 6	1 (3.4) 1	1 (3.7) 2	8 (5.9) 13	14 (6.4) 22
不安	Anxiety	3 (10.7) 4	2 (6.9) 2	1 (3.7) 1	8 (5.9) 8	14 (6.4) 15
気管支炎	Bronchitis	2 (7.1) 3	0	4 (14.8) 5	8 (5.9) 10	14 (6.4) 18
咳嗽	Cough	0	1 (3.4) 2	1 (3.7) 1	12 (8.8) 13	14 (6.4) 16
筋肉痛	Myalgia	2 (7.1) 4	1 (3.4) 1	6 (22.2) 7	5 (3.7) 7	14 (6.4) 19
歯痛	Toothache	2 (7.1) 4	1 (3.4) 2	3 (11.1) 4	8 (5.9) 11	14 (6.4) 21

表 2.7.4.2-12　有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（本剤投与集団の 5%以上に発現）（併合解析、本剤投与集団）（続き）

基本語	Preferred Term	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%) m	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%) m	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%) m	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%) m	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%) m
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (7.1) 1	1 (3.4) 1	1 (3.7) 1	9 (6.6) 9	13 (5.9) 13
挫傷	Contusion	3 (10.7) 4	1 (3.4) 1	2 (7.4) 2	7 (5.1) 7	13 (5.9) 14
浮動性めまい	Dizziness	3 (10.7) 4	3 (10.3) 5	2 (7.4) 2	5 (3.7) 6	13 (5.9) 17
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	2 (7.1) 2	3 (10.3) 3	1 (3.7) 2	7 (5.1) 15	13 (5.9) 22
処置による疼痛	Procedural pain	1 (3.6) 3	3 (10.3) 3	1 (3.7) 1	8 (5.9) 9	13 (5.9) 16
発熱	Pyrexia	2 (7.1) 3	2 (6.9) 2	0	9 (6.6) 9	13 (5.9) 14
嘔吐	Vomiting	4 (14.3) 5	0	1 (3.7) 1	8 (5.9) 8	13 (5.9) 14
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	3 (10.7) 3	1 (3.4) 1	1 (3.7) 2	7 (5.1) 10	12 (5.5) 16
接触皮膚炎	Dermatitis contact	3 (10.7) 3	2 (6.9) 3	0	7 (5.1) 7	12 (5.5) 13
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	1 (3.4) 1	3 (11.1) 9	7 (5.1) 8	11 (5.0) 18
消化不良	Dyspepsia	1 (3.6) 1	1 (3.4) 1	4 (14.8) 4	5 (3.7) 5	11 (5.0) 11
不眠症	Insomnia	2 (7.1) 2	1 (3.4) 1	2 (7.4) 2	6 (4.4) 6	11 (5.0) 11
中耳炎	Otitis media	2 (7.1) 2	1 (3.4) 1	3 (11.1) 4	5 (3.7) 5	11 (5.0) 12
錯感覚	Paraesthesia	3 (10.7) 4	0	2 (7.4) 2	6 (4.4) 6	11 (5.0) 12

出典：ISS　Table 8.2.1.1
AESI：特に注目すべき有害事象、HAE：遺伝性血管性浮腫、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、NRO：非ロールオーバー（被験者）、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
被験者数は基本語ごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始後に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、EDC で報告された HAE 発作として特定されなかった HAE 発作も含まれる。

サブグループ解析

本剤投与集団を対象に、SOC 及び PT 別に有害事象の各サブグループ解析を実施した（2.7.4.1.1.2、ISS　Table 8.2.1 及び Table 8.2.1.2～Table 8.2.1.11）。

SOC「臨床検査」に分類される有害事象を報告した被験者の割合は、本剤投与集団全体（20.9%）と比較して体重 100 kg 以上の被験者（48.8%）及び BMI 30 kg/m^2 以上の被験者（42.2%）で顕著に高かった。SOC「臨床検査」において高頻度で発現した有害事象は、ALT 増加、AST 増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。これら肝機能関連の生化学検査値異常を報告した被験者の大多数は、ベースラインの肝機能関連の生化学検査値が高値であり、脂肪肝、代謝症候群、肥満などの広範な併存疾患（既往歴を含む）を有していた〔2.7.4.3（1）〕。有害事象報告の差は本剤投与を反映したものではなく、これらの被験者の併存疾患が寄与している可能性がある。

また、欧州で登録された被験者では、本剤投与集団全体と比較して SOC「胃腸障害」（欧州被験者 82.1%及び本剤投与集団全体 43.6%、以降同順）、「傷害、中毒および処置合併症」（61.5%及び 39.5%）「筋骨格系および結合組織障害」（71.8%及び 40.9%）及び「神経系障害」（69.2%及び 40.5%）の報告頻度が高かった。

2）第 1 相試験

DX-2930-01 試験

DX-2930-01 試験で最も多く報告された有害事象は頭痛であり、本剤投与例の 25.0%及びプラセボ投与例の 25.0%に認められた（表 2.7.4.2-13）。全被験者で 2 例以上に認められたその他の有害事象は、高コレステロール血症（本剤投与群 8.3%及びプラセボ投与群 25.0%、以降同順）、上気道感染（12.5%及び 0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.3%及び 12.5%）、血尿（4.2%及び 25.0%）、便秘（4.2%及び 12.5%）、発熱（4.2%及び 12.5%）及び擦過傷（8.3%及び 0%）であった。いずれの被験者にも注射部位反応関連事象は報告されなかった。

表 2.7.4.2-13　有害事象（全被験者の 2 例以上に発現）
（DX-2930-01 試験、安全性解析対象集団）

基本語	Preferred Term	0.1 mg/kg (N=6) n (%)	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3.0 mg/kg (N=6) n (%)	All DX-2930 Subjects (N=24) n (%)	Placebo (N=8) n (%)	(All Subjects N=32) n (%)
Subjects with TEAEs		5 (83.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	16 (66.7)	6 (75.0)	22 (68.8)
頭痛	Headache	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	6 (25.0)	2 (25.0)	8 (25.0)
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (8.3)	2 (25.0)	4 (12.5)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (12.5)	0	3 (9.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	2 (8.3)	1 (12.5)	3 (9.4)
血尿	Haematuria	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)	2 (25.0)	3 (9.4)
便秘	Constipation	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)	1 (12.5)	2 (6.3)
発熱	Pyrexia	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.2)	1 (12.5)	2 (6.3)
擦過傷	Excoriation	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	2 (8.3)	0	2 (6.3)

出典：DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2
TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、安全性解析対象集団の各投与群の全被験者を基に算出した。
被験者数は基本語ごとに 1 回カウントした。

DX-2930-02 試験

DX-2930-02 試験で最も多く報告された有害事象は遺伝性血管浮腫であり、本剤投与例の 37.5%（9 例）及びプラセボ投与例の 69.2%（9 例）に認められた（表 2.7.4.2-14）。全被験者で 5 例以上に認められたその他の有害事象は、注射部位疼痛（本剤投与群 25.0%及びプラセボ投与群 23.1%、以降同順）及び頭痛（16.7%及び 23.1%）であった。

悪心は本剤投与群の 3 例（100、300 及び 400 mg 用量コホートの各 1 例）で報告されたが、プラセボ投与群では報告されなかった。重度又は治験薬との因果関係が否定できない悪心はなかった。悪心は本剤投与後 3 日以上経過してから発現し、いずれも無処置で回復した。本剤投与群の主な有害事象の発現率は、用量コホート間で顕著な差は認められず、プラセボ投与群と比較して顕著に高くはなかった。

表 2.7.4.2-14　有害事象（全被験者の 2 例以上に発現）
（DX-2930-02 試験、安全性解析対象集団）

		DX-2930 Dose Cohort				All DX-2930 Subjects		All Subjects
		30 mg (N=4)	100 mg (N=4)	300 mg (N=5)	400 mg (N=11)	(N=24)	Placebo (N=13)	(N=37)
基本語	Preferred Term	n (%) of Subjects						
Subjects with TEAEs		1 (25.0)	3 (75.0)	2 (40.0)	8 (72.7)	14 (58.3)	10 (76.9)	24 (64.9)
遺伝性血管浮腫	Hereditary angioedema	0	3 (75.0)	1 (20.0)	5 (45.5)	9 (37.5)	9 (69.2)	18 (48.6)
注射部位疼痛	Injection site pain	1 (25.0)	2 (50.0)	0	3 (27.3)	6 (25.0)	3 (23.1)	9 (24.3)
頭痛	Headache	0	2 (50.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	4 (16.7)	3 (23.1)	7 (18.9)
悪心	Nausea	0	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	3 (12.5)	0	3 (8.1)
疲労	Fatigue	0	1 (25.0)	1 (20.0)	0	2 (8.3)	1 (7.7)	3 (8.1)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	0	0	1 (9.1)	1 (4.2)	2 (15.4)	3 (8.1)
発熱	Pyrexia	0	0	0	2 (18.2)	2 (8.3)	0	2 (5.4)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)	1 (7.7)	2 (5.4)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0	0	0	1 (9.1)	1 (4.2)	1 (7.7)	2 (5.4)
血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)	1 (7.7)	2 (5.4)
挫傷	Contusion	0	0	0	2 (18.2)	2 (8.3)	0	2 (5.4)
腹痛	Abdominal pain	0	0	0	1 (9.1)	1 (4.2)	1 (7.7)	2 (5.4)
下痢	Diarrhea	0	1 (25.0)	1 (20.0)	0	2 (8.3)	0	2 (5.4)
浮動性めまい	Dizziness	0	0	1 (20.0)	0	1 (4.2)	1 (7.7)	2 (5.4)
嘔吐	Vomiting	0	0	1 (20.0)	1 (9.1)	2 (8.3)	0	2 (5.4)
インフルエンザ	Influenza	0	0	1 (20.0)	0	1 (4.2)	1 (7.7)	2 (5.4)

出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.1
TEAE：試験治療下で発現した有害事象
有害事象は、治験薬投与後から Day 120（追跡調査最終来院）までの間に発現した場合又は治験薬の投与前に発現していた事象の重症度が Day 120 までの間に悪化した場合に治療下で発現した事象とみなした。
被験者数は、1 つの PT を複数回発現した場合、PT ごとに 1 回カウントした。

SHP643-101 試験

SHP643-101 試験で最も多く報告された有害事象は上気道感染 12.5%（4/32 例、日本人被験者 1 例及び白人被験者 3 例）であり、次いで頭痛 9.4%（3/32 例、日本人被験者 1 例及び白人被験者 2 例）であった（表 2.7.4.2-15）。全被験者で 2 例に報告されたその他の有害事象は、悪心、咽頭炎、背部痛及び月経困難症（各 2 例、6.3%）であった。いずれの事象も日本人被験者で複数例に発現した事象はなく、白人被験者での発現率を上回るものはなかった。

日本人投与群のみに発現した事象は腹痛、便秘、注射部位紅斑、血管穿刺部位疼痛、節足動物咬傷、関節痛及びアトピー性皮膚炎であったが、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、治験薬との関連はなく、安全性に関する重要な所見は認められなかった。

表 2.7.4.2-15　有害事象（SHP643-101 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Japanese N=16 n (%) m	Caucasian N=16 n (%) m	Total N=32 n (%) m
Any TEAE		7 (43.8) 9	9 (56.3) 25	16 (50.0) 34
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (6.3) 2	2 (12.5) 2	3 (9.4) 4
悪心	Nausea	0	2 (12.5) 2	2 (6.3) 2
腹痛	Abdominal pain	1 (6.3) 1	0	1 (3.1) 1
便秘	Constipation	1 (6.3) 1	0	1 (3.1) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	2 (12.5) 2	1 (6.3) 1	3 (9.4) 3
注射部位紅斑	Injection site erythema	1 (6.3) 1	0	1 (3.1) 1
注射部位疼痛	Injection site pain	0	1 (6.3) 1	1 (3.1) 1
血管穿刺部位疼痛	Vessel puncture site pain	1 (6.3) 1	0	1 (3.1) 1
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1 (6.3) 1	5 (31.3) 8	6 (18.8) 9
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (6.3) 1	3 (18.8) 3	4 (12.5) 4
咽頭炎	Pharyngitis	0	2 (12.5) 2	2 (6.3) 2
上咽頭炎	Nasopharyngitis	0	1 (6.3) 1	1 (3.1) 1
鼻炎	Rhinitis	0	1 (6.3) 1	1 (3.1) 1
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	0	1 (6.3) 1	1 (3.1) 1
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (6.3) 1	2 (12.5) 2	3 (9.4) 3
動物咬傷	Animal bite	0	1 (6.3) 1	1 (3.1) 1
節足動物咬傷	Arthropod bite	1 (6.3) 1	0	1 (3.1) 1
挫傷	Contusion	0	1 (6.3) 1	1 (3.1) 1
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (6.3) 1	2 (12.5) 2	3 (9.4) 3
背部痛	Back pain	0	2 (12.5) 2	2 (6.3) 2
関節痛	Arthralgia	1 (6.3) 1	0	1 (3.1) 1
神経系障害	Nervous system disorders	1 (6.3) 1	4 (25.0) 6	5 (15.6) 7
頭痛	Headache	1 (6.3) 1	2 (12.5) 3	3 (9.4) 4
神経根障害	Radiculopathy	0	1 (6.3) 1	1 (3.1) 1
失神	Syncope	0	1 (6.3) 1	1 (3.1) 1
緊張性頭痛	Tension headache	0	1 (6.3) 1	1 (3.1) 1
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0	2 (12.5) 2	2 (6.3) 2
月経困難症	Dysmenorrhoea	0	2 (12.5) 2	2 (6.3) 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (6.3) 1	1 (3.1) 1
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	0	1 (6.3) 1	1 (3.1) 1
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1	2 (6.3) 2
アトピー性皮膚炎	Dermatitis atopic	1 (6.3) 1	0	1 (3.1) 1
皮膚乾燥	Dry skin	0	1 (6.3) 1	1 (3.1) 1

出典：SHP643-101 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.1

AE：有害事象、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

割合は、安全性解析対象集団の各投与群の全被験者を基に算出した。

TEAE は、治験薬の投与開始時から追跡調査の外来通院期間を通じて発現した事象、重症度が悪化した事象又は治験薬と関連ありと判断される事象とした。

被験者は民族別の投与群ごとに.

器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。

3）国内第 3 相試験

SHP643-302 試験

最終解析時点で SHP643-302 試験の FAS で被験者の 10%以上に認められた有害事象は、注射部位反応（50.0%）、注射部位紅斑及び頭痛（各 25.0%）、嘔吐、注射部位そう痒感、発熱、膀胱炎、上咽頭炎及び口腔咽頭痛（各 16.7%）であった（表 2.7.4.2-16）。SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する有害事象が多く報告された。

表 2.7.4.2-16 有害事象（HAE 発作関連事象を除く）
（SHP643-302 試験、FAS）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Lanadelumab 300 mg q2wks(a) N=12 n (%) m
Subjects with TEAEs		11 (91.7) 180
心臓障害	Cardiac disorders	1 (8.3) 21
動悸	Palpitations	1 (8.3) 21
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1 (8.3) 3
回転性めまい	Vertigo	1 (8.3) 3
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	5 (41.7) 33
嘔吐	Vomiting	2 (16.7) 3
下腹部痛	Abdominal pain lower	1 (8.3) 2
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (8.3) 1
便秘	Constipation	1 (8.3) 1
齲歯	Dental caries	1 (8.3) 1
下痢	Diarrhoea	1 (8.3) 1
歯肉出血	Gingival bleeding	1 (8.3) 1
歯の知覚過敏	Hyperaesthesia teeth	1 (8.3) 1
大腸ポリープ	Large intestine polyp	1 (8.3) 1
悪心	Nausea	1 (8.3) 20
歯痛	Toothache	1 (8.3) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	7 (58.3) 58
注射部位反応	Injection site reaction	6 (50.0) 37
注射部位紅斑	Injection site erythema	3 (25.0) 9
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	2 (16.7) 2
発熱	Pyrexia	2 (16.7) 3
胸痛	Chest pain	1 (8.3) 1
注入部位そう痒感	Infusion site pruritus	1 (8.3) 1
注射部位疼痛	Injection site pain	1 (8.3) 1
注射部位腫脹	Injection site swelling	1 (8.3) 1
倦怠感	Malaise	1 (8.3) 2
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	1 (8.3) 1
免疫系障害	Immune system disorders	2 (16.7) 4
化学物質アレルギー	Allergy to chemicals	1 (8.3) 1
アナフィラキシーショック	Anaphylactic shock	1 (8.3) 1
造影剤アレルギー	Contrast media allergy	1 (8.3) 1
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	1 (8.3) 1
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	5 (41.7) 17
膀胱炎	Cystitis	2 (16.7) 2
上咽頭炎	Nasopharyngitis	2 (16.7) 4
医療機器関連感染	Device related infection	1 (8.3) 2
せつ	Furuncle	1 (8.3) 1
歯肉炎	Gingivitis	1 (8.3) 1
咽喉頭炎	Laryngopharyngitis	1 (8.3) 5
口腔ヘルペス	Oral herpes	1 (8.3) 1
外陰部炎	Vulvitis	1 (8.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	2 (16.7) 8
挫傷	Contusion	1 (8.3) 1
転倒	Fall	1 (8.3) 1
熱中症	Heat illness	1 (8.3) 1
処置による疼痛	Procedural pain	1 (8.3) 1
皮膚擦過傷	Skin abrasion	1 (8.3) 1
熱傷	Thermal burn	1 (8.3) 2

表 2.7.4.2-16　有害事象（HAE 発作関連事象を除く）
（SHP643-302 試験、FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Lanadelumab 300 mg q2wks(a) N=12 n (%) m
歯牙破折	Tooth fracture	1 (8.3) 1
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (16.7) 3
食欲減退	Decreased appetite	1 (8.3) 1
脱水	Dehydration	1 (8.3) 1
糖尿病	Diabetes mellitus	1 (8.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (16.7) 3
関節痛	Arthralgia	1 (8.3) 1
背部痛	Back pain	1 (8.3) 1
頚部痛	Neck pain	1 (8.3) 1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (8.3) 1
子宮平滑筋腫	Uterine leiomyoma	1 (8.3) 1
神経系障害	Nervous system disorders	4 (33.3) 16
頭痛	Headache	3 (25.0) 13
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	1 (8.3) 2
肋間神経痛	Intercostal neuralgia	1 (8.3) 1
精神障害	Psychiatric disorders	1 (8.3) 3
不安障害	Anxiety disorder	1 (8.3) 3
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	1 (8.3) 1
月経困難症	Dysmenorrhoea	1 (8.3) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (16.7) 2
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	2 (16.7) 2
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (41.7) 7
円形脱毛症	Alopecia areata	1 (8.3) 1
血管浮腫	Angioedema	1 (8.3) 1
接触皮膚炎	Dermatitis contact	1 (8.3) 1
湿疹	Eczema	1 (8.3) 1
皮脂欠乏性湿疹	Eczema asteatotic	1 (8.3) 1
そう痒症	Pruritus	1 (8.3) 1
蕁麻疹	Urticaria	1 (8.3) 1

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.2.1
FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫、m：事象件数、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
有害事象は、MedDRA 第 24.0 版を用いて器官別大分類及び基本語に分類した。
割合は、FAS の被験者数をもとに算出した。被験者数は器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、症例報告書で報告された HAE 発作として特定されなかった HAE 発作も含まれる。
(a) 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。

（1）因果関係別の有害事象

1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験

DX-2930-03 試験では、投与期間中に治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤投与群の 84 例中 50 例（59.5%）に 419 件、プラセボ投与群の 41 例中 14 例（34.1%）に 85 件認められた（表 2.7.4.2-17）。本剤投与群の内訳は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 28 例中 17 例（60.7%）に 167 件、本剤 300 mg q4wks 投与群で 29 例中 14 例（48.3%）に 121 件、本剤 300 mg q2wks 投与群で 27 例中 19 例（70.4%）に 131 件認められた。

本剤投与群で被験者の 5%以上に報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、注射部位疼痛が 41.7%（35/84 例）で 270 件、注射部位紅斑が 9.5%（8/84 例）で 36 件、頭痛が 7.1%（6/84 例）で 13 件、注射部位内出血が 6.0%（5/84 例）で 7 件であった（DX-2930-03 試験治験総括報告書　Table 14.3.1.3.2）。

表 2.7.4.2-17　投与期間中（Day 0～182）に発現した因果関係が否定できない有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

			Lanadelumab			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo N=41 n (%) m	150 mg q4wks (N=28) n (%) m	300 mg q4wks (N=29) n (%) m	300 mg q2wks (N=27) n (%) m	Total (N=84) n (%) m
Any Related TEAE		14 (34.1) 85	17 (60.7) 167	14 (48.3) 121	19 (70.4) 131	50 (59.5) 419
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0	0	0	1 (3.7) 1	1 (1.2) 1
口の錯感覚	Paraesthesia oral	0	0	0	1 (3.7) 1	1 (1.2) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	12 (29.3) 77	15 (53.6) 162	13 (44.8) 113	15 (55.6) 117	43 (51.2) 392
注射部位疼痛	Injection site pain	11 (26.8) 69	12 (42.9) 125	9 (31.0) 74	14 (51.9) 71	35 (41.7) 270
注射部位紅斑	Injection site erythema	1 (2.4) 1	4 (14.3) 23	2 (6.9) 6	2 (7.4) 7	8 (9.5) 36
注射部位内出血	Injection site bruising	0	2 (7.1) 4	2 (6.9) 2	1 (3.7) 1	5 (6.0) 7
注射部位不快感	Injection site discomfort	0	0	2 (6.9) 13	1 (3.7) 10	3 (3.6) 23
注射部位出血	Injection site haemorrhage	1 (2.4) 7	1 (3.6) 2	0	2 (7.4) 11	3 (3.6) 13
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	0	1 (3.6) 1	2 (6.9) 2	0	3 (3.6) 3
注射部位腫脹	Injection site swelling	0	1 (3.6) 1	1 (3.4) 9	1 (3.7) 3	3 (3.6) 13
注射部位血腫	Injection site haematoma	0	0	1 (3.4) 2	1 (3.7) 1	2 (2.4) 3
注射部位硬結	Injection site induration	0	1 (3.6) 2	1 (3.4) 1	0	2 (2.4) 3
注射部位知覚異常	Injection site paraesthesia	0	2 (7.1) 2	0	0	2 (2.4) 2
注射部位反応	Injection site reaction	0	0	1 (3.4) 1	1 (3.7) 1	2 (2.4) 2
注射部位熱感	Injection site warmth	0	0	1 (3.4) 3	1 (3.7) 11	2 (2.4) 14
注射部位浮腫	Injection site oedema	0	0	0	1 (3.7) 1	1 (1.2) 1
注射部位発疹	Injection site rash	0	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.2) 1
倦怠感	Malaise	0	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.2) 1

表 2.7.4.2-17　投与期間中（Day 0～182）に発現した因果関係が否定できない有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）（続き）

			Lanadelumab			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo N=41 n (%) m	150 mg q4wks (N=28) n (%) m	300 mg q4wks (N=29) n (%) m	300 mg q2wks (N=27) n (%) m	Total (N=84) n (%) m
免疫系障害	Immune system disorders	0	0	0	1 (3.7) 2	1 (1.2) 2
過敏症	Hypersensitivity	0	0	0	1 (3.7) 2	1 (1.2) 2
臨床検査	Investigations	1 (2.4) 1	0	1 (3.4) 2	0	1 (1.2) 2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (3.4) 1	0	1 (1.2) 1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	0	1 (3.4) 1	0	1 (1.2) 1
プロトロンビン時間延長	Prothrombin time prolonged	1 (2.4) 1	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	0	1 (3.7) 1	1 (1.2) 1
筋肉痛	Myalgia	0	0	0	1 (3.7) 1	1 (1.2) 1
神経系障害	Nervous system disorders	3 (7.3) 7	3 (10.7) 4	3 (10.3) 6	4 (14.8) 10	10 (11.9) 20
頭痛	Headache	1 (2.4) 3	1 (3.6) 2	2 (6.9) 4	3 (11.1) 7	6 (7.1) 13
味覚異常	Dysgeusia	1 (2.4) 3	1 (3.6) 1	0	1 (3.7) 1	2 (2.4) 2
浮動性めまい	Dizziness	0	0	1 (3.4) 2	0	1 (1.2) 2
錯感覚	Paraesthesia	0	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.2) 1
傾眠	Somnolence	0	0	0	1 (3.7) 2	1 (1.2) 2
緊張性頭痛	Tension headache	1 (2.4) 1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.2) 1
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	0	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.2) 1

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.3.1
HAE：遺伝性血管性浮腫、n：有害事象を発現した被験者数、m：事象件数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、各投与群の安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。
被験者は器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。
因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。
AE として報告された HAE 発作は、EDC で医師が報告した HAE 発作として特定された AE サブセットを含めた。

サブグループ解析

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のサブグループ解析を DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.3.3～Table 14.3.1.3.12 に示した。最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象である注射部位疼痛は、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が報告されなかったサブグループを除く全サブグループで発現していた。

DX-2930-04 試験

DX-2930-04 試験では、投与期間中に治験薬との因果関係が否定できない有害事象は被験者の 54.7%（212 例中 116 例）に計 2,120 件認められた。これらの有害事象の大多数は注射部位反応関連事象であり（表 2.7.4.2-18）、その数件が AESI として報告された〔2.7.4.2.1.4（4）1）〕。

治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象は 3 例（1.4%）に 5 件認められ、いずれも非ロールオーバー被験者であった（非ロールオーバー被験者の 2.9%）。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-18　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Rollover Subjects N=109 n (%) m	Nonrollover Subjects N=103 n (%) m	Total N=212 n (%) m
Any Related TEAE		50 (45.9) 809	66 (64.1) 1311	116 (54.7) 2120
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	48 (44.0) 803	59 (57.3) 1287	107 (50.5) 2090
注射部位疼痛	Injection site pain	40 (36.7) 711	50 (48.5) 1023	90 (42.5) 1734
注射部位紅斑	Injection site erythema	14 (12.8) 34	20 (19.4) 103	34 (16.0) 137
注射部位内出血	Injection site bruising	8 (7.3) 10	11 (10.7) 68	19 (9.0) 78
注射部位腫脹	Injection site swelling	3 (2.8) 10	9 (8.7) 24	12 (5.7) 34
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	4 (3.7) 5	6 (5.8) 14	10 (4.7) 19
注射部位出血	Injection site haemorrhage	2 (1.8) 4	4 (3.9) 8	6 (2.8) 12
注射部位蕁麻疹	Injection site urticaria	1 (0.9) 1	4 (3.9) 35	5 (2.4) 36
注射部位変色	Injection site discolouration	2 (1.8) 2	1 (1.0) 1	3 (1.4) 3
注射部位熱感	Injection site warmth	2 (1.8) 7	1 (1.0) 1	3 (1.4) 8
注射部位硬結	Injection site induration	2 (1.8) 2	0 (0.0) 0	2 (0.9) 2
注射部位炎症	Injection site inflammation	1 (0.9) 1	1 (1.0) 1	2 (0.9) 2
注射部位反応	Injection site reaction	2 (1.8) 2	0 (0.0) 0	2 (0.9) 2
胸部不快感	Chest discomfort	1 (0.9) 1	0 (0.0) 0	1 (0.5) 1
疲労	Fatigue	1 (0.9) 5	0 (0.0) 0	1 (0.5) 5
注射部位分泌物	Injection site discharge	1 (0.9) 1	0 (0.0) 0	1 (0.5) 1
注射部位不快感	Injection site discomfort	0 (0.0) 0	1 (1.0) 3	1 (0.5) 3
注射部位過敏反応	Injection site hypersensitivity	1 (0.9) 2	0 (0.0) 0	1 (0.5) 2
注射部位刺激感	Injection site irritation	0 (0.0) 0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
注射部位腫瘤	Injection site mass	0 (0.0) 0	1 (1.0) 2	1 (0.5) 2
注射部位浮腫	Injection site oedema	1 (0.9) 3	0 (0.0) 0	1 (0.5) 3
注射部位丘疹	Injection site papule	0 (0.0) 0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
注射部位知覚異常	Injection site paraesthesia	1 (0.9) 1	0 (0.0) 0	1 (0.5) 1
注射部位局面	Injection site plaque	0 (0.0) 0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
注射部位発疹	Injection site rash	0 (0.0) 0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
倦怠感	Malaise	1 (0.9) 1	0 (0.0) 0	1 (0.5) 1
神経系障害	Nervous system disorders	1 (0.9) 1	6 (5.8) 9	7 (3.3) 10
頭痛	Headache	1 (0.9) 1	3 (2.9) 6	4 (1.9) 7
浮動性めまい	Dizziness	0 (0.0) 0	2 (1.9) 2	2 (0.9) 2
頭部不快感	Head discomfort	0 (0.0) 0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
免疫系障害	Immune system disorders	0 (0.0) 0	4 (3.9) 4	4 (1.9) 4
過敏症	Hypersensitivity	0 (0.0) 0	4 (3.9) 4	4 (1.9) 4
臨床検査	Investigations	1 (0.9) 1	3 (2.9) 6	4 (1.9) 7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0 (0.0) 0	2 (1.9) 2	2 (0.9) 2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0) 0	2 (1.9) 2	2 (0.9) 2
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (0.9) 1	0 (0.0) 0	1 (0.5) 1
血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	0 (0.0) 0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
心拍数増加	Heart rate increased	0 (0.0) 0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1

表 2.7.4.2-18　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Rollover Subjects N=109 n (%) m	Nonrollover Subjects N=103 n (%) m	Total N=212 n (%) m
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (0.9) 1	2 (1.9) 2	3 (1.4) 3
悪心	Nausea	1 (0.9) 1	1 (1.0) 1	2 (0.9) 2
腹痛	Abdominal pain	0 (0.0) 0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (2.8) 3	1 (1.0) 1	4 (1.9) 4
炎症後色素沈着変化	Post inflammatory pigmentation change	1 (0.9) 1	0 (0.0) 0	1 (0.5) 1
発疹	Rash	0 (0.0) 0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	1 (0.9) 1	0 (0.0) 0	1 (0.5) 1
蕁麻疹	Urticaria	1 (0.9) 1	0 (0.0) 0	1 (0.5) 1
精神障害	Psychiatric disorders	0 (0.0) 0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
不眠症	Insomnia	0 (0.0) 0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0) 0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
咳嗽	Cough	0 (0.0) 0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.4.1.1
HAE：遺伝性血管性浮腫、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、各投与群の安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。被験者は器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。
有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、EDC で医師が有害事象として報告した HAE 発作として特定されない HAE 発作を含めた。
TEAE は、治験薬の投与開始後に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

併合解析

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤投与集団の 63.6%（140/220 例）に計 2,541 件報告された（表 2.7.4.2-19）。その大多数（97.4%、2,475/2,541 件）は注射部位反応関連事象であった（ISS　Table 13.3.1）。注射部位反応関連事象以外で複数の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛（10/220 例、4.5%）、過敏症（5/220 例、2.3%）、ALT 増加、AST 増加、浮動性めまい（各 3/220 例、1.4%）、味覚異常、悪心及び斑状丘疹状皮疹（各 2/220 例、0.9%）であった。ALT 増加及び AST 増加（DX-2930-03 試験 1 例及び DX-2930-04 試験の非ロールオーバー被験者 2 例）はいずれも重度と判断され、本剤の投与中断（2 例）又は投与中止（1 例）に至った〔2.7.4.2.1.4（1）1）〕。

表 2.7.4.2-19 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（本剤投与群の 2 例以上に発現）（併合解析、本剤投与集団）

基本語	Preferred Term	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%) m	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%) m	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%) m	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%) m	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%) m
Any Related TEAE		20 (71.4) 490	22 (75.9) 200	19 (70.4) 282	79 (58.1) 1569	140 (63.6) 2541
注射部位疼痛	Injection site pain	16 (57.1) 412	18 (62.1) 145	17 (63.0) 192	59 (43.4) 1255	110 (50.0) 2004
注射部位紅斑	Injection site erythema	7 (25.0) 38	3 (10.3) 8	4 (14.8) 14	24 (17.6) 114	38 (17.3) 174
注射部位内出血	Injection site bruising	4 (14.3) 6	4 (13.8) 4	2 (7.4) 2	14 (10.3) 73	24 (10.9) 85
注射部位腫脹	Injection site swelling	2 (7.1) 4	1 (3.4) 9	1 (3.7) 8	10 (7.4) 26	14 (6.4) 47
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	2 (7.1) 2	3 (10.3) 3	1 (3.7) 2	7 (5.1) 15	13 (5.9) 22
頭痛	Headache	2 (7.1) 3	2 (6.9) 4	3 (11.1) 7	3 (2.2) 6	10 (4.5) 20
注射部位出血	Injection site haemorrhage	2 (7.1) 3	0	2 (7.4) 14	4 (2.9) 8	8 (3.6) 25
過敏症	Hypersensitivity	0	0	1 (3.7) 2	4 (2.9) 4	5 (2.3) 6
注射部位蕁麻疹	Injection site urticaria	0	1 (3.4) 1	0	4 (2.9) 35	5 (2.3) 36
注射部位不快感	Injection site discomfort	0	2 (6.9) 13	1 (3.7) 10	1 (0.7) 3	4 (1.8) 26
注射部位硬結	Injection site induration	2 (7.1) 3	1 (3.4) 1	1 (3.7) 1	0	4 (1.8) 5
注射部位反応	Injection site reaction	1 (3.6) 1	1 (3.4) 1	1 (3.7) 1	1 (0.7) 1	4 (1.8) 4
注射部位熱感	Injection site warmth	0	2 (6.9) 4	1 (3.7) 17	1 (0.7) 1	4 (1.8) 22
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	1 (3.4) 1	0	2 (1.5) 2	3 (1.4) 3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	1 (3.4) 1	0	2 (1.5) 2	3 (1.4) 3
浮動性めまい	Dizziness	0	1 (3.4) 2	0	2 (1.5) 2	3 (1.4) 4
注射部位変色	Injection site discolouration	0	1 (3.4) 1	0	2 (1.5) 2	3 (1.4) 3
味覚異常	Dysgeusia	1 (3.6) 1	0	1 (3.7) 1	0	2 (0.9) 2
注射部位血腫	Injection site haematoma	0	1 (3.4) 2	1 (3.7) 1	0	2 (0.9) 3
注射部位炎症	Injection site inflammation	0	0	1 (3.7) 1	1 (0.7) 1	2 (0.9) 2
注射部位浮腫	Injection site oedema	0	0	1 (3.7) 1	1 (0.7) 3	2 (0.9) 4
注射部位知覚異常	Injection site paraesthesia	2 (7.1) 3	0	0	0	2 (0.9) 3
注射部位発疹	Injection site rash	1 (3.6) 1	0	0	1 (0.7) 1	2 (0.9) 2
悪心	Nausea	0	0	1 (3.7) 1	1 (0.7) 1	2 (0.9) 2
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	1 (3.6) 2	0	0	1 (0.7) 1	2 (0.9) 3

出典：ISS Table 8.3.1.1

AESI：特に注目すべき有害事象、HAE：遺伝性血管性浮腫、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、NRO：非ロールオーバー（被験者）、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

被験者数は基本語ごとに 1 回カウントした。

TEAE は、治験薬の投与開始後に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、EDC で報告された HAE 発作として特定された有害事象のサブセットに含めた。

プラセボロールオーバー集団では、プラセボ投与期間と本剤投与期間で、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を報告した被験者の割合（それぞれ 30.3%及び 39.4%）は同程度であった（ISS　Table 8.3.2）。プラセボ投与期間及び本剤投与期間ともに、注射部位反応関連事象が治験薬との因果関係が否定できない有害事象の大部分を占めた〔それぞれ 86.0%（49/57 件）及び 99.2%（256/258 件）〕（ISS　Table 8.3.2 及び Table 13.3.2）。プラセボ投与期間に報告された注射部位反応関連事象以外の治験薬と関連のある有害事象は、味覚異常（1 例、3 件）、頭痛（1 例、3 件）及びプロトロンビン時間延長（1 例、2 件）であった（ISS　Table 8.3.2.1）。

サブグループ解析

本剤投与集団で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象のサブグループ解析を、ISS　Table 8.3.1.2～Table 8.3.1.11 に示す。各サブグループで認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率の傾向は、一部のサブグループは被験者数が少なく評価に限界があるものの、本剤投与集団全体で認められた傾向と概ね類似していた。

2）第 1 相試験

DX-2930-01 試験

DX-2930-01 試験では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、本剤投与群で 25.0%（6/24 例）、プラセボ投与群で 50.0%（4/8 例）であった（DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Table 8）。主な治験薬との因果関係の否定できない有害事象は頭痛であり、本剤投与群の 20.8%（5 例）及びプラセボ投与群の 12.5%（1 例）に認められた。頭痛は軽度又は中等度であり、全ての事象が回復した。治験薬と関連のある重度の有害事象としてクレアチンホスホキナーゼ増加が本剤 0.1 mg/kg 投与群の 1 例（本剤投与群全体の 4.2%）及びプラセボ投与群の 1 例（プラセボ投与群全体の 12.5%）に報告された（DX-2930-01 試験　治験総括報告書　12.2.3.1）。いずれの被験者も、筋肉痛又は筋力低下等の臨床上重要な有害事象又は所見の併発は認められず、その後のクレアチンホスホキナーゼ値は維持又は減少した。プラセボ投与群の 1 例でも認められたことから、クレアチンホスホキナーゼ増加に用量依存性はなく、散発的な事象と考えられた。

表 2.7.4.2-20　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（DX-2930-01 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 　基本語	System Organ Class 　Preferred Term	0.1 mg/kg (N=6) n (%)	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3.0 mg/kg (N=6) n (%)	All DX-2930 Subjects (N=24) n (%)	Placebo (N=8) n (%)	All Subjects (N=32) n (%)
Subjects with treatment-related TEAEs		2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	6 (25.0)	4 (50.0)	10 (31.3)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (3.1)
回転性めまい	Vertigo	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (3.1)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)	1 (12.5)	2 (6.3)
便秘	Constipation	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)	1 (12.5)	2 (6.3)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)
単純ヘルペス	Herpes simplex	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)
臨床検査	Investigations	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)	1 (12.5)	2 (6.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)	1 (12.5)	2 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (8.3)	1 (12.5)	3 (9.4)
滑液包炎	Bursitis	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)
筋肉痛	Myalgia	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.2)	0	1 (3.1)
頚部痛	Neck pain	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (3.1)
四肢痛	Pain in extremity	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.2)	0	1 (3.1)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (20.8)	1 (12.5)	6 (18.8)
頭痛	Headache	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (20.8)	1 (12.5)	6 (18.8)
精神障害	Psychiatric disorders	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.2)	0	1 (3.1)
悪夢	Nightmare	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.2)	0	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)
蕁麻疹	Urticaria	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)

出典：DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Table 8

TEAE：試験治療下で発現した有害事象

割合は、安全性解析対象集団の各投与群の全被験者を基に算出した。

被験者数は器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。

DX-2930-02 試験

DX-2930-02 試験では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、本剤投与群で 29.2%（7/24 例）、プラセボ投与群で 38.5%（5/13 例）であった（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 21）。本剤投与群において、最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は注射部位疼痛（6/24 例、25.0%）であり、次いで頭痛（2/24 例、8.3%）であった。その他の有害事象は、注射部位紅斑、嘔吐、注射部位浮腫及び寝汗であり、いずれも本剤 400 mg 用量コホートの 1 例ずつに報告された。プラセボ投与群では、注射部位疼痛（3/13 例、23.1%）及び頭痛（2/13 例、15.4%）に加え、遺伝性血管浮腫及び腹部不快感が 1 例ずつに報告された（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.2）。

表 2.7.4.2-21　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（DX-2930-02 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類	System Organ Class	DX-2930 30 mg (N=4)		DX-2930 100 mg (N=4)		DX-2930 300 mg (N=5)		DX-2930 400 mg (N=11)		Total DX-2930 (N=24)		Placebo (N=13)		Total (N=37)	
基本語	Preferred Term	Subject	Event	Subject	Event	Subject	Event	Subject	Event	Subject	Event	Subject	Event	Subject	Event
Overall		1 (25.0%)	2	2 (50.0%)	6	0	0	4 (36.4%)	11	7 (29.2%)	19	5 (38.5%)	11	12 (32.4%)	30
先天性、家族性および遺伝性障害	CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1	1 (2.7%)	1
遺伝性血管浮腫	HEREDITARY ANGIOEDEMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1	1 (2.7%)	1
胃腸障害	GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (4.2%)	1	1 (7.7%)	1	2 (5.4%)	2
腹部不快感	ABDOMINAL DISCOMFORT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1	1 (2.7%)	1
嘔吐	VOMITING	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (25.0%)	2	2 (50.0%)	4	0	0	3 (27.3%)	8	6 (25.0%)	14	3 (23.1%)	7	9 (24.3%)	21
注射部位紅斑	INJECTION SITE ERYTHEMA	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	2	1 (4.2%)	2	2 (15.4%)	3	3 (8.1%)	5
注射部位浮腫	INJECTION SITE OEDEMA	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1
注射部位疼痛	INJECTION SITE PAIN	1 (25.0%)	2	2 (50.0%)	4	0	0	3 (27.3%)	5	6 (25.0%)	11	3 (23.1%)	4	9 (24.3%)	15
神経系障害	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	0	1 (25.0%)	2	0	0	1(9.1%)	1	2(8.3%)	3	2 (15.4%)	2	4 (10.8%)	5
頭痛	HEADACHE	0	0	1 (25.0%)	2	0	0	1 (9.1%)	1	2(8.3%)	3	2 (15.4%)	2	4 (10.8%)	5
皮膚および皮下組織障害	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1
寝汗	NIGHT SWEATS	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1

出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.2

有害事象は、治験薬投与後から Day 120（追跡調査最終来院）までの間に発現した場合又は治験薬の投与前に発現していた事象の重症度が Day 120 までの間に悪化した場合に治療下で発現した事象とみなした。

割合は、安全性解析対象集団の各投与群の全被験者を基に算出した。

1 つの器官別大分類内で複数の事象を発現した被験者は、器官別大分類ごとに 1 回カウントした。

1 つの基本語内で複数の事象を発現した被験者は、基本語ごとに 1 回カウントした。

SHP643-101 試験

SHP643-101 試験では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は発現しなかった。

3）国内第 3 相試験

SHP643-302 試験

SHP643-302 試験では、最終解析時点で、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は被験者の 66.7%（8/12 例）に計 103 件認められた。海外第 3 相試験と同様に、これら有害事象の多くは注射部位反応関連事象を含む SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する事象であり、被験者の 58.3%に 48 件報告された（表 2.7.4.2-22）。治験薬との因果関係が否定できない重度又は重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-22　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（SHP643-302 試験、FAS）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Lanadelumab 300 mg q2wks(a) N=12 n (%) m
Any related TEAE		8 (66.7) 103
心臓障害	Cardiac disorders	1 (8.3) 21
動悸	Palpitations	1 (8.3) 21
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1 (8.3) 3
回転性めまい	Vertigo	1 (8.3) 3
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (8.3) 20
悪心	Nausea	1 (8.3) 20
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	7 (58.3) 48
注射部位反応	Injection site reaction	6 (50.0) 36
注射部位紅斑	Injection site erythema	2 (16.7) 7
注射部位疼痛	Injection site pain	1 (8.3) 1
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	1 (8.3) 1
注射部位腫脹	Injection site swelling	1 (8.3) 1
倦怠感	Malaise	1 (8.3) 2
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (8.3) 1
食欲減退	Decreased appetite	1 (8.3) 1
神経系障害	Nervous system disorders	2 (16.7) 10
頭痛	Headache	2 (16.7) 10

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.3.1

FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫、m：事象件数、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

割合は、FAS の全被験者を基に算出した。被験者は器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。

有害事象は、MedDRA 第 24.0 版を用いて器官別大分類及び基本語に分類した。

TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。

有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、症例報告書で報告された HAE 発作として特定されなかった HAE 発作も含まれる。

(a)　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）重症度別の有害事象

1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験

DX-2930-03 試験のほとんどの被験者における有害事象の最大重症度は軽度（76.3%）又は中等度（21.8%）であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table r2592.2）。

投与期間中、重度の有害事象は本剤投与群では 84 例中 8 例（9.5%）に 10 件、プラセボ投与群では 41 例中 4 例（9.8%）に 7 件認められた（表 2.7.4.2-23）。

本剤投与群の内訳は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 28 例中 2 例（7.1%）に 2 件、本剤 300 mg q4wks 投与群で 29 例中 4 例（13.8%）に 6 件、本剤 300 mg q2wks 投与群で 27 例中 2 例（7.4%）に 2 件であった。重度の有害事象の発現率は全ての投与群で同程度であり、用量反応パターンや用量依存性は認められなかった。

治験薬と関連ありと判断された重度の有害事象を表 2.7.4.2-24 に示す。本剤投与群の 1 例（1.2%、本剤 300 mg q4wks 投与群）に治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象が 2 件認められた（ALT 増加及び AST 増加）。また、プラセボ投与群では 1 例（2.4%）に治験薬との因果関係が否定できない重度の注射部位疼痛が 4 件発現した。

表 2.7.4.2-23　投与期間中（Day 0～182）に発現した重度の有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

			Lanadelumab			
基本語	Preferred Term	Placebo N=41 n (%) m	150 mg q4wks (N=28) n (%) m	300 mg q4wks (N=29) n (%) m	300 mg q2wks (N=27) n (%) m	Total N=84 n (%) m
Any Severe TEAE		4 (9.8) 7	2 (7.1) 2	4 (13.8) 6	2 (7.4) 2	8 (9.5) 10
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (3.4) 1	0	1 (1.2) 1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	0	1 (3.4) 1	0	1 (1.2) 1
双極 2 型障害	Bipolar II disorder	0	0	1 (3.4) 1	0	1 (1.2) 1
カテーテル留置部位感染	Catheter site infection	0	0	0	1 (3.7) 1	1 (1.2) 1
頚髄神経根障害	Cervical radiculopathy	0	0	1 (3.4) 1	0	1 (1.2) 1
腓骨骨折	Fibula fracture	0	0	0	1 (3.7) 1	1 (1.2) 1
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	0	0	1 (3.4) 1	0	1 (1.2) 1
腎盂腎炎	Pyelonephritis	0	0	1 (3.4) 1	0	1 (1.2) 1
網膜剥離	Retinal detachment	0	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.2) 1
上肢骨折	Upper limb fracture	0	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.2) 1
蜂巣炎	Cellulitis	1 (2.4) 1	0	0	0	0
注射部位疼痛	Injection site pain	1 (2.4) 4	0	0	0	0
腎結石症	Nephrolithiasis	1 (2.4) 1	0	0	0	0
扁桃炎	Tonsillitis	1 (2.4) 1	0	0	0	0

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.4.2

EDC：電子データキャプチャ、HAE：遺伝性血管性浮腫、n：有害事象を発現した被験者数、m：事象件数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

割合は、各投与群の安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。

被験者は基本語ごとに 1 回カウントした。

TEAE は、治験薬の投与開始後に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。AE として報告された非 HAE 発作は、EDC で医師が報告した HAE 発作として特定されなかった有害事象サブセットを含めた。

表 2.7.4.2-24　投与期間中（Day 0～182）に発現した因果関係が否定できない重度の有害事象（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	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	Lanadelumab Total N=84 n (%) m
Any Related Severe TEAE		1 (2.4) 4	0	1 (3.4) 2	0	1 (1.2) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (2.4) 4	0	0	0	0
注射部位疼痛	Injection site pain	1 (2.4) 4	0	0	0	0
臨床検査	Investigations	0	0	1 (3.4) 2	0	1 (1.2) 2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (3.4) 1	0	1 (1.2) 1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	0	1 (3.4) 1	0	1 (1.2) 1

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.5.1
EDC：電子データキャプチャ、HAE：遺伝性血管性浮腫、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、各投与群の安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。
被験者は器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。
因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。
AE として報告された非 HAE 発作は、EDC で医師が報告した HAE 発作として特定されなかった有害事象サブセットを含めた。

サブグループ解析

DX-2930-03 試験で認められた重度の有害事象のサブグループ解析を DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.4.3～Table 14.3.1.4.12 に示す。重度の有害事象の発現は少なく、特定の事象を発現した被験者が少なかったため、サブグループ解析から意味のある結論を導き出すことはできなかった。

DX-2930-04 試験

DX-2930-04 試験のほとんどの被験者における有害事象の最大重症度は中等度（被験者の 69.8%）又は軽度（9.4%）であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.3.1）。投与期間中、重度の有害事象は 212 例中 38 例（17.9%）に 69 件発現し、ロールオーバー被験者では 109 例中 16 例（14.7%）に 35 件、非ロールオーバー被験者では 103 例中 22 例（21.4%）に 34 件発現した。

最も高頻度に認められた重度の有害事象は ALT 増加（3 例、1.4%）であり、いずれも非ロールオーバー被験者で発現した。2 例（0.9%）に発現した重度の有害事象は、胃腸炎、肺炎、尿路感染、足骨折、腱炎、AST 増加及び嘔吐であった。

表 2.7.4.2-25　重度の有害事象（HAE 発作関連事象を除く）
（全被験者の 2 例以上に発現）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Rollover Subjects N=109 n (%) m	Nonrollover Subjects N=103 n (%) m	Total N=212 n (%) m
Any severe TEAE		16 (14.7) 35	22 (21.4) 34	38 (17.9) 69
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	3 (2.8) 3	6 (5.8) 7	9 (4.2) 10
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (0.9) 1	1 (1.0) 1	2 (0.9) 2
肺炎	Pneumonia	2 (1.8) 2	0	2 (0.9) 2
尿路感染	Urinary tract infection	0	2 (1.9) 2	2 (0.9) 2
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	2 (1.8) 3	5 (4.9) 6	7 (3.3) 9
足骨折	Foot fracture	0	2 (1.9) 2	2 (0.9) 2
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (3.7) 6	3 (2.9) 3	7 (3.3) 9
腱炎	Tendonitis	1 (0.9) 1	1 (1.0) 1	2 (0.9) 2
臨床検査	Investigations	0	4 (3.9) 6	4 (1.9) 6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	3 (2.9) 3	3 (1.4) 3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	2 (1.9) 2	2 (0.9) 2
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	2 (1.8) 8	1 (1.0) 1	3 (1.4) 9
嘔吐	Vomiting	1 (0.9) 1	1 (1.0) 1	2 (0.9) 2

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 44
EDC：電子データキャプチャ、HAE：遺伝性血管性浮腫、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。被験者は器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、EDC で報告された HAE 発作として特定されなかった HAE 発作も含まれる。

併合解析

本剤投与集団のほとんどの被験者における有害事象の最大重症度は中等度（70.0%）又は軽度（8.2%）であった（ISS　Table 8.8.1）。

重度の有害事象は本剤投与集団の 220 例中 44 例（20.0%）に計 79 件報告された（表 2.7.4.2-26）。本剤投与集団において、重度の ALT 増加及び AST 増加がそれぞれ 4 例（1.8%）及び 3 例（1.4%）報告された。その他の重度の有害事象は全て 2 例以下であった。

表 2.7.4.2-26　重度の有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（全被験者の 2 例以上に発現）（併合解析、本剤投与集団）

基本語	Preferred Term	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%) m	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%) m	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%) m	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%) m	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%) m
Any Severe TEAE		4 (14.3) 4	6 (20.7) 13	5 (18.5) 8	29 (21.3) 54	44 (20.0) 79
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	1 (3.4) 1	0	3 (2.2) 3	4 (1.8) 4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	1 (3.4) 1	0	2 (1.5) 2	3 (1.4) 3
足骨折	Foot fracture	0	0	0	2 (1.5) 2	2 (0.9) 2
胃腸炎	Gastroenteritis	0	0	1 (3.7) 1	1 (0.7) 1	2 (0.9) 2
肺炎	Pneumonia	1 (3.6) 1	0	0	1 (0.7) 1	2 (0.9) 2
腱炎	Tendonitis	0	1 (3.4) 1	0	1 (0.7) 1	2 (0.9) 2
尿路感染	Urinary tract infection	0	0	0	2 (1.5) 2	2 (0.9) 2
嘔吐	Vomiting	0	0	0	2 (1.5) 2	2 (0.9) 2

出典：ISS　Table 8.4.1.1
HAE：遺伝性血管性浮腫、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
被験者は基本語ごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。

本剤投与集団で報告された治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象を表 2.7.4.2-27 に示した。報告された治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象は、ALT 増加及び AST 増加が 3 例、過敏症が 1 例に報告され、いずれも本剤の投与中止又は中断に至った〔2.7.4.2.1.4（1）〕。

表 2.7.4.2-27　因果関係が否定できない重度の有害事象（HAE 発作関連事象を除く）
（併合解析、本剤投与集団）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%) m	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%) m	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%) m	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%) m	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%) m
Any Related Severe TEAE		0	1 (3.4) 2	0	3 (2.2) 5	4 (1.8) 7
免疫系障害	Immune system disorders	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
過敏症	Hypersensitivity	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
臨床検査	Investigations	0	1 (3.4) 2	0	2 (1.5) 4	3 (1.4) 6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	1 (3.4) 1	0	2 (1.5) 2	3 (1.4) 3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	1 (3.4) 1	0	2 (1.5) 2	3 (1.4) 3

出典：ISS　Table 8.5.1
HAE：遺伝性血管性浮腫、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
被験者は器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

プラセボロールオーバー集団で認められた重度の有害事象を、ISS　Table 8.4.2（SOC 及び PT 別）及び Table 8.4.2.1（PT 別）に要約した。プラセボ投与期間中、重度の有害事象が 4 例（12.1%）に 7 件報告された（蜂巣炎、腎結石症、扁桃炎及び注射部位疼痛）。また、本剤投与期間中、重度の有害事象が 7 例（21.2%）に 20 件報告された。報告された重度の有害事象は、出血性貧血、低色素性貧血、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、胃潰瘍、胃腸出血、潰瘍性食道炎、嘔吐、胆石症、肺炎、頚部脊柱管狭窄症、変形性脊椎症、末梢性ニューロパチー、うつ病、腺筋症、卵巣嚢胞、低血圧及びリンパ浮腫であった。このうちプラセボ投与期間に発現した注射部位疼痛は、治験薬との因果関係が否定できなかった。また、低色素性貧血、胃潰瘍、胃腸出血、胆石症、頚部脊柱管狭窄症、うつ病、卵巣嚢胞及びリンパ浮腫は、重篤な有害事象として報告された〔2.7.4.2.1.3（1）及び DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Listing 14.3.2.2〕。

サブグループ解析

本剤投与集団で認められた重度の有害事象のサブグループ解析を、ISS　Table 8.4.1.2～Table 8.4.1.11 に示した。重度の有害事象数が少なかったため、各サブグループの被験者数は少なく、いずれのサブグループにも意味のある差は認められなかった。

2）第 1 相試験

DX-2930-01 試験

DX-2930-01 試験では、重度の有害事象は臨床的定義若しくは臨床検査値異常又は身体所見異常に基づき特定した（2.7.4.1.1.1）。臨床的定義に基づき重度と判定された有害事象はなかった。重度の有害事象と特定された臨床検査値異常が認められた被験者は 11 例〔本剤投与例 6 例

（25.0%）、プラセボ投与例 5 例（62.5%）〕であった（表 2.7.4.2-28）。11 例中 2 例（本剤投与例 1 例及びプラセボ投与例 1 例）に治験薬との因果関係が否定できない重度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。このほかに、重度の有害事象は、高コレステロール血症（本剤投与例及びプラセボ投与例）、リンパ球数減少（本剤投与例）、肝機能検査異常（ALT 増加、本剤投与例）、血尿（本剤投与例及びプラセボ投与例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（本剤投与例）及び血中フィブリノゲン増加（プラセボ投与例）が特定されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-28　重度の有害事象（DX-2930-01 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	0.1 mg/kg (N=6) n (%)	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3.0 mg/kg (N=6) n (%)	All DX-2930 Subjects (N=24) n (%)	Placebo (N=8) n (%)	All Subjects (N=32) n (%)
Subjects with severe TEAEs		1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	6 (25.0)	5 (62.5)	11 (34.4)
臨床検査	Investigations	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (12.5)	2 (25.0)	5 (15.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	2 (8.3)	1 (12.5)	3 (9.4)
血中フィブリノゲン増加	Blood fibrinogen increased	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.2)	0	1 (3.1)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.2)	0	1 (3.1)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (8.3)	2 (25.0)	4 (12.5)
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (8.3)	2 (25.0)	4 (12.5)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)	2 (25.0)	3 (9.4)
血尿	Haematuria	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)	2 (25.0)	3 (9.4)

出典：DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.4

TEAE：試験治療下で発現した有害事象、n：有害事象を発現した被験者数

割合は、安全性解析対象集団の各投与群の全被験者を基に算出した。

1 つの器官別大分類で複数の事象を発現した被験者は各基本語の最大重症度に 1 回カウントし、その器官別大分類に 1 回カウントした。

1 つの基本語で複数の事象を発現した被験者はその基本語の最大重症度に 1 回カウントした。

DX-2930-02 試験

DX-2930-02 試験では、重度の有害事象は本剤投与例 25.0%（6 例）に 13 件、プラセボ投与例 38.5%（5 例）に 19 件認められた。最も多くの被験者で発現した重度の有害事象は遺伝性血管浮腫で、本剤投与例 3 例（12.5%）、プラセボ投与例 5 例（38.5%）で認められた（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 22）。30 mg 用量コホートの本剤投与例 1 例で、治験薬との因果関係が否定できない重度の注射部位疼痛が報告された。この有害事象は一過性であり、1 分後に回復した（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.4）。また、その他に重度の頭痛及び寝汗（いずれも 400 mg 用量コホートの本剤投与例）も治験薬との因果関係が否定されなかった。頭痛は 1 分間持続し、寝汗は試験終了時まで持続していた。

表 2.7.4.2-29　重度の有害事象（DX-2930-02 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類	System Organ Class	DX-2930 30mg (N=4)		DX-2930 100mg (N=4)		DX-2930 300mg (N=5)		DX-2930 400mg (N=11)		Total DX-2930 (N=24)		Placebo (N=13)		Total (N=37)	
基本語	Preferred Term	Subject	Event	Subject	Event	Subject	Event	Subject	Event	Subject	Event	Subject	Event	Subject	Event
Overall		1 (25.0%)	1	0	0	2 (40.0%)	3	3 (27.3%)	9	6 (25.0%)	13	5 (38.5%)	19	11 (29.7%)	32
先天性、家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders	0	0	0	0	1 (20.0%)	1	2 (18.2%)	4	3 (12.5%)	5	5 (38.5%)	19	8 (21.6%)	24
遺伝性血管浮腫	Hereditary angioedema	0	0	0	0	1 (20.0%)	1	2 (18.2%)	4	3 (12.5%)	5	5 (38.5%)	19	8 (21.6%)	24
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1
注射部位疼痛	Injection site pain	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0	0	0	0	1 (20.0%)	1	1 (9.1%)	1	2 (8.3%)	2	0	0	2 (5.4%)	2
インフルエンザ	Influenza	0	0	0	0	1 (20.0%)	1	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1
尿路感染	Urinary tract infection	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	2	1 (4.2%)	2	0	0	1 (2.7%)	2
挫傷	Contusion	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1
転倒	Fall	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1
神経系障害	Nervous system disorders	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1
頭痛	Headache	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0	0	0	0	1 (20.0%)	1	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1
膀胱脱	Bladder prolapse	0	0	0	0	1 (20.0%)	1	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1
寝汗	Night sweats	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (4.2%)	1	0	0	1 (2.7%)	1

