

審議結果報告書

令和 4 年 3 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 タクザイロ皮下注300mgシリンジ
〔一 般 名〕 ラナデルマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕 武田薬品工業株式会社
〔申請年月日〕 令和 3 年 3 月 12 日

〔審 議 結 果〕

令和 4 年 3 月 3 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・食品衛生審議会薬事分科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 10 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〕

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和 4 年 2 月 18 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] タクザイロ皮下注 300 mg シリンジ
[一 般 名] ラナデルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 3 月 12 日
[剤形・含量] 1 シリンジ（2 mL）中にラナデルマブ（遺伝子組換え）300 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] ラナデルマブは、ヒト血漿カリクレインに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、H 鎖 C 末端の Lys は除去されている。ラナデルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ラナデルマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本と、213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。
Lanadelumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human plasma kallikrein, whose C-terminal Lys is deleted in the H-chain. Lanadelumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Lanadelumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 213 amino acid residues each.

[構 造]
アミノ酸配列：

L 鎖

DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQ¹ISIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYK
ASTLESGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ YNTYWTFGQG
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSITLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL
SSPVTIKSFNR GEC

H 鎖

```

EVQLLES GGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG
IYSSGGITVY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR
IGVPRRDEFD IWGQGTMTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFFAVLQ SSGLYSLSSV VTFPSSSLGT
QTYICNVN HK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTFP
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSP

```

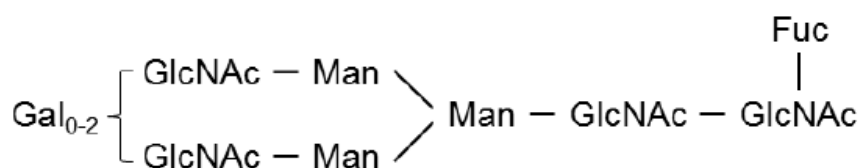
G

糖鎖結合：H 鎖 N302、部分的ピログルタミン酸：H 鎖 E1

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：L 鎖 C213－H 鎖 C225、H 鎖 C231－H 鎖 C231、H 鎖 C234－H 鎖 C234

主な糖鎖構造の推定構造



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：C₆₄₆₈H₁₀₀₁₆N₁₇₂₈O₂₀₁₂S₄₈（タンパク質部分、4 本鎖）

H 鎖 C₂₂₀₀H₃₄₁₄N₅₉₀O₆₇₁S₁₈

L 鎖 C₁₀₃₄H₁₅₉₈N₂₇₄O₃₃₅S₆

分子量：約 149,000

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 468 号、令和 2 年 6 月 5 日付け薬生薬審発 0605 第 1 号）

[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、下記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。なお、製造販売後には、未

知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを早期に把握できるよう、本剤が投与された症例のデータが一定数集積されるまでの間は、投与症例全例を対象とした製造販売後の調査を実施し、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、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歳以上の小児には、ラナデルマブ（遺伝子組換え）として1回300 mgを2週間隔で皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず、症状が安定している場合には、1回300 mgを4週間隔で皮下注射することもできる。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和 4 年 2 月 4 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] タクザイロ皮下注 300 mg シリンジ

[一 般 名] ラナデルマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 令和 3 年 3 月 12 日

[剤形・含量] 1 シリンジ（2 mL）中にラナデルマブ（遺伝子組換え）300 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抑制

[申請時の用法・用量]

通常、12 歳以上の患者には、ラナデルマブ（遺伝子組換え）として 2 週間に 1 回 300 mg を皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず、症状が安定している場合には、4 週間に 1 回 300 mg を皮下注射することもできる。

[目 次]

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	8
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	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
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	16
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	21
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	44
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	45

[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

タクザイロ皮下注 300 mg シリンジの有効成分であるラナデルマブ（遺伝子組換え）は、Dyax 社（現：武田薬品工業株式会社）によって創製された、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される、血漿カリクレイン（pKal）を標的とする遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体であり、活性型 pKal のタンパク分解活性を阻害する。

遺伝性血管性浮腫（HAE）は、指定難病「原発性免疫不全症候群」¹⁾（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）の先天性補体欠損症の 1 つであり、主に皮膚、消化管及び上気道の複数の部位に発現する、痛みを伴う非掻痒性腫脹を特徴とする常染色体優性疾患²⁾である（J Allergy Clin Immunol. 2013; 131: 1491-3、Pediatr Allergy Immunol. 2014; 25: 420-7、Am J Med. 2006; 119: 267-74）。外傷、医学的処置又は歯科処置、精神的ストレス、ホルモン変化等の要因により、皮膚、咽頭、喉頭、消化管等の様々な部位に血管性浮腫発作（HAE 発作）を繰り返し、中でも口腔咽頭や喉頭等の上気道の発作は生命予後に関わることから、適切な治療が必須である（J Allergy Clin Immunol. 2012; 130: 692-7、Pediatr Allergy Immunol. 2014; 25: 420-7、国内ガイドライン）。

本邦では、HAE の急性発作に対してブラジキニン B2 受容体拮抗薬であるイカチバント酢酸塩が、HAE の急性発作及び侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対してヒト血漿由来 C1-INH 濃縮製剤である乾燥濃縮ヒト C1-インアクチベーターが、また HAE の急性発作の発症抑制に対して経口血漿カリクレイン阻害薬であるベロトラルスタット酢酸塩製剤が、それぞれ承認されている。

HAE の主要な病型である I 型及び II 型 HAE³⁾における発作の主な発症機序は、pKal の不活性化及びブラジキニン産生制御に寄与している補体 C1 エステラーゼ阻害因子（C1-INH）の欠損又は機能障害による pKal 活性の調節不全と考えられている（Clin Rev Allergy Immunol 2016; 51: 216-29、J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 416-22）。具体的には、カリクレインーキニン経路の過剰亢進に伴い増加した活性型 pKal が調節されないことにより、過剰産生したブラジキニンが血管透過性の亢進を引き起こし、臨床症状として血管性浮腫が生じるとされている（Clin Immunol 2005; 114: 3-9）。本薬は pKal 阻害作用を有することから、本剤による HAE 発作の発症抑制を期待して開発が進められた。

本邦において、本剤の HAE の急性発作の発症抑制に対する臨床開発は 2019 年 12 月より開始され、今般、国内外の臨床試験成績に基づき、製造販売承認申請が行われた。海外においては、2018 年 8 月に米国で、2018 年 11 月に欧州で、それぞれ 12 歳以上の HAE 患者に対する、HAE 発作の発症抑制に係る効能・効果で承認されており、2021 年 8 月時点で 53 の国又は地域で承認されている。

なお、本薬は 2020 年 6 月に、「遺伝性血管性浮腫の発作抑制」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている〔指定番号：（R2 薬）第 468 号〕。

¹⁾ 先天的に免疫系に欠陥がある疾患の総称であり、主に、複合免疫不全症、免疫不全を伴う特徴的な症候群、液性免疫不全を主とする疾患、免疫調節障害、原発性食細胞機能不全症及び欠損症、自然免疫異常並びに先天性補体欠損症に分けられる。なお、平成 30 年度における原発性免疫不全症候群の特定医療費受給者証の交付件数は 1,677 人である（平成 30 年度衛生行政報告例 厚生労働省 2019; 第 10 章 1 第 1 表）。

²⁾ 「優性遺伝」については、令和 4 年 1 月 24 日付「優性遺伝と劣性遺伝に代わる推奨用語について（結果報告）」（日本医学会、日本医学会医学用語管理委員会）において、5 年の経過措置期間を目安に「顕性遺伝」との表記に移行することとされている。

³⁾ HAE 患者の約 85%を占める I 型は、機能的に正常な C1-INH の産生量低下をきたし、HAE 患者の約 15%を占める II 型は、機能的に障害された C1-INH を正常又は多量に産生する。

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

■について■に対するスクリーニングが実施され、得られた重鎖及び軽鎖の遺伝子配列を最適化し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 細胞株に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び PPCB に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、ICH Q5B 及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、いずれも製造期間中の遺伝的安定性が確認され、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感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、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、限外ろ過／透析ろ過、■クロマトグラフィー、ウイルスろ過、限外ろ過／透析ろ過、ろ過・充てん及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、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、限外ろ過／透析ろ過、■クロマトグラフィー、ウイルスろ過、限外ろ過／透析ろ過及びろ過・充てん工程とされている。

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原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び PPCB 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精製バルクについて、微生物限度、エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、透過型電子顕微鏡観察、レトロウイルス感染試験、逆転写酵素活性、カリシウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施され、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による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対する微生物限度、エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が、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	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小ウイルス
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	■	■	■	■
ウイルスろ過	■	■	■	■
総ウイルススクリアランス指数	≥20.3	≥21.9	≥12.1	≥11.8

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法は、製法 1～4、申請製法 A（ ）及び申請製法 B（ ）とする）。第 I 相試験では、製法 2 の原薬を用いて製造された製剤が使用され、第 III 相試験では、製法 3 及び製法 4 の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2（ ）の変更
- 製法 2 から製法 3（ ）： 、 、 工程、 工程、処方等の変更
- 製法 3 から製法 4（ ）： 工程等の変更
- 製法 4 から申請製法 A（ ）： 工程等の最適化
- 申請製法 A（ ）から申請製法 B（ ）： 等の変更

上記の製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

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	アミノ酸組成、アミノ酸配列、N 末端アミノ酸配列、二次構造、三次構造、熱安定性、ジスルフィド結合、遊離スルフヒドリル基、脱アミド化、酸化、糖化
物理的・化学的性質	分子量、吸光係数、サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	糖鎖プロファイル、
生物学的性質	血漿カリクレイン阻害活性
	FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB、FcγRIIIA、FcγRIIIB、FcRn 及び C1q 結合親和性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質について検討が行われ、主なものは以下のとおりであった。

- 複数のセリンプロテアーゼ分子種に対する阻害活性が検討され、検討された範囲において、本薬は pKa プロテアーゼ活性を特異的に阻害することが確認された。
- FcγR I、FcγR II A、FcγR II B、FcγR III A、FcγR III B、FcRn 及び C1q 結合親和性は、SPR 法により確認された。
- ADCC 活性は、HUVEC を標的細胞とし、NK 細胞をエフェクター細胞として評価され、本薬は ADCC 活性を示さないことが確認された。
- CDC 活性について、HUVEC を標的細胞とし、ウサギ補体を用いて評価され、本薬は CDC 活性を示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、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX が目的物質関連物質とされた。また、類縁物質A*、類縁物質B* 及び 類縁物質C* が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物A*、不純物B* 及び 不純物C* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、HCP は原薬の規格及び試験方法により、不純物C* は工程内管理により、それぞれ管理されている。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

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、カリクレイン阻害活性試験）、pH、純度試験（SDS-cGE〔還元、非還元〕、SE-HPLC、CEX-HPLC、HCP）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（カリクレイン阻害活性試験）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 A	6	■±■℃	48 カ月 ^{a)}	高密度ポリエチレンキャップ及びポリエチレンテレフタレートグリコール製ボトル
	申請製法 B	3	■±■℃	18 カ月 ^{b)}	
加速試験	申請製法 A	6	5±3℃	6 カ月	
	申請製法 B	3			
強制分解試験 (光安定性)	製法 3	1	総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 、20℃		

a)：6 ロットのうち、1 ロットは 36 カ月まで実施、2 ロットは 24 カ月まで実施されている。いずれも 60 カ月まで安定性試験継続中。

b)：60 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、XXXXXXXXXX におけるXXXXの減少傾向及びXXXXの増加傾向が認められた。

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

強制分解試験（光安定性）の結果、原薬は光にXXXXであった。

以上より、原薬の有効期間は、高密度ポリエチレンキャップ及びポリエチレンテレフタレートグリコール製ボトルを用いて、XXXX°C以下で保存するとき、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 mL）あたり本薬 300 mg を含有する水性注射剤であり、針付きガラス製シリンジに薬液が充填されたコンビネーション製品である。製剤には、リン酸水素二ナトリウム二水和物、クエン酸水合物、L-ヒスチジン、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍・貯留・攪拌、一次ろ過、無菌ろ過、充填・施栓、試験・保管、外観検査・保管、表示・製剤の組立て及び包装・保管・試験工程からなる。

重要工程は、無菌ろ過及び充填・施栓工程とされている。

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

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 工程、並びに XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX である（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする）。なお、臨床試験には変更前製法及び申請製法による製剤が使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

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、カリクレイン阻害活性試験）、pH、純度試験（SDS-cGE〔還元、非還元〕、SE-HPLC、CEX-HPLC）、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌、生物活性（カリクレイン阻害活性試験）、定量法（紫外可視吸光度測定法）及び機能性（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）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	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3 ^{a)}	5±3℃	30 カ月 ^{c)}	注射針付きガラス製シリンジ及びプロモブチルエラストマー製ゴム栓
加速試験		25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
苛酷試験		30±2℃/60±5%RH	3 カ月	
		40±2℃/75±5%RH		
光安定性試験	1 ^{b)}	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、25±3℃		

a)：申請製法 A で製造された原薬を用いて、申請製法で製造された製剤

b)：製法 4 で製造された原薬を用いて、申請製法で製造された製剤

c)：48 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、XXXXXXXXXX における XXXXXXXXXX の減少傾向、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の増加傾向、XXXXXXXXXX における XXXXXXXXXX の減少傾向、XXXXXXXXXX における XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の減少傾向、並びに XXXXXXXXXX における XXXXXXXXXX の減少傾向が認められた。

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

苛酷試験（30±2℃／60±5%RH）では、加速試験と同様の変化が認められた。

苛酷試験（40±2℃／75±5%RH）では、[]の減少、[]における[]の減少、[]の増加及び[]の増加傾向、[]における[]の減少、[]の増加及び[]の増加傾向、[]における[]及び[]の減少、[]における[]の減少並びに[]、[]及び[]の増加傾向が認められた。

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、一次容器として注射針付きガラス製シリンジ及びプロモブチルエラストマー製ゴム栓を用いて、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関する品質について、本薬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：アミノ酸配列、ジスルフィド結合、高次構造、グリコシル化（[]及び[]、[]及び[]）、低分子量種、高分子量種、酸化、アスパラギン酸脱アミド化、不溶性異物、HCP、宿主細胞由来 DNA []、タンパク質濃度、pH、ヒスチジン、クエン酸、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80、澄明性、色調、不溶性微粒子、外来性ウイルス、微生物汚染物質、エンドトキシン、マイコプラズマ及び元素不純物

製剤の CQA：色調、澄明性、不溶性異物、不溶性微粒子、タンパク質濃度、採取容量、[]、[]、[]、低分子量種、高分子量種、酸化、アスパラギン酸脱アミド化、エンドトキシン、微生物汚染物質、元素不純物及びポリソルベート 80

- 工程の特性解析

CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす工程管理パラメータをリスクアセスメント等から選定し、許容範囲が確認された。

- 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の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 を参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、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。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、皮下投与における使用前例量を超える新添加剤である[]が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は提出された資料から、[]に係る規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、[]について、提出された資料から、今回の使用量において、ヒトへの安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

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、pKal 阻害作用及びカラゲニン誘発足蹠浮腫モデルを検討した成績が提出された。副次的薬理試験として、pKal 以外のセリンプロテアーゼに対する阻害作用及びFc 領域を介した細胞傷害活性が検討された。また、安全性薬理試験は実施されていないが、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系、呼吸系に対する影響が検討された（5.2 参照）。なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 pKal 阻害作用（CTD 4.2.1.1-1）

ヒト pKal に対する本薬の阻害作用が酵素活性試験により検討され、合成ペプチド基質⁴⁾（10 µmol/L）に対する本薬の K_i ⁵⁾は 0.125 nmol/L であった。

また、各動物種の pKal に対する本薬の K_i は表 5 のとおりであった。

表 5 各動物種の pKal に対する本薬の阻害活性（酵素活性試験）

pKal	K_i (nmol/L)
ヒト	0.125
マウス	0.30
ラット	0.17
ウサギ	14.1
カニクイザル	0.069

3.1.2 血漿中 HMWK 切断に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-3）

カオリン又はデキストラン硫酸で刺激したヒト血漿を用いて、ヒト pKal による HMWK 切断に対する本薬（検討範囲：カオリン刺激下 16 nmol/L～10 µmol/L、デキストラン硫酸刺激下 80 nmol/L～10 µmol/L）の阻害作用がウェスタンブロット法により検討された。2 mg/mL のカオリン又は 15 µg/mL のデキストラン硫酸刺激による pKal の HMWK 切断を、カオリン刺激下では本薬 0.4 µmol/L 以上、デキストラン硫酸刺激下では本薬 80 nmol/L 以上で阻害した。

Sprague-Dawley ラットに本薬 25 又は 50 mg/kg を単回皮下投与し、4 日後の血漿を用いて、デキストラ

⁴⁾ prolylphenylalanylarginyl amino methyl coumarin（Pro-Phe-Arg-AMC）

⁵⁾ 見かけの阻害定数

ン硫酸刺激下におけるラット pKal による HMWK 切断に対する本薬の阻害作用がウェスタンブロット法により検討され、いずれの用量においても HMWK の切断は阻害された。

カニクイザルに本薬 25 又は 50 mg/kg を単回皮下投与し、2 日後及び 28 日後の血漿を用いて、カオリン刺激下におけるラット pKal による HMWK 切断に対する本薬の阻害作用がウェスタンブロット法により検討され、いずれの用量、いずれの採取日においても HMWK の切断は阻害された。

3.1.3 ラットカラゲニン誘発足蹠浮腫モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1-4)

Sprague-Dawley ラットに本薬 (1~30 mg/kg) を単回腹腔内投与又は皮下投与し、腹腔内投与 30 分後又は皮下投与 24 時間後に 1%カラゲニン溶液 0.1 mL をラット右後肢の足蹠部に皮下投与したとき、カラゲニン投与による足蹠容積の増加は、本薬腹腔内投与及び皮下投与のいずれによっても溶媒 (クエン酸-リン酸緩衝液) 投与と比較して用量依存的に抑制され、カラゲニン投与後 1~8 時間後の抑制率は、本薬 30 mg/kg の腹腔内投与で 53~62%、皮下投与で 51~74%であった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 pKal 以外のセリンプロテアーゼに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1)

本薬は、1 $\mu\text{mol/L}$ ⁶⁾以上の用量で、pKal 以外の 20 種のセリンプロテアーゼのいずれに対しても阻害作用を示さなかった。なお、本薬 (0.625~16 $\mu\text{mol/L}$) の pKal (500 nmol/L) に対する阻害作用を介した APTT の影響がヒト、サル及びラットの血漿を用いて検討され、いずれも臨床用量における本薬濃度より高値 (ヒト血漿 : 2 $\mu\text{mol/L}$ 以上、サル血漿 : 0.625 $\mu\text{mol/L}$ 以上、ラット血漿 : 8 $\mu\text{mol/L}$ 以上) で APTT の延長が認められたが、用いた試験系は pKal の濃度等に影響を受ける系であったことから、臨床用量における本薬濃度による APTT 延長作用は検討されていない。

