遺伝性血管性浮腫（HAE)について

2020年6月30日

日本開発センター
領域戦略ユニット（希少疾患・血漿分画製剤）ヘッド
西沢敦司

Takeda

Better Health, Brighter Future

重要な注意事項

本注意事項において、「プレゼンテーション（presentation）」とは、本プレゼンテーションにおいて武田薬品工業株式会社（以下、「**武田薬品**」）によって説明又は配布された本書類、口頭のプレゼンテーション、質疑応答及び書面又は口頭の資料を意味します。本プレゼンテーション（それに関する口頭の説明及び質疑応答を含みます。）は、いかなる法域においても、いかなる有価証券の購入、取得、申込み、交換、売却その他の処分の提案、案内若しくは勧誘又はいかなる投票若しくは承認の勧誘のいずれの一部を構成、表明又は形成するものではなく、またこれを行うことを意図しておりません。本プレゼンテーションにより株式又は有価証券の募集を公に行うものではありません。米国 1933 年証券法に基づく登録又は登録免除の要件に従い行うものを除き、米国において有価証券の募集は行われません。本プレゼンテーションは、（投資、取得、処分その他の取引の検討のためではなく）情報提供のみを目的として受領者により使用されるという条件の下で（受領者に対して提供される追加情報と共に）提供されております。当該制限を遵守しなかった場合には、適用のある証券法違反となる可能性がございます。

武田薬品が直接的に、又は間接的に投資している会社は別々の会社になります。本プレゼンテーションにおいて、「武田薬品」という用語は、武田薬品及びその子会社全般を参照するものとして便宜上使われていることがあり得ます。同様に、「当社（we、us及びour）」という用語は、子会社全般又はそこで勤務する者を参照していることもあり得ます。これらの用語は、特定の会社を明らかにすることが有益な目的を与えない場合に用いられることもあり得ます。

将来に関する見通し情報

本プレゼンテーション及び本プレゼンテーションに関して配布された資料には、武田薬品の見積もり、予測、目標及び計画を含む当社の将来の事業、将来のポジション及び業績に関する将来見通し情報、理念又は見解が含まれています。将来見通し情報は、「目標にする（targets）」、「計画する（plans）」、「信じる（believes）」、「望む（hopes）」、「継続する（continues）」、「期待する（expects）」、「めざす（aims）」、「意図する（intends）」、「確実にする（ensures）」、「だろう（will）」、「かもしれない（may）」、「すべきであろう（should）」、「であろう（would）」「することができた（could）」、「予想される（anticipates）」、「見込む（estimates）」、「予想する（projects）」などの用語若しくは同様の表現又はそれらの否定表現を含むことが多いですが、それに限られるものではございません。将来見通し情報は、多くの重要な要素に関する仮定に基づいており、実際の結果が将来見通し情報に明示又は暗示されたものと大きく異なることがあり得ます。重要な要素には、日本及び米国の一般的な経済条件を含む当社のグローバルな事業を取り巻く経済状況、競合製品の出現と開発、関連法規の変更、製品開発計画の成功又は失敗、規制当局による判断とその時期、金利及び為替の変動、市場で販売された製品又は候補製品の安全性又は有効性に関するクレーム又は懸念等、当社、当社が事業を展開している国の政府を含む当社の顧客及びサプライヤー又は当社事業の他の側面に対する、新型コロナウイルスのパンデミックのような公衆衛生上のクライシスの影響、買収対象企業とのPMI（買収後の統合活動）の時期及び影響、武田薬品の事業にとっての非コア資産を売却する能力及びかかる資産売却のタイミング、その他米国証券取引委員会に提出したForm 20-Fによる最新の年次報告書及び他の報告書に記載された事項（https://www.takeda.com/jp/investors/reports/sec-filings/又はwww.sec.govにおいて閲覧可能です。）が含まれます。武田薬品は、法律や証券取引所の規則により要請される場合を除き、本プレゼンテーションに含まれる、又は当社が提示するいかなる将来見通し情報を更新する義務を負うものではありません。過去の実績は将来の経営結果の指針とはならず、また、本プレゼンテーションにおける武田薬品の経営結果及び公表情報は武田薬品の将来の経営結果を示すものではなく、また、その予測、予想、保証又は見積もりではありません。

医療情報

本プレゼンテーションには、製品についての情報が含まれておりますが、それらの製品は、すべての国で発売されているものではありませんし、また国によって異なる商標、効能、用量等で販売されている場合もあります。ここに記載されている情報は、開発品を含むいかなる医療用医薬品の効能を勧誘、宣伝又は広告するものではありません。

本日お話すること

1. 遺伝性血管性浮腫（HAE)とは

2. 遺伝性血管性浮腫の発作＝Attack（腫れや痛み）

3. 診断および治療が遅れる理由

4. Lanadelumab（定期投与薬）のグローバル試験成績

本日お話すること

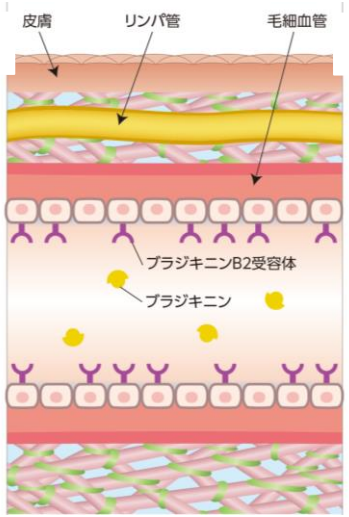
1. **遺伝性血管性浮腫（HAE)とは**
2. 遺伝性血管性浮腫の発作＝Attack（腫れや痛み）
3. 診断および治療が遅れる理由
4. Lanadelumab（定期投与薬）のグローバル試験成績

遺伝性血管性浮腫（HAE）発作の機序

- ブラジキニンは強い血管透過性亢進作用を有し、HAEにおける浮腫の原因となる重要なメディエーターである[1]
- 心理的・身体的ストレスによって過剰産生されたブラジキニンが、ブラジキニンB2受容体に結合することで血管透過性が亢進し浮腫を引き起こす[2-5]

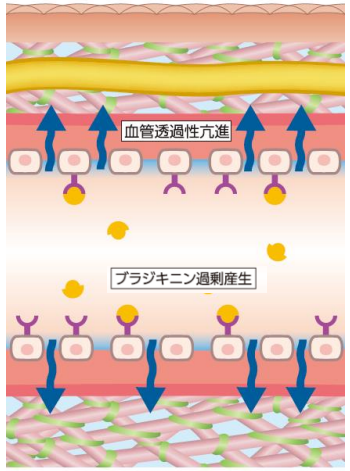
正　　常

HAE患者はC1-INHの欠損あるいは機能障害によって、発作を引き起こすブラジキニンが過剰産生されやすい状態にある



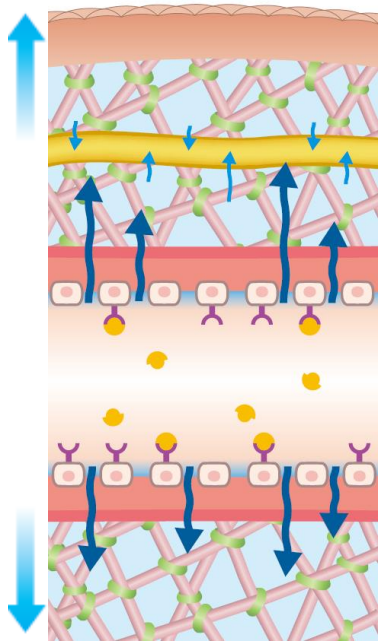
刺激を受けたとき

ストレスなどの刺激を受けて過剰産生されたブラジキニンが、ブラジキニンB2受容体に結合することによって血管内皮細胞同士の間隙が拡大し、血管透過性が亢進する



HAE発作時

血管透過性が亢進すると、血管内の血漿成分などが血管内から血管外へ漏出し浮腫が生じる。発作は通常、2～5日間程度続くとされている

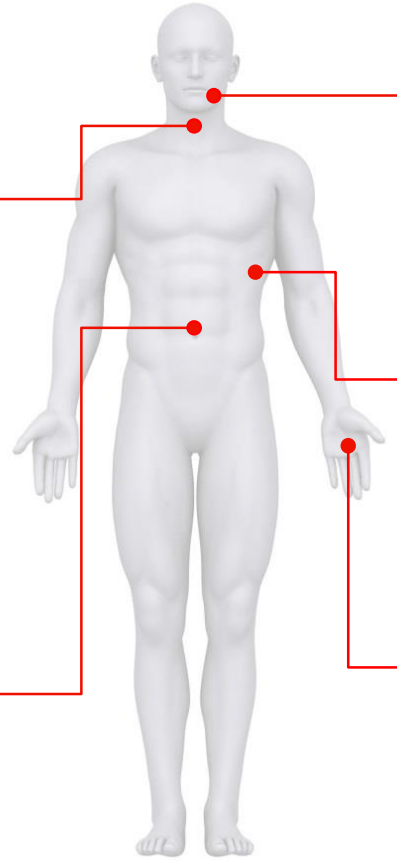


作用機序イラスト監修：
埼友草加病院 院長 大澤 勲 先生

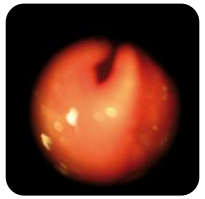
1. Zuraw BL. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1027-36
2. Craig T, et al. *World Allergy Organ J.* 2012; 5: 182-99
3. Tse K, et al. *Cleve Clin J Med.* 2013; 80: 297-308
4. Shire. FIRAZYR (icatibant) Summary of Product Characteristics. June 2017
5. Han ED, et al. *J Clin Invest.* 2002; 109: 1057-63

遺伝性血管性浮腫（HAE）発作の特徴

HAE発作は複数の部位に現れる可能性がある



喉頭浮腫 [1,2]



- 嚥下障害
- 嗄声
- 声の変化
- 息切れ
- **重度の場合は窒息**

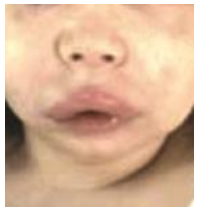
写真： Bas, M., et al. 2006[3]

