

審議結果報告書

令和7年2月3日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] アナエブリ皮下注200mgペン
[一般名] ガラダシマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] CSLベーリング株式会社
[申請年月日] 令和6年2月26日

[審議結果]

令和7年1月30日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 7 年 1 月 9 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] アナエブリ皮下注 200 mg ペン
[一 般 名] ガラダシマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] CSL ベーリング株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 26 日
[剤形・含量] 1 シリンジ中にガラダシマブ (遺伝子組換え) 200 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本 質] ガラダシマブは、遺伝子組換え抗活性型血液凝固第 XII 因子 (FXIIa) モノクローナル抗体であり、ヒト IgG4 に由来し、H鎖の 1 つのアミノ酸残基が置換 (S237P) されている。ガラダシマブは、CHO 細胞により産生される。ガラダシマブは、456 個のアミノ酸残基からなる H鎖 (γ 4 鎖) 2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L鎖 (λ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

Garadacimab is a recombinant anti-activated blood coagulation factor XII (FXIIa) monoclonal antibody derived from human IgG4, whose amino acid residue in the H-chain is substituted at 1 position (S237P). Garadacimab is produced in CHO cells. Garadacimab is a glycoprotein (molecular weight: ca.149,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 456 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 215 amino acid residues each.

[構 造]

アミノ酸配列 :

H鎖

EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS KYIMQWVRQA PGKGLEWVSG	50
[]	
IDIPTKGTVY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARAL	100
[]	
PRSGYLISPH YYYALDVWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APCSRTSES	150
[]	
TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVT	200
[]	
PSSSLGTTKY TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPCPA PEFLGGPSVF	250
[]	
LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTP	300
[]	
REQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG	350
[]	
QPREPQVYTL PPSQEEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY	400
[]	
KTPPPVLDSD GSFFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL	450
[]	
SLSLGK	456

L鎖

QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGSSSNIG RNYVYWYQQL PGTAPKLLIY	50
[]	
SNNQRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLR SEDEADYYCA AWDASLRGVF	100
[]	
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTI FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA	150
[]	
WKADSSPVKA GVETTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH	200
[]	
EGSTVEKTVA PTECS	215

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

鎖間ジスルフィド結合：H鎖 C143-L鎖 C214、H鎖 C235-H鎖 C235、H鎖 C238-H鎖 C238

部分的ピログルタミン酸：H鎖 E1、L鎖 Q1、糖鎖結合：H鎖 N306、部分的プロセシング：H鎖 K456

主な糖鎖の推定構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

分子式：C₆₄₇₀H₁₀₀₀₄N₁₇₂₄O₂₀₂₂S₄₂（タンパク質部分、4本鎖）

（H鎖）C₂₂₃₈H₃₄₅₅N₅₈₉O₆₈₅S₁₆

（L鎖）C₉₉₇H₁₅₅₁N₂₇₃O₃₂₆S₅

分子量：約149,000

[特記事項]なし

[審査担当部]新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

なお、使用実態下での本剤の安全性等について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

[用法及び用量]

通常、成人及び12歳以上のお子様には、ガラダシマブ（遺伝子組換え）として初回に400mgを皮下投与し、以降は200mgを月1回皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別 紙
審査報告 (1)

令和 6 年 10 月 23 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] アナエブリ皮下注 200 mg ペン
[一 般 名] ガラダシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] CSL ベーリング株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 26 日
[剤形・含量] 1 シリンジ中にガラダシマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

遺伝性血管性浮腫の発作の長期発症抑制

[申請時の用法・用量]

通常、成人及び 12 歳以上のお子様には、ガラダシマブ（遺伝子組換え）として初回に 400 mg を皮下投与し、以降は 200 mg を月 1 回皮下投与する。

[目 次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	20
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	25
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	46
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	46
10. その他	47

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

アナエブリ皮下注 200 mg ペン（本剤）の有効成分であるガラダシマブ（遺伝子組換え）（本薬）は CSL 社（オーストラリア）によって創製された、活性型血液凝固第 XII 因子（FXIIa）に対する遺伝子組換えヒト IgG4 λ モノクローナル抗体である。

遺伝性血管性浮腫（HAE）は、指定難病「原発性免疫不全症候群」（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号 指定番号 65）の一つであり、皮膚、喉頭、消化管等の様々な部位に突然性の血管性浮腫発作（HAE 発作）を繰り返す先天性疾患である。HAE は、補体 C1-インヒビター（C1-INH）の遺伝子異常に起因し、C1-INH の欠乏又は機能不全を伴う HAE 1 型及び HAE 2 型（C1-INH HAE）と、C1-INH の血中濃度及び機能は正常で C1-INH に異常を認めない HAE 3 型（nC1-INH HAE）に分類され、HAE 3 型（nC1-INH HAE）では C1-INH 以外の遺伝子変異（血液凝固第 XII 因子（FXII）、プラスミノーゲン遺伝子（PLG）等）が複数同定されている。C1-INH HAE（HAE 1 型及び 2 型）の有病率は 5 万人に 1 人とされ、このうち HAE 1 型が約 85%、HAE 2 型が約 15% を占める（国内ガイドライン）。一方、nC1-INH HAE（HAE 3 型）の有病率は不明とされている（Allergy Asthma Proc 2024; 45: 147-57）。

HAE 発作を引き起こす主たる炎症性メディエーターはプラジキニンと考えられている。C1-INH HAE（HAE 1 型及び 2 型）では、C1-INH の欠損又は機能障害により、カリクレインーキニン経路が過剰に活性化し、產生されたプラジキニンが血管透過性の亢進を引き起こすことで、臨床症状として血管性浮腫を生じる。nC1-INH HAE（HAE 3 型）における病態生理に関する情報は限られているが、一部の遺伝子変異ではプラジキニンを介して血管性浮腫に至ることを示唆する報告がなされている（J Clin Invest 2015; 125: 3132-46、国内ガイドライン）。

HAE は身体機能、精神的健康等へ有害な影響を与え、特に喉頭に浮腫が生じた場合は窒息により死に至ることもあり、生命予後に関わることから適切な治療が必要である（国内ガイドライン）。HAE の治療は、発作発現時の治療と発作の発症抑制の大きく二つに分けられる。本邦において、HAE 発作発現時の治療薬としてプラジキニン B2 受容体拮抗薬であるイカチバント酢酸塩製剤が、HAE 発作発現時の治療薬及び侵襲を伴う処置時の短期的な HAE 発作の発症抑制薬としてヒト血漿由来の人 C1-インアクチベーター製剤（静注用）が、また、長期的な HAE 発作の発症抑制薬として血漿カリクレイン阻害薬であるベロトラルスタッフ塩酸塩製剤及びラナデルマブ（遺伝子組換え）製剤並びに人 C1-インアクチベーター製剤（皮下注用）がそれぞれ承認されている。

セリンプロテアーゼの前駆体である FXII は陰性荷電表面と接触することで、FXIIa に活性化され、FXIIa は血液凝固第 XI 因子（FXI）の活性化を通じた内因系凝固経路を介するフィブリン形成や、プレカリクレインをカリクレインに変換することによりカリクレインーキニン経路を通じてプラジキニンの產生を引き起こす。さらに、FXIIa はカリクレインにより切断され、 β 活性型凝固第 XII 因子（ β FXIIa）へと変換される（Curr Opin Hematol 2017; 24: 411-8）。本薬は FXIIa の触媒ドメインに結合し、そのプロテアーゼ活性を阻害することでプレカリクレインのカリクレインへの活性化及びプラジキニン產生を抑制することから、本薬による HAE の急性発作の発症抑制を期待して開発が進められた。

本剤の臨床開発は 2016 年 10 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。2024 年 10 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

■■■■■から ■■■■■に特異的に結合する Fab が選択され、ヒト IgG4 重鎖及びヒト λ 型軽鎖の定常領域を有する抗体への再構築、FXIIa との結合能の向上等を目的とする構造の最適化、構造安定化を目的とする重鎖ヒンジ部位の遺伝子変異導入等を経て、本薬のリード抗体が作製された。当該抗体をコードする遺伝子について塩基配列の最適化等を行った遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローニングを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び LIVCA を超えて培養した細胞に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は ■■■■■で保管される。MCB ■■■■■、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、生産培養、ハーベスト、■■■■■クロマトグラフィー、■■■■■ウイルス不活化、■■■■■クロマトグラフィー、■■■■■クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、■■■■■、■■■■■・ろ過・充填及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、■■■■■ウイルス不活化及びウイルス除去ろ過工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び LIVCA を超えて培養した細胞について、純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、エンドトキシン試験、微生物限度試験、マイコプラズマ試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、qPCR 法によるマウス微小ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験のうち透過型電子顕微鏡観察以外の試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指數 (\log_{10})			
	仮性狂犬病ウイルス	異種指向性マウス白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス 3 型
■■■■■ウイルス不活化	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
■■■■■クロマトグラフィー	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
■■■■■ウイルス除去ろ過	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
総ウイルスクリアランス指數	≥16.7	≥16.0	≥9.3	≥10.8

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。なお、いずれの第Ⅲ相試験でも、申請製法で製造された原薬を用いて製造された製剤が使用されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、分子量、ジスルフィド結合、翻訳後修飾 (█████████████████████、█████████████████████ █████████████████████、█████████████████████、酸化、脱アミド化)、糖化、高次構造
物理的化学的性質	吸光係数、サイズバリアント、電荷バリアント
糖鎖構造	N-結合型糖鎖プロファイル、シアル酸
生物学的性質	FXIIa 結合親和性 FcγR 結合親和性 (FcγRI、FcγRIIa、FcγRIII)、FcRn 結合親和性、C1q 結合能 FXIIa 阻害活性、カリクレイン活性化阻害作用、プラジキニン産生阻害作用、血液凝固経路抑制作用

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- FXIIa のプロテアーゼ活性に対する本薬の阻害活性は、█████████████████████を指標に確認された。
- 本薬のカリクレイン活性化阻害作用は、█████████████████████により FXII を活性化したヒト血漿を用いて、プレカリクレインのカリクレインへの活性化による ██████████を指標に確認された。
- 本薬のプラジキニン産生阻害作用は、█████████████████████により FXII を活性化したヒト血漿を用いて、カリクレイン活性化に伴い産生されるプラジキニンを定量することにより確認された。
- 血液凝固経路に対する抑制作用は、█████████████████████ 及び ██████████により評価され、本薬は内因系凝固経路を抑制するが、外因系凝固経路には影響を及ぼさないことが確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、類縁物質A*、類縁物質B*、類縁物質C*、類縁物質D* 及び 類縁物質E* が目的物質関連物質とされた。不純物A* 及び 不純物B* が目的物質由来不純物とされた。不純物A* 及び 不純物B* はいずれも、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物C*、不純物D*、エンドトキシン、バイオバーデン、不純物E*及び不純物F* が製造工程由来不純物とされた。HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物C* 及びバイオバーデンは、原薬の規格及び試験方法により、エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法によりそれぞれ管理される。不純物E*及び不純物D* は、製造工程で十分に除去されることが確認された。不純物F* は、リスクアセスメントの結果、製造工程での除去能の確認及び日常的な試験での管理は不要と判断された。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、純度試験（SE-HPLC、CE-SDS（[REDACTED]）、宿主細胞由来 DNA、HCP 及び [REDACTED]）、[REDACTED]、エンドトキシン、微生物限度、力価（FXIIa 阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	1	−75°C	36 カ月	[REDACTED] を接觸層とする [REDACTED]
		2	−76°C/−80°C ^{a)}		
加速試験	申請製法	2	[REDACTED] °C	[REDACTED] カ月	
苛酷試験	申請製法	1	[REDACTED] °C	[REDACTED] カ月	
光安定性試験	申請前製法	1	総照度 120 万 lux·h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 以上		ガラスバイアル

a) 実施期間中に、保管装置変更に伴い、−76°Cから−80°Cに変更された。

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、[REDACTED] における [REDACTED] の増加傾向及び [REDACTED] の減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、[REDACTED] を接觸層とする [REDACTED] を用いて、−80°Cで保存するとき、36 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ（2.25 mL 容量）に、内容液量 1.2 mL あたり本薬 200 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-アルギニン塩酸塩、L-プロリン、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、薬液を充填した針付きガラス製シリンジに専用ペン型注入器が装着されたコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍・混合、[REDACTED]、無菌ろ過、無菌充填・施栓、組立て、表示・包装・保管及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。なお、いずれの第Ⅲ相試験でも、申請製法で製造された製剤が使用されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（SE-HPLC 及び CE-SDS ()）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（FXIIa 阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。また、製剤の機能性に関する規格として、[]、[]、[]、[] 及び [] が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

試験	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3°C	36 カ月	
加速試験	4	25±2°C/60±5%RH	24 カ月	
苛酷試験	1	[] °C	[] カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux·h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 以上		ステンレス鋼製針付きガラス製シリジ及びプロモブチルゴム製プランジャーストップバー

a) 原薬及び製剤の製造方法は申請製法である。

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[] における [] の増加傾向及び [] の減少傾向、[] における [] の増加傾向及び [] の減少傾向、[] における [] の減少並びに [] の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなったことに加え、[] が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてステンレス鋼製針付きガラス製シリジ及びプロモブチルゴム製プランジャーストップバーを用い、紙箱で遮光下、2~8°Cで保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

• CQA の特定 :

原薬及び製剤の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA : []、[]、[]、[]、[]、[]、
[]、[]、[]、宿主細胞由来 DNA、[]
[]、[]、エンドトキシン、バイオバーデン、無菌性、浸透圧、pH、
性状（色調、透明性、外観及び不溶性異物）、[]、[]、[]
[]（[]、[] 及び []）、[]、ウイルス安全性、マイコプラズマ

製剤の CQA : タンパク質含量、[]、[]、[]、[]、
[]、エンドトキシン、無菌性、浸透圧、pH、性状（色調、透明性、外観及び不溶性異物）、不溶性微粒子、採取容量、[]（[]、[]
[] 及び []）、[]

- 工程の特性解析

工程パラメータのリスクアセスメント及び工程特性解析試験により、CQA に影響を及ぼす重要工程パラメータの特定、工程パラメータの許容管理幅の決定等が行われた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、FXII、FXIIa 及び β FXIIa に対する結合、FXIIa 活性阻害作用、プラジキニン産生阻害作用、浮腫形成を引き起こすマウスモデル動物に対する作用を検討した成績等が提出された。また、FXIIa は内因系凝固経路を介してフィブリン形成に関与することから、副次的薬理試験として、血栓モデル及び出血モデルに対する作用が検討された。安全性薬理試験として、呼吸系に対する本薬の影響を検討した試験成績が提出され、さらにマウス及びサルを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値又は平均値土標準偏差で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 FXII、FXIIa 及び β FXIIa に対する結合（CTD 4.2.1.1.1）

各動物種の FXII、FXIIa 及び β FXIIa に対する本薬の結合が SPR 法により検討された。ヒト FXII 及びヒト β FXIIa に対する本薬の K_D はそれぞれ 55 及び 0.14 nmol/L であり、本薬は FXII と比較して β FXIIa に対して高い結合親和性を示した。また、その他の動物種の FXII、FXIIa 及び β FXIIa に対する本薬の結合親和性は表 5 のとおりであった。

表 5 各動物種の FXII、FXIIa 及び β FXIIa に対する本薬の結合親和性 (K_D : nmol/L)

	FXII	FXIIa	β FXIIa
ヒト	55	—	0.14
マウス	800	0.3	0.7
ウサギ	0.3	0.1	0.4
サル	143	—	19

— : 未検討

3.1.2 ヒト FXIIa に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.4）

血漿由来の精製ヒト FXIIa 及び β FXIIa（各 62.5 nmol/L）のプロテアーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、ヒト FXIIa 及び β FXIIa の発色基質の分解活性を指標に検討され、 IC_{50} はいずれも 15 nmol/L であった。

ヒト血漿を用いて、FXIIa に対する本薬（ $0 \sim 1.0 \times 10^3 \mu\text{g/mL}$ ）の阻害作用が APTT 測定により検討され、対照（本薬未添加（APTT : 34.8 秒））と比較して、検討された濃度範囲（本薬 $31.3 \sim 1.0 \times 10^3 \mu\text{g/mL}$ ）において APTT の延長（240 秒以上）が認められた。

3.1.3 ヒト血漿 FXIIa に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.5）

デキストラン硫酸添加により FXII を活性化した、健康被験者、C1-INH HAE（HAE 1 型及び 2 型）患者、FXII T309K/R 変異を含む nC1-INH HAE（HAE 3 型）患者及び AAE-C1-INH 患者の希釈血漿における

る FXIIa のプロテアーゼ活性に対する本薬 (0~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の阻害作用が、FXIIa の発色基質の分解活性を指標に検討された。本薬は、いずれの希釈血漿においても用量依存的に FXIIa のプロテアーゼ活性を阻害し、本薬 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ において最大の阻害作用が認められた。

3.1.4 動物種由来血漿 FXIIa に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.10、CTD 4.2.1.1.11)

デキストラン硫酸添加により FXII を活性化した、ヒト及び各動物種 (マウス、ウサギ及びカニクイザル) の希釈血漿における FXIIa のプロテアーゼ活性に対する本薬 (0~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の阻害作用が、FXIIa の発色基質の分解活性を指標に検討され、すべての動物種において本薬は用量依存的に FXIIa を阻害した。

また、デキストラン硫酸添加により FXII を活性化した、ヒト及び各動物種 (カニクイザル及びラット) の血漿における FXIIa のプロテアーゼ活性に対する本薬 (0~600 nmol/L) の阻害作用が、FXIIa の発色基質の分解活性を指標に検討され、カニクイザル血漿においては、ヒト血漿と同様、本薬による FXIIa 活性阻害作用が認められた一方、ラット血漿では、本薬による FXIIa 活性阻害作用は認められなかった。

3.1.5 ヒト FXIIa に対する特異性 (CTD 4.2.1.1.3 [参考資料])

ヒト血漿由来の FXIIa、 β FXIIa 及び FXIIa と構造的に関連がある各種セリンプロテアーゼ (FVIIa、FIXa、FXa、FXIa、カリクレイン、tPA、APC、uPA 及びプラスミン) のプロテアーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、各種セリンプロテアーゼの発色基質の分解活性を指標に検討された。本薬 (12.5 nmol/L) 存在下で FXIIa 及び β FXIIa (各 25 nmol/L) のプロテアーゼ活性は完全に阻害された一方、その他のセリンプロテアーゼに対する本薬の IC_{50} はいずれも 1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 超であった。

3.1.6 ヒト血漿におけるプラジキニン産生阻害作用 (CTD 4.2.1.1.6)

デキストラン硫酸添加により FXII を活性化したヒト血漿を用いて、プラジキニン産生に対する本薬 (0~530 nmol/L) の阻害作用が検討され、本薬 130 nmol/L 超の濃度でプラジキニンの産生は完全に阻害され、その IC_{50} は 86 nmol/L であった。

3.1.7 マウス受動的アナフィラキシーモデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1.8)

マウスの耳の皮膚に抗ジニトロフェニル IgE 抗体を皮内注射した 20 時間後に本薬 25 mg/kg を腹腔内投与し、本薬投与 4 時間後にジニトロフェニルヒト血清アルブミンを静脈内投与してアナフィラキシー反応を誘発したときの血管透過性亢進に対する本薬の抑制作用が検討され、本薬は血管透過性の亢進を抑制した。

3.1.8 C1-INH 欠損マウスにおける ACEi 誘発浮腫に対する作用 (CTD 4.2.1.1.9)

C1-INH 欠損マウスに、本薬 0.1、0.5 又は 2.5 mg/kg を腹腔内投与し、本薬投与 4 時間後に ACEi (カプトプリル) 2.5 mg/kg を静脈内投与してプラジキニンを介した浮腫を誘発したときの血管透過性亢進に対する本薬の抑制作用が検討された。本薬は用量依存的に血管透過性の亢進を抑制し、本薬 0.5 mg/kg 以上の投与群では血管透過性の亢進が完全に抑制された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ウサギ同時血栓モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.2.1)

