サノフィ株式会社

カプラシズマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 266

目　　次

2.7.4 臨床的安全性 1

目　　次 2

表 目 次 8

図 目 次 13

略号と用語の定義 14

1　　医薬品への曝露 16

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 16
1.1.1　健康被験者対象試験 22
1.1.1.1　ALX-0081-01/06 試験 22
1.1.1.2　ALX-0681-1.1/08 試験 22
1.1.1.3　ALX0681-C102 試験 23
1.1.1.4　ALX0681-C103 試験 24
1.1.2　後天性 TTP 患者対象試験 26
1.1.2.1　ALX-0681-2.1/10 試験 26
1.1.2.2　ALX0681-C301（HERCULES）試験 27
1.1.2.3　ALX0681-C202（EFC16297）試験 28
1.1.2.4　ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験 30
1.1.3　PCI 患者対象試験 33
1.1.3.1　ALX-0081-1.2/08 試験 33
1.1.3.2　ALX-0081-2.1/09 試験 34
1.2　全般的な曝露状況 35
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 37
1.3.1　健康被験者対象試験 37
1.3.1.1　ALX-0081-01/06 試験 38
1.3.1.2　ALX-0681-1.1/08 試験 39
1.3.1.3　ALX0681-C102 試験 41
1.3.1.4　ALX0681-C103 試験 41

1.3.2 後天性 TTP 患者対象試験 44
1.3.2.1 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験 44
1.3.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験 45
1.3.2.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験 50
1.3.2.4 ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験 54
1.3.3 PCI 患者対象試験 57
1.3.3.1 ALX-0081-1.2/08 試験 57
1.3.3.2 ALX-0081-2.1/09 試験 59

2 有害事象 60

2.1 健康被験者対象試験 60
2.1.1 ALX-0081-01/06 試験 60
2.1.2 ALX-0681-1.1/08 試験 63
2.1.3 ALX0681-C102 試験 67
2.1.4 ALX0681-C103 試験 68
2.2 後天性 TTP 患者対象試験 72
2.2.1 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験 72
2.2.1.1 全般的な安全性 72
2.2.1.2 死亡 76
2.2.1.3 その他の重篤な有害事象 77
2.2.1.4 その他の重要な有害事象 82
2.2.1.5 器官別又は症候別の TEAE の分析 82
2.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験 93
2.2.2.1 全般的な安全性 93
2.2.2.2 死亡 102
2.2.2.3 その他の重篤な有害事象 103
2.2.2.4 その他の重要な有害事象 109
2.2.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験 116
2.2.3.1 全般的な安全性 116
2.2.3.2 死亡 120
2.2.3.3 その他の重篤な有害事象 121
2.2.3.4 その他の重要な有害事象 122
2.2.4 ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験 124
2.2.4.1 全般的な安全性 124
2.2.4.2 死亡 134

2.2.4.3 その他の重篤な有害事象 135
2.2.4.4 その他の重要な有害事象 137
2.2.5 有害事象の叙述 138
2.2.5.1 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験 138
2.2.5.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験 138
2.2.5.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験 139
2.2.5.4 ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験 139
2.3 PCI 患者対象試験 139
2.3.1 ALX-0081-1.2/08 試験 139
2.3.1.1 有害事象の分析 139
2.3.1.2 死亡 143
2.3.1.3 その他の重篤な有害事象 143
2.3.1.4 その他の重要な有害事象 146
2.3.2 ALX-0081-2.1/09 試験 146
2.3.2.1 有害事象の分析 146
2.3.2.2 死亡 149
2.3.2.3 その他の重篤な有害事象 149
2.3.2.4 その他の重要な有害事象 150
3 臨床検査値の評価 151
3.1 健康被験者対象試験 151
3.1.1 ALX-0081-01/06 試験 151
3.1.1.1 凝固系パラメータ 151
3.1.1.2 安全性臨床検査 152
3.1.1.3 便潜血検査 152
3.1.1.4 テンプレート出血時間 152
3.1.2 ALX-0681-1.1/08 試験 152
3.1.2.1 凝固系パラメータ 152
3.1.2.2 安全性臨床検査 153
3.1.2.3 便潜血検査 153
3.1.3 ALX0681-C102 試験 153
3.1.3.1 凝固系パラメータ 153
3.1.3.2 安全性臨床検査 153
3.1.4 ALX0681-C103 試験 153
3.1.4.1 凝固系パラメータ 153
3.1.4.2 安全性臨床検査 154

3.2 後天性 TTP 患者対象試験 154
3.2.1 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験 154
3.2.1.1 凝固系パラメータ 154
3.2.1.2 安全性臨床検査 154
3.2.1.3 トランスアミナーゼの異常（事後解析） 155
3.2.1.4 トロポニン I 及び T の異常（事後解析） 157
3.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験 158
3.2.2.1 臨床検査値の評価 158
3.2.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験 163
3.2.3.1 血液学的検査 163
3.2.3.2 血液生化学検査 164
3.2.3.3 凝固系検査 169
3.2.4 ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験 169
3.2.4.1 血液学的検査 169
3.2.4.2 血液生化学検査 169
3.2.4.3 臨床的に重要な異常 170
3.3 PCI 患者対象試験 170
3.3.1 ALX-0081-1.2/08 試験 170
3.3.1.1 凝固系検査 170
3.3.1.2 安全性臨床検査 171
3.3.1.3 便潜血検査 171
3.3.2 ALX-0081-2.1/09 試験 171
3.3.2.1 凝固系検査 171
3.3.2.2 出血性の合併症 172
3.3.2.3 安全性臨床検査 172
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 173
4.1 健康被験者対象試験 173
4.1.1 ALX-0081-01/06 試験 173
4.1.2 ALX-0681-1.1/08 試験 173
4.1.3 ALX0681-C102 試験 173
4.1.4 ALX0681-C103 試験 173
4.2 後天性 TTP 患者対象試験 174
4.2.1 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験 174

4.2.1.1 バイタルサイン 174
4.2.1.2 身体所見 174
4.2.1.3 心血管系のモニタリング 174
4.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験 174
4.2.2.1 バイタルサイン 174
4.2.2.2 身体所見 175
4.2.2.3 心電図の異常所見 175
4.2.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験 176
4.2.3.1 バイタルサイン 176
4.2.3.2 身体所見 176
4.2.3.3 心電図の異常所見 176
4.2.4 ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験 177
4.2.4.1 バイタルサイン 177
4.2.4.2 身体所見 177
4.3 PCI 患者対象試験 177
4.3.1 ALX-0081-1.2/08 試験 177
4.3.2 ALX-0081-2.1/09 試験 177
4.4 免疫原性 178
4.4.1 カプラシズマブの免疫原性 178
5 全試験を通しての安全性の結果の比較と分析 179
5.1 健康被験者 179
5.2 後天性 TTP 患者 179
5.3 PCI 患者 184
5.4 結論 184
6 特別な集団及び状況での安全性 185
6.1 内因性要因 185
6.2 外因性要因 185
6.3 薬物相互作用 185
6.4 妊娠中及び授乳中での使用 185

6.5 過量投与 185

6.6 薬物乱用 185

6.7 離脱症状及び反跳現象 185

6.8 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 186

7 市販後データ 187

8 参考文献 191

9 付録 192

表 目 次

表 1 - Overview of clinical studies performed with caplacizumab 18
表 2 - Dosing schedule in Study ALX-0081-01/06 22
表 3 - Dosing schedule in Study ALX-0681-1.1/08 23
表 4 - Dosing schedule in Study ALX0681-C102 24
表 5 - Dosing schedule in Study ALX0681-C103 26
表 6 - Duration of exposure in Study ALX-0681-2.1/10 27
表 7 - Duration of exposure in Study ALX0681-C301 (HERCULES) 28
表 8 - Duration of exposure in Study ALX0681-C202 (Study EFC16297) 29
表 9 - Duration of exposure in Study ALX0681-C302 (Study LTS16371/Post-HERCULES) 32
表 10 - Dosing schedule in Study ALX-0081-1.2/08 33
表 11 - Dosing schedule in Study ALX-0081-2.1/09 34
表 12 - Overall extent of exposure to caplacizumab 35
表 13 - Demographics and baseline characteristics in the healthy subjects studies (ALX-0081-01/06, ALX-0681-1.1/08 and ALX0681-C102) (safety population) 38
表 14 - Demographics and baseline characteristics - Study ALX-0081-01/06 (safety population) 39
表 15 - Demographics and baseline characteristics - Study ALX-0681-1.1/08 (safety population) 40
表 16 - Demographics and baseline characteristics - Study ALX0681-C102 (safety population) 41
表 17 - Demographics and baseline characteristics - Study ALX0681-C103 (safety population) 42
表 18 - Demographics and baseline characteristics - Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population) 44
表 19 - Baseline disease characteristics - Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (ITT population) 45
表 20 - Demographic data – Study ALX0681-C301 (HURCULES) (ITT population) 46
表 21 - Baseline disease characteristics – Study ALX0681-C301 (HURCULES) (ITT population) 48
表 22 - Demographic data – Study ALX0681-C202 (EFC16297) (mITT population) 50
表 23 - Baseline disease characteristics – Study ALX0681-C202 (EFC16297) (mITT population) 52
表 24 - Demographic data – Study ALX0681-C302 (LTS16371/Post-HERCULES) (overall ITO population)54
表 25 - Baseline disease characteristics – Study ALX0681-C302 (LTS16371/Post-HERCULES) (recurrence population) 56
表 26 - Demographics and baseline characteristics - Study ALX-0081-1.2/08 (safety population) 58

表 27 - Demographics and baseline characteristics - Study ALX-0081-2.1/09 (ITT population) 59

表 28 - Overview of adverse events in Study ALX-0081-01/06 (safety population)..... 61

表 29 - TEAEs by SOC and PT in Study ALX-0081-01/06 (safety population)..... 62

表 30 - Overview of adverse events in study ALX-0681-1.1/08 (safety population) 64

表 31 - Most common (at least 2 subjects across treatment groups) TEAEs by SOC and PT in Study ALX-0681-1.1/08 (safety population) 65

表 32 - Overview of adverse events - Study ALX0681-C102 (safety population)..... 67

表 33 - Most common (at least 2 subjects across treatment groups) TEAEs by SOC and PT in Study ALX0681-C102 (safety population)..... 68

表 34 - Overview of adverse events in Study ALX0681-C103 (safety population) 70

表 35 - TEAEs by SOC and PT in Study ALX0681-C103 (safety population) 71

表 36 - Summary of adverse events in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population) 73

表 37 - Summary of adverse events by severity in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population) 73

表 38 - Summary of TEAEs considered at least possibly related to study drug by study period in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population) 75

表 39 - Summary of serious TEAEs by SOC and PT in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)78

表 40 - Summary of serious TEAEs at least possibly related to study drug by study period, SOC and PT in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population) 81

表 41 - Treatment-emergent bleeding events by SOC and PT in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) - Post-hoc analysis (safety population)..... 83

表 42 - Summary of treatment-emergent bleeding events at least possibly related to study drug by study period, SOC and PT in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)..... 85

表 43 - Summary of clinically relevant bleeding at baseline and during Days 1 to 7 of daily plasma exchange in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population) 88

表 44 - Summary of modified immune thrombocytopenic purpura bleeding scores (Total score) in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population) 90

表 45 - Treatment-emergent immune-related events by SOC and PT in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)..... 92

表 46 - Overview of TEAEs during the overall study period in Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)..... 95

表 47 - Overview of TEAEs during open-label caplacizumab treatment and for the total caplacizumab group in Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)..... 96

表 48 - Most common (at least in 5% of the subjects in any group) TEAEs by SOC and PT during the overall study period of Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)..... 97

表 49 - Serious TEAEs during the overall study period of Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)..... 106

表 50 - Serious TEAEs during the overall study period of Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)..... 108

表 51 - TEAEs leading to discontinuation of study drug during the overall study period of Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)..... 109

表 52 - Bleeding TEAEs (SMQ) during the overall study period for the double-blind groups in Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)..... 111

表 53 - Treatment-related bleeding TEAEs during the overall study period of Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population) 113

表 54 - Overview of TEAEs during the overall study period of Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population)..... 116

表 55 - TEAEs by SOC and PT during the overall study period of Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population)..... 117

表 56 - Serious TEAEs during the overall study period of Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population)..... 121

表 57 - Treatment–related serious TEAEs during the overall study period of Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population)..... 122

表 58 - Overview of adverse events in Study ALX0681-C302 (Study LTS16371) (overall ITO population)124

表 59 - Adverse events by SOC and PT in Study ALX0681-C302 (LTS16371/Post-HERCULES) (overall ITO population)..... 125

表 60 - Serious adverse events in Study ALX0681-C302 (LTS16371/Post-HERCULES) (overall ITO population)..... 135

表 61 - Summary of TEAEs in Study ALX-0081-1.2/08 (safety population) 141

表 62 - Summary of serious adverse events by treatment, SOC and PT in Study ALX-0081-1.2/08 (safety population)..... 144

表 63 - Summary of adverse events up to Day 30 in Study ALX-0081-2.1/09 (safety population)..... 147

表 64 - Most common (> 5% of subjects in any group) TEAEs by treatment group, SOC and PT in Study ALX-0081-2.1/09 (safety population) 148

表 65 - Most common (at least 2 subjects in any group) serious TEAEs by treatment group, SOC and PT in Study ALX-0081-2.1/0.9 (ITT population) 150

表 66 - Summary of post-dose values in transaminases for subjects with an abnormal transaminase value at baseline – Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)..... 156

表 67 - Summary of post-treatment increases in transaminase values in subjects with normal values at baseline – Study ALX-0681-2.1/10 (safety population) 157

表 68 - Summary of post-dose values in key chemistry parameters during the DB treatment period for subjects with elevated values at baseline – Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population) 159

表 69 - Summary of post-dose values in aPTT during the DB treatment period for subjects with abnormal values at baseline - Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population) 161

表 70 - TEAEs related to laboratory parameters, by severity, per treatment group during the overall study period in Study ALX0681-C301 (safety population) 162

表 71 - Cross-tabulation of the worst-case abnormalities for aspartate aminotransferase (AST) during the first treatment period in Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population) 165

表 72 - Cross-tabulation of the worst-case abnormalities for alanine aminotransferase (ALT) during the first treatment period in Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population) 166

表 73 - Cross-tabulation of the worst-case abnormalities for serum creatinine during the first treatment period in Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population) 167

表 74 - TEAEs related to abnormalities in vital signs, by severity, per treatment group during the overall study period - Study ALX0681-C301 (safety population) 175

表 75 - TEAEs related to abnormalities in ECG, by severity, per treatment group during the overall study period - Study ALX0681-C301 (safety population) 175

表 76 - Summary of adverse events in pediatric population (15 years or less) treated with caplacizumab from the postmarketing setting (cumulative to 30-Aug-2021) 189

表 77 - Brief details of the three reports assessed as serious 190

表 78 - Listing of adverse events leading to death – Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population) 192

表 79 - Listing of adverse events leading to death – Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population) 193

表 80 - Listing of adverse events leading to death – Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population) 194

表 81 - Listing of adverse events leading to death – Study ALX0681-C302 (LTS16371/Post-HERCULES) (overall ITO population) 195

表 82 - Listing of adverse events leading to death – Study ALX-0081-2.1/09 (safety population) 196

表 83 - Listing of serious adverse events – Study ALX-0681-1.1/08 (safety population) 198

表 84 - Listing of serious adverse events – Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population) 199

表 85 - Listing of serious adverse events – Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population) 208

表 86 - Listing of serious adverse events – Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population) 220

表 87 - Listing of serious adverse events – Study ALX0681-C302 (LTS16371/Post-HERCULES) (overall ITO population) 222

表 88 - Listing of serious adverse events – Study ALX-0081-1.2/08 (safety population) 233

表 89 - Listing of serious adverse events – Study ALX-0081-2.1/09 (safety population) 236

表 90 - Listing of TEAEs leading to treatment discontinuation – Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)..... 257

表 91 - Listing of TEAEs leading to treatment discontinuation – Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)..... 259

表 92 - Listing of TEAEs leading to treatment discontinuation – Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population)..... 262

表 93 - Listing of TEAEs leading to treatment discontinuation – Study ALX0681-C302 (LTS16371/Post-HERCULES) (overall ITO population) 263

表 94 - Listing of TEAEs leading to treatment discontinuation – Study ALX-0081-2.1/09 (safety population)264

図　目　次

図 1 - Treatment-emergent adverse events occurring in at least 5% of subjects by relative risk - Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)..... 100

図 2 - TEAEs occurring in at least 5% of subjects in either treatment group by PT in the DB/SB study period – aTTP Population (safety analysis set) 181

図 3 - Illustration of the origin of the case numbers in the different age groups 188

略号と用語の定義

Ab:	antibody／抗体
ACT:	activated clotting time／活性化凝固時間
ADA:	anti-caplacizumab antibody／抗カプラシズマブ抗体
ADAMTS13:	a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13
AE:	adverse event／有害事象
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノ トランスフェラーゼ
ALX-0081:	caplacizumab／カプラシズマブ
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
CCDS:	Company Core Data Sheet／企業中核データシート
CI:	Confidence Interval／信頼区間
CSR:	Clinical Study Report／治験総括報告書
CTC:	Common Toxicity Criteria／共通毒性規準
cTnI:	cardiac troponin I／心筋トロポニン I
DB:	double-blind／二重盲検
DLT:	dose limiting toxicity／用量制限毒性
ECG:	electrocardiogram／心電図
FVIII:	coagulation factor VIII／凝固第 VIII 因子
FVIII:C:	coagulation factor VIII pro-coagulant activity／凝固第 VIII 因子活性
GCS:	Glasgow coma scale
GP:	glycoprotein／糖蛋白
h:	hour(s)／時間
i.v.:	intravenous／静脈内
INR:	international normalized ratio／国際標準比
ISS:	Integrated Summary of Safety
ITO:	Intention-to-observe
ITP:	Immune thrombocytopenic purpura／免疫性血小板減少性紫斑病
ITT:	Intent-to-treat
kDa:	kilo Dalton／キロダルトン
LDH:	lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素
mITT:	modified intent-to-treat
OL:	open-label／非盲検
PBRER:	periodic benefit risk evaluation report／定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCI:	percutaneous coronary intervention／経皮的冠動脈形成術
PD:	pharmacodynamics／薬力学
PE:	plasma exchange／血漿交換
PI:	Prescribing Information
PK:	pharmacokinetics／薬物動態
PR:	Pulse rate／脈拍数
Pre-Ab:	Pre-existing antibodies／既存抗体
PT:	Preferred Term／基本語
PT:	prothrombin time／プロトロンビン時間

PT-INR:	prothrombin time international normalized ratio／プロトロンビン時間国際標準化比
PT-sec:	prothrombin time measured in seconds／プロトロンビン時間（秒）
QT:	QT interval／QT 間隔
QTcB:	heart rate-corrected QT interval／Bazett 補正 QT 間隔
RICO:	ristocetin cofactor activity／リストセチン・コファクター活性
RIPA:	ristocetin-induced platelet aggregation／リストセチン誘導血小板凝集
RR:	Respiratory Rate／呼吸数
SAD:	single ascending dose／用量漸増単回投与
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SB:	single-blind／単盲検
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
TE:	treatment emergent／治験薬投与下
TEAE:	treatment emergent adverse event／治験薬投与下での有害事象
TIMI:	Thrombolysis-In-Myocardial-Infarction／心虚血における血栓溶解
TTP:	thrombotic thrombocytopenic purpura／血栓性血小板減少性紫斑病
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限
US:	United States of America／米国
vWF:	von Willebrand Factor／von Willebrand 因子
vWF:Ag:	von Willebrand Factor antigen／von Willebrand 因子抗原

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

カプラシズマブ（遺伝子組換え）（開発コード : ALX-0081）（以下、カプラシズマブ）は、約 28 kDa のナノボディで、同一の 2 つのヒト化した免疫グロブリンの構成蛋白（PMP12A2hum1）が 3 個のアラニンから成るリンカーによって結合されている。カプラシズマブは、von Willebrand 因子（vWF）の A1 ドメインと結合し、vWF と血小板間の相互作用を特異的に阻害する。カプラシズマブは、後天性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に関連した重大な合併症の罹患率及び死亡率の原因となる微小血栓の形成を迅速かつ直接的に阻害し、後天性 TTP 患者に対する治療に用いるために開発された。

非臨床毒性試験として、1) モルモットでの静脈内投与及びカニクイザルでの静脈内及び皮下投与による単回投与毒性試験､2) 反復投与毒性試験（カニクイザルでの 2 週間静脈内投与及び皮下投与試験、カニクイザル及びモルモットでの 13 週間皮下投与試験及びカニクイザルでの 26 週間皮下投与試験）を実施した。得られた所見は、止血での主要なタンパク質である vWF に結合するカプラシズマブの薬理作用と整合したものであり、散発的な鼻出血、月経過多又は注射部位の皮下出血などで、これらの所見は軽度で可逆的であった。また、カニクイザルでは von Willebrand 因子抗原（vWF:Ag）の減少及びその結果としての凝固第 VIII 因子活性（FVIII:C）の低下が認められ、モルモットでも程度は小さいが FVIII:C の低下が認められ、これらもカプラシズマブの薬理作用と整合していた。

本申請資料の本項では、現在まで終了している合計 7 つの臨床試験から得られたカプラシズマブの安全性について記述する。これらの試験の概要について表 1 に示した。全ての試験が医薬品の臨床試験の基準を遵守して実施された。

健康被験者を対象とした 2 つの第 1 相試験では、単回静脈内投与時（ALX-0081-01/06 試験）と単回及び反復皮下投与時（ALX-0681-1.1/08 試験）のカプラシズマブの薬物動態（PK）、薬力学（PD）、安全性及び忍容性を確認した。また、健康被験者を対象とした第 1 相試験（ALX0681-C102 試験）では、カプラシズマブの液体製剤と凍結乾燥製剤（海外第 3 相試験、第 1 相試験［ALX0681-C103 試験］及び国内第 2/3 相試験で使用し、市販用製剤とする予定）の生物学的同等性について検討した。さらに、第 1 相試験（ALX0681-C103 試験）では、日本人及び白人の健康被験者を対象としてカプラシズマブの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した。

本申請における適応症の対象集団（後天性 TTP 患者）を対象とした第 2 相試験（ALX-0681-2.1/10［TITAN］試験）では、カプラシズマブの有効性、安全性及び忍容性について検討した。第 3 相試験（ALX0681-C301［HERCULES］試験）では、後天性 TTP 患者におけるカプラシズマブの有効性と安全性を評価した。また、日本人後天性 TTP 患者を対象とした第 2/3 相試験（ALX0681-C202［EFC16297］試験）では、カプラシズマブの有効性と安全性を評価した。さらに、第 3 相継続試験（ALX0681-C302［LTS16371/Post-HERCULES］試験）では、カプラシズマブの長期的な安全性及び有効性を確認した。

経皮的冠動脈形成術（PCI）を受ける患者を対象とした 2 試験（ALX-0081-1.2/08 試験及び ALX-0081-2.1/09 試験）も実施したが、本適応症の開発は中止した。本申請資料では、これらの試験による補足的な安全性データのみを示す。

有害事象、臨床検査値及び安全性に関するその他の観察結果については、試験ごとにそれぞれ 2 項、3 項及び 4 項に要約する。

健康被験者、後天性 TTP 患者及び PCI 患者を対象とした試験から得られた併合データの解析結果を示した Integrated Summary of Safety（ISS）報告書を[Module 5.3.5.3]に示し、主な結果を 5 項に示した。

PDマーカーであるリストセチン・コファクター活性（RICO）及びリストセチン誘導血小板凝集（RIPA）、PKの結果並びに標的とした凝固素因であるvWF:Agの値に対するカプラシズマブの効果については試験ごとに[Module 2.7.2]に示した。

表 1 - Overview of clinical studies performed with caplacizumab

試験コード （添付資料番号）	試験課題名	相	対象集団及び目的	投与量及びスケジュール	投与被験者数
健康被験者対象試験					
ALX-0081-01/06 **（5.3.3.1-1）**	健康男性被験者を対象に、ナノボディ ALX-0081（カプラシズマブ）を用量漸増で単回静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 1 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験	1	健康被験者 成人男性 安全性	用量漸増単回静脈内投与 カプラシズマブ (0.5 mg～12 mg) プラセボ	 21 19
ALX-0681-1.1/08 **（5.3.3.1-2）**	健康被験者を対象に、抗 von Willebrand 因子（vWF）ナノボディ（カプラシズマブ）を皮下投与（SC）したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する第 1 相試験	1	健康被験者 成人男性及び女性 安全性	用量漸増単回皮下投与 カプラシズマブ (2 mg～16 mg) プラセボ 反復皮下投与（7 日間） カプラシズマブ (10 mg) プラセボ 反復皮下投与（7 日間） カプラシズマブ (10 mg) プラセボ	 15 5 6 2 6 2
ALX0681-C102 **（5.3.1.2-1）**	健康男性被験者を対象に、カプラシズマブの皮下用液体製剤及び凍結乾燥製剤の生物学的同等性及び忍容性を検討する第 1 相、単施設、非盲検、ランダム化、単回投与、クロスオーバー試験	1	健康被験者 成人男性 生物学的同等性	クロスオーバーでの単回皮下投与 カプラシズマブ (10 mg)	 24

ALX0681-C103 **（5.3.3.3-1）**	日本人及び白人の健康被験者を対象に、カプラシズマブの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する第 1 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験	1	健康被験者 日本人及び白人の成人男性及び女性 安全性及び薬物動態	カプラシズマブ 投与 1：単回静脈内投与（5 mg） カプラシズマブ 投与 2：単回静脈内投与（10 mg） カプラシズマブ 投与 2：単回皮下投与（10 mg） カプラシズマブ 投与 2：反復皮下投与（10 mg、1 日 1 回 7 日間） 対応するプラセボ（単回静脈内投与） 対応するプラセボ（単回皮下投与） 対応するプラセボ（反復皮下投与）	60
後天性 TTP 患者対象試験					
ALX-0681-2.1/10 **（TITAN）** **（5.3.5.1-1）**	後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者に補助療法として投与された抗 von Willebrand 因子ナノボディの有効性及び安全性を検討する第 2 相、単盲検、ランダム化、プラセボ対照試験	2	後天性 TTP 患者 成人男性及び女性 有効性及び安全性	反復投与（単回急速静脈内投与及び反復皮下投与） カプラシズマブ (10 mg) プラセボ	 35 37
ALX0681-C301 **（HERCULES）** **(5.3.5.1-2)**	後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者を対象としたカプラシズマブの有効性及び安全性を検討する第 3 相、二重盲検、ランダム化、並行群間、多施設共同プラセボ対照試験	3	血漿交換（PE）を必要とする後天性TTPの急性発症を有する男性及び女性患者	二重盲検期間 急速静脈内投与及び反復皮下投与 カプラシズマブ (10 mg) プラセボ 非盲検期間 静脈内投与 カプラシズマブ (10 mg) プラセボ	 71 73 2 26

ALX0681-C202（EFC16297）（5.3.5.2-1）	日本人の後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者対象としたカプラシズマブの有効性及び安全性を検討する非盲検、多施設共同試験	2/3	急性症状があり、PEを必要とする後天性TTPの急性発症を有する成人男性及び女性患者	静脈内投与及び反復皮下投与 カプラシズマブ (10 mg)	21
ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）（5.3.5.2-2）	ALX0681-C301（HERCULES）試験を終了した被験者でのカプラシズマブの長期安全性及び有効性を評価する前向き追跡調査試験	3	ALX0681-C301（HERCULES）試験を終了した後天性TTPの成人男性及び女性患者	静脈内投与及び反復皮下投与 カプラシズマブ (10 mg)	13
PCI 患者（開発中止となった適応症）対象試験					
ALX-0081-1.2/08 (5.3.5.4-1)	経皮的冠動脈形成術（PCI）を受けた安定狭心症患者におけるカプラシズマブの反復投与、第 1 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照比較試験	1	PCI を受ける安定狭心症患者 成人男性及び女性 安全性	用量漸増単回静脈内投与 カプラシズマブ（2 mg～9 mg） プラセボ 反復静脈内投与 カプラシズマブ（6+4+4+4 mg） プラセボ	12 4 26[1] 4[2]
ALX-0081-2.1/09 (5.3.5.4-2)	標準的な抗血栓治療を受けている高リスク経皮的冠動脈形成術（PCI）患者を対象としてカプラシズマブ又は GPIIb/IIIa 阻害薬（ReoPro®）を 24 時間投与する第 2 相、ランダム化、非盲検臨床試験	2	PCI を受ける高リスク患者 成人男性及び女性 有効性及び安全性	反復静脈内投与 カプラシズマブ（6+4+4+4 mg） レオプロ	181 183

[1] カプラシズマブを反復投与した 26 名中 20 名について、ALX-0081-1.2/08 試験の非盲検延長期で治療した。結果を ALX-0081-1.2/08 試験非盲検継続投与の CSR に記載した。
[2] プラセボ投与の 8 名中 2 名について、ALX-0081-1.2/08 試験の非盲検延長期で治療した。結果を ALX-0081-1.2/08 試験非盲検継続投与の CSR に記載した。
CSR = 治験総括報告書、GPIIb/IIIa = 糖蛋白 IIb/IIIa、PCI = 経皮的冠動脈形成術、PE = 血漿交換、PK = 薬物動態、TTP = 血栓性血小板減少性紫斑病、vWF = von Willebrand 因子
Source: Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 Section 9.1, Table 14.1.1, Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 Section 4, Table 14.2.1, Table 14.2.2, Table 14.2.3, Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 Section 9.1, Table 14.1.1, Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 Section 9.1, Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2, Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Section 9.1, Table 14.1.1, Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Section 9.1, Table 14.1.1.1, Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 Section 3, Table 3, Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 Section 8.1, Table 16.2.5.1.2.1, Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a Section 9.1, Table 14.1.1, ALX-0081-1.2/08b Section 9.1, Table 14.1.1, Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 Section 9.1, Table 14.1.5

1.1.1 健康被験者対象試験

1.1.1.1 ALX-0081-01/06 試験

ALX-0081-01/06 試験は、カプラシズマブの安全性、忍容性及び PK を検討するために実施した単施設、二重盲検、ランダム化、用量漸増単回投与（SAD）、プラセボ対照、並行群間比較試験である。治験薬は一定の速度で 60 分間かけて静脈内投与した。合計 40 名の男性健康被験者を組み入れ、カプラシズマブ又はプラセボを投与した（表 2）（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Section 9.1], [Section 10.1], [Section 9.4.1]）。

ALX-0081-01/06 試験での安全性評価は、バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）、身体所見、12 誘導心電図（ECG）データ、テレメトリー所見、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、凝固及び出血素因の検査値（プロトロンビン時間［PT］、活性化部分トロンボプラスチン時間［aPTT］、vWF:Ag、FVIII:C、RIPA、出血時間）、潜血検査、免疫原性及び有害事象について行った（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Section 9.5.2]）。

表 2 - Dosing schedule in Study ALX-0081-01/06

Cohort	Dose	Subjects receiving Caplacizumab	Subjects receiving Placebo	Duration of exposure (days)
Cohort 1	0.5 mg	3	3	1
Cohort 2	1 mg	3	3	1
Cohort 3	2 mg	3	3	1
Cohort 4	4 mg	3	3	1
Cohort 5	8 mg	3	3	1
Cohort 6	12 mg	6	4	1
Overall		**21**	**19**	

Source: Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 Section 9.1, Table 14.1.1

1.1.1.2 ALX-0681-1.1/08 試験

ALX-0681-1.1/08 試験は、単施設で実施し、2 つのパート（ステージ A 及びステージ B）で構成された。ステージ A は成人男性及び女性の健康被験者を対象とした二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、SAD 試験である。ステージ B は男性及び女性の健康被験者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験である（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 9.1]）。

本試験では健康被験者を対象として、単回及び反復皮下投与後のカプラシズマブの安全性、忍容性、PK 及び PD について検討した（表 3）。安全性評価は、バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）、身体所見、12 誘導 ECG データ、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、凝固及び出血

素因の検査値（PT、aPTT、vWF:Ag、FVIII:C、活性化凝固時間［ACT］、RICO 分析）、潜血検査、免疫原性及び有害事象について行った（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 9.1], [Section 9.5.2]）。

合計 20 名が漸増単回投与試験に参加して治験薬が投与された。また、合計 8 名が 7 日間反復投与のコホートに参加し、8 名が 14 日間反復投与のコホートに参加して治験薬が投与された（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 10.1]）。

表 3 - Dosing schedule in Study ALX-0681-1.1/08

Cohort	Dose (mg)	Subjects receiving Caplacizumab	Subjects receiving Placebo	Duration of exposure (days)
Stage A – Single ascending dose, s.c.				
1	2	3	1	1
2	4	3	1	1
3	8	3	1	1
4	16	3	1	1
5	10	3	1	1
Stage B – Multiple doses, s.c.				
6	10	6	2	7
7	10	6	2	14
Overall		**27**	**9**	

s.c.= subcutaneous
Source: Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 Section 9.1, Table 1, Table 14.2.1, Table 14.2.2, Table 14.2.3

1.1.1.3 ALX0681-C102 試験

ALX0681-C102 試験は、成人男性の健康被験者を対象として、カプラシズマブの凍結乾燥製剤溶液（投与 A）とカプラシズマブ液体製剤（投与 B）との生物学的同等性を検討した単施設、非盲検、ランダム化、単回投与、2 群 2 期クロスオーバー試験である（表 4 ）。24 名を投与順序 AB（12 名）又は投与順序 BA（12 名）に 1:1 の比率でランダム化した（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Section 9.1]）。

表 4 - Dosing schedule in Study ALX0681-C102

	Dose	Subjects receiving Caplacizumab	Subjects receiving Placebo	Duration of exposure (days)
Treatment sequence AB				
1	Day 1: 10 mg lyophilized formulation Day 15: 10 mg liquid formulation	12	0	2
Treatment sequence BA				
2	Day 1: 10 mg liquid formulation Day 15: 10 mg lyophilized formulation	12	0	2
Overall		**24**		

Treatment A: lyophilized formulation of caplacizumab
Treatment B: liquid formulation of caplacizumab
Source: Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 Section 9.1, Table 14.1.1

本試験のパート 1 では、被験者に以下のいずかを投与した。

投与 A（新規製剤；凍結乾燥製剤溶液）：抗 vWF ナノボディであるカプラシズマブの凍結乾燥製剤溶液（12.5 mg/mL）10 mg（0.8 mL）の単回皮下投与

又は

投与 B（対照製剤；液体製剤）：抗 vWF ナノボディであるカプラシズマブ液剤（5 mg/mL）10 mg の 1 mL ごとの 2 回の皮下注射による単回投与

本試験のパート 2 では、被験者にもう一方の製剤を投与した。

それぞれの投与順序の期間は、Day 1（パート 1；パート 2 では Day 15）での投与を含む 14 日間とした（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Section 9.1]）。

安全性評価は、バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）、身体所見、12 誘導 ECG データ、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、凝固及び出血素因の検査値（PT、aPTT、vWF:Ag、FVIII:C、ACT、RICO 分析）、潜血検査、免疫原性及び有害事象について行った（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Section 9.5.2]）。

全 24 名に両製剤の投与を行い、試験を終了した（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Section 10.1]）。

1.1.1.4 ALX0681-C103 試験

ALX0681-C103 試験は、日本人及び白人の健康被験者を対象としてカプラシズマブの単回静脈内投与、単回皮下投与（パート 1）及び反復皮下投与（パート 2）の安全性、忍容性、PK/PD プロファイル及び免疫原性について検討した第 1 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2 パート試験である。

本試験の各パートは異なる被験者集団で実施した。PK 解析対象集団の選択基準を満たさない被験者は交替することとした。

パート 1（単回投与）

- **コホート 1／グループ 1 :** 日本人被験者 8 名をカプラシズマブ 5 mg 単回静脈内投与又はプラセボ投与に 3:1 の割付け比でランダム化した。
- **コホート 2／グループ 2 :** 日本人被験者 10 名と年齢及び体格指数（BMI）を合わせた白人被験者 10 名をカプラシズマブ 10 mg 単回静脈内投与又はプラセボ投与に 4:1 の割付け比でランダム化した。
- **コホート 2／グループ 3 :** 日本人被験者 10 名と年齢及び BMI を合わせた白人被験者 10 名をカプラシズマブ 10 mg 単回皮下投与又はプラセボ投与に 4:1 の割付け比でランダム化した。

本パートでは、日本人被験者を対象にカプラシズマブ 5 mg を単回静脈内投与、並びに日本人及び白人被験者を対象にカプラシズマブ 10 mg を単回静脈内投与及び皮下投与したときのカプラシズマブの安全性、忍容性、PK/PD プロファイル及び免疫原性を評価した。

パート 2（反復投与）：

- **コホート 3／グループ 4 :** 日本人被験者 12 名をカプラシズマブ 10 mg 又はプラセボの 1 日 1 回 7 日間皮下投与に 3:1 の割付け比でランダム化した。

本パートでは、日本人被験者を対象にカプラシズマブ 10 mg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したときの安全性、忍容性、PK/PD プロファイル及び免疫原性を評価した（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 9.1]）。

安全性評価は、バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）、身体所見、12 誘導 ECG データ、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、凝固及び出血素因の検査値（PT、aPTT、vWF:Ag、FVIII:C、RICO 分析）、免疫原性及び有害事象について行った（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 9.5.5]）。

合計 60 名をランダム化して治験薬を投与し、カプラシズマブ 10 mg を単回静脈内投与した日本人被験者 1 名を除く 59 名が試験を終了した（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 10.1]）。

表 5 - Dosing schedule in Study ALX0681-C103

		Dose and administration (Caplacizumab: placebo)	Subjects receiving Caplacizumab	Subjects receiving Placebo	Duration of exposure (days)
Part I: Single dose					
Cohort 1	**Group 1**	5 mg i.v. (3:1)	6	2	1
Cohort 2[a]	**Group 2**	10 mg i.v. (4:1)	16	4	1
	Group 3	10 mg s.c. (4:1)	16	4	1
Part II: Multiple dose (once daily for 7 days)					
Cohort 3	**Group 4**	10 mg s.c. (3:1)	9	3	7
Overall			**47**		

i.v. = intravenous; s.c. = subcutaneous

a) Japanese subjects of Group 2 were enrolled in parallel with Japanese subjects of Group 3. White subjects of Group 2 were enrolled in parallel with White subjects of Group 3.

Source: Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 Section 9.1, Table 2, Table 14.1.2.1

1.1.2 後天性 TTP 患者対象試験

1.1.2.1 ALX-0681-2.1/10 試験

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験は、血漿交換（PE）による治療を要する後天性 TTP 患者を対象として、補助治療として投与したカプラシズマブの有効性及び安全性を評価するようにデザインした多施設共同、単盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 9.1]）。

欧州連合（EU）、米国（US）、イスラエル及び豪州の 32 施設で 75 名をカプラシズマブ投与又はプラセボ投与のいずれかに 1:1 の比率でランダム化した。本試験では青年患者の組入れを可能としたが、組み入れられた青年患者はいなかった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 9.4], [Section 10.1], [Section 11.2.1.1]）。

36 名を Day 1 でのカプラシズマブ 10 mg の単回静脈内急速注射にランダム化し、このうちの 35 名に初回の PE 実施前に IV Push 法により急速注射した。その後、最終の PE 実施後 30 日間にわたって、該当する場合には、PE 終了後 30 分以内、又は前回のカプラシズマブの投与から 24 時間以内に、カプラシズマブ 10 mg の 1 日 1 回、連日皮下投与を行った。39 名をプラセボ群にランダム化し、このうちの 37 名にカプラシズマブ群の被験者と同一のスケジュールで投与した（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 9.4.1], [Section 10.1]）。

投与期間は PE 治療の長さや被験者に悪化がみられるか否かによって可変とした。TTP の悪化によって PE が再開された場合には、治験薬投与を再開し、症状が発現している間は同一のスケジュールで投与した。治験薬の最長投与期間は、初回投与後 90 日間とした（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 9.1]）。

全体としての投与期間の平均値±標準偏差（SD）は、カプラシズマブ群で 37.9±14.99 日、プラセボ群で 39.2±18.61 日であった（表 6）。

表 6 - Duration of exposure in Study ALX-0681-2.1/10

		Caplacizumab N=35	Placebo N=37
Overall duration of exposure (days) [1]	N	35	37
	Mean	37.9	39.2
	SD	14.99	18.61
	Median	36.0	37.0
	Min, Max	3, 77	2, 90

[1] Duration = last dose date – first dose date + 1
Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in population of interest; n = number of subjects with data available; SD = Standard Deviation
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Table 14.3.1

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験での安全性評価は、バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）、身体所見、心血管のモニタリング、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、出血事象（臨床的に重要な出血、修正版免疫性血小板減少性紫斑病［ITP］出血スコア）、Glasgow coma scale（GCS）、免疫原性及び有害事象について行った（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 9.5.1.2]）。

1.1.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験

ALX0681-C301（HERCULES）試験は、後天性 TTP 患者を対象として、血小板数の正常化のより速やかな回復によるカプラシズマブの有効性及び安全性を検討した二重盲検、ランダム化、多施設共同プラセボ対照試験である。治験実施計画書の改訂後、小児及び青年患者の組入れを可能としたが、最終的には組み入れられた小児及び青年患者はいなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 9.1], [Section 9.3.1], [Table 8]）。

145 名を標準治療に加えてカプラシズマブ又はプラセボに 1:1 の比率でランダム化し、GCS に基づく神経学的合併症の重症度（GCS が 12 以下、GCS が 13～15）によって層別した。投与期間は可変とし、連日 PE 期間の長さ、再発の有無及び治療を延長するか否かによって約 1～2 か月間継続した。カプラシズマブ群にランダム化された被験者には、試験中の最初の PE の前に 10 mg を急速静脈内投与し、その後は毎日の PE 後、及び最終の PE 後の 30 日間にわたって、10 mg を連日皮下投与した。プラセボ群にランダム化された被験者には、試験中の最初の PE の前にプラセボを急速静脈内投与し、その後は毎日の PE 後、及び最終の PE 後の 30 日間にわたって、プラセボを連日皮下投与した。

最終の PE 後 30 日を超える盲検下での治験薬投与については、a disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin type 1 motif, member 13（ADAMTS13）活性プロファイルなどの後天性 TTP 症状の再発に関する危険因子の数、並びに阻害薬の使用など基礎疾患の持続的な活動性に関するその他の兆候及び症状を指針とすることとした。治験薬の投与延長は最長 28 日間まで 7 日間単位で可能とした。治験薬投与期間中に後天性 TTP の再発が認められた被験者には、最初の投与割付けに関わらず、連日の PE の再開とともにカプラシズマブを非盲検（OL）で投与した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 9.1]）。

二重盲検（DB）投与期間中は合計 71 名にカプラシズマブを、73 名にプラセボを投与し、OL 投与期間中は28名にカプラシズマブを投与した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 10.1], [Section 12.1]）。

全投与期間中の投与期間の平均値±SD は、DB カプラシズマブ群で 37.1±15.81 日、DB プラセボ群で 29.3±16.57 日、OL カプラシズマブ群に切り替えた被験者で 52.2±15.8 日であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.1.2.9]）。

DB 投与期間中のカプラシズマブの投与期間の中央値（最小値 ～最大値）は、DB カプラシズマブ群で 35.0 日（1～65 日）、DB プラセボ群で 23.0 日（2～66 日）であった。OL カプラシズマブ投与期間の中央値（最小値～最大値）は 34.5 日（30～39 日）であった。プラセボ群にランダム化された被験者の投与期間の中央値は、再発後の OL カプラシズマブへの移行のため短かった（表 7 ）。

表 7 - Duration of exposure in Study ALX0681-C301 (HERCULES)

		DB Caplacizumab (N = 71)	OL Caplacizumab (N=28)	DB Placebo (N=47)
Overall duration of exposure (days) [1]	n	71	28	47
	Mean	36.6	37.5	29.3
	SD	15.94	16.58	16.57
	Median	35.0	36.5	34.0
	Min, Max	(1; 65)	(3; 65)	(2; 66)

[1] Duration = last dose date – first dose date + 1
DB = double-blind; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in population of interest; n = number of subjects with data available; OL = open-label; SD = Standard Deviation
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.1.2.9

ALX0681-C301（HERCULES）試験での安全性評価は、バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）、身体所見、12 誘導 ECG データ、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、凝固及び出血素因の検査値（PT、aPTT、vWF:Ag、FVIII:C、ACT、RICO 分析）、免疫原性及び有害事象について行った（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 9.5.7]）。

1.1.2.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験

ALX0681-C202（EFC16297）試験は、後天性 TTP の急性期症状のある年齢 18 歳以上の日本人患者を対象として、標準治療にカプラシズマブを追加したときの有効性及び安全性を検討した単群での第 2/3 相非盲検試験である。投与期間は可変とし、全被験者での連日 PE 期間（変動）、連日 PE 後期間の 30 日間及び一部の被験者での投与延長期間（ADAMST13 活性の持続的な正常化などによって確認された、基礎疾患である自己免疫疾患の症状・所見が消失するまでの 1 週間単位で最長 8 週間）を含め約 2～6 か月間（投与期間の延長や全投与期間中に再発が認められた場合）とした。また、カプラシズマブの最終投与日から 28 日間を追跡調査期間とし、7 日後（初回追跡調査）及び 28 日後（最終追跡調査）に評価を行った。

血小板数の最初の回復（血小板数が 150×10^9/L 以上となって連日 PE を終了）後の血小板減少症の再発と定義した TTP の初回の再発がカプラシズマブの投与期間中に認められ、連日 PE の再開が必要と

なった場合には、初回の投与期間中と同様の投与方法と来院スケジュールでカプラシズマブの投与を行うこととした。その後も TTP の再発が見られた被験者については、国内の「血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2017」(1)に従って連日 PE と適切な免疫抑制剤による標準治療を開始し、カプラシズマブの投与は中止することとした。

カプラシズマブの投与終了後（追跡調査期間中）に再発が認められた被験者については、国内の「血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2017」(1)に従って連日 PE と適切な免疫抑制剤による標準治療を開始し、カプラシズマブの投与は再開しないこととした（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 3.1]）。

カプラシズマブの用法・用量は、10 mg の 1 日 1 回静脈内投与（初回投与）及び皮下投与（2 回目以降の投与）とした（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Table 2]）。

合計 21 名を組み入れ、カプラシズマブを投与した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 16-2-1-disposition [16.2.1.1]）。

カプラシズマブの投与期間の中央値（最小値～最大値）は、35.00 日（5.0～69.0 日）であった。本試験中にカプラシズマブによる 2 回目の治療を受けた被験者が 1 名おり、この被験者での 2 回目の投与期間は 33.0 日間であった（表 8 ）。

カプラシズマブを投与した 21 名中 7 名で投与期間が 1 週間以上延長され、1 週間延長（～Week 6）が 4 名、2 週間延長（～Week 7）、3 週間延長（～Week 8）及び 4 週間延長（～Week 9）が各 1 名であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 16-2-5-ddc-data [16.2.5.1.1.3.1]）。

表 8 - Duration of exposure in Study ALX0681-C202 (Study EFC16297)

	Caplacizumab (N=21)
First treatment period	
Total treatment duration (days)	
Number	21
Mean (SD)	35.05 (16.17)
Median	35.00
Min ; Max	5.0 ; 69.0
Second treatment period	
Total treatment duration (days)	
Number	1
Mean (SD)	33.00 (NC)
Median	33.00
Min ; Max	33.0 ; 33.0
Overall treatment period	
Total treatment duration (days)	
Number	21
Mean (SD)	36.71 (14.65)
Median	35.00
Min ; Max	7.0 ; 69.0

	Caplacizumab (N=21)
Subjects with extension period, n (%)	7 (33.3)

Note: Duration of treatment = last medication administration within period - first medication administration within period + 1 day.
PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/cdc exposure s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_i.rtf (17AUG2021 3:01)

ALX0681-C202（EFC16297）試験での安全性評価は、バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）、身体所見、12 誘導 ECG データ、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査）、凝固系の検査値（aPTT）、ADAMTS13 活性及び有害事象について行った（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 3.5.1], 16-1-1-amended-protocol 02 [Section 10.3]）。

1.1.2.4 ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験

ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験は、ALX0681-C301（HERCULES）試験を完了した被験者を対象として、後天性 TTP の再発に対するカプラシズマブの有効性及び長期投与の安全性を検討した多施設共同、非盲検試験である（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 6]）。

ALX0681-C301（HERCULES）試験を完了した 104 名を組み入れ、intention-to-observe（ITO）集団とした。104 名の内訳は以下のとおりであった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 9.1]）。

- ALX0681-C301（HERCULES）試験でカプラシズマブを投与された 75 名（DB カプラシズマブにランダム化された 55 名及びプラセボにランダム化され、後天性 TTP の再発に対して OL カプラシズマブを投与された 20 名）
- ALX0681-C301（HERCULES）試験で標準治療にランダム化され、カプラシズマブを投与されていない 29 名（全 ITO 集団のプラセボ群）

後天性 TTP の再発に対して、標準治療に追加して OL カプラシズマブの投与を開始した。カプラシズマブは、連日 PE 期間中及び連日 PE 後期間の 30 日間にわたって連日投与した。基礎疾患の活動性が継続している所見及び症状が認められる場合には、カプラシズマブの投与を最長で 4 週間延長可能とした。

カプラシズマブの初回投与は、連日 PE 開始の 6 時間～15 分間前に 10 mg を急速静脈内投与し、その後は各 PE 実施後 2 時間以内に 10 mg を皮下投与した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 8.4.1]）。

全体として、13 名に後天性 TTP の初回の再発が認められてカプラシズマブが投与され、6 名に 2 回目の再発が認められてカプラシズマブが投与された。3 回以上の再発が認められた被験者は 1 名のみで、この被験者には 8 回の再発が認められ、このうち 7 回についてはカプラシズマブが投与され、1 回（6 回目）についてはカプラシズマブではなく標準治療が行われた（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.1], 16-2-5-cdc-data [16.2.5.1.2.1]）。

本試験全体でのカプラシズマブの投与期間の平均値±SD は 95.2±102.9 日、中央値（最小値～最大値）は 69.0 日（17～417 日）であった。また、初回の再発に対するカプラシズマブの投与期間の中央値（最小値～最大値）は 56.0 日（17～71 日）、2 回目の再発に対するカプラシズマブの投与期間の中央値（最小値～最大値）は 56.0 日（33～63 日）であった（表 9）。

表 9 - Duration of exposure in Study ALX0681-C302 (Study LTS16371/Post-HERCULES)

	Treated Patients (N=13)
Duration of study treatment (days) recurrence 1	
Number	13
Mean (SD)	48.1 (17.4)
Median	56.0
Min ; Max	17 ; 71
Treatment extension in recurrence 1 [n (%)]	7 (53.8)
Duration of study treatment (days) recurrence 2	
Number	6
Mean (SD)	50.7 (14.0)
Median	56.0
Min ; Max	33 ; 63
Treatment extension in recurrence 2 [n (%)]	4 (30.8)
Duration of study treatment (days) recurrence 3	
Number	1
Mean (SD)	65.0 (NC)
Median	65.0
Min ; Max	65 ; 65
Treatment extension in recurrence 3 [n (%)]	1 (7.7)
Duration of study treatment (days) recurrence 4	
Number	1
Mean (SD)	64.0 (NC)
Median	64.0
Min ; Max	64 ; 64
Treatment extension in recurrence 4 [n (%)]	1 (7.7)
Duration of study treatment (days) recurrence 5	
Number	1
Mean (SD)	55.0 (NC)
Median	55.0
Min ; Max	55 ; 55
Treatment extension in recurrence 5 [n (%)]	1 (7.7)
Duration of study treatment (days) recurrence 7	
Number	1
Mean (SD)	64.0 (NC)
Median	64.0
Min ; Max	64 ; 64
Treatment extension in recurrence 7 [n (%)]	1 (7.7)
Duration of study treatment (days) recurrence 8	
Number	1
Mean (SD)	60.0 (NC)
Median	60.0
Min ; Max	60 ; 60
Treatment extension in recurrence 8 [n (%)]	1 (7.7)

	Treated Patients (N=13)
Duration of study treatment (days) overall treatment period	
Number	13
Mean (SD)	95.2 (102.9)
Median	69.0
Min ; Max	17 ; 417

Treatment duration (days) in a recurrence episode: date of last administration – date of first administration within the recurrence episode + 1 day
NC: Not Calculated. SD: Standard deviation
Source: Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 Table 16.2.5.1.2.1

ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験での安全性の評価は、バイタルサイン（体温、脈拍及び体重）、身体所見、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査及び尿検査）及び有害事象について行った（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 8.5.2], 16-1-1-protocol [Section 3.4.9]）。

1.1.3 PCI 患者対象試験

1.1.3.1 ALX-0081-1.2/08 試験

ALX-0081-1.2/08 試験は、単施設で実施し、DB 期（ステージ A 及びステージ B の 2 段階）と OL 延長期で構成された。

OL 継続投与の被験者は、ステージ A 及び B に組み入れられた被験者とは別の集団とした。

ステージ A は、待機的 PCI を受ける安定狭心症患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、SAD 試験である。ステージ B は、待機的 PCI を受ける安定狭心症患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、用量漸増反復投与試験である。

本試験の主目的は、待機的 PCI を受ける安定狭心症患者を対象として、静脈内反復投与時のカプラシズマブの安全性及び忍容性を検討することとした（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 9.1]）。

治験薬は 60 分間かけて静脈内投与した。ステージ B の終了後、OL 延長期では別のコホートの被験者に治験薬を静脈内急速注射した。投与スケジュールを表 10 に示した。

表 10 - Dosing schedule in Study ALX-0081-1.2/08

	Dose		Subjects receiving caplacizumab	Subjects receiving Placebo	Duration of exposure (days)
Cohort	**First dose**	**Subsequent dose every 6 hours**			
Stage A: single ascending dose, i.v.					
Cohort 1	2 mg	/	3	1	1
Cohort 2	4 mg	/	3	1	1
Cohort 3	6 mg	/	3	1	1
Cohort 4	9 mg	/	3	1	1
Stage B: multiple doses, i.v					
Cohort 5	6 mg	4 mg	6	2	1
Open Label Extension					

Cohort 6	6 mg	4 mg	20	2	1
Overall			**38**	**8**	

i.v.= intravenous
Source: Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a Table 2, ALX-0081-1.2/08b Table 4

ステージ A（SAD パート）では、合計 16 名を 4 つのコホートのいずれかに組み入れた。各コホートで 3 名をカプラシズマブ 2 mg、4 mg、6 mg 又は 9 mg にランダム化し、1 名にプラセボを投与した。全 16 名が安全性解析対象となり、ステージ A を終了した。

ステージ B（用量漸増反復投与パート）では、合計 8 名を治験薬投与（カプラシズマブ：6 名、プラセボ:2 名）にランダム化した。全 8 名が安全性解析対象となり、ステージ B を終了した（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 10.1]）。

合計 22 名を OL 継続投与に組み入れた。最初に組み入れた 2 名に誤ってプラセボを静脈内急速注射し、安全性解析対象（20 名）から除外した。全 22 名が OL 継続投与を終了した（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Section 10.1]）。

ALX-0081-1.2/08 試験での安全性評価は、バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）、身体所見、12 誘導 ECG データ、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、凝固及び出血素因の検査値（PT、aPTT、vWF:Ag、FVIII:C、ACT、RICO 分析）、潜血検査、免疫原性及び有害事象について行った（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 9.5.3], Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Section 9.5.3]）。

1.1.3.2 ALX-0081-2.1/09 試験

ALX-0081-2.1/09 試験は、標準的な抗血栓治療を受け、PCI を受ける高リスクの男女の患者を対象としてカプラシズマブの安全性、忍容性及び有効性を糖蛋白（GP）IIb/IIIa 阻害薬（ReoPro®）と比較検討するようデザインされた多施設共同、ランダム化、非盲検試験である。PCI を受ける必要のある患者について、PCI 施行前 48 時間以内にスクリーニング検査を実施した（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Section 9.1]）。

被験者には標準的な抗血栓治療に加えてカプラシズマブ又は ReoPro®を 24 時間の投与期間で投与した（表 11 ）。

表 11 - Dosing schedule in Study ALX-0081-2.1/09

Cohort	**Dose**		**Subjects receiving Caplacizumab**	**Subjects receiving ReoPro®**	**Duration of exposure (days)**
	First dose	**Subsequent doses**			
Caplacizumab	6 mg (i.v. bolus)	4+4+4 mg (q6h, i.v. bolus)	181	/	1
ReoPro®	0.25 mg/kg (i.v. bolus)	0.125 µg/kg/min (12 h i.v. infusion)	/	183	1

i.v.= intravenous; q6h= every 6 hours
Source: Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 Section 9.4.1, Table 14.1.5

合計 364 名をランダム化した（カプラシズマブ群：181 名、ReoPro®群：183 名）。PCI 施行前にカプラシズマブを 5～15 分間で急速静脈内投与し、その後、PCI 施行 18 時間後まで 6 時間ごとに急速静脈内反復投与（各被験者にカプラシズマブを 4 回投与）した。カプラシズマブの初回用量は 6 mg とし、その後は 4 mg の 3 回投与とした。

ReoPro®の投与は、急速静脈内投与とその後の 12 時間の静脈内投与とした。用法用量は、PCI 施行前に 0.25 mg/kg を 10～60 分間で急速静脈内投与し、その後は 0.125 μg/kg/min（最大で 10 μg/min）を 12 時間にわたって静脈内投与した（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Section 9.1]）。

ALX-0081-2.1/09 試験での安全性評価は、バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）、身体所見、12 誘導 ECG データ、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、凝固検査、潜血検査、免疫原性及び有害事象について行った（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Section 9.5.3]）。

1.2 全般的な曝露状況

カプラシズマブの用量、投与経路及び投与期間について表 12 に示した。

表 12 - Overall extent of exposure to caplacizumab

	Dose	**Route of administration**	**Treatment duration (Days)**	**Number Subjects**
Studies in Healthy Subjects				
ALX-0081-01/06 Healthy Volunteers Male adults	0.5 mg x 1 infusion (1h)	Intravenous	1	3
	1 mg x 1 infusion (1h)		1	3
	2 mg x 1 infusion (1h)		1	3
	4 mg x 1 infusion (1h)		1	3
	8 mg x 1 infusion (1h)		1	3
	12 mg x 1 infusion (1h)		1	6
	Total			**21**
ALX-0681-1.1/08 Healthy Volunteers Adults – male and female	2 mg	Subcutaneous	1	3
	4 mg		1	3
	8 mg		1	3
	10 mg		1	3
	16 mg		1	3
	10 mg		7	6
	10 mg		14	6

	Dose	Route of administration	Treatment duration (Days)	Number Subjects
	Total			**27**
ALX0681-C102 Healthy Volunteers	10 mg reconstituted lyophilized drug product + 10 mg liquid formulation	Subcutaneous	2	12
	10 mg liquid formulation + 10 mg reconstituted lyophilized drug product		2	12
	Total			**24**
ALX0681-C103 Healthy Volunteers	Part I: 5 mg (Japanese)	Intravenous	1	6
	Part I: 10 mg (White)		1	8
	Part I: 10 mg (Japanese)		1	8
	Part I: 10 mg (White)	Subcutaneous	1	8
	Part I: 10 mg (Japanese)		1	8
	Part II: 10 mg (Japanese)		7	9
	Total			**47**
Study in patients with aTTP				
ALX-0681-2.1/10 (TITAN) aTTP patients	10 mg	Intravenous and subcutaneous	Median (min, max): 36.0 days (3, 77)	**35**
ALX0681-C301 (HERCULES)* aTTP patients	10 mg	Intravenous and Subcutaneous	DB Treatment Period: Median (min, max): 35 days (1, 65) OL Treatment Period: Median (min, max) 36.5 days (3, 65)	**97**
ALX0681-C202 (EFC16297) aTTP patients	10 mg	Intravenous and Subcutaneous	Median (min, max): 35.00 days (7.0, 69.0)	21

	Dose	Route of administration	Treatment duration (Days)	Number Subjects
Studies in patients undergoing PCI				
ALX-0081-1.2/08 Stable angina patients undergoing PCI	2 mg x 1 infusion (1h)	Intravenous	1	3
	4 mg x 1 infusion (1h)		1	3
	6 mg x 1 infusion (1h)		1	3
	9 mg x 1 infusion (1h)		1	3
	6 + 4 + 4 + 4 mg q6h infusions (1h)		1	6
	6 + 4 + 4 + 4 mg q6h bolus		1	20
	Total			**38**
ALX-0081-2.1/09 High risk PCI patients	6 + 4 + 4 + 4 mg q6h bolus	Intravenous	1	181
TOTAL				**491**

aTTP = acquired thrombotic thrombocytopenic purpura; DB = double-blind; min = minimum; max = maximum; OL = open-label; PCI = percutaneous coronary intervention; q6h = every 6 hours
*For 13 subjects who completed the HERCULES study and received caplacizumab in ALX0681-C302 (LTS16371) study, the median treatment duration (min, max) during ALX0681-C302 study was 69.0 days (17, 417).
Source: Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 Table 10.2, Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 Appendix 16.2.14.1 to Appendix 16.2.14.3, Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 Table 14.1.1, Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 Table 18; Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Table 31, Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.1.2.9, Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 Table 13, Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 Appendix 16.2.5.1.2.1, Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a Table 14.1.1, Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b Table 14.1.1, Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 Table 14.1.5

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　健康被験者対象試験

健康被験者を対象とした試験での被験者の人口統計学的及び基準値の特性について、表 13 に要約した。人口統計学的特性は、健康被験者を対象とした試験を通しておおむね同様であった。投与群間に意味のある差は認められなかった。

表 13 - Demographics and baseline characteristics in the healthy subjects studies (ALX-0081-01/06, ALX-0681-1.1/08 and ALX0681-C102) (safety population)