消化器の浮腫 [1, 4]

- 悪心
- 嘔吐
- 下痢
- 疝痛様疼痛

写真：LoCascio et al. 2010[5]

顔面浮腫 [1]



- 顔面および口唇の腫脹
- 稀に喉頭浮腫

写真： 2016 haeimages.com

発疹 [6,7]

- 稀な非瘙痒性発疹
  例）有縁性紅斑

写真： Bygum et al. 2009[7]

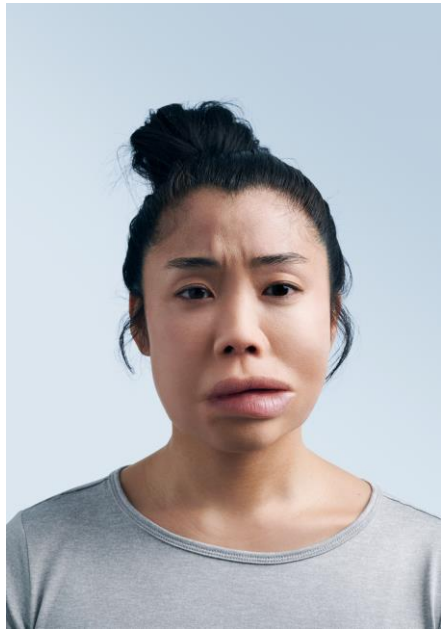
四肢の皮膚の浮腫 [1,8]

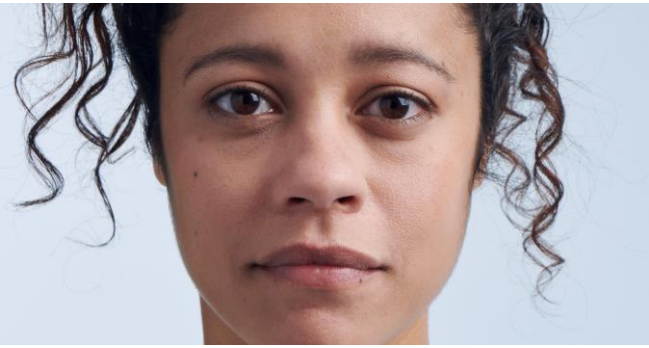
- 皮膚のハリや水疱など
- 手、腕、足、下肢、大腿部の腫脹
- 可動域の制限

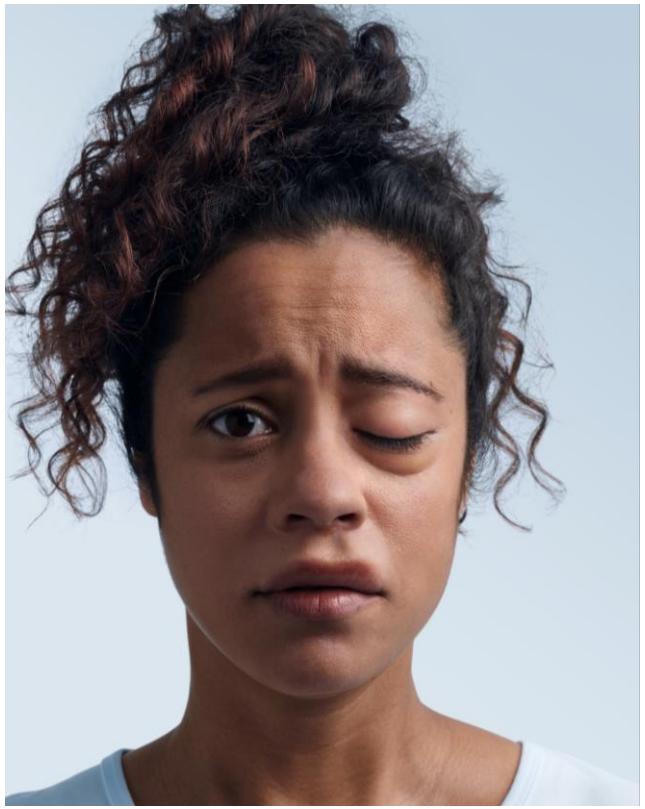
写真： 2016 haeimages.com

1. Bork, K., et al. : *Am. J. Med.* 2006, **119** (3), 267
2. Bork, K., et al. : *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2012, **130** (3), 692
3. Bas, M., et al. : *Allergy* 2006, **61** (12), 1490
4. Bork, K., et al. : *Am. J. Gastroenterol.* 2006, **101** (3), 619
5. LoCascio, E. J., et al. : West. *J. Emerg. Med.* 2010, **11** (4), 391
6. Magerl, M., et al. : *Clin. Exp. Dermatol.* 2014, **39** (3), 298
7. Bygum, A. : *Br. J. Dermatol.* 2009, **161** (5),1153
8. Craig, T., et al. : *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2009, **102** (5), 366

遺伝性血管性浮腫（HAE）の症状（1）

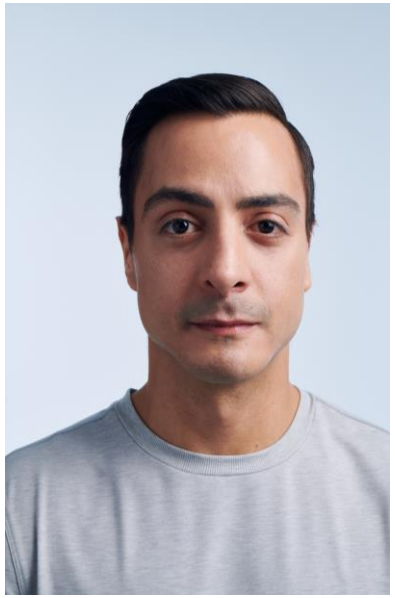


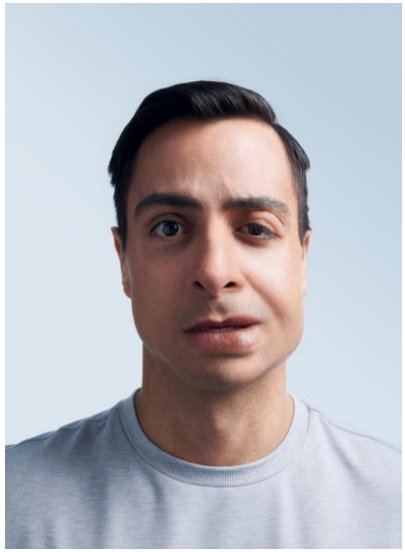


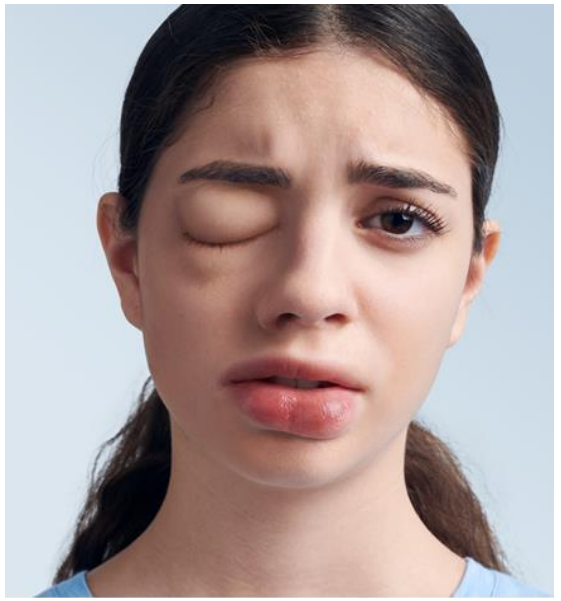


実在する患者さんではありません。教育目的のため、遺伝性血管性浮腫の腫れを示したイメージです。

遺伝性血管性浮腫（HAE）の症状（2）







実在する患者さんではありません。教育目的のため、遺伝性血管性浮腫の腫れを示したイメージです。

遺伝性血管性浮腫（HAE）の患者データ

1. 罹患率は5万人に1人の割合で、国内の患者数は推定2,500人、実際に治療を受けている患者数は400人強
2. 平均発作回数は17.9 回/年で、治療を受けたのはそのうち55%
3. 年間20回以上の発作が起こる患者さんが27%
4. 診断前の発作のための入院は9.9 日間、診断後は 5.1 日間
5. 60%の患者さんは日常生活に支障があり、特に29%が就学に困難、40%が旅行に困難、41%が日常生活に制限がある

遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン改定2014年版

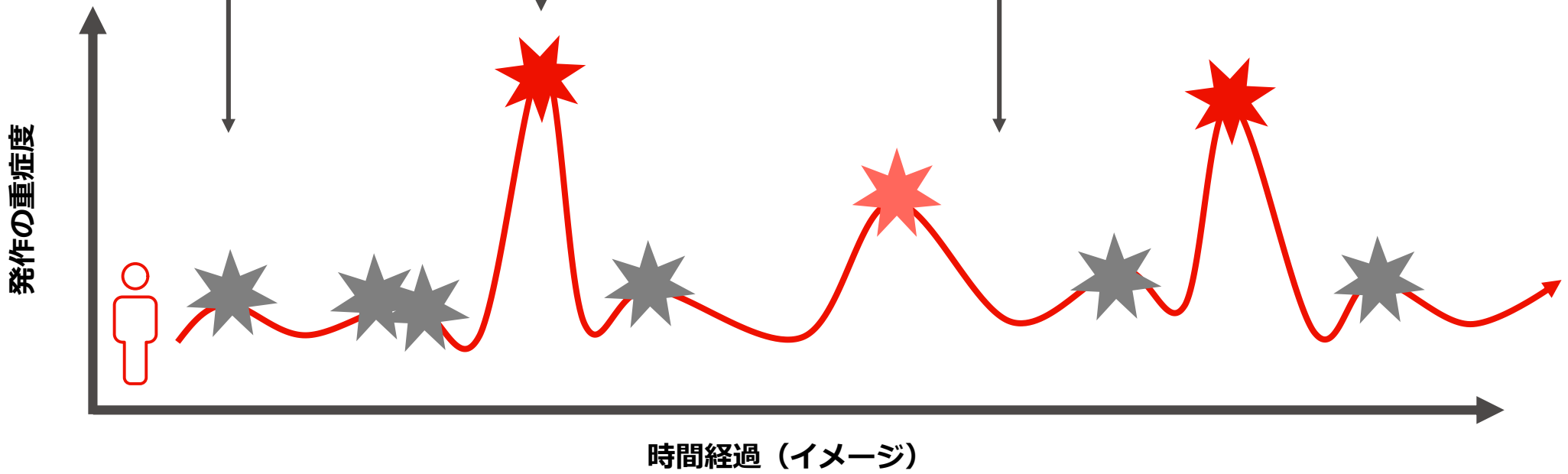
遺伝性血管性浮腫（HAE）の疾患活動性・影響は経時的にばらつきがあるがすべての患者さんが生命を脅かす重度の発作を経験する可能性がある