3.2.2 Fc 領域を介した細胞傷害活性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.2-1)

本薬の Fc γ R 及び C1q に対する結合が表面プラズモン共鳴法により検討され、本薬の Fc γ R I、Fc γ R II A、Fc γ R II B/C、Fc γ R III A、Fc γ R III B 及び C1q に対する K_D はそれぞれ、31、5,187、4,406、1,568、7,936 及び 52.9 nmol/L であり、他の IgG サブクラス (IgG1~4) における報告 (Blood 2009; 113: 3716-25、mAbs 2010; 2: 181-9) と比べて親和性に明らかな違いは認められなかった。

HUVEC を NK 細胞存在下で、活性型 pKal (最高 80 nmol/L) 及び本薬 (3~60 $\mu\text{g/mL}$) 又はウサギ抗 CD31 モノクローナル抗体 (12 $\mu\text{g/mL}$ 、陽性対照) を培養したとき、陽性対照では ADCC 活性が認められた一方で、本薬を介した ADCC 活性は認められなかった。また、同様に、ウサギの補体存在下で活性型 pKal (最高 80 nmol/L) 及び本薬 (3~60 $\mu\text{g/mL}$) 又はウサギ抗 CD31 モノクローナル抗体 (12 $\mu\text{g/mL}$ 、陽性対照) を培養したとき、陽性対照では CDC 活性が認められた一方で、本薬を介した CDC 活性は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験 (5.2 項参照) において、本薬 5~50 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与したとき、中枢神経系 (機能観察総合評価) に本薬投与に関連した変化は認められなかった。

⁶⁾ 海外第Ⅲ相試験 (DX-2930-03 試験) において、本剤 300 mg を 2 週に 1 回皮下投与した際の定常状態の C_{max} (約 35 $\mu\text{g/mL}$ [300 nmol/L]) の 3 倍以上に相当

カニクイザルを用いた 4 週間及び 26 週間反復投与毒性試験において、本薬 5～50 mg/kg を週 1 回 4 週間又は 26 週間皮下投与、若しくは週 1 回 4 週間静脈内投与したとき、呼吸系（呼吸数）に本薬投与に関連した変化は認められなかったが、心血管系評価において、本薬 50 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与したとき、軽度の心拍数の減少及び RR 間隔の延長が認められた（5.2 項参照）。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より本薬の pKal 阻害作用は示されており、ヒトにおけるブラジキニンを介した HAE 発作の発症抑制効果は期待できると判断した。

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、分布及び排泄に関する資料として、ラット及びカニクイザルを用いた本薬の皮下及び静脈内投与試験成績、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成績等が提出された。本薬濃度は ELISA（定量下限：血清中〔39.06 ng/mL〕、血漿中〔20～187.6 ng/mL〕、乳汁中〔20 ng/mL〕）により、血漿中 ADA は ECL（検出感度：48.53、78.1 又は 312.5 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と考えられることから、胎盤通過性及び乳汁中排泄を除き、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。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し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2-1、4.2.3.1-1、4.2.3.1-2）

ラット又はカニクイザルに本薬を単回投与したとき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%であった。

表 6 本薬単回投与時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 又は CL/F ^{a)} (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
ラット	皮下	25	雄 3	67.5	96	12,000	61	—	—
			雌 3	64.3	24	11,800	104	—	—
		50	雄 3	93.3	96	16,800	34	—	—
			雌 3	129	48	22,600	45	—	—
サル	静脈内	20	雄 3	519.7±133.1	—	116,447±16,463	463.8±68.9	0.14±0.03	86.3±5.6
	皮下	20	雄 3	162.8±26.3	—	77,025±6,252	301.1±5.4	0.23±0.02	—
	皮下	25	雄 2	173, 199	48, 96	65,200, 51,100	218, 256	—	—
			雌 2	170, 196	24, 96	78,600, 63,100	182, 255	—	—
		50	雄 2	352, 355	48, 48	118,000, 133,000	220, 239	—	—
			雌 2	369, 436	48, 48	131,000, 138,000	238, 312	—	—

平均値又は平均値±標準偏差（2 例以下の場合は個別値）、—：未算出

a) 静脈内投与の場合は CL、皮下投与の場合は CL/F。

4.1.2 反復投与（CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-3）

ラットを用いた 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、本薬を週 1 回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 ADA の発現は表 7 のとおりであった。ラットに本薬を初回投与したときの曝露量は、検討用量範囲において、雄では用量比を下回る増加が、雌では用量に比例した増加が認められ、雄と比較して雌

で高い傾向が認められた。ラットに本薬を繰り返し投与したとき、25 mg/kg 群及び 50 mg/kg 群の全例で ADA が発現し、本薬曝露量の低下傾向が認められた。サルに本薬を投与したとき、検討用量範囲において、用量に比例した曝露量の増加を示し、明らかな性差は認められず、繰り返し投与により蓄積傾向が認められた。ADA は 5 mg 群 2 例、50 mg 群 2 例に発現し、5 mg 群の雄 1 例は抗体価が高く、曝露量の低下が認められた。

表 7 本薬 1 週間隔反復投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与期間	投与経路	用量 (mg/kg)	投与回数	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₆₈ (µg·h/mL)	t _{max} (h)	ADA 発現例
ラット	4 週間	皮下投与	5	1 回目	雄	各 6	16.3±3.86	2,230±489	64±25	雄：5 例 雌：2 例
					雌		16.6±9.99	2,213±1,372	77±57	
				4 回目	雄		8.14±8.69	925±1,096	34±50	
					雌		17.0±13.4	3,345±529	84±24	
			25	1 回目	雄		64.4±12.6	8,070±1,270	72±26	雄：6 例 雌：6 例
					雌		93.5±41.9	10,100±3,970	52±24	
				4 回目	雄		15.9±17.8	1,150±1,410	32±20	
					雌		15.3±24.6	569±744	34±21	
			50	1 回目	雄	各 6	113±19.0	13,700±2,360	64±25	雄：6 例 雌：6 例
					雌		186±61.6	20,800±6,140	52±24	
				4 回目	雄		60.7±34.3	5,890±3,960	48±26	
					雌		7.42±11.7	201±275	21±8	
サル	6 カ月	皮下投与	5	1 回目	雄	各 4	25.0±4.99	3,180±779	96.0±0	雄：1 例 雌：1 例
					雌		30.9±2.15	4,340±515	66.0±36.0	
				26 回目	雄		69.6±11.0 ^{a)}	10,500±1,340 ^{a)}	64.0±27.7 ^{a)}	
					雌		74.6±9.33	11,200±1,780	54.0±30.2	
			25	1 回目	雄		118±16.0	15,000±1,400	114±36.0	雄：0 例 雌：0 例
					雌		166±23.1	21,800±4,300	66.0±36.0	
				26 回目	雄		327±73.2	49,100±11,800	74.0±44.0	
					雌		394±21.6	55,500±3,210	60.0±24.0	
			50	1 回目	雄	各 6	266±36.0	34,100±5,410	80.0±24.8	雄：1 例 雌：1 例
					雌		344±19.0	45,900±3,140	36.0±13.1	
				26 回目	雄		741±181	111,000±24,900	76.0±31.9	
					雌		747±87.8	110,000±10,500	60.0±29.4	

平均値±標準偏差、a) 3 例

4.2 分布

4.2.1 胎盤通過性 (4.2.3.5.3-1)

妊娠カニクイザルを用いた拡充型の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(5.5 参照)において、本薬 10 又は 50 mg/kg を妊娠 20 日から分娩まで週 1 回反復投与したときのトキシコキネティクスが検討された。分娩後又は生後 7、21 及び 90 日における母動物及び出生児の血漿中本薬濃度は表 8 のとおりであり、本薬は胎盤を介して胎児に移行することが示唆された。本薬投与群の母動物の 13.6% (24/176 例)、出生児の 10.7% (8/75 例) に ADA の発現が認められた。妊娠期間及び分娩後を通じて ADA の持続的な発現が認められた 3 例 (10 mg/kg 群 2 例、50 mg/kg 群 1 例) のうち、抗体価の高かった 10 mg/kg 群の母動物 1 例及びその出生児において、曝露量の低下が認められた。

表 8 母動物及び出生児の血漿中本薬濃度 (µg/mL)

測定時点	10 mg/kg 群			50 mg/kg 群		
	母動物 (µg/mL)	出生児 (µg/mL)	母動物／出生 児濃度比	母動物 (µg/mL)	出生児 (µg/mL)	母動物／出生 児濃度比
分娩／生後 7 日目	109±42.2 (13)	52.8±24.2 (13)	2.38±1.36 (12)	425±173 (13)	268±120 (13)	1.79±0.88 (13)
分娩／生後 21 日目	42.4±15.4 (13)	29.1±14.9 (13)	1.69±0.75 (12)	219±95.3 (12)	140±62.4 (12)	1.71±0.75 (12)
分娩／生後 90 日目	1.11±0.90 (13)	1.48±1.08 (13)	0.96±0.77 (12)	7.23±5.22 (12)	5.80±2.02 (12)	1.24±0.96 (12)

平均値±標準偏差 (例数)

4.3 排泄

4.3.1 乳汁中排泄 (4.2.3.5.3-1)

妊娠カニクイザルを用いた拡充型の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(5.5 参照)において、本薬 10 又は 50 mg/kg を妊娠 20 日から分娩まで週 1 回反復投与したとき、出生後 7 及び 28 日の乳汁中に本薬が検出され⁷⁾、出生後 7 日における血漿中／乳汁中濃度比はそれぞれ 576 及び 514 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、抗体医薬品である本薬の薬物動態特性について、一定の把握は可能と判断した。なお、妊娠カニクイザルに本薬を投与したとき、乳汁及び出生児への本薬の移行の可能性が示唆されていることから、本薬の乳汁移行及び胎盤通過性について、添付文書において情報提供する必要があると考える。また、ADA 産生例において本薬曝露量の低下が認められていることから、ヒトに本薬を投与したときの ADA 発現による薬物動態、薬力学、有効性及び安全性への影響については、臨床試験成績を踏まえた議論が必要と考える (6.R.2 参照)。

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、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験 (組織交差反応性試験) が実施された。本薬は、マウス、ラット及びカニクイザルの活性型 pKal に対する阻害活性を有することから (3.1.1 参照)、本薬の毒性試験はラット及びカニクイザルを用いて実施されたが、ラットでは、本薬の反復皮下投与により ADA 発現に伴う曝露量の低下が認められたことから (5.2 参照)、26 週間反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験はカニクイザルのみで実施された。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた単回皮下投与毒性試験、並びにカニクイザルを用いた単回静脈内投与毒性試験が実施された (表 9)。いずれの動物種においても、本薬の薬理作用である pKal 阻害に関連した APTT 延長が認められた。動物種及び投与経路によらず、最高用量 (50 mg/kg) まで死亡及び急性症状は認められず、本薬の概略の致死量は 50 mg/kg 超とされた。

⁷⁾ 出生後 7 日における乳汁中濃度 (平均値±標準偏差) は、10 mg/kg 群で 192±60.1 ng/mL、50 mg/kg 群で 931±504 ng/mL、出生後 28 日における乳汁中濃度 (平均値±標準偏差) は、10 mg/kg 群で 42.6±22.0 ng/mL、50 mg/kg 群で 320±292 ng/mL であった。

表 9 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	皮下 ^{a)}	0、25、50	死亡なし ≧25：体重低値（雌）、APTT 高値、血中白血球数高値（雄雌）	>50	4.2.3.1-1
雌雄 カニクイザル	皮下 ^{a)}	25、50	死亡なし 50：APTT 高値（雄）	>50	4.2.3.1-2
雄 カニクイザル	皮下 ^{a)}	20 ^{c)}	死亡なし 所見なし	>20	4.2.3.1-3
雌 カニクイザル	皮下 ^{b)}	20 ^{d)}	死亡なし 所見なし	>20	4.2.3.1-4
雌雄 カニクイザル	静脈内 ^{a)}	5、25、50	死亡なし 所見なし	>50	4.2.3.1-5

a) 溶媒：30 mmol/L リン酸ナトリウム、8.6 mmol/L クエン酸、50 mmol/L ヒスチジン、90 mmol/L 塩化ナトリウム、0.01% ポリソルベート 80、pH 6.0

b) 溶媒：30 mmol/L リン酸ナトリウム、19 mmol/L クエン酸、50 mmol/L L-ヒスチジン、90 mmol/L 塩化ナトリウム、0.01% ポリソルベート 80、pH 6.0

c) 20 mg/kg 群を 2 群設定し、103 mg/mL 又は 207 mg/mL 調製液をそれぞれ投与

d) 20 mg/kg 群を 2 群設定し、製造所の異なる被験物質を使用

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験が実施され(表 10)、本薬投与による主な異常所見として APTT 延長、血中 ALP 及び ALT 高値、AST 高値傾向、肝臓重量高値並びにクッパー細胞の肥大が認められたが、肝酵素値の変化及び肝臓重量高値は軽度であり回復性が認められたこと、並びに病理組織学的検査において肝傷害を示唆する変化が認められないことから毒性学的意義は低いと判断されている。また、本薬の反復投与により ADA が発現し、初回投与時と比較して曝露量の低下が認められた（4.1.2 参照）。

カニクイザルを用いた 4 週間及び 26 週間反復皮下投与試験、並びに 4 週間反復静脈内投与毒性試験が実施され、主な異常所見として、4 週間皮下投与毒性試験の 50 mg/kg 群の雄において心拍数の減少及び RR 間隔延長が認められたが、試験実施施設の背景値の範囲内又は他の心血管系パラメータに異常が認められないことから毒性学的意義は低いと判断されている。

カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験の無毒性量は 50 mg/kg と判断され、無毒性量における定常状態の AUC_{last}（雌雄平均 4,625 µg・d/mL）は、日本人 HAE 患者に本薬 300 mg を 2 週間に 1 回皮下投与時の AUC_{tau}（465 µg・d/mL）と比較し、約 10 倍であった。

表 10 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)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	皮下	4 週 (1 回/週) +休薬 28 日間	0 ^{a)} 、5、 25、50	≥ 5 : クッパー細胞肥大 (雄雌)、APTT 延長 (雄) ≥ 25 : APTT 延長 (雌) 50 : ALP・ALT 高値 (雄)、体重低値 ^{b)} 、摂餌量減少、肝臓重量増加 (雌) 回復性 : あり (体重増加量低値を除く ^{b)})	50	4.2.3.2-1
雌雄カニクイザル	皮下	4 週 (1 回/週) +休薬 28 日間	0 ^{a)} 、5、 25、50	50 : 心拍数低値・RR 間隔延長 (雄) 回復性 : あり	50	4.2.3.2-2
	皮下	26 週間 (1 回/週) +休薬 28 日間	0 ^{a)} 、5、 25、50	所見なし	50	4.2.3.2-3
	静脈内	4 週 (1 回/週) +休薬 28 日間	0 ^{a)} 、5、 25、50	所見なし	50	4.2.3.2-4

a) 溶媒 : 30 mmol/L リン酸ナトリウム、8.6 mmol/L クエン酸、50 mmol/L ヒスチジン、90 mmol/L 塩化ナトリウム、0.01% ポリソルベート 80、pH 6.0

b) 軽度かつ関連する毒性所見は認められないことから毒性学的意義は低いと判断された。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は天然型のアミノ酸のみで構成されるモノクローナル抗体であり、核膜を通過せず DNA 及び染色体と直接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。

5.4 がん原性試験

げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。

なお、カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験において、前がん病変及び免疫抑制を示唆する所見は認められていない (5.2 参照)。

申請者は、pKal 阻害作用を有する遺伝子組換えペプチドである ecallantide を用いたがん原性試験において、がん原性を示唆する試験成績は得られておらず (Kalbitor 米国添付文書 2020)、pKal 及びキニン類の活性化は、前立腺がん等の腫瘍細胞の増殖を促進し、生体内の腫瘍増殖に促進的に関与する血管新生及び血管透過性の亢進作用を有する可能性が示されていること (Immunol Rev 2016;274:281-9、J Urol 2001;165: 2121-5、Biochem Pharmacol 2014; 87:243-53) も踏まえると、pKal 阻害作用を有する本薬投与による発がんリスクは低いと説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

性成熟した雌雄カニクイザルを用いた受胎能に関する試験及びカニクイザルを用いた拡張型の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が実施された (表 11)。

受胎能に関する試験において、雌雄生殖器、精子機能及び月経周期への本薬投与の影響は認められず、無毒性量は 50 mg/kg と判断されている。無毒性量における定常状態の AUC_{last} (雌雄平均 4,292 $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$) は、日本人 HAE 患者に本薬 300 mg を 2 週間に 1 回皮下投与時の AUC_{tau} (465 $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$) の約 9 倍であった。

カニクイザルを用いた拡張型の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において、本薬投与に関連した母動物及び出生児への影響は認められず、母動物及び出生児の無毒性量はそれぞれ 50

mg/kg と判断されている。無毒性量における定常状態の $AUC_{0-168hr}$ (雌 6,625 $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$) は、日本人 HAE 患者に本薬 300 mg を 2 週間に 1 回皮下投与時の AUC_{tau} (465 $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$) の約 14 倍であった。

表 11 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)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能に関する試験	雌雄 カニク イザル	皮下	13 週 (1 回/週) +休薬 28 日間	0 ^{a)} 、 10、50	なし	50	4.2.3.5.1-1
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 カニク イザル	皮下	妊娠 20 日～分娩 (1 回/週)	0 ^{b)} 、 10、50	母動物：所見なし 出生児：所見なし	母動物：50 出生児：50	4.2.3.5.3-1

a) 溶媒：30 mmol/L リン酸ナトリウム、8.6 mmol/L クエン酸、50 mmol/L ヒスチジン、90 mmol/L 塩化ナトリウム、0.01% ポリソルベート 80、pH 6.0

b) 溶媒：30 mmol/L リン酸ナトリウム、19 mmol/L クエン酸、50 mmol/L ヒスチジン、90 mmol/L 塩化ナトリウム、0.01% ポリソルベート 80、pH 6.0

5.6 その他の試験

5.6.1 局所刺激性評価

本薬の局所刺激性は、反復皮下投与毒性試験（5.2 参照）において評価され、安全性上の懸念は低いと判断されている。

5.6.2 組織交差性試験

ヒト正常組織の凍結切片を用いた組織交差性試験が実施された（表 12）。免疫組織染色における組織処理過程において接触相が活性化されることにより pKal が生成され、陽性像を示す可能性があるが（Biol Chem 2007; 388:957-63）、文献調査に基づく pKal 発現組織（Immunopharmacology 1999; 44:75-80、Metab Brain Dis 2000; 15:315-23、Biol Chem 2007; 388:957-63）も踏まえ、当該試験で陽性像を認めた組織は本薬の交差標的となり得ると判断されている。

本薬を用いた組織交差性試験で陽性像が認められた組織・細胞に対する安全性について、モノクローナル抗体は胎児性 Fc 受容体を発現していない細胞では細胞質へ取り込まれないこと、及び陽性像が認められた組織において本薬の反復投与毒性試験で異常所見は認められていないこと（5.2 参照）から、安全性上の懸念は低いと判断されている。