	ALX-0081-01/06	**ALX-0681-1.1/08**			**ALX0681-C102**
	All N = 40	**All (SAD part) N = 20**	**All (MD part -7 days) N = 8**	**All (MD part -14 days) N = 8**	**Caplacizumab N = 24**
Gender (n[%])					
Male	40 (100.0%)	13 (65.0%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	24 (100.0%)
Female	0	7 (35.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0
Age (years)					
Mean (SD)	33.4 (6.8)	28.4 (9.8)	25.8 (6.6)	36.9 (13.5)	30.3 (10.6)
Range	20, 45	19, 51	19, 39	19, 55	18, 54
BMI (kg/m²)					
Mean (SD)	24.49 (2.43)	24.33 (2.63)	24.31 (2.53)	24.23 (3.55)	25.45 (2.73)
Range	19.9, 29.4	20.9, 29.8	20.4, 27.7	19.6, 28.7	20.4, 29.8
Race					
Caucasian[1]	40 (100.0%)	20 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	24 (100.0%)

[1] White' in ALX0681-C102
BMI = body mass index, MD = multiple doses, N = number of subjects in group, SAD = single ascending dose, SD = standard deviation
Source: Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 Table 14.2.1, Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 Table 14.1.1, Table 14.1.2, Table 14.1.3, Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 Table 14.1.3

1.3.1.1 ALX-0081-01/06 試験

ALX-0081-01/06試験での人口統計学的特性は、カプラシズマブ群とプラセボ群で同様であった（表 14）。

表 14 - Demographics and baseline characteristics - Study ALX-0081-01/06 (safety population)

	Cohort 1 (0.5 mg) N=3	**Cohort 2 (1 mg)** N=3	**Cohort 3 (2 mg)** N=3	**Cohort 4 (4 mg)** N=3	**Cohort 5 (8 mg)** N=3	**Cohort 6 (12 mg)** N=6	**Placebo** N=19
Gender (n [%])							
Male	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)	19 (100.0%)
Female	0	0	0	0	0	0	0
Age (years)							
Mean (SD)	29.0 (3.5)	33.7 (8.3)	31.7 (11.6)	31.0 (3.5)	26.7 (6.4)	32.3 (6.9)	36.2 (6.1)
Range	27 – 33	27 – 43	21 – 44	27 – 33	23 – 34	26 – 45	20 – 44
BMI (kg/m^2)							
Mean (SD)	25.03 (1.57)	23.93 (1.40)	22.87 (1.55)	23.13 (2.90)	21.77 (1.61)	25.30 (1.55)	25.13 (2.73)
Range	23.8 – 26.8	22.6 – 25.4	21.6 – 24.6	19.9 – 25.5	20.6 – 23.6	23.6 – 27.1	21.7 – 29.4
Race							
Caucasian	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)	19 (100.0%)

BMI = body mass index, N = number of subjects in group, SD = standard deviation
Source: Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 Table 14.2.1

1.3.1.2 ALX-0681-1.1/08 試験

人口統計学的及び基準値の特性の概要について、試験のステージ及び用量ごとに表 15 に示した。

SAD 群の全被験者が白人の男性（65.0%）及び女性（35.0%）で、年齢は 19～51 歳であった。体重は 60.0～96.4 kg で、BMI の平均値±SD は 24.33±2.63 kg/m^2 であった。16 mg 群の BMI が他の群よりも高かったが、カプラシズマブ群とプラセボ群との間に大きな差は認められなかった。BMI でのこの差は、全員が女性の群での被験者の平均年齢が高く、平均身長が低かった結果であった（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 10.3.1]）。

7 日間反復投与群の全被験者が白人の男性（75.0%）及び女性（25.0%）で、年齢は 19～39 歳であった。体重は 64.5～92.9 kg で、BMI の平均値±SD は 24.31±2.53 kg/m^2 であった。カプラシズマブ群とプラセボ群との間に大きな差は認められなかった（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 10.3.1]）。

14 日間反復投与群の全被験者が白人の男性（75.0%）及び女性（25.0%）で、年齢は 19～55 歳であった。体重は 62.5～93.1 kg で、BMI の平均値±SD は 24.23±3.55 kg/m^2 であった。カプラシズマブ群とプラセボ群との間に大きな差は認められなかった（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 10.3.1]）。

表 15 - Demographics and baseline characteristics - Study ALX-0681-1.1/08 (safety population)

	Single ascending dose part (Stage A)						Multiple dose part (Stage B)			
	Cohort 1 (2 mg) N=3	**Cohort 2 (4 mg) N=3**	**Cohort 3 (8 mg) N=3**	**Cohort 4 (10 mg) N=3**	**Cohort 5 (16 mg) N=3**	**Placebo N=5**	**10 mg (7 days) N=6**	**placebo N=2**	**10 mg (14 days) N=6**	**Placebo N=2**
Gender (n [%])										
Male	3 (100.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	0	4 (80.0%)	5 (83.3 %)	1 (50.0%)	4 (66.7%)	2 (100.0%)
Female	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (50.0%)	2 (33.3%)	0
Age (years)										
Mean (SD)	25.7 (3.5)	27.0 (10.6)	34.3 (13.6)	27.3 (11.0)	35.0 (16.0)	23.8 (4.4)	26.0 (6.8)	25.0 (8.5)	40.5 (13.1)	26.0 (9.9)
Range	22, 29	19, 39	20, 47	20, 40	19, 51	20, 31	21, 39	19, 31	24, 55	19, 33
BMI (kg/m²)										
Mean (SD)	23.57 (3.24)	24.80 (1.49)	23.33 (2.00)	23.13 (2.76)	27.33 (2.50)	24.02 (2.87)	24.00 (2.83)	25.25 (1.48)	25.37 (3.29)	20.80 (1.70)
Range	21.5, 27.3	23.1, 25.9	21.4, 25.4	21.2, 26.3	24.8, 29.8	20.9, 28.4	20.4, 27.7	24.2, 26.3	20.9, 28.7	19.6, 22.0
Race										
Caucasian	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)	2 (100.0%)

BMI = body mass index, N = number of subjects in group, SD = standard deviation
Source: Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 Table 14.1.1, Table 14.1.2, Table 14.1.3

1.3.1.3　ALX0681-C102 試験

本試験には年齢が 18～54 歳の健康な男性 24 名を組み入れた（表 16）。全被験者が白人であった。人口統計学的及び基準値の特性には投与順序間で大きな差は認められなかった。

表 16 - Demographics and baseline characteristics - Study ALX0681-C102 (safety population)

	Sequence AB (N=12)	**Sequence BA (N=12)**
Gender n (%)		
Male	12 (100.0%)	12 (100.0%)
Age (years)		
Mean (SD)	29.4 (9.5)	31.1 (11.9)
Range	20, 48	18, 54
BMI (kg/m²)		
Mean (SD)	24.30 (2.94)	26.61 (2.02)
Range	20.4, 29.3	23.4, 29.8
Race		
Caucasian	12 (100.0%)	12 (100.0%)

AB = treatment sequence A (reconstituted lyophilized solution) followed by B (liquid formulation).
BA = treatment sequence B (liquid formulation) followed by A (reconstituted lyophilized solution).
BMI = body mass index, N = number of subjects in group, n=number of subjects with observations in that category;
SD = standard deviation
Source: Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 Table 14.1.3

1.3.1.4　ALX0681-C103 試験

本試験のパートごと及び投与群ごとの人口統計学的データを表 17 に要約した。合計 60 名（日本人：40 名、白人：20 名）のうち、男性が 29 名（48.3%）、女性が 31 名（51.7%）であった。

パート 1 では、性別（カプラシズマブ 10 mg 静脈内投与の被験者が全て男性であったのに対し、カプラシズマブ 10 mg 皮下投与では全て女性であった）、体重（カプラシズマブ 10 mg 皮下投与の白人での平均値±SD が 66.3±10.25 kg であったのに対し、日本人では 56.9±3.31 kg であった）及び vWF:Ag のベースライン値（カプラシズマブ 10 mg 静脈内投与の白人での平均値±SD が 88.6±25.91%であったのに対し、日本人では 103.8±30.86%であった）について差が認められたが、その他の人口統計学的及び基準値の特性には投与群間で大きな差は認められなかった。

パート 2 では、vWF:Ag のベースライン値（カプラシズマブ 10 mg 皮下投与群の平均値±SD が 98.2±29.87%であったのに対し、プラセボ群では 81.3±17.13%であった）について差が認められたが、その他の人口統計学的及び基準値の特性には投与群間で大きな差は認められなかった（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 10.3.1]）。

表 17 - Demographics and baseline characteristics - Study ALX0681-C103 (safety population)

	Part 1[a]							Part 2[b]	
	5 mg i.v.	10 mg i.v.		10 mg s.c.		Pooled Placebo		10 mg s.c.	Placebo
	Japanese (N=6)	White (N=8)	Japanese (N=8)	White (N=8)	Japanese (N=8)	White (N=4)	Japanese (N=6)	Japanese (N=9)	Japanese (N=3)
Age (years)									
n	6	8	8	8	8	4	6	9	3
Mean	41.2	36.9	37.5	44.4	45.9	40.5	45.5	43.3	42.7
SD	10.17	10.59	10.78	13.16	12.28	14.93	12.63	9.23	15.28
Median	40	36	33	48.5	47.5	35.5	42.5	45	46
Min	29	26	28	22	24	29	33	32	26
Max	54	55	56	60	60	62	62	59	56
Sex, n (%)									
Male	5 (83.3)	4 (50.0)	8 (100.0)	5 (62.5)	0	1 (25.0)	3 (50.0)	2 (22.2)	1 (33.3)
Female	1 (16.7)	4 (50.0)	0	3 (37.5)	8 (100.0)	3 (75.0)	3 (50.0)	7 (77.8)	2 (66.7)
Height (cm)									
n	6	8	8	8	8	4	6	9	3
Mean	170.7	173	174	173.6	160.9	169.3	162.3	163.2	158.7
SD	3.44	13.95	8.64	9.72	5.94	8.18	8.02	6.12	14.15
Median	171	175	172	171	161.5	168	161	161	151
Min	165	152	162	157	152	162	152	156	150
Max	175	189	185	185	168	179	174	173	175
Weight (kg)									
n	6	8	8	8	8	4	6	9	3
Mean	61.2	67.8	66.5	66.3	56.9	68.7	63.1	61.4	59.8
SD	5.08	12.47	7.36	10.25	3.31	7.22	7.49	10.24	5.92
Median	60.25	68.4	68.1	63.75	57.35	69.8	64	60	57.4
Min	55.9	49	53	57.5	52.5	59.5	52.3	48.5	55.4
Max	69	85.9	78	87.2	61	75.6	74	79	66.5
BMI (kg/m^2)									
n	6	8	8	8	8	4	6	9	3
Mean	21	22.5	22	21.9	22	23.9	23.9	23	23.8
SD	1.51	1.98	2.14	1.99	1.54	1.23	2.36	3.27	1.87
Median	21.05	22.3	22.75	21.3	21.55	24	23.85	22	24.6
Min	19.1	19.6	19	19.8	20	22.4	20.4	18.7	21.7
Max	23.1	25.5	24.3	25.5	25.1	25.3	27.7	28.3	25.2

	Part 1[a]							Part 2[b]	
	5 mg i.v.	10 mg i.v.		10 mg s.c.		Pooled Placebo		10 mg s.c.	Placebo
	Japanese (N=6)	White (N=8)	Japanese (N=8)	White (N=8)	Japanese (N=8)	White (N=4)	Japanese (N=6)	Japanese (N=9)	Japanese (N=3)
vWF:Ag (%)									
n	6	8	8	8	8	4	6	9	3
Mean	104.5	88.6	103.8	102	111.4	111.4	109.5	98.2	81.3
SD	33.94	25.91	30.86	28.56	33.02	60.19	17.18	29.87	17.13
Median	120.55	83.8	106.3	100	111.1	117.65	102.05	90	84.1
Min	46.2	61.7	58.9	62.7	58.7	47.2	97.4	68.6	62.9
Max	130.4	136.5	141.8	151.1	148	163	141	162.3	96.8

BMI = body mass index; i.v. = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; N = number of randomized subjects; n = number of subjects in the specific population; s.c. = subcutaneous; SD = standard deviation; vWF:Ag = von Willebrand factor antigen; % = calculated using the number of randomized subjects as the denominator (n/N*100)

a. Subjects in Part I received a single dose of i.v. or s.c. caplacizumab or placebo at the indicated dose.

b. Subjects in Part II received 10 mg s.c. caplacizumab or placebo daily for 7 days.

Source: Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 Table 14.1.3.1

1.3.2 後天性 TTP 患者対象試験

1.3.2.1 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験

本試験の被験者の年齢は 19～72 歳で、平均年齢は 42.2 歳であった。本試験に組み入れられた青年患者はいなかった。カプラシズマブ群の被験者の約 2/3 が女性であったのに対し、プラセボ群では約半数が女性であった。ほとんどの被験者が白人であった。被験者全体での BMI は 16.2～50.7 kg/m^2 で、平均値は 29.45 kg/m^2 であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 11.2.1.1]）。全体として、人口統計学的及び基準値の特性は投与群間で同様であった（表 18）。

表 18 - Demographics and baseline characteristics - Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)

		Caplacizumab N=35	**Placebo N=37**
Age (years)	n	35	37
	Mean	41.2	43.1
	SD	12.43	13.26
	Median	40.0	43.0
	Min, Max	19, 72	21, 67
Gender			
Male	n (%)	11 (31.4)	19 (51.4)
Female	n (%)	24 (68.6)	18 (48.6)
Ethnicity/ Race			
Caucasian	n (%)	31 (88.6)	33 (89.2)
Black	n (%)	4 (11.4)	4 (10.8)
BMI (kg/m²)	n	24	35
	Mean	28.95	29.80
	SD	9.218	6.563
	Median	28.73	28.34
	Min, Max	16.2, 50.7	19.4, 45.7

BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in group; n = number of subjects with data available; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Table 14.1.3.1

Intent-to-treat（ITT）集団のベースラインでの疾患特性を表 19 に要約した。
適格性の基準及びTTPの疾患特性のとおり、全ての被験者でベースラインの血小板数が低値であった。TTP の患者集団で想定されたとおり、両群ともに被験者の 80%以上で乳酸脱水素酵素（LDH）が基準範囲上限（ULN）超のベースライン値を示した。
ベースラインでの vWF:Ag の平均値は、カプラシズマブ群（180.26%）及びプラセボ群（189.60%）ともに基準範囲に比べて増加していた（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 11.2.2]）。

表 19 - Baseline disease characteristics - Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (ITT population)

		Caplacizumab N=36	Placebo N=39
Platelets (10^9/L)	**n**	35	37
	Mean	21.1	28.0
	SD	18.15	19.97
	Median	16.0	21.0
	Min, Max	2, 70	5, 84
LDH (>ULN) (post-hoc analysis)	**n (%)**	32 (88.9)	32 (82.1)
vWF:Ag (%)	**n**	23	27
	Mean	180.26	189.60
	SD	78.176	74.265
	Median	158.00	172.30
	Min, Max	99.0, 420.0	107.9, 434.0
Initial or Recurrent Episode of TTP			
Initial	**n (%)**	24 (66.7)	27 (69.2)
Recurrent	**n (%)**	12 (33.3)	12 (30.8)

% = percentage based on N; ITT = Intent to treat; LDH = lactate dehydrogenase; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects within the population of interest; n = number of subjects with data available; SD = standard deviation; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura; ULN = upper limit of normal; vWF:Ag = von Willebrand Factor antigen
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Table 14.1.4.1, Listing 16.2.3.4.1, Listing 16.2.3.4.2

1.3.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験

1.3.2.2.1 人口統計学的特性

ALX0681-C301（HERCULES）試験の ITT 集団での人口統計学的特性を表 20 に要約した。

本試験の被験者の年齢は 18～79 歳で、平均年齢は 46.1 歳であった。本試験では小児及び青年患者はいなかった。被験者の多くが女性（69.0%）及び白人（72.9%）であった。本試験の集団は過体重又は肥満で、BMI の平均値±SD は 30.00±7.760 kg/m^2 であった。被験者の多くは血液型が O 型（44.8%）又は A 型（39.9%）であった。

人種及び血液型を除き、両群の人口統計学データは同様であった。カプラシズマブ群ではプラセボ群に比べて白人の被験者が少数であった（白人：それぞれ 68.1%、78.1%、アジア人：それぞれ 5.8%、0%）。カプラシズマブ群ではプラセボ群に比べて血液型が A 型の被験者が少なく、B 型の被験者が多かった（A 型：それぞれ 33.8%、45.8%、B 型：それぞれ 19.7%、8.3%）。

表 20 - Demographic data – Study ALX0681-C301 (HURCULES) (ITT population)

	Caplacizumab (N = 72)	Placebo (N = 73)	All subjects (N = 145)
Age (years)			
N	72	73	145
Mean (SD)	44.9 (13.46)	47.3 (14.07)	46.1 (13.78)
Median (Min; Max)	44.0 (18; 77)	45.0 (21; 79)	45.0 (18; 79)
Gender, n (%)	72	73	145
Male	23 (31.9)	22 (30.1)	45 (31.0)
Female	49 (68.1)	51 (69.9)	100 (69.0)
Height (cm)			
N	61	60	121
Mean (SD)	167.69 (8.772)	166.22 (9.537)	166.96 (9.150)
Median (Min; Max)	165.10 (147.3; 184.0)	165.05 (146.7; 189.2)	165.10 (146.7; 189.2)
Weight (kg)			
N	62	61	123
Mean (SD)	83.80 (20.120)	83.23 (22.331)	83.51 (21.159)
Median (Min; Max)	83.00 (46.5; 145.7)	78.00 (48.8; 149.6)	80.00 (46.5; 149.6)
BMI (kg/m^2)			
N	61	60	121
Mean (SD)	29.76 (7.030)	30.25 (8.490)	30.00 (7.760)
Median (Min; Max)	27.80 (18.3; 53.5)	27.55 (18.9; 59.3)	27.80 (18.3; 59.3)
Race, n (%)	69	64	133
White	47 (68.1)	50 (78.1)	97 (72.9)
Black or African American	15 (21.7)	13 (20.3)	28 (21.1)
Asian	4 (5.8)	0	4 (3.0)
Far East Oriental	1 (1.4)	0	1 (0.8)
Asiatic Indian	3 (4.3)	0	3 (2.3)
Native Hawaiian or other Pacific Islanders	1 (1.4)	0	1 (0.8)
Others [a]	2 (2.9)	1 (1.6)	3 (2.3)
Missing [b]	3	9	12
Ethnicity, n (%)	69	64	133
Hispanic or Latino	4 (5.8)	2 (3.1)	6 (4.5)
Non-Hispanic or Latino	65 (94.2)	62 (96.9)	127 (95.5)
Blood Group, n (%)	71	72	143
O	32 (45.1)	32 (44.4)	64 (44.8)
A	24 (33.8)	33 (45.8)	57 (39.9)
B	14 (19.7)	6 (8.3)	20 (14.0)
AB	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Missing[b]	1	1	2

[a]: The race of 2 Filipino subjects (1 in each treatment group) and 1 Arab subject (caplacizumab group) was completed as "Other" in the Case Report Form (CRF).
[b]: Missing due to "not allowed to ask"
BMI = body mass index; ITT = Intent to treat; Min = minimum; Max = Maximum; N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with medication taken; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.1.2.1

1.3.2.2.2 ベースラインでの疾患特性

ALX0681-C301（HERCULES）試験の ITT 集団のベースラインでの疾患特性を表 21 に要約した。

転帰の悪化及び高い死亡率に個別に関与している French 重症度スコア(2)、重度の神経障害（昏睡、発作、局所神経障害）(3)又は心臓障害（心筋トロポニン I［cTnI］に基づく）(4)を用いて、ベースラインでの疾患の重症度を評価した。

French 重症度スコアは 3 つのパラメータの評価を含む 0～4 の非連続スコアである。

- 脳の障害：あり=1、なし=0
- LDH：ULN の 10 倍を超える=1、ULN の 10 倍以下=0
- 年齢：60 歳を超える=2、40 歳を超えて 60 歳以下=1、40 歳以下=0

本試験では、ベースラインでの極めて重症の疾患を French 重症度スコアが 3 以上、若しくは重度の神経障害又は心臓障害（cTnI が ULN の 2.5 倍を超える）と定義した。

過去の TTP 症状、疾患重症度、ADAMTS13 活性及び臓器障害パラメータである cTnI 及び LDH を除き、ベースラインでの疾患特性は両群間でおおむね均衡していた。

- 本試験への組入れ時点での TTP 症状が再発であった被験者の割合は、カプラシズマブ群で 33.3%、プラセボ群で 53.4%であった。
- カプラシズマブ群では、極めて重度の疾患の被験者がプラセボ群に比べて多かった。ベースラインでの疾患の重症度は、転帰の悪化及び高い死亡率に個別に関与している French 重症度スコア(2)、重度の神経障害（昏睡、発作、局所神経障害）(3)又は心臓障害（cTnI に基づく）(4)を用いて評価した。
- カプラシズマブ群では、ADAMTS13 活性が 10%を超えていた被験者の割合がプラセボ群に比べて高かった。ベースラインの ADAMTS13 活性が 10%以上であった 20 名のうち、13 名は後天性 TTP の診断と一致して、投与期間中のその他の評価時の ADAMTS13 活性が 10%未満、及び／又は TTP の既往歴がある、及び／又は現病歴に関するベースラインの ADAMTS13 活性が 10%又は僅かに上回っていた（範囲：10～25%）のいずれかであった。ベースラインの ADAMTS13 活性が 10%以上であった残る 7 名（カプラシズマブ群 4 名、プラセボ群 3 名）については、過去の TTP の病歴及びその後の ADAMTS13 活性などの得られた情報に基づく後天性 TTP の診断は確認できなかった。
- カプラシズマブ群では、ベースラインでの cTnI 及び LDH の中央値がプラセボ群に比べて高かった。

表 21 - Baseline disease characteristics – Study ALX0681-C301 (HURCULES) (ITT population)

	Caplacizumab (N = 72)	**Placebo (N = 73)**	**All subjects (N = 145)**
Baseline Platelet count (10^9/L) [a]			
N	70	72	142[b]
Mean (SD)	32.0 (27.19)	39.1 (29.13)	35.6 (28.32)
Median (Min; Max)	24.0 (3; 119)	25.5 (9; 133)	24.0 (3; 133)
Previous TTP episodes, n (%)	72	73	145
Initial	48 (66.7)	34 (46.6)	82 (56.6)
Recurrent	24 (33.3)	39 (53.4)	63 (43.4)
Number of previous TTP episodes, n (%)	72	73	145
0	48 (66.7)	34 (46.6)	82 (56.6)
1	8 (11.1)	21 (28.8)	29 (20.0)
2	9 (12.5)	7 (9.6)	16 (11.0)
> 2	7 (9.7)	11 (15.1)	18 (12.4)
Severity of disease, n (%)	72	73	145
Very severe	30 (41.7)	25 (34.2)	55 (37.9)
Less severe	42 (58.3)	48 (65.8)	90 (62.1)
ADAMTS13 activity, n (%)	71	72	143
< 10%	58 (81.7)	65 (90.3)	123 (86.0)
≥ 10%	13 (18.3)	7 (9.7)	20 (14.0)
Missing	1	1	2
cTnI, n (%)	66	66	132
≤ ULN	30 (45.5)	31 (47.0)	61 (46.2)
> ULN	36 (54.5)	35 (53.0)	71 (53.8)
Missing	6	7	13
cTnI (µg/L)			
N	66	66	132
Mean (SD)	3.4658 (13.59726)	0.6330 (1.57362)	2.0494 (9.74614)
Median (Min; Max)	0.0880 (0.010; 75.959)	0.0690 (0.010; 7.282)	0.0785 (0.010; 75.959)
Lactate Dehydrogenase, n (%)	66	66	132
≤ ULN	7 (10.6)	10 (15.2)	17 (12.9)
> ULN	59 (89.4)	56 (84.8)	115 (87.1)
Missing	6	7	13
Lactate Dehydrogenase (U/L)			
N	66	66	132
Mean (SD)	612.9 (445.45)	517.4 (457.38)	565.2 (452.28)
Median (Min; Max)	449.5 (120; 2525)	403.0 (151; 3343)	422.0 (120; 3343)

	Caplacizumab (N = 72)	Placebo (N = 73)	All subjects (N = 145)
Serum creatinine, n (%)	66	66	132
≤ ULN	53 (80.3)	49 (74.2)	102 (77.3)
> ULN	13 (19.7)	17 (25.8)	30 (22.7)
Missing	6	7	13
Serum creatinine (µmol/L)			
N	66	66	132
Mean (SD)	100.015 (99.9434)	102.030 (70.6995)	101.023 (86.2280)
Median (Min; Max)	77.000 (35.00; 717.00)	82.500 (52.00; 482.00)	80.000 (35.00; 717.00)
GCS score, n (%)	71	72	143
≤ 12	6 (8.5)	5 (6.9)	11 (7.7)
13-15	65 (91.5)	67 (93.1)	132 (92.3)
Missing	1	1	2
SMMSE total score			
N	62	61	123
Mean (SD)	24.8 (8.88)	25.3 (6.32)	25.0 (7.69)
Median (Min; Max)	28.0 (0; 30)	27.0 (0; 30)	28.0 (0; 30)
RICO activity, %			
n	66	64	130
Mean (SD)	123.46 (53.401)	135.04 (68.443)	129.16 (61.306)
Median (Min; Max)	123.10 (11.0; 300.0)	126.75 (11.8; 300.0)	124.45 (11.0; 300.0)
vWF:Ag concentration, %			
n	65	64	129
Mean (SD)	159.49 (52.381)	174.52 (79.754)	166.95 (67.524)
Median (Min; Max)	158.60 (32.0; 312.5)	164.70 (22.5; 559.2)	162.30 (22.5; 559.2)
FVIII:C levels, %			
n	60	62	122
Mean (SD)	179.43 (61.709)	168.35 (74.583)	173.80 (68.499)
Median (Min; Max)	177.30 (32.0; 335.9)	166.85 (45.3; 409.2)	173.00 (32.0; 409.2)

	Caplacizumab (N = 72)	Placebo (N = 73)	All subjects (N = 145)
Baseline C5a (mg/L), %			
n	66	62	128
Mean (SD)	0.014 (0.0110)	0.017 (0.0375)	0.016 (0.0272)
Median (Min; Max)	0.011 (0.00; 0.07)	0.013 (0.00; 0.30)	0.012 (0.00; 0.30)
Baseline C5b-9 (mg/L), %			
n	64	62	126
Mean (SD)	0.38 (0.276)	0.26 (0.175)	0.32 (0.237)
Median (Min; Max)	0.27 (0.1; 1.3)	0.22 (0.1; 1.0)	0.25 (0.1; 1.3)

ADAMTS13 = A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin repeats 13; C5a = complement component 5a; C5b = complement component 5b; C9 = complement component 9; cTnI = cardiac troponin I; FVIII:C = coagulation factor VIII pro-coagulant activity; GCS = Glasgow Coma Scale; ITT = Intent to treat; Min = minimum; Max = Maximum; N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with non-missing observations; RICO = ristocetin cofactor activity; SD = standard deviation; SMMSE = Standardized mini mental state examination; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura; vWF:Ag = von Willebrand factor antigen
Note: The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group in the ITT population, excluding missing values.
[a] Of note, screening platelet counts were according to the study's entry criteria (i.e., <100 x 10^9/L [<100,000/µL]), except for 1 subject (Subject [redacted]; placebo group) who entered the study with a platelet count of 100 x 10^9/L (<100,000/µL), which was reported as a major protocol deviation.
[b] For 2 of the 3 subjects with missing baseline platelet count, the first sampling for platelet count occurred after the subjects received the first dose of study drug and for the third subject, a screening value but no baseline value was available
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.1.2.2

1.3.2.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験

1.3.2.3.1 人口統計学的特性

ALX0681-C202（EFC16297）試験の modified intent-to-treat（mITT）集団での人口統計学的特性を表 22 に要約した。

本試験の被験者の年齢は 22～86 歳で、平均年齢は 56.7 歳であった。性別では男性（52.4%）と女性（47.6%）がほぼ同じ割合であった。BMI の平均値±SD は 25.09±5.32 kg/m^2 であった。被験者の多くは血液型が A 型（38.1%）又は B 型（38.1%）であった。

表 22 - Demographic data – Study ALX0681-C202 (EFC16297) (mITT population)

	Caplacizumab (N=21)
Age (years)	
Number	21
Mean (SD)	56.7 (20.5)
Median	59.0
Min ; Max	22 ; 86
Gender, n (%)	
Male	11 (52.4)
Female	10 (47.6)

	Caplacizumab (N=21)
Race, n (%)	
Asian	21 (100)
Japanese	21 (100)
Far east oriental	0
Asiatic Indian	0
White	0
Black or African American	0
American Indian or Alaska Native	0
Native Hawaiian or other Pacific Islanders	0
Others	0
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	21 (100)
Hispanic or Latino	0
Height (cm)	
Number	21
Mean (SD)	161.0 (10.5)
Median	161.0
Min ; Max	143 ; 177
Weight (kg)	
Number	21
Mean (SD)	65.42 (16.93)
Median	62.90
Min ; Max	37.9 ; 103.5
BMI (kg/m^2)	
Number	21
Mean (SD)	25.09 (5.32)
Median	24.74
Min ; Max	17.3 ; 36.2
Blood group, n (%)	
O	2 (9.5)
A	8 (38.1)
B	8 (38.1)
AB	3 (14.3)

Note: The denominator for the percentage calculation is the number of subjects in the mITT population, excluding missing values.
PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/dem demo i t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem demo i t i.rtf (30JUN2021 1:56)

1.3.2.3.2 ベースラインでの疾患特性

ALX0681-C202（EFC16297）試験の mITT 集団でのベースラインでの疾患特性を表 23 に要約した。

TTP と診断されてからの日数の平均値±SD は 20.3±64.6 日で、中央値（最小値～最大値）は 2.0 日（1～299 日）であった。本試験への組入れ時点での TTP の病歴は、21 名中 16 名（76.2%）が初発、5 名

（23.8%）が再発（過去に 1 回の病歴）であった。21 名中 18 名（85.7%）で ADAMTS13 活性が 10%未満であった。

ベースラインでの血小板数、LDH、cTnI 及び血清クレアチニンの中央値（最小値～最大値）は、以下のとおりであった。

- 血小板数（10^9/L）：21.5（8～78）
- LDH（U/L）：581.0（227～1929）
- cTnI（μg/L）：0.120（0.03～7.47）
- 血清クレアチニン（μmol/L）：79.5（49～294）

LDH のベースライン値が測定された 17 名中 15 名（88.2%）に ULN 超の値が認められた。また、21 名中 14 名（66.7%）ULN 超の cTnI のベースライン値が認められた。

ベースラインでの vWF:Ag の平均値は 219.53%、FVIII:C の平均値は 204.69%であった。

表 23 - Baseline disease characteristics – Study ALX0681-C202 (EFC16297) (mITT population)

	Caplacizumab (N=21)
Time since TTP diagnosis (days)	
Number	21
Mean (SD)	20.3 (64.6)
Median	2.0
Min ; Max	1 ; 299
Previous TTP episode, n (%)	
Initial	16 (76.2)
Recurrent	5 (23.8)
Number of previous TTP episode(s), n (%)	
0	16 (76.2)
1	5 (23.8)
2	0
>2	0
ADAMTS13 activity at admission/baseline, n (%)	
< 10 %	18 (85.7)
>= 10 %	3 (14.3)
Baseline platelet count (10^9/L)	
Number	20
Mean (SD)	28.4 (22.0)
Median	21.5
Min ; Max	8 ; 78
Baseline LDH (U/L)	

	Caplacizumab (N=21)
Number	17
Mean (SD)	749.6 (531.6)
Median	581.0
Min ; Max	227 ; 1929
Baseline LDH category, n (%)	
<= ULN	2 (11.8)
> ULN	15 (88.2)
Missing	4
Baseline cTnI (ug/L)	
Number	21
Mean (SD)	0.891 (1.808)
Median	0.120
Min ; Max	0.03 ; 7.47
Baseline cTnI category, n (%)	
<= ULN	7 (33.3)
> ULN	14 (66.7)
Baseline serum creatinine (µmol/L)	
Number	18
Mean (SD)	108.2 (65.4)
Median	79.5
Min ; Max	49 ; 294
Baseline serum creatinine category, n (%)	
<= ULN	13 (72.2)
> ULN	5 (27.8)
Missing	3
GCS at screening, n (%)	
<= 12	3 (14.3)
13 - 15	18 (85.7)
Baseline SMMSE total score	
Number	21
Mean (SD)	17.3 (13.3)
Median	26.0
Min ; Max	0 ; 30
Severity of disease at baseline category, n (%)	
Very severe	13 (61.9)
Less severe	8 (38.1)
Baseline RICO (%)	
Number	21
Mean (SD)	158.34 (67.80)
Median	166.40
Min ; Max	16.2 ; 300.0

	Caplacizumab (N=21)
Baseline vWF:Ag (%)	
Number	21
Mean (SD)	219.53 (85.06)
Median	215.80
Min ; Max	72.1 ; 372.9
Baseline FVIII:C (%)	
Number	21
Mean (SD)	204.69 (72.39)
Median	201.00
Min ; Max	65.0 ; 333.9

Note: The denominator for the percentage calculation is the number of subjects in the mITT population, excluding missing values.
For cTnI value below the limited detection (0.03), the detection limited (0.03) was used for the descriptive statistics.
The definition of very severe for Severity of disease at baseline category: French severity score >= 3, severe neurological involvement (e.g. coma, seizures, focal deficit), or cardiac involvement (cTnI > 2.5 x ULN).
Platelet count assessed by central laboratory was used.
PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/dem_basdisease_2nd_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_basdisease_2nd_i_t_i.rtf (03AUG2021 6:45)

1.3.2.4 ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験

1.3.2.4.1 人口統計学的特性

ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験の ITO 集団での人口統計学的特性を表 24 に要約した。

本試験での被験者の年齢は 23～80 歳で、平均年齢は 47.5 歳であった。被験者の多くが女性（71.2%）及び白人（70.2%）であった。体重の平均値±SD は 86.2±23.6 kg であった。

ALX0681-C301（HERCULES）試験で標準治療を受けていた被験者（29 名）とカプラシズマブ投与の被験者（75 名）の人口統計学的データは同様であった。

表 24 - Demographic data – Study ALX0681-C302 (LTS16371/Post-HERCULES) (overall ITO population)

	SoC-Treated in C301 (N=29)	Capla-Treated in C301 (N=75)	All (N=104)
Age (years)			
Number	29	75	104
Mean (SD)	51.5 (14.8)	46.0 (11.9)	47.5 (12.9)
Median	48.0	45.0	45.0
Q1 ; Q3	41.0 ; 62.0	37.0 ; 55.0	38.5 ; 56.5
Min ; Max	23 ; 80	23 ; 77	23 ; 80
Sex [n(%)]			
Number	29	75	104
Male	6 (20.7)	24 (32.0)	30 (28.8)
Female	23 (79.3)	51 (68.0)	74 (71.2)

	SoC-Treated in C301 (N=29)	Capla-Treated in C301 (N=75)	All (N=104)
Race [n(%)]			
Number	29	75	104
White	21 (72.4)	52 (69.3)	73 (70.2)
Black or African American	6 (20.7)	13 (17.3)	19 (18.3)
Asian	0	3 (4.0)	3 (2.9)
Asiatic Indian	0	2 (2.7)	2 (1.9)
Far East Oriental	0	1 (1.3)	1 (1.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islanders	0	0	0
Others	0	2 (2.7)	2 (1.9)
Filipino	0	2 (2.7)	2 (1.9)
Missing	2 (6.9)	5 (6.7)	7 (6.7)
Ethnicity [n (%)]			
Number	29	75	104
Hispanic or Latino	0	1 (1.3)	1 (1.0)
Not Hispanic or Latino	27 (93.1)	69 (92.0)	96 (92.3)
Missing	2 (6.9)	5 (6.7)	7 (6.7)
Baseline Weight (kg)			
Number	27	71	98
Mean (SD)	85.6 (30.1)	86.4 (20.9)	86.2 (23.6)
Median	75.6	85.0	84.5
Q1 ; Q3	61.8 ; 108.5	70.0 ; 97.5	66.7 ; 98.1
Min ; Max	51 ; 162	49 ; 157	49 ; 162
Baseline Height (cm)			
Number	26	71	97
Mean (SD)	166.0 (10.7)	167.7 (8.8)	167.3 (9.3)
Median	165.0	167.0	165.0
Q1 ; Q3	160.0 ; 170.0	162.0 ; 176.0	161.0 ; 174.0
Min ; Max	148 ; 190	150 ; 187	148 ; 190
Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg)			
Number	28	74	102
Mean (SD)	76.7 (12.1)	79.2 (10.2)	78.5 (10.7)
Median	77.5	78.0	78.0
Q1 ; Q3	68.0 ; 83.5	72.0 ; 87.0	70.0 ; 85.0
Min ; Max	58 ; 114	59 ; 103	58 ; 114
Baseline Systolic Blood Pressure (mmHg)			
Number	28	74	102
Mean (SD)	128.6 (17.6)	129.2 (16.1)	129.0 (16.5)
Median	127.0	130.0	129.5
Q1 ; Q3	117.5 ; 133.5	115.0 ; 140.0	116.0 ; 140.0
Min ; Max	100 ; 166	100 ; 184	100 ; 184
Baseline Pulse Rate (beats/min)			
Number	28	74	102

	SoC-Treated in C301 (N=29)	Capla-Treated in C301 (N=75)	All (N=104)
Mean (SD)	83.1 (14.9)	80.1 (13.4)	81.0 (13.8)
Median	81.0	81.0	81.0
Q1 ; Q3	73.0 ; 90.5	72.0 ; 86.0	72.0 ; 87.0
Min ; Max	50 ; 112	52 ; 126	50 ; 126

SoC-treated in C301: participants who never received caplacizumab during Study C301
Capla treated in C301: participants who received caplacizumab during Study C301 (during the double blind or the OL periods)
PGM=PRODOPS/ALX0081/LTS16371/CSR/REPORT/PGM/dem_demo_o_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_o_t_x.rtf (12MAY2021 17:39)

1.3.2.4.2 ベースラインでの疾患特性

ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験の再発集団のベースラインでの疾患特性について要約し、表 25 に示した。

全般的に、カプラシズマブを投与した被験者の疾患特性は、一般的な後天性 TTP 患者の疾患特性に相当していた。カプラシズマブ未投与群の被験者が少数（4 名）であったため、ベースラインでの疾患特性の投与群間での比較については論述できない（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 9.5.2]）。

表 25 - Baseline disease characteristics – Study ALX0681-C302 (LTS16371/Post-HERCULES) (recurrence population)

	Not Treated with IMP (N=4)	Treated with IMP (N=13)
Baseline Platelet Count (10^9/L)		
Number	0	9
Mean (SD)	NC (NC)	52.4 (51.0)
Median	NC	33.0
Q1 ; Q3	NC ; NC	15.0 ; 76.0
Min ; Max	NC ; NC	10 ; 137
Baseline RICO Activity (%)		
Number	0	9
Mean (SD)	NC (NC)	132.8 (71.9)
Median	NC	124.7
Q1 ; Q3	NC ; NC	85.7 ; 137.4
Min ; Max	NC ; NC	69 ; 300
Baseline vWF:Ag Concentration (%)		
Number	0	10
Mean (SD)	NC (NC)	186.3 (95.8)
Median	NC	165.3
Q1 ; Q3	NC ; NC	117.5 ; 207.5
Min ; Max	NC ; NC	108 ; 434
Baseline ADAMTS13 Activity (%)		
Number	1	11
<10%	1 (25.0)	9 (69.2)
≥10%	0	2 (15.4)
Baseline Lactate Dehydrogenase (U/L) [n (%)]		
Number	0	10
>ULN	0	10 (76.9)

	Not Treated with IMP (N=4)	Treated with IMP (N=13)
Baseline Creatinine (µmol/L) [n (%)]		
Number	0	10
≤ULN	0	9 (69.2)
>ULN	0	1 (7.7)
Baseline Troponin I (µg/L) [n (%)]		
Number	0	10
≤ULN	0	5 (38.5)
>ULN	0	5 (38.5)

Overall, 7 participants were not treated with IMP during Study C302, 6 participants at recurrence 1 and 1 participant at recurrence 6. Out of the 6 participants in recurrence 1, only 4 had recurrence
visits to establish a clear recurrence 1 period.
Source: Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 Table 16.2.4.2.1

1.3.3 PCI 患者対象試験

1.3.3.1 ALX-0081-1.2/08 試験

ALX-0081-1.2/08 試験での被験者の人口統計学的特性について表 26 に要約した。全ての被験者が白人であった。

人口統計学的及び基準値の特性－ステージ A（SAD パート）

ステージ A に参加した被験者の人口統計学的データは、PCI を受ける安定狭心症の患者集団の典型であった。被験者の多くが中高年（年齢：46～77 歳）であった。対象集団は過体重で、BMI の平均値±SD は 28.21±3.75 kg/m^2 であった。プラセボ群の被験者の BMI の平均値（31.50±3.26 kg/m^2）は、カプラシズマブ群の被験者（カプラシズマブ 2、4、6 及び 9 mg での BMI の平均値：24.6～29.7、SD：±1.70～3.95 kg/m^2）よりも高かった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 11.2.1.1], [Table 14.1.2]）。

人口統計学的及び基準値の特性－ステージ B（反復投与パート）

ステージ A と同様に、ステージ B に参加した被験者の人口統計学的データは、PCI を受ける安定狭心症の患者集団の典型であった。対象集団は過体重で、BMI の平均値±SD は 27.63±4.11 kg/m^2 であった。プラセボ群の 2 名（100.0%）はともに男性であったのに対し、カプラシズマブ群では男性が 4 名（66.7%）、女性が 2 名（33.3%）であった。プラセボ群とカプラシズマブ群での年齢、人種、身長、体重及び BMI は同様であった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 11.2.1.2], [Table 14.1.2]）。

人口統計学的及び基準値の特性－非盲検継続投与

OL 継続投与に参加した被験者の人口統計学的データは、PCI を受ける安定狭心症の患者集団の典型であった。被験者の多くが中高年（年齢：50～78 歳）であった。対象集団のほとんどが過体重で、BMI の平均値±SD は 27.54±3.98 kg/m^2 であった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Section 11.2.1], [Table 14.1.2]）。

表 26 - Demographics and baseline characteristics - Study ALX-0081-1.2/08 (safety population)

	Single ascending dose part (Stage A)						Multiple dose part (Stage B)		Open label extension	
	Cohort 1 (2 mg) N=3	Cohort 2 (4 mg) N=3	Cohort 3 (6 mg) N=3	Cohort 4 (9 mg) N=3	Placebo N=4	All N = 16	6 mg + 4 mg N=6	Placebo N=2	6 mg + 4 mg N=20	Placebo N=2
Gender										
Male	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	4 (100.0%)	9 (56.3%)	4 (66.7%)	2 (100.0%)	13 (65.0%)	0
Female	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	0	7 (43.8%)	2 (33.3%)	0	7 (35.0%)	2 (100.0%)
Age (years)										
Mean(SD)	66.3 (13.32)	62.0 (2.00)	64.7(15.70)	62.3 (8.08)	58.3 (8.42)	62.4 (9.42)	59.8 (6.74)	52 (9.90)	66.0 (8.64)	70.5 (0.71)
Range	51, 75	60, 64	47, 77	55, 71	46, 65	46, 77	50, 69	45, 59	50, 78	70, 71
BMI (kg/m^2)										
Mean(SD)	26.76 (3.30)	24.64 (3.95)	29.66 (3.46)	27.42 (1.70)	31.50 (3.26)	28.21 (3.75)	28.08 (4.50)	26.27 (3.48)	27.54 (3.98)	26.13 (2.83)
Range	24.46, 30.54	21.48, 29.07	27.01, 33.56	25.65, 29.05	28.39, 35.01	21.48, 35.01	24.68, 36.89	23.81, 28.73	21.63, 36.33	24.13, 28.12

BMI = body mass index; N = number of subjects in group; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a Table 14.1.2, ALX-0081-1.2/08b Table 14.1.2

1.3.3.2　ALX-0081-2.1/09 試験

ALX-0081-2.1/09 試験での被験者の人口統計学的特性について表 27 に要約した。対象集団の人口統計学的及び基準値の特性は、PCIを受ける高リスク患者の典型であった。被験者のほとんどが男性（71.2%）で白人（99.2%）であった。被験者の年齢は 39～85 歳で、平均年齢は 64.3 歳であった。対象集団は過体重で、BMI の平均値±SD は 28.26±3.95 kg/m^2 であった。投与群間で意味のある差は認められなかった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Section 11.2.1], [Table 14.1.3]）。

表 27 - Demographics and baseline characteristics - Study ALX-0081-2.1/09 (ITT population)

	Caplacizumab N=181	**ReoPro® N=183**
Gender (n [%])		
Male	126 (69.6)	133 (72.7)
Female	55 (30.4)	50 (27.3)
Age (years)		
Mean (SD)	63.6 (10.06)	65.1 (10.03)
Range	39, 85	42, 85
BMI (kg/m^2)		
Mean (SD)	28.35 (4.070)	28.17 (3.831)
Range	19.5, 40.5	20.5, 38.1
Race		
Caucasian	180 (99.4)	181 (98.9)
Asian	1 (0.6)	1 (0.5)
Other	0	1 (0.5)

BMI = body mass index; ITT = Intent to treat; N = number of subjects in group; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 Table 14.1.3

2　有害事象

カプラシズマブの臨床開発計画を通して発現した有害事象の詳細（各試験の治験薬投与下での有害事象［TEAE］の要約並びによく見られた TEAE、重篤な TEAE 及び試験中止に至った TEAE の分析）について、以降の各項で記述する。

2.1　健康被験者対象試験

2.1.1　ALX-0081-01/06 試験

ALX-0081-01/06 試験の各投与群に発現した TEAE の概要を表 28 に示した。また、発現した全ての TEAE を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 29 に示した。

合計で 19 名に 29 件の TEAE が発現し、うち 24 件がカプラシズマブ群の 14 名に、5 件がプラセボ群の 5 名に発現した（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Table 14.4.1.1]）。

よく見られた TEAE は、臨床検査値の変化に関する事象で、凝固因子減少（カプラシズマブ群の 8 名）、凝固第 VIII 因子量減少（カプラシズマブ群の 6 名）及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長（カプラシズマブ群の 3 名及びプラセボ群の 1 名）であった。よく見られた症状としての TEAE は、血腫（カプラシズマブ群の 2 名及びプラセボ群の 3 名）及び頭痛（カプラシズマブ群の 2 名及びプラセボ群の 1 名）であった（表 29）。

カプラシズマブ群及びプラセボ群に発現した TEAE のほとんどについて、治験薬投与との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Table 14.4.1.2]）。

1 件を除く全ての TEAE の重症度について、共通毒性規準（CTC）のグレード 1 に相当する軽度と判定された。プラセボ群の 1 名に中等度の頭痛（CTC グレード 2）が発現した（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Table 11.7]）。

本試験では、死亡及び重篤な TEAE は発現しなかった。TEAE の発現割合、重症度及び持続期間に明らかな用量相関性は認められなかった（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Section 11.5.5], [Section 11.5.6]）。

この第 1 相試験に組み入れられた 40 名（21 名にカプラシズマブを投与）を対象として収集・評価した安全性データから、カプラシズマブ 0.5～12 mg の 1 時間静脈内単回投与の忍容性は良好であると結論付けられた（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Section 11.5.7]）。

表 28 - Overview of adverse events in Study ALX-0081-01/06 (safety population)

Description	0.5 mg N=3 n (%)	1 mg N=3 n (%)	2 mg N=3 n (%)	4 mg N=3 n (%)	8 mg N=3 n (%)	12 mg N=6 n (%)	Placebo N=19 n (%)
Number of subjects with:							
At least one TEAE	3 (100)	1 (33)	2 (67)	1 (33)	2 (67)	5 (83)	5 (26)
At least one drug-related TEAE	2 (67)	1 (33)	2 (67)	1 (33)	2 (67)	4 (67)	4 (21)
TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0	0
At least one SAE	0	0	0	0	0	0	0
At least one drug-related SAE	0	0	0	0	0	0	0
TEAE leading to premature study withdrawal	0	0	0	0	0	0	0

% = Percentage of subjects reporting an AE, AE = Adverse event, N = Number of subjects per treatment group, n = Number of subjects reporting an AE, SAE = serious adverse event, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 Table 14.4.1.1, Table 14.4.1.2, Table 14.4.1.4.1

表 29 - TEAEs by SOC and PT in Study ALX-0081-01/06 (safety population)

System Organ Class Preferred Term	0.5 mg (N=3) n (%)	1 mg (N=3) n (%)	2 mg (N=3) n (%)	4 mg (N=3) n (%)	8 mg (N=3) n (%)	12 mg (N=6) n (%)	Placebo (N=19) n (%)
Subjects with any TEAE	3 (100)	1 (33)	2 (67)	1 (33)	2 (67)	5 (83)	5 (26)
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	0	1 (17)	0
疲労	0	0	0	0	0	1 (17)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	1 (17)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (17)	0
臨床検査	3 (100)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	2 (67)	3 (50)	1 (5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (33)	0	0	0	1 (33)	1 (17)	1 (5)
凝固第Ⅷ因子量減少	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)	2 (67)	1 (17)	0
凝固因子減少	2 (67)	1 (33)	0	1 (33)	2 (67)	2 (33)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (17)	0
関節痛	0	0	0	0	0	1 (17)	0
神経系障害	1 (33)	0	0	0	1 (33)	0	1 (5)
頭痛	1 (33)	0	0	0	1 (33)	0	1 (5)
血管障害	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	3 (16)
血腫	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	3 (16)

% = Percentage of subjects reporting an TEAE, N = Number of subjects per treatment group, n = Number of subjects reporting an TEAE, TEAE = Treatment-emergent adverse event.
MedDRA-J 10.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_0106_s_t_te_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_0106_s_t_te_j_i.rtf (27OCT2021 8:32)

2.1.2　ALX-0681-1.1/08 試験

ALX-0681-1.1/08 試験の各群に発現した TEAE の概要を表 30 に示した。また、よく見られた TEAE（各群 2 名以上に発現）の要約を表 31 に示した。

本試験の SAD パートでは、20 名中 13 名（65.0%）に TEAE が発現し、このうち 12 名に軽度の事象が発現し、1 名に中等度の事象（カプラシズマブ 16 mg 群に発現した頭痛）が発現した（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Table 14.11.1]）。

本試験の 7 日間反復投与のコホートでは、8 名全てに軽度の TEAE が発現し、1 名に中等度の TEAE（カプラシズマブ群に発現した半月板損傷 2 件）が発現した。全体及びカプラシズマブ群によく見られた TEAE は、鼻出血、頭痛、歯肉出血、挫傷及び上咽頭炎であった。カプラシズマブ群の 5 名に発現した 13 件の TEAE（歯肉出血、挫傷及び鼻出血）について、治験薬との因果関係が否定できないと評価され、プラセボ群では 2 名に発現した 2 件（歯肉出血及び挫傷）について、治験薬との因果関係が否定できないと評価された（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Table 14.11.2]）。

本試験の 14 日間反復投与のコホートでは、8 名全てに軽度の TEAE が発現し、2 名に中等度の TEAE（カプラシズマブ群での血栓性静脈炎、プラセボ群での頭痛）が発現した。カプラシズマブ群によく見られた TEAE は、挫傷、血管穿刺部位血腫、鼻出血、頭痛、歯肉出血及び膣出血であった。カプラシズマブ群の 6 名に発現した 46 件の TEAE（挫傷、血管穿刺部位血腫、鼻出血、歯肉出血、頭痛、膣出血及び適用部位疼痛）について、治験薬との因果関係が否定できないと評価され、プラセボ群では 1 名に発現した 1 件（鼻出血）について治験薬との因果関係が否定できないと評価された（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Table 14.11.3]）。

本試験を通して、1 件の重篤な TEAE（右膝の内側半月板障害）が発現した（7 日間反復投与コホートのカプラシズマブ群）。この重篤な TEAE については、治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 11.5.1]）。死亡はなく、試験を中止した被験者もいなかった。

重篤な TEAE を除く全ての TEAE が消失した。

本試験で発現した重篤な TEAE の一覧表を表 83 に示した。

表 30 - Overview of adverse events in study ALX-0681-1.1/08 (safety population)

Description	Single ascending dose part (Stage A)						Multiple dose part (Stage B)			
							7 days MD		14 days MD	
	2 mg N=3	4 mg N=3	8 mg N=3	10 mg N=3	16 mg N=3	Placebo N=5	10 mg N=6	Placebo N=2	10 mg N=6	Placebo N=2
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of subjects with:										
At least one TEAE	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100.0)	3 (60.0)	6 (100.0)	2 (100.0)	6 (100.0)	2 (100.0)
At least one drug-related TEAE	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (40.0)	5 (83.3)	2 (100.0)	6 (100.0)	1 (50.0)
AE leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
At least one SAE	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
At least one drug-related SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to premature study withdrawal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

% = Percentage of subjects reporting an AE based on N, AE = Adverse event, MD = multiple doses, N = Number of subjects per treatment group, n = number of subjects reporting an AE, SAE = serious adverse event, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 Section 11.5.1, Table 14.10.1, Table 14.10.2, Table 14.10.3

表 31 - Most common (at least 2 subjects across treatment groups) TEAEs by SOC and PT in Study ALX-0681-1.1/08 (safety population)

	Single ascending dose part (Stage A)												Multiple dose part (Stage B)							
													7 days MD				14 days MD			
	2 mg (N=3)		4 mg (N=3)		8 mg (N=3)		10 mg (N=3)		16 mg (N=3)		Placebo (N=5)		10 mg (N=6)		Placebo (N=2)		10 mg (N=6)		Placebo (N=2)	
System Organ Class Preferred Term	n*	n (%)	n*	n (%)	n*	n (%)	n*	n (%)	n*	n (%)	n*	n (%)	n*	n (%)	n*	n (%)	n*	n (%)	n*	n (%)
Subjects with any TEAE	5	2 (66.7)	5	2 (66.7)	2	2 (66.7)	1	1 (33.3)	7	3 (100)	8	3 (60.0)	41	6 (100)	4	2 (100)	62	6 (100)	10	2 (100)
胃腸障害	0	0	2	2 (66.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	10	4 (66.7)	1	1 (50.0)	5	3 (50.0)	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2 (33.3)	1	1 (50.0)	3	2 (33.3)	0	0
全身障害および投与局所様態	1	1 (33.3)	0	0	1	1 (33.3)	0	0	2	2 (66.7)	3	3 (60.0)	5	3 (50.0)	0	0	11	4 (66.7)	6	2 (100)
カテーテル留置部位関連反応	1	1 (33.3)	0	0	1	1 (33.3)	0	0	0	0	1	1 (20.0)	2	2 (33.3)	0	0	0	0	3	2 (100)
血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	4 (66.7)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3 (50.0)	1	1 (50.0)	1	1 (16.7)	1	1 (50.0)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3 (50.0)	1	1 (50.0)	0	0	1	1 (50.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1	1 (33.3)	1	1 (33.3)	1	1 (33.3)	0	0	6	3 (50.0)	1	1 (50.0)	24	6 (100)	0	0
挫傷	0	0	0	0	1	1 (33.3)	1	1 (33.3)	1	1 (33.3)	0	0	4	3 (50.0)	1	1 (50.0)	22	6 (100)	0	0
神経系障害	1	1 (33.3)	2	2 (66.7)	0	0	0	0	2	2 (66.7)	3	2 (40.0)	9	4 (66.7)	0	0	7	3 (50.0)	2	1 (50.0)
頭痛	0	0	2	2 (66.7)	0	0	0	0	2	2 (66.7)	3	2 (40.0)	4	3 (50.0)	0	0	6	3 (50.0)	2	1 (50.0)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2 (33.3)	0	0
腟出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2 (33.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1	1 (33.3)	0	0	8	4 (66.7)	0	0	7	4 (66.7)	1	1 (50.0)
鼻出血	2	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	4 (66.7)	0	0	6	3 (50.0)	1	1 (50.0)

	Single ascending dose part (Stage A)												Multiple dose part (Stage B)							
													7 days MD				14 days MD			
	2 mg (N=3)		4 mg (N=3)		8 mg (N=3)		10 mg (N=3)		16 mg (N=3)		Placebo (N=5)		10 mg (N=6)		Placebo (N=2)		10 mg (N=6)		Placebo (N=2)	
System Organ Class Preferred Term	**n***	**n (%)**	**n***	**n (%)**	**n***	**n (%)**	**n***	**n (%)**	**n***	**n (%)**	**n***	**n (%)**	**n***	**n (%)**	**n***	**n (%)**	**n***	**n (%)**	**n***	**n (%)**

% = Percentage of subjects reporting an AE, AE = Adverse event, MD = multiple doses, N = Number of subjects per treatment group, n = number of subjects reporting an AE, n* = number of events, PT = Preferred Term, SOC = System organ Class, TEAE = Treatment-emergent adverse event
MedDRA-J 12.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_1108_s_t_te_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_1108_s_t_te_j_i.rtf (27OCT2021 8:33)

2.1.3 ALX0681-C102 試験

ALX0681-C102 試験の各群に発現した TEAE の概要を表 32 に示した。よく見られた TEAE（全集団で 2 名以上に発現）の要約を表 33 に示した。

合計で 11 名（45.8%）に 20 件の TEAE が発現した。TEAE の発現割合及び頻度は、凍結乾燥製剤投与後（投与 A：3 名、6 件）の方が液体製剤投与後（投与 B：10 名、14 件）に比べて低かった（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Table 14.3.1]）。同様の傾向は治験薬との因果関係が否定できない TEAE についても認められ、凍結乾燥製剤投与後及び液体製剤投与後でそれぞれ 2 名（8.3%）及び 7 名（29.2%）に発現した（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Section 12.2.3.2]）。重度の TEAE である足関節部骨折（投与 B での投与後 24 日、治験薬との因果関係は否定された）の 1 件及び中等度の TEAE である注射部位紅斑（投与 A での投与後 1 日、治験薬との因果関係は否定できない）の 1 件を除き、全ての TEAE の重症度は軽度であった（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Section 12.2.3.1], [Table 14.3.3]）。

両群でよく見られた TEAE は、注射部位紅斑及び頭痛であった（表 33）。両群を通してよく見られた治験薬との因果関係が否定できなかった TEAE は、3 名（12.5%）に発現した注射部位紅斑、各 2 名（8.3%）に発現した注射部位硬結及び注射部位疼痛であった（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Table 14.3.5]）。

回復中/消失中と評価された足関節部骨折の 1 件を除き、全ての TEAE が試験終了時までに消失した（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Data Listing 16.2.7.2]）。

死亡及び重篤な TEAE は発現しなかった（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Data Listing 16.2.7.2], [Data Listing 16.2.7.3]）。

表 32 - Overview of adverse events - Study ALX0681-C102 (safety population)

	Treatment A N=24	**Treatment B N=24**
Description	**n (%)**	**n (%)**
Number of subjects with:		
At least one TEAE	3 (12.5)	10 (41.7)
At least one drug-related TEAE	2 (8.3)	7 (29.2)
AE leading to death	0	0
At least one SAE	0	0
At least one drug-related SAE	0	0
AE leading to premature study withdrawal	0	0

% = Percentage of subjects reporting an AE, AE = Adverse event, N = Number of subjects per treatment group, n = number of subjects reporting an AE, SAE = serious adverse event, TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Treatment A: new formulation; reconstituted lyophilized drug product
Treatment B: reference formulation; liquid formulation
Source: Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 Table 14.3.1

表 33 - Most common (at least 2 subjects across treatment groups) TEAEs by SOC and PT in Study ALX0681-C102 (safety population)

System Organ Class Preferred Term	Treatment A (N=24) n (%)	Treatment B (N=24) n (%)
Subjects with any TEAE	3 (12.5)	10 (41.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.3)	6 (25.0)
注射部位紅斑	1 (4.2)	2 (8.3)
注射部位硬結	1 (4.2)	1 (4.2)
注射部位疼痛	1 (4.2)	1 (4.2)
神経系障害	1 (4.2)	2 (8.3)
頭痛	1 (4.2)	2 (8.3)

% = Percentage of subjects reporting an AE, N = number of subjects per treatment group, n = number of subjects reporting an AE, PT = Preferred Term, SOC = System Organ Class, TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Treatment A: new formulation; reconstituted lyophilized drug product
Treatment B: reference formulation; liquid formulation
MedDRA-J 17.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c102_s_t_c2_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c102_s_t_c2_j_i.rtf (27OCT2021 8:38)

2.1.4 ALX0681-C103 試験

ALX0681-C103 試験の各パートの各群に発現した TEAE の概要を表 34 に示した。また、各パートの各群で発現した SOC 及び PT 別の TEAE を表 35 に示した。

全体で 16 名（パート 1：カプラシズマブ 5 mg 静脈内投与の日本人 2 名［33.3%］、カプラシズマブ 10 mg 静脈内投与の白人 5 名［62.5%］、カプラシズマブ 10 mg 静脈内投与の日本人 1 名［12.5%］、カプラシズマブ 10 mg 皮下投与の白人 2 名［25.0%］、プラセボ投与の白人 1 名［25.0%］及びプラセボ投与の日本人 1 名［16.7%］、パート 2 : カプラシズマブ 10 mg 連日皮下投与の日本人 4 名［44.4%］）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。カプラシズマブ 10 mg 皮下投与の日本人（パート 1）及びプラセボ連日投与の日本人（パート 2）には TEAE は発現しなかった（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 12.2.2.1], [Table 14.3.1.2]）。

パート及び投与群を通して 3 名以上に発現した TEAE は、以下のとおりであった（表 35）。

- 悪心：5 名
  パート 1：カプラシズマブ 5 mg 静脈内投与の日本人 1 名（16.7%）、カプラシズマブ 10 mg 静脈内投与の白人 1 名（12.5%）及びプラセボ投与の白人 1 名（25.0%）
  パート 2：カプラシズマブ 10 mg 連日皮下投与の日本人 2 名（22.2%）
- 浮動性めまい：4 名
  パート 1：カプラシズマブ 10 mg 静脈内投与の白人 2 名（25.0%）及びプラセボ投与の日本人 1 名（16.7%）
  パート 2：カプラシズマブ 10 mg 連日皮下投与の日本人 1 名（11.1%）

- 頭痛：4 名
  パート 1：カプラシズマブ 5 mg 静脈内投与の日本人 1 名（16.7%）、カプラシズマブ 10 mg 静脈内投与の白人 1 名（12.5%）及びプラセボ投与の日本人 1 名（16.7%）
  パート 2：カプラシズマブ 10 mg 連日皮下投与の日本人 1 名（11.1%）
- 鼻出血：3 名
  パート 1：カプラシズマブ 10 mg 静脈内投与の白人 2 名（25.0%）
  パート 2：カプラシズマブ 10 mg 連日皮下投与の日本人 1 名（11.1%）

パート及び投与群を通して 3 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、以下のとおりであった（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Table 14.3.1.3]）。

- 悪心：3 名
  パート 1：カプラシズマブ 5 mg 静脈内投与の日本人 1 名（16.7%）
  パート 2：カプラシズマブ 10 mg 連日皮下投与の日本人 2 名（22.2%）
- 頭痛：3 名
  パート 1：カプラシズマブ 5 mg 静脈内投与の日本人 1 名（16.7%）及びプラセボ投与の日本人 1 名（16.7%）
  パート 2：カプラシズマブ 10 mg 連日皮下投与の日本人 1 名（11.1%）
- 鼻出血：3 名
  パート 1：カプラシズマブ 10 mg 静脈内投与の白人 2 名（25.0%）
  パート 2：カプラシズマブ 10 mg 連日皮下投与の日本人 1 名（11.1%）

パート 2 でカプラシズマブ 10 mg 連日皮下投与を受けた日本人各 1 名（11.1%）に発現した中等度の TEAE 2 件（悪心及び嘔吐）を除き、全ての TEAE の重症度は軽度であった（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Table 14.3.1.4]）。

全ての TEAE について、試験終了時までに消失、又は消失しつつあると判断された。（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 12.2.1]）。

本試験では死亡、重篤な TEAE、試験中止に至った TEAE 及び重度の過敏性の TEAE は発現しなかった（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 12.2.1]）。

表 34 - Overview of adverse events in Study ALX0681-C103 (safety population)

	Part 1[a]							Part 2[b]	
	5 mg i.v.	10 mg i.v.		10 mg s.c.		Pooled Placebo		10 mg s.c.	Placebo
	Japanese (N=6) n (%)	White (N=8) n (%)	Japanese (N=8) n (%)	White (N=8) n (%)	Japanese (N=8) n (%)	White (N=4) n (%)	Japanese (N=6) n (%)	Japanese (N=9) n (%)	Japanese (N=3) n (%)
At least 1 TEAE	2 (33.3)	5 (62.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	4 (44.4)	0
At least 1 drug-related TEAE	1 (16.7)	3 (37.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0	1 (16.7)	4 (44.4)	0
At least 1 serious TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
At least 1 drug-related serious TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
At least 1 severe/serious hypersensitivity TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
At least 1 TEAE leading to study drug interruption	0	0	0	0	0	0	0	0	0
At least 1 drug-related TEAE leading to study drug interruption	0	0	0	0	0	0	0	0	0
At least 1 TEAE leading to study drug withdrawal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
At least 1 drug-related TEAE leading to study drug withdrawal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
At least 1 TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
At least 1 drug-related TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0	0

i.v. = intravenous; N = number of randomized subjects; n = number of subjects in the specific population; s.c. = subcutaneous; TEAE = treatment-emergent adverse event; % = calculated using the number of randomized subjects as the denominator (n/N*100)

a. Subjects in Part I received a single dose of i.v. or s.c. caplacizumab or placebo at the indicated dose.

b. Subjects in Part II received 10 mg s.c. caplacizumab or placebo daily for 7 days.