発作の頻度や重症度は、**処置、軽微な疾患、ストレスの多い生活上の出来事、疲労、ホルモン因子、または未知の理由**によって誘発されうる。発作中に誘因が同定される傾向がある[1,2]。

疾患の活動性が長い期間低くても、**生命を脅かす重症の発作は、いつでも起こりうる。**
症状には、**痛み、疲労**などがある。発作には**急性治療の処置**を開始する[1,2]。

発作の間、患者さんはたびたびQOLに影響する**大きな不安、恐怖および孤立を経験する。**
患者はたいてい将来の発作に備えるが、これは**圧迫感、抑うつおよび気分低下**につながる[3,4]。

治療の目的は、
疾患コントロールを達成するために患者さんのQOLを改善することである[5,6]。



1. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1136-1148. doi:10.1056/NEJMra1808012
2. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema:原因、症状、治療に関する最新情報. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019;80(7):391-398. doi:10.12968/hmed.2019.80.7.391
3. Longhurst H, Bygum A. The Humanistic, Societal, and Pharmaco-economic Burden of Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):230-239. doi:10.1007/s12016-016-8575-2
4. Bygum A, Aygören-Pürsün E, Beusterien K, et al.遺伝性血管性浮腫における疾患の負担: 概念モデル. *Acta Derm Venereol.*2015;95(6):706-710. doi:10.2340/00015555-2014

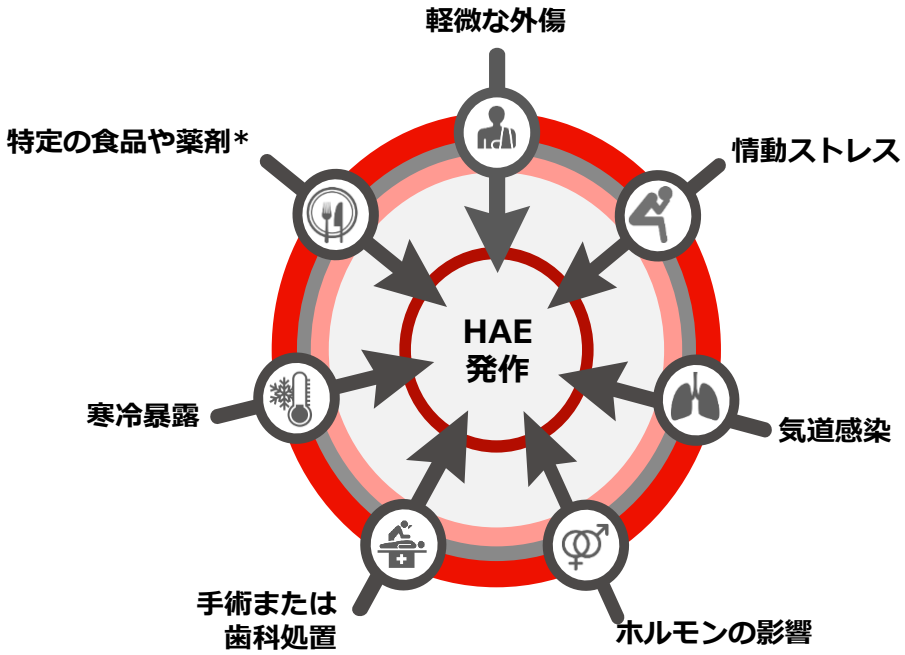
VIDEO

本日お話すること

1. 遺伝性血管性浮腫（HAE)とは
2. **遺伝性血管性浮腫の発作＝Attack（腫れや痛み）**
3. 診断および治療が遅れる理由
4. Lanadelumab（定期投与薬）のグローバル試験成績

遺伝性血管性浮腫（HAE）発作の誘発因子

可能性のある*HAE*発作の誘発因子[1–4]



- 発作の多くは**明確なトリガーなしに起こる**（特に子供において）
- 一般的な誘因には、機械的外傷、精神的ストレスおよび気道感染がある
- 一般的な誘因ではないが、一部の小児では生歯が発作を誘発することがある
- 月経と排卵は、思春期の女子に共通してみられる誘発因子である
- 同じ誘発因子がいつも発作を引き起こすとは限らない

遺伝性血管性浮腫の発作のトリガーは必ずしも明確ではないため、
発作を予期しにくく、短期的予防等の対処が難しい

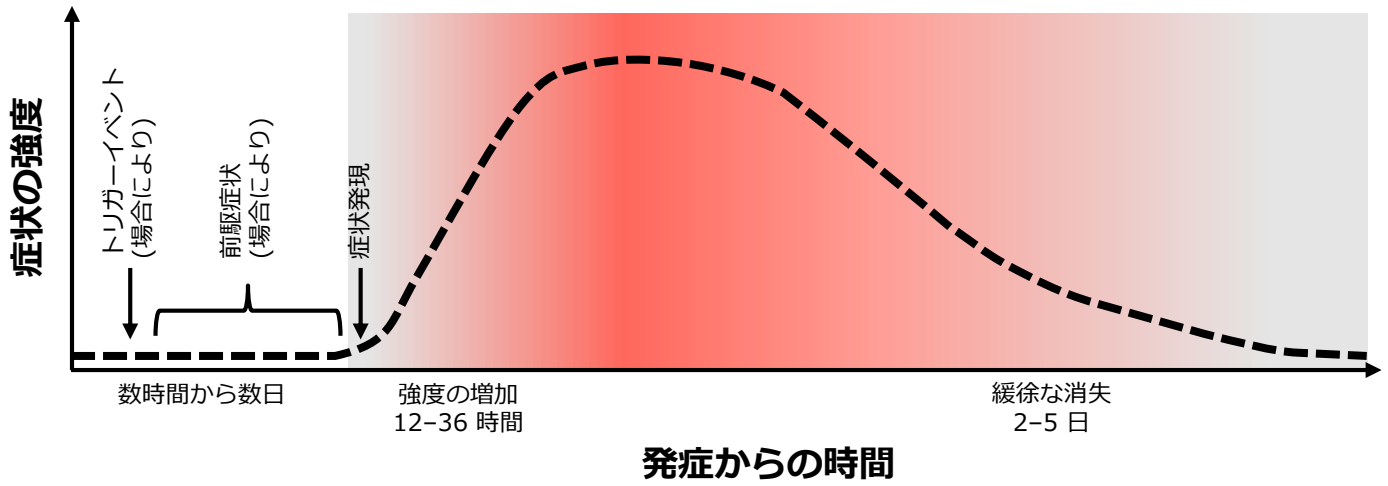
*薬物療法には、エストロゲン含有経口避妊薬、ホルモン補充療法、ACE阻害薬などがある [1,2]

1. Lumry WR. *Am J Manag Care* 2013;19:S103–S110; 2. Farkas H, et al. *Allergy* 2017; 72: 300-13;
3. Steiner UC, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:90; 4.Caballero T, et al. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2016; 26: 383–86

遺伝性血管性浮腫（HAE）発作の臨床所見と経過

- 典型的な症状では最初の24時間にわたって悪化し、その後48～72時間の間に治まる
  - 発作は最長5 日間続き、寛解する前に別の部位に広がることもある

典型的な未治療のHAE発作[1–3]の経過



一旦、発作が始まると急激に症状が悪化し、症状が治まるまでに時間がかかる

HAE： 遺伝性血管性浮腫

1. Zuraw BL. *N Engl J Med.* 2008;359:1027–36; 2. MacGinnitie AJ. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:420–7;
3. Banerji A, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:329–36

患者さんの声（米国 2018年）

1. 様々な遺伝性血管性浮腫（HAE）の発作のうち、気道の腫れは最も恐ろしい。この恐怖はいつも片時も忘れることは無い。就寝前に恐怖を感じる。緊急対応で蘇生処置を受けたこともトラウマになった。
2. 私の顔が腫れ上がり、まるでモンスターのようになり、学校には行けない。
学業、スポーツ、休日といった、多くの普通の健康な生徒であれば楽しめる学校生活を失った。
3. お腹の痛みで70日間程度登校できなかった。どのような薬を飲んでも改善せず強い痛みに苦しんだ。
4. 手が腫れて物が掴めない、物を落としてしまうことで会社を辞めざるを得なかった。
5. 発作があると4日程度休まざるを得ず、入院する場合も有る。前触れ無く発作は起こるため、
責任ある仕事に就くことができず、私は遺伝性血管性浮腫（HAE）のために14の職を転々とした。
6. 常に不安感と倦怠感がつきまとい、鬱症状となり、外に出ることもなく、友達もいない。
遺伝性血管性浮腫（HAE）は私の全人生を支配している。

The Voice of the Patient
A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's Patient-Focused Drug Development Initiative "Hereditary Angioedema", May 2018; https://www.fda.gov/media/113509/download