表 12 組織交差性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト正常組織	凍結切片に本薬（0.5、10 $\mu\text{g/mL}$ ^{a)} ）を処理し、酵素抗体法により組織への結合を検出	細胞質に陽性像が認められた組織： 血管内皮細胞、小脳分子細胞層・顆粒細胞層・プルキンエ細胞層、大脳皮質小型神経細胞・グリア細胞、網膜外網状層・視神経乳頭神経線維、結腸・小腸のアウエルバッハ神経叢の副交感神経節細胞、副甲状腺・下垂体・膀胱漿膜・精細管 ^{b)}	4.2.3.7.7-1

a) 本薬及び二次抗体の複合体量

b) 散在して認められた

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 APTT の延長について

本薬のラット及びカニクイザルを用いた単回又は反復投与毒性試験において pKal 阻害に関連した APTT の延長が認められた点に関して、申請者は以下のように説明している。

本薬を投与したラット及びカニクイザルでは軽度の APTT 延長が認められたものの、APTT が延長した

動物に異常な出血パターンや出血性素因は認められず、プロトロンビン時間への影響も認められなかったことを踏まえると、本薬投与時の出血に伴う安全性上のリスクは低いと考える。

機構は、ラット及びカニクイザルを用いた毒性試験において、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との申請者の説明について一定の理解はできるものの、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生状況を踏まえた検討が必要と考える（7.R.3.3 参照）。

5.R.2 肝機能への影響について

機構は、本薬の毒性試験の成績から、肝細胞壊死等の重篤な肝傷害を示唆する組織所見は認められていないものの、ラットにおいて血中肝機能マーカーの異常が認められることから、ヒトにおける安全性については、臨床試験における肝機能マーカーの変動を踏まえた議論が必要と考える（7.R.3.2 参照）。

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

血漿中本薬濃度は ECL（定量下限：100 ng/mL）又は ELISA（定量下限：3.13 ng/mL）により、血漿中 ADA 及び中和抗体は ECL（検出感度：14.77 又は 36.45 ng/mL [ADA]、46.32 ng/mL [中和抗体]）によりそれぞれ測定された。

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、母集団薬物動態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し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：DX-2930-01 試験〔2013 年 8 月～2014 年 1 月〕）

外国人健康被験者に本薬 0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、検討用量範囲において、本薬の薬物動態は線形性を示した。1.0 mg/kg 以上の群で pKal 阻害が認められ、1.0 又は 3.0 mg/kg 投与後の最大阻害率はそれぞれ約 19%又は 36%であった⁸⁾。

表 13 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与群 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} (day) ^{a)}	t _{1/2} (day)	V _d /F (L)	CL/F (mL/h)
0.1	6	0.56±0.12 (6)	479.94±163.3 (6)	6.02±3.85 (6)	20.6±4.30 (6)	12.09±3.53 (6)	18.22±8.84 (6)
0.3	6	1.37±0.63 (6)	1,069±357 (6)	7.19±2.86 (6)	16.8±1.87 (5)	14.99±5.29 (5)	25.82±9.33 (5)
1.0	6	5.61±2.42 (6)	4,175±1,387 (6)	7.55±6.27 (6)	17.6±3.93 (6)	11.96±7.93 (6)	19.55±11.02 (6)
3.0	6	14.55±5.22 (6)	12,857±5,371 (6)	5.68±0.82 (6)	21.2±5.08 (6)	16.37±9.18 (6)	23.15±12.24 (6)

平均値±標準偏差

⁸⁾ 蛍光性ペプチド合成基質を用いた蛍光法により本薬の *ex vivo* 阻害活性が評価された。阻害率 (%) は、投与前値に対する抑制率 (%) として算出された。

6.2.1.2 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : SHP643-101 試験 [2018 年 1 月～2018 年 5 月])

日本人及び特徴を一致させた⁹⁾外国人被験者に本薬 300 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ、pKal 活性の最大阻害率⁸⁾は表 14 のとおりであった。また、外国人被験者 1 例で本剤投与後に ADA の発現が認められた。

表 14 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ、pKal 活性の最大阻害率

投与群 (mg)	対象集団	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{max} (day) ^{a)}	t _{1/2} (day)	V _d /F (L)	CL/F (L/day)	pKal 活性の最大阻害率 (%)
300	日本人	16	23.34±8.65	536.5±159.7	5.67 [2.00, 6.11]	15.57±1.43	13.55±4.24	0.61±0.19	43.9
	白人	16	22.05±5.76	563.1±116.0	5.00 [3.00, 13.00]	15.89±1.65	12.65±2.71	0.55±0.11	55.7

平均値±標準偏差、a) 中央値 [範囲]

6.2.2 HAE 患者における検討

6.2.2.1 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : DX-2930-02 試験 [2014 年 5 月～2015 年 5 月])

18 歳以上の外国人 HAE 患者に本薬 30、100、300 又は 400 mg を Q2W で 2 回反復皮下投与したときのコンパートメントモデル解析により推定された薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。本薬の pKal 阻害作用は 100 mg 以上の投与群で認められ、本薬 100、300 又は 400 mg 群の 2 回投与後の最大阻害率はそれぞれ約 30、60 及び 70%であった⁸⁾。

表 15 HAE 患者における本薬投与後の薬物動態パラメータ (推定値)

投与群 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·day/mL)	t _{max} (day) ^{a)}	t _{1/2} (day)	V _d /F (L)	CL/F (L/day)
30	4	3.90±2.16	64.10±34.73	17.5 [17.1, 19.6]	14.2±0.83	11.6±4.92	0.57±0.27
100	4	7.89±2.06	135.43±48.62	18.1 [17.4, 18.4]	14.6±3.41	16.1±2.69	0.811±0.28
300	5	27.46±14.54	451.80±226.80	18.6 [16.6, 19.6]	13.8±3.25	17.4±10.56	1.00±0.91
400	9	45.32±8.70	762.78±166.71	17.2 [16.3, 19.3]	15.0±2.44	11.7±2.76	0.55±0.14

平均値±標準偏差、a) 中央値 [範囲]

6.2.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : DX-2930-03 試験 [以下、03 試験] [2016 年 3 月～2017 年 4 月])

12 歳以上の外国人 HAE 患者に本薬 150 若しくは 300 mg を Q4W、又は本薬 300 mg を Q2W で反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度推移は表 16 のとおりであり、投与 14 週時までに定常状態に達することが示唆された。ADA 陽性は、治験薬投与期間中に本剤群 10 例 (150 mg Q4W 群 5 例、300 mg Q4W 群 3 例、300 mg Q2W 群 2 例)、プラセボ群 2 例に認められた。

表 16 反復投与時の血漿中本薬濃度推移 (µg/mL)

用法・用量	集団	例数	投与 8 週時	投与 14 週時	投与 20 週時	投与 26 週時 ／早期中止時
150 mg Q4W	18 歳以上	27	4.02±1.27 (25)	8.55±3.01 (26)	4.71±1.70 (24)	8.41±1.95 (26)
	12～17 歳	1	7.15 (1)	14.10 (1)	4.90 (1)	10.80 (1)
300 mg Q4W	18 歳以上	26	7.34±2.23 (26)	13.39±4.63 (23)	7.77±2.60 (25)	15.55±5.83 (25)
	12～17 歳	3	7.89±4.34 (3)	18.13±3.99 (3)	12.94 (1)	12.75±11.55 (3)
300 mg Q2W	18 歳以上	25	19.67±8.03 (22)	22.36±8.78 (22)	22.93±9.17 (22)	23.28±9.20 (24)
	12～17 歳	2	15.32, 32.74 (2)	26.15, 37.82 (2)	25.27, 35.27 (2)	27.23, 35.65 (2)

平均値±標準偏差 (例数) 又は個別値 (2 例以下)

⁹⁾ 年齢、性別及び体格指数 (BMI) に関して、両民族間のベースラインが同等となるよう特徴を一致させた。

6.2.2.3 海外継続試験 (CTD 5.3.5.2-1: DX-2930-04 試験 [以下、04 試験] [2016 年 5 月～2019 年 10 月])

04 試験から参加した 12 歳以上の外国人 HAE 患者に本薬 300 mg を Q2W で反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度推移は表 17 のとおりであった。ADA 陽性は本剤投与群 23 例に認められ、中和抗体は 6 例に認められた。

表 17 反復投与時の血漿中本薬濃度の推移 (µg/mL)

用法・用量	集団	例数	投与 14 週時	投与 26 週時	投与 38 週時	投与 52 週時
300 mg Q2W	18 歳以上	90	27.93±12.18 (79)	27.90±10.88 (80)	27.97±12.08 (77)	27.20±11.20 (76)
	18 歳未満	13	37.19±14.02 (11)	32.19±12.51 (13)	28.82±13.33 (13)	32.03±13.69 (13)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.2.4 国内試験 (CTD 5.3.5.2-3 及び 5.3.5.2-4: SHP643-302 試験 [以下、302 試験] [2019 年 12 月～2021 年 8 月])

12 歳以上の日本人 HAE 患者に本薬 300 mg を Q2W で反復皮下投与したとき¹⁰⁾の血漿中本薬濃度推移は表 18 のとおりであり、投与 8 週までに定常状態に達することが示唆された。ADA の発現は認められなかった。

表 18 反復投与時の血漿中本薬濃度の推移 (µg/mL)

用法・用量	集団	例数	投与 8 週時	投与 14 週時	投与 20 週時	投与 26 週時	投与 52 週時 ^{a)}
300 mg Q2W	18 歳以上	11	22.51±8.13 (11)	23.28±9.54 (11)	23.45±8.94 (10)	23.16±6.87 (11)	23.50±8.03 (8)
	12～17 歳	1	35.93 (1)	33.66 (1)	36.25 (1)	29.43 (1)	— ^{b)}

平均値±標準偏差 (例数) 又は個別値、a) Q2W 継続例におけるデータ、b) 投与 28 週時点で Q4W 投与に切り替えられた

6.2.3 母集団薬物動態解析

6.2.3.1 外国人健康被験者及び HAE 患者データを用いた母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-2)

外国人健康被験者及び HAE 患者を対象とした臨床試験 4 試験¹¹⁾から得られた血漿中本薬濃度データ (257 例、1,616 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.3) が実施された。本薬の薬物動態は CL/F 及び Vc/F に対してベースラインの体重を共変量とし、線形の消失及び一次吸収速度を仮定した 1-コンパートメントモデルにより記述され、共変量探索¹²⁾の結果、CL/F に対して健康状態 (健康被験者/HAE 患者)¹³⁾が共変量として選択され、最終モデルとされた。HAE 患者の薬物動態に影響を及ぼす因子として体重が特定されたが、臨床試験における体重別の部分集団解析において、本剤の有効性及び安全性に明らかな違いは認められていないことから (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、体重による用量調節は不要と申請者は説明している。

本薬を反復皮下投与したとき、約 70 日で定常状態に達すると予測され、HAE 患者に本薬 150 若しくは 300 mg を Q4W、又は本薬 300 mg を Q2W で反復皮下投与したときの最終モデルから推定された薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。また、04 試験の事後解析の結果、HAE 患者に本薬 300 mg を Q2W で反復皮下投与したときの年齢別の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであり、小児では成人と

¹⁰⁾ 一部の被験者では投与 26 週以降の任意の時期に、Q4W 投与に切り替えられた。

¹¹⁾ 健康被験者を対象とした第 I 相試験 (DX-2930-01 試験) 及び HAE 患者を対象とした臨床試験 (第 I 相試験 [DX-2930-02 試験]、第 III 相試験 [03 試験] 及び継続投与試験 [04 試験])

¹²⁾ 共変量の検討では、内因性要因として、体重、年齢、性別、人種、健康状態 [健康被験者/HAE 患者]、ベースライン時の C1 及び C4 値、肝機能マーカー [AST、ALT 及びビリルビン]、ADA 及び中和抗体の状態、腎機能 (eGFR に基づく)、HAE 発作の既往歴、並びに薬物動態観察前 7 日以内の HAE 発作の発現の有無が、外因性要因として併用薬の有無、急性発作治療薬の使用、投与部位、自己投与の有無の影響が検討された。なお、投与回数の 50% 超で投与された部位が「投与部位」、また自己投与の割合が投与回数の 80% 以上を占めた被験者が「自己投与あり」と定義された。

¹³⁾ HAE 被験者に比べ健康被験者の CL/F は約 13% 低下すると予測されたが、これは健康被験者と HAE 被験者の活性型血漿カリクレイン濃度の差に起因することが示唆された。

比較して $AUC_{\tau,ss}$ が 37%高かったものの、体重補正後の CL/F に明らかな差は認められず、曝露量の差は、体重差に起因することが示唆された。

表 19 本薬反復皮下投与時の定常状態における薬物動態パラメータ（推定値、03 試験）

投与群	$AUC_{\tau,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$C_{\max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
150 mg Q4W	233±56.6 (28)	12.00±3.01 (28)	4.81±1.40 (28)	357±48.0 (28)
300 mg Q4W	441±137 (29)	23.30±7.94 (29)	8.77±2.80 (29)	340±45.3 (29)
300 mg Q2W	408±138 (27)	34.40±11.20 (27)	25.40±9.18 (27)	361±59.5 (27)

平均値±標準偏差（例数）

表 20 本薬反復皮下投与時の定常状態における年齢別薬物動態パラメータ（推定値、04 試験）

投与群	集団	CL/F/BW (L/h/kg)	$AUC_{\tau,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$C_{\max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
300 mg Q2W	65 歳超	4.00×10^{-4} (10)	406±134 (10)	29.00±9.57 (10)	22.90±7.99 (10)	341±61.3 (10)
	18 歳～65 歳未満	3.64×10^{-4} (180)	460±153 (180)	37.50±12.50 (180)	26.10±8.71 (180)	353±43.9 (180)
	18 歳未満	3.50×10^{-4} (21)	629±204 (21)	51.20±16.30 (21)	35.70±12.30 (21)	369±45.6 (21)

平均値又は平均値±標準偏差（例数）

6.2.3.2 日本人を含む健康被験者及び HAE 患者データを用いた母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-4）

日本人及び外国人の健康被験者又は HAE 患者を対象とした臨床試験 6 試験¹⁴⁾から得られた血漿中本薬濃度（301 例、2,461 測定点）及び先の解析で得られた最終モデル（6.2.3.1 参照）を用いて、人種（日本人及び日本人以外）及び健康状態（健康被験者／HAE 患者）の影響を検討する目的で母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.3）が実施された。最終モデルは、CL/F に対してベースラインの体重、健康状態（健康被験者／HAE 患者）及び人種（日本人／日本人以外）を、Vc/F に対してベースラインの体重を共変量とした線形の消失及び一次吸収速度を仮定した 1-コンパートメントモデルとされた。日本人以外の HAE 患者と比較して日本人 HAE 患者では CL/F が約 27%高いことが示唆されたが、体重も CL/F に対する共変量であり、最終モデルから推定された日本人及び外国人に本薬 300 mg を Q2W で反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは同程度であった（表 21）。

表 21 本薬 300 mg Q2W 反復皮下投与時の定常状態における薬物動態パラメータ（推定値）

試験	集団	例数	$AUC_{\tau,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$C_{\max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (h)
302 試験	日本人	12	463±141	38.8±11.3	24.7±8.24	90.0±3.69
03 試験	外国人	27	448±153	36.3±12.0	25.5±9.34	93.0±7.69
04 試験 ^{a)}	外国人	103	505±166	41.4±13.3	28.3±9.78	89.1±5.71

平均値±標準偏差、a) 04 試験からの参加例

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の民族差について

申請者は、以下のとおり説明している。

日本人及び特徴を一致させた白人の健康被験者を対象とした第 I 相試験（SHP643-101 試験）における薬物動態パラメータ（表 14）から日本人と白人被験者で明らかな違いは認められず、また、HAE 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国内試験における血漿中トラフ濃度推移（表 16、表 17 及び表 18）においても民族間で明らかな違いは認められなかった。加えて、母集団薬物動態解析から、CL/F に対する共変量として人種（日本人／日本人以外）が特定され、日本人以外の HAE 患者と比較して日本人 HAE 患

¹⁴⁾ 健康被験者を対象とした第 I 相試験（DX-2930-01 試験、SHP643-101 試験）及び HAE 患者を対象とした臨床試験（第 I 相試験〔DX-2930-02 試験〕、第Ⅲ相試験〔03 試験〕、継続投与試験〔04 試験〕及び国内臨床試験〔302 試験〕）

者で CL/F が約 27%高いことが示唆されたものの、最終モデルによる推定値（表 21）や臨床試験における全体集団及び日本人集団の有効性及び安全性の成績（7.R.2 及び 7.R.3 参照）も踏まえ、本薬の薬物動態について、明らかな民族差は認められていないと考える。

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.2 ADA について

申請者は、以下のとおり説明している。

03 試験では、治験薬投与期間中に本剤投与群 10 例（150 mg Q4W 群 5 例、300 mg Q4W 群 3 例、300 mg Q2W 群 2 例）に ADA の発現が認められ、このうち 150 mg Q4W 群 2 例に中和抗体の発現が認められた。04 試験では、本剤投与例 23 例に ADA の発現が認められ、このうち 6 例に中和抗体の発現が認められた。302 試験では ADA の発現は認められなかった

各試験における ADA 有無別の血漿中本薬濃度推移は図 1 及び図 2 のとおりであり、ADA の発現による本薬の曝露量への明らかな影響は認められていない。

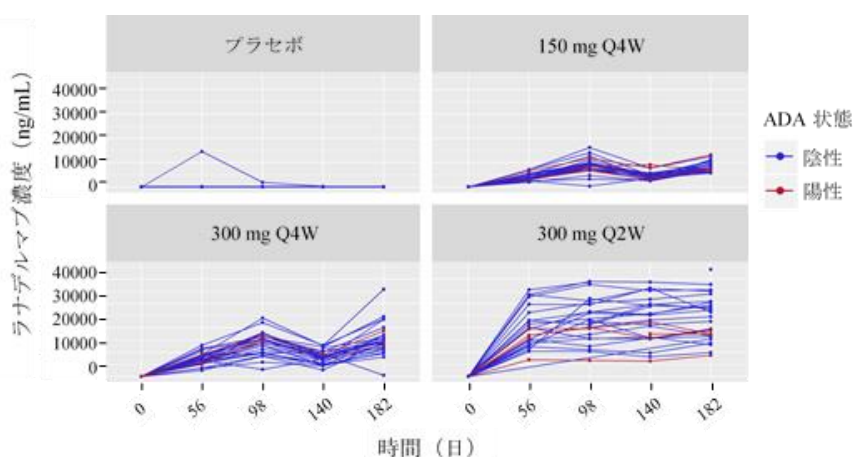


図 1 03 試験における ADA 有無別の血漿中本薬濃度の推移

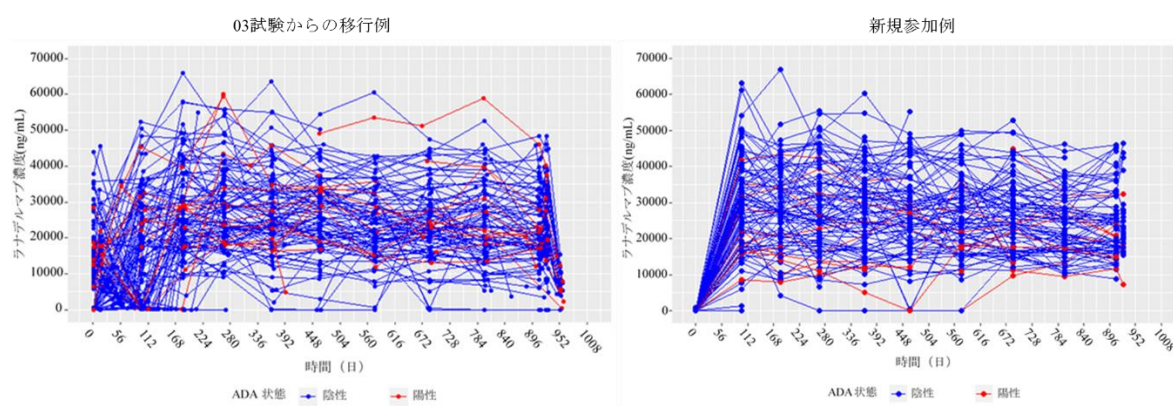


図 2 04 試験における ADA 有無別の血漿中本薬濃度の推移

また、ADA 発現例においてもベースラインから 50%以上の HAE 発作の発現頻度の減少が認められ、有害事象及び過敏症関連事象の発現割合は、ADA 陰性例と比較して明らかな違いは認められなかった（表 22）。