ウサギに本薬 10 mg/kg 又は生理食塩液を単回静脈内投与し、投与 15 分後に塩化鉄 (III) を両側大腿動脈へ塗布することで動脈血栓症を誘発すると同時に、外頸静脈を閉塞して静脈血栓症を誘発した。血栓形成に FXII の寄与が考えられる動脈血栓¹⁾については、生理食塩液投与群では 4/5 例に動脈血栓が認められたのに対して、本薬投与群では、観察期間内 (90 分) に塩化鉄 (III) 塗布による動脈閉塞は認められなかった。一方、血栓形成に FXII が寄与しないと考えられる静脈血栓²⁾については、本薬投与群及び生理食塩液投与群において、平均静脈血栓湿重量及び血栓スコア (静脈)³⁾に明らかな差は認められず、本薬投与により静脈血栓症は抑制されなかった。また、試料採取期間内 (180 分) において、生理食塩液投与群 (APTT : 24.0~25.8 秒、PT : 9.2~9.4 秒) と比較し、本薬投与群で APTT 延長 (504.7~600 秒) が認められた一方、PT (9.4~10.5 秒) に影響は認められなかった。

また、前述の血栓に対する本薬の影響を検討したウサギを用いて、腎臓切開後の止血に対する本薬の作用が検討され、本薬投与群及び生理食塩液群で、腎臓切開後の平均血液損失量 (本薬投与群 : 2.0±1.7 mL、生理食塩液群 : 3.2±1.6 mL) 及び止血までの時間 (本薬投与群 3.4±0.5 分、生理食塩液投与群 : 4.6±0.7 分) に明らかな差は認められなかった。

3.2.2 マウス動脈血栓モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.2.2)

マウスに本薬 1、1.75 若しくは 2.5 mg/kg 又は生理食塩液を単回静脈内投与し、投与 15 分後に塩化鉄 (III) を頸動脈へ塗布して動脈血栓を誘発したとき、観察期間内 (45 分) において、本薬投与群で用量依存的な頸動脈閉塞率の低下が認められた (本薬 1 mg/kg 投与群 : 50%、本薬 1.75 mg/kg 投与群 : 40%、本薬 2.5 mg/kg 投与群 : 0%、生理食塩液投与群 : 70%)。また、生理食塩液投与群 (APTT : 26.2 秒、PT : 10.2 秒) と比較して本薬投与群で APTT 延長 (28.9~62.4 秒) が認められた一方、PT (9.5~9.8 秒) に影響は認められなかった。

3.2.3 マウス尾端出血モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.2.3)

マウスに本薬 2.5 若しくは 25 mg/kg 又は生理食塩液を単回静脈内投与し、投与 15 分後に尾先端を切断したとき、本薬投与群と生理食塩液投与群で止血までの時間 (本薬 2.5 mg/kg 投与群 : 242±211 秒、本薬 25 mg/kg 投与群 : 104±64 秒、生理食塩液投与群 : 156±167 秒) 及び総失血量 (本薬 2.5 mg/kg 投与群 : 10.7±5.6 μL、本薬 25 mg/kg 投与群 : 12.1±7.3 μL、生理食塩液投与群 : 14.7±11.5 μL) に明らかな違いは認められなかった。また、生理食塩液投与群 (APTT : 27.7 秒、PT : 9.6 秒) と比較して本薬投与群で APTT の延長 (本薬 2.5 mg/kg 投与群 : 83.1 秒、本薬 25 mg/kg 投与群 : 63.7 秒) が認められた一方、PT (本薬 2.5 mg/kg 投与群 : 9.1 秒、本薬 25 mg/kg 投与群 : 9.3 秒) には影響は認められなかった。

¹⁾ 塩化鉄 (III) 誘発性動脈血栓モデルマウスを用いた検討において、FXII 欠損マウスでは血栓の増大及び安定化が阻害されたことから、血栓の増大に FXII の寄与が考えられるとの報告がある (J Exp Med 2005; 202: 271-81)。

²⁾ うつ血による静脈血栓モデルマウスを用いた検討において FXII 欠損マウスの静脈血栓重量は野生型と差がなかったことから、FXII の欠損はうつ血による静脈血栓形成に影響しないことが考えられるとの報告がある (J Thromb Haemost 2020; 18: 2899-909)。

³⁾ 静脈閉塞の結果として血管内に形成された血栓の肉眼的な定性評価。0 : 血栓なし、1 : 1 個又は数個の小さな血栓、2 : 完全閉塞でない血栓形成、3 : 閉塞性血栓の 4 段階で評価する。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3.1、CTD 4.2.3.2.3、CTD 4.2.3.2.5、CTD 4.2.3.2.6)

マウスに本薬 3、10、30 若しくは 100 mg/kg を単回静脈内投与又は 60 若しくは 200 mg/kg を単回皮下投与したとき、呼吸系（呼吸数、1 回換気量及び分時換気量）に本薬投与に関連する影響は認められなかつた。

マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）において、中枢神経系の評価項目が検討された。

マウスに本薬 60 又は 200 mg/kg を週 2 回 4 週間皮下投与したとき、中枢神経系（Irwin 変法）に本薬投与に関連する影響は認められなかつた⁴⁾。

カニクイザルを用いた 5 週間及び 26 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）において、安全性薬理評価項目が検討された。カニクイザルに本薬 10、30 若しくは 100 mg/kg を週 1 回 26 週間静脈内投与又は本薬 60 若しくは 200 mg/kg を週 1 回 26 週間皮下投与したとき、心血管系（心拍数、心電図及び血圧）及び呼吸系（呼吸数）に本薬投与に関連する影響は認められなかつた。なお、カニクイザルに本薬 3、10、30 若しくは 100 mg/kg を週 1 回 5 週間静脈内投与又は本薬 60 若しくは 200 mg/kg を週 1 回 5 週間皮下投与した反復投与毒性試験においても同様の結果が得られた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の HAE に対する本薬の作用機序について

申請者は、HAE に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

HAE 患者では、カリクレインーキニン経路が過剰に活性化し、產生されたプラジキニンが血管透過性の亢進を引き起こすことで血管性浮腫が生じる（国内ガイドライン）。FXIIa はプレカリクレインをカリクレインに変換することにより、プラジキニンの產生を引き起こすとされており、HAE の発作時において非発作時と比較して血漿中 FXIIa 濃度が上昇していることが報告されている（Orphanet J Rare Dis 2015; 10: 132、Immunopharmacology 1996; 33: 361-4）。

本薬の薬理試験成績により、本薬の FXIIa 活性阻害作用、ヒト血漿における FXIIa を介したプラジキニン產生阻害作用、並びにマウス受動的アナフィラキシーモデルにおける血管透過性の亢進及び C1-INH 欠損マウスにおける ACEi 投与により誘発される血管透過性の亢進に対する抑制作用が認められたことから、本薬が FXIIa を阻害することにより、HAE 発作の発症抑制効果が期待できると考える。

機構は、提出された資料より、本薬の FXIIa 活性阻害作用、FXIIa を介したプラジキニン產生阻害作用及び血管透過性の亢進に対する抑制作用は示されており、ヒトにおける HAE 発作の発症抑制効果は期待できると判断した。

3.R.2 血液凝固系に対する本薬の影響について

機構は、ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験及びモデル動物を用いた検討において、本薬投与による APTT の延長が認められたことを踏まえ（3.1.2、3.2.1、3.2.2 及び 3.2.3 参照）、当該作用のヒトでの影響については、臨床試験における APTT 延長や出血等の有害事象の発現状況を踏まえて検討する必要があると考える。

⁴⁾ マウスに本薬 3、10、30 又は 100 mg/kg を週 2 回 4 週間静脈内投与したとき、初回投与 1 時間後において中枢神経系（Irwin 変法）に本薬投与に関連する影響は認められなかつたが、3 回目の投与以降、本薬 3、10 及び 30 mg/kg 群では異種タンパク投与による免疫反応によると考えられる死亡又は瀕死例が認められた（5.2 参照）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収に関する資料として、マウス、ウサギ及びカニクイザルを用いた本薬の静脈内及び皮下投与試験成績が、分布に関する資料として PPND 試験が提出された。血漿中本薬濃度は ELISA 法（定量下限：マウス（500 ng/mL）、ウサギ（500 ng/mL）、カニクイザル（256 ng/mL 又は 500 ng/mL））により、血漿中 ADA は ELISA 法（定量下限：マウス及びカニクイザル（希釈倍率 1 : 512））又は BEAD 法（検出感度：ウサギ（100 ng/mL））により測定された。本薬はモノクローナル抗体であり、ペプチド及びアミノ酸へと分解され再利用又は排泄されると考えられることから、胎盤通過性を除き、全身組織への分布、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2.2、4.2.2.2.3、4.2.3.6.1）

カニクイザル又はウサギに本薬を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。カニクイザルに本薬を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 66%⁵⁾であった。また、ウサギに有効成分濃度の異なる 2 種類の処方（製剤処方 1（100 mg/mL）、製剤処方 2（170 mg/mL））の製剤を投与したときの本薬の薬物動態パラメータに明らかな違いは認められなかった。

表 6 単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _d 又は V _z (mL/kg) ^{a)}
カニクイザル	静脈内（点滴）	3	雄 3	143±20.1	—	14,200±2,210	204±26.4	0.21±0.03	21.4±3.3
		9	雄 3	260±14.7	—	37,900±9,620	204±43.2	0.25±0.07	34.7±2.0
		27	雄 3	497±157	—	67,700±11,800	290±96	0.39±0.06	59.1±19.9
	静脈内（急速）	0.5	雄 3	11.7	1.83	1,020	—	—	—
		1	雄 3	27.2	0.25	5,000	386	0.21	100
		3	雄 3	83.0	0.25	11,100	227	0.27	90
	皮下	6	雄 3	30.2	74.7	14,100	291	—	—
		20	雄 3	90.7	96.0	35,100	345	—	—
ウサギ	皮下	20 ^{b)}	雄 3	63.5±9.8	40.0±13.9	6,840±1,210	83.3±47.8	—	—
			雌 3	76.5±3.2	40.0±13.9	9,380±567	91.9±1.25	—	—
		20 ^{c)}	雄 3	75.8±6.3	40.0±13.9	9,220±6,650	104±14.4	—	—
			雌 3	80.2±20.8	40.0±13.9	9,410±3,030	107±36.7	—	—

平均値±標準偏差又は平均値、—：未算出

a) 静脈内（点滴）投与の場合は V_d、静脈内（急速）の場合は V_z、b) 製剤処方 1（100 mg/mL）の製剤、c) 製剤処方 2（170 mg/mL）の製剤

4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.3.2.3、4.2.3.2.6）

マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験及びカニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）において本薬を反復静脈内又は皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の薬物動態パラメータ及び本薬投与後の ADA の発現状況は表 7 のとおりであった。

マウスに本薬を週 2 回反復静脈内又は皮下投与したとき、検討された用量範囲において用量の増加とともに曝露量の増加が認められ、反復投与による蓄積傾向が認められた。静脈内投与後の曝露量に明らかな性差は認められなかった。皮下投与後の曝露量は雄と比較して雌で高い傾向が認められたが、例数が限られていたため明確な結論は得られなかった。本薬投与による ADA 発現は 10 mg/kg 静脈内投与群

⁵⁾ 本薬 3 mg/kg を静脈内投与したときの AUC_{inf} 及び本薬 6 mg/kg を皮下投与したときの AUC_{inf} に基づいて算出された。なお、本薬 20 mg/kg を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、AUC_{inf} に対する AUC_{last-inf} の割合が 20% を超えていたため、算出されていない。

3例、60 mg/kg 皮下投与群 1例に認められ（表7）、10 mg/kg 静脈内投与群 3例では ADA 発現時の本薬曝露量は定量下限未満であった⁶⁾。

カニクイザルに本薬を週1回反復静脈内又は皮下投与したときの薬物動態に明らかな性差は認められず、検討された用量範囲において投与量に比例した曝露量の増加が認められ、反復投与による蓄積傾向が認められた。本薬投与による ADA 発現は 30 mg/kg 及び 100 mg/kg 静脈内投与群各 1例、200 mg/kg 皮下投与群 1例に認められ、200 mg/kg 皮下投与群の 1例では本薬曝露量の低下が認められた。また、ADA 陰性と判定された 100 mg/kg 静脈内投与群 1例について、皮下組織等の浮腫発症及び本薬曝露量の低下傾向が認められたこと等を踏まえると、偽陰性であった可能性があると申請者は考察している。

⁶⁾ 60 mg/kg 皮下投与群 1例は、ADA 発現確認後の本薬濃度は測定されなかった。

表7 反復投与時の本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与期間 (投与間隔)	投与 経路	用量 (mg/kg)	測定 時点	性別	例数	C _{max} (μ g/mL)	AUC _{0-24h} (μ g·h/mL)	t _{max} (h)	ADA 発現例
マウス	4週間 (2回/週)	静脈内	3 ^{a)}	1日目	雄	各3	54.5	843	1.00	雄:0 雌:0
					雌		171	1,090	1.00	
			10	29日目	雄		—	—	—	
					雌		—	—	—	
			30	1日目	雄	各3	143	2,690	1.00	雄:0 雌:3
					雌		184	2,330	0.08	
				29日目	雄		503	7,640	1.00	
					雌		304	4,780	0.08	
			100	1日目	雄	各3	649	9,010	0.08	雄:0 雌:0
					雌		796	8,970	0.08	
				29日目	雄		1,010	21,200	6.00	
					雌		1,050	21,100	6.00	
		皮下	60	1日目	雄	各3	1,630	23,500	1.00	雄:0 雌:0
					雌		2,040	23,100	0.08	
				29日目	雄		1,700	33,900	1.00	
					雌		2,120	32,600	1.00	
			200	1日目	雄	各3	325	4,750	24.0	雄:0 雌:1
					雌		713	5,380	96.0	
				29日目	雄		811	14,200	32.0	
					雌		877	16,600	16.0	
カニク イザル	26週間 (1回/週)	静脈内	10	1週目	雄	各4	264±31.0	4,840±437	0.25±0.00	雄:0 雌:0
					雌		158±13.5	2,540±156	0.25±0.00	
				14週目	雄		290±40.0	5,360±621	0.25±0.00	
					雌		323±86.1	6,220±1,670	0.25±0.00	
				27週目	雄		347±56.7	6,870±961	1.44±2.38	
					雌		370±35.1	7,360±767	0.25±0.00	
			30	1週目	雄	各4	618±64.9	11,600±837	1.44±2.38	雄:0 雌:1
					雌		540±48.0	9,072±644	0.25±0.00	
				14週目	雄		827±184	16,100±4,230	0.25±0.00	
					雌		951±58.1	17,300±1,030	0.25±0.00	
				27週目	雄		1,000±168	17,300±4,170	0.25±0.00	
					雌		1,020±75.9	19,900±2,210	0.25±0.00	
		皮下	100	1週目	雄	各8	2,290±194	39,700±3,330	0.25±0.00	雄:1 ^{b)} 雌:0
					雌		2,000±259	36,500±7,090	0.84±1.68	
				14週目	雄		2,860±297	52,500±6,860	0.25±0.00	
					雌		2,820±103	50,500±2,240	0.25±0.00	
				27週目	雄		3,010±254	58,300±5,070	0.25±0.00	
					雌		3,090±207	56,300±2,200	0.25±0.00	
			60	1週目	雄	各4	322±50.0	4,220±1,040	38.0±12.0	雄:0 雌:0
					雌		349±35.4	3,890±515	44.0±8.00	
				14週目	雄		639±46.4	12,400±1,330	28.0±4.62	
					雌		732±38.3	14,700±1,060	26.0±4.00	
				27週目	雄		463±105	9,600±1,970	24.0±0.0	
					雌		728±49.9	15,200±654	24.0±0.00	
		200	1週目	雄	各8	1,120±91.7	13,400±2,260	44.00±7.41	雄:0 雌:1	
				雌	1,070±130	12,500±2,200	40.0±11.3			
			14週目	雄	8	2,020±225	37,200±3,350	30.0±3.70		
				雌	7	2,030±407	37,700±6,910	33.1±17.5		
			27週目	雄	6	1,640±238	31,000±4,020	29.3±9.69		
				雌	5	1,800±468	33,400±8,270	27.2±4.38		

平均値又は平均値±標準偏差、－：未測定

a) 本薬投与に関連した一般状態変化及び死亡が認められ、本薬投与を早期に中止したため、29日時点の薬物動態評価は行われていない。

b) ADA陽性と判定された個体とは別に偽陰性の可能性が示唆された個体が1例認められた。

4.2 分布

4.2.1 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.3.1)

妊娠ウサギを用いた PPND 試験 (5.5 参照) においてトキシコキネティクスが検討された。妊娠 7 日から妊娠 27 日まで 5 日間隔で本薬 10、30 若しくは 100 mg/kg を反復皮下投与又は本薬 100 mg/kg を静脈内投与したときの妊娠 29 日における母動物に対する胎児の血漿中本薬濃度の割合は ADA 陽性例を除きそれぞれ 76.6%、136.6%、40.8% 及び 101.4% と算出され、本薬は胎盤を介して胎児に移行することが示唆された。ADA の発現は、本薬 10、30 若しくは 100 mg/kg 皮下投与群又は 100 mg/kg 静脈内投与群の各群において、母動物で 43.6% (17/39 例)、16.7% (7/42 例)、11.1% (5/45 例) 及び 6.8% (3/44 例)、胎児で 100% (3/3 例)、33.3% (1/3 例)、100% (3/3 例) 及び 66.7% (2/3 例) に認められ、ADA 発現が認められた一部の母動物及び胎児において血漿中本薬濃度は定量下限未満であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績等から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。また、妊娠ウサギでは本薬の胎盤通過性が認められていること、本薬の乳汁排泄に係る試験は実施されていないものの、一般にヒト IgG は乳汁移行することが知られていることを踏まえ、本薬の胎盤通過性及び乳汁移行について添付文書において注意喚起する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（組織交差反応性試験）が実施された。本薬は、マウス、ウサギ及びカニクイザル血漿中の FXIIa 活性を阻害することから (3.1.1 及び 3.1.4 参照)、本薬の反復投与毒性試験はマウス及びカニクイザルを用いて、生殖発生毒性試験はウサギ⁷⁾を用いて実施された。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) の初回投与時の成績から、静脈内又は皮下投与時の急性毒性及び概略の致死量が評価された。マウスの 3、10 及び 30 mg/kg/回の静脈内投与群で反復投与後に異種タンパク投与による免疫反応の関与が疑われる死亡又は瀕死例が認められたが、100 mg/kg/回の静脈内投与群では死亡は認められなかったこと (5.2 参照)、いずれの動物種においても初回投与後に急性症状は認められなかったことから、概略の致死量は、動物種によらず、静脈内投与で 100 mg/kg 超、皮下投与で 200 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた 4 週間反復静脈内又は皮下投与毒性試験が実施された (表 8)。本薬の静脈内又は皮下投与により認められた APTT の延長は、本薬の FXIIa 阻害作用に関連する変化と判断された。主な毒性所見として、静脈内投与 3、10 及び 30 mg/kg/回群で死亡又は瀕死例が認められ、当該例では皮膚腫脹、呼吸異常及び一般状態の悪化に関連する平坦姿勢、円背位及び部分閉瞼が認められた。静脈内又は皮下投与で認められた肝臓重量低値は関連する病理組織学的変化が認められないことから毒性学的意義は低く、また、皮下投与で認められた皮膚炎症、リンパ球・好酸球数高値、腋窩又は鼠経リンパ節肥大は、

⁷⁾ マウスは反復投与後に異種タンパク投与による免疫反応が強く発現することが示されたため (5.2 参照)、生殖発生毒性試験の動物種として、ウサギのみが選択された。

本薬の局所刺激性や炎症に関連した変化と考えられた。以上から、全身影響に対する無毒性量は、静脈内投与で 3 mg/kg/回未満、皮下投与で 200 mg/kg/回と判断された。

本薬の静脈内投与時の死亡又は瀕死例のマウスで認められた毒性所見の発生機序を検討した結果、その機序は不明であったが、一般状態観察の異常所見はアナフィラキシー反応 (J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 506-15) に類似し、これらの所見は反復投与後のみに認められたこと、当該投与群で血中に ADA が検出された個体も認められたこと、ヒトアイソタイプコントロールモノクローナル抗体を投与した対照群でもアナフィラキシーが認められたこと等から、異種タンパク投与による免疫反応の関与が示唆され、ヒトへの外挿性は低いと判断された。