Each subject with multiple events in the same category was counted only once in that category.

Source: Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 Table 14.3.1.1

表 35 - TEAEs by SOC and PT in Study ALX0681-C103 (safety population)

	Part 1[a]							Part 2[b]	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	**5 mg i.v Japanese (N=6)**	**10 mg i.v White (N=8)**	**10 mg i.v Japanese (N=8)**	**10 mg s.c. White (N=8)**	**10 mg s.c. Japanese (N=8)**	**Pooled Placebo White (N=4)**	**Pooled Placebo Japanese (N=6)**	**10 mg s.c. Japanese (N=9)**	**Placebo Japanese (N=3)**
Any TEAE	2 (33.3)	5 (62.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	4 (44.4)	0
胃腸障害	1 (16.7)	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	2 (22.2)	0
便秘	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
歯肉出血	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
悪心	1 (16.7)	1 (12.5)	0	0	0	1 (25.0)	0	2 (22.2)	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (11.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0
疲労	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
発熱	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (16.7)	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	0	1 (16.7)	3 (33.3)	0
浮動性めまい	0	2 (25.0)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (11.1)	0
頭痛	1 (16.7)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (11.1)	0
傾眠	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (11.1)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
鼻出血	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0
水疱	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0

i.v. = intravenously; N = number of randomized subjects; n = number of subjects in the specific population; s.c. = subcutaneously; TEAE = treatment emergent adverse event; % = calculated using the number of randomized subjects as the denominator (n/N*100)
Note: Table sorted by SOC by alphabetic order and PT by alphabetic order.

	Part 1[a]							Part 2[b]	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	5 mg i.v Japanese (N=6)	10 mg i.v White (N=8)	10 mg i.v Japanese (N=8)	10 mg s.c. White (N=8)	10 mg s.c. Japanese (N=8)	Pooled Placebo White (N=4)	Pooled Placebo Japanese (N=6)	10 mg s.c. Japanese (N=9)	Placebo Japanese (N=3)

a Subjects in Part I received a single dose of i.v. or s.c. caplacizumab or placebo at the indicated dose.
b Subjects in Part II received 10 mg s.c. caplacizumab or placebo daily for 7 days.
Each subject is counted only once for each system organ class and once for each preferred term.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt274_c103_s_t_te_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt274_c103_s_t_te_j_i.rtf (27OCT2021 8:31)

2.2 後天性 TTP 患者対象試験

2.2.1 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験

2.2.1.1 全般的な安全性

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験における TEAE の概要を表 36 に示した。

プラセボ群では 37 名（100.0%）に 545 件の TEAE が発現したのに対し、カプラシズマブ群では 34 名（97.1%）に 574 件の TEAE が発現した。

本単盲検試験において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、カプラシズマブ群（57.1%）の方がプラセボ群（13.5%）に比べて高かった。

プラセボ群の 2 名に死亡に至った TEAE が発現したが、カプラシズマブ群には発現しなかった。

重篤な TEAE は、カプラシズマブ群の 20 名（57.1%）及びプラセボ群の 19 名（51.4%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、カプラシズマブ群の 7 名（20.0%）に発現し、プラセボ群では発現しなかったが、本試験が単盲検であることによる影響の可能性があると考えられる。

治験薬の投与中断又は投与中止に至った TEAE が発現した被験者は、カプラシズマブ群で 7 名（20.0%）、プラセボ群で 6 名（16.2%）であった。

表 36 - Summary of adverse events in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)

	Caplacizumab N=35		Placebo N=37	
Description	**n***	**n (%)**	**n***	**n (%)**
Subjects with				
At least one TEAE [1]	574	34 (97.1)	545	37 (100)
At least one study drug-related TEAE [2]	72	20 (57.1)	15	5 (13.5)
At least one TEAE leading to death	0	0	2	2 (5.4)
At least one SAE	44	20 (57.1)	36	19 (51.4)
At least one drug-related SAE	12	7 (20.0)	0	0
At least one TEAE leading to discontinuation of study drug	10	4 (11.4)	2	2 (5.4)
At least one TEAE leading to interruption of study drug	5	3 (8.6)	5	4 (10.8)
At least one TEAE leading to interruption or discontinuation of study drug	15	7 (20.0)	7	6 (16.2)

% = percentage of n based on N; AE = adverse event; N = number of subjects in population; n* = number of events; n = number of subjects with events; SAE = serious TEAE; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes:
[1] A TEAE was defined as an AE with an onset date on or after the first dose of study drug.
[2] A drug-related TEAE was defined as a TEAE which was related or possibly related to study drug.
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Table 14.3.2.1

発現した TEAE の重症度は、ほとんどが軽度であった（表 37）。重度の TEAE の発現割合は、カプラシズマブ群（51.4%）の方がプラセボ群（37.8%）に比べて高かった。

表 37 - Summary of adverse events by severity in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)

	Caplacizumab N=35		Placebo N=37	
	n*	**n (%)**	**n***	**n (%)**
Subjects with any [1]				
Mild TEAE	348	31 (88.6)	299	36 (97.3)
Moderate TEAE	154	27 (77.1)	173	31 (83.8)
Severe TEAE	37	18 (51.4)	23	14 (37.8)

% = percentage of n based on N; AE = adverse event; N = number of subjects in population of interest; n* = number of AEs; n = number of subjects with AEs; TEAE = treatment-emergent adverse event.
The numbers of TEAEs in this Table does not include events with missing severity (85 cases). As per the Statistical Analysis Plan, any missing severity was left as missing and categorized as such.
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Table 14.3.2.4

また、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験の治験期間ごとに各群に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE の概要を表 38 に示した。

治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の要約を SOC、PT、投与群及び治験期間別に Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験の治験総括報告書（CSR）Addendum [Post-hoc Table 7.3.2]に示した。

連日 PE 期間中では、治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE がカプラシズマブ群の 7 名（24 件）及びプラセボ群の 2 名（5 件）に発現した。カプラシズマブ群では、各 2 名に発現した悪心、錯感覚、鼻出血及び発疹を除き、治験薬との因果関係が否定できないと判断された全ての TEAE が各 1 名に発現した。プラセボ群で認められた治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は、いずれも 1 名のみに発現し、内訳は嘔吐、注射部位内出血、疼痛、発疹及び蕁麻疹であった。

連日 PE 後期間では、治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE がカプラシズマブ群の 18 名（40 件）及びプラセボ群の 4 名（7 件）に発現した。カプラシズマブ群でよく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、鼻出血（7 名、10 件）、挫傷（4 名、5 件）、注射部位出血（2 名、3 件）、歯肉出血及び血腫（各 2 名、2 件）であった。プラセボ群に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、注射部位血腫、局所腫脹、筋骨格痛、不正子宮出血、鼻出血、咽頭血腫及び血腫（各 1 件）であった。

1 か月間の追跡調査期間中では、治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE がカプラシズマブ群の 4 名（6 件）及びプラセボ群の 1 名（2 件）に発現した。カプラシズマブ群に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病（3 名、4 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びトランスアミナーゼ増加（各 1 名、1 件）であった。

1 か月間の追跡調査期間後では、治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE がカプラシズマブ群の 1 名（2 件：筋肉痛及び脱毛症）及びプラセボ群の 1 名（1 件：歯痛）に発現した。

表 38 - Summary of TEAEs considered at least possibly related to study drug by study period in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)

	Daily PE		Post Daily PE		One month FU		After one month FU	
	Caplacizumab n* n	Placebo n* n	Caplacizumab n* n	Placebo n* n	Caplacizumab n* n	Placebo n* n	Caplacizumab n* n	Placebo n* n
Subjects with any TEAE	24 7	5 2	40 18	7 4	6 4	2 1	2 1	1 1
Subjects with any serious TEAE	5 3	0 0	2 2	0 0	5 4	0 0	0 0	0 0
Subjects with any bleeding TEAE	7 4	1 1	28 12	5 3	0 0	0 0	0 0	0 0
Subjects with any TEAE leading to drug interruption	2 1	0 0	2 2	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Subjects with any TEAE leading to death	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0

AE = adverse event; FU = Follow up; n = total number of subjects with an AE in the respective category; n* = total number of AEs in the respective category; PE = plasma exchange; TEAE = treatment-emergent adverse event.

AEs are assigned to the analysis period in which they had their onset.

Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 CSR Addendum Post-hoc Table 7.3.7

2.2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象

被験者の 5%以上に発現した SOC 及び PT 別の TEAE の要約を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 33]に示した。

両群によく見られた TEAE（SOC）は、「胃腸障害」、「神経系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「血液およびリンパ系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。

プラセボ群に比べてカプラシズマブ群で発現割合が 5%以上高かった TEAE（SOC）は、以下のとおりであった。

- 「皮膚および皮下組織障害」（カプラシズマブ群 42.9%、プラセボ群 24.3%）
- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（カプラシズマブ群 51.4%、プラセボ群 40.5%）
- 「感染症および寄生虫症」（カプラシズマブ群 45.7%、プラセボ群 35.1%）
- 「眼障害」（カプラシズマブ群 20%、プラセボ群 13.5%）
- 「生殖系および乳房障害」（カプラシズマブ群 14.3%、プラセボ群 8.1%）
- 「筋骨格系および結合組織障害」（カプラシズマブ群 48.6%、プラセボ群 43.2%）

カプラシズマブ群に比べてプラセボ群での発現割合が 5%以上高かった TEAE（SOC）は、以下のとおりであった。

- 「血液およびリンパ系障害」（プラセボ群 56.8%、カプラシズマブ群 48.6%）
- 「臨床検査」（プラセボ群 37.8%、カプラシズマブ群 31.4%）
- 「精神障害」（プラセボ群 45.9%、カプラシズマブ群 40.0%）

よく見られた重度の TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病（カプラシズマブ群 11 名［31.4%］、15 件、プラセボ群 5 名［13.5%］、5 件）、貧血（カプラシズマブ群 2 名［5.7%］、2 件、プラセボ群ではなし）及び血小板数減少（カプラシズマブ群 2 名［5.7%］、2 件、プラセボ群 1 名［2.7%］、1 件）であった。その他の全ての重度の TEAE は、カプラシズマブ群又はプラセボ群のいずれかで 1 名に発現した（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 35]）。

2.2.1.2 死亡

カプラシズマブ群では治験期間中に死亡した被験者はいなかった。プラセボ群では 2 名が治験薬投与終了後 1 か月間の追跡調査期間中に死亡した（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.3.1.1], [Section 14.3.4]）。なお、これらの死亡のうち 1 件については、転帰が死亡となった重篤な TEAE（脳出血）が治験薬投与中に発現した。

年齢 5[redacted] 歳の黒人男性被験者（プラセボ群）について、TTP の再発に対して PE を開始した（Day 1）。入院前に患者はシクロスポリンによる長期間の予防的な治療を受けており、入院期間中も継続していた。患者への PE は奏効せず、治療を強化した（交換血漿量の増加及びリツキシマブとシクロフォスファミドの投与開始）。治療にもかかわらず、患者の状態は徐々に衰弱し、LDH 値の増加と難治性の血小板減少症を伴い、腹痛と精神状態の変化が認められた。医師の判断により、Day 21 に試験中止となった。患者は、難治性の後天性 TTP により Day 23 に死亡した。

年齢 4[redacted] 歳の白人女性被験者（プラセボ群）について、初発の後天性 TTP に対して PE を開始した（Day 1）。翌日に患者は心臓障害の悪化を生じ、軽度の高血圧症、重度のフィブリノーゲン減少、重度のプロトロンビン時間減少、重度の腎障害及び重度の呼吸困難の TEAE が発現し、これらは全て後天性 TTP に関連したものと判断された。Day 11 に脳出血が発現し、重症度が重度の重篤な TEAE として報告され、治験薬投与は中止した。血液浄化療法による管理不能となり、この間、150,000/μL を上回る血小板数の回復には至らなかった（Day 11 での血小板数は 30,000/μL）。患者は挿管となり、出血に対してフィブリノーゲン、トラマドール及び濃縮血小板による治療が行われた。患者は、脳出血により Day 12 に死亡した。

本試験で発現した死亡に至った TEAE の一覧表を表 78 に示した。

2.2.1.3 その他の重篤な有害事象

SOC 及び PT 別の重篤な TEAE の要約を表 39 に示した。

よく見られた SOC 別の重篤な TEAE は、カプラシズマブ群では「血液およびリンパ系障害」、「神経系障害」、「臨床検査」及び「感染症および寄生虫症」で、プラセボ群では「血液およびリンパ系障害」、「神経系障害」及び「胃腸障害」であった。

プラセボ群に比べてカプラシズマブ群での発現割合が 5%以上高かった重篤な TEAE（SOC）は、「神経系障害」（カプラシズマブ群 14.3%、プラセボ群 8.1%）、「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」（ともにカプラシズマブ群 8.6%、プラセボ群 2.7%）、「精神障害」及び「皮膚および皮下組織障害」（ともにカプラシズマブ群 5.7%、プラセボ群 0%）であった。

カプラシズマブ群に比べてプラセボ群での発現割合が高かった重篤な TEAE（SOC）は、「胃腸障害」（カプラシズマブ群 0%、プラセボ群 8.1%）であった。

カプラシズマブ群によく見られた PT 別の重篤な TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病（13 名［37.1%］、16 件）及び浮動性めまい（2 名［5.7%］、2 件）であった。その他にはカプラシズマブ群の 2 名以上に発現した重篤な TEAE はなかった。プラセボ群によく見られた PT 別の重篤な TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病（13 名［35.1%］、17 件）であった。その他にはプラセボ群の 2 名以上に発現した重篤な TEAE はなかった。

表 39 - Summary of serious TEAEs by SOC and PT in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)

System Organ Class Preferred Term [1]	Caplacizumab (N=35) n*	 n	 (%)	Placebo (N=37) n*	 n	 (%)
Subjects with any serious TEAE [2]	44	20	(57.1)	36	19	(51.4)
血液およびリンパ系障害	17	14	(40.0)	17	13	(35.1)
血栓性血小板減少性紫斑病	16	13	(37.1)	17	13	(35.1)
貧血	1	1	(2.9)	0	0	
心臓障害	0	0		2	1	(2.7)
心房細動	0	0		1	1	(2.7)
心房粗動	0	0		1	1	(2.7)
眼障害	1	1	(2.9)	0	0	
網膜出血	1	1	(2.9)	0	0	
胃腸障害	0	0		5	3	(8.1)
腹痛	0	0		1	1	(2.7)
上腹部痛	0	0		1	1	(2.7)
嚥下障害	0	0		1	1	(2.7)
悪心	0	0		1	1	(2.7)
嘔吐	0	0		1	1	(2.7)
肝胆道系障害	1	1	(2.9)	0	0	
高トランスアミナーゼ血症	1	1	(2.9)	0	0	
感染症および寄生虫症	4	3	(8.6)	1	1	(2.7)
細菌感染	1	1	(2.9)	0	0	
筋膿瘍	1	1	(2.9)	0	0	
敗血症	1	1	(2.9)	0	0	
尿路感染	1	1	(2.9)	0	0	
医療機器関連敗血症	0	0		1	1	(2.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0		1	1	(2.7)
外傷性骨折	0	0		1	1	(2.7)
臨床検査	4	3	(8.6)	1	1	(2.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	(2.9)	0	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	(2.9)	0	0	
自己抗体検査	1	1	(2.9)	0	0	
トランスアミナーゼ上昇	1	1	(2.9)	0	0	
肝機能検査異常	0	0		1	1	(2.7)

System Organ Class Preferred Term [1]	Caplacizumab (N=35) n*	 n	 (%)	Placebo (N=37) n*	 n	 (%)
筋骨格系および結合組織障害	1	1	(2.9)	1	1	(2.7)
筋痙縮	1	1	(2.9)	0	0	
四肢痛	0	0		1	1	(2.7)
神経系障害	7	5	(14.3)	4	3	(8.1)
浮動性めまい	2	2	(5.7)	0	0	
頭痛	1	1	(2.9)	1	1	(2.7)
一過性脳虚血発作	1	1	(2.9)	1	1	(2.7)
構語障害	1	1	(2.9)	0	0	
錯感覚	1	1	(2.9)	0	0	
くも膜下出血	1	1	(2.9)	0	0	
脳出血	0	0		1	1	(2.7)
顔面不全麻痺	0	0		1	1	(2.7)
精神障害	2	2	(5.7)	0	0	
精神状態変化	1	1	(2.9)	0	0	
物質誘発性精神病性障害	1	1	(2.9)	0	0	
腎および尿路障害	0	0		1	1	(2.7)
血尿	0	0		1	1	(2.7)
生殖系および乳房障害	3	1	(2.9)	1	1	(2.7)
不正子宮出血	3	1	(2.9)	0	0	
前立腺炎	0	0		1	1	(2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	(5.7)	1	1	(2.7)
肺塞栓症	1	1	(2.9)	1	1	(2.7)
呼吸困難	1	1	(2.9)	0	0	
皮膚および皮下組織障害	2	2	(5.7)	0	0	
アレルギー性皮膚炎	1	1	(2.9)	0	0	
多汗症	1	1	(2.9)	0	0	
血管障害	0	0		1	1	(2.7)
深部静脈血栓症	0	0		1	1	(2.7)

[1] Subjects could have more than one SAE per SOC and Preferred Term. At each level (SOC and Preferred Term) a subject was counted only once if he/she experienced one or more SAE at that level.
[2] A serious TEAE was defined as an SAE with an onset date on or after the first dose of study drug.
% = percentage of n based on N; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in population; n = number of subjects with events; n* = number of events; PT = Preferred Term; SAE = serious adverse event; SOC = System Organ Class; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event
MedDRA-J 16.1
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_2110_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_2110_s_t_ser_j_i.rtf (27OCT2021 8:36)

重篤な TEAE はほとんどが中等度又は重度であり、全体では 77 件中 73 件、投与群別ではカプラシズマブ群で 42 件中 39 件、プラセボ群で 35 件中 34 件が中等度又は重度であった。約 1/3 の被験者（カプラシズマブ群 11 名［31.4%］、プラセボ群 13 名［35.1%］）に中等度の重篤な TEAE が発現した。治験責任医師によって重度と判断された重篤な TEAE が発現した被験者は、プラセボ群（11 名［29.7%］）と比較してカプラシズマブ群（15 名［42.9%］）で多かった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 38]）。

よく見られた重度と判断された重篤な TEAE の SOC は、「血液およびリンパ系障害」（カプラシズマブ群 12 名［34.3%］、15 件、プラセボ群 5 名［13.5%］、5 件）であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 38]）。

ほとんどの重篤な TEAE は、治験薬との因果関係が否定された。カプラシズマブ群の 7 名に発現した 12 件については、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。カプラシズマブ群でよく見られた治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病（1 名［2.9%］に発現した関連ありの 2 件及び 2 名［5.7%］に発現した多分関連ありの 2 件）であった。2 名以上に発現したその他の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE はなかった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 39], [Section 12.3.1.2], [Listing 16.2.7.2]）。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE は全て消失した（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Listing 16.2.7.2]）。この単盲検試験では、プラセボ群に発現した重篤な TEAE で治験薬との因果関係が否定できないと判断されたものはなかった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 39], [Section 12.3.1.2]）。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験で発現したカプラシズマブとの因果関係が否定できない SOC 及び PT 別の TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合について、Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 CSR Addendum [Table 4]に示した。

死亡及びその他の重篤な TEAE の叙述については、Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 14.3.4] に記述した。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験の各治験期間での治験薬との因果関係が否定できない全ての重篤な TEAE について、表 40 に示した。

本試験で発現した重篤な TEAE の一覧表を表 84 に示した。

表 40 - Summary of serious TEAEs at least possibly related to study drug by study period, SOC and PT in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)

	Daily PE				Post Daily PE				One month FU				After one month FU			
	Caplacizumab		Placebo		Caplacizumab		Placebo		Caplacizumab		Placebo		Caplacizumab		Placebo	
System Organ Class Preferred Term ;	n*	n	n*	n	n*	n	n*	n	n*	n	n*	n	n*	n	n*	n
血液およびリンパ系障害	1	1	0	0	0	0	0	0	4	3	0	0	0	0	0	0
貧血	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
自己抗体検査	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
くも膜下出血	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event; FU = Follow up; n = total number of subjects with an adverse event in the respective category; n* = total number of adverse events in the respective category; PE = Plasma Exchange; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event
Only TEAEs reported to be related or possibly related to study drug for any Preferred Term are presented. AEs are assigned to the analysis period in which they had their onset.
MedDRA-J 16.1
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_2110_s_t_rel_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_2110_s_t_serrel_j_i.rtf (27OCT2021 8:37)

2.2.1.4　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止又は中断に至ったTEAE（SOC及びPT別）をModule 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 40]に示した。

カプラシズマブ群の4名（11.4%）及びプラセボ群の2名（5.4%）に治験薬の投与中止に至ったTEAEが発現した。よく見られた治験薬の投与中止に至ったTEAEは、SOCが「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の事象であった（カプラシズマブ群2名［5.7%］、2件）。

治験薬の投与中断に至ったTEAEは、カプラシズマブ群の3名（8.6%）及びプラセボ群の4名（10.8%）に発現した。よく見られた治験薬の投与中断に至ったTEAEは、SOCが「神経系障害」の事象であった（カプラシズマブ群2名［5.7%］、2件、プラセボ群1名［2.7%］、1件）。

いずれの投与群でも2名以上に発現した治験薬の投与中止及び中断に至ったTEAE（PT別）はなかった。

本試験で発現した治験薬の投与中止に至ったTEAEの一覧表を表90に示した。

2.2.1.5　器官別又は症候別のTEAEの分析

臨床試験のデータベースでのPTの医学的な再調査によって、出血TEAE及び免疫関連のTEAEを特定した。それらについてそれぞれ表42及び表45に示した。

2.2.1.5.1　出血関連事象

2.2.1.5.1.1 出血関連のTEAEの事後解析

出血関連のTEAEが発現した被験者数及び割合は、カプラシズマブ群（19名［54.3%］）の方がプラセボ群（14名［37.8%］）よりも多かった（表41）。出血関連のTEAEのほとんどが軽度（カプラシズマブ群で66件中53件［80.3%］、プラセボ群で35件中31件［88.6%］）又は中等度（カプラシズマブ群で66件中11件［16.7%］、プラセボ群で35件中3件［8.6%］）であった。重度の出血関連のTEAEは、カプラシズマブ群の1名（不正子宮出血2件）及びプラセボ群の1名（脳出血1件）に発現した（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Post-hoc Post-text Table 11]）。

カプラシズマブ群によく見られた出血関連のTEAEは、鼻出血（31.4%）、歯肉出血（14.3%）、挫傷（11.4%）、点状出血（11.4%）及び血腫（11.4%）であった。いずれも軽度又は中等度の事象であった。プラセボ群によく見られた出血関連のTEAEは鼻出血及び血腫で、発現割合はともに10.8%であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Post-hoc Post-text Table 11]）。

表 41 - Treatment-emergent bleeding events by SOC and PT in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) - Post-hoc analysis (safety population)

	Caplacizumab (N=35)			Placebo (N=37)		
System Organ Class Preferred Term	**n***	**n**	**(%)**	**n***	**n**	**(%)**
Subjects with any bleeding TEAE	66	19	(54.3)	35	14	(37.8)
眼障害	1	1	(2.9)	1	1	(2.7)
結膜出血	0	0		1	1	(2.7)
網膜出血	1	1	(2.9)	0	0	
胃腸障害	8	6	(17.1)	6	6	(16.2)
歯肉出血	6	5	(14.3)	2	2	(5.4)
吐血	0	0		1	1	(2.7)
血便排泄	0	0		1	1	(2.7)
痔出血	1	1	(2.9)	0	0	
口唇出血	0	0		1	1	(2.7)
直腸出血	1	1	(2.9)	0	0	
舌出血	0	0		1	1	(2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	4	(11.4)	4	4	(10.8)
カテーテル留置部位出血	1	1	(2.9)	0	0	
注射部位内出血	0	0		2	2	(5.4)
注射部位血腫	0	0		1	1	(2.7)
注射部位出血	6	3	(8.6)	1	1	(2.7)
血管穿刺部位血腫	1	1	(2.9)	0	0	
傷害、中毒および処置合併症	8	4	(11.4)	2	2	(5.4)
挫傷	8	4	(11.4)	2	2	(5.4)
筋骨格系および結合組織障害	1	1	(2.9)	0	0	
筋肉内出血	1	1	(2.9)	0	0	
神経系障害	1	1	(2.9)	2	2	(5.4)
脳出血	0	0		1	1	(2.7)
出血性卒中	0	0		1	1	(2.7)
くも膜下出血	1	1	(2.9)	0	0	
腎および尿路障害	1	1	(2.9)	3	2	(5.4)
血尿	1	1	(2.9)	3	2	(5.4)
生殖系および乳房障害	9	4	(11.4)	2	2	(5.4)
月経過多	2	2	(5.7)	0	0	
不正子宮出血	4	1	(2.9)	2	2	(5.4)
腟出血	3	1	(2.9)	0	0	

System Organ Class Preferred Term	Caplacizumab (N=35) n*	 n	 (%)	Placebo (N=37) n*	 n	 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	12	(34.3)	9	4	(10.8)
鼻出血	16	11	(31.4)	8	4	(10.8)
喀血	1	1	(2.9)	0	0	
咽頭血腫	0	0		1	1	(2.7)
皮膚および皮下組織障害	6	6	(17.1)	2	2	(5.4)
血性水疱	1	1	(2.9)	0	0	
斑状出血	1	1	(2.9)	2	2	(5.4)
点状出血	4	4	(11.4)	0	0	
血管障害	6	6	(17.1)	4	4	(10.8)
血腫	4	4	(11.4)	4	4	(10.8)
出血	1	1	(2.9)	0	0	
腹腔内血腫	1	1	(2.9)	0	0	

[1] Subjects could have > 1 AE per SOC and Preferred Term. At each level (SOC and Preferred Term) a subject was counted only once if he/she experienced >= 1 AE at that level.
% = percentage of n based on N; AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in population; n* = number of events; n = number of subjects with events; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event
MedDRA-J 16.1
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_2110_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_2110_s_t_bleed_j_i.rtf (27OCT2021 8:36)

カプラシズマブ群では、2名にカプラシズマブとの因果関係が否定できないと判断された出血関連の重篤な TEAE 各 1 件（くも膜下出血及び不正子宮出血）が発現した。

プラセボ群では、1 名に死亡に至った重篤な出血関連の TEAE（脳出血）が発現した。

上記の事象とは別に、プラセボ群の 1 名に出血関連の重篤な TEAE（血尿）が発現した。この事象は中等度で、治験薬との因果関係は否定できると判断された（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.3.1.3.2]）。

治験期間、SOC 及び PT 別の治験薬との因果関係が否定できない全ての出血関連の TEAE を表 42 に示した。なお、これらの結果は、本試験が単盲検であることによる影響の可能性があると考えられる。

表 42 - Summary of treatment-emergent bleeding events at least possibly related to study drug by study period, SOC and PT in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)

	Daily PE				Post Daily PE				One month FU				After one month FU			
	Caplacizumab		Placebo		Caplacizumab		Placebo		Caplacizumab		Placebo		Caplacizumab		Placebo	
System Organ Class Preferred Term	n*	n	n*	n	n*	n	n*	n	n*	n	n*	n	n*	n	n*	n
胃腸障害	1	1	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	1	1	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位内出血	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位血腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位出血	1	1	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0	0	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	1	1	0	0	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
くも膜下出血	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1	1	0	0	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腟出血	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0	0	10	7	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	2	2	0	0	10	7	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭血腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Daily PE				Post Daily PE				One month FU				After one month FU			
	Caplacizumab		Placebo		Caplacizumab		Placebo		Caplacizumab		Placebo		Caplacizumab		Placebo	
System Organ Class Preferred Term	**n***	**n**	**n***	**n**	**n***	**n**	**n***	**n**	**n***	**n**	**n***	**n**	**n***	**n**	**n***	**n**
斑状出血	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	3	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫	0	0	0	0	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腹腔内血腫	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event; FU = Follow up; n = total number of subjects with an AE in the respective category; n* = number of events; PE = Plasma Exchange; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Only TEAEs reported to be related or possibly related to study drug for any Preferred Term are presented. AEs are assigned to the analysis period in which they had their onset
MedDRA-J 16.1
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_2110_s_t_rel_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_2110_s_t_bleedrel_j_i.rtf (27OCT2021 8:37)

2.2.1.5.1.2 臨床的に重要な出血

臨床的に重要な出血は、カプラシズマブの薬理作用に基づく主要な潜在リスクである。治験責任医師には連日 PE 期間中、連日 PE 期間の初日、最終 PE 終了後 30 日までの毎週、及び追跡調査の来院ごとに臨床的に重要な出血が発現していないか、また内科的／外科的治療を必要としないかを評価するよう求めた（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 9.5.1.2.5.1]）。

TEAE として発現した臨床的に重要な出血については、2.2.1.5.1.1 項に記述した。安全性解析対象集団でのベースライン及び連日 PE 期間中の Day 1～Day 7 に発現した臨床的に重要な出血の要約を表 43 に示した。連日 PE 期間の第 1 週では、臨床的に重要な出血の発現割合はカプラシズマブ群の方がプラセボ群に比べて高かった。

連日 PE 期間の Day 5 及び Day 6 に発現した不正子宮出血に対して内科的治療を必要としたカプラシズマブ群の 1 名及び Day 18 に発現した吐血に対して内科的治療（エソメプラゾール）を必要としたプラセボ群の 1 名（連日 PE 期間の Day 18～Day 27）を除き、連日 PE 期間の第 1 週に発現した臨床的に重要な出血のほとんどは内科的及び外科的治療を必要としなかった。この吐血事象は軽度の非重篤な TEAE として発現し、後遺症を伴わず消失した。

連日 PE 期間終了後の 30 日間では、カプラシズマブ群の 5 名及びプラセボ群の 2 名に臨床的に重要な出血が発現した。このうちの 2 名については、鼻出血（カプラシズマブ群）及び血尿（プラセボ群）の出血関連の TEAE に対して内科的治療を必要とした。

いずれの投与群でも追跡調査期間の 1、2、3、6 及び 12 か月間に臨床的に重要な出血が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.5.4.1]）。

表 43 - Summary of clinically relevant bleeding at baseline and during Days 1 to 7 of daily plasma exchange in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)

			Caplacizumab N=35 n (%)	Placebo N=37 n (%)
Baseline	Clinically Relevant Bleeding	Yes	1 (2.9)	0
		No	34 (97.1)	37 (100.0)
Daily PE Period: Day 1	Clinically Relevant Bleeding	Yes	3 (8.6)	1 (2.7)
		No	21 (60.0)	17 (45.9)
Daily PE Period: Day 2	Clinically Relevant Bleeding	Yes	5 (14.3)	1 (2.7)
		No	26 (74.3)	34 (91.9)
Daily PE Period: Day 3	Clinically Relevant Bleeding	Yes	4 (11.4)	1 (2.7)
		No	28 (80.0)	34 (91.9)
Daily PE Period: Day 4	Clinically Relevant Bleeding	Yes	3 (8.6)	1 (2.7)
		No	27 (77.1)	32 (86.5)
Daily PE Period: Day 5	Clinically Relevant Bleeding	Yes	3 (8.6)	0
		No	23 (65.7)	28 (75.7)
Daily PE Period: Day 6	Clinically Relevant Bleeding	Yes	3 (8.6)	0
		No	15 (42.9)	21 (56.8)
Daily PE Period: Day 7	Clinically Relevant Bleeding	Yes	0	0
		No	10 (28.6)	12 (32.4)

Baseline is defined as the last assessment available prior to first administration of study drug.
% = percentage based on N; N=number of subjects in population; n=number of subjects with data available; PE=plasma exchange
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Table 14.3.7.1

2.2.1.5.1.2.1 免疫性血小板減少性紫斑病出血スコア修正版

ITP 出血スコアの修正版（10 項目それぞれの出血のグレードに基づいて 0～2 でスコアをつける；最大スコアは 20 となる）を用いて出血を評価した。ベースライン及びベースライン後の各評価時点での修正ITP出血合計スコアの要約を表 44 に示した。ベースラインでの合計スコアの平均値及び中央値は、両群ともに低かった（ほとんどの被験者でほとんど又は全く出血しなかったことを示す）。概して、連日 PE 期間の第 1 週では両群ともに修正 ITP 出血合計スコアの平均値は Day 1 から Day 7 にかけて減少した。以降の連日 PE 期間では得られたデータが少数であったため、表 44 には要約統計量が示されていない。連日 PE 後期間中でのスコアの平均値はほとんどの時点で低かったが、個々の被験者での変化を反映した僅かな増加が見られた（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.5.4.2.1]）。

ITP 出血スコア修正版の 10 項目のうち、皮膚の点状出血、斑状出血及び尿出血の事象については、以下のとおり、ベースライン及び連日 PE 期間の第 1 週に最も発現割合が高かった。

- 皮膚の点状出血は、ベースラインではカプラシズマブ群の 21 名及びプラセボ群の 16 名に発現した。連日 PE 期間の初日では、皮膚の点状出血が発現した被験者数はカプラシズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 5 名及び 4 名に減少した。追跡調査の 1 か月間では、カプラシズマブ群の 1 名に散在性の点状出血が認められた。
- 皮膚の斑状出血は、ベースラインではカプラシズマブ群の 24 名及びプラセボ群の 16 名に発現した。連日 PE 期間の初日では、皮膚の斑状出血が発現した被験者数はカプラシズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 11 名及び 15 名に減少した。追跡調査の 1 か月間では更なる減少が認められ、カプラシズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 3 名及び 1 名となった。
- 尿出血の事象は、ベースラインではカプラシズマブ群の 2 名及びプラセボ群の 2 名に発現した。連日 PE 期間の初日では、肉眼的な血尿がカプラシズマブ群の 1 名及びプラセボ群の 1 名に発現した。追跡調査の 1 か月間では、カプラシズマブ群及びプラセボ群で肉眼的な血尿が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.5.4.2.2]）。

TEAE として発現した臨床的に重要な出血事象については、2.2.1.5.1.1 項に記述した。

出血事象はおおむね消失し、いずれかの投与群で追跡調査の 1 か月間に皮膚の点状出血及び／又は斑状出血が発現した被験者は 10%未満であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.5.4.2.2]）。

表 44 - Summary of modified immune thrombocytopenic purpura bleeding scores (Total score) in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)

		Caplacizumab N=35	Placebo N=37
Baseline	n	32	37
	Mean	2.3	1.6
	SD	1.48	1.53
	Median	2.0	1.0
	Min, Max	0, 6	0, 7
Treatment Phase: Daily PE Period: Day 1	n	16	12
	Mean	2.0	1.2
	SD	1.37	0.72
	Median	2.0	1.0
	Min, Max	0, 5	0, 2
Treatment Phase: Daily PE Period: Day 2	n	32	36
	Mean	2.0	1.3
	SD	1.61	1.14
	Median	2.0	1.0
	Min, Max	0, 6	0, 5
Treatment Phase: Daily PE Period: Day 3	n	32	36
	Mean	1.6	1.1
	SD	1.41	0.96
	Median	2.0	1.0
	Min, Max	0, 4	0, 4
Treatment Phase: Daily PE Period: Day 4	n	31	33
	Mean	1.2	1.0
	SD	1.21	0.95
	Median	1.0	1.0
	Min, Max	0, 4	0, 3
Treatment Phase: Daily PE Period: Day 5	n	26	29
	Mean	1.2	0.7
	SD	1.38	0.75
	Median	1.0	1.0
	Min, Max	0, 5	0, 2
Treatment Phase: Daily PE Period: Day 6	n	19	22
	Mean	1.7	0.5
	SD	1.69	0.60
	Median	2.0	0.0
	Min, Max	0, 5	0, 2
Treatment Phase: Daily PE Period: Day 7	n	11	14
	Mean	1.4	0.9
	SD	1.50	1.23
	Median	1.0	0.5
	Min, Max	0, 4	0, 4

		Caplacizumab N=35	Placebo N=37
Treatment Phase: First Day after Daily PE	n	32	33
	Mean	1.1	0.6
	SD	1.67	0.70
	Median	0.0	1.0
	Min, Max	0, 6	0, 2
1 Month Follow-Up	n	31	31
	Mean	0.1	0.1
	SD	0.43	0.43
	Median	0.0	0.0
	Min, Max	0, 2	0, 2

Note: Baseline was defined as the last assessment available prior to first administration of study drug.
Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in population; n = number of subjects with data available;
PE = plasma exchange; SD = Standard Deviation
Source : Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Table 14.3.7.2.2

2.2.1.5.2 免疫関連の TEAE（事後解析）

何らかの免疫関連の TEAE が発現した被験者数及び割合は、カプラシズマブ群（17 名［48.6%］）の方がプラセボ群（12 名［32.4%］）よりも多かった（表 45）。免疫関連の TEAE のほとんどが軽度（カプラシズマブ群：39 件中 28 件［71.8%］、プラセボ群：26 件中 15 件［57.7%］）又は中等度（カプラシズマブ群 : 39 件中 9 件［23.1%］、プラセボ群 : 26 件中 11 件［42.3%］）であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Post-hoc Post-text Table 12]）。

よく見られた免疫関連の TEAE は、「皮膚および皮下組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「傷害、中毒および処置合併症」の SOC に該当するものであった。その他の免疫関連の TEAE で 2 名以上に発現したものはなかった。

カプラシズマブ群によく見られた TEAE（PT）は、輸血反応、そう痒症及び蕁麻疹（それぞれ 11.4%）であった。プラセボ群によく見られた TEAE（PT）は、発疹（10.8%）、そう痒症及び蕁麻疹（それぞれ 8.1%）であった。局所腫脹の発現割合は、プラセボ群（5.4%）の方がカプラシズマブ群（0%）よりも顕著に（5%以上）高かった（表 45 ）。

非重篤な 2 件のワクチン接種部位反応が PE 期間中のカプラシズマブ群の 1 名に発現し、いずれの事象も重度で治験薬との因果関係は否定された。また、この被験者には重篤な TEAE であるアレルギー性皮膚炎が PE 期間中に発現し、中等度で治験薬との因果関係が否定できないと判断された。その他の免疫関連の重篤な TEAE は発現しなかった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.3.1.3.3]）。

表 45 - Treatment-emergent immune-related events by SOC and PT in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)

	Caplacizumab (N=35)			Placebo (N=37)		
System Organ Class Preferred Term [1]	**n***	**n**	**(%)**	**n***	**n**	**(%)**
Subjects with any immune-related TEAE	39	17	(48.6)	26	12	(32.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	7	5	(14.3)	3	3	(8.1)
カテーテル留置部位紅斑	1	1	(2.9)	0	0	
カテーテル留置部位炎症	1	1	(2.9)	0	0	
カテーテル留置部位浮腫	1	1	(2.9)	0	0	
注射部位そう痒感	1	1	(2.9)	0	0	
注射部位熱感	1	1	(2.9)	0	0	
局所腫脹	0	0		2	2	(5.4)
浮腫	1	1	(2.9)	1	1	(2.7)
ワクチン接種部位反応	1	1	(2.9)	0	0	
免疫系障害	1	1	(2.9)	3	2	(5.4)
アレルギー性浮腫	0	0		1	1	(2.7)
薬物過敏症	1	1	(2.9)	0	0	
過敏症	0	0		1	1	(2.7)
血清病	0	0		1	1	(2.7)
傷害、中毒および処置合併症	9	5	(14.3)	3	2	(5.4)
輸血反応	8	4	(11.4)	3	2	(5.4)
ワクチン接種合併症	1	1	(2.9)	0	0	
皮膚および皮下組織障害	22	13	(37.1)	17	7	(18.9)
アレルギー性皮膚炎	1	1	(2.9)	0	0	
薬疹	1	1	(2.9)	0	0	
湿疹	1	1	(2.9)	0	0	
紅斑	2	2	(5.7)	2	1	(2.7)
手掌紅斑	0	0		1	1	(2.7)
そう痒症	4	4	(11.4)	5	3	(8.1)
全身性そう痒症	1	1	(2.9)	0	0	
発疹	6	3	(8.6)	4	4	(10.8)
蕁麻疹	6	4	(11.4)	5	3	(8.1)

[1] Subjects could have > 1 AE per SOC and Preferred Term. At each level (SOC and Preferred Term) a subject was counted only once if he/she experienced >= 1 AE at that level.
% = percentage of n based on N; AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in population; n* = number of events; n = number of subjects with events; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event
MedDRA-J 16.1
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_2110_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_2110_s_t_immurel_j_i.rtf (27OCT2021 8:36)

2.2.1.5.3 重大な血栓塞栓性 TEAE（事後解析）

重大な血栓塞栓性事象の発現に及ぼすカプラシズマブ投与の影響に関して実施した事後解析結果を臨床的有効性（本申請資料の Module [2.7.3]）に示した。

2.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験

2.2.2.1 全般的な安全性

ALX0681-C301（HERCULES）試験の異なる投与群での TEAE について、以下のとおり分析を行った（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.2]）。

- DB カプラシズマブ群（カプラシズマブ投与にランダム化された被験者）: OL 期間のない被験者については DB 期間中又は追跡調査期間中に発現した事象。OL 期間のある被験者については DB 期間中に発現した事象のみ
- DB プラセボ群（プラセボ投与にランダム化された被験者）: OL 期間のない被験者については DB 期間中又は追跡調査期間中に発現した事象。OL 期間のある被験者については DB 期間中に発現した事象のみ
- OL カプラシズマブ群（OL 期間のある全ての被験者）：OL 期間中又は追跡調査期間中に発現した事象
- 全カプラシズマブ群（カプラシズマブを 1 回以上投与された全ての被験者）：カプラシズマブ投与にランダム化されて OL 期間のない被験者については DB 期間中又は追跡調査期間中に発現した事象。カプラシズマブ投与にランダム化されて OL 期間のある被験者については DB 期間中、OL 期間中又は追跡調査期間中に発現した事象。プラセボ投与にランダム化されて OL 期間のある被験者については OL 期間中又は追跡調査期間中に発現した事象

ALX0681-C301（HERCULES）試験の全治験期間中に DB カプラシズマブ群及び DB プラセボ群に発現した TEAE の概要を表 46 に示した。

本治験期間中、ほとんどの被験者に TEAE が発現した。DB カプラシズマブ群では 69 名（97.2%）に 571 件の TEAE が発現し、プラセボ群では 71 名（97.3%）に 532 件の TEAE が発現した。

全治験期間中での治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、DB カプラシズマブ群（57.7%［41/71 名］、101 件）の方がプラセボ群（43.8%［32/73 名］、64 件）に比べて高かった。

本試験では、死亡に至った TEAE が DB カプラシズマブ群の 1 名（1.4%）（治験薬を使用していない追跡調査期間中）及びプラセボ群の 3 名（4.1%）（全て全治験薬投与期間中）の合計 4 名に発現した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [12.3.1]）。

全治験期間中での重篤な TEAE の発現割合は、DB カプラシズマブ群（39.4%［28/71 名］、40 件）の方がプラセボ群（53.4%［39/73 名］、50 件）に比べて低かった。治験実施計画書に従って、TTP の

再発を重篤な TEAE として報告する必要があり、これらが DB プラセボ群での重篤な TEAE の主な要因であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.2.1]）。

DB カプラシズマブ群の 10 名（14.1%）及び DB プラセボ群の 4 名（5.5%）に発現した重篤な TEAE ついては、治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

DB カプラシズマブ群の 5 名（7.0%）及び DB プラセボ群の 9 名（12.3%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。

出血はカプラシズマブの薬理作用に基づく潜在的なリスクであるため、治験実施計画書では出血 TEAE を特に注目すべき TEAE と規定した。出血 TEAE（MedDRA 標準検索式［SMQ］20000039「出血関連用語[臨床検査用語を除く]」に基づいて定義）は、全治験期間中に DB カプラシズマブ群の 49 名（69.0%）及び DB プラセボ群の 49 名（67.1%）に発現した。なお、これらの結果は、確定した SMQ では血栓性血小板減少性紫斑病の PT が該当することによる影響を受けている。血栓性血小板減少性紫斑病は、DB カプラシズマブ群の 9 名（12.7%）及び DB プラセボ群の 29 名（39.7%）に発現した。

出血 TEAE については、発現した事象の治験責任医師による評価に基づく収集も行い、治験責任医師は、本事象が出血傾向の増大を示唆すると考えられるか否かを明らかにした。本データに基づいた出血 TEAE は、全治験期間中に、DB カプラシズマブ群の 47 名（66.2%）及び DB プラセボ群の 36 名（49.3%）に発現した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.2.1]）。出血 TEAE については、2.2.2.4.2 項で詳細に記述した。

表 46 - Overview of TEAEs during the overall study period in Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)

Description	Double-Blind Caplacizumab (N = 71)		Double-Blind Placebo (N = 73)	
	Number of subjects (%)	Number of events	Number of subjects (%)	Number of events
At least one TEAE	69 (97.2)	571	71 (97.3)	532
At least one SAE	28 (39.4)	40	39 (53.4)	50
At least one TEAE leading to death	1 (1.4) [a]	1	3 (4.1)	4
At least one TEAE for which the study drug was withdrawn	5 (7.0)	5	9 (12.3)	9
At least one TEAE that was considered at least possibly treatment-related	41 (57.7)	101	32 (43.8)	64
At least one SAE that was considered at least possibly treatment-related	10 (14.1)	11	4 (5.5)	4
At least one bleeding event (SMQ “Haemorrhage”)	49 (69.0)	130	49 (67.1)	92
At least one bleeding event (CRF documented event with increased bleeding tendency)	47 (66.2)	120	36 (49.3)	64

N = total number of subjects in treatment group; CRF = case report form; SAE = serious adverse event; SMQ = Standardised MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Percentage was calculated using the number of subjects in the Safety Population as the denominator.
[a] The event occurred during the Follow-up Period, off active treatment, and was assessed by the Investigator as not related to study drug.
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.3.1.1

全治験期間中にOLカプラシズマブ群及び全カプラシズマブ群に発現したTEAEの概要を表47に示した。

OLカプラシズマブ群（28名）に発現したTEAEの特徴は、DBカプラシズマブ群に発現したものと同様であった。

OLカプラシズマブ群では、25名（89.3%）にTEAEが発現し、うち20名（71.4%）には治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAEが発現した。

OLカプラシズマブ群では死亡はなかった。重篤なTEAEは、OLカプラシズマブ群の7名（25.0%）に発現し、うち2名（7.1%）には治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤なTEAEが発現した。

OLカプラシズマブ群では、治験薬の投与中止に至ったTEAEが1名（3.6%）に発現した。この事象はTTPの再発であり、治験実施計画書に従って治験薬の投与中止を必要とした（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.3.1]）。

表 47 - Overview of TEAEs during open-label caplacizumab treatment and for the total caplacizumab group in Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)

Description	Open-label Caplacizumab (N = 28)		Total Caplacizumab (N = 97)	
	Number of subjects (%)	Number of events	Number of subjects (%)	Number of events
At least one TEAE	25 (89.3)	243	92 (94.8)	814
At least one SAE	7 (25.0)	8	34 (35.1)	48
At least one TEAE leading to death	0	0	1 (1.0)	1
At least one TEAE for which the study drug was withdrawn	1 (3.6)	1	6 (6.2)	6
At least one TEAE that was considered at least possibly treatment-related	20 (71.4)	60	60 (61.9)	161
At least one SAE that was considered at least possibly treatment-related	2 (7.1)	2	12 (12.4)	13
At least one bleeding event (SMQ “Haemorrhage”)	22 (78.6)	68	69 (71.1)	198
At least one bleeding event (CRF documented event with increased bleeding tendency)	21 (75.0)	63	67 (69.1)	183

N = total number of subjects in treatment group; CRF = case report form; SAE = serious adverse event; SMQ = Standardised MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Percentage was calculated using the number of subjects in the Safety Population as the denominator.
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.3.1.1

2.2.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

全治験期間中において、いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた SOC 及び PT 別の TEAE の要約を表 48 に示した。

両群によく見られた TEAE は、「胃腸障害」、「神経系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「血液およびリンパ系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SOC に該当する事象であった。

DB プラセボ群に比べて DB カプラシズマブ群で発現割合が 5%以上高かった TEAE（SOC）は、以下のとおりであった。

- 「胃腸障害」（DB カプラシズマブ群 50.7%、DB プラセボ群 37.0%）
- 「神経系障害」（DB カプラシズマブ群 45.1%、DB プラセボ群 37.0%）
- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（DB カプラシズマブ群 45.1%、DB プラセボ群 19.2%）
- 「感染症および寄生虫症」（DB カプラシズマブ群 35.2%、DB プラセボ群 21.9%）
- 「生殖系および乳房障害」（DB カプラシズマブ群 16.9%、DB プラセボ群 5.5%）

DB カプラシズマブ群に比べて DB プラセボ群で発現割合が 5%以上高かった TEAE（SOC）は、以下のとおりであった。

- 「血液およびリンパ系障害」（DB カプラシズマブ群 21.1%、DB プラセボ群 47.9%）
- 「皮膚および皮下組織障害」（DB カプラシズマブ群 32.4%、DB プラセボ群 38.4%）
- 「代謝および栄養障害」（DB カプラシズマブ群 21.1%、DB プラセボ群 35.6%）
- 「精神障害」（DB カプラシズマブ群 22.5%、DB プラセボ群 30.1%）
- 「傷害、中毒および処置合併症」（DB カプラシズマブ群 15.5%、DB プラセボ群 24.7%）

DB カプラシズマブ群でよく見られた TEAE（PT）は、鼻出血（32.4%）、頭痛（22.5%）及び歯肉出血（18.3%）であった。一方、DB プラセボ群でよく見られた TEAE（PT）は、血栓性血小板減少性紫斑病（39.7%）、低カリウム血症（19.2%）及び挫傷（13.7%）であった。

DB カプラシズマブ群に発現した鼻出血及び頭痛の発現割合は、連日 PE 期間（鼻出血：12.7%［9 名］、頭痛：4.2%［3 名］）に比べて、連日 PE 後期間（鼻出血：23.1%［15 名］、頭痛：16.9%［11 名］）の方が高かった。逆に、DB カプラシズマブ群に発現した蕁麻疹は、連日 PE 期間中にのみ認められた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.2.2.2]）。

OL カプラシズマブ群でよく見られた TEAE（PT）は、カテーテル留置部位出血（28.6%）、頭痛（21.4%）及び鼻出血（17.9%）であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.2.2.1], [Table 39]）。

表 48 - Most common (at least in 5% of the subjects in any group) TEAEs by SOC and PT during the overall study period of Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)

	Double-Blind Caplacizumab (N=71)		Double-Blind Placebo (N=73)	
System Organ Class Preferred Term [1]	**Number of subjects (%)**	**Number of events**	**Number of subjects (%)**	**Number of events**
At least one TEAE	69 (97.2)	571	71 (97.3)	532
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (52.1)	73	36 (49.3)	65
カテーテル留置部位出血	5 (7.0)	6	5 (6.8)	5
疲労	10 (14.1)	10	6 (8.2)	6
発熱	10 (14.1)	12	6 (8.2)	6
無力症	3 (4.2)	4	4 (5.5)	4
末梢性浮腫	4 (5.6)	4	7 (9.6)	8
疼痛	4 (5.6)	7	1 (1.4)	1
胸痛	1 (1.4)	1	5 (6.8)	6
注射部位疼痛	1 (1.4)	1	4 (5.5)	4
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.4)	1	5 (6.8)	5
胃腸障害	36 (50.7)	72	27 (37.0)	49
歯肉出血	13 (18.3)	14	1 (1.4)	1
悪心	10 (14.1)	12	7 (9.6)	8
便秘	7 (9.9)	7	5 (6.8)	6

System Organ Class Preferred Term [1]	Double-Blind Caplacizumab (N=71) Number of subjects (%)	 Number of events	Double-Blind Placebo (N=73) Number of subjects (%)	 Number of events
下痢	7 (9.9)	7	5 (6.8)	5
腹痛	5 (7.0)	5	4 (5.5)	4
嘔吐	3 (4.2)	3	4 (5.5)	5
神経系障害	32 (45.1)	61	27 (37.0)	55
頭痛	16 (22.5)	20	6 (8.2)	10
浮動性めまい	7 (9.9)	8	8 (11.0)	8
錯感覚	8 (11.3)	9	6 (8.2)	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (45.1)	63	14 (19.2)	17
鼻出血	23 (32.4)	36	2 (2.7)	2
呼吸困難	7 (9.9)	10	2 (2.7)	2
皮膚および皮下組織障害	23 (32.4)	39	28 (38.4)	46
蕁麻疹	12 (16.9)	14	5 (6.8)	8
発疹	5 (7.0)	6	9 (12.3)	11
点状出血	4 (5.6)	4	5 (6.8)	5
そう痒症	5 (7.0)	6	6 (8.2)	6
斑状出血	2 (2.8)	2	4 (5.5)	4
感染症および寄生虫症	25 (35.2)	38	16 (21.9)	29
尿路感染	4 (5.6)	4	4 (5.5)	4
ウイルス性上気道感染	4 (5.6)	4	0	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (28.2)	35	20 (27.4)	24
関節痛	4 (5.6)	4	3 (4.1)	3
背部痛	5 (7.0)	5	3 (4.1)	3
筋力低下	4 (5.6)	5	2 (2.7)	2
四肢痛	4 (5.6)	6	6 (8.2)	7
血液およびリンパ系障害	15 (21.1)	17	35 (47.9)	40
血栓性血小板減少性紫斑病	9 (12.7)	10	29 (39.7)	29
貧血	4 (5.6)	4	6 (8.2)	9
血管障害	15 (21.1)	20	14 (19.2)	17
高血圧	4 (5.6)	4	8 (11.0)	8
低血圧	4 (5.6)	4	2 (2.7)	3
代謝および栄養障害	15 (21.1)	25	26 (35.6)	38
低カリウム血症	6 (8.5)	6	14 (19.2)	15
高血糖	4 (5.6)	5	4 (5.5)	4
低カルシウム血症	1 (1.4)	1	5 (6.8)	8

System Organ Class Preferred Term [1]	Double-Blind Caplacizumab (N=71) Number of subjects (%)	 Number of events	Double-Blind Placebo (N=73) Number of subjects (%)	 Number of events
精神障害	16 (22.5)	21	22 (30.1)	27
不眠症	6 (8.5)	7	8 (11.0)	8
激越	5 (7.0)	6	4 (5.5)	4
不安	4 (5.6)	4	6 (8.2)	6
心臓障害	16 (22.5)	20	14 (19.2)	21
洞性頻脈	4 (5.6)	4	3 (4.1)	5
頻脈	2 (2.8)	2	4 (5.5)	4
傷害、中毒および処置合併症	11 (15.5)	13	18 (24.7)	33
挫傷	5 (7.0)	7	10 (13.7)	24
臨床検査	10 (14.1)	23	12 (16.4)	33
生殖系および乳房障害	12 (16.9)	16	4 (5.5)	4
腟出血	4 (5.6)	5	2 (2.7)	2
腎および尿路障害	8 (11.3)	12	11 (15.1)	14
血尿	5 (7.0)	7	2 (2.7)	2
眼障害	8 (11.3)	11	7 (9.6)	9
霧視	5 (7.0)	6	5 (6.8)	5

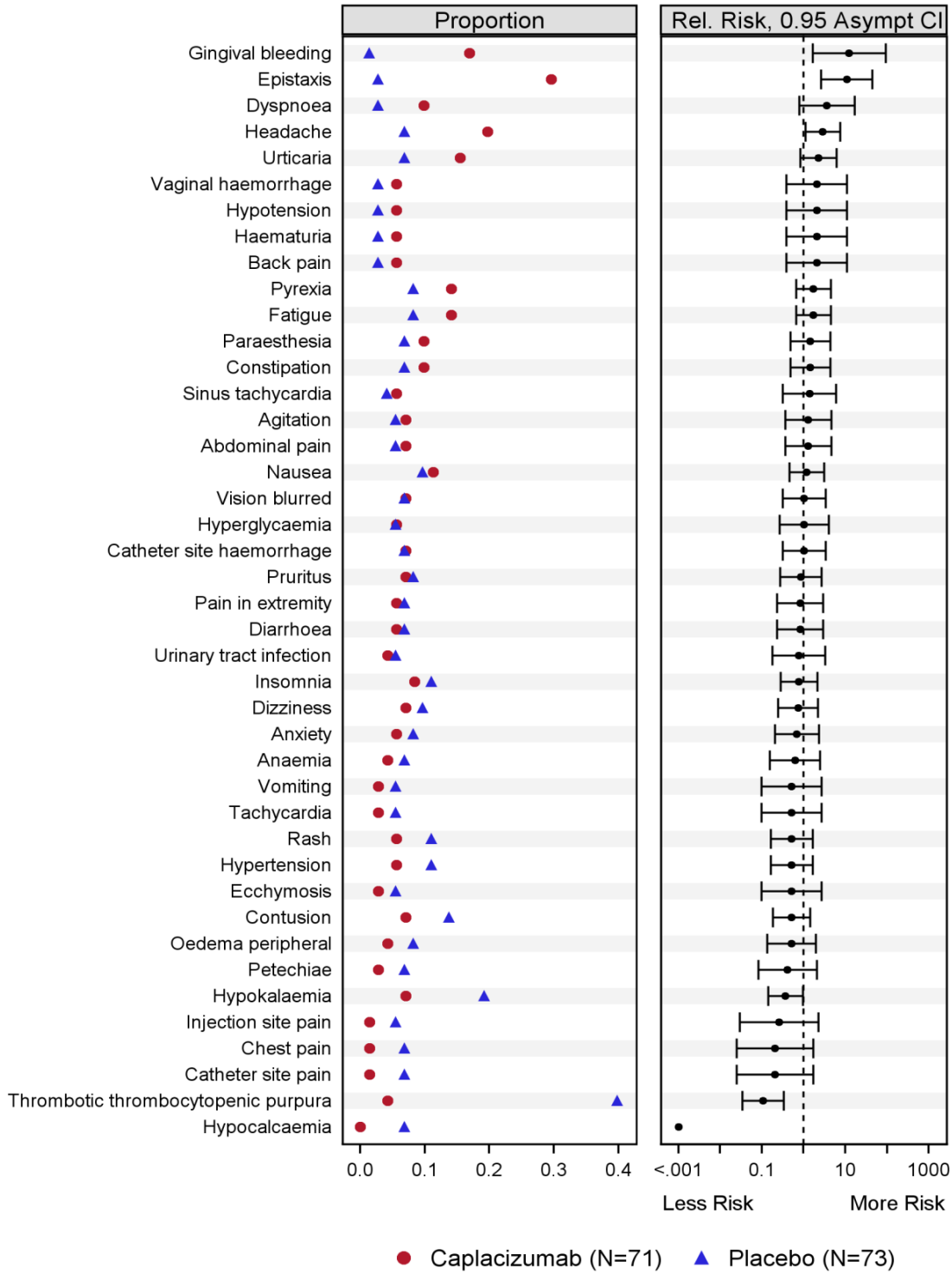
N = total number of subjects in treatment group; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Percentage was calculated using the number of subjects in the Safety Population as the denominator.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_p5_j_i.rtf (27OCT2021 8:39)