出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.3

有害事象は、治験薬投与後から Day 120（追跡調査最終来院）までの間に発現した場合又は治験薬の投与前に発現していた事象の重症度が Day 120 までの間に悪化した場合に治療下で発現した事象とみなした。

割合は、安全性解析対象集団の各投与群の全被験者を基に算出した。

1 つの器官別大分類内で複数の事象を発現した被験者は、器官別大分類ごとに 1 回カウントした。

1 つの基本語内で複数の事象を発現した被験者は、基本語ごとに 1 回カウントした。

SHP643-101 試験

SHP643-101 試験では、重度の有害事象は発現しなかった。

3）国内第 3 相試験

SHP643-302 試験

SHP643-302 試験では、最終解析時点で重度の有害事象は 1 例（8.3%）に不安障害が 1 件報告されたが、治験薬との因果関係は否定された（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書 Table 14.3.2.5 及び Listing 16.2.7.1）。本事象は、重篤な有害事象として報告された〔2.7.4.2.1.3（3）〕。

2.7.4.2.1.2 死亡

本剤の臨床試験実施中に死亡は報告されなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

本剤の臨床試験で報告された重篤な有害事象の叙述を 2.7.6 補遺 1 に、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を 2.7.6 補遺 2 に示した。

（1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験

投与期間中、本剤投与群 84 例中 4 例（4.8%）に重篤な有害事象が 4 件認められたが、プラセボ投与群では認められなかった（表 2.7.4.2-30）。重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。これらの被験者はいずれも重篤な有害事象により入院した。

重篤な有害事象は、双極 2 型障害、腎盂腎炎、半月板損傷及びカテーテル留置部位感染がそれぞれ 1 例に報告された。本剤 150 mg q4wks 投与群では重篤な有害事象は認められなかった。本剤 300 mg q4wks 投与群では、投与期間中に 3 例（10.3%）で重篤な有害事象が認められた（双極 2 型障害、腎盂腎炎及び半月板損傷）。本剤 300 mg q2wks 投与群では、1 例（3.7%）にカテーテル留置部位感染の重篤な有害事象が認められた。

本剤投与群全体とプラセボ投与群の間の重篤な有害事象のリスク差は 4.76（95% CI：[-14.20, 23.47]）であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.6.2）。

表 2.7.4.2-30　投与期間中（Day 0～182）に発現した重篤な有害事象
（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

			Lanadelumab			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo N=41 n (%) m	150 mg q4wks (N=28) n (%) m	300 mg q4wks (N=29) n (%) m	300 mg q2wks (N=27) n (%) m	Total (N=84) n(%) m
Any Serious TEAE		0	0	3 (10.3) 3	1 (3.7) 1	4 (4.8) 4
感染症および寄生虫症	**Infections and infestations**	0	0	1 (3.4) 1	1 (3.7) 1	2 (2.4) 2
カテーテル留置部位感染	Catheter site infection	0	0	0	1 (3.7) 1	1 (1.2) 1
腎盂腎炎	Pyelonephritis	0	0	1 (3.4) 1	0	1 (1.2) 1
傷害、中毒および処置合併症	**Injury, poisoning and procedural complications**	0	0	1 (3.4) 1	0	1 (1.2) 1
半月板損傷	Meniscus injury	0	0	1 (3.4) 1	0	1 (1.2) 1
精神障害	**Psychiatric disorders**	0	0	1 (3.4) 1	0	1 (1.2) 1
双極 2 型障害	Bipolar II disorder	0	0	1 (3.4) 1	0	1 (1.2) 1

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.6.1
EDC：電子データキャプチャ、HAE：遺伝性血管性浮腫、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。
被験者は器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。
有害事象として報告された HAE 発作は、EDC で医師が報告した HAE 発作として特定された有害事象サブセットを含めた。

DX-2930-04 試験

DX-2930-04 試験では、21 例に計 31 件の重篤な有害事象が発現した。その内訳は、ロールオーバー被験者では 109 例中 12 例（11.0%）に 18 件、非ロールオーバー被験者では 103 例中 9 例（8.7%）に 13 件であった（表 2.7.4.2-31）。複数の被験者に発現した重篤な有害事象は胃腸炎（2 例）のみであり、その他の重篤な有害事象はいずれも 1 例のみに報告された。重篤な有害事象の多くは重度であり、ほとんどの被験者は重篤な有害事象により入院した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Listing 14.3.2.2）。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定され、重篤な有害事象により試験を中止した被験者は上部消化管出血の 1 例のみであった。

表 2.7.4.2-31　重篤な有害事象（HAE 発作関連事象を除く）
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Rollover Subjects N=109 n (%) m	Nonrollover Subjects N=103 n (%) m	Total N=212 n (%) m
Any Serious TEAE		12 (11.0) 18	9 (8.7) 13	21 (9.9) 31
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
低色素性貧血	Hypochromic anaemia	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
心臓障害	Cardiac disorders	0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
冠動脈狭窄	Coronary artery stenosis	0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	2 (1.8) 3	1 (1.0) 1	3 (1.4) 4
裂肛	Anal fissure	0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
胃潰瘍	Gastric ulcer	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
上部消化管出血	Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
胆石症	Cholelithiasis	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	2 (1.8) 3	4 (3.9) 4	6 (2.8) 7
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (0.9) 1	1 (1.0) 1	2 (0.9) 2
乳房膿瘍	Breast abscess	1 (0.9) 2	0	1 (0.5) 2
限局性感染	Localised infection	0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
ウイルス性髄膜炎	Meningitis viral	0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
敗血症	Sepsis	0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.9) 1	1 (1.0) 2	2 (0.9) 3
偶発的製品曝露	Accidental exposure to product	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
切開部位炎症	Incision site inflammation	0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
創離開	Wound dehiscence	0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
脱水	Dehydration	0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (2.8) 3	1 (1.0) 1	4 (1.9) 4
頚部脊柱管狭窄症	Cervical spinal stenosis	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
腰部脊柱管狭窄症	Lumbar spinal stenosis	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
全身性エリテマトーデス	Systemic lupus erythematosus	0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
線維肉腫	Fibrosarcoma	0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
神経系障害	Nervous system disorders	1 (0.9) 1	1 (1.0) 1	2 (0.9) 2
脳血管発作	Cerebrovascular accident	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
精神障害	Psychiatric disorders	2 (1.8) 3	1 (1.0) 1	3 (1.4) 4
不安	Anxiety	0	1 (1.0) 1	1 (0.5) 1
うつ病	Depression	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
大うつ病	Major depression	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
自殺念慮	Suicidal ideation	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
卵巣嚢胞	Ovarian cyst	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
血管障害	Vascular disorders	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1
リンパ浮腫	Lymphoedema	1 (0.9) 1	0	1 (0.5) 1

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.7.1.1

EDC：電子データキャプチャ、HAE：遺伝性血管性浮腫、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

割合は、安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。被験者は器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。

TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、EDC で報告された HAE 発作として特定されなかった HAE 発作も含まれる。

併合解析

安全性併合解析対象集団では、本剤投与集団の 220 例中 24 例（10.9%）に計 35 件の重篤な有害事象が報告された（HAE 発作として報告された重篤な有害事象を除く）（表 2.7.4.2-32）。重篤な有害事象として報告された事象は、胃腸炎（2 例に発現）を除いていずれも 1 例のみの発現であったため、識別可能なパターンや共通性（発現率の特に高い SOC など）も認められなかった。いずれの重篤な有害事象も本剤との因果関係は否定された（ISS　Table 8.7.1）。

被験者 1 例は DX-2930-03 試験と DX-2930-04 試験の両方で重篤な有害事象を報告した（それぞれ双極 2 型障害及び腰部脊柱管狭窄症）。また、DX-2930-04 試験中に 1 例が線維肉腫と診断され、手術後に試験を継続した。

表 2.7.4.2-32　重篤な有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（併合解析、本剤投与集団）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%) m	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%) m	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%) m	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%) m	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%) m
Any Serious TEAE		2 (7.1) 3	5 (17.2) 8	3 (11.1) 3	14 (10.3) 21	24 (10.9) 35
血液およびリンパ系障害	**Blood and lymphatic system disorders**	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
低色素性貧血	Hypochromic anaemia	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
心臓障害	**Cardiac disorders**	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
冠動脈狭窄	Coronary artery stenosis	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
胃腸障害	**Gastrointestinal disorders**	1 (3.6) 1	0	0	2 (1.5) 3	3 (1.4) 4
裂肛	Anal fissure	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
胃潰瘍	Gastric ulcer	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
上部消化管出血	Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (3.6) 1	0	0	0	1 (0.5) 1
肝胆道系障害	**Hepatobiliary disorders**	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
胆石症	Cholelithiasis	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
感染症および寄生虫症	**Infection and infestations**	0	2 (6.9) 3	2 (7.4) 2	4 (2.9) 4	8 (3.6) 9
胃腸炎	Gastroenteritis	0	0	1 (3.7) 1	1 (0.7) 1	2 (0.9) 2
乳房膿瘍	Breast abscess	0	1 (3.4) 2	0	0	1 (0.5) 2
カテーテル留置部位感染	Catheter site infection	0	0	1 (3.7) 1	0	1 (0.5) 1
限局性感染	Localised infection	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
ウイルス性髄膜炎	Meningitis viral	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
腎盂腎炎	Pyelonephritis	0	1 (3.4) 1	0	0	1 (0.5) 1
敗血症	Sepsis	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
傷害、中毒および処置合併症	**Injury, poisoning, and procedural complications**	1 (3.6) 1	1 (3.4) 1	0	1 (0.7) 2	3 (1.4) 4
偶発的製品曝露	Accidental exposure to product	1 (3.6) 1	0	0	0	1 (0.5) 1
切開部位炎症	Incision site inflammation	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
半月板損傷	Meniscus injury	0	1 (3.4) 1	0	0	1 (0.5) 1
創離開	Wound dehiscence	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1

表 2.7.4.2-32　重篤な有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（併合解析、本剤投与集団）（続き）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%) m	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%) m	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%) m	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%) m	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%) m
代謝および栄養障害	**Metabolism and nutrition disorders**	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
脱水	Dehydration	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
筋骨格系および結合組織障害	**Musculoskeletal and connective tissue disorders**	0	1 (3.4) 1	1 (3.7) 1	2 (1.5) 2	4 (1.8) 4
頚部脊柱管狭窄症	Cervical spinal stenosis	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
腰部脊柱管狭窄症	Lumbar spinal stenosis	0	1 (3.4) 1	0	0	1 (0.5) 1
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	0	0	1 (3.7) 1	0	1 (0.5) 1
全身性エリテマトーデス	Systemic lupus erythematosus	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)**	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
線維肉腫	Fibrosarcoma	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
神経系障害	**Nervous system disorders**	1 (3.6) 1	0	0	1 (0.7) 1	2 (0.9) 2
脳血管発作	Cerebrovascular accident	1 (3.6) 1	0	0	0	1 (0.5) 1
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
精神障害	**Psychiatric disorders**	0	2 (6.9) 3	0	2 (1.5) 2	4 (1.8) 5
不安	Anxiety	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
双極 2 型障害	Bipolar II disorder	0	1 (3.4) 1	0	0	1 (0.5) 1
うつ病	Depression	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
大うつ病	Major depression	0	1 (3.4) 1	0	0	1 (0.5) 1
自殺念慮	Suicidal ideation	0	1 (3.4) 1	0	0	1 (0.5) 1
生殖系および乳房障害	**Reproductive system and breast disorders**	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
卵巣嚢胞	Ovarian cyst	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
血管障害	**Vascular disorders**	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
リンパ浮腫	Lymphoedema	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1

出典：ISS　Table 8.6.1
EDC：電子データキャプチャ、HAE：遺伝性血管性浮腫、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
被験者は器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
非 HAE 発作として報告された有害事象には、EDC で医師が報告した HAE 発作として特定されなかった AE サブセットを含めた。

（2）第 1 相試験

DX-2930-01 試験及び SHP643-101 試験では重篤な有害事象は報告されなかった。

DX-2930-02 試験では、プラセボ投与群の 1 例で治験薬初回投与後 87 日目に重篤な肺炎が発現した（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.2.1.2）。本事象は治験責任医師により軽度かつ治験薬との関連なしと判断された。当該事象は 4 日以内に回復した。

（3）国内第 3 相試験

SHP643-302 試験

SHP643-302 試験では、最終解析時点で重篤な有害事象は 2 例（16.7%）に 3 件報告された（表 2.7.4.2-9）。その内訳は、医療機器関連感染 2 件及び不安障害 1 件であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。医療機器関連感染では治験薬の投与を変更せずに回復した。不安障害を認めた被験者は治験薬投与開始前から不安障害を合併していた。投与開始後、Day 110 に重篤な不安障害を発現し、Day 112 の治験薬投与を延期した。重篤な不安障害は Day 118 に回復した（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.6.1、Table 14.3.2.1、Listing 16.2.4.3 及び Listing 16.2.5.1）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

（1）投与中止に至った有害事象

1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験

DX-2930-03 試験では、投与期間中に 2 例が HAE 以外の有害事象により治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.2-1）。その内訳は、本剤 300 mg q4wks 投与群で 1 例（ALT 増加及び AST 増加）及びプラセボ投与群で 1 例（緊張性頭痛）であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.2.3）。いずれの事象も非重篤であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。ALT 増加及び AST 増加は処置なく軽快、緊張性頭痛は併用薬を使用して回復した。

DX-2930-04 試験

DX-2930-04 試験では、投与期間中に 6 例（2.8%）が HAE 以外の有害事象により治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.2-2）。その内訳は、ロールオーバー被験者 1 例（0.9%）、非ロールオーバー被験者 5 例（4.9%）であった。投与中止に至った有害事象は、過敏症（3 例）、上部消化管出血及び肺炎（1 例）、ALT 増加及び AST 増加（各 2 例）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 例）であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Listing 14.3.2.3）。

- 過敏症：非ロールオーバー被験者 3 例が過敏症関連事象を発現した（報告された症状はそれぞれ注射部位発疹及び軽度の眼下腫脹；下痢及び限局性の斑状丘疹状皮疹；浮腫、膨疹及び関節痛）。いずれの事象も非重篤かつ本剤と関連ありと判断された。1 件は HAE 発作及び進行中の疾患と同時に発現したため、重度と報告された。これらの過敏症は、治験責任医師により AESI に分類された（2.7.4.2.1.4（4）1））。
- 上部消化管出血及び肺炎：ロールオーバー被験者 1 例に発現した。上部消化管出血は重篤であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。
- ALT 増加及び AST 増加：非ロールオーバー被験者 2 例に発現した。1 例は血中クレアチンホスホキナーゼ増加も併発した。これらの事象は、肝疾患の既往並びに Day 1 の投与前に ALT 増加及び AST 増加が認められたことから、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

併合解析

本剤投与集団では、投与期間中に 220 例中 7 例（3.2%）が HAE 以外の有害事象により本剤の投与を中止した（表 2.7.4.2-3）。

7 例中 4 例に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。その内訳は、ALT 増加及び AST 増加が 1 例、過敏症が 3 例であった。また、1 例に発現した上部消化管出血は重篤な有害事象として報告された（2.7.4.2.1.3（1））。

2）第 1 相試験

DX-2930-01 試験、DX-2930-02 試験及び SHP643-101 試験では、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3）国内第 3 相試験

SHP643-302 試験

SHP643-302 試験では、最終解析時点で投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-9）。

（2）血管性浮腫発作として報告された有害事象

1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験

DX-2930-03 試験の投与期間中に HAE 発作として報告された有害事象の要約を表 2.7.4.2-33 に示した。

HAE 発作として報告された有害事象は本剤投与群の 61.9%（52/84 例）で 239 件、プラセボ投与群の 97.6%（40/41 例）で 577 件認められた。本剤投与群の内訳は、本剤 150 mg q4wks 投与群の 60.7%（17/28 例）、本剤 300 mg q4wks 投与群の 69.0%（20/29 例）、本剤 300 mg q2wks 投与群の 55.6%（15/27 例）であった。

本剤投与群では、HAE 発作として報告された有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。プラセボ投与群では、治験薬と因果関係が否定できない HAE 発作が 41 例中 2 例（4.9%）に 19 件発現した。

重度の HAE 発作は本剤投与群の 14.3%（12/84 例）で 18 件、プラセボ投与群の 26.8%（11/41 例）で 25 件認められた。本剤投与群の内訳は、本剤 150 mg q4wks 投与群の 17.9%（5/28 例）、本剤 300 mg q4wks 投与群の 17.2%（5/29 例）、本剤 300 mg q2wks 投与群の 7.4%（2/27 例）であった。1 件の重度の HAE 発作は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な HAE 発作は本剤投与群の 1 例（1.2%）に 1 件、プラセボ投与群の 1 例（2.4%）に 1 件発現した。重篤な HAE 発作はいずれも治験薬との因果関係が否定された。HAE 発作として報告された有害事象に起因する死亡又は入院は報告されなかったが、重篤な HAE 発作を発現した被験者は救急外来を受診した。プラセボ投与群の 1 例が HAE 発作の有害事象により投与を中止した（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.2.3）。

表 2.7.4.2-33　投与期間中（Day 0～182）に血管性浮腫発作として報告された有害事象の概要（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

		Lanadelumab			
	Placebo	150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks	Total
	N=41	(N=28)	(N=29)	(N=27)	(N=84)
Category	n (%) m	n (%) m	n (%) m	n (%) m	n(%) m
Any TEAE	40 (97.6) 577	17 (60.7) 85	20 (69.0) 107	15 (55.6) 47	52 (61.9) 239
Any Related TEAE	2 (4.9) 19	0	0	0	0
Any Serious TEAE	1 (2.4) 1	0	0	1 (3.7) 1	1 (1.2) 1
Risk Difference		-2.44	-2.44	1.26	-1.25
(95% CI of Risk Difference)		(-26.04, 21.26)	(-25.90, 21.25)	(-22.70, 25.05)	(-20.09, 17.61)
Any Related Serious TEAE	0	0	0	0	0
Any Severe TEAE	11 (26.8) 25	5 (17.9) 7	5 (17.2) 8	2 (7.4) 3	12 (14.3) 18
Any Related Severe TEAE	1 (2.4) 3	0	0	0	0
Any Investigator-reported AESI	0	0	0	0	0
Risk Difference		0	0	0	0
(95% CI of Risk Difference)		NE	NE	NE	NE
Deaths due to TEAE	0	0	0	0	0
Hospitalizations due to TEAE(a)	0	0	0	0	0
Discontinuation due to TEAE	1 (2.4) -	0	0	0	0

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.10.1
CI：信頼区間、AESI：特に注目すべき有害事象、HAE：遺伝性血管性浮腫、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、NE：推定不能、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。被験者は投与群、カテゴリーごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始後に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬と関連ありとされた TEAE とした。
重度の TEAE は、治験責任医師により Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）とされた事象とした。
相対リスクの 95%信頼区間は正確法を用いて算出した。
投与群で事象の発現が 0 の場合、相対リスクを算出するために 0.5 を加算した。
(a)　有害事象として報告された重篤な HAE 発作は、入院を必要としないが被験者が発作のために救急外来を受診した場合とした。

DX-2930-04 試験

DX-2930-04 試験の投与期間中、HAE 発作として報告された有害事象は被験者の 82.5%（175/212 例）で認められた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.9.2.1）。ロールオーバー被験者は DX-2930-04 試験の初回投与後、HAE 発作の初回発現を確認してから定期投与期間を開始することとしていたため、ロールオーバー被験者の大部分（106/109 例、97.2%）は、「投与－待機」期間に計 118 回の HAE 発作を発現していた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.9.1.2）。定期投与期間中に HAE 発作を発現した被験者は、ロールオーバー被験者の 71 例（65.1%）、非ロールオーバー被験者の 68 例（66.0%）であり（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.9.1.3）、HAE 発作の発現頻度は、ロールオーバー被験者の「投与－待機」期間中に発現した HAE 発作の影響を受けている。

試験期間中に発現した HAE 発作はいずれも治験薬との因果関係が否定された（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.9.3.1）。また、45 例（21.2%）に 135 件の重度の HAE 発作が発現した。このうち 4 件はロールオーバー被験者の「投与－待機」期間に発現した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.9.1.1）。

被験者 3 例（1.4%）に 3 件の重篤な HAE 発作が発現した。入院を必要とした発作や試験中止に至った発作は報告されなかったが、重篤な HAE 発作を発現して緊急治療を必要とした被験者は救急外来を受診した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.9.1.1）。

併合解析

本剤投与集団で HAE 発作として報告された有害事象の要約を表 2.7.4.2-34 に示した。

HAE 発作として報告された有害事象は、本剤投与集団全体の 82.7%（182/220 例）に 1,608 件認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。本剤投与集団の 23.2%（51/220 例）で重度の HAE 発作の有害事象が 153 件報告された。

重篤な HAE 発作は 4 例で報告された。また、HAE 発作として報告された有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。本剤投与集団で HAE 発作として報告された有害事象による死亡又は入院は報告されなかったが、重篤な HAE 発作を発現した被験者は救急外来を受診した。

表 2.7.4.2-34　血管性浮腫発作として報告された有害事象の概要（併合解析、本剤投与集団）

Category	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%) m	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%) m	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%) m	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%) m	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%) m
Overall Subject-time (years)	73.3	67.3	69.3	312.4	522.3
Average Subject-time (years)	2.62	2.32	2.57	2.30	2.37
Total Number of Doses	1736	1637	1617	7968	12958
Average Number of Doses	62.0	56.4	59.9	58.6	58.9
Any HAE Attack TEAE	27 (96.4) 274	28 (96.6) 294	26 (96.3) 188	101 (74.3) 852	182 (82.7) 1608
Any Related HAE Attack TEAE	0	0	0	0	0
Any Serious HAE Attack TEAE	1 (3.6) 1	0	2 (7.4) 2	1 (0.7) 1	4 (1.8) 4
Any Related Serious HAE Attack TEAE	0	0	0	0	0
Any Severe HAE Attack AE	9 (32.1) 22	9 (31.0) 31	6 (22.2) 15	27 (19.9) 85	51 (23.2) 153
Any Related Severe HAE Attack TEAE	0	0	0	0	0
Any Investigator-reported AESI	1 (3.6) 1	0	0	0	1 (0.5) 1
Deaths due to HAE Attack TEAE	0	0	0	0	0
Hospitalizations due to HAE Attack TEAE(a)	0	0	0	0	0
Discontinuation due to HAE Attack TEAE	0	0	0	0	0

出典：ISS　Table 12.1.1

AE：有害事象、AESI：特に注目すべき有害事象、HAE：遺伝性血管性浮腫、m：発現件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

被験者は投与群及びカテゴリーごとに 1 回カウントした。

TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。

重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。

AESI として過敏症（hypersensitivity reaction）を特定した。

(a)　有害事象として報告された重篤な HAE 発作は、入院を必要としないが被験者が発作のために救急外来を受診した場合とした。

プラセボロールオーバー集団で HAE 発作として報告された有害事象の要約を ISS Table 12.1.2 に示した。HAE 発作の有害事象を報告した被験者の割合は、プラセボ投与期間（97.0%）と本剤投与期間（100.0%）で同程度であった。しかし、報告された HAE 発作の有害事象の件数及びカテゴリーは、プラセボ投与期間と本剤投与期間で著しく異なっていた。プラセボ投与期間では 522 件の HAE 発作が報告され、このうち 19 件が治験薬との因果関係が否定できない HAE 発作、1 件が重篤な HAE 発作、23 件が重度の HAE 発作、3 件が治験薬との因果関係が否定できない重度な HAE 発作と判断された。本剤投与期間では、プラセボ投与期間より長いにもかかわらず（average subject-time で 0.50 年対 2.41 年）、有害事象として報告された HAE 発作は 280 件であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。被験者の 7 例に計 10 件の重度の HAE 発作の有害事象が報告された。本剤投与期間中に、重篤な HAE 発作又は因果関係が否定できない重度の HAE 発作は報告されなかった。

2）第 1 相試験

DX-2930-02 試験では HAE 発作が最も高頻度に報告された有害事象であり、プラセボ投与群の 69.2%（9/13 例）で 69 件、本剤投与例の 37.5%（9/24 例）で 25 件の HAE 発作が報告された（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.1）。プラセボ投与群の 1 例に発現した HAE 発作は治験薬との因果関係が否定されなかった（DX-2930-02 試験　治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2）。重度の HAE 発作は、プラセボ投与群の 38.5%（5/13 例）及び本剤投与群の 12.5%（3/24 例）に報告された（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.3）。本試験で重篤な HAE 発作は報告されなかった（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.2.1.2）。

3）国内第 3 相試験

SHP643-302 試験

SHP643-302 試験の投与期間中に HAE 発作として報告された有害事象の要約を表 2.7.4.2-35 に示した。

最終解析時点で、HAE 発作として報告された有害事象は被験者の 83.3%（10/12 例）に計 190 件認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。重度の HAE 発作は 1 例（8.3%）に 2 件報告された。1 例（8.3%）で重篤な HAE 発作が報告された。この重篤な HAE 発作の重症度は重度であり、治験薬との因果関係は否定された。本剤の投与を変更せずに回復した（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Listing 16.2.7.2）。

HAE 発作として報告された有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。また、HAE 発作として報告された有害事象による死亡又は入院は報告されなかった。

表 2.7.4.2-35　血管性浮腫発作として報告された有害事象の概要
（SHP643-302 試験、FAS）

Category	Lanadelumab 300 mg q2wks(b) N=12 n (%) m
Total Subject-time (months)	156.3
Total Number of Doses	299
Mean Number of Doses (SD)	24.9 (2.64)
Any HAE Attack TEAE	10 (83.3) 190
Any Related HAE Attack TEAE	0
Any Serious HAE Attack TEAE	1 (8.3) 1
Any Related Serious HAE Attack TEAE	0
Any Severe HAE Attack AE	1 (8.3) 2
Any Related Severe HAE Attack TEAE	0
Any Investigator-reported AESI	0
Deaths due to HAE Attack TEAE	0
Hospitalizations due to HAE Attack TEAE(a)	0
Discontinuation due to HAE Attack TEAE	0

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.12.4、Table 14.3.7.1 及び Table 14.3.1.1.2
AESI：特に注目すべき有害事象、FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、SD：標準偏差、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、FAS の被験者数をもとに算出した。被験者数は治療群、カテゴリーごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。
重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。
有害事象（HAE 発作関連事象）には、症例報告書で報告された HAE 発作として特定されなかった HAE 発作も含まれる。
(a)　有害事象として報告された重篤な HAE 発作は、入院を必要としないが被験者が発作のために救急外来を受診した場合とした。
(b)　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。

（3）注射部位反応

1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験

DX-2930-03 試験において、注射部位反応関連事象は HAE 発作以外で最も多く報告された有害事象であった。2,118 回の投与のうち、治験責任医師により AESI に分類された事象は 3 例に 5 件発現した。これらの事象は、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類された〔2.7.4.2.1.4（4）1）〕。

投与期間中、本剤投与群 84 例が計 2,118 回の投与を受け、44 例（52.4%）に計 398 件の注射部位反応関連事象が認められた（表 2.7.4.2-36）。注射部位反応関連事象のほとんど（391/398 件、98.2%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。注射部位反応関連事象のほとんどは軽度（97%）であり、中等度は 3%であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.17.3）。本剤投与群に重篤又は重度の注射部位反応関連事象は認められなかった。本剤投与群各群で注射部位反応関連事象を報告した被験者の割合は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 57.1%、本剤 300 mg q4wks 投与群で 44.8%、本剤 300 mg q2wks 投与群で 55.6%であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.17.2）。また、本剤投与群各群で注射部位反応関連事象が発現した投与の割合は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 23.3%、本剤 300 mg q4wks 投与群で 15.6%、本剤 300 mg q2wks 投与群で 17.5%であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 2575.1）。

投与期間中、プラセボ投与群 41 例が計 962 回の投与を受け、14 例（34.1%）に計 85 件の注射部位反応関連事象が認められた。注射部位反応関連事象のほとんど（77/85 件、90.6%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ投与群における注射部位反応関連事象のほとんどは軽度であったが、1 例に治験薬との因果関係が否定できない重度の注射部位反応関連事象が 4 件発現した。（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.17.1）。重篤な事象はなかった。

本剤投与群及びプラセボ投与群の両方で最も高頻度に報告された注射部位反応関連事象は、注射部位疼痛であった（それぞれ 42.9%及び 29.3%、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.17.2）。次に多く認められた事象は、本剤投与例では注射部位紅斑（9.5%）及び注射部位内出血（7.1%）であった。

全注射部位反応関連事象の持続時間の中央値は、本剤投与例（範囲：0～63 時間）及びプラセボ投与例（範囲：0～2 時間）のいずれも 0.1 時間（6 分間）であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.17.4）。全注射部位反応関連事象の過半数は持続時間が 0.5 時間未満であり〔本剤投与群 269/396 件（67.9%）、プラセボ投与群 79/85 件（92.9%）〕、本剤投与群及びプラセボ投与群のいずれも、全注射部位反応関連事象の 90%以上が発現後 1 日以内に回復した。本剤投与群及びプラセボ投与群における注射部位疼痛（最も高頻度の注射部位反応関連事象）の持続時間の中央値も 0.5 時間未満であった。

表 2.7.4.2-36　投与期間中（Day 0～182）に発現した注射部位反応関連事象の概要
（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

		Lanadelumab			
	Placebo	150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks	Total
	N=41	(N=28)	(N=29)	(N=27)	(N=84)
Category	n (%) m	n (%) m	n (%) m	n (%) m	n(%) m
Any ISR TEAE	14 (34.1) 85	16 (57.1) 167	13 (44.8) 113	15 (55.6) 118	44 (52.4) 398
Any Related ISR TEAE	12 (29.3) 77	15 (53.6) 161	13 (44.8) 113	15 (55.6) 117	43 (51.2) 391
Any Serious ISR TEAE	0	0	0	0	0
Risk Difference		0	0	0	0
(95% CI of Risk Difference)		NE	NE	NE	NE
Any Related Serious ISR TEAE	0	0	0	0	0
Any Severe ISR TEAE	1 (2.4) 4	0	0	0	0
Any Related Severe ISR TEAE	1 (2.4) 4	0	0	0	0
Any Investigator-reported AESI	0	1 (3.6) 2	1 (3.4) 2	1 (3.7) 1	3 (3.6) 5
Risk Difference		3.57	3.45	3.70	3.57
(95% CI of Risk Difference)		(-20.32, 26.96)	(-20.22, 26.91)	(-20.34, 27.39)	(-15.37, 22.33)
Deaths due to ISR TEAE	0	0	0	0	0
Hospitalizations due to ISR TEAE	0	0	0	0	0
Discontinuation due to ISR TEAE	0	0	0	0	0

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.17.1

AESI：特に注目すべき有害事象、CI：信頼区間、EDC：電子データキャプチャ、HAE：遺伝性血管性浮腫、ISR：注射部位反応関連事象、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、NE：推定不能、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

割合は、安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。

被験者は投与群及びカテゴリーごとに 1 回カウントした。

TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。

重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。

有害事象（HAE 発作関連事象を除く）は、EDC で報告された HAE 発作ではないと特定された有害事象のサブセットに含めた。

相対リスクの 95% CI は正確法を用いて算出した。投与群で事象が発現しなかった場合は、相対リスクを算出するために 0.5 を加算した。

DX-2930-03 試験では、試験の盲検性を維持するため、全ての被験者に 1 mL の治験薬（本剤又はプラセボ）を 2 週に 1 回投与した（2.7.4.1.1）。そのため、本剤 150 又は 300 mg q4wks 投与群には、4 週間の本剤投与の間にプラセボが投与された。したがって、プラセボ投与後に発現した有害事象が本剤 150 又は 300 mg q4wks 投与に起因する可能性がある。そのため、追加解析を実施して、事象発現前に実際に受けた投与別に有害事象を評価し、差の有無を検討した。

プラセボ及び本剤の投与回数は各投与群及び投与群全体で異なるため、投与あたりの事象発現率を評価した。その結果、実薬とプラセボを交互に投与した本剤 150 mg q4wks 及び 300 mg q4wks 投与群では、投与あたりの注射部位反応関連事象の発現率はプラセボ投与時と本剤投与時で同程度であった（表 2.7.4.2-37）。本剤投与群全体（本剤投与のみを受けた本剤 300 mg q2wks 投与群の被験者を含む）では、84 例が計 333 回のプラセボ投与を受け、726 回の本剤投与を受けた。本剤投与群全体における注射部位反応関連事象の事象発現率は、プラセボ投与あたり 0.390、本剤投与あたり 0.369 であった。DX-2930-03 試験でプラセボを投与された被験者では治験責任医師報告による AESI は認められなかったが、事象発現前に実際に受けた投与別に解析したところ、プラセボ投与あたり 0.006 件、本剤投与あたり 0.004 件の AESI が認められた。このように、本剤の忍容性は良好であり、プラセボ投与後又は本剤投与後に報告された注射部位反応関連事象の発現率に顕著な差は認められなかった。

追加解析を実施し、割付けられた投与群とは無関係に、事象発現前に実際に受けた投与別に関連事象の全体的な発現率を評価した（表 2.7.4.2-38）。DX-2930-03 試験ではプラセボを 814 回、本剤を 726 回投与した。本剤投与量の大部分（73.4%）は 300 mg であった。注射部位反応関連事象の事象発現率は、プラセボ投与あたり 0.264、本剤投与あたり 0.369 であり、本剤 150 mg 投与で 0.466、本剤 300 mg 投与で 0.334 であった。このように、本剤投与による注射部位反応関連事象の事象発現率は低く、用量反応パターンは認められなかった。

表 2.7.4.2-37　投与群及び事象発現前の実際の投与別の注射部位反応関連事象の概要
（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

		Lanadelumab									
	Placebo N=41 m	150 mg q4wks N=28 m			300 mg q4wks N=29 m			300 mg q2wks N=27 m	All Lanadelumab N=84 m		
Category	PBO	PBO	DX-2390	Overall	PBO	DX-2390	Overall	DX-2390	PBO	DX-2390	Overall
Total Number of Doses	481	165	193	358	168	195	363	338	333	726	1059
Any ISR TEAE	0.177	0.473	0.466	0.469	0.310	0.313	0.311	0.346	0.390	0.369	0.376
Any Related ISR TEAE	0.160	0.455	0.451	0.453	0.310	0.313	0.311	0.346	0.381	0.365	0.370
Any Serious ISR TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Related Serious ISR TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Severe ISR TEAE	0.008	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Related Severe ISR TEAE	0.008	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Investigator-reported AESI	0	0.006	0.005	0.006	0.006	0.005	0.006	0.003	0.006	0.004	0.005

出典：ISS　Table 15.1.1.4.

AESI：特に注目すべき有害事象、ISR：注射部位反応関連事象、m：事象件数、PBO：プラセボ、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

割合は、安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。

被験者は投与群及びカテゴリーごとに 1 回カウントした。

TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。

重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。

表 2.7.4.2-38　事象発現前の実際の投与別の注射部位反応関連事象の概要
（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

		Lanadelumab		
Category	Placebo Doses m	150 mg Doses m	300 mg Doses m	All Lanadelumab Doses m
Total Number of Doses	814	193	533	726
Any ISR TEAE	0.264	0.466	0.334	0.369
Any Related ISR TEAE	0.251	0.451	0.334	0.365
Any Serious ISR TEAE	0	0	0	0
Any Related Serious ISR TEAE	0	0	0	0
Any Severe ISR TEAE	0.005	0	0	0
Any Related Severe ISR TEAE	0.005	0	0	0
Any Investigator-reported AESI	0.002	0.005	0.004	0.004

出典：ISS　Table 15.2.1.2.
AESI：特に注目すべき有害事象、ISR：注射部位反応関連事象、m：事象件数、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。
被験者は投与群及びカテゴリーごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。
重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。

DX-2930-04 試験

投与期間中、212 例が計 11,899 回の投与を受け、117 例（55.2%）に計 2,287 件の注射部位反応関連事象が認められた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.14.1.1）。ロールオーバー被験者では非ロールオーバー被験者よりも注射部位反応関連事象の発現率が低かった（それぞれ 49.5%及び 61.2%）が、これはロールオーバー被験者には「投与－待機」期間があり、定期投与期間が短かったことに関係すると考えられる（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.14.1.1）。

注射部位反応関連事象のほとんど（2083/2287 件、91.1%）は治験薬との因果関係が否定されなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.14.1.1）。報告された注射部位反応関連事象のほとんどは軽度であり、重篤又は重度の注射部位反応関連事象は認められなかった。過敏症の AESI に分類された注射部位反応関連事象が発現した被験者は少数（3 例）であった。非ロールオーバー被験者 1 例が注射部位反応関連事象により投与を中止した。

投与期間中にいずれかの投与群で 10%以上で報告された注射部位反応関連事象は、注射部位疼痛（100 例、47.2%）、注射部位紅斑（36 例、17.0%）、注射部位内出血（26 例、12.3%）及び注射部位腫脹（17 例、8.0%）であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 48）。注射部位疼痛の最大重症度が軽度であった被験者は 98 例（46.2%）、中等度であった被験者は 2 例（0.9%）であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 48）。

注射部位反応関連事象のほとんど（92.6%）は発現日のうちに回復し、70.2%は 1 時間以内に回復した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 49）。注射部位反応関連事象の持続時間の平均値は 29.8 時間であったが事象ごとのばらつきが大きく、持続時間の中央値は 0.1 時間であることから、少数の注射部位反応関連事象により平均値が高くなっていることが示された。注射部位疼痛の持続時間は短く、持続時間の平均値は 4.4 時間、中央値は 0.1 時間（範囲：0～

432 時間）であった。ロールオーバー被験者と非ロールオーバー被験者とで顕著な違いはみられなかった。

投与方法による注射部位反応関連事象の発現率の違いもみられなかった。投与部位別では、腹部（1,311/8,094 投与）及び上腕（282/3,168 投与）への投与では大腿部（267/634 投与）よりも注射部位反応関連事象の発現が少なかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 49）。

併合解析

本剤投与集団 220 例が計 12,958 回の投与を受け、139 例（63.2%）に計 2,686 件の注射部位反応関連事象が認められた（表 2.7.4.2-39）。注射部位反応関連事象のほとんど（59.1%）が治験薬投与との因果関係が否定されなかった。重篤な注射部位反応関連事象は報告されなかった。6 例（2.7%）で治験責任医師により AESI として注射部位反応関連事象が計 11 件報告された〔2.7.4.2.1.4（4）1）〕。

本剤投与集団の 5%以上で報告された注射部位反応関連事象は、注射部位疼痛（53.6%）、注射部位紅斑（18.2%）、注射部位内出血（13.6%）、注射部位腫脹（8.6%）及び注射部位そう痒感（5.9%）であった（表 2.7.4.2-40）。

本剤投与集団で認められた注射部位反応関連事象の最大重症度は、本剤投与集団 220 例の過半数（57.3%）では軽度であり、中等度の注射部位反応関連事象が発現した被験者の割合は 5.9%（13/220 例）と低かった（表 2.7.4.2-41）。本剤投与集団において重度の注射部位反応関連事象は報告されなかった。

本剤投与集団における注射部位反応関連事象の持続期間を表 2.7.4.2-42 に要約した。全注射部位反応関連事象の持続時間の中央値は 0.07 時間（4.2 分）であり、範囲は 0.0～662.5 時間であった。

注射部位反応関連事象の過半数（63.0%）は持続時間が 0.5 時間以内であり、92.2%は 1 日以内に消失した（表 2.7.4.2-42）。最も多く報告された注射部位反応関連事象は注射部位疼痛であり、その持続時間の中央値は 0.05 時間（3 分）、範囲は 0.0～26.0 時間であった。

表 2.7.4.2-39 注射部位反応関連事象の概要

（併合解析、本剤投与集団）

Category	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%) m	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%) m	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%) m	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%) m	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%) m
Overall Subject-time (years)	73.3	67.3	69.3	312.4	522.3
Average Subject-time (years)	2.62	2.32	2.57	2.30	2.37
Total Number of Doses	1736	1637	1617	7968	12958
Average Number of Doses	62.0	56.4	59.9	58.6	58.9
Any ISR TEAE	20 (71.4) 591	22 (75.9) 192	18 (66.7) 287	79 (58.1) 1616	139 (63.2) 2686
Any Related ISR TEAE	19 (67.9) 474	22 (75.9) 192	17 (63.0) 266	72 (52.9) 1543	130 (59.1) 2475
Any Serious ISR TEAE	0	0	0	0	0
Any Related Serious ISR TEAE	0	0	0	0	0
Any Severe ISR AE	0	0	0	0	0
Any Related Severe ISR TEAE	0	0	0	0	0
Any Investigator-reported AESI	1 (3.6) 2	1 (3.4) 2	1 (3.7) 4	3 (2.2) 3	6 (2.7) 11
Deaths due to ISR TEAE	0	0	0	0	0
Hospitalizations due to ISR TEAE	0	0	0	0	0
Discontinuation due to ISR TEAE	0	0	0	0	0

出典：ISS Table 13.1.1

AESI：特に注目すべき有害事象、ISR：注射部位反応関連事象、m：発現件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

被験者は投与群及びカテゴリーごとに 1 回カウントした。

TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。

重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。

注射部位反応関連事象は、基本語が「注射部位」「適用部位」又は「投与部位」で始まる事象と定義した。

表 2.7.4.2-40 主な注射部位反応関連事象（本剤投与集団で 5%以上の被験者に発現）（併合解析、本剤投与集団）

基本語	Preferred Term	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%) m	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%) m	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%) m	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%) m	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%) m
Any ISR TEAE		20 (71.4) 591	22 (75.9) 192	18 (66.7) 287	79 (58.1) 1616	139 (63.2) 2686
注射部位疼痛	Injection site pain	17 (60.7) 470	18 (62.1) 145	18 (66.7) 287	65 (47.8) 1316	118 (53.6) 2134
注射部位紅斑	Injection site erythema	7 (25.0) 38	3 (10.3) 8	5 (18.5) 19	25 (18.4) 115	40 (18.2) 180
注射部位内出血	Injection site bruising	6 (21.4) 16	4 (13.8) 4	3 (11.1) 3	17 (12.5) 78	30 (13.6) 101
注射部位腫脹	Injection site swelling	3 (10.7) 43	1 (3.4) 9	2 (7.4) 9	13 (9.6) 29	19 (8.6) 90
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	2 (7.1) 3	3 (10.3) 3	1 (3.7) 2	7 (5.1) 15	13 (5.9) 22

出典：ISS Table 13.2.1

m：発現件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

被験者は基本語ごとに 1 回カウントした。

TEAE は、治験薬の投与開始後に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

TEAE は治験責任医師により軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）に分類した。

注射部位反応関連事象は、基本語が「注射部位」「適用部位」又は「投与部位」で始まる事象と定義した。

表 2.7.4.2-41 注射部位反応関連事象の最大重症度（併合解析、本剤投与集団）

Category	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%)	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%)	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%)	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%)	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%)
Any ISR TEAE	20 (71.4)	22 (75.9)	18 (66.7)	79 (58.1)	139 (63.2)
Any Mild ISR TEAE	18 (64.3)	20 (69.0)	15 (55.6)	73 (53.7)	126 (57.3)
Any Moderate ISR TEAE	2 (7.1)	2 (6.9)	3 (11.1)	6 (4.4)	13 (5.9)
Any Severe ISR TEAE	0	0	0	0	0

出典：ISS Table 13.1.1 及び Table 13.8.1

ISR：注射部位反応関連事象、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

被験者は投与群及びカテゴリーごとに 1 回カウントした。

TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

TEAE は治験責任医師により軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）に分類した。

注射部位反応関連事象は、基本語が「注射部位」「適用部位」又は「投与部位」で始まる事象と定義した。

表 2.7.4.2-42　注射部位反応関連事象の持続期間（併合解析、本剤投与集団）

Category	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%)	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%)	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%)	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%)	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%)
ISR Events Duration (hours)(a), n	493	159	230	1271	2153
Mean (SD)	0.97 (7.956)	0.37 (1.132)	0.13 (0.362)	2.72 (21.917)	1.87 (17.296)
Median	0.03	0.08	0.02	0.08	0.07
Min, Max	0.0, 115.0	0.0, 9.7	0.0, 4.3	0.0, 662.5	0.0, 662.5
ISR Event Duration Categories(b)					
Total Number of Events	590	192	285	1612	2679
≤1 day	559 (94.7)	180 (93.8)	262 (91.9)	1470 (91.2)	2471 (92.2)
0-0.5 hour	398 (67.5)	144 (75.0)	209 (73.3)	937 (58.1)	1688 (63.0)
>0.5-1 hour	54 (9.2)	5 (2.6)	19 (6.7)	142 (8.8)	220 (8.2)
>1-12 hour	36 (6.1)	10 (5.2)	2 (0.7)	144 (8.9)	192 (7.2)
>12-24 hours	1 (0.2)	0	0	19 (1.2)	20 (0.7)
≤1 day-unclear(c)	70 (11.9)	21 (10.9)	32 (11.2)	228 (14.1)	351 (13.1)
>1 day	31 (5.3)	12 (10.9)	23 (8.1)	142 (8.8)	208 (7.8)
>1-14 days	23 (3.9)	6 (3.1)	15 (5.3)	126 (7.8)	170 (6.3)
>14 days	8 (1.4)	6 (3.1)	8 (2.8)	16 (1.0)	38 (1.4)

出典：ISS　Table 13.9.1

ISR：注射部位反応関連事象、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）、SD：標準偏差

注射部位反応関連事象は、基本語が「注射部位」「適用部位」又は「投与部位」で始まる事象と定義した。

(a)　発現と消失の日時が記録されている注射部位反応関連事象を対象とした

(b)　割合は注射部位反応関連事象の総イベント数を基に算出した。

(c)　発現と消失が同日であるが、いずれかの時間が不明の注射部位反応関連事象を意味する。

プラセボロールオーバー集団における注射部位反応関連事象の有害事象の全般的な要約を、ISS　Table 13.1.2 に示した。注射部位反応関連事象は、プラセボ投与期間で 30.3%（10/33 例）で 56 件、本剤投与期間で 48.5%（16/33 例）で 274 件認められた。いずれの投与期間でも、ほとんどの注射部位反応関連事象は治験薬との因果関係が否定されなかった（プラセボ投与期間で 27.3%、本剤投与期間で 39.4%）。プラセボ投与期間中の 1 例に治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象（注射部位疼痛）が 4 件発現したが、本剤投与期間中では重度の事象は報告されなかった。重篤な注射部位反応関連事象は認められなかった。プラセボロールオーバー集団の 2 例で本剤投与期間中に認められた 2 件の注射部位反応関連事象は、治験責任医師により AESI と判断された。注射部位反応関連事象により投与を中止した被験者はいなかった。

プラセボロールオーバー集団で、いずれの投与期間においても最も多く報告された注射部位反応関連事象は注射部位疼痛であった（プラセボ投与期間：27.3%、53/56 件、本剤投与期間：30.3%、247/274 件）（表 2.7.4.2-43）。複数の被験者に報告されたその他の注射部位反応関連事象は、注射部位紅斑（プラセボ投与期間中 1 例及び本剤投与期間中 5 例、以降同順）、注射部位内出血（0 例及び 4 例）、注射部位腫脹（0 例及び 2 例）及び注射部位血腫（2 例及び 0 例）であった。プラセボロールオーバー集団で報告された注射部位反応関連事象のほとんどは軽度であった（ISS　Table 13.8.2）。

全注射部位反応関連事象の持続時間の中央値は、プラセボ投与期間で 0.07 時間（範囲：0.0～2.2 時間）、本剤投与期間で 0.92 時間（範囲：0.0～38.0 時間）であった（ISS　Table 13.9.2）。

プラセボ投与期間に発現した事象の 91.1%及び本剤投与期間に発現した事象の 40.6%は持続期間が 0.5 時間以内であり、それぞれ 94.6%及び 93.7%は発現から 1 日以内に消失した（ISS Table 13.9.2）。

表 2.7.4.2-43　注射部位反応関連事象（併合解析、プラセボロールオーバー集団）

基本語	Preferred Term	Placebo Period N=33 n (%) m	Lanadelumab Period 300 mg q2wks N=33 n (%) m
Any ISR TEAE		10 (30.3) 56	16 (48.5) 274
注射部位疼痛	Injection site pain	9 (27.3) 53	10 (30.3) 247
注射部位紅斑	Injection site erythema	1 (3.0) 1	5 (15.2) 12
注射部位内出血	Injection site bruising	0	4 (12.1) 6
注射部位腫脹	Injection site swelling	0	2 (6.1) 3
注射部位変色	Injection site discolouration	0	1 (3.0) 1
注射部位浮腫	Injection site oedema	0	1 (3.0) 3
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	0	1 (3.0) 1
注射部位反応	Injection site reaction	0	1 (3.0) 1
注射部位血腫	Injection site haematoma	2 (6.1) 2	0

出典：ISS　Table 13.2.2.
ISR：注射部位反応関連事象、m：発現件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
被験者は基本語ごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始後に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
注射部位反応関連事象は、基本語が「注射部位」「適用部位」又は「投与部位」で始まる事象と定義した。

2）第 1 相試験

DX-2930-01 試験ではいずれの被験者にも注射部位反応関連事象は報告されなかった。

DX-2930-02 試験では、注射部位疼痛が本剤投与群の 25.0%（6/24 例）及びプラセボ投与群の 23.1%（3/13 例）、注射部位紅斑が本剤投与群の 4.2%（1/24 例）及びプラセボ投与群の 15.4%（2/13 例）、注射部位浮腫が本剤投与群の 4.2%（1/24 例）に発現した（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.1）。全ての注射部位反応関連事象が治験薬との因果関係が否定されなかった（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.2）。本剤 30 mg 用量コホートの 1 例において、治験薬との因果関係が否定できない重度の注射部位疼痛が 1 件報告された（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.4）。重篤な注射部位反応関連事象は報告されなかった（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.2.1.1）。

SHP643-101 試験では、注射部位紅斑が日本人被験者で 1 例（3.1%）に 1 件、注射部位疼痛が白人被験者で 1 例（3.1%）に 1 件報告された（SHP643-101 試験　治験総括報告書　Table 13）。いずれも軽度であり治験薬との因果関係は否定された（SHP643-101 試験　治験総括報告書　Table 12）。

3）国内第 3 相試験

SHP643-302 試験

最終解析時点で、12 例が計 299 回の治験薬の投与を受け、7 例（58.3%）に計 50 件の注射部位反応関連事象が認められた（表 2.7.4.2-44）。注射部位反応関連事象を発現した全ての被

験者（58.3%）で治験薬投与と関連ありと判断された。注射部位反応関連事象の最大重症度は 6 例（50.0%）では軽度であり、中等度の注射部位反応関連事象の有害事象が発現した被験者は 1 例のみ（8.3%）であった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.12.3）。重篤又は重度の注射部位反応関連事象は報告されなかった。

最終解析時点で報告された注射部位反応関連事象は、注射部位反応（50.0%）、注射部位紅斑（25.0%）、注射部位そう痒感（16.7%）、注射部位疼痛及び注射部位腫脹（各 8.3%）であった（表 2.7.4.2-45）。

注射部位反応関連事象の持続時間の中央値は 26.70 時間であり、範囲は 7.5～71.0 時間であった。注射部位反応関連事象の 46.0%（23/50 件）は 1 日以内に消失した（SHP643-302 試験最終治験総括報告書　Table 14.3.1.12.4）。

表 2.7.4.2-44　注射部位反応関連事象の概要
（SHP643-302 試験、FAS）

Category	Lanadelumab 300 mg q2wks(a) N=12 n (%) m
Total Subject-time (months)	156.3
Total Number of Doses	299
Mean Number of Doses	24.9 (2.64)
Any ISR TEAE	7 (58.3) 50
Any Related ISR TEAE	7 (58.3) 46
Any Serious ISR TEAE	0
Any Related Serious ISR TEAE	0
Any Severe ISR AE	0
Any Related Severe ISR TEAE	0
Deaths due to ISR TEAE	0
Hospitalizations due to ISR TEAE	0
Discontinuation due to ISR TEAE	0

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.12.4、Table 14.3.7.1 及び Table 14.3.1.12.1
AESI：特に注目すべき有害事象、FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫、ISR：注射部位反応関連事象、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、FAS の被験者数をもとに算出した。被験者数は治療群、カテゴリーごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。
重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。
注射部位反応関連事象は、基本語が「注射部位」「適用部位」又は「投与部位」で始まる事象と定義した。
(a)　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。

表 2.7.4.2-45　注射部位反応関連事象
（SHP643-302 試験、FAS）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Lanadelumab 300 mg q2wks(a) N=12 n (%) m
Any ISR TEAE		7 (58.3) 50
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	7 (58.3) 50
注射部位反応	Injection site reaction	6 (50.0) 37
注射部位紅斑	Injection site erythema	3 (25.0) 9
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	2 (16.7) 2
注射部位疼痛	Injection site pain	1 (8.3) 1
注射部位腫脹	Injection site swelling	1 (8.3) 1

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.12.2
FAS：full analysis set、ISR：注射部位反応関連事象、m：事象件数、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、TEAE：試験治療下で発現した有害事象割合は、FAS の被験者数をもとに算出した。被験者数は器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。
有害事象は、MedDRA 第 24.0 版を用いて器官別大分類及び基本語に分類した。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
注射部位反応関連事象は、基本語が「注射部位」「適用部位」又は「投与部位」で始まる事象と定義した。
(a)　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。

（4）特に注目すべき有害事象

第 3 相試験（DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験）では、特に注目すべき有害事象（AESI）として、過敏症及び凝固異常（出血事象及び凝固能亢進事象）を特定した。AESI は治験責任医師が特定して報告し、AESI の報告に使用する基本語は治験責任医師が判断することとした（異なる基本語で報告されることもある）。AESI の過敏症には、「過敏症」の基本語ばかりでなく、AESI として報告された注射部位反応関連事象も含めた。

また、SMQ の定義による過敏症及び凝固異常の解析も実施した（2.7.4.1.1.1）。

1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験

DX-2930-03 試験の投与期間中に治験責任医師が報告した AESI を表 2.7.4.2-46 に示した。

過敏症

本剤投与群（本剤 300 mg q2wks 群）では、AESI として報告された過敏症（PT）が 1 例に 2 件（軽度 1 件、中等度 1 件）認められた。過敏症の症状として舌のそう痒、不快感及びピリピリ感、乾性咳嗽、並びに軽度の頭痛の症状が報告され、治験薬との因果関係は否定されなかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.13.4）。過敏症に関する本剤 300 mg q2wks 投与群とプラセボ投与群の発現リスクの差は 3.70（95% CI：[-20.34, 27.39]）であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.13.3）。また、本剤投与群 3 例（3.6%）に 5 件の事象が AESI として報告された。これらの事象は、注射部位反応、注射部位紅斑及び注射部位硬結であった（いずれも治験責任医師により「遅延反応又はリコール反応」と判断された）。いずれも同一施設から報告され軽度の事象であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

これら 4 例のうち、AESI として報告された事象に対する併用治療を受けた被験者はいなかった。いずれの被験者も更なる症状もなく試験を完了し、DX-2930-04 試験に移行した。アナフィラキシー及びアナフィラキシー様事象は報告されなかった。これらの AESI が認められた被験者に ADA の発現は認められなかった。プラセボ投与群では、治験責任医師が AESI として報告した過敏症は認められなかった。

投与期間中に認められた SMQ の定義による過敏症関連事象を DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.14.1 に要約した。SMQ の定義による過敏症関連事象は、本剤投与群の 20 例（23.8%）に 26 件、プラセボ投与群の 6 例（14.6%）に 8 件認められた。本剤投与群全体とプラセボ投与群間の発現リスクの差は 9.18（95% CI : [-9.57, 27.16]）であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.14.3）。本剤投与群の 3 例（本剤 150 mg q4wks 投与群の 2 例及び本剤 300 mg q2wks 投与群の 1 例）に発現した 4 件の事象は、本剤との因果関係が否定されなかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.14.4）。プラセボ投与群では、SMQ の定義による過敏症関連事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない事象は報告されなかった。

投与期間中に認められた SMQ の定義による過敏症関連事象（注射部位反応関連事象を除く）を DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.14.5 に要約した。SMQ の定義による過敏症関連事象（注射部位反応関連事象を除く）は本剤投与群の 19 例（22.6%）に 25 件認められたが、プラセボ投与群では、注射部位反応関連事象は含まれておらず、治験責任医師が報告した AESI と一致した〔6 例（14.6%）に 8 件〕。

凝固異常（出血事象及び凝固能亢進事象）

本剤 300 mg q2wks 投与群では、胃食道逆流と診断された 1 例で投与期間中に軽度の小球性貧血が 1 件認められ、治験責任医師により AESI と判断された〔ただし、スクリーニング時のヘモグロビン及びヘマトクリットは基準値下限（LLN）未満であった〕（表 2.7.4.2-46）。本事象は治験薬との因果関係が否定され（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.13.4）、出血の有害事象は報告されず、硫酸鉄の投与により回復した。本剤 300 mg q2wks 投与群とプラセボ投与群間の発現リスクの差は 3.70（95% CI : [-20.34, 27.39]）であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.13.3）。

投与期間中に認められた SMQ の定義による出血事象を DX-2930-03 試験　治験総括報告書 Table 14.3.1.15.1 に要約した。SMQ の定義による出血事象は、本剤投与群の計 17 例（20.2%）に 32 件、プラセボ投与群の 6 例（14.6%）に 14 件認められ、主に注射部位に関連していた。本剤投与群全体とプラセボ投与群間の発現リスクの差は 5.60（95% CI : [-13.13, 23.68]）であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.15.3）。本剤投与群の 9 例（本剤投与群各群で 3 例ずつ）に発現した 23 件の事象（注射部位内出血、注射部位出血及び注射部位血腫）及びプラセボ投与群の 2 例に発現した 8 件の事象は、本剤との因果関係が否定されなかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.15.4）。