表 8 マウス反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	静脈内	4 週間 (2 回/週) + 回復 8 週間	0 ^{a)b)} 、3、10、30、100	【切迫屠殺又は死亡例 ^{c)} 】 (3 ^{d)} : 雄 13 例、雌 1 例、10 : 雄 1 例、雌 3 例、30 : 雌 1 例) 鼻口部・後肢・前肢の腫脹、四肢・口吻発赤、活動性低下、立毛、表在呼吸、緩徐呼吸、平坦姿勢、円背位、部分閉瞼 【生存例】 ≥10 : APTT 高値 (雌雄)、肝臓重量低値 (雄) ≥30 : 肝臓重量低値 (雌) 10 : 血中 ADA 陽性 (雌) 3 : APTT 高値 (雌雄) 回復性 : あり	3 未満	4.2.3.2.3
				≥60 : APTT 高値、リンパ球数高値、腋窩リンパ節肥大、皮下炎症細胞浸潤 (雌雄)、鼠経リンパ節肥大 (雄)、好酸球数高値 (雌) 200 : 肝臓重量低値、腋窩・鼠経リンパ節のリンパ球細胞密度増加 (雌雄)、鼠経リンパ節肥大 (雌) 60 : 血中 ADA 陽性 (雌)		
雌雄マウス (CD-1)	皮下		0 ^{a)b)} 、60、200	3 : 活動性低下、浮腫、体温低下 (雄) 3+ピリラミン ^{e)} : 一過性の活動性低下及び体温低下 (雄) MAb : 活動性低下、体温低下 (雄)	200	4.2.3.2.1 参考
雌雄マウス (CD-1)	静脈内	4 週間 (2 回/週)	0 ^{a)} 、3、3+ピリラミン ^{e)} 、MAb ^{f)}	3 : 活動性低下、浮腫、体温低下 (雄) 3+ピリラミン : 一過性の活動性低下及び体温低下 (雄) MAb : 活動性低下、体温低下 (雄)	— ^{g)}	4.2.3.2.1 参考

a) 溶媒 : 0.9% 生理食塩液

b) 対照群は静脈内及び皮下投与共通とされた。溶媒を静脈内及び皮下に投与

c) 毒性評価群、回復群及びサテライト群を合計した死亡例を示す。

d) 3 mg/kg 群は投与 11 又は 15 日の投与後、全例安樂死屠殺を実施

e) 本薬 3 mg/kg/回を静脈内投与する 30 分前にヒスタミン H₁受容体拮抗薬であるピリラミン 2.5 mg/kg/回を静脈内投与

f) ヒトアイソタイプコントロールモノクローナル抗体 (MAb) 3 mg/kg/回を静脈内投与

g) 無毒性量は検討されていない。

カニクイザルを用いた 5 週間及び 26 週間反復静脈内又は皮下投与毒性試験が実施された (表 9)。本薬の静脈内又は皮下投与により認められた APTT の延長は、本薬の FXIIa 阻害作用に関連する変化と判断された。主な毒性所見として静脈内及び皮下投与の高用量群で一般状態悪化に伴う切迫屠殺が認められ、当該例では皮下組織の浮腫、全身の諸器官・組織における炎症性細胞浸潤、骨格筋の筋線維壊死及び再生並びに血中に ADA の産生が認められた。切迫屠殺例で認められた毒性所見について、当該所見の発現状況から異種タンパク投与による免疫反応が関与していると考えられたことから、ヒトへの外挿性は低いと判断された。その他、静脈内又は皮下投与で認められた体重増加量低値、血中グルコース高値、血中 ALT 低値、血中カリウム高値、甲状腺及び副甲状腺重量の低値は関連する異常所見が認められない、又は異常の程度から毒性学意義は低いと考えられた。また、皮下投与における投与部位の炎症性変化は本薬の局所刺激性に関連した変化と考えられた。

以上から、26 週間反復投与毒性試験の静脈内投与時の無毒性量は 30 mg/kg/週、皮下投与時の無毒性

量は 60 mg/kg/週と判断された。26 週間反復投与毒性試験において無毒性量 (60 mg/kg/週) を反復皮下した際の投与 14 週時における本薬の AUC_{0-168h} は 89,400 µg·h/mL (雌雄平均) であり、ヒトにおける臨床曝露量⁸⁾ (AUC_{tau,ss} : 10,300 µg·h/mL) の約 8.7 倍であった。

表 9 カニクイザル反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄 カニク イザル	静脈内	5 週間 (1 回/週) + 回復 8 週間	0 ^{a)b)} 、3、10、 30、100	≥3 : APTT 高値、体重増加量低値 (雌雄) ≥10 : 甲状腺・副甲状腺重量低値 (雄) 3 : 血中 ADA 陽性 (雌雄) 回復期間終了後 100 : 血中 ADA 陽性 (雌)	100	4.2.3.2.5
	皮下		0 ^{a)b)} 、60、 200	≥60 : APTT 高値、体重増加量低値、投与部位皮下炎症細胞浸潤 (雌雄)、投与部位皮下出血 (雌) 200 : 真皮炎症細胞浸潤 (雌雄)、血中グルコース高値、投与部位皮下出血、表皮潰瘍 (雄) 回復性 : あり	200	
雌雄 カニク イザル	静脈内	26 週間 (1 回/週) + 回復 8 週間	0 ^{a)b)} 、10、 30、100	【切迫屠殺例】 (100 : 雄 1 例) 腹部・口吻部腫脹、皮下液貯留、脂肪組織・脾臓・唾液腺・皮膚/皮下組織浮腫、十二指腸・空腸肥厚、空腸粘膜赤色化、心臓・腎臓・食道・下頸及び舌下唾液腺炎症性細胞浸潤 【生存例】 ≥10 : APTT 高値 (雌雄)、血中カリウム高値 (雌) 100 : 血中 ALT 低値、血中 ADA 陽性 (雄)、投与部位伏在静脈周囲皮下出血・炎症性細胞浸潤、投与部位伏在静脈周囲真皮炎症性細胞浸潤 (雌) 30 : 血中 ADA 陽性 (雌) 回復性 : あり	30	4.2.3.2.6
	皮下		0 ^{a)b)} 、60、 200	【切迫屠殺例】 (200 : 雌 1 例) 頸部・肩関節領域腫脹、発声障害、呼吸時喘鳴、発熱、肺暗赤色化、腎臓淡色・暗色化・肥大、胆囊形態異常、下頸リンパ節腫大、骨格筋一部隆起、皮下投与部位暗赤色化、甲状腺囊胞、頸下腺浮腫、骨格筋筋線維壊死・再生、下頸リンパ節形質細胞増加、頸下腺・舌下腺炎症性細胞浸潤、投与部位皮下炎症性細胞浸潤、腋窩リンパ節胚中心増加、胸腺萎縮、肺肺胞出血、皮下出血・炎症性細胞浸潤、血中 ADA 陽性 【生存例】 ≥60 : APTT 高値、投与部位皮下出血・炎症細胞浸潤・リンパ球集簇 (雄)、血中 ALT 低値 (雄)、血中カリウム高値 (雌) 200 : 血中 ADA 陽性 (雌)、投与部位皮下リンパ球集簇 (雌) 回復性 : あり	60	

a) 0.9% 生理食塩液

b) 対照群は静脈内及び皮下投与共通とされた。溶媒を静脈内及び皮下に投与

5.3 遺伝毒性試験

本薬はモノクローナル抗体であり、核膜又はミトコンドリア膜を通過せず、DNA や核内の他の染色体物質とも直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性の懸念は低いと判断され、遺伝毒性試験は実施されていない。

⁸⁾ 3001 試験の C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者に本薬 200 mg (初回のみ 400 mg) を月 1 回皮下投与したときの定常状態の AUC_{tau,ss} (母集団薬物動態解析モデル (6.2.3 参照) に基づく推定値)。

5.4 がん原性試験

本薬を用いたがん原性試験は実施されていない。申請者は、以下の点から、本薬による FXIIa 活性阻害が腫瘍の発生リスクを増大させる懸念は低いと説明している。

- FXII (FXIIa) は、炎症及び細胞増殖を促進する作用を有することが報告されているが (Front Immunol 2019; 10: 2011、Res Pract Thromb Haemost 2019; 3: 599-606 等) 、現時点で FXIIa 阻害や FXII の欠乏の発がん性及びその促進への関与を示唆する報告はない。
- FXII ノックアウトマウス (FXII^{-/-}) の表現型解析では、APTT 延長が認められたが、12 カ月以上生存可能で肉眼的及び病理組織学的に野生型マウスとの間に差は認められていない (Thromb Haemost 2004; 92: 503-8) 。
- 本薬の反復投与毒性試験において、前がん病変や増殖性病変を示唆する変化は認められていない (5.2 参照) 。

5.5 生殖発生毒性試験

ウサギを用いた静脈内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (FEED 試験) 、胚・胎児発生に関する試験 (EFD 試験) 、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (PPND 試験) が実施された (表 10) 。

雌の FEED 試験では、10 及び 100 mg/kg/回群で着床痕数の増加、10 mg/kg/回群で着床前胚死亡率の減少が認められたが、変化の程度は軽度で用量依存性も認められず、背景値の範囲内であり、受胎能及び初期胚発生に影響は認められなかったことから毒性学的意義は低く、雌の一般毒性及び受胎能に関する無毒性量は 100 mg/kg/回と判断された。無毒性量を交配前から妊娠期間中に反復静脈内投与した際の妊娠 7 日における本薬の AUC_{0-72h} は 85,200 µg·h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量 (AUC_{tau,ss} : 10,300 µg·h/mL) の約 8.3 倍であった。

雄の FEED 試験では、本薬投与群で死亡又は切迫屠殺例が認められ、当該例では血中 ADA が陽性かつ毒性所見の発生状況から異種タンパク投与による免疫反応に関連した可能性が推察された。授胎能及び初期胚発生に影響は認められず、雄の一般毒性及び授胎能に関する無毒性量は 100 mg/kg/回と判断された。無毒性量を交配前に反復静脈内投与した際の投与 27 日における本薬の AUC_{0-72h} は 106,000 µg·h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量 (AUC_{tau,ss} : 10,300 µg·h/mL) の約 10.3 倍であった。

EFD 試験では、毒性所見は認められず母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/回と判断された。無毒性量を妊娠期間中に反復静脈内投与した際の妊娠 18 日における本薬の AUC_{0-72h} は 107,000 µg·h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量 (AUC_{tau,ss} : 10,300 µg·h/mL) の約 10.4 倍であった。

PPND 試験では、母動物の生殖能、出生児の発生・発達・神経行動・生殖能に影響は認められず、母動物及び出生児に対する無毒性量は皮下及び静脈内投与において 100 mg/kg/回と判断された。無毒性量を妊娠及び授乳期間中に反復皮下投与した際の授乳 38 日における本薬の AUC_{0-120h} は 91,800 µg·h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量 (AUC_{tau,ss} : 10,300 µg·h/mL) の約 8.9 倍であった。

表 10 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg/回)	主な所見	無毒性量(mg/kg/回)	添付資料CTD
FEED試験	雌ウサギ(NZW)	静脈内	交配前14日～妊娠7日(1回/3日)	0 ^{a)} 、10、30、100	親動物 ≥10: APTT 延長、血中 ADA 陽性 受胎能 10: 着床痕数高値、着床前胚死亡率低値 100: 着床痕数高値 初期胚発生 なし	親動物の一般毒性: 100 受胎能: 100 初期胚発生: 100	4.2.3.5.1.1
	雄ウサギ(NZW)	静脈内	交配前28日～交配期間終了後8日(1回/3日)	0 ^{a)} 、10、30、100	【死亡又は切迫屠殺例】(10: 4例、3: 2例) 削瘦、活動性低下、蒼白、歯肉蒼白、呼吸困難、異常呼吸、瞳孔散大、閉眼、振戦、発声、横臥位、陰茎変色・腫脹・黄色顆粒状内容物、前立腺・精嚢小型化・内容物減少・萎縮・精巣形態異常・軟化・白色化、精巣網拡張、糞便減少、体重・摂取餌量低下、血中 ADA 陽性 【生存例】 親動物の一般毒性 ≥10: APTT 延長、血中 ADA 陽性 授胎能・生殖能 なし	親動物の一般毒性: 100 授胎能: 100 生殖能: 100	4.2.3.5.1.2
EFD試験	雌ウサギ(NZW)	静脈内	妊娠6日～妊娠18日(1回/3日) 帝王切開: 妊娠29日	0 ^{a)} 、10、30、100	【死亡又は切迫屠殺例】(100: 2例) 削瘦、軟便、糞便被毛汚れ、飲水量低下、摂餌量低下・廐絶、糞量減少、ケージトレイ赤色・ピンク汚れ(胎児娩出)、後期吸収胚 【生存動例】 母動物の一般毒性 ≥10: APTT 延長 胚・胎児発生 なし	母動物: 100 胚・胎児発生: 100	4.2.3.5.2.2
PPND試験	雌ウサギ(NZW)	皮下	妊娠7日～分娩後38日(1回/5日)	皮下: 0 ^{a)} 、10、30、100	母動物の一般毒性 ≥10: APTT 延長 F1出生児発生 なし F1出生児発達・神経行動・生殖能 なし	母動物: 100 F ₁ 出生児発生: 100 F ₁ 出生児発達・神経行動・生殖能: 100	4.2.3.5.3.1
		静脈内		静脈内: 100	母動物の一般毒性 なし F1出生児発生 なし F1出生児発達・神経行動・生殖能 なし	母動物: 100 F ₁ 出生児発生: 100 F ₁ 出生児発達・神経行動・生殖能: 100	

a) 0.9%生理食塩液

5.6 局所刺激性試験

有効成分濃度の異なる2種類の処方(製剤処方1(100 mg/mL)、製剤処方2(170 mg/mL))の製剤について、ウサギを用いた局所刺激性試験が実施され、いずれの処方の製剤についても局所刺激性は認められなかった(表11)。

また、マウス及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験(5.2参照)において、本薬を反復静脈内又は皮下投与したときの局所刺激性が評価された。マウスでは、尾静脈投与部位に暗赤色が認められたが、対照群と同程度の発生率で認められたことから、投与操作に起因する変化と判断された。また、対照群と比較して本薬投与により皮下投与部位に炎症性細胞浸潤の増加が認められたが、軽微から軽度の変化

でいずれも回復性が認められたことから、忍容性のある変化と判断された。カニクイザルでは皮下投与部位及び静脈内投与部位に出血や炎症性細胞浸潤が認められたが、対照群にも認められる変化であり、当該所見は回復性も認められ、発生率や重症度に用量反応は認められなかったことから、投与操作による変化と判断された。

以上の成績から、本薬の皮下反復投与後に炎症細胞浸潤の増加が投与局所に認められ、刺激性が示唆されたが、軽微から軽度な変化であり、回復性が認められたことから、忍容可能と判断された。

表 11 局所刺激性試験の概要

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 ウサギ (NZW)	本薬皮下投与製剤 ^{a)} について、0 ^{b)} 又は 20 mg/kg/回を 1 週間間隔で 2 回皮下投与し、局所刺激性を評価	なし 局所刺激性は認められなかった	4.2.3.6.1

a) 有効成分濃度の異なる 2 種類の処方（製剤処方 1 (100 mg/mL)、製剤処方 2 (170 mg/mL)）の製剤、b) 0.9% 生理食塩液

5.7 その他の試験

5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザル正常組織の凍結組織切片を用いた本薬の組織交差反応性試験が実施され、表 12 に示す組織において交差性が認められた。ヒトでは、副甲状腺を除いて、カニクイザル組織と同様の組織で染色が認められた。反復投与毒性試験及び臨床試験において、染色が認められた組織に、安全性上の懸念となる所見は認められていない（5.2 及び 7.R.3 参照）ことから、ヒトにおける安全性の懸念は低いと考えると申請者は説明している。

表 12 組織交差反応性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト 正常組織	凍結組織切片に本薬 (1.25、2.5 及び 5 µg/mL) を処理し、間接免疫ペルオキシダーゼ染色法により組織への結合性を評価	染色が認められた組織： 肝臓 ^{a)} 、副腎、下垂体、肺 ^{a)} （肺胞マクロファージ・肺胞上皮細胞）、心筋、小脳、大脳皮質 ^{a)} 、脊髄 ^{a)} 、末梢神経、視神経 ^{a)} 、精巣、前立腺、卵管、子宮内膜、胎盤、乳腺、腎臓、尿管、膀胱、リンパ節、脾臓、胸腺、骨髄 ^{a)} 、血液塗抹標本、胃、膵臓、耳下腺及び副甲状腺	4.2.3.7.7.1
カニクイザル正常組織 ^{b)}		染色が認められた組織： 肝臓、副腎、下垂体、肺（肺胞マクロファージ・肺胞上皮細胞）、小脳、大脳皮質、脊髄、末梢神経、精巣、前立腺、尿管、膀胱、リンパ節、脾臓、骨髄、膵臓、耳下腺	

a) 強染色組織

b) 予備試験 (APQ0060 試験) で陰性であったため、心筋、視神経、卵管、子宮内膜、胎盤、乳腺、腎臓、胸腺、血液塗抹標本及び胃は未評価

5.7.2 免疫毒性評価

本薬のマウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験並びにカニクイザルを用いた 5 週間及び 26 週間（5.2 参照）反復投与毒性試験において、補体活性化マーカー C3a、サイトカイン⁹⁾及び CRP 測定、イムノフェノタイピング¹⁰⁾、並びに免疫系組織の肉眼的及び病理組織学的検査が実施された。その結果、アナフィラキシーが認められたマウスでのイムノフェノタイピングにおいて、本薬 3 mg/kg/回以上を静脈内投与した雌マウスの末梢血 T リンパ球、B リンパ球、好中球、単球及び NK 細胞の細胞数の増加並びに本薬 10 mg/kg/回を静脈内投与した雄マウスの脾臓の NK 細胞の割合（%）及び細胞数に僅かな増加が認めら

⁹⁾ マウスを用いた 4 週間反復静脈内又は皮下投与毒性試験では TNF- α 、KC、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-10、IFN γ 、IL-5、IL-6、IL-17 及び IL-12p40、カニクイザルを用いた 5 週間反復静脈内又は皮下投与毒性試験では TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IFN γ 及び G-CSF、カニクイザルを用いた 26 週間反復静脈内又は皮下投与毒性試験では TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IFN γ 及び G-CSF を測定。

¹⁰⁾ マウスでは末梢血及び脾臓（静脈内投与群）、カニクイザルでは末梢血を用いて評価。

れたものの、マウスでの他のイムノフェノタイピング項目、C3a、サイトカイン、CRP、免疫系組織の肉眼的及び病理組織学的検査の評価結果やカニクイザルにおける評価結果に本薬投与による影響は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、毒性試験成績から、正常動物への本薬投与において、安全性上の明らかな懸念は認められていないと考えるが、本薬反復投与により、異種タンパクに対する免疫反応と関連した異常所見が認められ、死亡例も認められていることを踏まえ、ADA 産生に関連したヒトへの安全性については、6.R.2 で引き続き検討する。また、毒性試験において本薬投与に起因すると考えられる凝固系の異常に関連した出血を示唆する所見は認められていないが、本薬の FXIIa 阻害作用に関連した APTT の延長が認められていることから、ヒトにおける安全性については、臨床試験における APTT の変動及び凝固異常に関連した有害事象の発現状況を踏まえ、7.R.3.3 で議論する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験に係る資料として、健康被験者を対象にニードルセーフティデバイス (NSD) 製剤と申請製剤であるペン製剤の薬物動態プロファイル等を検討した臨床試験¹¹⁾の成績が提出された。

血漿中本薬濃度は ELISA 法 (定量下限 : 1.01、10.6、100 又は 125 ng/mL) により、血漿中 ADA は ECL 法 (検出感度 : 10、20 又は 50 ng/mL) によりそれぞれ測定された。

本剤の臨床開発では、有効成分濃度の異なる 2 種類の処方 (製剤処方 1 (100 mg/mL)、製剤処方 2 (170 mg/mL)) の製剤が用いられた¹²⁾。HAE 患者対象の第Ⅲ相試験 (3001 試験及び 3002 試験) では製剤処方 2 の NSD 製剤が用いられ、製剤処方 2 のペン製剤が申請製剤とされた。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康被験者及び HAE 患者を対象とした臨床試験成績、母集団薬物動態／薬力学解析等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載する。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1 : CSL312_1001 試験<2016 年 10 月～2017 年 9 月>)

外国人健康被験者に本薬 0.1、0.3、1、3 若しくは 10 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 1、3 若しくは 10 mg/kg を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬単回静脈内投与では C_{max} 及び AUC_{inf} は用量に比例した增加が認められ、本薬単回皮下投与では AUC_{inf} は用量に比例した增加が認められた一方、 C_{max} は用量比をわずかに下回る増加が認められた。本薬 1、3 又は 10 mg/kg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 63.3、54.3 及び 42.4% であった。また、ADA の発現は認められなかった。

¹¹⁾ 1004 試験、製剤処方 2 の NSD 製剤又はペン製剤を用いて、外国人健康被験者に本薬 200 mg を腹部、大腿部又は上腕部に単回皮下投与したときの投与部位別の本薬の薬物動態パラメータが検討され、使用製剤間又は投与部位間で本薬の曝露量に明らかな違いはないことが確認された。