DB 期間中にいずれかの群又は全体で 5%以上の被験者に発現した TEAE の概要を、プラセボ群を対照とした相対リスクにより並び替えて、図 1 に示した。各群での事象の発現割合、相対リスク及びその 95%信頼区間（CI）（対数スケールで表示）を示した。

この解析に基づき、プラセボ群に比べてカプラシズマブ群でより発現しやすい（該当する CI の下限値が 1 を上回る）TEAE は、歯肉出血、鼻出血及び頭痛のみであることが明らかとなった。

プラセボ群に比べてカプラシズマブ群で発現するリスクが低い TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病及び低カリウム血症であった。

図 1 - Treatment-emergent adverse events occurring in at least 5% of subjects by relative risk - Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)



CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in treatment group
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Figure 14.3.1.1

2.2.2.1.2 TEAE の重症度

全治験期間中に発現した多くの TEAE の重症度は軽度であった（DB カプラシズマブ群 39.4%［28/71 名］、DB プラセボ群 37.0%［27/73 名］）。中等度の TEAE の発現割合は、DB カプラシズマブ群（36.6%［26/71 名］）の方が DB プラセボ群（27.4%［20/73 名］）に比べて高かった。重度の TEAE の発現割合は、DB プラセボ群（32.9%［24/73 名］）の方が DB カプラシズマブ群（21.1%［15/71 名］）に比べて高かった。

重度の TEAE の発現割合が高かった SOC は、以下のとおりであった。

- 「血液およびリンパ系障害」（DB カプラシズマブ群 5.6%［4/71 名］、DB プラセボ群 16.4%［12/73 名］）
- 「神経系障害」（DB カプラシズマブ群 2.8%［2/71 名］、DB プラセボ群 5.5%［4/73 名］）

発現割合が高かった重度の TEAE（PT）は血栓性血小板減少性紫斑病（DB カプラシズマブ群 5.6%［4/71 名］、DB プラセボ群 15.1%［11/73 名］であった。その他の重度の TEAE は、DB カプラシズマブ群又はDBプラセボ群のいずれか1名に認められた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 40], [Table 14.3.1.3]）。

2.2.2.1.3 治験薬との因果関係が否定できない TEAE

全治験期間中では、治験薬との因果関係が否定できないTEAEはDBカプラシズマブ群の41名（57.7%）及び DB プラセボ群の 32 名（43.8%）に発現した。

よく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、以下のとおりであった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 41], [Table 14.3.1.7]）。

- 鼻出血（DB カプラシズマブ群 17 名［23.9%］、DB プラセボ群 1 名［1.4%］）
- 歯肉出血（DB カプラシズマブ群 8 名［11.3%］、DB プラセボ群ではなし）
- 挫傷（DB カプラシズマブ群 5 名［7.0%］、DB プラセボ群 3 名［4.1%］）

OL カプラシズマブ群に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE の種類は、DB カプラシズマブ群に発現したものと同様であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.2.2.4]）。OL カプラシズマブ群によく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、ともに 4 名（14.3%）に発現した歯肉出血及びカテーテル留置部位出血及び 3 名（10.7%）に発現した鼻出血であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 42], [Table 14.3.1.7]）。

2.2.2.2 死亡

本試験では 4 件の死亡が発現し、1 件がカプラシズマブ群、3 件がプラセボ群であった。この項では死亡に至った事象の簡潔な要約を示し、詳細については Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 14.3.7] に示した。

カプラシズマブ群の被験者の死亡は、カプラシズマブ投与を行っていない追跡調査期間中に発現した。この死亡は、有害事象判定委員会によって TTP との関連があると評価され、治験責任医師によって治験薬との関連がないと判断された。

プラセボ群に発現した 3 名の死亡は、いずれも DB での連日 PE 期間中に発現し、有害事象判定委員会によって TTP との関連があると評価された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.1]）。

カプラシズマブ群

- [redacted]と[redacted]を合併する年齢 7[redacted]歳の女性被験者（カプラシズマブ群）が初発の TTP 症状で本試験に組み入れられ、極めて重度の疾患と判断された。ベースラインでの血小板数は 38,000/μL で、ベースラインでの ADAMTS13 活性は 28%であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Listing 16.2.2.2], [Listing 16.2.2.5]）。血小板数が反応するまでの時間は 35 日間であった。被験者は連日 PE 後期間を終了し、治験薬投与終了時点（Week 5）での ADAMTS13 活性は 62%であった。追跡調査期間の Day 5 に、被験者が重度の脳虚血を発現し、その 3 日後に死亡したことが報告された。治験責任医師によって、本事象は治験薬との因果関係がなく、副腎皮質ステロイドとの関連もないと判断された。この事象に対して開始された併用治療はなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.1]）。脳虚血が認められた日の血小板数は 61,000/μL で、死亡した日には更に減少して 14,000/μL であった。トロポニン及び LDH も著明に増加していた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 14.3.7]）。

プラセボ群

- 特に既往歴のない年齢 6[redacted]歳の女性被験者（プラセボ群）が初発の TTP 症状で本試験に組み入れられ、極めて重度の疾患と判断された。ベースラインでの血小板数は 18,000/μL で、ベースラインでの ADAMTS13 活性は 9%であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Listing 16.2.2.2], [Listing 16.2.2.5]）。Day 2（DB の連日 PE 期間中）に卒中の出血性変化（記録された用語：出血性変化を伴う大規模な虚血性脳卒中）が発現し、10 日後に死亡に至った。この事象により治験薬投与は中止となり、治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断され、副腎皮質ステロイドとの関連はなく、PE との関連があると判断された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.1]）。被験者はヘパリン、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム、二硝酸イソソルビド及びマンニトールによる併用治療を受けた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 14.3.7]）。試験中止前の血小板反応は得られなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Listing 16.2.3.1]）。

- [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の既往歴のある年齢 7[redacted]歳の女性被験者（プラセボ群）が初発の TTP 症状で本試験に組み入れられ、極めて重度の疾患と判断された。ベースラインでの血小板数は 21,000/μL で、ベースラインでの ADAMTS13 活性は 7.4%であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Listing 16.2.2.2], [Listing 16.2.2.5]）。Day 6 に重度の血栓性血小板減少性紫斑病（記録された用語：TTP の悪化による昏睡及び死亡）が発現し、2 日後（Day 8）に敗血症性ショックが発現した。これらの事象により、同日（Day 8；DB の連日 PE 期間中）に被験者は死亡した。TTP の悪化の事象について、治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬の投与中止となった。敗血症性ショックの事象については、治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定された。いずれの事象についても、副腎皮質ステロイド及び PE との因果関係は否定された。これらの事象に対して開始された併用治療はなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.1]）。試験中止前の血小板反応は得られなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Listing 16.2.3.1]）。
- [redacted]及び[redacted]の既往歴のある年齢 3[redacted]歳の女性被験者（プラセボ群）が 3 回目の TTP 症状で本試験に組み入れられ、さほど重度ではない疾患とみなされた。ベースラインでの血小板数は 21,000/μL で、ベースラインでの ADAMTS13 活性は 2.5%未満であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Listing 16.2.2.2], [Listing 16.2.2.5]）。Day 8（DB の連日 PE 期間中）に重度の低酸素症（記録された用語：肺への出血を伴う低酸素症）が発現し、同日に死亡に至った。この事象により治験薬投与は中止となった。治験責任医師により、この事象と治験薬との因果関係は否定され、副腎皮質ステロイド及び PE との因果関係も否定された。この事象に対して塩化カルシウム、エピネフリン、インスリン及びノルエピネフリンによる併用治療が開始された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.1]）。試験中止前の血小板反応は得られなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Listing 16.2.3.1]）。

本試験で発現した死亡に至った TEAE の一覧表を表 79 に示した。

2.2.2.3 その他の重篤な有害事象

2.2.2.3.1 重篤な有害事象

安全性解析対象集団について、全治験期間中に発現した重篤な TEAE の SOC 及び PT 別の要約を表 49 に示した。

全治験期間中では、重篤な TEAE が DB カプラシズマブ群の 28 名（39.4%）及び DB プラセボ群の 39 名（53.4%）に発現した。治験実施計画書に従い、TTP の再発は重篤な TEAE として報告された。よく見られた重篤な TEAE は血栓性血小板減少性紫斑病（報告された用語：TTP の増悪、TTP の再燃、TTP の再発、薬物誘発性又は感染性の TTP の増悪の疑い、昏睡及び死亡を伴う TTP 悪化など［Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.2], [Listing 16.2.7.2]］）で、DB カプラシズマブ群の 9 名（12.7%）及びプラセボ群の 29 名（39.7%）に発現した。

その他の重篤な TEAE として、頭痛、鼻出血、敗血症性ショック及びアナフィラキシー性輸血反応が認められ、それ以外の事象はいずれかの投与群で 1 名又は 0 名の発現であった。

- 頭痛は、DB カプラシズマブ群の 2 名（2.8%）に発現し、DB プラセボ群では発現した被験者はいなかった。1 名の頭痛は消失し、もう 1 名の頭痛は試験終了時点で消失しつつあった。
- 鼻出血は、DB カプラシズマブ群の 4 名（5.6%）に発現し、DB プラセボ群では発現した被験者はいなかった。鼻出血の全事象は、各被験者の試験終了時点で消失していた。
- 敗血症性ショックは、DB カプラシズマブ群では発現した被験者がおらず、DB プラセボ群の 2 名（2.7%）に発現した。1 件は致死的な転帰となり、1 件は試験終了時点で消失していた。
- PE との関連のあるアナフィラキシー性輸血反応は、DB カプラシズマブ群では発現した被験者がおらず、DB プラセボ群の 3 名（4.1%）に発現した。アナフィラキシー性輸血反応の全事象は、各被験者の試験終了時点で消失していた。

連日 PE 期間中によく見られた重篤な TEAE はアナフィラキシー性輸血反応で、DB プラセボ群の 3 名（4.1%）に発現し、DB カプラシズマブ群では発現した被験者はいなかった。この期間中のその他の重篤な TEAE は、全て 1 名に発現した。

連日 PE 後期間中には、血栓性血小板減少性紫斑病（DB カプラシズマブ群 3 名［4.6%］、プラセボ群 28 名［43.8%］）及び鼻出血（カプラシズマブ群 3 名［4.6%］、プラセボ群ではなし）を除き、全ての重篤な TEAE は 1 名に発現した。

28 日間の追跡調査期間中には、血栓性血小板減少性紫斑病以外の全ての重篤な有害事象は 1 名（1.5%）に発現した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.2]）。

DB プラセボ群と比較して DB カプラシズマブ群によく見られた重篤な TEAE は、以下の SOC の事象であった（表 49）。

- 「胃腸障害」（DB カプラシズマブ群 5 名［7.0%］、DB プラセボ群 1 名［1.4%］）
- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（DB カプラシズマブ群 5 名［7.0%］、DB プラセボ群 2 名［2.7%］）
- 「心臓障害」（DB カプラシズマブ群 4 名［5.6%］、DB プラセボ群 1 名［1.4%］）

「心臓障害」の重篤な TEAE は、DB カプラシズマブ群の 4 名及びプラセボ群の 1 名に発現した。1 件を除き、治験責任医師によって治験薬との因果関係は否定された。

DB カプラシズマブ群では、

- 年齢 5[redacted]歳の男性被験者が TTP の症候とともに ECG 上の ST 上昇と上昇したトロポニン値 324.5 ng/L を示した。初回の PE から 12 時間後に神経機能の不良により、挿管が必要となった。カプラシズマブを 2 回、2 回目の PE の前後に各 1 回投与した。その後、心室細動（治験薬との因果関係は否定できないと判断された）が発現し、続いて心原性ショックを伴う何度かの心

室細動が発現した。Day 1 以降の治験薬の投与を中止し、患者は治験を中止して他院に転送され、体外式膜型人工肺による治療を受けた。この事象の後、患者は回復しつつあると報告された。

- 年齢 7[redacted]歳の男性被験者は、[redacted]、[redacted]、[redacted]の既往歴と年間 100 箱を超える喫煙歴を有していた。カプラシズマブ投与の Day 8 に胸痛と ST 下降の ECG 所見及び心筋トロポニンの上昇が発現し、心筋梗塞と一致していた。治験責任医師は、この事象について、発現の 3 日前に投与したリツキシマブの一時的使用に関連したものとして報告した。リツキシマブに関する米国の処方情報では、「警告及び使用上の注意」の項に、不整脈及び狭心症を発症することがあり、生命を脅かすおそれがある旨が記載されている。「市販後の使用経験」の項には、リツキシマブの承認後に致死的な心不全が報告されている旨が記載されている。患者は後遺症なく回復しつつあると報告された。
- 年齢 2[redacted]歳の女性被験者は、[redacted]の既往歴を有し、現在は[redacted]と[redacted]などの活動状態にある。カプラシズマブ投与の Day 3 に胸骨の骨髄穿刺による処置合併症が発現し、心タンポナーデの報告に至った。心嚢穿刺を要し、患者は回復しつつあると報告された。重度の B12 欠乏症という別の診断により、治験薬の投与は中止された。
- 年齢 3[redacted]歳の女性被験者は、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の既往歴を有し、カプラシズマブを 64 日間投与された。カプラシズマブの最終投与から 5 日後に立ちくらみと悪心が見られ、ECG 上の一過性の ST 上昇を伴っていた。精査した結果、ECG 上の変化及び関連した心筋酵素の異常は認められなかった。循環器内科の受診により、この事象は冠動脈攣縮と判断され、患者は回復しつつあると報告された。

DB プラセボ群では、

- 年齢 5[redacted]歳の男性被験者は、[redacted]の既往歴を有し、プラセボを 5 日間投与された。胸痛、高血圧症及び低酸素症が発現し、ECG は心筋梗塞のエビデンスである ST 上昇を示し、心筋トロポニンの上昇を伴っていた。同日に血管造影を行い、ステントを挿入した。治験薬の投与は中止し、6 日後にこの事象は消失したと判断された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.2]）。

鼻出血の重篤な TEAE については、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できないと評価された。肺塞栓症の重篤な TEAE については、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。DB カプラシズマブ群に発現した呼吸器障害に関する全ての重篤な TEAE は、各被験者の試験終了時点で消失していた。

歯肉炎、上部消化管出血及び吐血の重篤な TEAE については、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できないと評価された。大腸炎及び胃潰瘍性出血の重篤な TEAE については、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された（DB カプラシズマブ群に発現した胃腸障害に関する全て

の重篤な TEAE は、各被験者の試験終了時点で消失していた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Listing 16.2.7.2]）。

DB プラセボ群での発現割合が DB カプラシズマブ群に比べて高かった重篤な TEAE は、「血液およびリンパ系障害」の SOC に該当するものであった（DB プラセボ群 41.1%［30/73 名］、DB カプラシズマブ群 12.7%［9/71 名］）（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 44], [Table 14.3.1.4]）。

重篤な TEAE の叙述は、Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 14.3.7]に示した。

表 49 - Serious TEAEs during the overall study period of Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)

	Double-Blind Caplacizumab (N=71)		Double-Blind Placebo (N=73)	
System Organ Class Preferred Term [1]	**Number of subjects**	**Number of events**	**Number of subjects**	**Number of events**
At least one SAE	28 (39.4)	40	39 (53.4)	50
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	1	1 (1.4)	1
無力症	1 (1.4)	1	0	0
全身性炎症反応症候群	0	0	1 (1.4)	1
胃腸障害	5 (7.0)	5	1 (1.4)	4
歯肉出血	1 (1.4)	1	0	0
上部消化管出血	1 (1.4)	1	0	0
大腸炎	1 (1.4)	1	0	0
出血性胃潰瘍	1 (1.4)	1	0	0
吐血	1 (1.4)	1	0	0
消化管壊死	0	0	1 (1.4)	1
腸管虚血	0	0	1 (1.4)	1
腸管穿孔	0	0	1 (1.4)	1
小腸閉塞	0	0	1 (1.4)	1
神経系障害	4 (5.6)	4	2 (2.7)	2
頭痛	2 (2.8)	2	0	0
脳虚血	1 (1.4)	1	0	0
脳症	1 (1.4)	1	0	0
卒中の出血性変化	0	0	1 (1.4)	1
不全片麻痺	0	0	1 (1.4)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7.0)	5	2 (2.7)	2
鼻出血	4 (5.6)	4	0	0
低酸素症	0	0	1 (1.4)	1
肺塞栓症	1 (1.4)	1	0	0
呼吸不全	0	0	1 (1.4)	1
感染症および寄生虫症	3 (4.2)	3	2 (2.7)	2

System Organ Class Preferred Term [1]	Double-Blind Caplacizumab (N=71) Number of subjects	 Number of events	Double-Blind Placebo (N=73) Number of subjects	 Number of events
菌血症	1 (1.4)	1	0	0
医療機器関連敗血症	1 (1.4)	1	0	0
憩室炎	1 (1.4)	1	0	0
敗血症性ショック	0	0	2 (2.7)	2
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.8)	2	0	0
四肢痛	1 (1.4)	1	0	0
関節障害	1 (1.4)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	9 (12.7)	9	30 (41.1)	30
血栓性血小板減少性紫斑病	9 (12.7)	9	29 (39.7)	29
血栓性微小血管症	0	0	1 (1.4)	1
血管障害	0	0	2 (2.7)	2
深部静脈血栓症	0	0	1 (1.4)	1
頚静脈血栓症	0	0	1 (1.4)	1
心臓障害	4 (5.6)	5	1 (1.4)	1
冠動脈攣縮	1 (1.4)	1	0	0
心タンポナーデ	1 (1.4)	1	0	0
心原性ショック	1 (1.4)	1	0	0
心筋梗塞	1 (1.4)	1	1 (1.4)	1
心室細動	1 (1.4)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	1	3 (4.1)	3
アナフィラキシー性輸血反応	0	0	3 (4.1)	3
くも膜下出血	1 (1.4)	1	0	0
臨床検査	1 (1.4)	1	1 (1.4)	1
血小板数減少	1 (1.4)	1	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.4)	1
生殖系および乳房障害	2 (2.8)	2	0	0
月経過多	1 (1.4)	1	0	0
出血性卵巣嚢胞	1 (1.4)	1	0	0
肝胆道系障害	1 (1.4)	1	1 (1.4)	2
胆管結石	1 (1.4)	1	0	0
胆嚢炎	0	0	1 (1.4)	1
胆嚢壊死	0	0	1 (1.4)	1
免疫系障害	1 (1.4)	1	0	0
血清病	1 (1.4)	1	0	0

N = total number of subjects in treatment group; SAE = serious adverse event.

System Organ Class Preferred Term [1]	Double-Blind Caplacizumab (N=71) Number of subjects	 Number of events	Double-Blind Placebo (N=73) Number of subjects	 Number of events

Note: Percentage was calculated using the number of subjects in the Safety Population as the denominator
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_ser_j_i.rtf (27OCT2021 8:39)

OL カプラシズマブ群では、重篤な TEAE は 7 名（25.0%）に発現した。よく見られた重篤な TEAE は血栓性血小板減少性紫斑病で、4 名（14.3%）に発現した。その他の重篤な TEAE は全て 1 名に発現した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [In-text Table 45], [Table 14.3.1.4]）。

2.2.2.3.2 治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE

安全性解析対象集団について、治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE の SOC 及び PT 別の要約を表 50 に示した。

全治験期間中に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、DB カプラシズマブ群の 10 名（14.1%）及び DB プラセボ群の 4 名（5.5%）に発現した。DB カプラシズマブ群によく見られた治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、鼻出血（4 名［5.6%］）であった。

表 50 - Serious TEAEs during the overall study period of Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)

System Organ Class Preferred Term [1]	Double-Blind Caplacizumab (N=71) Number of subjects	 Number of events	Double-Blind Placebo (N=73) Number of subjects	 Number of events
At least one SAE	10 (14.1)	11	4 (5.5)	4
胃腸障害	3 (4.2)	3	0	0
歯肉出血	1 (1.4)	1	0	0
上部消化管出血	1 (1.4)	1	0	0
吐血	1 (1.4)	1	0	0
神経系障害	0	0	1 (1.4)	1
卒中の出血性変化	0	0	1 (1.4)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.6)	4	0	0
鼻出血	4 (5.6)	4	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4)	1	0	0
四肢痛	1 (1.4)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (2.7)	2

System Organ Class Preferred Term [1]	Double-Blind Caplacizumab (N=71) Number of subjects	 Number of events	Double-Blind Placebo (N=73) Number of subjects	 Number of events
血栓性血小板減少性紫斑病	0	0	2 (2.7)	2
心臓障害	1 (1.4)	1	0	0
心室細動	1 (1.4)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	1	0	0
くも膜下出血	1 (1.4)	1	0	0
臨床検査	0	0	1 (1.4)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.4)	1
生殖系および乳房障害	1 (1.4)	1	0	0
月経過多	1 (1.4)	1	0	0

N = total number of subjects in treatment group; SAE = serious adverse event
Note: Percentage was calculated using the number of subjects in the Safety Population as the denominator
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_serrel_j_i.rtf (27OCT2021 8:39)

OL カプラシズマブ群では、2 件の重篤な TEAE（上部消化管出血及び紅斑性皮疹）について、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.1.8]）。

本試験で発現した重篤な TEAE の一覧表を表 85 に示した。

2.2.2.4 その他の重要な有害事象

2.2.2.4.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

全治験期間中に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC 及び PT 別の要約を表 51 に示した。治験薬の投与中止に至った TEAE は、DB カプラシズマブ群の 5 名（7.0%）及び DB プラセボ群の 9 名（12.3%）に発現した。DB カプラシズマブ群の 1 名（1.4%）及び DB プラセボ群の 2 名（2.7%）に発現した血栓性血小板減少性紫斑病を除き、治験薬の投与中止に至った全ての TEAE は、いずれかの投与群で 1 名に発現した。

表 51 - TEAEs leading to discontinuation of study drug during the overall study period of Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)

System Organ Class Preferred Term ; n (%)	Double-Blind Caplacizumab (N=71)	Double-Blind Placebo (N=73)
At least one TEAE leading to study drug discontinuation	5 (7.0)	9 (12.3)
胃腸障害	1 (1.4)	0

System Organ Class Preferred Term ; n (%)	Double-Blind Caplacizumab (N=71)	Double-Blind Placebo (N=73)
上部消化管出血	1 (1.4)	0
神経系障害	0	1 (1.4)
卒中の出血性変化	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.4)	1 (1.4)
鼻出血	1 (1.4)	0
低酸素症	0	1 (1.4)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	2 (2.7)
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (1.4)	2 (2.7)
血管障害	0	2 (2.7)
深部静脈血栓症	0	1 (1.4)
頚静脈血栓症	0	1 (1.4)
心臓障害	2 (2.8)	1 (1.4)
心筋梗塞	1 (1.4)	1 (1.4)
心室細動	1 (1.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.4)
アナフィラキシー性輸血反応	0	1 (1.4)
臨床検査	0	1 (1.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.4)

N = total number of subjects in treatment group; n = number of subjects with events; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Percentage was calculated using the number of subjects in the Safety Population as the denominator
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_disc_j_i.rtf (27OCT2021 8:39)

OL カプラシズマブ群では、治験薬の投与中止に至った TEAE は 1 名（3.6%）に発現した。この事象は、治験実施計画書に従って治験薬の投与中止を要した TTP の再発であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.3.1]）。

本試験で発現した治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧表を表 91 に示した。

2.2.2.4.2 出血 TEAE

SMQ の「出血」に基づく出血 TEAE の SOC 及び PT 別の要約を表 52 に示した。なお、血栓性血小板減少性紫斑病の PT は SMQ の「出血」の一部である。

DB プラセボ群と比べて DB カプラシズマブ群によく見られた出血 TEAE は、鼻出血（DB カプラシズマブ群 23 名［32.4%］、DB プラセボ群 2 名［2.7%］）及び歯肉出血（DB カプラシズマブ群 13 名［18.3%］、DB プラセボ群 1 名［1.4%］）であった。

基礎疾患である TTP を除いて、DB カプラシズマブ群と比べて DB プラセボ群によく見られた出血 TEAE は、挫傷（DB カプラシズマブ群 5 名［7.0%］、DB プラセボ群 10 名［13.7%］）であった。

OL カプラシズマブ群では、出血 TEAE は 22 名（78.6%）に発現した。OL カプラシズマブ群によく見られた出血 TEAE は、カテーテル留置部位出血（8 名［28.6%］）、鼻出血（5 名［17.9%］）及び歯肉出血（4 名［14.3%］）であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 50], [Table 14.3.1.11.1]）。

表 52 - Bleeding TEAEs (SMQ) during the overall study period for the double-blind groups in Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)

System Organ Class Preferred Term ; n (%)	Double-Blind Caplacizumab (N=71)	Double-Blind Placebo (N=73)
Any bleeding TEAE (SMQ)	49 (69.0)	49 (67.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (16.9)	14 (19.2)
カテーテル留置部位出血	5 (7.0)	5 (6.8)
注射部位内出血	3 (4.2)	3 (4.1)
注射部位血腫	1 (1.4)	3 (4.1)
注射部位出血	3 (4.2)	0
投与部位血腫	0	0
投与部位出血	0	0
カテーテル留置部位内出血	0	0
カテーテル留置部位血腫	0	0
血管穿刺部位出血	1 (1.4)	1 (1.4)
血管穿刺部位内出血	0	2 (2.7)
胃腸障害	20 (28.2)	2 (2.7)
歯肉出血	13 (18.3)	1 (1.4)
血便排泄	2 (2.8)	0
直腸出血	3 (4.2)	0
口唇出血	0	0
上部消化管出血	1 (1.4)	0
腹壁血腫	1 (1.4)	0
出血性胃潰瘍	1 (1.4)	0
吐血	1 (1.4)	0
メレナ	1 (1.4)	0
口腔内出血	0	1 (1.4)
神経系障害	1 (1.4)	1 (1.4)
出血性脳梗塞	1 (1.4)	0
卒中の出血性変化	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (35.2)	2 (2.7)
鼻出血	23 (32.4)	2 (2.7)
喀血	2 (2.8)	0

System Organ Class Preferred Term ; n (%)	Double-Blind Caplacizumab (N=71)	Double-Blind Placebo (N=73)
皮膚および皮下組織障害	6 (8.5)	8 (11.0)
点状出血	4 (5.6)	5 (6.8)
斑状出血	2 (2.8)	4 (5.5)
爪床出血	0	0
皮膚出血	0	0
血液およびリンパ系障害	9 (12.7)	29 (39.7)
血栓性血小板減少性紫斑病	9 (12.7)	29 (39.7)
血管障害	3 (4.2)	2 (2.7)
血腫	3 (4.2)	2 (2.7)
傷害、中毒および処置合併症	6 (8.5)	11 (15.1)
挫傷	5 (7.0)	10 (13.7)
処置後血腫	0	1 (1.4)
処置後出血	0	0
くも膜下出血	1 (1.4)	0
硬膜下血腫	0	0
気管出血	0	0
外傷性血腫	0	0
生殖系および乳房障害	7 (9.9)	3 (4.1)
腟出血	4 (5.6)	2 (2.7)
月経過多	3 (4.2)	1 (1.4)
出血性卵巣嚢胞	1 (1.4)	0
腎および尿路障害	5 (7.0)	2 (2.7)
血尿	5 (7.0)	2 (2.7)
眼障害	1 (1.4)	0
眼出血	1 (1.4)	0
外科および内科処置	1 (1.4)	0
収れん薬療法	1 (1.4)	0

Note: Percentage was calculated using the number of subjects in the Safety Population as the denominator.
N = total number of subjects in treatment group; n = number of subjects with events; SMQ = Standardized MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD 2022 JPN/REPORT/PGM/ae socpt c301 s t j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_bleed_dbg_j_i.rtf (27OCT2021 8:39)

2.2.2.4.2.1 治験薬との因果関係が否定できないと判断された出血 TEAE

治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された出血 TEAE（SMQ「出血」）の SOC 及び PT 別の要約を表 53 に示した。

よく見られた治験薬との因果関係が否定できない出血 TEAE は、鼻出血及び歯肉出血であった。

- 鼻出血は、DB カプラシズマブ群の 17 名（23.9%）及び DB プラセボ群の 1 名（1.4%）に発現した。鼻出血の全ての事象は消失し、これらの事象のほとんどが処置なしで消失した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.3.2.2]）。
- 歯肉出血は、DB カプラシズマブ群の 8 名（11.3%）に発現し、DB プラセボ群では発現した被験者はいなかった。DB カプラシズマブ群の 3 名で各被験者の試験終了時点で継続していた事象を除き、歯肉出血の全ての事象は消失し、これらの事象のほとんどが処置なしで消失した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.3.2.2]）。

表 53 - Treatment-related bleeding TEAEs during the overall study period of Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)

System Organ Class **Preferred Term ; n (%)**	**Double-Blind** **Caplacizumab** **(N=71)**	**Double-Blind** **Placebo** **(N=73)**
At least one treatment-related bleeding event (SMQ)	33 (46.5)	17 (23.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.0)	8 (11.0)
カテーテル留置部位出血	2 (2.8)	3 (4.1)
注射部位内出血	2 (2.8)	2 (2.7)
注射部位血腫	1 (1.4)	1 (1.4)
注射部位出血	1 (1.4)	0
血管穿刺部位出血	0	1 (1.4)
血管穿刺部位内出血	0	1 (1.4)
胃腸障害	14 (19.7)	0
歯肉出血	8 (11.3)	0
血便排泄	2 (2.8)	0
上部消化管出血	1 (1.4)	0
腹壁血腫	1 (1.4)	0
吐血	1 (1.4)	0
メレナ	1 (1.4)	0
神経系障害	1 (1.4)	1 (1.4)
出血性脳梗塞	1 (1.4)	0
卒中の出血性変化	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (25.4)	1 (1.4)
鼻出血	17 (23.9)	1 (1.4)
喀血	1 (1.4)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.8)	2 (2.7)
点状出血	1 (1.4)	1 (1.4)
斑状出血	1 (1.4)	1 (1.4)

System Organ Class Preferred Term ; n (%)	Double-Blind Caplacizumab (N=71)	Double-Blind Placebo (N=73)
血液およびリンパ系障害	0	2 (2.7)
血栓性血小板減少性紫斑病	0	2 (2.7)
血管障害	2 (2.8)	0
血腫	2 (2.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (8.5)	4 (5.5)
挫傷	5 (7.0)	3 (4.1)
処置後血腫	0	1 (1.4)
くも膜下出血	1 (1.4)	0
生殖系および乳房障害	4 (5.6)	2 (2.7)
腟出血	3 (4.2)	1 (1.4)
月経過多	2 (2.8)	1 (1.4)
腎および尿路障害	4 (5.6)	1 (1.4)
血尿	4 (5.6)	1 (1.4)
眼障害	1 (1.4)	0
眼出血	1 (1.4)	0

N = total number of subjects in treatment group; n = number of subjects with events; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Note: Percentage was calculated using the number of subjects in the Safety Population as the denominator
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_bleedrel_j_i.rtf (27OCT2021 8:39)

OL カプラシズマブ群では、治験薬との因果関係が否定できない出血 TEAE は、28 名中 13 名（46.4%）に発現した。よく見られた治験薬との因果関係が否定できない出血 TEAE は、カテーテル留置部位出血（4 名［14.3%］）、歯肉出血（4 名［14.3%］）及び鼻出血（3 名［10.7%］）であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 54], [Table 14.3.1.11]）。

2.2.2.4.2.2 治験薬との因果関係が否定できない重篤な出血 TEAE

治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な出血 TEAE（SMQ「出血」）は、DB カプラシズマブ群の 8 名（11.3%）及び DB プラセボ群の 3 名（4.1%）に発現した。よく見られた治験薬との因果関係が否定できない重篤な出血 TEAE は鼻出血で、DB カプラシズマブ群の 4 名（5.6%）に発現したが、DB プラセボ群では発現した被験者はいなかった。

DB カプラシズマブ群では、その他の治験薬との因果関係が否定できない重篤な出血 TEAE は、全て 1 名（1.4%）に発現し、内訳は歯肉出血、上部消化管出血、吐血、くも膜下出血及び月経過多であった。

重篤な TEAE の叙述は、Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 14.3.7]に示した。

DBカプラシズマブ群に発現した治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な出血TEAEは、全て各被験者の試験終了時点で消失していた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Listing 16.2.7.6]）。

2.2.2.4.3 過敏性反応

全治験期間中によく見られた過敏性反応（SMQ「過敏症」［狭義］、「アナフィラキシー反応」［狭義］及び「血管浮腫」［狭義］に基づく）は、蕁麻疹（DBカプラシズマブ群12名［16.9%］、DBプラセボ群5名［6.8%］）、発疹（DBカプラシズマブ群5名［7.0%］、DBプラセボ群9名［12.3%］）及びアナフィラキシー性輸血反応（PE／輸血による過敏性反応：DBカプラシズマブ群1名［1.4%］、DBプラセボ群3名［4.1%］）であった。その他の全ての過敏性反応は、投与群ごとに2名以下に発現した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.1.15]）。

OLカプラシズマブ群では、過敏性反応は11名（39.3%）に発現した。よく見られた事象は、発疹（4名［14.3%］）、顔面浮腫及び紅斑性皮疹（各2名［7.1%］）であった。蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎、接触性皮膚炎、アレルギー性そう痒症、そう痒性皮疹は各1名（3.6%）に発現した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.1.15]）。

DBカプラシズマブ群では、治験薬との因果関係が否定できない薬物誘発性アナフィラキシーは発現しなかった。治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された過敏性反応は、DBカプラシズマブ群の4名（5.6%）及びDBプラセボ群の1名（1.4%）に発現した。PT別のこれらの事象は、DBカプラシズマブ群では注射部位発疹（2名）、注射部位蕁麻疹（1名）、注射部位過敏反応（1名）、蕁麻疹（1名）で、DBプラセボ群では発疹（1名）であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.1.16]）。

過敏性反応の蕁麻疹の多くが連日PE期間中に発現し、治験責任医師によってPEとの因果関係があると評価された。ほとんどの蕁麻疹が軽度で、各被験者の試験終了時点で消失していた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Listing 16.2.7.1]）。

2.2.2.4.4 血栓塞栓性イベント

全治験期間中に、SMQ 20000081「血栓および塞栓（20000081）」によって定義された血栓塞栓性イベントは、DBカプラシズマブ群の14名（19.7%）及びDBプラセボ群の37名（50.7%）に発現した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.1.14]）。なお、血栓性血小板減少性紫斑病のPTはSMQの一部である。

よく見られた血栓塞栓性イベントは以下のとおりであった。

- 血栓性血小板減少性紫斑病（DBカプラシズマブ群9名［12.7%］、DBプラセボ群29名［39.7%］）
- 深部静脈血栓症（DBカプラシズマブ群3名［4.2%］、DBプラセボ群1名［1.4%］）
- 心筋梗塞（DBカプラシズマブ群1名［1.4%］、DBプラセボ群3名［4.1%］）

その他の血栓塞栓性事象は、全て投与群ごとに1名に発現した。

OL カプラシズマブ群では、4 名（14.3%）に血栓性血小板減少性紫斑病が発現し、1 名（3.6%）に大静脈血栓症が発現した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.1.14]）。

2.2.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験

2.2.3.1 全般的な安全性

ALX0681-C202（EFC16297）試験の全治験期間中に発現した TEAE の概要を表 54 に示した。

全治験期間中では、全 21 名（100%）に TEAE が発現し、5 名（23.8%）に重篤な TEAE が発現した。カプラシズマブの投与中断に至った TEAE は 5 名（23.8%）に発現し、投与中止に至った TEAE は 2 名（9.5%）に発現した。本試験では死亡に至った TEAE は発現しなかった。

出血 TEAE、血栓塞栓性イベント及び過敏性反応（いずれも SMQ に基づく）は、それぞれ 7 名（33.3%）、2 名（9.5%）及び 12 名（57.1%）に発現した。

表 54 - Overview of TEAEs during the overall study period of Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population)

	Caplacizumab (N=21)		
Total number of patients with:	**n (%)**	**E**	**Inc**
At least one TEAE	21 (100)	130	45.7
At least one serious TEAE	5 (23.8)	9	10.9
At least one TEAE leading to death	0		
At least one TEAE for which the study drug was interrupted	5 (23.8)	6	10.9
At least one TEAE for which the study drug was withdrawn	2 (9.5)	2	4.4
At least one TEAE that was considered treatment-related	12 (57.1)	20	26.1
At least one serious TEAE that was considered treatment-related	1 (4.8)	1	2.2
At least one bleeding event [1]	6 (28.6)	11	13.1
At least one bleeding event [2]	7 (33.3)	13	15.2
At least one thromboembolic event [3]	2 (9.5)	2	4.4
At least one hypersensitivity reaction [4]	12 (57.1)	16	26.1
At least one hypersensitivity reaction that was considered treatment-related [4]	1 (4.8)	1	2.2

[1] An event documented as event indicating an increased bleeding tendency.

[2] Based on SMQ 'Haemorrhage (excluding laboratory terms)' (Narrow) with exclusion of the PT 'TTP'.

[3] Based on SMQ 'Embolic and thrombotic events (arterial, venous, and vessel type unspecified and mixed arterial and venous)' with exclusion of the PT 'TTP'.

[4] Based on SMQ 'Hypersensitivity'(Narrow), 'Anaphylactic reaction'(Narrow) and 'Angioedema'(Narrow).

Note: n=number of patients with event, E=number of events, Inc=incidence proportion per 100 patient months, TEAE=treatment-emergent adverse event.

The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.

Treatment-relatedness is reported as considered by the investigator. A missing relatedness is considered as related.

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_os_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_os_s_t_i.rtf (30JUN2021 2:19)

2.2.3.1.1 比較的よく見られる有害事象

ALX0681-C202（EFC16297）試験の全治験期間中に発現した SOC 及び PT 別の TEAE を表 55 に示した。

よく見られた SOC 別の TEAE は、「胃腸障害」（13 名［61.9%］）、「皮膚および皮下組織障害」（12 名［57.1%］）、「感染症および寄生虫症」（9 名［42.9%］）及び「臨床検査」（9 名［42.9%］）であった。

よく見られた PT 別の TEAE（10%以上）は、便秘（9 名［42.9%］、10 件）、不眠症（6 名［28.6%］、6 件）、蕁麻疹（4 名［19.0%］、4 件）、低カリウム血症（4 名［19.0%］、4 件）、アレルギー性輸血反応（4 名［19.0%］、4 件）、発疹（3 名［14.3%］、3 件）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 名［14.3%］、3 件）であった。

表 55 - TEAEs by SOC and PT during the overall study period of Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Caplacizumab (N=21) n (%)	 E
Any TEAE	21 (100)	130
胃腸障害	13 (61.9)	24
便秘	9 (42.9)	10
肛門紅斑	2 (9.5)	2
胃腸出血	2 (9.5)	2
悪心	2 (9.5)	2
消化不良	1 (4.8)	1
消化管穿孔	1 (4.8)	1
痔核	1 (4.8)	1
大腸潰瘍	1 (4.8)	1
肛門周囲痛	1 (4.8)	1
直腸潰瘍	1 (4.8)	1
口内炎	1 (4.8)	1
嘔吐	1 (4.8)	1
皮膚および皮下組織障害	12 (57.1)	16
蕁麻疹	4 (19.0)	4
発疹	3 (14.3)	3
ざ瘡	1 (4.8)	1
皮脂欠乏症	1 (4.8)	1
ざ瘡様皮膚炎	1 (4.8)	1
おむつ皮膚炎	1 (4.8)	1
皮膚乾燥	1 (4.8)	1
皮脂欠乏性湿疹	1 (4.8)	1
皮下出血	1 (4.8)	1

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Caplacizumab (N=21) n (%)	E
そう痒症	1 (4.8)	1
紫斑	1 (4.8)	1
感染症および寄生虫症	9 (42.9)	15
医療機器関連感染	2 (9.5)	2
口腔カンジダ症	2 (9.5)	2
気腫性膀胱炎	1 (4.8)	1
毛包炎	1 (4.8)	1
Ｃ型肝炎	1 (4.8)	1
腹膜炎	1 (4.8)	1
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (4.8)	2
肺炎	1 (4.8)	1
細菌性肺炎	1 (4.8)	1
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (4.8)	1
腎盂腎炎	1 (4.8)	1
尿路感染	1 (4.8)	1
臨床検査	9 (42.9)	10
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (14.3)	3
心電図ＱＴ延長	2 (9.5)	2
血圧低下	1 (4.8)	1
心電図Ｔ波逆転	1 (4.8)	1
ヘモグロビン減少	1 (4.8)	1
眼圧上昇	1 (4.8)	1
ブドウ球菌検査陽性	1 (4.8)	1
代謝および栄養障害	8 (38.1)	10
低カリウム血症	4 (19.0)	4
低マグネシウム血症	2 (9.5)	2
脱水	1 (4.8)	1
高血糖	1 (4.8)	1
低血糖	1 (4.8)	1
テタニー	1 (4.8)	1
精神障害	7 (33.3)	7
不眠症	6 (28.6)	6
譫妄	1 (4.8)	1
傷害、中毒および処置合併症	6 (28.6)	9
アレルギー性輸血反応	4 (19.0)	4
挫傷	1 (4.8)	1
注入に伴う反応	1 (4.8)	2
皮膚裂傷	1 (4.8)	1
創傷出血	1 (4.8)	1

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Caplacizumab (N=21) n (%)	E
心臓障害	5 (23.8)	5
急性心不全	1 (4.8)	1
洞性徐脈	1 (4.8)	1
上室性頻脈	1 (4.8)	1
頻脈	1 (4.8)	1
心室性頻脈	1 (4.8)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (23.8)	8
鼻出血	2 (9.5)	4
しゃっくり	1 (4.8)	1
気縦隔症	1 (4.8)	1
誤嚥性肺炎	1 (4.8)	1
肺胞出血	1 (4.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (19.0)	6
注射部位紅斑	1 (4.8)	1
注射部位出血	1 (4.8)	2
注射部位疼痛	1 (4.8)	1
注射部位発疹	1 (4.8)	1
発熱	1 (4.8)	1
肝胆道系障害	4 (19.0)	4
肝機能異常	2 (9.5)	2
急性胆嚢炎	1 (4.8)	1
薬物性肝障害	1 (4.8)	1
血液およびリンパ系障害	3 (14.3)	3
貧血	1 (4.8)	1
好中球減少症	1 (4.8)	1
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (4.8)	1
筋骨格系および結合組織障害	3 (14.3)	4
関節痛	1 (4.8)	1
背部痛	1 (4.8)	1
筋力低下	1 (4.8)	1
四肢痛	1 (4.8)	1
腎および尿路障害	3 (14.3)	3
腎機能障害	1 (4.8)	1
尿失禁	1 (4.8)	1
尿閉	1 (4.8)	1
耳および迷路障害	1 (4.8)	1

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Caplacizumab (N=21) n (%)	E
回転性めまい	1 (4.8)	1
眼障害	1 (4.8)	1
ドライアイ	1 (4.8)	1
免疫系障害	1 (4.8)	1
薬物過敏症	1 (4.8)	1
神経系障害	1 (4.8)	1
脳梗塞	1 (4.8)	1
生殖系および乳房障害	1 (4.8)	1
前立腺炎	1 (4.8)	1
血管障害	1 (4.8)	1
深部静脈血栓症	1 (4.8)	1

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt274_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt274_16297_s_t_te_j_i.rtf (27OCT2021 8:30)

2.2.3.1.2 TEAE の重症度

重度、中等度及び軽度の TEAE は、それぞれ 5 名（23.8%）、10 名（47.6%）及び 6 名（28.6%）に発現した。

PT 別の重度の TEAE は、消化管穿孔、サイトメガロウイルス性肺炎、誤嚥性肺炎、肺胞出血、急性胆嚢炎、血栓性血小板減少性紫斑病及び脳梗塞（各 1 名［4.8%］）であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.2], [Table 56]）。

2.2.3.1.3 治験薬との因果関係が否定できない TEAE

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、12 名（57.1%）に発現した。被験者の 5%以上に発現した PT 別の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、鼻出血及び胃腸出血（各 2 名［9.5%］）であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.2], [Table 33]）。

2.2.3.2 死亡

全治験期間において、死亡に至った TEAE は認められなかった（表 54 ）。

しかし、本試験終了後に発現した有害事象（下部消化管出血）による死亡は、1 名に認められた。治験責任医師により、本事象とカプラシズマブとの因果関係は否定され、副腎皮質ステロイドとの因

果関係が否定できないと判断された。本事象の叙述については、Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 8.3.3]に記述されている（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.2.1]）。

2.2.3.3 その他の重篤な有害事象

2.2.3.3.1 重篤な有害事象

全治験期間中に発現した重篤な TEAE を表 56 に示した。

全治験期間において、9 件の重篤な TEAE が 5 名（23.8%）に発現した。

SOC 別では、「肝胆道系障害」（2 名［9.5%］）、「感染症および寄生虫症」（2 名［9.5%］）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（2 名［9.5%］）、「血液およびリンパ系障害」（1 名［4.8%］）及び「胃腸障害」（1 名［4.8%］）の重篤な TEAE が発現した。

PT 別の重篤な TEAE は、急性胆嚢炎、肝機能異常、C 型肝炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、誤嚥性肺炎、肺胞出血、血栓性血小板減少性紫斑病及び消化管穿孔（各 1 名［4.8%］）であった。

重篤な TEAE の一覧表を表 86 に示した。

表 56 - Serious TEAEs during the overall study period of Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population)

	Caplacizumab (N=21)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **Preferred Term**	**n (%)**	**E**
Any TEAE	5 (23.8)	9
肝胆道系障害	2 (9.5)	2
急性胆嚢炎	1 (4.8)	1
肝機能異常	1 (4.8)	1
感染症および寄生虫症	2 (9.5)	3
C型肝炎	1 (4.8)	1
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (4.8)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (9.5)	2
誤嚥性肺炎	1 (4.8)	1
肺胞出血	1 (4.8)	1
血液およびリンパ系障害	1 (4.8)	1
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (4.8)	1
胃腸障害	1 (4.8)	1
消化管穿孔	1 (4.8)	1

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Caplacizumab (N=21) n (%)	E

MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt274_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt274_16297_s_t_ser_j_i.rtf (27OCT2021 8:30)

2.2.3.3.2 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象

ALX0681-C202（EFC16297）試験の全治験期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE を表 57 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、肺胞出血（1 名［4.8%］、1 件）であった。

表 57 - Treatment–related serious TEAEs during the overall study period of Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Caplacizumab (N=21) n (%)	E
Any TEAE	1 (4.8)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.8)	1
肺胞出血	1 (4.8)	1

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt274_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt274_16297_s_t_serrel_j_i.rtf (27OCT2021 8:30)

2.2.3.4 その他の重要な有害事象

2.2.3.4.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

全治験期間中に治験薬の投与中止に至った TEAE は 2 名（9.5%）に発現し、内訳は肝機能異常及び肺胞出血（各 1 名［4.8%］）であった。いずれの事象についても、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.2.3], [Table 36]）。

治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧表を表 92 に示した。

2.2.3.4.2 アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加

全治験期間中に ALT の増加（ULN の 3 倍以上の増加）が 6 名に認められた。PT 別では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 名）、肝機能異常（2 名）及び C 型肝炎であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 3 名中 2 名、肝機能異常の 2 名中 1 名では、カプラシズマブとの因果関係が否定できないと判断された。

これら ALT の増加は、全てが軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.2.4.1]）。

2.2.3.4.3 出血 TEAE

全治験期間中に、出血 TEAE（PT が「血栓性血小板減少性紫斑病」を除く SMQ「出血」［狭義］に基づく）は 7 名（33.3%）に発現した。内訳は、鼻出血及び胃腸出血（各 2 名［9.5%］）、肺胞出血、挫傷、創傷出血、皮下出血、紫斑及び注射部位出血（各 1 名［4.8%］）であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.2.5.2], [Table 38]）。

これらの出血 TEAE のうち、鼻出血（2 名［9.5%］に発現した全 4 件）、胃腸出血（2 名［9.5%］に発現した全 2 件）、注射部位出血（1 名［4.8%］に発現した 2 件）、肺胞出血、創傷出血及び皮下出血の各 1 件について、カプラシズマブとの因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.2.5.2], [Table 39]）。

なお、肺胞出血については、カプラシズマブとの因果関係が否定できない重篤な出血 TEAE として報告された（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.2.5.2], [Table 40]）。この被験者は重度の[redacted]とそれに伴う[redacted]の合併症を含む複数の既往歴を有しており、本試験終了後に胃腸出血により死亡した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [8-3-3-narratives-death]）。

2.2.3.4.4 過敏性反応

全治験期間中に、過敏性反応（SMQ「過敏症」［狭義］、「アナフィラキシー反応」［狭義］及び「血管浮腫」［狭義］に基づく）が 12 名（57.1%）に発現した。内訳は、蕁麻疹及びアレルギー性輸血反応（各 4 名［19.0%］）、ざ瘡様皮膚炎、注入に伴う反応、注射部位発疹及び薬物過敏症（各 1 名［4.8%］）であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 16-2-7-ae-data [16.2.7.1.22.7]）。これらの多く（9 名［42.9%］）は連日 PE 期間中に発現した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 16-2-7-ae-data [16.2.7.1.22.1]）。

過敏性反応のうち、カプラシズマブとの因果関係が否定できないと判断された事象は、連日 PE 後期間中に発現した注射部位発疹の 1 件のみであった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.2.5.4], [Table 41]）。

全治験期間を通して重篤な過敏性反応及び重度の過敏性反応は発現しなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 16-2-7-ae-data [16.2.7.2.7]）。

2.2.3.4.5 血栓塞栓性イベント

全治験期間中に、血栓塞栓性イベント（PT が「血栓性血小板減少性紫斑病」を除く SMQ「塞栓および血栓」［動脈、静脈及び血管タイプ不明あるいは混合型］）が 2 名（9.5%）に発現した。内訳は、脳梗塞及び深部静脈血栓症（各 1 名［4.8%］）であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.2.5.1], [Table 37]）。脳梗塞は連日 PE 期間中に発現し、深部静脈血栓症は連日 PE 後期間中に発現した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 16-2-7-ae-data [16.2.7.1.21.1], [16.2.7.1.21.2]）。

2.2.4 ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験

2.2.4.1 全般的な安全性

ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験の全 ITO 集団に発現した有害事象の概要を表 58 に示した。有害事象は、ALX0681-C301（HERCULES）試験でのカプラシズマブ群（以下、C301 カプラシズマブ群）の 75 名中 68 名（90.7%）及び ALX0681-C301（HERCULES）試験でのプラセボ群（以下、C301 プラセボ群）の 29 名中 26 名（89.7%）に発現した。

C301 プラセボ群の 1 名に、死亡に至った有害事象（血栓性血小板減少性紫斑病）が発現した（2.2.4.2 項）。

重篤な有害事象は、C301 カプラシズマブ群の 75 名中 28 名（37.3%）及び C301 プラセボ群の 29 名中 16 名（55.2%）に発現した（2.2.4.3.1 項）。

出血イベント（SMQ「出血」に基づいて定義［PT「血栓性血小板減少性紫斑病」を除く］の発現割合は、C301 カプラシズマブ群 21.3%（16/75 名）、C301 プラセボ群 31.0%（9/29 名）であった。また、血栓塞栓性イベント（後天性 TTP を除く SMQ「塞栓および血栓」に基づく）の発現割合は、C301 カプラシズマブ群 2.7%（2/75 名）、C301 プラセボ群 10.3%（3/29 名）であった。

表 58 - Overview of adverse events in Study ALX0681-C302 (Study LTS16371) (overall ITO population)

	SoC-Treated in C301 (N=29)			Capla-Treated in C301 (N=75)		
Total number of patients with:	**n (%)**	**E**	**Inc**	**n (%)**	**E**	**Inc**
At least one AE	26 (89.7)	222	2.8	68 (90.7)	506	2.5
At least one SAE	16 (55.2)	27	1.7	28 (37.3)	55	1.0
At least one AE leading to death	1 (3.4)	1	0.1	0	0	0
At least one bleeding event, i.e. an event documented as event indicating an increased bleeding tendency	8 (27.6)	10	0.9	19 (25.3)	32	0.7
At least one bleeding event, based on the Standardized MedDRA Query (SMQ) 'Haemorrhage' with exclusion of the PT 'TTP'	9 (31.0)	14	1.0	16 (21.3)	27	0.6
At least one thromboembolic event, based on the SMQ 'Embolic and thrombotic events' (arterial, venous, and vessel type unspecified and mixed arterial and venous) with exclusion of the PT 'TTP'	3 (10.3)	3	0.3	2 (2.7)	3	0.1

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event
SoC-treated in C301: participants who never received caplacizumab during Study C301
Capla treated in C301: participants who received caplacizumab during Study C301 (during the double blind or the OL periods)
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE
PGM=PRODOPS/ALX0081/LTS16371/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_o_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_o_t_x.rtf (06MAY2021 20:59)

再発集団では、本試験の最初の再発期間中にカプラシズマブの投与を受けた 13 名中 12 名（92.3%）に TEAE が発現し、カプラシズマブの投与を受けなかった 4 名全て（100%）に有害事象が発現した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Table 20], [Table 21]）。治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE

は、最初の再発期間中にカプラシズマブの投与を受けた 13 名中 7 名（53.8%）に発現した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 16-2-7-ae-data [16.2.7.6.2.5]）。

最初の再発期間中では、重篤な TEAE はカプラシズマブ投与を受けた 13 名中 5 名（38.5%）に発現した。また、カプラシズマブの投与を受けなかった 4 名全て（100%）に重篤な有害事象が発現した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Table 20], [Table 21]）。

最初の再発期間中にカプラシズマブの投与を受けた 13 名中 7 名（53.8%）に出血 TEAE（PT「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」を除く SMQ「出血」と定義）が発現し、カプラシズマブの投与を受けなかった被験者では最初の再発期間中に出血イベントが発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Table 20], [Table 21]）。

カプラシズマブ投与の 13 名中 1 名（7.7%）に治験薬の投与中止に至った血尿が発現した（2.2.4.4.1 項）。

最初の再発期間中にカプラシズマブの投与を受けた 13 名中 3 名（23.1%）に過敏性反応（SMQ「過敏症」［狭義］、「アナフィラキシー反応」［狭義］及び「血管浮腫」［狭義］と定義）が発現した。これらの被験者のうち 1 名に発現した 2 件の注射部位の過敏性反応について、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

再発集団では重大な血栓塞栓性イベントが発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.2.1.2]）。

2.2.4.1.1 比較的よく見られる有害事象

ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験の全 ITO 集団に発現した SOC 及び PT 別の有害事象を表 59 に示した。

C301 プラセボ群の 29 名中 26 名（89.7%）に 222 件の有害事象が発現し、C301 カプラシズマブ群の 75 名中 68 名（90.7%）に 506 件の有害事象が発現した。有害事象の発現割合は、C301 プラセボ群及び C301 カプラシズマブ群で同様であった。

いずれかの群で被験者の 40%以上に発現した有害事象の SOC は、「感染症および真菌症」、「神経系障害」および「胃腸障害」であった。

「心臓障害」の有害事象の発現割合は、C301 プラセボ群の方が C301 カプラシズマブ群に比べて高かった（それぞれ 20.7%［6/29 名］、2.7%［2/75 名］）。

表 59 - Adverse events by SOC and PT in Study ALX0681-C302 (LTS16371/Post-HERCULES) (overall ITO population)

	SoC-Treated in C301 (N=29)		Capla-Treated in C301 (N=75)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Any class	26 (89.7)	222	68 (90.7)	506

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	SoC-Treated in C301 (N=29) n (%)	E	Capla-Treated in C301 (N=75) n (%)	E
感染症および寄生虫症	20 (69.0)	40	42 (56.0)	83
インフルエンザ	3 (10.3)	4	7 (9.3)	8
上気道感染	4 (13.8)	5	7 (9.3)	9
上咽頭炎	6 (20.7)	7	6 (8.0)	7
気管支炎	0	0	5 (6.7)	6
下気道感染	2 (6.9)	3	5 (6.7)	7
尿路感染	3 (10.3)	3	5 (6.7)	9
気道感染	0	0	3 (4.0)	5
歯感染	0	0	3 (4.0)	3
帯状疱疹	2 (6.9)	2	2 (2.7)	3
肺感染	0	0	2 (2.7)	2
肺炎	0	0	2 (2.7)	3
鼻炎	2 (6.9)	2	2 (2.7)	2
副鼻腔炎	0	0	2 (2.7)	2
虫垂炎	0	0	1 (1.3)	1
カンジダ感染	0	0	1 (1.3)	1
蜂巣炎	0	0	1 (1.3)	1
耳感染	0	0	1 (1.3)	1
眼感染	0	0	1 (1.3)	1
無菌性髄膜炎	0	0	1 (1.3)	1
眼帯状疱疹	0	0	1 (1.3)	1
口腔カンジダ症	0	0	1 (1.3)	3
歯周炎	0	0	1 (1.3)	1
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (1.3)	1
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (1.3)	1
足部白癬	0	0	1 (1.3)	1
扁桃炎	2 (6.9)	2	1 (1.3)	1
膣感染	0	0	1 (1.3)	1
ウイルス感染	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
女性性器感染	1 (3.4)	1	0	0
H1N1 インフルエンザ	1 (3.4)	1	0	0
蠕虫感染	1 (3.4)	1	0	0
ウイルス性肝炎	1 (3.4)	2	0	0
限局性感染	1 (3.4)	1	0	0
唾液腺炎	1 (3.4)	1	0	0
真菌性舌感染	1 (3.4)	1	0	0
歯膿瘍	2 (6.9)	3	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.4)	2	5 (6.7)	6
乳癌	0	0	1 (1.3)	1
浸潤性乳管癌	0	0	1 (1.3)	1
脂肪腫	0	0	1 (1.3)	1

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	SoC-Treated in C301 (N=29) n (%)	 E	Capla-Treated in C301 (N=75) n (%)	 E
メラノサイト性母斑	0	0	1 (1.3)	1
形質細胞性骨髄腫	0	0	1 (1.3)	1
真性多血症	0	0	1 (1.3)	1
腎細胞癌	1 (3.4)	1	0	0
移行上皮癌	1 (3.4)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	10 (34.5)	14	16 (21.3)	32
血栓性血小板減少性紫斑病	8 (27.6)	9	11 (14.7)	25
鉄欠乏性貧血	0	0	3 (4.0)	3
貧血	1 (3.4)	1	2 (2.7)	2
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	1 (1.3)	1
リンパ節炎	0	0	1 (1.3)	1
リンパ節症	1 (3.4)	1	0	0
好中球減少症	1 (3.4)	2	0	0
血小板減少症	1 (3.4)	1	0	0
免疫系障害	4 (13.8)	4	8 (10.7)	11
薬物過敏症	2 (6.9)	2	4 (5.3)	7
過敏症	2 (6.9)	2	1 (1.3)	1
免疫不全症	0	0	1 (1.3)	1
複合アレルギー	0	0	1 (1.3)	1
季節性アレルギー	0	0	1 (1.3)	1
内分泌障害	2 (6.9)	2	0	0
クッシング症候群	1 (3.4)	1	0	0
甲状腺機能低下症	1 (3.4)	1	0	0
代謝および栄養障害	5 (17.2)	10	15 (20.0)	18
鉄欠乏	1 (3.4)	1	5 (6.7)	5
高コレステロール血症	2 (6.9)	3	2 (2.7)	2
低カリウム血症	2 (6.9)	2	2 (2.7)	2
ビタミン D 欠乏	1 (3.4)	1	2 (2.7)	2
糖尿病	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
脂質異常症	0	0	1 (1.3)	1
葉酸欠乏	0	0	1 (1.3)	1
痛風	0	0	1 (1.3)	1
低カルシウム血症	0	0	1 (1.3)	1
低血糖	0	0	1 (1.3)	1
ビタミン B12 欠乏	0	0	1 (1.3)	1
高血糖	1 (3.4)	1	0	0
高脂血症	1 (3.4)	1	0	0
精神障害	3 (10.3)	4	9 (12.0)	11
うつ病	0	0	3 (4.0)	4