投与期間中に SMQ の定義による凝固能亢進事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-46　投与期間中（Day 0～182）に治験責任医師が報告した特に注目すべき有害事象（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

			Lanadelumab			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo N=41 n (%) m	150 mg q4wks (N=28) n (%) m	300 mg q4wks (N=29) n (%) m	300 mg q2wks (N=27) n (%) m	Total N=84 n (%) m
Any TEAE		0	1 (3.6) 2	1 (3.4) 2	3 (11.1) 4	5 (6.0) 8
血液およびリンパ系障害	**Blood and lymphatic system disorders**	0	0	0	1 (3.7) 1	1 (1.2) 1
小球性貧血	Microcytic anaemia	0	0	0	1 (3.7) 1	1 (1.2) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	**General disorders and administration site conditions**	0	1 (3.6) 2	1 (3.4) 2	1 (3.7) 1	3 (3.6) 5
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	0	1 (3.4) 2	0	1 (1.2) 2
注射部位硬結	Injection site induration	0	1 (3.6) 2	0	0	1 (1.2) 2
注射部位反応	Injection site reaction	0	0	0	1 (3.7) 1	1 (1.2) 1
免疫系障害	**Immune system disorders**	0	0	0	1 (3.7) 2	1 (1.2) 2
過敏症	Hypersensitivity	0	0	0	1 (3.7) 2	1 (1.2) 2

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.13.2
m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。
被験者は器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。
特に注目すべき有害事象は、治験実施計画書にて過敏症及び凝固異常（出血事象及び凝固能亢進事象）と定義した。特に注目すべき有害事象は治験責任医師が判断することとした。

DX-2930-04 試験

DX-2930-04 試験の投与期間中に治験責任医師が報告した AESI を DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 50 に示した。

<u>過敏症</u>

治験責任医師が AESI として報告した過敏症関連事象として、過敏症（PT）が 4 例（1.9%）に 4 件、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される注射部位反応関連事象が 4 例（1.9%）に 6 件、斑状丘疹状皮疹が 1 例（0.5%）に 1 件報告された。過敏症（PT）は全て治験薬との因果関係が否定されなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.13.3.1 及び Listing 14.3.2.9）。また、過敏症の AESI のうち 1 件〔報告語：過敏症（浮腫、膨疹、関節痛）〕は、原疾患である HAE 及び HAE 発作と同時に発現したため、治験薬との因果関係が否定できない重度な事象として報告された。重篤な事象は報告されず、アナフィラキシーやアナフィラキシー様反応も認められなかった。3 例が AESI として報告された事象により治験薬の投与を中止した。これらの AESI が認められた被験者に ADA の発現は認められなかった。

SMQ の定義による過敏症関連事象は、79 例（37.3%）に 169 件認められたが、ほとんどの事象で治験薬との因果関係が否定された（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.10.2.1 及び Table 14.3.1.10.6.1）。治験薬との因果関係が否定できない過敏症関連事象は 13 例（6.1%）に認められた。2 例（0.9%）に発現した 2 件の過敏症関連事象は重度であった。重篤な過敏症関連事象は報告されなかった。3 例（1.4%）は過敏症関連事象により治験薬の投与を中止した。

凝固異常（出血事象及び凝固能亢進事象）

被験者 8 例に 16 件の AESI として凝固異常が報告された。重篤な凝固異常として胃腸出血、上部消化管出血、一過性脳虚血発作及び血栓症が各 1 例に 1 件報告された。その他に、非重篤な事象として歯肉出血及び直腸出血（各 1 例に 1 件）、膣出血（2 例に 2 件）、鼻出血（1 例に 6 件）が報告された。凝固異常の AESI として報告された事象はいずれも本剤との因果関係が否定された（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Listing 14.3.2.9）。重篤な上部消化管出血を発現した 1 例は治験薬の投与を中止した。

SMQ の定義による出血事象の解析では、重篤な事象として胃腸出血、上部消化管出血、血栓症及び一過性脳虚血発作が 1 例ずつ特定された（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Listing 14.3.2.7）。また、SMQ の定義による凝固能亢進事象の解析では、重篤な事象として一過性脳虚血発作（SMQ の定義による出血事象と同一事象）及び脳血管発作が 1 例ずつ特定された（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Listing 14.3.2.8）。

併合解析

併合解析の本剤投与集団において、治験責任医師が報告した AESI の概要を表 2.7.4.2-47 に、治験責任医師が報告した AESI を表 2.7.4.2-48 に示した。

過敏症

治験責任医師が報告した AESI の 35 件のうち、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される事象は 11 件であり、注射部位紅斑（5 件）、注射部位硬結（2 件）、注射部位炎症、注射部位丘疹、注射部位そう痒症及び注射部位反応（各 1 件）が報告された。また、5 例で 6 件の過敏症（PT）が報告され、いずれの事象も本剤との因果関係が否定されなかった（ISS Table 14.1.3.1）。アナフィラキシーは報告されなかった。これらの AESI が認められた被験者に ADA の発現は認められなかった。

本剤投与集団における SMQ の定義による過敏症関連事象を、ISS　Table 14.2.1.1 に示した。本剤投与集団の 40.5%（89/220 例）に SMQ の定義による過敏症関連事象が 196 件認められた。SMQ の定義による過敏症関連事象は、SOC「眼障害」（4 件）、「胃腸障害」（7 件）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（41 件）、「免疫系障害」（22 件）、「感染症および寄生虫症」（10 件）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（20 件）、「皮膚および皮下組織障害」（92 件）で報告された（ISS　Table 14.2.2.1）。SOC「免疫系障害」として、6 例（2.7%）に 7 件の過敏症（PT）が発現した。そのうち 5 例に発現した 6 件の過敏症（PT）は治験責任医師により AESI として報告された。SMQ の定義による過敏症関連事象のうち、SOC「皮膚および皮下組織障害」として報告された主な事象は発疹（19 件）、接触皮膚炎（13 件）、蕁麻疹（13 件）及びそう痒症（10 件）であった（ISS　Table 14.2.2.1）。

プラセボロールオーバー集団における SMQ の定義による過敏症関連事象を、ISS Table 14.2.1.2 に要約した。プラセボ投与期間及び本剤投与期間に SMQ の定義による過敏症関連事象は、それぞれ 15.2%（5/33 例）に 7 件及び 42.4%（14/33 例）に 28 件認められた。プラセボ投与期間及び本剤投与期間のいずれにおいても、SOC「皮膚および皮下組織障害」の事象が多かった（ISS　Table 14.2.2.2）。

本剤投与集団及びプラセボロールオーバー集団で認められた、SMQ の定義による過敏症関連事象（注射部位反応関連事象を除く）を、それぞれ ISS　Table 14.2.4.1 及び Table 14.2.4.2 に示

した。SMQ の定義による過敏症関連事象（注射部位反応関連事象を除く）は、本剤投与集団の 39.1%（86/220 例）に 156 件認められた。プラセボロールオーバー集団では、SMQ の定義による過敏症関連事象（注射部位反応関連事象を除く）はプラセボ投与期間中で 15.2%（5/33 例）に 7 件、本剤投与期間中で 42.4%（14/33 例）に 28 件報告され、治験責任医師が報告した AESI と一致した。

凝固異常（出血事象及び凝固能亢進事象）

本剤投与集団で治験責任医師が AESI として報告した凝固異常は、腟血が 2 例、小球性貧血、胃腸出血、歯肉出血、直腸出血、上部消化管出血、一過性脳虚血発作、血栓症及び鼻出血が各 1 例に発現した（表 2.7.4.2-48）。このうち、胃腸出血、上部消化管出血、一過性脳虚血発作及び血栓症（各 1 例に 1 件発現）は重篤な事象として報告された。治験責任医師が AESI として報告した凝固異常は、いずれも本剤との因果関係が否定された（ISS　Table 14.1.3.1）。腟出血が認められた 1 例は ADA 陽性となったが、当該事象との時間的な関連はなかった。

プラセボロールオーバー集団では、プラセボ投与期間に治験責任医師が AESI として報告した凝固異常はなかった。本剤投与期間には腟出血が 2 例に 2 件、胃腸出血、歯肉出血、直腸出血及び鼻出血が各 1 例に 1 件報告された。

本剤投与集団における SMQ の定義による出血事象を ISS　Table 14.3.1.1 に要約した。SMQ の定義による出血事象は、本剤投与集団の 28.2%（62/220 例）に 195 件認められた。主に注射部位の出血に関連する事象であり、注射部位内出血（30 例、101 件）、注射部位出血（9 例、27 件）、注射部位血腫（3 例、4 件）であった（ISS　Table 14.3.2.1）。その他の SMQ の定義による出血事象 63 件は、SOC「傷害、中毒および処置合併症」（18 件）、「生殖系および乳房障害」（10 件）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（8 件）、「臨床検査」（8 件）、「眼障害」（8 件）、「胃腸障害」（5 件）、「皮膚および皮下組織障害」（3 件）「筋骨格系および結合組織障害」（2 件）及び「血液およびリンパ系障害」（1 件）で報告された。

プラセボロールオーバー集団では、プラセボ投与期間及び本剤投与期間に SMQ の定義による出血事象が報告された被験者の割合は、それぞれ 12.1%（4/33 例、7 件）及び 33.3%（11/33 例、25 件）であった（ISS　Table 14.3.1.2）。SMQ の定義による出血事象のうち複数発現した事象は、プラセボ投与期間では注射部位血腫、皮下血腫及びプロトロンビン時間延長（各 2 件）、本剤投与期間では鼻出血及び注射部位内出血（各 6 件）、挫傷（3 件）、外傷性血腫及び腟出血（各 2 件）であった（ISS　Table 14.3.2.2）。

本剤投与集団における SMQ の定義による凝固能亢進事象を、ISS　Table 14.4.1.1 に要約した。SMQ の定義による凝固能亢進事象は、本剤投与集団の 1.4%（3/220 例）に 3 件認められた。事象は脳出血発作、一過性脳虚血発作及び血栓症であり（ISS　Table 14.4.2.1）、いずれも重篤な事象と判断された。一過性脳虚血発作及び血栓症は、治験責任医師が AESI として報告した凝固異常と一致していた。

プラセボロールオーバー集団では、SMQ の定義による凝固能亢進事象の有害事象は報告されなかった（ISS　Table 14.4.1.2）。

表 2.7.4.2-47 治験責任医師が報告した特に注目すべき有害事象の概要
（併合解析、本剤投与集団）

Category	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%) m	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%) m	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%) m	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%) m	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%) m
Overall Subject-time (years)	73.3	67.3	69.3	312.4	522.3
Average Subject-time (years)	2.62	2.32	2.57	2.30	2.37
Total Number of Doses	1736	1637	1617	7968	12958
Average Number of Doses	62.0	56.4	59.9	58.6	58.9
Any TEAE	3 (10.7) 4	1 (3.4) 2	4 (14.8) 10	10 (7.4) 19	18 (8.2) 35
Any Related TEAE	1 (3.6) 2	1 (3.4) 2	2 (7.4) 6	6 (4.4) 8	10 (4.5) 18
Any Serious TEAE	2 (7.1) 2	0	0	2 (1.5) 2	4 (1.8) 4
Any Related Serious TEAE	0	0	0	0	0
Any Severe TEAE	1 (3.6) 1	0	0	2 (1.5) 2	3 (1.4) 3
Any Related Severe TEAE	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
Any Investigator-reported TEAE	3 (10.7) 4	1 (3.4) 2	4 (14.8) 10	10 (7.4) 19	18 (8.2) 35
Deaths due to TEAE	0	0	0	0	0
Hospitalizations due to TEAE	1 (3.6) 1	0	0	2 (1.5) 2	3 (1.4) 3
Discontinuation due to TEAE	1 (3.6) -	0	0	3 (2.2) -	4 (1.8) -

出典：ISS Table 14.1.1
HAE：遺伝性血管性浮腫、ISR：注射部位反応関連事象、m：発現件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
被験者はカテゴリーごとに 1 回カウントした。
特に注目すべき有害事象は、治験実施計画書にて過敏症及び凝固異常（出血事象及び凝固能亢進事象）と定義した。特に注目すべき有害事象は治験責任医師が判断することとした。

表 2.7.4.2-48 治験責任医師が報告した特に注目すべき有害事象
（併合解析、本剤投与集団）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%) m	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%) m	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%) m	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%) m	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%) m
Any AESI		3 (10.7) 4	1 (3.4) 2	4 (14.8) 10	10 (7.4) 19	18 (8.2) 35
血液およびリンパ系障害	**Blood and lymphatic system disorders**	0	0	1 (3.7) 1	0	1 (0.5) 1
小球性貧血	Microcytic anaemia	0	0	1 (3.7) 1	0	1 (0.5) 1
胃腸障害	**Gastrointestinal disorders**	1 (3.6) 1	0	0	2 (1.5) 3	3 (1.4) 4
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
歯肉出血	Gingival bleeding	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
直腸出血	Rectal haemorrhage	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
上部消化管出血	Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (3.6) 1	0	0	0	1 (0.5) 1

表 2.7.4.2-48 治験責任医師が報告した特に注目すべき有害事象
（併合解析、本剤投与集団）（続き）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=28 n (%) m	300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks N=29 n (%) m	300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks N=27 n (%) m	Placebo ROs and Nonrollovers N=136 n (%) m	Lanadelumab-treated Population N=220 n (%) m
一般・全身障害および投与部位の状態	**General disorders and administration site conditions**	1 (3.6) 2	1 (3.4) 2	1 (3.4) 4	3 (2.2) 3	6 (2.7) 11
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	1 (3.4) 2	1 (3.7) 2	1 (0.7) 1	3 (1.4) 5
注射部位硬結	Injection site induration	1 (3.6) 2	0	0	0	1 (0.5) 2
注射部位炎症	Injection site inflammation	0	0	1 (3.7) 1	0	1 (0.5) 1
注射部位丘疹	Injection site papule	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
注射部位そう痒症	Injection site pruritus	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
注射部位反応	Injection site reaction	0	0	1 (3.7) 1	0	1 (0.5) 1
免疫系障害	**Immune system disorders**	0	0	1 (3.7) 2	4 (2.9) 4	5 (2.3) 6
過敏症	Hypersensitivity	0	0	1 (3.7) 2	4 (2.9) 4	5 (2.3) 6
神経系障害	**Nervous system disorders**	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
生殖系および乳房障害	**Reproductive system and breast disorders**	0	0	1 (3.7) 3	1 (0.7) 1	2 (0.9) 4
腟出血	Vaginal haemorrhage	0	0	1 (3.7) 3	1 (0.7) 1	2 (0.9) 4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**	0	0	0	1 (0.7) 6	1 (0.5) 6
鼻出血	Epistaxis	0	0	0	1 (0.7) 6	1 (0.5) 6
皮膚および皮下組織障害	**Skin and subcutaneous tissue disorders**	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.5) 1
血管障害	**Vascular disorders**	1 (3.6) 1	0	0	0	1 (0.5) 1
血栓症	Thrombosis	1 (3.6) 1	0	0	0	1 (0.5) 1

出典：ISS Table 14.1.2.1

AESI：特に注目すべき有害事象、m：発現件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）

被験者は器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。

特に注目すべき有害事象は、治験実施計画書にて過敏症及び凝固異常（出血事象及び凝固能亢進事象）と定義した。特に注目すべき有害事象は治験責任医師が判断することとした。

2）国内第 3 相試験

SHP643-302 試験

最終解析時点で、治験責任医師が報告した AESI を SHP643-302 試験　最終治験総括報告書 Table 14.3.2.5 に示した。

以下に、SMQ の定義による AESI について要約する。SMQ の定義による AESI の概要を表 2.7.4.2-49 に示した。

過敏症

最終解析時点で、SMQ の定義による過敏症関連事象は 4 例（33.3%）に 9 件報告された。その内訳は、化学物質アレルギー、アナフィラキシーショック、造影剤アレルギー、薬物過敏症、血管浮腫、接触皮膚炎、湿疹、そう痒症及び蕁麻疹（各 1 例に 1 件ずつ）であった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.11.1.1）。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.11.2.1）。いずれも軽度又は中等度であり、重度又は重篤な事象は報告されなかった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書 Table 14.3.1.11.3.1 及び Table 14.3.1.11.5.1）。

凝固異常（出血事象及び凝固能亢進事象）

最終解析時点で、SMQ の定義による出血事象は 1 例（8.3%）に 2 件報告された。その内訳は、歯肉出血及び挫傷（各 1 例に 1 件ずつ）であった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書 Table 14.3.1.10.1.1）。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.10.2.1）。いずれも軽度又は中等度であり、重度又は重篤な事象は報告されなかった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.10.3.1 及び Table 14.3.1.10.5.1）。

SMQ の定義による凝固能亢進事象は報告されなかった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.9.1.1）。

表 2.7.4.2-49　SMQ の定義による特に注目すべき有害事象の概要
（SHP643-302 試験、FAS）

Category	Lanadelumab 300 mg q2wks(a) N=12 n (%) m
Total Subject-time (months)	156.3
Total Number of Doses	299
Mean Number of Doses	24.9 (2.64)
Any AESI TEAE	4 (33.3) 11
Any Related AESI TEAE	0
Any Serious AESI TEAE	0
Any Related Serious AESI TEAE	0
Any Severe AESI TEAE	0
Any Related Severe AESI TEAE	0
Any Investigator-reported AESI TEAE	1 (8.3) 1
Deaths due to AESI TEAE	0
Hospitalizations due to AESI TEAE	0
Discontinuation due to AESI TEAE	0

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.12.4、Table 14.3.7.1 及び Table 14.3.1.8.1
AESI：特に注目すべき有害事象、FAS：full analysis set、m：事象件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、FAS の被験者数をもとに算出した。被験者数は治療群、カテゴリーごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。
重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。
有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、症例報告書で報告された HAE 発作として特定されなかった HAE 発作も含まれる。
特に注目すべき有害事象は、治験実施計画書にて過敏症及び凝固異常（出血事象及び凝固能亢進事象）と定義した。特に注目すべき有害事象は治験責任医師が判断することとした。
(a)　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。

（5）投与方法別の有害事象

1）海外第 3 相試験（DX-2930-04 試験）

DX-2930-04 試験では、適切なトレーニングを受け、手順を理解したことが確認された場合、自己投与の開始が許可された（2.7.4.1.1）。本剤の自己投与の安全性を評価するため、有害事象（HAE 発作関連事象を除く）を直近の投与方法別（「自宅での自己投与」、「治験実施施設での自己投与」又は「治験実施施設での治験スタッフによる投与」）に評価した。

投与回数は投与方法によって異なるため（自宅での自己投与 3,762 回、治験実施施設での自己投与 4,284 回、治験実施施設での治験スタッフによる投与 3,853 回）、投与あたりの事象発現率を評価する有害事象の解析を実施した（表 2.7.4.2-50）。全体として、自己投与に伴う有害事象の発現率は低く、忍容性は良好と考えられ、治験スタッフによる投与に伴う有害事象の発現率と同程度であった。

全被験者の投与あたりの有害事象発現率は、自宅での自己投与で 0.360、治験実施施設での自己投与で 0.375、治験実施施設での治験スタッフによる投与で 0.349 であった。重篤な有害事象、重度の有害事象及び有害事象による治験薬の投与中止の発現率は、いずれの投与方法でも低かった。

投与方法及び投与部位別の注射部位反応

注射部位反応関連事象の要約を投与方法別に表 2.7.4.2-51 に示した。投与あたりの注射部位反応関連事象の発現率は、自己投与と治験スタッフによる投与で同程度であった。全被験者における注射部位反応関連事象の発現率は、自宅での自己投与が 0.223、治験実施施設での自己投与が 0.203、治験実施施設での治験スタッフによる投与が 0.150 であった。治験責任医師が特に注目すべき有害事象として報告した注射部位反応関連事象は、治験実施施設での自己投与及び治験実施施設での治験スタッフによる投与でそれぞれ 3 件であった。自己投与と治験スタッフによる投与では投与部位が異なっており、本解析の交絡因子である可能性がある。治験スタッフは本剤を上腕に投与することが多かったが、自己投与の大部分は腹部に行われた（表 2.7.4.2-52）。

DX-2930-04 試験の安全性解析対象集団を用いて、投与方法（自宅での自己投与、治験実施施設での自己投与又は治験実施施設での治験スタッフによる投与）及び投与部位（腹部、大腿又は上腕）別に注射部位反応関連事象の発現状況を評価した（表 2.7.4.2-52）。自己投与の多くは腹部に投与され、腹部投与時の注射部位反応関連事象の発現率は、自己投与と治験スタッフによる投与で同程度であった。

投与方法別の注射部位反応関連事象の持続期間を表 2.7.4.2-53 に示した。全注射部位反応関連事象の持続時間の中央値は、自宅での自己投与が 0.02 時間（範囲：0～88.0 時間）、治験実施施設での自己投与が 0.08 時間（範囲：0～94.7 時間）、治験実施施設での治験スタッフによる投与が 0.10 時間（範囲：0～662.5 時間）であった。投与方法を問わず、注射部位反応関連事象の大半は持続時間が 0.5 時間以内であり、全注射部位反応関連事象のうち持続時間が 1 日以内の事象は 3 つの投与部位全体で 90.8%～94.8%であった。

表 2.7.4.2-50　投与方法別の有害事象（HAE 発作関連事象を除く）の概要（投与あたりの事象発現率）
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

Recent Administration Type	Self-administration at Home			Self-administration in Clinic			Study Staff Administration in Clinic		
Category	Lanadelumab RO Overall N=76 n (m)	Placebo RO + NROs N=136 n (m)	All Subjects Overall N=212 n (m)	Lanadelumab RO Overall N=76 n (m)	Placebo RO + NROs N=136 n (m)	All Subjects Overall N=212 n (m)	Lanadelumab RO Overall N=76 n (m)	Placebo RO + NROs N=136 n (m)	All Subjects Overall N=212 n (m)
Subject performing or receiving administration type	42	81	123	55	107	162	74	131	205
Total Number of Doses(a)	1253	2509	3762	1384	2900	4284	1294	2559	3853
Mean Number of Doses	29.8	31.0	30.6	25.2	27.1	26.4	17.5	19.5	18.8
Any TEAE	451 (0.360)	904 (0.360)	1355 (0.360)	407 (0.294)	1199 (0.413)	1606 (0.375)	522 (0.403)	822 (0.321)	1344 (0.349)
Any Related TEAE	260 (0.208)	555 (0.221)	815 (0.217)	158 (0.114)	696 (0.240)	854 (0.199)	133 (0.103)	317 (0.124)	450 (0.117)
Any Serious TEAE	1 (0.001)	3 (0.001)	4 (0.001)	2 (0.001)	11 (0.004)	13 (0.003)	7 (0.005)	7 (0.003)	14 (0.004)
Any Related Serious TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any Severe TEAE	4 (0.003)	11 (0.004)	15 (0.004)	4 (0.003)	24 (0.008)	28 (0.007)	7 (0.005)	19 (0.007)	26 (0.007)
Any Related Severe TEAE	0	0	0	0	1 (0.000)	1 (0.000)	0	4 (0.002)	4 (0.001)
Any Investigator-reported AESI	0	3 (0.001)	3 (0.001)	3 (0.002)	2 (0.001)	5 (0.001)	4 (0.003)	14 (0.005)	18 (0.005)
Deaths due to TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hospitalizations due to TEAE	1 (0.001)	3 (0.001)	4 (0.001)	2 (0.001)	11 (0.004)	13 (0.003)	7 (0.005)	7 (0.003)	14 (0.004)
Discontinuation due to TEAE	0	0	0	0	4 (0.001)	4 (0.001)	2 (0.002)	4 (0.002)	6 (0.002)

出典：ISS　Table 16.1.2

AESI：特に注目すべき有害事象、EDC：電子データキャプチャ、HAE：遺伝性血管性浮腫、m：対応する投与方法あたりの事象の発現件数（割合）、n：事象の発現件数、NRO：非ロールオーバー（被験者）、RO：ロールオーバー（被験者）、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

開始日の欠測又は部分欠如がある有害事象は含めなかった。

TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。

重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。

有害事象（HAE 発作関連事象を除く）は、EDC で報告された HAE 発作ではないと特定された有害事象のサブセットに含めた。

(a)　対応する投与方法で投与された投与回数の合計

表 2.7.4.2-51　投与方法別の注射部位反応関連事象の概要（投与あたりの事象発現率）
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

	All Subjects Overall (N=212)		
Subject performing or receiving administration type	Self-administration at Home	Self-administration in Clinic	Study Staff Administration
	N=123	N=162	N=205
Category	n (%) m	n (%) m	n (%) m
Total Number of Doses(a)	3762	4284	3853
Mean Number of Doses	30.6	26.4	18.8
Any ISR TEAE	840 (0.223)	868 (0.203)	579 (0.150)
Any Related ISR TEAE	811 (0.216)	844 (0.197)	428 (0.111)
Any Serious ISR TEAE	0	0	0
Any Related Serious ISR TEAE	0	0	0
Any Severe ISR TEAE	0	0	0
Any Related Severe ISR TEAE	0	0	0
Any Investigator-reported AESI	0	3 (0.001)	3 (0.001)
Deaths due to ISR TEAE	0	0	0
Hospitalizations due to ISR TEAE	0	0	0
Discontinuation due to ISR TEAE	0	0	0

出典：ISS　Table 16.3.2
AESI：特に注目すべき有害事象、EDC：電子データキャプチャ、ISR：注射部位反応関連事象、m：対応する投与方法あたりの事象の発現件数（割合）、n：事象の発現件数、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
開始日の欠測又は部分欠如がある有害事象は含めなかった。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。
重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。
有害事象（HAE 発作関連事象を除く）は、EDC で報告された HAE 発作ではないと特定された有害事象のサブセットに含めた。
注射部位反応関連事象は基本語が「注射部位」「適用部位」又は「投与部位」で始まる有害事象と定義した。
(a)　対応する投与方法で投与された投与回数の合計

表 2.7.4.2-52　直近の投与方法及び投与部位別の注射部位反応関連事象
（投与あたりの事象発現率）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

	All Subjects Overall (N=212)		
	Abdomen	Arm	Thigh
Most Recent Administration Type	n (m)	n (m)	n (m)
Self-administration At Home			
Total number of doses at administration location	3250	275	234
Any ISR TEAE	629 (0.194)	12 (0.044)	198 (0.846)
Self-administration In Clinic			
Total number of doses at administration location	3864	148	272
Any ISR TEAE	748 (0.194)	9 (0.061)	111 (0.408)
Study Staff Administration In Clinic			
Total number of doses at administration location	980	2745	128
Any ISR TEAE	193 (0.197)	356 (0.130)	30 (0.234)

出典：ISS　Table 16.5.2
ISR：注射部位反応関連事象、m：対応する投与方法あたりの事象の発現件数（割合）、n：事象の発現件数、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
開始日の欠測又は部分欠如がある有害事象は含めなかった。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
注射部位反応関連事象は基本語が「注射部位」「適用部位」又は「投与部位」で始まる有害事象と定義した。

表 2.7.4.2-53　投与方法別の注射部位反応関連事象の持続期間の要約
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

	All Subjects Overall (N=212)		
Subject performing or receiving administration type	Self-administration at Home n (%) m	Self-administration in Clinic n (%) m	Study Staff Administration in Clinic n (%) m
ISR Events Duration (hours)(a), n	574	741	515
Mean (SD)	1.79 (9.940)	1.46 (7.813)	3.42 (32.290)
Median	0.02	0.08	0.10
Min, Max	0.0, 88.0	0.0, 94.7	0.0, 662.5
ISR Event Duration Categories(b)			
Total Number of Events	840	865	577
≤1 day	763 (90.8)	820 (94.8)	530 (91.9)
0-0.5 hour	541 (64.4)	470 (54.3)	408 (70.7)
>0.5-1 hour	7 (0.8)	140 (16.2)	36 (6.2)
>1-12 hours	8 (1.0)	116 (13.4)	52 (9.0)
>12-24 hours	3 (0.4)	6 (0.7)	11 (1.9)
≤ 1 day – Unclear(c)	204 (24.3)	88 (10.2)	23 (4.0)
>1 day	77 (9.2)	45 (5.2)	47 (8.1)
>1-14 days	75 (8.9)	39 (4.5)	31 (5.4)
>14 days	2 (0.2)	6 (0.7)	16 (2.8)

出典：ISS　Table 16.7.1
ISR：注射部位反応関連事象、m：対応する投与方法あたりの事象の発現件数（割合）、n：事象の発現件数、SD：標準偏差
開始日の欠測又は部分欠如がある有害事象は含めなかった。
注射部位反応関連事象は基本語が「注射部位」「適用部位」又は「投与部位」で始まる有害事象と定義した。
(a)　発現及び消失の日時がわかる注射部位反応関連事象のみを対象とした。
(b)　割合は、注射部位反応関連事象の総発現数を基に算出した。
(c)　発現日及び消失日が同日で、発現及び／又は消失の時間が欠測である事象が該当する。

2）国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）

SHP643-302 試験の投与期間 B（Day 183～364）では、適切なトレーニングを受け、手順を理解したことが確認された場合、自己投与の開始が許可された。12 例中 7 例が投与期間 B の間に治験実施施設又はその他の場所で計 59 回自己投与した（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.7.3）。

投与期間 B（Day 183～364）における自己投与期間及び治験スタッフによる投与期間の有害事象の発現状況を検討した。自己投与期間の有害事象は 3 例（全体の 25.0%、自己投与した 7 例の 42.9%）に 11 件、治験スタッフによる投与期間の有害事象は 6 例（50.0%）に 55 件報告された。自己投与期間に報告された有害事象の内訳は、嘔吐、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、胸痛、化学物質アレルギー、造影剤アレルギー、転倒、熱傷及び月経困難症（各 1 例）であった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.13.1）。このうち、嘔吐、胸痛、化学物質アレルギー、造影剤アレルギー、転倒、熱傷及び月経困難症については、治験薬との因果関係が否定された（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Listing 16.2.7.3）。

（6）DX-2930-04 試験における長期予防的治療の漸減期及び移行時の有害事象

DX-2930-04 試験では、試験参加前に LTP を受けていた非ロールオーバー被験者は、LTP を安全に中止するために、最長 3 週間（C1-INH は 2 週間、経口療法は更に 1 週間）の間に LTP の使用を漸減した（漸減期）。したがって、この期間中、被験者は LTP と本剤投与の両方を受けていた。非ロールオーバー被験者で LTP を受けていた被験者 64 例の大部分は C1-INH 単独で使

用しており（53 例）、経口療法（9 例）や C1-INH 及び経口療法の併用投与（2 例）を受けていた被験者は少数であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.1.3.3）。

漸減期を設けた 33 例について、漸減期では非漸減期と比較して本剤の投与回数が少なく〔漸減期：計 42 回（被験者あたり平均 1.3 回）、非漸減期：計 5,944 回（被験者あたり平均 57.7 回）〕、有害事象の観察期間も短い（漸減期：0.96 人年、非漸減期：231.78 人年）ことから（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1.14）、漸減期に得られた安全性データを解釈する際はこれらに留意する必要がある。

観察期間が短い漸減期に観察された有害事象プロファイルは全体的に良好であり、その発現率は、より観察期間の長い非漸減期の発現率よりも低かった。

LTP を受けていた非ロールオーバー被験者 64 例のうち漸減期を設けた 33 例は、この期間中に本剤 300 mg q2wks 投与と LTP を併用していた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書 Table 14.3.1.1.14）。漸減期を設けた被験者 33 例のうち 14 例（42.4%）が漸減期に有害事象を発現し、12 例（36.4%）で治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象が 2 例（6.1%）に 2 件、治験責任医師が報告した AESI が 1 例（3.0%）に 1 件、有害事象による中止が 1 例（3.0%）に 1 件報告された。これらの被験者はいずれも経口療法歴を有していた。中止に至った有害事象は過敏症であった〔2.7.4.2.1.4 (1) 1）〕。漸減期の間に重篤な有害事象及び入院が必要な有害事象は認められなかった。

有害事象の発現率は非漸減期の方が高かった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書 Table 14.3.1.1.14）。非漸減期の間、被験者の 97.1%（100/103 例）で有害事象が報告され、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は被験者の 61.2%（63/103 例）で報告された。重度の有害事象（20.4%）、重篤な有害事象（8.7%）及び治験責任医師が報告した AESI（3.9%）の発現率も、漸減期よりも高かった。

同様に、HAE 発作の発現率も非漸減期で漸減期より高かった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.9.1.3）。漸減期には、漸減期を設けた被験者 33 例のうち 10 例（30.3%、非ロールオーバー被験者全体の 9.7%）が HAE 発作の有害事象を計 11 件報告した。重篤又は重度の HAE 発作はなかった。非漸減期には、被験者の 64.1%（66/103 例）が HAE 発作の有害事象を計 561 件報告し、重篤な HAE 発作は 1 例に 1 件、重度の HAE 発作は 19.4%（20 例、75 件）に報告された。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 副作用

海外第 3 相ピボタル二重盲検試験（DX-2930-03 試験）で報告された全ての有害事象の集計レビューから、Shire 社の医学専門家が副作用を特定した（2.7.4.1.1）。

DX-2930-03 試験で発現した副作用を表 2.7.4.2-54 に示した。HAE 患者で本剤投与に伴い最も多く報告された副作用は、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位内出血などの注射部位反応関連事象であった。

これらの注射部位反応関連事象のうち、90.6%（注射部位反応関連事象を発現した 139 例中 126 例）の事象は軽度であり、92.2%は発現後 1 日以内に消失し、持続時間の中央値は 0.07 時間（4.2 分）であった〔2.7.4.2.1.4（3）〕。

DX-2930-03 試験を完了後に第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）に移行した 1 例に過敏症関連事象が認められた（軽度 1 件及び中等度 1 件、過敏症の症状として舌のそう痒、不快感及びピリピリ感）。当該被験者ではその他に乾性咳嗽及び頭痛の症状が認められたが、一貫した報告でなく非特異的な事象であり、治験薬の投与や治験手順に対する不安が原因である可能性が高いと治験責任医師が説明したため、副作用の過敏症には含めなかった。

DX-2930-04 試験で得られた安全性データは、DX-2930-03 試験の安全性データと一致していた。

表 2.7.4.2-54　本剤の海外第 3 相プラセボ対照試験でみられた副作用
（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

			Lanadelumab			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo N=41 n (%)	150 mg q4wks N=28 n (%)	300 mg q4wks N=29 n (%)	300 mg q2wks N=27 n (%)	Overall N=84 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**General disorders and administration site conditions**					
注射部位反応(a)	Injection site reactions(a)	14 (34.1)	16 (57.1)	13 (44.8)	15 (55.6)	44 (52.4)
免疫系障害	**Immune system disorders**					
過敏症(b)	Hypersensitivity(b)	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.2)
臨床検査	Investigations					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (3.4)	1 (3.7)	2 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	0	1 (3.4)	1 (3.7)	2 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	**Musculoskeletal and connective tissue disorders**					
筋肉痛	Myalgia	0	1 (3.6)	0	3 (11.1)	4 (4.8)
神経系障害	**Nervous system disorders**					
浮動性めまい	Dizziness	0	1 (3.6)	3 (10.3)	1 (3.7)	5 (6.0)
皮膚および皮下組織障害	**Skin and subcutaneous tissue disorders**					
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	0	1 (3.6)	0	1 (3.7)	2 (2.4)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与
割合は、安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。
器官別大分類は MedDRA の国際合意順に提示した。
(a) 注射部位反応には以下の基本語を含めた：注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位不快感、注射部位血腫、注射部位出血、注射部位そう痒症、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位知覚異常、注射部位反応、注射部位熱感、注射部位浮腫及び注射部位発疹
(b) 過敏症には、舌のそう痒、不快感及びピリピリ感を含めた。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

本剤の臨床試験では、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、以下の事象の叙述を治験総括報告書に含めた（表 2.7.4.2-55）。また、死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は 2.7.6 補遺 1 に添付した。

表 2.7.4.2-55　被験者の叙述

	DX-2930-03 試験	DX-2930-04 試験	DX-2930-01 試験	DX-2930-02 試験	SHP643-101 試験	SHP643-302 試験
治療下で発現した重篤な有害事象（死亡を含む）	5.3.5.1-1 Section 14.3.3	5.3.5.2-1 Section 14.3.3	NA	5.3.3.2-1 Section 14.3.3	NA	5.3.5.2-2 Section 14.3.3
有害事象による治験薬の永続的な投与中止	5.3.5.1-1 Section 14.3.3	5.3.5.2-1 Section 14.3.3	NA	NA	NA	NA
妊娠	NA	5.3.5.2-1 Section 14.3.3	NA	NA	NA	NA
特に注目すべき有害事象	5.3.5.1-1 Section 14.3.3	5.3.5.2-1 Section 14.3.3	－	－	－	5.3.5.2-2 Section 14.3.3
ADA 産生	5.3.5.1-1 Section 14.3.3	5.3.5.2-1 Section 14.3.3	－	NA	－	NA
肝酵素の上昇(a)	5.3.5.1-1 Section 14.3.3 及び／又は Section 12.4.2.4	5.3.5.2-1 Section 14.3.3 及び／又は Section 12.4.2.2	－	－	－	NA

NA：該当せず、－：作成（評価）せず

(a)　基準値下限の 3 倍を超える ALT の上昇又は ULN の 2 倍を超える総ビリルビンの上昇と定義した。第 3 相試験でのみ作成した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

（1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験

DX-2930-03 試験では、血液学的検査、凝固検査、血液生化学検査及び尿検査において基準値範囲内から異常値への臨床的に意味のある変動に、安全性シグナルや傾向は特定されなかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　12.4）。

血液学的検査

投与前及び投与期間の血液学的検査パラメータ値（LLN 未満又は ULN 超）を DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table r2609.4.2 に示した。プラセボ投与群及び本剤投与群の全被験者（100%）で、投与前及び投与期間中の値は基準値範囲内であった。パラメータの投与前値から低値又は高値への変動を DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table r2609.4.1 に示す。投与期間中、血液学的検査パラメータの投与前値から低値又は高値への変動は認められなかった。

凝固検査

本剤投与例では、プラセボ投与例と比較して、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及びその他の凝固パラメータがわずかに増加する傾向が認められた（ただし、概ね基準値範囲内であった）。これは、本剤の活性型血漿カリクレイン阻害作用から予測されるオンターゲット作用であると考えられた。すなわち、本剤の活性型血漿カリクレイン阻害作用により、HAE 患者の血漿カリクレイン活性を健康成人と同程度に低下させる[2][3]ことにより、第 XII 因子の

活性化が抑制された結果、わずかに（平均 6 秒未満）aPTT が増加したと考えられた（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 16.2.8.2）。

凝固パラメータの投与前値（ベースライン値）から高値（ULN の 1.5 倍超）への変動を表 2.7.4.3-1 に示した。

投与前及び投与期間中、プラセボ投与群の全例（100%）及び本剤投与群の 84 例中 83 例（98.8%）で、aPTT（秒）は ULN の 1.5 倍以下であった。本剤 300 mg q2wks 投与群の 1 例（1.2%）は aPTT が ULN の 1.5 倍を上回った。プラセボ投与群全例（100%）及び本剤投与群全例（100%）で、投与前及び投与期間中のプロトロンビン時間国際標準比（INR）は ULN の 2 倍以下であった。投与期間中にプロトロンビン時間が ULN の 1.5 倍を上回った被験者は、プラセボ投与群で 41 例中 3 例（7.3%）、本剤投与群全体で 84 例中 5 例（6.0%）であった〔本剤 150 mg q4wks 投与群の 28 例中 2 例（7.1%）、本剤 300 mg q4wks 投与群の 29 例中 1 例（3.4%）、本剤 300 mg q2wks 投与群の 27 例中 2 例（7.4%）〕（表 2.7.4.3-1）。

表 2.7.4.3-1　投与群ごとの凝固パラメータの最大値の変動
（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

	Placebo (N=41) Pretreatment		Lanadelumab Total (N=84) Pretreatment	
Parameter Post-treatment	≤1.5 x ULN n (%)	>1.5 x ULN n (%)	≤1.5 x ULN n (%)	>1.5 x ULN n (%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)				
≤1.5 x ULN	41 (100.0)	0	83 (98.8)	0
>1.5 x ULN	0	0	1 (1.2)	0
Prothrombin International Normalized Ratio				
≤2 x ULN	41 (100.0)	0	84 (100.0)	0
>2 x ULN	0	0	0	0
Prothromin Time (sec)				
≤1.5 x ULN	37 (90.2)	1 (2.4)	79 (94.0)	0
>1.5 x ULN	3 (7.3)	0	5 (6.0)	0

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table r2609.3.1.
n：被験者数、Sec：秒、ULN：基準値上限
割合は、試験期間中に欠測値がない安全性解析対象集団を基に算出した

血液生化学検査

肝機能関連の生化学検査

肝機能関連生化学検査の投与前値から高値（ULN の 1～3 倍未満、ULN の 3～5 倍、ULN の 5 倍超）への変動を表 2.7.4.3-2 に示した。

投与前の ALT 又は AST が ULN の 1～3 倍未満であった被験者の割合は本剤投与群でプラセボ投与群よりも高かったが、投与期間中に認められた投与前値からの ALT/AST 値の変動は両投与群間で概ね同程度であった。

投与前に ALT が ULN の 1～3 倍未満であった被験者の割合は、本剤投与群（21.4%）でプラセボ投与群（9.8%）より高かった。投与前の ALT が ULN の 1～3 倍未満又は 3～5 倍であった本剤投与群 6 例（7.1%）は、投与期間中は基準値に回復した。投与期間中、本剤投与群の 84

例中 3 例（3.6%）は ALT が ULN の 3～5 倍（2 例）又は ULN の 5 倍超（1 例）に変動し、1 例（1.2%）は投与前から変わらず ULN の 3～5 倍の高値を維持した。

投与前に ULN の 1～3 倍未満の AST 増加が認められた被験者の割合は、本剤投与群（10.7%）でプラセボ投与群（4.9%）より高かった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table r2609.1.2）。本剤投与群の 84 例中 2 例（2.4%）で投与期間中に AST が ULN の 3 倍以上に変動した（本剤 150 mg q4wks 投与群 1 例及び本剤 300 mg q4wks 投与群 1 例）。投与前に AST が ULN の 1～3 倍未満であった本剤投与例 5 例は、投与後に AST が基準値に回復した。

投与期間中に ALP が ULN の 1～3 倍未満となった被験者の割合は、本剤投与群（7.1%）でプラセボ投与群（2.4%）より高かった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table r2609.1.2）。プラセボ投与群の 1 例は、投与期間中に ALP が ULN の 3 倍以上に変動した。

本剤投与群全例（100%）及びプラセボ投与群全例（100%）で、投与前及び投与期間中の総ビリルビン値は ULN の 2 倍以下であった。

表 2.7.4.3-2　肝機能値の最大値の変動（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

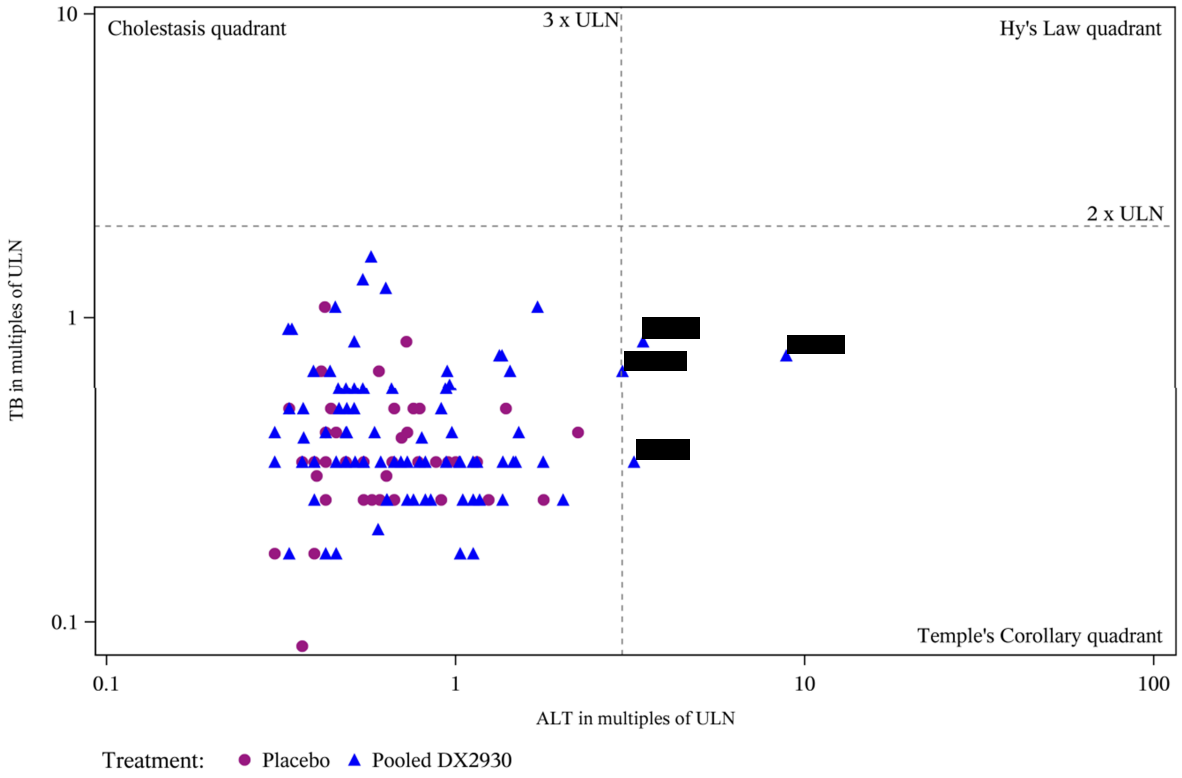
	Placebo (N=41) Pretreatment				Lanadelumab Total (N=84) Pretreatment			
Parameter Post-treatment	Normal n (%)	1-<3 x ULN n (%)	3-5 x ULN n (%)	>5 x ULN n (%)	Normal n (%)	1-<3 x ULN n (%)	3-5 x ULN n (%)	>5 x ULN n (%)
ALT (U/L)								
Normal	33 (80.5)	2 (4.9)	0	0	54 (64.3)	5 (6.0)	1 (1.2)	0
1-<3 x ULN	4 (9.8)	2 (4.9)	0	0	9 (10.7)	11 (13.1)	0	0
3-5 x ULN	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
>5 x ULN	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
AST (U/L)								
Normal	36 (87.8)	2 (4.9)	0	0	68 (81.0)	5 (6.0)	0	0
1-<3 x ULN	3 (7.3)	0	0	0	6 (7.1)	3 (3.6)	0	0
3-5 x ULN	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
>5 x ULN	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
ALP (U/L)								
Normal	39 (95.1)	0	0	0	78 (92.9)	0	0	0
1-<3 x ULN	1 (2.4)	0	0	0	2 (2.4)	4 (4.8)	0	0
3-5 x ULN	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
>5 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo (N=41) Pretreatment		Lanadelumab Total (N=84) Pretreatment	
Parameter Post-treatment	≤2 x ULN n (%)	>2 x ULN n (%)	≤2 x ULN n (%)	>2 x ULN n (%)
Bilirubin (mg/dL)				
≤2 x ULN	41 (100.0)	0	84 (100.0)	0
>2 x ULN	0	0	0	0

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table r2609.1.1.

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、n：被験者数、ULN：基準値上限

また、eDISH の事後解析を実施し、Hy's Law の基準（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に適合する被験者の有無を評価した。本試験では、Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった（図 2.7.4.3-1）。eDISH プロットの右下部に本剤投与例 4 例が認められた（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 1 例）。4 例全てに、ULN の 3 倍を上回る無症候性で一過性の ALT 増加が認められたが、関連する肝損傷の臨床症状は認められなかった。このうち 3 例の ALT 増加は、治験責任医師により臨床的な意味はないと判断され、DX-2930-03 試験を完了して DX-2930-04 試験に移行したが、その後 ALT 増加は認められなかった。残りの 1 例の ALT 増加は治験薬と関連のある重度の有害事象と判断され、治験薬の投与及び試験を中止した。これらの被験者の臨床像は、脂肪肝又は脂肪肝と推定される疾患、代謝症候群、肥満及び／又は肝毒性を有する薬剤（ダナゾールなど）の使用などの、肝臓の既往歴を含む広範な併存疾患の一つであった。



出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure r2609.5
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、eDISH：重篤な薬物性肝障害の評価、TB：総ビリルビン、ULN：基準値上限

図 2.7.4.3-1　投与期間中の ALT 最大値と総ビリルビン最大値の関係（eDISH プロット）（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

その他の血液生化学パラメータ

プラセボ投与群及び本剤投与群の全被験者（100%）で、投与前及び投与期間中の血液生化学検査値（血糖、カリウム、尿素窒素）は基準値範囲内であった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table r2609.2.2）。投与期間中、投与前値（基準値）から低値又は高値への変動は認められなかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table r2609.2.1）。本剤 300 mg q2wks 投与群の 27 例中 2 例（7.4%）で、血中クレアチニンの投与前値が ULN の 1.5 倍を上回っていた。投

与期間中、1 例は血中クレアチニンが基準値となったが、もう 1 例は ULN の 1.5 倍を上回る高値が持続した。本剤 300 mg q4wks 投与群の 29 例中 1 例(3.4%)では、血中クレアチニン値(mg/dL)が投与前に基準値（ULN の 1.5 倍以下）であったが投与期間中に高値（ULN の 1.5 倍超）へ変動した（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table r2609.2.1）。

臨床検査値の有害事象

有害事象として報告された臨床検査結果を表 2.7.4.3-3 に要約した。本剤 300 mg q4wks 投与群の 1 例及び本剤 300 mg q2wks 投与群の 1 例で、AST 増加と ALT 増加の有害事象が同時に報告された。

本剤 150 mg q4wks 投与群の 1 例及び本剤 300 mg q4wks 投与群の 1 例で、血中クレアチニン増加が各 1 件報告された。いずれも軽度であった。

本剤 300 mg q2wks 投与群の 1 例で、国際標準比増加及びプロトロンビン時間延長が同時に報告された。いずれの事象も軽度であり、治験薬との関連はなく、後遺症なく回復した。

プラセボ投与群の 1 例に中等度のプロトロンビン時間延長が認められ、治験薬投与と同日（Day 57）に発現し、治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.4.3-3　投与期間中（Day 0～182）に本剤投与群で有害事象として報告された臨床検査値（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

			Lanadelumab			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo N=41 n (%) m	150 mg q4wks (N=28) n (%) m	300 mg q4wks (N=29) n (%) m	300 mg q2wks (N=27) n (%) m	Total (N=84) n(%) m
臨床検査	Investigations					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (3.4) 1	1 (3.7) 2	2 (2.4) 3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	0	1 (3.4) 1	1 (3.7) 2	2 (2.4) 3
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	0	1 (3.6) 1	1 (3.4) 1	0	2 (2.4) 2
国際標準比増加	International normalised ratio increased	0	0	0	1 (3.7) 1	1 (1.2) 1
プロトロンビン時間延長	Prothrombin time prolonged	1 (2.4) 1	0	0	1 (3.7) 1	1 (1.2) 1

出典：　DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.1
m：発現件数、n：有害事象を発現した被験者数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与

DX-2930-04 試験

血液学的検査

被験者 212 例中 6 例（2.8%）で好中球数が投与前値（LLN の 0.5 倍以上）から LLN の 0.5 倍未満に低下した〔ロールオーバー被験者 1 例（0.9%）、非ロールオーバー被験者 5 例（4.9%）〕。また、非ロールオーバー被験者 1 例（1.0%）で好酸球数が投与前値（ULN の 4 倍以内）から ULN の 4 倍超に増加した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.4.1.4）。

SOC「臨床検査」として報告された有害事象のうち、好中球数減少の 2 件は治験薬との因果関係が否定されなかった（表 2.7.4.3-4）。

表 2.7.4.3-4　器官別大分類「臨床検査」で報告された有害事象（血液学的検査関連）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類： 臨床検査 基本語	System Organ Class: Investigations Preferred Term	Severity	Rollover Subjects N=109 n (%)	Nonrollover Subjects N=103 n (%)	Total N=212 n (%)
ヘマトクリット減少	Haematocrit decreased	Mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	Mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	Mean cell haemoglobin concentration decreased	Mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
平均赤血球ヘモグロビン減少	Mean cell haemoglobin decreased	Mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
平均赤血球容積減少	Mean cell volume decreased	Mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
単球数増加	Monocyte count increased	Mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	Mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
血小板数減少	Platelet count decreased	Mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
赤血球数減少	Red blood cell count decreased	Mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
血沈亢進	Red blood cell sedimentation rate increased	Moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
白血球数減少	White blood cell count decreased	Mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 51
n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
割合は、安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。
被験者は基本語ごとに最大重症度に 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始後に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

凝固検査

凝固検査の異常値は少数の被験者で認められた。212 例中 9 例で投与後に aPTT 高値（ベースラインでは 0 例）が、4 例で投与後に INR 高値（ベースラインでは 1 例）が、9 例で投与後にプロトロンビン時間高値（ベースラインでは 4 例）がみられた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.4.2.4）。SOC「臨床検査」として報告された有害事象（凝固検査関連）を表 2.7.4.3-5 に示した。

表 2.7.4.3-5　器官別大分類「臨床検査」で報告された有害事象（凝固検査関連）
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類： 臨床検査 基本語	System Organ Class: Investigations Preferred Term	Severity	Rollover Subjects N=109 n (%)	Nonrollover Subjects N=103 n (%)	Total N=212 n (%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Activated partial thromboplastin time prolonged	Mild	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
国際標準比増加	International normalised ratio increased	Mild	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
プロトロンビン量増加	Prothrombin level increased	Mild	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)

出典： DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 55

肝機能関連の生化学検査

ベースライン時に認められた主な肝機能関連の生化学検査値異常（増加）は、ALT では ULT の 1～3 倍未満が 30 例（14.2%）、5 倍超が 1 例（0.5%）、AST では ULN の 1～3 倍未満が 12 例（5.7%）、ALP では ULN の 1～3 倍未満が 13 例（6.1%）であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.4.3.4）。投与後の顕著な変動を以下に示した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 52）。

- ALT：投与前に正常（ULN 以下）であった被験者のうち、53 例（25.0%）は投与後に ULN の 1～3 倍未満に、6 例（2.8%）は投与後に ULN の 3～5 倍に、1 例（0.5%）は投与後に ULN の 5 倍超に変動した。さらに、2 例（0.9%）は投与前に ULN の 1～3 倍未満であったのが投与後に 5 倍超に変動した。
- AST：投与前に正常（ULN 以下）であった被験者のうち、47 例（22.2%）は投与後に ULN の 1～3 倍未満に、6 例（2.8%）は投与後に ULN の 3～5 倍に、1 例（0.5%）は投与後に ULN の 5 倍超に変動した。さらに、1 例（0.5%）は投与前に ULN の 1～3 倍未満であったのが投与後に ULN の 3～5 倍に、もう 1 例（0.5%）は投与前に ULN の 1～3 倍未満であったのが投与後に ULN の 5 倍超に変動した。
- ALP：投与前に正常（ULN 以下）であった被験者のうち、24 例（11.3%）は投与後に ULN の 1～3 倍未満に変動した。さらに、1 例（0.5%）は投与前に ULN の 1～3 倍未満であったのが投与後に ULN の 3～5 倍に変動した。
- ビリルビン：投与前に正常（ULN 以下）であった被験者のうち、2 例（0.9%）は投与後に ULN の 2 倍超に変動した。

SOC「臨床検査」として報告された有害事象（肝機能関連）を表 2.7.4.3-6 に示した。重篤な有害事象はなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.7.1.1）。5 例は肝機能関連の有害事象により本剤の投与を中断又は中止した。その内訳は、ALT 増加及び AST 増加の 4 例と肝酵素上昇の 1 例であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Listing 14.3.2.3）。

表 2.7.4.3-6　器官別大分類「臨床検査」で報告された有害事象（肝機能関連）
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

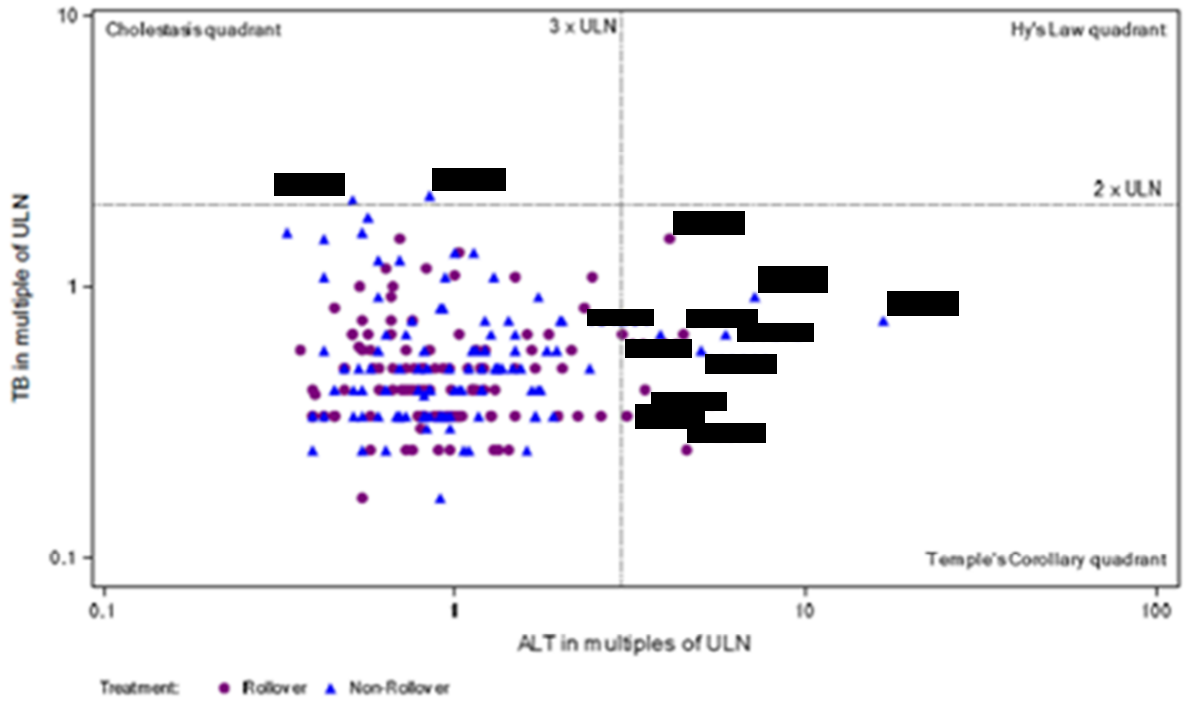
器官別大分類： 臨床検査 基本語	System Organ Class: Investigations Preferred Term	Severity	Rollover Subjects N=109 n (%)	Nonrollover Subjects N=103 n (%)	Total N=212 n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	Mild	3 (2.8)	2 (1.9)	5 (2.4)
		Moderate	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (0.9)
		Severe	0	3 (2.9)	3 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	Mild	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)
		Moderate	0	2 (1.9)	2 (0.9)
		Severe	0	2 (1.9)	2 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	Mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	Severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	Liver function test increased	Mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)