¹²⁾ 各製剤処方の製剤を用いた臨床試験は次のとおり。製剤処方 1 : 第 I 相試験 (1001 試験及び 1003 試験 (静脈内投与群)) 及び第 II 相試験 (2001 試験) 、製剤処方 2 : 第 I 相試験 (1003 試験 (皮下投与群) 及び 1004 試験) 及び第 III 相試験 (3001 試験及び 3002 試験)

表 13 単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ

投与経路	投与群 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V _z 又は V _z /F (L)	CL 又は CL/F (mL/h)
静脈内	0.1	各 4	2.73±0.45	967±252 ^{a)}	3.50 [1.00, 12.0]	353±64.2	4.82±1.12 ^{a)}	9.83±3.19 ^{a)}
	0.3		11.0±1.69	4,350±1,260	1.00 [1.00, 12.0]	490±206	3.79±1.23	5.64±0.98
	1		32.5±6.30	9,760±1,940	1.03 [1.00, 6.00]	408±47.5	4.04±0.42	6.98±1.45
	3		110±27.1	32,100±7,440	1.00 [1.00, 1.00]	393±12.2	4.02±1.10	7.05±1.82
	10		410±17.5	102,000±24,200	1.00 [1.00, 6.02]	344±116	4.22±1.33	8.65±2.02
皮下	1		9.40±2.17	6,470±2,610	168 [94.5, 170]	440±102	8.15±1.17	13.3±3.41
	3		24.7±8.02	18,100±7,150	133 [48.0, 170]	437±94.7	8.73±1.60	14.6±5.00
	10		59.0±20.6	42,900±7,910	169 [122, 169]	470±104	12.9±5.69	18.5±4.30

平均値±標準偏差又は中央値 [範囲] 、a) 3 例

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1 : CSL312_1003 試験<2020 年 10 月～2021 年 5 月>)

日本人健康被験者に本薬 3 又は 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ、並びに日本人健康被験者及び体重を一致させた白人健康被験者に本薬 200 mg を単回皮下投与又は日本人健康被験者に本薬 600 mg を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであり、民族間で明らかな違いは認められなかった。また、ADA の発現は認められなかった。

表 14 単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ

投与経路	対象集団	投与群	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V _z /F 又は V _d (L)	CL/F 又は CL (L/h)
静脈内 ^{a)}	日本人	3 mg/kg	4	72.5±7.42	20,400±2,910	4.51 [1.02, 8.00]	417±37.7	6.10±0.62	0.010±0.002
		10 mg/kg	4	233±29.9	61,100±3,790	1.02 [1.02, 1.02]	449±80.2	6.81±0.75	0.011±0.002
皮下 ^{b)}	日本人	200 mg	12	21.2±17.0	11,900±5,840	169 [8.00, 171]	424±72.2	12.5±5.84	0.022±0.014
	白人	200 mg	13	15.4±4.70	11,900±3,610 ^{c)}	168 [96.4, 340]	457±55.7 ^{c)}	12.1±4.29 ^{c)}	0.019±0.007 ^{c)}
	日本人	600 mg	4	29.5±4.85	21,800±2,940	145 [95.8, 145]	427±38.0	17.2±2.55	0.028±0.004

平均値±標準偏差又は中央値 [範囲] 、a) 製剤処方 1 (100 mg/mL) 、b) 製剤処方 2 (170 mg/mL) 、c) 12 例

6.2.2 HAE 患者における検討

6.2.2.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1 : CSL312_2001 試験<2018 年 10 月～2021 年 10 月>)

18 歳以上の外国人 C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者に本薬 75、200 若しくは 600 mg 又は nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE) 患者に本薬 600 mg を Q4W で反復皮下投与 (対応する用量¹³⁾を初回に静脈内投与 (7.1.1 参照)) したときの最終投与 (投与 63 日) 後の本薬の薬物動態パラメータ及び投与 70 日目における FXIIa 介在性のカリクレイン活性のベースラインに対する比率は表 15 のとおりであった。本薬投与により、用量依存的な FXIIa 介在性のカリクレイン活性の阻害作用が認められた。また、HAE 患者の病型によらず FXIIa 介在性のカリクレイン活性の阻害作用が認められた。

表 15 反復投与時の最終投与後の本薬の薬物動態パラメータ及び FXIIa 介在性のカリクレイン活性の阻害作用

対象集団	投与群 (mg)	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{tau} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V _z /F (L)	CL/F (L/h)	FXIIa 介在性のカリクレイン活性のベースラインに対する比率 (%)
C1-INH HAE	75	9	10.6±6.09	4,510±2,420	143 [45.4, 196]	412±97.0 ^{a)}	10.6±5.10 ^{a)}	0.020±0.008	110±119
	200	8	15.9±5.22	7,170±2,410	166 [116, 218]	394±85.6 ^{a)}	17.0±4.78 ^{a)}	0.030±0.008	63.5±24.8
	600	7	56.4±15.9	26,500±8,150	166 [72.4, 188]	444±44.0 ^{b)}	17.1±6.67 ^{b)}	0.025±0.008	11.8±6.87
nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE)	600	6	43.0±17.9 ^{c)}	18,800±8,380 ^{c)}	146 [70.4, 334] ^{c)}	348±106 ^{d)}	16.8±7.83 ^{d)}	0.038±0.017 ^{c)}	23.9±32.1

平均値±標準偏差又は中央値 [範囲] 、a) 7 例、b) 5 例、c) 4 例、d) 3 例

¹³⁾ 本薬 75、200 及び 600 mg Q4W 群に対応する初回用量はそれぞれ 40、100 及び 300 mg とされた。

6.2.2.2 國際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1 : CSL312_3001 試験<2021年1月～2022年6月>）

12歳以上の C1-INH HAE (HAE 1型又は 2型) 患者に本薬 200 mg (初回のみ 400 mg) を月 1回 6カ月間反復皮下投与 (7.2.1 参照) したときの血漿中本薬濃度推移は表 16 のとおりであり、年齢 (12～17歳／18歳以上) 及び人種 (日本人／外国人) 別の比較において本薬投与後の血漿中本薬濃度に明らかな違いは認められなかった。また、本薬投与後のトラフ時点における FXIIa 介在性のカリクレイン活性のベースラインに対する比率は投与 31 日目から投与 182 日目において $76.8 \pm 39.5 \sim 85.5 \pm 38.3\%$ で推移しており、反復皮下投与における本薬投与直前においても FXIIa 介在性のカリクレイン活性の阻害 (平均として約 20%) が認められた。本薬群 1 例に本薬投与後 (投与 182 日目) に ADA の発現が認められた。

表 16 反復投与時の血漿中本薬濃度の推移 (μg/mL)

用法・用量	集団	投与 31 日目	投与 61 日目	投与 91 日目	投与 121 日目	投与 151 日目	投与 182 日目
200 mg 月 1 回	全体集団	10.5 ± 4.00 (39)	8.60 ± 3.91 (39)	8.39 ± 3.81 (39)	8.69 ± 3.93 (38)	8.20 ± 4.37 (39)	8.09 ± 4.28 (39)
	年齢	12～17 歳	11.3 ± 2.49 (4)	8.64 ± 3.43 (4)	8.36 ± 1.43 (4)	9.69 ± 2.42 (4)	7.30 ± 2.08 (4)
		18 歳以上	10.4 ± 4.16 (35)	8.59 ± 4.01 (35)	8.39 ± 4.01 (35)	8.58 ± 4.08 (34)	8.28 ± 4.52 (35)
	人種	日本人	10.2 ± 2.63 (4)	7.12 ± 1.50 (4)	6.27 ± 3.02 (4)	4.18 ± 1.63 (3)	6.97 ± 2.18 (4)
		外国人	10.6 ± 4.16 (35)	8.77 ± 4.07 (35)	8.63 ± 3.85 (35)	9.08 ± 3.84 (35)	8.34 ± 4.56 (35)
	平均値 ± 標準偏差 (例数)						8.26 ± 4.44 (35)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

6.2.3 母集団薬物動態解析

6.2.3.1 健康被験者及び HAE 患者データを用いた母集団薬物動態／薬力学解析 (CTD 5.3.3.5)

健康被験者及び HAE 患者を対象とした臨床試験 5 試験¹⁴⁾から得られた血漿中本薬濃度データ (242 例、2,560 測定点) 等を用いて母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.5.0) が実施された。本薬の薬物動態は一次吸収過程及び一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述され、クリアランス (CL、Q (コンパートメント間のクリアランス)) 及び分布容積 (V2 (中央コンパートメントの分布容積) 及び V3 (末梢コンパートメントの分布容積)) に対して体重をアロメトリックスケーリングにより組み込んだモデルが基本モデルとされた。共変量探索¹⁵⁾の結果、CL に対して人種 (日本人／日本人以外、中国人／中国人以外)、健康状態 (健康被験者／HAE 患者)、ベースライン時の血清クレアチニン、ALT 及びビリルビンが共変量として選択され、最終モデルとされた。最終モデルを用いて共変量の影響を検討した結果は表 17 のとおりであり、体重が CL 及び AUC_{tau,ss} に最も影響を及ぼす共変量として特定されたが、異なる体重間で本薬使用時の月間 HAE 発作回数に明らかな差は認められなかったことから (6.2.3.2 参照)、体重差に臨床的な意義はなく、体重による用量調節は不要と申請者は説明している。

最終モデルにより推定された、本薬 200 mg (初回のみ 400 mg) を月 1回反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであり、日本人と外国人で明らかな違いは認められなかった。

健康被験者及び HAE 患者を対象とした臨床試験 5 試験¹⁴⁾から得られた FXIIa 介在性のカリクレイン活性測定データ (262 例、3,163 測定点) 並びに母集団薬物動態解析に用いられたデータセットにプラセボ投与例 20 例のデータを加えた薬物動態データを用いて、母集団薬物動態／薬力学解析が実施された。

¹⁴⁾ 健康被験者を対象とした第 I 相試験 (1001 試験及び 1003 試験) 及び HAE 患者を対象とした臨床試験 (第 II 相試験 (2001 試験)、第 III 相試験 (3001 試験及び 3002 試験))。

¹⁵⁾ 共変量として、ベースライン時の年齢、ベースライン時の体重、性別、人種 (日本人／日本人以外、アジア人／アジア人以外、中国人／中国人以外)、健康状態 (健康被験者／HAE 患者)、HAE の病型 (C1-INH HAE 1型／C1-INH HAE 2型／nC1-INH HAE (HAE 3型))、製剤 (製剤処方 1 (100 mg/mL) / 製剤処方 2 (170 mg/mL))、ベースライン時の肝機能マーカー (AST、ALT 及びビリルビン)、ベースライン時の腎機能マーカー (クレアチニンクリアランス、血清クレアチニン及び推定糸球体濾過量 (eGFR)) が検討された。また、ベースライン時の FXIIa 介在性のカリクレイン活性等の疾患特異的な共変量も検討され、可能であれば ADA、中和抗体、救済薬及び併用薬 (鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬及び抗リウマチ薬) についても検討することとされた。

母集団薬物動態／薬力学解析の最終モデル¹⁶⁾により推定された、各集団（全年齢／12～17歳／18歳以上）に本薬 200 mg（初回のみ 400 mg）を月 1 回反復皮下投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータ及び FXIIa 介在性のカリクレイン活性のベースラインに対する比率（最小値）は表 19 のとおりであり、本薬投与後の薬物動態及び薬力学に 12～17 歳と 18 歳以上の集団で明らかな違いは認められなかった。

表 17 最終モデルにおける共変量の影響

共変量	CL (L/h)	AUC _{tau,ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
HAE 患者	1.06 [0.96, 1.17]	0.94 [0.86, 1.04]
日本人	1.27 [1.12, 1.43]	0.79 [0.70, 0.89]
中国人	1.02 [0.85, 1.21]	0.98 [0.82, 1.17]
体重 (kg) ^{a)}	55	0.76 [0.72, 0.80]
	65	0.92 [0.91, 0.93]
	75	1.08 [1.07, 1.10]
	85	1.25 [1.20, 1.30]
	95	1.43 [1.34, 1.51]
	105	1.60 [1.47, 1.73]
血清クレアチニン (mg/dL) ^{a)}	0.6	1.01 [0.97, 1.05]
	1	0.99 [0.94, 1.04]
ビリルビン ($\mu\text{mol}/\text{L}$) ^{a)}	4	1.10 [1.05, 1.15]
	13	0.94 [0.91, 0.97]
ALT (U/L) ^{a)}	10	1.08 [1.00, 1.15]
	40	0.96 [0.93, 1.00]

典型的なケース（健康被験者、非日本人、非中国人、ベースライン時の体重が 70 kg、血清クレアチニンが 0.75 mg/dL、ALT が 25 U/L、ビリルビンが 8 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）に対する比：中央値 [95%CI]

a) データセットの 10 及び 90 パーセントタイル値をシミュレーションにおける上限値と下限値とした

表 18 最終モデルにより推定された反復投与時の定常状態における本薬の薬物動態パラメータ

対象集団 ^{a)}	例数	AUC _{tau,ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max,ss} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{min,ss} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
全体集団	173	9,920 \pm 4,470	20.5 \pm 9.66	8.94 \pm 4.64	140 [30.0, 185]	442 \pm 120
日本人	12	9,420 \pm 2,310	20.1 \pm 5.34	7.80 \pm 1.90	136 [126, 170]	394 \pm 61.6
外国人	161	9,960 \pm 4,590	20.6 \pm 9.92	9.02 \pm 4.77	141 [30.0, 185]	446 \pm 123

平均値 \pm 標準偏差又は中央値 [範囲] 、a) 2001 試験、3001 試験及び 3002 試験の被験者

表 19 最終モデルにより推定された反復投与時の定常状態における本薬の薬物動態パラメータ及び FXIIa 介在性のカリクレイン活性の阻害作用（最小値）

対象集団 (HAE 患者)	C _{max,ss} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{tau,ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	FXIIa 介在性のカリクレイン活性のベースラインに対する比率（最小値）(%)
全体集団	23.9 \pm 12.9	11,900 \pm 5,940	141 \pm 31.4	501 \pm 170	45.8 \pm 28.0
12～17 歳	27.3 \pm 14.4	13,700 \pm 6,670	143 \pm 31.4	524 \pm 173	40.7 \pm 27.0
18 歳以上	20.5 \pm 10.0	10,100 \pm 4,400	140 \pm 31.4	478 \pm 163	50.9 \pm 28.2

平均値 \pm 標準偏差

6.2.3.2 曝露－反応解析 (CTD 5.3.3.5)

HAE 患者を対象とした臨床試験（2001 試験、3001 試験及び 3002 試験）の成績を用いて曝露－反応解析が実施された。HAE 発作の相対リスク¹⁷⁾が 90% 低下する各薬物動態パラメータの閾値は C_{max,ss} 14.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、C_{min,ss} 6.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び AUC_{tau,ss} 7,640 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ と予測された。本薬 200 mg の月 1 回投与により当該閾値を上回る確率は C_{max,ss}、C_{min,ss} 及び AUC_{tau,ss} においてそれぞれ 0.754、0.731 及び 0.737 と推定された。また、体重の 5、25、50、75 及び 95 パーセントタイルである 54、63、79、94 及び 118 kg における 3 カ月時点の月あたりの HAE 発作回数の平均 [95%CI] は、それぞれ 0.18 [0.09, 0.29]、0.20 [0.11,

¹⁶⁾ 血漿中本薬濃度と FXIIa 介在性のカリクレイン活性との関係はシグモイド E_{max} モデルにより記述され、共変量としてベースライン時の FXIIa 介在性のカリクレイン活性が選択されたが、当該共変量について、EC₅₀ に対する大きな影響は認められず、臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いことが示された。

¹⁷⁾ ベースライン時の 1 カ月当たりの HAE 発作回数と比較したときの相対リスク。

0.33]、0.24 [0.12, 0.37]、0.26 [0.15, 0.43] 及び 0.30 [0.17, 0.46] と推定され、体重差による HAE 発作回数への明確な影響は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 患者背景による薬物動態の影響について

機構は、提出された資料から、本薬の薬物動態について、年齢（12～17 歳／18 歳以上）、体重、人種（日本人／外国人）等の患者背景による明らかな影響は認められておらず、臨床薬理の観点から、用量調節が必要な患者集団は特定されていないと判断した。

6.R.2 ADA について

申請者は、臨床試験における ADA の発現状況並びに ADA の発現による本薬の薬物動態、有効性及び安全性への影響について、以下のように説明している。

HAE 患者を対象とした臨床試験（2001 試験、3001 試験及び 3002 試験）において、2.9% (5/172 例 (3001 試験: 1 例、3002 試験 5 例 (3001 試験の ADA 陽性例 1 例を含む))) に本薬投与後に ADA の発現が認められた。

3001 試験及び 3002 試験において ADA 発現有無別の血漿中本薬濃度に明らかな差は認められなかつた¹⁸⁾。また、3001 試験及び 3002 試験における ADA 発現有無別の月間 HAE 発作回数は表 20、2001 試験、3001 試験及び 3002 試験で認められた ADA 発現有無別の有害事象、過敏症及び注射部位反応関連事象の発現割合は表 21 のとおりであった。ADA 陽性例で認められた過敏症及び注射部位反応はいずれも軽度又は中程度であり、非重篤な事象であった。

表 20 ADA 発現有無別の月間 HAE 発作回数（回／月）

	ADA 陰性		ADA 陽性 ^{a)}	
	観察期	治療期	観察期	治療期
3001 試験 ^{b)}	3.12±2.05 (38)	0.28±0.69 (38)	1.22 (1)	0.0 (1)
3002 試験 ^{b)}	3.61±2.42 (156)	0.16±0.37 (156)	2.28±1.68 (5)	0.04±0.08 (5)

平均値±標準偏差（例数）又は個別値

a) いずれかの測定時点で ADA 陽性

b) 試験デザインについては 7.2.1 又は 7.2.2 参照

表 21 ADA 発現有無別の有害事象の発現状況（併合解析（2001 試験、3001 試験及び 3002 試験））

	ADA 陰性 (167 例)	ADA 陽性 ^{a)} (5 例)
全有害事象	145 (86.8)	3 (60.0)
過敏症（SMQ）	33 (19.8)	1 (20.0)
うち重篤な事象	1 (0.6)	0
注射部位反応関連事象	31 (18.6)	2 (40.0)

例数 (%)

a) いずれかの測定時点で ADA 陽性

以上より、現時点において ADA による本剤の薬物動態、有効性及び安全性への明らかな影響は認められていないと考える。

¹⁸⁾ 3001 試験において、ADA 陽性例及び ADA 陰性例の投与 182 日目の血漿中本薬トラフ濃度は、10.8 µg/mL (1 例) 及び 8.02±4.31 µg/mL (38 例) であった。3002 試験において、投与 6 カ月時点での ADA 陽性例及び ADA 陰性例の血漿中本薬トラフ濃度はそれぞれ 9.69 µg/mL (1 例) 及び 7.70±4.46 µg/mL (138 例)、投与 12 カ月時点での ADA 陽性例及び ADA 陰性例の血漿中本薬トラフ濃度はそれぞれ 6.06±8.03 µg/mL (3 例) 及び 7.44±4.81 µg/mL (99 例) であった。なお、3002 試験において、注射部位反応により試験を中止した ADA 陽性例における本薬最終投与の約 40 日後の血漿中本薬濃度は 2.39 µg/mL であった。

機構は以下のように考える。

現時点までに得られている情報からは、ADA の発現に伴う臨床上の問題は示唆されていないと考えるが、臨床試験における ADA の発現例は限られており、ADA による薬物動態、有効性及び安全性への影響について明確に結論付けることは困難である。本薬の臨床試験における ADA の発現状況について添付文書において適切に情報提供するとともに、製造販売後も引き続き ADA の発現による影響について情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、当該情報を速やかに医療現場に提供する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 22 に示す 3 試験が提出された。