表 22 03 試験及び 04 試験における ADA 有無別の有害事象及び過敏症関連事象の発現状況

		03 試験				04 試験
		150 mg Q4W 群	300 mg Q4W 群	300 mg Q2W 群	プラセボ群	本剤投与例
全有害事象	ADA 陰性	91.3 (21/23)	84.6 (22/26)	96.0 (24/25)	74.4 (29/39)	96.8 (183/189)
	ADA 陽性	80.0 (4/5)	100 (3/3)	100 (2/2)	100 (2/2)	100 (23/23)
過敏症関連事象 (SMQ)	ADA 陰性	26.1 (6/23)	19.2 (5/26)	28.0 (7/25)	12.8 (5/39)	37.6 (71/189)
	ADA 陽性	20.0 (1/5)	33.3 (1/3)	0 (0/2)	50.0 (1/2)	34.8 (8/23)

% (例数)

以上より、検討例数は限られているものの、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。

機構は、以下のように考える。

ADA による薬物動態、有効性及び安全性への影響に対して、限られた ADA 陽性例の成績から明確に結論付けることは困難であるが、本剤の HAE 患者への臨床使用にあたり、現時点において特段の懸念は認められていない。本剤の臨床試験における ADA の発現状況について添付文書等で適切に情報提供するとともに、製造販売後に ADA の発現による影響に関する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主な評価資料として、表 23 に示す 3 試験が提出された。

表 23 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
海外	03 試験	Ⅲ	I 又はⅡ型 HAE 患者	①28 例 ②29 例 ③27 例 ④41 例	①本剤 150 mg Q4W ②本剤 300 mg Q4W ③本剤 300 mg Q2W ④プラセボ	有効性 安全性
海外	04 試験	Ⅲ	I 又はⅡ型 HAE 患者	①109 例 ②103 例	①DX-2930-03 試験から継続：本剤 300 mg の初回投与後、治験責任医師により HAE 発作が確認された後に 2 回目は行われ、以降本剤 300 mg Q2W ②本試験から参加：本剤 300 mg Q2W	安全性 有効性
国内	302 試験	Ⅲ	I 又はⅡ型 HAE 患者	12 例	本剤 300 mg Q2W 投与 26 週まで無発作であった場合、治験責任医師の判断に基づき、以降 300 mg Q4W への変更が可能とされた。	有効性 安全性

7.1 臨床試験

7.1.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : DX-2930-03 試験 [2016 年 3 月～2017 年 4 月])

12 歳以上の I 型又はⅡ型の HAE 患者（最大目標例数 120 例〔本剤投与群全体 80 例、プラセボ群 40 例〕¹⁵⁾）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米国、ドイツ、カナダ等の 6 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 24 のとおりであった。

¹⁵⁾ 主要評価項目である投与 26 週間の治験責任医師が確認した HAE 発作頻度の期待値としてプラセボ群 7.8 回、本剤各投与群では共にプラセボ群の発作回数の 60%減少と仮定、有意水準片側 2.5%の下、検出力を 95%以上確保できる被験者数として、本剤各投与群 24 例、プラセボ群 36 例と算出した。そして試験期間中の早期中止例の発現を考慮し、最大 120 例（本剤投与群全体 80 例、プラセボ群 40 例）を目標例数とした。

表 24 主な選択・除外基準

＜選択基準＞	
①	以下のすべての基準に合致し HAE（Ⅰ型又はⅡ型）と確定診断された 12 歳以上の患者 ・ HAE（蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非掻痒性の浮腫発作）と一致する病歴の記録がある ・ スクリーニング期間中に実施した検査で C1-INH の機能レベルが正常値の 40%未満、又は C1-INH 機能レベルが正常値の 40%～50%かつ C4 値が正常値以下 ・ 最初に血管性浮腫症状を発現した年齢が 30 歳以下、HAE Ⅰ型又はⅡ型の家族歴がある、又は C1q が正常範囲内
②	導入期間中に、治験責任医師が確認した HAE 発作を 1 回以上発現した患者
＜除外基準＞	
①	導入期前の 2 週以内に HAE 発作の長期予防的治療（C1-INH、弱毒化アンドロゲン又は抗線溶薬）、アンドロゲン（テストステロン等）の投与を受けた患者
②	導入期前 7 日以内に HAE 発作の短期予防的療法（C1-INH 等）を受けた患者

本試験は、導入期（4 週間〔最長 8 週間〕）及び治療期（26 週間）より構成され、治験薬投与前の導入期にベースラインの HAE 発作発現率が評価され、導入期に 1 回以上の 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¹⁶⁾。治療期における用法・用量は、本剤 150 mg 若しくは 300 mg を Q4W、又は本剤 300 mg 若しくはプラセボを Q2W で 26 週間皮下投与することと設定された。

導入期のベースラインの発作発現率¹⁷⁾を層別因子として無作為化された 126 例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 125 例（150 mg Q4W 群 28 例、300 mg Q4W 群 29 例、300 mg Q2W 群 27 例、プラセボ群 41 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団と設定された。

中止例は、150 mg Q4W 群 3.6%（1/28 例）、300 mg Q4W 群 10.3%（3/29 例）、300 mg Q2W 群 7.4%（2/27 例）、プラセボ群 14.6%（6/41 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（150 mg Q4W 群 1 例、300 mg Q4W 群 1 例、300 mg Q2W 群 2 例、プラセボ群 3 例）、有害事象（300 mg Q4W 群 1 例、プラセボ群 2 例）等であった。

有効性の主要評価項目である、治療期（投与開始後 26 週間）における 28 日間あたりの治験責任医師が確認した HAE 発作¹⁸⁾発現頻度は表 25 のとおりであり、本剤各投与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。

¹⁶⁾ 4 週間の導入期完了前に、治験責任医師が確認した HAE 発作を 3 回以上発現した被験者は、導入期を早期終了し治療期へ移行可能とされた。導入期に治験責任医師が確認した HAE 発作を 1 度も発現しなかった被験者は、導入期をさらに 4 週間延長して評価され、8 週間の導入期を完了し、導入期間中に発作発現率の基準（2 回以上の発作の発現）を満たした場合に治療期へ移行可能とされた。

¹⁷⁾ 導入期のベースラインの発作発現頻度（4 週間で 1 回以上 2 回未満の発作／4 週間で 2 回以上 3 回未満の発作／4 週間で 3 回以上の発作）を層別因子として無作為化された。

¹⁸⁾ 以下の部位のうち、少なくとも 1 か所で発作の発現を示す症状又は徴候が認められた場合に HAE 発作と判定された。ただし、これらの症状があっても HAE 発作の診断を強く否定する特徴がある場合、治験責任医師は当該事象が HAE 発作ではないと臨床的に判定することが認められた。また、前回発作の症状消失後 24 時間以上が経過して新たな症状が発現した場合、独立した発作とみなされた。

- ・ 末梢の血管性浮腫：四肢、顔面、頸部、体幹、泌尿生殖器領域の皮膚の腫脹
- ・ 腹部の血管性浮腫：腹痛（腹部膨満、悪心、嘔吐、下痢の有無を問わない）
- ・ 喉頭の血管性浮腫：喘鳴、呼吸困難、発話困難、嚥下困難、咽喉絞扼感、舌・口蓋・口蓋垂・喉頭の腫脹

表 25 HAE 発作の発現頻度 (ITT 集団)

	150 mg Q4W 群 (28 例)	300 mg Q4W 群 (29 例)	300 mg Q2W 群 (27 例)	プラセボ群 (41 例)
導入期における HAE 発作発現頻度 (回/28 日)	3.22±1.83 3.18 [1.0, 6.7]	3.71±2.51 3.00 [1.0, 10.5]	3.52±2.33 3.11 [1.0, 9.0]	4.02±3.27 3.00 [1.0, 14.7]
治療期における HAE 発作発現頻度 (回/28 日)	0.48±0.63 0.15 [0.0, 2]	0.60±0.80 0.45 [0.0, 2.9]	0.31±0.51 0.15 [0.0, 1.8]	2.46±2.08 1.69 [0.0, 8.3]
プラセボに対する HAE 発作発現頻度の変化率 (%) ^{a), b)} [95%CI] 調整済み p 値 ^{c)}	-75.61 [-84.65, -61.24] <0.001	-73.27 [-82.38, -59.46] <0.001	-86.92 [-92.83, -76.15] <0.001	

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値 [最小値, 最大値]

a) プラセボに対する HAE 発作発現頻度の変化率 (%) = (本剤各投与群とプラセボ群の発作発現頻度 (回/28 日) の比-1)×100

b) 投与群及びベースライン時の発作発現率 (回/日) を固定効果とし、投与期間中に観察された各被験者の投与期の観察日数の対数をオフセット変数とした Poisson 回帰モデル。

c) 有意水準両側 5%、Bonferroni の方法により仮説検定の多重性を調整

治療期における有害事象 (HAE 発作関連事象を除く) は、150 mg Q4W 群 89.3% (25/28 例)、300 mg Q4W 群 86.2% (25/29 例)、300 mg Q2W 群 96.3% (26/27 例)、プラセボ群 75.6% (31/41 例) に認められ、主な事象は表 26 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、300 mg Q4W 群 10.3% (3/29 例 [腎盂腎炎、半月板損傷、双極 2 型障害])、300 mg Q2W 群 3.7% (1/27 例 [カテーテル留置部位感染]) 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 300 mg Q4W 群 3.4% (1/29 例 [ALT 及び AST 増加])、プラセボ群 2.4% (1/41 [緊張性頭痛]) に認められた。

副作用は、150 mg Q4W 群 60.7% (17/28 例)、300 mg Q4W 群 48.3% (14/29 例)、300 mg Q2W 群 70.4% (19/27 例)、プラセボ群 34.1% (14/41 例) に認められた。

表 26 いずれかの群で 3 例以上に発現が認められた有害事象 (HAE 発作関連事象を除く) (安全性解析対象集団)

	150 mg Q4W 群 (28 例)	300 mg Q4W 群 (29 例)	300 mg Q2W 群 (27 例)	プラセボ群 (41 例)
注射部位疼痛	13 (46.4)	9 (31.0)	14 (51.9)	12 (29.3)
注射部位紅斑	4 (14.3)	2 (6.9)	2 (7.4)	1 (2.4)
ウイルス性上気道感染	3 (10.7)	7 (24.1)	10 (37.0)	11 (26.8)
頭痛	3 (10.7)	5 (17.2)	9 (33.3)	8 (19.5)
注射部位内出血	3 (10.7)	2 (6.9)	1 (3.7)	0
下痢	3 (10.7)	0	1 (3.7)	2 (4.9)
片頭痛	2 (7.1)	0	0	4 (9.8)
上腹部痛	2 (7.1)	0	0	3 (7.3)
浮動性めまい	1 (3.6)	3 (10.3)	1 (3.7)	0
発疹	1 (3.6)	3 (10.3)	0	2 (4.9)
注射部位血腫	1 (3.6)	1 (3.4)	1 (3.7)	3 (7.3)
筋肉痛	1 (3.6)	0	3 (11.1)	0
背部痛	1 (3.6)	0	1 (3.7)	4 (9.8)
処置による疼痛	0	1 (3.4)	1 (3.7)	4 (9.8)
口腔咽頭痛	0	0	1 (3.7)	3 (7.3)

例数 (%)

治療期における HAE 発作関連の有害事象は、150 mg Q4W 群 60.7% (17/28 例)、300 mg Q4W 群 69.0% (20/29 例)、300 mg Q2W 群 55.6% (15/27 例)、プラセボ群 97.6% (40/41 例) に認められた。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は本剤 300 mg Q2W 群 1 例、プラセボ群 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プラセボ群 1 例に、副作用はプラセボ群 2 例に認められた。

7.1.2 海外継続試験（CTD 5.3.5.2-1：DX-2930-04 試験〔2016 年 5 月～2019 年 10 月〕）

03 試験を完了した被験者を含む、12 歳以上の I 型又は II 型の HAE 患者（目標例数 150 例以上 250 例以下〔03 試験からの移行例：150 例まで、04 試験からの参加例（非移行例）約 100 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、米国、ドイツ等の 6 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 27 のとおりであった。

表 27 主な選択・除外基準

＜選択基準＞	
①	以下のすべての基準に合致し HAE（I 型又は II 型）と確定診断された 12 歳以上の患者
	・ HAE（蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非掻痒性の浮腫発作）と一致する病歴の記録がある
	・ スクリーニング期間中に実施した検査で C1-INH の機能レベルが正常値の 40%未満、又は C1-INH 機能レベルが正常値の 40%～50%かつ C4 値が正常値以下
	・ 最初に血管性浮腫症状を発現した年齢が 30 歳以下、HAE I 型又は II 型の家族歴がある、又は C1q が正常範囲内
②	（非移行例のみ）ベースラインの HAE 発作発現頻度が 12 週間に 1 回以上
＜除外基準＞	
①	スクリーニング前 4 週以内にアンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与を受けた患者又は、スクリーニング前 3 カ月以内に全身性吸収性を有するエストロゲン含有製剤（経口避妊薬又はホルモン補充療法等）を新たに開始又は用量変更した患者
②	本剤投与開始後 3 週間以内に HAE の長期予防的治療（C1-INH、弱毒化アンドロゲン又は抗線溶薬）を中止することに同意しない患者

03 試験完了後の移行例は、03 試験における治験薬最終投与 2 週後が本試験の Day 0 とされ、新規参加例のうち他の長期予防的治療実施例は、投与開始前 4 週間のスクリーニング期間中に漸減することとされた。

用法・用量について、03 試験からの移行例は、Day 0 に非盲検下で本剤 300 mg を単回皮下投与した後、治験責任医師により HAE 発作の初回発現が確認されるまで 2 回目の投与は行わないこととされ¹⁹⁾、2 回目の投与以降は、本剤 300 mg を Q2W で反復皮下投与（最大 66 回まで）することと設定された。新規参加例は、本剤 300 mg を Q2W で反復皮下投与（最大 66 回まで）することと設定された。また、治験責任医師等による適切なトレーニングを受けた被験者は、治験実施施設で 2 回の本剤投与を受けた後、自己投与可能とされた。

治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者 212 例（03 試験からの移行例 109 例〔先行試験の投与群別：150 mg Q4W 26 例、300 mg Q4W 25 例、300 mg Q2W 25 例、プラセボ 33 例〕、新規参加例 103 例）が安全性解析対象集団とされ、有効性は安全性解析対象集団にて評価された。

中止例は 03 試験からの移行例 71.6%（78/109 例〔先行試験の投与群別：150 mg Q4W 18 例、300 mg Q4W 21 例、300 mg Q2W 16 例、プラセボ 23 例〕）、新規参加例 75.7%（78/103 例）に認められ、主な理由は被験者の希望（本剤上市薬に移行〔03 試験からの移行例 54 例、新規参加例 63 例〕、その他〔03 試験からの移行例 17 例、新規参加例 4 例〕）であった。

有害事象（HAE 発作関連事象を除く）は、03 試験からの移行例 96.3%（105/109 例）（先行試験の投与群別：150 mg Q4W 96.2%〔25/26 例〕、300 mg Q4W 92.0%〔23/25 例〕、300 mg Q2W 100%〔25/25 例〕、プラセボ 97.0%〔32/33 例〕）、新規参加例 98.1%（101/103 例）に認められ、主な事象は表 28 のとおり

¹⁹⁾ HAE 発作の初回発現時期に関わらず、2 回目の投与は Day 0 から 10 日以上の間隔を開けて実施された。

であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、03 試験からの移行例 11.0% (12/109 例) (先行試験の投与群別：150 mg Q4W 7.7% [2/26 例 [偶発的製品曝露／上部消化管出血、脳血管発作各 1 例]]、300 mg Q4W 12.0% [3/25 例 [乳房膿瘍、腰部脊柱管狭窄症、自殺念慮／大うつ病各 1 例]]、300 mg Q2W 8.0% [2/25 例 [胃腸炎、関節リウマチ各 1 例]]、プラセボ 15.2% [5/33 例 [低色素性貧血、胃腸出血／胃潰瘍／胆石症／卵巣嚢胞、頸部脊柱管狭窄症、うつ病、リンパ浮腫各 1 例]])、非移行例 8.7% (9/103 例 [全身性エリテマトーデス、不安／胃腸炎／脱水、線維肉腫／切開部位炎症／創離開、一過性脳虚血発作、敗血症、裂肛、冠動脈狭窄、限局性感染、ウイルス性髄膜炎各 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、03 試験からの移行例 0.9% (1/109 例 [150 mg Q4W からの移行])、新規参加例 4.9% (5/103 例) に認められた。

副作用は、03 試験からの移行例 45.9% (50/109 例) (先行試験の投与群別：150 mg Q4W 53.8% [14/26 例]、300 mg Q4W 56.0% [14/25 例]、300 mg Q2W 36.0% [9/25 例]、プラセボ 39.4% [13/33 例])、新規参加例 64.1% (66/103 例) に認められた。