出典： DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.3.1
n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：試験治療下に発現した有害事象
割合は、安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。
被験者は基本語ごとに最大重症度に 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

本試験における本剤の肝機能関連の安全性プロファイルを評価するため、eDISH 解析を実施した（図 2.7.4.3-2）。Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。11 例（ロールオーバー被験者 6 例、非ロールオーバー被験者 5 例）では、ALT の最大値が ULN の 3 倍超であったが総ビリルビンは上昇しなかった。非ロールオーバー被験者 2 例では、総ビリルビンの最大値が ULN の 2 倍超であったが ALT は上昇しなかった。

これらの被験者の一般的な臨床像は、脂肪肝又は脂肪肝と推定される疾患、肝腺腫切除、代謝症候群、肥満、肝毒性を有する薬剤（ダナゾールなど）の使用など、肝臓の既往歴を含む広範な併存疾患の一つであった。ベースラインのアミノトランスフェラーゼ値及び本剤投与後のアミノトランスフェラーゼ増加の発現との相関はないと考えられたが、ベースラインのアミノトランスフェラーゼが異常値であった被験者では、投与後に一貫して増加する可能性が高かった。

ビリルビン増加（主に間接型）が認められた 2 例のうち 1 例は併存症のジルベール症候群と一致していた。



出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Figure 14.3.4.3.4
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、eDISH：重篤な薬物性肝障害の評価、TB：総ビリルビン、ULN：基準値上限

図 2.7.4.3-2　投与期間中の ALT 最大値と総ビリルビン最大値の関係（eDISH プロット）（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

その他の血液生化学パラメータ

全体として、正常から高値にシフトした被験者はわずかであった（ロールオーバー被験者 2 例、非ロールオーバー被験者 4 例）。また、1 例（0.5%）では血中クレアチニンがベースラインの高値から基準値内に変動し、もう 1 例（0.5%）は血中クレアチニンがベースラインも投与後も高値のままであった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.4.3.6）。

4 例ではグルコースがベースラインの基準値内から異常値に変動した。うち 3 例（1.4%）は、高値（ULN の 3.5 倍超）に、1 例（0.5%）は低値（LLN の 0.6 倍未満）に変動した（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.4.3.6）。

SOC「臨床検査」として報告された有害事象（その他の血液生化学検査）を表 2.7.4.3-7 に示した。

表 2.7.4.3-7　器官別大分類「臨床検査」で報告された有害事象（その他の血液生化学検査）
（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類： 臨床検査 基本語	System Organ Class: Investigations Preferred Term	Severity	Rollover Subjects N=109 n (%)	Nonrollover Subjects N=103 n (%)	Total N=212 n (%)
血中クロール減少	Blood chloride decreased	Mild	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	Mild	6 (5.5)	2 (1.9)	8 (3.8)
		Moderate	1 (0.9)	3 (2.9)	4 (1.9)
血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	Mild	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (0.9)
		Moderate	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (0.9)
血中鉄減少	Blood iron decreased	Mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
血中リン減少	Blood phosphorus decreased	Mild	2 (1.8)	0	2 (0.9)
血中ナトリウム増加	Blood sodium increased	Mild	1 (0.9)	0	1 (0.5)
血中テストステロン減少	Blood testosterone decreased	Moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
血中尿酸増加	Blood uric acid increased	Mild	2 (1.8)	2 (1.9)	4 (1.9)
		Moderate	1 (0.9)	0	1 (0.5)

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.3.1.
n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：試験治療下に発現した有害事象
割合は、安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。
被験者は基本語ごとに最大重症度に 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。

（2）第 1 相試験

DX-2930-01 試験

概して、血液学的検査値、血液生化学検査値、凝固検査値及び尿検査値の経時変化は軽微かつ一過性であり、投与群間で均衡がとれていた（DX-2930-01 試験　治験総括報告書　12.4.2.1）。特定のパラメータに変化が認められた被験者の割合は投与群間で同程度であった。

本剤 1.0 mg/kg 投与群の 1 例で、ALT/AST 上昇が認められたが、時間的経過等から本剤との因果関係は否定された。

臨床的に意味のある臨床検査所見について、プラセボ投与例と本剤投与例で意味のある差を示すエビデンスは認められなかった。

DX-2930-02 試験

DX-2930-02 試験では、血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び尿検査の各項目に臨床的に意味のあるベースラインからの平均変化量は認められなかった（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.4.1.1、Table 14.3.4.2.1、Table 14.3.4.3.1 及び Table 14.3.4.4）。

血液学的検査、血液生化学検査又は凝固検査パラメータのベースラインからの臨床的に意味のある変化に関して、重要な安全性シグナルは特定されなかった（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.4.1.2、Table 14.3.4.2.2 及び Table 14.3.4.3.2）。

臨床検査値異常は、臨床的徴候若しくは症状を伴う場合、又は医学的介入を必要とする場合を除き、通常は有害事象とはみなされなかった。血液生化学検査値異常が 3 例に、尿検査値異常が 2 例に認められ、臨床的に意味があると判断された（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　12.4.2.3）。これらの事象はいずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。また、7 例の被験者で ALT の上昇がみられたが、いずれも臨床的に有意ではなく、本剤との関連も認

められなかった（5.3.5.4　Review of Lanadelumab (DX-2930) Hepatic Events in Phase 3 Hereditary Angioedema (HAE) Prevention Studies）。

SHP643-101 試験

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の結果は、概していずれの検査ポイントでも民族間で同様であり、検査値のほとんどは基準値内であった（SHP643-101 試験　治験総括報告書　10.4.1 及び 10.4.2）。事前に定義した基準に基づき臨床的に重要であると判断された結果はわずかであった（SHP643-101 試験　治験総括報告書　10.4.3）。治験責任医師が有害事象として報告した臨床検査値異常はなかった（SHP643-101 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.7.1）。

（3）国内第 3 相試験

SHP643-302 試験

SHP643-302 試験では、最終解析時点で血液学的検査及び凝固検査の各項目に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.4.4.1 及び Table 14.3.4.4.3）。

血液生化学検査では、肝機能値の変動はわずかであり、基準値の 3 倍超の ALT 及び AST、並びに 2 倍超のビリルビン増加はみられなかった。1 例で臨床的に意味のある血糖値の高値及びナトリウムの低値がみられたが、いずれもベースライン時から異常値を示していた（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.4.4.2）。

尿検査では、血液生化学検査で臨床的に意味のある変動を示した 1 例で尿糖、尿中亜硝酸塩及び尿蛋白の臨床的に意味のある異常値が発現した。尿糖はベースラインから高値であった。また、尿中亜硝酸塩陽性は一過性であった。尿蛋白はベースラインから陽性であり、試験期間を通じて断続的に陽性が認められた（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.4.4.4）。当該被験者は、2 型糖尿病、高血圧、肥満などの複数の合併症を有していた（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Listing 16.2.4.3）。

SOC「臨床検査」として報告された有害事象はなかった（表 2.7.4.2-16）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

（1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験

DX-2930-03 試験では、バイタルサインのベースラインからの平均変化量又は基準値から異常値へのカテゴリー変化に関して、重要な安全性シグナルは特定されなかった。

本剤 300 mg q4wks 投与群の 1 例及びプラセボ投与群の 1 例で基準値範囲外の体温低下が 1 件報告され（それぞれ 34.6°C 及び 34.3°C）、治験責任医師により臨床的に意味がある変化と判断された（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.4.5.3）。また、本剤 150 mg q4wks 投与群の 1 例で血圧上昇の有害事象が 1 件報告された（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.1）。有害事象が報告された日の拡張期血圧（91 mmHg）及び収縮期血圧（124 mmHg）はベースライン値の範囲内であった。

DX-2930-04 試験

試験期間を通じてバイタルサインの平均値に顕著な傾向は認められなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.4.5.1）。ロールオーバー被験者 1 例で Day 14 の呼吸数（26 回／分）が臨床的に意味のある変化と判断されたが、それ以外に臨床的に意味のあるバイタルサインの変化はみられなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.4.5.2 及び Listing 16.2.8.5）。

（2）第 1 相試験

DX-2930-01 試験では、治験責任医師が臨床的に意味があると判断したバイタルサインの異常又は変化は報告されなかった（DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Table 14.3.5 及び Listing 16.2.9.1）。

DX-2930-02 試験では、バイタルサインの臨床的に意味のあるベースラインからの平均変化量又は基準値から異常値への変化に関して、重要な安全性シグナルは特定されなかった（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.5.1 及び Table 14.3.5.2）。試験期間中、臨床的に意味のある異常なバイタルサイン値が認められた被験者はいなかった（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.8.6）。

SHP643-101 試験では、全体として、心拍数、体温、血圧（収縮期及び拡張期）のベースラインからの変化は小さかった（SHP643-101 試験　治験総括報告書　Table 14.3.5.1 及び Listing 16.2.8.2.1）。民族間に臨床的に意味のある違いはみられなかった。

（3）国内第 3 相試験

SHP643-302 試験

SHP643-302 試験では、最終解析時点で、1 例で臨床的に意味のある血圧（収縮期及び拡張期）の高値がみられたが、当該被験者は高血圧の合併症を有しており、ベースラインも高値であった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.5.3、Listing 16.2.4.3 及び Listing 16.2.8.6）。

2.7.4.4.2 身体検査

（1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験

DX-2930-03 試験では、投与期間中、臨床的に意味のある身体検査異常又は基準値から異常値へのカテゴリー変化に関して重要な安全性シグナルは特定されなかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.4.7.1 及び Table 14.3.4.7.2）。

DX-2930-04 試験

DX-2930-04 試験では、投与期間中、臨床的に意味のある身体検査異常又は基準値から異常値へのカテゴリー変化に関して重要な安全性シグナルは特定されなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.4.7.1）。

（2）第 1 相試験

DX-2930-01 試験では、本剤 0.1 mg/kg 投与群の 1 例で Day 14 に上気道感染及び軽度の後部紅斑が報告され、臨床的に意味があると判断された。本事象は、治験薬と関連のない軽度の上気道感染の有害事象として報告され、Day 10 に発現し、Day 18 に回復した。

本剤又はプラセボの投与を受けた被験者のいずれにおいても、その他に治験責任医師により臨床的に意味があると判断された身体検査異常は認められなかった（DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.9.3）。

DX-2930-02 試験では、臨床的に意味のある身体検査異常又は変化に関して重要な安全性シグナルは特定されなかった（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.8.7）。

SHP643-101 試験では、臨床的に意味のある身体検査異常又は変化に関して重要な安全性シグナルは特定されなかった（SHP643-101 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.8.2.1）。

（3）国内第 3 相試験

SHP643-302 試験

SHP643-302 試験では、規定された来院時に身体検査を実施し、臨床的に意味のある所見は有害事象として報告された。

2.7.4.4.3 心電図所見

（1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験

DX-2930-03 試験では、臨床的に意味のある心電図異常が認められた被験者はいなかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.4.6.1）。

心臓病専門医による心電図パラメータの独立解析の結果、試験中に予想される最高血中濃度（C_{max}）又は定常状態における濃度では、本剤が心電図パラメータに影響を及ぼすことは示唆されなかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　心電図評価報告書）。

DX-2930-04 試験

DX-2930-04 試験では、臨床的に意味のある心電図異常が認められた被験者はいなかった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.4.6.1）。

ロールオーバー被験者 1 例（0.9%）では、SOC「臨床検査」に含まれる中等度の心電図異常が報告された（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.3.1）。

心臓病専門医による心電図パラメータの独立解析の結果、本剤は検討した心電図パラメータのいずれに対しても臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　心電図評価報告書）。

（2）第 1 相試験

DX-2930-01 試験では、治験責任医師が臨床的に意味があると判断した心電図の異常又は変化はいずれの被験者でも認められなかった（DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Table 14.3.6.2 及び Listing 16.2.9.2.1）。

DX-2930-02 試験では、治験責任医師が臨床的に意味があると判断した心電図の異常又は変化はいずれの被験者でも認められなかった（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.7.2 及び Listing 16.2.8.8.3）。

心臓病専門医による DX-2930-01 試験及び DX-2930-02 試験の心電図パラメータの独立解析の結果、変化量は小さく、評価した用量では心電図パラメータに対する本剤の用量依存的な影響とは一致しなかった（5.3.5.3 QT 評価計画の評価）。

SHP643-101 試験では、心電図データの平均値に顕著なベースラインからの変化はみられなかった（SHP643-101 試験　治験総括報告書　Table 14.3.6.1 及び Listing 16.2.8.3.1）。臨床的に意味のある変化はなく、有害事象として報告された心電図に関する事象もなかった。

（3）国内第 3 相試験

SHP643-302 試験

SHP643-302 試験では、最終解析時点で臨床的に意味のある心電図の異常又は変化はいずれの被験者でも認められなかった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.6.1.3）。

2.7.4.4.4 免疫原性

（1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験

DX-2930-03 試験では、投与を受けた被験者全体における ADA の発現率は 9.6%（12/125 例）であった。本剤投与群の 11.9%（10/84 例）、プラセボ投与群の 4.9%（2/41 例）が、治験薬投与期間中に 1 回以上 ADA 陽性を示した（表 2.7.4.4-1）。本剤投与群 10 例中 2 例及びプラセボ投与群 2 例中 1 例で ADA 反応は一過性であった[4]。陽性検体はいずれも抗体価が低値であった（範囲：20～1,280）。本剤投与群 3 例及びプラセボ投与群 1 例でベースラインの ADA が低力価で認められたが、このうち本剤投与例 1 例及びプラセボ投与例 1 例は投与後に ADA 陽性はみられなかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 34）。ベースライン時に ADA 陽性（抗体価 20）であった本剤 300 mg q4wks 投与群の 1 例では、投与後に抗体価が上昇した（最高 1,280）。ADA の発現により本剤の投与を中止した被験者はなく、大多数は DX-2930-04 試験に移行した。

ADA 陽性が確認された全ての検体を、中和抗体アッセイを用いて検査した。ベースライン時に ADA 陰性であった本剤 150 mg q4wks 投与群の 2 例は、中和抗体に分類される低力価の抗体陽性が認められた（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 34）。中和抗体が認められた被験者に、ADA の発現と関連する可能性のある過敏症関連事象及びその他の有害事象は認められなかった。また、薬物動態、薬力学及び有効性プロファイル（HAE 発作の発現頻度など）を評価したところ、中和抗体の発現の有無により明確な差は認められなかった（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　11.3.3）。この 2 例は、DX-2930-04 試験に移行し、本剤の投与を継続した。

表 2.7.4.4-1　免疫原性反応の概要（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

		Lanadelumab			
	Placebo	150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks	Total
	N=41	N=28	N=29	N=27	N=84
Parameter	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ADA prevalence(a)	3 (7.3)	5 (17.9)	3 (10.3)	4 (14.8)	12 (14.3)
ADA incidence(b)	2 (4.9)	5 (17.9)	3 (10.3)	2 (7.4)	10 (11.9)
Pre-existing ADA(c)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (7.4)	3 (3.6)
Treatment-induced(d)	2 (4.9)	5 (17.9)	2 (6.9)	2 (7.4)	9 (10.7)
Treatment-boosted(e)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)(f)	0 (0.0)	1 (1.2)
Non-neutralizing ADA	3 (7.3)	3 (10.7)	3 (10.3)	4 (14.8)	10 (11.9)
Neutralizing ADA	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 33

ADA：抗薬物抗体、n：被験者数

割合は、安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した

(a) 有病率（抗体保有率）は、いずれかの時点（投与前を含む）で薬物反応性の抗体を有する集団の割合と定義した。

(b) 出現率は、試験期間中に抗体が陰性から陽性化した、又は、既存 ADA の抗体価が上昇した集団の割合と定義した。

(c) 既存 ADA は、投与前に検出された抗体価を参照した。

(d) 投与が誘導した反応では、投与前の検体で陰性であった被験者が投与後の 1 時点以上で陽性となった被験者を集計した。

(e) 投与が増大させた反応では、投与前の検体で陽性であった被験者が投与後に抗体価が上昇した被験者を集計した。

(f) このほかに 1 例が既存 ADA を有し、投与後にも 1 時点の検体が ADA 陽性を示した。しかし、その抗体価は投与前と同等であったことから「Treatment-boosted（投与による上昇）」には含めなかった。

DX-2930-04 試験

DX-2930-04 試験の本剤投与例における全体的な ADA 陽性率は 10.8%（23/212 例）であり、13 例はロールオーバー被験者、10 例は非ロールオーバー被験者であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Listing 14.3.4.8.2）。

本試験では計 6 例（2.8%、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）に中和抗体が発現した。

ADA 及び中和抗体の発現は、本剤の有効性及び安全性に影響を与えなかった。中和抗体が認められた被験者に、ADA の発現と関連する可能性のある過敏症関連事象及びその他の有害事象は認められなかった。また、中和抗体が陽性であった 1 例で重篤な有害事象が報告されたが、既往の全身性エリテマトーデスに関連した事象であった。DX-2930-03 試験で中和抗体が陽性であった 2 例のロールオーバー被験者のうち、1 例は DX-2930-04 試験でも中和抗体陽性であったが、1 例では中和抗体は検出されなかった。

本剤の投与中断又は試験間の投与休止が ADA 発現に寄与する可能性は低いと考えられた。DX-2930-02 試験参加後に DX-2930-04 試験に非ロールオーバー被験者として参加した被験者 11 例中 10 例で DX-2930-04 試験の期間を通じて ADA 陰性であった。大部分の被験者で DX-2930-02 試験の本剤最終投与から DX-2930-04 試験の本剤初回投与までに 2 年以上が経過していた。DX-2930-02 試験でプラセボを投与された 1 例は、DX-2930-04 試験で ADA 陽性となった。また、DX-2930-02 試験で本剤 400 mg を投与された 1 例は、追跡調査時のみ ADA 陽性がみられた。

また、ロールオーバー被験者 5 例は「投与－待機」期間後に ADA 陽性となったが、非ロールオーバー被験者 6 例も ADA 陽性であり、この 6 例は投与中断も休止もしていなかった。したがって、DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者において、「投与－待機」期間が ADA の発現に寄与した可能性は低いと考えられた。

（2）第 1 相試験

DX-2930-01 試験では、本剤を投与されたいずれの被験者においても ADA は認められなかった。プラセボ投与例の 1 例では、Day 56 に ADA 陽性と確認されたが、他の時点の検体はいずれも ADA 陰性であった（DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.6）。

DX-2930-02 試験では、本剤投与例 23 例中 2 例（8.7%）から採取した投与後の 92 検体のうち、3 検体（3.3%）で ADA 陽性が確認された（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.4.6 及び Listing 16.2.8.5）。ADA 陽性が認められたこの 2 例は、本剤 30 mg 又は 400 mg の投与を受けていた。抗 ADA 陽性検体のうち、中和抗体陽性の検体はなかった。

DX-2930-02 試験で ADA 陽性であった被験者のうち 1 例は、本剤 400 mg を 14 日間の間隔を空けて 2 回投与され、Day 92 及び最終来院時に 2 回、低力価（34 及び 83）の ADA 陽性が報告された。その後、DX-2930-04 試験に登録されたが、DX-2930-02 試験の本剤最終投与日から DX-2930-04 試験の本剤初回投与日までに約 2 年が経過しており、DX-2930-04 試験ではいずれの時点でも ADA 陰性であった（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.8.7）。

SHP643-101 試験では、白人被験者の 1 例で Day 112（試験終了時）に ADA 陽性がみられた。当該被験者は試験期間中の他の時点はいずれも ADA 陰性であった。その抗体価は低値であり（抗体価 22）、中和抗体は陰性であった。この ADA 陽性は、臨床的意味はないと考えられた。

（3）国内第 3 相試験

SHP643-302 試験

SHP643-302 試験では、最終解析時点で ADA 及び中和抗体の発現は確認されなかった（SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.6.2）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢、性別、人種及び体重

本剤投与集団のサブグループ解析において、年齢（18 歳未満、18～40 歳未満、40～65 歳未満、65 歳以上）、性別、人種（白人、その他）及び体重群（50 kg 未満、50～75 kg 未満、75～100 kg 未満、100 kg 以上）の人口統計学的特性別に有害事象を検討した。

一部の人口統計学的特性別集団では被験者数が少なかったものの、年齢、性別、人種又は体重別に解析しても本剤の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった〔2.7.4.2.1（1）、2.7.4.2.1.11）、2.7.4.2.1.1（1）1）及び 2.7.4.2.1.1（2）1）〕。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、日本人 HAE 被験者に本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときに本剤の安全性プロファイル（有害事象の種類、発現頻度及び重症度）は、海外第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）及び海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）でみられたものと同様であり、新たな（日本人に特有の）毒性はみられなかった〔2.7.4.2.1（3）、2.7.4.2.1.13）、2.7.4.2.1.1（1）3）及び 2.7.4.2.1.1（2）3）〕。

2.7.4.5.1.2 肝機能障害

肝機能障害を有する被験者を対象とした試験は実施されていない。

2.7.4.5.1.3 腎機能障害

腎機能障害を有する被験者を対象とした試験は実施されていない。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因（喫煙、飲酒、薬物使用、食習慣など）に基づく解析は実施しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の潜在的な薬物相互作用を検討する試験は実施されていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

DX-2930-04 試験参加中に 8 例（ロールオーバー被験者 6 例、非ロールオーバー被験者 2 例）が妊娠した。

1 例は流産により本剤の投与を中断、他の 7 例は妊娠により本剤の投与を中断又は試験を中止した。流産の 1 例を含む 2 例で有害事象として人工中絶が報告されたが、いずれも重篤ではなく、治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。

1 例は健康な新生児を出産し、問題や懸念は報告されていない。その後 2 回目の妊娠が報告されたが、有害事象として自然流産が報告された。この有害事象は重篤ではなく、治験責任医師により本剤との因果関係は否定された（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　14.3.3）。妊娠した被験者は、DX-2930-04 試験で 1.0～63.0 回本剤の投与を受けていた（DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.5.2）。

カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能（ePPND）試験から、本剤は胚・胎児発生に影響を及ぼさないことが示された（2.6.6.6.3.1）。

授乳中の女性を対象とした本剤の試験は実施されていない。本剤のヒト乳汁中への移行性は不明である。カニクイザルで得られている薬物動態データによると、ePPND 試験における授乳中のサルの乳汁中への本剤移行率は母動物の血清中濃度の約 0.2%であった（2.6.6.6.3.1）。

2.7.4.5.5 過量投与

いずれの臨床試験においても、本剤の過量投与は報告されていない。

DX-2930-02 試験では、HAE 患者に本剤 400 mg を 14 日間間隔で 2 回皮下投与したが、用量制限毒性は認められていない。また、血管性浮腫発作の発現抑制を目的として第 3 相試験（DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験）で投与された最高用量は、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与であった。安全性の併合解析では、被験者の 80.5%（177/220 例）が本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与を 30 ヵ月以上継続したが（表 2.7.4.1-9）、用量制限毒性は認められていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

いずれの臨床試験においても、本剤の乱用又は依存に関する報告はない。薬理学的特性から、本剤が乱用される可能性は低い。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

いずれの臨床試験においても、本剤の離脱症状及び反跳現象は確認されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の臨床試験に参加した被験者の一部で浮動性めまいが発現したが、個々の自動車運転及び重機操作の能力にはほとんど影響しない。

2.7.4.6 市販後データ

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（データカットオフ日：2021 年 8 月 22 日）において、本剤は米国、欧州を含む 53 ヵ国で製造販売承認を取得しており、企業主導の臨床試験に組み入れられ本剤を投与された被験者は 522 例、製造販売後に本剤が投与された患者数は累計で約 5,112 人・年である。臨床試験で得られた有効性のデータ、投稿論文、臨床試験及び市販後に報告された有害事象などの安全性の累積データを評価した結果、本剤の良好なベネフィット・リスクバランスに変更はないと結論づけられた（5.3.6-1　PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT）。

2.7.4.7 参考文献

[1] Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, Peters G, Horsmans Y, Larrey D, et al. Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery. Drug Saf. 2011;34 (3):243-52.

[2] 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.

[3] 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.

[4] Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and Peptides—Harmonized Terminology and Tactical Recommendations. AAPS J. 2014;16(4):658-73.

2.7.4.8 付録

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献 2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献 2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

2.7.1.4 参考文献に記載

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.6 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 参考文献に記載

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 海外第 1 相単回投与試験（DX-2930-01 試験） 2.7.6.1-1
2.7.6.2 海外第 1 相反復投与試験（DX-2930-02 試験） 2.7.6.2-1
2.7.6.3 海外第 1 相単回投与試験（SHP643-101 試験） 2.7.6.3-1
2.7.6.4 海外第 3 相反復投与試験（DX-2930-03 試験：HELP 試験） 2.7.6.4-1
2.7.6.5 海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験） 2.7.6.5-1
2.7.6.6 国内第 3 相試験（SHP643-302 試験） 2.7.6.6-1
補遺 1. 死亡及び重篤な有害事象の詳細 ..... 2.7.6 補遺 1-1
補遺 2. 死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧 ..... 2.7.6 補遺 2-1

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
AE-QoL	Angioedema Quality of Life	血管性浮腫に伴う QOL
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-inf}}$	AUC from time 0 to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	AUC from time 0 to the last measurable concentration	0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-t}}$	AUC from time 0 to the last quantifiable concentration in plasma at time t	0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
C1q	complement component 1q	－
C1-INH	C1-inhibitor	C1 エステラーゼインヒビター
C4	complement component 4	－
cHMWK	cleaved high-molecular-weight kininogen	切断型高分子キニノーゲン
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total plasma clearance after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration in plasma	最高血漿中濃度
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CT	computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CV	coefficient of variation	変動係数
DEC	dose-escalation committee	－
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases	－
ECG	electrocardiogram	12 誘導心電図
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EDC	electronic data capture	電子データキャプチャ
EQ-5D-5L	EuroQoL 5-Dimensional 5-Level	－
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GEE	Generalized Estimating Equation	一般化推定方程式
GLM	Generalized linear model	一般化線形モデル
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ITT	intent-to-treat	－
λz	terminal elimination rate constant	見かけの終末相の消失速度定数
LTP	long-term prophylaxis	長期予防的治療
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NNA	normalized number of attacks	正規化した発作回数
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学（的）
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム

略号	略していない表現又は説明	
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	－
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
q2wks（Q2W）	every 2 weeks	2 週に 1 回（投与）
q4wks（Q4W）	every 4 weeks	4 週に 1 回（投与）
RFU/s	relative fluorescence units per second	－
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	見かけの終末相の消失半減期
TEAE	treatment emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
t_{max}	time to reach maximum observed plasma drug concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	正常値上限
VAS	visual analogue scale	－
Vd/F	apparent volume of distribution during terminal phase after extravascular administration.	血管外投与後の終末相の見かけの分布容積

2.7.6 個々の試験のまとめ

番号	実施地域	相	試験番号（評価･参考）	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数	施設数	試験期間（年･月）	添付資料番号
2.7.6.1	海外	1	DX-2930-01（参考）	安全性、忍容性、PK	健康成人男女（18 歳以上 55 歳以下）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増	本剤 0.1 mg/kg 0.3 mg/kg 1.0 mg/kg 3.0 mg/kg プラセボ 単回 腹部皮下投与	合計 32 例 本剤：24 例 0.1 mg/kg 6 例 0.3 mg/kg 6 例 1.0 mg/kg 6 例 3.0 mg/kg 6 例 プラセボ：8 例	1	2013 年 8 月～2014 年 1 月	5.3.3.1-1
2.7.6.2	海外	1b	DX-2930-02（参考）	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	合計 38 例 本剤：25 例 30 mg 4 例、 100 mg 4 例、 300 mg 5 例、 400 mg 12 例(a) プラセボ：13 例	14	2014 年 5 月～2015 年 5 月	5.3.3.2-1
2.7.6.3	海外	1	SHP643-101（評価）	安全性、忍容性、PK、PD	健康成人男女（18 歳以上 55 歳以下の日本人及び白人）	非盲検、マッチング対照、単回投与	本剤（300 mg） 単回 腹部皮下投与	合計 32 例 日本人：16 例 白人：16 例	1	2018 年 1 月～2018 年 5 月	5.3.3.3-1
2.7.6.4	海外	3	DX-2930-03（評価）	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	合計 125 例 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	41	2016 年 3 月～2017 年 4 月	5.3.5.1-1

番号	実施地域	相	試験番号（評価･参考）	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数	施設数	試験期間（年･月）	添付資料番号
2.7.6.5	海外	3	DX-2930-04（評価）	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（DX-2930-03 試験の継続投与試験）	本剤 300 mg q2wks(b) 反復（最大 66 回）腹部／大腿部／上腕皮下投与	合計 212 例 ロールオーバー：109 例 非ロールオーバー：103 例	43	2016 年 5 月～2019 年 10 月	5.3.5.2-1
2.7.6.6	国内	3	SHP643-302（評価）	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	合計 12 例	10	2019 年 12 月～2021 年 8 月	5.3.5.2-4

HAE：遺伝性血管性浮腫、HMWK：高分子カリクレイン、PD：薬力学、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 回目の本剤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。

2.7.6.1 海外第 1 相単回投与試験（DX-2930-01 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（参考）

治験の標題

A Phase 1, Double-Blind, Single Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics (PK) of DX-2930 in Healthy Subjects

治験実施医療機関

1 施設（米国）

公表文献

なし

試験期間

2013 年 8 月 12 日～2014 年 1 月 7 日

試験の種類

第 1 相

2.7.6.1.1 試験方法

2.7.6.1.1.1 試験の目的

［主目的］

健康成人被験者に、ラナデルマブ（TAK-743、DX-2930、SHP643。以下、本剤）を異なる用量で単回皮下投与したときの、安全性及び忍容性を検討する。

［副目的］

健康成人被験者に本剤を異なる用量で単回皮下投与したときの、投与量ごとの薬物動態（PK）の特性を評価する。

2.7.6.1.1.2 試験デザイン

本治験は、健康成人被験者に本剤を単回皮下投与する、第 1 相、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。スクリーニング評価で適格と判定された被験者は、4 つの用量コホート（0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg）のいずれかに無作為に組み入れられ、本剤又はプラセボの投与を受けた。本治験では、被験者の割付けは 1 回のみとし、同一被験者の次用量コホートへの再組入れはしなかった。本剤及びプラセボはいずれも腹部へ皮下注射した。

被験者は各コホートにそれぞれ 8 例が組み入れられ、いずれのコホートも本剤投与群（6 例）及びプラセボ投与群（2 例）に無作為に割り付けられ治験薬の投与を受けた。

投与は最低用量のコホートから開始し、最初のコホート（0.1 mg/kg）では、3 例の被験者（本剤 2 例、プラセボ 1 例）に制限して投与を開始し、投与後 24 時間以上の安全性を確認した後、他の 5 例の被験者に投与した。

投与後 7 日目までの安全性データが Dose Escalation Committee（DEC）によって評価され、DEC の判断に基づき、次の用量レベルの投与へ移行した。

2.7.6.1.1.3 対象及び組入れ基準

［対象］

健康成人

［選択基準］

1. 年齢が 18 歳以上、55 歳以下の男性又は女性。
2. 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者。
3. 皮下注射が可能であり、それを了承する者。
4. 体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 33 kg/m^2 以下であり、体重が男性は 60 kg 以上 130 kg 以下、女性は 50 kg 以上 130 kg 以下の者。
5. 身体検査、既往歴、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図（ECG）検査において臨床的に重要な所見がみられず、治験責任医師により医学的に健康であると判断された者。
6. 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。
7. 避妊手術（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〔及びスクリーニング検査で卵胞刺激ホルモン値が閉経後範囲であることを確認〕している女性は、本治験期間中避妊の必要はない。
8. 避妊手術（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、効果的な避妊の実施に同意する者。

［除外基準］

1. スクリーニング時に活動性の急性又は慢性疾患を有する者。
2. 本剤投与前 90 日以内に生物学的製剤の投与を受けたことがある者。
3. 本剤投与前 60 日以内に他の治験薬（未承認薬）の投与又は治験機器の使用を受けた者。
4. これまでにモノクローナル抗体の投与を受けた者。
5. 妊娠中又は授乳中の女性。
6. 薬物濫用又は薬物依存の既往歴を有する者。
7. スクリーニング時又は Day -1 の尿中薬物検査又はアルコール検査で、アンフェタミン、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸、コカイン、コチニン（ニコチン検出のための代謝物）、マリファナ、アヘン、フェンサイクリジン又はエタノール反応が陽性であった者。
8. スクリーニング前 6 ヵ月以内に 1 週間あたり 14 単位を超えるアルコールを常習的に摂取した者（1 単位はワイン 150 mL、ビール 360 mL 又は度数 40%のアルコール 45 mL に相当）。
9. 治験薬投与前 14 日以内に処方箋薬若しくは非処方箋薬の投与を受けた者、又は一般用医薬品（栄養補助食品、ハーブ系サプリメント及びビタミン剤）を使用した者。

10. スクリーニング前 3 ヵ月以内にニコチン又はニコチン含有製品を使用した者。
11. 被験者の状態が、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と治験責任医師が判断した場合。
12. 臨床検査値異常及び／又は ECG 検査等のその他の検査結果が、臨床上問題であると治験責任医師が判断した場合。
13. Day -1 前の 60 日以内に献血をした者。
14. B 型肝炎ウイルス表面抗原、C 型肝炎ウイルス又はヒト免疫不全ウイルスの血清学的検査が陽性の者。

2.7.6.1.1.4 被験者数

予定被験者数 32 例

登録被験者数 32 例

［設定根拠］

計画被験者数は、選択された用量での安全性及び忍容性の特性を示すために適切な例数とした。

2.7.6.1.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本剤は、保存剤無添加の無菌注射液（pH 6.0）であり、1 バイアルに有効成分として本剤を 100 mg/mL 含有する。

本剤投与群に無作為に割り付けられた被験者には、本剤（ロット番号 [redacted]）0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg のいずれかの用量を腹部に皮下注射した。

プラセボ投与群に無作為に割り付けられた被験者には、当該被験者が組み入れられた用量コホートで投与される実薬の総量と同等量のプラセボ（ロット番号 [redacted]）を、腹部に皮下注射した。

被験者は治験薬投与開始日の前日（Day -1）に入院し、Day 1 の単回投与後 96 時間の評価を実施した後に退院した。被験者は、Day 7、14、21、28、42、56、84 及び 112 に、フォローアップのため来院した。本治験参加期間は最長 133 日間であった。

2.7.6.1.1.6 評価項目及び評価基準

［薬物動態］

本剤の血漿中濃度測定用の血液検体を、治験薬投与前、並びに、投与 8、24、48、72 及び 96 時間後に採取した。さらに、Day 7、14、21、28、42、56、84 及び 112 にも検体を採取した。本剤の PK 評価項目は、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）、0 時間から無限大時間まで血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）、終末相の見かけの分布容積（Vd/F）、見かけの全身クリアランス（CL/F）、終末相の消失速度定数（λ_z）及び終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）であった。

［安全性］

以下の項目に基づき評価した。

・重篤な有害事象を含む全ての有害事象
・仰臥位血圧、心拍数、体温及び呼吸数などのバイタルサイン
・身体検査
・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査）
・12 誘導 ECG
・血漿中抗薬物抗体（ADA）検査

［薬力学］

血漿カリクレイン活性に対する本剤の薬力学的（PD）作用を検討するため、血液検体を採取した。検体は、治験薬投与前、並びに、投与 8、24、48、72 及び 96 時間後に、さらに、Day 7、14、21、28、42、56、84 及び 112 にも採取した。

本剤による血漿カリクレイン活性（キニノーゲン分解作用）の阻害作用は、以下の 2 種類の分析法を用いて評価した。

1）血漿カリクレイン活性を蛍光性ペプチド合成基質を用いて測定する蛍光法
2）血漿カリクレイン活性を分解生成物である切断型高分子キニノーゲン（cHMWK）値を測定して評価するウェスタンブロット法

2.7.6.1.1.7 統計手法

データは全て、連続変数については記述統計量〔被験者数（n）、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値〕を用い、離散変数については頻度と割合を用いて要約表を作成した。欠測データの補完は行わなかった。

［薬物動態］

PK 解析対象集団を用いて実施した。PK 解析対象集団は、治験薬の投与を受け、PK 解析のための十分な検体採取を行った全ての被験者とした。

PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、Vd/F、CL/F、λ_z 及び $t_{1/2}$）は、実際の投与時間及び検体採取時間を用い、血漿中濃度－時間データからノンコンパートメントモデル解析により推定した。AUC は線形台形法を用いて算出した。

［安全性］

安全性解析対象集団を用いて解析した。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。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 16.1 版を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で要約した。

有害事象の治験薬との因果関係は、「関連あり」と「関連なし」の 2 段階で判定した。また、重症度は「軽度」、「中等度」、「重度」で分類した。

定量的な安全性データについては必要に応じて、ベースラインからの変化量とともに、記述統計量（平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）を算出した。臨床検査及び ECG については、シフトテーブルを作成した。

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-1 に示す。

本治験では、スクリーニング検査を受けた 92 例のうち 32 例が登録され、全例が治験薬の投与を受けた。被験者は各コホートに 8 例（本剤投与 6 例及びプラセボ投与 2 例）ずつ無作為に割り付けられた。有害事象により治験を中止した症例はなかった。全 32 例のうち、追跡不能により治験を中止した 2 例（6.3%）を除き、30 例（93.8%）が治験を完了した。追跡不能であったのはコホート 2 及びコホート 3 の各 1 例であり、それぞれ、Day 7 及び Day 84 後に追跡不能となった。

治験薬の投与を受けた全 32 例を PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。なお、追跡不能の 2 例のうち、コホート 2 の 1 例は Day 7 以降の十分な検体が採取できなかったため、一部の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$、CL/F、Vd/F、λ_z 及び $t_{1/2}$）の解析からは除外した。

表 2.7.6.1-1　被験者の内訳（全被験者）

	0.1 mg/kg (N=6)	0.3 mg/kg (N=6)	1.0 mg/kg (N=6)	3.0 mg/kg (N=6)	プラセボ (N=8)	全体 (N=32)
無作為割付け例	6	6	6	6	8	32
治験薬投与例	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)
治験完了	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	8 (100.0)	30 (93.8)
治験中止	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (6.3)
主な中止理由						
追跡不能	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (6.3)

出典：治験総括報告書　Table 3
注：割合は、各投与群に割り付けられた被験者数を基に算出した。

2.7.6.1.2.2 被験者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

全被験者が健康成人であった。解析対象集団のうち、男性及び女性の割合は同じ〔50%（各 16 例）〕であり、年齢の中央値は 30.0 歳（範囲：20～52 歳）であった。最も多かったのは黒人又はアフリカ系アメリカ人〔59.4%（19/32 例）〕であり、次いで白人〔37.5%（12/32 例）〕、アメリカインディアン又はアラスカ原住民〔3.1%（1/32 例）〕であった。

（2）治験薬の曝露状況

被験者はプラセボ投与群又は本剤投与群のいずれかに組み入れられ、割り付けられた用量で単回投与を受けた。

2.7.6.1.2.3 薬物動態の評価

PK パラメータの要約を表 2.7.6.1-2 に示す。

PK プロファイルは線形性を示し、曝露量は用量依存的であることが示された。

t_{max} 及び C_{max} の平均値は、本剤 0.1 mg/kg 投与群では約 6.0 日及び 555.0 ng/mL、本剤 0.3 mg/kg 投与群では約 7.2 日及び 1370.8 ng/mL、本剤 1.0 mg/kg 投与群では約 7.6 日及び 5611.7 ng/mL、本剤 3.0 mg/kg 投与群では約 5.7 日及び 14548.3 ng/mL であった。本剤の $t_{1/2}$ の平均値は、本剤 0.1 mg/kg 投与群では 20.6 日、本剤 0.3 mg/kg 投与群では 16.8 日、本剤 1.0 mg/kg 投与群で

は 17.6 日、本剤 3.0 mg/kg 投与群では 21.2 日と全ての用量群においてほぼ同様であり、モノクローナル抗体で一般的に得られている知見と一致していた。

表 2.7.6.1-2　PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

投与群	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (day)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	CL/F (mL/h)	Vd/F (L)	$t_{1/2}$ (day)
0.1 mg/kg							
n	6	6	6	6	6	6	6
平均値	555.0	6.02	373430.3	479944.2	18.22	12.094	20.6
SD	123.85	3.851	121743.21	163272.39	8.837	3.5315	4.30
CV %	22.32	63.99	32.60	34.02	48.51	29.20	20.82
0.3 mg/kg							
n	6	6	6	5 (a)	5 (a)	5 (a)	5(a)
平均値	1370.8	7.19	798743.7	1068787.9	25.82	14.986	16.8
SD	626.96	2.858	465168.83	356655.29	9.332	5.2931	1.87
CV %	45.74	39.74	58.24	33.37	36.14	35.32	11.08
1.0 mg/kg							
n	6	6	6	6	6	6	6
平均値	5611.7	7.55	4073423.9	4174640.2	19.55	11.958	17.6
SD	2422.30	6.265	1383502.62	1386672.49	11.022	7.9312	3.93
CV %	43.17	82.99	33.96	33.22	56.39	66.33	22.38
3.0 mg/kg							
n	6	6	6	6	6	6	6
平均値	14548.3	5.68	12435165.5	12856569.3	23.15	16.371	21.2
SD	5224.10	0.821	5068346.60	5370654.93	12.238	9.1768	5.08
CV %	35.91	14.46	40.76	41.77	52.88	56.06	23.96

出典：治験総括報告書　Table 5 より一部改変
SD：標準偏差
CV %：変動係数（%）
(a) 被験者 1 例は追跡不能のため、Day 7 以降は除外した。

2.7.6.1.2.4 薬力学の評価

被験者より採取した血漿検体を用いて蛍光法により本剤による血漿カリクレイン活性の阻害作用を測定した結果、本剤 1.0 mg/kg 又は 3.0 mg/kg 投与群の血漿カリクレイン活性の最大阻害率は、それぞれ約 19%及び 36%であった。血漿カリクレイン活性の阻害作用は、本剤の血漿中濃度プロファイルと一致した持続を示した。本剤 0.1 mg/kg 及び 0.3 mg/kg 投与群では、血漿カリクレイン活性の阻害作用は極めて軽微であった。

本剤投与前、Day 5 及び Day 28 に採取した血漿検体を用いてウェスタンブロット法により本剤の血漿カリクレイン活性阻害作用を測定した結果、投与前と Day 5 との比較では、プラセボ並びに本剤 0.1 mg/kg 及び 0.3 mg/kg 投与群では cHMWK 値に臨床的に意味のある差は認められず、本剤 1.0 mg/kg 投与群ではキニノーゲン分解抑制が示唆されたものの統計学的有意差は認められなかった。本剤 3.0 mg/kg 投与群では、投与前と比較して Day 5 及び Day 28 で、著しいキニノーゲン分解抑制作用が認められた（それぞれ p=0.001 及び p=0.003）。

2.7.6.1.2.5 安全性の評価

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の概要を表 2.7.6.1-3 に示す。

本剤の忍容性は良好であり、単回投与で検討した最高用量の 3.0 mg/kg においても用量制限毒性は認められなかった。

TEAE は全体で 68.8%に発現し、重症度は概ね軽度又は中等度であった。
本治験中に、死亡及び TEAE による投与中止は認められなかった。

表 2.7.6.1-3　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	DX-2930						
	0.1 mg/kg (N=6) n (%)	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3.0 mg/kg (N=6) n (%)	合計 (N=24) n (%)	プラセボ (N=8) n (%)	全体 (N=32) n (%)
TEAE 発現例数	5 (83.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	16 (66.7)	6 (75.0)	22 (68.8)
治験薬と関連ありの TEAE	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	6 (25.0)	4 (50.0)	10 (31.3)
TEAE による死亡	0	0	0	0	0	0	0
TEAE による中止	0	0	0	0	0	0	0
重篤な TEAE	0	0	0	0	0	0	0
軽度 TEAE	5 (83.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	14 (58.3)	5 (62.5)	19 (59.4)
中等度 TEAE	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	3 (12.5)	2 (25.0)	5 (15.6)
重度 TEAE	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	6 (25.0)	5 (62.5)	11 (34.4)
治験薬と関連ありの重度 TEAE	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)	1 (12.5)	2 (6.3)

出典：治験総括報告書　Table 6
n：有害事象発現例数、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
注：割合は、安全性解析対象集団の各投与群の被験者数を基に算出した。

（1）有害事象

安全性解析対象集団のうち TEAE を発現した割合は全体で 68.8%（22/32 例）であり、本剤投与群での発現率〔66.7%（16/24 例）〕は、プラセボ投与群〔75.0%（6/8 例）〕と比較して低かった。本剤投与では 0.1 mg/kg 投与群の TEAE 発現率（83.3%）が高かったが、各投与群で発現した事象に大きな違いはみられなかった。

発現した TEAE のうち、全体で最も多くみられたのは頭痛 25.0%（8/32 例）であり、本剤投与群〔25.0%（6/24 例）〕及びプラセボ投与群〔25.0%（2/8 例）〕で同様であった。複数例にみられた事象のうち本剤投与群のみに発現した事象は上気道感染（12.5%）及び擦過傷（8.3%）であったが、いずれも安全性に関する重要な所見は認められなかった。いずれの被験者も注射部位反応はみられなかった。

発現した TEAE のうち治験薬と関連ありと判断されたのは 31.3%（10/32 例）〔本剤投与群 25.0%（6/24 例）及びプラセボ投与群 50.0%（4/8 例）〕であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE のうち重度の 2 例〔本剤投与群及びプラセボ投与群各 1 例、発現した事象はいずれも血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加〕を除き、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。また、本剤投与群で複数例に発現した治験薬と関連ありの事象は頭痛〔本剤投与群 20.8%（5/24 例）及びプラセボ投与群 12.5%（1/8 例）〕のみであり、転帰はいずれも回復であった。

（2）重度の有害事象

重症度が重度の TEAE の発現率は全体で 34.4%（11/32 例）であり、本剤投与群（25.0%）と比較してプラセボ投与群（62.5%）で多かった。重度の TEAE のうち、本剤と関連ありと

判断された事象は血中 CPK 増加であり、2 例（本剤投与群及びプラセボ投与群各 1 例）に認められた。

血中 CPK 増加を発現した 2 例は、いずれも筋肉痛及び筋力低下等の臨床上重要な他の有害事象又は所見はなく、CPK 上昇に用量依存性は認められなかったことから、散発的事象であると考えられた。

（3）死亡

本治験期間中に、死亡例はなかった。

（4）重篤な有害事象

本治験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

（5）投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（6）臨床検査

臨床検査値の経時変化は軽微で一時的なものであり、本剤投与群及びプラセボ投与群との群間差は認められなかった。

（7）バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

バイタルサインに臨床上重要な異常所見及びベースラインからの変化が認められた被験者はいなかった。

身体検査の結果、本剤 0.1 mg/kg 投与群の 1 例に上気道感染が認められたが軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象の転帰は回復であった。当該症例以外に身体検査で異常を認めた被験者はいなかった。

いずれの被験者においても、臨床上重要な ECG 異常は認められなかった。

ADA は、本剤投与群では検出されず、プラセボ投与群の 1 例で認められた。

2.7.6.1.3 結論

健康成人被験者に本剤を単回投与したとき、本剤の曝露量は用量依存的であった。本剤の $t_{1/2}$ は約 17～21 日間と長く、本剤の全ての用量群においてほぼ同様であった。

バイオマーカーアッセイで、本剤は血漿カリクレイン活性を用量及び時間依存的に阻害し、本剤の PD 作用が確認された。この結果より、本剤の血漿カリクレイン活性の阻害作用は、検討した最高用量で数週間持続すると考えられた。

本剤 3.0 mg/kg の用量までの単回投与では忍容性は良好であり、用量制限毒性は認められなかった。いずれの TEAE も、本剤投与群及びプラセボ投与群とで臨床的に重要な差は認められなかった。また、臨床検査、バイタルサイン及び ECG 検査においても、本剤投与群及びプラセボ投与群とで群間差は認められず、臨床上重要な所見はみられなかった。

2.7.6.2 海外第 1 相反復投与試験（DX-2930-02 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（参考）

治験の標題

A Phase 1b, Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DX-2930 in Hereditary Angioedema Subjects

治験実施医療機関

14 施設（米国、イタリア、ヨルダン）

公表文献

なし

試験期間

2014 年 5 月 14 日～2015 年 5 月 18 日

試験の種類

第 1b 相

2.7.6.2.1 試験方法

2.7.6.2.1.1 試験の目的

［主目的］

遺伝性血管性浮腫（HAE）患者に、ラナデルマブ（TAK-743、DX-2930、SHP643。以下、本剤）を異なる用量で反復皮下投与したときの、安全性及び忍容性を検討する。

［副目的］

HAE 患者に本剤を異なる用量で反復皮下投与したときの、投与量ごとの薬物動態（PK）の特性を評価する。

［その他の目的］

- 本剤の免疫原性を評価する。
- 探索的バイオマーカーの評価により本剤の薬力学的（PD）作用を検討する。
- 血漿カリクレイン活性阻害による内因性 C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）活性に対する間接的作用を探索的に評価する。
- 本治験期間中に発現した HAE 発作の特性を明らかにし、急性発作治療薬の使用方法を探索的に評価する。

2.7.6.2.1.2 試験デザイン

本治験は、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。本治験は 3 つの用量コホート（30、100 及び 300 mg）で構成され、スクリーニング評価で適格と判定された被験者をいずれかに組み入れた。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。

各コホートは、時間差で開始して用量を順次漸増した。いずれのコホートも各 6 例の被験者を組み入れ、そのうち 4 例に本剤を、2 例にプラセボを投与した。

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、2 回目の投与後 14 日までのデータを用いて安全性を評価した。また、前の用量コホートがある場合には、累積データも評価した。安全性データは Dose Escalation Committee により評価され、安全性に問題がないと判断された場合に、次の用量レベルへ移行した。

本治験では、前の用量レベルのコホートの安全性データの評価に基づく柔軟な用量漸増法を用いたことから、現用量レベル若しくは前の用量レベルのコホートの拡大、又は現用量と次の予定用量の中間の用量や次の予定用量より高い用量で投与することを可能とした。その結果、更に 2 つのコホート（コホート 4 及び 5）を追加して、本剤 400 mg を投与した。

本治験期間中に HAE の急性発作が発現した場合は、担当医の処方による急性発作用の標準治療が許可された。Day 1 に HAE 発作が発現した場合は（発作が軽快又は前駆症状のみの場合であっても）、予定の来院を発作回復後 72 時間以上経過するまで延期した。

2.7.6.2.1.3 対象及び組入れ基準

［対象］

HAE 患者

［選択基準］

1. 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。
2. 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。
3. 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。
4. 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。
5. 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。
6. 避妊手術（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。

7. 避妊手術（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。

［除外基準］

1. 本剤投与前 90 日以内に他の治験薬の投与又は治験機器の使用を受けた患者。
2. 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。
3. 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。
4. 本剤投与前 90 日以内に HAE の長期予防的療法（長期予防用 C1-INH、弱毒化アンドロゲン又は抗線溶薬）を受けた患者。
5. 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。
6. 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。
7. 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。
8. カテーテルを留置している患者。
9. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）と診断された患者。
10. 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。
11. 以下の肝機能検査異常のいずれかを有する患者。
    ・ALT が正常値上限（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）
12. 薬物濫用又は薬物依存の既往歴を有する患者。
13. 妊娠中又は授乳中の女性患者。
14. 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。

2.7.6.2.1.4 被験者数

予定被験者数約 18～36 例（柔軟な用量漸増に応じて）

登録被験者数 38 例

［設定根拠］

計画被験者数は、各用量での安全性、忍容性及び PK の特性を示すために適切な例数とした。

2.7.6.2.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本剤は、保存剤無添加の無菌注射液（pH 6.0）であり、1 バイアルに有効成分として本剤を 100 mg/mL 含有する。

本剤投与群に無作為に割り付けられた被験者には、本剤（ロット番号 [redacted]）30、100、300 又は 400 mg のいずれかの用量を上腕に皮下注射した。なお、皮下注射は 1 度に 2 mL を超えないよう、300 mg 及び 400 mg 投与時には 2 回以上に分けて投与した。また、2 回以上に分けて注射する際は、同じ側の上腕に皮下投与した。

プラセボ投与群に無作為に割り付けられた被験者は、当該被験者が組み入れられた用量コホートで投与される実薬の総量と同等量のプラセボ（ロット番号 [redacted]）を、上腕に皮下注射した。いずれの被験者も Day 1 の投与後、14 日間の間隔を開けて Day 15 に 2 回目の投与を行った。本治験参加期間は、登録から追跡期間まで約 120 日間（17 週間）であった。

2.7.6.2.1.6 評価項目及び評価基準

［薬物動態］

本剤の血漿中濃度測定用の血液検体を、Day 1、2、4、8、15、16、18、22、29、36、50、64、92 及び 120（又は試験中止時）に採取した。ノンコンパートメントモデル及びコンパートメントモデルを用いた解析により、以下の PK パラメータを算出した。

・ノンコンパートメントモデル解析により推定した PK パラメータ
最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）

・コンパートメントモデル解析により推定した PK パラメータ
C_{max}、t_{max}、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）、終末相の見かけの分布容積（Vd/F）及び見かけの全身クリアランス（CL/F）

［安全性］

以下の項目に基づき評価した。

・重篤な有害事象を含む全ての有害事象
・座位又は臥位血圧、心拍数、体温及び呼吸数などのバイタルサイン
・身体検査
・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査）
・12 誘導心電図（ECG）
・血漿中抗薬物抗体（ADA）検査

［薬力学］

血漿カリクレイン活性に対する本剤の PD 作用を検討するため、バイオマーカー評価用血液検体を、PK 用検体と同じスケジュールで採取した。

本剤による血漿カリクレイン活性（キニノーゲン分解作用）の抑制作用は、以下の 2 種類の分析法を用いて評価した。

1）血漿カリクレイン活性を蛍光性ペプチド合成基質を用いて測定する蛍光法

2）血漿カリクレイン活性を分解生成物である切断型高分子キニノーゲン（cHMWK）値を測定して評価するウェスタンブロット法

さらに、機能性 C1-INH 及び C4 の割合（%）も測定した。

2.7.6.2.1.7 統計手法

データは全て、連続変数については記述統計量〔被験者数（n）、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値〕を用い、離散変数については頻度と割合を用いて要約表を作成した。欠測データの補完は行わなかった。

［薬物動態］

PK 解析対象集団を用いて実施した。PK 解析対象集団は、本剤の投与を受け、PK 解析のための十分な検体採取を行った全ての被験者とした。

PK パラメータは、実際の投与時間及び検体採取時間を用い、血漿中濃度－時間データからノンコンパートメントモデル及びコンパートメントモデル解析により推定した。AUC は線形台形法を用いて算出した。

［有効性］

主要有効性解析対象集団を用いて実施した。主要有効性解析対象集団は、組入れ前 3 ヵ月間に 2 回以上の発作発現歴を有する、プラセボ、本剤 300 mg 及び 400 mg 投与群に無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。

有効性の主要評価項目（Day 8～50 における 1 週間あたりの HAE 発作発現回数）及び副次評価項目（Day 1～50、Day 8～64 及び Day 8～92 における 1 週間あたりの HAE 発作発現回数）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（lsmean）（平均発作発現率の対数換算値）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、上記 lsmean 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 lsmean の差（各投与群効果の回帰係数）とその 95%信頼区間（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、上記 lsmean 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、割合及び Fisher の正確検定による比較

・HAE 発作を発現しなかった日数及び割合

［安全性］

安全性解析対象集団を用いて解析した。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。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 18.0 版を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で要約した。

有害事象の治験薬との因果関係は、「関連あり」と「関連なし」の 2 段階で判定した。また、重症度は Grade 1、Grade 2、Grade 3 及び Grade 4 で分類した。そのうち Grade 3 及び Grade 4 の有害事象を重度な有害事象と定義した。

身体検査、バイタルサイン、ECG パラメータ及び臨床検査値は、実測値及び必要に応じてベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて要約した。

本剤の血漿中 ADA 検査については、被験者別の結果を測定時点ごとに一覧表で示した。臨床検査（血液学的検査、血液凝固検査及び血液生化学検査）、血漿中 ADA 検査及び ECG 検査の結果については、シフトテーブルを作成した。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-1 に示す。

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、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 HAE の I 型及び II 型患者でなかったため、解析対象から除外した。

表 2.7.6.2-1　被験者の内訳（全被験者）

	DX-2930				DX-2930 合計 (N=25)	プラセボ (N=13)	全体 (N=38)
	30 mg (N=4)	100 mg (N=4)	300 mg (N=5)	400 mg (N=12)			
無作為割付け例	4	4	5	12	25	13	38
治験薬投与例	4 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	11 (91.7)	24 (96.0)	13 (100.0)	37 (97.4)
1 回のみ投与	—	—	—	1 (8.3)	1 (4.0)	—	1 (2.6)
2 回投与	4 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	10 (83.3)	23 (92.0)	13 (100.0)	36 (94.7)
治験完了	4 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	10 (83.3)	23 (92.0)	13 (100.0)	36 (94.7)
治験中止	0	0	0	2 (16.7)	2 (8.0)	0	2 (5.3)
追跡不能	0	0	0	1 (8.3) (a)	1 (4.0)	0	1 (2.6)
無作為割付け後のスクリーニング不適格	0	0	0	1 (8.3)	1 (4.0)	0	1 (2.6)

出典：治験総括報告書　Table 5

注：割合は、各コホートの無作為化された被験者数を基に算出した。

(a) 当該被験者は Day 36 にフォローアップのために来院後、治験に関連しない理由により追跡不能となった（Listing 16.2.2）。

2.7.6.2.2.2 被験者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

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）治験薬の曝露状況

被験者はプラセボ投与群又は本剤投与群のいずれかに組み入れられ、無作為に割り付けられた用量で反復投与を受けた。追跡不能の投与中止例である本剤 400 mg 投与群の 1 例（初回投与のみ）を除き、被験者は初回投与後 14 日間の間隔を開けて 2 回目を投与された。

2.7.6.2.2.3 薬物動態の評価

本剤 30、100、300 及び 400 mg を上腕皮下に反復投与したときの PK パラメータの要約を表 2.7.6.2-2 に示す。

PK 解析対象集団 22 例における本剤の血漿中濃度は用量依存的に上昇し、$t_{1/2}$ は長く、ヒトモノクローナル抗体の典型的な特性を示した。

C_{max} の平均値は投与量の増加に伴い上昇した。また、全てのコホートにおいて、投与後 Day 120 まで薬物濃度が定量可能であったことから、本剤の曝露持続期間は長いことが示された。t_{max} の平均値は約 18 日（Day 15 の本剤投与後約 3～4 日）であり、$t_{1/2}$ は約 14 日であった。これらのパラメータは、DX-2930-01 試験の結果と同様であった。