表 22 有効性及び安全性に関する評価資料

相	試験名	実施地域	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
II	CSL312_2001	海外	C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者、 nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE) 患者	<p><u>C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者</u> 【二重盲検パート】 ① 9 ② 8 ③ 7 ④ 8 【非盲検パート】 ⑤ 6</p> <p><u>nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE) 患者</u> 【非盲検パート】 ⑥ 6</p>	<p><治療期 1></p> <p>① 本剤 75 mg を Q4W SC (初回に本剤 40 mg を IV)^{a)} ② 本剤 200 mg を Q4W SC (初回に本剤 100 mg を IV)^{a)} ③ 本剤 600 mg を Q4W SC (初回に本剤 300 mg を IV)^{a)} ④ プラセボを Q4W SC (初回にプラセボを IV)^{a)} ⑤ 本剤 400 mg を Q2W SC ⑥ 本剤 600 mg を Q4W SC (初回に本剤 300 mg を IV)^{a)}</p> <p><治療期 2></p> <p>治療期 1 の治療及び HAE の病型に基づき、非盲検下で本剤 200 mg 又は 600 mg を Q4W SC</p>	<p>有効性 【治療期 1 の C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者対象の二重盲検パートにおける治験責任医師が確認した月間 HAE 発作回数】 安全性</p>
III	CSL312_3001	国際共同	C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者	① 39 ② 25	盲検下で ① 本剤 200 mg (初回のみ本剤 400 mg) を月 1 回 SC ② プラセボを月 1 回 SC	<p>有効性 【治療期における治験責任医師が確認した月間 HAE 発作回数】 安全性 薬物動態</p>
III	CSL312_3002 (継続試験)	国際共同	C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者 ^{b)} 、nC1-INH HAE (FXII HAE) 患者 ^{b)}	161	非盲検下で本剤 200 mg (新規参加被験者は初回のみ本剤 400 mg) を月 1 回 SC	安全性 有効性

SC : 皮下投与、IV : 静脈内投与

a) 初回に本剤を IV 投与し、1 週間後から本剤皮下投与

b) 先行試験 (2001 試験及び 3001 試験) を完了した被験者及び本剤投与歴のない 12 歳以上の C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 新規参加被験者

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外試験 (CTD 5.3.5.1 : CSL312_2001 試験<2018 年 10 月～2021 年 10 月>)

C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者 (目標症例数 : 最大 40 例 (二重盲検パート : 32 例 (各群 8 例)¹⁹⁾、非盲検パート : 8 例 (400 mg Q2W 群 8 例)²⁰⁾) 及び nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE) 患者 (非盲検パート、目標症例数 : 最大 10 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討す

¹⁹⁾ 主要評価項目である月間 HAE 発作回数の期待値を 200 mg Q4W 群及び 600 mg Q4W 群 0.6 回、プラセボ群 2.9 回と仮定し、200 mg Q4W 群とプラセボ群及び 600 mg Q4W 群とプラセボ群との各対比較において、それぞれ有意水準両側 2.5% の Mann-Whitney 検定の下、検出力を 82% 以上確保できる被験者数として各群 7 例と算出された。75 mg Q4W 群は薬物動態測定を目的として設定され、盲検性の担保の観点から他群と同様 7 例とされた。その上で、脱落を考慮し、目標症例数は各群 8 例とされた。

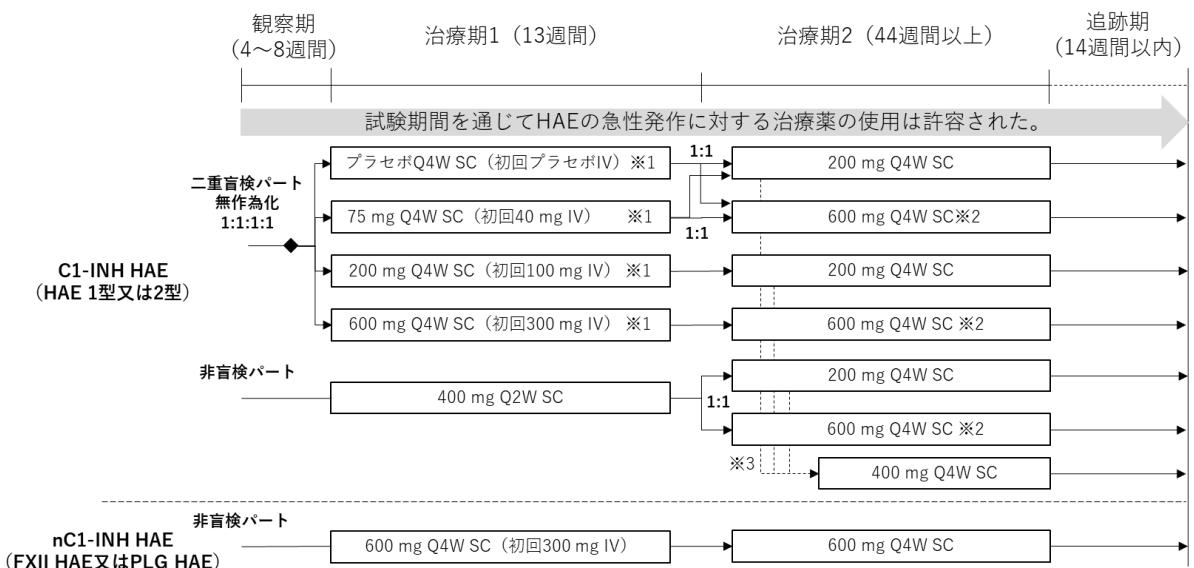
²⁰⁾ C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者の最初の 32 例を盲検下で無作為化した後に、最大 8 例を 400 mg Q2W 群に組み入れることされた。

るため、プラセボ対照無作為化並行群間比較試験がドイツ、米国、イスラエル等の5の国又は地域で実施された。

本試験の主な選択・除外基準は表23のとおりであった。

表23 主な選択・除外基準

選択基準	<p>＜観察期＞</p> <p>① 同意取得時の年齢が18歳以上65歳以下</p> <p>② 以下の基準に合致し、C1-INH HAE（HAE 1型又は2型）又はnC1-INH HAE（FXII HAE又はPLG HAE）と確定診断された</p> <p>　　[C1-INH HAE（HAE 1型又は2型）]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HAE（荨麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非搔痒性の浮腫発作）と一致する病歴が記録されている ・C1-INH タンパク量又は活性が基準値の50%未満、かつC4 タンパク量が基準値下限未満であることが医療記録に記録されている <p>　　[nC1-INH HAE（FXII HAE又はPLG HAE）]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HAE（荨麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非搔痒性の浮腫発作）と一致する病歴が記録されている ・HAEに関連するFXII 遺伝子変異又はPLG 遺伝子変異があり、C1-INH タンパク量又は活性が正常値の70～120%以内であることが医療記録に記録されている <p>③ [C1-INH HAE（HAE 1型又は2型）の場合]</p> <p>スクリーニング前3カ月以内の連続する2カ月間にHAE発作が4回以上（スクリーニング前3カ月以内にHAE発作の発症抑制薬による治療を受けていた被験者は、HAE発作の発症抑制薬による治療を受ける前3カ月以内に、連続する2カ月間でHAE発作が4回以上）発現したことが医療記録に記録されている。</p> <p>④ [nC1-INH HAE（FXII HAE又はPLG HAE）の場合]</p> <p>スクリーニング前3カ月以内に、HAE発作が1回以上（スクリーニング前3カ月以内にHAE発作の発症抑制薬による治療を受けていた被験者は、HAE発作の発症抑制薬による治療を受ける前3カ月以内に、HAE発作が1回以上）発現したことが医療記録に記録されている。</p> <p>＜治療期1＞</p> <p>① 観察期に4週間（28日間）以上参加した</p> <p>② [C1-INH HAE（HAE 1型又は2型）の場合]</p> <p>C1-INH HAE（HAE 1型又は2型）の確定診断（C1-INH タンパク量又は活性が基準値の50%未満、かつC4 タンパク量が基準値下限未満である）を受け、観察期の連続する4週間以内にHAE発作が2回以上発現した</p> <p>③ [nC1-INH HAE（FXII HAE又はPLG HAE）の場合]</p> <p>観察期にHAE発作が1回以上発現した</p>
	<p>＜観察期＞</p> <p>① 血液凝固異常によるコントロール不能な異常出血の既往、又は現在臨床的に重大な血液凝固異常若しくは出血リスクを有する</p> <p>② C1-INH HAE（HAE 1型又は2型）患者で、HAEに対するC1-INH治療に抵抗性を有する</p>



※1：初回に本剤又はプラセボを静脈内投与し、その1週間後より本剤又はプラセボをQ4Wで皮下投与することとされた。

※2：治験実施計画書第2版（2020年3月20日改訂）以降、すべてのC1-INH HAE（HAE 1型又は2型）患者は、200 mg をQ4Wで皮下投与することとされた。

※3：200 mg Q4Wの投与を受け、8週間以内に3回以上のHAE発作を発現した被験者は、医師の裁量により申請者と協議の上、400 mg Q4W投与への增量が可能とされた。

図1 2001試験の試験デザイン（SC：皮下投与、IV：静脈内投与）

本試験は、観察期（最大 8 週間）、治療期 1（13 週間）、治療期 2（44 週間以上²¹⁾）及び追跡期（14 週間以内）で構成され（図 1）、本試験を完了した被験者は、長期投与試験（3002 試験）へ移行することが可能とされた。治験薬投与前の観察期に HAE 発作回数が評価され、治験責任医師が既定された回数（表 23）の HAE 発作発現を確認した場合、治療期 1 に移行可能とされた。

治療期 1 の用法・用量は、C1-INH HAE（HAE 1 型又は 2 型）患者対象の二重盲検パートでは、盲検下で本剤²²⁾40、100 若しくは 300 mg 又はプラセボを初回に静脈内投与し、その 1 週間後より本剤 75、200 若しくは 600 mg 又はプラセボを Q4W で 13 週まで皮下投与することと設定され、C1-INH HAE（HAE 1 型又は 2 型）患者対象の非盲検パートでは、非盲検下で本剤 400 mg を Q2W で投与 13 週まで皮下投与することと設定された。nC1-INH HAE（FXII HAE 又は PLG HAE）患者対象の非盲検パートでは、非盲検下で初回に 300 mg を静脈内投与し、その 1 週間後より本剤 600 mg を Q4W で 13 週まで皮下投与することと設定された。治療期 1 における皮下投与は被験者により、治験責任医師等の管理下で自己投与することとされた。

治療期 2 の用法・用量は、治療期 1 において C1-INH HAE（HAE 1 型又は 2 型）患者対象の二重盲検パートで本剤 75 mg 及びプラセボを Q4W で皮下投与された被験者並びに C1-INH HAE（HAE 1 型又は 2 型）患者対象の非盲検パートで本剤 400 mg を Q2W で皮下投与された被験者は、再無作為化²³⁾され、本剤 200 又は 600 mg を Q4W で 44 週間以上皮下投与することと設定された（図 1）。その他の被験者は、治療期 1 の皮下投与と同様の用法・用量で 44 週間以上継続することと設定された。200 mg Q4W の投与を受け、8 週間以内に 3 回以上の HAE 発作を発現した被験者は、治験責任医師の裁量により申請者と協議の上、400 mg Q4W 投与への增量が可能とされた。治療期 1 の結果に基づき検証的試験における用量が決定されたことを踏まえ、治験実施計画書第 2 版（2020 年 3 月 20 日改訂）以降、すべての C1-INH HAE（HAE 1 型又は 2 型）患者は、200 mg を Q4W で皮下投与することとされた。治療期 2 では、最初の 3 回の投与は、治験実施施設において、被験者が治験責任医師等の管理下で自己投与することとされ、以降は、自宅又は治験実施施設において被験者による自己投与が可能とされた。

試験期間を通じて、HAE 急性発作に対する治療薬（血漿由来又は遺伝子組換え C1-INH 製剤（静注用）、イカチバント酢酸塩、ecallantide）の使用、侵襲を伴う処置前の HAE 発作の発症抑制薬としての C1-INH 製剤（静注用）の使用（各処置に対して 1 回）は許容された。また、観察期及び治療期（1 及び 2）を通じて HAE 発作の発症抑制薬（C1-INH 製剤又は抗線溶薬）やアンドロゲン製剤の使用は禁止された。

無作為化された C1-INH HAE（HAE 1 型又は 2 型）患者対象の二重盲検パート 32 例（75 mg Q4W 群 9 例、200 mg Q4W 群 8 例、600 mg Q4W 群 7 例、プラセボ群 8 例）及び C1-INH HAE（HAE 1 型又は 2 型）患者対象の非盲検パート 6 例（400 mg Q2W 群）並びに nC1-INH HAE（FXII HAE 又は PLG HAE）患者対象の非盲検パート 6 例（600 mg Q4W 群）が各パートにおける ITT とされ、ITT が有効性解析対象集団とされた。治験薬の投与を 1 回以上受けた全例が各パートにおける安全性解析対象集団とされた。

治療期 1 において、nC1-INH HAE（FXII HAE 又は PLG HAE）群の 1 例に中止例が認められ、中止理由は有効性の欠如であった。

有効性の主要評価項目である、治療期 1 における月間 HAE 発作回数（定義は 10 項参照）は表 24 のとおりであり、200 mg Q4W 群及び 600 mg Q4W 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有

²¹⁾ 治療期 2 は少なくとも 44 週間以上とされ、被験者が移行可能な長期投与試験（3002 試験）の開始又は現在の試験が中止されるまで延長された。

²²⁾ 製剤処方 1（100 mg/mL）のバイアル製剤が用いられた。

²³⁾ 治療期 1 の治療（プラセボ Q4W、本剤 75 mg Q4W、本剤 400 mg Q2W）が層別因子とされた。

意な差が認められ、プラセボに対する本剤 200 mg Q4W 投与及び 600 mg Q4W 投与の優越性が検証された。

また、C1-INH HAE (HAE 1型又は 2型) 患者対象の非盲検パート及び nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE) 患者対象の非盲検パートにおける主要評価項目の成績は表 25 のとおりであった。

表 24 治療期 1 における月間 HAE 発作回数 (C1-INH HAE (HAE 1型又は 2型) 患者対象の二重盲検パート、ITT 集団)

	75 mg Q4W 群	200 mg Q4W 群	600 mg Q4W 群	プラセボ群
観察期における月間 HAE 発作回数 (回／月)	6.13±1.76 (9) 6.30 [3.15, 8.40]	5.68±3.71 (8) 5.67 [1.96, 13.6]	3.48±1.52 (7) 2.95 [1.69, 6.27]	5.07±2.42 (8) 4.57 [2.17, 8.45]
治療期における月間 HAE 発作回数 (回／月)	0.48±1.06 (9) 0.00 [0.00, 3.26]	0.05±0.13 (8) 0.00 [0.00, 0.36]	0.35±0.41 (7) 0.34 [0.00, 1.05]	4.24±1.80 (8) 4.61 [1.40, 7.16]
p 値 ^{a)}	—	<0.001	<0.001	—

上段：平均値±標準偏差 (例数)、下段：中央値 [最小値、最大値]、—：未算出

a) 有意水準両側 2.5%、Mann-Whitney 検定、Bonferroni の方法により仮説検定の多重性を調整

表 25 治療期 1 における月間 HAE 発作回数
(C1-INH HAE (HAE 1型又は 2型) 患者又は nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE) 患者対象非盲検パート、ITT 集団)

	C1-INH HAE (HAE 1型又は 2型) 患者	nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE) 患者
	400 mg Q2W 群	600 mg Q4W 群
観察期における月間 HAE 発作回数 (回／月)	3.27±1.43 (6) 3.32 [1.45, 5.07]	2.95±0.99 (6) 3.20 [1.45, 4.35]
治療期における月間 HAE 発作回数 (回／月)	0.14±0.22 (6) 0.00 [0.00, 0.43]	2.60±2.50 (6) 2.46 [0.00, 6.80]

上段：平均値±標準偏差 (例数)、下段：中央値 [最小値、最大値]

治療期 1 における有害事象は、C1-INH HAE (HAE 1型又は 2型) 患者対象の二重盲検パートでは、75 mg Q4W 群 77.8% (7/9 例)、200 mg Q4W 群 87.5% (7/8 例)、600 mg Q4W 群 100% (7/7 例)、プラセボ群 87.5% (7/8 例)、C1-INH HAE (HAE 1型又は 2型) 患者対象の非盲検パートでは、400 mg Q2W 群 66.7% (4/6 例)、nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE) 患者対象の非盲検パートでは、600 mg Q4W 群 66.7% (4/6 例) に認められ、主な事象は表 26 のとおりであった。

死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE) 患者 16.7% (1/6 例 (遺伝性血管浮腫)) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、C1-INH HAE (HAE 1型又は 2型) の二重盲検パートでは、75 mg Q4W 群 22.2% (2/9 例)、200 mg Q4W 群 12.5% (1/8 例)、600 mg Q4W 群 71.4% (5/7 例)、プラセボ群 37.5% (3/8 例)、C1-INH HAE (HAE 1型又は 2型) 患者対象の非盲検パートでは、400 mg Q2W 群 50.0% (3/6 例)、nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE) 患者対象の非盲検パートでは、600 mg Q4W 群 16.7% (1/6 例) に認められた。

表 26 いざれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（治療期 1、安全性解析対象集団）

対象患者	C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型)					nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE)
パート	二重盲検パート				非盲検パート	非盲検パート
事象名	75 mg Q4W 群 (9 例)	200 mg Q4W 群 (8 例)	600 mg Q4W 群 (7 例)	プラセボ群 (8 例)	400 mg Q2W 群 (6 例)	600 mg Q4W 群 (6 例)
上気道感染	2 (22.2)	3 (37.5)	0	2 (25.0)	0	0
上咽頭炎	0	2 (25.0)	1 (14.3)	0	0	1 (16.7)
注射部位紅斑	0	1 (12.5)	1 (14.3)	2 (25.0)	0	0
頭痛	0	1 (12.5)	2 (28.6)	1 (12.5)	2 (33.3)	0
発疹	0	1 (12.5)	2 (28.6)	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	3 (42.9)	0	1 (16.7)	0
胸部不快感	0	0	2 (28.6)	0	0	0
悪心	0	0	1 (14.3)	2 (25.0)	0	1 (16.7)

例数 (%)

MedDRA ver.24.1

治療期 2 における有害事象は、C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者では、200 mg Q4W 投与例 83.3% (30/36 例) 、400 mg Q4W 投与例 66.7% (2/3 例) 、600 mg Q4W 投与例 94.4% (17/18 例) 、本剤投与例 94.7% (36/38) 、nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE) 患者では、600 mg Q4W 群 100% (2/2 例) に認められ、主な事象は表 27 のとおりであった。

死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者の 200 mg Q4W 投与例 2.8% (1/36 例 (憩室穿孔)) 、600 mg Q4W 投与例 5.6% (1/18 例 (喘息)) 、本剤投与例 5.3% (2/38 例 (憩室穿孔、喘息)) に認められたが、いざれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者の 200 mg Q4W 投与例 13.9% (5/36 例) 、600 mg Q4W 投与例 22.2% (4/18 例) 、本剤投与例 21.1% (8/38 例) に認められた。

表 27 いざれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（治療期 2、安全性解析対象集団）

対象患者	C1-INH HAE (HAE 1型又は 2型)				nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE)
事象名	200 mg Q4W 例 (36 例)	400 mg Q4W 例 (3 例)	600 mg Q4W 例 (18 例)	本剤投与例 (38 例)	600 mg Q4W 群 (2 例)
頭痛	6 (16.7)	0	4 (22.2)	9 (23.7)	1 (50.0)
腹痛	5 (13.9)	1 (33.3)	1 (5.6)	7 (18.4)	0
上気道感染	4 (11.1)	0	1 (5.6)	5 (13.2)	0
上咽頭炎	3 (8.3)	0	3 (16.7)	5 (13.2)	0
関節痛	3 (8.3)	0	1 (5.6)	4 (10.5)	0
肩回旋筋腱板症候	3 (8.3)	0	0	3 (7.9)	0
咳嗽	2 (5.6)	0	3 (16.7)	5 (13.2)	0
副鼻腔炎	2 (5.6)	0	2 (11.1)	4 (10.5)	0
歯痛	2 (5.6)	0	2 (11.1)	4 (10.5)	0
背部痛	2 (5.6)	0	2 (11.1)	4 (10.5)	0
尿路感染	2 (5.6)	0	1 (5.6)	3 (7.9)	1 (50.0)
挫傷	2 (5.6)	0	1 (5.6)	3 (7.9)	0
麦粒腫	2 (5.6)	0	0	2 (5.3)	0
上腹部痛	2 (5.6)	0	0	2 (5.3)	0
消化不良	2 (5.6)	0	0	2 (5.3)	1 (50.0)
鼠径ヘルニア	2 (5.6)	0	0	2 (5.3)	0
斜頸	2 (5.6)	0	0	2 (5.3)	0
パートナーの妊娠	2 (5.6)	0	0	2 (5.3)	0
肺炎	1 (2.8)	1 (33.3)	0	2 (5.3)	0
外陰膿真菌感染	1 (2.8)	1 (33.3)	0	2 (5.3)	0
四肢痛	1 (2.8)	0	4 (22.2)	5 (13.2)	0
注射部位紅斑	1 (2.8)	0	3 (16.7)	4 (10.5)	0
恶心	1 (2.8)	0	2 (11.1)	3 (7.9)	0
疲労	1 (2.8)	0	2 (11.1)	3 (7.9)	0
錯覚	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (5.3)	0
喘息	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (5.3)	0
鞄帯捻挫	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (5.3)	0
紅斑	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (5.3)	0
SARS-CoV-2 検査陽性	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (5.3)	0
妊娠	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (5.3)	0
胃炎	0	0	2 (11.1)	2 (5.3)	0
不安	0	0	2 (11.1)	2 (5.3)	0