本日お話すること

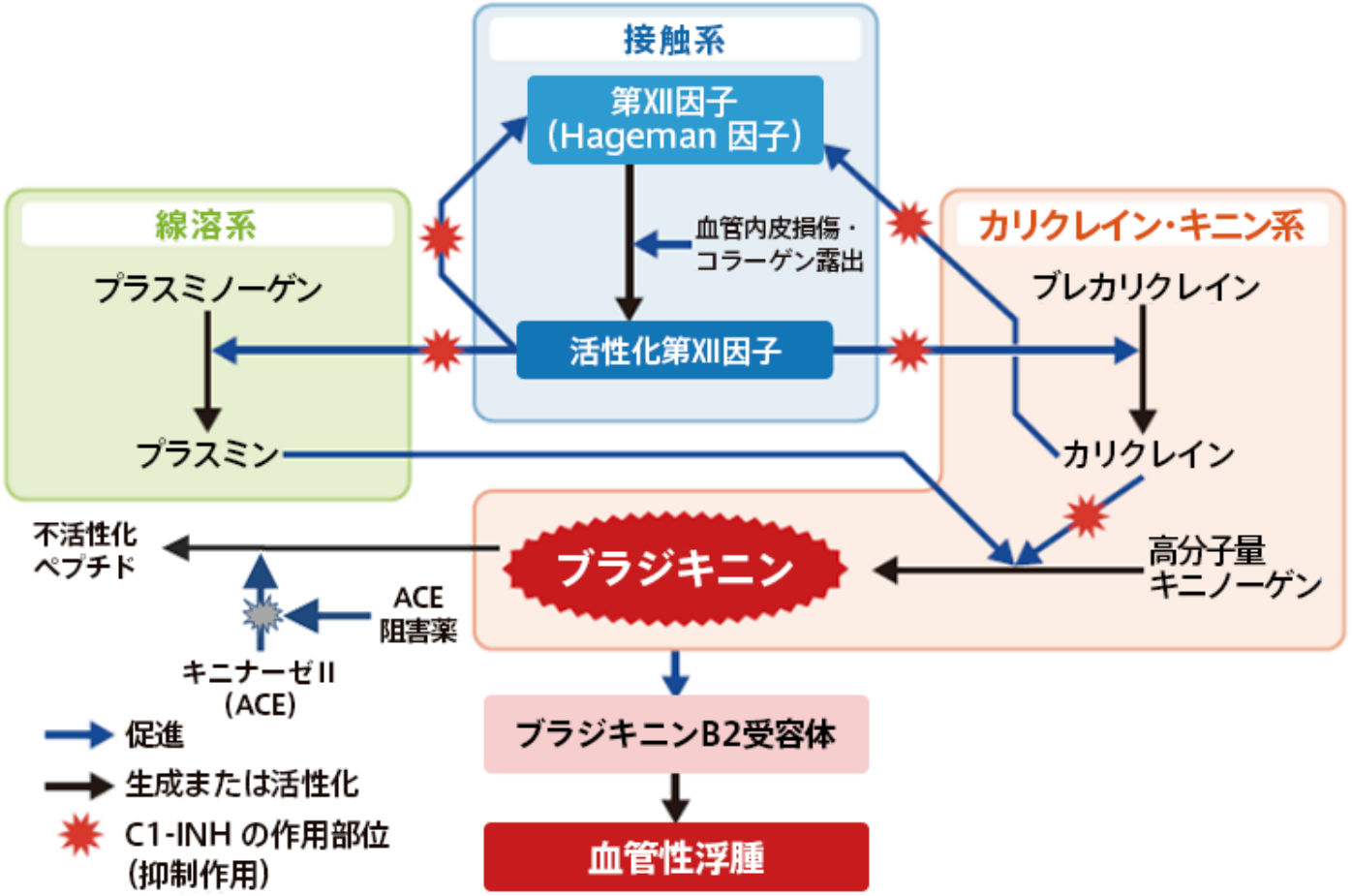
1. 遺伝性血管性浮腫（HAE)とは

2. 遺伝性血管性浮腫の発作＝Attack（腫れや痛み）

3. **診断および治療が遅れる理由**

4. Lanadelumab（定期投与薬）のグローバル試験成績

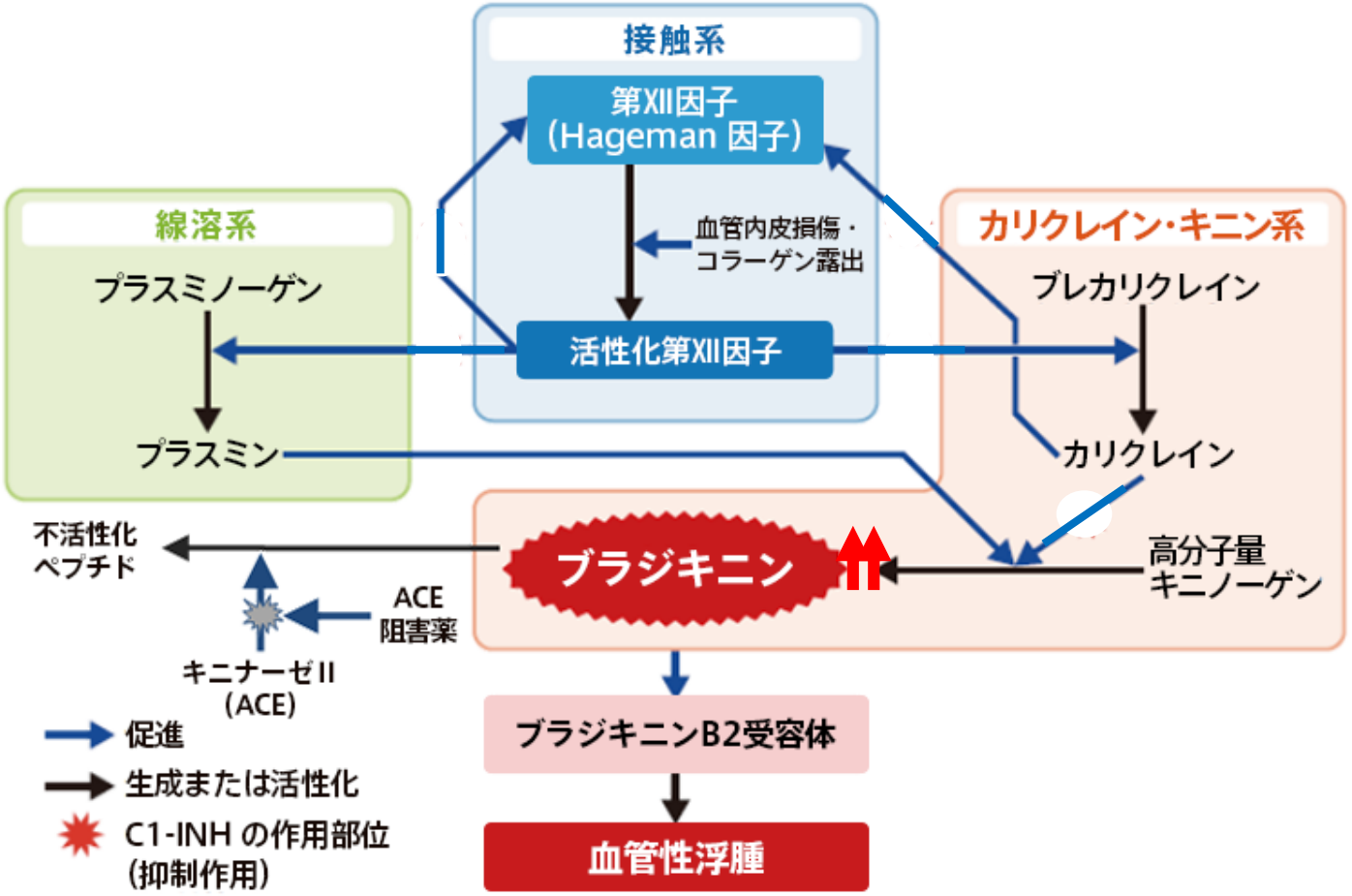
C1-INHの血管性浮腫への関与



- ブラジキニンは、第XII因子の活性化（接触系）、カリクレイン・キニン系の活性化を経て、高分子キニノーゲンの分解によって産生されます。プラスミンも、高分子キニノーゲンを分解しブラジキニンを産生します。
- C1-INHはこれらの経路において、複数のステップでブラジキニン産生を抑制しています（✸=C1-INHの作用点）。
- C1-INHの欠損/機能不全、第XII因子の機能過剰はいずれも、ブラジキニンの血中濃度を上昇させてHAEを引き起こします。

1)腫れ腹痛ナビPRO　https://www.harefukutsuu-hae.jp/

C1-INHの抑制が効かなくなると…

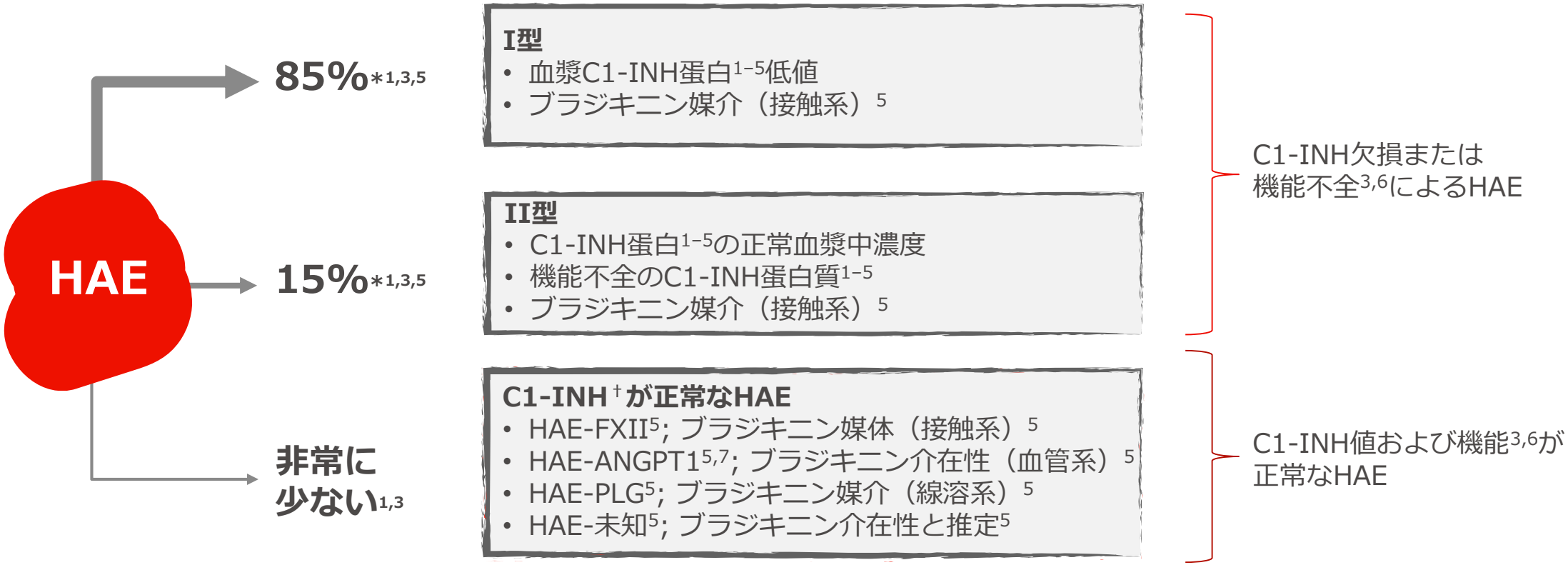


- ブラジキニンは、第XII因子の活性化（接触系）、カリクレイン・キニン系の活性化を経て、高分子キニノーゲンの分解によって産生されます。プラスミンも、高分子キニノーゲンを分解しブラジキニンを産生します。
- C1-INHはこれらの経路において、複数のステップでブラジキニン産生を抑制しています（✸=C1-INHの作用点）。
- C1-INHの欠損/機能不全、第XII因子の機能過剰はいずれも、ブラジキニンの血中濃度を上昇させてHAEを引き起こします。