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	SoC-Treated in C301 (N=29) n (%)	E	Capla-Treated in C301 (N=75) n (%)	E
錯乱状態	0	0	2 (2.7)	2
激越	0	0	1 (1.3)	1
不眠症	0	0	1 (1.3)	1
精神病性障害	0	0	1 (1.3)	1
睡眠障害	0	0	1 (1.3)	1
ストレス	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
神経過敏	1 (3.4)	2	0	0
落ち着きのなさ	1 (3.4)	1	0	0
神経系障害	14 (48.3)	36	35 (46.7)	64
頭痛	9 (31.0)	10	16 (21.3)	21
浮動性めまい	2 (6.9)	2	10 (13.3)	11
錯感覚	5 (17.2)	5	4 (5.3)	4
坐骨神経痛	0	0	3 (4.0)	3
認知障害	0	0	2 (2.7)	2
記憶障害	1 (3.4)	1	2 (2.7)	2
失神	0	0	2 (2.7)	2
健忘	0	0	1 (1.3)	1
失語症	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
頚動脈穿孔	0	0	1 (1.3)	1
体位性めまい	0	0	1 (1.3)	1
異常感覚	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
味覚異常	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
頭蓋内出血	0	0	1 (1.3)	1
過眠症	0	0	1 (1.3)	1
感覚鈍麻	0	0	1 (1.3)	1
頭蓋内動脈瘤	0	0	1 (1.3)	1
虚血性脳卒中	0	0	1 (1.3)	1
嗜眠	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (1.3)	2
痙攣発作	2 (6.9)	3	1 (1.3)	2
傾眠	0	0	1 (1.3)	1
一過性脳虚血発作	0	0	1 (1.3)	2
群発頭痛	1 (3.4)	2	0	0
認知言語障害	1 (3.4)	1	0	0
構語障害	1 (3.4)	1	0	0
片頭痛	2 (6.9)	2	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (3.4)	1	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (3.4)	1	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (3.4)	2	0	0
振戦	1 (3.4)	1	0	0
眼障害	5 (17.2)	5	6 (8.0)	6

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	SoC-Treated in C301 (N=29) n (%)	E	Capla-Treated in C301 (N=75) n (%)	E
硝子体浮遊物	0	0	2 (2.7)	2
白内障	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
ドライアイ	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
眼そう痒症	0	0	1 (1.3)	1
硝子体剥離	0	0	1 (1.3)	1
結膜出血	1 (3.4)	1	0	0
高血圧性網膜症	1 (3.4)	1	0	0
霧視	1 (3.4)	1	0	0
耳および迷路障害	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
耳鳴	0	0	1 (1.3)	1
耳痛	1 (3.4)	1	0	0
心臓障害	6 (20.7)	10	2 (2.7)	6
心房細動	1 (3.4)	1	1 (1.3)	2
心不全	0	0	1 (1.3)	1
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (1.3)	1
動悸	0	0	1 (1.3)	1
頻脈	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
急性心筋梗塞	1 (3.4)	1	0	0
不安定狭心症	1 (3.4)	1	0	0
心膜炎	1 (3.4)	5	0	0
洞性頻脈	1 (3.4)	1	0	0
血管障害	4 (13.8)	5	6 (8.0)	6
低血圧	1 (3.4)	1	2 (2.7)	2
本態性高血圧症	0	0	1 (1.3)	1
ほてり	0	0	1 (1.3)	1
高血圧	3 (10.3)	3	1 (1.3)	1
末梢冷感	0	0	1 (1.3)	1
静脈塞栓症	1 (3.4)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (34.5)	13	15 (20.0)	26
咳嗽	3 (10.3)	3	7 (9.3)	8
鼻出血	0	0	2 (2.7)	2
鼻閉	0	0	2 (2.7)	2
口腔咽頭痛	1 (3.4)	1	2 (2.7)	2
湿性咳嗽	0	0	2 (2.7)	2
後天性横隔膜性内臓転位	0	0	1 (1.3)	1
慢性気管支炎	0	0	1 (1.3)	1
カタル	0	0	1 (1.3)	1
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (1.3)	1
胸膜痛	0	0	1 (1.3)	1
アレルギー性鼻炎	1 (3.4)	1	1 (1.3)	2

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	SoC-Treated in C301 (N=29) n (%)	E	Capla-Treated in C301 (N=75) n (%)	E
咽喉絞扼感	0	0	1 (1.3)	2
上気道咳症候群	0	0	1 (1.3)	1
急性呼吸不全	1 (3.4)	1	0	0
喘息	1 (3.4)	1	0	0
呼吸困難	1 (3.4)	1	0	0
喀血	1 (3.4)	1	0	0
上気道分泌増加	1 (3.4)	1	0	0
副鼻腔出血	1 (3.4)	2	0	0
鼻漏	1 (3.4)	1	0	0
胃腸障害	12 (41.4)	23	24 (32.0)	51
悪心	1 (3.4)	1	7 (9.3)	10
便秘	1 (3.4)	1	5 (6.7)	6
下痢	5 (17.2)	6	5 (6.7)	6
上腹部痛	3 (10.3)	3	4 (5.3)	5
腹痛	2 (6.9)	2	3 (4.0)	3
消化不良	0	0	3 (4.0)	3
嘔吐	1 (3.4)	1	3 (4.0)	3
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (2.7)	2
直腸出血	0	0	2 (2.7)	2
下腹部痛	0	0	1 (1.3)	1
口内乾燥	0	0	1 (1.3)	1
胃炎	0	0	1 (1.3)	1
胃腸出血	0	0	1 (1.3)	2
歯肉出血	0	0	1 (1.3)	1
痔出血	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (1.3)	1
口腔障害	0	0	1 (1.3)	1
口の錯感覚	0	0	1 (1.3)	1
歯痛	2 (6.9)	2	1 (1.3)	1
小腸炎	1 (3.4)	1	0	0
血便排泄	1 (3.4)	1	0	0
イレウス	1 (3.4)	1	0	0
口腔腫脹	1 (3.4)	1	0	0
逆流性胃炎	1 (3.4)	1	0	0
唾液腺痛	1 (3.4)	1	0	0
肝胆道系障害	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
胆石症	0	0	1 (1.3)	1
黄疸	1 (3.4)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (27.6)	9	19 (25.3)	32
そう痒症	1 (3.4)	1	6 (8.0)	10

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	SoC-Treated in C301 (N=29) n (%)	E	Capla-Treated in C301 (N=75) n (%)	E
発疹	0	0	5 (6.7)	5
蕁麻疹	1 (3.4)	1	4 (5.3)	4
脱毛症	0	0	2 (2.7)	2
皮膚乾燥	0	0	2 (2.7)	2
点状出血	1 (3.4)	1	2 (2.7)	2
慢性特発性蕁麻疹	0	0	1 (1.3)	1
男性型多毛症	0	0	1 (1.3)	1
爪変色	0	0	1 (1.3)	1
紫斑	1 (3.4)	2	1 (1.3)	1
皮膚剥脱	0	0	1 (1.3)	1
皮膚病変	0	0	1 (1.3)	1
うっ滞性皮膚炎	0	0	1 (1.3)	1
斑状出血	1 (3.4)	1	0	0
湿疹	1 (3.4)	1	0	0
紅斑	2 (6.9)	2	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (20.7)	13	18 (24.0)	37
関節痛	2 (6.9)	2	8 (10.7)	8
背部痛	3 (10.3)	4	4 (5.3)	6
頚部痛	0	0	3 (4.0)	3
四肢痛	1 (3.4)	1	3 (4.0)	3
滑液包炎	1 (3.4)	1	2 (2.7)	2
関節腫脹	1 (3.4)	1	2 (2.7)	2
変形性関節症	0	0	2 (2.7)	4
腋窩腫瘤	0	0	1 (1.3)	1
関節硬直	0	0	1 (1.3)	1
筋力低下	0	0	1 (1.3)	1
筋骨格痛	0	0	1 (1.3)	1
筋肉痛	0	0	1 (1.3)	1
筋炎	0	0	1 (1.3)	1
頚部腫瘤	0	0	1 (1.3)	1
足底筋膜炎	0	0	1 (1.3)	1
全身性エリテマトーデス	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
骨減少症	1 (3.4)	1	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (3.4)	1	0	0
シェーグレン症候群	1 (3.4)	1	0	0
腎および尿路障害	3 (10.3)	7	4 (5.3)	9
血尿	0	0	2 (2.7)	3
急性腎障害	0	0	1 (1.3)	1
排尿困難	0	0	1 (1.3)	2
尿路出血	0	0	1 (1.3)	1
尿閉	0	0	1 (1.3)	1

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	SoC-Treated in C301 (N=29) n (%)	E	Capla-Treated in C301 (N=75) n (%)	E
尿路不快感	0	0	1 (1.3)	1
膜性糸球体腎炎	1 (3.4)	1	0	0
尿意切迫	1 (3.4)	1	0	0
ネフローゼ症候群	1 (3.4)	1	0	0
多尿	1 (3.4)	1	0	0
蛋白尿	1 (3.4)	2	0	0
腎梗塞	1 (3.4)	1	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	3 (4.0)	4
自然流産	0	0	2 (2.7)	2
つわり	0	0	1 (1.3)	1
子癇前症	0	0	1 (1.3)	1
生殖系および乳房障害	1 (3.4)	1	6 (8.0)	7
月経過多	0	0	2 (2.7)	2
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (1.3)	1
腟瘤	0	0	1 (1.3)	1
子宮瘤	0	0	1 (1.3)	1
骨盤痛	0	0	1 (1.3)	1
腟出血	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (27.6)	12	16 (21.3)	26
疲労	1 (3.4)	1	7 (9.3)	7
カテーテル留置部位出血	1 (3.4)	1	3 (4.0)	4
発熱	3 (10.3)	3	3 (4.0)	5
カテーテル留置部位疼痛	0	0	2 (2.7)	2
注射部位疼痛	0	0	2 (2.7)	2
悪寒	0	0	1 (1.3)	1
異常感	0	0	1 (1.3)	1
治癒不良	0	0	1 (1.3)	1
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (1.3)	1
注射部位過敏反応	0	0	1 (1.3)	2
無力症	2 (6.9)	2	0	0
歩行障害	1 (3.4)	1	0	0
非心臓性胸痛	1 (3.4)	1	0	0
浮腫	1 (3.4)	1	0	0
末梢性浮腫	1 (3.4)	1	0	0
疼痛	1 (3.4)	1	0	0
臨床検査	1 (3.4)	1	21 (28.0)	49
ADAMTS13 活性低下	0	0	13 (17.3)	23
血中コレステロール増加	0	0	4 (5.3)	4
ADAMTS13 活性異常	0	0	2 (2.7)	4

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	SoC-Treated in C301 (N=29) n (%)	 E	Capla-Treated in C301 (N=75) n (%)	 E
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2.7)	2
血中クレアチニン増加	0	0	2 (2.7)	3
血中ブドウ糖増加	0	0	2 (2.7)	2
C－反応性蛋白増加	0	0	2 (2.7)	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.3)	1
血中鉄減少	0	0	1 (1.3)	1
血中ナトリウム減少	0	0	1 (1.3)	1
血中テストステロン減少	0	0	1 (1.3)	1
ヘモグロビン増加	0	0	1 (1.3)	1
肝酵素上昇	0	0	1 (1.3)	1
トランスアミナーゼ上昇	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
トロポニン増加	0	0	1 (1.3)	1
白血球数増加	0	0	1 (1.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	4 (13.8)	9	10 (13.3)	17
アレルギー性輸血反応	0	0	2 (2.7)	4
挫傷	2 (6.9)	2	2 (2.7)	2
動物咬傷	0	0	1 (1.3)	1
節足動物刺傷	0	0	1 (1.3)	2
足骨折	0	0	1 (1.3)	1
上腕骨骨折	0	0	1 (1.3)	1
靭帯損傷	0	0	1 (1.3)	1
靭帯断裂	0	0	1 (1.3)	1
腰椎骨折	0	0	1 (1.3)	1
肉離れ	0	0	1 (1.3)	1
処置による悪心	0	0	1 (1.3)	1
処置による疼痛	0	0	1 (1.3)	1
脳振盪	1 (3.4)	1	0	0
転倒	1 (3.4)	2	0	0
手骨折	1 (3.4)	2	0	0
注入に伴う反応	1 (3.4)	2	0	0
外科および内科処置	0	0	3 (4.0)	3
人工流産	0	0	2 (2.7)	2
胆嚢切除	0	0	1 (1.3)	1

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA-J 22.0
SoC-treated in C301: participants who never received caplacizumab during Study C301
Capla treated in C301: participants who received caplacizumab during Study C301 (during the double blind or the OL periods)
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency according to all AE summary
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c302_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c302_i_t_te_j_i.rtf (27OCT2021 8:40)

再発集団では、カプラシズマブ投与の 13 名中 12 名（92.3%）に 70 件の TEAE が発現した。よく見られた TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病、頭痛及び便秘（各 3 名［23.1%］）であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Table 22]）。

なお、TTP の再発が認められた被験者は再発当日にカプラシズマブの投与を受けた。各事象が投与前又は投与後に発現したかを評価するための事象発現時刻を特定する時刻印はないため、治験実施計画書の規定（最も保守的な方法）に従って、こうした有害事象を TEAE と判断した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.2.2]）。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は、最初の再発に対してカプラシズマブの投与を受けた 13 名中 7 名（53.8%）に発現した。よく見られた PT 別の TEAE は、鼻出血及び注射部位疼痛（各 2 名［15.4%］、2 件）、血尿及び注射部位過敏反応（各 1 名［7.7%］、2 件）であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 16-2-7-ae-data [16.2.7.6.2.5]）。

2 回目の再発に対してカプラシズマブの投与を受けた 6 名中 5 名（83.3%）に TEAE が発現した。2 名以上に発現した事象はなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 16-2-7-ae-data [16.2.7.4.1.9]）。

再発に対してカプラシズマブの投与を受けなかった 4 名全てに有害事象として血栓性血小板減少性紫斑病が発現した。その他の有害事象はこの群の 1 名に発現した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.2.2.2]）。

2.2.4.1.2 有害事象の重症度

本試験の全 ITO 集団に発現した有害事象の多くは重症度が軽度又は中等度であった。C301 カプラシズマブ群の 75 名によく見られた重度の有害事象は、血栓性血小板減少性紫斑病（4 名［5.3%］）で、その他の重度の TEAE は全て 1 名（1.3%）に発現した。C301 プラセボ群の 29 名によく見られた重度の有害事象は血栓性血小板減少性紫斑病（8 名［27.6%］）で、その他の重度の有害事象は全て 1 名（3.4%）に発現した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 16-2-7-ae-data [16.2.7.13.1]）。

再発集団に発現した有害事象の多くは重症度が軽度又は中等度であった。カプラシズマブ投与の 13 名に発現した重度の TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病及び尿路出血（各 1 名［7.7%］）であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 16-2-7-ae-data [16.2.7.15.1.1.1]）。

再発に対してカプラシズマブの投与を受けなかった 4 名に発現した重度の有害事象は、血栓性血小板減少性紫斑病（3 名［75.0%］）であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 16-2-7-ae-data [16.2.7.14.1.1]）。

2.2.4.2 死亡

C301 プラセボ群の 1 名に死亡に至った有害事象（血栓性血小板減少性紫斑病）が発現した。この被験者は、[redacted]と長期間の神経症状の後遺症を伴う[redacted]の既往歴を有していた（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.3.1]）。

本試験で発現した死亡に至った有害事象の一覧表を表 81 に示した。

2.2.4.3 その他の重篤な有害事象

2.2.4.3.1 重篤な有害事象

ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験の全 ITO 集団に発現した重篤な有害事象を表 60 に示した。

C301 カプラシズマブ群の 75 名中 28 名（37.3%）及び C301 プラセボ群の 29 名中 16 名（55.2%）に重篤な有害事象が発現した。

よく見られた重篤な有害事象は、血栓性血小板減少性紫斑病（C301 カプラシズマブ群の 75 名中 11 名［14.7%］、C301 プラセボ群の 29 名中 8 名［27.6%］）であった。その他の重篤な有害事象の発現割合は各群で 7%未満であった。

表 60 - Serious adverse events in Study ALX0681-C302 (LTS16371/Post-HERCULES) (overall ITO population)

	SoC-Treated in C301 (N=29)		Capla-Treated in C301 (N=75)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Any class	16 (55.2)	27	28 (37.3)	55
感染症および寄生虫症	3 (10.3)	3	7 (9.3)	10
肺炎	0	0	2 (2.7)	3
虫垂炎	0	0	1 (1.3)	1
蜂巣炎	0	0	1 (1.3)	1
下気道感染	0	0	1 (1.3)	1
無菌性髄膜炎	0	0	1 (1.3)	1
眼帯状疱疹	0	0	1 (1.3)	1
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (1.3)	1
尿路感染	0	0	1 (1.3)	1
ウイルス性肝炎	1 (3.4)	1	0	0
限局性感染	1 (3.4)	1	0	0
上気道感染	1 (3.4)	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.4)	2	3 (4.0)	3
乳癌	0	0	1 (1.3)	1
浸潤性乳管癌	0	0	1 (1.3)	1
形質細胞性骨髄腫	0	0	1 (1.3)	1
腎細胞癌	1 (3.4)	1	0	0
移行上皮癌	1 (3.4)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	8 (27.6)	9	12 (16.0)	26
血栓性血小板減少性紫斑病	8 (27.6)	9	11 (14.7)	25
リンパ節炎	0	0	1 (1.3)	1

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	SoC-Treated in C301 (N=29) n (%)	E	Capla-Treated in C301 (N=75) n (%)	E
精神障害	0	0	1 (1.3)	1
精神病性障害	0	0	1 (1.3)	1
神経系障害	1 (3.4)	2	2 (2.7)	2
頭蓋内出血	0	0	1 (1.3)	1
虚血性脳卒中	0	0	1 (1.3)	1
片頭痛	1 (3.4)	1	0	0
痙攣発作	1 (3.4)	1	0	0
心臓障害	3 (10.3)	5	0	0
急性心筋梗塞	1 (3.4)	1	0	0
不安定狭心症	1 (3.4)	1	0	0
心膜炎	1 (3.4)	3	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)	1	0	0
急性呼吸不全	1 (3.4)	1	0	0
胃腸障害	1 (3.4)	1	1 (1.3)	1
胃腸出血	0	0	1 (1.3)	1
イレウス	1 (3.4)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.9)	2	1 (1.3)	1
変形性関節症	0	0	1 (1.3)	1
背部痛	2 (6.9)	2	0	0
腎および尿路障害	2 (6.9)	2	1 (1.3)	2
血尿	0	0	1 (1.3)	1
尿路出血	0	0	1 (1.3)	1
膜性糸球体腎炎	1 (3.4)	1	0	0
腎梗塞	1 (3.4)	1	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	3 (4.0)	3
自然流産	0	0	2 (2.7)	2
子癇前症	0	0	1 (1.3)	1
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.3)	2
腟瘤	0	0	1 (1.3)	1
子宮瘤	0	0	1 (1.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.3)	1
アレルギー性輸血反応	0	0	1 (1.3)	1
外科および内科処置	0	0	3 (4.0)	3

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	SoC-Treated in C301 (N=29) n (%)	E	Capla-Treated in C301 (N=75) n (%)	E
人工流産	0	0	2 (2.7)	2
胆嚢切除	0	0	1 (1.3)	1

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA-J 22.0
SoC-treated in C301: participants who never received caplacizumab during Study C301
Capla treated in C301: participants who received caplacizumab during Study C301 (during the double blind or the OL periods)
n (%) = number and percentage of patients with at least one SAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency according to all SAE summary
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c302_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c302_i_t_ser_j_i.rtf (27OCT2021 8:40)

再発集団では、カプラシズマブの投与を受けた 13 名中 5 名（38.5%）に重篤な TEAE が発現し、カプラシズマブの投与を受けなかった 4 名全て（100%）に重篤な有害事象が発現した。カプラシズマブの投与を受けた被験者によく見られた重篤な TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病（3 名［23.1%］）であった。その他の重篤な TEAE は各 1 名に発現した。カプラシズマブの投与を受けなかった被験者に発現した重篤な有害事象は、全て血栓性血小板減少性紫斑病であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Table 25], [Table 26]）。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE は、初回の再発に対してカプラシズマブの投与を受けた 1 名に発現した血尿及び尿路出血、2 回目の再発に対してカプラシズマブの投与を受けた 1 名に発現した胃腸出血の合計 3 件のみであった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 16-2-7-ae-data [16.2.7.6.3.5], [16.2.7.6.3.10]）。

2 回目の再発に対してカプラシズマブの投与を受けた 6 名中 1 名（16.7%）に重篤な TEAE（血栓性血小板減少性紫斑病及び胃腸出血、各 1 件）が発現した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 16-2-7-ae-data [16.2.7.6.1.10]）。

本試験で発現した重篤な有害事象の一覧表を表 87 に示した。

2.2.4.4 その他の重要な有害事象

2.2.4.4.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

カプラシズマブ投与の 1 名に治験薬の投与中止に至った TEAE の血尿が発現した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 16-2-7-ae-data [16.2.7.6.4.1]）。なお、この被験者は基礎疾患の治療を受けており、このことが血尿のリスクを高めた（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.3.3]）。

本試験で発現した治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧表を表 93 に示した。

2.2.4.4.2 出血イベント

全 ITO 集団全体では、C301 カプラシズマブ群の 75 名中 16 名（21.3%）及び C301 プラセボ群の 29 名中 9 名（31.0%）に出血イベントが発現した。いずれかの群で被験者の 4%以上に発現した PT 別の

出血事象は、挫傷及びカテーテル留置部位出血であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.3.4], [Table 27]）。

再発集団では、カプラシズマブの投与を受けた 13 名中 7 名（53.8%）の初回の再発中に出血イベントが発現した。よく見られた PT は、鼻出血及びカテーテル留置部位出血（各 2 名［15.4%］）であった。その他の出血イベントは各 1 名に発現した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.3.4.1], [Table 28]）。

2 回目の再発に対してカプラシズマブの投与を受けた 6 名中 2 名（33.3%）に出血イベントが発現した。これらの事象は、胃腸出血及びカテーテル留置部位出血（各 1 件）であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.3.4], [Listing 16.2.7.12.1.10]）。

2.2.4.4.3 過敏性反応

過敏性反応は、SMQ「過敏症」（狭義）、「アナフィラキシー反応」（狭義）及び「血管浮腫」（狭義）に基づいて定義した。

最初の再発期間では、13 名中 1 名（7.7%）に 2 件の過敏性反応が発現した。この被験者に発現した 2 件の過敏性反応（2 日連続で発現した注射部位過敏性反応）は軽度で、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.3.5.2]）。

2.2.4.4.4 血栓塞栓性イベント

重大な血栓塞栓性イベント（心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症、深部静脈血栓症）は、SMQ「塞栓および血栓（動脈、静脈、血管タイプ不明あるいは混合型）」に基づき、後天性血栓性血小板減少性紫斑病の PT を除外して定義した。

全体として、C301 カプラシズマブ群の 75 名中 2 名（2.7%）及び C301 プラセボ群の 29 名中 3 名（10.3%）に血栓塞栓性イベントが発現した。全ての事象がいずれかの群で 1 名に発現した。

再発集団では、重大な血栓塞栓性イベントが発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.3.5.1], [Table 29]）。

2.2.5 有害事象の叙述

2.2.5.1 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験

死亡及び重篤な TEAE に関する CIOMS の叙述を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 14.3.4]に示した。

2.2.5.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験

死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE に関する叙述を Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 14.3.7]に示した。

2.2.5.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験

死亡、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び特に注目すべき TEAE（アラニンアミノトランスフェラーゼの増加［ULN の 3 倍以上の増加］）に関する叙述を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [8-3-3-narratives-death]、[8-3-3-narratives-sae]、[8-3-3-narratives-ae-disc]、[8-3-3-narratives-aesi]に示した。

2.2.5.4 ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験

死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象（過敏性反応、妊娠）に関する叙述を Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [15-3-3 narratives-death]、 [15-3-3-narratives-sae]、 [15-3-3-narratives-other]に示した。

2.3 PCI 患者対象試験

2.3.1 ALX-0081-1.2/08 試験

2.3.1.1 有害事象の分析

ALX-0081-1.2/08 試験の各群に発現した TEAE の概要を表 61 に示した。

この第 1 相試験では、44 名中 39 名に 128 件の TEAE が発現した。カプラシズマブ群の 33 名には 109 件の TEAE が発現し、プラセボ群の 6 名には 19 件の TEAE が発現した（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Table 14.3.1.1], [Table 14.3.1.2]、Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Table 14.3.1.1], [Table 14.3.1.2]）。

ステージ A（SAD）で 16 名の安定狭心症患者を対象として収集・評価した安全性データから、60 分以上かけて持続注入したカプラシズマブ 2～9 mg の単回静脈内投与の忍容性が良好であることが示された。また、ステージ B（反復投与では 6 名にカプラシズマブを初回用量 6 mg で投与し、その後、6 時間ごとに 4 mg を 60 分以上の静脈内持続注入で 3 回投与）及び OL 継続投与（20 名にカプラシズマブを初回用量 6 mg で投与し、その後、6 時間ごとに 4 mg を 3 回、急速静脈内投与）後についても同様の結論が得られた。

OL 延長期のカプラシズマブ群（TEAE の発現割合：80.0%）及び DB 期のステージ（SAD）の 6 mg 群（TEAE の発現割合：66.7%）以外の全投与群で、全被験者に TEAE が発現した（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Table 14.3.1.1], Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Table 14.3.1.1]）。4 mg 群を除くステージ A（SAD）及びステージ B（反復投与）では各群で 1 名に重篤な TEAE が発現し、OL 延長期では 3 名（15.0%）に重篤な TEAE が発現した。TEAE が発現した被験者数について、投与群間に明らかな差はなかった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 12.3.1.2], Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Section 12.3.1.2]）。

ステージ A（SAD）で発現した重篤な TEAE の 1 件（血管偽動脈瘤）については、カプラシズマブとの因果関係が否定できないと判定された（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 12.3.2]）。本試験のその他のパートでは、カプラシズマブとの因果関係が否定できないと判定された重篤な TEAE はなかった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 12.3.2]、Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Section 12.3.2]）。

TEAE に関して用量依存性は認められなかった。いずれかの治験期間に参加した被験者のうち、用量制限毒性（DLT）が発現した被験者及び死亡した被験者（CTC グレード 5）はいなかった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 12.6]、Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Section 12.6]）。

表 61 - Summary of TEAEs in Study ALX-0081-1.2/08 (safety population)

Description	Single ascending dose part (Stage A)					Multiple dose part (Stage B)		Open label extension
	2 mg N=3	4 mg N=3	6 mg N=3	9 mg N=3	Placebo N=4	6+4+4+4 mg N=6	Placebo N=2	6+4+4+4 mg N=20
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of subjects with:								
At least one TEAE	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	2 (100.0)	16 (80.0)
At least one drug-related TEAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)
TEAE leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
At least one SAE	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (50.0%)	3 (15.0%)
At least one drug-related SAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
TEAEs leading to premature study withdrawal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

% = Percentage of subjects reporting an AE, AE = Adverse event, N = Number of subjects per treatment group, n = number of subjects reporting an AE, SAE=serious adverse event, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.6, Listing 16.2.7.1.2, Listing 16.2.7.1.3, Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.4, Listing 16.2.7.1.2, Listing 16.2.7.1.3

ステージA（SAD）では、「一般・全身障害および投与部位の状態」（7名）と「血管障害」（6名）のSOCに該当するTEAEが発現した被験者が最も多かった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Table 14.3.1.1]）。

ステージB（反復投与）では、「一般・全身障害および投与部位の状態」のSOCに該当するTEAEが発現した被験者（6名）が最も多かった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Table 14.3.1.1]）。

OL延長期では、「傷害、中毒および処置合併症」のSOCに該当するTEAEがよく見られた（12名[60.0%]）（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Table 14.3.1.1]）。

1件のTEAE（OL延長期の1名に発現した鼻出血）及び1件の重篤なTEAE（ステージAで9 mg群の1名に発現した血管偽動脈瘤）について、治験薬との因果関係が否定できないと判定された（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 12.3.1.2.1], Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Section 12.2.3.1]）。いずれかの治験期間で発現したその他の重篤なTEAEについては、治験薬との因果関係は否定され、疾患、処置又はその他に関連すると判断された（治験責任医師による判定）。DLT（CTCグレード5）が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 12.3.3], Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Section 12.3.3]）。

2.3.1.2 死亡

ALX-0081-1.2/08試験では死亡は認められなかった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 12.3.1.1], Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Section 12.3.1.1]）。

2.3.1.3 その他の重篤な有害事象

ステージA（SAD）では4名に重篤なTEAEが発現し、うち3名はカプラシズマブ2 mg群、6 mg群及び9 mg群（各群で1名）、1名はプラセボ群であった。ステージB（反復投与）ではカプラシズマブ群及びプラセボ群のそれぞれ1名に重篤なTEAEが発現した。OL延長期では、3名に重篤なTEAEが発現した（表62）。ステージAで発現した1件を除く全ての重篤なTEAEについて、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定され、疾患及びその他との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 12.3.3], Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Section 12.3.3]）。

本試験で発現した重篤なTEAEの一覧表を表88に示した。

表 62 - Summary of serious adverse events by treatment, SOC and PT in Study ALX-0081-1.2/08 (safety population)

	Single ascending dose part (Stage A)					Multiple dose part (Stage B)		OLE
System Organ Class Preferred Term	**2 mg (N=3) n (%)**	**4 mg (N=3) n (%)**	**6 mg (N=3) n (%)**	**9 mg (N=3) n (%)**	**Placebo (N=4) n (%)**	**6 mg + 4 mg (N=6) n (%)**	**Placebo (N=2) n (%)**	**6 mg + 4 mg (N=20) n (%)**
Subjects with any SAE	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (50.0)	3 (15.0)
心臓障害	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (50.0)	2 (10.0)
完全房室ブロック	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
心筋心膜炎	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (5.0)
心筋虚血	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
冠動脈解離	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
処置後血腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
臨床検査	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0
トロポニン T 増加	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	1 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0
四肢動脈血栓症	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
血管偽動脈瘤	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0

% = Percentage of subjects reporting an AE; AE=adverse event; N = Number of subjects per treatment group; n = number of subjects reporting an AE; OLE=open label extension; PT=Preferred Term; SAE=serious adverse event; SOC= System Organ Class

	Single ascending dose part (Stage A)					Multiple dose part (Stage B)		OLE
System Organ Class **Preferred Term**	**2 mg** **(N=3)** **n (%)**	**4 mg** **(N=3)** **n (%)**	**6 mg** **(N=3)** **n (%)**	**9 mg** **(N=3)** **n (%)**	**Placebo** **(N=4)** **n (%)**	**6 mg + 4 mg** **(N=6)** **n (%)**	**Placebo** **(N=2)** **n (%)**	**6 mg + 4 mg** **(N=20)** **n (%)**

MedDRA-J 11.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_1208_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_1208_s_t_ser_j_i.rtf (27OCT2021 8:34)

2.3.1.4　その他の重要な有害事象

治験薬の投与に影響（治験薬の投与中止）した TEAE は発現しなかった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Listing 16.2.7.1.2], Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Listing 16.2.7.1.2]）。

2.3.2　ALX-0081-2.1/09 試験

2.3.2.1　有害事象の分析

ALX-0081-2.1/09 の各群に発現した TEAE の概要を表 63 に示した。また、いずれかの群で被験者の 5%以上に発現した TEAE の投与群、SOC 及び PT 別の要約を表 64 に示した。Day 30 までに TEAE が発現した被験者の割合は、カプラシズマブ群 62.4%（113 名）、ReoPro®群 57.4%（105 名）であった。

なお、治験薬投与に加えて、全被験者には、ヘパリン、アセチルサリチル酸及びクロピドグレルを欧州心臓病学会によって発行された「心筋の血行再建ガイドライン」（2010）(5)によって推奨されている用量及び投与頻度で投与した（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Section 9.4.4]）。

よく見られた SOC 別の TEAE は、「傷害、中毒および処置合併症」（カプラシズマブ群 65 名［35.9%］、ReoPro®群 56 名［30.6%］）であった。その他のよく見られた TEAE（SOC）は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」で、両群で同様の発現割合であった（カプラシズマブ群及び ReoPro®群でそれぞれ 23 名［12.7%］及び 25 名［13.7%］）。カプラシズマブ群によく見られた PT 別の TEAE は、処置後血腫（29 名［16.0%］）で、次いで処置後出血（19 名［10.5%］）、処置後合併症（13 名［7.2%］）及び鼻出血（10 名［5.5%］）であった。ReoPro®群によく見られた PT 別の TEAE も処置後血腫（23 名［12.6%］）で、次いで鼻出血（13 名［7.1%］）であった。

治験薬との因果関係の各分類（関連あり、多分関連あり、おそらく関連なし/関連なし）の TEAE が発現した被験者の割合は、両群で同様であった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Table 14.3.1.4]）。ほとんどの TEAE が軽度又は中等度であった。重度の TEAE は、カプラシズマブ群で 6.6%、ReoPro®群で 3.3%に発現した（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Table 14.3.1.3]）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は両投与群で同様で、カプラシズマブ群及び ReoPro®群でそれぞれ 26.0%（47/181 名）及び 23.0%（42/183 名）であった。よく見られた SOC 別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、「傷害、中毒および処置合併症」で、「関連あり」がカプラシズマブ群及び ReoPro®群でそれぞれ 7 名（3.9%）及び 2 名（1.1%）、「多分関連あり」がカプラシズマブ群及び ReoPro®群でそれぞれ 27 名（14.9%）及び 23 名（12.6%）であった。これらのうち、よく見られた PT 別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、処置後血腫（「関連あり」がカプラシズマブ群及び ReoPro®群でそれぞれ 5 名［2.8%］及び 1 名［0.5%］、「多分関連あり」がカプラシズマブ群及び ReoPro®群でそれぞれ 15 名［8.3%］及び 10 名［5.5%］）及び処置後出血（「関連あり」がカプラシズマブ群で 3 名［1.7%］、ReoPro®群では発現した被験者なし、「多分関連あり」がカプラシズマブ群及び ReoPro®群でそれぞれ 11 名［6.1%］及び 8 名［4.4%］）であった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Table 14.3.1.4]）。

重篤なTEAEは、カプラシズマブ群の24名（13.3%）及びReoPro®群の18名（9.8%）に発現した（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Table 24]）。

治験薬の投与中止に至ったTEAEは、カプラシズマブ群の9名（5.0%）及びReoPro®群の8名（4.4%）に発現した。カプラシズマブ群の1名（0.6%）及びReoPro®群の5名（2.7%）がTEAEにより治験薬の投与を中断した（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Table 25]）。よく見られた治験薬の投与中止に至ったSOC別のTEAEは、「傷害、中毒および処置合併症」（カプラシズマブ群6名［3.3%］、ReoPro®群5名［2.7%］）であった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Table 25]）。

表 63 - Summary of adverse events up to Day 30 in Study ALX-0081-2.1/09 (safety population)

	ALX-0081-2.1/09	
	Caplacizumab N=181	**ReoPro® N=183**
Description	**n (%)**	**n (%)**
Number of subjects with:		
At least one TEAE	113 (62.4)	105 (57.4)
At least one drug-related TEAE	47 (26.0)	42 (23.0)
AE leading to death	0	1 (0.6)
At least one SAE	24 (13.3)	18 (9.8)
At least one drug-related SAE	7 (3.9)	4 (2.2)
AE leading to premature study withdrawal[1]	9 (5.0)	8 (4.4)

[1] Another 9 subjects, 5 in the caplacizumab group and 4 in the placebo group, died after Day 30 and before 1 year of follow-up
% = Percentage of subjects reporting an AE, AE = Adverse event, N = Number of subjects per treatment group, n = number of subjects reporting an AE, SAE=serious adverse event, TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.5

表 64 - Most common (> 5% of subjects in any group) TEAEs by treatment group, SOC and PT in Study ALX-0081-2.1/09 (safety population)

System Organ Class Preferred Term	Caplacizumab (N=181) n (%)	ReoPro® (N=183) n (%)
Subjects with any TEAE	113 (62.4)	105 (57.4)
血液およびリンパ系障害	8 (4.4)	12 (6.6)
心臓障害	18 (9.9)	18 (9.8)
胃腸障害	17 (9.4)	22 (12.0)
全身障害および投与局所様態	14 (7.7)	15 (8.2)
感染症および寄生虫症	14 (7.7)	7 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	65 (35.9)	56 (30.6)
処置後合併症	13 (7.2)	7 (3.8)
処置後血腫	29 (16.0)	23 (12.6)
処置後出血	19 (10.5)	9 (4.9)
臨床検査	12 (6.6)	15 (8.2)
代謝および栄養障害	16 (8.8)	7 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	9 (5.0)	18 (9.8)
神経系障害	16 (8.8)	14 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (12.7)	25 (13.7)
鼻出血	10 (5.5)	13 (7.1)
血管障害	10 (5.5)	12 (6.6)

TEAEs were all AEs which started between Day 1 to Day 30 (inclusive) and any AEs which were present before Day 1 but increased in severity between Day 1 to Day 30 (inclusive).
Note: Subjects with more than one event coded to the same SOC or preferred term were counted once.
AE=adverse event; N = Number of subjects per treatment group; n = number of subjects reporting an AE; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event
MedDRA-J 11.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_2109_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_2109_s_t_p5_j_i.rtf (27OCT2021 8:35)

2.3.2.2 死亡

Day 1 から Day 30 の間に、ReoPro®群で死亡が 1 件報告された。被験者は処置合併症（心不全）、ショック及び呼吸不全により死亡した。Day 30 から 1 年間の追跡調査期間にかけて、カプラシズマブ群で 5 名、ReoPro®群で 4 名の死亡が報告された。

カプラシズマブ群では、以下の事象が死亡に至った（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Section 12.3.1.1]）。

- 昏睡（手術後）（治験薬投与下ではない）
- 胆嚢癌（治験薬投与下ではない）
- 発熱、感染及び失神（TEAE）、脳血管発作及び心筋梗塞（治験薬投与下ではない）
- 冠動脈疾患（治験薬投与下ではない）
- うっ血性心筋症（治験薬投与下ではない）

ReoPro®群では、以下の事象が死亡に至った（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Section 12.3.1.1]）。

- 気管支肺炎及び処置後敗血症（治験薬投与下ではない）
- 心不全、気管支肺炎、胆汁うっ滞及び肝不全（TEAE）
- 肺水腫（治験薬投与下ではない）
- 発現した死亡（「自然」としてのみ特定）（治験薬投与下ではない）

本試験で発現した死亡に至った有害事象の一覧表を表 82 に示した。

2.3.2.3 その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE は、カプラシズマブ群の 24 名（13.3%）及び ReoPro®群の 18 名（9.8%）に発現した。いずれかの群で 2 名以上に発現した重篤な TEAE を SOC 及び PT 別に表 65 に示した。

よく見られた SOC 別の重篤な TEAE は「傷害、中毒および処置合併症」（カプラシズマブ群 14 名［7.7%］、ReoPro®群 5 名［2.7%］）で、次いで「心臓障害」が両群で同様の発現割合であった（カプラシズマブ群 3.3%［6/181 名］、ReoPro®群 3.8%［7/183 名］）。

カプラシズマブ群によく見られた PT 別の重篤な TEAE は、処置後合併症及び処置後心筋梗塞で、各 5 名（2.8%）に発現した。急性心筋梗塞、貧血、心房細動、ステント内冠動脈再狭窄及び処置後出血の重篤な TEAE は各 2 名（1.1%）に発現した。カプラシズマブ群では、3 名以上に発現したその他の重篤な TEAE はなかった。

冠動脈疾患、非心臓性胸痛及び処置後血腫の重篤な TEAE が ReoPro®群の各 2 名（1.1%）に発現した。ReoPro®群では 3 名以上に発現したその他の重篤な TEAE はなかった。

本試験で発現した重篤な TEAE の一覧表を表 89 に示した。

表 65 - Most common (at least 2 subjects in any group) serious TEAEs by treatment group, SOC and PT in Study ALX-0081-2.1/0.9 (ITT population)

System Organ Class Preferred Term	Caplacizumab (N=181) n (%)	ReoPro (N=183) n (%)
Subjects with any SAE	24 (13.3)	18 (9.8)
血液およびリンパ系障害	3 (1.7)	0
貧血	2 (1.1)	0
心臓障害	6 (3.3)	7 (3.8)
急性心筋梗塞	2 (1.1)	1 (0.5)
心房細動	2 (1.1)	0
冠動脈疾患	0	2 (1.1)
全身障害および投与局所様態	2 (1.1)	4 (2.2)
非心臓性胸痛	1 (0.6)	2 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	14 (7.7)	5 (2.7)
ステント内冠動脈再狭窄	2 (1.1)	0
処置後合併症	5 (2.8)	1 (0.5)
処置後血腫	1 (0.6)	2 (1.1)
処置後出血	2 (1.1)	0
処置後心筋梗塞	5 (2.8)	1 (0.5)

Note: Subjects with more than one event coded to the same SOC or PT were counted once.
AE=adverse event; ITT= Intent-To-Treat; N = Number of subjects per treatment group; n = number of subjects reporting an AE; PT=Preferred Term; SAE=serious adverse event, SOC=System Organ Class
MedDRA-J 11.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_2109_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_2109_s_t_ser_c2_j_i.rtf (27OCT2021 8:35)

2.3.2.4 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は、カプラシズマブ群の 9 名（5.0%）及び ReoPro®群の 8 名（4.4%）に発現した。よく見られた治験薬の投与中止に至った SOC 別の TEAE は、「傷害、中毒および処置合併症」（カプラシズマブ群 6 名［3.3%］、ReoPro®群 5 名［2.7%］）であった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Table 25]）。

本試験で発現した治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧表を表 94 に示した。

以上の結果を要約すると、カプラシズマブ投与について重要な安全性上の懸念は生じず、得られた結果は PCI を実施する高リスクの患者集団で想定されたものであった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Section 12.6]）。

3　臨床検査値の評価

全ての抗血栓薬について、出血事象は特に重要と考えられるため、カプラシズマブに関しては、潜在的な出血リスクに特別な注意を払った。プロトロンビン時間、aPTT、vWF:Ag 及び FVIII:C についてはカプラシズマブの全試験で注意深く観察した。複数の試験でその他の評価項目としてテンプレート出血時間及び便潜血検査を実施した。

全試験で標準的な血液学的検査値及び生化学検査値を測定した。PCI を実施する患者を対象とした第 1 相試験（ALX-0081-1.2/08 試験）では、フィブリノーゲンと国内標準比（INR）も測定した。後天性 TTP 患者を対象とした第 2 相試験（ALX-0681-2.1/10［TITAN］試験）では、修正版 ITP 出血スコアを用いた出血も測定した。

vWF:Agはカプラシズマブの PD マーカーと考えられるため、各試験で得られた結果については Module [2.7.2]に示した。要約すると、全てのカプラシズマブ群で vWF:Ag の中央値に一過性の減少が認められたが、臨床的に重要な影響は認められなかった。

3.1　健康被験者対象試験

健康被験者のベースラインでは、vWF:Ag 及び FVIII:C（100%）の平均血漿中濃度は極めて広い分布を示し、測定値の 95%が 50%～200%の範囲であった。想定されたとおり、カプラシズマブ投与の健康被験者では分子レベルでの作用機序による vWF:Ag 及び FVIII:C の低下が認められた。vWF:Ag 及び FVIII:C の測定値の低下は、各被験者の投与前の測定値と比較して最大で約 20～50%に達した。同時に、これらの被験者では vWF:RICO も抑制された（Module [2.7.2]）。これらのカプラシズマブの薬理作用から、vWF の量的及び質的な欠陥に起因し、粘膜関連出血や手術後及び外傷後の出血を特徴とする von Willebrand 病が想起される。

3.1.1　ALX-0081-01/06 試験

3.1.1.1　凝固系パラメータ

凝固系パラメータの評価では、カプラシズマブの用量群を通して、FVIII:C 及び vWF:Ag の測定値が各被験者の投与前の測定値と比較して 20～50%低下した（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Section 11.2.1]）。

カプラシズマブ群の 21 名中 9 名（0.5 mg 群、1 mg 群及び 2 mg 群で各 1 名、4 mg 群、8 mg 群及び 12 mg 群で各 2 名）には FVIII:C の 50%（基準範囲下限値）未満への低下が認められた（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Table 11.4]）。

vWF:Ag の結果については、Module 2.7.2 [2.1.1.2.1 項]に記述した。

PT に対するカプラシズマブの明らかな影響はなかったが、複数の被験者で、カプラシズマブに関連すると思われる aPTT の増加が認められた。これらの aPTT の延長は軽度（CTC グレード 1）、一過性

で用量依存性はなく、出血リスクに関しては臨床的に重要な変化ではなかった（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Section 11.2.1.1]）。

3.1.1.2　安全性臨床検査

安全性臨床検査の結果、血液学的検査、生化学検査及び尿検査にカプラシズマブに関連した影響は認められなかった（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Section 11.2.2]）。

3.1.1.3　便潜血検査

いずれの被験者のいずれの評価時点でも潜血検査が陽性となったものはなかった（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Section 11.2.3]）。

3.1.1.4　テンプレート出血時間

全体として、プラセボ群ではテンプレート出血時間が 10 分間未満で維持されていたが、カプラシズマブ群では用量の増加に伴って出血時間の増加が認められた（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Section 11.1.2], [Table 11.3]）。なお、FVIII:C 値及び vWF:Ag 値に及ぼすカプラシズマブの影響とテンプレート出血時間との間の相関については確認できなかった（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Section 11.2.4]）。したがって、テンプレート出血時間は、出血症状を予測するものではない。

3.1.2　ALX-0681-1.1/08 試験

3.1.2.1　凝固系パラメータ

プロトロンビン時間に関する 2 種類のパラメータ、PT 国際標準比（PT-INR）及び PT（秒）（PT-sec）を測定した。また、aPTT についても評価した（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 11.1.1], [Section 11.1.2]）。カプラシズマブ投与後及びプラセボ投与後の PT-INR 値及び PT-sec 値には差がなかった（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 11.1.1]）。

aPTT については、カプラシズマブ投与後にプラセボと比べて影響の差は認められなかった（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 11.1.2]）。

同様に、カプラシズマブ（単回及び反復）投与後及びプラセボ投与後の ACT に意義のある差は認められなかった（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 11.1.6]）。

vWF:Ag の結果については、Module 2.7.2 [2.1.1.2.2 項]に記述した。

全てのカプラシズマブ群で vWF:Ag 値のベースラインからの 50～70%の低下が認められた（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 11.1.3]）。同様に、本試験の SAD パートのカプラシズマブ低用量群及び高用量群のそれぞれで、FVIII:C 値のベースライン値からの 50～65%の低下が認められた（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 11.1.4]）。また、本試験で認められたこれらの低下は、突発性出血を招く程度には至らなかった。全体として、本試験で認められた vWF:Ag 値及び FVIII:C 値の低下は、臨床的に意義がないものと考えられた。

3.1.2.2　安全性臨床検査

安全性臨床検査の結果、血液学的検査、生化学検査及び尿検査にカプラシズマブに関連した影響は認められなかった（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 11.1.7], [Listing 16.2.28]）。

3.1.2.3　便潜血検査

いずれの被験者のいずれの評価時点でも潜血検査が陽性となったものはなかった（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 11.1.8], [Listing 16.2.29]）。

3.1.3　ALX0681-C102 試験

3.1.3.1　凝固系パラメータ

aPTT の平均値は、投与 A 及び投与 B の投与 24 時間後に ULN を僅かに上回ったが、両投与とも投与 72 時間後には基準範囲内に回復した（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Section 12.4.1]）。

FVIII:C の平均血漿中濃度では、投与 A 及び投与 B の投与 24 時間後に投与前値からの約 50%の低下が認められたが、投与 72 時間後までに回復した（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Section 11.1.2.3]）。

vWF:Ag の結果については、Module 2.7.2 [Section 2.1.3.2.2]に記述した。

vWF:Ag 及び FVIII:C の結果は、カプラシズマブの薬理作用及びこれまでの臨床試験で得られた所見から想定されたものであった。vWF:Ag 値及び FVIII:C 値には、投与 A と投与 B との間に差がなかった（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Section 11.1.4]）。

3.1.3.2　安全性臨床検査

血液学的検査及び生化学検査の各項目について、投与 A と投与 B との間に差はなく、個々の結果で臨床的に意義があると判断されて有害事象として報告されたものはなかった（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Section 12.4.1], [Listing 16.2.7.2]）。

3.1.4　ALX0681-C103 試験

3.1.4.1　凝固系パラメータ

凝固系パラメータに投与群間で特筆すべき差異はなく、臨床的に重要と判断されて有害事象として報告された個々の結果もなかった。治験薬投与後に基準範囲を僅かに逸脱した少数の測定値が認められたものの、凝固系パラメータの大部分の値は基準範囲内であった（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 12.4.1], [Listing 16.2.7.1], [Listing 16.2.8.4]）。

シフト分析の結果、凝固パラメータに臨床的に問題となる変化は認められなかった（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 12.4.1], [Table 14.3.2.8]）。

3.1.4.2　安全性臨床検査

血液学的検査及び血液生化学検査パラメータに投与群間で特筆すべき差異はなく、臨床的に重要と判断され、有害事象として報告された個々の変動もなかった。血液学的検査及び血液生化学検査では治験薬投与後に基準範囲を僅かに逸脱した少数の測定値が認められたものの、大部分の値は基準範囲内であった（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 12.4.1], [Table 14.3.2.1], [Listing 16.2.7.1], [Listing 16.2.8.1], [Listing 16.2.8.2]）。

尿検査のパラメータに投与群間で特筆すべき差異はなく、臨床的に重要と判断され、有害事象として報告された個々の結果もなかった。大部分の被験者で全ての評価時期のカテゴリカルデータは陰性で、測定値は基準範囲内であった（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 12.4.2], [Table 14.3.2.4], [Table 14.3.2.5], [Listing 16.2.7.1], [Listing 16.2.8.3]）。

3.2　後天性 TTP 患者対象試験

3.2.1　ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験

3.2.1.1　凝固系パラメータ

ベースラインでの FVIII:C 値は両群ともに基準範囲内であった。投与期間第 1 週では、カプラシズマブ群に FVIII:C 値のベースラインからの低下が認められ、一方、プラセボ群では FVIII:C 値の僅かな上昇が認められた（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Figure 19]）。カプラシズマブの投与終了後、FVIII:C の平均値は追跡調査期間の Day 3 までにベースラインに復帰した（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 11.4.1.7.3]）。

vWF:Ag の結果の詳細については、Module 2.7.2 の[2.2.1.2.2 項]に記述した。

ベースライン、連日 PE 後期間の初日及び追跡調査 1、6 及び 12 か月でのフィブリノーゲン、aPTT、PT 及び INR の平均値は基準範囲内で、両群で同様であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.4.2.1.3], [Table 14.3.3.1.2]）。

3.2.1.2　安全性臨床検査

適格性の基準で求められているとおり、ベースラインでの血小板数は低値で、全ての被験者で 100,000/μL 未満であった。両群ともに血小板数の平均値は治験薬投与期間中に増加し、カプラシズマブ群ではプラセボ群に比べて増加が速やかであった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.4.2.1.1.1], [Figure 14.4.9.1]）。

その他の血液学的検査のパラメータについては、平均値の推移及びベースラインでの基準範囲内の値から PE 終了後の Day 1 又は投与期間の最終日にシフトした被験者の割合に投与群間で意義のある差はなかった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 14.3.3.2.1]）。両群ともにヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の平均値はベースライン及び連日 PE 後期間の初日では低値であったが、追跡調査 1、6 及び 12 か月では基準範囲内の値まで増加した。両群ともにベースラインでの白血球数は ULN

に近い値で、連日 PE 後期間の初日では高値であったが、追跡調査 1、6 及び 12 か月では基準範囲内の値であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.4.2.1.1.2], [Table 14.3.3.1.1.2]）。

血液生化学検査のパラメータの平均値の推移には投与群間で臨床的に意義のある差はなかった。得られたデータに基づき、ベースラインからのシフトに関して注目すべき所見及び投与群間の差は認められなかった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.4.2.1.2], [Table 14.3.3.2.3]）。スクリーニング時に実施した尿検査の結果では､いずれの群でも臨床的に意味のある異常は認められなかった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.4.2.1.2] 及び[Table 14.3.3.1.4]）。

検査値の異常は、血液学的検査、血液生化学検査及び凝固検査の多くの項目で認められた。重篤な TEAE として報告された検査値の異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、貧血、自己抗体検査、高トランスアミナーゼ血症及びトランスアミナーゼ上昇（カプラシズマブ群の各 1 名）、肝機能検査異常及び血尿（プラセボ群の各 1 名）であった（表 39）。治験責任医師は、カプラシズマブ群に発現した貧血、自己抗体検査、トランスアミナーゼ上昇及び高トランスアミナーゼ血症について、治験薬との因果関係が否定できないと判断した。検査値異常関連の全ての重篤な TEAE は消失した。貧血、高トランスアミナーゼ血症及びトランスアミナーゼ上昇（カプラシズマブ群の各 1 名に発現）は治験薬の投与中止に至った（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Listing 16.2.7.2]）。

3.2.1.3　トランスアミナーゼの異常（事後解析）

全体として、被験者の 53.1%（カプラシズマブ群で 51.6%、プラセボ群で 54.5%）にベースラインで ULN 超の ALT 値及び／又は AST 値が認められた（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 CSR Addendum [Table 7.3.9]）。

ベースラインでのトランスアミナーゼが異常値であった被験者数と投与後の値の概要を表 66 に示した。新たに発現（ベースラインでは基準範囲内で投与後の評価時期に増加して ULN 超の値となった）又はベースラインとの比較で悪化の範疇に入ったトランスアミナーゼの異常値を示した被験者数を表 67 に示した。全般的に、ベースラインでのトランスアミナーゼが異常値であった被験者では、治験期間中に基準範囲内の値となった。ベースラインでのトランスアミナーゼが基準範囲内であった被験者では、両群ともに治験薬投与期間中に多くの被験者で一過性の増加が認められた。多くの被験者でこれらの異常値は投与終了後 1 か月以内に消失した（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 CSR Addendum [Section 6.3.4]）。

表 66 - Summary of post-dose values in transaminases for subjects with an abnormal transaminase value at baseline – Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)

Time-point Abnormality Category	Caplacizumab N=35		Placebo N=37	
	ALT	**AST**	**ALT**	**AST**
Baseline, N'	**33**	**30**	**35**	**32**
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	7 (21.2)	12 (40.0)	8 (22.9)	14 (43.8)
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN, n (%)	0	0	0	2 (6.3)
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN, n (%)	0	1 (3.3)	0	0
Day 1 after last PE, N'	**31**	**29**	**30**	**25**
≤ 1 x ULN	2 (6.5)	7 (24.1)	3 (10.0)	12 (48.0)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	3 (9.7)	3 (10.3)	4 (13.3)	1 (4.0)
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN, n (%)	1 (3.2)	2 (6.9)	0	0
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN, n (%)	1 (3.2)	0	0	0
Last day of treatment phase, N'	**33**	**30**	**35**	**32**
≤ 1 x ULN	3 (9.1)	9 (30.0)	6 (17.1)	14 (43.8)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	3 (9.1)	4 (13.3)	2 (5.7)	2 (6.3)
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN, n (%)	1 (3.0)	0	0	0
1-Month follow-up, N'	**30**	**27**	**30**	**26**
≤ 1 x ULN	4 (13.3)	11 (40.7)	6 (20.0)	12 (46.2)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	1 (3.3)	1 (3.7)	1 (3.3)	1 (3.8)
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN, n (%)	0	0	1 (3.3)	0

ALT= alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; N=number of subjects within the population of interest; N'= total number of subject with data available at both baseline and at least one of the post-dose timepoints; n=number of subjects with data available and elevated ALT/AST at baseline; PE = plasma exchange; ULN=upper limit of normal

Note: Missing data are not shown in this table.

Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 CSR Addendum Table 7.3.10

表 67 - Summary of post-treatment increases in transaminase values in subjects with normal values at baseline – Study ALX-0681-2.1/10 (safety population)

Time-point Abnormality Category	Caplacizumab N=35		Placebo N=37	
	ALT	AST	ALT	AST
Baseline, N'	**33**	**30**	**35**	**32**
≤ 1 x ULN, n (%)	26 (78.8)	17 (56.7)	27 (77.1)	16 (50.0)
Day 1 after last PE, N'	**31**	**29**	**30**	**25**
≤ 1 x ULN, n (%)	20 (64.5)	16 (55.2)	19 (63.3)	12 (48.0)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	3 (9.7)	1 (3.4)	3 (10.0)	0
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN, n (%)	1 (3.2)	0	0	0
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN, n (%)	0	0	1 (3.3)	0
Last day of treatment phase, N'	**33**	**30**	**35**	**32**
≤ 1 x ULN, n (%)	20 (60.6)	17 (56.7)	26 (74.3)	16 (50.0)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	6 (18.2)	0	1 (2.9)	0
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN, n (%)	0	0	0	0
1-Month follow-up, N'	**30**	**27**	**30**	**26**
≤ 1 x ULN, n (%)	22 (73.3)	15 (55.6)	20 (66.7)	12 (46.2)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	3 (10.0)	0	1 (3.3)	0
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN, n (%)	0	0	0	1 (3.8)
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN, n (%)	0	0	1 (3.3)	0

ALT= alanine aminotransferase: AST=aspartate aminotransferase; N=number of subjects within the population of interest; N'= total number of subject with data available at both baseline and at least one of the post-dose timepoints; n=number of subjects with abnormalities in transaminases starting from within normal range at baseline to above normal range at the indicated post-dose time-points; PE = plasma exchange; ULN=upper limit of normal.
Note: Missing data are not shown in this table.
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 CSR Addendum Table 7.3.10

3.2.1.4 トロポニン I 及び T の異常（事後解析）

ベースラインに対するベースライン後の評価時期である最終 PE 後の Day 1、投与期間最終日及び追跡調査 1 か月でのトロポニン I 及びトロポニン T のシフトを示すクロス集計結果を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 CSR Addendum [Table 7.3.11]に示した。

ベースライン又は Day 1 で異常値が認められた被験者を対象に血清中トロポニンの追跡調査を行った。ベースラインでは、トロポニン I 及びトロポニン T はカプラシズマブ群でそれぞれ 7 名及び 10 名、プラセボ群でそれぞれ 6 名及び 11 名で増加していた。両群ともにその後のトロポニンの測定値が得られた被験者の多くで追跡調査 1 か月間では基準範囲内の値への回復が認められた（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 CSR Addendum [Section 6.3.4], [Table 7.3.11]）。

3.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験

3.2.2.1 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査の検査値の推移について、臨床的に重要な所見及び投与群間の差は認められなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.4.2]）。

3.2.2.1.1 血液学的検査

ベースラインでは血小板数が低値であったが、両群ともに投与期間中に増加し、カプラシズマブ群ではプラセボ群に比べてより速やかな増加であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.1.13]）。

その他の血液学的検査項目については、平均値の推移及びベースラインでの基準範囲内の値から PE 後の Day 1 又は追跡調査での異常値にシフトした被験者の割合のいずれでも投与群間に重要な差はなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.2.5], [Table 14.3.2.7]）。両群ともにベースラインではヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の平均値が低値であったが、Week 5 には基準範囲内の値まで増加し、追跡調査時まで安定を維持していた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.2.1]）。

3.2.2.1.2 血液生化学検査

血液生化学検査項目の平均値の推移に投与群間で臨床的に重要な差はなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.2.1]）。

ベースライン及び投与後の Week 1、Week 5 及び追跡調査時（Day 28）で主要な血液生化学検査項目（AST、ALT 及びクレアチニン）の増加が認められた被験者数の概要を表 68 に示した。

ベースラインでは、DB カプラシズマブ群の 63 名中 24 名（38.1%）及び DB プラセボ群の 61 名中 18 名（29.5%）に ULN 超の AST 値が認められた。ベースライン後では、ベースラインで AST 値が増加していた DB カプラシズマブ群の 24 名中 23 名及び DB プラセボ群の 18 名全てで AST の増加が安定を維持、又はベースラインと比べて改善（基準範囲内まで回復又は基準範囲外の範疇が改善）していた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.4.2.2], [Table 14.3.2.7]）。

ベースラインでは、DB カプラシズマブ群の 63 名中 13 名（20.6%）及び DB プラセボ群の 61 名中 15 名（24.6%）に ULN 超の ALT 値が認められた。ベースライン後では、ベースラインで ALT 値が増加していた DB カプラシズマブ群の 13 名中 11 名及び DB プラセボ群の 15 名中 13 名で ALT の増加が安定を維持、又はベースラインと比べて改善（基準範囲内まで回復又は基準範囲外の範疇が改善）していた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.4.2.2], [Table 14.3.2.7]）。

ベースラインでは、DB カプラシズマブ群の 54 名中 14 名（25.9%）及び DB プラセボ群の 50 名中 18 名（36.0%）に ULN 超の血清クレアチニン値が認められた。ベースライン後では、ベースラインで血清クレアチニン値が増加していた DB カプラシズマブ群の 14 名全て及び DB プラセボ群の 18 名中 17 名で血清クレアチニンの増加が安定を維持、又はベースラインと比べて改善（基準範囲内まで回復又は基準範囲外の範疇が改善）していた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.4.2.2], [Table 14.3.2.7]）。

表 68 - Summary of post-dose values in key chemistry parameters during the DB treatment period for subjects with elevated values at baseline – Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)

Parameter **Time point** Abnormality Category	**Double-Blind Caplacizumab (N=71)**	**Double-Blind Placebo (N=73)**
AST		
Baseline, n'	**63**	**61**
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	17 (27.0)	15 (24.6)
> 3 x ULN and ≤ 5x ULN, n (%)	3 (4.8)	1 (1.6)
> 5x ULN and ≤ 20 x ULN, n (%)	3 (4.8)	1 (1.6)
> 20 x ULN, n (%)	1 (1.6)	1 (1.6)
Post-Baseline: Week 1, n'	**58**	**55**
≤ 1 x ULN, n (%)	9 (15.5)	10 (18.2)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	9 (15.5)	4 (7.3)
> 3 x ULN and ≤ 5x ULN, n (%)	1 (1.7)	1 (1.8)
Post-Baseline: Week 5, n'	**55**	**32**
≤ 1 x ULN, n (%)	15 (27.3)	5 (15.6)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	2 (3.6)	3 (9.4)
Post-Baseline: FU Day 28, n'	**53**	**36**
≤ 1 x ULN, n (%)	16 (30.2)	8 (22.2)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	2 (3.8)	2 (5.6)
ALT		
Baseline, n'	**63**	**61**
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	7 (11.1)	11 (18.0)
> 3 x ULN and ≤ 5x ULN, n (%)	3 (4.8)	2 (3.3)
> 5x ULN and ≤ 20 x ULN, n (%)	2 (3.2)	1 (1.6)
> 20 x ULN, n(%)	1 (1.6)	1 (1.6)
Post-Baseline: Week 1, n'	**58**	**55**
≤ 1 x ULN, n (%)	3 (5.2)	7 (12.7)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	7 (12.1)	4 (7.3)
> 3 x ULN and ≤ 5x ULN, n (%)	2 (3.4)	2 (3.6)
> 5x ULN and ≤ 20 x ULN, n (%)	0	1 (1.8)
Post-Baseline: Week 5, n'	**55**	**32**
≤ 1 x ULN, n (%)	8 (14.5)	3 (9.4)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	0	3 (9.4)
> 3 x ULN and ≤ 5x ULN, n (%)	1 (1.8)	0
Post-Baseline: FU Day 28, n'	**53**	**36**
≤ 1 x ULN, n (%)	8 (15.1)	5 (13.9)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	1 (1.9)	2 (5.6)
> 3 x ULN and ≤ 5x ULN, n (%)	1 (1.9)	0
Creatinine, n'	**54**	**50**
Baseline		
> 1 x ULN and ≤ 1.5x ULN, n (%)	8 (14.8)	11 (22.0)
> 1.5x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	4 (7.4)	6 (12.0)
> 3 x ULN and ≤ 6 x ULN, n (%)	1 (1.9)	1 (2.0)
> 6 x ULN, n (%)	1 (1.9)	0

Parameter **Time point** Abnormality Category	**Double-Blind Caplacizumab (N=71)**	**Double-Blind Placebo (N=73)**
Post-Baseline: Week 1, n'	**37**	**34**
≤ 1 x ULN, n (%)	4 (10.8)	9 (26.5)
> 1 x ULN and ≤ 1.5x ULN, n (%)	5 (13.5)	3 (8.8)
> 1.5x ULN and ≤ 3 x ULN, n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)
Post-Baseline: Week 5, n'	**25**	**16**
≤ 1 x ULN, n (%)	4 (16.0)	3 (18.8)
> 1 x ULN and ≤ 1.5x ULN, n (%)	2 (8.0)	1 (6.3)
Post-Baseline: FU Day 28, n'	**31**	**20**
≤ 1 x ULN, n (%)	9 (29.0)	5 (25.0)
> 1 x ULN and ≤ 1.5x ULN, n (%)	2 (6.5)	0

ALT = alanine aminotransferase: AST = aspartate aminotransferase; DB = double-blind; N = number of subjects within the population of interest; n' = total number of subject with data available at the concerned time point (for Baseline: n' = total number of subject with data available at both baseline and a post-dose time point); n = number of subjects with the concerned abnormality category in key chemistry parameters starting from abnormal at Baseline; ULN = upper limit of normal
Note: missing data are not shown in this table.
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.3.2.5, Table 14.3.2.7

血液生化学検査で基準範囲からの逸脱が認められた被験者数について、Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 65]に示した。ALT、AST 及び血清クレアチニンの測定値が基準範囲内から基準範囲外にシフトした被験者について、投与群間で差はなかった。

DB カプラシズマブ群の 8 名（12.7%）及び DB プラセボ群の 11 名（18.0%）にベースラインと比べて ULN 超の AST 値の増加が認められた。なお、DB カプラシズマブ群の 1 名に DB 投与期間中（Week 1）に重度の AST 値の増加（ULN の 5 倍超で 20 倍以下）が認められた。治験責任医師によってこの増加は臨床的に重要ではないと判断された（有害事象としては報告されなかった）。AST 値は 4 日後の次の評価（心筋梗塞の TEAE により中止となったため、中止時評価）の時点では ULN の 2 倍未満まで減少し、追跡調査期間の Day 7 では基準範囲内の値となった。

DB カプラシズマブ群の 25 名（39.7%）及び DB プラセボ群の 26 名（42.6%）にベースラインと比べて ULN 超の ALT 値の増加が認められた。なお、DB プラセボ群の 1 名に DB 投与期間中に重度の ALT 値の増加（ULN の 5 倍超で 20 倍以下）が認められた。治験責任医師によってこの増加は臨床的に重要ではないと判断された（有害事象としては報告されなかった）。ALT 値は次の評価時（3 日後）では ULN の 4 倍未満まで減少し、追跡調査期間中に基準範囲内の値となった。

DB カプラシズマブ群の 1 名（1.9%）及び DB プラセボ群の 4 名（8.0%）にベースラインと比べて ULN 超の血清クレアチニン値の増加が認められた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.4.2.2]）。

3.2.2.1.3 凝固系検査

vWF:Ag の結果の詳細については、Module 2.7.2 [2.2.2.2.2 項]に記述した。

3.2.2.1.3.1 凝固因子 VIII:C

DB での PE 期間中は、治験薬投与 Day 3 での DB カプラシズマブ群の FVIII:C の平均値はベースラインから約 42%減少した。追跡調査期間中は FVIII:C の平均値は急速に増加してベースライン値まで回復した。

DB プラセボ群では、DB での連日 PE 期間中及び DB での連日 PE 終了後の期間中の FVIII:C の平均値は緩徐に増加し、連日 PE 終了後の Week 3 では最大 56%の増加に達した。その後、FVIII:C の平均値は緩徐に減少し、追跡調査の Day 28 にはベースライン値まで回復した。

OL カプラシズマブ投与後の観察結果は、DB カプラシズマブ投与後と同様であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.4.3], [Table 14.2.3.1]）。

3.2.2.1.3.2 活性化部分トロンボプラスチン時間

ベースラインでaPTTが異常であった被験者数及びこれらの被験者での投与後の測定値の要約を表 69 に示した。

ベースラインでは、aPTT が低値であった被験者は DB カプラシズマブ群（20 名［30.7%］）の方が DB プラセボ群（10 名［20.4%］）に比べて多かった。両群の被験者ともにベースライン後は基準範囲内の値への改善が認められた。ベースライン後に aPTT が高値であった被験者は DB プラセボ群にはおらず、DB カプラシズマブ群で 1 名（1.9%）であった。

表 69 - Summary of post-dose values in aPTT during the DB treatment period for subjects with abnormal values at baseline - Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)

Parameter **Time point** Abnormality Category	**Double-Blind** **Caplacizumab** **(N=71)**	**Double-Blind** **Placebo** **(N=73)**
Activated partial thromboplastin time, n'	**54**	**49**
Baseline		
Low (<ULN), n (%)	20 (30.7)	10 (20.4)
High (>ULN), n (%)	0	1 (2.0)
Post-Baseline (Worst-case Time point)		
Low (<ULN), n (%)	8 (14.8)	7 (14.3)
Within normal range	11 (20.4)	3 (6.1)
High (>ULN), n (%)	1 (1.9)	0

aPTT = activated partial thromboplastin time; DB = double-blind; N = number of subjects within the population of interest; n' = total number of subject with data available at the concerned time point (for Baseline: N'= total number of subject with data available at both baseline and a post-dose time point); n = number of subjects with data available and an abnormal value at Baseline; ULN = upper limit of normal
Note: missing data are not shown in this table.
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.3.2.6

3.2.2.1.4 臨床的に重要な異常

臨床的に重要と報告された臨床検査値の異常について表 70 に示した。

DB カプラシズマブ群に発現した臨床検査値関連の全ての TEAE は、重症度が軽度又は中等度であった。DB プラセボ群では、貧血、高血糖、低カリウム血症、低リン酸血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγーグルタミルトランスフェラーゼ増加（全て DB プラセボ群の 1 名に発現）の重症度が重度であり、その他については全て軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.4.2.3]）。

表 70 - TEAEs related to laboratory parameters, by severity, per treatment group during the overall study period in Study ALX0681-C301 (safety population)

System Organ Class Preferred Term; n (%)	Intensity	Double-Blind Caplacizumab (N = 71)	Double-Blind Placebo (N = 73)
血液およびリンパ系障害			
貧血		**4 (5.6)**	**6 (8.2)**
	Mild	3 (4.2)	5 (6.8)
	Moderate	1 (1.4)	0
	Severe	0	1 (1.4)
白血球増加症	Mild	0	1 (1.4)
好中球減少症	Moderate	1 (1.4)	0
血小板減少症	Moderate	1 (1.4)	0
代謝および栄養障害			
高血糖		**4 (5.6)**	**4 (5.5)**
	Mild	2 (2.8)	3 (4.1)
	Moderate	2 (2.8)	0
	Severe	0	1 (1.4)
高ナトリウム血症	Mild	0	1 (1.4)
高リン酸塩血症	Mild	1 (1.4)	0
高トリグリセリド血症	Mild	1 (1.4)	0
高尿酸血症	Mild	1 (1.4)	0
低アルブミン血症	Moderate	0	1 (1.4)
低カルシウム血症		**1 (1.4)**	**5 (6.8)**
	Mild	0	5 (6.8)
	Moderate	1 (1.4)	0
低カリウム血症		**6 (8.5)**	**14 (19.2)**
	Mild	5 (7.0)	11 (15.1)
	Moderate	1 (1.4)	2 (2.7)
	Severe	0	1 (1.4)
低マグネシウム血症	Mild	1 (1.4)	0
低ナトリウム血症	Mild	1 (1.4)	0
低リン酸血症	Moderate	1 (1.4)	0
	Severe	0	1 (1.4)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		**1 (1.4)**	**3 (4.1)**
	Mild	1 (1.4)	1 (1.4)
	Moderate	0	1 (1.4)

System Organ Class Preferred Term; n (%)	Intensity	Double-Blind Caplacizumab (N = 71)	Double-Blind Placebo (N = 73)
	Severe	0	1 (1.4)
アミラーゼ増加	Moderate	1 (1.4)	0
血中重炭酸塩減少	Mild	1 (1.4)	0
血中ビリルビン増加	Mild	0	1 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	1 (1.4)	0
血中クレアチニン増加	Mild	0	2 (2.7)
血中フィブリノーゲン減少	Moderate	0	1 (1.4)
血中ブドウ糖増加	Mild	0	1 (1.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	Mild	1 (1.4)	0
血中マグネシウム減少	Mild	1 (1.4)	0
血中カリウム減少	Mild	2 (2.8)	0
血中尿素増加	Mild	0	1 (1.4)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	Moderate	0	1 (1.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		**1 (1.4)**	**2 (2.7)**
	Mild	1 (1.4)	1 (1.4)
	Moderate	0	0
	Severe	0	1 (1.4)
ヘマトクリット減少	Mild	0	2 (2.7)
ヘモグロビン減少	Mild	1 (1.4)	1 (1.4)
肝酵素上昇	Mild	0	1 (1.4)
国際標準比増加	Mild	1 (1.4)	0
リンパ球数減少	Mild	0	1 (1.4)
単球数増加	Mild	1 (1.4)	0
好中球数増加	Mild	0	1 (1.4)
血小板数減少		**3 (4.2)**	**0**
	Mild	2 (2.8)	0
	Moderate	1 (1.4)	0
血小板数増加	Mild	1 (1.4)	0
プロカルシトニン増加	Mild	0	1 (1.4)
赤血球数減少	Mild	0	1 (1.4)
網状赤血球数増加	Mild	0	1 (1.4)
白血球数増加	Mild	0	1 (1.4)
肝胆道系障害			
高ビリルビン血症	Mild	0	1 (1.4)

N = total number of subjects in treatment group; n = number of subjects with events
Note: Percentage was calculated using the number of subjects in the Safety Population as the denominator
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.3.1.3

3.2.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験

3.2.3.1 血液学的検査

ベースラインでのヘモグロビンの平均値は 88.0 g/L で、カプラシズマブ投与期間中の Week 1 及び Week 5 での平均値は、ベースラインからそれぞれ 10.5 g/L 及び 46.4 g/L 増加した。これらの値は追跡

調査期間中も維持され、追跡調査期間の Day 7 及び Day 28 での平均値は、ベースラインからそれぞれ 37.4 g/L 及び 33.7 g/L 増加した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.3.1.1], 16-2-8-clin-lab-data [16.2.8.1.1.3]）。

ベースラインでの白血球数の平均値は 9.166×10^9/L で、カプラシズマブ投与期間中の Week 1 での平均値はベースラインから 1.641×10^9/L 増加し、その後、Week 5、追跡調査期間の Day 7 及び Day 28 での平均値は、ベースラインからそれぞれ 0.855×10^9/L、1.356×10^9/L 及び 2.368×10^9/L 減少した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.3.1.1], 16-2-8-clin-lab-data [16.2.8.1.1.15]）。

ヘモグロビン値について、ベースラインでは 21 名中 7 名に重度の貧血（ヘモグロビン値が 80 g/L 以下）が認められたが、カプラシズマブ投与後には 7 名全てでヘモグロビン値の改善（80 g/L 超まで改善）が認められた。ベースライン後のヘモグロビン値が 80 g/L以下となった被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.3.1.2], [Table 42]]）。

白血球数について、ベースラインでは全 21 名で白血球数が 3×10^9/L 以上であり、うち 2 名でベースライン後の白血球数がそれぞれ「2×10^9/L 以上 3×10^9/L 未満」及び「1×10^9/L 以上 2×10^9/L 未満」の範疇にシフトした（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.3.1.2], [Table 43]）。

3.2.3.2 血液生化学検査

ベースラインでの AST の平均値は 48.7 U/L で、カプラシズマブ投与期間中の Week 1 での平均値はベースラインから 19.4 U/L 減少し、Week 5 ではベースラインから 27.8 U/L 減少して最小値となった。この値は追跡調査期間中も維持され、追跡調査期間の Day 7 及び Day 28 での平均値は、ベースラインからそれぞれ 4.7 U/L 及び 22.8 U/L 減少した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.3.2.1], 16-2-8-clin-lab-data [16.2.8.1.1.49]）。

ベースラインでの ALT の平均値は 45.6 U/L で、カプラシズマブ投与期間中の Week 1 及び Week 5 での平均値は、ベースラインからそれぞれ 13.7 U/L 及び 7.5 U/L 減少した。追跡調査期間の Day 7 ではベースラインから 5.8 U/L 増加したが、追跡調査期間の Day 28 では再度ベースラインから 20.2 U/L 減少して最小値となった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.3.2.1], 16-2-8-clin-lab-data [16.2.8.1.1.51]）。

ベースラインでの血清クレアチニンの平均値は 108.2 µmol/L で、カプラシズマブ投与期間中の Week 1 及び Week 5 での平均値は、ベースラインからそれぞれ 18.0 µmol/L 及び 13.6 µmol/L 減少した。これらの値は追跡調査期間中も維持され、追跡調査期間の Day 7 及び Day 28 での平均値は、ベースラインからそれぞれ 16.3 µmol/L 及び 18.9 µmol/L 減少した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.3.2.1], 16-2-8-clin-lab-data [16.2.8.1.1.69]）。

初回の治験薬投与期間中に AST、ALT 及び血清クレアチニンに異常値が認められた被験者のクロス集計結果をそれぞれ表 71 、表 72 及び表 73 に示した。

AST 値について、ベースラインで欠測であった 1 名を除く 20 名中 6 名で初回の治験薬投与期間中に ULN 超の値が認められ、うち 1 名はベースラインでは基準範囲内の値であった。

ALT 値について、21 名中 9 名で初回の治験薬投与期間中に ULN 超の値が認められ、うち 6 名はベースラインでは基準範囲内の値であった。

血清クレアチニン値について、ベースラインで欠測であった 3 名を除く 18 名中 6 名で初回の治験薬投与期間中に ULN 超の値が認められ、うち 1 名はベースラインでは基準範囲内の値であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.3.2.2]）。

表 71 - Cross-tabulation of the worst-case abnormalities for aspartate aminotransferase (AST) during the first treatment period in Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population)

Baseline outcome **Post baseline outcome**	**Caplacizumab** **(N=21)**
Total	
≤ 1 x ULN	14 (70.0)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	5 (25.0)
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	1 (5.0)
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0
Total	20 (100)
≤ 1 x ULN	
≤ 1 x ULN	10 (50.0)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	1 (5.0)
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	0
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0
Total	11 (55.0)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	
≤ 1 x ULN	4 (20.0)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	3 (15.0)
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	1 (5.0)
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0
Total	8 (40.0)
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	
≤ 1 x ULN	0
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	1 (5.0)
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	0
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0
Total	1 (5.0)
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	
≤ 1 x ULN	0
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	0
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	0
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0

Baseline outcome Post baseline outcome	Caplacizumab (N=21)
Total	0
> 20 x ULN	
≤ 1 x ULN	0
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	0
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	0
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0
Total	0
Missing	
≤ 1 x ULN	1 (5.0)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	0
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	0
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0
Total	1 (5.0)

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/lab_addwst_ast_ft_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_addwst_ast_ft_s_t_i.rtf (30JUN2021 2:27)

表 72 - Cross-tabulation of the worst-case abnormalities for alanine aminotransferase (ALT) during the first treatment period in Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population)

Baseline outcome Post baseline outcome	Caplacizumab (N=21)
Total	
≤ 1 x ULN	12 (57.1)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	7 (33.3)
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	1 (4.8)
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	1 (4.8)
> 20 x ULN	0
Total	21 (100)
≤ 1 x ULN	
≤ 1 x ULN	10 (47.6)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	4 (19.0)
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	1 (4.8)
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	1 (4.8)
> 20 x ULN	0
Total	16 (76.2)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	
≤ 1 x ULN	1 (4.8)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	1 (4.8)
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	0
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0
Total	2 (9.5)

Baseline outcome Post baseline outcome	Caplacizumab (N=21)
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	
≤ 1 x ULN	1 (4.8)
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	2 (9.5)
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	0
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0
Total	3 (14.3)
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	
≤ 1 x ULN	0
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	0
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	0
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0
Total	0
> 20 x ULN	
≤ 1 x ULN	0
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	0
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	0
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0
Total	0
Missing	
≤ 1 x ULN	0
> 1 x ULN and ≤ 3 x ULN	0
> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	0
> 5 x ULN and ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0
Total	0

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/lab_addwst_alt_ft_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_addwst_alt_ft_s_t_i.rtf (30JUN2021 2:27)

表 73 - Cross-tabulation of the worst-case abnormalities for serum creatinine during the first treatment period in Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population)

Baseline outcome Post baseline outcome	Caplacizumab (N=21)
Total	
≤ 1 x ULN	12 (66.7)
> 1 x ULN and ≤ 1.5 x ULN	4 (22.2)
> 1.5 x ULN and ≤ 3 x ULN	1 (5.6)
> 3 x ULN and ≤ 6 x ULN	1 (5.6)
> 6 x ULN	0
Total	18 (100)
≤ 1 x ULN	
≤ 1 x ULN	12 (66.7)

Baseline outcome **Post baseline outcome**	**Caplacizumab** **(N=21)**
> 1 x ULN and ≤ 1.5 x ULN	1 (5.6)
> 1.5 x ULN and ≤ 3 x ULN	0
> 3 x ULN and ≤ 6 x ULN	0
> 6 x ULN	0
Total	13 (72.2)
> 1 x ULN and ≤ 1.5 x ULN	
≤ 1 x ULN	0
> 1 x ULN and ≤ 1.5 x ULN	3 (16.7)
> 1.5 x ULN and ≤ 3 x ULN	0
> 3 x ULN and ≤ 6 x ULN	0
> 6 x ULN	0
Total	3 (16.7)
> 1.5 x ULN and ≤ 3 x ULN	
≤ 1 x ULN	0
> 1 x ULN and ≤ 1.5 x ULN	0
> 1.5 x ULN and ≤ 3 x ULN	1 (5.6)
> 3 x ULN and ≤ 6 x ULN	1 (5.6)
> 6 x ULN	0
Total	2 (11.1)
> 3 x ULN and ≤ 6 x ULN	
≤ 1 x ULN	0
> 1 x ULN and ≤ 1.5 x ULN	0
> 1.5 x ULN and ≤ 3 x ULN	0
> 3 x ULN and ≤ 6 x ULN	0
> 6 x ULN	0
Total	0
> 6 x ULN	
≤ 1 x ULN	0
> 1 x ULN and ≤ 1.5 x ULN	0
> 1.5 x ULN and ≤ 3 x ULN	0
> 3 x ULN and ≤ 6 x ULN	0
> 6 x ULN	0
Total	0
Missing	
≤ 1 x ULN	3 (16.7)
> 1 x ULN and ≤ 1.5 x ULN	0
> 1.5 x ULN and ≤ 3 x ULN	0
> 3 x ULN and ≤ 6 x ULN	0
> 6 x ULN	0
Total	3 (16.7)

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/lab_addwst_creat_ft_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_addwst_creat_ft_s_t_i.rtf (30JUN2021 2:27)

3.2.3.3 凝固系検査

ベースラインでの aPTT の平均値は 29.53 秒で、カプラシズマブ投与期間中の Week 1 及び Week 5 での平均値は、ベースラインからそれぞれ 0.88 秒及び 5.67 秒減少した。この値は追跡調査期間中も維持され、追跡調査期間の Day 7 及び Day 28 での平均値は、ベースラインからそれぞれ 4.51 秒及び 4.70 秒減少した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.3.3.1], 16-2-8-clin-lab-data [16.2.8.1.1.71]）。

初回の治験薬投与期間において、aPTT がベースラインで高値であった 2 名では、いずれも追跡調査期間の Day 28 には基準範囲内の値となった。aPTT がベースラインで基準範囲内の値であった 12 名のうち、追跡調査期間の Day 28 には 2 名で高値に、他の 2 名で低値となった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.3.3.2], 16-2-8-clin-lab-data [16.2.8.2.1.473], [16.2.8.2.1.476]）。

3.2.4 ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験

3.2.4.1 血液学的検査

全 ITO 集団では、血液学的検査のいずれの測定項目についても推移に傾向は認められなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.5.1.1], [Table 16.2.8.1.1]）。

カプラシズマブの投与を受けた被験者の再発集団では、最初の再発期間のベースラインでのヘモグロビンの中央値の 122.0 g/L（範囲：91～148 g/L）からの逸脱が認められ、最初の再発の Day 3 では 110.0 g/L（範囲：95～136 g/L）に減少したが、その後、最初の再発の追跡調査時点では 133.0 g/L（範囲：92～162 g/L）まで増加した。

最初の再発期間のベースラインでの血小板数の中央値は 33.0×10^9/L（範囲：$10\sim137\times10^9$/L）で、最初の再発の Day 3 では 152.5×10^9/L（範囲：$81\sim197\times10^9$/L）に増加し、最初の再発の Week 1 では更に 324.0×10^9/L（範囲：$198\sim451\times10^9$/L）に増加し、その後は基準範囲内を維持していた。白血球及びその他の検査項目には臨床的に重要な情報はなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.5.1.1], [Table 16.2.8.7.1]）。

全 ITO 集団では、ほとんどの被験者（75%超）で全ての血液学的検査項目のベースライン値は基準範囲内であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.5.1.2], [Table 16.2.8.10.1]）。

3.2.4.2 血液生化学検査

全 ITO 集団では、血液生化学検査のいずれの測定項目についても推移に傾向は認められなかった。

カプラシズマブの投与を受けた被験者の再発集団では、以下の 2 項目を除くいずれの項目の推移についても傾向は認められなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.5.2.1], [Table 16.2.8.1.1]）。

- 最初の再発期間のベースラインでの C 反応性蛋白（CRP）の中央値は 33.4 mg/L（範囲：5～133 mg/L）で、最初の再発の Day 3 では 4 mg/L（範囲：4～19 mg/L）に減少し、その後はほぼ基準範囲内を維持していた。

- 最初の再発期間のベースラインでの LDH の中央値は 464.0 U/L（範囲 308～1455 mg/L）で、最初の再発の Day 3 では 211 U/L（範囲：172～472 U/L）に減少し、その後はほぼ基準範囲内を維持していた。

全 ITO 集団では、蛋白、クレアチニン、CRP、ALT、AST 及び LDH のベースライン値は多くの被験者（70%超）で基準範囲内であり、糸球体濾過量（GFR）の推定値は約半数の被験者で基準範囲内の値であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.5.2.2], [Table 16.2.8.11.1]）。臨床的に重要な変化は認められなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Listing 16.2.8.23.1]）。

3.2.4.3 臨床的に重要な異常

全 ITO 集団のうち、C301 カプラシズマブ群の 75 名について、2 名以上で臨床的に重要と判断され、有害事象として報告された検査値の異常は、血中コレステロール増加（4 名［5.3%］）、貧血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中グルコース増加、C-反応性蛋白増加、高コレステロール血症及び低カリウム血症（各 2 名［2.7%］）であった。その他の検査値異常関連の有害事象は、各 1 名に発現した。C301 プラセボ群の 29 名について、2 名以上で臨床的に重要と判断され、有害事象として報告された検査値の異常は、高コレステロール血症及び低カリウム血症（各 2 名［6.9%］）であった。その他の検査値異常関連の有害事象は、各 1 名に発現した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Table 42]）。

再発集団でカプラシズマブの投与を受けた 13 名について、2 名以上で臨床的に重要と判断され、TEAE として報告された検査値の異常は、低カリウム血症（2 名［15.4%］）のみであった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Table 22]）。

全 ITO 集団では、重篤な有害事象と判断された、又は治験薬の投与中止に至った検査の異常値が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Table 24], [Section 11.3.3]）。

再発集団では、重篤な有害事象と判断された検査の異常値が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Table 25]）。カプラシズマブの投与を受けた 1 名に治験薬の投与中止に至った TEAE の血尿が認められた（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.3.3]）。

3.3 PCI 患者対象試験

3.3.1 ALX-0081-1.2/08 試験

3.3.1.1 凝固系検査

全般的に、本試験の全てのステージでの全てのカプラシズマブ群で vWF:Ag 及び FVIII:C の中央値に一過性の減少が認められた。異常／臨床的に重要な PD 評価結果及び有害事象として記録された vWF:Ag 値はなかった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 11.4.1.1.1], [Figure 6], [Figure 7], [Section 11.4.1.1.2], [Figure 10], [Figure 11], Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Section 11.4.1.1], [Figure 3], [Figure 4]）。

vWF:Ag の結果については、Module 2.7.2 [2.3.1.2.2 項]に記述した。

この第 1 相試験のステージ A（SAD）では、プラセボ群及びカプラシズマブ 4 mg 群で Day 30 での aPTT の平均値の同様の増加が認められた。カプラシズマブ 2 mg 群及び 9 mg 群では aPTT の平均値に変化は認められなかった。PT 及び INR については投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。

治験責任医師が異常又は臨床的に重要と判断したフィブリノーゲンの測定値が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 12.4.2.1.1.2.3]）。

この第 1 相試験全体（ステージ A＋ステージ B）で、治験責任医師によって TEAE 又は重篤な TEAE と判断された凝固機能検査値が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 12.4.2.1.1.2.3], [Section 12.4.2.1.2.2.3], [Table 14.3.1.1]）。

OL 延長期では、Day 30 の aPTT 及びフィブリノーゲンの測定値にベースラインからの僅かな減少が認められた（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Section 12.4.2.1.4], [Table 14.3.4.8]）。

3.3.1.2　安全性臨床検査

カプラシズマブ 6 mg 投与の 1 名にヘモグロビン（スクリーニングでの 11.9 g/dL から Day 2 での 10.1 g/dL）、カリウム（スクリーニングでの 3.09 mEq/L から Day 2 での 2.46 mEq/L）及びナトリウム（スクリーニングでの 131.1 mEq/L から Day 2 での 122.7 mEq/L）の減少が認められ、重篤な TEAE として報告された。これらの事象のうち、治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断されたものはなく、全てが数日で消失した（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 12.3.2], [Listing 16.2.8.2], [Listing 16.2.8.4]）。

3.3.1.3　便潜血検査

本試験のステージ A（SAD）又はステージ B（反復投与）の全被験者のうちの 1 名が便潜血検査で陽性となった。本被験者はプラセボ投与にランダム化され、便潜血陽性となったのはスクリーニング検査時のみであった。

3.3.2　ALX-0081-2.1/09 試験

3.3.2.1　凝固系検査

カプラシズマブ群では FVIII:C 及び vWF:Ag 値に軽度で一過性の減少が認められた。有害事象として報告されたものはなかった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Section 11.4.1.3.1], [Figure 14.9.2], [Figure 14.9.3]）。

vWF:Ag の結果については Module 2.7.2 [2.3.2.2.2 項]に記述した。

PT、INR 及びフィブリノーゲンの平均値の推移について、臨床的に重要な所見及び両群間での差異は認められなかった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Section 12.4.2.1.4], [Table 14.3.2.4]）。

3.3.2.2 出血性の合併症

PCI 患者を対象としたこの第 2 相試験では、心虚血における血栓溶解（TIMI）の分類により出血性の合併症について評価した。Day 30 に認められた出血性の合併症は、以下のとおりであった。判定された大出血及び微小出血の件数は両群で同様であった（カプラシズマブ群及び ReoPro®群での大出血はそれぞれ 3 件［1.7%］及び 2 件［1.1%］、微小出血はそれぞれ 25 件［13.8%］及び 24 件［13.1%］）（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Table 14.2.1.1]）。

カプラシズマブ群の 6 名（10.2%）及び ReoPro®群の 4 名（6.3%）が輸血を必要とし、カプラシズマブ群で合計 16 単位、ReoPro®群で合計 21 単位の輸血量であった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Section 11.4.1.1.1]）。

3.3.2.3 安全性臨床検査

血液学的検査及び血液生化学検査の検査値の推移について、臨床的に重要な所見及び投与群間の差異は認められなかった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Section 12.4.2.3]）。

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

バイタルサイン、身体所見及び ECG の観察結果の要約を試験ごとに以降の項で示した。

4.1　健康被験者対象試験

4.1.1　ALX-0081-01/06 試験

バイタルサインの推移に重要な変化は認められなかった。

身体所見の変化は、挫傷及び出血（凝固検査の採血のための反復穿刺部位の軽度の血腫）などであった。これらは有害事象として報告された（2.1.1 項）。

12 誘導 ECG 及びテレメトリーモニタリングのいずれでも臨床的に重要な所見は認められなかった（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Section 11.3], [Section 11.4]）。

4.1.2　ALX-0681-1.1/08 試験

バイタルサインの推移に重要な変化は認められなかった。

投与期間の増加につれて出血及び挫傷の兆候が増加した。これらの事象は全て軽度の TEAE と判断された。

12 誘導 ECG 及びテレメトリーモニタリングのいずれでも臨床的に重要な所見は認められなかった（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 11.2], [Section 11.3]）。

4.1.3　ALX0681-C102 試験

バイタルサインについて、投与 A と投与 B との間に特筆すべき差異はなかった。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された身体所見はなかった。

いずれの ECG パラメータについても投与 A と投与 B との間に特筆すべき差異はなく、ECG パラメータに臨床的に重要な所見が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Section 12.5]）。

4.1.4　ALX0681-C103 試験

収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数及び体温の平均値に治験薬投与に関連した傾向及び安全性上の兆候は認められなかった。バイタルサインに関連した TEAE は認められなかった。

いずれの ECG パラメータについても投与群間に臨床的に意義のある差異はなく、ECG パラメータに臨床的に重要な所見が認められた被験者はいなかった。

身体所見に異常は認められなかった（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 12.5]）。

4.2　後天性 TTP 患者対象試験

4.2.1　ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験

4.2.1.1　バイタルサイン

バイタルサインのいずれの項目についても臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。バイタルサインについて、特筆すべき所見及び投与群間での差異は認められなかった。

バイタルサインの異常について、重篤な TEAE として報告されたものはなく、治験薬の投与中止又は休薬に至ったものもなかった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.5.2]）。

4.2.1.2　身体所見

身体所見について、特筆すべき所見及び投与群間での差異は認められなかった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.5.1]）。

4.2.1.3　心血管系のモニタリング

本試験中に脈拍数（PR）、QRS、QT 間隔（QT）、RR 間隔及び QTcB（心拍数で補正した QT）の平均変化に特筆すべき所見及び投与群間での差異は認められなかった。

ベースラインでは、カプラシズマブ群の 1 名及びプラセボ群の 2 名に臨床的に重要な ECG の異常所見が認められた。ベースライン後の全ての評価時期では、いずれの群でも 1 名に臨床的に重要な ECG の異常所見が認められた。ベースラインのデータからのシフトによって、カプラシズマブ群でベースラインでは臨床的に重要な異常が認められていない被験者では、臨床的に重要な異常が認められなかったことが明らかとなった。プラセボ群では、2 名にベースラインでの臨床的に重要でない異常とベースライン後の 1 回の評価時期での臨床的に重要な異常が認められた。このうちの 1 名では、連日 PE 期間後の Day 27 に臨床的に重要な異常である洞性頻脈が認められた。

プラセボ群の 1 名に連日 PE 期間後の初日に臨床的に重要な異常である頻脈性の心房細動及び心房粗動が認められた。心房細動及び心房粗動は重篤な TEAE として報告され、治験薬の投与は中断された。

上記の異常の他には、ECG の異常所見について重篤な TEAE として報告されたものはなく、治験薬の投与中止又は休薬に至ったものもなかった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.5.3]）。

4.2.2　ALX0681-C301（HERCULES）試験

4.2.2.1　バイタルサイン

バイタルサインについて、特筆すべき所見及びベースラインからの変化の投与群間での差異は認められなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.4.1], [Table 14.3.4.2]）。

臨床的に重要として報告されたバイタルサインの異常について、表 74 に示した。

表 74 - TEAEs related to abnormalities in vital signs, by severity, per treatment group during the overall study period - Study ALX0681-C301 (safety population)

System Organ Class Preferred Term; n (%)	Intensity	Double-Blind Caplacizumab (N = 71)	Double-Blind Placebo (N = 73)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱		**10 (14.1)**	**6 (8.2)**
	Mild	8 (11.3)	5 (6.8)
	Moderate	2 (2.8)	1 (1.4)
血管障害			
高血圧		**4 (5.6)**	**8 (11.0)**
	Mild	3 (4.2)	5 (6.8)
	Moderate	1 (1.4)	2 (2.7)
	Severe	0	1 (1.4)
低血圧		**4 (5.6)**	**2 (2.7)**
	Mild	3 (4.2)	1 (1.4)
	Moderate	1 (1.4)	1 (1.4)

N = total number of subjects in treatment group; n = number of subjects with events
Note: Percentage was calculated using the number of subjects in the Safety Population as the denominator.
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.3.1.3

4.2.2.2 身体所見

治験薬投与下での身体所見の異常について、投与群間での特筆すべき差異はなかった。臨床的に重要と判断された身体所見の異常については、TEAE として報告された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.5.2]）。

4.2.2.3 心電図の異常所見

投与開始後に発現し、臨床的に重要として報告された ECG の異常所見を表 75 に示した。

カプラシズマブ群の 1 名に発現し、重症度が重度と判断された重篤な TEAE の心室細動を除き、ECG に関連した全ての TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。1 名で治験薬投与の初日に発現した心室細動（記録された用語は、心室細動による複数の心停止）は重篤な TEAE として報告され、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.2]）。

表 75 - TEAEs related to abnormalities in ECG, by severity, per treatment group during the overall study period - Study ALX0681-C301 (safety population)

System Organ Class Preferred Term; n (%)	Severity	Double-Blind Caplacizumab (N = 71)	Double-Blind Placebo (N = 73)
心臓障害			
第二度房室ブロック	Mild	0	1 (1.4)
急性心筋梗塞	Moderate	0	1 (1.4)

System Organ Class Preferred Term; n (%)	Severity	Double-Blind Caplacizumab (N = 71)	Double-Blind Placebo (N = 73)
徐脈	Mild	2 (2.8)	2 (2.7)
左脚ブロック	Mild	0	1 (1.4)
期外収縮	Moderate	1 (1.4)	0
心筋梗塞	Mild	0	1 (1.4)
	Moderate	1 (1.4)	1 (1.4)
	Severe	0	1 (1.4)
動悸	Mild	0	3 (4.1)
洞性徐脈	Mild	2 (2.8)	0
洞性頻脈	Mild	4 (5.6)	3 (4.1)
頻脈	Mild	2 (2.8)	4 (5.5)
心室性期外収縮	Mild	1 (1.4)	0
心室細動	Severe	1 (1.4)	0
心室性頻脈 a	Mild	1 (1.4)	0
臨床検査			
心電図 ST 部分下降	Mild	1 (1.4)	0
心電図異常 T 波	Moderate	1 (1.4)	0
心電図 T 波振幅減少	Mild	1 (1.4)	0
心電図異常	Mild	0	1 (1.4)

ECG = electrocardiogram; N = total number of subjects in treatment group; n = number of subjects with events; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Percentage was calculated using the number of subjects in the Safety Population as the denominator.
a Verbatim term = ventricular tachycardia self-limiting
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.3.1.3

4.2.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験

4.2.3.1 バイタルサイン

ベースラインでの収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数及び体温の平均値は、それぞれ 116.0 mmHg、69.9 mmHg、85.9 回/分及び 36.89℃で、追跡調査期間の Day 28 での平均値は、ベースラインからそれぞれ 1.7 mmHg の増加、0.1 mmHg の増加、0.2 回/分の減少及び 0.20℃の減少を示し（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.4.1], 16-2-7-other-data [16.2.7.2.1]）、バイタルサインのいずれの項目についてもほとんど変化は認められなかった。

4.2.3.2 身体所見

身体所見の異常の一覧表を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 16-2-7-other-data [16.2.7.4.1]に示した。

4.2.3.3 心電図の異常所見

ECG データの一覧表を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 16-2-7-other-data [16.2.7.3.2]に示した。

ベースラインで基準範囲内の値であった 2 名で連日 PE 後期間中の Week 1 に臨床的に重要な ECG 異常所見（いずれも QT 延長）が認められたが、Week 5 では臨床的に重要な ECG 異常所見が認められた被験者はいなかった。

4.2.4 ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験

4.2.4.1 バイタルサイン

全 ITO 集団では、いずれのバイタルサインについてもその推移に傾向は認められなかった。各項目の中央値は投与群間で同様であった。

臨床的に重要として報告されたバイタルサインの異常については、Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.2.2]に記述した。

重篤な TEAE と判断された、又は治験薬の投与中止に至ったバイタルサインの異常が認められた被験者はいなかった。

本試験での後天性 TTP の初回の再発に対してカプラシズマブの投与を受けた 13 名では、バイタルサインのいずれの項目についても傾向は認められなかった。

後天性 TTP の初回の再発に対してカプラシズマブの投与を受けなかった被験者でも、バイタルサインのいずれの項目についても傾向は認められなかった。データは再発期間のベースライン時及び再発の追跡調査時のみに収集し、4 名について得られた（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.6.1], 16-2-7-other-safety [16.2.7.1.1], 16-2-7-other-safety [16.2.7.1.2], 16-2-7-other-safety [16.2.7.1.3]）。

4.2.4.2 身体所見

臨床的に重要と判断された身体所見の異常は TEAE として報告された。TEAE の詳細については、Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.2.2]に記述した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.6.2]）。

4.3 PCI 患者対象試験

4.3.1 ALX-0081-1.2/08 試験

本試験では、バイタルサイン、身体所見及び ECG の結果から臨床的な異常所見は認められなかった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Section 12.6], Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b [Section 12.6]）。

4.3.2 ALX-0081-2.1/09 試験

バイタルサイン、身体所見及び ECG について、特筆すべき所見及び投与群間での差異は認められなかった（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Section 11.4.1.4.2], [Section 12.5]）。

4.4　免疫原性

4.4.1　カプラシズマブの免疫原性

抗カプラシズマブ抗体（ADA）の測定方法の概要について、Module 2.7.1 [2.2 項]に示した。

免疫原性の概要について、Module 2.7.2 [4 項]に示した。

カプラシズマブの全般的な免疫原性の結果の詳細については、Module 5.3.5.3 Immunogenicity Risk Assessment Report、並びに Module 5.3.5.2 ALX0681-C202（EFC16297）試験及び Module 5.3.5.2 ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験の CSR に記述した。

発現した有害事象と治験薬投与下で産生された ADA 及び既存抗体（pre-Ab）との間には関連は認められなかった。

5　全試験を通しての安全性の結果の比較と分析

海外で実施した 7 試験（ALX-0081-01/06 試験、ALX-0681-1.1/08 試験、ALX0681-C102 試験、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験、ALX0681-C301（HERCULES）試験、ALX-0081-1.2/08 試験及び ALX-0081-2.1/09 試験）について、カプラシズマブの安全性データを健康被験者、後天性 TTP 患者及び PCI 患者の 3 つの集団にまとめた。集団（健康被験者、後天性 TTP 患者及び PCI 患者）ごとに併合したカプラシズマブの安全性の結果の解析方法と結果の詳細については、Integrated Summary of Safety（ISS）報告書に記載した（Module [5.3.5.3]）。

全体として、811 名がカプラシズマブの臨床試験に参加し、その内訳は健康被験者が 160 名、後天性 TTP 患者が 241 名、PCI 患者が 410 名であった（Module 5.3.5.3 ISS [Section 6.1]）。

ALX0681-C103 試験、ALX0681-C202（EFC16297）試験及び ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験の安全性の結果については、前述の各項に示した。

5.1　健康被験者

ALX-0081-01/06 試験、ALX-0681-1.1/08 試験及び ALX0681-C102 試験でランダム化された全ての被験者を併合し、健康被験者の解析対象集団とした。合計 72 名をカプラシズマブ投与にランダム化した。全被験者（100.0%）にカプラシズマブを 1 回以上投与し、安全性解析対象集団とした。曝露期間の中央値（最小値～最大値）は 1.5 日間（1 ～ 14 日間）であった。カプラシズマブ投与の健康被験者に認められた TEAE の全般的な特徴は、後天性 TTP の被験者に認められたものと同様で、皮膚粘膜の出血の TEAE がよく見られる PT であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE はなく、TEAE によって治験薬の投与が中止された被験者もいなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Section 6.5]）。

5.2　後天性 TTP 患者

後天性 TTP 患者集団については、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験及び ALX0681-C301（HERCULES）試験でランダム化された全ての被験者を併合して解析対象集団とした。

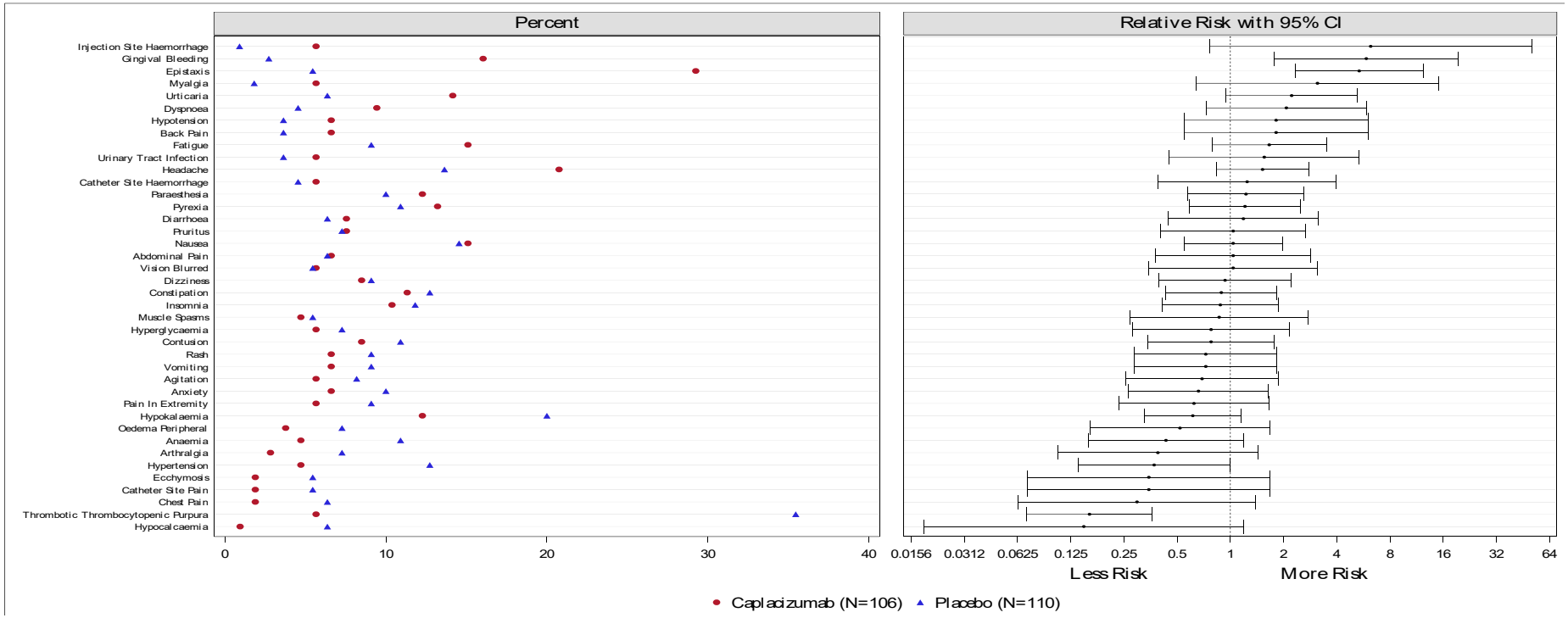
全治験期間中に収集したデータによってカプラシズマブに関する補足的な結果とともに、DB/SB 治験期間中のカプラシズマブ群での併合された安全性の結果をプラセボ群と比較した。第 2 相試験及び第 3 相試験でランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を併合安全性解析対象集団とした。

DB/SB 治験期間では、ランダム化された 220 名中 216 名（98.2%）に少なくとも 1 回の治験薬が投与され、安全性解析対象集団（カプラシズマブ群 106 名、プラセボ群 110 名）の対象となった。全治験期間では、132 名にカプラシズマブが投与され、安全性解析対象集団の対象となった（Module 5.3.5.3 ISS [Section 3.1.1]）。

DB/SB 治験期間でよく見られた PT 別の TEAE をそれぞれの相対リスク（95% CI）とともに図 2 に示した。カプラシズマブ群では、歯肉出血（相対リスク［95% CI］：5.88［1.77、19.49］）及び鼻出

血（相対リスク［95% CI］：5.36［2.33、12.33］）の発現リスクが有意に高く、一方、プラセボ群では高血圧（相対リスク［95% CI］：0.37［0.14、0.99］）及び血栓性血小板減少性紫斑病（相対リスク［95% CI］: 0.16［0.07、0.36］）の発現リスクが有意に高かった（Module 5.3.5.3 ISS [Section 3.4.1.2.1]）。

図 2 - TEAEs occurring in at least 5% of subjects in either treatment group by PT in the DB/SB study period – aTTP Population (safety analysis set)



Relative Risk was calculated as: (n/N)Cap/(n/N)Pla. The 95% CI was calculated using SAS frequency procedure non-modelling approach
aTTP = acquired thrombotic thrombocytopenic purpura; CI = confidence interval; DB/SB = double-blind/single-blind; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.3 ISS Figure 14.3.2

治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は、カプラシズマブ群（56.6%）の方がプラセボ群（32.7%）よりも高い割合で発現した。カプラシズマブ群での治験薬との因果関係が否定できない TEAE がプラセボ群に比べて高頻度であったのは、主に鼻出血（カプラシズマブ群 22.6%、プラセボ群 1.8%）、挫傷（カプラシズマブ群 8.5%、プラセボ群 2.7%）及び歯肉出血（カプラシズマブ群 9.4%、プラセボ群 0.0%）によるものである。なお、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験は単盲検であり、治験責任医師が TEAE の治験薬との因果関係を評価する時点で割り付けられた投与について承知していた。実際に、二重盲検試験である ALX0681-C301（HERCULES）試験では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度のカプラシズマブ群とプラセボ群との間の差が小さかったことが報告されている（カプラシズマブ群 57.7%、プラセボ群 43.8%）。

両群の多くの被験者に軽度又は中等度の TEAE が発現した。両群間での最も大きな差は、重度の血栓性血小板減少性紫斑病の発現割合（カプラシズマブ群 3.8%、プラセボ群 11.8%）で、その他の全ての重度の事象については 3%未満の群間差であった。

カプラシズマブが止血における重要なタンパク質である vWF に結合することから、潜在的なリスクは、おおむね von Willebrand 病で発現する皮膚粘膜出血と同様な出血の TEAE である。出血の TEAE は、本試験の対象である「血栓性血小板減少性紫斑病」を除き、SMQ のレベル 2 の用語／コード「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に基づいて分類された。カプラシズマブ群での出血の TEAE の発現割合（60.4%）は、プラセボ群（42.7%）よりも高かった。TEAE 全体の結果と同様に、よく見られた出血の TEAE は鼻出血（カプラシズマブ群 29.2%、プラセボ群 5.5%）及び歯肉出血（カプラシズマブ群 16.0%、プラセボ群 2.7%）であった。これらの事象の大部分は重症度が軽度であった。

カプラシズマブ群での治験薬との因果関係が否定できないと判断された出血の TEAE の発現割合（44.3%）は、プラセボ群（17.3%）よりも高かった。プラセボ群と比較してカプラシズマブ群での治験薬との因果関係が否定できない出血の TEAE の発現割合が高かったのは、主に鼻出血（カプラシズマブ群 22.6%、プラセボ群 1.8%）及び歯肉出血（カプラシズマブ群 9.4%、プラセボ群 0.0%）によるものであった。出血の TEAE は主に皮膚粘膜出血であり、少数例では重篤な事象であったが、ほとんどが自然治癒的であり、多くが消失した。重篤な出血事象（脳出血及び卒中の出血性変化）はプラセボ群にも発現しており、血小板減少症と溶血を伴う後天性 TTP の致死的な特性を反映している（Module 5.3.5.3 ISS [Section 6.2]）。

部分集団の解析を行って、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）及び人種（白人、白人以外）が安全性の結果に及ぼす影響について検討した。DB/SB 治験期間での白人被験者の曝露期間の中央値が白人以外の被験者に比べて僅かに長かったのを除き、治験薬の曝露量について全ての部分集団で同様であった。部分集団解析の結果については、被験者数の不均衡が年齢（65 歳以上：14 名、65 歳未満：202 名）、性別（男性：74 名、女性：142 名）及び人種（白人被験者：160 名、白人以外の被験者：44 名）で存在することに注意して解釈する必要がある。TTP を対象とした臨床試験に組み入れられた年齢が 65 歳以上の被験者の割合は、この疾患の人口統計学と一致している。なお、この年齢群の被験者については、安全性の特性が陽性対照（ReoPro®）と異なっていない PCI 患者を対象とし

た試験でカプラシズマブが投与されている。女性の後天性 TTP 患者が多数であることは、この疾患の人口統計学と同様である。

カプラシズマブ群及びプラセボ群ともに、性別による部分集団は TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び出血の TEAE の発現割合に関してほぼ同様であった。

カプラシズマブ群では、人種による部分集団は TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び出血の TEAE の発現割合に関してほぼ同様であったが、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は白人被験者に比べて白人以外の被験者の方が高い割合で発現した。プラセボ群では、人種による部分集団は TEAE の発現割合に関してはほぼ同様であったが、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE については白人被験者で発現割合が低く、一方、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び出血の TEAE については白人の被験者で発現割合が高かった（Module 5.3.5.3 ISS [Section 6.4]）。

ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験）（2.2.2 項）と ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験）（2.2.3 項）について、TEAE の発現割合を比較すると、ALX0681-C301（HERCULES）試験の DB カプラシズマブ群で 97.2%（69/71 名）、ALX0681-C202（EFC16297）試験で 100%（21/21 名）であり、両試験で同様の結果であった。また、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、ALX0681-C301（HERCULES）試験の DB カプラシズマブ群で 57.7%（41/71 名）、ALX0681-C202（EFC16297）試験で 57.1%（12/21 名）であり、両試験で同様の結果であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.1.1], Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Table 31]）。

よく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、ALX0681-C301（HERCULES）試験の DB カプラシズマブ群では鼻出血（23.9%［17/71 名］）、歯肉出血（11.3%［8/71 名］）、挫傷（7.0%［5/71 名］）及び血尿（5.6%［4/71 名］）、ALX0681-C202（EFC16297）試験では鼻出血（9.5%［2/21 名］）、胃腸出血（9.5%［2/21 名］）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9.5%［2/21 名］）で、両試験ともに出血事象の発現が認められた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.1.7], Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Table 33]）。

重篤な TEAE の発現割合は、ALX0681-C301（HERCULES）試験の DB カプラシズマブ群では 39.4%（28/71 名）、ALX0681-C202（EFC16297）試験では 23.8%（5/21 名）であった。よく見られた重篤な TEAE は、DB カプラシズマブ群では血栓性血小板減少性紫斑病（12.7%［9/71 名］）及び鼻出血（5.6%［4/71 名］）、ALX0681-C202（EFC16297）試験では急性胆嚢炎、肝機能異常、C 型肝炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、誤嚥性肺炎、肺胞出血、血栓性血小板減少性紫斑病及び消化管穿孔（各 4.8%［1/21 名］）であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.1.4], Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Table 34]）。ALX0681-C301（HERCULES）試験の DB カプラシズマブ群で重篤な TEAE の発現割合がやや高かったが、当該試験では治験実施計画書の規定に従って TTP の再発が重篤な TEAE として報告されており、TTP の再発を除く重篤な TEAE の発現状況は、両試験で同様と考えられた。

5.3 PCI 患者

ALX-0081-1.2/08 試験（全てのステージ及び OL 期間）及び ALX-0081-2.1/09 試験でランダム化された全ての被験者を併合して PCI 解析対象集団とした。PCI を受ける 231 名がカプラシズマブ投与にランダム化され、220 名（95.2%）が 1 回以上のカプラシズマブ投与を受けて安全性解析対象集団となった。曝露期間の中央値（最小値～最大値）は 2.0 日間（1～2 日間）であった。カプラシズマブを投与した PCI を受ける被験者に認められた TEAE の全般的な特性は、後天性 TTP 患者とほぼ同様で、皮膚粘膜出血の TEAE がよく見られた PT であった。PCI を受ける被験者の集団で想定されていたとおり、よく見られた重篤な TEAE は心血管系のものであった（Module 5.3.5.3 ISS [Section 6.5]）。

5.4 結論

カプラシズマブ投与による主なリスクは出血である。出血は、カプラシズマブの作用機序から想定されたものであり、von Willebrand 病で見られる出血イベントの種類と同様である。カプラシズマブが投与された後天性 TTP の被験者によく見られた出血 TEAE（治験薬との因果関係の有無を問わず）は、歯肉出血及び鼻出血であった。これらの事象のほとんどは重症度が軽度で、自然に消失した。重篤な出血イベントは、後天性 TTP 発作が生命を脅かすことを反映し、カプラシズマブ群及びプラセボ群のいずれでも認められた。

後天性 TTP 患者集団でのカプラシズマブの安全性プロファイルは、この薬物の薬理作用と同様であり、基礎疾患を反映したものであった。その他の併合集団でのカプラシズマブの安全性プロファイルは、後天性 TTP 患者集団で認められたものと同様で、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

6　特別な集団及び状況での安全性

6.1　内因性要因

カプラシズマブの PK は、併合 PK データの母集団 PK 解析を用いて検討した。検討した集団では、性別、年齢、人種、血液型、併用治療（抗血栓薬、免疫抑制薬、抗菌薬）及び ADA のクラス分類はカプラシズマブの PK に影響を及ぼさなかった。体重は体内動態に影響を及ぼすが、過体重において、薬力学的効果に有意な差が生じることはないと考えられる（Module [2.7.2]）。

6.2　外因性要因

該当せず。

6.3　薬物相互作用

薬物相互作用を検討する試験は実施していない。In vitro での薬物相互作用に関する情報については、Module 2.7.2 [3.4 項]に示した。

6.4　妊娠中及び授乳中での使用

妊娠中及び授乳中でのカプラシズマブ投与の安全性に関する情報は得られていない。

6.5　過量投与

臨床試験での 30 mg/日までの用量でのカプラシズマブの投与は概して安全で、忍容性は良好であった。過量投与については特に検討しておらず、これまでに終了した臨床試験では過量投与は発生していない。過量投与が生じた際には、出血リスクが増大する可能性がある。過量投与の状況で臨床的に重要な出血が発現した場合には、適正な止血のために濃縮 vWF の使用を検討する。

6.6　薬物乱用

カプラシズマブについては、薬物乱用の可能性は認められていない。

6.7　離脱症状及び反跳現象

PE 終了後の後天性 TTP の増悪の多くが PE 終了後 1～4 週間に発現しており(6)、この増悪は基礎免疫疾患の活動性が改善していなかったことが原因と考えられている (6, 7)。ALX0681-C301（HERCULES）試験の結果から、カプラシズマブの投与は基礎免疫疾患の活動性が改善するまでの間における早期再燃を防ぐことが示された。反跳現象のエビデンスはない。

6.8　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

カプラシズマブの PD/PK 及び全般的な安全性プロファイルから、その使用による自動車運転及び機械操作に対する影響はなく、精神機能の障害もないと考えられる。

7　市販後データ

カプラシズマブの初回の医薬品販売承認は、後天性 TTP の成人患者に対する治療として 2018 年 8 月 31 日に欧州連合（EU）の 28 か国及び US を含む 40 か国（2021 年 2 月 28 日時点）で取得した。

世界での販売承認の状況の詳細については、Module 5.3.6 の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[Appendix 5.1]に記述されている。

世界保健機関（WHO）が定義したカプラシズマブ注射剤の 1 日用量 10 mg の売上高に基づき、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカプラシズマブの累積曝露量は 80,657 人日、221 人年相当と推定された（Module 5.3.6 PBRER ([redacted]-[redacted]-20[redacted] to [redacted] [redacted]-20[redacted][Section 5.2.1]、[Appendix 5.2.2]、[Appendix 5.2.3]）。

海外での市販後の使用経験から報告された副作用の件数については、Module 5.3.6 PBRER 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[Appendix 2.2]に示した。

全体として、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で得られている安全性及び有効性データの評価に基づき、医薬品販売承認取得者として、後天性 TTP の治療でのカプラシズマブのベネフィット・リスクのバランスは良好であり、安全性参照情報に変更はなく、ベネフィット・リスクに基づく医薬品リスク管理計画についても変更はない。

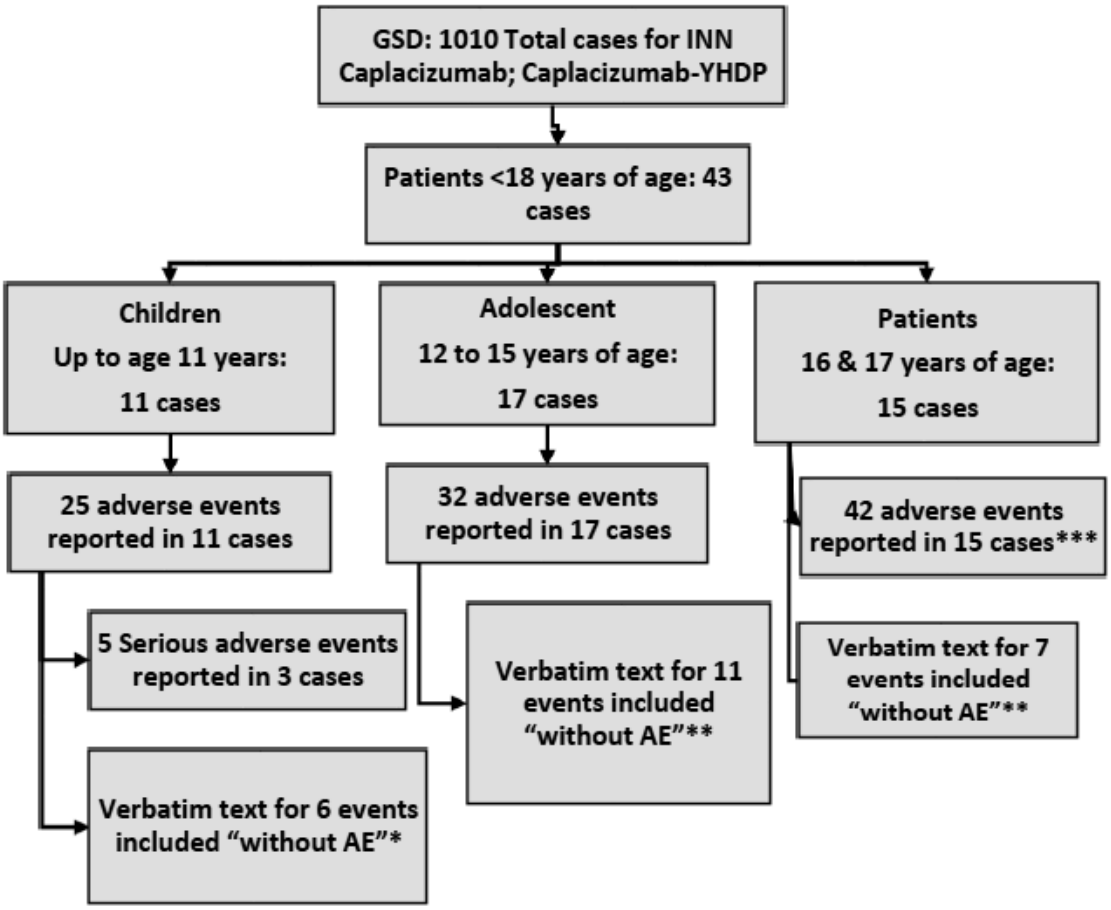
なお、安全性に関する最新の参照情報である企業中核データシート（CCDS）第 4 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に大出血が新たに追加された。CCDS 第 4 版は[Module 1.6]に添付されており、[Module 1.8.1]の添付文書案は、この CCDS 第 4 版に基づいて作成されている。

EU ではその後、カプラシズマブ（CABLIVI®）は 2020 年 6 月 9 日に成人及び年齢が 12 歳以上で体重が 40 kg 以上の青年の後天性 TTP 患者への適応が承認された。

市販後では、カプラシズマブは小児患者（年齢が 18 歳未満）の小児患者に使用されている。得られているデータは限定的で、未解消のクエリーが存在すると考えられるため、変更の余地がある。

Sanofi Global Safety Database に基づく年齢階層別の有害事象発現状況を図 3 に示した。

図 3 - Illustration of the origin of the case numbers in the different age groups



*Preferred term (PT) of "off label use" (n=6) reported in 6 cases.
**PT of "off label use" (n=10); PT of "inappropriate schedule of product administration" (n=1) reported in 10 cases.
***All 15 cases were non-serious and 7 described only off label use (OLU) without AE.