表 28 03 試験からの移行例（全投与例）又は新規参加例で 5%以上に発現した有害事象（HAE 発作関連事象を除く）
（安全性解析対象集団）

先行試験の投与群 事象名	移行例					新規参加例 - (103 例)
	150 mg Q4W (26 例)	300 mg Q4W (25 例)	300 mg Q2W (25 例)	プラセボ (33 例)	全投与例 (109 例)	
ウイルス性上気道感染	12 (46.2)	9 (36.0)	14 (56.0)	16 (48.5)	51 (46.8)	38 (36.9)
注射部位疼痛	14 (53.8)	12 (48.0)	9 (36.0)	10 (30.3)	45 (41.3)	55 (53.4)
上気道感染	6 (23.1)	6 (24.0)	7 (28.0)	11 (33.3)	30 (27.5)	25 (24.3)
頭痛	11 (42.3)	3 (12.0)	7 (28.0)	8 (24.2)	29 (26.6)	23 (22.3)
注射部位紅斑	5 (19.2)	2 (8.0)	4 (16.0)	5 (15.2)	16 (14.7)	20 (19.4)
背部痛	7 (26.9)	2 (8.0)	2 (8.0)	5 (15.2)	16 (14.7)	10 (9.7)
注射部位内出血	5 (19.2)	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (12.1)	13 (11.9)	13 (12.6)
下痢	5 (19.2)	2 (8.0)	3 (12.0)	3 (9.1)	13 (11.9)	10 (9.7)
副鼻腔炎	2 (7.7)	3 (12.0)	4 (16.0)	4 (12.1)	13 (11.9)	10 (9.7)
インフルエンザ	2 (7.7)	3 (12.0)	4 (16.0)	4 (12.1)	13 (11.9)	9 (8.7)
悪心	4 (15.4)	3 (12.0)	1 (4.0)	5 (15.2)	13 (11.9)	9 (8.7)
四肢痛	5 (19.2)	0	2 (8.0)	5 (15.2)	12 (11.0)	9 (8.7)
関節痛	3 (11.5)	4 (16.0)	1 (4.0)	3 (9.1)	11 (10.1)	16 (15.5)
尿路感染	0	7 (28.0)	2 (8.0)	1 (3.0)	10 (9.2)	12 (11.7)
腹痛	2 (7.7)	1 (4.0)	1 (4.0)	6 (18.2)	10 (9.2)	11 (10.7)
疲労	3 (11.5)	1 (4.0)	3 (12.0)	3 (9.1)	10 (9.2)	10 (9.7)
筋骨格痛	2 (7.7)	2 (8.0)	2 (8.0)	2 (6.1)	8 (7.3)	9 (8.7)
口腔咽頭痛	1 (3.8)	2 (8.0)	3 (12.0)	2 (6.1)	8 (7.3)	8 (7.8)
不安	3 (11.5)	2 (8.0)	1 (4.0)	2 (6.1)	8 (7.3)	6 (5.8)
発疹	1 (3.8)	0	5 (20.0)	2 (6.1)	8 (7.3)	5 (4.9)
挫傷	3 (11.5)	0	2 (8.0)	3 (9.1)	8 (7.3)	4 (3.9)
消化不良	1 (3.8)	1 (4.0)	4 (16.0)	2 (6.1)	8 (7.3)	3 (2.9)
急性副鼻腔炎	4 (15.4)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (3.0)	7 (6.4)	7 (6.8)
咳嗽	0	1 (4.0)	1 (4.0)	5 (15.2)	7 (6.4)	7 (6.8)
血中 CPK 増加	3 (11.5)	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (6.1)	7 (6.4)	5 (4.9)
処置による疼痛	1 (3.8)	2 (8.0)	0	4 (12.1)	7 (6.4)	4 (3.9)
嘔吐	2 (7.7)	0	1 (4.0)	4 (12.1)	7 (6.4)	4 (3.9)
接触皮膚炎	2 (7.7)	1 (4.0)	0	4 (12.1)	7 (6.4)	3 (2.9)
蕁麻疹	1 (3.8)	2 (8.0)	3 (12.0)	1 (3.0)	7 (6.4)	3 (2.9)
筋肉痛	1 (3.8)	1 (4.0)	3 (12.0)	2 (6.1)	7 (6.4)	3 (2.9)
鼻閉	1 (3.8)	1 (4.0)	3 (12.0)	2 (6.1)	7 (6.4)	2 (1.9)
末梢腫脹	1 (3.8)	0	3 (12.0)	3 (9.1)	7 (6.4)	1 (1.0)
靱帯捻挫	3 (11.5)	0	2 (8.0)	1 (3.0)	6 (5.5)	12 (11.7)
注射部位腫脹	2 (7.7)	0	2 (8.0)	2 (6.1)	6 (5.5)	11 (10.7)
歯痛	0	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (9.1)	6 (5.5)	5 (4.9)
消化管感染	1 (3.8)	1 (4.0)	0	4 (12.1)	6 (5.5)	4 (3.9)
中耳炎	2 (7.7)	1 (4.0)	2 (8.0)	1 (3.0)	6 (5.5)	4 (3.9)
便秘	0	0	2 (8.0)	4 (12.1)	6 (5.5)	4 (3.9)
転倒	0	0	1 (4.0)	5 (15.2)	6 (5.5)	3 (2.9)
喘息	1 (3.8)	0	2 (8.0)	3 (9.1)	6 (5.5)	2 (1.9)
そう痒症	3 (11.5)	0	1 (4.0)	2 (6.1)	6 (5.5)	1 (1.0)
胃腸炎	0	1 (4.0)	3 (12.0)	1 (3.0)	5 (4.6)	12 (11.7)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.8)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (3.0)	5 (4.6)	10 (9.7)
気管支炎	2 (7.7)	0	3 (12.0)	0	5 (4.6)	8 (7.8)
上腹部痛	0	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (6.1)	4 (3.7)	7 (6.8)
注射部位そう痒感	1 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (3.0)	4 (3.7)	6 (5.8)
ALT 増加	0	0	3 (12.0)	1 (3.0)	4 (3.7)	6 (5.8)
発熱	1 (3.8)	1 (4.0)	0	1 (3.0)	3 (2.8)	8 (7.8)
レンサ球菌性咽頭炎	0	2 (8.0)	1 (4.0)	0	3 (2.8)	6 (5.8)
腹部不快感	0	0	0	2 (6.1)	2 (1.8)	6 (5.8)
AST 増加	0	0	1 (4.0)	0	1 (0.9)	6 (5.8)

例数 (%)

HAE 発作関連の有害事象は、03 試験からの移行例 65.1% (71/109 例) (先行試験の投与群別：150 mg Q4W 69.2% [18/26 例]、300 mg Q4W 68.0% [17/25 例]、300 mg Q2W 52.0% [13/25 例]、プラセボ 69.7% [23/33 例])²⁰⁾、新規参加例 66.0% (68/103 例) に認められた。

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、03 試験からの移行例 1.8% (2/109 例) (先行試験の投与群別：150 mg Q4W 3.8% [1/26 例]、300 mg Q2W 4.0% [1/25 例])、新規参加例 1.0% (1/103 例) に認められた。

7.1.3 国内臨床試験 (CTD 5.3.5.2-3 及び 5.3.5.2-4 : SHP643-302 試験 [2019 年 12 月～2021 年 8 月])

12 歳以上の I 型又は II 型の日本人 HAE 患者 (目標例数 8 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験の主な選択・除外基準は表 29 のとおりであった。

表 29 主な選択基準

＜選択基準＞	
①	以下のすべてに合致し HAE (I 型又は II 型) と確定診断された 12 歳以上の患者
	・ 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
	・ スクリーニング期間中に実施した検査で C1-INH の機能レベルが正常値の 40%未満、又は C1-INH 機能レベルが正常値の 40%～50%かつ C4 値が正常値以下
	・ 最初に血管性浮腫症状を発現した年齢が 30 歳以下、HAE I 型又は II 型の家族歴がある、又は C1q が正常範囲内
②	導入期間中に、治験責任医師が確認した HAE 発作を 1 回以上発現した患者
＜除外基準＞	
①	導入期前の 2 週以内に HAE 発作の長期予防的治療 (C1-INH、弱毒化アンドロゲン又は抗線溶薬)、アンドロゲン (テストステロン等) の投与を受けた患者
②	導入期前 7 日以内に HAE 発作の短期予防的療法 (C1-INH 等) を受けた患者

本試験は、導入期 (4 週間 [最長 8 週間]) 及び治療期 (52 週間、投与開始 0～26 週まで：投与期 A、投与開始 26～52 週まで：投与期 B) により構成された。導入期にベースラインの HAE 発作発現率が評価され、導入期に 1 回以上の HAE 発作発現を治験責任医師が確認した被験者が投与期 A に移行可能とされ²¹⁾、投与期 A を完了した被験者が投与期 B に移行可能とされた。投与期における用法・用量は、本剤 300 mg を Q2W で反復皮下投与することと設定され、投与期間中に 26 週間連続無発作であった被験者は、治験責任医師の判断に基づき、投与期 B において本剤 300 mg Q4W 投与への変更が可能とされた。また投与期 B では、適切なトレーニングを受けた被験者は自己投与が可能とされた。

治験薬が投与された 12 例全例が FAS とされ、FAS 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。中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である、投与開始後 26 週間無発作状態²²⁾を達成した被験者の割合は、表 30 のとおりであった。

表 30 投与開始後 26 週間無発作状態を達成した被験者の割合 (FAS)

	本剤群 (12 例)
投与開始後 26 週間無発作状態を達成した被験者の割合 (%) [95%CI]	41.7 (5/12 例) [15.2, 72.3]

Clopper-Pearson 法により信頼区間を算出

²⁰⁾ 2 回目投与以降の定期投与期間中に発現した事象

²¹⁾ 4 週間の導入期の完了前に、治験責任医師が確認した HAE 発作を 3 回以上発現した被験者は、導入期を早期終了し投与期 A へ組み入れられた。導入期に治験責任医師が確認した HAE 発作を 1 度も発現しなかった被験者は、導入期をさらに 4 週間延長して評価され、8 週間の導入期を完了し、導入期間中に発作発現率の基準 (2 回以上の発作の発現) を満たした場合には、治療期への組み入れは可能とされた。

²²⁾ 治験責任医師が確認した HAE 発作を発現しなかった状態

投与 26 週までの有害事象（HAE 発作関連事象を除く）は 83.3%（10/12 例）に認められ、主な事象は表 31 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、8.3%（1/12 例、不安障害）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、66.7%（8/12 例）に認められた。

また、投与 26 週までの HAE 発作関連の有害事象は 66.7%（8/12 例）に認められた。死亡、副作用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、8.3%（1/12 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 31 投与 26 週までに 2 例以上に発現が認められた有害事象
（HAE 発作関連事象を除く）（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（12 例）
注射部位反応	6 (50.0)
頭痛	2 (16.7)
発熱	2 (16.7)
膀胱炎	2 (16.7)
上咽頭炎	2 (16.7)
口腔咽頭痛	2 (16.7)

例数 (%)

投与 52 週までの有害事象（HAE 発作関連事象を除く）は、91.7%（11/12 例）に認められ、主な事象は表 32 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、16.7%（2/12 例〔不安障害、医療機器関連感染各 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。副作用は、66.7%（8/12 例）に認められた。

また、投与 52 週までの HAE 発作関連の有害事象は 83.3%（10/12 例）に認められた。死亡、副作用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、8.3%（1/12 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 32 投与 52 週までに 2 例以上に発現が認められた有害事象
（HAE 発作関連事象を除く）（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（12 例）
注射部位反応	6 (50.0)
注射部位紅斑	3 (25.0)
頭痛	3 (25.0)
注射部位そう痒感	2 (16.7)
嘔吐	2 (16.7)
発熱	2 (16.7)
膀胱炎	2 (16.7)
上咽頭炎	2 (16.7)
口腔咽頭痛	2 (16.7)

例数 (%)

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。

本剤は海外開発が先行しており、本邦での開発開始時点で、海外にて検証的試験である 03 試験が既に終了していたこと、また、本邦における HAE 患者数は極めて限られていることを踏まえると、本邦単独で十分な症例数を集積し、対照群を設定した比較試験を実施して、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困難であった。

終了していた 03 試験（4 週間（最長 8 週間）の導入期間中に医師が確認した HAE 発作を 1 回以上発現した HAE 患者を対象）では、無発作の状態を 26 週間維持できた被験者の割合が、プラセボ群 2.4%（1/41 例）に対して本剤 300 mg Q2W 投与群 44.4%（12/27 例）であったことも踏まえ、03 試験と同様の HAE 患者を対象とした 302 試験について、本剤投与開始から 26 週間を無発作状態で経過する被験者の割合を指標に非盲検非対照試験として実施した場合でも、本剤の有効性について一定の評価は可能と考えた。

以下の理由から、302 試験成績に加えて、03 試験及び 04 試験の成績も利用した上で、日本人 HAE 患者における本剤の有効性及び安全性を説明することは可能と判断した。

- ・ HAE の遺伝特性、病態生理及び臨床症状について、国内外で明らかな違いは認められていない（J Dermatol Sci 2012; 68: 68-70、Am J Med Sci 2012; 343: 210-4）
- ・ 日本人健康成人被験者及び特徴を一致させた外国人健康成人被験者を対象とした第 I 相試験（SHP643-101 試験）において、本剤の薬物動態及び薬力学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白人被験者で明らかな違いは認められていない（6.2.1.2 参照）

● 有効性評価項目について

本剤の HAE 発作の発現に対する抑制効果を検討するため、03 試験では主要評価項目として、投与開始後 26 週間における治験責任医師が確認した HAE 発作の発現頻度を設定することとした。また、非盲検非対照試験である 302 試験では、対照群を設定せずとも本剤の有効性を一定程度確認が可能となるよう、無治療での達成が困難と想定される評価項目として、投与開始後 26 週間無発作状態が持続していた被験者の割合を主要評価項目として設定することとした。

● 用法・用量について

03 試験の用法・用量は、外国人 HAE 患者を対象とした第 I 相試験（DX-2930-02 試験）の成績等に基づき設定した。DX-2930-02 試験において、本剤 300 mg 又は 400 mg を Q2W で 2 回投与したとき、ベースラインと比較して HAE 発作発現頻度の低下（最大 91%低下）が認められたこと等から、本剤反復投与後の定常状態におけるトラフ濃度が一定の薬力学的作用を発揮する濃度となり、かつ臨床反応が期待できる用法・用量として、本剤 150 mg 若しくは 300 mg を Q4W 又は本剤 300 mg を Q2W で皮下投与することと設定した。

302 試験の用法・用量は、03 試験において、主要評価項目をはじめとした有効性評価項目の成績においてプラセボに対して最大の治療効果を示し、安全性プロファイルも許容可能であった本剤 300 mg Q2W を基本用法・用量として設定することとした。また、海外での本剤の承認用法・用量も踏まえ、基本用法・用量でコントロールが良好（26 週間無発作）である被験者に対しては、投与開始 26 週以降に 300mg を Q4W で皮下投与することも可能な設定とし、個々の患者に応じて投与間隔を拡大した選択肢についても検討することとした。

機構は、本来であれば本邦での開発が海外から遅れることがないように、03 試験の計画段階で本邦も含めた国際共同試験として実施することを検討すべきであったと考える。しかしながら、海外において開発が先行していた状況であったことから 302 試験を国内単独で実施したことはやむを得ず、また、本邦における HAE 患者数は極めて限られており、302 試験の対象となる HAE 患者では無治療で 26 週間無発作状態を持続することは困難であるとの申請者の説明は理解できることから、302 試験を実施可能性の観点

から非盲検非対照試験として実施し、海外臨床試験である 03 試験及び 04 試験の成績も踏まえて、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、本剤の有効性について、以下のとおり説明している。

12 歳以上の海外 HAE 患者を対象とした 03 試験において、主要評価項目である投与開始後 26 週間の治験責任医師が確認した HAE 発作の発現頻度について、本剤各投与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（表 25）。副次評価項目を含む、主な有効性評価項目の成績は表 33 のとおりであり、いずれの評価項目及び投与量群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。また、治験責任医師により確認された月当たりの平均 HAE 発作発現頻度は図 3 のとおりであり、本剤の有効性は投与期間を通じて維持された。加えて、03 試験からの移行例を含む HAE 患者に対する本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討した 04 試験²³⁾における、治験責任医師により確認された月当たりの平均 HAE 発作発現頻度は図 4 のとおりであり、03 試験からの移行例、新規参加例に関わらず、本剤の有効性は投与期間を通じて維持された。

12 歳以上の国内 HAE 患者を対象とした 302 試験の成績は表 33 のとおりであった。プラセボ群では達成困難な指標として設定された主要評価項目である、投与開始後 26 週間における無発作状態を達成した被験者の割合は、03 試験の本剤群と同程度であり、本剤の投与開始により改善傾向が認められた。その他の有効性評価項目については、喉頭の HAE 発作発現頻度を除き、いずれの評価項目、評価時点においても本剤の投与開始により改善傾向が認められ、投与開始後 52 週間の投与期間を通じて本剤の有効性が維持された。なお、302 試験における喉頭の HAE 発作を発現した被験者数は非常に限られており結果解釈には限界があるが（導入期：1 例 1 件、投与 26 週まで：3 例 8 件、投与 52 週まで：3 例 19 件）、本剤投与開始後に重度又は重篤な喉頭発作は認められておらず、03 試験では喉頭の HAE 発作発現頻度についても他の有効性指標と同様に、プラセボ群と比較して本剤群で低い傾向が認められていることを踏まえると、喉頭の HAE 発作に対しても、本剤の有効性は期待できるものと考ええる。

²³⁾ 投与期間の範囲は 1.4～34.2 カ月であり、被験者の 92.5%（196/212 例）が 12 カ月以上、81.6%（173/212 例）が 30 カ月以上、本剤 300 mg Q2W の投与を受けた。03 試験からの移行例である 76 例は、04 試験の登録前に更に 26 週間の本剤投与を受けていた。

表 33 主な有効性評価項目の成績 (03 試験 [ITT 集団]、302 試験 [FAS])

	03 試験				302 試験	
	投与開始後 26 週間				投与開始後 26 週間	投与開始後 52 週間
	150 mg Q4W (28 例)	300 mg Q4W (29 例)	300 mg Q2W (27 例)	プラセボ (41 例)	300 mg Q2W (12 例)	300 mg Q2W ^{e)} (12 例)
HAE 発作発現頻度 (回/28 日) ^{a) b)}	0.48±0.63	0.60±0.80	0.31±0.51	2.46±2.08	(3.81±2.41) 1.17±2.50	(3.81±2.41) 1.21±2.60
急性発作治療を要した HAE 発作発現頻度 (回/28 日) ^{b)}	0.33±0.52	0.51±0.79	0.26±0.51	2.21±2.16	(2.46±3.13) 1.01±2.52	(2.46±3.13) 1.07±2.62
中等度又は重度の HAE 発作発現頻度 (回/28 日) ^{b)}	0.37±0.53	0.37±0.55	0.25±0.48	1.42±1.25	(2.17±3.00) 0.92±2.53	(2.17±3.00) 0.98±2.64
著しい病的状態を伴う HAE 発作 ^{c)} 発現頻度 (回/28 日) ^{b)}	0.05±0.13	0.03±0.08	0.06±0.19	0.29±0.58	(0.44±1.25) 0.06±0.12	(0.44±1.25) 0.07±0.16
喉頭の HAE 発作発現頻度 (回/28 日) ^{b)}	0.02±0.09	0.01±0.04	0.05±0.16	0.12±0.36	(0.08±0.29) 0.10±0.20	(0.08±0.29) 0.12±0.26
無発作状態を達成した 被験者の割合 ^{d)}	39.3 (11/28)	31.0 (9/29)	44.4 (12/27)	2.4 (1/41)	41.7 (5/12)	16.7 (2/12)
ベースラインから HAE 発作頻度減少を達成した被験者割合						
50%以上減少	89.3 (25/28)	100.0 (29/29)	100.0 (27/27)	31.7 (13/41)	83.3 (10/12)	83.3 (10/12)
70%以上減少	78.6 (22/28)	75.9 (22/29)	88.9 (24/27)	9.8 (4/41)	66.7 (8/12)	66.7 (8/12)
90%以上減少	64.3 (18/28)	55.2 (16/29)	66.7 (18/27)	4.9 (2/41)	50.0 (6/12)	50.0 (6/12)
無発作日数の割合 (%)	95.96±5.85	96.01±4.81	97.58±4.69	80.72±15.83	88.53±27.15	89.04±27.02
血管性浮腫 QOL スコアの ベースラインからの変化量	-19.82±19.07	-17.38±18.67	-21.29±18.35	-4.72±18.75	-20.47±21.73	-19.98±21.89