1)腫れ腹痛ナビPRO　https://www.harefukutsuu-hae.jp/

遺伝性血管性浮腫（HAE）の病型分類

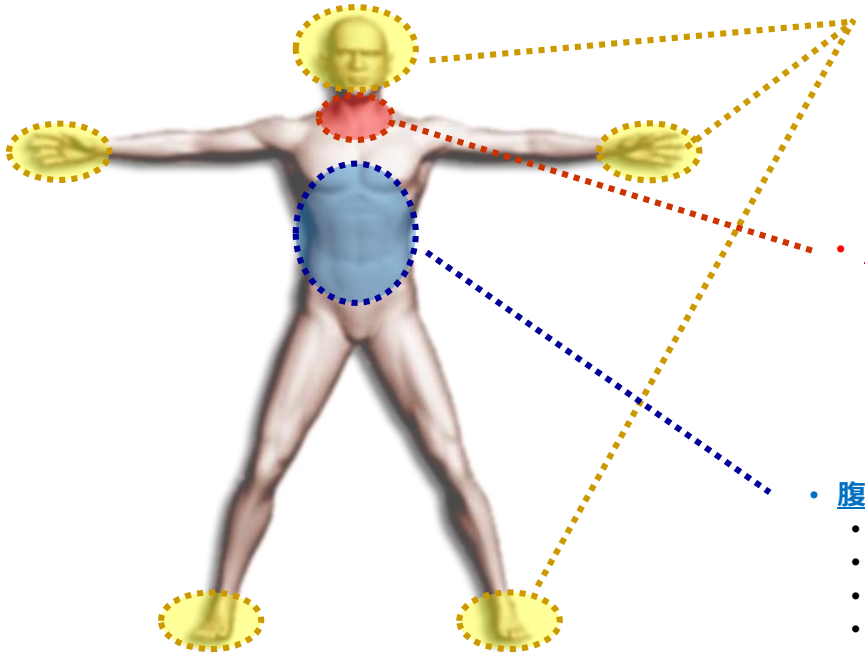
いくつかのタイプのHAEが同定されている:



*中国人患者では、I型およびII型HAEがそれぞれ症例の98.7%および1.3%を占める[7]。 †以前は「タイプIII」と呼ばれていた[†3,6] 。
C1-INH, C1エステラーゼ阻害薬、HAE:遺伝性血管性浮腫、HAE-ANGPT1:アンジオポエチン-1遺伝子変異を有するHAE、HAE-FXII:既知の第XII因子遺伝子変異を有するHAE、HAE-PLG:プラスミノーゲン遺伝子に変異を有するHAE。

1. Lumry WR. *Am J Manag Care* 2013;19:S103–S110; 2. Zuraw BL. *J Allergy Clin Immunol* 2018;14:884–845; 3. Zuraw BL. *N Engl J Med* 2008;359:1027–1036;
4. Cicardi M et al. *Allergy* 2014; 69: 602-616; 5. Longhurst HJ & Bork K. *Br J Hosp Med* 2019;80:391–398;
6. Bafunno V et al. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1009–1017; 7. Zhi Y et al. *Eur J Dermatol* 2019;29:14–20.

遺伝性血管性浮腫（HAE）の徴候および症状は特異的ではないため、しばしば誤診につながる



- **皮膚/粘膜腫脹**
  - アレルギー
  - 皮膚障害
  - 蕁麻疹
  - 他の形態の血管性浮腫
- **気道閉塞**
  - アレルギー(アナフィラキシーを含む)
  - 喘息
  - 胃食道逆流症
  - 上気道の感染症
  - 他の形態の血管性浮腫
- **腹痛**
  - 虫垂炎
  - 胆道障害
  - 大腸炎
  - 憩室炎
  - 子宮内膜症
  - 胃腸炎
  - 過敏性結腸
  - 腎臓の問題
  - 膵炎
  - 消化性潰瘍
  - 胃食道逆流症

これらの症状のほとんどは
度々再発し、併発する

HAEの診断は特異的なものではないが、鑑別診断の際に選択肢として考慮すべきである

上記疾患は、HAE患者さんによって報告された診断の例。HAE診断前に誤診された診断名またはHAEの鑑別診断において考慮されるべき状態

Agostoni A et al. *J Allergy Clin Immunol* 2004; Bork K et al. *Am J Med* 2006; Farkas H. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; Papadopoulou-Alataki E. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; Ali MA et al. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; Zanichelli A et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016.

喉頭発作による死亡率を低下させるために遺伝性血管性浮腫（HAE）の診断が重要となる*

29%

vs

3%

HAEと診断されていない患者さん（n=63/214）の喉頭発作による窒息による死亡率

HAEと診断された患者さん（n=7/214）の喉頭発作による窒息による死亡率

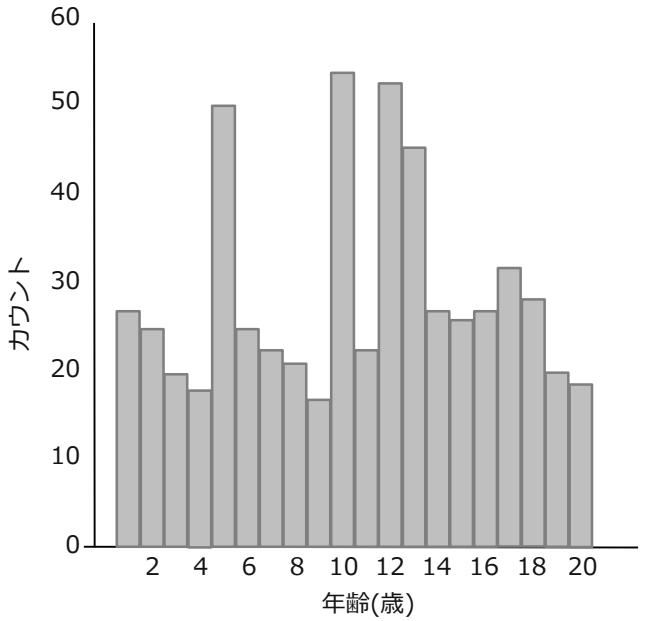
- 喉頭発作で死亡する診断未確定のHAE患者さんの寿命は、他の原因で死亡する診断未確定の患者さんよりも平均 **31年** 短い

診断は患者さんの生存率に大きな影響をおよぼす

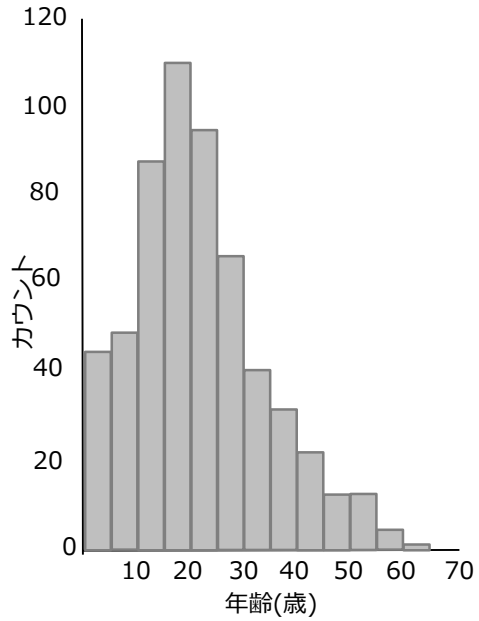
*注:このスライドの情報は1件の研究から得られたものであり、この研究は部分的に後ろ向きおよび部分的に前向きデザインであり、HAE-C1-INHの182家系の計728人の患者さんを分析した。評価時(2011年10月)には214例が死亡していた。
HAE： 遺伝性血管性浮腫、HAE-C1-INH： C1インヒビター欠損による遺伝性血管性浮腫
Bork K, et al. *J Allergy Clin Immunol.*2012;130:692–7

遺伝性血管性浮腫（HAE)の診断はしばしば遅れる

最初の腫脹の発症年齢
（平均11歳）



診断時年齢
（平均19歳）



診断の遅れの中央値=8年(範囲0～55)

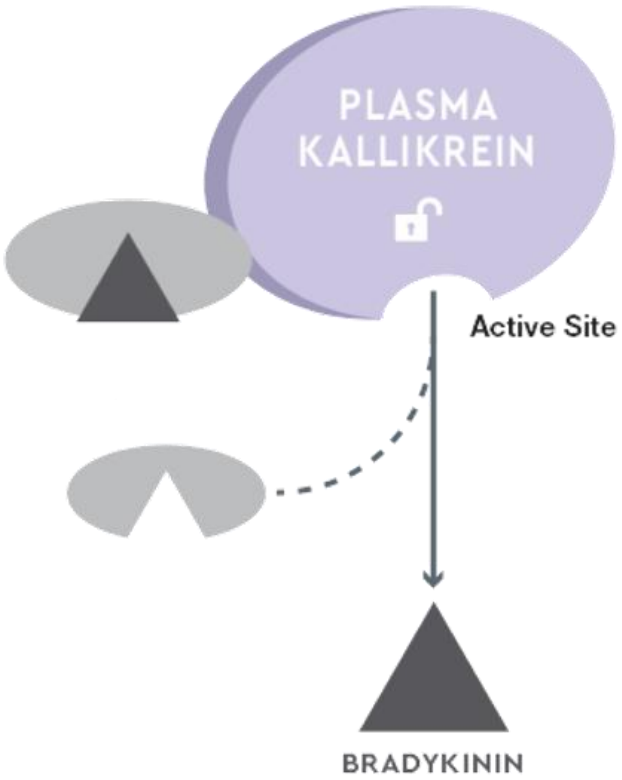
HAEの米国人患者さん581人を対象としたレトロスペクティブ研究。Christiansen SC et al. *Clin Pediatr* 2016.