表 2.7.6.2-2　HAE 被験者における DX-2930 投与後の PK パラメータの要約
：コンパートメントモデル（PK 解析対象集団）

本剤投与群	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (day)	AUC (ng·day/mL)	CL/F (L/day)	Vd/F (L)	$t_{1/2}$ (day)
30 mg (N=4)						
平均値	3895.0	17.9	64,100.0	0.572	11.6	14.2
SD	2159.76	1.14	34,731.16	0.2683	4.92	0.83
%CV	55.5	6.4	54.2	46.9	10.7	5.8
100 mg (N=4)						
平均値	7890.0	18.0	135,425.0	0.811	16.1	14.6
SD	2058.43	0.46	48,616.76	0.2826	2.69	3.41
%CV	26.1	2.6	35.9	34.8	15.9	23.3
300 mg (N=5)						
平均値	27,460.0	18.2	451,800.0	1.004	17.4	13.8
SD	14,542.46	1.45	226,801.01	0.9087	10.56	3.25
%CV	53.0	8.0	50.2	90.5	60.6	23.6
400 mg (N=9)						
平均値	45,322.2	17.7	762,777.8	0.551	11.7	15.0
SD	8704.56	0.98	166,713.66	0.1432	2.76	2.44
%CV	19.2	5.5	21.9	26.0	23.6	16.3

出典：治験総括報告書　Table 10
HAE：遺伝性血管性浮腫、PK：薬物動態、SD：標準偏差、%CV：変動係数（%）

2.7.6.2.2.4 薬力学の評価

PD 解析対象集団を対象に、本剤による血漿カリクレイン活性の阻害作用を評価した。

被験者より採取した血漿検体を用いて蛍光法で本剤の阻害作用を測定した結果、本剤 100、300 及び 400 mg 投与群において、用量依存的な血漿カリクレイン活性の阻害作用を示した。また、本剤 30 mg 投与群での血漿カリクレイン活性の阻害作用は、プラセボ投与群と同様であった。本剤 100、300 及び 400 mg の 2 回目の投与後の最大阻害率はそれぞれ約 30%、60%及び 70%であった。血漿カリクレイン活性の阻害作用は時間依存的で本剤の血漿中濃度と関連していることから、本剤の曝露量と阻害作用の相関が示唆された。

ウェスタンブロット法による測定結果から、蛍光法による結果が更に裏付けられた。本剤投与前に採取した活性化処理していない血漿中の cHMWK 値は、本治験の PD 解析対象集団（HAE 被験者 34 例）では約 52%、第 1 相試験（DX-2930-01 試験）の健康被験者では約 8%であり、HAE 被験者の血漿中 cHMWK 値は正常より高いことが明らかとなった。また、各時点における cHMWK 値の比較では、本剤 30 及び 100 mg 投与群とプラセボ投与群で同様であった。

血漿中 cHMWK 値の評価では、本剤 30 及び 100 mg 投与群で検討した全ての測定時点において投与前値との統計学的有意差は認められなかったものの、本剤 300 mg 及び 400 mg 投与群では、Day 8 及び Day 22 に採取した血漿検体において投与前値と比べて統計学的に有意な低下（$p<0.05$）が認められた。cHMWK 値の低下は Day 22 で最大となり、本剤 2 回目投与後の t_{max} における低下とほぼ同等であった。さらに、本剤 300 mg 及び 400 mg 投与群では cHMWK 値が健康被験者で測定された値に近づいたことから、HAE 被験者の血漿中 cHMWK 値を効果的に正常値に戻す、本剤の PD 作用が確認された。Day 50、64、92 及び 120 に測定した cHMWK 値では、投与前値と比べて統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.2.2.5 有効性の評価

本剤 300 及び 400 mg 投与群並びにプラセボ投与群における HAE 発作発現率は、それぞれ、ベースラインでは 0.33 回／週、0.55 回／週及び 0.39 回／週であり、Day 8～50（ベースラインの発作発現率で補正）では、0 回／週、0.045 回／週及び 0.371 回／週であった。HAE 発作発現率は、プラセボ投与群と比較して、本剤 300 mg 投与群では 100%（p<0.0001）、本剤 400 mg 投与群では 88%（p=0.0050）、本剤 300 及び 400 mg 投与群の併合解析では 91%（p=0.0012）の減少を示した。また、Day 8～50 に HAE 発作を発現しなかった症例の割合は、本剤 300 及び 400 mg 投与群でそれぞれ 100%及び 82%であり、プラセボ投与群（27%）と比較して高かった（p=0.0256 及び p=0.0300）。

Day 1～50、Day 8～64、Day 8～92 における HAE 発作発現率（ベースラインの発作発現率で補正）は、プラセボ投与群と比較して、本剤 300 mg 投与群（p<0.0001）では 3 測定期間全てにおいて 100%の減少を示し、本剤 400 mg 投与群では 82%～85%（3 測定期間でそれぞれ p=0.0141、p<0.0001 及び p<0.0001）低下した。また Day 1～50、Day 8～64 及び Day 8～92 に HAE 発作を発現しなかった症例の割合は、本剤 300 mg 投与群ではいずれの期間も 100%、本剤 400 mg 投与群ではそれぞれ 82%、55%及び 55%であり、いずれの期間もプラセボ投与群（27%、18%及び 18%）と比較して高かった。

治験期間中に HAE 発作を発現しなかった症例の割合は、プラセボ投与群〔30.8%（4/13 例）〕と比較して本剤投与群〔62.5%（15/24 例）〕で高かった。また、HAE 発作の発現回数及び持続時間の平均値もプラセボ投与群（5.0 回、29.3 時間）と比較して本剤投与群（1.0 回、10.4 時間）で低かった。

HAE 発作の発現率と投与量ごとの経時的な曝露量との関連性を評価した結果、本剤投与群では、本剤初回投与の前又は直後に HAE 発作の発現を認めたが、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、血漿中濃度の低下後に再び発現する傾向がみられた。

2.7.6.2.2.6 安全性の評価

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の概要を表 2.7.6.2-3 に示す。

本剤を最大 400 mg までの用量で 14 日間隔にて反復投与したときの忍容性は良好であり、用量制限毒性は認められなかった。

TEAE は全体で 64.9%に発現し、重症度は概ね軽度又は中等度であった。

本治験中に、死亡及び TEAE による投与中止は認められなかった。また、臨床検査、バイタルサイン、身体検査及び ECG 検査において、安全性上重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.2-3　TEAE の概要（安全性解析対象集団）

	DX-2930				DX-2930		
	30 mg (N=4)	100 mg (N=4)	300 mg (N=5)	400 mg (N=11)	合計 (N=24)	プラセボ (N=13)	全体 (N=37)
				n (%)			
TEAE	1 (25.0)	3 (75.0)	2 (40.0)	8 (72.7)	14 (58.3)	10 (76.9)	24 (64.9)
Grade 3 以上の TEAE	1 (25.0)	0	2 (40.0)	3 (27.3)	6 (25.0)	5 (38.5)	11 (29.7)
治験薬と関連ありの Grade 3 以上の TEAE	1 (25.0)	0	0	1 (9.1)	2 (8.3)	0	2 (5.4)
軽度 TEAE	0	3 (75.0)	1 (20.0)	8 (72.7)	12 (50.0)	9 (69.2)	21 (56.8)
中等度 TEAE	1 (25.0)	3 (75.0)	1 (20.0)	5 (45.5)	10 (41.7)	6 (46.2)	16 (43.2)
重度 TEAE	1 (25.0)	0	2 (40.0)	3 (27.3)	6 (25.0)	5 (38.5)	11 (29.7)
生命を脅かす又は緊急処置を要する TEAE	0	0	0	0	0	0	0
治験薬と関連ありの TEAE	1 (25.0)	2 (50.0)	0	4 (36.4)	7 (29.2)	5 (38.5)	12 (32.4)
治験薬と関連ありの重度 TEAE	1 (25.0)	0	0	1 (9.1)	2 (8.3)	0	2 (5.4)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.7)
治験薬と関連ありの重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0	0	0	0	0

出典：治験総括報告書　Table 19
n：有害事象発現例数、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
注：TEAE とは、治験薬の投与後、Day 120 の最終来院時までに発現した事象、又は治験薬の投与開始時点で認められており、治験薬の投与後 120 日間のフォローアップ期間に重症度が悪化した事象とした。

（1）有害事象

安全性解析対象集団のうち TEAE を 1 件以上発現した割合は全体で 64.9%（24/37 例）であり、本剤投与群での発現率〔58.3%（14/24 例）〕は、プラセボ投与群〔76.9%（10/13 例）〕と比較して低かった。本剤投与群では、本剤 100 mg 及び 400 mg 投与群での TEAE 発現率が 75.0%及び 72.7%で高かったが、各投与群で発現した事象及び各事象の発現率に大きな違いはみられなかった。

主な TEAE（10.0%以上に発現）は、遺伝性血管浮腫（48.6%）、注射部位疼痛（24.3%）及び頭痛（18.9%）であった。これらの TEAE は本剤投与群（それぞれ 37.5%、25.0%及び 16.7%）及びプラセボ投与群（69.2%、23.1%及び 23.1%）のいずれにおいても多くみられたが、本剤投与群での発現率が、プラセボ投与群での発現率を大きく上回ることはなかった。本剤投与群のみに発現した主な事象（10.0%以上に発現）は悪心（12.5%）であったが、いずれも、重症度は軽度又は中等度で治験薬と関連はなく転帰は回復であり、安全性に関する重要な所見は認められなかった。

発現した TEAE のうち治験薬と関連ありと判断されたのは本剤投与群で 29.2%であり、プラセボ投与群では 38.5%であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE のうち最も多くみられたのは注射部位疼痛（本剤投与群 25.0%、プラセボ投与群 23.1%）であり、次いで頭痛（本剤投与群 8.3%、プラセボ投与群 15.4%）、注射部位紅斑（本剤投与群 4.2%、プラセボ投与群 15.4%）であった。

（2）重度の有害事象

重症度が Grade 3 の TEAE の発現率は、本剤投与群で 25.0%（6/24 例）、プラセボ投与群で 38.5%（5/13 例）であった。Grade 4 の TEAE の発現はなかった。

最も多くみられた重度の TEAE は遺伝性血管浮腫であり、本剤投与群での発現率（12.5%）はプラセボ投与群（38.5%）と比較して低かった。

重度の TEAE は本剤投与群で 6 例に発現したが、複数例に認めた事象は遺伝性血管浮腫のみであった。

重度の TEAE のうち治験薬と関連ありと判断された事象は、本剤投与群の 2 例に発現した注射部位疼痛（30 mg 投与群 1 例）並びに頭痛及び寝汗（400 mg 投与群 1 例、同一症例に発現）であった。

（3）死亡

本治験期間中に、死亡例はなかった。

（4）重篤な有害事象

重篤な有害事象（肺炎）がプラセボ投与群の 1 例に認められた。本事象の重症度は軽度であり、治験薬と関連はなしと判断された。転帰は回復であった。

（5）投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（6）臨床検査、バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

臨床検査、バイタルサイン、身体検査及び ECG 検査から安全性に関する重要な所見は認められなかった。

治験薬投与後の血液検体において、2 例より採取した 3 検体より ADA が検出された。当該 ADA 陽性検体のうち、中和抗体陽性の検体はなかった。

2.7.6.2.3 結論

HAE 被験者を対象に、本剤を最大 400 mg までの用量で 14 日間隔にて 2 回投与した結果、忍容性は良好で、用量制限毒性は認められなかった。

本剤の血漿中濃度は用量依存的に上昇し、$t_{1/2}$ が長く、ヒトモノクローナル抗体に典型的な特性を示した。

HAE 被験者から採取した検体を用いた 2 種類の分析法で、本剤 300 mg 及び 400 mg の投与では直接的な血漿カリクレイン活性の阻害作用が認められたものの、本剤 100 mg の投与における阻害作用はそれより低く、本剤 30 mg の投与では阻害作用はみられなかった。

本剤 300 及び 400 mg 投与群において、HAE 発作発現率がプラセボに比べてそれぞれ 100%及び 88%減少し統計学的に有意な所見が認められ、本剤投与による HAE 発作発現の長期的な予防効果が示された。HAE 発作に対する抑制効果が本剤の曝露量と強く関連していた。

2.7.6.3 海外第 1 相単回投与試験（SHP643-101 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-1（評価）

治験の標題

A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability, and Pharmacodynamics of a Single Dose of Lanadelumab Administered Subcutaneously in Healthy Adult Japanese Subjects and Matched Healthy Adult Caucasian Subjects

治験実施医療機関

1 施設（米国）

公表文献

なし

試験期間

2018 年 1 月 15 日～2018 年 5 月 30 日

試験の種類

第 1 相

2.7.6.3.1 試験方法

2.7.6.3.1.1 試験の目的

［主目的］

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、ラナデルマブ（TAK-743、DX-2930、SHP643。以下、本剤）300 mg を単回皮下投与したときの、薬物動態（PK）の特性を評価する。

［副目的］

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、安全性及び忍容性を検討する。

［探索的目的］

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薬力学的（PD）特性を、血漿カリクレイン活性の抑制作用及び切断型高分子キニノーゲン（cHMWK）血漿中濃度により検討する。

2.7.6.3.1.2 試験デザイン

本治験は、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、本剤を投与したときの PK、安全性及び忍容性、並びに PD を評価する第 1 相、単一施設、非盲検、特徴を一致させた対照を用いた、単回投与試験である。

本治験では、本剤の血漿中曝露量に影響を及ぼし得る因子である年齢、性別及び体格指数（BMI）に関して、両民族間のベースラインが同等となるように特徴を一致させて群間比較を実施した。

本治験は、28 日間のスクリーニング期間、続く 5 日間の入院による治験薬投与期間、及び治験薬の単回投与後 112 日までの外来通院期間で構成した。スクリーニング評価で適格と判定された被験者は、治験薬投与前日（Day -1）に入院し、Day 1 に本剤 300 mg を腹部へ皮下注射により単回投与した。入院 5 日目（本剤投与後 96 時間）の PK 評価後に退院し、以降は Day 112 まで 8 回（Day 7、14、21、28、42、56、84 及び 112）の来院にて評価及び追跡調査を実施した。

2.7.6.3.1.3 対象及び組入れ基準

［対象］

健康成人

［選択基準］

1. 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者。
2. 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者。
3. スクリーニング時に年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性。
4. 海外居住が 5 年未満の日本人で、両親共に日本人で祖父母 4 人が日本人かつ全員が日本出身である者、又は、非ヒスパニック系の白人で、両親共に非ヒスパニック系白人で祖父母 4 人が非ヒスパニック系白人である者。
5. 治験実施計画書に記載の避妊法の実施に同意する男性又は妊娠及び授乳していない女性、並びに妊娠の可能性のない女性。
6. 既往歴、手術歴、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査等の身体検査を行い、治験責任医師により、活動性又は慢性疾患の所見がみられず健康と判断された者。
7. BMI が 18.5 kg/m²以上 33 kg/m²以下であり、体重が 45 kg 以上の者。
8. 入院期間中の標準化された食事を摂取し、PK 及び PD 用血液検体を採取できる者。

［除外基準］

1. 血液、肝臓、呼吸器、心血管、腎臓、神経、精神疾患及び胆嚢摘出の既往を有する者、治験薬の作用に影響を及ぼす可能性のある原疾患又は再発性の疾患を有する者、若しくは臨床的に問題となる所見又は臨床検査値異常がみられた者。
2. 内科的又は精神的疾患を有し、治療の必要がある者、又は治験の完遂を妨げる可能性のある医学的障害を有する者、若しくは治験薬及び治験手順によるリスクが高いと考えられる者。
3. 本剤、類似成分又は賦形剤に対する不耐性又は過敏症を有する者、又はその疑いのある者。
4. 本剤投与前 2 週間以内に、治験責任医師により重大と判断された疾患を発現した者。
5. 1 年以内にアルコール濫用又は薬物濫用の既往歴を有する者。
6. 本剤投与前 60 日以内に献血をした者。
7. 本剤投与前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者、又は治験に参加した者。

8. 収縮期血圧が 89 mmHg 未満又は 139 mmHg 超である者、及び拡張期血圧が 49 mmHg 未満又は 89 mmHg 超である者。
9. スクリーニング評価時又は Day -1 時点の ECG 検査で QTc 間隔が男性では 450 msec 超、女性では 470 msec 超であった者。
10. スクリーニング評価時又は Day -1 時点の薬物検査又はアルコール検査で、アンフェタミン、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸、コカイン、マリファナ、オピエート、フェンサイクリジン反応が陽性であった者。
11. 男性では 21 単位／週又は 3 単位／日超、女性では 14 単位／週又は 2 単位／日超のアルコールを常習的に摂取している者〔1 単位はビール又はワイン（5 オンス／150 mL）、蒸留酒（1.5 オンス／40 mL）又は 0.75 オンスのアルコール〕。
12. ヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎ウイルス表面抗原又は C 型肝炎ウイルス抗体の検査結果が陽性の者。
13. 本剤投与前 30 日以内にタバコ又はニコチン含有製品（ニコチンガム、ニコチンパッチ、電子タバコ等）を使用した者。
14. 2 単位／日以上のカフェインを摂取している者、又はカフェイン離脱による頭痛を発現したことのある者〔1 単位はコーヒー1 杯 6 オンス（180 mL）、コーラ 12 オンス（360 mL）2 缶、紅茶 1 杯 12 オンス及びチョコレートバー1 オンス（85 g）3 本〕。
15. 本剤投与前 14 日以内に、一般用医薬品、ハーブ系製剤又はホメオパシー製剤等の薬剤を服用した者（ホルモン補充療法又はホルモン避妊薬を除く）。
16. スクリーニング評価時又は Day -1 時点で、臨床的に重要と判断される臨床検査値異常がみられた者。
17. 本剤投与前 8 週間以内に、臨床的に重要な手術又は処置を受けた者。

2.7.6.3.1.4 被験者数

予定被験者数 32 例

登録被験者数 32 例

［設定根拠］

これまでの臨床試験結果より、脱落率を 25%と仮定した。32 例の症例数では約 24 例（日本人 12 例及び特徴を一致させた非ヒスパニック系白人 12 例）が本治験を完了し、24 例の被験者の PK 解析の評価が可能と考えた。臨床的判断に基づく計画被験者数は、PK、安全性、忍容性及び PD の特性を示すのに適切な例数とした。

2.7.6.3.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本剤は、保存剤無添加の無菌注射液であり、1 バイアル（2 mL）に有効成分として本剤を 300 mg（150 mg/mL）含有する。

本剤（ロット番号 [redacted]）300 mg を腹部に皮下注射した。

被験者は本剤投与開始日の前日（Day -1）に入院し、Day 1 の単回投与後、96 時間の評価を実施した後に退院した。被験者は、退院後、Day 7、14、21、28、42、56、84 及び 112 に来院した。

本治験期間は約 20 週間であり、被験者の最長参加期間は 140 日間であった。

2.7.6.3.1.6 評価項目及び評価基準

［薬物動態］

本剤の血漿中濃度はノンコンパートメントモデルを用いて解析し、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）、0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）、終末相の消失速度定数（λ_z）、終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vd/F）の PK パラメータを算出した。

また、体重で調整した $AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}、CL/F 及び Vd/F も推定した。

［安全性］

以下の項目に基づき評価した。

- 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査）
- 血圧、脈拍数及び体温などのバイタルサイン
- ECG
- 血漿中抗薬物抗体（ADA）検査

［薬力学］

本剤の PD 作用を検討するため、規定のスケジュールに従い PD 解析用血液検体を採取し、本剤投与後の血漿カリクレイン活性及び cHMWK 値を測定した。

2.7.6.3.1.7 統計手法

被験者を民族別に日本人投与群及び白人投与群に分類した。仮説検定は実施せず、連続変数は記述統計量〔被験者数（n）、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値〕を用いて要約した。また、カテゴリカル変数は、カテゴリごとの被験者数やその割合などを用いて適切に要約した。別途指示がない限り、統計解析は全て民族ごと（日本人投与群／白人投与群）に実施し、PK（主目的）、安全性（副次目的）及び PD（探索的目的）の評価項目について日本人投与群と白人投与群とを比較した。

［薬物動態］

PK 解析対象集団を用いて実施した。PK 解析対象集団は、本剤の投与を 1 回以上受け、かつ投与後の評価可能な測定値が 1 つ以上ある全ての被験者とした。

本剤の血漿中濃度は、民族別及び時点別に要約し、別途民族別、全体的な ADA 出現状況別及び規定時点別に要約した。

PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vd/F）は、Day 1 の本剤投与前の値をベースラインとし、実際の検体採取時間を用いて、血漿中濃度－時間データからノンコンパートメントモデル解析により推定した。PK パラメータは民族別に要約し、また民族別及び全体的な ADA 出現状況別に要約した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ については分散分析（ANOVA）を用いて解析し、群間比較を行った。

［安全性］

安全性解析対象集団を用いて解析した。安全性解析対象集団は、本剤の投与を 1 回以上受けた全ての被験者とした。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 21.0 版を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で要約した。

有害事象の治験薬との因果関係は、「関連あり」と「関連なし」の 2 段階で判定した。また、重症度は「軽度」、「中等度」及び「重度」で分類した。

臨床検査、バイタルサイン及び ECG は実測値及びベースラインからの変化量についても要約した。

免疫原性及び ADA についても民族別に要約した。

［薬力学］

PD 解析対象集団を用いて実施した。PD 解析対象集団は、本剤を 1 回以上投与し、かつ投与後の評価可能な測定値が 1 つ以上ある全ての被験者とした。

血漿カリクレイン活性、血漿 cHMWK 値及びそれぞれの抑制作用を、民族別及び規定時点別に要約した。血漿 cHMWK 値は Day 1 の本剤投与前の値をベースラインとし、各時点の値はベースライン値を用いて調整した。さらに、PD データを詳しく検討するために感度解析を実施した。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-1 に示す。

本治験では 32 例が登録された。被験者は民族別に日本人投与群及び白人投与群に組み入れられ、全例が本剤の投与を受けた。死亡及び有害事象により治験を中止した症例はなく、全 32 例が治験を完了した。

治験薬の投与を受けた 32 例全例を安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団とした。

表 2.7.6.3-1　被験者の内訳（登録被験者）

	日本人 n (%)	白人 n (%)	全体 n (%)
登録	16	16	32
安全性解析対象集団	16 (100.0)	16 (100.0)	32 (100.0)
PK 解析対象集団	16 (100.0)	16 (100.0)	32 (100.0)
PD 解析対象集団	16 (100.0)	16 (100.0)	32 (100.0)
治験完了	16 (100.0)	16 (100.0)	32 (100.0)

出典：治験総括報告書　Table 7
割合は、登録例数を基に算出した。
PK：薬物動態、PD：薬力学

2.7.6.3.2.2 被験者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団 32 例のうち、日本人及び白人は各 16 例で同数であった。

全体では、男性は 37.5%（12/32 例）、女性は 62.5%（20/32 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 45.5 歳（範囲：31～55 歳）であり、BMI の中央値は 23.75 kg/m^2（範囲：19.4～31.3 kg/m^2）であった。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性は民族間で同様であり、群間差はみられなかった。

（2）治験薬の曝露状況

全ての被験者は日本人投与群及び白人投与群のいずれかに組み入れられ、Day 1 に本剤 300 mg の単回皮下投与を受けた。

2.7.6.3.2.3 薬物動態の評価

本剤 300 mg を腹部皮下に単回投与したときの PK パラメータの要約及び統計学的解析を表 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-3 に示す。

日本人健康成人被験者及び特徴を一致させた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 t_{max} 及び C_{max} の推定幾何平均値は、日本人投与群では約 5.7 日及び 21.9 µg/mL、白人投与群では約 5.0 日及び 21.4 µg/mL であった。その後、本剤の血漿中濃度は一相性で減少し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は、それぞれ 15.5 日及び 15.8 日であった。C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均変動係数（%CV）は、日本人投与群では 30%～38%、白人投与群では 20%～25%であり、本剤 300 mg の全身曝露量における被験者間変動は、白人投与群と比較して日本人投与群で高かった。

また、ANOVA を用いて C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ を解析し、群間比較を行った結果、本剤 300 mg 単回皮下投与後の血漿中薬物濃度のピーク及び全身曝露量は、日本人投与群と白人投与群で同程度であった。

表 2.7.6.3-2　PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	日本人 N=16	白人 N=16
C_{max} (µg/mL)	21.91 (38)	21.42 (25)
t_{max} (day)	5.67 (2.00, 6.11)	5.00 (3.00, 13.00)
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·day/mL)	510.6 (30)	547.6 (20)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (µg·day/mL)	515.0 (30)	552.7 (20)
$t_{1/2}$ (day)	15.51 (9)	15.81 (11)
CL/F (L/day)	0.5826 (30)	0.5428 (20)
Vd/F (L)	13.03 (29)	12.38 (22)

出典：治験総括報告書　Table 9 より一部改変
N：安全性解析対象集団（投与した全ての被験者）のうち、投与後の評価可能な PK 濃度が 1 つ以上ある全ての被験者と定義される PK 解析対象集団の被験者数
t_{max} では中央値（範囲）を示した。
t_{max} を除く全てのパラメータでは幾何平均（幾何%CV）を示した。
PK：薬物動態

表 2.7.6.3-3　ANOVA を用いた PK パラメータの統計学的解析（PK 解析対象集団）

パラメータ	民族群	N	n	幾何最小二乗平均	民族群間の比較	幾何最小二乗平均比	比の 90% CI
C_{max} (μg/mL)	日本人	16	16	21.91	日本人 vs 白人	1.0229	(0.8473, 1.2349)
	白人	16	16	21.42			
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·day/mL)	日本人	16	16	510.6	日本人 vs 白人	0.9324	(0.8016, 1.0846)
	白人	16	16	547.6			
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·day/mL)	日本人	16	16	515.0	日本人 vs 白人	0.9318	(0.8005, 1.0846)
	白人	16	16	552.7			

出典：治験総括報告書　Table 10

ANOVA：分散分析、$AUC_{0\text{-}last}$：0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：安全性解析対象集団（投与した全ての被験者）のうち、投与後の評価可能な PK 濃度が 1 つ以上ある全ての被験者と定義される PK 解析対象集団の被験者数、n：評価可能な PK パラメータ値のある被験者数、PK：薬物動態

注：ln 変換した PK パラメータを従属変数、民族群を固定効果の独立変数として、ANOVA に基づく解析を実施した。

2.7.6.3.2.4 薬力学の評価

本剤 300 mg の単回皮下投与後、日本人投与群及び白人投与群において、血漿カリクレイン活性及び cHMWK 値に同程度の抑制が認められた。本剤血漿中濃度の増加に伴い血漿カリクレイン活性の阻害作用は増加し、いずれの投与群でも同程度の用量－反応を示した。

本剤 300 mg 単回皮下投与後の血漿カリクレイン活性の平均実測値及び平均阻害率は、いずれも民族間で概ね同程度であった。日本人投与群では本剤投与後 144 時間に血漿カリクレイン活性の最小実測値は 2.49 RFU/s に、血漿カリクレイン活性の最大阻害率は 43.9%に達し、白人投与群では本剤投与後 312 時間で、最小実測値は 2.10 RFU/s、最大阻害率は 55.7%に達した。血漿カリクレイン活性の全体的な時間プロファイルはいずれの民族でも同様であった。

また、cHMWK 値は、日本人及び白人投与群のいずれも本剤投与後約 144 時間で最小値に達し、ベースラインで調整した cHMWK 値の変化率はそれぞれ-23.4%及び-24.8%であった。

2.7.6.3.2.5 安全性の評価

TEAE の概要を表 2.7.6.3-4 に示す。

本剤 300 mg を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

TEAE は全体で 50.0%に発現し、重症度は軽度又は中等度であった。本治験中に、死亡及び TEAE による投与中止はなかった。

日本人投与群と白人投与群で TEAE の発現状況は類似しており、全体として、民族間で臨床的に重要な差はみられなかった。

表 2.7.6.3-4　TEAE の概要（安全性解析対象集団）

	日本人 N=16 n (%), 件	白人 N=16 n (%), 件	全体 N=32 n (%), 件
TEAE	7 (43.8), 9	9 (56.3), 25	16 (50.0), 34
重篤な TEAE	0	0	0
治験薬と関連ありの TEAE	0	0	0
TEAE による中止	0	0	0
重度 TEAE	0	0	0
TEAE による入院	0	0	0
TEAE による死亡	0	0	0

出典：治験総括報告書　Table 12
n：有害事象発現例数、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
注：割合は、各投与群の安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。被験者は民族別の投与群ごとに 1 回数えられた。
TEAE は、治験薬の投与開始時から追跡調査の外来通院期間を通じて発現した事象、重症度が悪化した事象又は治験薬と関連ありと判断される事象とした。
治験薬との関連は、治験責任医師により判定された。

（1）有害事象

安全性解析対象集団のうち TEAE を発現した割合は全体で 50.0%（16/32 例）であり、日本人投与群での発現率〔43.8%（7/16 例）〕は、白人投与群〔56.3%（9/16 例）〕と比較して低かった。

最も多く発現した TEAE は全体で上気道感染 12.5%(4/32 例)であり、次いで頭痛 9.4%(3/32 例）であった。どちらの事象も日本人投与群（各 6.3%）及び白人投与群（それぞれ 18.8%及び 12.5%）でみられたが、日本人投与群で複数例に発現した事象はなく、これらの事象の発現率が、白人投与群での発現率を上回ることはなかった。

日本人投与群のみに発現した事象は腹痛、便秘、注射部位紅斑、血管穿刺部位疼痛、節足動物咬傷、関節痛及びアトピー性皮膚炎であったが、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、治験薬と関連はなく、安全性に関する重要な所見は認められなかった。

本剤との関連ありと判断された TEAE は認められなかった。

（2）重度の有害事象

本治験期間中に重度の TEAE は認められなかった。

（3）死亡

本治験期間中に、死亡例はなかった。

（4）重篤な有害事象

本治験期間中に重篤な TEAE は認められなかった。

（5）投与中止に至った有害事象

本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（6）臨床検査

血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査値の実測値及びベースラインからの平均変化量は、全ての時点において民族間で概ね同程度であった。臨床検査値異常を示した被験者はわずかであり、治験責任医師により TEAE と判断された事象はなかった。

（7）バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

バイタルサインの実測値及びベースラインからの平均変化量は、民族間で概ね同程度であり、民族間に臨床的に重要な差異は認められなかった。また、臨床的に重要な又は TEAE と判断された ECG の異常も認められなかった。

白人投与群の 1 例が、Day 112（最終評価時点）に ADA 陽性を示したが、抗体価は低く（22）、中和抗体の判定は陰性であり、臨床上重要とは判断されなかった。

2.7.6.3.3 結論

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、安全性についての試験結果は民族間で同様であった。

また、本剤投与後の曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）も、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。

本剤の血漿カリクレイン活性の阻害効果及びベースラインで調整した血漿 cHMWK 値は日本人投与群及び白人投与群で同程度であり、血漿中濃度との用量反応性を示した。

2.7.6.4 海外第 3 相反復投与試験（DX-2930-03 試験：HELP 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

治験の標題

HELP Study®: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE)

治験実施医療機関

41 施設（米国、英国、イタリア、ドイツ、カナダ、ヨルダン）

公表文献

なし

試験期間

2016 年 3 月 3 日～2017 年 4 月 13 日

試験の種類

第 3 相

2.7.6.4.1 試験方法

2.7.6.4.1.1 試験の目的

［主目的］

遺伝性血管性浮腫（HAE）発作の抑制におけるラナデルマブ（TAK-743、DX-2930、SHP643。以下、本剤）の有効性を検討する。

［副目的］

本剤を反復皮下投与したときの安全性を検討する。

［その他の目的］

・本剤を反復投与したときの薬力学的（PD）作用を検討する。
・本剤を反復投与したときの免疫原性を検討する。
・本剤を反復投与したときの薬物動態（PK）を検討する。
・本剤の健康関連の quality of life（QOL）に対する影響を検討する。

2.7.6.4.1.2 試験デザイン

本治験は、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投与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、導入期をさらに 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（PD 及び PK 評価）を実施した。

2.7.6.4.1.3 対象及び組入れ基準

［対象］

HAE（I 型又は II 型）患者

［選択基準］

1. 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。
2. 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 エステラーゼインヒビター（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時の年齢が 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。

3. 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 回以上発現した患者。
4. 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。
5. 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。
   ・避妊手術（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。

［除外基準］

1. 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。
2. これまでに本剤の別の治験に参加した患者。
3. 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。
4. 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。
5. 導入期前の 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。
6. 導入期前の 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。
7. 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。
8. 以下の肝機能検査異常のいずれかを有する患者。
   ・ALT が正常値上限（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）
9. 妊娠中又は授乳中の女性患者。

10. 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。

2.7.6.4.1.4 被験者数

予定被験者数 120 例

登録被験者数 126 例

［設定根拠］

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（SE）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化線形モデル（GLM）を用いたシミュレーションで実施した。実薬の各投与群とプラセボ投与群との比は、1：1.5 とした。実薬及びプラセボ投与群における欠測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、実薬投与群 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（実薬投与群 3 群約 80 例、プラセボ投与群約 40 例）の登録を予定した。

2.7.6.4.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本剤は、保存剤無添加の無菌注射液（pH 6.0）であり、1 バイアルに有効成分として本剤を 150 mg/mL 含有する。

本剤投与群に無作為に割り付けられた被験者には、本剤（ロット番号 [redacted]）150 mg の 4 週に 1 回投与、300 mg の 4 週に 1 回投与又は 300 mg の 2 週に 1 回投与のいずれかの用法・用量を上腕に皮下注射した。

プラセボ（ロット番号 [redacted]）は、プラセボ投与群又は本剤 150 mg q4wks 投与群（本剤投与と同じタイミング及び本剤の投与間）若しくは本剤 300 mg q4wks 群（本剤の投与間）に割付けられた被験者に、上腕に皮下注射した。

本治験では、投与前のスクリーニング時点で HAE の LTP を受けている被験者は、導入期に入る前に 2 週間以上の休薬を実施した。HAE の LTP を受けていない被験者及び規定の休薬期間を完了した被験者は導入期（4～8 週間）に移行し、ベースラインの HAE 発作発現率を観察した。その後、被験者は、26 週間の投与期を開始した。

投与期間中、被験者は盲検下で 2 週に 1 回治験薬の投与を受け、投与期間（26 週間）に合計 13 回の投与を受けた。投与期間は、初回投与（Day 0）から最終投与（Day 168）後 2 週間まで（Day 182）とした。

2.7.6.4.1.6 評価項目及び評価基準

［有効性］

<u>主要評価項目</u>

・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

・投与期間中（Day 0～182）に、治験責任医師が確認した緊急治療を必要とした 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

探索的評価項目

・Day 14 から HAE 発作の初回発現までの期間（Day 14 以降、HAE 発作を発現していない期間）
・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､次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、静注補液を要する、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

［安全性］

以下の項目に基づき評価した。

・重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象（AESI）を含む全ての有害事象
・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査）
・血圧、心拍数、体温及び呼吸数などのバイタルサイン
・身体検査
・12 誘導心電図（ECG）

［その他］

・PD 作用
・血漿中抗薬物抗体（ADA）の発現
・PK

・健康関連 QOL 評価

2.7.6.4.1.7 統計手法

［有効性］

Intent-to-treat（ITT）集団を用いて実施した。ITT 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～Day 182）に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数〕は、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 SE の過分散を考慮した。カウントデータに対する GLM を使用して本剤各投与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されたベースライン発作発現率を含め、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て使用した。本モデルから各投与群の HAE 発作の発現回数の最小二乗平均と 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。推定値に基づき時間単位（週及び月）あたりの平均発現率として報告した。また、治験責任医師が確認した 1 ヵ月（28 日と定義）ごとの HAE 発作の発現回数も投与群ごとに要約した。

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、評価項目の順位付けによる論理的な制約と整合した一般的な 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各投与群とプラセボ投与群を比較した。

探索的評価項目は補足的な位置付けであり、投与群間に対する統計学的な検定は多重性を調整することなく実施した。

サブグループ解析は、主要評価項目に対して計画された。また、「喉頭発作の病歴」に対する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回数）に対して実施した。示した p 値は全て記述的である。サブグループ解析は、主要評価項目と同じ方法を用いて実施した。

［安全性］

安全性解析対象集団を用いて解析した。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。

推計統計は実施しなかった。ベースラインは、欠測値ではない治験薬初回投与直前の値と定義した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 20.0 版を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で要約した。

有害事象の治験薬との因果関係は、「関連あり」と「関連なし」の 2 段階で判定した。また、重症度は Grade 1、Grade 2、Grade 3 及び Grade 4 で分類した。そのうち Grade 3 及び Grade 4 の有害事象を重度な有害事象と定義した。

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は、治験薬投与開始時又は開始後に発現した有害事象、及び治験薬投与開始前に存在した医学的状態が治験薬投与開始時又は治験薬投与開始後に重症度が悪化又は治験薬と関連ありと判断された事象と定義し、最終来院日までを報

告対象とした。本剤 150 mg q4wks 及び 300 mg q4wks 投与群において、盲検性を維持する目的でプラセボが投与された後に発現した事象は、4 週間まで追跡することとした。

本治験における AESI は、過敏症反応及び凝固障害（凝固亢進及び出血事象）とした。注射部位反応の有害事象は、治験実施計画書では事前に定義されなかったが、「注射部位」、「適用部位」又は「投与部位」で始まる PT の事象とした。

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査）は、実測値及びベースラインからの変化量を来院ごとに要約した。1 回の来院でパラメータあたり複数の臨床検査値が報告された場合、最後に測定された欠測値ではない値を解析に使用した。

本治験では、有効性の主要評価項目である HAE 発作は、有害事象としても記録された。そのため、有害事象の解析は、HAE 発作が電子データキャプチャ（EDC）に被験者報告として記録されていたかどうかに基づき、以下の 2 種類の事象に対して行った。

・HAE 発作以外

被験者報告の HAE 発作として EDC に記録されなかった有害事象とし、被験者報告の HAE 発作を除く全ての事象を対象とした。有害事象の重症度は、Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）成人毒性表及び DMID 小児毒性表（米国国立衛生研究所国立アレルギー・感染症研究所作成、2007 年 11 月ドラフト）に従って評価した。

・HAE 発作

被験者報告の HAE 発作として EDC に記録された有害事象を対象とした。これには、治験責任医師が確認した HAE 発作が含まれた。血管性浮腫発作の重症度は、HAE 発作評価及び報告手順に従って評価した。

［PK、PD 及び QOL］

安全性解析対象集団を用いて解析した。

本剤の血漿中濃度は、各投与群について PK 用検体採取時点ごとに要約した。

血漿カリクレイン活性の抑制効果は、切断型高分子キニノーゲン（cHMWK）値を測定して評価し、各投与群について PD 用検体採取時点ごとに要約した。

ADA 陽性の症例数及び割合は、来院ごとに要約した。

健康関連 QOL のデータは、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 の回答及びスコア（総スコア及びドメイン別スコア）、EQ-5D-5L の各レベルの被験者数及び割合並びに被験者自身が健康を評価する visual analogue scale（VAS）スコアは、各投与群について来院ごとに表に要約して示した。

AE-QoL 及び EQ-5D-5L 質問票データに対しては、事前に規定した患者報告アウトカムの統計解析計画書に従って ITT 集団を用いて追加解析を実施した。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-1 に示す。

本治験では、スクリーニング検査を受けた 159 例のうち 126 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（本剤 150 mg q4wks 投与群に割付け後、投与開始前に

スクリーニング不適格であると判断）を除く 125 例が治験薬の投与を受けた（本剤投与 84 例及びプラセボ投与 41 例）。このうち、治験を中止した 12 例（本剤投与群及びプラセボ投与群各 6 例）を除く 113 例（90.4%）が治験を完了した。

治験薬の投与を受けた全 125 例を、ITT 集団及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.4-1　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

		DX-2930				
	プラセボ (N=41)	150 mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=27)	合計 (N=84)	全体 (N=125)
安全性解析対象集団	41	28	29	27	84	125
治験完了	35 (85.4)	27 (96.4)	26 (89.7)	25 (92.6)	78 (92.9)	113 (90.4)
DX-2930-04 試験継続	33 (80.5)	26 (92.9)	25 (86.2)	25 (92.6)	76 (90.5)	109 (87.2)
DX-2930-04 試験非継続	2 (4.9)	1 (3.6)	1 (3.4)	0	2 (2.4)	4 (3.2)
最終フォローアップ完了	2 (4.9)	1 (3.6)	1 (3.4)	0	2 (2.4)	4 (3.2)
治験中止	6 (14.6)	1 (3.6)	3 (10.3)	2 (7.4)	6 (7.1)	12 (9.6)
主な中止理由						
同意撤回	3 (7.3)	1 (3.6)	1 (3.4)	2 (7.4)	4 (4.8)	7 (5.6)
有害事象	2 (4.9)	0	1 (3.4)	0	1 (1.2)	3 (2.4)
追跡不能	0	0	1 (3.4)	0	1 (1.2)	1 (0.8)
治験責任医師判断	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (0.8)
死亡	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0

出典：治験総括報告書　Table 5
q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与

2.7.6.4.2.2 被験者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

ITT 集団のうち、男性は 29.6%（37 例）、女性は 70.4%（88 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 42.4 歳（範囲：12～73 歳）であり、40 歳以上 65 歳未満の割合が最も多く（52.0%）、次いで 18 歳以上 40 歳未満（36.0%）であった。ほとんどの被験者が白人（90.4%）であり、非ヒスパニック系又はラテン系（92.0%）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）治験薬の曝露状況

被験者はプラセボ又は本剤投与群（150 mg の 4 週に 1 回投与、300 mg の 4 週に 1 回投与、300 mg の 2 週に 1 回投与）のいずれかに無作為に組み入れられ、割り付けられた用量で 2 週に 1 回、反復投与を受けた。被験者は 26 週間の投与期間中に、合計 13 回投与された。

2.7.6.4.2.3 有効性の評価

有効性の主要及び副次評価項目の解析結果を表 2.7.6.4-2 に示す。

（1）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 発作の発現回数の最小二乗平均は、本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 4 週間あたり 0.480（95% CI : [0.313, 0.735]）、0.526（95% CI : [0.358, 0.771]）及び 0.257（95% CI : [0.145, 0.458]）

であり、プラセボ投与群〔1.967（95% CI：[1.640, 2.358]）〕と比較して、いずれも 75.6%、73.3%及び 86.9%の統計学的に有意な低下を示した〔p<0.001（Bonferroni 法による多重性の調整済み）〕。この治療効果は、導入期間の HAE 発作発現率とは無関係に、全ての投与群で一貫して観察された。

（2）副次評価項目

投与期間中（Day 0～182）に治験責任医師が確認した緊急治療を必要とした HAE 発作の発現回数の最小二乗平均は、本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 0.314（95% CI：[0.184, 0.535]）、0.423（95% CI：[0.276, 0.648]）及び 0.208（95% CI：[0.109, 0.396]）であり、プラセボ投与群〔1.637（95% CI：[1.337, 2.005]）〕と比較して、74.2%～87.3%の統計学的に有意な低下（調整済み p<0.001）を示した。重度の HAE 発作の発現率は、プラセボ投与群（34.1%）と比較して、本剤投与群全て（7.4%～17.9%）で低く、中等度又は重度の HAE 発作の発現回数についても、プラセボ投与群と比較して、本剤投与群全てで 70.5%～83.4%の統計学的に有意な低下（調整済み p<0.001）を示した。

サブグループ解析では、年齢、性別、体重、体格指数（BMI）、LTP の有無及び喉頭発作の病歴の有無別の部分集団について検討した。その結果、全てのサブグループ（「その他の人種」サブグループを除く）における治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数の低下率は、主要評価項目の結果と同様に、導入期の HAE 発作発現率とは関係なくプラセボ投与群と比較して本剤投与群全てで高かった。

（3）探索的評価項目

26 週間の投与期間中、HAE 発作が発現しなかった被験者の割合は、プラセボ投与群（2.4%）と比較して、本剤投与群全てで高かった（31.0%～44.4%）。この解析結果と一致して、1 ヵ月間、3 ヵ月間及び投与期間を通じて（Day 182）、HAE 発作が発現しなかった被験者の割合は高かった。Day 70 から Day 182（本剤濃度が定常状態と考えられる期間）の間、HAE 発作が発現しなかった被験者の割合は本剤投与群では 53.6%～76.9%であり、プラセボ投与群では 2.7%であった。Day 0、Day 14、Day 28 及び Day 70 以降における初回の HAE 発作が発現するまでの時間は、プラセボ投与群と比較して、導入期の HAE 発作発現率とは関係なく、本剤投与群で有意に延長していた（本剤投与群全てで未調整 p<0.001）。本剤 300 mg q2wks 投与群では、50%以上の被験者が、Day 14、Day 28 及び Day 70 から投与期間終了時（Day 182）まで、HAE 発作を発現しなかった。

26 週間の投与期間中、導入期間と比較して治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数が 50%、70%及び 90%以上低下した被験者の割合は、本剤 150 mg q4wks 投与群でそれぞれ 89.3%、78.6%及び 64.3%であった。本剤 300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群の被験者では、全例（100%）が 50%以上の低下を示した。導入期間と比較して治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数が 70%及び 90%以上低下した被験者の割合は、本剤 300 mg q4wks 投与群で 75.9%及び 55.2%、本剤 300 mg q2wks 投与群で 88.9%及び 66.7%であった。

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 発作の発現率の低下は、プラセボ投与群と比較して、本剤投与群全てで統計学的に有意に高かった（本剤 150 mg q4wks 投与群 79.2%、本剤 300 mg q4wks 投与群 86.3%、本剤 300 g q2wks 投与群 84.7%）。感度分析では、主要評価項目の解析の結果の頑健性を裏付ける結果となった。

有効性解析の結果は、全ての評価項目、投与群及びサブグループにおいて、高い一貫性を示した。

表 2.7.6.4-2　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（ITT 集団）

評価項目 統計	プラセボ （N=41）	DX-2930 150 mg q4wks （N=28）	DX-2930 300 mg q4wks （N=29）	DX-2930 300 mg q2wks （N=27）
治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数（Day 0～182）(a)				
モデルベースの投与期間中の HAE 発作発現率（4 週間あたりの発作回数）(b)				
最小二乗平均値（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)
平均発作発現率の変化率（対プラセボ）(c)		-75.609	-73.271	-86.921
変化率の 95% CI		(-84.650, -61.243)	(-82.379, -59.456)	(-92.828, -76.150)
調整済み p 値(d)		<0.001	<0.001	<0.001
治験責任医師が確認した緊急治療を必要とした HAE 発作の発現回数（Day 0～182）（第 1 順位）				
モデルベースの投与期間中の HAE 発作発現率（4 週間あたりの発作回数）(b)				
最小二乗平均値（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)
平均発作発現率の変化率（対プラセボ）(c)		-80.842	-74.169	-87.299
変化率の 95% CI		(-89.169, -66.114)	(-83.733, -58.983)	(-93.494, -75.204)
調整済み p 値(d)		<0.001	<0.001	<0.001
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 0～182）（第 2 順位）				
モデルベースの投与期間中の HAE 発作発現率（4 週間あたりの発作回数）(b)				
最小二乗平均値（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)
平均発作発現率の変化率（対プラセボ）(c)		-70.497	-73.285	-83.394
変化率の 95% CI		(-82.696, -49.699)	(-84.316, -54.496)	(-91.618, -67.099)
調整済み p 値(d)		<0.001	<0.001	<0.001
治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数（Day 14～182）（第 3 順位）				
モデルベースの投与期間中の HAE 発作発現率（4 週間あたりの発作回数）(b)				
最小二乗平均値（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)
平均発作発現率の変化率（対プラセボ）(c)		-77.622	-75.377	-89.008
変化率の 95% CI		(-86.253, -63.572)	(-84.115, -61.833)	(-94.325, -78.707)
調整済み p 値(d)		<0.001	<0.001	<0.001

出典：治験総括報告書　Table 9

CI：信頼区間、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

(a) 有効性の主要評価項目

(b) Poisson 回帰モデルの結果。固定効果を投与群（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) 平均率の変化は、100%×（率の割合-1）とした。

(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。

2.7.6.4.2.4 薬物動態及び薬力学の評価

本剤の血漿中濃度は、本剤の投与量が 150 mg の 4 週に 1 回投与から 300 mg の 2 週に 1 回投与に増大するにつれて上昇した。

cHMWK 値の平均値は、本剤投与群では Day 0 の値と比較して投与期間中の全ての来院時で有意に低下しており、本剤の濃度が高いほど cHMWK 値は低値であった。また、cHMWK 値の平均値が低いほど 1 ヵ月あたりの HAE の発作発現率が低かった。

ADA 及び中和抗体が陽性及び陰性の被験者間で、本剤の曝露量及び cHMWK 値に差はなかった。

2.7.6.4.2.5 健康関連 QOL の評価

本剤の投与を受けた被験者は、AE-QoL 総スコア及び全てのドメインスコア（機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養）で改善を示し、特に AE-QoL 機能ドメインの改善が顕著であった。本剤各投与群及び本剤投与群全体の AE-QoL 総スコア及び機能スコアの低下は、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意で、臨床的にも意味のあるものであった（臨床的に意味のある差は 6 ポイント以上と定義）。本剤投与群では、プラセボ投与群と比較して、AE-QoL 総スコアで臨床的に意味のある改善を示すオッズ比が高かった。AE-QoL 機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養スコアでも同様の傾向が観察された。

EQ-5D-5L 及び VAS スコアでは、治療効果のエビデンスは示されなかった。

2.7.6.4.2.6 安全性の評価

TEAE（HAE 発作関連事象を除く）の概要を表 2.7.6.4-3 に示す。

本剤の忍容性は良好であり、安全性上重要な所見は認められなかった。

TEAE は本剤投与群全体で 90.5%（76/84 例）に発現したものの、重症度は概ね軽度又は中等度であった。

本治験中の死亡例はなく、TEAE による投与中止は 2 例（本剤及びプラセボ投与群各 1 例）で認められた。

表 2.7.6.4-3　投与期間中（Day 0～182）の TEAE の概要：HAE 発作以外
（安全性解析対象集団）

	プラセボ (N=41) n (%), 件	DX-2930 150 mg q4wks (N=28) n (%), 件	DX-2930 300 mg q4wks (N=29) n (%), 件	DX-2930 300 mg q2wks (N=27) n (%), 件	DX-2930 合計 (N=84) n (%), 件
TEAE	31 (75.6), 231	25 (89.3), 268	25 (86.2), 182	26 (96.3), 235	76 (90.5), 685
治験薬と関連ありの TEAE	14 (34.1), 85	17 (60.7), 167	14 (48.3), 121	19 (70.4), 131	50 (59.5), 419
重篤な TEAE	0	0	3 (10.3), 3	1 (3.7), 1	4 (4.8), 4
治験薬と関連ありの重篤な TEAE	0	0	0	0	0
重度 TEAE	4 (9.8), 7	2 (7.1), 2	4 (13.8), 6	2 (7.4), 2	8 (9.5), 10
治験薬と関連ありの重度 TEAE	1 (2.4), 4	0	1 (3.4), 2	0	1 (1.2), 2
AESI	0	1 (3.6), 2	1 (3.4), 2	3 (11.1), 4	5 (6.0), 8
TEAE による死亡	0	0	0	0	0
TEAE による中止	1 (2.4), -	0	1 (3.4), -	0	1 (1.2), -

出典：治験総括報告書　Table 23 より一部改変
AESI：特に注目すべき有害事象、HAE：遺伝性血管性浮腫、n：有害事象発現例数、q4wks：4 週に 1 回投与、q2wks：2 週に 1 回投与、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
注：割合は、安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。被験者は投与群ごとに 1 回数えられた。
TEAE は、治験薬投与開始時又は開始後に発現した有害事象、及び治験薬投与開始前に存在し、治験薬投与開始時又は治験薬投与開始後に重症度が悪化又は治験薬と関連ありと判断された事象と定義した。
治験薬と関連ありの TEAE は、治験責任医師により治験薬に関連すると判定された事象とした。
重度の TEAE は、治験責任医師により Grade 3 又は Grade 4 に分類された TEAE とした。
HAE 発作以外の有害事象とは、HAE 発作として EDC に記録されなかった有害事象とした。

（1）有害事象

安全性解析対象集団のうち TEAE（HAE 発作関連事象を除く）を 1 件以上発現した被験者の割合は本剤投与群全体で 90.5%（76/84 例）であり、プラセボ投与群〔75.6%（31/41 例）〕と比較して高かった。本剤各投与群での発現率は本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 89.3%、86.2%及び 96.3%であり、4 週に 1 回投与と比較して 2 週に 1 回投与で高かったものの、発現した事象に大きな違いはみられなかった。

最も多く発現した TEAE は、注射部位疼痛（本剤投与群 42.9%、プラセボ投与群 29.3%）で、次いでウイルス性上気道感染（本剤投与群 23.8%、プラセボ投与群 26.8%）、頭痛（本剤投与群 20.2%、プラセボ投与群 19.5%）であり、本剤投与群での発現率の増加は、主に注射部位反応によるものであった。また、本剤投与群のみに発現した主な事象（5%以上に発現）は注射部位内出血（7.1%）及び浮動性めまい（6.0%）であったが、いずれも重症度は軽度又は中等度で転帰は回復であり、安全性に関する重要な所見は認められなかった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は、プラセボ投与群（34.1%）と比較して本剤投与群（59.5%）で高かったが、本剤投与群全体で注射部位関連の有害事象の発現率が高かったことによるものと考えられる。なお、治験薬と関連ありと判断された TEAE のうち最も多くみられたのは注射部位疼痛（41.7%）であり、次いで注射部位紅斑（9.5%）であった。

（2）重度の有害事象

重度の TEAE（HAE 発作関連事象を除く）は、本剤投与群で 9.5%（8/84 例）、プラセボ投与群で 9.8%（4/41 例）であり、発現率に群間差はみられなかった。

本剤各投与群での重度の TEAE の発現率は本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 7.1%、13.8%及び 7.4%であり、本剤 300 mg q4wks 投与群で高かったものの用量反応性又は用量依存性はみられなかった。

重度の TEAE のうち複数例に発現した事象はなく、また本剤投与群とプラセボ投与群で重複して認められた事象はなかった。

本剤 300 mg q4wks 投与群及びプラセボ投与群の 2 例（各 1 例）に治験薬と関連ありと判断された重度の TEAE が認められた。発現した事象はそれぞれ、ALT 増加及び AST 増加（同一症例に発現、本剤の投与を中止）並びに注射部位疼痛であり、いずれも転帰は軽快又は回復であった。

（3）死亡

本治験期間中に、死亡例はなかった。

（4）重篤な有害事象

安全性解析対象集団 84 例のうち重篤な有害事象（HAE 発作関連事象を除く）が本剤投与群の 4 例（本剤 300 mg q4wks 投与群：3 例、本剤 300 mg q2wks 投与群：1 例）に 4 件認められた。発現した事象は、双極 2 型障害、腎盂腎炎、半月板損傷（本剤 300 mg q4wks 投与群）及びカテーテル留置部位感染（本剤 300 mg q2wks 投与群）であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

（5）投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象（HAE 発作関連事象を除く）は 2 例（本剤 300 mg q4wks 投与群及びプラセボ投与群各 1 例）に認められた。

本剤投与群の 1 例に発現したのは ALT 増加及び AST 増加であり、いずれも重症度は重度で転帰は軽快であった。

プラセボ投与群の 1 例に発現したのは緊張性頭痛であり、重症度は中等度で転帰は回復であった。

いずれの事象も非重篤で、治験薬と関連ありと判断された。

（6）注射部位反応

本剤各投与群での注射部位反応の発現率は本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 57.1%、44.8%及び 55.6%であり、重篤又は重度の事象はなかった。本剤投与群及びプラセボ投与群のいずれにおいても最も多く発現した注射部位反応は注射部位疼痛であり、発現率はそれぞれ 42.9%及び 29.3%であった。注射部位反応の持続時間の中央値は、本剤投与群で 0.1 時間（範囲：0～63 時間）であり、プラセボ投与群でも同様〔0.1 時間（範囲：0～2 時間）〕であった。ほとんどの注射部位反応の持続時間は、本剤投与群及びプラセボ投与群のいずれにおいても 0.5 時間以下（それぞれ 67.9%及び 92.9%）であった。

（7）特に注目すべき有害事象

本剤投与群 84 例のうち 5 例（6.0%）に AESI が認められた。AESI は小球性貧血、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位反応及び過敏症（各 1 例）で、複数例に発現した事象はなかった。いずれも重症度は軽度又は中等度であり、小球性貧血を除き治験薬と関連ありと判断された。

（8）臨床検査、バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

ALT 増加及び AST 増加を発現した本剤 300 mg q4wks 投与群の 1 例を除き、臨床的に重要な臨床検査値異常、バイタルサイン及び ECG の異常は認められなかった。

投与を受けた被験者全体における ADA の発現率は 9.6%（12/125 例）であった。本剤投与群の 11.9%（10/84 例）及びプラセボ投与群の 4.9%（2/41 例）で、治験薬投与期間中に 1 回以上の ADA 陽性結果を示したが、全ての抗体価は低値であった。また、本剤 150 mg q4wks 投与群の 2 例が ADA 陽性を示したが、いずれも抗体価は低く、中和抗体として分類された。

2.7.6.4.3 結論

HAE 発作の予防における本剤の有効性をプラセボと比較検討した結果、良好な成績が得られた。有効性の評価では、26 週間の投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数が、本剤投与群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある低下を示した。解析の結果は、導入期間の発作発現率や喉頭発作の病歴の有無を問わず、全ての評価項目、投与群及びサブグループにおいて頑健かつ高い一貫性を示した。

特に、本剤 300 mg q2wks 投与群では、主要及び全ての副次評価項目でプラセボ投与群と比較して良好な結果を示した。本剤の 26 週間投与の忍容性は全般的に良好であった。治験薬に関連した重篤な有害事象及び死亡はなかった。いずれの TEAE についても、用量反応性、用量依存性及び用量制限毒性は認められなかった。過敏症反応が少数例にみられたが、概ね軽度かつ一過性であり、投与中止や治療を必要とすることはなかった。最も多くみられた TEAE は注射部位反応で、大部分は軽度で持続時間も 0.5 時間以下であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

PK／PD データでは本剤の曝露量、cHMWK 値及び HAE 発作の予防との間に相関が認められ、有効性の主要評価項目の結果と一致した。

AE-QoL の評価は、有効性の主要評価項目の結果を裏付けるものであった。HAE 患者に対して本剤を 26 週間投与することで、プラセボ投与群と比較して、AE-QoL 総スコア及びドメインスコアが有意に改善した。

本治験では、HAE 患者に対してより長期間にわたり本剤が投与され、AE-QoL 成績に基づく健康関連 QOL も有意に改善した。

2.7.6.5 海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

治験の標題

HELP Study Extension™: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acure Attacks of Hereditary Angioedema (HAE)

治験実施医療機関

43 施設（北米、EU 及び中東）

公表文献

Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, Banerji A, Magerl M, Cicardi M, et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. Clinical and Translational Allergy. 2017;7:36.