Sanofi Global Safety Database では、20■年■月■日時点での累積で、カプラシズマブを投与した年齢が 18 歳未満、又は「小児」／「青年」と報告されている 43 名に 99 の有害事象が報告されている。

これら 43 名中 9 名での 25 件の有害事象は、小児（11 歳以下、又は「小児」と報告されている患者のみ）に認められている。

カプラシズマブを投与した青年（12～15 歳、又は「青年」と報告されている患者）患者では、17 名 32 件の有害事象が報告された。これら 17 名のうち、11 名は、青年患者での適応外使用（10 名）、及び不適切なスケジュールでの薬剤投与（1 名）で、薬剤投与に関連した有害事象は認められていないことが明らかとなっている。2020 年 6 月 9 日以降に EU 域内で承認されている適応は、「年齢が 12 歳以上で体重が 40 kg 以上の青年での使用」である。この日以前に EU から報告されている事例は適応

外使用と考えられ、また、今後はUSなど他の地域から報告される小児の事例が適応外使用としてコード化されるのに対して、EUから報告される事例については適応外使用としてはコード化されない。

全体として、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点でカプラシズマブを投与した小児患者に発現した有害事象は、カプラシズマブを投与した成人の後天性TTP患者に認められた有害事象と同様の事象であった。

小児患者全体で報告されている有害事象の累積では、3名に発現した5件が重篤と報告されている。これらの重篤な有害事象は、1名で鼻出血、適応外使用及び誤った用量の投与、1名で入院（血小板数低値）及び1名で吐血（その後の腹部膨満）であった（事象の簡潔な内容を表77に示した）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点で、40件の有害事象（有害事象以外の17件を除く）のうち、10件は回復、2件は回復中、3件は未回復、6件は該当する転帰の報告なし、19件は転帰不明と報告された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点でカプラシズマブを投与したこれら小児患者で報告された有害事象の累積(57件)について、表76に示した。

表 76 - Summary of adverse events in pediatric population (15 years or less) treated with caplacizumab from the postmarketing setting (cumulative to [redacted]-[redacted]-20[redacted])

Event Preferred Term	Adolescent (12 to 15 years of age)	Children (Up to age 11 years)	Total
Off label use*	14	10	24
Epistaxis	1	2	3
Unevaluable event	2	0	2
Abdominal distension	0	1	1
Adamts13 activity decreased	1	0	1
Arthralgia	1	0	1
Blood urine present	1	0	1
Constipation	0	1	1
Contusion	0	1	1
Diarrhoea	1	0	1
Eyelid oedema	1	0	1
Haematemesis	0	1	1
Haematuria	1	0	1
Hospitalisation	0	1	1
Inappropriate schedule of product administration	1	0	1
Incorrect dose administered	0	1	1
Injection site erythema	0	1	1
Injection site pain	1	0	1
Injection site reaction	0	1	1
Injection site urticaria	0	1	1
Medical device site haemorrhage	0	1	1
Mood altered	1	0	1
Personality change	1	0	1
Platelet count abnormal	0	1	1
Platelet count decreased	1	0	1
Product administered at inappropriate site	0	1	1
Product administered to patient of inappropriate age	1	0	1

Event Preferred Term	Adolescent (12 to 15 years of age)	Children (Up to age 11 years)	Total
Product use in unapproved indication	1	0	1
Product use issue	0	1	1
Therapeutic response decreased	1	0	1
Urticaria	1	0	1
Total	**32**	**25**	**57**
Serious adverse events (SAEs): Epistaxis (n=1); off label use (n=1); incorrect dose administered (n=1); hospitalization (n=1); haematemesis (n=1). The five events were from 3 patients. *Off label use due to pediatric patient being treated with caplacizumab			

2 件以上報告された有害事象は、出血事象（鼻出血）、評価不能な事象、不適切な年齢の患者への投与であった。これらの報告の多くは、有害事象に起因したものではなく、EU 域外の青年患者への適応が含まれていない国で得られた適応外使用となった年齢群での使用について把握するために安全性に関するデータベースに記録されたものである。

表 77 - Brief details of the three reports assessed as serious

症例の内容
本症例は、外来診療でカプラシズマブ 5.5 mg の 1 日 1 回投与（処方量は 11 mg）を受けた年齢が [redacted] 歳の女性患者に関するものである（適応外使用並びに不適切な用量での投与）。患者には 2 回の鼻出血（発現潜時：13 日間）、左脚の注射部位のあざ（発現潜時：23 日間）、消失した発現潜時不明の注射部位発赤、G チューブ留置部位周辺の出血及び便秘が発現した。自然止血が望めない鼻出血により、救急治療室への入室（重篤な有害事象の基準；入院）を要した。全ての事象は消失した。
本症例は、血栓性微小血管症に対してカプラシズマブ 11 mg の連日皮下投与による治療を受けた年齢が 1[redacted] 歳の女性患者に関するものである。患者は、日時及び発現潜時不明の事象により入院した（重篤な有害事象の基準）。日時及び発現潜時不明だが、血小板数が 200 台であった。
本症例は、TTP に対してカプラシズマブ 2 mg の連日皮下投与及び微小血管症に対して eculizumab による治療を受けた年齢が [redacted] 歳の女性患者に関するものである。治療後 1 日に患者に吐血（重篤な有害事象の基準：医学的に重大な事象）が発現した。また、日時及び発現潜時不明の腹部膨満が発現した。両事象ともに消失した。矯正治療については報告されていない。

Source: CIOMS 2019SA236536, 2019SA237666, 2021SA034795

8　参考文献

1. Matsumoto, M., et al (2017). Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. International Journal of Hematology. 106(1): 3-15.
2. Benhamou, Y., et al. (2012). Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. Haematologica 97(8): 1181-1186.
3. Mariotte, E., et al. (2013). Unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura in critically ill adults. Intensive Care Medicine. 39: 1272-1281.
4. Benhamou, Y., et al. (2014). Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 12: 1-10.
5. Wijns, W., et al. (2010). Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 31: 2501-2555.
6. George, J. N., et al. (2004). The oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS) registry: a community perspective of patients with clinically diagnosed TTP-HUS. Seminars in Hematology. 41(1): 60-67.
7. Scully, M., et al. (2017). Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 15: 312-322.

9 付録

表 78 - Listing of adverse events leading to death – Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel to TTP	Rel PE [6]	ACT [7]	OACT [8]	ONS [9]	DUR [10]
Placebo / [redacted] / AA / M / 5[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (VERY SEVERE REFRACTORY TTP) *	20[redacted] 20[redacted]T04:31 TEAE	DETH	SEV	NOT		No	NON	NON	23	1 day
Placebo / [redacted] / W / F / 4[redacted]	神経系障害/ 脳出血 (CEREBRAL BLEEDING) *	20[redacted] 20[redacted]T15:10 TEAE	DETH	SEV	NOT	Yes	No	DISC	MEDG, OTH: Intubation Due to Cerebral Bleeding	10	2 days

Race: J=Japanese, FE=Far East Oriental, AI=Asiatic Indian, AIAN=American Indian of Alaska Native, AA=Black or African American, NH=Native Hawaiian of other Pacific Islander, W=White, O=Other, NA=Not reported U=Unknown; Gender: M=Male, F=Female
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre = Pre-treatment AE; TEAE = Treatment emergent AE; Post = Post-study AE.
[3] Outcome: REC=Resolved, RECS=Resolved with Sequelae, ONG=Ongoing, LFU=Lost to follow-up, DETH=Death.
[4] AE severity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] Study drug relationship: NOT=Unlikely/Not related, POS=Possibly related, REL=Related. [6] Related to plasma exchange: Yes/No.
[7] Action taken with study treatment: NON=None, INT=Study drug interrupted, DMOD=Study drug dose modified, DISC=Study drug discontinued.
[8] Other action taken: NON=None, MEDG=Medication given, HOSP=Hospitalization, NONT=Non-drug treatment, OTH=Other.
[9] Onset: day of onset versus first study drug intake. [10] Duration: duration (days) of the individual event.
MedDRA-J 16.1
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_2110_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_2110_s_1_j_i.rtf (27OCT2021 8:25)

表 79 - Listing of adverse events leading to death – Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
PLACEBO / [redacted] / AA / F / 3[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 低酸素症 (HYPOXIA WITH BLEEDING INTO THE LUNG) *	20[redacted]T12:09 20[redacted]T14:37 TEAE	FAT	SEV	NOT	No	No	WIT	Yes	8	8	1	Yes
PLACEBO / [redacted] / W / F / 7[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (WORSENING TTP WITH COMA AND DEATH) *	20[redacted]T06:30 20[redacted]T10:00 TEAE	FAT	SEV	POS	No	No	WIT	No	6	6	3	Yes
		感染症および寄生虫症/ 敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK) *	20[redacted] 20[redacted]T10:00 TEAE	FAT	SEV	NOT	No	No	NON	No	8	8	1	
PLACEBO / [redacted] / NAA / F / 6[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	神経系障害/ 卒中の出血性変化 (WORSENED MASSIVE ISCHEMIC STROCKE WITH HEMORRHAGIC TRANSFORMATION) *	20[redacted] 20[redacted]T21:00 TEAE	FAT	SEV	POS	No	Yes	WIT	Yes	2	2	11	Yes
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / F / 7[redacted]	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	神経系障害/ 脳虚血 (CEREBRAL ISCHEMIA) *	20[redacted] 20[redacted]T00:10 TEAE	FAT	SEV	NOT	No	No	NA	No	70	5	4	Yes

Race: J=Japanese, FE=Far East Oriental, AI=Asiatic Indian, AIAN=American Indian of Alaska Native, AA=Black or African American, NH=Native Hawaiian of other Pacific Islander, W=White, O=Other, NAA=Not allowed to ask per local regulations; Gender: M=Male, F=Female; Analysis period: DB treatment = Double-blind treatment period, OL TRT = Open-label treatment period
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre = Pre-treatment AE; TEAE = Treatment emergent AE; Post = Post-study AE.
[3] Outcome: REC=Recovered/Resolved, RECI= Recovering/Resolving, RECS= Recovered/Resolved With Sequelae, NREC= Not Recovered/Not Resolved, FAT=Fatal, UNK=Unknown.
[4] AE severity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] Study drug relationship: NOT=Unlikely/Not related, POS=Possibly related, REL=Related, NA=Not applicable. [6] Relationship to corticosteroids: Yes/No. [7] Relationship to PE: Yes/No.
[8] Action taken towards the study drug: NON=Dose not changed, INT=Drug interrupted, WIT=Drug withdrawn, NA=Not applicable, UNK=Unknown.
[9] RX: concomitant therapy taken for this AE: Yes/No. [10] Onset: day of onset versus first study drug intake.
[11] Onset: day of onset versus start of analysis period. [12] Duration: duration (days) of the individual event. [13] ADJ: Adverse event adjudicated for secondary efficacy endpoint.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_c301_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_c301_s_1_j_i.rtf (27OCT2021 8:27)

表 80 - Listing of adverse events leading to death – Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population)

Treatment Received: CAPLACIZUMAB

Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
[redacted] / Post-study J / M / 4[redacted]		胃腸障害/ 下部消化管出血 (BLEEDING OF THE LOWER DIGESTIVE TRACT) *	20[redacted]T17:57 20[redacted]T18:14 Post	FAT	SEV	NOT	Yes	No	NA	No	57		<1 day

Race: J=Japanese, FE=Far East Oriental, AI=Asiatic Indian, AIAN=American Indian of Alaska Native, AA=Black or African American, NH=Native Hawaiian of other Pacific Islander, W=White, O=Other, NA=Not reported U=Unknown; Gender: M=Male, F=Female
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre = Pre-treatment AE; TEAE = Treatment emergent AE; Post = Post-study AE.
[3] Outcome: REC=Recovered/Resolved, RECI= Recovering/Resolving, RECS= Recovered/Resolved With Sequelae, NREC= Not Recovered/Not Resolved, FAT=Fatal, UNK=Unknown.
[4] AE severity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] Study drug relationship: NOT=Not related, REL=Related. [6] Relationship to corticosteroids: Yes/No. [7] Relationship to PE: Yes/No.
[8] Action taken towards the study drug: NON=Dose not changed, INT=Drug interrupted, WIT=Drug withdrawn, NA=Not applicable, UNK=Unknown.
[9] RX: concomitant therapy taken for this AE: Yes/No. [10] Onset: day of onset versus first study drug intake.
[11] Onset: day of onset versus start of analysis period. [12] Duration: duration (days) of the individual event.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_16297_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_16297_s_1_j_i.rtf (27OCT2021 8:24)

表 81 - Listing of adverse events leading to death – Study ALX0681-C302 (LTS16371/Post-HERCULES) (overall ITO population)

Trt Grp in ITO Pop./ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Trt Grp in Rec. Pop.	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Adverse event: Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
SoC-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 8[redacted]			血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RECURRENCE) *	20[redacted]T09:15 20[redacted]T07:35 -	FAT	SEV	NOT	No	No	NA	No	120		12 days

Race: J=Japanese, FE=Far East Oriental, AI=Asiatic Indian, AIAN=American Indian of Alaska Native, AA=Black or African American, NH=Native Hawaiian of other Pacific Islander, W=White, O=Other, NA=Not reported U=Unknown; Gender: M=Male, F=Female
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre=pre-treatment; T=treatment emergent; Post=post-treatment.
[3] Outcome: REC=Recovered/Resolved, RECI= Recovering/Resolving, RECS= Recovered/Resolved With Sequelae, NREC= Not Recovered/Not Resolved, FAT=Fatal, UNK=Unknown.
[4] AE severity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] Study drug relationship: NOT=Unlikely/Not related, POS=Possibly related, REL=Related, NA=Not applicable. [6] Relationship to corticosteroids: Yes/No. [7] Relationship to PE: Yes/No.
[8] Action taken towards the study drug: NON=Dose not changed, INT=Drug interrupted, WIT=Drug withdrawn, NA=Not applicable, UNK=Unknown.
[9] RX: concomitant therapy taken for this AE: Yes/No. [10] Relative day to screening/baseline.
[11] Relative day to start date of treatment for TEAE's or AE's occurred during recurrence period with treatment, Relative day to start date of recurrence period for AE's occurred during recurrence period without treatment. [12] Duration: duration (days) of the individual event.
MedDRA-J 22.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_c302_i_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_c302_i_1_j_i.rtf (27OCT2021 8:28)

表 82 - Listing of adverse events leading to death – Study ALX-0081-2.1/09 (safety population)

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date / Stop date / AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	神経系障害/ 昏睡 (COMA POST OPERATIVE) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	FAT	SEV	NOT	NON	202	8 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 5[redacted]	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） / 胆嚢癌 (ADENOCARCINOOM GALL BLADDER) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	FAT	MOD	NOT	NON	279	42 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 8[redacted]	全身障害および投与局所様態/ 発熱 (HOSPITALISATION DUE TO FEVER) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	FAT	MOD	NOT	NON	28	4 days
	感染症および寄生虫症/ 感染 (HOSPITALISATION DUE TO INFECTION) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	FAT	MOD	NOT	NON	28	4 days
	神経系障害/ 失神 (HOSPITALISATION DUE TO SYNCOPE) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	FAT	MOD	POS	NON	28	4 days
	心臓障害/ 心筋梗塞 (MIOCARDIAL INFARCTION) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	FAT	SEV	NOT	NON	31	1 day
	神経系障害/ 脳血管発作 (STROKE (IT WAS OUR FIRST DIAGNOSIS WHICH WE SEND IN SAE RAPORT AT [redacted]-20[redacted]) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	FAT	SEV	NOT	NON	31	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	心臓障害/ 冠動脈疾患 (SUDDEN CARDIAC DEATH (CAD)) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	FAT	SEV	NOT	NON	257	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	心臓障害/ うっ血性心筋症 (DILATATIVE CARDIOMYOPATHY) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	FAT	SEV	NOT	NON	43	1 day

Adverse event								
Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ReoPro / [redacted] / Asian / M / 7[redacted]	感染症および寄生虫症/ 気管支肺炎 (BILATERAL BRONCHO PNEUMONIA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	FAT	SEV	NOT	NA	133	33 days
	感染症および寄生虫症/ 処置後敗血症 (STAPHYLOCOCCUS AUREUS SEPTICAEMIA RESULTING IN DEATH) *	20[redacted] 20[redacted] Post	FAT	SEV	NOT	NON	160	6 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 7[redacted]	心臓障害/ 心不全 (RIGHT HEARTFAILLURE, DECOMPENSATED HEART FAILLURE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	NA	6	35 days
	感染症および寄生虫症/ 気管支肺炎 (WORSENING BRONCHOPNEUMONIA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	NA	14	27 days
	肝胆道系障害/ 胆汁うっ滞 (WORSENING CHOLESTASE AND LIVER INSUFFICIENCY) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	NA	18	23 days
	肝胆道系障害/ 肝不全 (WORSENING CHOLESTASE AND LIVER INSUFFICIENCY) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	NA	18	23 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 5[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置合併症 (HEART FAILURE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	WIT	1	20 days
	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全 (CIRCULATORY AND RESPIRATORY FAILURE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	WIT	20	1 day
	血管障害/ ショック (CIRCULATORY AND RESPIRATORY FAILURE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	WIT	20	1 day
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 8[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺水腫 (PULMONARY AEDEMA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	FAT	SEV	NOT	NON	226	1 day

Adverse event								
Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 8[redacted]	全身障害および投与局所様態/ 死亡 (NATURAL DEATH) *	20[redacted] 20[redacted] Post	FAT	SEV	NOT	NON	363	1 day

Gender: M=Male, F=Female
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre = Pre-treatment AE; TEAE = Treatment emergent AE; Post = Post-treatment
[3] Outcome: REC=Recovered/Resolved, RECI= Recovering/Resolving, RECS= Recovered/Resolved With Sequelae, NREC= Not Recovered/Not Resolved, FAT=Fatal, UNK=Unknown.
[4] Intensity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] Study drug relationship: NOT=Unlikely/Not related, POS=Possibly related, REL=Related.
[6] Action taken towards the study drug: NON=None, INT=Drug interrupted, WIT=Drug withdrawn permanently, NA=Not applicable, UNK=Unknown.
[7] Onset: day of onset versus first study drug intake. [8] Duration: duration (days) of the individual event.
MedDRA-J 11.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_2109_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_2109_s_1_j_i.rtf (27OCT2021 8:24)

表 83 - Listing of serious adverse events – Study ALX-0681-1.1/08 (safety population)

Adverse event									
Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Intensity [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	RX [7]	ONS [8]	DUR [9]
Multiple dose (7 days) 10 mg / [redacted] / CAUCASIAN / M / 2[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 半月板障害 (MENISCUS LESION (RIGHT KNEE MEDIAL)) *	20[redacted]T14:00 - TEAE	RECI	MOD	NOT	NA	No	28	

Gender: M=Male, F=Female
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre = Pre-dose AE; TEAE = Treatment emergent AE; Post = Post-treatment.
[3] Outcome: REC=Recovered, RECI= Recovering, RECS= Recovered/Resolved With Sequelae, FAT=Fatal, UNK=Unknown.
[4] Intensity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] NOT=Unrelated, REL=Related.
[6] Action taken towards the study drug: NON=Dose not changed, WIT=Drug withdrawn, RED=Dose reduced, INC=Dose increased, NA=Not applicable, UNK=Unknown.
[7] RX: concomitant medication given: Yes/No. [8] Onset: day of onset versus first study drug intake. [9] Duration: duration (days) of the individual event.
MedDRA-J 12.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_1108_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_1108_s_1_j_i.rtf (27OCT2021 8:22)

表 84 - Listing of serious adverse events – Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date / Stop date / AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel to TTP	Rel PE [6]	ACT [7]	OACT [8]	ONS [9]	DUR [10]
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 5[redacted]	感染症および寄生虫症/ 尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION) *	20[redacted] / 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT		No	NON	MEDG, HOSP	40	5 days
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 1[redacted]	臨床検査/ 自己抗体検査 (PERSISTENCE OF HIGH TITRE INHIBITOR (ADAMTS13)) *	20[redacted] / 20[redacted] TEAE	REC	SEV	POS	Yes	No	NON	MEDG	1	44 days
	皮膚および皮下組織障害/ アレルギー性皮膚炎 (GENERALIZED PRURITUS SWELLING OF NECK MACULO-PAPULAR EXANTHEMA (ALLERGIC REACTION)) *	20[redacted]T02:00 / 20[redacted]T06:43 TEAE	REC	MOD	POS	No	Yes	NON	MEDG	2	1 day
	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSE OF TTP) *	20[redacted] / 20[redacted] TEAE	REC	SEV	REL	Yes	No	NON	HOSP	41	7 days
	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (SECOND RELAPSE OF TTP) *	20[redacted] / 20[redacted] TEAE	REC	SEV	REL	Yes	No	NON	HOSP	64	8 days
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 6[redacted]	神経系障害/ くも膜下出血 (SUBARACHNOID HEMORRHAGE (SMALL SIZE)) *	20[redacted] / 20[redacted] TEAE	REC	MOD	POS	Yes	No	INT	NON	2	19 days
	眼障害/ 網膜出血 (RETINAL BLEEDING RIGHT EYE) *	20[redacted] / 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	INT	NON	12	24 days
	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION OF TTP) *	20[redacted] / 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP, NONT: (PE)	31	7 days
	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSE OF TTP) *	20[redacted] / 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP, NONT: (PE)	74	10 days

Adverse event											
Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel to TTP	Rel PE [6]	ACT [7]	OACT [8]	ONS [9]	DUR [10]
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 4[redacted]	神経系障害/ 浮動性めまい (FEELING FAINT) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	NON	HOSP	27	2 days
	皮膚および皮下組織障害/ 多汗症 (SWEATING) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	NON	HOSP	27	2 days
	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSE TTP) *	20[redacted] 20[redacted]T11:17 TEAE	REC	SEV	POS	Yes	No	NON	MEDG, HOSP	41	49 days
ALX-0081 / [redacted] / AA / M / 2[redacted]	感染症および寄生虫症/ 敗血症 (SEPSIS) *	20[redacted]T03:47 20[redacted]T16:14 TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	DISC	MEDG, HOSP	19	17 days
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 3[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSE TTP) *	20[redacted]T10:54 20[redacted]T12:29 TEAE	REC	SEV	NOT		No	NON	MEDG, HOSP	74	9 days
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 3[redacted]	精神障害/ 精神状態変化 (ALTERED MENTAL STATUS) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	MEDG	6	3 days
	臨床検査/ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (INCREASED ALT) *	20[redacted]T06:41 20[redacted]T15:01 TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	NON	6	16 days
	臨床検査/ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (INCREASED AST) *	20[redacted]T06:41 20[redacted]T15:01 TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	NON	6	16 days
	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T08:29 20[redacted]T10:30 TEAE	REC	SEV	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP	41	8 days
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 5[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSED TTP) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP, OTH: Plasma Exchange	40	20 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date / Stop date / AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel to TTP	Rel PE [6]	ACT [7]	OACT [8]	ONS [9]	DUR [10]
ALX-0081 / [redacted] / AA / F / 5[redacted]	感染症および寄生虫症/ 細菌感染 (GRAM POSITIVE COCCI INFECTION) *	20[redacted]T11:45 / 20[redacted]T17:15 / TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	MEDG, HOSP	17	4 days
	感染症および寄生虫症/ 筋膿瘍 (LEFT GLUTEAL ABSCESS) *	20[redacted]T15:00 / 20[redacted]T08:45 / TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NON	OTH: Surgical I & D	114	8 days
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 3[redacted]	神経系障害/ 一過性脳虚血発作 (POSSIBLE TIA) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	NON	MEDG, OTH: ED Visit Monitoring Aspirin Neurologist	194	2 days
	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSED TTP) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	SEV	NOT	Yes	No	NON	MEDG, NONT: Plex = Plasma Exchange	216	64 days
	神経系障害/ 構語障害 (SLURRED SPEACH) *	20[redacted]T18:00 / 20[redacted]T18:00 / TEAE	REC	MIL	NOT	Yes	No	NON	NON	250	1 day
	神経系障害/ 錯感覚 (RIGHT HAND TINGLING) *	20[redacted]T18:00 / 20[redacted]T18:00 / TEAE	REC	MIL	NOT	Yes	No	NON	NON	250	1 day
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 7[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSE OF TTP) *	20[redacted]T11:20 / 20[redacted] / TEAE	REC	SEV	POS	Yes	No	NON	MEDG, HOSP	75	6 days
	神経系障害/ 浮動性めまい (DIZZINESS) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	RECS	MOD	NOT	No	No	NON	MEDG, HOSP	132	6 days
	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸困難 (DYSPNOE) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	MEDG, HOSP	151	72 days
ALX-0081 / [redacted] / W / M / 4[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP, OTH: Plasma Exchange	39	11 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel to TTP	Rel PE [6]	ACT [7]	OACT [8]	ONS [9]	DUR [10]
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 3[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSED TTP) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP, NONT: PE	65	5 days
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 4[redacted]	生殖系および乳房障害/ 不正子宮出血 (METRORRHAGIA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT		Yes	NON	MEDG	1	1 day
	生殖系および乳房障害/ 不正子宮出血 (METRORRHAGIA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NON	MEDG	3	4 days
	血液およびリンパ系障害/ 貧血 (WORSENING ANEMIA) *	20[redacted]T08:00 20[redacted] TEAE	REC	SEV	POS		No	DISC	MEDG	3	7 days
	肝胆道系障害/ 高トランスアミナーゼ血症 (HYPERTRANSAMINASEMIA) *	20[redacted]T07:53 20[redacted] TEAE	REC	SEV	POS		No	DISC	NON	6	11 days
	生殖系および乳房障害/ 不正子宮出血 (METRORRHAGIA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	POS		No	DISC	MEDG	7	7 days
ALX-0081 / [redacted] / AA / M / 4[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION OF TTP) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP	27	23 days
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 5[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION OF TTP) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP	19	11 days
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 3[redacted]	神経系障害/ 頭痛 (HEADACHE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	POS		No	INT	HOSP	28	7 days
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 2[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA RELAPSE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP	46	8 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel to TTP	Rel PE [6]	ACT [7]	OACT [8]	ONS [9]	DUR [10]
	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSE THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP	403	19 days
ALX-0081 / [redacted] / W / M / 5[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺塞栓症 (PULMONARY EMBOLI) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	DISC	MEDG	3	4 days
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 2[redacted]	筋骨格系および結合組織障害/ 筋痙縮 (CRAMP PLATYSMA MUSLE) *	20[redacted]T12:45 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	Yes	NON	MEDG	3	1 day
	臨床検査/ トランスアミナーゼ上昇 (RAISED LIVER TRANSAMINASES) *	20[redacted]T09:02 20[redacted]T08:40 TEAE	REC	SEV	REL	No	No	DISC	HOSP	13	29 days
	精神障害/ 物質誘発性精神病性障害 (STEROID INDUCED PSYCHOSIS) *	20[redacted]T12:31 20[redacted]T13:35 TEAE	REC	MOD	NOT	No	No		MEDG, HOSP	19	6 days
Placebo / [redacted] / W / M / 2[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION TTP) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP, NONT: Restart Plasma Exchange	14	15 days
Placebo / [redacted] / W / M / 3[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSE = SECOND EPISODE OF TTP) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT		No	NON	HOSP	400	8 days
Placebo / [redacted] / W / M / 4[redacted]	神経系障害/ 一過性脳虚血発作 (TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	Yes	No	NON	OTH: Transfer in Intensive Care	2	2 days
	生殖系および乳房障害/ 前立腺炎 (PROSTATITIS) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	MEDG, HOSP	33	9 days
	神経系障害/ 顔面不全麻痺 (RIGHT FACIAL HEMIPERESIA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NON	NON	36	1 day

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel to TTP	Rel PE [6]	ACT [7]	OACT [8]	ONS [9]	DUR [10]
Placebo / [redacted] / W / M / 3[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted]T14:46 20[redacted]T06:35 TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	NON	HOSP	20	50 days
Placebo / [redacted] / AA / M / 5[redacted]	心臓障害/ 心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION) *	20[redacted]T08:22 20[redacted]T12:51 TEAE	REC	MOD	NOT		No	INT	MEDG	8	2 days
	心臓障害/ 心房粗動 (ATRIAL FLUTTER) *	20[redacted]T08:22 20[redacted]T12:51 TEAE	REC	MOD	NOT		No	INT	MEDG	8	2 days
	傷害、中毒および処置合併症/ 外傷性骨折 (TRAUMATIC MULTIPLE FRATURES) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	RECS	SEV	NOT	No	No	NON	MEDG, HOSP	261	46 days
	胃腸障害/ 嚥下障害 (DYSPHAGIA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NON	OTH: G Tube Placed	292	100 days
Placebo / [redacted] / AA / M / 5[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (VERY SEVERE REFRACTORY TTP) *	20[redacted] 20[redacted]T04:31 TEAE	DETH	SEV	NOT		No	NON	NON	23	1 day
Placebo / [redacted] / AA / F / 4[redacted]	血管障害/ 深部静脈血栓症 (RIGHT LOWER EXTREMITIES DEEP VEIN THROMBOSIS) *	20[redacted]T13:00 - TEAE	ONG	SEV	NOT		No	NON	MEDG	71	
Placebo / [redacted] / W / F / 4[redacted]	腎および尿路障害/ 血尿 (WORSENING HEMATURIA) *	20[redacted] 20[redacted]T11:15 TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	OTH: Cystoscopy	55	19 days
	胃腸障害/ 腹痛 (WORSENING ABDOMINAL PAIN) *	20[redacted]T12:30 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	MEDG	55	4 days

Adverse event Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel to TTP	Rel PE [6]	ACT [7]	OACT [8]	ONS [9]	DUR [10]
Placebo / [redacted] / W / F / 4[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	Yes	No	NON	HOSP, NONT: Plasma Exchange	8	14 days
Placebo / [redacted] / W / F / 4[redacted]	神経系障害/ 脳出血 (CEREBRAL BLEEDING) *	20[redacted] 20[redacted]T15:10 TEAE	DETH	SEV	NOT	Yes	No	DISC	MEDG, OTH: Intubation Due to Cerebral Bleeding	10	2 days
Placebo / [redacted] / W / M / 5[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION OF TTP) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP, NONT: PE	8	7 days
	感染症および寄生虫症/ 医療機器関連敗血症 (SEPSIS RELATED TO CENTRAL LINE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	Yes	NON	MEDG, HOSP, NONT: Line Removed	16	8 days
Placebo / [redacted] / W / M / 3[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP, NONT: Plasma Exchange	12	7 days
	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP, NONT: PE	22	10 days
	胃腸障害/ 上腹部痛 (ABDOMINAL PAIN (UPPER)) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	HOSP	158	2 days
	胃腸障害/ 悪心 (NAUSEA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No		HOSP	158	2 days
	胃腸障害/ 嘔吐 (VOMITING) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	HOSP	158	2 days
Placebo / [redacted] / W / F / 2[redacted]	神経系障害/ 頭痛 (HEADACHE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	INT	OTH: Previous Hospitalization	12	2 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date / Stop date / AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel to TTP	Rel PE [6]	ACT [7]	OACT [8]	ONS [9]	DUR [10]
	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSE OF TTP) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	Yes	No		HOSP	196	5 days
Placebo / [redacted] / W / F / 2[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION OF TTP) *	20[redacted]T10:30 20[redacted]T12:10 TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	OTH: Prolong Hospitalization	8	18 days
Placebo / [redacted] / W / M / 5[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP, NONT: Plasma Exchange	10	20 days
	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP, NONT: Plasma Exchange	274	9 days
	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION OF TTP RELAPSE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	NON	MEDG, HOSP, NONT: Plasma Exchange	286	12 days
Placebo / [redacted] / W / F / 6[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION OF TTP) *	20[redacted]T15:57 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	NON	OTH: Re-start Plasma Exchange	13	11 days
	筋骨格系および結合組織障害/ 四肢痛 (LEG PAIN) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT		No	NON	MEDG, HOSP	58	3 days
Placebo / [redacted] / W / M / 6[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (THROMBOCYTOPENIA SECONDARY TO TTP) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT		No	NON	HOSP	29	8 days
Placebo / [redacted] / W / M / 2[redacted]	臨床検査/ 肝機能検査異常 (ABNORMAL LIVER FUNCTION TESTS) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	Yes	NON	OTH: Monitoring of Lifts	6	17 days
Placebo / [redacted] / W / F / 3[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺塞栓症 (PULMONARY EMBOLISM) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT		No	NON	MEDG	7	

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel to TTP	Rel PE [6]	ACT [7]	OACT [8]	ONS [9]	DUR [10]
	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION OF TTP) *	20[redacted]T12:00 20[redacted]T12:00 TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	NON	OTH: Plasma Exchanged	8	8 days
	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION OF TTP) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	NON	HOSP	21	10 days

Race: J=Japanese, FE=Far East Oriental, AI=Asiatic Indian, AIAN=American Indian of Alaska Native, AA=Black or African American, NH=Native Hawaiian of other Pacific Islander, W=White, O=Other, NA=Not reported U=Unknown; Gender: M=Male, F=Female
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre = Pre-treatment AE; TEAE = Treatment emergent AE; Post = Post-study AE.
[3] Outcome: REC=Resolved, RECS=Resolved with Sequelae, ONG=Ongoing, LFU=Lost to follow-up, DETH=Death.
[4] AE severity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] Study drug relationship: NOT=Unlikely/Not related, POS=Possibly related, REL=Related. [6] Related to plasma exchange: Yes/No.
[7] Action taken with study treatment: NON=None, INT=Study drug interrupted, DMOD=Study drug dose modified, DISC=Study drug discontinued.
[8] Other action taken: NON=None, MEDG=Medication given, HOSP=Hospitalization, NONT=Non-drug treatment, OTH=Other.
[9] Onset: day of onset versus first study drug intake. [10] Duration: duration (days) of the individual event.
MedDRA-J 16.1
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_2110_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_2110_s_1_j_i.rtf (27OCT2021 8:25)

表 85 - Listing of serious adverse events – Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
PLACEBO / [redacted] / AA / F / 3[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 低酸素症 (HYPOXIA WITH BLEEDING INTO THE LUNG) *	20[redacted]T12:09 20[redacted]T14:37 TEAE	FAT	SEV	NOT	No	No	WIT	Yes	8	8	1	Yes
PLACEBO / [redacted] / W / M / 2[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted]T13:48 20[redacted]T19:12 TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	Yes	10	7	7	
PLACEBO / [redacted] / W / F / 6[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION OF TTP) *	20[redacted]T10:45 20[redacted]T15:14 TEAE	REC	MIL	NOT	No	No	NON	No	11	6	13	
PLACEBO / [redacted] / W / F / 7[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (WORSENING TTP WITH COMA AND DEATH) *	20[redacted]T06:30 20[redacted]T10:00 TEAE	FAT	SEV	POS	No	No	WIT	No	6	6	3	Yes
		感染症および寄生虫症/ 敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK) *	20[redacted] 20[redacted]T10:00 TEAE	FAT	SEV	NOT	No	No	NON	No	8	8	1	
PLACEBO / [redacted] / W / F / 5[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted]T14:20 20[redacted]T19:35 TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NON	Yes	31	25	6	
PLACEBO / [redacted] / W / F / 5[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性微小血管症 (THROMBOSIS) *	20[redacted]T20:44 20[redacted] TEAE	RECS	SEV	NOT	No	No	INT	Yes	6	6	6	
		胃腸障害/ 消化管壊死 (NECROSIS) *	20[redacted]T20:44 20[redacted] TEAE	RECS	SEV	NOT	No	No	INT	Yes	6	6	6	

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
		胃腸障害/ 小腸閉塞 (SMALL BOWEL OBSTRUCTION WITH THROMBOSIS AND NECROSIS) *	20[redacted]T20:44 20[redacted] TEAE	RECS	SEV	NOT	No	No	INT	Yes	6	6	6	
	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	胃腸障害/ 腸管虚血 (INTESTINAL ISCHEMIA WITH PERFORATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	RECS	SEV	NOT	No	No	INT	Yes	10	4	4	
		胃腸障害/ 腸管穿孔 (INTESTINAL PERFORATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	RECS	SEV	NOT	No	No	INT	Yes	10	4	4	
		一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身性炎症反応症候群 (POSTOPERATIVE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NON	Yes	11	5	1	
		肝胆道系障害/ 胆嚢炎 (NECROTIC CHOLECYSTITIS) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	INT	Yes	11	5	1	
		肝胆道系障害/ 胆嚢壊死 (GALLBLADDER NECROSIS) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	INT	Yes	11	5	1	
		感染症および寄生虫症/ 敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	INT	Yes	11	5	17	
		呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA AND HYPERCAPNIA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	INT	No	11	5	17	
PLACEBO / [redacted] / W / F / 7[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (SUSPECTED DRUG INDUCED/INFECTION RELATED TTP EXACERBATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	No	No	NON	Yes	21	16	9	

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
	OL TRT -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	胃腸障害/ 上部消化管出血 (UPPER GI BLEED) *	20[redacted] 20[redacted]T00:00 TEAE	REC	MOD	POS	Yes	No	NON	Yes	37	12	6	
PLACEBO / [redacted] / W / M / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	No	No	NON	No	17	10	4	
PLACEBO / [redacted] / AA / F / 5[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ アナフィラキシー性輸血反応 (ANAPHYLAXIS) *	20[redacted]T16:30 20[redacted]T17:30 TEAE	REC	SEV	NOT	No	Yes	WIT	Yes	5	5	1	
PLACEBO / [redacted] / AA / F / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted]T09:51 20[redacted]T05:33 TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	INT	No	13	7	7	
PLACEBO / [redacted] / AA / F / 4[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ アナフィラキシー性輸血反応 (ANAPHYLAXIS DURING PLASMA EXCHANGE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	Yes	NON	Yes	6	6	1	
PLACEBO / [redacted] / AA / F / 4[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ アナフィラキシー性輸血反応 (ANAPHYLACTIC TRANSFUSION REACTION) *	20[redacted]T11:00 20[redacted]T13:00 TEAE	REC	SEV	NOT	No	Yes	NON	Yes	2	2	1	
PLACEBO / [redacted] / AA / M / 2[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION OF TTP) *	20[redacted]T20:06 20[redacted] TEAE	REC	SEV	POS	No	No	NON	No	24	19	5	
PLACEBO / [redacted] / W / F / 2[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted]T08:35 20[redacted]T04:20 TEAE	REC	MIL	NOT	No	No	NON	No	9	4	6	

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
PLACEBO / [redacted] / W / F / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted]T13:22 20[redacted]T12:00 TEAE	REC	MIL	NOT	No	No	NON	No	9	3	7	
	OL TRT -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸困難 (DYSPNEA) *	20[redacted]T12:00 20[redacted]T23:30 TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NON	Yes	17	3	1	
	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted]T09:47 - TEAE	RECI	MIL	NOT	No	No	NA	Yes	31	9	>18	
PLACEBO / [redacted] / O / F / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION OF TTP) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	Yes	8	3	4	
PLACEBO / [redacted] / W / F / 3[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	臨床検査/ γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 (WORSENING ELEVATED GAMMA GT) *	20[redacted]T08:03 - TEAE	NREC	SEV	POS	No	No	WIT	No	37	32	>32	
PLACEBO / [redacted] / W / F / 2[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSE TTP) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	WIT	Yes	17	3	8	
PLACEBO / [redacted] / NAA / F / 6[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	神経系障害/ 卒中の出血性変化 (WORSENED MASSIVE ISCHEMIC STROCKE WITH HEMORRHAGIC TRANSFORMATION) *	20[redacted] 20[redacted]T21:00 TEAE	FAT	SEV	POS	No	Yes	WIT	Yes	2	2	11	Yes
PLACEBO / [redacted] / NAA / M / 3[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXARCERBATION OF THE DISEASE (THROMBOCYTOPENIA)) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	INT	Yes	24	3	8	

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	No	No	NA	Yes	36	3	4	
PLACEBO / [redacted] / NAA / F / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXCARCERBATION) *	20[redacted]T08:30 20[redacted]T11:30 TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NON	No	10	5	5	
		神経系障害/ 不全片麻痺 (TRANSIENT HEMIPARESIAS) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NON	No	11	6	1	
PLACEBO / [redacted] / NAA / F / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NON	No	8	3	9	
PLACEBO / [redacted] / NAA / F / 5[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TPP EXACERBATION) *	20[redacted]T06:00 20[redacted]T12:00 TEAE	REC	SEV	NOT	No	Yes	NON	Yes	6	2	6	
PLACEBO / [redacted] / NAA / M / 3[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA RELAPSE [EXACERBATION]) *	20[redacted]T12:59 20[redacted]T07:00 TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	INT	Yes	21	8	7	
PLACEBO / [redacted] / W / M / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	No	No	NON	Yes	12	7	5	
PLACEBO / [redacted] / W / F / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	Yes	11	7	7	
PLACEBO / [redacted] / W / F / 3[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXACERBATION) *	20[redacted] 20[redacted]T08:31 TEAE	REC	MIL	NOT	No	No	NON	No	19	14	3	

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
PLACEBO / [redacted] / W / M / 3[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted]T11:15 - TEAE	NREC	SEV	NOT	No	No	NA	No	9	4	>1	
PLACEBO / [redacted] / W / M / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted]T07:00 20[redacted]T07:51 TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	Yes	28	8	43	
PLACEBO / [redacted] / W / F / 3[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血管障害/ 深部静脈血栓症 (DVT) *	20[redacted] - TEAE	RECI	MIL	NOT	No	No	WIT	Yes	6	6	>2	Yes
PLACEBO / [redacted] / AA / F / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXCERBATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	Yes	10	5	6	
PLACEBO / [redacted] / W / M / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXECERBATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NON	No	8	3	5	
	OL TRT -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	皮膚および皮下組織障害/ 紅斑性皮疹 (ERYTHEMATOUS SKIN LESIONS) *	20[redacted] - TEAE	RECI	MOD	POS	No	No	NON	Yes	28	17	>40	
PLACEBO / [redacted] / AA / F / 6[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血管障害/ 頚静脈血栓症 (JUGULAR VEIN THROMBOSIS) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	WIT	Yes	5	5	33	Yes
PLACEBO / [redacted] / W / F / 5[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXCACERBATION) *	20[redacted]T14:30 20[redacted]T12:55 TEAE	REC	MIL	NOT	No	No	NON	Yes	11	6	3	
PLACEBO / [redacted] / W / M / 5[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	心臓障害/ 心筋梗塞 (MYOCARDIAL INFARCTION) *	20[redacted]T09:45 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	WIT	Yes	5	5	6	Yes

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
PLACEBO / [redacted] / W / M / 3[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (EXCACERBATION) *	20[redacted]T10:47 - TEAE	NREC	SEV	NOT	No	No	NON	No	33	19	>12	
PLACEBO / [redacted] / W / M / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T11:45 20[redacted]T11:30 TEAE	REC	MIL	NOT	No	No	NON	No	18	13	7	
	OL TRT -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	神経系障害/ 痙攣発作 (TONIC CLONIC SEIZURES) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	No	Yes	NON	No	21	4	1	
PLACEBO / [redacted] / W / M / 2[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPS) *	20[redacted]T08:24 20[redacted]T11:00 TEAE	REC	MIL	NOT	No	No	NON	No	10	5	21	
	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPS) *	20[redacted]T11:00 20[redacted]T12:00 TEAE	REC	MIL	NOT	No	No	NA	Yes	82	7	5	
PLACEBO / [redacted] / W / F / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (ATTP EXACERBATION) *	20[redacted]T07:52 20[redacted]T08:00 TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	No	14	6	3	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / F / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	胃腸障害/ 出血性胃潰瘍 (BLEEDING ULCER) *	20[redacted]T10:25 20[redacted]T12:00 TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NA	No	32	26	8	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / F / 3[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血 (EPISTAXSIS) *	20[redacted]T13:07 20[redacted]T17:25 TEAE	REC	SEV	REL	No	No	WIT	Yes	19	16	1	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / AA / M / 3[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted]T13:41 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	Yes	No	NON	No	23	19	10	

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
	OL TRT -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	WIT	Yes	53	24	8	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / AA / F / 3[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	生殖系および乳房障害/ 月経過多 (MENORRHAGIA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	POS	No	No	INT	Yes	14	9	11	
	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T10:51 20[redacted]T08:27 TEAE	RECS	MOD	NOT	No	No	NA	Yes	67	6	12	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / AA / F / 3[redacted]	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	心臓障害/ 冠動脈攣縮 (CORONARY VASOSPASM) *	20[redacted]T09:00 20[redacted]T12:00 TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NA	Yes	69	5	1	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / AA / F / 5[redacted]	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T10:27 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NA	Yes	67	7	5	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / F / 5[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	神経系障害/ 頭痛 (HEADACHE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	Yes	39	32	12	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / F / 4[redacted]	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RECURRENCE TTP) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NA	Yes	64	2	6	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / M / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血 (NOSE BLEED) *	20[redacted]T04:55 20[redacted]T12:30 TEAE	REC	MOD	REL	No	No	NON	Yes	8	3	2	

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
CAPLACIZUM AB / [redacted] / O / M / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA) *	20[redacted]T12:00 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	WIT	Yes	28	23	9	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / NAA / M / 5[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	心臓障害/ 心室細動 (MULTIPLE CARDIAC ARRESTS BY VENTRICULAR FIBRILLATION) *	20[redacted]T13:55 20[redacted] TEAE	REC	SEV	POS	No	No	WIT	Yes	1	1	2	
		心臓障害/ 心原性ショック (CARDIOGENIC SHOCK) *	20[redacted]T17:00 - TEAE	RECI	SEV	NOT	No	No	NON	Yes	1	1	>2	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / M / 7[redacted]	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	感染症および寄生虫症/ 憩室炎 (DIVERTICULITIS WITH ABDOMINAL AND LIVER ABSCESSES) *	20[redacted]T12:10 20[redacted]T11:28 TEAE	REC	SEV	NOT	Yes	No	NA	Yes	43	7	22	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / F / 4[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血 (EPISTAXIS) *	20[redacted]T09:26 20[redacted]T11:24 TEAE	REC	MOD	POS	No	No	INT	No	4	4	5	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / F / 2[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	心臓障害/ 心タンポナーデ (CARDIAC TAMPONADE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NA	No	3	3	1	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / M / 5[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	感染症および寄生虫症/ 菌血症 (BACTEREMIA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	Yes	NON	Yes	3	3	7	

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / M / 5[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	胃腸障害/ 上部消化管出血 (UPPER INTESTINAL BLEEDING) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	POS	No	No	WIT	Yes	55	50	15	
	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NA	Yes	66	4	22	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / F / 7[redacted]	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	神経系障害/ 脳虚血 (CEREBRAL ISCHEMIA) *	20[redacted] 20[redacted]T00:10 TEAE	FAT	SEV	NOT	No	No	NA	No	70	5	4	Yes
CAPLACIZUM AB / [redacted] / AI / F / 5[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	胃腸障害/ 歯肉出血 (GUM BLEEDING) *	20[redacted]T21:00 20[redacted]T02:00 TEAE	REC	SEV	POS	No	No	INT	Yes	12	12	2	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / F / 3[redacted]	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	肝胆道系障害/ 胆管結石 (WORSENING OF SYMPTOMATIC CHOLEDOCHOLITHIASIS) *	20[redacted] - TEAE	RECI	SEV	NOT	No	No	NA	Yes	78	15	>13	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / F / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	感染症および寄生虫症/ 医療機器関連敗血症 (CATHETER-ASSOCIATED BLOODSTREAM INFECTION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	Yes	11	4	3	
		血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (SUSPECTED INFECTION ASSOCIATED TTP EXACERBATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NON	No	12	5	8	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / F / 5[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺塞栓症 (PULMONARY EMBOLISM CONFIRMED BY CT) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NON	Yes	3	3	9	Yes

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
CAPLACIZUM AB / [redacted] / AA / M / 3[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	胃腸障害/ 吐血 (INTERMITTENT HAEMATEMESIS) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	POS	No	No	NON	No	3	3	6	
		神経系障害/ 脳症 (ENCEPHALOPATHY) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NON	No	4	4	10	
	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血 (EPISTAXIS) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	POS	No	No	NON	No	7	2	1	
	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	No	No	NA	Yes	41	6	24	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / AA / F / 5[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ くも膜下出血 (SUBARACHNOID HAEMORRHAGE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	REL	No	No	NON	No	6	6	60	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / AA / F / 5[redacted]	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	筋骨格系および結合組織障害/ 四肢痛 (LEFT LEG PAIN) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	POS	No	No	NA	No	44	11	18	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / M / 7[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	心臓障害/ 心筋梗塞 (MYOCARDIAL INFARCTION) *	20[redacted] - TEAE	RECI	MOD	NOT	No	No	WIT	Yes	8	3	>31	Yes
	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	臨床検査/ 血小板数減少 (DECREASED PLATELET COUNT) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NA	Yes	21	11	5	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / F / 4[redacted]	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	神経系障害/ 頭痛 (HEADACHE) *	20[redacted] - TEAE	RECI	MOD	NOT	No	No	NA	No	48	12	>19	

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / F / 2[redacted]	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSE) *	20[redacted]T10:18 20[redacted]T17:13 TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NA	Yes	41	7	4	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / F / 2[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	生殖系および乳房障害/ 出血性卵巣嚢胞 (UNSPECIFIED OVARIAN CYST WITH HEMORRHAGE) *	20[redacted] 20[redacted]T15:49 TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NA	Yes	36	31	13	
	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	胃腸障害/ 大腸炎 (COLLITIS) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	NA	Yes	55	19	8	
		一般・全身障害および投与部位の状態/ 無力症 (WEAKNESS) *	20[redacted] - TEAE	NREC	MOD	NOT	No	No	NA	Yes	62	26	>8	
		免疫系障害/ 血清病 (SERUM SICKNESS) *	20[redacted] - TEAE	NREC	SEV	NOT	No	No	NA	Yes	62	26	>8	
		筋骨格系および結合組織障害/ 関節障害 (ARTHROPATHY) *	20[redacted] - TEAE	NREC	MOD	NOT	No	No	NA	Yes	62	26	>8	

Race: J=Japanese, FE=Far East Oriental, AI=Asiatic Indian, AIAN=American Indian of Alaska Native, AA=Black or African American, NH=Native Hawaiian of other Pacific Islander, W=White, O=Other, NAA=Not allowed to ask per local regulations; Gender: M=Male, F=Female; Analysis period: DB treatment = Double-blind treatment period, OL TRT = Open-label treatment period
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre = Pre-treatment AE; TEAE = Treatment emergent AE; Post = Post-study AE.
[3] Outcome: REC=Recovered/Resolved, RECI= Recovering/Resolving, RECS= Recovered/Resolved With Sequelae, NREC= Not Recovered/Not Resolved, FAT=Fatal, UNK=Unknown.
[4] AE severity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] Study drug relationship: NOT=Unlikely/Not related, POS=Possibly related, REL=Related, NA=Not applicable. [6] Relationship to corticosteroids: Yes/No. [7] Relationship to PE: Yes/No.
[8] Action taken towards the study drug: NON=Dose not changed, INT=Drug interrupted, WIT=Drug withdrawn, NA=Not applicable, UNK=Unknown.
[9] RX: concomitant therapy taken for this AE: Yes/No. [10] Onset: day of onset versus first study drug intake.
[11] Onset: day of onset versus start of analysis period. [12] Duration: duration (days) of the individual event. [13] ADJ: Adverse event adjudicated for secondary efficacy endpoint.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_c301_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_c301_s_1_j_i.rtf (27OCT2021 8:27)

表 86 - Listing of serious adverse events – Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population)

Treatment Received: CAPLACIZUMAB

Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
[redacted] / J / M / 4[redacted]	First treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	肝胆道系障害/ 急性胆嚢炎 (ACUTE CHOLECYSTITIS) *	20[redacted]T09:00 20[redacted]T10:00 TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	INT	Yes	16	11	7 days
		呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺胞出血 (ALVEOLAR BLEEDING ASSOCIATED WITH INTERSTITIAL PNEUMONITIS OF DERMATOMYOSITIS) *	20[redacted]T05:31 - TEAE	RECI	SEV	REL	No	No	WIT	Yes	25	20	>32 days
	Post-study	胃腸障害/ 下部消化管出血 (BLEEDING OF THE LOWER DIGESTIVE TRACT) *	20[redacted]T17:57 20[redacted]T18:14 Post	FAT	SEV	NOT	Yes	No	NA	No	57		<1 day
[redacted] / J / F / 8[redacted]	First treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	感染症および寄生虫症/ C型肝炎 (REACTIVATION OF HCV) *	20[redacted]T05:40 - TEAE	RECI	MOD	NOT	Yes	No	INT	Yes	17	17	>31 days
	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 誤嚥性肺炎 (ASPIRATION PNEUMONIA) *	20[redacted]T21:44 - TEAE	RECI	SEV	NOT	No	No	NA	Yes	39	18	>9 days
[redacted] / J / M / 6[redacted]	First treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	肝胆道系障害/ 肝機能異常 (LIVER DYSFUNCTION(ABNORMAL HEPATIC FUNCTION)) *	20[redacted]T08:24 20[redacted]T08:59 TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	INT	Yes	2	2	9 days
	First treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RECURRENCE OF ATTP) *	20[redacted]T07:08 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	NA	Yes	8	2	6 days
[redacted] / J / M / 7[redacted]	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	胃腸障害/ 消化管穿孔 (GASTROINTESTINAL PERFORATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	Yes	No	NA	Yes	23	4	2 days

Treatment Received: CAPLACIZUMAB

Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
[redacted] / J / M / 5[redacted]	First treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	感染症および寄生虫症/ ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	NON	Yes	63	60	85 days
	Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	感染症および寄生虫症/ ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	NA	Yes	92	22	56 days

Race: J=Japanese, FE=Far East Oriental, AI=Asiatic Indian, AIAN=American Indian of Alaska Native, AA=Black or African American, NH=Native Hawaiian of other Pacific Islander, W=White, O=Other, NA=Not reported U=Unknown; Gender: M=Male, F=Female
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre = Pre-treatment AE; TEAE = Treatment emergent AE; Post = Post-study AE.
[3] Outcome: REC=Recovered/Resolved, RECI= Recovering/Resolving, RECS= Recovered/Resolved With Sequelae, NREC= Not Recovered/Not Resolved, FAT=Fatal, UNK=Unknown.
[4] AE severity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] Study drug relationship: NOT=Not related, REL=Related. [6] Relationship to corticosteroids: Yes/No. [7] Relationship to PE: Yes/No.
[8] Action taken towards the study drug: NON=Dose not changed, INT=Drug interrupted, WIT=Drug withdrawn, NA=Not applicable, UNK=Unknown.
[9] RX: concomitant therapy taken for this AE: Yes/No. [10] Onset: day of onset versus first study drug intake.
[11] Onset: day of onset versus start of analysis period. [12] Duration: duration (days) of the individual event.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_16297_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_16297_s_1_j_i.rtf (27OCT2021 8:24)

表 87 - Listing of serious adverse events – Study ALX0681-C302 (LTS16371/Post-HERCULES) (overall ITO population)

Trt Grp in ITO Pop./ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Trt Grp in Rec. Pop.	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Adverse event: Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
SoC-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 5[redacted]			感染症および寄生虫症/ 限局性感染 (RIGHT GREAT TOE INFECTION) *	20[redacted]T10:31 20[redacted]T12:51 -	REC	SEV	NOT			NA	Yes	1011		93 days
	Recurrence 1 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Not Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RECURRENCE) *	20[redacted]T12:24 20[redacted]T09:24 -	REC	SEV	NOT			NA	Yes	1021	1	45 days
SoC-Treated in C301 / [redacted] / AA / F / 7[redacted]			腎および尿路障害/ 腎梗塞 (BILATERAL RENAL INFARCTS) *	20[redacted]T00:27 20[redacted]T00:00 -	REC	SEV	NOT			NA	Yes	673		3 days
SoC-Treated in C301 / [redacted] / W / M / 4[redacted]			血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) *	20[redacted] - Pre	NREC	SEV	NOT			NON	Yes	1036		
SoC-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 4[redacted]	Recurrence 1 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Not Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	SEV	NOT			NA	Yes	845	1	7 days
SoC-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 8[redacted]			血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RECURRENCE) *	20[redacted]T09:15 20[redacted]T07:35 -	FAT	SEV	NOT	No	No	NA	No	120		12 days
SoC-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 3[redacted]			心臓障害/ 心膜炎 (PERICARDITIS) *	20[redacted] 20[redacted] -	RECS	MOD	NOT			NA	Yes	93		9 days

Trt Grp in ITO Pop./ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Trt Grp in Rec. Pop.	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1] Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
			心臓障害/ 心膜炎 (PERICARDITIS) * 20[redacted] 20[redacted] -	RECS	MIL	NOT			NA	Yes	122		6 days
			心臓障害/ 心膜炎 (PERICARDITIS) * 20[redacted] 20[redacted] -	REC	MOD	NOT			NA	Yes			
SoC-Treated in C301 / [redacted] [redacted] / U / F / 5[redacted]			心臓障害/ 不安定狭心症 (UNSTABLE ANGINA) * 20[redacted] 20[redacted] -	REC	MOD	NOT			NA	Yes			
			呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 急性呼吸不全 (HYPERCAPNIC ACUTE RESPIRATORY FAILURE) * 20[redacted] 20[redacted] -	REC	SEV	NOT			NA	Yes	959		19 days
SoC-Treated in C301 / [redacted] [redacted] / W / M / 4[redacted]	Recurrence 1 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSE TTP) * 20[redacted]T12:08 20[redacted]T10:00 Pre	REC	SEV	NOT	No	No	NON	Yes	28	1	8 days
			感染症および寄生虫症/ ウイルス性肝炎 (VIRAL HEPATITIS) * 20[redacted] 20[redacted]T10:30 T	REC	SEV	NOT	No	No	NA	Yes	79	52	14 days
			腎および尿路障害/ 膜性糸球体腎炎 (GLOMERULONEPRHITIS) * 20[redacted] - Post	RECI	MOD	NOT	No	No	NA	Yes	391		
SoC-Treated in C301 / [redacted] [redacted] / W / F / 6[redacted]	Recurrence 1 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSE TTP) * 20[redacted] - T	NREC	SEV	NOT		No	NON	Yes	809	1	
SoC-Treated in C301 / [redacted] [redacted] / W / F / 3[redacted]			血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RECCURENCE TTP) * 20[redacted] 20[redacted]T10:28 Pre	REC	SEV	NOT	No	No	NON	Yes	68		36 days

Trt Grp in ITO Pop./ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Trt Grp in Rec. Pop.	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
SoC-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 6[redacted]	Recurrence 1 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T15:00 20[redacted]T06:51 Pre	REC	SEV	NOT			NON	Yes	79	1	6 days
	Recurrence 2 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T16:00 20[redacted]T12:45 Post	REC	SEV	NOT	No	No	NON	Yes	183	0	6 days
SoC-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 2[redacted]			神経系障害/ 片頭痛 (HOSPITALISATION (HEADACHE WITH SLURRED SPEECH)) *	20[redacted]T19:00 20[redacted] -	REC	MOD	NOT			NA	Yes	201		11 days
			神経系障害/ 痙攣発作 (SEIZURE) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	MOD	NOT			NA	No	309		<1 day
			筋骨格系および結合組織障害/ 背部痛 (BACK PAIN) *	20[redacted] - -	UNK	MOD	NOT			NA	Yes	840		
SoC-Treated in C301 / [redacted] / AA / F / 6[redacted]			心臓障害/ 急性心筋梗塞 (HOSPITALISED - ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	SEV	NOT	No		NA	Yes	187		3 days
			感染症および寄生虫症/ 上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	MOD	NOT	No	No	NA	Yes	848		6 days
SoC-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 6[redacted]			筋骨格系および結合組織障害/ 背部痛 (BACK PAIN (HOSPITALISATION)) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	MOD	NOT			NA	Yes	355		7 days
SoC-Treated in C301 / [redacted] / W / M / 3[redacted]			胃腸障害/ イレウス (LLEUS) *	20[redacted]T10:00 20[redacted] -	REC	MIL	NOT	No	No	NA	Yes	702		4 days

Trt Grp in ITO Pop./ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Trt Grp in Rec. Pop.	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
SoC-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 5[redacted]			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）/ 移行上皮癌 ("HIGH GRADE TRANSITIONAL CELL CARCINOMA") *	20[redacted] 20[redacted]T08:45 -	REC	MOD	NOT	No	No	NA	Yes	246		57 days
			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）/ 腎細胞癌 (RENAL CELL CANCER) *	20[redacted] - -	NREC	SEV	NOT	No	No	NA	Yes	875		
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 3[redacted]			妊娠、産褥および周産期の状態/ 自然流産 (SPONTANEOUS ABORTION) *	20[redacted]T09:30 20[redacted]T15:00 -	REC	MIL	NOT			NA	No	904		14 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 6[redacted]			血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RECURRENCE) *	20[redacted]T23:15 20[redacted]T18:22 Pre	REC	MOD	NOT	No	No	NON	No	45		4 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 4[redacted]	Recurrence 1 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Not Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RECURRENT TTP) *	20[redacted] 20[redacted]T15:01 -	REC	MIL	NOT	No	No	NA	Yes	690	1	10 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / AA / F / 3[redacted]	Recurrence 1 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted] 20[redacted]T13:09 T	REC	MOD	NOT	No	No	NON	No	7	1	3 days
			血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T11:20 20[redacted]T05:50 Post	REC	MOD	NOT		No	NON	Yes	104		6 days
			血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T10:58 20[redacted]T09:09 Post	REC	MOD	NOT	No	No	NON	No	230		5 days