本日お話すること

1. 遺伝性血管性浮腫（HAE)とは
2. 遺伝性血管性浮腫の発作＝Attack（腫れや痛み）
3. 診断および治療が遅れる理由
4. **Lanadelumab（定期投与薬）のグローバル試験成績**

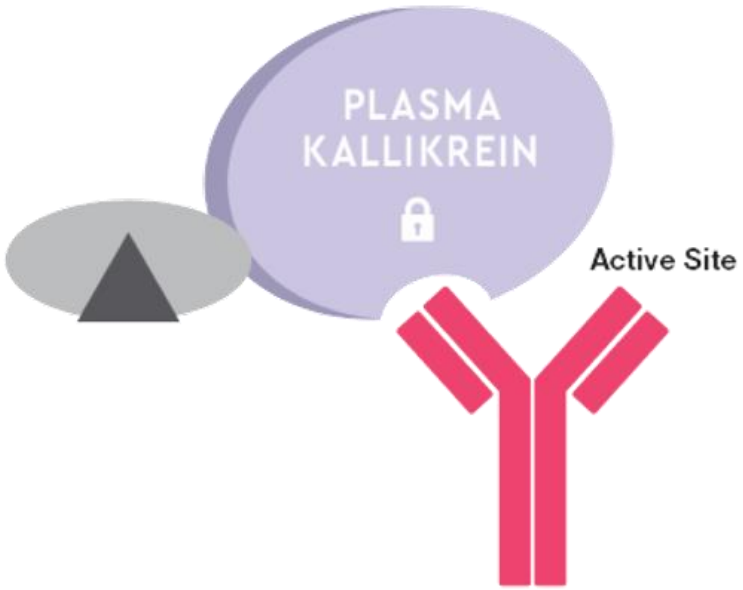
Lanadelumabの作用機序

疾患の発症メカニズム



制御できない血漿カリクレイン活性が過剰なブラジキニン産生、そして最終的にHAE発作を引き起こす

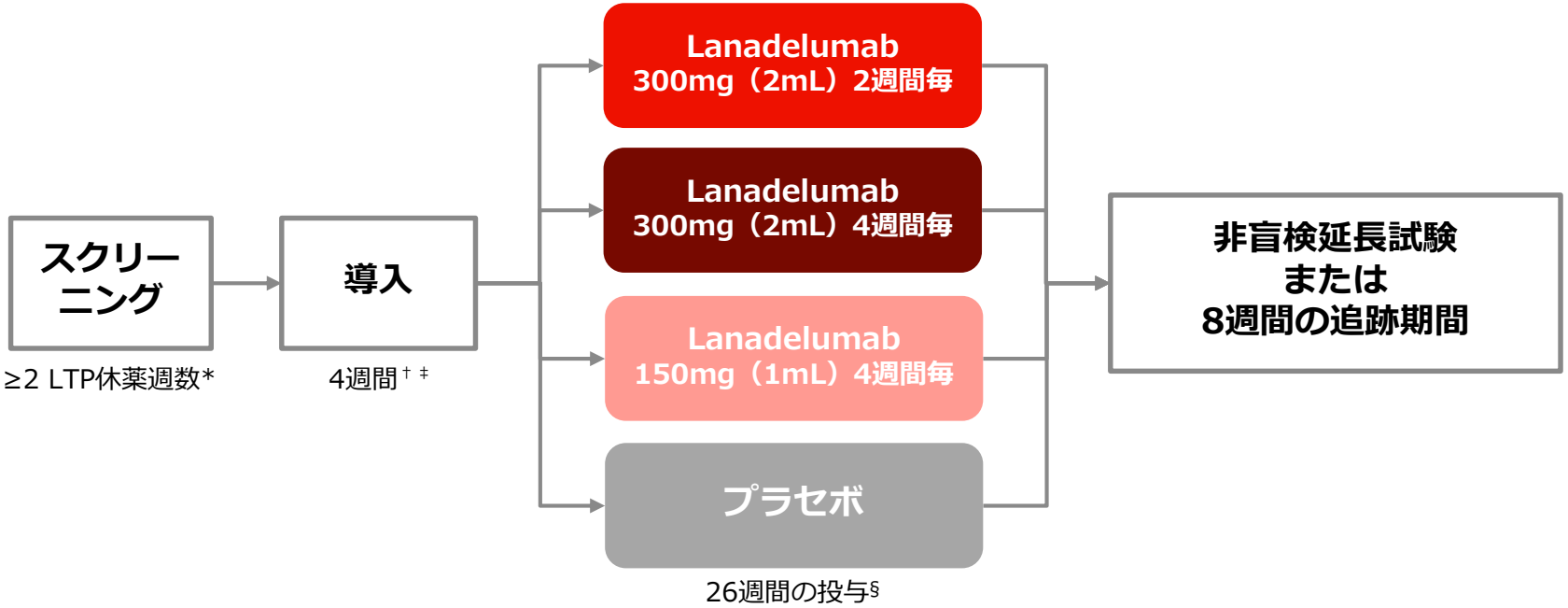
Lanadelumab作用メカニズム



活性血漿カリクレインの直接阻害がブラジキニン産生を制限

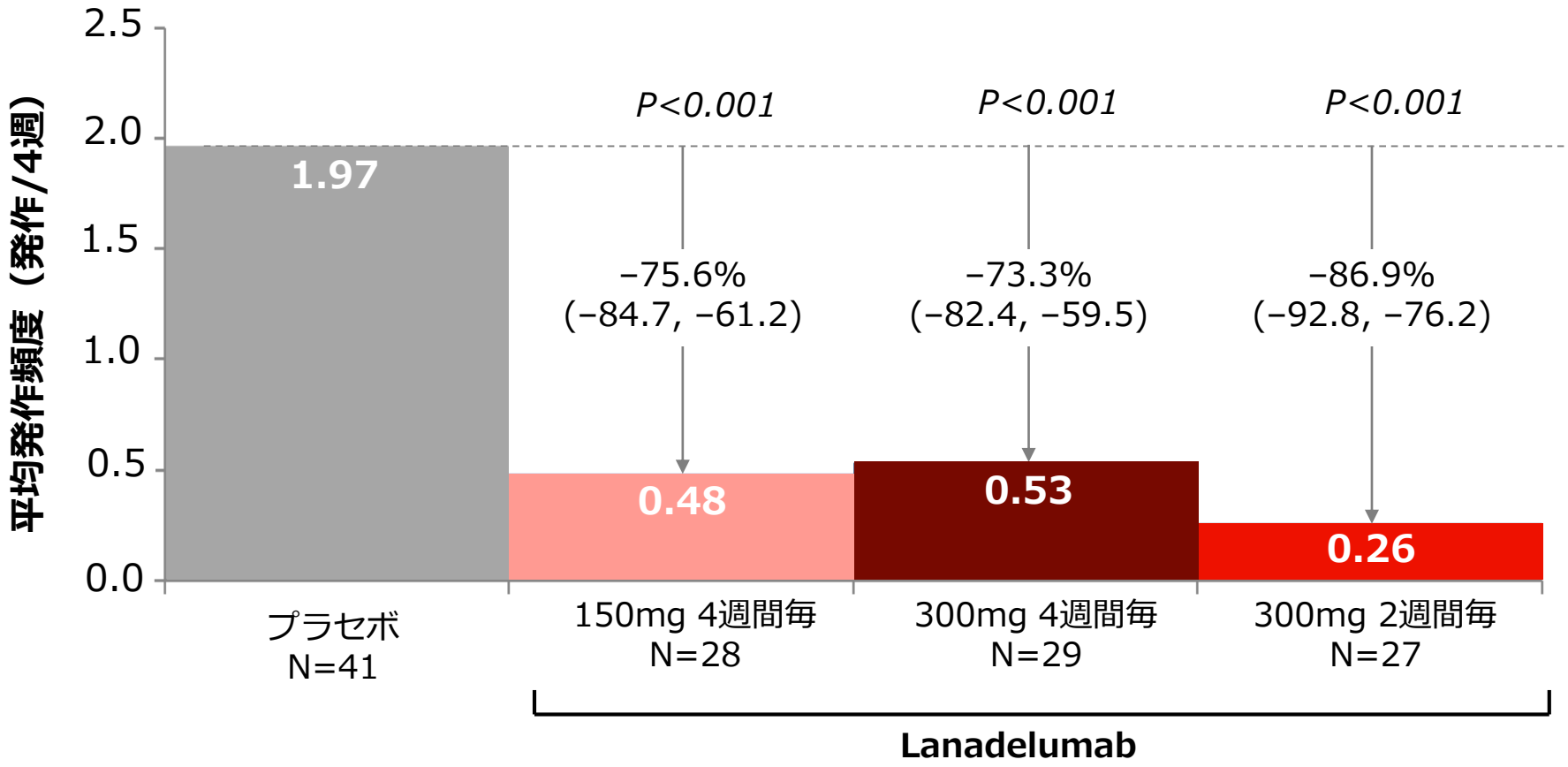
HELP試験:無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較多施設共同臨床第3相試験[1–5]