試験期間

2016 年 5 月 26 日～2019 年 10 月 31 日

試験の種類

第 3 相

2.7.6.5.1 試験方法

2.7.6.5.1.1 試験の目的

［主目的］

遺伝性血管性浮腫（HAE）患者にラナデルマブ（TAK-743、DX-2930、SHP643。以下、本剤）を反復皮下投与したときの長期的な安全性を検討する。

［副目的］

- HAE 患者に本剤を反復皮下投与したときの HAE 発作の抑制における長期的な有効性を検討する。
- HAE 患者に本剤を反復皮下投与したときの本剤の最長投与間隔を特定する。

［その他の目的］

- 本剤を反復皮下投与したときの免疫原性を検討する。
- 本剤を反復皮下投与したときの健康関連の quality of life（QOL）に対する影響を検討する。
- 本剤を反復皮下投与したときの薬物動態（PK）及び薬力学的（PD）作用を検討する。
- HAE の長期予防的治療（LTP）から本剤に切り替えた非ロールオーバー被験者の安全性及び有効性を検討する。
- 本剤投与中に発現した HAE ブレイクスルー発作の特性を、ベースラインと比較して検討する。
- 本剤の自己投与について被験者の状況を検討する（皮下投与のしやすさなど）。
- 血管性浮腫の病態の生理活性を示す血漿及び血清中の探索的バイオマーカーを検討する。
- プレフィルドシリンジの使用状況及び使いやすさを検討する（可能な場合）。

・本剤投与中に発現した血管性浮腫の急性発作に対する緊急治療の臨床効果を検討する（18 歳以上の被験者が対象）。
・治療に対する満足度を評価する。
・治療効果に対する全体的な印象を評価する。
・血管性浮腫のコントロールを評価する。

2.7.6.5.1.2 試験デザイン

本治験は、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。本治験には以下の 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、本治験の初回来院日（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、本治験の 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。本治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 を漸減することを推奨した。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第 2 版では初回投与日（Day 0）から最長 364 日（最大 26 回投与）、治験実施計画書改訂第 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。

2.7.6.5.1.3 対象及び組入れ基準

［対象］

HAE（I 型又は II 型）患者

［選択基準］

1. 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。
2. 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（又は DX-2930-03 試験）に実施した診断用検査で、C1 エステラーゼインヒビター（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。
3. 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。
4. 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。
5. 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。
   · 避妊手術（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。

［除外基準］

1. 登録後、何らかの理由により DX-2930-03 試験を中止した患者。
2. 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。
3. 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。
4. 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）の投与を受けた患者又は治験機器を使用した患者。
5. 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。
6. 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。

7. 以下の肝機能検査異常のいずれかを有する患者。
   ・ALT が正常値上限（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）
8. 妊娠中又は授乳中の女性患者。
9. 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。

2.7.6.5.1.4 被験者数

予定被験者数 150 例以上 250 例以下（ロールオーバー被験者 150 例まで、非ロールオーバー被験者約 100 例。12～17 歳の被験者を少なくとも 15 例含む。）

登録被験者数 212 例

［設定根拠］

症例数は統計学的考察によるものではなく、正式な症例数の算出は行わなかった。

2.7.6.5.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本剤は、保存剤無添加の無菌注射液（pH 6.0）であり、1 バイアルに有効成分として本剤を 150 mg/mL 含有する。

本治験に組み入れられた被験者には、本剤（ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）300 mg を 2 週に 1 回、腹部、大腿部又は上腕に皮下注射した。

DX-2930-03 試験又は本治験のいずれかで投与に関連した安全性シグナルが確認された場合、投与期間を完了していない被験者及び安全性シグナルの確認後に登録された被験者では、本剤の用法・用量の変更を可能とした。同様に、DX-2930-03 試験の有効性の結果に基づき、本剤の用法・用量の変更を可能とした。

治験実施計画書改訂第 3 版では、本治験の投与期間は最長 924 日間とした。当該期間中の投与回数は最大 66 回であり、最終投与日は Day 910 とした。

ロールオーバー被験者には Day 0 の投与開始後、HAE 発作の初回発現が確認されるまで 2 回目の投与は行わないこととし（投与－待機期間）、HAE 発作の初回発現を確認後、2 週間に 1 回の定期的な投与を行った（定期投与期間）。非ロールオーバー被験者には Day 0 の投与開始以降 2 週間に 1 回の定期的な投与を行った。投与間隔は、ロールオーバー被験者の初回投与から 2 回目の投与までは 10 日以上、それ以外は 10 日以上 18 日以下とした。

2.7.6.5.1.6 評価項目及び評価基準

［有効性］

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時間
・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緊急治療を必要とした 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､次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

［安全性］
・重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象（AESI）を含む全ての有害事象
・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び尿検査）
・血圧、心拍数、体温及び呼吸数などのバイタルサイン
・身体検査
・12 誘導心電図（ECG）

［その他］
・血漿中抗薬物抗体（ADA）の発現
・PK
・PD 作用
・患者報告アウトカム（PROs）及び健康関連の QOL の評価
・本剤注射報告
・本剤の自己投与及び皮下注射の調査
・緊急治療に対する被験者の反応
・治療に対する被験者の満足度
・被験者及び治験責任医師による治療効果に対する全般的な印象の調査
・血管性浮腫のコントロールに関する被験者の評価
・プレフィルドシリンジに対する被験者の反応（可能な場合）
・血管性浮腫の病態の生理活性を示す血漿及び血清中の探索的バイオマーカー

2.7.6.5.1.7 統計手法

［有効性］

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。

カテゴリカル変数は、パラメータのカテゴリーごと（必要に応じて、欠測データのカテゴリーを含む）の被験者数及びその割合を用いて示した。連続変数は、被験者数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値で要約した。該当する場合、統計モデル（最小二乗平均値、標準誤差及び最小二乗平均値の 95% CI）から得た推定値を示した。

治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの時間は、DX-2930-03 試験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。Kaplan-Meier 推定量として、10、20、25、30、40、50（中央値）及び 75 パーセンタイルと中央値の 95% CI、並びに打ち切り

及びイベント数の割合を示した。Kaplan-Meier 法を用いて、各投与群で 1 週、2 週、3 週、4 週、6 週及び 8 週までに初回の HAE 発作を発現した被験者数及びその割合を推定値として示した。正式な仮説検定は実施しなかった。示した p 値は全て記述的である。

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、HAE の発作発現率（1 ヵ月あたりの HAE 発作発現回数）として表し、解析対象集団ごとに要約した。1 ヵ月あたりの HAE 発作発現回数は、非ロールオーバー被験者では投与期間全体で示し、ロールオーバー被験者では投与期間のうち定期投与期間（2 回目の投与以降の期間）で示した。治験責任医師が確認した 1 ヵ月あたりの HAE 発作の発現回数は、調査月（28 日）ごとに調査対象集団別に記述的に要約した。要約には、調査月ごとの治験責任医師が確認した HAE 発作のベースラインの発作回数、調査月の発作回数、ベースラインからの変化量及び変化率を含めた。安全性解析対象集団を対象とし調査月ごとに治験責任医師が確認した HAE 発作を示し、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の結果を統合した。本要約では、ロールオーバー安全性解析対象集団のベースラインとして、DX-2930-03 試験のベースラインの HAE 発作発現率を使用した。

治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの時間は、ロールオーバー安全性解析対象集団を使用して解析した。これらのデータを更なる解析で利用し、最長投与間隔を特定した。治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの時間における Kaplan-Meier 曲線のプロットを、DX-2930-03 試験の治療群別に作成した。治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの時間は、非盲検下での本剤投与開始時から治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの時間で算出した。被験者が発作を発現しなかった場合は、早期中止日、データカットオフ日又は DX-2930-04 試験の Day 924 来院日の早い時期で打ち切りとした。HAE 発作の初回発現前に 2 回目の本剤投与を受けた被験者は、2 回目の本剤投与日に打ち切りとした。

その他全て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。

［安全性］

安全性解析対象集団、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個別に解析した。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。

統計学的推測は実施しなかった。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 20.0 版を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で要約した。

有害事象の治験薬との因果関係は、「関連あり」と「関連なし」の 2 段階で判定した。また、重症度は Grade 1、Grade 2、Grade 3 及び Grade 4 で分類した。そのうち Grade 3 及び Grade 4 の有害事象を重度な有害事象と定義した。

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は、本剤投与開始時又は開始後に発現した有害事象、及び本剤投与開始前に存在した医学的状態が本剤投与開始時又はその後に悪化した事象、若しくは治験薬と関連する事象と定義した。

本治験における AESI は、過敏症反応及び凝固障害（凝固亢進及び出血事象）とした。注射部位反応の有害事象は、治験実施計画書では事前に定義されなかったが、「注射部位」、「適用部位」又は「投与部位」で始まる PT の事象とした。

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査）は、実測値及びベースラインからの変化量を来院ごとに要約した。1 回の来院でパラメータあたり複数の臨床検査値が報告された場合、最後に測定された欠測値ではない値を解析に使用した。

本治験では、有効性の評価項目は、有害事象（HAE 発作）に基づき解析した。そのため、有害事象の解析は、HAE 発作が電子データキャプチャ（EDC）に被験者報告として記録されていたかどうかに基づき、以下の 2 種類の事象に対して行った。

・HAE 発作以外

HAE 発作として EDC に記録されなかった有害事象とし、HAE 発作を除く全ての事象を対象とした。

・HAE 発作

HAE 発作として EDC に記録された有害事象を対象とした。これには、治験責任医師が確認した HAE 発作が含まれた。

［PK、PD 及び QOL］

安全性解析対象集団を用いて解析した。

本剤の血漿中濃度は、PK 用検体採取時点ごとに要約した。

血漿カリクレイン活性の抑制効果は、切断型高分子キニノーゲン（cHMWK）値を測定して評価し、PD 用検体採取時点ごとに要約した。

ADA 陽性の症例数及び割合は、来院ごとに要約した。

健康関連の QOL データは、血管性浮腫に伴う QOL（AE-QoL）を用いて収集した。質問票の項目スコア（機能、疲労／気分、恐怖／羞恥、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。他の全ての PRO は、記述統計を用いて解析した。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-1 に示す。

本治験では、同意を取得した 223 例のうち 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）が組み入れられ、全例が本剤の投与を受けた。このうち、治験を中止した 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）を除く 56 例（26.4%）が治験を完了した。

治験薬の投与を受けた全 212 例を、安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.5-1　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	ロールオーバー被験者 N=109 n (%)	非ロールオーバー被験者 N=103 n (%)	合計 N=212 n (%)
治験薬投与例	109 (100.0)	103 (100.0)	212 (100.0)
治験完了	31 (28.4)	25 (24.3)	56 (26.4)
治験完了又は上市薬に移行	85 (78.0)	88 (85.4)	173 (81.6)
30 ヵ月以上完了	90 (82.6)	83 (80.6)	173 (81.6)
治験中止	78 (71.6)	78 (75.7)	156 (73.6)
主な中止理由			
有害事象	1 (0.9)	5 (4.9)	6 (2.8)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (0.9)
治験責任医師判断	2 (1.8)	1 (1.0)	3 (1.4)
妊娠	3 (2.8)	1 (1.0)	4 (1.9)
治験実施計画書違反	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者の希望	71 (65.1)	67 (65.0)	138 (65.1)
上市薬に移行	54 (49.5)	63 (61.2)	117 (55.2)
その他	17 (15.6)	4 (3.9)	21 (9.9)
その他	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.4)

出典：治験総括報告書　Table 5
割合は、安全性解析対象集団を基に算出した。
ロールオーバー安全性解析対象集団は、DX-2930-03 試験に参加していた全被験者とした。
非ロールオーバー安全性解析対象集団は、DX-2930-03 試験に参加していない（DX-2930-04 試験に直接登録した）全被験者とした。

2.7.6.5.2.2 被験者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団のうち、男性は 32.5%（69/212 例）、女性は 67.5%（143/212 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 42.8 歳（範囲：12～76 歳）であり、40 歳以上 65 歳未満の割合が最も多く（48.6%）、次いで 18 歳以上 40 歳未満（36.3%）であった。ほとんどの被験者が白人（93.4%）であり、非ヒスパニック系又はラテン系（93.4%）であった。

人口統計学的特性及び他の基準値の特性は、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で大きな群間差はみられなかった。

（2）治験薬の曝露状況

本治験に組み入れられた被験者は全て本剤 300 mg の投与を受けた。

全体の投与回数の平均値（SD）は 56.1（17.52）回であり、曝露期間の中央値は 33.00 ヵ月（範囲：1.4～34.2 ヵ月）であった。曝露期間が 30 ヵ月以上であった被験者の割合は 81.6%（ロールオーバー被験者群 82.6%、非ロールオーバー被験者群 80.6%）であった。

2.7.6.5.2.3 有効性の評価

（1）本剤投与開始から HAE 発作の初回発現までの時間（ロールオーバー被験者）

ロールオーバー被験者における週ごとの初回の HAE 発作が発現した被験者の割合を表 2.7.6.5-2 に示す。

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 単回投与後 2 週間で 21.2%が初回の HAE 発作を発現し、78.8%には HAE 発作の発現はみられなかった。また、本剤投与後 4 週間で HAE 発作の発現がみられなかった被験者の割合は 60.6%であった。

DX-2930-03 試験で本剤 300 mg q2wks 投与群であった被験者では、より長い期間初回の HAE 発作は発現せず、本剤投与後 10 週間で HAE 発作の発現がみられなかった被験者の割合は 56.0%であった。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は、本剤 300 mg 単回投与の 2 週間前に、それ以外の本剤投与群からのロールオーバー被験者は 4 週間前に DX-2930-03 試験における本剤の最終投与を受けていた。

表 2.7.6.5-2　週ごとの初回の HAE 発作が発現した被験者の推定割合
（ロールオーバー安全性解析対象集団）

	DX-2930-03 試験で割り付けられた投与量				
週	プラセボ N=33 (%)	本剤 150 mg q4wks N=26 (%)	本剤 300 mg q4wks N=25 (%)	本剤 300 mg q2wks N=25 (%)	合計 N=109 (%)
1 週間	9.1	7.7	4.0	4.0	6.4
2 週間	21.2	34.6	24.0	12.0	22.9
3 週間	27.3	50.0	32.4	12.0	30.4
4 週間	39.4	50.0	49.3	20.0	39.6
6 週間	63.6	50.0	49.3	32.0	49.9
8 週間	66.7	61.5	58.5	40.0	57.5
10 週間	78.8	65.4	67.8	44.0	65.0

出典：治験総括報告書　Table 14.2.1.1.1 及び Table 17
q2wks：2 週に 1 回、q4wks：4 週に 1 回

（2）HAE 発作の発現回数

ロールオーバー被験者では、本治験の定期投与期間中、DX-2930-03 試験で 6 ヵ月にわたり本剤を投与してみられた HAE 発作の発現回数の低下が維持された。また、非ロールオーバー被験者では、本治験の投与期間中に DX-2930-03 試験と同様の発作回数の低下が認められた。ベースラインの 1 ヵ月あたりの HAE 発作の発現回数の中央値は、全体では 2.00 回（範囲：0.0～15.4 回）であり、ロールオーバー被験者群では 3.00 回（範囲：1.0～14.0 回）、非ロールオーバー被験者群では 1.84 回（範囲：0.0～15.4 回）であった。投与期間中の 1 ヵ月あたりの HAE 発作の発現回数の中央値は、全体では 0.05 回（範囲：0.0～4.7 回）であり、ロールオーバー被験者群 0.06 回（範囲：0.0～4.7 回）と非ロールオーバー被験者群 0.03 回（範囲：0.0～3.5 回）で同様であった。同様に、ベースラインの 1 ヵ月あたりの HAE 発作の発現回数の平均値（SD）は、全体では 3.05（2.657）回であり、ロールオーバー被験者群で 3.52（2.483）回、非ロールオーバー被験者群で 2.55（2.754）回であった。投与期間中の 1 ヵ月あたりの HAE 発作の発現回数の平均値（SD）は、全体では 0.25（0.551）回であり、ロールオーバー被験者群で 0.27（0.581）回、非ロールオーバー被験者群で 0.22（0.521）回であった。ベースラインからの低下率の平均値は、全体では 87.374%であった（Table 14.2.2.1）。最大無発作期間の平均値（SD）は 543.09（312.207）日であった。全体では、最大無発作期間が 6 ヵ月以上であった被験者の割合は 81.8%（171/209 例）であり、12 ヵ月以上であった被験者の割合は 68.9%（144/209 例）であった（Table 14.2.12.4）。

月ごとの HAE 発作の発現回数の中央値及び平均値（SD）は定期投与期間開始 1 ヵ月以内に 0.00 回（範囲：0.0～6.8 回）及び 0.37（0.871）回まで低下した。発現回数の低下は、ロールオーバー被験者群又は非ロールオーバー被験者群に関わらず認められ、本剤は初回投与から発作回数を低下させることが示された（Table 14.2.2.34）。

ロールオーバー被験者群と非ロールオーバー被験者群における HAE 発作発現率の低下は、投与方法（自己投与、実施医療施設の医療スタッフによる投与、又はその併用）に関わらず同様に認められた。

DX-2930-03 試験で本剤投与群であったロールオーバー被験者では、DX-2930-03 試験でみられた HAE 発作回数の低下が持続又は改善した。DX-2930-03 試験で本剤投与群であった被験者の DX-2930-03 試験の導入期（ベースライン）の 1 ヵ月あたりの HAE 発作発現回数の中央値は 2.90～3.18 回、平均値は 3.18～3.54 回であり、DX-2930-04 試験の開始時までに中央値で 0.15 回、平均値で 0.26～0.54 回に減少した。本治験の投与期間には、DX-2930-03 試験で発作回数が大きく低下していることから更なる低下には限界があるものの、DX-2930-03 試験の投与群に関わらず HAE 発作発現回数は低いまま維持又は更に低下し、DX-2930-04 試験開始時から中央値で 0.00～0.11 回、平均値で 0.08～0.26 回低下した。

ロールオーバー被験者群では、投与期間中の HAE 発作発現のベースラインからの低下率の中央値は DX-2930-03 試験の投与群に関わらず同様であり、DX-2930-03 試験のプラセボ投与群 97.442%、本剤 150 mg q4wks 投与群 98.413%、本剤 300 mg q4wks 投与群 96.498%及び本剤 300 mg q2wks 投与群 99.136%であった（Table 14.2.2.2）。また、非ロールオーバー被験者群でも、投与期間中の HAE 発作発現のベースラインからの低下率の中央値は LTP 使用歴に関わらず同様であり、LTP 使用なし 100.000%、C1-INH 使用 95.097%、経口療法使用 100.000%、C1-INH と経口療法の併用 91.619%であった（Table 14.2.2.3）。投与期間中の HAE 発作発現のベースラインからの低下率の平均値も DX-2930-03 試験の投与群（ロールオーバー被験者）又は LTP 使用歴（非ロールオーバー被験者）に関わらず同様であった。

定常状態期間の HAE 発作の発作回数の結果（感度分析）は有効性評価項目の結果と同様であった。定常状態期間中に、治験責任医師が確認した 1 ヵ月あたりの HAE 発作の発現回数の平均値（SD）は 0.22（0.498）回、中央値は 0.04 回（範囲：0.0～4.1 回）であった。定常状態期間中、83 例（40.9%）が無発作であった（Table 14.2.2.37 及び Table 14.2.12.1）。

投与期間中の HAE 発作の発現回数が少ないことを反映し、発作発現率の低下が 50%未満の被験者は 212 例中 14 例と少なかった。

（3）緊急治療を必要とした HAE 発作の発現回数

全体的な HAE 発作回数の低下に一致して、緊急治療を必要とした HAE 発作の発現回数も減少した。1 ヵ月あたりの緊急治療を必要とした HAE 発作の発現回数の中央値は、ロールオーバー被験者群では本剤投与前のベースライン〔2.27 回（範囲：0.0～14.0 回）〕から 0.03 回（範囲：0.0～2.7 回）に減少した。非ロールオーバー被験者群の 1 ヵ月あたりの緊急治療を必要とした HAE 発作の発現回数の中央値は 0.03 回（範囲：0.0～3.5 回）であった（Table 14.2.3.2 及び Table 14.2.3.3）。

（4）中等度又は重度の HAE 発作の発現回数

全体的な HAE 発作回数の低下に一致して、中等度又は重度の HAE 発作の発現回数も減少した。1 ヵ月あたりの中等度又は重度の HAE 発作の発現回数は、DX-2930-03 試験で本剤投与群であった被験者では 0.03～0.18 回（平均値）の減少を示し、DX-2930-03 試験終了時からの減少率の平均値は 57.940%であった。DX-2930-03 試験でプラセボ投与群であった被験者では 1.07 回（平均値）の減少を示し、減少率の平均値は 84.895%であった（Table 14.2.4.2）。

非ロールオーバー被験者群全体では、ベースラインから 1 ヵ月あたり 1.48 回（平均値）の減少を示し、減少率の平均値は 76.852%であった（Table 14.2.4.3）。

（5）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 発作の 1 ヵ月あたりの発現率の平均値（SD）は、ロールオーバー被験者群ではベースラインの 0.48（1.021）回から投与期間中は 0.03（0.085）回に減少した。非ロールオーバー被験者群の投与期間中に発現した著しい病的状態を伴う HAE 発作の 1 ヵ月あたりの発現率の平均値（SD）は 0.04（0.103）回であり、ロールオーバー被験者群と同様であった（Table 14.2.5.1）。

（6）最長投与間隔の検討

DX-2930-03 試験でプラセボ投与群であった被験者のうち、HAE 発作の初回発現が 2 週間以内であった被験者の割合は 21.2%であり、4 週間以内が 39.4%、6 週間以内が 63.6%、10 週間以内が 78.8%であった（表 2.7.6.5-2）。

2.7.6.5.2.4 薬物動態及び薬力学の評価

本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの Day 910 までの本剤曝露量は、ロールオーバー被験者群と非ロールオーバー被験者群の間で同程度であり、年齢層を問わず、本剤の PK は時間に非依存的であり、長期投与により曝露量が持続することが示唆された。

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で本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したとき、cHMWK 値は約 50%減少し、試験全体をとおして減少が維持された。

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において、ラナデルマブ濃度の増加に伴って cHMWK 値は低下し、これら 2 つの測定値（ラナデルマブ濃度と cHMWK 値）間の PK／PD 関係が明らかとなった。

ADA 又は中和抗体の生成による PK 又は PD への影響は認められなかった。ADA 及び中和抗体の生成有無にかかわらず、本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの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における本剤曝露量又は cHMWK 値に差はみられなかった。

2.7.6.5.2.5 健康関連 QOL の評価

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のいずれにおいても、本治験の Day 0 から最終来院日までで、AE-QoL 及び項目スコアの改善が認められた。AE-QoL スコア改善のほとんどが、Day 58 より前でみられた。

本剤未治療被験者（非ロールオーバー被験者群及び DX-2930-03 試験でプラセボ投与群であったロールオーバー被験者）は、DX-2930-03 試験で本剤投与群であった被験者と比較して、全ての AE-QoL スコアにおいて大きな改善を示した。また、ロールオーバー被験者群でみられた AE-QoL スコアの全体的な改善は、主に DX-2930-03 試験でのプラセボ又は本剤低用量（150 mg の 4 週に 1 回投与）から本治験で本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与に切り替えた被験者によるものであり、本剤への切り替えによる QOL の改善の可能性が示唆された。

2.7.6.5.2.6 安全性の評価

TEAE（HAE 発作関連事象を除く）の概要を表 2.7.6.5-3 に示す。

本剤 300 mg を 2 週に 1 回皮下投与したときの忍容性は良好であり、安全性上重要な所見は認められなかった

TEAE は全体で 97.2%（206/212 例）に発現したものの、重症度は概ね軽度又は中等度であった。

本治験中の死亡例はなく、TEAE による投与中止は 6 例（ロールオーバー被験者群 1 例及び非ロールオーバー被験者群 5 例）で認められた。

表 2.7.6.5-3　投与期間中の TEAE の概要：HAE 発作以外（安全性解析対象集団）

	ロールオーバー被験者 N=109	非ロールオーバー被験者 N=103	合計 N=212
合計被験者-時間（年）(a)	247.99	232.65	480.64
平均被験者-時間（年）	2.28	2.26	2.27
合計投与回数(b)	5913	5986	11899
平均投与回数	54.2	58.1	56.1
有害事象（n (%), 件）			
TEAE	105 (96.3), 2101	101 (98.1), 2289	206 (97.2), 4390
治験薬と関連ありの TEAE	50 (45.9), 809	66 (64.1), 1311	116 (54.7), 2120
重篤な TEAE	12 (11.0), 18	9 (8.7), 13	21 (9.9), 31
治験薬と関連ありの重篤な TEAE	0 (0.0), 0	0 (0.0), 0	0 (0.0), 0
重度 TEAE	16 (14.7), 35	22 (21.4), 34	38 (17.9), 69
治験薬と関連ありの重度 TEAE	0 (0.0), 0	3 (2.9), 5	3 (1.4), 5
AESI	8 (7.3), 20	5 (4.9), 6	13 (6.1), 26
TEAE による死亡	0 (0.0), －	0 (0.0), －	0 (0.0), －
TEAE による入院	12 (11.0), 18	9 (8.7), 13	21 (9.9), 31
TEAE による中止	1 (0.9), －	5 (4.9), －	6 (2.8), －

出典：治験総括報告書　Table 39

AESI：特に注目すべき有害事象、HAE：遺伝性血管性浮腫、n：有害事象発現例数、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

(a)　1 年を 365.25 日と定義。被験者の曝露期間の合計。

(b)　全被験者の全投与回数の合計。

注：割合は、安全性解析対象集団の全被験者を基に算出した。被験者はカテゴリーごとに 1 回数えられた。

（1）有害事象

安全性解析対象集団のうち TEAE（HAE 発作関連事象を除く）を 1 件以上発現した被験者の割合は全体で 97.2%（206/212 例）であり、ロールオーバー被験者群〔96.3%（105/109 例）〕及び非ロールオーバー被験者群〔98.1%（101/103 例）〕の発現率は同程度であった。また、

発現した事象に大きな違いはみられず、5%以上に発現した TEAE のうち、いずれかの投与群のみに発現した事象はなかった。

最も多く発現した TEAE は、注射部位疼痛（ロールオーバー被験者群 41.3%、非ロールオーバー被験者群 53.4%。以降同順）で、次いでウイルス性上気道感染（46.8%、36.9%）、上気道感染（27.5%、24.3%）及び頭痛（26.6%，22.3%）であった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は、ロールオーバー被験者群（45.9%）と比較して非ロールオーバー被験者群（64.1%）で高かったが、これは非ロールオーバー被験者群で特に注射部位関連の有害事象の発現率が高かったことによるものと考えられる。なお、治験薬と関連ありと判断された TEAE のうち最も多くみられたのは注射部位疼痛（42.5%）であり、次いで注射部位紅斑（16.0%）であった。

（2）重度の有害事象

重度の TEAE（HAE 発作関連事象を除く）は、ロールオーバー被験者群〔14.7%（16/109 例）〕と比較して、非ロールオーバー被験者群〔21.4%（22/103 例）〕で高かった。

重度の TEAE のうち複数例に発現した事象は、ALT 増加（3 例）、胃腸炎、肺炎、尿路感染、足骨折、腱炎、AST 増加及び嘔吐（各 2 例）であった。

非ロールオーバー被験者群の 3 例（1.4%）に治験薬と関連ありと判断された重度の TEAE が認められた。発現した事象は、ALT 増加及び AST 増加（各 2 例）並びに過敏症（1 例）であり、いずれも転帰は回復であった。

（3）死亡

本治験期間中に、死亡例はなかった。

（4）重篤な有害事象

安全性解析対象集団 212 例のうち重篤な有害事象（HAE 発作関連事象を除く）は 21 例（ロールオーバー被験者群 12 例、非ロールオーバー被験者群 9 例）に 31 件認められ、このうち複数例に発現した事象は胃腸炎（2 例）のみであった。21 例全例が入院したものの、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

重篤な有害事象によりロールオーバー被験者群の 1 例が本剤の投与を中止した。発現した事象は上部消化管出血であり、転帰は回復であった。

（5）投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象（HAE 発作関連事象を除く）は 6 例（ロールオーバー被験者群 1 例、非ロールオーバー被験者群 5 例）に認められた。発現した事象は過敏症（非ロールオーバー被験者群 3 例）、ALT 増加及び AST 増加（非ロールオーバー被験者群 1 例）、上部消化管出血及び肺炎（ロールオーバー被験者群 1 例）、ALT 増加、AST 増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（非ロールオーバー被験者群 1 例）であり、転帰は肺炎（不明）を除きいずれも回復であった。

治験薬と関連ありと判断された事象は過敏症（重度 1 例、中等度 2 例）であり、いずれも非重篤であった。

（6）注射部位反応

注射部位反応の発現率は全体で 55.2%（117/212 例）であり、ロールオーバー被験者群〔49.5%（54/109 例）〕と比較して非ロールオーバー被験者群〔61.2%（63/103 例）〕で高かった。投与期間中に最も多く発現した事象は注射部位疼痛（47.2%）であり、次いで注射部位紅斑（17.0%）、注射部位内出血（12.3%）であった。

発現した注射部位反応 2,287 件のうち 2083 件は治験薬と関連ありと判断されたものの、重篤又は重度の事象はなく、98.8%が軽度であった。

注射部位反応の持続時間の中央値は、ロールオーバー被験者群で 0.1 時間（範囲：0～6744 時間）であり、非ロールオーバー被験者群でも同様に 0.1 時間（範囲：0～4056 時間）であった。注射部位反応の持続時間は、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のいずれにおいても 0.5 時間未満の被験者が最も多く（それぞれ 62.9%及び 61.7%）、1 日以内に回復した被験者はそれぞれ 95.3%及び 90.7%であった。

（7）特に注目すべき有害事象

本治験では、AESI として、過敏症反応及び凝固障害（凝固亢進及び出血事象）を特定した。

全体で 212 例のうち 14 例（6.6%）に AESI が認められ、非ロールオーバー被験者群（4.9%）と比較して、ロールオーバー被験者群（8.3%）で発現率が高かった。複数例に発現した事象は、過敏症（4 例）、注射部位紅斑及び膣出血（各 2 例）であった。

治験薬と関連ありと判断された AESI は 7 例（3.3%）（ロールオーバー被験者群 3 例、非ロールオーバー被験者群 4 例。以降同順）に発現した。

重篤な AESI は 4 例（1.9%）（3 例、1 例）に 4 件認められた（いずれも本剤との関連なし）。

治験薬の投与中止に至った AESI は 4 例（1 例、3 例）に認められた。発現した事象は過敏症（3 例）及び上部消化管出血（1 例）であり、転帰はいずれも回復であった。

（8）臨床検査、バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

ベースライン時の主な臨床検査値の異常は、ALT の上昇（ULN の 1 倍超 3 倍未満 14.2%及び 5 倍超 0.5%）及び AST の上昇（ULN の 1 倍超 3 倍未満 5.7%）であった。投与期間中、ALT が正常値から ULN 以上に上昇した被験者は、1 倍超 3 倍未満が 25.0%、3 倍超 5 倍以下が 2.8%、5 倍超が 0.5%であった。AST が正常値から ULN 以上に上昇した被験者は、1 倍超 3 倍未満が 22.2%、3 倍超 5 倍以下が 2.8%、5 倍超が 0.5%であった。投与期間中、10 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 5 例）に ALT が正常値上限の 3 倍を超える増加がみられた。臨床的に重要な臨床検査値異常、バイタルサイン及び ECG 異常は認められなかった。

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。本治験のベースライン時に ADA 陽性を示したのは、ベースラインのデータがある 210 例のうち 3 例（1.4%）であり、いずれもロールオーバー被験者で本治験の前に本剤の投与を受けていた。ADA 及び中和抗体の生成による有効性及び安全性への影響はみられなかった。

2.7.6.5.3 結論

投与期間中の本剤の忍容性は良好であり、本剤と関連ありと判断された重篤な有害事象又は死亡はみられなかった。最も多く認められた HAE 発作以外の TEAE は注射部位反応であった。注射部位反応の大半は本剤と関連ありと判断されたものの、1 日以内に回復し、試験中止には至らなかった。注射部位反応はほとんどが軽度であり、重篤又は重度な事象は報告されなかった。全体的な AESI の発現率は低かった。重篤な AESI の発現率も低く、いずれも本剤との関連なしと判断された。アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応は認められなかった。

本治験期間中、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与は、非常に高い有効性を示した。1 ヵ月あたりの HAE 発作の発現回数の中央値は 0.05 回、平均値は 0.25 回であり、ベースラインからの低下率の平均値は 87.374%であった。HAE 発作の初回発現までの時間から、投与間隔は 4 週に 1 回よりも短い方が望ましく、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。最大無発作期間の平均値は 543.09 日であり、全体として、最大無発作期間が 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上であった被験者の割合は、それぞれ 81.8%及び 68.9%であった。投与期間の HAE 発作の発現回数は、ロールオーバー被験者群では本剤の曝露歴に関わらず一貫してベースライン時より減少し、非ロールオーバー被験者群では LTP の使用歴に関わらず一貫してベースライン時より減少した。

PK／PD データから、投与期間中の cHMWK 値と本剤の血漿中濃度との関連性が示された。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のいずれにおいても、本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したとき、cHMWK 値は約 50%減少した。DX-2930-03 試験と同様に、ADA の発現による本剤の PK 及び PD プロファイルの変化はみられず、ADA の発現は臨床的な影響を及ぼさないと考えられた。

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のいずれにおいても、健康関連の QOL の臨床上意味のある改善がみられた。特に、本治験開始前に本剤の投与を受けていない被験者（非ロールオーバー被験者群又は DX-2930-03 試験でプラセボ投与群に組み入れられていたロールオーバー被験者）では大きな改善を示し、DX-2930-03 試験で本剤 300 mg の投与を受けていた被験者では改善／維持がみられた。その他の治療に対する様々な観点からの被験者及び医師の評価も良好であった。

本治験で得られた長期の安全性、有効性、PK 及び PD プロファイルは、DX-2930-03 試験の結果と整合していた。

2.7.6.6 国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

治験の標題

日本人遺伝性血管性浮腫患者を対象に lanadelumab（SHP643）の有効性及び安全性を評価する第 3 相多施設共同非盲検試験

治験実施医療機関

10 施設（日本）

公表文献

なし

試験期間

2019 年 12 月 12 日～2021 年 8 月 26 日

試験の種類

第 3 相

2.7.6.6.1 試験方法

2.7.6.6.1.1 試験の目的

・日本人遺伝性血管性浮腫（HAE）患者を対象に、ラナデルマブ（TAK-743、DX-2930、SHP643。以下、本剤）300 mg を反復皮下投与したときの有効性を評価する。
・日本人 HAE 患者を対象に、本剤 300 mg を反復皮下投与したときの安全性を評価する。
・日本人 HAE 患者を対象に、本剤 300 mg を反復皮下投与したときの薬物動態（PK）を検討する。
・日本人 HAE 患者を対象に、本剤 300 mg を反復皮下投与したときの健康関連 quality of life（QOL）に対する影響を検討する。
・日本人 HAE 患者を対象に、本剤 300 mg を反復皮下投与したときの薬力学的（PD）作用を検討する。
・日本人 HAE 患者を対象に、本剤 300 mg を反復皮下投与したときの免疫原性を検討する。また、免疫原性が本剤の PK、PD、有効性及び安全性に及ぼす影響を検討する。

2.7.6.6.1.2 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 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 に対する長期予防的治療（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 発作発現率を評価した。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 週間連続で HAE 無発作であった被験者には、治験責任医師の判断に基づき、用法を 4 週間に 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。

2.7.6.6.1.3 対象及び組入れ基準

［対象］

HAE（I 型又は II 型）患者

［選択基準］

1. 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）。
2. 同意取得時に年齢が 12 歳以上の男性及び女性患者。
3. 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 エステラーゼインヒビター（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 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。
4. 導入期間中の HAE 発作発現率が 4 週間に 1 回以上である患者。
5. 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。
6. 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。
7. 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］

1. 後天性血管性浮腫（AAE）、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。
2. これまでに本剤の別の治験に参加した患者。
3. 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。
4. 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（ACE）阻害剤若しくは経口避妊薬又はホルモン補充療法などと共にエストロゲン含有薬物の投与を受けた患者。
5. 導入期前の 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。
6. 導入期前の 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。
7. 導入期前 7 日以内に、HAE 発作の短期予防療法（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。
8. 以下の肝機能検査異常のいずれかを有する患者。
   - ALT が正常値上限（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）
9. 妊娠中又は授乳中の女性患者。
10. 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。
11. 本剤又は類似成分に対する不耐性又は過敏症を有する患者。

2.7.6.6.1.4 被験者数

予定被験者数 8 例

登録被験者数 12 例

［設定根拠］

実現の可能性を考慮して設定し、正式な症例数の算出は行わなかった。

2.7.6.6.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本剤は、保存剤無添加の無菌注射液（pH 6.0）であり、1 バイアル（2 mL）に有効成分として本剤を 300 mg（150 mg/mL）含有する。

本試験に組み入れられた被験者に、本剤（ロット番号 [redacted] 及び [redacted]）300 mg を腹部、大腿部又は上腕に皮下注射した。

投与期間 A（Day 0～182）では、全被験者に本剤 300 mg を 2 週間に 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 週間に 1 回投与したが、投与期間中に 26

週間に連続してコントロール良好（HAE 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 週間に 1 回の投与に変更することができた。

投与期間 B の終了後は、4 週間の安全性追跡調査を行った。

本試験期間はスクリーニングから安全性追跡調査期間完了まで約 68 週間〔スクリーニング期間（最長 4 週間）、導入期間（最長 8 週間）、投与期間（投与期間 A［26 週］、投与期間 B［26 週］）、安全性追跡調査期間（4 週間）〕であった。

2.7.6.6.1.6 評価項目及び評価基準

［有効性］

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期治療を要する 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

著しい病的状態を伴う HAE 発作は、次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

［安全性］

・重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象（AESI）を含む全ての治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）
・臨床検査（血液学的検査、生化学検査、凝固検査及び尿検査）

・血圧、心拍数、体温、呼吸数などのバイタルサイン
・12 誘導心電図（ECG）

［その他］
・PK（本剤の血漿中濃度）
・健康関連 QOL の評価
・PD 作用〔切断型高分子キニノーゲン（cHMWK）値の測定による血漿カリクレイン活性抑制効果〕
・抗薬物抗体（ADA）の発現

2.7.6.6.1.7 統計手法

［有効性］

最大の解析対象集団（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及び変化率を要約した。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 推定値を用いて要約した。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。

［安全性］

FAS を用いて解析した。統計的仮説検定は行わなかった。

有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）第24.0版を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で要約した。

有害事象の治験薬との因果関係は、「関連あり」と「関連なし」の2段階で判定した。また、重症度はGrade 1、Grade 2、Grade 3及びGrade 4で分類した。そのうちGrade 3及びGrade 4の有害事象を重度な有害事象と定義した。

TEAEは、本剤投与開始時又は開始後に発現した有害事象、及び本剤投与開始前に存在した医学的状態が本剤投与開始時又はその後に悪化した事象、若しくは治験薬と関連する事象と定義した。

本試験におけるAESIは、過敏症反応及び凝固障害（凝固亢進及び出血事象）とした。注射部位反応の有害事象は、治験実施計画書では事前に定義されなかったが、「注射部位」、「適用部位」又は「投与部位」で始まるPTの事象とした。

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査）は、実測値及びベースラインからの変化量を来院ごとに要約した。1回の来院でパラメータあたり複数の臨床検査値が報告された場合、最後に測定された欠測値ではない値を解析に使用した。

本試験では、有効性の評価項目は、有害事象（HAE発作）に基づき解析した。そのため、HAE発作が電子症例報告書（eCRF）に被験者報告として記録されていたかどうかに基づき、以下のとおり定義した。

- HAE発作関連事象以外
  HAE発作としてeCRFに記録されなかった有害事象とし、HAE発作を除く全ての事象を対象とした。
- HAE発作関連事象
  HAE発作としてeCRFに記録された有害事象を対象とした。これには、治験責任医師が確認したHAE発作が含まれた。

［PK、PD及びQOL］

PK解析は全てPK解析対象集団を用いて実施した。PK解析対象集団は、FASのうち、投与後の評価可能なPK値が1つ以上ある全ての被験者とした。また、PD解析は全てPD解析対象集団を用いて実施した。PD解析対象集団は、FASのうち、投与後の評価可能なPD値が1つ以上ある全ての被験者とした。

統計的仮説検定は行わなかった。個々のPK濃度及びcHMWK値を一覧表に示し、記述統計量〔被験者数、算術平均値、SD、変動係数（CV）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何平均値の%CV〕を用いて要約した。ラナデルマブの血漿中濃度の推移図を作成した。

規定来院別の血管性浮腫に伴うQOL（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。

免疫原性は記述統計量を用いて要約し、ラナデルマブの血漿中濃度、cHMWK値及び各有効性評価期間中の治験責任医師が確認したHAE発作の発現回数に及ぼす影響を評価した。

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-1 に示す。

本治験ではスクリーニング検査を受けた 12 例全てが登録され、全例が本剤の投与を受けた。死亡及び有害事象により治験を中止した症例はなく、全 12 例が治験を完了した。

治験薬の投与を受けた 12 例全例を FAS、PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団とした。

表 2.7.6.6-1　被験者の内訳（FAS）

	合計 n (%)
スクリーニング	12
スクリーニング不適格	0
登録	12 (100)
FAS	12 (100)
PK 解析対象集団	12 (100)
PD 解析対象集団	12 (100)
投与期間 A	
完了 (a)	12 (100)
継続	0
投与期間 B	
完了 (b)	12 (100)
継続	0
治験完了 (c)	12 (100)
治験継続	0
治験中止	0

出典：最終治験総括報告書　Table 14.1.1.1 及び Table 14.1.1.2 より一部改変
FAS：最大の解析対象集団、PK：薬物動態、PD：薬力学
割合は、最大の解析対象集団を基に算出した。
(a)　投与期間 A の完了は、Visit 14/Day 182 の完了として定義した。
(b)　投与期間 B の完了は、Visit 27/Day 364 の完了として定義した。
(c)　治験の完了は、Visit 28/Day 378 又は Visit 28/Day 392 の完了として定義した。

2.7.6.6.2.2 被験者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

FAS のうち、男性は 25.0%（3/12 例）、女性は 75.0%（9/12 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、40 歳以上 65 歳未満の割合が最も多く（58.3%）、次いで 18 歳以上 40 歳未満（33.3%）であった。原疾患の HAE は、I 型が 41.7%（5/12 例）、II 型が 8.3%（1/12 例）であり、I 型又は II 型の特定ができなかった症例が 50.0%（6/12 例）であった。また HAE 初回発現時の年齢の平均値（SD）は 21.5（12.86）歳であった。体格指数（BMI）の平均値（SD）は 23.80（5.065）kg/m^2 であり、58.3%が正常（BMI：18.5 以上 25.0 kg/m^2 未満）に分類された。

（2）治験薬の曝露状況

本治験に組み入れられた被験者は全て本剤 300 mg の用量で 2 週に 1 回、反復投与を受けた。被験者はいずれも投与期間 A（26 週間）で合計 14 回の投与を受けた後、投与期間 B（26 週間）に移行し、全例が本治験を完了した。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。

投与回数の中央値は投与期間全体では 26.5 回（範囲：20～27 回）、投与期間 A では 14.0 回（範囲：12～14 回）及び投与期間 B では 13.0 回（範囲：6～13 回）であった。曝露期間の中央値は投与期間全体で 13.04 ヵ月（範囲：13.0～13.1 ヵ月）、投与期間 A で 6.54 ヵ月（範囲：6.5～6.6 ヵ月）、投与期間 B で 6.00 ヵ月（範囲：5.5～6.1 ヵ月）であった。12 例全例が予定投与回数の 80%以上の投与を受けた。

2.7.6.6.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目：有効性評価期間（Day 0～182）に無発作状態を達成した割合

有効性評価期間 Day 0～182 に無発作であった被験者の割合は 41.7%（5/12 例）であった。

（2）HAE 発作の発現回数

治験責任医師が確認した 1 ヵ月あたりの HAE 発作の発現回数の平均値（SD）は、導入期間では 3.808（2.4108）回であり、有効性評価期間 Day 0～182 では 1.173（2.4982）回、有効性評価期間 Day 0～364 では 1.208（2.5969）回であった。導入期間からの変化率の平均値（SD）は、有効性評価期間 Day 0～182 及び Day 0～364 でそれぞれ、-77.10（29.154）%及び-73.97（35.390）%であり、いずれの評価期間においても本剤の投与による発作回数の低下を示した。

（3）緊急治療を必要とした HAE 発作の発現回数

治験責任医師が確認した 1 ヵ月あたりの緊急治療を必要とした HAE 発作の発現回数の平均値（SD）は、導入期間では 2.460（3.1278）回であり、有効性評価期間 Day 0～182 では 1.007（2.5230）回、有効性評価期間 Day 0～364 では 1.074（2.6231）回であった。導入期間からの変化率の平均値（SD）は、有効性評価期間 Day 0～182 及び Day 0～364 でそれぞれ、-75.17（33.396）%及び-68.40（40.843）%であり、全体的な HAE 発作回数の低下と同様、緊急治療を必要とした HAE 発作の発現回数も減少した。

（4）中等度又は重度の HAE 発作の発現回数

治験責任医師が確認した 1 ヵ月あたりの中等度又は重度の HAE 発作の発現回数の平均値（SD）は、導入期間では 2.165（3.0010）回であり、有効性評価期間 Day 0～182 では 0.918（2.5327）回、有効性評価期間 Day 0～364 では 0.978（2.6364）回であった。導入期間からの変化率の平均値（SD）は、有効性評価期間 Day 0～182 及び Day 0～364 でそれぞれ、-74.62（36.044）%及び-68.41（44.451）%であり、全体的な HAE 発作回数の低下と同様、中等度又は重度の HAE 発作の発現回数も減少した。

（5）最も重い重症度

治験責任医師が確認した HAE 発作の最も重い重症度は、導入期間では重度 1 例（8.3%）、中等度 6 例（50.0%）及び軽度 5 例（41.7%）であり、有効性評価期間 Day 0～182 では重度 1 例（8.3%）、中等度 4 例（33.3%）及び軽度 2 例（16.7%）、有効性評価期間 Day 0～364 で

は重度 1 例（8.3%）、中等度 8 例（66.7%）及び軽度 1 例（8.3%）であった。平均重症度の平均値（SD）は、導入期間〔1.54（0.526）〕と比較して有効性評価期間 Day 0～182〔1.50（0.479）〕及び Day 0～364〔1.58（0.424）〕で同程度であった。

（6）著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数

治験責任医師が確認した 1 ヵ月あたりの著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数の平均値（SD）は、導入期では 0.442（1.2508）回であり、有効性評価期間 Day 0～182 では 0.064（0.1213）回、有効性評価期間 Day 0～364 では 0.070（0.1618）回であった。導入期間からの変化率の平均値（SD）は、有効性評価期間 Day 0～182 及び Day 0～364 でそれぞれ、-82.92（19.127）%及び-72.26（36.715）%であり、発現回数は減少した。

（7）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の中央値は、有効性評価期間 Day 0～182 では 97.2 日（95% CI：[4.2, -]）であり、有効性評価期間 Day 70～182 では 91.0 日（95% CI：[4.6, -]）であった。

（8）NNA の減少

投与期間 A の完了被験者群のうち、有効性評価期間 Day 0～182 及び Day 0～364 において、NNA が導入期間と比較して 50%以上減少した症例の割合はいずれも 83.3%（10/12 例）であり、70%以上減少した症例はいずれも 66.7%（8/12 例）、90%以上減少した症例はいずれも 50.0%（6/12 例）であった。

また、有効性評価期間 Day 0～182 及び Day 0～364 において、治験責任医師が確認した HAE 発作の 4 週間あたりの発現率が 1.0 未満であった症例はいずれも 75.0%（9/12 例）であり、0.75 未満はそれぞれ 75.0%（9/12）及び 66.7%（8/12 例）、0.5 未満はそれぞれ 50.0%（6/12 例）及び 58.3%（7/12 例）、0.25 未満はいずれも 50.0%（6/12 例）であった。

（9）無発作期間の割合

治験責任医師が確認した無発作期間の割合の平均値（SD）及び中央値は、有効性評価期間 Day 0～182 ではそれぞれ 88.53（27.146）%及び 98.33%（範囲：4.7%～100.0%）であり、有効性評価期間 Day 0～364 ではそれぞれ、89.04（27.015）%及び 98.65%（範囲：5.0%～100.0%）であった。

2.7.6.6.2.4 薬物動態及び薬力学の評価

被験者 12 例に本剤 300 mg を反復投与したときのラナデルマブの血漿中濃度は、Day 56 から Day 364 の間ほぼ同様であった。なお、Day 266 以降のデータには、一部 4 週に 1 回投与後の血漿中濃度の結果が含まれている。

被験者 12 例に本剤 300 mg を反復投与したときの cHMWK 値は、Day 0 の値と比較して Day 56 までに約 50%減少し、ラナデルマブの濃度の増加に伴い cHMWK 値は低下した。

2.7.6.6.2.5 健康関連 QOL の評価

Day 182 及び Day 364 の AE-QoL 総スコア及び全てのドメインスコア（機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養）に Day 0 からの変化量の減少がみられ、健康関連 QOL の改善が認められた。Day 0～364 のいずれの時点でも同様に全ての AE-QoL スコアで変化量は減少し，12 例全例の健康関連 QOL の改善を示した。

2.7.6.6.2.6 安全性の評価

TEAE（HAE 発作関連事象を除く）の概要を表 2.7.6.6-2 に示す。

本剤 300 mg を 2 週に 1 回皮下投与したときの忍容性は良好であり、安全性上重要な所見は認められなかった。

TEAE は全体で 91.7%（11/12 例）に発現したものの、重症度は重度の 1 例を除き、いずれも軽度又は中等度であった。また重篤な有害事象は 2 例に認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬との関連はなしと判断された。本治験中に、死亡及び TEAE による投与中止はなかった。

表 2.7.6.6-2　TEAE の概要：HAE 発作関連事象以外（FAS）

	投与期間 A （Day 0～182） (N=12) n (%)　件	投与期間 B （Day 183～364） (N=12) n (%)　件	投与期間全体 （Day 0～364） (N=12) n (%)　件
TEAE	10 (83.3) 114	9 (75.0) 66	11 (91.7) 180
治験薬と関連ありの TEAE	8 (66.7) 75	2 (16.7) 28	8 (66.7) 103
重篤な TEAE	1 (8.3) 1	1 (8.3) 2	2 (16.7) 3
治験薬と関連ありの重篤な TEAE	0	0	0
重度 TEAE	1 (8.3) 1	0	1 (8.3) 1
治験薬と関連ありの重度 TEAE	0	0	0
医師が報告した AESI	3 (25.0) 10	0	3 (25.0) 10
TEAE による死亡	0	0	0
TEAE による入院	1 (8.3) 1	1 (8.3) 2	2 (16.7) 3
TEAE による中止	0	0	0

出典：最終治験総括報告書　Table 14.3.1.1.1

AESI：特に注目すべき有害事象、FAS：最大の解析対象集団、HAE：遺伝性血管性浮腫、n：有害事象発現例数、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

注：割合は、FAS の全被験者を基に算出した。被験者数は治療群、カテゴリーごとに 1 回カウントした。

TEAE は、治験薬投与開始時又は開始後に発現した有害事象、及び治験薬投与開始前に存在し、治験薬投与開始時又は治験薬投与開始後に重症度が悪化又は治験薬と関連ありと判断された事象と定義した。

治験薬と関連ありの TEAE は、治験責任医師により治験薬に関連すると判定された事象とした。

重度の TEAE は、治験責任医師により Grade 3 又は Grade 4 に分類された TEAE とした。

HAE 発作関連事象以外の有害事象とは、HAE 発作として CRF に記録されなかった有害事象とした。

（1）有害事象

FAS のうち、TEAE（HAE 発作関連事象を除く）を 1 件以上発現した被験者の割合は全体で 91.7%（11/12 例）であった。

複数例に発現した TEAE のうち最も多くみられた事象は治験期間全体で注射部位反応〔50.0%（6/12 例）〕であり、次いで頭痛及び注射部位紅斑〔各 25.0%（3/12 例）〕、膀胱炎、注射部位そう痒感、上咽頭炎、口腔咽頭痛、発熱及び嘔吐〔各 16.7%（2/12 例）〕であった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現率は 66.7%であり、複数例に発現したのは注射部位反応（50.0%、6/12 例）及び注射部位紅斑及び頭痛（各 16.7%、2/12 例）であった。

（2）重度の有害事象

重度の TEAE（HAE 発作関連事象を除く）は治験期間全体で 1 例に認められた。発現した事象は不安障害であり、治験薬との関連はなしと判断された。

（3）死亡

本治験期間中に、死亡例はなかった。

（4）重篤な有害事象

FAS 12 例のうち重篤な有害事象（HAE 発作関連事象を除く）は本治験期間中に全体で 2 例に認められた。発現した事象は不安障害及び医療機器関連感染であり、いずれも治験薬との関連はなしと判断された。

（5）投与中止に至った有害事象

本治験期間中に、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（6）注射部位反応

注射部位反応の発現頻度は全体で 58.3%（7/12 例）であり、いずれも治験薬と関連ありと判断された。重篤又は重度の事象はなかった。複数例に発現した事象は注射部位反応（50.0%、6/12 例）、注射部位紅斑（25.0%、3/12 例）及び注射部位そう痒感（16.7%、2/12 例）であり、注射部位疼痛及び注射部位腫脹はいずれも各 1 例（8.3%）にみられた。重症度は中等度の注射部位反応を発現した 1 例を除き、いずれも軽度であった。

注射部位反応の持続時間の中央値は、全体で 26.70 時間（範囲：7.5～71.0 時間）であり、1 日以内に回復した被験者が 14 例（28.0%）、1 日超 14 日未満の被験者が 25 例（50.0%）であった。

（7）特に注目すべき有害事象

本治験では、AESI として、過敏症反応及び凝固障害（凝固亢進及び出血事象）を特定した。

全体で 12 例のうち 4 例（33.3%）に MedDRA 標準検索式（SMQ）で定義された AESI が認められた。発現した事象は、過敏症反応では化学物質アレルギー、アナフィラキシーショック、造影剤アレルギー、薬物過敏症、血管浮腫、接触皮膚炎、湿疹、そう痒症及び蕁麻疹（各 1 例）、出血事象では歯肉出血（1 例）であり、いずれも治験薬との関連はなしと判断され、重症度は軽度又は中等度であった。

重篤及び治験薬の投与中止に至った AESI はなかった。

（8）臨床検査、バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

臨床検査で一時的な尿中亜硝酸塩陽性を示した 1 例及び便潜血（その後解消）を認めた 1 例を除き、臨床的に重要な臨床検査値異常、バイタルサイン及び ECG の異常は認められなかった。

ADA 陽性結果を示した症例はなかった。

2.7.6.6.3 結論

本試験では、12 例全例が治験を完了した。

投与期間 A において 41.7%（5/12 例）が無発作であった。導入期間における発現率と比較して、HAE 発作及び緊急治療を必要とした HAE 発作の発現回数の低下並びに重症度の低下がみられた。結果は、主要及びその他の評価項目で一貫していた。また、健康関連の QOL（AE-QoL 総スコア及び全てのドメインスコア）で改善がみられ、有効性評価項目の結果が支持され、日本人を対象に検討した HAE 発作の予防における本剤の有効性の結果は良好であった。

死亡及び投与中止に至った TEAE はなかった。本剤と関連ありと判断された重篤又は重度の有害事象はみられなかった。最も多く認められた TEAE は注射部位反応であった。注射部位反応はいずれも本剤と関連ありと判断されたものの、重篤又は重度の事象及び投与中止に至った TEAE はなかった。重篤な AESI 又は投与中止に至った AESI はなかった。また、ADA 陽性結果を示した症例はなかった。以上より、投与期間中の本剤の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

PK／PD データから、本剤 300 mg 2 週に 1 回反復投与での、長期投与における曝露量の持続が示唆された。投与期間中の cHMWK 値と本剤の血漿中濃度との関連性が示され、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与で、cHMWK 値は約 50%減少した。

補遺 1. 死亡及び重篤な有害事象の詳細

本申請の評価及び参考資料とした臨床試験で認められた重篤な有害事象の詳細を示す。また、それぞれの被験者に発現した有害事象の一覧を表 2.7.6-補遺 1-2 に示す。なお、DX-2930-01 試験及び SHP643-101 試験では、重篤な有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6-補遺 1-1　重篤な有害事象概要

	試験	症例番号	重篤な有害事象	
海外試験				
参考	DX-2930-02 試験	[redacted]	肺炎	1.1
評価	DX-2930-03 試験	[redacted]	双極 2 型障害	2.1
		[redacted]	腎盂腎炎	2.2
		[redacted]	半月板損傷	2.3
		[redacted]	カテーテル留置部位感染	2.4
		[redacted]	遺伝性血管浮腫	2.5
		[redacted]	遺伝性血管浮腫	2.6
評価	DX-2930-04 試験	[redacted]	全身性エリテマトーデス	3.1
		[redacted]	不安、胃腸炎、脱水	3.2
		[redacted]	線維肉腫、切開部位炎症、創離開	3.3
		[redacted]	一過性脳虚血発作	3.4
		[redacted]	敗血症	3.5
		[redacted]	裂肛	3.6
		[redacted]	冠動脈狭窄	3.7
		[redacted]	限局性感染	3.8
		[redacted]	胃腸出血、胃潰瘍、胆石症、卵巣嚢胞	3.9
		[redacted]	頚部脊柱管狭窄症	3.10
		[redacted]	リンパ浮腫	3.11
		[redacted]	低色素性貧血	3.12
		[redacted]	うつ病	3.13
		[redacted]	脳血管発作	3.14
		[redacted]	子癇前症	3.15
		[redacted]	偶発的製品曝露、上部消化管出血	3.16
		[redacted]	胃腸炎	3.17
		[redacted]	関節リウマチ	3.18
		[redacted]	腰部脊柱管狭窄症	3.19
		[redacted]	自殺念慮、大うつ病	3.20
		[redacted]	乳房膿瘍	3.21
		[redacted]	遺伝性血管浮腫、ウイルス性髄膜炎	3.22
		[redacted]	血栓症	3.23
		[redacted]	遺伝性血管浮腫	3.24
国内試験				
評価	SHP643-302 試験	[redacted]	遺伝性血管浮腫	4.1
		[redacted]	医療機器関連感染	4.2
		[redacted]	不安障害	4.3