平均値±標準偏差又は% (例数)

a) 03 試験の主要評価項目

b) 28 日当たりの治験責任医師により確認された HAE 発作回数。302 試験の上段 () 内は導入期におけるベースライン値

c) 以下の特徴のうち少なくとも 1 項目を有する発作と定義した: 重度の発作、入院を要する (24 時間未満の観察目的のための入院は除く)、血行動態的異常 (収縮期血圧 90 mmHg 未満、静注輸液を要する、失神又はそれに近い状態を伴う) 又は喉頭発作

d) 302 試験の主要評価項目

e) コントロール良好のため 300 mg Q4W へ切り替えた 4 例の結果を含む

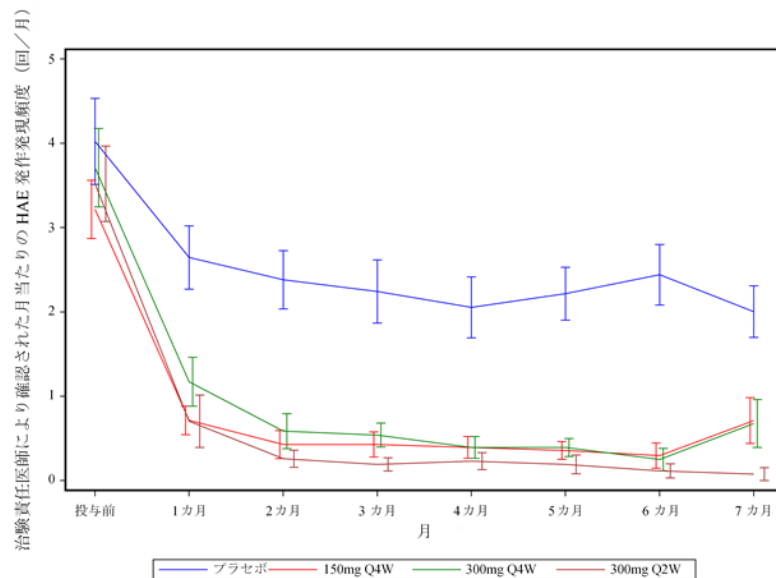


図 3 03 試験における治験責任医師により確認された月当たりの HAE 発作発現頻度 (回/月) (ITT 集団)

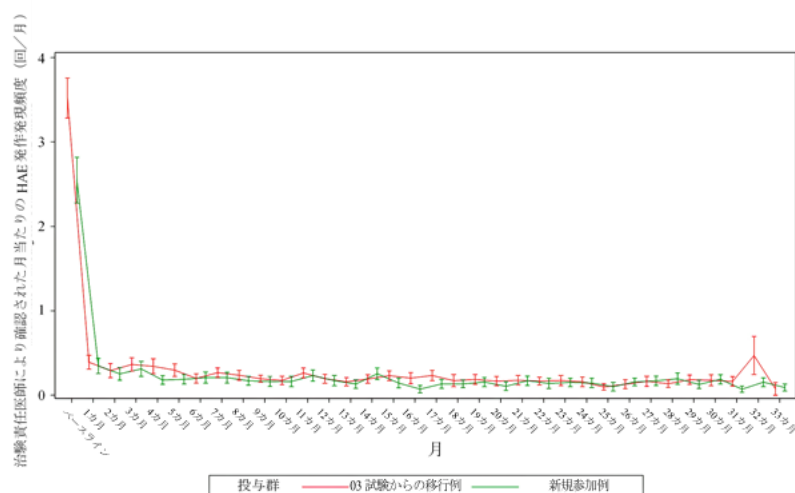


図 4 04 試験における治験責任医師により確認された月当たりの HAE 発作発現頻度 (回/月) (安全性解析対象集団)

一部集団の例数は非常に限られており、結果の解釈には注意を要するが、03 試験及び 302 試験における患者背景別の各部分集団における本剤群の有効性に明確な差異は認められなかった(表 34 及び表 35)。

表 34 03 試験における投与開始後 26 週間の患者背景別の HAE 発作発現頻度 (回/28 日)^{a)} (ITT 集団)

患者背景		150 mg Q4W 群 (28 例)	300 mg Q4W 群 (29 例)	300 mg Q2W 群 (27 例)	プラセボ群 (41 例)
性別	男性	0.72±0.79 (8)	0.41±0.41 (10)	0.26±0.55 (12)	2.18±1.72 (7)
	女性	0.39±0.54 (20)	0.71±0.94 (19)	0.35±0.48 (15)	2.51±2.16 (34)
年齢	18 歳未満	0 (1)	0.30±0.26 (3)	0.31±0.43 (2)	0.92±0.99 (4)
	18 以上 40 歳未満	0.69±0.81 (9)	0.37±0.41 (10)	0.27±0.39 (12)	2.35±2.10 (14)
	40 以上 65 歳未満	0.30±0.39 (15)	0.81±1.00 (16)	0.35±0.63 (13)	2.77±2.13 (21)
	65 歳以上	0.91±0.91 (3)	—(0)	—(0)	2.95±3.09 (2)
人種	白人	0.38±0.55 (25)	0.62±0.88 (23)	0.32±0.51 (26)	2.52±2.11 (39)
	その他	1.36±0.66 (3)	0.54±0.46 (6)	0 (1)	1.16±0.27 (2)
地域	アメリカ	0.55±0.68 (20)	0.58±0.72 (23)	0.31±0.47 (18)	1.93±1.77 (25)
	カナダ	0 (1)	0.45 (1)	0 (2)	1.71±0.42 (3)
	ヨーロッパ	0.43±0.51 (6)	0.92±1.37 (4)	0.39±0.66 (7)	3.94±2.26 (12)
	ヨルダン	0 (1)	0 (1)	—(0)	0 (1)
体重	50 kg 未満	—(0)	0.46 (1)	—(0)	0.23±0.32 (2)
	50 以上 75 kg 未満	0.33±0.60 (12)	0.39±0.39 (13)	0.24±0.52 (10)	2.41±1.76 (24)
	75 以上 100 kg 未満	0.48±0.55 (14)	0.88±1.18 (11)	0.44±0.62 (8)	3.69±2.96 (9)
	100 kg 以上	1.45±0.75 (2)	0.60±0.49 (4)	0.27±0.40 (9)	1.54±0.76 (6)
BMI	18.5 kg/m ² 未満	—(0)	—(0)	—(0)	0.59 (1)
	18.5 以上 25 kg/m ² 未満	0.33±0.63 (11)	0.26±0.35 (6)	0.10±0.25 (6)	2.30±1.70 (12)
	25 以上 30 kg/m ² 未満	0.51±0.67 (8)	0.79±0.94 (12)	0.51±0.68 (10)	2.66±1.78 (13)
	30 kg/m ² 以上	0.73±0.60 (8)	0.70±0.93 (8)	0.22±0.38 (9)	3.11±2.87 (11)
導入期の 発作頻度	1~2 回未満/月	0.47±0.69 (10)	0.19±0.21 (9)	0.07±0.08 (7)	0.94±0.49 (12)
	2~3 回未満/月	0.20±0.35 (3)	0.49±0.40 (5)	0.25±0.29 (6)	2.12±0.59 (8)
	3 回以上/月	0.55±0.64 (15)	0.89±1.00 (15)	0.45±0.65 (14)	3.45±2.44 (21)
HAE 型	I 型	0.44±0.58 (25)	0.62±0.82 (27)	0.30±0.53 (23)	2.56±2.13 (38)
	II 型	0.86±1.02 (3)	0.46±0.65 (2)	0.34±0.34 (4)	1.15±0.33 (3)
長期予防的 療法の種類	C1-INH のみ	0.52±0.58 (9)	0.67±0.79 (18)	0.52±0.70 (11)	2.93±2.55 (22)
	内服長期予防的 療法あり	0.08±0.11 (2)	0.46 (1)	—(0)	3.26 (1)
	C1-INH+内服長期予 防的療法あり	0.31 (1)	0 (1)	0.10±0.09 (3)	1.30 (1)
	なし	0.52±0.71 (16)	0.55±0.93 (9)	0.18±0.26 (13)	1.86±1.23 (17)
喉頭 HAE 発作歴	あり	0.55±0.62 (17)	0.75±0.80 (17)	0.36±0.57 (20)	2.54±2.21 (27)
	なし	0.39±0.66 (11)	0.40±0.79 (12)	0.17±0.26 (7)	2.30±1.86 (14)

平均値±標準偏差 (例数)、1 例の場合は実測値

a) 28 日当たりの治験責任医師により確認された HAE 発作回数

表 35 302 試験における患者背景別の部分集団解析結果 (FAS)

患者背景		HAE 発作の発現頻度 (回/28 日)		無発作状態を達成した被験者の割合
		ベースライン時	投与開始後 26 週間 ^{a)}	投与開始後 26 週間 ^{a)}
性別	男性	2.97±0.06 (3)	0.26±0.32 (3)	33.3 (1/3)
	女性	4.09±2.76 (9)	1.48±2.85 (9)	44.4 (4/9)
年齢	18 歳未満	4.24 (1)	0 (1)	100 (1/1)
	18 以上 40 歳未満	2.46±1.22 (4)	0.77±0.77 (4)	25.0 (1/4)
	40 以上 65 歳未満	4.52±2.84 (7)	1.57±3.26 (7)	42.9 (3/7)
体重	50 kg 未満	4.24, 10.08 (2)	0, 8.87 (2)	50.0 (1/2)
	50 以上 75 kg 未満	3.14±1.49 (10)	0.52±0.64 (10)	40.0 (4/10)
BMI	18.5 kg/m ² 未満	10.08 (1)	8.87 (1)	0 (0/1)
	18.5 以上 25 kg/m ² 未満	2.92±1.07 (8)	0.17±0.28 (8)	62.5 (5/8)
	25 kg/m ² 以上	4.09±2.24 (3)	1.28±0.62 (3)	0 (0/3)
導入期の発作頻度	1~2 回未満/月	1.00 (1)	0.61 (1)	0 (0/1)
	2~3 回未満/月	2.30±0.52 (3)	0.20±0.35 (3)	66.7 (2/3)
	3 回以上/月	4.73±2.45 (8)	1.61±3.02 (8)	37.5 (3/8)
ベースライン時の重症度 ^{b)}	軽度	2.96±0.74 (4)	0.77±0.77 (4)	25.0 (1/4)
	中等度	3.92±2.95 (7)	1.38±3.31 (7)	57.1 (4/7)
	重度	6.46 (1)	1.38 (1)	0 (0/1)
HAE 型	I 型	4.08±1.44 (5)	0.64±0.89 (5)	60.0 (3/5)
	II 型	3.00 (1)	0.15 (1)	0 (0/1)
	不明	3.72±3.30 (6)	1.79±3.49 (6)	33.3 (2/6)
長期予防的療法の使用	あり	3.89±3.22 (6)	1.61±3.57 (6)	50.0 (3/6)
	なし	3.73±1.54 (6)	0.74±0.74 (6)	33.3 (2/6)
喉頭 HAE 発作歴	あり	3.49±1.66 (7)	0.66±0.71 (7)	28.6 (2/7)
	なし	4.26±3.38 (5)	1.90±3.91 (5)	60.0 (3/5)

HAE 発作頻度：平均値±標準偏差 (例数) 又は 2 例以下は個別値

無発作状態を達成した被験者の割合：% (例数)

a) 有効性評価期間 (Day 0~182) に発現した治験責任医師が確認した HAE 発作

b) スクリーニング前 3 カ月間に発現した HAE 発作の最大重症度

青少年 HAE 患者における本剤の有効性について、03 試験及び 04 試験における成人及び青少年部分集団の有効性の成績は表 36 及び表 37 のとおりであった。検討例数は限られているものの、青少年部分集団においても成人部分集団と同様に、プラセボ群と比較して本剤群において HAE 発作発現頻度の減少傾向が認められた (表 36)。

また、302 試験では青少年 HAE 患者が 1 例登録され、当該症例は有効性評価期間である投与開始後 26 週間を通じて HAE 発作は認められなかった。その後投与 52 週までに中等度の HAE 発作を発現したものの、イカチバント酢酸塩の投与により同日回復し、投与 52 週における HAE 発作発現頻度については導入期の 4.24 回/月から 0.08 回/月に低下した。

日本人青少年 HAE 患者における検討例数は非常に限られているものの、以上の成績に加え、I 型及び II 型 HAE の病態生理は青少年と成人で共通であり、補体及びカリクレイン・キニン系の成熟時期 (生後 6 カ月から 36 カ月、Pediatr Res. 1979; 13: 1043-6) 及び血液凝固因子の成熟時期 (生後 6 カ月で成人に近いレベル、Blood. 1987; 70: 165-72) を踏まえると、日本人成人 HAE 患者と同様に日本人青少年 HAE 患者に対しても、本剤の有効性は期待できると考える。

表 36 成人及び青少年における有効性評価項目の成績（投与開始後 26 週間：03 試験 [ITT 集団]）

	150 mg Q4W 群	300 mg Q4W 群	300 mg Q2W 群	プラセボ群
成人部分集団（18 歳以上）				
例数	27	26	25	37
HAE 発作発現頻度（回/28 日） ^{a)}	0.50±0.63	0.64±0.84	0.31±0.52	2.62±2.10
急性発作治療を要した HAE 発作発現頻度（回/28 日） ^{a)}	0.34±0.53	0.54±0.83	0.27±0.52	2.38±2.20
中等度又は重度の HAE 発作発現頻度（回/28 日） ^{a)}	0.38±0.53	0.40±0.57	0.25±0.50	1.52±1.27
無発作状態を達成した被験者の割合	37.0 (10/27)	30.8 (8/26)	44.0 (11/25)	0 (0/37)
青少年部分集団（12～17 歳）				
例数	1	3	2	4
HAE 発作発現頻度（回/28 日） ^{a)}	0	0.30±0.26	0, 0.61	0.92±0.99
急性発作治療を要した HAE 発作発現頻度（回/28 日） ^{a)}	0	0.20±0.23	0, 0.46	0.69±0.59
中等度又は重度の HAE 発作発現頻度（回/28 日） ^{a)}	0	0.15±0.27	0, 0.46	0.50±0.62
無発作状態を達成した被験者の割合	100 (1/1)	33.3 (1/3)	50.0 (1/2)	25.0 (1/4)

HAE 発作発現頻度：平均値±標準偏差又は 2 例以下は個別値

無発作状態を達成した被験者の割合：%（例数）

a) 28 日間当たりの治験責任医師により確認された HAE 発作回数。

表 37 成人及び青少年部分集団における治験責任医師が確認した HAE 発作頻度（04 試験 [安全性解析対象集団]）

	03 試験からの移行例					新規参加例
先行試験での投与群	150 mg Q4W	300 mg Q4W	300 mg Q2W	プラセボ	全投与例	-
成人部分集団（18 歳以上）						
例数（ベースライン／投与期間）	26/26	22/20	24/23	29/29	101/98	90/90
ベースラインの発作発現頻度（回/28 日） ^{a)}	3.18±1.74	3.89±2.56	3.50±2.44	4.08±3.07	3.67±2.50	2.69±2.90
投与期間中の発作発現頻度（回/28 日） ^{a)}	0.20±0.33	0.36±0.52	0.18±0.42	0.35±0.90	0.27±0.60	0.25±0.55
ベースラインからの変化率（%） ^{b)}	-92.18 ±13.65	-89.78 ±15.38	-95.23 ±8.82	-92.48 ±13.87	-92.50 ±13.07	-79.65 ±103.77
投与期間中に無発作状態を達成した被験者の割合	34.6 (9/26)	30.0 (6/20)	47.8 (11/23)	31.0 (9/29)	35.7 (35/98)	38.9 (35/90)
青少年部分集団（12～17 歳）						
例数（ベースライン／投与期間）	0/0	3/3	1/1	4/4	8/8	13/13
ベースラインの発作発現頻度（回/28 日） ^{a)}	—	0.99±0.02	2.9	1.82±1.46	1.65±1.16	1.54±0.97
投与期間中の発作発現頻度（回/28 日） ^{a)}	—	0.10±0.13	0.4	0.22±0.41	0.20±0.29	0.06±0.08
ベースラインからの変化率（%） ^{b)}	—	-89.47 ±12.90	-86.22	-93.23 ±9.45	-90.94 ±9.64	-97.08 ±4.25
投与期間中に無発作状態を達成した被験者の割合	—	33.3 (1/3)	0 (0/1)	25.0 (1/4)	25.0 (2/8)	46.2 (6/13)

HAE 発作発現頻度：平均値±標準偏差又は 2 例以下は個別値

HAE 発作を発現しなかった被験者の割合：%（例数）

a) 28 日間当たりの治験責任医師により確認された HAE 発作回数。治験薬投与期間中の HAE 発作の発現率は、被験者ごとに、定期投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数をその定期投与期間の日数で割り、28 日に乗じた。

b) (投与期間中の HAE 発作発現頻度－ベースラインの HAE 発作発現頻度) / ベースラインの HAE 発作発現頻度 × 100

以上より、成人及び 12 歳以上の小児の日本人 HAE 患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

海外検証的試験（03 試験）において、主要評価項目である投与開始後 26 週間の HAE 発作の発現頻度について、プラセボに対する本剤の優越性が検証され、その他の有効性評価項目についても本剤群でプラセボを上回る改善傾向が認められた。また、国内臨床試験（302 試験）において、主要評価項目である投与開始後 26 週間における無発作状態を達成した被験者の割合に加え、他の有効性評価項目についても本剤投与により HAE 発作発現頻度の減少傾向が認められ、03 試験と矛盾しない成績が得られていること等を踏まえると、日本人 HAE 患者における本剤の有効性は期待できると判断した。青少年 HAE 患者に対する本剤の有効性について、青少年 HAE 患者の検討例数は非常に限られているものの、03 試験及び 04 試験の青少年集団と全体集団の本剤の有効性は概ね同様の傾向であり、1 例ではあるが、302 試験の青少年 HAE 患者は、投与開始後 26 週間を通じて HAE 発作を認めなかったこと、また、成人と青少年の HAE