目的： C1-INH欠損症（C1-INH-HAE）HAE患者さんの HAE発作に対する長期予防（LTP）に対するLanadelumabの有効性と安全性を検討する



*18歳以上の患者のみLTPウォッシュアウト;†Run-in期は、患者が4週間の完了前に3回以上の発作を経験した場合に短縮でき、患者が4週間の間に発作を経験しなかった場合には8週間まで延長可能;‡プラセボと比較してベースラインの発作頻度によりラナデルマブの有効性及び安全性を評価するために、無作為化をベースラインの発作頻度（1～<2、2～<3又は≧3発作/月[4週間又は28日と定義]）[3];§、盲検性を維持するために2週間ごとに2回の上腕への1mLの別々の注射として投与される治療法により層別化した。
C1-INH=C1エステラーゼインヒビター; C1-INH-HAE=C1-INH欠損によるHAE; HELP=Hereditary angioEdema Long-term Prophylaxis; LTP=長期投与;
1. Clinicaltrials.gov [NCT02586805] 2018年4月時点; 2. Banerji A, et al. Presented at the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) 74th Annual Scientific Meeting, October 26–30, 2017, Boston, MAで発表; 3 Riedl MA, et al. 2018 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI)/World Allergy Organization (WAO) Joint Congress, March 2–5, 2018, Orlando, FL; Poster #151で発表; 4.Johnston DT, et al. the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) Annual Scientific Meeting, November 15–19, 2018, Seattle, WA; Poster P166で発表; 5.Zuraw BL, et al. the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) Annual Scientific Meeting, November 15–19, 2018, Seattle, WA; Poster P170で発表

主要評価項目： Lanadelumabは平均発作率を有意に低下[1,2]

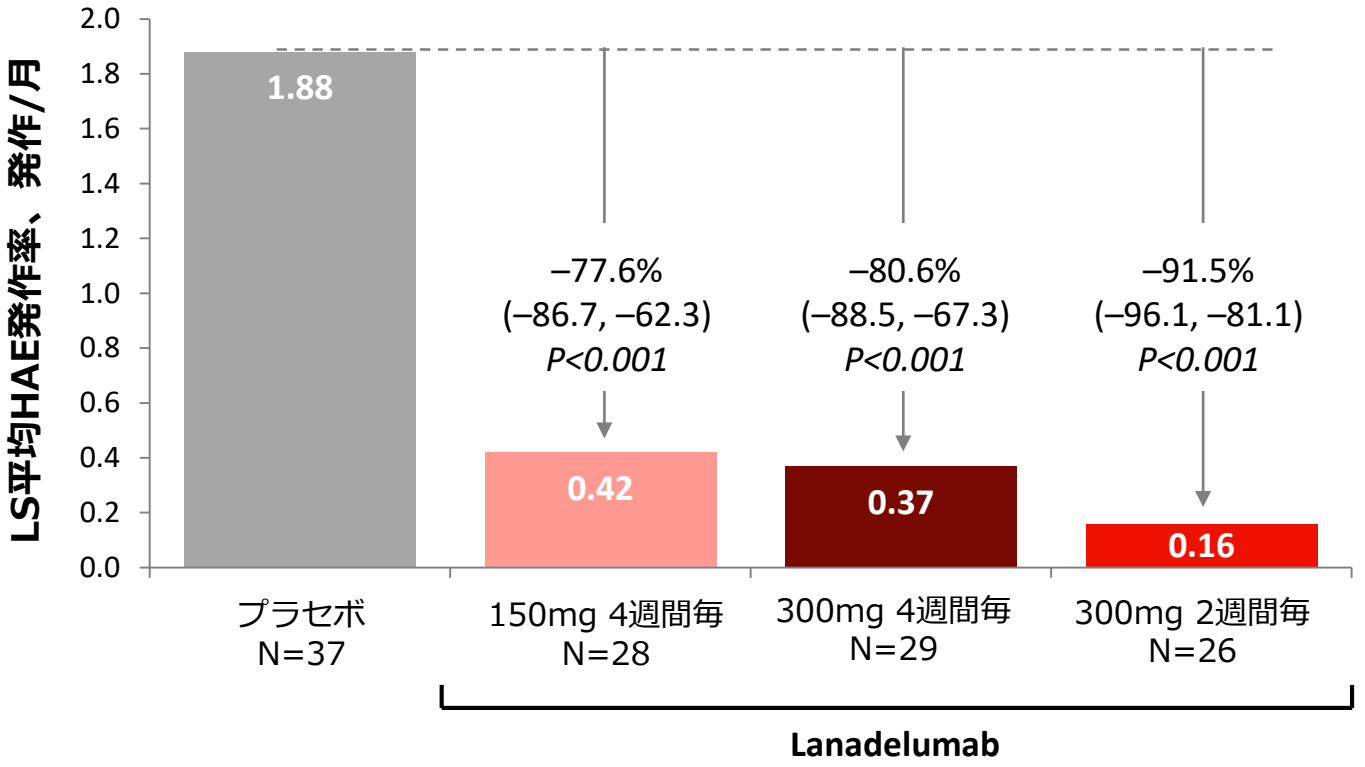


発作率は発作/4週（95% CI）で示す。結果はポアソン回帰モデルによるものであり、治療群および標準化ベースライン発作率は固定効果であり、治療期間中に各患者さんが観察された時間（日数）の対数はオフセット変数であった。調整後のP値を示す。

Banerji A, et al. Presented at the American College of Allergy, Asthma and Immunology Annual 74th Annual Scientific Meeting, October 26–30, 2017, Boston, MA

定常状態（70～182日目）において、Lanadelumabは平均発作率を有意に低下

探索的評価項目*



定常状態（70～182日目）において、LSの月平均HAE発作率はすべてのLanadelumab治療群でプラセボ群よりも有意に低下

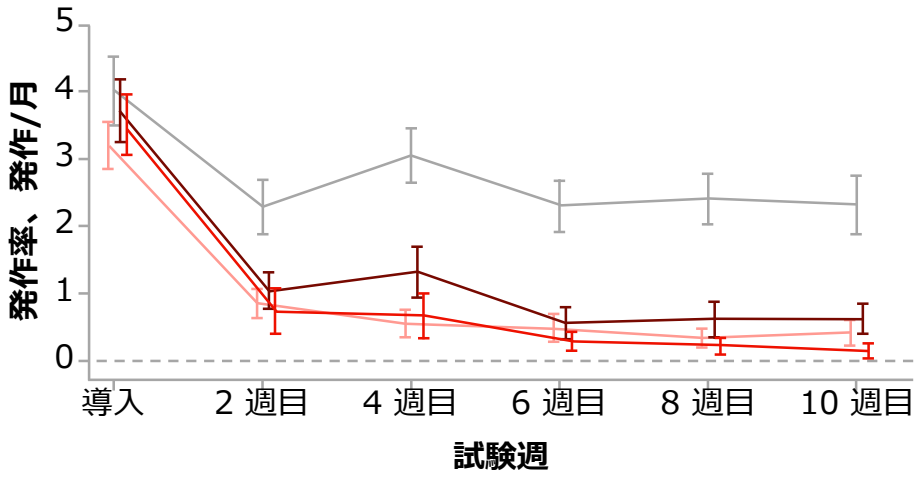
発作頻度は発作/4週として示し、ベースラインの発作重症度で調整。Poisson回帰モデルから得られた結果
割合はプラセボ(CI)に対する発作率の低下率を示し、P値は多重性の調整は行っていない；　*post hoc感度分析
LS =最小二乗; CI =信頼区間

1. Maurer M, et al. the 2018 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 26–30 May 2018, Munich, Germany; Poster #0525で発表;
2. Shire Data on File: SHP643-002