1. DX-2930-02 試験

1.1 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	7[redacted] 歳／男性	試験治療	プラセボ
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	肺炎／軽度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）（原疾患）、喀血、虫垂切除、左右肩回旋筋腱板手術、高コレステロール血症、高血圧、冠動脈ステント留置術、血栓、不安、2 型糖尿病、股関節の滑液包炎、便秘、腹部動脈瘤、良性の肺結節		
併用薬	アトルバスタチンカルシウム、メトプロロール、アセチルサリチル酸、グリメピリド、エスシタロプラム、メトホルミン、シタグリプチン、Colace、クロピドグレル、イカチバント、Ciprodex、マグネシウム ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ パラセタモール、生理食塩水、セフトリアキソンナトリウム、アジスロマイシン、セフロキシムアキセチル		
経過・処置	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）：HAE に対し治験薬（プラセボ）の投与を開始した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）：治験薬の 2 回目投与を実施した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 88）：両肺に肺炎を発現し入院した。被験者は最近、インフルエンザに罹患した家族と過ごしていた。胸部 X 線検査及び血液検査を実施し（いずれも検査結果は不明）、抗生物質（種類及び用量不明）の投与並びに酸素吸入により治療した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 92）：被験者は退院し、両肺の肺炎は回復と判断された。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は軽度であり、治験薬との関連はないと判断した。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。
MedDRA/J 第 18.1 版を用いてコード化した。

2. DX-2930-03 試験

2.1 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	5[redacted] 歳／女性	試験治療	ラナデルマブ 300 mg（Q4W）
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	双極 2 型障害／重度／未回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、食道拡張、関節炎、片頭痛、うつ病、不安障害、湿疹、子宮摘出、ルー係蹄改変、膀胱固定、両側卵巣摘出術、肩回旋筋腱板修復		
併用薬	フルオキセチン、バルプロ酸ナトリウム、ブプロピオン、ナプロキセン、ビタミン D3、エカランチド、イカチバント、Vicodin、マルチビタミン、ヒドロコドン・アセトアミノフェン、ケトロラク、トラゾドン、アジスロマイシン、イブプロフェン、トラマドール、オンダンセトロン、ヒドロモルフォン、ジアゼパム注射液、ケトロラク注射液、チロキサポール、ジアゼパム、プレドニゾン、ジフェンヒドラミン、カラミンローション、トリアムシノロンアセトニド、パラセタモール、フェナゾピリジン、シプロフロキサシン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ バルプロ酸ナトリウム、ロラゼパム、ブプロピオン、リスデキサンフェタミン		
経過・処置	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 0）：HAE に対し治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 70）：治験薬（プラセボ）の 6 回目投与を実施した。 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 72）：被験者は重度の背部痛及び頚部痛を発現し、ベッドから起き上がることができなかった。 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 78）：次第に抑うつ状態となり自殺念慮を口にするようになったため、被験者は精神科を受診した。重度の双極 2 型障害と診断された。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 79）：被験者は本事象により入院した。 臨床検査及び診断のための検査は実施しなかった。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 85）：被験者は退院した。双極 2 型障害は未回復であった。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断し、うつ病の既往歴及び被験者の夫の心筋梗塞による突然死（　*投与24日目　）が要因と考えられるとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。
MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。
Q4W：4 週間に 1 回投与

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.2 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	4[redacted] 歳／女性	試験治療	ラナデルマブ 300 mg（Q4W）
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	腎盂腎炎／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、不安、月経困難症、アレルギー性鼻炎、女性不妊症		
併用薬	イブプロフェン、アルプラゾラム、フェキソフェナジン、C1 エステラーゼ阻害薬、シアノコバラミン、Duonase、フルコナゾール ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ ケトロラク注射薬、プロメタジン、塩化ナトリウム、レボフロキサシン、ニトロフラントイン、アセトアミノフェン・コデイン、セファレキシン		
経過・処置	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 0）：HAE に対し治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 42）：治験薬（プラセボ）の 4 回目投与を実施した。 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 48）：被験者は、腎盂腎炎の症状が出始めたため、救急外来を受診した。画像検査（詳細不明）を実施し、右尿管に 4.2 cm の結石を認めた。 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 51）：被験者は入院した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 52）：転院先の病院で、ダブル J 型による尿管ステント留置術を実施した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 57）：被験者は退院した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 77）：尿管ステントを抜去した。 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 80）：腎盂腎炎は回復と判断された。 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 85）：尿管結石が排石したと報告された。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断し、右尿管結石によるものとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。
MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。
Q4W：4 週間に 1 回投与

2.3 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	5[redacted]歳／男性	試験治療	ラナデルマブ 300 mg（Q4W）
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	半月板損傷／中等度／未回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、胃食道逆流性疾患、好酸球性食道炎、アレルギー性鼻炎、疱疹状皮膚炎		
併用薬	ロラタジン、オメプラゾール、アンブロキソール、Gelorevoice、ポビドンヨード、セフロキシム ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ イブプロフェン		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）：被験者は中等度の半月板損傷を発現した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）：本事象により、2 回目の治験薬投与は中止した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 16）：CT 撮像により右膝の半月板断裂が認められた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 28）：治験薬の投与を再開し、3 回目を投与した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155）：半月板損傷は改善せず、予定した手術を実施するため被験者は入院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 157）：被験者は退院した。 最終報告時点で、半月板損傷は未回復であった。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断した。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。
MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。
Q4W：4 週間に 1 回投与

2.4 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	1[redacted]歳／女性	試験治療	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	カテーテル留置部位感染／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、コンパートメント症候群、筋膜切開		
併用薬	イカチバント、塩化ナトリウム、ヘパリン、バンコマイシン、リドカイン・プロピトカイン、C1 エステラーゼ阻害薬、ブピバカイン・エピネフリン、ラクトリンゲル注射液、オキシコドン、Osmotan、セファゾリン、イブプロフェン、パラセタモール、ジフェンヒドラミン、アモキシシリン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ パラセタモール、バンコマイシン、イブプロフェン、タゾバクタム・ピペラシリン		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 126）：治験薬の 10 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 137）：被験者は、CV ポート留置部位の疼痛、発赤及び熱感を訴え、救急外来を受診した。重度のカテーテル留置部位感染を発現し、同日、入院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 138）：CV ポート抜去手術を実施した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 139）：カテーテル留置部位感染は回復と判断され、被験者は退院した。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断した。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。
MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。
Q2W：2 週間に 1 回投与

2.5 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	4[redacted]歳／女性	試験治療	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	遺伝性血管浮腫（HAE）／重度／回復		
病歴	HAE I 型（原疾患）、筋肉痛、うつ病、注意欠陥多動性障害、皮膚エリテマトーデス		
併用薬	レボノルゲストレル、メチルフェニデート、アミトリプチリン、ブプロピオン、リドカイン、オンダンセトロン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ C1 エステラーゼ阻害薬、イカチバント、生理食塩水		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 12）：治験薬の 2 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）：被験者は重度の HAE を発現した。立ちくらみ、喉頭浮腫、喘鳴及び声のかすれを認め、イカチバントを腹部に皮下注射し、メールにて治験責任医師に連絡した。治験責任医師の指示により被験者は救急に電話し、救急車で近医に緊急搬送された。救急治療室にて加療され、同日 HAE は回復と判断され被験者は退院した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断し、原疾患によるものとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。
MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。
Q2W：2 週間に 1 回投与

2.6 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	2[redacted]歳／女性	試験治療	プラセボ
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	遺伝性血管浮腫（HAE）／重度／回復		
病歴	HAE I 型（原疾患）、過敏症、癜風		
併用薬	セチリジン、メドロキシプロゲステロン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ C1 エステラーゼ阻害薬、生理食塩水、イカチバント		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し治験薬（プラセボ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 56）：治験薬の 5 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 66）：被験者は重度の HAE を発現した。喉頭浮腫を認め、会話及び嚥下の困難を訴えた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 67）：被験者は救急外来を受診した。入院はしなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 68）：心電図検査を実施した（検査結果は未提示）。血行動態に著しい変化はみられなかった。HAE は回復と判断された。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断し、原疾患によるものとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。
MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

3. DX-2930-04 試験

3.1 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	4[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／非ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	全身性エリテマトーデス／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、胃潰瘍、胆嚢痛、非アルコール性脂肪肝、鼻炎、血圧上昇、ビタミン D 欠乏、全身性エリテマトーデス、虫垂切除		
併用薬	Centrum、ヒドロキシクロロキン、Probiotics、Digestives enzymes、エルゴカルシフェロール、Fish oil、ラニチジン、ヒドロクロロチアジド、アゼラスチン、アモキシシリン、コルチゾン、ケトロラク、L-グルタミン、インフルエンザワクチン、オキシトリプタン、グルコサミン・コンドロイチン& MSM、Curcumin、セチリジン、モンテルカストナトリウム、Joint ease、オメプラゾール、ビタミン、葉酸、Maalox max、イブプロフェン、プレドニゾン、メトトレキサート、カンナビジオール、Arnica montana、シクロベンザプリン、ジクロフェナクナトリウム、ベタメタゾン、ナプロキセンナトリウム、ケトコナゾール、フルオシノニド、Vicodin、セファレキシン、Alka-seltzer、デキストロメトルファン、ジフェンヒドラミン、ヒドロコルチゾン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ イカチバント、セファレキシン、セファゾリン、パラセタモール		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 210）：治験薬の 16 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 215）：被験者は根管治療を受けた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 217）：被験者はループスフレアが認められ、重度の全身性エリテマトーデスを発現した。腫脹は悪化し気道右側へ移動したように思われたため、イカチバント 30 mg（皮下、1 回）を自己投与した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 218）：イカチバント 30 mg（皮下、1 回）を自己投与したものの、通常の HAE 発作発現時と同様、腫脹は軽減されなかったため、同日晩（19 時）に経過観察のため入院した。CT 検査の結果、顎の撮像により感染はみられなかったが、リンパ節腫脹が認められた。 被験者は全身性エリテマトーデスの既往歴を有していた〔ループスフレア（中等度）：　*投与74日目　～　*投与106日目　、　*投与119日目　～　*投与126日目　、　*投与173日目　～　*投与180日目　、　*投与206日目　～　*投与208日目　〕。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 220）：被験者は退院した。依然として、疼痛及び圧迫感（右側腫脹部、舌背、舌下及び右前歯茎）はあった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 225）：全身性エリテマトーデスは回復と判断された。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断した。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

*新薬承認情報提供時に置き換え

3.2 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	5[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／非ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	不安／重度／回復、 胃腸炎／重度／回復、 脱水／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、胃食道逆流性疾患、鼻炎、血圧上昇、高脂血症、関節炎、脊椎炎、不安、尿失禁、発声障害、心臓ペースメーカー挿入、胆嚢切除、女性不妊手術、排尿調節神経刺激器埋込み		
併用薬	セレコキシブ、フルチカゾン、ラニチジン、サルブタモール、ガバペンチン、アセチルサリチル酸、C1 エステラーゼ阻害薬、トラマドール、セフトリアキソンナトリウム、リドカイン、ミダゾラム、プロポフォール、ロクロニウム、スキサメトニウム、フェンタニル、エフェドリン、セファレキシン、アムロジピン、ニトログリセリン、アトルバスタチン、リシノプリル、Hyzaar、セルトラリン、オキシメタゾリン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ 塩化ナトリウム、イオパミドール、エノキサパリンナトリウム、点滴		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 383）：治験薬の 28 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 396）：被験者は重度の不安（不安発作）を発現し、他院を受診した（詳細は不明）。同日入院した。 臨床検査を実施したが、結果は不明であった。 本事象は、血圧上昇、心臓ペースメーカー挿入及び肥満が誘因と考えられた。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 397）：不安は回復と判断され、被験者は退院した。同日実施した心臓負荷テストの結果、息切れが認められた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 399）：治験薬の 29 回目投与を実施した。被験者は嘔吐、下痢、血圧低下を訴え、重度の胃腸炎及び脱水を発現し入院した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 401）：胃腸炎及び脱水は回復と判断され、被験者は退院した。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、不安、胃腸炎及び脱水はいずれも本剤との関連はないと判断した。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.3 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	4[redacted]歳／男性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／非ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	線維肉腫／重度／回復したが後遺症あり 切開部位炎症／重度／回復 創離開／重度／未回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）II 型（原疾患）、咽頭発作、胃炎、線維肉腫、うつ病		
併用薬	パントプラゾール、フルオキセチン、C1 エステラーゼ阻害薬、イカチバント、ナドロパリンカルシウム、Oralpaedon、パロキセチン、ミルタザピン、硫酸マグネシウム、クリンダマイシン、ポビドンヨード、オキシコドン、プレガバリン、イブプロフェン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ Bactrim、メタミゾールナトリウム、Targin、クリンダマイシン、タゾバクタム・ピペラシリン、シプロフロキサシン、ドキシサイクリン		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 12）：治験薬の 2 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13）： 被験者は重度の線維肉腫（再発）を発現し、入院した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 入院中、結腸内視鏡検査、CT 検査、上部消化管の内視鏡検査及び MRI 検査を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 16）：手術が予定され、被験者は一旦退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 34）；被験者は再入院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 36）；線維肉腫の手術を実施した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 同日、線維肉腫は回復したが後遺症（疼痛）ありと判断された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 51）：被験者は退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 56）：治験薬の 5 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 60）： 被験者は重度の切開部位炎症（手術部位の炎症）を発現した。 被験者は入院し（入院日未報告）、炎症部位をきれいにするための手術（詳細不明）を受けた。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）：治験薬の 7 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 89）：被験者は重度の創離開（線維肉腫手術部位の創離開）が発現した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）：切開部位炎症は回復と判断された。 被験者は退院した（日付不明）。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 138）：被験者は吸引補助治療のため入院した。創傷手術が予定されていたが、キャンセルとなった。入院期間の長期化により、創離開は重篤と判断された。		

	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 142）：創離開は未回復のまま、被験者は退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 175）： 創離開の外科的治療のため、被験者は再入院した。 線維肉腫の再発は認められなかった。 被験者は数週間にわたり吸引補助治療及び臀部の欠損部再建の治療を受けた。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 最終報告時点で、創離開は未回復であった。
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、線維肉腫、切開部位炎症及び創離開は、いずれも本剤との関連はないと判断し、線維肉腫及び創離開はそれぞれ既往及び別の病状によるものとした。

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.4 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	黒人又はアフリカ系アメリカ人
年齢／性別	3[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／非ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	一過性脳虚血発作／中等度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、鉄欠乏性貧血、鎌状赤血球形成傾向、便秘、薬物過敏症、気管支炎、蜂巣炎、ライム病、高コレステロール血症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、頭痛、片頭痛、月経過多、喘息、肺塞栓症、アレルギー性鼻炎、通年性鼻炎、皮膚炎、蕁麻疹、子宮内膜アブレーション、中心静脈カテーテル留置（左右）、女性不妊手術、中心静脈カテーテル除去（右）、塞栓症、深部静脈血栓症		
併用薬	セチリジン、リバーロキサバン、フルチカゾン、リナクロチド、C1 エステラーゼ阻害薬、アセチルサリチル酸、ドキシサイクリン、メチルプレドニゾロン、セファレキシン、プレドニゾン、アミトリプチリン、クロロピラミン、ヒドロコルチゾン、セフトリアキソンナトリウム、クラブラン酸カリウム・アモキシシリン、Panadeine co、シクロベンザプリン、アテノロール、シメチジン、イブプロフェン、チザニジン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ エノキサパリンナトリウム、アセチルサリチル酸		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 868）：治験薬の 63 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 876）： 被験者は上肢及び下肢の疼きを訴え、笑顔は左右非対称となった。 中等度の一過性脳虚血発作を発現し、入院した。 上肢及び下肢の疼きはそれぞれ木曜日及び土曜日までに回復した。 MRI、CTA（CT 血管造影）及び心エコーのマイクロバブルテストにより脳卒中の検査を実施した。 検査の結果、脳及び脊椎の MRI 画像所見に問題はみられなかった。 頭頸部 CTA 検査では、主要血管の閉塞、動脈瘤及び解離は認められず、問題となる所見はみられなかった。 心エコー検査では血栓はみられず、エコー図で卵円孔開存（PFO）が認められた。 心電図検査では洞調律を示し問題はみられなかった。 本事象の発現中、臨床検査値に異常は認められなかった。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 878）：被験者は退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 880）：一過性脳虚血発作は回復と判断された。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断し、併用薬によるものとした。 治験依頼者は、本事象は被験者の肺塞栓症の既往歴及び PFO から、治験責任医師の評価どおり併用薬の使用による心血管系のリスク因子に関連するものと判断した。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.5 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	5[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／非ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	敗血症／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、胃食道逆流性疾患、食物アレルギー、季節性アレルギー、腎盂腎炎、心雑音、関節痛、結腸癌、不安、うつ病、喘息、閉経、虫垂切除、胆嚢切除、子宮摘出、結腸手術		
併用薬	Tussin dm、フルチカゾン、ブプロピオン、パロキセチン、サルブタモール、ジプラシドン、C1 エステラーゼ阻害薬、ラモトリギン、アリピプラゾール、アルプラゾラム、Seretide、炭酸リチウム、イカチバント、エノキサパリンナトリウム、セフジニル、クラブラン酸カリウム・アモキシシリン、ドキシサイクリン、アジスロマイシン、アモキシシリン、シアノコバラミン、塩化カリウム、レボチロキシンナトリウム、レボフロキサシン、メトロニダゾール、Alka-seltzer plus cold and flu ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ 塩化ナトリウム、パラセタモール、セフトリアキソンナトリウム、タゾバクタム・ピペラシリン、Axotal、クラブラン酸カリウム・アモキシシリン、ナプロキセンナトリウム		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 561）：治験薬の 41 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 566）：被験者は重度の敗血症を発現し、入院した。 同日、重度の尿路感染（非重篤）が認められたことから、敗血症は尿路感染が誘因と考えられた。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 568）：被験者は退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 577）：敗血症及び尿路感染はいずれも回復と判断された。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断した。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.6 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	5[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／非ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	裂肛／中等度／未回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、トリプル X 症候群、裂肛、胃食道逆流性疾患、アフタ性潰瘍、注射部位反応、薬物過敏症、金属アレルギー、口腔カンジダ症、せつ、靭帯断裂、糖尿病、脂肪腫、反射消失、うつ病、胆嚢切除、歯科手術、静脈瘤手術、高血圧		
併用薬	オメプラゾール、ナイスタチン、アムホテリシン B、リドカイン、C1 エステラーゼ阻害薬、チリジン、メタミゾールナトリウム、マレイン酸ジメチンデン、Strepsils、ヘキセチジン、ホスホマイシン、ポビドンヨード、ジクロフェナクナトリウム、クリンダマイシン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ シンコカイン、ニトログリセリン、ホメオパシー薬		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 9）：既往の裂肛に悪化が認められ、入院（手術）が必要と判断された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 73）：被験者は予定された手術を受けるため入院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 74）：被験者は退院した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 最終報告時点で、裂肛は未回復であった。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断した。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.7 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	7[redacted] 歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／非ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	冠動脈狭窄／重度／未回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、薬物過敏症、造影剤アレルギー、B 型肝炎、糖尿病、高尿酸血症、肥満、低マグネシウム血症、関節痛、変形性関節症、回復性虚血性神経脱落症候、脳血管発作、片麻痺、糖尿病性腎症、接触皮膚炎、静脈瘤、高血圧		
併用薬	アセチルサリチル酸、インスリングラルギン、メトホルミン、キシパミド、ジクロフェナク、メトプロロール、リラグルチド、アロプリノール、ヒドロクロロチアジド、C1 エステラーゼ阻害薬、硫酸マグネシウム、アンブロキソール、Rhinopront、薬用炭、塩化カリウム、メトロニダゾール、イブプロフェン、レボフロキサシン、ホスホマイシン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ アトルバスタチン		
経過・処置	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 0）：HAE に対し治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 798）：治験薬の 57 回目投与を実施した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 807）：被験者は重度の冠動脈狭窄を発現した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 820）：カテーテルによる経皮的冠動脈形成術実施後の経過観察のため、被験者は入院した。 本事象の発現中、臨床検査値に異常は認められなかった。 心電図検査では 1 度房室ブロック及び全体的なベースラインからの異常所見がみられた。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 821）：被験者は退院した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 最終報告時点で、冠動脈狭窄は未回復であった。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断した。 治験依頼者は、本事象は被験者の既往歴（脳血管発作、高血圧及び糖尿病）が示す心血管系のリスク因子に関連するものと判断した。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.8 症例番号 [redacted] ([redacted])

症例番号	[redacted] ([redacted])	人種	白人
年齢／性別	4[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／非ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	限局性感染／中等度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、帝王切開、鼻形成、高血圧		
併用薬	アムロジピン、アテノロール、ダナゾール、パラセタモール、ジクロフェナクナトリウム、デキサメタゾン、アモキシシリン、シプロフロキサシン、メトロニダゾール、セフィキシム ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ メトロニダゾール、塩化ナトリウム、セフロキシム		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 574）：治験薬の 42 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 575）：被験者は左手小指に腫れたような小さなざ瘡を発現し、中等度の限局性感染が認められた。被験者は入院した。 本事象の発現中、臨床検査値に異常は認められなかった。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 578）：限局性感染は回復と判断され、同日、被験者は退院した。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断した。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。
MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。
Q2W：2 週間に 1 回投与

3.9 症例番号 [redacted] ([redacted])

症例番号	[redacted] ([redacted])	人種	白人
年齢／性別	4[redacted] 歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／ローオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	胃腸出血／重度／回復、 胃潰瘍／重度／回復、 胆石症／重度／回復、 卵巣嚢胞／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、貧血、過敏症、片頭痛、不安、うつ病、光線角化症、虫垂切除、バニオン手術、子宮摘出、皮膚病変切除		
併用薬	Fiorinal-c、クロナゼパム、エスシタロプラム、Vicodin、イカチバント、シタロプラム、Axotal、トピラマート、Icar-c、トラマドール、クエチアピン、ロラゼパム、フルチカゾン、フルコナゾール、エレトリプタン、ベンラファキシン、C1 エステラーゼ阻害薬、塩化ナトリウム、メトクロプラミド、オンダンセトロン、ヒドロモルフォン、インフルエンザワクチン、点滴、全身麻酔、ファモチジン、ジシクロベリン、パラセタモール、レボフロキサシン、クラブラン酸カリウム・アモキシシリン、Tylox、ナイスタチン、マクロゴール 3350、ルビプロストン、Tussin dm、ロペラミド、フェナゾピリジン、プロクロルペラジンエディシレート、Tucks、Dermoplast、塩化カリウム、シタロプラム、オセルタミビル、生薬（リン酸水素カルシウム・アメリカショウマ根・イチョウ葉・木蓮）、イブプロフェン、タゾバクタム・ピペラシリン、マルチビタミン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ パントプラゾール、スクラルファート、全身麻酔、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、プロメタジン、フロセミド、塩化ナトリウム、レボフロキサシン、輸血		
経過・処置	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 711）：治験薬の 52 回目投与を実施した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 727）： 被験者は腹部の疼痛を訴え治験実施医療機関に連絡した。昼寝中の嘔吐もみられたようで、医師の診察を受けるよう勧められた。 被験者は夫に伴われて救急外来を受診し、胃腸出血と推定され入院した。 CT 検査及び内視鏡検査を実施した結果、食道の下 1/3 に潰瘍性大腸炎に適合する Grade 4 の食道裂孔ヘルニアが認められた。 胸部 X 線を撮像した。 食道の上 1/3、胃底部及び胃体部は正常粘膜がみられ、幽門前領域に潰瘍が認められた。 入院前直近の画像はなく、潰瘍性食道炎及び胃潰瘍は確認できなかった。 入院中、被験者は胃腸出血による貧血を発現し、輸血による治療を受けた。 入院後明らかな症状はなく、被験者の気分は良好であった。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 733）：胃腸出血は回復と判断され、被験者は退院した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 798）：全血球数を含む臨床検査値データを入手した。結果は正常であった。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 837）：治験薬の 60 回目投与を実施した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 867）： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 728）に発現した非重篤の胃潰瘍が重篤と判断された。 被験者は重度の胃潰瘍を発現し、同日入院した。 結腸内視鏡検査及び食道胃十二指腸内視鏡検査を実施し、胸部及び腎臓・尿管・膀胱の X 線を撮像した。		

	胃生検の結果、著しい急性及び慢性の炎症を示す肉芽組織を有する良性の胃粘膜並びに胃潰瘍と一致するフィブリン炎症性滲出液を示した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 872）：胃潰瘍は回復と判断され、被験者は同日退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 883）：治験薬の 61 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 888）；被験者は重度の胆石症を発現した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 890）： 腹痛を発現し入院した。 被験者は悪心、嘔吐及び下痢を伴う難治性の腹痛を罹患していた。 被験者は、その前に 2～3 週間入院しており（時期不明）、HIDA（肝胆イミノ 2 酢酸）スキャンにより胆道ジスキネジアが認められ、胆嚢摘出術を受けた。 悪心及び疼痛は改善し、HAE は安定していた。 被験者は帰宅を望んだため、自宅での薬物療法を継続した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。また、胆石症に対する薬物治療も行わなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 894）：胆石症は回復と判断され、被験者は同日退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 916）：治験薬の 63 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 929）：被験者は右の卵巣嚢胞と診断された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 930）：被験者は入院し、卵巣の外科的切除を受けた。卵巣嚢胞は回復と判断された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 931）：被験者は退院した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、胃腸出血、胃潰瘍、胆石症及び卵巣嚢胞は本剤との関連はないと判断した。胃腸出血、胃潰瘍及び卵巣嚢胞はそれぞれ、他の未知の要因、既往歴及び他の病状によるものとした。

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。
MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。
Q2W：2 週間に 1 回投与

3.10 症例番号 [redacted]（[redacted]）

症例番号	[redacted]（[redacted]）	人種	白人
年齢／性別	4[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／ローリルオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	頚部脊柱管狭窄症／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、異物感、椎間孔狭窄、緊張性頭痛、不安、注意欠陥多動性障害、不眠症、心的外傷後ストレス障害		
併用薬	アルプラゾラム、レボノルゲストレル、トラゾドン、メチルプレドニゾロン、A 型ボツリヌス毒素、Vicodin、オンダンセトロン、Obetrol、ボルチオキセチン、マルチビタミン、イカチバント、ゾルピデム、C1 エステラーゼ阻害薬、ニトログリセリン、ジアゼパム、バクロフェン、プレガバリン、リスデキサンフェタミンメシル酸塩、ガバペンチン、アンフェタミン、コルチゾン、No-flu f、塩化ナトリウム、モダフィニル		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 266）：治験薬の 13 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 273）：被験者は重度の頚部脊柱管狭窄症を発現し、入院した。 被験者は神経根障害を伴う頚部脊柱管狭窄症の髄核ヘルニアに罹患しており、C5/6 間の頚椎前方椎間除圧固定術を受けた（詳細は未報告）。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 275）：被験者は退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 321）：頚部脊柱管狭窄症は回復と判断された。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断した。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.11 症例番号 [redacted]（[redacted]）

症例番号	[redacted]（[redacted]）	人種	白人
年齢／性別	7[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	リンパ浮腫／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、疲労、IgA 欠損性免疫不全症、気管支炎、蜂巣炎、帯状疱疹、肺炎、肥満、関節痛、関節炎、変形性関節症、不安、錯乱状態、妄想症、不安障害、尿失禁、喘息、呼吸困難、アレルギー性鼻炎、睡眠時無呼吸症候群、間擦疹、胆嚢切除、子宮摘出、女性不妊手術、乳房手術、嵌頓ヘルニア修復、ヘルニア修復、リンパ浮腫、鎖骨下静脈血栓症、塞栓症、末梢静脈疾患		
併用薬	サルブタモール、Dulera、パロキセチン、塩化カリウム、トラセミド、パラセタモール、アセチルサリチル酸、イブプロフェン、メトホルミン、イカチバント、エカランチド、ジアゼパム、ミコナゾール硝酸塩、インフルエンザワクチン、コレカルシフェロール、塩酸ブスピロン、フェンタニル、ミダゾラム、セファゾリン、デキサメタゾン、リドカイン、ブピバカイン、ゲンタマイシン、プレドニゾン、Vicodin、ナプロキセンナトリウム、アセトアミノフェン・オキシコドン、トリアムシノロン、ドキシサイクリン、カルメロース、Systane lubricant、モルヒネ、デュロキセチン、ガバペンチン、ケトロラク、エルゴカルシフェロール ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ エカランチド、ドキシサイクリン、セファゾリン		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 124）：治験薬の 8 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 126）：被験者の両下肢及び両足に水疱が発現し、滲出液が認められた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 157）：被験者は重度のリンパ浮腫を発現し、入院した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 160）：被験者は退院した。リンパ浮腫は回復と判断された（最終情報は未報告）。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断した。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.12 症例番号 [redacted]（[redacted]）

症例番号	[redacted]（[redacted]）	人種	白人
年齢／性別	4[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／ローリルオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	低色素性貧血／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、甲状腺機能低下症、季節性アレルギー、女性不妊手術、高血圧		
併用薬	マルチビタミン、フェキソフェナジン、アテノロール、レボチロキシンナトリウム、酸化マグネシウム、Percogesic、Protegra、フィトナジオン、イカチバント、ラクトミン、レボフロキサシン、メトプロロール、コレカルシフェロール、Tussin dm、メチルプレドニゾロン、グアイフェネシン、シプロフロキサシン、ファモチジン、ガバペンチン、チザニジン、Panadeine co ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ 輸血		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 98）：治験薬の 5 回目投与を実施した。 同日、被験者は重度の低色素性貧血を発現した。 臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 9.1 g/dL（基準範囲は 11.6～16.2 g/dL）であり、治験責任医師により臨床上重要と判断された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 126）： 7 回目の治験薬投与前の血圧は 109/66 mmHg であり、低かった。 治験薬投与後も血圧は低いまま（96/69 mmHg）であったが、これはヘモグロビン値の低さによるものであった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 127）：輸血のため、被験者は入院した。輸血後の臨床検査結果では、全血球数は 6 g/dL であった。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 129）：低色素性貧血は回復と判断され、被験者は退院した。全血球数は 8.5 g/dL であった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155）：被験者は腺筋症の治療のため、子宮全摘及び両卵管切除術を受けた。術後、膣出血は回復と判断された。 腺筋症の手術後、貧血又は膣出血は認められなかった。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断し、腺筋症によるものとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.13 症例番号 [redacted]（[redacted]）

症例番号	[redacted]（[redacted]）	人種	白人
年齢／性別	5[redacted]歳／男性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	うつ病／重度／未回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、単純ヘルペス		
併用薬	フシジン酸、ペンシクロビル、Iberogast、インフルエンザワクチン、シアノコバラミン、ラニチジン、ジクロフェナク、Myrtol、ビタミン B 複合体、プロメタジン、イブプロフェン、アセチルサリチル酸、プレドニゾロン、リドカイン、コレカルシフェロール		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 336）：治験薬の 17 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 341）：被験者は耳鳴及び不眠を発現し、重度のうつ病（反応性うつ病性障害）が認められた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 389）：加療のため入院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 394）：被験者は退院した。入院中の治療に関する情報は提供されなかった。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 最終報告時点で、うつ病は未回復であった。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断し、耳鳴及び不眠症によるものとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.14 症例番号 [redacted]（[redacted]）

症例番号	[redacted]（[redacted]）	人種	アジア人
年齢／性別	7[redacted]歳／男性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	脳血管発作／軽度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、左脚ブロック、糖尿病、高コレステロール血症、白内障手術		
併用薬	メトホルミン、ロスバスタチン、エルゴカルシフェロール、リラグルチド、イブプロフェン、イカチバント、アトルバスタチン、デュラグルチド、パラセタモール、ジクロフェナク、トラマドール、ロサルタン、クロピドグレル ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ パラセタモール		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 713）：治験薬の 51 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 726）： 被験者は右半身に脱力感及びしびれを認め入院した。 軽度の脳血管発作が認められた。 心電図及び頭部 CT 検査を実施し（検査結果は未報告）、観察下におかれた。 本事象の発現中、臨床検査値に異常は認められなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 728）：脳血管発作は回復と判断され、被験者は退院した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断し、基礎疾患の高血圧が要因と考えられるとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.15 症例番号 [redacted] （[redacted]）

症例番号	[redacted]（[redacted]）	人種	白人
年齢／性別	2[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	子癇前症／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、上腹部痛、薬物過敏症、医療機器関連感染、頭痛、片頭痛、希発月経、性交出血、肺塞栓症、喘息、アデノイド口蓋扁桃摘出、中心静脈カテーテル留置、深部静脈血栓症		
併用薬	パラセタモール、サルブタモール、マルチビタミン、ジフェンヒドラミン、C1 エステラーゼ阻害薬、コネスタットアルファ、ジノプロストン、オキシトシン、Shohl's、ファモチジン、Vicodin、イブプロフェン、ゾルピデム、Bactrim、セファレキシン、5 種混合ワクチン、アモキシシリン、Combivent、オンダンセトロン、クラブラン酸カリウム・アモキシシリン、メトロニダゾール、クリンダマイシン、ガバペンチン、プレドニゾン、ユーセリン、ムピロシン、メラトニン、シクロベンザプリン、塩化ナトリウム、メトクロプラミド、Cepacol anesthetic、ヒドロコルチゾン、No-flu f、Vicks formula 44m ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ 硫酸マグネシウム、ラベタロール、エナラプリルマレイン酸塩、ヒドララジン、ニフェジピン		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 599）：治験薬の 41 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 827）：被験者は重度の子癇前症を発現し、入院した。 被験者は妊娠しており、血圧の上昇が認められた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 828）： 被験者は子癇前症のため、緊急の帝王切開により男児を出産した。 在胎期間は 37 週であり、出産時の男児の健康状態は良好であった。 被験者の血圧が上昇し乳児の吸啜が良好ではなかったことから、乳児の入院期間は延長された。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 834）：被験者は退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 848）：子癇前症は回復と判断された。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断し、要因は別の病状であるとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.16 症例番号 [redacted]（[redacted]）

症例番号	[redacted]（[redacted]）	人種	白人
年齢／性別	1[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	偶発的製品曝露／中等度／回復したが後遺症あり 上部消化管出血／中等度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）		
併用薬	パラセタモール、メトクロプラミド ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ オメプラゾール、メトロニダゾール、点滴、塩化カリウム、フロセミド、輸血、セフトリアキソンナトリウム、グルコース、ノルアドレナリン、塩化ナトリウム、タゾバクタム・ピペラシリン、バンコマイシン、パラセタモール、ヒトアルブミン、イミペネム・シラスタチン		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 129）：治験薬の 10 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 131）： 被験者は家庭用洗剤（次亜塩素酸ナトリウム液）の誤飲による中等度の偶発的製品曝露（偶発的な腐食剤の摂取）を発現し、入院した。 胃洗浄による治療を受け、経過観察のため入院を継続した。 本事象の発現中、臨床検査値に異常は認められなかった。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 142）： 被験者は退院した。 偶発的製品曝露は回復したが後遺症（消化管出血）ありと判断された。 同日、被験者は血の色のような嘔吐を発現し、再度入院した。 中等度の上部消化管出血と診断された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 146）：入院中に重度の肺炎（非重篤）を発現した。 臨床検査値に異常は認められなかった。 上部消化管出血及び肺炎により、治験薬の投与を中止した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 154）：上部消化管出血は回復と判断され、被験者は退院した。状態は良好であった。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、偶発的製品曝露及び上部消化管出血は本剤との関連はないと判断し、いずれも洗浄剤の誤飲によるものとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.17 症例番号 [redacted]（[redacted]）

症例番号	[redacted]（[redacted]）	人種	白人
年齢／性別	2[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	胃腸炎／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、悪心、カテーテル留置部位疼痛、肥満、ビタミン D 欠乏、慢性骨髄性白血病、腎結石症、子宮内避妊具挿入、深部静脈血栓症、		
併用薬	イマチニブメシル酸塩、オンダンセトロン、エルゴカルシフェロール、Tylox、塩化ナトリウム、パラセタモール、イカチバント、C1 エステラーゼ阻害薬、デュロキセチン、アルプラゾラム、メトロニダゾール、アモキシシリン、フルチカゾン、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、ニトロフラントイン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ 塩化ナトリウム、Lefax、Bowel gel、Hyoscine butylbromide、セフトリアキソン、ドンペリドン、オメプラゾール、オンダンセトロン、Rapolyte、酸素吸入、パラセタモール、ペチジン、Diosmectite、デキストロース・塩化ナトリウム注射液、イカチバント		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 81）：治験薬の 4 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 92）： 被験者は食中毒により入院し、悪心、嘔吐、下痢及び脱水を伴う重度の急性胃腸炎を発現した。 被験者は 48 時間後に著しい改善を示した。 遺伝性血管浮腫の発作を示すものはなかった。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 94）；被験者は退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 98）：胃腸炎は回復と判断された。 腹痛は認められず気分は良好となり、飲食も通常どおりとなった。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断し、感染によるものとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.18 症例番号 [redacted]（[redacted]）

症例番号	[redacted]（[redacted]）	人種	白人
年齢／性別	5[redacted]歳／男性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／ローリルオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	関節リウマチ／中等度／未回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、網膜血管瘤、坐骨神経痛		
併用薬	C1 エステラーゼ阻害薬、オメプラゾール、インフルエンザワクチン、パントプラゾール、イブプロフェン、メトカルバモール、ジクロフェナク、フェブキソスタット、アロプリノール、レボフロキサシン、エトリコキシブ、プレドニゾロン、デフラザコルト ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ プレドニゾロン、葉酸、メトトレキサート、プレドニゾン、エトリコキシブ、レフルノミド		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 462）：治験薬の 34 回目投与を実施した。 同日、中等度の関節リウマチが報告された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 574）： 被験者は手指、足首及び膝の疼痛を訴え入院した。 検査の結果、C 反応性タンパク、赤血球沈降速度、抗シトルリン化ペプチド抗体及びリウマトイド因子の上昇がみられ、関節リウマチと診断された。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 589）：被験者は退院した。関節リウマチは未回復であった。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断し、誘因となる事象はないとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.19 症例番号 [redacted] ([redacted])

症例番号	[redacted] ([redacted])	人種	白人
年齢／性別	5[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／ローリルオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	腰部脊柱管狭窄症／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、食道拡張、関節炎、片頭痛、うつ病、不安障害、双極 2 型障害、不眠症、湿疹、子宮摘出、両側卵巣摘出術、ルー係蹄改変、膀胱固定、肩回旋筋腱板修復		
併用薬	フルオキセチン、ナプロキセンナトリウム、コレカルシフェロール、マルチビタミン、ロラゼパム、バルプロ酸ナトリウム、リスデキサンフェタミンメシル酸塩、ブプロピオン、トラゾドン、イカチバント、Vicodin、エカランチド、C1 エステラーゼ阻害薬、バンコマイシン、セファゾリン、硫酸マグネシウム、グルコン酸ナトリウム第二鉄塩複合物、イブプロフェン、メチルプレドニゾロン、トラマドール、パラセタモール、オンダンセトロン、ドクサートナトリウム、センノシド A+B、ビサコジル、クエン酸マグネシウム、Fleet、マクロゴール 3350、Phenflu g、Vicks formula 44m、Bactrim ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ ケトロラク、ジクロフェナク、パラセタモール、シクロベンザプリン、ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 42）：治験薬の 4 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 50）：被験者は背部下方の損傷を発現した。 重度の腰部脊柱管狭窄症が認められ、入院した。 *投与2ヵ月目：間断のない背部痛は継続し、被験者は救急を数度受診した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）：腰椎の X 線を撮像した。整形外科医の画像所見により、手術（腰椎椎弓切除及び固定）を実施することとなった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 79）：椎弓切除術及び腰椎固定術を実施した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 79）：腰部脊柱管狭窄症は回復と判断された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 88）：被験者は退院した。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断し、要因は別の病状であるとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.20 症例番号 [redacted]（[redacted]）

症例番号	[redacted]（[redacted]）	人種	黒人又はアフリカ系アメリカ人
年齢／性別	1[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／ローリルオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	自殺念慮／重度／回復 大うつ病／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、弱視、弱視治療		
併用薬	C1 エステラーゼ阻害薬、Obetrol ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ エスシタロプラム、アリピプラゾール、フルオキセチン		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 255）：治験薬の 15 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 268）：被験者は重度の自殺念慮を発現し、入院した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 本事象発現中に臨床検査値異常は認められなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 276）： 自殺念慮は回復と判断され、被験者は退院した。 被験者及び被験者の親は、本事象の 1 週間前に、被験者が 1[redacted]歳でうつ病を発現したとセラピストに話していた。 また、本事象の主な理由については、成績に対するプレッシャーが非常に大きいストレスの多い学期であったことを挙げた。 定時制の自宅学習を開始することで、被験者の気分は改善した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 872）：治験薬の 50 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 883）： 被験者は大うつ病を発現し、入院した。 被験者は、家族に、父の日から悲しい気分になり家の屋根から飛び降りようと考えたことを話した。 被験者の母親は、それを聞いて被験者を同日受診させた。 本事象中に臨床検査値異常は報告されなかった。 本事象による治験薬投与の変更は無かった。 被験者の気分は改善し、父の日に持った感情は消失した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 890）：大うつ病は回復と判断され、被験者は退院した。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、自殺念慮及び大うつ病はいずれも本剤との関連はないと判断し、それぞれ、ストレス並びにストレス、うつ病の既往及び自殺念慮の発現によるものとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.21 症例番号 [redacted]（[redacted]）

症例番号	[redacted]（[redacted]）	人種	白人
年齢／性別	3[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／ローリルオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	乳房膿瘍／中等度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）		
併用薬	イカチバント、ロラゼパム、C1 エステラーゼ阻害薬、アモキシシリン、イブプロフェン、Grippostad c、シプロフロキサシン、メロキシカム ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ ジクロキサシリン、イブプロフェン、リファンピシン、フルクロキサシリン、シプロフロキサシン、スルタミシリントシル、プレドニゾロン		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 347）：被験者は左乳房の腫脹、高熱及び疼痛を発現した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 407）：超音波検査で左乳房炎が認められた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 420）：生検の結果 Corynebacterium kroppenstedtii が確認された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 436）：治験薬の 25 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 440）：被験者は中等度の乳房膿瘍（左乳房膿瘍、1 回目）を発現し、生検による微生物学的検査の実施及び膿瘍の排出のため、入院した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 442）：乳房膿瘍は回復と判断され、被験者は退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 462）：治験薬の 27 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 470）： 被験者は中等度の乳房膿瘍（左乳房膿瘍、2 回目）を発現した。 乳房膿瘍の初回発現以降、炎症症状が認められ、膿瘍の再切除のため被験者は入院した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 471）：乳房膿瘍（2 回目発現）は回復と判断され、被験者は退院した。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断した。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.22 症例番号 [redacted] ([redacted])

症例番号	[redacted] ([redacted])	人種	白人
年齢／性別	4[redacted] 歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／非ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	遺伝性血管浮腫発作／重度／回復 ウイルス性髄膜炎／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、甲状腺機能低下症、手骨折、不安、良性乳房腫瘤除去、骨折整復		
併用薬	レボチロキシンナトリウム、カルシウム、エスシタロプラム、パラセタモール、ヒドロクロロチアジド、クロベタゾールプロピオン酸、ダプソン、プレドニゾン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ イカチバント、アンピシリン、デキサメタゾン、モルヒネ、塩化ナトリウム、ケトロラク、バンコマイシン、Axotal、Tylox、バラシクロビル、セフトリアキソン		
経過・処置	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 0）：HAE に対し治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 113）：治験薬の 9 回目投与を実施した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 124）： 被験者は前腕部に腫脹がみられ、重度の遺伝性血管性浮腫（HAE）を発現した。 イカチバントを 3 回投与したものの発作は解消されず、上気道（喉頭）に進行し、発声困難に陥った。 救急外来を受診し、気管挿管での酸素投与による治療を受けた。 被験者は入院し、筋生検が実施された。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 125）：被験者は退院した。顔面及び周辺部にはまだ症状が残っていた。HAE 発作は回復と判断された。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 407）：治験薬の 30 回目投与を実施した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 420）：単純 CT 及び胸部 X 線の撮像により、重度のウイルス性髄膜炎の発現が認められ、被験者は入院した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 422）：被験者は退院した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 436）：ウイルス性髄膜炎は回復と判断された。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、HAE 及びウイルス性髄膜炎はいずれも本剤との関連はないと判断し、HAE は Sweet 症候群によるものとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.23 症例番号 [redacted]（[redacted]）

症例番号	[redacted]（[redacted]）	人種	白人
年齢／性別	5[redacted]歳／男性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／ローリルオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	血栓症／重度／未回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、咽頭発作、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子突然変異、多種化学物質過敏症、歯周炎、歯科インプラント埋込み		
併用薬	C1 エステラーゼ阻害薬、ジクロフェナク、イブプロフェン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ アピキサバン、C1 エステラーゼ阻害薬		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 630）：治験薬の 46 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 642）： 左下腿の皮膚腫脹が認められ、被験者は重度の血栓症（左脚）を発現した。 本事象は当初、中等度の末梢性 HAE 発作と考えられたが、治験責任医師は HAE 発作を確認していなかった。 HAE 発作の誘因として考えられるものはなかった。 HAE 発作の治療としてベリナートを 1 回投与した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 最終報告時点で、血栓症は未回復であった。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断し、遺伝的危険因子（MTHFR1298 A→C）及びリポ蛋白 A の上昇が要因とした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

3.24 症例番号 [redacted]（[redacted]）

症例番号	[redacted]（[redacted]）	人種	白人
年齢／性別	5[redacted]歳／女性	試験治療／被験者群	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）／ロールオーバー
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	遺伝性血管浮腫／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）II 型（原疾患）、表皮内悪性黒色腫、子宮ポリープ、爪破損、閉経、子宮頚管ポリープ切除		
併用薬	ビタミン、イカチバント、Alpha-d galactosidase、マクロゴール 4000、機能性胃腸障害薬、パラセタモール、ランソプラゾール、Gaviscon、ビタミン B 複合体、パロキセチン、ケトプロフェン、セフィキシム、ヒアルロン酸ナトリウム、破傷風ワクチン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ イカチバント		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 321）：治験薬の 14 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 335）： 起床時に嚥下困難を発現し、症状が顕著になっていった。 被験者は重度の HAE 発作を発現した。主な部位は喉頭であり、誘因は不明であった。 同日、HAE の症状は消失し、回復と判断された。 HAE 発作は、 *投与210日目 、 *投与264日目 、 *投与317日目 、*投与461日目 ～ *投与462日目 、 *投与479日目 、 *投与512日目 、 *投与588日目 、 *投与621日目 、 *投与727日目 、 *投与796日目 、 *投与866日目 に認められた。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断した。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 20.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

*新薬承認情報提供時に置き換え

4. SHP643-302 試験

4.1 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	アジア人（日本人）
年齢／性別	4[redacted]歳／女性	試験治療	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	遺伝性血管浮腫／Grade 4（生命を脅かす）／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型（原疾患）、後鼻孔閉鎖、片頭痛、不眠症、急性心筋梗塞、睡眠時無呼吸症候群、腺筋症、肥満、神経性過食症、2 型糖尿病、高血圧、貧血、月経困難症、白血球増加症、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、低ナトリウム血症		
併用薬	カルベジロール、ベニジピン、エソメプラゾール、ナトリウム、クエン酸第一鉄、ビルダグリプチン、ミグリトール、グリメピリド、メトホルミン、エンパグリフロジン、カルプロニウム、C1 エステラーゼ阻害薬、ファムシクロビル、ヒドロコルチゾン、セレコキシブ、白色ワセリン、ベタメタゾン吉草酸エステル、アセチルサリチル酸、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル、インスリングラルギン、レパグリニド ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ イカチバント		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）：治験薬の 7 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 90）：被験者は夜中（23 時 30 分）に左肩の腫脹を認め、午前 0 時 20 分〔翌[redacted]月[redacted]日（Day 91）〕に治験薬を自己投与した。その後、上腹部痛を認め意識を消失（午前 0 時 30 分）、午前 3 時 30 分に覚醒した。*投与91日目に治験責任医師は被験者より連絡を受け、本事象を重度の失神と判断した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 121）：被験者は神経科を受診した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 150）：脳波検査を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 163）：検査結果は正常であり、異常所見はみられなかった。MRI 検査は被験者の希望により実施しなかった。 本事象は回復と判断された。 被験者は、10 年以上前にも HAE 発作による失神を発現していた。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断し、HAE 発作の激しい痛み（急性増悪）によるものとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は最終治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、最終治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。
MedDRA/J 第 24.0 版を用いてコード化した。
Q2W：2 週間に 1 回投与

*新薬承認情報提供時に置き換え

4.2 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	アジア人（日本人）
年齢／性別	3[redacted]歳／女性	試験治療	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	医療機器関連感染／中等度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）（型不明）（原疾患）、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、季節性アレルギー、喘息、虫垂炎、薬物過敏症、食物アレルギー、顎痛、口腔ヘルペス、慢性胃炎、齲歯、月経困難症		
併用薬	プレドニゾロン吉草酸、ヘパリン類似物質、レバミピド、ビラスチン、モメタゾンフランカルボン酸エステル、ボノプラザンフマル酸塩、デュピルマブ、ルパタジンフマル酸塩、当帰芍薬散料、フルチカゾンプロピオン酸エステル／ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、クロベタゾールプロピオン酸エステル、輸液、C1 エステラーゼ阻害薬、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ブドウ糖、イカチバント酢酸塩、メピバカイン塩酸、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、リドカイン、塩化ナトリウム、メトクロプラミド、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、ビラスチン、ルパタジンフマル ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ アモキシシリン、アセトアミノフェン、セファゾリンナトリウム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、テトラカイン		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）：中心静脈（CV）ポート埋め込みを実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 205）：被験者は 40 度の発熱を認め、翌 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 206）来院した。検査の結果 C-リアクティブ・プロテイン（CRP）の増加が認められ、医療機器関連感染（CV ポート感染）により入院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 207）：CV ポート周辺の炎症は改善した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 209）：血液培養を実施した結果、MRSA 陽性が認められた。抗生物質をアモキシシリンからスルファメトキサゾール・トリメトプリムに変更し治療を行った。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 210）：感染の徴候は認められず、被験者は退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 219）：被験者は血管外傷を伴う CV ポート周辺の疼痛及び違和感を認めた。発熱を認め解熱剤を服用。39 度前後まで解熱したもののそれ以上の効果はみられず、CRP 増加により入院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 222）：状態は良好であり、被験者は退院した。 本事象による治験薬投与の変更はなかった。 本事象は回復と判断された。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験依頼者は、本事象は本剤との関連はないと判断した。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は最終治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、最終治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 24.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

4.3 症例番号 [redacted]

症例番号	[redacted]	人種	アジア人（日本人）
年齢／性別	4[redacted]歳／女性	試験治療	ラナデルマブ 300 mg（Q2W）
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	不安障害／重度／回復		
病歴	遺伝性血管性浮腫（HAE）（型不明）（原疾患）、皮膚カンジダ、変形性脊椎症、不安障害、胃腸障害、胃食道逆流性疾患、ワクチンアレルギー、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、痔核、QRS 軸異常、鉄欠乏性貧血、月経前症候群、手皮膚炎、栄養障害		
併用薬	ロラゼパム、アルプラゾラム、テルビナフィン、レバミピド、ラベプラゾールナトリウム、メチルメチオニンスルホニウムクロリド、モサプリドクエン酸、プランルカスト水和物、オロパタジン、ビフィズス菌、大腸菌死菌浮遊液・ヒドロコルチゾン、半夏白朮天麻湯、安中散、ビスグリシン酸鉄、ロキソプロフェンナトリウム、ラモセトロン、白色ワセリン、ジフロラゾン酢酸エステル、クロベタゾン酪酸エステル、ベタメタゾン吉草酸エステル、経腸栄養剤、C1 エステラーゼ阻害薬、イカチバント酢酸塩、レボフロキサシン、トウキ、芍薬甘草湯エキス、当帰建中湯、メペンゾラート、カルバマゼピン、クラリスロマイシン、アンブロキソール、栄養補助食品、ノイロトロピン、プランルカスト、ミダゾラム、ポリカルボフィルカルシウム、トリメブチンマレイン、センノシド A+B、経口腸管洗浄剤、ペチジン塩酸塩・レバロルファン酒石酸塩、補中益気湯エキス、アスコルビン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、オキセサゼイン ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ スルピリド、ブチルスコポラミン、輸液、アセトアミノフェン、ドンペリドン、ジフェニドール、プロクロルペラジンマレイン、ビタミン		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0）：HAE に対し非盲検下での治験薬（ラナデルマブ）の投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 98）：治験薬の 8 回目投与を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 109）：午前、被験者は疲労及び腹痛を発現した。カルバマゼピンを服用後、咽喉不快感、動悸、不安定及び口内乾燥を発現し、来院した。不安障害（不安神経症の増悪）と診断された。腹痛及び咽喉不快感は原疾患による症状と判断され、C1 エステラーゼ阻害薬が点滴投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 117）：不安障害（不安神経症の増悪）は解消し、被験者は退院した。 本事象により治験薬の投与は中断した。 本事象は回復と判断された。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本事象は本剤との関連はないと判断し、不安神経症の既往によるものとした。		

被験者の情報のうち、年齢／性別、人種、試験治療／被験者群、重篤な有害事象／重症度／転帰、病歴及び併用薬は最終治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験責任医師及び治験依頼者の見解は、最終治験総括報告書の 14.3.3 を参照した。