患者での病態生理は共通であること等を踏まえ、青少年 HAE 患者においても成人 HAE 患者と同様に本剤の有効性は期待できると判断した。

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.3 安全性について

申請者は、海外にて実施された 03 試験及び 04 試験、並びに日本人 HAE 患者を対象に実施された 302 試験の成績等に基づき、HAE 患者に対する本剤の安全性を以下のように説明している。

外国人対象の 03 試験、03 試験と 04 試験の併合成績（以下、「海外試験併合」）及び日本人対象の 302 試験における本剤の安全性の概要（HAE 発作関連事象を除く）は、表 38 のとおりであった。03 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で有害事象、重篤な有害事象及び副作用の発現率が高い傾向が示唆された。日本人 HAE 患者における安全性プロファイルは、外国人 HAE 患者の安全性プロファイルと比較して明らかな違いは認められなかった。

03 試験及び海外試験併合における主な有害事象は表 39、302 試験の主な有害事象は表 32 のとおりであった。国内外で実施された臨床試験において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、海外試験併合の本剤投与例 10.9%（24/220 例〔腎盂腎炎、半月板損傷、双極 2 型障害／腰部脊柱管狭窄症、カテーテル留置部位感染、偶発的製品曝露／上部消化管出血、脳血管発作、乳房膿瘍、自殺念慮／大うつ病、胃腸炎、関節リウマチ、低色素性貧血、胃腸出血／胃潰瘍／胆石症／卵巣嚢胞、頸部脊柱管狭窄症、うつ病、リンパ浮腫、全身性エリテマトーデス、不安／胃腸炎／脱水、線維肉腫／切開部位炎症／創離開、一過性脳虚血発作、敗血症、裂肛、冠動脈狭窄、限局性感染、ウイルス性髄膜炎各 1 例〕）²⁴⁾及び 302 試験の 16.7%（2/12 例〔不安障害、医療機器関連感染各 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。

また、海外試験併合の部分集団解析の結果²⁵⁾、各部分集団における有害事象の発現傾向に明らかな差は認められず、本剤投与例全体で認められた傾向と同様であった。

表 38 本剤の安全性の概要（HAE 発作関連事象を除く）（安全性解析対象集団）

	03 試験（投与開始後 26 週間）				海外試験併合		302 試験
	150 mg Q4W	300 mg Q4W	300 mg Q2W	プラセボ	本剤投与全例 （全体）	本剤投与全例 （青少年）	本剤投与 全例
例数	28	29	27	41	220	23	12
総曝露期間（人・年）	13.9	14.1	13.1	18.9	522.3	57.0	12.0
有害事象	25 (89.3) 1,923.9	25 (86.2) 1,286.5	26 (96.3) 1,788.6	31 (75.6) 1,222.1	216 (98.2) 972.7	22 (95.7) 738.6	11 (91.7) 1,502.1
重篤な有害事象	0	3 (10.3) 21.2	1 (3.7) 7.6	0	24 (10.9) 6.7	2 (8.7) 5.3	2 (16.7) 25.0
死亡	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	1 (3.4) 14.1	0	1 (2.4) 5.3	7 (3.2) 2.3	0	0
副作用	17 (60.7) 1,198.8	14 (48.3) 855.3	19 (70.4) 997.0	14 (34.1) 449.7	140 (63.6) 486.5	14 (60.9) 505.3	8 (66.7) 859.5

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率

²⁴⁾ 重篤な有害事象を認めた本剤投与群 24 例のうち、2 例（カテーテル留置部位感染、自殺念慮／大うつ病各 1 例）は青少年 HAE 患者であった。

²⁵⁾ 背景因子として年齢（18 歳未満、18 以上 40 歳未満、40 以上 65 歳未満、65 歳以上）、性別、人種（白人、白人以外）、体重（50 kg 未満、50 以上 75 kg 未満、75 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）、投与前の月当たりの HAE 発作発現頻度（1 回未満、1 以上 2 回未満、2 以上 3 回未満、3 回以上）、地域（米国、カナダ、ヨーロッパ、ヨルダン）、以前使用した長期予防薬の種類（CI-INH のみ、経口薬、両方、なし）、喉頭発作の有無、BMI（18.5 kg/m² 未満、18.5 以上 25 kg/m² 未満、25 以上 30 kg/m² 未満、30 kg/m² 以上、その他〔小児〕）、HAE 病型（I 型、II 型、不明）について検討された。

表 39 03 試験の本剤投与群全体及び海外試験併合においていずれかの群で 5%以上に認められた有害事象
(HAE 発作関連事象を除く) (安全性解析対象集団)

	03 試験 (投与開始後 26 週間)				海外試験併合	
	150 mg Q4W	300 mg Q4W	300 mg Q2W	プラセボ	本剤投与全例 (全体)	本剤投与全例 (青少年)
例数	28	29	27	41	220	23
注射部位疼痛	13 (46.4)	9 (31.0)	14 (51.9)	12 (29.3)	118 (53.6)	13 (56.5)
ウイルス性上気道感染	3 (10.7)	7 (24.1)	10 (37.0)	11 (26.8)	95 (43.2)	5 (21.7)
頭痛	3 (10.7)	5 (17.2)	9 (33.3)	8 (19.5)	61 (27.7)	3 (13.0)
上気道感染	0	2 (6.9)	2 (7.4)	2 (4.9)	57 (25.9)	6 (26.1)
注射部位紅斑	4 (14.3)	2 (6.9)	2 (7.4)	1 (2.4)	40 (18.2)	1 (4.3)
注射部位内出血	3 (10.7)	2 (6.9)	1 (3.7)	0	30 (13.6)	1 (4.3)
関節痛	0	2 (6.9)	0	1 (2.4)	29 (13.2)	0
背部痛	1 (3.6)	0	1 (3.7)	4 (9.8)	28 (12.7)	1 (4.3)
悪心	1 (3.6)	0	2 (7.4)	0	25 (11.4)	1 (4.3)
尿路感染	2 (7.1)	1 (3.4)	1 (3.7)	1 (2.4)	25 (11.4)	0
下痢	3 (10.7)	0	1 (3.7)	2 (4.9)	24 (10.9)	1 (4.3)
副鼻腔炎	1 (3.6)	0	2 (7.4)	1 (2.4)	24 (10.9)	5 (21.7)
腹痛	1 (3.6)	1 (3.4)	0	2 (4.9)	23 (10.5)	3 (13.0)
疲労	0	0	2 (7.4)	1 (2.4)	22 (10.0)	0
インフルエンザ	1 (3.6)	0	0	1 (2.4)	22 (10.0)	4 (17.4)
四肢痛	2 (7.1)	0	1 (3.7)	1 (2.4)	22 (10.0)	1 (4.3)
筋骨格痛	2 (7.1)	1 (3.4)	0	0	21 (9.5)	0
注射部位腫脹	1 (3.6)	1 (3.4)	1 (3.7)	0	19 (8.6)	1 (4.3)
靱帯捻挫	1 (3.6)	0	1 (3.7)	1 (2.4)	19 (8.6)	5 (21.7)
胃腸炎	1 (3.6)	0	0	2 (4.9)	18 (8.2)	2 (8.7)
発疹	1 (3.6)	3 (10.3)	0	2 (4.9)	17 (7.7)	2 (8.7)
口腔咽頭痛	0	0	1 (3.7)	3 (7.3)	16 (7.3)	4 (17.4)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	2 (4.9)	15 (6.8)	2 (8.7)
歯痛	2 (7.1)	1 (3.4)	1 (3.7)	0	14 (6.4)	0
筋肉痛	1 (3.6)	0	3 (11.1)	0	14 (6.4)	0
咳嗽	0	1 (3.4)	0	2 (4.9)	14 (6.4)	1 (4.3)
気管支炎	0	0	1 (3.7)	0	14 (6.4)	2 (8.7)
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	14 (6.4)	2 (8.7)
不安	0	0	0	0	14 (6.4)	1 (4.3)
上腹部痛	2 (7.1)	0	0	3 (7.3)	13 (5.9)	1 (4.3)
嘔吐	2 (7.1)	0	0	1 (2.4)	13 (5.9)	1 (4.3)
浮動性めまい	1 (3.6)	3 (10.3)	1 (3.7)	0	13 (5.9)	0
注射部位そう痒感	1 (3.6)	2 (6.9)	0	0	13 (5.9)	1 (4.3)
発熱	1 (3.6)	1 (3.4)	0	0	13 (5.9)	1 (4.3)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.7)	4 (9.8)	13 (5.9)	2 (8.7)
挫傷	0	1 (3.4)	0	1 (2.4)	13 (5.9)	1 (4.3)
接触皮膚炎	1 (3.6)	2 (6.9)	0	0	12 (5.5)	1 (4.3)
血中 CPK 増加	0	0	0	0	12 (5.5)	1 (4.3)
不眠症	1 (3.6)	1 (3.4)	1 (3.7)	1 (2.4)	11 (5.0)	1 (4.3)
錯感覚	1 (3.6)	0	1 (3.7)	1 (2.4)	11 (5.0)	0
ALT 増加	0	1 (3.4)	1 (3.7)	0	11 (5.0)	0
中耳炎	0	0	1 (3.7)	0	11 (5.0)	1 (4.3)
消化不良	0	0	0	0	11 (5.0)	0
片頭痛	2 (7.1)	0	0	4 (9.8)	9 (4.1)	0
注射部位血腫	1 (3.6)	1 (3.4)	1 (3.7)	3 (7.3)	3 (1.4)	0
鼻炎	0	2 (6.9)	0	2 (4.9)	5 (2.3)	0
腹部不快感	2 (7.1)	0	0	1 (2.4)	10 (4.5)	0
口の錯感覚	0	0	2 (7.4)	0	2 (0.9)	0
そう痒症	0	0	2 (7.4)	0	9 (4.1)	1 (4.3)
麦粒腫	0	0	2 (7.4)	0	7 (3.2)	0
頸部痛	1 (3.6)	0	2 (7.4)	1 (2.4)	7 (3.2)	0
咽頭炎	0	1 (3.4)	0	0	10 (4.5)	3 (13.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (3.7)	1 (2.4)	10 (4.5)	4 (17.4)
脳振盪	0	0	0	0	4 (1.8)	2 (8.7)

例数 (%)

青少年 HAE 患者における本剤の安全性について、海外試験併合における青少年部分集団の有害事象（HAE 発作関連事象を除く）の発現状況は表 38 及び表 39 のとおりであった。青少年患者における検討例数は限られているものの、全体集団の安全性プロファイルと比較して明らかな差異は認められず、青少年 HAE 患者において明らかな安全性上の懸念は認められていない。日本人青少年 HAE 患者における本剤の安全性について、302 試験に組み入れられた青少年 HAE 患者 1 例では、試験期間を通じて注射部位反応関連事象（注射部位腫脹及び注射部位反応）、肋間神経痛及び月経困難症の有害事象が計 5 件報告されたが、いずれも軽度かつ非重篤であり、治験薬との因果関係が否定されなかった注射部位反応関連事象は発現後 2 日以内に処置なく回復した。

海外市販後の安全性について、最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（データカットオフ日：2021 年 8 月 22 日、累計推定曝露：約 5,112 人・年）の調査単位期間までの文献報告を含む情報において、臨床使用において問題となりうる安全性上の懸念は特段示されていない。また、国内拡大治験（TAK-743-5007 試験、データカットオフ日：20 年 月 日）では、302 試験からの移行例として登録された 2 例のうち 1 例において、治験薬投与後に下痢及び腹痛の有害事象の発現が認められたものの、いずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定されている。

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.3.1 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。

03 試験、海外試験併合及び 302 試験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は表 40 のとおりであった。海外試験併合において、アナフィラキシー及びアナフィラキシー様事象は認められず、発現が認められた過敏症関連事象はいずれの事象も軽度又は中等度であり、重篤な事象は認められなかった。

302 試験において、過敏症関連事象（SMQ）は 33.3%（4/12 例〔接触皮膚炎／湿疹／化学物質アレルギー（アルコール）／造影剤アレルギー、血管浮腫、そう痒症／薬物過敏症（クロルヘキシジン）／アナフィラキシーショック（リドカイン）、蕁麻疹各 1 例〕）に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。

03 試験、海外試験併合及び 302 試験において認められた注射部位反応関連事象の多くは治験薬との因果関係は否定されなかったが、事象のほとんどは軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。また、注射部位反応関連事象の持続時間は表 40 のとおりであり、多くは 1 日以内に回復した。

表 40 03 試験、海外試験併合で 5%以上、或いは 302 試験で 2 例以上に発現した過敏症関連事象及び注射部位反応と持続時間

	03 試験（投与開始後 26 週間）				海外試験併合	国内臨床試験 (302 試験)
	150 mg Q4W	300 mg Q4W	300 mg Q2W	プラセボ	本剤投与全例	本剤投与全例
例数	28	29	27	41	220	12
過敏症関連事象（SMQ）						
有害事象	7 (25.0)	6 (20.7)	7 (25.9)	6 (14.6)	89 (40.5)	4 (33.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
03 試験及び第Ⅲ相試験併合のいずれかの群で 5%以上あるいは国内臨床試験（302 試験）で 2 例以上に認められた有害事象						
発疹	1 (3.6)	3 (10.3)	0	2 (4.9)	17 (7.7)	0
接触皮膚炎	1 (3.6)	2 (6.9)	0	0	12 (5.5)	1 (8.3)
そう痒症	0	0	2 (7.4)	0	9 (4.1)	1 (8.3)
注射部位反応関連事象 ^{a)}						
有害事象	16 (57.1)	13 (44.8)	15 (55.6)	14 (34.1)	139 (63.2)	7 (58.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
03 試験及び第Ⅲ相試験併合のいずれかの群で 5%以上あるいは国内臨床試験（302 試験）で 2 例以上に認められた有害事象						
注射部位疼痛	13 (46.4)	9 (31.0)	14 (51.9)	12 (29.3)	118 (53.6)	1 (8.3)
注射部位紅斑	4 (14.3)	2 (6.9)	2 (7.4)	1 (2.4)	40 (18.2)	3 (25.0)
注射部位内出血	3 (10.7)	2 (6.9)	1 (3.7)	0	30 (13.6)	0
注射部位錯感覚	2 (7.1)	0	0	0	2 (0.9)	0
注射部位そう痒感	1 (3.6)	2 (6.9)	0	0	13 (5.9)	2 (16.7)
注射部位血腫	1 (3.6)	1 (3.4)	1 (3.7)	3 (7.3)	3 (1.4)	0
注射部位腫脹	1 (3.6)	1 (3.4)	1 (3.7)	0	19 (8.6)	1 (8.3)
注射部位出血	1 (3.6)	0	2 (7.4)	1 (2.4)	9 (4.1)	0
注射部位不快感	0	2 (6.9)	1 (3.7)	0	4 (1.8)	0
注射部位反応	0	1 (3.4)	1 (3.7)	0	4 (1.8)	6 (50.0)
全注射部位反応関連事象の持続時間						
平均±標準偏差 [時間]	0.7±5.14	0.5±1.38	0.2±0.28	0.1±0.28	1.87±17.30	31.18±21.14
中央値 (min, max) [時間]	0.0 (0, 63)	0.1 (0, 10)	0.0 (0, 1)	0.1 (0, 2)	0.07 (0, 662.5)	26.70 (7.5, 71.0)

例数 (%)

a) 「注射部位」、「適用部位」又は「投与部位」で始まる基本語を注射部位反応関連事象として特定した

海外市販後のデータ（安全性データベース：2020 年 12 月 31 日時点）では、ショック関連事象は報告されておらず、アナフィラキシー関連事象は 8 件報告されている。なお、8 件中 7 件は本剤との関連が否定できないものの、うち 3 件は本剤以外の被疑薬（イカチバント酢酸塩、C1 インヒビター製剤、Conestat alfa）もあり、1 件は原疾患の発作の影響も考えられる症例であった。また、最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（データカットオフ日：2021 年 8 月 22 日、累計推定曝露：約 5,112 人・年）では、本剤投与時のショック又はアナフィラキシーの発現状況について、特段問題となる事象は集積されていない。

以上、市販後を含めて本剤投与時にアナフィラキシーを含む過敏症関連事象等の発現が認められていることから、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症の発現について、添付文書等において注意喚起する予定である。

機構は以下のように考える。

臨床試験において認められた本剤投与例における過敏症関連事象及び注射部位反応関連事象は忍容可能であるが、プラセボ群と比較して本剤群で多く認められていることから、本剤投与時には過敏症及び注射部位反応の発現に注意する必要がある。また、本剤投与例においてアナフィラキシー関連事象の発現も報告されていることから、添付文書においてアナフィラキシー等の重篤な過敏症の発現について注意喚起するとともに、過敏症関連事象の発現状況について、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宜提供する必要がある。

7.R.3.2 肝機能障害

申請者は、本剤投与時の肝機能への影響について、以下のように説明している。

本剤のラットを用いた反復投与毒性試験では、血中ALP及びALT高値、AST高値傾向、肝臓重量高値並びにクッパー細胞の肥大が認められているものの（5.2参照）、肝細胞壊死等の重篤な肝傷害を示唆する組織所見は認められていない。

03 試験及び海外試験併合における、治験薬投与前後での肝機能検査値の変化は表 41 のとおりであった。03 試験において、治験薬投与前と比較して治験薬投与後に肝機能検査値の悪化が認められた被験者の割合は、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。また、海外試験併合において治験薬投与開始後に肝機能検査値が悪化した被験者のうち、治験薬との因果関係が否定できない肝機能検査値に関連する有害事象が認められた被験者（03 試験：1 例、04 試験：2 例）は、いずれも一過性又は可逆的な無症候性の肝酵素上昇、かつ転帰は回復又は軽快であり、Hy's Law に定義される肝障害又は急性肝不全は認められなかった。

海外試験併合において、MedDRA 器官別大分類（SOC）「肝胆道系障害」に該当した有害事象は、本剤群 3 例（胆嚢障害、胆石症及び脂肪肝各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。