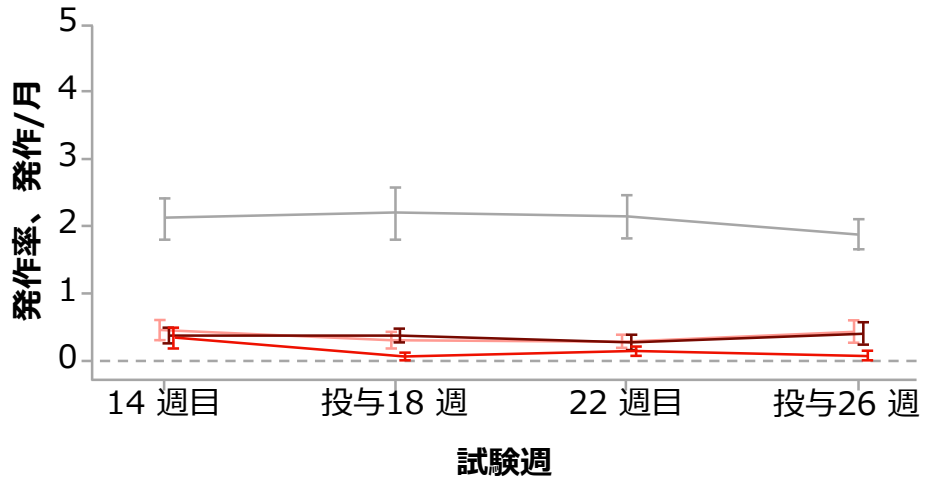
治療0～69日目および定常期間における遺伝性血管性浮腫（HAE）発作率

Ad hoc解析

投与0～69日目のHAE発作率*



定常期間中のHAE発作率†



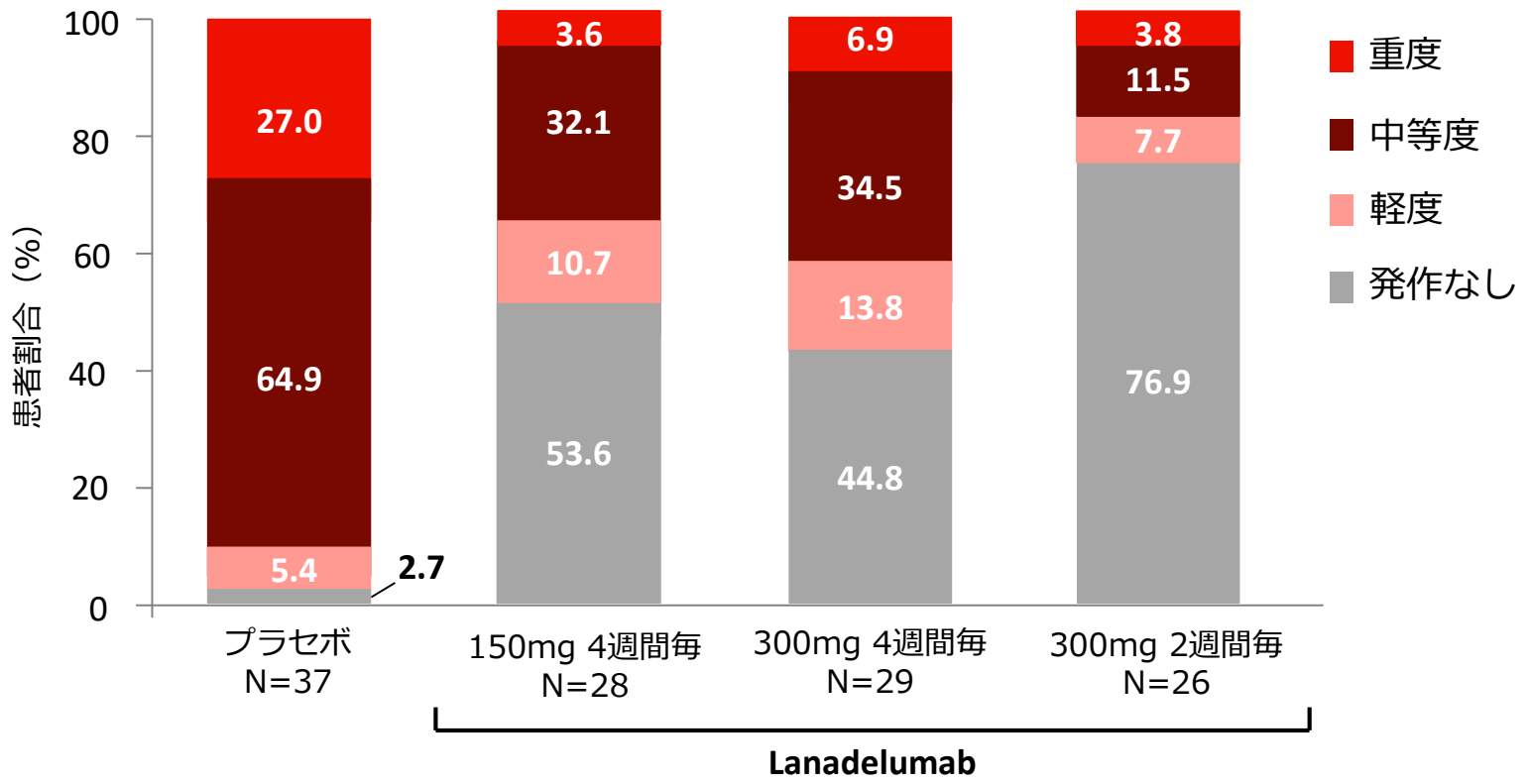
プラセボ　Lanadelumab 150 mg 4週毎　Lanadelumab 300 mg 4週毎　Lanadelumab 300 mg 2週毎

Lanadelumabの有効性は、治療開始2週間以内に観察され、経時的に維持された

*発作率は、各時点の前2週間以内に発生した発作に基づいた。月は28日と定義。エラーバーは平均値の標準誤差を示す。
†発作率は、各時点以前の4週間以内に発生した発作に基づいた。月は28日と定義。エラーバーは平均値の標準誤差を示す。
Maurer M, et al.2019年6月1～5日、European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, June 1–5, 2019, Lisbon, Portugal; Poster PD0369で発表

定常状態（70～182日目）では、Lanadelumab投与群の方が発作がなく、中等度または重度の発作[1,2]を経験した患者さんは少なかった

探索的評価項目*



定常状態において、Lanadelumab 300mgを2週間ごとに投与された患者の76.9%が無発作であったのに対し、プラセボを投与された患者では2.7%

最大発作重症度の解析； *post hoc感度分析

1. Maurer M, et al. at the 2018 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 26–30 May 2018, Munich, Germany; Poster #0525で発表;
2. Shire Data on File: SHP643-002

安全性： 有害事象の概要

	プラセボ N=41 n (%)	Lanadelumab 150 mg 4週間毎 N=28 n (%)	Lanadelumab 300 mg 4週間毎 N=29 n (%)	Lanadelumab 300 mg 2週間毎 N=27 n (%)	Lanadelumab 合計 N=84 n (%)
全ての有害事象*	31 (75.6)	25 (89.3)	25 (86.2)	26 (96.3)	76 (90.5)
治療に関連する有害事象	14 (34.1)	17 (60.7)	14 (48.3)	19 (70.4)	50 (59.5)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	1 (3.7)	4 (4.8)
治療に関連する重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による治療中止	1 (2.4)†	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.2)

治療に関連する死亡、重篤な有害事象は認められなかった

総Lanadelumab投与群の患者の5%以上において、推奨期間レベルで報告された試験治療下で発現した有害事象で、HAE発作事象は除外された。
HAE =遺伝性血管性浮腫
Banerji A, et al.JAMA 2018;320:2108–21

安全性： Lanadelumab投与患者の5%以上報告された有害事象

	プラセボ N=41 n (%)	Lanadelumab			
		150mg 4週間毎 N=28 n (%)	300mg 4週間毎 N=29 n (%)	300mg 2週間毎 N=27 n (%)	合計 N=84 n (%)
全ての有害事象	31 (75.6)	25 (89.3)	25 (86.2)	26 (96.3)	76 (90.5)
注射部位疼痛	12 (29.3)	13 (46.4)	9 (31.0)	14 (51.9)	36 (42.9)
ウィルス性上気道感染	11 (26.8)	3 (10.7)	7 (24.1)	10 (37.0)	20 (23.8)
頭痛	8 (19.5)	3 (10.7)	5 (17.2)	9 (33.3)	17 (20.2)
注射部位紅斑	1 (2.4)	4 (14.3)	2 (6.9)	2 (7.4)	8 (9.5)
注射部位内出血	0 (0.0)	3 (10.7)	2 (6.9)	1 (3.7)	6 (7.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (3.6)	3 (10.3)	1 (3.7)	5 (6.0)

主な有害事象は、局所注射部位反応、ウイルス性上気道感染、頭痛、浮動性めまいであった

総Lanadelumab投与群の患者の5%以上において、推奨期間レベルで報告された試験治療下で発現した有害事象で、HAE発作事象は除外された。
HAE =遺伝性血管性浮腫
Banerji A, et al.JAMA 2018;320:2108–21

安全性： Lanadelumab 投与患者の5%以上で報告された治療に関連する有害事象

	プラセボ N=41 n (%)	Lanadelumab			
		150mg 4週間毎 N=28 n (%)	300mg 4週間毎 N=29 n (%)	300mg 2週間毎、 N=27 n (%)	合計 N=84 n (%)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象*	14 (34.1)	17 (60.7)	14 (48.3)	19 (70.4)	50 (59.5)
注射部位疼痛	11 (26.8)	12 (42.9)	9 (31.0)	14 (51.9)	35 (41.7)
注射部位紅斑	1 (2.4)	4 (14.3)	2 (6.9)	2 (7.4)	8 (9.5)
注射部位挫傷	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (6.9)	1 (3.7)	5 (6.0)
頭痛	1 (2.4)	1 (3.6)	2 (6.9)	3 (11.1)	6 (7.1)

主な有害事象は、注射部位反応および頭痛であった

*治験責任医師により治験薬の使用との因果関係ありと判定された有害事象。
総Lanadelumab投与群の患者の5%以上において、好ましい用語レベルで報告された有害事象を含み、HAE発作事象を除外する。
HAE =遺伝性血管性浮腫、TEAE =試験治療下で発現した有害事象
Banerji A, et al.JAMA 2018;320:2108–21

安全性： 重篤な有害事象*

	プラセボ N=41 n (%)	Lanadelumab		
		150mg、4週間毎 N=28 n (%)	300mg、4週間毎 N=29 n (%)	300mg、2週間毎 N=27 n (%)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	1 (3.7)
カテーテル留置部位感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
半月板損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
双極II型障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)

**治験期間中に4件の重篤な有害事象が報告されたが、
いずれも治療との因果関係が否定された**

*これらのデータは、Supplementary Online Contentに報告されている。
Banerji A, et al.JAMA 2018;320:2108–21

安全性： 特に注目すべき有害事象

- 5例で計8件の特に注目すべき有害事象が報告され、全例がLanadelumabで治療された:[1]
  - Lanadelumab150mgを4週間ごとに投与された1例に2件の注射部位硬結が認められた
  - Lanadelumab 300mgを4週間ごとに投与された1例に2件の注射部位紅斑が認められた
  - Lanadelumab 300mgを2週間ごとに投与した患者3例に4件:
    - 関連する過敏症事象1例2件、軽度1件、中等度1件
      - いずれの事象についても、掻痒、かゆみ、舌の刺痛の症状が報告されたが、Lanadelumab投与を中断することなく1日以内に回復し、その後の反応もなく試験を継続した
    - 1例1件の注射部位反応
    - 治療との因果関係が否定された軽度の小球性貧血1例1件

投与中止[2]に至ったものはなかった

1. Johnston DT, et al.米国アレルギー・喘息・免疫学会(ACAAI)年次学術集会で発表、2018年11月15~19日、ワシントン州シアトル、ポスターP166;
2. 治験総括報告書: DX-2930-03, Shire, 9月、2017; pp.2491, 2492, 2519, 2521, 2524, 2527

戦略的ポートフォリオビジョン:
すべての患者さんがゼロを目指すことを可能にする

1. 定期投与標準治療を高める
2. HAEの認識、診断、治療を促す
3. 患者さんの治療向上のため継続的に革新を起こす

ご清聴ありがとうございました

Better Health, Brighter Future

© 2020 Takeda Pharmaceutical Company Limited. All rights reserved