例数 (%)

MedDRA ver.24.1

有害事象発現時の本剤の用量に基づき集計

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同試験 (CTD 5.3.5.1 : CSL312_3001 試験<2021 年 1 月～2022 年 6 月>)

12 歳以上の C1-INH HAE (HAE 1型又は 2型) 患者（目標症例数 60 例²⁴⁾（本剤群 36 例、プラセボ群 24 例））を対象に、プラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ドイツ等の 7 の国又は地域で実施された。

本試験の主な選択・除外基準は表 28 のとおりであった。

²⁴⁾ 主要評価項目である月間 HAE 発作回数の期待値を本剤群 0.3125 回、プラセボ群 1.3 回と仮定し、本剤群とプラセボ群の割付比を 3:2、有意水準両側 5% の下、検出力を 90% 以上確保できる被験者数として、本剤群 24 例、プラセボ群 16 例と算出された。治療期に青少年患者（12～17 歳）約 5 例を 3:2 の比で本剤群とプラセボ群にランダム化することを目標とし、青少年患者の本試験への組入れ可能性を高め、本試験の治療期完了例 40 例の確保及び安全性情報の充実化を図るために 20 例を追加し、目標症例数は 60 例（本剤群 36 例、プラセボ群 24 例）とされた。

表 28 主な選択・除外基準

選択基準	<p>＜観察期＞</p> <p>① 同意取得時の年齢が 12 歳以上</p> <p>② 以下の基準に合致し、C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) と確定診断された</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HAE (蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非搔痒性の浮腫発作) と一致する病歴の記録がある ・C1-INH タンパク量又は活性が基準値の 50% 以下であることが医療記録に記録されている ・C4 タンパク量が基準値下限未満であることが医療記録に記録されている <p>③ スクリーニング前 3 カ月以内に HAE 発作が 3 回以上 (スクリーニング前 3 カ月以内に HAE 発作の発症抑制薬による治療を受けていた被験者は、HAE 発作の発症抑制薬による治療開始前の連続する 3 カ月間で HAE 発作が 3 回以上) 発現したことが医療記録に記録されている。</p> <p>＜治療期＞</p> <p>① 観察期に 1 カ月以上参加した</p> <p>② 観察期の 1 カ月あたりの HAE 発作回数の平均値が 1 回以上</p> <p>③ 無作為化前に C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量が確認された</p>
	<p>＜観察期＞</p> <p>① 特発性又は後天性の血管性浮腫、蕁麻疹を伴う再発性血管性浮腫、nC1-INH HAE (HAE 3 型) 等のその他の血管性浮腫を合併している</p> <p>② (成人患者のみ) 観察期前 2 週以内に HAE 発作の発症抑制薬による治療 (C1-INH 製剤、アンドロゲン製剤、抗線溶薬又はその他の低分子薬) の投与を受けた (17 歳以下の患者のみ) スクリーニング前に長期的な HAE 発作の発症抑制薬による治療を受けた</p> <p>③ 観察期前 3 カ月以内にラナデルマブ (遺伝子組換え) 等のモノクローナル抗体の投与を受けた</p>

本試験は、観察期（最長 2 カ月）及び治療期（6 カ月間）から構成され、本試験を完了した被験者は、追跡期（2 カ月）又は長期投与試験（3002 試験）へ移行することとされた。観察期に HAE 発作回数が評価され、観察期に少なくとも 2 回の HAE 発作発現を治験責任医師が確認した被験者が治療期に移行可能とされた。

治療期における用法・用量は、本剤²⁵⁾ 200 mg (初回のみ 400 mg) 又はプラセボを月 1 回 6 カ月間皮下投与することと設定された。投与方法のトレーニングを受けた後、最初の 3 回の投与は、試験来院時に被験者又は介護者が、治験責任医師等の管理下で自己投与し、以降は、被験者又は介護者による自己投与が可能とされた。

試験期間を通じて、HAE 発作の発症抑制薬 (C1-INH 製剤、アンドロゲン製剤、抗線溶薬、ダナゾール、ラナデルマブ (遺伝子組換え) 等) の使用は禁止されたが、HAE 急性発作に対する治療薬 (血漿由来又は遺伝子組換え C1-INH 製剤、イカチバント酢酸塩、ecallantide) の使用や侵襲を伴う処置前の HAE 発作の発症抑制薬としての C1-INH 製剤 (静注用) の使用は許容された。

無作為化²⁶⁾された 65 例 (本剤群 39 例、プラセボ群 26 例) が ITT 集団とされ、割付に誤りがあり、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 64 例 (本剤群 39 例、プラセボ群 25 例) が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

中止例は、プラセボ群 12.0% (3/25 例) に認められ、中止理由はいずれも同意撤回であった。

有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 6 例 (本剤群 4 例、プラセボ群 2 例) であり、中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である、治療期における月間 HAE 発作回数は表 29 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

²⁵⁾ 製剤処方 2 (170 mg/mL) の NSD 製剤が用いられた。

²⁶⁾ 観察期 (ベースライン) の月間 HAE 発作回数 (成人のみ: 1~3 回未満/月、3 回以上/月) 及び年齢 (17 歳以下、18 歳以上) が層別因子とされた。

表 29 月間 HAE 発作回数 (有効性解析対象集団)

		本剤群	プラセボ群
全体集団	観察期における月間 HAE 発作回数 (回／月)	3.07±2.05 (39) 2.61 [0.9, 10.1]	2.52±0.94 (25) 2.23 [1.0, 4.3]
	治療期における月間 HAE 発作回数 (回／月)	0.27±0.68 (39) 0.00 [0.0, 3.8]	2.01±1.34 (24) 1.35 [0.2, 4.4]
	p 値 ^{a)}	<0.001	
日本人部分集団	観察期における月間 HAE 発作回数 (回／月)	3.48±0.77 (4) 3.41 [2.6, 4.5]	2.7, 3.3 (2)
	治療期における月間 HAE 発作回数 (回／月)	1.04±1.86 (4) 0.17 [0.0, 3.8]	3.1, 3.4 (2)

上段：平均値±標準偏差（例数）、下段：中央値〔最小値、最大値〕、2 例以下は個別値
治療期が 30 日に満たないプラセボ群 1 例は解析から除外された。

a) 有意水準両側 5%、Wilcoxon の順位和検定

治療期における有害事象は、本剤群 64.1% (25/39 例)、プラセボ群 60.0% (15/25 例) に認められ、主な事象は表 30 のとおりであった。

死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 2.6% (1/39 例 (遺伝性血管浮腫)) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 10.3% (4/39 例)、プラセボ群 12.0% (3/25 例) に認められた。

表 30 2 例以上に発現した有害事象 (治療期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (39例)	プラセボ群 (25例)
上気道感染	4 (10.3)	2 (8.0)
頭痛	3 (7.7)	4 (16.0)
上咽頭炎	3 (7.7)	1 (4.0)
下痢	2 (5.1)	1 (4.0)
背部痛	2 (5.1)	1 (4.0)
消化管感染	2 (5.1)	1 (4.0)
口腔咽頭痛	2 (5.1)	1 (4.0)
結膜炎	2 (5.1)	0
副鼻腔炎	2 (5.1)	0
尿路感染	2 (5.1)	0
腹痛	2 (5.1)	0
視力障害	2 (5.1)	0
注射部位紅斑	1 (2.6)	2 (8.0)
発熱	1 (2.6)	2 (8.0)
COVID-19	0	3 (12.0)
疲労	0	3 (12.0)
恶心	0	2 (8.0)
四肢痛	0	2 (8.0)
例数 (%)		MedDRA ver.25.0

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 100% (4/4 例 (背部痛／結膜炎、上気道感染、非感染性歯肉炎／発熱、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加各 1 例)) 及びプラセボ群 100% (2/2 例 (プロトロンビンフラグメント 1・2 増加／高血圧、発熱／COVID-19 各 1 例)) に認められた。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、本剤群 25.0% (1/4 例 (プロトロンビンフラグメント 1・2 増加)) に認められた。

7.2.2 長期投与試験 (CTD 5.3.5.2 : CSL312_3002 試験<2021年3月～継続中 (2023年2月データカットオフ (全被験者)²⁷⁾、20■年■月データカットオフ (青少年被験者 (12～17歳)のみ)) >)
先行試験 (2001 試験及び 3001 試験) を完了した被験者及び本剤投与歴のない 12 歳以上の C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者の新規参加被験者 (目標症例数 150 例) を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討する非盲検非対照試験が、日本、米国、ドイツ等の 14 の国又は地域で実施された。
本試験の新規参加被験者の主な選択・除外基準は表 31 のとおりであった。

表 31 主な選択・除外基準 (新規参加被験者)

選択基準	<観察期> ① 同意取得時の年齢が 12 歳以上 ② 以下の基準に合致し、C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) と確定診断された ・HAE (蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非搔痒性の浮腫発作) と一致する病歴の記録がある ・C1-INH タンパク量又は活性が基準値の 50% 以下であることが医療記録に記録されている ・C4 タンパク量が基準値下限未満であることが医療記録に記録されている ③ スクリーニング前 3 カ月以内に HAE 発作が 3 回以上 (スクリーニング前 3 カ月以内に HAE 発作の発症抑制薬による治療を受けていた被験者は、HAE 発作の発症抑制薬による治療開始前の連続する 3 カ月間で HAE 発作が 3 回以上) 発現したことが医療記録に記録されている。
	<治療期> ① 観察期に 1 カ月以上参加した ② 観察期の 1 カ月あたりの HAE 発作回数の平均値が 1 回以上 ③ スクリーニングで C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量が確認された
除外基準	<観察期> ① 特発性又は後天性の血管性浮腫、蕁麻疹を伴う再発性血管性浮腫等のその他の血管性浮腫を合併している ② 観察期前 2 週以内の HAE 発作の発症抑制薬による治療 (C1-INH 製剤、アンドロゲン製剤、抗線溶薬又はその他の低分子薬) の投与を受けた ③ 観察期前 3 カ月以内にラナデルマブ (遺伝子組換え) 等のモノクローナル抗体の投与を受けた

本試験は、観察期 (最長 2 カ月 : 新規参加被験者のみ) 、非盲検治療期 (12 カ月以上) 及び追跡期 (2 カ月) から構成され、先行試験を完了した被験者は非盲検治療期に直接移行し、本剤による治療を継続することとされた。新規参加被験者は、観察期に HAE 発作回数が評価され、観察期に少なくとも 2 回の HAE 発作発現を治験責任医師が確認した被験者が非盲検治療期に移行可能とされた。

用法・用量について、先行試験から移行した被験者は、非盲検下で本剤²⁸⁾ 200 mg を月 1 回皮下投与することとされ、新規参加被験者は、非盲検下で本剤 200 mg (初回のみ 400 mg) を月 1 回皮下投与することと設定された。治験責任医師と申請者との協議の上、申請者の承認が得られた場合は、C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者では最大 400 mg、FXII HAE 患者では最大 600 mg まで 200 mg ずつの增量が可能とされた。すべての被験者は、ベースライン時 (非盲検治療期の Day 1) に自己投与に関するトレーニングを受け、3001 試験から移行した被験者及び新規参加被験者は、3 カ月目までは治験実施施設で自己投与し、4 カ月目以降は自宅での自己投与が可能とされた。2001 試験から移行した被験者は、初回に治験実施施設で投与し、以降は自宅での自己投与が可能とされた。

試験期間を通じて、HAE 発作の発症抑制薬 (C1-INH 製剤、アンドロゲン製剤、抗線溶薬、ダナゾール、ラナデルマブ (遺伝子組換え) 等) の使用は禁止されたが、HAE 急性発作に対する治療薬 (血漿由来又は遺伝子組換え C1-INH 製剤、イカチバント酢酸塩、ecallantide) の使用や侵襲を伴う処置前の HAE 発作の発症抑制薬としての C1-INH 製剤 (静注用) の使用は許容された。

²⁷⁾ 3001 試験から移行した本薬群の日本人被験者 4 例及び 3002 試験から参加した日本人新規参加被験者 6 例を含む 100 例以上の被験者が本剤を 1 年以上投与した時点。

²⁸⁾ 製剤処方 2 (170 mg/mL) の NSD 製剤が用いられた。

治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者161例²⁹⁾（C1-INH HAE（HAE1型又は2型）患者159例、FXII HAE患者2例）がATS集団とされ、ATS集団が安全性解析対象集団とされた。

中止例は6.8%（11/161例）に認められ、主な理由は同意撤回1.9%（3/161例）、治験実施施設の閉鎖1.9%（3/161例）等であった。また、非盲検投与期に移行した161例のうち、3例は12カ月以上の投与を受けた後、試験を完了した。

安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団はC1-INH HAE（HAE1型又は2型）患者12例であり、中止例は認められなかった。

有害事象は、C1-INH HAE（HAE1型又は2型）患者83.6%（133/159例）、FXII HAE患者100%（2/2例）に認められ、主な事象は表32のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、C1-INH HAE（HAE1型又は2型）患者1.9%（3/159例）（COVID-192例、遺伝性血管浮腫1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、C1-INH HAE（HAE1型又は2型）患者0.6%（1/159例）に認められた。

副作用は、C1-INH HAE（HAE1型又は2型）患者13.2%（21/159例）に認められた。

表32 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象（ATS集団）

対象患者	C1-INH HAE（HAE1型又は2型）	FXII HAE
事象名	200 mg Q4W群（159例）	200 mg Q4W群（2例）
COVID-19	57（35.8）	1（50.0）
上咽頭炎	27（17.0）	0
インフルエンザ	11（6.9）	0
注射部位紅斑	11（6.9）	0
頭痛	10（6.3）	0
上気道感染	9（5.7）	0
歯痛	6（3.8）	0
背部痛	6（3.8）	0
副鼻腔炎	5（3.1）	0
下痢	5（3.1）	0
咳嗽	5（3.1）	0
失神	0	1（50.0）
例数（%）		MedDRA ver.25.1

日本人部分集団における有害事象は、C1-INH HAE（HAE1型又は2型）患者91.7%（11/12例）に認められ、2例以上に認められた事象は、COVID-19、上咽頭炎各5例、発熱、腹部膨満、背部痛、頭痛各2例であった。

死亡、中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

重篤な有害事象は、C1-INH HAE（HAE1型又は2型）患者8.3%（1/12例）（COVID-19）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

HAEの定義、分類法、診断基準及び治療方針に国内外で大きな違いは認められておらず（Allergy 2022; 77: 1961-90、国内ガイドライン）、HAEの病態生理や臨床像は成人と青少年で類似しているとの報告

²⁹⁾ 2001試験から移行した被験者35例（先行試験の投与群：いずれも本剤投与例）、3001試験から移行した被験者57例（先行試験の投与群：本剤群36例、プラセボ群21例）、新規参加被験者69例。

(Allergy 2017; 72: 300-13) がある。また、日本人及び外国人健康成人被験者を対象とした第I相試験（1003試験）において、本剤の薬物動態に明らかな民族差は認められず、安全性についても日本人と外国人被験者で特段の差異は認められていない（6.2.1.2参照）。

以上の点等から、HAEの主要な病型であるC1-INH HAE（HAE 1型及び2型）の成人及び12歳以上の患者を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした検証的試験である3001試験を国際共同試験として実施し、当該試験成績を中心に臨床データパッケージを構築し、日本人HAE患者における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。また、HAEの稀な病型であるnC1-INH HAE（HAE 3型）について、FXII HAE患者及びPLG HAE患者を2001試験に組み入れ、当該患者に対する有効性及び安全性を確認することとした。

3001試験の有効性評価項目及び用法・用量については、以下のとおり設定することとした。

● 有効性評価項目について

HAEは、HAE発作により患者の日常生活に多大な影響を及ぼし、生命を脅かす状態に至る可能性もある重篤な疾患であり、HAE発作の発症抑制薬による治療の目的は、HAE発作の回数及び重症度を最小限に抑え、疾患負荷を軽減し、患者の生活を正常化することである。本剤のHAE発作の発現に対する抑制効果を評価する指標として、3001試験の主要評価項目は、治療期における月間HAE発作回数（定義は10項参照）と設定した。

● 用法・用量について

外国人HAE患者を対象とした第II相試験（2001試験）において、主要評価項目である治療期1における月間HAE発作回数について、200mg Q4W群及び600mg Q4W群とプラセボ群との各対比比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、2001試験成績を用いて曝露一反応解析を行った結果、本剤200mg（初回のみ400mg）を月1回6カ月間皮下投与することにより70%の被験者で月間HAE発作回数がベースラインから90%以上低下し、200mgを超えて增量しても有効性の更なる向上は得られないと予測されたことから³⁰⁾、3001試験の用法・用量は、本剤200mg（初回のみ400mg）月1回6カ月間皮下投与と設定した。12歳以上の小児に対する用法・用量については、HAEの病態生理や臨床像は成人と青少年で類似している（Pediatr Allergy Immunol 2014; 25: 420-7）こと、及び青少年と成人で本薬の薬物動態は同様であると推測されたことを考慮し、成人と同じ用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、3001試験成績を中心に、提出された臨床データパッケージにより日本人HAE患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、HAEに対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

12歳以上のC1-INH HAE（HAE 1型又は2型）患者を対象とした3001試験において、主要評価項目である治療期における月間HAE発作回数について、本剤群とプラセボ群との対比比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（表29）。

³⁰⁾ 本剤75、100、200、300若しくは600mg（初回は2倍量）又はプラセボを月1回6カ月間皮下投与したとき、投与6カ月時点における月間HAE発作回数（平均値[95%CI]）の予測値は、それぞれ0.88[0.64, 1.3]、0.67[0.50, 0.90]、0.49[0.34, 0.67]、0.47[0.31, 0.66]、0.46[0.29, 0.65]及び5.4[4.7, 6.1]であった。

副次評価項目を含む、主な有効性評価項目（定義は 10 項参照）の成績は表 33 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。3001 試験の治療期における喉頭の HAE 発作回数が少ないため（本剤群：2 回、プラセボ群：7 回）、結果の解釈には注意を要するが、治療期における喉頭の月間 HAE 発作回数はプラセボ群と比較して本剤群で少ない傾向が認められ、喉頭の HAE 発作発現の抑制についても期待できると考える。

3001 試験の日本人部分集団における主要評価項目の結果は表 29、主な有効性評価項目の成績は表 33 のとおりであり、いずれの評価項目においても全体集団と同様に、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。また、各日本人被験者の成績は表 34 のとおりであった。

表 33 主な有効性評価項目（3001 試験、有効性解析対象集団）

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群（39 例）	プラセボ群（25 例）	本剤群（4 例）	プラセボ群（2 例）
観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率 ^{a)}	90.7±22.4 (39)	20.2±42.7 (24)	76.1±41.3 (4)	-15.9, -3.1 (2)
観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数が一定以上減少した被験者の割合				
50%以上減少	94.9 (37/39)	33.3 (8/24)	75.0 (3/4)	0 (0/2)
70%以上減少	92.3 (36/39)	16.7 (4/24)	75.0 (3/4)	0 (0/2)
90%以上減少	74.4 (29/39)	8.3 (2/24)	50.0 (2/4)	0 (0/2)
無発作状態を達成した被験者の割合	61.5 (24/39)	0 (0/24)	50.0 (2/4)	0 (0/2)
要時治療を要した月間 HAE 発作回数（回／月）	0.23±0.66 (39) 0.00 [0.0, 3.8]	1.86±1.41 (24) 1.35 [0.0, 4.4]	1.04±1.86 (4) 0.17 [0.0, 3.8]	3.1, 3.4 (2)
中等度又は重度の月間 HAE 発作回数（回／月）	0.13±0.30 (39) 0.00 [0.0, 1.2]	1.35±1.17 (24) 0.83 [0.0, 4.4]	0.13±0.16 (4) 0.08 [0.0, 0.3]	0.0, 3.1 (2)
喉頭の月間 HAE 発作回数（回／月）	0.01±0.04 (39) 0.00 [0.0, 0.2]	0.07±0.20 (24) 0.00 [0.0, 0.9]	0.00±0.00 (4) 0.00 [0.0, 0.0]	0.2, 0.2 (2)
治療期終了時の SGART が「中等度の改善」又は「著明な改善」であった被験者の割合	81.6 (31/39)	33.3 (8/24)	75.0 (3/4)	0 (0/2)
治療期終了時の AE-QoL 合計スコアのベースラインからの変化量 ^{b)}	-26.5±17.9 (33)	-2.21±19.1 (20)	-31.3±15.4 (4)	-19.1, -16.2 (2)