表 41 海外試験における肝機能検査値の最大値の変動（安全性解析対象集団）

03 試験													海外試験併合							
本剤群 (84 例) 投与前													プラセボ群 (41 例) 投与前				本剤投与全例 (220 例) 投与前			
投与後	≤1x ULN	1-<3 x ULN	3-5 x ULN	>5 x ULN	≤1x ULN	1-<3 x ULN	3-5 x ULN	>5 x ULN	≤1x ULN	1-<3 x ULN	3-5 x ULN	>5 x ULN	≤1x ULN	1-<3 x ULN	3-5 x ULN	>5 x ULN				
ALT																				
≤1x ULN	54 (64.3)	5 (6.0)	1 (1.2)	0	33 (80.5)	2 (4.9)	0	0	121 (55.0)	7 (3.2)	1 (0.5)	0								
1-<3 x ULN	9 (10.7)	11 (13.1)	0	0	4 (9.8)	2 (4.9)	0	0	51 (23.2)	27 (12.3)	0	0								
3-5 x ULN	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	6 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0								
>5 x ULN	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.4)	0	1 (0.5)								
AST																				
≤1x ULN	68 (81.0)	5 (6.0)	0	0	36 (87.8)	2 (4.9)	0	0	147 (66.8)	7 (3.2)	0	0								
1-<3 x ULN	6 (7.1)	3 (3.6)	0	0	3 (7.3)	0	0	0	49 (22.3)	6 (2.7)	0	0								
3-5 x ULN	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	6 (2.7)	2 (0.9)	0	0								
>5 x ULN	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0								
ALP																				
≤1x ULN	78 (92.9)	0	0	0	39 (95.1)	0	0	0	180 (81.8)	2 (0.9)	0	0								
1-<3 x ULN	2 (2.4)	4 (4.8)	0	0	1 (2.4)	0	0	0	26 (11.8)	11 (5.0)	0	0								
3-5 x ULN	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.5)	0								
>5 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								

例数 (%), ULN : 基準値上限

302 試験において、本剤投与後の肝機能検査値の異常は ALT 増加 3 例、AST 増加 2 例に認められたが、いずれも基準値 3 倍以下の範囲内での増加であり、トランスアミナーゼ又は総ビリルビンの基準上限値 3 倍超の増加、及び MedDRA SOC「肝胆道系障害」に該当する有害事象は認められなかった。

海外市販後において、MedDRA 標準検索式（SMQ）「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」（安全性データベース：20 年 月 日時点）に該当する事象は 31 件報告されているが、いずれも非重篤であった。また、最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（データカットオフ日：

2021年8月22日、累計推定曝露：約5,112人・年）において、本剤の肝機能障害リスクに関して安全性上の懸念となる情報は集積されていない。

以上より、本剤投与による肝機能検査値関連の有害事象との関連は明確ではないと考えるものの、臨床試験において認められたAST及びALTの増加について、添付文書等において注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験において本剤反復投与によるラットの血中肝酵素上昇、肝臓重量高値並びにクッパー細胞の肥大が認められており、臨床試験成績及び海外市販後データでは、現時点において重篤な肝機能障害を示唆する情報は得られていないものの、本剤投与により重度のALT増加、AST増加をきたした症例も認められていることから、添付文書等においてAST及びALTの増加に関して注意喚起するとともに、使用実態下における肝機能障害の発現状況について、公表文献等も含めて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に適宜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。

本薬のラット及びバニクイザルを用いた単回又は反復投与毒性試験では、APTTの延長が認められたものの（5.2参照）、03試験及び海外試験併合における血液凝固に関連する有害事象の発現状況は表42のとおりであった。03試験では、プラセボ群より本剤群で出血事象の発現割合の点推定値が高いものの、多くは注射部位に関連するものであり、重篤な事象は認められなかった。また、血栓等の凝固能亢進事象の発現は認められなかった。海外試験併合では、重篤な出血事象が本剤投与例2例（胃腸出血、上部消化管出血各1例）、重篤な凝固能亢進事象が本剤投与例3例（脳出血発作、一過性脳虚血発作、血栓症各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。

302試験では出血事象が1例（歯肉出血／挫傷）に認められたが、いずれの事象も軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定され、また凝固能亢進事象の発現は認められなかった。

表 42 03 試験及び海外試験併合における出血事象及び凝固能亢進事象の発現状況

	03 試験				海外試験併合 本剤投与全例
	150 mg Q4W	300 mg Q4W	300 mg Q2W	プラセボ	
例数	28	29	27	41	220
出血事象 ^{a)}					
有害事象	8 (28.6)	4 (13.8)	5 (18.5)	6 (14.6)	62 (28.2)
重篤な有害事象	0	0	0	0	2 (0.9)
いずれかの群で5%以上に認められた有害事象					
注射部位内出血	3 (10.7)	2 (6.9)	1 (3.7)	0	30 (13.6)
注射部位出血	1 (3.6)	0	2 (7.4)	1 (2.4)	9 (4.1)
注射部位血腫	1 (3.6)	1 (3.4)	1 (3.7)	3 (7.3)	3 (1.4)
挫傷	0	1 (3.4)	0	1 (2.4)	13 (5.9)
凝固能亢進事象 ^{b)}					
有害事象	0	0	0	0	3 (1.4)
重篤な有害事象	0	0	0	0	3 (1.4)

例数 (%)

a) MedDRA 標準検索式 (SMQ) : Haemorrhage terms (excl laboratory terms)出血関連用語 (臨床検査用語を除く)

b) MedDRA 標準検索式 (SMQ) : Embolic and thrombotic events, arterial 動脈の塞栓および血栓 (SMQ)、Embolic and thrombotic events, venous 静脈の塞栓および血栓 (SMQ)、Embolic and thrombotic events, vessel type unspecified and mixed arterial and venous 血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓 (SMQ)

03 試験及び海外試験併合における治験薬投与前後での凝固パラメータの変動（最大値）は表 43 のとおりであった。治験薬投与後にプロトロンビン時間（INR）が悪化した 4 例のうち、ベースラインから高値であった 1 例のみワルファリンを併用していた。また、抗凝固薬の併用投与がなかった 3 例中 1 例で非重篤な腫出血が認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（データカットオフ日：2021 年 8 月 22 日、累計推定曝露：約 5,112 人・年）において、本剤投与時の出血に関連するリスクを示唆する情報は集積されていない。

表 43 03 試験及び海外第Ⅲ相試験併合における凝固パラメータの変動（最大値）（安全性解析対象集団）

	03 試験				海外試験併合	
	本剤群（84 例）		プラセボ群（41 例）		本剤投与全例（220 例）	
	投与前					
投与後	≤1.5x ULN	>1.5x ULN	≤1.5x ULN	>1.5x ULN	≤1.5x ULN	>1.5x ULN
APTT						
≤1.5x ULN	83 (98.8)	0	41 (100.0)	0	209 (95.0)	0
>1.5 x ULN	1 (1.2)	0	0	0	10 (4.5)	0
投与後	≤2x ULN	>2x ULN	≤2x ULN	>2x ULN	≤2x ULN	>2x ULN
プロトロンビン時間（INR：国際標準比）						
≤2x ULN	84 (100.0)	0	41 (100.0)	0	215 (97.7)	0
>2 x ULN	0	0	0	0	3 (1.4)	1 (0.5)

例数（%）件数、ULN：基準値上限

以上より、本剤の血液凝固系への影響による出血関連事象の発現等、臨床使用時の安全性上の問題が生じる可能性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の結果を踏まえ、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予定である。

機構は以下のように考える。

臨床試験で認められた本剤投与時の血液凝固関連事象はいずれも因果関係が否定されており、海外市販後においても出血に関連するリスクを示唆する情報は集積されていないものの、非臨床試験（5.R.1 参照）及び臨床試験において APTT やプロトロンビン時間の延長例が報告されていることを踏まえ、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、血液凝固系への影響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。

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。

本邦では HAE 治療薬として、発作時の治療薬として乾燥濃縮ヒト C1-インアクチベーター及びイカチバント酢酸塩が、また歯科治療や外科手術等の侵襲的処置による急性発作の発症抑制薬として乾燥濃縮ヒト C1-インアクチベーターが承認され、加えて HAE 発作の長期的な発作管理薬として経口血漿カリクレイン阻害薬であるベロトラルスタット塩酸塩がそれぞれ承認されている。その他、HAE 発作の長期管理には抗線溶剤（トラネキサム酸等）やアンドロゲン製剤の使用も考慮されるとされている（国内ガイドライン）。

HAE 患者において発作の発現は予測困難であり、喉頭浮腫発作による死亡のリスクが存在することから、発作発現前に発作発現を抑制することが重要である。国内ガイドラインでは、疾患活動性、発作頻度、患者の生活の質等による負担と患者の希望を勘案し、受診ごとに評価を行い、頻回の発作発現や喉頭浮腫

の既往がある場合等に長期的な発作管理薬の適用を考慮することが推奨されている。本剤は、03 試験において有効性が検証され、安全性上の懸念は特段示されなかったこと、及び 302 試験においても 03 試験と同様の成績が得られたことから（7.R.2、7.R.3 参照）、HAE 患者の長期的な発作管理薬の 1 つになり得ると考える。

また、HAE 発作治療薬との併用について、03 試験、04 試験及び 302 試験において発生した急性発作に対して使用された薬剤は表 44 のとおりであり、本剤投与下で HAE 発作治療薬を使用した際に特段の安全性上の懸念は認められなかった。なお、03 試験、04 試験及び 302 試験では、ベロトラルスタット塩酸塩、トラネキサム酸又はアンドロゲン製剤等と本剤が併用された経験はなく、本剤とこれらの薬剤を併用した際の安全性及び有効性は明らかではない。

表 44 HAE 発作に対して使用された HAE 発作治療薬（03 試験、04 試験及び 302 試験、安全性解析対象集団又は FAS）

	03 試験		04 試験		国内臨床試験 (302 試験)
	全本剤投与群 (84 例)	プラセボ群 (41 例)	03 試験からの移行例 (109 例)	非移行例 (103 例)	本剤群 (12 例)
イカチバント	34 (40.5)	27 (65.9)	59 (54.1)	45 (43.7)	8 (66.7)
血漿由来 C1-INH	18 (21.4)	27 (65.9)	47 (43.1)	32 (31.1)	4 (33.3)
Ecallantide	8 (9.5)	5 (12.2)	11 (10.1)	6 (5.8)	0
Conestat alfa	2 (2.4)	0	6 (5.5)	4 (3.9)	0

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

申請者の説明に加え、現在までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、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の 1 つになり得る。また、現時点において、本剤投与下で HAE 発作治療薬を使用した際に特段の安全性上の懸念は認められていないものの、日本人 HAE 患者における検討は限られていることから、製造販売後においても、本剤使用実態下における HAE 発作治療薬使用時の安全性を含めた本剤の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要がある。なお、本剤投与下においても急性発作は生じうることから、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は重要である。

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.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果を「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」と記載整備し、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 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量について、以下のように説明している。

7.R.2 及び 7.R.3 項のとおり、日本人 HAE 患者に対する本剤 300 mg Q2W 投与時の有効性及び安全性は確認されている。また 03 試験において、300 mgQ2W 投与時と比較して有効性が低い傾向はあるものの、主要評価項目である HAE 発作発現頻度について、300 mgQ4W 投与群もプラセボに対する優越性が検証されている。302 試験において、投与開始から 26 週間 HAE 発作が観察されず症状が安定し、本剤 300mg

Q4W 投与に切り替えられた 4 例の有効性は表 45 のとおりであり、Q4W 投与期間中の有効性の著しい減弱は認められなかった。また、302 試験において 300 mg Q4W 投与に切り替えた 4 例中 1 例は、300 mg Q4W 投与中に HAE 発作の発現が認められたため、再度 300 mg Q2W 投与に切り替えられ、切り替え後は HAE 発作の発現は認められなかった。切り替えた被験者は非常に限られているため結果の解釈には限界があるが、Q4W 投与へ切り替えた集団における有効性の欠如を示唆する結果ではないと考える。

なお、申請用法・用量と同様の用法・用量で既に臨床使用されている海外市販後報告では、投与方法が確認可能な 4,390 例（全体 6,317 例）のうち 300 mg Q4W で 1 回以上投与された患者 302 例に関して、有効性の欠如や、明らかに異なる安全性プロファイルの傾向は認められていない。

表 45 300 mg Q4W 切り替え例における HAE 発作発現頻度（302 試験、FAS）

	導入期	投与 0～26 週	投与 0～52 週	
			Q2W 投与期間	Q4W 投与期間
例数	4	4	4	4
総曝露期間（人・月）	4.2	26.3	32.8	19.6
総発作件数	13	4	4	3
HAE 発作発現頻度（回/28 日） ^{a)}	3.04±0.92	0.15±0.31	0.10±0.19	0.14±0.19

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

以上より、本剤の通常の臨床推奨用法・用量は、300 mg を Q2W で皮下投与とし、継続的に発作が観察されず症状が安定している場合には、個々の患者状態を踏まえ 300 mg Q4W も選択可能な設定とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

以上の説明に加え、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 項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、本剤 300 mg を Q2W で皮下投与することとし、継続的に発作が観察されず症状が安定している場合には、本剤 300 mg を Q4W で皮下投与することもでき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.7 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、国内臨床試験（302 試験）の成績から、以下のように説明している。

302 試験の投与期 B（投与開始後 26 週以降）では、適切なトレーニングを受け、治験責任医師等により被験者が自己投与の手順を理解したと判断された場合に自己投与の開始が許容され、12 例中 7 例が計 59 回の自己投与を行った。自己投与有無別の有効性評価期間（投与 52 週間）における HAE 発作発現頻度は表 46 のとおりであった。自己投与期間及び医療従事者による投与期間の累積時間が異なることから、結果の解釈には注意を要するが、自己投与の有無にかかわらず、ベースラインと比較して HAE 発作発現頻度の減少が認められた。また、自己投与有無別の有害事象（HAE 発作関連事象を除く）の発現状況は表 47 のとおりであり、注射部位反応等の自己投与に関連する事象を含め、自己投与時に明らかな安全性上の懸念は認められなかった。

表 46 自己投与有無別の HAE 発作発現頻度（国内臨床試験〔302 試験〕、FAS）

	自己投与期間（7 例）	医療従事者による投与期間（12 例）
導入期における HAE 発作発現頻度（回/28 日）	12.0 3.81±2.41	
治療期における HAE 発作発現頻度（回/28 日）	34.2 0.19±0.37	122.1 1.24±2.59
月当たりの平均 HAE 発作発現頻度のベースラインからの変化率	-96.61±5.67	-72.99±35.29

HAE 発作発現頻度：上段は総曝露期間（人・月）、下段は平均値±標準偏差
28 日当りの HAE 発作発現頻度のベースラインからの変化率：平均値±標準偏差

表 47 自己投与有無別の有害事象（HAE 発作関連事象を除く）の発現状況

	自己投与期間（7 例）	医療従事者による投与期間（12 例）
有害事象	3 (42.9)	11 (91.7)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	2 (16.7)
中止に至った有害事象	0	0
副作用	1 (14.3)	8 (66.7)
注射部位反応関連事象	1 (14.3)	7 (58.3)

例数（%）

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ついて、特段の問題は示されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

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が、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、自己投与を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ことが必要である。なお、日本人 HAE 患者における自己投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られていることから、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宜提供する必要がある。

7.R.8 製造販売後の安全対策について

機構は以下のように考える。

7.R.3 の項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、日本人 HAE 患者における本剤の使用経験は非常に限られ、特に青少年患者への投与時の情報は限られていること等から、日本人 HAE 患者における本剤投与時の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等において引き続き検討することが適切と判断する。

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

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。

8.2 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 5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- ・重篤で予測できない副作用等の情報の一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていなかった。

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 HAE 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 HAE の急性発作の発症抑制に対す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える。また、製造販売後の調査等において、日本人 HAE 患者における使用実態下での本剤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

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
血管性浮腫 QOL 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 評価ツール。17 項目の質問票を 1（まったくなし）～5（非常に多い）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）
HAE 発作発現頻度	有効性評価期間中の HAE 発作回数を経過日数で除して算出した、28 日間あたりの治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数
無発作状態を達成した被験者の割合	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

以上

審査報告 (2)

令和 4 年 2 月 16 日

申請品目

[販 売 名] タクザイロ皮下注 300 mg シリンジ
[一 般 名] ラナデルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 3 月 12 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、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の安全対策について

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、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ・ 青少年患者を含め日本人 HAE 患者における本剤の使用経験は限られていることから、本剤の使用患者全例を対象とした使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤 4 週間間隔投与時や長期投与時の安全性及び有効性に係る情報を早期に収集し、得られた情報を速やかに臨床現場に提供することが適切である。

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、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 48 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 49 に示す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 48 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	・免疫原性 ・肝機能障害 ・出血	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 49 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 ・国内製造販売後臨床試験^{a)} ・特定使用成績調査（長期投与）	該当なし	・市販直後調査による情報提供

a) 本剤の承認取得後に、302 試験の拡大治験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、製造販売開始まで継続。

申請者は、以下のとおり説明した。

表 50 のとおり、本剤が投与された症例のデータが一定数集積されるまでの間は、本剤投与症例全例を対象に、観察期間を 1 年間とする特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性について検討する。

表 50 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長期投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	全例調査方式
対象患者	HAE 患者
観察期間	1 年間
予定症例数	100 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、肝機能障害、出血 ・患者背景（年齢、性別、体重、罹病期間、合併症・既往歴等） ・本剤の投与状況 ・HAE に対する前治療歴 ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価

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情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 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発症抑制

（申請時より下線部追加）

[用法・用量]

通常、成人及び 12 歳以上の小児患者には、ラナデルマブ（遺伝子組換え）として ~~2 週間~~に 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず、症状が安定している場合には、~~4 週間~~に 1 回 300 mg を 4 週間隔で皮下注射することもできる。

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC from time 0 to infinity	投与開始時点から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from time zero to the last observed concentration	投与開始時点から最終測定時点までの AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔の AUC
CDC	Complement-dependent Cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CEX-HPLC	Cation exchange high performance liquid chromatography	陽イオン交換高速液体クロマトグラフィー
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent total plasma clearance after extravascular administration	みかけのクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CPK	Creatine Phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C1-INH	C1 inhibitor	C1 エステラーゼ阻害因子 [C1 インヒビター]
C1q	Complement Component 1, q sub component	－
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	Electrochemiluminescent	電気化学発光法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	サンドイッチ酵素免疫測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	Fragment crystallizable	結晶化可能フラグメント
FcRn	Neonatal Fc Receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fc γ Receptor	Fcγ 受容体
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
HMWK	High molecular weight kininogen	高分子キニノーゲン
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	イムノグロブリン G
ITT	Intent-to-treat	－
Ki	Inhibition constant	阻害定数
NK	Natural Killer	ナチュラルキラー
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク

略語	英語	日本語
pKal	Plasma kallikrein	血漿カリクレイン
PPCB	Post-Production Cell Bank	ポストプロダクションセルバンク
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QOL	Quality of life	—
QxW	Every x weeks	x 週に 1 回
SD	Sprague dawley	—
SDS-cGE	Sodium dodecyl sulfate capillary gel electrophoresis	SDS-キャピラリーゲル電気泳動
SE-HPLC	Size exclusion high performance liquid chromatography	サイズ排除液体クロマトグラフィー
SPR	Surface Plasmon Resonance	表面プラズモン共鳴
T _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
Vc/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
Vd/F	Apparent volume of distribution during terminal phase	消失相のみかけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
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	—	遺伝性血管性浮腫診療ガイドライン改訂 2019 年版 (補体 57(1): 3-22, 2020)
本薬	—	ラナデルマブ (遺伝子組換え)
本剤	—	タクザイロ皮下注 300 mg シリンジ