			Adverse event												
Trt Grp in ITO Pop./ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Trt Grp in Rec. Pop.	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
	Recurrence 3 -Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T12:20 20[redacted]T10:00 T	REC	MOD	NOT	No	No	NON	No	307	77	4 days
	Recurrence 4 -Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T09:49 20[redacted]T13:36 T	REC	MOD	NOT	No	No	NON	No	378	71	4 days
	Recurrence 5 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T09:49 20[redacted]T13:36 T	REC	MOD	NOT	No	No	NON	No	378	1	4 days
	Recurrence 5 -Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T10:17 20[redacted]T11:33 T	REC	MOD	NOT	No	No	NON	No	441	64	9 days
	Recurrence 6 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Not Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T10:17 20[redacted]T11:33 T	REC	MOD	NOT	No	No	NON	No	441	1	9 days
	Recurrence 6 -Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	Not Treated with IMP in C302	外科および内科処置/ 人工流産 (ELECTIVE ABORTION) *	20[redacted] 20[redacted] T	REC	MOD	NOT	No	No	NON	Yes	457	17	<1 day
	Recurrence 7 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP EXACERBATION) *	20[redacted]T09:04 20[redacted]T09:25 T	REC	MOD	NOT	No	No	NON	No	461	1	4 days
	Recurrence 7 -Follow-up 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T08:26 20[redacted]T08:57 T	REC	MOD	NOT	No	No	NON	No	538	78	3 days
	Recurrence 8 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T08:26 20[redacted]T08:57 T	REC	MOD	NOT	No	No	NON	No	538	1	3 days

Trt Grp in ITO Pop./ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Trt Grp in Rec. Pop.	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
Capla-Treated in C301 / [redacted] / AA / F / 3[redacted]			血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T09:45 20[redacted]T05:58 Pre	REC	MOD	NOT	No	No	NON	Yes	350		7 days
	Recurrence 1 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	傷害、中毒および処置合併症/ アレルギー性輸血反応 (ALLERGIC REACTION DURING PLASMA EXCHANGE) *	20[redacted]T10:00 20[redacted]T10:45 T	REC	MOD	NOT	No	Yes	NON	Yes	354	4	<1 day
	Recurrence 2 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T09:00 20[redacted]T14:01 Post	REC	MOD	NOT	No	No	NON	No	678	1	4 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / AA / F / 4[redacted]			血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T12:05 20[redacted]T07:18 Pre	REC	MOD	NOT	No		NON	Yes	107		5 days
	Recurrence 2 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted]T10:25 20[redacted]T06:08 Post	REC	MOD	NOT	No	No	NON	Yes	603	1	6 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 2[redacted]			血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RECURRANCE) *	20[redacted]T21:35 20[redacted] Pre	REC	SEV	NOT			NON	Yes	570		8 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / AA / F / 3[redacted]			感染症および寄生虫症/ 無菌性髄膜炎 (ASEPTIC MENINGITIS) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	SEV	NOT			NA	Yes	968		17 days
			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）/ 浸潤性乳管癌 (LEFT BREAST INVASIVE DUCTAL CARCINOMA) *	20[redacted] - -	RECI	SEV	NOT	No	No	NA	Yes	1009		

Trt Grp in ITO Pop./ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Trt Grp in Rec. Pop.	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
Capla-Treated in C301 / [redacted] / O / F / 4[redacted]			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）/ 乳癌 (LEFT BREAST CANCER) *	20[redacted] - -	NREC	SEV	NOT	No	No	NA	Yes			
Capla-Treated in C301 / [redacted] / O / F / 5[redacted]			筋骨格系および結合組織障害/ 変形性関節症 (LEFT KNEE OSTEOARTHRITIS) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	MOD	NOT	No	No	NA	Yes	421		72 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / M / 4[redacted]			感染症および寄生虫症/ 肺炎 (LOBAR PNEUMONIA) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	SEV	NOT	No	No	NA	Yes	904		4 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / U / M / 3[redacted]			感染症および寄生虫症/ 肺炎球菌性肺炎 (PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	MIL	NOT			NA	Yes	295		12 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / M / 4[redacted]			精神障害/ 精神病性障害 (PSYCHOTIC DISORDER) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	MOD	NOT			NA	Yes			
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / M / 5[redacted]	Recurrence 1 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted] 20[redacted] T	REC	MIL	NOT	No	No	NON	Yes	21	1	4 days
	Recurrence 2 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RECURRENCE) *	20[redacted] 20[redacted] T	REC	MIL	NOT	No	No	NON	No	115	1	3 days
	Recurrence 2 -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	胃腸障害/ 胃腸出血 (GASTROINTESTINAL BLEEDING) *	20[redacted]T18:27 20[redacted]T11:32 T	REC	SEV	POS	No	No	NON	Yes	148	34	6 days

Trt Grp in ITO Pop./ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Trt Grp in Rec. Pop.	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
			神経系障害/ 虚血性脳卒中 (RIGHT CAROTIDAL ISCHEMIC ICTUS) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT		No	NA	No	611		6 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 4[redacted]			妊娠、産褥および周産期の状態/ 自然流産 (MISBIRTH) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	MIL	NOT	No	No	NA	No	148		25 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 3[redacted]			外科および内科処置/ 胆嚢切除 (CHOLECYSTECTOMY) *	20[redacted] 20[redacted]T08:30 -	REC	SEV	NOT			NA	Yes	510		4 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 3[redacted]			外科および内科処置/ 人工流産 (HOSPITAL ADMISSION FOR ELECTIVE ABORTION) *	20[redacted]T08:45 20[redacted]T14:41 -	REC	MOD	NOT	No		NA	Yes	232		3 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 5[redacted]	Recurrence 1 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Not Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RECURRENCE) *	20[redacted]T15:30 20[redacted] -	REC	SEV	NOT			NA	Yes	746	1	15 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 6[redacted]			生殖系および乳房障害/ 膣瘤 (COLPOCELE) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	SEV	NOT			NA	Yes	791		6 days
			生殖系および乳房障害/ 子宮瘤 (HYSTEROCELE) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	SEV	NOT			NA	Yes	791		6 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / M / 4[redacted]			血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RECURRENCE) *	20[redacted]T11:07 - -	NREC	SEV	NOT	No		NA		371		

Trt Grp in ITO Pop./ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Trt Grp in Rec. Pop.	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1] Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 5[redacted]			感染症および寄生虫症/ 眼帯状疱疹 (HERPES ZOSTER FOREHEAD AND LEFT EYE (ZOSTER KERATITIS)) * 20[redacted] 20[redacted] -	REC	SEV	NOT			NA	Yes	928		10 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / M / 7[redacted]			感染症および寄生虫症/ 肺炎 (PNEUMONIA) * 20[redacted] 20[redacted] Pre	REC	MOD	NOT			NA	Yes	198		<1 day
			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）/ 形質細胞性骨髄腫 (MYELOMA PROGRESSION) * 20[redacted] - Pre	NREC	SEV	NOT			NON	Yes	357		
			感染症および寄生虫症/ 肺炎 (HOSPITALISATION - PNEUMONIA) * 20[redacted] 20[redacted] Pre	REC	MOD	NOT			NA	Yes	361		5 days
			感染症および寄生虫症/ 下気道感染 (HOSPITALISATION LRTI) * 20[redacted] 20[redacted] Pre	REC	SEV	NOT	No	No	NON	Yes	408		12 days
			血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) * 20[redacted] 20[redacted] Pre	REC	SEV	NOT	No		NON	Yes	413		24 days
	Recurrence 1 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	腎および尿路障害/ 尿路出血 (CLOT RETENTION) * 20[redacted] 20[redacted] T	REC	SEV	POS	No	No	INT	Yes	420	7	5 days
	Recurrence 1 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	腎および尿路障害/ 血尿 (HAEMATURIA) * 20[redacted] 20[redacted] T	REC	MOD	POS	No	No	WIT	Yes	430	17	6 days
			感染症および寄生虫症/ 蜂巣炎 (CELLULITIS) * 20[redacted] 20[redacted] T	REC	MOD	NOT	No	No	NA	Yes	450	37	6 days

Trt Grp in ITO Pop./ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Trt Grp in Rec. Pop.	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
Capla-Treated in C301 / [redacted] / FE / F / 6[redacted]			神経系障害/ 頭蓋内出血 (IC (INTRACRANIAL HEMORRHAGE) BLEED) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	SEV	NOT			NA	Yes			
Capla-Treated in C301 / [redacted] / AA / F / 2[redacted]			妊娠、産褥および周産期の状態/ 子癇前症 (HOSPITALISATION (HIGH BP FOR DELIVERY AS PLANNED) PRE - ECLAMPSIA) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	MIL	NOT			NA	Yes	379		7 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 2[redacted]			感染症および寄生虫症/ 虫垂炎 (ACUTE APPENDICITIS) *	20[redacted]T21:00 20[redacted]T09:00 -	REC	SEV	NOT	No	No	NA	Yes	483		2 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / M / 4[redacted]			血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE HOSPITALISATION) *	20[redacted] 20[redacted] Pre	REC	MOD	NOT			NON	No	349		22 days
	Recurrence 2 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE HOSPITALISATION) *	20[redacted]T14:45 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	No	Yes	NON	No	470	1	5 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / M / 2[redacted]			血液およびリンパ系障害/ リンパ節炎 (LYMPHADENITIS) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	MIL	NOT			NA	Yes	897		16 days
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / F / 2[redacted]			感染症および寄生虫症/ 尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION) *	20[redacted] 20[redacted] -	REC	MOD	NOT			NA	Yes	522		7 days

Race: J=Japanese, FE=Far East Oriental, AI=Asiatic Indian, AIAN=American Indian of Alaska Native, AA=Black or African American, NH=Native Hawaiian of other Pacific Islander, W=White, O=Other, NA=Not reported U=Unknown; Gender: M=Male, F=Female
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre=pre-treatment; T=treatment emergent; Post=post-treatment.

			Adverse event											
Trt Grp in ITO Pop./ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	**Analysis period Period-Subperiod Start / Stop**	**Trt Grp in Rec. Pop.**	**System organ class/ preferred term (verbatim) [1]**	**Start date Stop date AE status [2]**	**Out [3]**	**Sev [4]**	**Rel IMP [5]**	**Rel Cor [6]**	**Rel PE [7]**	**ACT [8]**	**RX [9]**	**ONS [10]**	**ONS [11]**	**DUR [12]**

[3] Outcome: REC=Recovered/Resolved, RECI= Recovering/Resolving, RECS= Recovered/Resolved With Sequelae, NREC= Not Recovered/Not Resolved, FAT=Fatal, UNK=Unknown.
[4] AE severity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] Study drug relationship: NOT=Unlikely/Not related, POS=Possibly related, REL=Related, NA=Not applicable. [6] Relationship to corticosteroids: Yes/No. [7] Relationship to PE: Yes/No.
[8] Action taken towards the study drug: NON=Dose not changed, INT=Drug interrupted, WIT=Drug withdrawn, NA=Not applicable, UNK=Unknown.
[9] RX: concomitant therapy taken for this AE: Yes/No. [10] Relative day to screening/baseline.
[11] Relative day to start date of treatment for TEAE's or AE's occurred during recurrence period with treatment, Relative day to start date of recurrence period for AE's occurred during recurrence period without treatment. [12] Duration: duration (days) of the individual event.
MedDRA-J 22.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_c302_i_l_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_c302_i_l_j_i.rtf (27OCT2021 8:28)

表 88 - Listing of serious adverse events – Study ALX-0081-1.2/08 (safety population)

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date	Out [2]	Intensity [3]	Rel IMP [4]	ACT [5]	Causality [6] (Details)	ONS [7]	DUR [8]
Stage A: Placebo / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	血管障害/ 四肢動脈血栓症 (THROMBUS ARTERIA RADIALIS RIGHT) *	20[redacted] 20[redacted]	REC	GRADE 3	No	NON	NON-DRUG/PROCEDURE	4	1 day
Stage A: ALX-0081 2mg / [redacted] / Caucasian / F / 5[redacted]	心臓障害/ 完全房室ブロック (TOTAL AV BLOCK) *	20[redacted] 20[redacted]	REC	GRADE 2	No	NON	OTHER (NO MORE EVNTS SEEN ON THE HOLTERMONITORING STOP ADVERS EEVENT [redacted] 20[redacted])	2	1 day
	心臓障害/ 心筋心膜炎 (CARDIAC TROPONIN INCREASED BECOME SERIOUS ADVERS EVENT (MYOPERICARDITIS)) *	20[redacted] 20[redacted]	REC	GRADE 2	No	NON	DISEASE RELATED (RELATED TO PATIENT'S CARDIAC HISTORY)	23	34 days
	臨床検査/ γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 (INCREASED LIVER LAB VALUES - GGT) *	20[redacted] -	UNK	GRADE 4	No	NON	OTHER (ETHYLISM ?)	56	
Stage A: ALX-0081 6mg / [redacted] / Caucasian / F / 7[redacted]	臨床検査/ ヘモグロビン減少 (DECREASED HEMOGLOBINE TO 9 G/DL) *	20[redacted] 20[redacted]	REC	GRADE 2	No	NON	OTHER (UNKNOWN)	2	
	代謝および栄養障害/ 低カリウム血症 (HYPOKALEMIE) *	20[redacted] 20[redacted]	REC	GRADE 1	No	NON	OTHER (UNKNOWN)	2	2 days
	代謝および栄養障害/ 低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA) *	20[redacted] 20[redacted]	REC	GRADE 4	No	NON	OTHER (UNKNOWN)	2	5 days
Stage A: ALX-0081 9mg / [redacted] / Caucasian / F / 6[redacted]	血管障害/ 血管偽動脈瘤 (VASCULAR PSEUDEO ANEURYSME) *	20[redacted] 20[redacted]	REC	GRADE 4	Yes	NON	OTHER (PUNCTURE SITE-PROCEDURE RELATED)	2	1 day

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date	Out [2]	Intensity [3]	Rel IMP [4]	ACT [5]	Causality [6] (Details)	ONS [7]	DUR [8]
Stage B: Placebo / [redacted] / Caucasian / M / 4[redacted]	臨床検査/ トロポニンT増加 (CARDIAC TROPONINE T INCREASED 0.317, CKMB 5.8) *	20[redacted] 20[redacted]	REC	GRADE 4	No	NON	NON-DRUG/PROCEDURE	3	6 days
	心臓障害/ 狭心症 (STRESS INDUCED ANGINA PECTORIS(RECIDIVE ANGINA WITH POSITIVE CYCLO. CORONAROGRAPHY [redacted])) *	20[redacted] 20[redacted]	REC	GRADE 3	No	NON	DISEASE RELATED (ANGINA)	30	23 days
Stage B: ALX-0081 6mg + 4mg / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	心臓障害/ 心筋虚血 (CARDIAC ISCHEMIA WITH INTERVENTION: ADMISSION TO EMERGENCY UNIT AND CORONAROGRAPHY PCI WITH BALLOONDILLATATION OF MID LAD. NO IN-STENT-RESTENOSE) *	20[redacted] 20[redacted]	REC	GRADE 3	No	NON	DISEASE RELATED (STENOSE DISTAL OF PREVIUS LAD STENT. BALLOONDILLATATION.)	29	3 days
Open Label Extension: ALX-0081 6mg + 4mg / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	心臓障害/ 急性心筋梗塞 (NSTEMI) *	20[redacted] 20[redacted]	REC	GRADE 3	No	NON	DISEASE RELATED (DIFFUSE INSTENT-RESTENOSE)	78	14 days
Open Label Extension: ALX-0081 6mg + 4mg / [redacted] / Caucasian / F / 7[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後血腫 (HAEMATOMA RIGHT GROIN DUE TO INSERTION OF NEEDLE FOR PERCUTANEOUS INTERVENTION.) *	20[redacted] 20[redacted]	REC	GRADE 1	No	NON	OTHER (PUNCTURE SITE PERCUTANEOUS INTERVENTION)	0	51 days
Open Label Extension: ALX-0081 6mg + 4mg / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	心臓障害/ 冠動脈解離 (DISSECTION DISTAL FROM THE PROXIMAL LAD STENT) *	20[redacted] 20[redacted]	REC	GRADE 1	No	NON	OTHER (DUE TO STENTING OF THE LAD)	15	2 days
	心臓障害/ 狭心症 (ANGINA PECTORIS) *	20[redacted] 20[redacted]	REC	GRADE 3	No	NON	OTHER (POSSIBLE DUE TO INDEX STENTING PROCEDURE OF THE LAD)	27	11 days

Gender: M=Male, F=Female
[1] SAEs are flagged with (*).

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date	Out [2]	Intensity [3]	Rel IMP [4]	ACT [5]	Causality [6] (Details)	ONS [7]	DUR [8]

[2] Outcome: REC=Recovered/Resolved, RECS= Recovered/Resolved With Sequelae, NREC= Not Recovered/Not Resolved, FAT=Fatal, UNK=Unknown.
[3] CTCAE Grade. [4] Is there a reasonable possibility that the AE may have been caused by the study drug: Yes/No.
[5] Action taken with study drug: NON=None, INT=Drug interrupted, WIT=Drug withdrawn permanently, NA=Not applicable, UNK=Unknown.
[6] Causality. [7] Onset: day of onset versus first study drug intake. [8] Duration: duration (days) of the individual event.
MedDRA-J 11.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_1208_s_l_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_1208_s_l_j_i.rtf (27OCT2021 8:23)

表 89 - Listing of serious adverse events – Study ALX-0081-2.1/09 (safety population)

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date / Stop date / AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 貧血 (ANEMIA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	75	14 days
	心臓障害/ 心房細動 (ATRIAL FIBRIALTION) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	75	14 days
	感染症および寄生虫症/ 気管支炎 (BRONCHITIS) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	75	14 days
	心臓障害/ 心不全 (ORTHOPNOE SYMPTOMS ARE NYHA IV) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	SEV	NOT	NON	108	51 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 7[redacted]	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）/ 結腸癌 (BLOOD LOSS PER ANUM (ACCIDENTAL) NOW DIAGNOSED AS COLONCARCINOMA SAE ALREADY UPDATE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	RECS	MOD	NOT	WIT	2	105 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	筋骨格系および結合組織障害/ 椎間板突出 (LUMBAR DISC HERNIATION) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	169	10 days
	腎および尿路障害/ 腎結石症 (KIDNEY STONES) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	336	2 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後合併症 (PAUSE FOR 3 SECONDS ON ECG .POST NSTEMI) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	NON	4	5 days
	腎および尿路障害/ 尿閉 (ACUTE URINE RETENTION) *	20[redacted] 20[redacted] Post	RECS	SEV	NOT	NON	41	7 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
	血液およびリンパ系障害/ 貧血 (SAE OF "ANGINA DUE TO ANEMIA (UNSTABLE BRAUNWALD 2 A)") *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	103	8 days
	心臓障害/ 不安定狭心症 (SAE OF "ANGINA DUE TO ANEMIA (UNSTABLE BRAUNWALD 2 A)") *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	103	8 days
	傷害、中毒および処置合併症/ ステント内動脈再狭窄 (INSTENT-RESTENOSE DRUG-ELUTING STENT IN LEFT MAIN",) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	189	21 days
	神経系障害/ 昏睡 (COMA POST OPERATIVE) *	20[redacted] 20[redacted] Post	FAT	SEV	NOT	NON	202	8 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 5[redacted]	心臓障害/ 狭心症 (RECURRENT ANGINA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	62	4 days
	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）/ 胆嚢癌 (ADENOCARCINOOM GALL BLADDER) *	20[redacted] 20[redacted] Post	FAT	MOD	NOT	NON	279	42 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 5[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ ステント内冠動脈再狭窄 (STENOSE LAD AFTER STENT IMPLANTATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	NON	1	15 days
	心臓障害/ 冠動脈攣縮 (CORONARY SPASM) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	184	8 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	胃腸障害/ 食道潰瘍出血 (MULTIPLE BLEEDING ULCERS OF THE OESOPHAGUS) *	20[redacted] - Post		MOD	NOT	NON	161	
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 8[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後心筋梗塞 (SUBACUTE STEMI BECAUSE OF TROMBOSIS CX) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	NON	28	7 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date / Stop date / AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ALX-0081 / [redacted] / Asian / M / 6[redacted]	心臓障害/ 狭心症 (ANGINA PECTORIS) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	219	3 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	感染症および寄生虫症/ 帯状疱疹 (HERPES ZOSTER) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	227	27 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	心臓障害/ 心筋虚血 (PLANNED PCI (SECOND TIME, SILENTIOUS ISCHEMIA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	NON	8	2 days
	心臓障害/ 心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	NA	28	6 days
	神経系障害/ 手根管症候群 (CARPAL TUNNEL SYNDROME) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	52	23 days
	心臓障害/ 心筋虚血 (CONTROL CORONAROGRAPHY PLANNED AT STAGED PCI PROCEDURE, ISCHEMIC HEART DISEASE) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	218	2 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 急性肺水腫 (ACUTE PULMONARY OEDEMA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	NON	2	3 days
	感染症および寄生虫症/ 大葉性肺炎 (RIGHT INFERIOR LOBE PNEUMONIA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	237	
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	神経系障害/ 失神 (SYNCOPE) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	68	2 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 4[redacted]	心臓障害/ 狭心症 (STABLE ANGINA W/ RESIDUAL UNTREATED LAD LESION) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	64	2 days
	心臓障害/ 冠動脈狭窄 (STABLE ANGINA W/ RESIDUAL UNTREATED LAD LESION) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	64	2 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	胃腸障害/ 出血性十二指腸炎 (HEMATOCHEZIA DUE TO HEMORRAGIC DUODENITIS) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	172	16 days
	胃腸障害/ 血便排泄 (HEMATOCHEZIA DUE TO HEMORRAGIC DUODENITIS) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	172	16 days
	心臓障害/ 冠動脈疾患 (PLANNED CORONAROGRAPHY DUE TO CORONARY ARTERY DISEASE) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NA	358	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 6[redacted]	心臓障害/ 冠動脈疾患 (SCHEDULED ANGIOPLASTY, NSTEMI) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	34	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後出血 (HAEMOPERICARDIUM - IATROGENIC) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	WIT	1	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	心臓障害/ 狭心症 (CARDIAC CHEST PAIN) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	45	3 days
	心臓障害/ 心不全 (CARDIAL DECOMPENSATION) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	SEV	NOT	NA	58	7 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 7[redacted]	筋骨格系および結合組織障害/ 骨痛 (SPONDYLOGEN THORACIC PAIN) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	190	3 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date / Stop date / AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	全身障害および投与局所様態/ 胸痛 (THORAX PAIN - WITH NO RESTENOSIS IN CORONARY ARTERY) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	REC	MIL	NOT	NON	40	3 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 6[redacted]	血管障害/ 末梢動脈閉塞性疾患 (PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	REC	MIL	NOT	NON	91	15 days
	心臓障害/ 急性心筋梗塞 (NSTEMI) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	REC	MOD	NOT	NON	191	8 days
	心臓障害/ 急性冠動脈症候群 (ACUTE CORONARY SYNDROME) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	REC	SEV	NOT	NON	366	23 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	心臓障害/ 心筋梗塞 (PERI PCI MI LEADING TO PROLONGED HOSPITALIZATION) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	MIL	NOT	NON	1	7 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 8[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 貧血 (ANAEMIA) *	20[redacted] / - / TEAE		MOD	NOT	NON	9	
	心臓障害/ 急性心筋梗塞 (NSTEMI) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	SEV	NOT	NON	13	1 day
	全身障害および投与局所様態/ 発熱 (HOSPITALISATION DUE TO FEVER) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	FAT	MOD	NOT	NON	28	4 days
	感染症および寄生虫症/ 感染 (HOSPITALISATION DUE TO INFECTION) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	FAT	MOD	NOT	NON	28	4 days
	神経系障害/ 失神 (HOSPITALISATION DUE TO SYNCOPE) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	FAT	MOD	POS	NON	28	4 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
	心臓障害/ 心筋梗塞 (MIOCARDIAL INFARCTION) *	20[redacted] 20[redacted] Post	FAT	SEV	NOT	NON	31	1 day
	神経系障害/ 脳血管発作 (STROKE (IT WAS OUR FIRST DIAGNOSIS WHICH WE SEND IN SAE RAPORT AT [redacted]-20[redacted])) *	20[redacted] 20[redacted] Post	FAT	SEV	NOT	NON	31	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 8[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後合併症 (BRADYCARDIA-TACHYCARDIA SYNDROME) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	NON	8	6 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 5[redacted]	全身障害および投与局所様態/ 非心臓性胸痛 (PROLONGATION OF HOSPITALISATION DUE TO NON-CARDIAC CHEST PAIN) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	NON	3	5 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 5[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後心筋梗塞 (PERIPROCEDURAL MYOCARDIAL INFARCTION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	NON	1	2 days
	傷害、中毒および処置合併症/ 処置合併症 (UNASTABLE ANGINA PCI OF LCX) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	NON	8	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後心筋梗塞 (NON-ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION TREATED WITH LEFT ANTERIOR DESCENDING ARTERY WITH STENT IMPLANTATION) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	102	8 days
	傷害、中毒および処置合併症/ ステント内冠動脈再狭窄 (STAGE PCI OF CX (IN STENT RESTENOSIS)) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	131	4 days
	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後心筋梗塞 (NSTEMI) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	357	2 days

Adverse event								
Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	感染症および寄生虫症/ 気管支炎 (ACUTE BRONCHITIS WITH PNEUMONIAE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	NON	4	15 days
	感染症および寄生虫症/ 肺炎 (ACUTE BRONCHITIS WITH PNEUMONIAE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	NON	4	15 days
	胃腸障害/ 急性膵炎 (ACUTE PANCREATITIS) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	NON	8	8 days
	血液およびリンパ系障害/ 脾静脈血栓症 (SLENIC VEIN THROMBOSIS AND THROMBOSIS MESENTERIC VEIN) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	NON	10	6 days
	胃腸障害/ 腸間膜静脈血栓症 (SLENIC VEIN THROMBOSIS AND THROMBOSIS MESENTERIC VEIN) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	NON	10	6 days
	心臓障害/ 心臓内血栓 (THROMBUS OF APICAL PART OF LEFT VENTRICLE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	NON	13	13 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	心臓障害/ 心筋虚血 (ISCHEMIC HEART DISEASE CCS II) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	267	3 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 4[redacted]	心臓障害/ 狭心症 (STABLE ANGINA CCS III) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	210	9 days
	心臓障害/ 冠動脈狭窄 (CORONARY ARTERY STENOSIS WHICH LED TO CABG SURGERY) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	281	7 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	心臓障害/ 不安定狭心症 (UNSTABLE ANGINA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	168	3 days

Adverse event								
Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	心臓障害/ 心室性期外収縮 (RADIOFREQUENCY ABLATION DUE TO VENTRICULAR EXTRASYSTOLES) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	84	1 day
	心臓障害/ 心室性期外収縮 (RADIOFREQUENCY ABLATION DUE TO VENTRICULAR EXTRASYSTOLE) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	168	5 days
	血管障害/ 血管偽動脈瘤 (VASCULAR PSEUDOANEURYSM) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	184	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	心臓障害/ 冠動脈疾患 (SUDDEN CARDIAC DEATH (CAD)) *	20[redacted] 20[redacted] Post	FAT	SEV	NOT	NON	257	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	心臓障害/ 不安定狭心症 (UNSTABLE ANGINA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	232	8 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 8[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ ステント内冠動脈再狭窄 (CORONARY ARTERY RESTENOSIS IN STENT) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	72	1 day
	心臓障害/ 狭心症 (CORONAROGRAPHY WITH STANE PLACEMENT DUE TO STABLE ANGINA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NA	149	4 days
	心臓障害/ 狭心症 (CORONAROGRAPHY WITH STENT IMPLANTATION DUE TO STABLE ANGINA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NA	237	2 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	筋骨格系および結合組織障害/ 筋骨格系胸痛 (ATYPICAL CHEST PAIN (MUSCULOSCELETAL)) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NA	211	2 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date / Stop date / AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 5[redacted]	心臓障害/ 不安定狭心症 (UNSTABLE ANGINA) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	REC	MOD	NOT	NON	238	2 days
	心臓障害/ 狭心症 (PLANNED CORONAROGRAPHY DUE TO STABLE ANGINA) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	REC	MIL	NOT	NON	327	2 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後合併症 (STENT RESTENOSIS) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	REC	MOD	NOT	NON	71	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後心筋梗塞 (MYOCARDIAL INFARCTION) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	MOD	NOT	NON	2	7 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ ステント内冠動脈再狭窄 (UNSTABLE ANGINA DUE TO LM-CX STENT RESTENOSIS) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	REC	MOD	NOT	NON	199	3 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 8[redacted]	胃腸障害/ メレナ (MELENA) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	MOD	POS	NON	3	5 days
	血液およびリンパ系障害/ 貧血 (ANEMIA) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	MOD	REL	NON	3	168 days
	胃腸障害/ 胃炎 (GASTRITIS) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	MOD	NOT	NON	3	168 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	胃腸障害/ 胃腸出血 (MINOR GASTROINTESTINAL BLEEDING) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	SEV	REL	NON	3	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	心臓障害/ 狭心症 (ANGINAL PAINS) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	REC	MIL	NOT	NA	290	3 days

Adverse event								
Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 7[redacted]	心臓障害/ 心房細動 (WORSENING OF PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	NA	13	10 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後合併症 (VENTRICULAR FIBRILLATION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	NON	1	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後出血 (MAJOR RETROPERITONEAL BLEEDING) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	POS	NON	4	15 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 8[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後合併症 (HYPOVOLEMIC SCHOCK) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	POS	WIT	1	3 days
	傷害、中毒および処置合併症/ 下肢骨折 (LEG FRACTURE) *	20[redacted] - TEAE		SEV	NOT	NON	11	
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 6[redacted]	心臓障害/ 不安定狭心症 (UNSTABLE ANGINA PECTORIS) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	185	2 days
	心臓障害/ 不安定狭心症 (UNSTABLE ANGINA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	330	2 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	心臓障害/ 急性心筋梗塞 (MI-STEMI) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	RECS	SEV	NOT	NON	11	1 day
	傷害、中毒および処置合併症/ ステント内冠動脈再狭窄 (CORONARY IN-STENT THROMBOSIS) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	RECS	SEV	NOT	NON	11	1 day
	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺水腫 (PULMONARY OEDEMA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	RECS	SEV	NOT	NON	11	7 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
	心臓障害/ うっ血性心筋症 (DILATATIVE CARDIOMYOPATHY) *	20[redacted] 20[redacted] Post	FAT	SEV	NOT	NON	43	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 8[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後血腫 (INSERTION POINT HEMATOMA EXTENDING TO RIGHT THIGH) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	REL	NON	2	
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 8[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後心筋梗塞 (STEMI) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	NON	1	7 days
	血管障害/ 高血圧性クリーゼ (HYPERTENSIVE CRISIS) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	SEV	NOT	NA	260	3 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 7[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 術後貧血 (ANEMIA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	POS	NON	1	10 days
	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後合併症 (CARDIOGENIC SHOCK) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	POS	NON	1	10 days
	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後心筋梗塞 (ANTEROLATERAL MI) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	NON	1	21 days
	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	POS	NA	2	6 days
	神経系障害/ 虚血性脳卒中 (ISCHEMIC CVA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	NON	7	15 days
	心臓障害/ 急性心筋梗塞 (NSTEMI) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	134	2 days

Adverse event								
Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	全身障害および投与局所様態/ 非心臓性胸痛 (NON-CARDIAC-CHEST PAIN) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	36	2 days
	心臓障害/ 狭心症 (ANGINA PECTORIS INTERMITTENT) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	80	3 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	心臓障害/ 狭心症 (EFFORT ANGINA PECTORIS FOLLOWED BY CABG) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	SEV	NOT	NA	111	13 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 6[redacted]	心臓障害/ 急性心筋梗塞 (ACUTE NON-STE MI FOLLOVED BY CABG) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	SEV	NOT	NA	90	10 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	全身障害および投与局所様態/ 非心臓性胸痛 (WORSENING NON-CARDIAC CHEST PAIN) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	243	4 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	全身障害および投与局所様態/ 非心臓性胸痛 (NON-CARDIAC CHEST PAIN) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NA	159	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	感染症および寄生虫症/ 胃腸炎 (GASTROENTRITIS) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	163	2 days
	全身障害および投与局所様態/ 非心臓性胸痛 (CHEST PAIN NON-CARDIAC NON-SPECIFIC) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NA	229	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 4[redacted]	心臓障害/ 急性心筋梗塞 (NSTEMI) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	286	4 days
	心臓障害/ 狭心症 (STABLE ANGINA CLASS1 FOLLOWED BY PCI) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NA	372	3 days

Adverse event								
Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	全身障害および投与局所様態/ 胸痛 (RETROSTERNAL PAIN) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	NON	12	2 days
ReoPro / [redacted] / Asian / M / 7[redacted]	腎および尿路障害/ 急性腎不全 (ACUTE RENAL INSUFFICIENCY) *	20[redacted] - Post		SEV	NOT	NA	133	
	感染症および寄生虫症/ 気管支肺炎 (BILATERAL BRONCHO PNEUMONIA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	FAT	SEV	NOT	NA	133	33 days
	感染症および寄生虫症/ 処置後敗血症 (STAPHYLOCOCCUS AUREUS SEPTICAEMIA RESULTING IN DEATH) *	20[redacted] 20[redacted] Post	FAT	SEV	NOT	NON	160	6 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 7[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血 (EPISTAXIS) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	INT	1	1 day
	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血 (EPISTAXIS) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	INT	2	1 day
	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後合併症 (CONTRAST INDUCED RENAL FAILURE) *	20[redacted] - TEAE		SEV	NOT	NA	4	
	心臓障害/ 心不全 (RIGHT HEARTFAILLURE, DECOMPENSATED HEART FAILLURE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	NA	6	35 days
	感染症および寄生虫症/ 気管支肺炎 (WORSENING BRONCHOPNEUMONIA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	NA	14	27 days
	感染症および寄生虫症/ 敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK BY BRONCHOPNEUMONIA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	NA	17	24 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
	肝胆道系障害/ 胆汁うっ滞 (WORSENING CHOLESTASE AND LIVER INSUFFICIENCY) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	NA	18	23 days
	肝胆道系障害/ 肝不全 (WORSENING CHOLESTASE AND LIVER INSUFFICIENCY) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	NA	18	23 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 労作性呼吸困難 (DYSPNEA D' EFFORT) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	SEV	NOT	NA	206	3 days
ReoPro / [redacted] / Other: TURKISH / M / 4[redacted]	心臓障害/ 狭心症 (RESIDUAL CHEST PAIN - CARDIAC) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	40	2 days
	心臓障害/ 狭心症 (RECCURENT STABLE ANGINA CCS2 SIGNIFICANT BMS RESTENOSIS ON THE PROXIMAL LCX TARGET LESION REVASCULARISATION TREATED BY BALLOON ANGIOPLASTY.) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	121	2 days
	傷害、中毒および処置合併症/ ステント内冠動脈再狭窄 (RECCURENT STABLE ANGINA CCS2 SIGNIFICANT BMS RESTENOSIS ON THE PROXIMAL LCX TARGET LESION REVASCULARISATION TREATED BY BALLOON ANGIOPLASTY.) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	121	2 days
	心臓障害/ 不安定狭心症 (UNSTABLE ANGINA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	347	1 day
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 7[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後血腫 (INGUINAL HAEMATOMA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	POS	INT	1	38 days
	胃腸障害/ 腹痛 (ABDOMINAL PAIN WITH INFLAMMATORY SYNDROME) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	NA	8	31 days
	全身障害および投与局所様態/ 炎症 (ABDOMINAL PAIN WITH INFLAMMATORY SYNDROME) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	NA	8	31 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
	感染症および寄生虫症/ 憩室炎 (ACUTE DIVERTICULITIS) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NA	108	9 days
	傷害、中毒および処置合併症/ 転倒・転落 (RIGHT HUMERUS FRACTURE DUE TO FALL) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NA	149	34 days
	傷害、中毒および処置合併症/ 上腕骨骨折 (RIGHT HUMERUS FRACTURE DUE TO FALL) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NA	149	34 days
	血管障害/ 動脈狭窄 (ELECTIVE ANGIOPLASTY WITH STENT FOR STENOSIS OF LEFT ANTERIOR DESCENDING ARTERY (PLANNED ON [redacted]20[redacted])) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NA	156	2 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 7[redacted]	心臓障害/ 洞房ブロック (INTERMITTENT SENO-ATRIAL BLOCK WITH PATHOLOGIC PAUSES) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	NA	3	3 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 8[redacted]	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）/ 前立腺癌 (PROSTAT ADENOCARCINOMA) *	20[redacted] - Post		SEV	NOT	NON	102	
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	心臓障害/ 狭心症 (ATYPIC ANGINA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	NON	8	3 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	神経系障害/ 坐骨神経痛 (LUMBOISCHIALGIA) *	20[redacted] - TEAE		MOD	NOT	NON	17	
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 6[redacted]	心臓障害/ 冠動脈疾患 (ELECTIVE HOSPITALIZATION FOR SCHEDULED PCI, CORONARY ARTERY DISEASE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	NON	22	4 days

Adverse event								
Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	心臓障害/ 冠動脈疾患 (SECOND PLANNED STENT REVASCULARIZATION OF ANOTHER HEART VESSEL, CORONARY ARTERY DISEASE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	NON	7	5 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 5[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 心臓処置合併症 (URGENT CABG DUE TO LEFT MAIN DISSECTION OF LCX DURING PCI (START DATE [redacted]-20[redacted])) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	RECS	SEV	NOT	WIT	1	1 day
	傷害、中毒および処置合併症/ 処置合併症 (HEART FAILURE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	WIT	1	20 days
	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全 (CIRCULATORY AND RESPIRATORY FAILURE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	WIT	20	1 day
	血管障害/ ショック (CIRCULATORY AND RESPIRATORY FAILURE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	WIT	20	1 day
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ ステント内冠動脈再狭窄 (IN-STENT RESTENOSIS IN LAD ARTERY - STAGED CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	258	16 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	全身障害および投与局所様態/ 非心臓性胸痛 (NON-CARDIAC CHEST PAIN) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	279	4 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	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）/ 骨転移 (OSTEOLYTIC METASTASES TO BONES AND LIVER) *	20[redacted] - Post		SEV	NOT	NON	119	
	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）/ 肝転移 (OSTEOLYTIC METASTASES TO BONES AND LIVER) *	20[redacted] - Post		SEV	NOT	NON	119	
	皮膚および皮下組織障害/ 血管浮腫 (QUINCKE OEDEMA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	139	3 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date / Stop date / AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	腎および尿路障害/ 中毒性ネフロパシー (CONTRAST INDUCED NEPHROPATHY) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	NON	5	5 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 6[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後血腫 (HAEMATOMA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	POS	WIT	1	11 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	心臓障害/ 冠動脈疾患 (STABLE CORONARY ARTERY DISEASE) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	288	2 days
	心臓障害/ 冠動脈再狭窄 (RESTENOSIS AND PCI OF CIRCUMFLEX BRANCH OF LEFT CORONARY ARTERY) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	288	2 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ ステント内冠動脈再狭窄 (CORONARY ARTERY IN STENT RESTENOSIS) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	139	2 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	腎および尿路障害/ 急性腎不全 (ACUTE RENAL FAILURE) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	128	
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 8[redacted]	心臓障害/ 狭心症 (ELECTIVE PCI-CX+DES AND PCI-OM1+BMS (DUE TO STABLE ANGINA)) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	140	4 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 8[redacted]	心臓障害/ 急性心筋梗塞 (NSTEMI) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	166	4 days
	心臓障害/ 不安定狭心症 (UNSTABLE ANGINA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	355	6 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date / Stop date / AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 6[redacted]	心臓障害/ 急性心筋梗塞 (NSTEMI) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	NON	28	3 days
	心臓障害/ 心不全 (HEART FAILURE EXACERBATION) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	159	1 day
	心臓障害/ 急性心筋梗塞 (NSTEMI) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	SEV	NOT	NON	159	6 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 8[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺水腫 (PULMONARY AEDEMA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	FAT	SEV	NOT	NON	226	1 day
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 6[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後心筋梗塞 (MYOCARDIAL INFARCT TYPE 4A AS A COMPLICATION OF PTCA LAD/DGI WITH 3 DES IMPLANTATION) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	216	4 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後心筋梗塞 (MYOCARDIAL INFARCTION) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	NA	6	4 days
	心臓障害/ 不安定狭心症 (UNSTABLE ANGINA) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	204	22 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 7[redacted]	心臓障害/ 心房細動 (PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	95	5 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	心臓障害/ 心不全 (DECOMPENSATION OF HEART FAILURE) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	180	4 days

Adverse event								
Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 8[redacted]	全身障害および投与局所様態/ 死亡 (NATURAL DEATH) *	20[redacted] 20[redacted] Post	FAT	SEV	NOT	NON	363	1 day
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	胃腸障害/ 胃腸出血 (GI BLEEDING) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	POS	NON	29	3 days
	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）/ 結腸新生物 (TUMOR OF COLON) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	40	
	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後心筋梗塞 (NSTEMI AFTER TUMOR OF COLON OPERATION) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NA	88	1 day
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	全身障害および投与局所様態/ 非心臓性胸痛 (NON-CARDIAC CHEST PAIN) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	42	2 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	心臓障害/ 慢性心不全 (CHRONIC HEART FAILURE DUE TO DIASTOLIC DISFUNCTION) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	44	7 days
	心臓障害/ 拡張機能障害 (CHRONIC HEART FAILURE DUE TO DIASTOLIC DISFUNCTION) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MOD	NOT	NON	44	7 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 4[redacted]	全身障害および投与局所様態/ 非心臓性胸痛 (CHEST PAIN NON-CARDIAC) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	NON	6	2 days
	全身障害および投与局所様態/ 非心臓性胸痛 (CHEST PAIN NON-CARDIAC) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NON	63	3 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	外科および内科処置/ 脊髄除圧 (DECOMPRESSION L4-L5 AND POSTEROIR SPINAL - SPINAL FUSION SURGERY) *	20[redacted] 20[redacted] Post	RECS	MOD	NOT	NA	201	11 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date / Stop date / AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	全身障害および投与局所様態/ 非心臓性胸痛 (CHEST PAIN (NON-CARDIAC)) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	MIL	NOT	NA	7	5 days
	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺うっ血 (PULMONARY CONGESTION) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	MOD	NOT	NA	11	13 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 5[redacted]	心臓障害/ 不安定狭心症 (WORSENING UNSTABLE ANGINA) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	REC	MOD	NOT	NA	137	48 days
	傷害、中毒および処置合併症/ ステント内動脈再狭窄 (IN STENT RESTENOSIS) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	REC	SEV	NOT	NA	183	1 day
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	心臓障害/ 房室ブロック (HIGH DEGREE AV BLOCK OF ASYSTOLIA OF 6 SECONDS) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	SEV	NOT	NON	1	1 day
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 4[redacted]	心臓障害/ 不安定狭心症 (UNSTABLE ANGINA PECTORIS) *	20[redacted] / 20[redacted] / -	REC	MOD	NOT	NA		
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 6[redacted]	心臓障害/ 冠動脈狭窄 (2ND OBTUSE MARGINALS STENOSIS) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	REC	MIL	NOT	NA	69	1 day
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	胃腸障害/ 直腸出血 (RECTAL BLEEDING) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	MIL	POS	WIT	1	3 days
	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸窮迫 (NON-CARDIAC RESPIRATORY DISTRESS) *	20[redacted] / 20[redacted] / Post	REC	MOD	NOT	NA	81	2 days

Adverse event								
Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置合併症 (ANGINA PECTORIS/PCI) *	20[redacted] 20[redacted] Post	REC	MIL	NOT	NA	93	69 days

Gender: M=Male, F=Female
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre = Pre-treatment AE; TEAE = Treatment emergent AE; Post = Post-treatment
[3] Outcome: REC=Recovered/Resolved, RECI= Recovering/Resolving, RECS= Recovered/Resolved With Sequelae, NREC= Not Recovered/Not Resolved, FAT=Fatal, UNK=Unknown.
[4] Intensity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] Study drug relationship: NOT=Unlikely/Not related, POS=Possibly related, REL=Related.
[6] Action taken towards the study drug: NON=None, INT=Drug interrupted, WIT=Drug withdrawn permanently, NA=Not applicable, UNK=Unknown.
[7] Onset: day of onset versus first study drug intake. [8] Duration: duration (days) of the individual event.
MedDRA-J 11.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_2109_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_2109_s_1_j_i.rtf (27OCT2021 8:24)

表 90 - Listing of TEAEs leading to treatment discontinuation – Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (safety population)

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date / Stop date / AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel to TTP	Rel PE [6]	ACT [7]	OACT [8]	ONS [9]	DUR [10]
ALX-0081 / [redacted] / AA / M / 2[redacted]	感染症および寄生虫症/ 敗血症 (SEPSIS) *	20[redacted]T03:47 / 20[redacted]T16:14 / TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	DISC	MEDG, HOSP	19	17 days
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 4[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 貧血 (WORSENING ANEMIA) *	20[redacted]T08:00 / 20[redacted] / TEAE	REC	SEV	POS		No	DISC	MEDG	3	7 days
	肝胆道系障害/ 高トランスアミナーゼ血症 (HYPERTRANSAMINASEMIA) *	20[redacted]T07:53 / 20[redacted] / TEAE	REC	SEV	POS		No	DISC	NON	6	11 days
	生殖系および乳房障害/ 不正子宮出血 (METRORRHAGIA) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	SEV	POS		No	DISC	MEDG	7	7 days
	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血 (EPISTAXIS)	20[redacted]T07:00 / 20[redacted]T08:00 / TEAE	REC	MIL	POS		No	DISC	NON	7	1 day
	胃腸障害/ 歯肉出血 (GUM BLEEDING)	20[redacted]T07:00 / 20[redacted]T09:00 / TEAE	REC	MIL	POS		No	DISC	NON	7	1 day
	皮膚および皮下組織障害/ 斑状出血 (ECCHYMOSIS)	20[redacted]T08:00 / - / TEAE	ONG	MIL	POS		No	DISC	NON	7	
	血管障害/ 血腫 (HAEMATOMAS)	20[redacted]T08:00 / - / TEAE	ONG	MIL	POS		No	DISC	NON	7	
ALX-0081 / [redacted] / W / M / 5[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺塞栓症 (PULMONARY EMBOLI) *	20[redacted] / 20[redacted] / TEAE	REC	MOD	NOT	Yes	No	DISC	MEDG	3	4 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel to TTP	Rel PE [6]	ACT [7]	OACT [8]	ONS [9]	DUR [10]
ALX-0081 / [redacted] / W / F / 2[redacted]	臨床検査/ トランスアミナーゼ上昇 (RAISED LIVER TRANSAMINASES) *	20[redacted]T09:02 20[redacted]T08:40 TEAE	REC	SEV	REL	No	No	DISC	HOSP	13	29 days
Placebo / [redacted] / W / M / 6[redacted]	精神障害/ うつ病 (DEPRESSION)	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	NOT	No	No	DISC	MEDG	8	21 days
Placebo / [redacted] / W / F / 4[redacted]	神経系障害/ 脳出血 (CEREBRAL BLEEDING) *	20[redacted] 20[redacted]T15:10 TEAE	DETH	SEV	NOT	Yes	No	DISC	MEDG, OTH: Intubation Due to Cerebral Bleeding	10	2 days

Race: J=Japanese, FE=Far East Oriental, AI=Asiatic Indian, AIAN=American Indian of Alaska Native, AA=Black or African American, NH=Native Hawaiian of other Pacific Islander, W=White, O=Other, NA=Not reported U=Unknown; Gender: M=Male, F=Female
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre = Pre-treatment AE; TEAE = Treatment emergent AE; Post = Post-study AE.
[3] Outcome: REC=Resolved, RECS=Resolved with Sequelae, ONG=Ongoing, LFU=Lost to follow-up, DETH=Death.
[4] AE severity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] Study drug relationship: NOT=Unlikely/Not related, POS=Possibly related, REL=Related. [6] Related to plasma exchange: Yes/No.
[7] Action taken with study treatment: NON=None, INT=Study drug interrupted, DMOD=Study drug dose modified, DISC=Study drug discontinued.
[8] Other action taken: NON=None, MEDG=Medication given, HOSP=Hospitalization, NONT=Non-drug treatment, OTH=Other.
[9] Onset: day of onset versus first study drug intake. [10] Duration: duration (days) of the individual event.
MedDRA-J 16.1
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_2110_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_disc_2110_s_1_j_i.rtf (27OCT2021 8:25)

表 91 - Listing of TEAEs leading to treatment discontinuation – Study ALX0681-C301 (HERCULES) (safety population)

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
PLACEBO / [redacted] / AA / F / 3[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 低酸素症 (HYPOXIA WITH BLEEDING INTO THE LUNG) *	20[redacted]T12:09 20[redacted]T14:37 TEAE	FAT	SEV	NOT	No	No	WIT	Yes	8	8	1	Yes
PLACEBO / [redacted] / W / F / 7[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (WORSENING TTP WITH COMA AND DEATH) *	20[redacted]T06:30 20[redacted]T10:00 TEAE	FAT	SEV	POS	No	No	WIT	No	6	6	3	Yes
PLACEBO / [redacted] / AA / F / 5[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ アナフィラキシー性輸血反応 (ANAPHYLAXIS) *	20[redacted]T16:30 20[redacted]T17:30 TEAE	REC	SEV	NOT	No	Yes	WIT	Yes	5	5	1	
PLACEBO / [redacted] / W / F / 3[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	臨床検査/ γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 (WORSENING ELEVATED GAMMA GT) *	20[redacted]T08:03 - TEAE	NREC	SEV	POS	No	No	WIT	No	37	32	>32	
PLACEBO / [redacted] / W / F / 2[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (RELAPSE TTP) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	WIT	Yes	17	3	8	
PLACEBO / [redacted] / NAA / F / 6[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	神経系障害/ 卒中の出血性変化 (WORSENED MASSIVE ISCHEMIC STROCKE WITH HEMORRHAGIC TRANSFORMATION) *	20[redacted] 20[redacted]T21:00 TEAE	FAT	SEV	POS	No	Yes	WIT	Yes	2	2	11	Yes
PLACEBO / [redacted] / W / F / 3[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血管障害/ 深部静脈血栓症 (DVT) *	20[redacted] - TEAE	RECI	MIL	NOT	No	No	WIT	Yes	6	6	>2	Yes

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
PLACEBO / [redacted] / AA / F / 6[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血管障害/ 頚静脈血栓症 (JUGULAR VEIN THROMBOSIS) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	WIT	Yes	5	5	33	Yes
PLACEBO / [redacted] / W / M / 5[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	心臓障害/ 心筋梗塞 (MYOCARDIAL INFARCTION) *	20[redacted]T09:45 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	WIT	Yes	5	5	6	Yes
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / F / 3[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血 (EPISTAXSIS) *	20[redacted]T13:07 20[redacted]T17:25 TEAE	REC	SEV	REL	No	No	WIT	Yes	19	16	1	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / AA / M / 3[redacted]	OL TRT -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP RELAPSE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	No	No	WIT	Yes	53	24	8	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / O / M / 4[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血栓性血小板減少性紫斑病 (THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA) *	20[redacted]T12:00 20[redacted] TEAE	REC	SEV	NOT	No	No	WIT	Yes	28	23	9	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / NAA / M / 5[redacted]	DB treatment -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	心臓障害/ 心室細動 (MULTIPLE CARDIAC ARRESTS BY VENTRICULAR FIBRILLATION) *	20[redacted]T13:55 20[redacted] TEAE	REC	SEV	POS	No	No	WIT	Yes	1	1	2	
CAPLACIZUM AB / [redacted] / W / M / 5[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	胃腸障害/ 上部消化管出血 (UPPER INTESTINAL BLEEDING) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	POS	No	No	WIT	Yes	55	50	15	

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]	ADJ [13]
CAPLACIZUMAB / [redacted] / W / M / 7[redacted]	DB treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	心臓障害/ 心筋梗塞 (MYOCARDIAL INFARCTION) *	20[redacted] - TEAE	RECI	MOD	NOT	No	No	WIT	Yes	8	3	>31	Yes

Race: J=Japanese, FE=Far East Oriental, AI=Asiatic Indian, AIAN=American Indian of Alaska Native, AA=Black or African American, NH=Native Hawaiian of other Pacific Islander, W=White, O=Other, NAA=Not allowed to ask per local regulations; Gender: M=Male, F=Female; Analysis period: DB treatment = Double-blind treatment period, OL TRT = Open-label treatment period
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre = Pre-treatment AE; TEAE = Treatment emergent AE; Post = Post-study AE.
[3] Outcome: REC=Recovered/Resolved, RECI= Recovering/Resolving, RECS= Recovered/Resolved With Sequelae, NREC= Not Recovered/Not Resolved, FAT=Fatal, UNK=Unknown.
[4] AE severity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] Study drug relationship: NOT=Unlikely/Not related, POS=Possibly related, REL=Related, NA=Not applicable. [6] Relationship to corticosteroids: Yes/No. [7] Relationship to PE: Yes/No.
[8] Action taken towards the study drug: NON=Dose not changed, INT=Drug interrupted, WIT=Drug withdrawn, NA=Not applicable, UNK=Unknown.
[9] RX: concomitant therapy taken for this AE: Yes/No. [10] Onset: day of onset versus first study drug intake.
[11] Onset: day of onset versus start of analysis period. [12] Duration: duration (days) of the individual event. [13] ADJ: Adverse event adjudicated for secondary efficacy endpoint.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_c301_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_disc_c301_s_1_j_i.rtf (27OCT2021 8:27)

表 92 - Listing of TEAEs leading to treatment discontinuation – Study ALX0681-C202 (EFC16297) (safety population)

Treatment Received: CAPLACIZUMAB

Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Adverse event System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
[redacted] / J / M / 4[redacted]	First treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺胞出血 (ALVEOLAR BLEEDING ASSOCIATED WITH INTERSTITIAL PNEUMONITIS OF DERMATOMYOSITIS) *	20[redacted]T05:31 - TEAE	RECI	SEV	REL	No	No	WIT	Yes	25	20	>32 days
[redacted] / J / M / 7[redacted]	First treatment -Post-daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	肝胆道系障害/ 肝機能異常 (LIVER FUNCTION FAILURE)	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	REL	No	No	WIT	No	25	18	31 days

Race: J=Japanese, FE=Far East Oriental, AI=Asiatic Indian, AIAN=American Indian of Alaska Native, AA=Black or African American, NH=Native Hawaiian of other Pacific Islander, W=White, O=Other, NA=Not reported U=Unknown; Gender: M=Male, F=Female
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre = Pre-treatment AE; TEAE = Treatment emergent AE; Post = Post-study AE.
[3] Outcome: REC=Recovered/Resolved, RECI= Recovering/Resolving, RECS= Recovered/Resolved With Sequelae, NREC= Not Recovered/Not Resolved, FAT=Fatal, UNK=Unknown.
[4] AE severity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] Study drug relationship: NOT=Not related, REL=Related. [6] Relationship to corticosteroids: Yes/No. [7] Relationship to PE: Yes/No.
[8] Action taken towards the study drug: NON=Dose not changed, INT=Drug interrupted, WIT=Drug withdrawn, NA=Not applicable, UNK=Unknown.
[9] RX: concomitant therapy taken for this AE: Yes/No. [10] Onset: day of onset versus first study drug intake.
[11] Onset: day of onset versus start of analysis period. [12] Duration: duration (days) of the individual event.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_16297_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_disc_16297_s_1_j_i.rtf (27OCT2021 8:24)

表 93 - Listing of TEAEs leading to treatment discontinuation – Study ALX0681-C302 (LTS16371/Post-HERCULES) (overall ITO population)

			Adverse event											
Trt Grp in ITO Pop./ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Analysis period Period-Subperiod Start / Stop	Trt Grp in Rec. Pop.	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	Rel Cor [6]	Rel PE [7]	ACT [8]	RX [9]	ONS [10]	ONS [11]	DUR [12]
Capla-Treated in C301 / [redacted] / W / M / 7[redacted]	Recurrence 1 -Daily PE 20[redacted] / 20[redacted]	Treated with IMP in C302	腎および尿路障害/ 血尿 (HAEMATURIA) *	20[redacted] 20[redacted] T	REC	MOD	POS	No	No	WIT	Yes	430	17	6 days

Race: J=Japanese, FE=Far East Oriental, AI=Asiatic Indian, AIAN=American Indian of Alaska Native, AA=Black or African American, NH=Native Hawaiian of other Pacific Islander, W=White, O=Other, NA=Not reported U=Unknown; Gender: M=Male, F=Female
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre=pre-treatment; T=treatment emergent; Post=post-treatment.
[3] Outcome: REC=Recovered/Resolved, RECI= Recovering/Resolving, RECS= Recovered/Resolved With Sequelae, NREC= Not Recovered/Not Resolved, FAT=Fatal, UNK=Unknown.
[4] AE severity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] Study drug relationship: NOT=Unlikely/Not related, POS=Possibly related, REL=Related, NA=Not applicable. [6] Relationship to corticosteroids: Yes/No. [7] Relationship to PE: Yes/No.
[8] Action taken towards the study drug: NON=Dose not changed, INT=Drug interrupted, WIT=Drug withdrawn, NA=Not applicable, UNK=Unknown.
[9] RX: concomitant therapy taken for this AE: Yes/No. [10] Relative day to screening/baseline.
[11] Relative day to start date of treatment for TEAE's or AE's occurred during recurrence period with treatment, Relative day to start date of recurrence period for AE's occurred during recurrence period without treatment. [12] Duration: duration (days) of the individual event.
MedDRA-J 22.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_c302_i_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_disc_c302_i_1_j_i.rtf (27OCT2021 8:28)

表 94 - Listing of TEAEs leading to treatment discontinuation – Study ALX-0081-2.1/09 (safety population)

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date / Stop date / AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 7[redacted]	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） / 結腸癌 (BLOOD LOSS PER ANUM (ACCIDENTAL) NOW DIAGNOSED AS COLONCARCINOMA SAE ALREADY UPDATE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	RECS	MOD	NOT	WIT	2	105 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後出血 (HAEMOPERICARDIUM - IATROGENIC) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	NOT	WIT	1	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 5[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血 (NOSE BLEEDING)	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	POS	WIT	1	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血 (EPISTAXIS)	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	POS	WIT	2	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後出血 (FEMORAL ARTERY PUNCTURE SITE BLEEDING)	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	REL	WIT	1	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後出血 (BLEEDING FROM RIGHT RADIAL ARTERY (THERE WAS AN UNSUCCESSFUL ATTEMPT TO PUNCURE THE ARTERY FOR THE PCI PROCEDURE))	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	REL	WIT	1	1 day
	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後血腫 (HEAMATOMA AT THE FEMORAL ARTERY ACCESS SITE)	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	REL	WIT	1	37 days
	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後血腫 (HEAMATOMA AT THE RADIAL ARTERY ACCESS SITEQ)	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	REL	WIT	1	37 days

Adverse event								
Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date Stop date AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 6[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後出血 (FEMORAL ARTERY PUNCTURE SITE BLEEDING)	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	REL	WIT	1	1 day
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / F / 8[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後合併症 (HYPOVOLEMIC SCHOCK) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	SEV	POS	WIT	1	3 days
ALX-0081 / [redacted] / Caucasian / M / 4[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後血腫 (FEMORAL SHEET SITE HEMATOMA)	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	POS	WIT	1	25 days
	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後腫脹 (FEMORAL SHEET SITE SWELLING)	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	POS	WIT	1	25 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 5[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 心臓処置合併症 (URGENT CABG DUE TO LEFT MAIN DISSECTION OF LCX DURING PCI (START DATE [redacted]-20[redacted])) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	RECS	SEV	NOT	WIT	1	1 day
	傷害、中毒および処置合併症/ 処置合併症 (HEART FAILURE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	WIT	1	20 days
	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全 (CIRCULATORY AND RESPIRATORY FAILURE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	WIT	20	1 day
	血管障害/ ショック (CIRCULATORY AND RESPIRATORY FAILURE) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	FAT	SEV	NOT	WIT	20	1 day
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 6[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後血腫 (HAEMATOMA) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	POS	WIT	1	11 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / F / 7[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 皮下血腫 (TIMI MINIMAL - SUCUTANEOUS HEMTOMA)	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	REL	WIT	1	8 days

Treatment/ Subject ID/ Race/Gender/ Age(years)	Adverse event: System organ class/ preferred term (verbatim) [1]	Start date / Stop date / AE status [2]	Out [3]	Sev [4]	Rel IMP [5]	ACT [6]	ONS [7]	DUR [8]
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	血管障害/ 出血 (MINIMAL BLEEDING)	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	POS	WIT	1	1 day
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後出血 (MINIMAL BLEEDING)	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	POS	WIT	1	1 day
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 7[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 処置後出血 (FEMORAL SHEET SITE BLEEDING)	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	POS	WIT	1	15 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 6[redacted]	胃腸障害/ 直腸出血 (RECTAL BLEEDING) *	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MIL	POS	WIT	1	3 days
ReoPro / [redacted] / Caucasian / M / 5[redacted]	胃腸障害/ 歯肉出血 (BLEEDING FROM GUMS)	20[redacted] 20[redacted] TEAE	REC	MOD	REL	WIT	1	1 day

Gender: M=Male, F=Female
[1] SAEs are flagged with (*). [2] AE status: Pre = Pre-treatment AE; TEAE = Treatment emergent AE; Post = Post-treatment
[3] Outcome: REC=Recovered/Resolved, RECI= Recovering/Resolving, RECS= Recovered/Resolved With Sequelae, NREC= Not Recovered/Not Resolved, FAT=Fatal, UNK=Unknown.
[4] Intensity: MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [5] Study drug relationship: NOT=Unlikely/Not related, POS=Possibly related, REL=Related.
[6] Action taken towards the study drug: NON=None, INT=Drug interrupted, WIT=Drug withdrawn permanently, NA=Not applicable, UNK=Unknown.
[7] Onset: day of onset versus first study drug intake. [8] Duration: duration (days) of the individual event.
MedDRA-J 11.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_list_2109_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_disc_2109_s_1_j_i.rtf (27OCT2021 8:24)