MedDRA/J 第 24.0 版を用いてコード化した。

Q2W：2 週間に 1 回投与

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
DX-2930-02 試験										
プラセボ	[redacted] 7[redacted]歳／男性	鼻咽頭炎	*投与4日目	*投与6日目	－	Grade 1（軽度）	非重篤	なし	変更なし	回復
		血中ブドウ糖増加	*投与8日目	*投与8日目	－	Grade 2（中等度）	非重篤	なし	変更なし	回復
		遺伝性血管浮腫	*投与13日目	*投与15日目	－	Grade 2（中等度）	非重篤	なし	NA	回復
			*投与15日目	*投与16日目	－	Grade 1（軽度）	非重篤	なし	NA	回復
			*投与17日目	*投与17日目	－	Grade 1（軽度）	非重篤	なし	NA	回復
			*投与20日目	*投与20日目	－	Grade 2（中等度）	非重篤	なし	NA	回復
			*投与30日目	*投与30日目	－	Grade 1（軽度）	非重篤	なし	NA	回復
			*投与33日目	*投与33日目	－	Grade 1（軽度）	非重篤	なし	NA	回復
			*投与41日目	*投与41日目	－	Grade 2（中等度）	非重篤	なし	NA	回復
			*投与43日目	*投与44日目	－	Grade 3（重度）	非重篤	なし	NA	回復
			*投与45日目	*投与45日目	－	Grade 2（中等度）	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与56日目	*投与56日目	－	Grade 1（軽度）	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与59日目	*投与60日目	－	Grade 1（軽度）	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与77日目	*投与77日目	－	Grade 1（軽度）	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与79日目	*投与79日目	－	Grade 3（重度）	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
			*投与83日目	*投与83日目	－	Grade 2（中等度）	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与85日目	*投与85日目	－	Grade 1（軽度）	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与94日目	*投与95日目	－	Grade 3（重度）	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与97日目	*投与97日目	－	Grade 2（中等度）	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与113日目	*投与114日目	－	Grade 1（軽度）	非重篤	なし	変更なし	回復
		耳感染	*投与39日目	*投与65日目	－	Grade 1（軽度）	非重篤	なし	変更なし	軽快
		肺炎	*投与88日目	*投与92日目	－	Grade 1（軽度）	重篤	なし	変更なし	回復
		血中マグネシウム減少	*投与129日目	*投与135日目	－	Grade 2（中等度）	非重篤	なし	変更なし	未回復
		浮動性めまい	*投与134日目	*投与134日目	－	Grade 1（軽度）	非重篤	なし	変更なし	回復
DX-2930-03 試験										
本剤 300 mg q4wks	[redacted] 5[redacted] 歳／女性	注射部位疼痛	*投与0日目	*投与0日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与14日目	*投与14日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与28日目	*投与28日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与42日目	*投与42日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与56日目	*投与56日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与70日目	*投与70日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与98日目	*投与98日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与112日目	*投与112日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与126日目	*投与126日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与137日目	*投与137日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与154日目	*投与154日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与167日目	*投与167日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
		錯感覚	*投与2日目	*投与2日目	1.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		接触皮膚炎	*投与4日目	*投与12日目	9.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		遺伝性血管浮腫	*投与9日目	*投与11日目	1.7 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与13日目	*投与13日目	3.3 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与17日目	*投与17日目	4.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与24日目	*投与25日目	17.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与27日目	*投与28日目	1.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与34日目	*投与35日目	1.3 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与38日目	*投与38日目	5.2 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与40日目	*投与40日目	4.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与49日目	*投与49日目	16.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与58日目	*投与59日目	18.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与68日目	*投与69日目	10.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与94日目	*投与94日目	14.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与107日目	*投与107日目	20.5 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与111日目	*投与112日目	1.4 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与137日目	*投与137日目	14.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与140日目	*投与140日目	7.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与155日目	*投与157日目	2.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与180日目	*投与183日目	2.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		頚髄神経根障害	*投与72日目	*投与114日目	43.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
		双極 2 型障害	*投与78日目	－	－	重度	重篤	なし	変更なし	未回復
		不眠症	*投与84日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		尿路感染	*投与96日目	*投与107日目	12.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		腹痛	*投与96日目	*投与97日目	17.0 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
		転倒	*投与152日目	*投与152日目	1.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復したが後遺症あり
		胸痛	*投与161日目	*投与187日目	27.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		肺炎	*投与161日目	*投与165日目	5.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		挫傷	*投与161日目	*投与187日目	27.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
本剤 300 mg q4wks	[redacted] 4[redacted]歳／女性	注射部位反応	*投与3日目	*投与48日目	46.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		遺伝性血管浮腫	*投与22日目	*投与23日目	11.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		腎盂腎炎	*投与48日目	*投与80日目	33.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		注射部位内出血	*投与84日目	*投与99日目	16.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
本剤 300 mg q4wks	[redacted] 5[redacted]歳／男性	半月板損傷	*投与2日目	－	－	中等度	重篤	なし	投与中止	未回復
		爪囲炎	*投与27日目	*投与65日目	39.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		ウイルス性上気道感染	*投与94日目	*投与108日目	15.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与117日目	*投与125日目	9.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与145日目	*投与152日目	8.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
本剤 300 mg q2wks	[redacted] 1[redacted]歳／女性	注射部位疼痛	*投与0日目	*投与0日目	1.0 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
		遺伝性血管浮腫	*投与31日目	*投与35日目	5.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与78日目	*投与82日目	5.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与98日目	*投与98日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与142日目	*投与143日目	2.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		背部痛	*投与69日目	*投与77日目	9.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		四肢痛	*投与69日目	*投与77日目	9.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		靭帯捻挫	*投与110日目	*投与111日目	2.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		レンサ球菌性咽頭炎	*投与120日目	*投与130日目	11.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復したが後遺症あり
		カテーテル留置部位感染	*投与137日目	*投与139日目	3.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		そう痒症	*投与138日目	*投与139日目	2.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		処置による疼痛	*投与138日目	*投与139日目	2.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
本剤 300 mg q2wks	[redacted] 4[redacted]歳／女性	注射部位疼痛	*投与0日目	*投与0日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		悪心	*投与19日目	*投与19日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		遺伝性血管浮腫	*投与19日目	*投与19日目	6.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与27日目	*投与27日目	1.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
プラセボ	[redacted] 2[redacted]歳／女性	遺伝性血管浮腫	*投与14日目	*投与18日目	3.7 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与20日目	*投与21日目	17.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与43日目	*投与45日目	2.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与51日目	*投与52日目	16.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与66日目	*投与68日目	1.1 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
			*投与113日目	*投与117日目	4.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与146日目	*投与148日目	2.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与167日目	*投与168日目	20.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与177日目	*投与179日目	2.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
DX-2930-04 試験										
非ロールオーバー	[redacted] 4[redacted]歳／女性	月経困難症	*投与10日目	*投与15日目	6.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与307日目	*投与326日目	20.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		マーフィー徴候陽性	*投与17日目	*投与35日目	19.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		全身性エリテマトーデス	*投与74日目	*投与106日目	33.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与119日目	*投与126日目	8.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与173日目	*投与180日目	8.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与206日目	*投与208日目	3.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与217日目	*投与225日目	9.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
			*投与116日目	*投与131日目	16.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与209日目	*投与312日目	104.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		歯感染	*投与183日目	*投与215日目	33.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		薬物過敏症	*投与200日目	*投与207日目	8.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		腹痛	*投与218日目	*投与221日目	4.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		注射部位疼痛	*投与280日目	*投与280日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与403日目	*投与403日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与644日目	*投与644日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与784日目	*投与784日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与840日目	*投与840日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与854日目	*投与854日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与907日目	*投与907日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		胃食道逆流性疾患	*投与331日目	*投与331日目	1.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
		疲労	*投与336日目	*投与337日目	2.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与390日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		脂漏性皮膚炎	*投与375日目	*投与568日目	194.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		腹部不快感	*投与427日目	*投与428日目	2.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		鼻部不快感	*投与427日目	*投与428日目	2.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		SLE 関節炎	*投与677日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		蕁麻疹	*投与696日目	*投与702日目	7.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		上気道感染	*投与701日目	*投与718日目	18.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与741日目	*投与750日目	10.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与765日目	*投与771日目	7.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		関節痛	*投与725日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		発疹	*投与805日目	*投与816日目	12.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		下痢	*投与867日目	*投与908日目	42.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		注射部位刺激感	*投与896日目	*投与931日目	36.0 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復したが後遺症あり
非ロールオーバー	[redacted] 5[redacted] 歳／女性	遺伝性血管浮腫	*投与54日目	*投与54日目	6.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与160日目	*投与165日目	5.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		術後創合併症	*投与369日目	*投与377日目	9.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		不安	*投与396日目	*投与397日目	2.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		胃腸炎	*投与399日目	*投与401日目	1.6 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		脱水	*投与399日目	*投与401日目	1.6 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
非ロールオーバー	[redacted] 4[redacted]歳／男性	漿液腫	*投与8ヵ月目	*投与8ヵ月目	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		遺伝性血管浮腫	*投与2日目	*投与3日目	1.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与5日目	*投与5日目	4.7 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与7日目	*投与7日目	4.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与9日目	*投与10日目	1.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与15日目	*投与16日目	15.7 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与19日目	*投与19日目	5.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与25日目	*投与25日目	5.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与34日目	*投与34日目	11.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与36日目	*投与38日目	1.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与40日目	*投与41日目	14.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与55日目	*投与56日目	11.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与69日目	*投与69日目	5.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与70日目	*投与70日目	5.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与77日目	*投与78日目	6.5 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与107日目	*投与107日目	7.8 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与111日目	*投与111日目	5.8 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与181日目	*投与181日目	7.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与228日目	*投与228日目	10.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与233日目	*投与234日目	1.1 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与308日目	*投与308日目	2.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与369日目	*投与369日目	5.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与373日目	*投与373日目	7.0 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与422日目	*投与423日目	1.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与563日目	*投与563日目	6.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与772日目	*投与772日目	12.0 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与777日目	*投与777日目	8.5 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与779日目	*投与779日目	7.8 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与781日目	*投与781日目	9.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与785日目	*投与785日目	6.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与788日目	*投与788日目	11.5 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与819日目	*投与819日目	8.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
		線維肉腫	*投与13日目	*投与36日目	24.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復したが後遺症あり
		術後創感染	*投与37日目	*投与65日目	29.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		処置による疼痛	*投与37日目	*投与60日目	24.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与89日目	*投与265日目	177.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		処置による出血	*投与56日目	*投与154日目	99.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		ヘマトクリット減少	*投与56日目	*投与747日目	692.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		ヘモグロビン減少	*投与56日目	*投与747日目	692.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		赤血球数減少	*投与56日目	*投与154日目	99.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		切開部位炎症	*投与60日目	*投与112日目	53.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		創離開	*投与89日目	－	－	重度	重篤	なし	変更なし	未回復
		平均赤血球ヘモグロビン減少	*投与154日目	*投与747日目	594.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		平均赤血球容積減少	*投与154日目	*投与747日目	594.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		筋力低下	*投与177日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		四肢痛	*投与177日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
			*投与790日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		感覚鈍麻	*投与177日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		発熱	*投与236日目	*投与244日目	9.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	*投与266日目	*投与309日目	44.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		非感染性歯肉炎	*投与401日目	*投与419日目	19.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		扁桃炎	*投与404日目	*投与408日目	5.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		顔面痛	*投与419日目	*投与423日目	3.6 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		顔面腫脹	*投与420日目	*投与428日目	9.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		滑液包炎	*投与464日目	*投与474日目	11.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		多汗症	*投与475日目	*投与475日目	3.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		単球数増加	*投与673日目	*投与747日目	75.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		好中球数減少	*投与673日目	*投与747日目	75.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		白血球数減少	*投与673日目	*投与747日目	75.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		鼻漏	*投与674日目	*投与682日目	9.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		四肢損傷	*投与742日目	*投与747日目	6.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		裂傷	*投与840日目	*投与854日目	15.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
非ロールオーバー	[redacted] 3[redacted]歳／女性	動悸	*投与16日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		洞性頻脈	*投与16日目	*投与101日目	86.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		浮動性めまい	*投与16日目	*投与72日目	57.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与238日目	*投与238日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		失神寸前の状態	*投与16日目	*投与101日目	86.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		低カリウム血症	*投与16日目	*投与17日目	14.8 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		霧視	*投与21日目	*投与72日目	52.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		洞性不整脈	*投与28日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		節足動物咬傷	*投与109日目	*投与116日目	8.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		尿路感染	*投与197日目	*投与201日目	5.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		急性副鼻腔炎	*投与277日目	*投与290日目	14.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		筋骨格痛	*投与319日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		末梢性浮腫	*投与319日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		四肢痛	*投与319日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与378日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与469日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		外骨腫	*投与342日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		リンパ節症	*投与347日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		口腔内潰瘍形成	*投与347日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		関節痛	*投与347日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		レイノー現象	*投与347日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		ビタミン D 欠乏	*投与350日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		血小板数減少	*投与378日目	*投与480日目	103.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		末梢腫脹	*投与395日目	*投与399日目	5.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		蜂巣炎	*投与395日目	*投与399日目	5.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		感覚鈍麻	*投与469日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		肉離れ	*投与560日目	*投与567日目	8.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		頭痛	*投与605日目	*投与608日目	4.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		一過性脳虚血発作	*投与876日目	*投与880日目	5.0 日間	中等度	重篤	なし	変更なし	回復
		筋痙縮	*投与884日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		皮下組織膿瘍	*投与905日目	*投与915日目	11.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
非ロールオーバー	[redacted] 5[redacted]歳／女性	急性副鼻腔炎	*投与14日目	*投与34日目	21.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		蕁麻疹	*投与24日目	*投与28日目	5.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		喘息	*投与56日目	*投与125日目	70.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		上気道感染	*投与219日目	*投与221日目	3.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		副鼻腔炎	*投与233日目	*投与243日目	11.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		歯感染	*投与261日目	*投与281日目	21.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		気管支炎	*投与273日目	*投与284日目	12.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与340日目	*投与365日目	26.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		遺伝性血管浮腫	*投与314日目	*投与316日目	3.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与439日目	*投与441日目	3.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与620日目	*投与622日目	3.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与688日目	*投与690日目	3.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与777日目	*投与783日目	7.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与854日目	*投与856日目	3.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		インフルエンザ	*投与340日目	*投与356日目	17.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		血沈亢進	*投与357日目	*投与695日目	339.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		裂孔ヘルニア	*投与357日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		肺炎	*投与360日目	*投与365日目	6.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		大腸炎	*投与360日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		甲状腺機能低下症	*投与442日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		下痢	*投与562日目	*投与568日目	7.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		嘔吐	*投与562日目	*投与568日目	7.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		敗血症	*投与566日目	*投与577日目	12.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		尿路感染	*投与566日目	*投与577日目	12.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
		低カリウム血症	*投与566日目	*投与577日目	12.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		代謝性アシドーシス	*投与566日目	*投与577日目	12.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		齲歯	*投与651日目	*投与654日目	4.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		疲労	*投与653日目	－	－	重度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		頻脈	*投与689日目	*投与736日目	48.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		血圧上昇	*投与689日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		睡眠障害	*投与695日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
非ロールオーバー	[redacted] 5[redacted]歳／女性	遺伝性血管浮腫	*投与8日目	*投与9日目	1.5 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与136日目	*投与137日目	22.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与151日目	*投与152日目	2.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与172日目	*投与174日目	1.9 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		裂肛	*投与9日目	－	－	中等度	重篤	なし	変更なし	未回復
		ウイルス性上気道感染	*投与13日目	*投与20日目	8.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		注射部位紅斑	*投与70日目	*投与76日目	7.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与85日目	*投与90日目	6.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与98日目	*投与105日目	8.0 日時	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与129日目	*投与131日目	3.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与141日目	*投与144日目	4.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与157日目	*投与162日目	6.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与171日目	*投与174日目	3.4 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		注射部位そう痒感	*投与70日目	*投与76日目	7.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与85日目	*投与90日目	6.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与98日目	*投与105日目	8.0 日時	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与129日目	*投与131日目	3.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与141日目	*投与144日目	4.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与157日目	*投与162日目	6.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与171日目	*投与174日目	3.4 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		注射部位腫脹	*投与70日目	*投与76日目	7.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		関節痛	*投与120日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		腟感染	*投与135日目	*投与145日目	11.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		膀胱炎	*投与152日目	*投与155日目	4.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		注射部位疼痛	*投与157日目	*投与162日目	6.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
非ロールオーバー	[redacted] 7[redacted]歳／女性	歯周炎	*投与1日目	*投与108日目	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		筋骨格痛	*投与28日目	*投与93日目	66.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与496日目	*投与537日目	42.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		嘔吐	*投与110日目	*投与110日目	0.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		リンパ節症	*投与154日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		歯痛	*投与163日目	*投与163日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		歯感染	*投与168日目	*投与191日目	24.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		尿失禁	*投与316日目	*投与317日目	2.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		転倒	*投与317日目	*投与364日目	48.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		外傷性血腫	*投与317日目	*投与364日目	48.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		下痢	*投与350日目	*投与350日目	6.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与562日目	*投与564日目	3.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		ウイルス性上気道感染	*投与352日目	*投与368日目	17.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与573日目	*投与577日目	4.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与826日目	*投与833日目	8.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		低カリウム血症	*投与352日目	*投与365日目	14.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		硝子体剥離	*投与356日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		胃腸炎	*投与406日目	*投与406日目	1.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		膀胱炎	*投与648日目	*投与650日目	3.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		靭帯捻挫	*投与700日目	*投与723日目	24.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		尿路感染	*投与742日目	*投与766日目	25.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与911日目	*投与920日目	10.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		大動脈弁閉鎖不全症	*投与745日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		僧帽弁閉鎖不全症	*投与745日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		三尖弁閉鎖不全症	*投与745日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		冠動脈狭窄	*投与807日目	－	－	重度	重篤	なし	変更なし	未回復
		外傷後疼痛	*投与881日目	*投与910日目	30.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		糖尿病性腎症	*投与912日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
非ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 4[redacted]歳／女性	尿路感染	*投与73日目	*投与112日目	39.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与369日目	*投与378日目	9.1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		歯痛	*投与92日目	*投与92日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		気管支炎	*投与363日目	*投与369日目	5.5 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		注射部位疼痛	*投与378日目	*投与378日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		限局性感染	*投与575日目	*投与578日目	4.0 日間	中等度	重篤	なし	変更なし	回復
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 4[redacted]歳／女性	遺伝性血管浮腫	*投与9日目	*投与10日目	1.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与89日目	*投与91日目	3.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与94日目	*投与100日目	7.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与136日目	*投与136日目	19.4 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与239日目	*投与244日目	5.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与256日目	*投与258日目	2.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与286日目	*投与287日目	1.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与299日目	*投与301日目	1.6 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与309日目	*投与310日目	22.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与425日目	*投与427日目	1.6 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与457日目	*投与459日目	1.7 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与585日目	*投与588日目	3.4 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与604日目	*投与605日目	13.2 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与621日目	*投与624日目	2.6 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与633日目	*投与634日目	1.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与652日目	*投与657日目	4.8 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与675日目	*投与676日目	17.8 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与761日目	*投与762日目	11.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与767日目	*投与768日目	22.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与799日目	*投与801日目	1.6 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与864日目	*投与864日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		急性副鼻腔炎	*投与37日目	*投与50日目	14.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与244日目	*投与258日目	15.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		注射部位紅斑	*投与43日目	－	－	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
		注射部位反応	*投与43日目	*投与44日目	11.5 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
		錯感覚	*投与87日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		咽頭炎	*投与97日目	*投与111日目	14.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		腹部不快感	*投与120日目	*投与124日目	5.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
		ビタミン D 欠乏	*投与146日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		貧血	*投与159日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		四肢痛	*投与180日目	*投与184日目	5.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		排尿困難	*投与360日目	*投与387日目	28.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		カンジダ感染	*投与376日目	*投与382日目	7.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		不安	*投与466日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		不眠症	*投与466日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		寝汗	*投与466日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		咳嗽	*投与501日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		関節痛	*投与609日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		炎症後色素沈着変化	*投与631日目	－	－	中等度	非重篤	あり	変更なし	未回復
		嘔吐	*投与726日目	*投与726日目	1.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
		出血性貧血	*投与727日目	*投与733日目	7.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
		腹痛	*投与727日目	－	－	重度	非重篤	なし	変更なし	軽快
		肛門直腸不快感	*投与727日目	*投与733日目	7.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		胃腸出血	*投与727日目	*投与733日目	7.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		肺炎	*投与727日目	*投与736日目	10.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
		乳酸アシドーシス	*投与727日目	*投与733日目	7.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		急性腎障害	*投与727日目	*投与733日目	7.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		外陰腟不快感	*投与727日目	*投与733日目	7.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		低血圧	*投与727日目	*投与733日目	7.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
		胃潰瘍	*投与728日目	－	－	重度	非重篤	なし	変更なし	未回復
			*投与867日目	*投与872日目	6.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		潰瘍性食道炎	*投与728日目	－	－	重度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		インフルエンザ	*投与857日目	*投与864日目	8.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		下痢	*投与862日目	*投与894日目	33.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		悪心	*投与867日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		片頭痛	*投与867日目	*投与868日目	2.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		便秘	*投与870日目	*投与897日目	28.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
		痔核	*投与870日目	*投与902日目	33.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		胆石症	*投与888日目	*投与894日目	7.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		処置による疼痛	*投与921日目	*投与924日目	4.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		卵巣嚢胞	*投与929日目	*投与930日目	2.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 4[redacted]歳／女性	関節脱臼	*投与54日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		遺伝性血管浮腫	*投与104日目	*投与109日目	4.7 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与369日目	*投与371日目	2.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与517日目	*投与518日目	19.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与641日目	*投与645日目	3.8 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与839日目	*投与839日目	6.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		上気道感染	*投与141日目	*投与149日目	9.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		ナルコレプシー	*投与178日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		胸部不快感	*投与179日目	*投与179日目	2.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		頚部脊柱管狭窄症	*投与273日目	*投与321日目	49.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		異物感	*投与302日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 7[redacted]歳／女性	白内障	*投与1ヵ月目	*投与143日目	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与1ヵ月目	*投与150日目	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		眼乾燥	*投与4ヵ月目	*投与412日目	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		ビタミン D 欠乏	*投与5ヵ月目	*投与412日目	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		四肢痛	－	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	軽快
		皮膚潰瘍	*投与5ヵ月目	*投与9ヵ月目	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		遺伝性血管浮腫	*投与33日目	*投与35日目	2.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与116日目	*投与118日目	2.6 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与159日目	*投与159日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与247日目	*投与247日目	5.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与345日目	*投与346日目	1.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与454日目	*投与455日目	1.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		強膜炎	*投与110日目	*投与133日目	24.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		椎間板変性症	*投与110日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		リンパ浮腫	*投与126日目	－	－	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		末梢腫脹	*投与126日目	*投与134日目	7.9 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		転倒	*投与155日目	*投与155日目	1.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
		関節損傷	*投与155日目	*投与156日目	2.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		鼻部損傷	*投与155日目	*投与156日目	2.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		蜂巣炎	*投与193日目	*投与203日目	11.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		末梢性ニューロパチー	*投与288日目	－	－	重度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		筋骨格系胸痛	*投与289日目	*投与298日目	10.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		処置後腫脹	*投与704日目	*投与711日目	8.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		黄斑円孔	*投与786日目	*投与796日目	11.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 4[redacted]歳／女性	関節硬直	*投与7ヵ月目	*投与9ヵ月目	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		筋骨格系胸痛	*投与7ヵ月目	*投与8ヵ月目	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		腱炎	*投与8ヵ月目	*投与406日目	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		腟出血	*投与47日目	*投与155日目	109.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		子宮付属器痛	*投与55日目	*投与57日目	3.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		遺伝性血管浮腫	*投与56日目	*投与65日目	9.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与145日目	*投与147日目	3.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与369日目	*投与372日目	2.9 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与627日目	*投与628日目	14.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		子宮付属器嚢胞	*投与56日目	*投与155日目	100.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		子宮障害	*投与56日目	*投与155日目	100.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		低色素性貧血	*投与98日目	*投与129日目	32.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		腺筋症	*投与114日目	*投与155日目	42.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
		処置による疼痛	*投与155日目	*投与160日目	6.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		胃炎	*投与323日目	*投与329日目	7.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		筋痙縮	*投与364日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与815日目	*投与822日目	8.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		四肢痛	*投与364日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		アレルギー性副鼻腔炎	*投与461日目	*投与466日目	6.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		筋肉痛	*投与462日目	*投与518日目	57.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		咳嗽	*投与518日目	*投与528日目	11.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		発声障害	*投与518日目	*投与549日目	32.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		副鼻腔不快感	*投与518日目	*投与528日目	11.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		上気道咳症候群	*投与518日目	*投与521日目	4.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		アレルギー性咳嗽	*投与566日目	*投与571日目	6.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
		アレルギー性鼻炎	*投与566日目	*投与580日目	15.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		鼻閉	*投与914日目	*投与917日目	4.0 日間	軽度	非重篤	なし	NA	回復
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 5[redacted] 歳／男性	感情的苦悩	*投与3日目	*投与17日目	15.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		ウイルス性上気道感染	*投与44日目	*投与54日目	11.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与785日目	*投与798日目	14.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		筋肉痛	*投与112日目	*投与121日目	10.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		遺伝性血管浮腫	*投与118日目	*投与120日目	1.9 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		消化管感染	*投与142日目	*投与146日目	5.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		背部痛	*投与270日目	*投与286日目	17.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		坐骨神経痛	*投与289日目	*投与293日目	5.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		ビタミン D 欠乏	*投与297日目	*投与387日目	91.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		耳鳴	*投与331日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		不眠症	*投与334日目	*投与378日目	45.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		うつ病	*投与341日目	－	－	重度	重篤	なし	変更なし	未回復
		齲歯	*投与468日目	*投与507日目	40.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		処置による疼痛	*投与498日目	*投与507日目	10.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		半月板損傷	*投与528日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		光線過敏性反応	*投与770日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 7[redacted] 歳／男性	遺伝性血管浮腫	*投与14日目	*投与17日目	2.4 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与23日目	*投与25日目	2.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与26日目	*投与28日目	2.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与62日目	*投与66日目	3.9 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与71日目	*投与76日目	5.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与78日目	*投与79日目	1.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与81日目	*投与81日目	10.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与82日目	*投与83日目	11.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与88日目	*投与89日目	1.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与388日目	*投与389日目	14.8 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与739日目	*投与741日目	3.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与748日目	*投与749日目	2.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与763日目	*投与766日目	4.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与769日目	*投与770日目	2.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
			*投与790日目	*投与793日目	4.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		筋骨格痛	*投与36日目	*投与38日目	1.5 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		腹部膨満	*投与57日目	*投与58日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		背部痛	*投与96日目	*投与96日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与176日目	*投与207日目	32.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与286日目	*投与292日目	5.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		神経圧迫	*投与286日目	*投与292日目	5.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		高血圧	*投与685日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		脳血管発作	*投与726日目	*投与728日目	3.0 日間	軽度	重篤	なし	変更なし	回復
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 2[redacted]歳／女性	挫傷	*投与10ヵ月目	*投与356日目	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		背部痛	*投与8ヵ月目	*投与484日目	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与51日目	*投与83日目	33.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与485日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
			*投与615日目	*投与620日目	6.0 日間	軽度	非重篤	なし	NA	回復
		筋骨格痛	*投与13ヵ月目	*投与18ヵ月目	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		頭痛	*投与5ヵ月目	*投与6ヵ月目	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与436日目	*投与437日目	2.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		感覚鈍麻	*投与3ヵ月目	*投与165日目	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与3ヵ月目	*投与291日目	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		記憶障害	－	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		錯感覚	*投与3ヵ月目	*投与291日目	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		腟分泌物	*投与15ヵ月目	*投与483日目	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		裂毛	*投与11ヵ月目	*投与415日目	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		注射部位硬結	*投与0日目	*投与0日目	0.8 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		注射部位疼痛	*投与0日目	*投与0日目	0.3 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与53日目	*投与53日目	0.4 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与69日目	*投与69日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与81日目	*投与81日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与97日目	*投与97日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与111日目	*投与111日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与125日目	*投与125日目	0.2 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与138日目	*投与138日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
			*投与152日目	*投与152日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与166日目	*投与166日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与180日目	*投与180日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与194日目	*投与194日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与208日目	*投与208日目	0.5 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与208日目	*投与208日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与222日目	*投与222日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与249日目	*投与249日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与263日目	*投与263日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与263日目	*投与263日目	0.2 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与291日目	*投与291日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与305日目	*投与305日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与361日目	*投与361日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与446日目	*投与446日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与473日目	*投与473日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与516日目	*投与516日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与543日目	*投与543日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与557日目	*投与557日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与585日目	*投与585日目	0.1 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		注射部位紅斑	*投与0日目	*投与0日目	0.2 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与446日目	*投与446日目	0.6 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与572日目	*投与572日目	0.7 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		悪心	*投与7日目	*投与7日目	4.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与436日目	*投与437日目	2.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与649日目	*投与765日目	117.0 日間	中等度	非重篤	なし	NA	回復
		嘔吐	*投与7日目	*投与7日目	4.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与436日目	*投与437日目	2.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		乳房膿瘍	*投与32日目	*投与49日目	18.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
		遺伝性血管浮腫	*投与42日目	*投与43日目	2.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与48日目	*投与50日目	3.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与660日目	*投与662日目	1.5 日間	中等度	非重篤	なし	NA	回復
			*投与669日目	*投与671日目	2.3 日間	中等度	非重篤	なし	NA	回復
			*投与924日目	*投与924日目	8.3 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		接触皮膚炎	*投与76日目	*投与79日目	4.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		創傷	*投与79日目	*投与97日目	19.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		副鼻腔炎に伴う頭痛	*投与105日目	*投与111日目	7.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		ウイルス性上気道感染	*投与119日目	*投与144日目	26.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与220日目	*投与228日目	9.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与357日目	*投与362日目	6.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与435日目	*投与436日目	17.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		注射部位反応	*投与208日目	*投与208日目	1.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		皮下組織膿瘍	*投与234日目	*投与244日目	11.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		注射部位分泌物	*投与305日目	*投与305日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		パニック発作	*投与305日目	*投与305日目	1.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		不安	*投与308日目	*投与308日目	1.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与311日目	*投与327日目	17.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		注射部位出血	*投与347日目	*投与347日目	0.0 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		関節痛	*投与355日目	*投与459日目	105.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		急性副鼻腔炎	*投与362日目	*投与372日目	11.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		筋痙縮	*投与362日目	*投与417日目	56.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		上気道感染	*投与412日目	*投与439日目	28.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		浮動性めまい	*投与436日目	*投与437日目	2.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		皮膚疼痛	*投与437日目	*投与438日目	2.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		咽頭炎	*投与448日目	*投与469日目	22.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		下痢	*投与467日目	*投与481日目	15.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		細菌性膣症	*投与483日目	*投与496日目	14.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与666日目	*投与673日目	8.0 日間	中等度	非重篤	なし	NA	回復
		ウイルス感染	*投与485日目	*投与491日目	7.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		気管支炎	*投与491日目	*投与504日目	14.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		中耳炎	*投与491日目	*投与501日目	11.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
		胸部不快感	*投与655日目	*投与827日目	173.0 日間	中等度	非重篤	あり	NA	回復
		四肢痛	*投与655日目	*投与689日目	35.0 日間	中等度	非重篤	なし	NA	回復
		子癇前症	*投与827日目	*投与848日目	22.0 日間	重度	重篤	なし	NA	回復
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 1[redacted]歳／女性	遺伝性血管浮腫	*投与8日目	*投与9日目	1.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		偶発的製品曝露	*投与131日目	*投与142日目	12.0 日間	中等度	重篤	なし	変更なし	回復したが後遺症あり
		上部消化管出血	*投与142日目	*投与154日目	13.0 日間	中等度	重篤	なし	投与中止	回復
		肺炎	*投与146日目	－	－	重度	非重篤	なし	投与中止	不明
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 2[redacted]歳／女性	上気道感染	*投与7日目	*投与19日目	13.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与461日目	*投与477日目	17.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		遺伝性血管浮腫	*投与49日目	*投与52日目	4.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与55日目	*投与56日目	13.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与57日目	*投与58日目	1.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与221日目	*投与231日目	9.8 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与904日目	*投与904日目	3.4 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		胃腸炎	*投与92日目	*投与98日目	7.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	*投与184日目	*投与225日目	42.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与575日目	*投与630日目	56.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		気管支炎	*投与349日目	*投与358日目	10.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与589日目	*投与602日目	14.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		細菌性膣症	*投与504日目	*投与521日目	18.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		尿路感染	*投与504日目	*投与521日目	18.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与575日目	*投与583日目	9.0.日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		不安	*投与676日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		慢性骨髄性白血病	*投与689日目	－	－	重度	非重篤	なし	変更なし	未回復
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 5[redacted]歳／男性	腹痛	*投与19ヵ月目	*投与678日目	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		消化不良	*投与23ヵ月目	*投与720日目	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		遺伝性血管浮腫	*投与11日目	*投与12日目	1.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与38日目	*投与39日目	1.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与59日目	*投与60日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与81日目	*投与82日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与86日目	*投与87日目	23.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
			*投与92日目	*投与93日目	1.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与148日目	*投与149日目	1.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与221日目	*投与222日目	1.1 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与228日目	*投与229日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与250日目	*投与251日目	1.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与278日目	*投与279日目	1.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与302日目	*投与303日目	1.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与319日目	*投与320日目	1.3 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与332日目	*投与333日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与343日目	*投与344日目	1.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与355日目	*投与356日目	1.3 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与358日目	*投与359日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与404日目	*投与405日目	1.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与414日目	*投与415日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与425日目	*投与426日目	23.8 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与430日目	*投与431日目	1.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与442日目	*投与443日目	1.2 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与454日目	*投与455日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与520日目	*投与521日目	23.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与527日目	*投与528日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与539日目	*投与540日目	23.8 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与549日目	*投与550日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与564日目	*投与565日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与570日目	*投与571日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与579日目	*投与580日目	23.8 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与585日目	*投与586日目	1.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与592日目	*投与593日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与599日目	*投与600日目	17.8 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与620日目	*投与621日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与624日目	*投与625日目	1.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与634日目	*投与635日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与641日目	*投与642日目	1.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
			*投与648日目	*投与649日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与654日目	*投与655日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与661日目	*投与662日目	1.1 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与668日目	*投与669日目	23.7 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与675日目	*投与676日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与683日目	*投与684日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与711日目	*投与711日目	6.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与717日目	*投与718日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与724日目	*投与725日目	23.7 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与733日目	*投与734日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与739日目	*投与740日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与767日目	*投与768日目	22.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与773日目	*投与774日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与787日目	*投与788日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与809日目	*投与810日目	23.8 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与821日目	*投与822日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与826日目	*投与827日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与835日目	*投与836日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与849日目	*投与850日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与877日目	*投与878日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与893日目	*投与894日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与899日目	*投与900日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		ウイルス性上気道感染	*投与39日目	*投与43日目	5.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		椎間板突出	*投与94日目	*投与155日目	62.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		四肢痛	*投与144日目	*投与155日目	12.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与194日目	*投与224日目	31.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		関節痛	*投与341日目	*投与461日目	121.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		高尿酸血症	*投与442日目	*投与462日目	21.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		関節リウマチ	*投与462日目	—	—	中等度	重篤	なし	変更なし	未回復
		関節腫脹	*投与512日目	*投与572日目	61.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		悪心	*投与560日目	*投与560日目	3.4 時間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 5[redacted]歳／女性	遺伝性血管浮腫	*投与7日目	*投与8日目	21.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与29日目	*投与30日目	1.1 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与44日目	*投与45日目	1.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与52日目	*投与52日目	10.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与61日目	*投与61日目	17.0 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与83日目	*投与85日目	3.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与87日目	*投与87日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与104日目	*投与104日目	5.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		上気道感染	*投与13日目	*投与21日目	9.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与42日目	*投与47日目	6.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		滑液包炎	*投与18日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		下痢	*投与21日目	*投与21日目	1.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		背部痛	*投与50日目	*投与78日目	29.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
		腰部脊柱管狭窄症	*投与50日目	*投与79日目	30.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		尿路感染	*投与51日目	*投与57日目	7.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		便秘	*投与79日目	*投与89日目	11.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		処置による疼痛	*投与79日目	*投与88日目	10.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		低マグネシウム血症	*投与80日目	*投与83日目	4.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		鉄欠乏性貧血	*投与83日目	*投与86日目	4.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		悪心	*投与84日目	*投与87日目	4.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 1[redacted]歳／女性	遺伝性血管浮腫	*投与24日目	*投与28日目	4.4 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与91日目	*投与92日目	1.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与157日目	*投与157日目	14.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与219日目	*投与219日目	11.5 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与280日目	*投与280日目	15.3 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与302日目	*投与302日目	14.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与481日目	*投与482日目	23.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与703日目	*投与704日目	23.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与814日目	*投与816日目	2.2 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
		注射部位疼痛	*投与78日目	*投与78日目	1.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与78日目	*投与78日目	1.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		注意欠陥多動性障害	*投与268日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		大うつ病	*投与268日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
			*投与883日目	*投与890日目	7.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		自殺念慮	*投与268日目	*投与276日目	9.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 3[redacted] 歳／女性	注射部位疼痛	*投与0日目	*投与0日目	0.1 時間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
		ウイルス性上気道感染	*投与78日目	*投与86日目	9.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与122日目	*投与126日目	5.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与237日目	*投与244日目	8.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与284日目	*投与289日目	6.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		遺伝性血管浮腫	*投与115日目	*投与115日目	3.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		消化管感染	*投与193日目	*投与197日目	3.9 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		半月板損傷	*投与280日目	*投与323日目	44.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		尿路感染	*投与286日目	*投与296日目	11.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		乳腺炎	*投与347日目	*投与379日目	33.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与385日目	*投与440日目	56.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与503日目	*投与584日目	82.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		咽頭炎	*投与407日目	*投与413日目	7.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		乳房膿瘍	*投与440日目	*投与442日目	3.0 日間	中等度	重篤	なし	変更なし	回復
			*投与470日目	*投与471日目	2.0 日間	中等度	重篤	なし	変更なし	回復
		腹痛	*投与532日目	*投与533日目	2.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与740日目	*投与740日目	1.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
非ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 4[redacted] 歳／女性	急性熱性好中球性皮膚症	*投与123日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		遺伝性血管浮腫	*投与124日目	*投与125日目	2.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		高血圧	*投与226日目	－	－	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		ウイルス性上気道感染	*投与281日目	*投与283日目	3.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		舌水疱形成	*投与405日目	*投与427日目	23.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		ウイルス性髄膜炎	*投与420日目	*投与436日目	17.0 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		足骨折	*投与524日目	*投与566日目	43.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 5[redacted]歳／男性	遺伝性血管浮腫	*投与11日目	*投与12日目	13.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与85日目	*投与85日目	2.8 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与266日目	*投与266日目	5.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与293日目	*投与293日目	4.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与362日目	*投与362日目	4.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与388日目	*投与388日目	4.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与402日目	*投与403日目	4.9 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与404日目	*投与404日目	4.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与432日目	*投与432日目	3.3 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与446日目	*投与446日目	3.7 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与460日目	*投与460日目	4.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与473日目	*投与473日目	3.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与479日目	*投与479日目	4.0 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与488日目	*投与488日目	2.4 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与509日目	*投与509日目	2.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与524日目	*投与524日目	3.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与527日目	*投与527日目	2.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与544日目	*投与544日目	3.3 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与559日目	*投与559日目	2.8 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与572日目	*投与572日目	2.3 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与600日目	*投与601日目	3.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与614日目	*投与614日目	1.8 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与628日目	*投与628日目	2.3 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与640日目	*投与640日目	8.3 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与670日目	*投与670日目	3.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与684日目	*投与684日目	3.3 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与712日目	*投与712日目	3.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与714日目	*投与714日目	2.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与729日目	*投与729日目	3.5 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与749日目	*投与749日目	3.3 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与768日目	*投与768日目	2.8 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与783日目	*投与783日目	2.3 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
			*投与824日目	*投与824日目	2.8 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与826日目	*投与826日目	2.5 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与840日目	*投与840日目	3.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与851日目	*投与851日目	2.3 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与893日目	*投与893日目	2.6 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与908日目	*投与908日目	2.8 時間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与922日目	*投与922日目	2.8 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	*投与14日目	*投与28日目	15.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		頭痛	*投与84日目	*投与85日目	15.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与152日目	*投与153日目	2.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		倦怠感	*投与222日目	*投与239日目	18.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		睡眠障害	*投与222日目	*投与239日目	18.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		口腔咽頭痛	*投与222日目	*投与239日目	18.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		節足動物咬傷	*投与574日目	*投与595日目	22.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		引っかき傷	*投与574日目	*投与595日目	22.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		末梢腫脹	*投与629日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		血栓症	*投与642日目	－	－	重度	重篤	なし	変更なし	未回復
		アポリポ蛋白 A-1 増加	*投与647日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		血中ブドウ糖増加	*投与687日目	*投与692日目	6.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		ウイルス性上気道感染	*投与743日目	*投与753日目	11.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		埋込み部位炎症	*投与860日目	*投与860日目	1.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 5[redacted]歳／女性	鼻炎	*投与48日目	*投与53日目	6.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		便秘	*投与141日目	*投与148日目	8.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		遺伝性血管浮腫	*投与151日目	*投与151日目	4.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与178日目	*投与179日目	1.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与210日目	*投与210日目	2.2 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与264日目	*投与264日目	3.5 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与317日目	*投与317日目	12.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与335日目	*投与335日目	3.0 時間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
			*投与461日目	*投与462日目	19.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与479日目	*投与479日目	6.1 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
			*投与512日目	*投与512日目	4.5 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与588日目	*投与588日目	9.8 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与621日目	*投与621日目	4.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与727日目	*投与727日目	3.0 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与796日目	*投与796日目	3.8 時間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与866日目	*投与866日目	4.0 時間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		歯痛	*投与170日目	*投与173日目	4.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与628日目	*投与629日目	2.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		感情障害	*投与170日目	－	－	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		靭帯捻挫	*投与202日目	*投与218日目	17.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
		皮膚創傷	*投与202日目	*投与218日目	17.0 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
		頚部痛	*投与209日目	*投与211日目	3.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与578日目	*投与578日目	1.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		胃食道逆流性疾患	*投与349日目	*投与550日目	202.0 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		注射部位疼痛	*投与392日目	*投与392日目	1.0 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		ウイルス性上気道感染	*投与683日目	*投与686日目	4.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		舌炎	*投与723日目	*投与747日目	25.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		インフルエンザ	*投与725日目	*投与726日目	2.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		消化不良	*投与726日目	*投与731日目	6.0 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
SHP643-302 試験										
本剤 300 mg q2wks	[redacted] 4[redacted] 歳／女性	遺伝性血管浮腫	*投与7日目	*投与7日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与13日目	*投与16日目	3.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与47日目	*投与47日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与52日目	*投与52日目	0.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与90日目	*投与91日目	0.2 日間	Grade 4（生命を脅かす）	重篤	なし	変更なし	回復
			*投与111日目	*投与113日目	2.3 日間	重度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与121日目	*投与121日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与123日目	*投与123日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与159日目	*投与159日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与200日目	*投与200日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与246日目	*投与247日目	0.2 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与263日目	*投与264日目	0.9 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与318日目	*投与318日目	0.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与349日目	*投与349日目	0.3 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与357日目	*投与357日目	0.2 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		口腔ヘルペス	*投与8日目	*投与14日目	7 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		接触皮膚炎	*投与42日目	*投与46日目	5 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		糖尿病	*投与66日目	継続	NA	中等度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		熱傷	*投与85日目	*投与122日目	38 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与210日目	*投与224日目	15 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		脱水	*投与127日目	*投与127日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		注射部位反応	*投与127日目	*投与128日目	0.5 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		発熱	*投与135日目	*投与136日目	2 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		口腔咽頭痛	*投与144日目	*投与149日目	6 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		湿疹	*投与155日目	*投与159日目	5 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		関節痛	*投与157日目	*投与158日目	2 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		胸痛	*投与198日目	*投与200日目	1.8 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		転倒	*投与200日目	*投与200日目	1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
		化学物質アレルギー	*投与211日目	*投与211日目	1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		嘔吐	*投与224日目	*投与224日目	1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		造影剤アレルギー	*投与349日目	*投与349日目	1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
本剤 300 mg q2wks	[redacted] 3[redacted] 歳／女性	遺伝性血管浮腫	*投与4日目	*投与15日目	10.8 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与16日目	*投与26日目	10 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与27日目	*投与96日目	68.9 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与98日目	*投与200日目	102.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与201日目	*投与226日目	25 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与227日目	*投与228日目	0.9 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与229日目	*投与237日目	8 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与238日目	*投与260日目	21.9 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与261日目	*投与277日目	15.9 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与278日目	*投与283日目	5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与284日目	*投与291日目	6.8 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与292日目	*投与294日目	2.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与295日目	*投与364日目	68.9 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		注射部位反応	*投与0日目	*投与0日目	1 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与13日目	*投与13日目	1 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与28日目	*投与28日目	1 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与42日目	*投与42日目	1 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与56日目	*投与56日目	1 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与73日目	*投与73日目	1 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与84日目	*投与84日目	1 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与98日目	*投与98日目	1 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与112日目	*投与112日目	1 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与126日目	*投与126日目	1 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与140日目	*投与140日目	1 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与154日目	*投与154日目	1 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与171日目	*投与171日目	1 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与182日目	*投与182日目	1 日間	中等度	非重篤	あり	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
		頭痛	*投与0日目	*投与0日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与56日目	*投与56日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与66日目	*投与66日目	1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与73日目	*投与73日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与84日目	*投与84日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与98日目	*投与98日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与163日目	*投与163日目	1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与224日目	*投与224日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与339日目	*投与339日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与350日目	*投与350日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与364日目	*投与364日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	NA	回復
		そう痒症	*投与0日目	*投与0日目	1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		倦怠感	*投与0日目	*投与1日目	2 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与6日目	継続	NA	軽度	非重篤	あり	変更なし	未回復
		食欲減退	*投与8日目	継続	NA	軽度	非重篤	あり	変更なし	未回復
		動悸	*投与13日目	*投与13日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与28日目	*投与28日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与42日目	*投与42日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与56日目	*投与56日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与73日目	*投与73日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与84日目	*投与84日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与98日目	*投与98日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与112日目	*投与112日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与140日目	*投与140日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与154日目	*投与154日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与171日目	*投与171日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与182日目	*投与182日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与213日目	*投与213日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与224日目	*投与224日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与241日目	*投与241日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与252日目	*投与252日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
			*投与266日目	*投与266日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与294日目	*投与294日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与311日目	*投与311日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与364日目	*投与364日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	NA	回復
			*投与350日目	*投与350日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		悪心	*投与13日目	*投与13日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与28日目	*投与28日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与42日目	*投与42日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与73日目	*投与73日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与84日目	*投与84日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与112日目	*投与112日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与140日目	*投与140日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与154日目	*投与154日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与171日目	*投与171日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与182日目	*投与182日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与213日目	*投与213日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与224日目	*投与224日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与241日目	*投与241日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与252日目	*投与252日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与266日目	*投与266日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与294日目	*投与294日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与311日目	*投与311日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与339日目	*投与339日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与350日目	*投与350日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与364日目	*投与364日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	NA	回復
		歯牙破折	*投与34日目	*投与329日目	NA	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		皮膚擦過傷	*投与62日目	*投与70日目	8 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		熱中症	*投与97日目	*投与97日目	1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		円形脱毛症	*投与99日目	継続	NA	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		回転性めまい	*投与112日目	*投与112日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与140日目	*投与140日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
			*投与364日目	*投与364日目	1 日間	軽度	非重篤	あり	NA	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
		発熱	*投与112日目	*投与112日目	0.1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与235日目	*投与237日目	1.5 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		背部痛	*投与120日目	継続	NA	軽度	非重篤	なし	変更なし	未回復
		上腹部痛	*投与144日目	*投与146日目	3 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		歯痛	*投与151日目	*投与151日目	1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		感覚鈍麻	*投与151日目	*投与152日目	2 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与221日目	*投与221日目	1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		嘔吐	*投与163日目	*投与163日目	1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与184日目	*投与184日目	1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		非心臓性胸痛	*投与164日目	*投与164日目	1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		歯肉出血	*投与170日目	*投与170日目	0.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		頚部痛	*投与183日目	*投与183日目	1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		注射部位そう痒感	*投与184日目	*投与184日目	1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		医療機器関連感染	*投与202日目	*投与218日目	17 日間	中等度	重篤	なし	変更なし	回復したが後遺症あり
			*投与219日目	*投与234日目	16 日間	中等度	重篤	なし	変更なし	回復
		処置による疼痛	*投与219日目	*投与241日目	23 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		薬物過敏症	*投与221日目	*投与221日目	0.1 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		挫傷	*投与246日目	*投与248日目	3 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		アナフィラキシーショック	*投与282日目	*投与282日目	1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
本剤 300 mg q2wks	[redacted] 4[redacted] 歳／女性	遺伝性血管浮腫	*投与2日目	*投与3日目	1.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与5日目	*投与5日目	0.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与7日目	*投与8日目	1.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与12日目	*投与12日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与14日目	*投与14日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与16日目	*投与16日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与18日目	*投与19日目	1.6 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与21日目	*投与23日目	1.6 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与26日目	*投与26日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与28日目	*投与28日目	0.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与30日目	*投与30日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
			*投与32日目	*投与34日目	2.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与36日目	*投与36日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与40日目	*投与42日目	2.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与44日目	*投与45日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与49日目	*投与49日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与50日目	*投与52日目	2.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与55日目	*投与56日目	1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与58日目	*投与58日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与63日目	*投与63日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与65日目	*投与65日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与67日目	*投与67日目	0.6 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与70日目	*投与70日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与72日目	*投与72日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与76日目	*投与77日目	1.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与79日目	*投与79日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与81日目	*投与81日目	0.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与83日目	*投与84日目	1.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与89日目	*投与89日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与91日目	*投与91日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与94日目	*投与95日目	1.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与98日目	*投与98日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与103日目	*投与105日目	2.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与107日目	*投与107日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与109日目	*投与110日目	0.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与113日目	*投与114日目	0.8 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与119日目	*投与119日目	0.6 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与121日目	*投与121日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与123日目	*投与124日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与126日目	*投与126日目	0.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与127日目	*投与128日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与131日目	*投与131日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
			*投与133日目	*投与133日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与137日目	*投与137日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与139日目	*投与141日目	1.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与144日目	*投与144日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与147日目	*投与147日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与151日目	*投与152日目	1.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与156日目	*投与156日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与158日目	*投与158日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与160日目	*投与160日目	0.6 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与162日目	*投与162日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与165日目	*投与166日目	1.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与168日目	*投与170日目	1.6 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与173日目	*投与173日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与175日目	*投与175日目	0.6 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与179日目	*投与179日目	0.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与182日目	*投与182日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与184日目	*投与187日目	2.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与189日目	*投与189日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与192日目	*投与192日目	0.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与194日目	*投与195日目	1.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与200日目	*投与200日目	0.6 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与203日目	*投与203日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与205日目	*投与207日目	1.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与210日目	*投与210日目	0.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与212日目	*投与214日目	1.7 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与216日目	*投与217日目	0.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与218日目	*投与218日目	0.6 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与220日目	*投与220日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与222日目	*投与223日目	1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与227日目	*投与228日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与231日目	*投与231日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
			*投与235日目	*投与235日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与237日目	*投与237日目	0.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与241日目	*投与242日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与243日目	*投与243日目	0.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与245日目	*投与245日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与246日目	*投与246日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与249日目	*投与249日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与252日目	*投与252日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与255日目	*投与256日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与259日目	*投与259日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与261日目	*投与261日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与264日目	*投与264日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与266日目	*投与266日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与268日目	*投与268日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与270日目	*投与270日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与272日目	*投与272日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与278日目	*投与278日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与280日目	*投与280日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与281日目	*投与281日目	0.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与284日目	*投与284日目	0.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与285日目	*投与286日目	1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与287日目	*投与287日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与290日目	*投与290日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与294日目	*投与294日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与297日目	*投与297日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与299日目	*投与299日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与301日目	*投与301日目	0.6 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与306日目	*投与306日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与308日目	*投与308日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与312日目	*投与312日目	0.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与314日目	*投与315日目	1.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 1-2　重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の一覧（続き）

投与群／被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
			*投与318日目	*投与318日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与322日目	*投与322日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与325日目	*投与325日目	0.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与327日目	*投与327日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与329日目	*投与329日目	0.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与331日目	*投与332日目	0.4 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与333日目	*投与334日目	0.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与336日目	*投与336日目	0.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与340日目	*投与340日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与343日目	*投与343日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与346日目	*投与346日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与350日目	*投与350日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与352日目	*投与353日目	0.1 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与354日目	*投与354日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与356日目	*投与356日目	0.2 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与359日目	*投与360日目	1.5 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与364日目	*投与364日目	0.3 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		頭痛	*投与0日目	*投与21日目	20.9 日間	軽度	非重篤	あり	変更なし	回復
		膀胱炎	*投与15日目	*投与28日目	12.9 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		咽喉頭炎	*投与44日目	*投与49日目	6 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与72日目	*投与74日目	3 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与180日目	*投与182日目	3 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与347日目	*投与350日目	4 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
			*投与360日目	*投与363日目	4 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復
		不安障害	*投与109日目	*投与117日目	9 日間	重度	重篤	なし	中断	回復
			*投与140日目	*投与151日目	12 日間	中等度	非重篤	なし	中断	回復
			*投与294日目	*投与307日目	14 日間	中等度	非重篤	なし	中断	回復
		蕁麻疹	*投与274日目	*投与285日目	12 日間	中等度	非重篤	なし	変更なし	回復
		歯肉炎	*投与308日目	*投与348日目	41 日間	軽度	非重篤	なし	変更なし	回復

出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.7.2、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 16.2.7、DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.7、SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Listing 16.2.7.2

TEAE：治験薬投与開始時又は開始後に発現した有害事象、及び治験薬投与開始前に存在し、治験薬投与開始時又は治験薬投与開始後に重症度が悪化又は治験薬と関連ありと判断された有害事象。事象名は、DX-2930-02 試験は MedDRA/J 第 18.0 版を用い、DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験は MedDRA/J 第 20.0 版を、SHP643-302 試験は MedDRA/J 第 24.0 版を用いて読み替えた。

－：帳票に記載のないデータ、NA：Not Applicable、PT：基本語、q4wks：4 週に 1 回投与、q2wks：2 週に 1 回投与

*新薬承認情報提供時に置き換え

補遺 2. 死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧

表 2.7.6-補遺 2-1　試験期間中の死亡及びその他の重篤な有害事象の概要

	安全性解析対象集団	死亡	重篤な有害事象	
DX-2930-01 試験	32	0	0	―
DX-2930-02 試験	37	0	1〔本剤：0、プラセボ：1〕	表 2.7.6-補遺 2-2
SHP643-101 試験	32	0	0	―
DX-2930-03 試験	125	0	4（HAE 発作以外）〔本剤：4、プラセボ：0〕 2（HAE 発作）〔本剤：1、プラセボ：1〕	表 2.7.6-補遺 2-3
DX-2930-04 試験	212	0	21（HAE 発作以外） 3（HAE 発作）	表 2.7.6-補遺 2-4
SHP643-302 試験	12	0	2（HAE 発作以外） 1（HAE 発作）	表 2.7.6-補遺 2-5

単位：例

表 2.7.6-補遺 2-2　その他の重篤な有害事象の一覧（DX-2930-02 試験）

投与群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
プラセボ	[redacted] 7[redacted]歳／男性	肺炎	*投与88日目	*投与92日目	5 日間	Grade 1 （軽度）	重篤	なし	変更なし	回復

出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.3.2.1.2 より一部改変
MedDRA 18.1

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 2-3　その他の重篤な有害事象の一覧（DX-2930-03 試験）

投与群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
HAE 発作以外										
本剤 300 mg q4wks	[redacted] 5 歳／女性	双極 2 型障害	*投与78日目	－	－	重度	重篤	なし	変更なし	未回復
本剤 300 mg q4wks	[redacted] 4 歳／女性	腎盂腎炎	*投与48日目	*投与80日目	33 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
本剤 300 mg q4wks	[redacted] 5 歳／男性	半月板損傷	*投与2日目	－	－	中等度	重篤	なし	投与中止	未回復
本剤 300 mg q2wks	[redacted] 1 歳／女性	カテーテル留置部位感染	*投与137日目	*投与139日目	3 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
HAE 発作										
本剤 300 mg q2wks	[redacted] 4 歳／女性	遺伝性血管浮腫	*投与27日目	*投与27日目	1 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
プラセボ	[redacted] 2 歳／女性	遺伝性血管浮腫	*投与66日目	*投与68日目	1.1 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.2.1.2 より一部改変
MedDRA 20.0
q4wks：4 週間に 1 回投与、q2wks：2 週間に 1 回投与

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 2-4　その他の重篤な有害事象の一覧（DX-2930-04 試験）

被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
HAE 発作以外										
非ロールオーバー	[redacted] 4[redacted]歳／女性	全身性エリテマトーデス	*投与217日目	*投与225日目	9 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
非ロールオーバー	[redacted] 5[redacted]歳／女性	不安 胃腸炎 脱水	*投与396日目 *投与399日目 *投与399日目	*投与397日目 *投与401日目 *投与401日目	2 日間 1.6 日間 1.6 日間	重度 重度 重度	重篤 重篤 重篤	なし なし なし	変更なし 変更なし 変更なし	回復 回復 回復
非ロールオーバー	[redacted] 4[redacted]歳／男性	線維肉腫 切開部位炎症 創離開	*投与13日目 *投与60日目 *投与89日目	*投与36日目 *投与112日目 継続	24 日間 53 日間 継続	重度 重度 重度	重篤 重篤 重篤	なし なし なし	変更なし 変更なし 変更なし	回復したが後遺症あり 回復 未回復
非ロールオーバー	[redacted] 3[redacted]歳／女性	一過性脳虚血発作	*投与876日目	*投与880日目	5 日間	中等度	重篤	なし	変更なし	回復
非ロールオーバー	[redacted] 5[redacted]歳／女性	敗血症	*投与566日目	*投与577日目	12 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
非ロールオーバー	[redacted] 5[redacted]歳／女性	裂肛	*投与9日目	継続	継続	中等度	重篤	なし	変更なし	未回復
非ロールオーバー	[redacted] 7[redacted]歳／女性	冠動脈狭窄	*投与807日目	継続	継続	重度	重篤	なし	変更なし	未回復
非ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 4[redacted]歳／女性	限局性感染	*投与575日目	*投与578日目	4 日間	中等度	重篤	なし	変更なし	回復
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 4[redacted]歳／女性	胃腸出血 胃潰瘍 胆石症 卵巣嚢胞	*投与727日目 *投与867日目 *投与888日目 *投与929日目	*投与733日目 *投与872日目 *投与894日目 *投与930日目	7 日間 6 日間 7 日間 2 日間	重度 重度 重度 重度	重篤 重篤 重篤 重篤	なし なし なし なし	変更なし 変更なし 変更なし 変更なし	回復 回復 回復 回復
ロールオーバー	[redacted] ([redacted]) 4[redacted]歳／女性	頚部脊柱管狭窄症	*投与273日目	*投与321日目	49 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 2-4　その他の重篤な有害事象の一覧（DX-2930-04 試験）（続き）

被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
HAE 発作以外										
ロールオーバー	( ) 7 歳／女性	リンパ浮腫	*投与126日目	未報告	－	重度	重篤	なし	変更なし	回復
ロールオーバー	( ) 4 歳／女性	低色素性貧血	*投与98日目	*投与129日目	32 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
ロールオーバー	( ) 5 歳／男性	うつ病	*投与341日目	継続	継続	重度	重篤	なし	変更なし	未回復
ロールオーバー	( ) 7 歳／男性	脳血管発作	*投与726日目	*投与728日目	3 日間	軽度	重篤	なし	変更なし	回復
ロールオーバー	( ) 2 歳／女性	子癇前症	*投与827日目	*投与848日目	22 日間	重度	重篤	なし	該当なし	回復
ロールオーバー	( ) 1 歳／女性	偶発的製品曝露	*投与131日目	*投与142日目	12 日間	中等度	重篤	なし	変更なし	回復したが後遺症あり
		上部消化管出血	*投与142日目	*投与154日目	13 日間	中等度	重篤	なし	中止	回復
ロールオーバー	( ) 2 歳／女性	胃腸炎	*投与92日目	*投与98日目	7 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
ロールオーバー	( ) 5 歳／男性	関節リウマチ	*投与462日目	継続	継続	中等度	重篤	なし	変更なし	未回復
ロールオーバー	( ) 5 歳／女性	腰部脊柱管狭窄症	*投与50日目	*投与79日目	30 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
ロールオーバー	( ) 1 歳／女性	自殺念慮	*投与268日目	*投与276日目	9 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		大うつ病	*投与883日目	*投与890日目	7 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 2-4　その他の重篤な有害事象の一覧（DX-2930-04 試験）（続き）

被験者群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
HAE 発作以外										
ロールオーバー	[redacted] 3[redacted]歳／女性	乳房膿瘍	*投与440日目	*投与442日目	3 日間	中等度	重篤	なし	変更なし	回復
			*投与470日目	*投与471日目	2 日間	中等度	重篤	なし	変更なし	回復
HAE 発作										
非ロールオーバー	[redacted] 4[redacted]歳／女性	遺伝性血管浮腫	*投与124日目	*投与125日目	2 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
		ウイルス性髄膜炎	*投与420日目	*投与436日目	17 日間	重度	重篤	なし	変更なし	回復
ロールオーバー	[redacted] 5[redacted]歳／男性	血栓症	*投与642日目	継続	継続	重度	重篤	なし	変更なし	未回復
ロールオーバー	[redacted] 5[redacted]歳／女性	遺伝性血管浮腫	*投与335日目	*投与335日目	3 時間	重度	重篤	なし	変更なし	回復

出典：DX-2930-04 試験　治験総括報告書　Table 45 より一部改変
MedDRA 20.0

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-補遺 2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（SHP643-302 試験）

投与群	症例 年齢／性別	有害事象（PT）	発現日	消失日	発現期間	重症度	重篤度	治験薬との関連	本剤投与	転帰
HAE 発作以外										
本剤 300 mg q2wk	[redacted] 3[redacted]歳／女性	医療機器関連感染	*投与202日目	*投与218日目	17 日間	中等度	重篤	なし	変更なし	回復したが後遺症あり
			*投与219日目	*投与234日目	16 日間	中等度	重篤	なし	変更なし	回復
本剤 300 mg q2wk	[redacted] 4[redacted]歳／女性	不安障害	*投与109日目	*投与117日目	9 日間	重度	重篤	なし	中断	回復
HAE 発作										
本剤 300 mg q2wks	[redacted] 4[redacted]歳／女性	遺伝性血管浮腫	*投与90日目	*投与91日目	0.2 日間	Grade 4 （生命を脅かす）	重篤	なし	変更なし	回復

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.2.1 より一部改変
MedDRA 24.0
q2wks：2 週間に 1 回投与

*新薬承認情報提供時に置き換え