月間 HAE 発作回数の減少率及び AE-QoL のベースラインからの変化量：平均値±標準偏差（例数）、被験者の割合：%（例数）

月間 HAE 発作回数 上段：平均値±標準偏差（例数）、下段：中央値〔範囲〕、2 例以下の場合は個別値（例数）

治療期が 30 日に満たないプラセボ群 1 例は解析から除外された。

a) (1-治療期の月間 HAE 発作回数（回／月）) / 観察期の月間 HAE 発作回数（回／月）) ×100

b) 18 歳以上の被験者のみ評価

表 34 日本人 C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者における月間 HAE 発作回数（3001 試験、有効性解析対象集団）

年齢／性別	治療群	観察期			治療期		
		発作回数	期間（月）	月間 HAE 発作回数	発作回数	期間（月）	月間 HAE 発作回数
2 歳／男性	本剤群	4	1.2	3.3	2	5.9	0.3
4 歳／男性 ^{a)}	本剤群	3	1.1	2.6	0	6.0	0
4 歳／女性 ^{a)}	本剤群	5	1.1	4.5	23	6.0	3.8
6 歳／女性	本剤群	5	1.4	3.5	0	6.0	0
5 歳／男性 ^{a)}	プラセボ群	3	1.1	2.7	18	5.8	3.1
4 歳／女性	プラセボ群	6	1.8	3.3	20	5.9	3.4

a) 自己投与実施例

本剤長期投与時の有効性について、先行試験（2001 試験及び 3001 試験）から移行した被験者及び新たに試験に組み入れられた C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者を対象とした 3002 試験（2023 年 2 月データカットオフ）の ATS 集団における投与期間別の月間 HAE 発作回数及び無発作状態を達成した被験者の割合は表 35 のとおりであり、いずれの患者集団においても、本剤の有効性は投与期間を通じて維持された。

表 35 投与期間別の月間 HAE 発作回数（回／月）及び無発作状態を達成した被験者の割合（3002 試験、ATS 集団）

患者集団／投与期間	0～1 カ月	1～3 カ月	4～6 カ月	7～9 カ月	10～12 カ月
全体集団					
新規参加被験者 ^{a)}	0.38±0.93 (69) 78.3 (54/69)	0.32±0.71 (69) 68.1 (47/69)	0.21±0.52 (69) 72.5 (50/69)	0.20±0.51 (63) 77.8 (49/63)	0.17±0.44 (59) 81.4 (48/59)
先行試験から移行した被験者 ^{b)}	0.07±0.33 (92) 94.6 (87/92)	0.13±0.41 (92) 81.5 (75/92)	0.09±0.32 (92) 84.8 (78/92)	0.12±0.33 (90) 81.1 (73/90)	0.12±0.41 (89) 86.5 (77/89)
プラセボ群からの切替え例 ^{b)}	0.09±0.43 (21) 95.2 (20/21)	0.19±0.67 (21) 85.7 (18/21)	0.13±0.22 (21) 71.4 (15/21)	0.21±0.46 (21) 66.7 (14/21)	0.26±0.65 (20) 80.0 (16/20)
本剤継続投与例 ^{b)}	0.07±0.30 (71) 94.4 (67/71)	0.11±0.30 (71) 80.3 (57/71)	0.08±0.35 (71) 88.7 (63/71)	0.09±0.29 (69) 85.5 (59/69)	0.08±0.31 (69) 88.4 (61/69)
3001 試験の本剤群からの継続投与例 (本剤 200 mg 継続投与例) ^{b)}	0.05±0.33 (36) 97.2 (35/36)	0.12±0.38 (36) 83.3 (30/36)	0.12±0.46 (36) 86.1 (31/36)	0.11±0.28 (34) 82.4 (28/34)	0.05±0.16 (34) 88.2 (30/34)
日本人部分集団					
新規参加被験者 ^{a)}	0.82±0.74 (6) 33.3 (2/6)	0.78±0.75 (6) 33.3 (2/6)	0.50±0.55 (6) 50.0 (3/6)	0.61±0.49 (6) 33.3 (2/6)	0.33±0.52 (6) 66.7 (4/6)
先行試験から移行した被験者 ^{b)}	0.65±1.01 (6) 66.7 (4/6)	0.84±1.33 (6) 66.7 (4/6)	0.56±1.05 (6) 50.0 (3/6)	0.78±0.78 (6) 33.3 (2/6)	0.74±1.03 (6) 50.0 (3/6)
プラセボ群からの切替え例 ^{b)}	0.0, 2.0 (2) 50.0 (1/2)	0.0, 3.0 (2) 50.0 (1/2)	0.3, 0.3 (2) 0 (0/2)	0.7, 2.0 (2) 0 (0/2)	1.1, 2.6 (2) 0 (0/2)
本剤継続投与例 ^{b)}	0.49±0.98 (4) 75.0 (3/4)	0.50±1.00 (4) 75.0 (3/4)	0.67±1.34 (4) 75.0 (3/4)	0.50±0.64 (4) 50.0 (2/4)	0.19±0.38 (4) 75.0 (3/4)
3001 試験の本剤群からの継続投与例 (本剤 200 mg 継続投与例) ^{b)}	0.49±0.98 (4) 75.0 (3/4)	0.50±1.00 (4) 75.0 (3/4)	0.67±1.34 (4) 75.0 (3/4)	0.50±0.64 (4) 50.0 (2/4)	0.19±0.38 (4) 75.0 (3/4)

上段：月間 HAE 発作回数（平均値±標準偏差（例数））、下段：無発作状態を達成した被験者の割合（%（例数））、2 例以下の場合は個別値（例数）

a) 本剤 200 mg（初回のみ 400 mg）月 1 回皮下投与、b) 本剤 200 mg 月 1 回皮下投与

3001 試験における患者背景別の治療期の月間 HAE 発作回数の成績は表 36 のとおりであり、一部の集団では例数が限られていることから結果の解釈には注意を要するが、年齢（青少年部分集団（12～17 歳）／成人部分集団（18 歳以上））を含め、各部分集団における月間 HAE 発作回数に明確な差異は認められず、本剤の有効性に明らかに影響を及ぼす背景因子は特定されなかった。

また、3002 試験の ATS 集団の青少年部分集団（12～17 歳）10 例について、データカットオフ時点における治療期の月間 HAE 発作回数及び観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率³¹⁾はそれぞれ 0.09±0.13 回／月及び 91.5±11.9% であり、成人部分集団（18 歳以上）151 例（0.16±0.38 回／月及び 94.9±12.0%）と明らかな違いは認められなかった。

³¹⁾ 先行試験から移行した被験者では先行試験の観察期を、新規参加被験者では 3002 試験の観察期を用いて算出された。

表 36 3001 試験における患者背景別の治療期の月間 HAE 発作回数（回／月）（有効性解析対象集団）

患者背景		本剤群（39 例）	プラセボ群（25 例）
性別	男性	0.09±0.12 (15)	2.15±1.55 (10)
	女性	0.38±0.85 (24)	1.90±1.22 (14)
年齢	青少年部分集団（12～17 歳）	0.35±0.60 (4)	1.2, 0.2 (2)
	18～64 歳	0.31±0.76 (29)	2.13±1.33 (22)
	65 歳以上	0.03±0.07 (6)	-(0)
	成人部分集団（18 歳以上）	0.26±0.70 (35)	2.13±1.33 (22)
人種	日本人	1.04±1.86 (4)	3.1, 3.4 (2)
	その他	0.18±0.37 (35)	1.89±1.35 (22)
体重	65 kg 未満	0.16±0.41 (9)	1.64±1.28 (10)
	65 以上 75 kg 未満	0.69±1.54 (6)	-(0)
	75 kg 以上	0.21±0.38 (24)	2.27±1.37 (14)
観察期の発作頻度	1～3 回未満／月	0.12±0.32 (16)	1.21±0.91 (10)
	3 回以上／月	0.38±0.84 (23)	2.57±1.33 (14)
HAE 型	HAE 1 型	0.27±0.70 (34)	1.96±1.40 (21)
	HAE 2 型	0.30±0.67 (5)	2.34±0.91 (3)
スクリーニング前 3 カ月以内の HAE 発作発症抑制薬投与	有	0.43±1.03 (14)	2.69±1.65 (6)
	無	0.18±0.38 (25)	1.78±1.19 (18)
スクリーニング前 3 カ月以内に用いた HAE 発作発症抑制薬	ベロトラルスタット塩酸塩	0.07±0.15 (5)	0.2, 4.2 (2)
	C1-INH	0.31±0.44 (6)	1.2, 3.3 (2)
	ダナゾール	0 (1)	4.2 (1)
	トラネキサム酸	0, 3.8 (2)	3.1 (1)
喉頭 HAE 発作歴	有	0.36±0.89 (21)	1.95±1.40 (16)
	無	0.16±0.30 (18)	2.13±1.30 (8)
HAE の家族歴	有	0.19±0.38 (34)	2.03±1.39 (22)
	無	0.80±1.69 (5)	1.2, 2.3 (2)

平均値±標準偏差（例数）、2 例以下の場合は個別値（例数）

2001 試験において、nC1-INH HAE（HAE 3 型）で知られている遺伝子変異のうち、FXII 又は PLG 遺伝子に変異を有する患者 6 例（FXII HAE 患者及び PLG HAE 患者各 3 例）が非盲検パートに組み入れられ、本剤 600 mg を Q4W（初回に 300 mg を静脈内投与）で皮下投与を受けた。nC1-INH HAE（FXII HAE 又は PLG HAE）患者における有効性の成績は表 25 及び表 37 のとおりであり、nC1-INH HAE（FXII HAE 又は PLG HAE）患者 6 例のうち、FXII HAE 患者 2 例は 2001 試験の試験期間を通じて月間 HAE 発作回数の減少を認め、本剤 200 mg 月 1 回皮下投与に切り替えて投与を継続した 3002 試験においても、18 カ月の治療期間中にいずれの症例も HAE 発作の発現は認めなかった。PLG HAE 患者 2 例では、2001 試験の治療期 1 において月間 HAE 発作回数の増加を認め、当該傾向の明らかな要因は不明であったが、残りの 1 例では、本剤投与により観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少傾向が認められた。本薬の作用機序を考慮すると、nC1-INH HAE（HAE 3 型）患者においても、FXII の過剰な活性化が生じている場合や血管浮腫の形成にカリクレインーキニン経路が関与している場合には、本剤の有効性は期待できると考える。

表 37 nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE) 患者における月間 HAE 発作回数 (2001 試験/3002 試験)

年齢／性別	遺伝子変異	観察期の月間 HAE 発作回数	2001 試験			3002 試験		
			本剤 600 mg Q4W (初回に 300 mg を静脈内投与)			本剤 200 mg 月 1 回		
			治療期 1		治療期 2		治療期	
月間 HAE 発作回数	観察期に対する月間 HAE 発作減少率	月間 HAE 発作回数	観察期に対する月間 HAE 発作減少率	月間 HAE 発作回数	観察期に対する月間 HAE 発作減少率	月間 HAE 発作回数	観察期に対する月間 HAE 発作減少率	
3 歳／女性	FXII HAE	3.24	0.36	89%	0.05 ^{a)}	98%	0 ^{b)}	100%
4 歳／女性	FXII HAE	3.2	0	100%	0.17 ^{c)}	95%	0 ^{d)}	100%
3 歳／女性	FXII HAE	4.35	3.51	19%	—	—	—	—
3 歳／女性	PLG HAE	2.28	6.8	-198%	—	—	—	—
5 歳／女性	PLG HAE	1.45	3.17	-119%	—	—	—	—
4 歳／女性	PLG HAE	3.2	1.75	45%	—	—	—	—

– : 治療期 2 には移行しなかった。a) 治療期間 : 20.3 カ月、b) 治療期間 : 18.1 カ月、c) 治療期間 : 17.5 カ月、d) 治療期間 : 18.2 カ月

機構は、以下のように考える。

3001 試験において、主要評価項目である治療期における月間 HAE 発作回数について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され、その他の有効性評価項目及び患者背景別の成績においても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められていることから、12 歳以上のお小児及び成人の C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。日本人部分集団についても全体集団と同様の傾向が認められており、日本人 C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。nC1-INH HAE (HAE 3 型) については、患者数が限られており、また、遺伝的背景や病態生理に関する情報は少なく現時点では明らかにされていない点が多いことから評価に限界はあるものの、2001 試験及び本剤 200 mg 月 1 回投与に切り替えて実施された 3002 試験において一部の被験者で本剤投与による有効性が示唆されていること、並びに本剤の作用機序を踏まえると、FXII の過剰な活性化が生じている場合や、血管浮腫の形成にカリクレインーキニン経路が関与している場合には、nC1-INH HAE (HAE 3 型) 患者に対しても C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者と同じ用法・用量で本剤が効果を示す可能性はあると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、HAE 患者における本剤の安全性について、3001 試験の成績、HAE 患者を対象とした臨床試験 3 試験 (2001 試験、3001 試験及び 3002 試験) の併合データ (以下、「3 試験併合集団」) を用いた解析結果等に基づき、以下のように説明している。

3001 試験における本剤の安全性の概要は表 38 のとおりであり、死亡及び中止に至った有害事象は認められず、有害事象及び副作用の発現割合に本剤群とプラセボ群で明らかな違いは認められなかった。重篤な有害事象は本剤群 2.6% (1/39 例 (遺伝性血管浮腫)) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。また、全体集団と日本人部分集団の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

3 試験併合集団における本剤の安全性の概要は表 39、主な有害事象の発現状況は表 40 のとおりであり、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象が本剤 200 mg 投与例のみに認められた点を除き、本剤 200 mg 投与例とプラセボ投与例で有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 200 mg 投与例 3.0% (5/166 例 (遺伝性血管浮腫、COVID-19 各 2 例、憩室穿孔 1 例)) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。試験中止に至った有害事象は

本剤 200 mg 投与例 0.6% (1/166 例 (注射部位刺激感)) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかつた。転帰は回復であった。

また、臨床試験に組み入れられた日本人被験者数は限られているものの、全体集団と日本人部分集団における有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかつた。

表 38 本剤の安全性の概要 (3001 試験、安全性解析対象集団)

集団	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
投与群	39	25	4	2
例数				
全有害事象	25 (64.1)	15 (60.0)	4 (100)	2 (100)
重篤な有害事象	1 (2.6)	0	0	0
死亡	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0
副作用	4 (10.3)	3 (12.0)	1 (25.0)	0
例数 (%)				MedDRA ver.25.0

表 39 本剤の安全性の概要 (3 試験併合集団、安全性解析対象集団)

集団	全体集団		日本人部分集団	
	本剤 200 mg 投与例 ^{a)}	プラセボ投与例	本剤 200 mg 投与例 ^{a)}	プラセボ投与例
投与例	166	33	12	2
例数				
総曝露期間 (人・年)	262.7	13.6	13.7	1.0
全有害事象	143 (86.1) 2.88	21 (63.6) 4.84	11 (91.7) 5.53	2 (100) 4.09
重篤な有害事象	5 (3.0) 0.019	0	1 (8.3) 0.073	0
死亡	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	1 (0.6) 0.004	0	0	0
副作用	29 (17.5) 0.270	5 (15.2) 0.587	1 (8.3) 0.073	0

上段：例数 (%) 、下段：総曝露期間で調整した人・年当たりの発現件数

MedDRA ver.25.1

2001 試験において初回用量を静脈内投与後、初回皮下投与までの間に発現した有害事象は除く

a) 本剤 200 mg Q4W 又は月 1 回投与を受けた被験者 (本剤各用量 (75、400 及び 600 mg) 又はプラセボからの切替え例を含む)。

表 40 主な有害事象^{a)} (3 試験併合集団、安全性解析対象集団)

集団	全体集団		日本人部分集団	
	本剤 200 mg 投与例 ^{b)}	プラセボ投与例	本剤 200 mg 投与例 ^{b)}	プラセボ投与例
投与例	166	33	12	2
例数				
総曝露期間 (人・年)	262.7	13.6	13.7	1.0
COVID-19	59 (35.5) 0.232	3 (9.1) 0.220	5 (41.7) 0.364	1 (50.0) 1.023
上咽頭炎	30 (18.1) 0.167	1 (3.0) 0.073	5 (41.7) 0.437	0
頭痛	19 (11.4) 0.141	4 (12.1) 0.293	2 (16.7) 0.146	0
上気道感染	17 (10.2) 0.084	4 (12.1) 0.293	1 (8.3) 0.073	0
注射部位紅斑	13 (7.8) 0.065	4 (12.1) 0.293	0	0
背部痛	9 (5.4) 0.042	2 (6.1) 0.147	3 (25.0) 0.218	0
発熱	5 (3.0) 0.023	2 (6.1) 0.147	3 (25.0) 0.291	1 (50.0) 1.023
腹部膨満	4 (2.4) 0.030	1 (3.0) 0.073	2 (16.7) 0.291	0

上段：例数 (%) 、下段：総曝露期間で調整した人・年当たりの発現件数

MedDRA ver.25.1

2001 試験において初回用量を静脈内投与後、初回皮下投与までの間に発現した有害事象は除く

a) 全体集団：いずれかの群で 10% 以上、日本人部分集団：いずれかの群で 2 例以上

b) 本剤 200 mg Q4W 又は月 1 回投与を受けた被験者 (本剤各用量 (75、400 及び 600 mg) 又はプラセボからの切替え例を含む)。

青少年部分集団（12～17歳）における安全性について、3002試験（青少年被験者では20■年■月データカットオフ）のATS集団の青少年部分集団（12～17歳）では、データカットオフ時点（曝露期間〔中央値〔範囲〕〕：14.4〔8.9, 22.9〕カ月）において、有害事象は7/10例に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。青少年部分集団（12～17歳）における検討例数は限られているものの、青少年部分集団（12～17歳）において明らかな安全性上の懸念は認められなかった。

nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE) 患者における安全性について、2001試験及び3002試験（2023年2月データカットオフ）において有害事象は5/6例に認められ、うち1例に認められた注射部位反応は治験薬との因果関係は否定されなかったものの、軽度であり転帰は回復であった。また、重篤な有害事象が FXII HAE 患者1例（遺伝性血管浮腫）に認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。以上より、nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE) 患者において安全性上の特段の懸念は認められていないと考える。

機構は、本剤の薬理作用、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、以下に示す事象について重点的に検討を行った。

7.R.3.2 過敏症関連事象及び注射部位反応関連事象

申請者は、本剤投与時の過敏症関連事象及び注射部位反応関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

3試験併合集団における過敏症関連事象及び注射部位反応の発現状況は表41のとおりであった。

過敏症関連事象の発現率はプラセボ投与例と比較して本剤 200 mg 投与例で高い傾向が認められ、本剤 200 mg 投与例のみで因果関係が否定できない事象（注射部位蕁麻疹2例、紅斑、斑状丘疹状皮疹、皮膚炎各1例）が認められたものの、いずれも非重篤であった。

注射部位反応関連事象の発現率は、本剤 200 mg 投与例とプラセボ投与例で明らかな違いは認められず、重篤な注射部位反応関連事象の発現も認められなかった。

また、全体集団と日本人部分集団における過敏症関連事象及び注射部位反応関連事象の発現状況に特段の違いは認められなかった。

表 41 過敏症関連事象及び注射部位反応関連事象の発現状況（3 試験併合集団、安全性解析対象集団）

集団	全体集団		日本人部分集団	
投与例	本剤 200 mg 投与例 ^{a)}	プラセボ投与例	本剤 200 mg 投与例 ^{a)}	プラセボ投与例
例数	166	33	12	2
総曝露期間（人・年）	262.7	13.6	13.7	1.0
過敏症関連事象 ^{b)}				
有害事象	33 (19.9) 0.232	1 (3.0) 0.073	5 (41.7) 0.510	0
副作用	5 (3.0) 0.046	0	0	0
うち重篤な有害事象	0	0	0	0
注射部位反応関連事象 ^{c)}				
有害事象	23 (13.9) 0.194	5 (15.2) 0.440	2 (16.7) 0.146	0
副作用	18 (10.8) 0.167	4 (12.1) 0.367	0	0
うち重篤な有害事象	0	0	0	0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した人・年当たりの発現件数

MedDRA ver. 25.1

2001 試験において初回用量を静脈内投与後、初回皮下投与までの間に発現した有害事象は除く

a) 本剤 200 mg Q4W 又は月 1 回投与を受けた被験者（本剤各用量（75、400 及び 600 mg）又はプラセボからの切替え例を含む）。

b) 過敏症（SMQ）（広域）、アナフィラキシー反応（SMQ）（広域）、アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（SMQ）（広域）

c) 次の基本語を注射部位反応関連事象として定義した。注射部位内出血、注射部位紅斑、注射部位血腫、注射部位刺激感、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位反応、注射部位腫脹、注射部位尋麻疹、ワクチン接種部位疼痛、ワクチン接種部位反応、ワクチン接種部位腫脹

以上より、現時点では本剤投与によりアナフィラキシーを含む重篤な過敏症の発現は認められていないものの、モノクローナル抗体の投与にはアナフィラキシーを含む重篤な過敏症のリスクを伴う可能性は否定できないことから、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症を重要な潜在的リスクに設定するとともに、当該リスクについて添付文書等において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

臨床試験においてアナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応の発現は認められていないものの、一般に抗体医薬品等のタンパク質を有効成分とする製剤はアナフィラキシーを含む重篤な過敏症を引き起こす可能性がある。臨床試験においてプラセボ群と比較して本剤群で過敏症関連事象の発現が高い傾向が認められていることも考慮すると、アナフィラキシー等の重篤な過敏症を添付文書の重大な副作用の項において注意喚起するとともに、医薬品リスク管理計画における重要な特定されたリスクとして設定した上で、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場に適切に提供する必要がある。

7.R.3.3 血液凝固関連事象

申請者は、本剤投与時の血液凝固関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

FXII は FXI を介してフィブリリン形成に関与することが知られており、また、本薬のラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において APTT の延長が認められている（3.R.2、5.2 及び 5.R 参照）ため、血液凝固関連事象について検討を行った。3 試験併合集団における出血事象及び血栓塞栓事象の発現状況は表 42 のとおりであった。

出血事象の発現率に本剤 200 mg 投与例とプラセボ投与例で明らかな違いは認められず、認められた事象は、いずれも非重篤であった。治験薬との因果関係が否定できない出血事象は 4 例（注射部位内出血 2 例、挫傷、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加各 1 例）に認められたが、いずれも軽度であった。HAE 患者を対象とした臨床試験（2001 試験、3001 試験及び 3002 試験）の一部の被験者では、本薬

投与後に APTT 延長が認められた（2001 試験：16 例、3001 試験：3 例、3002 試験：13 例）。このうち 3 例に出血事象（注射部位内出血、鼻出血、血尿各 1 例）の発現が認められ³²⁾、注射部位内出血については治験薬との因果関係は否定されなかったものの、注射部位反応と考えられた。その他、PT 等の他の凝固パラメータの異常を伴う被験者も認められたものの、異常出血又は出血の臨床症状を伴わなかった。

血栓塞栓事象は、本剤 200 mg 投与例 1 例（血管穿刺部位血栓）に認められたが、当該事象は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

また、全体集団と日本人部分集団における出血事象及び血栓塞栓事象の発現状況に特段の違いは認められなかった。

表 42 出血事象及び血栓塞栓事象の発現状況（3 試験併合集団、安全性解析対象集団）

集団	全体集団		日本人部分集団	
投与例	本剤 200 mg 投与例 ^{a)}	プラセボ投与例	本剤 200 mg 投与例 ^{a)}	プラセボ投与例
例数	166	33	12	2
総曝露期間（人・年）	262.7	13.6	13.7	1.0
出血事象 ^{b)}				
有害事象	17 (10.2) 0.080	3 (9.1) 0.220	2 (16.7) 0.146	1 (50.0) 1.023
副作用	4 (2.4) 0.019	0	1 (8.3) 0.073	0
うち重篤な有害事象	0	0	0	0
血栓塞栓事象 ^{c)}				
有害事象	1 (0.6) 0.004	0	0	0
副作用	0	0	0	0
うち重篤な有害事象	0	0	0	0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した人・年当たりの発現件数

MedDRA ver. 25.1

2001 試験において初回用量を静脈内投与後、初回皮下投与までの間に発現した有害事象は除く

a) 本剤 200 mg Q4W 又は月 1 回投与を受けた被験者（本剤各用量（75、400 及び 600 mg）又はプラセボからの切替え例を含む）。

b) 出血（SMQ）（狭域）

c) 塞栓および血栓（SMQ）（狭域）

以上の成績、及び非臨床試験において FXIIa の阻害は止血作用を損なうことなく、FXII の寄与が考えられる血栓形成を抑制することを示唆する結果が得られていること（3.2 参照）等も踏まえると、本剤投与による血液凝固関連事象の発現リスクは低いと考えるものの、本剤の作用機序、非臨床試験及び臨床試験成績を踏まえ、本剤投与により APTT が延長する可能性について添付文書で情報提供する。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている臨床試験成績から、血栓塞栓事象に関する懸念は低いとの申請者の説明は理解可能である。一方、出血事象について、本剤投与時に重大な出血をきたした症例は認められていないものの、本剤投与により出血を伴う APTT 延長や PT 等の他の凝固パラメータの変動も認められているこ

³²⁾ 2001 試験の 3 例に APTT 延長と出血事象の発現が認められた。

【注射部位内出血発現症例】

治療期 1 及び治療期 2 に本剤 600 mg を Q4W で投与、治験実施計画書第 2 版（2020 年 3 月 20 日改訂）以降は、本剤 200 mg を Q4W で投与され、投与 595 日（200 mg の投与と同日）に注射部位内出血の発現を認めた。当該被験者は複数の来院時において APTT 延長（47.5～105.9 秒）が認められたが、出血事象発現時には APTT の延長は認められなかった。

【鼻出血発現症例】

治療期 1 にプラセボ、治療期 2 に本剤 600 mg を Q4W で皮下投与され、投与 206 日（600 mg の投与 3 日後）に鼻出血の発現を認め、翌日の臨床検査において 160 秒超の APTT 延長が認められた。PT 等の他の出血関連の凝固パラメータは基準値の範囲内であった。

【血尿発現症例】

治療期 1 に本剤 600 mg を Q4W で皮下投与され、投与 38 日（600 mg の投与と同日）及び投与 74 日（600 mg の投与 10 日後）に血尿の発現を認め、投与 35 日及び投与 63 日の臨床検査においてそれぞれ 45 秒及び 51.2 秒の APTT 延長が認められた。PT 等の他の出血関連の凝固パラメータは基準値の範囲内であった。

とを踏まえ、添付文書において本剤投与時の APTT 延長に関する情報提供を行うとともに、医薬品リスク管理計画における重要な潜在的リスクとして出血を設定し、出血関連事象については製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ速やかに提供する必要があると考える。

機構は、7.R.3.1～7.R.3.3 における検討より、本剤の安全性について、以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、HAE 患者において、本剤投与による安全性上の重大な懸念及び日本人 HAE 患者で特有の事象は示唆されておらず、認められた有害事象は適切な安全対策の実施により管理可能である。

以上の 7.R.3 に記載した機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、HAE 治療における本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

3001 試験から得られた本剤の C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者に対する有効性及び安全性の成績に加え、2001 試験及び 3002 試験において検討例数は限られているものの、nC1-INH HAE (FXII HAE 又は PLG HAE) に対する本剤の有効性を示唆する成績が得られていること (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、並びに本邦における現在の HAE 治療の治療体系 (1 参照) を踏まえると、本剤は HAE 患者の長期的な発作管理薬の一つになり得、また、HAE の病型によらずに使用可能と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績等に基づく本剤の有効性 (7.R.2 参照) 及び安全性 (7.R.3 参照) を踏まえると、本剤は既承認の長期的な HAE 発作の発症抑制薬と同様に、病型によらず、長期的な HAE 発作の発症抑制に対する治療選択肢の一つになり得る。なお、nC1-INH HAE (HAE 3 型) の遺伝的背景や病態生理の解明は途上にあり、FXII、PLG 等、原因遺伝子が特定されている場合においても詳細な発症メカニズムが明らかにされていない点が多いことを踏まえ、nC1-INH HAE (HAE 3 型) 患者に対する本剤の使用の適否については、臨床試験成績に加え、本剤の作用機序、nC1-INH HAE (HAE 3 型) に関する最新の知見等を考慮した上で慎重に判断するとともに、患者の経過を慎重に観察する必要がある。したがって、現在までに得られている臨床成績等の情報については臨床現場に適切に情報提供するとともに、本剤の使用の適否を判断する上で有用な情報の収集を継続して行い、新たな知見が得られた場合には臨床現場に適宜情報提供することが重要である。

以上を踏まえ、本剤の効能・効果は、臨床的位置付けが同様の既承認の HAE 発作の発症抑制薬と同様に、「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」と整備することが適切と判断した。

また、本剤は長期的な HAE 発作の発症抑制を目的に投与される薬剤であること並びに本剤は臨床試験において、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する有効性及び安全性は検討されていないことを踏まえ、本剤の適正使用に当たって、既承認の長期的な HAE 発作の発症抑制薬と同様に、以下に示す注意喚起を行う必要がある。

なお、本剤投与下においても急性発作は生じうことから、急性発作に対する HAE 発作治療薬による適切な処置ができる体制を整えておくことが必要である。

＜効能・効果＞

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

＜効能・効果に関する注意＞

臨床試験において、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する有効性及び安全性は検討されていない。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえ、本剤の成人及び 12 歳以上の小児の HAE 患者に対する用法・用量を申請のとおり、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ガラダシマブ（遺伝子組換え）として初回に 400 mg を皮下投与し、以降は 200 mg を月 1 回皮下投与する。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 自己投与について

申請者は、日本人 HAE 患者における本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、3001 試験の日本人 HAE 患者の成績から、以下のように説明している。

3001 試験では、トレーニングを受けた後、被験者又は介護者による自己投与が可能とされ（7.2.1 参照）、本剤群の日本人被験者 4 例のうち 2 例において自己投与が行われた。日本人被験者における有効性の成績は表 34 のとおりであり、自己投与の有無別の有効性に明らかな違いは認められていない。また 3001 試験の日本人被験者の本剤群（4 例）における安全性の成績は 7.2.1 のとおりであり、自己投与に関する有害事象は認められなかった。

以上より、日本人 HAE 患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性に特段の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

日本人 HAE 患者における本剤の自己投与の経験は限られているものの、臨床試験において HAE 患者における自己投与時の有効性及び安全性について現時点で特段の問題は示唆されていないと判断した。自己投与については、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者に対して十分な教育訓練を実施するとともに、患者が本剤投与によるリスクと対処法を理解し、確実に投与できると確認された場合に実施することが適切である。また、過敏症等の本剤の副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となった場合には、直ちに自己投与を中止するとともに、医師の管理下で適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、臨床試験成績からは本剤の安全性は許容可能と考えるが、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応及び出血関連事象の発現状況を含めた、使用実態下における本剤投与時の安全性等について、製造販売後の調査等において引き続き検討し、得られた情報を速やかに医療現場に提供することが適切と判断した。

また、臨床現場において nC1-INH HAE (HAE 3型) 患者に対する本剤の使用の適否を判断することが可能となるよう、現在までに得られている成績、nC1-INH HAE (HAE 3型) 患者の病態生理に関する最新の知見等を適切に臨床現場に情報提供するとともに、製造販売後においても本剤の適正使用に際して有用な情報の収集を継続して行い、新たな知見が得られた場合には臨床現場に適宜情報提供を行い、本剤の適正使用を促す必要がある。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また、製造販売後の調査等において、使用実態下での安全性等について、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

臨床試験における有効性評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
治療期／観察期の月間 HAE 発作回数	治療期／観察期における月あたりの治験責任医師が確認した HAE 発作回数： 治験責任医師が確認した HAE 発作回数／被験者の評価期間 (day) ×30.4375
観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率	(1－治療期の月間 HAE 発作回数 (回／月) / 観察期の月間 HAE 発作回数 (回／月)) ×100
無発作状態を達成した被験者の割合	治療期における治験責任医師が確認した HAE 発作を発現しなかった被験者の割合
中等度又は重度の HAE 発作回数 (回／月)	治療期における月あたりの治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作回数 中等度：HAE 発作により日常生活が困難になる／日常生活に何らかの援助を必要とする／発作治療のために HAE の要時治療が必要となる可能性がある 重 度：HAE 発作により日常生活が著しく制限される／救急への搬入や入院を含め医療援助や介入が必要とされる／HAE 発作の治療のために HAE の要時治療が使われた
SGART	被験者による治療反応性の全般的評価。改善なし、ごくわずかな改善、軽度の改善、中等度の改善、著明な改善の 5 段階で治療反応を評価する。スコアが高値ほど、治療反応性が良好であることを示す。
AE-QoL 合計スコア	被験者により評価される血管性浮腫に特化した QOL 質問票。17 項目の質問票を 0 (一度もなかった)、1 (まれに)、2 (ときどき)、3 (しばしば)、4 (頻繁に) の 5 段階で評価し、総スコア及び 4 つの領域スコア (機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養) を算出したもの。スコアが低値ほど、コントロールが良好であることを示す。(スコア範囲は 0～100)

また、7.R.3 に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
出血事象	出血 (SMQ) (狭域)
血栓塞栓事象	塞栓および血栓 (SMQ) (狭域)
過敏症関連事象	過敏症 (SMQ) (広域)、アナフィラキシー反応 (SMQ) (広域)、アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態 (SMQ) (広域)
注射部位反応関連事象	注射部位反応関連事象として定義した。注射部位内出血、注射部位紅斑、注射部位血腫、注射部位刺激感、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位反応、注射部位腫脹、注射部位尋麻疹、ワクチン接種部位疼痛、ワクチン接種部位反応、ワクチン接種部位腫脹

以上

審査報告（2）

令和7年1月8日

申請品目

[販売名] アナエブリ皮下注 200 mg ペン
[一般名] ガラダシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] CSL ベーリング株式会社
[申請年月日] 令和6年2月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項並びに医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量並びに製造販売後の検討事項に関する機構の判断は支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 提出された臨床試験成績に基づき、本剤の効能・効果を、既承認の HAE 発作の発症抑制薬と同様に、「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」と設定することは可能と考えるもの、nC1-INH HAE（HAE 3型）については臨床試験での患者数が限られており、評価に限界がある。
- 製造販売後も引き続き nC1-INH HAE（HAE 3型）に対する本剤の有効性及び安全性に関する情報を収集し、得られた情報を基に追加の安全対策の必要性について検討する必要がある。
- nC1-INH HAE（HAE 3型）の病態生理に係る最新の知見も踏まえ、nC1-INH HAE（HAE 3型）に対する本剤投与に当たり有用な情報を医療現場に提供することが重要である。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、以下の点に対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

- 臨床現場において nC1-INH HAE（HAE 3型）患者に対する本剤の使用の適否を適切に判断することができるよう、現在までに得られている臨床試験成績及び nC1-INH HAE（HAE 3型）患者の病態生理に関する最新の知見を、情報提供資材等を用いて適切に臨床現場に情報提供すること。
- 製造販売後において、nC1-INH HAE（HAE 3型）患者に対する本剤投与時の情報や HAE 3型の病態生理に関する最新の知見等、本剤の適正使用に資する情報の収集を継続して行い、新たな知見が得られた場合には、追加の安全対策の必要性を検討の上、臨床現場に適切に情報提供すること。

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 43 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 44 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 43 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・アナフィラキシーを含む重篤な過敏症	・出血 ・免疫原性	該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 44 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	該当なし	・市販直後調査による情報提供

申請者は、表 45 のとおり、HAE 患者を対象に特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討する旨を説明した。

表 45 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	HAE 患者
観察期間	本剤初回投与後 1 年間
予定症例数	50 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	・安全性検討事項：アナフィラキシーを含む重篤な過敏症、出血 ・患者背景（年齢、体重、HAE 病型、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況 ・HAE に対する前治療歴 ・併用薬剤 ・有害事象 ・有害事象に関連する臨床検査 ・HAE 発作の状況等

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに提供する必要があると考える。

1.2 製剤の製造方法の変更について

製剤の製造方法について、[REDACTED] 実施することとされていたが、審査の過程において、無菌性保証をより頑健とするため、[REDACTED] 工程を実施することとされた。機構は、製法変更に伴う製剤の同等性／同質性評価を含め、変更が適切になされていることを確認し、当該変更を了承した。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果を以下のように整備し、以下の用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作の長期発症抑制

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[用法・用量]

通常、成人及び 12 歳以上のお子様には、ガラダシマブ（遺伝子組換え）として初回に 400 mg を皮下投与し、以降は 200 mg を月 1 回皮下投与する。

(申請時より変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAE-C1-INH	Acquired angioedema	後天性血管性浮腫
ACEi	Angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APC	Activated protein C	活性化プロテインC
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
ATS	All treated subjects	—
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to t hours	投与0時間後からt時間後までのAUC
AUC _{inf}	AUC from time 0 to infinity	投与開始時点から投与後無限大時間までのAUC
AUC _{last}	AUC from time 0 to the last observed concentration	投与開始時点から最終測定時点までのAUC
AUC _{last-inf}	AUC from the last observed concentration to infinity	最終測定時点から投与後無限大時間までのAUC
AUC _{tau,ss}	AUC in 1 dosing interval at steady state	定常状態の投与間隔におけるAUC
BEAD	Biotin-drug extraction and acid dissociation	—
C1q	Complement component C1q	補体第1成分C1qサブユニット
C1-INH	C1-esterase inhibitor	C1-インヒビター
C1-INH HAE	Hereditary angioedema with C1-esterase inhibitor deficiency	—
nC1-INH HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor	—
C3a	Complement component C3a	補体第3成分C3aサブユニット
CE-SDS	Capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	キャピラリー-SDS ゲル電気泳動
CEX-HPLC	Cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma drug concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	Maximum plasma drug concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C _{min,ss}	Minimum plasma drug concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク
EC ₅₀	Half-maximal effective concentration	50%効果濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
EFD	Embryo-fetal development	胚胎児発生に関する試験
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
E _{max}	maximal effect	最大効果
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性Fc受容体

Fc _γ R	Fc _γ receptor	Fc ガンマ受容体
FEED	Fertility and early embryonic developmental	受胎能及び初期胚発生に関する試験
FVIIa	Activated blood coagulation factor VII	活性型血液凝固第 VII 因子
FIXa	Activated blood coagulation factor IX	活性型血液凝固第 IX 因子
FXa	Activated blood coagulation factor X	活性型血液凝固第 X 因子
FXI	Coagulation factor XI	血液凝固第 XI 因子
FXIa	Activated blood coagulation factor XI	活性型血液凝固第 XI 因子
FXII	Coagulation factor XII	血液凝固第 XII 因子
FXIIa	Activated blood coagulation factor XII	活性型血液凝固第 XII 因子
βFXIIa	Active catalytic fragment of FXII	β 活性型凝固第 XII 因子
FXII HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, factor XII mutation	—
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
■■■	■■■	■■■
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent-to-treat	—
KC	Keratinocyte-derived chemokines	ケラチン生成細胞走化性因子
K _D	Dissociation constant	平衡解離定数
LIVCA	Limit-of-in-vitro-cell-age	<i>in vitro</i> 細胞齢上限
■■■	■■■	■■■
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NMRI	Naval medical research institute	—
NSD	Needle safety device	ニードルセーフティデバイス
NZW	New Zealand white	—
PLG	Plasminogen	プラスミノーゲン
PLG HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, plasminogen gene mutation	—
PPND	Pre- and postnatal developmental	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction	定量ポリメラーゼ連鎖反応
Q _x W	—	x 週間間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SE-HPLC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SGART	Subject's global assessment of response to therapy	被験者による治療反応性の全般評価
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
T _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
T _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壞死因子

tPA	Tissue plasminogen activator	組織型プラスミノーゲンアクチベータ
uPA	Urokinase type plasminogen activator	ウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベータ
Vd	Volume of distribution	分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
xxxx 試験	—	CSL312_xxxx 試験
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内ガイドライン	—	遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) 診療ガイドライン改訂 2023年版 (補体 2023; 60: 103-31)
本剤	—	アナエブリ皮下注 200 mg ペン
本薬	—	ガラダシマブ (遺伝子組換え)