

審議結果報告書

平成 30 年 9 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] フィラジル皮下注30mgシリンジ
[一般名] イカチバント酢酸塩
[申請者名] シャイアー・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 7 月 6 日

[審議結果]

平成 30 年 8 月 29 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及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体は劇薬に該当し、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. 遺伝性血管性浮腫の急性発作について、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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果への変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
41	9	重度後頭部発作	重度喉頭部発作

(下線部修正)

以上

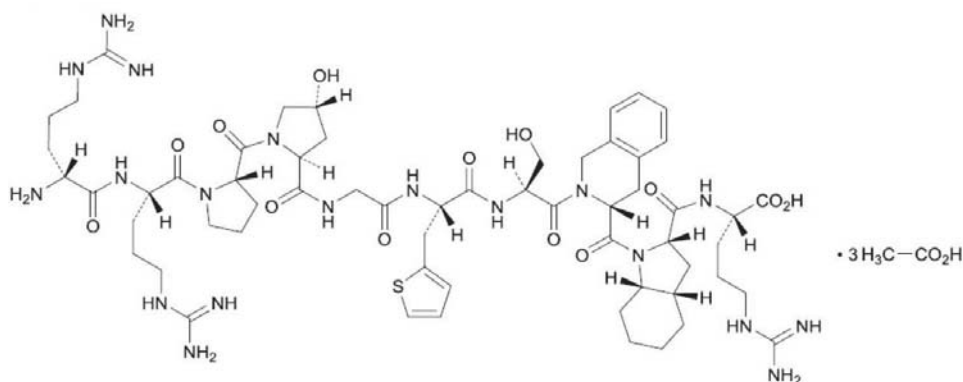
審査報告書

平成 30 年 8 月 20 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] フィラジル皮下注 30 mg シリンジ
[一 般 名] イカチバント酢酸塩
[申 請 者] シャイアー・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 7 月 6 日
[剤形・含量] 1 シリンジ (3 mL) 中にイカチバント酢酸塩 34.14 mg (イカチバントとして 30.00 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
[化学構造]



分子式： $C_{59}H_{89}N_{19}O_{13}S \cdot 3C_2H_4O_2$

分子量： 1,484.68

化学名：

(日 本 名)

D-アルギニル-L-アルギニル-L-プロリル-(R)-4-ヒドロキシ-L-プロリルグリシル-3-(チオフェン-2-イル)-L-アラニル-L-セリル-(R)- [(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)カルボニル] -(2S,3aS,7aS)- [(ヘキサヒドロインドリン-2-イル)カルボニル] -L-アルギニン 三酢酸塩

(英 名)

D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-(R)-4-hydroxy-L-prolyl-glycyl-3-(thiophen-2-yl)-L-alanyl-L-seryl-(R)-[(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)carbonyl]-(2S,3aS,7aS)-[(hexahydroindolin-2-yl)carbonyl]-L-arginine triacetate

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(26 薬) 第 338 号、平成 26 年 6 月 11 日付け薬食審査発
0611 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。

[効能又は効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作

[用法及び用量]

通常、成人にはイカチバントとして 1 回 30 mg を皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6 時間以上の間隔をおいて 1 回 30 mg を追加投与することができる。ただし、24 時間あたりの投与回数は 3 回までとする。

[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. 遺伝性血管性浮腫の急性発作について、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)

平成30年7月24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] フィラジル皮下注用 30 mg シリンジ
[一般名] イカチバント酢酸塩
[申請者] シャイアー・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成29年7月6日
[剤形・含量] 1 シリンジ (3 mL) 中にイカチバント酢酸塩 34.14 mg (イカチバントとして 30.00 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急性発作

[申請時の用法・用量] イカチバントとして通常 1 回 30 mg を腹部にゆっくりと皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は追加投与できるが、前回の投与から少なくとも 6 時間の間隔をおくこと。ただし、24 時間の最大投与回数は 3 回とする。

[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	2
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	5
4. 非臨床薬物動態に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物製剤学的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	21
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	27
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	51
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	51
10. その他	52

[略語等一覧]

別記のとおり。

2.1.3 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（エレクトロスプレーイオン化質量分析、HPLC、アミノ酸組成〔GC〕）、純度試験（溶状、酢酸及び██████████〔HPLC〕、類縁物質〔HPLC〕）、残留溶媒（GC）、水分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	5±3℃	—	褐色ガラス瓶・	60 カ月
加速試験	3 ロット	25±2℃	60%RH	ポリプロピレン製キャップ	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリプロピレン製キャップ付き褐色ガラス瓶に入れ、遮光下 5℃ ±3℃で保存するとき、60 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、3 mL 中に原薬をイカチバントとして 30 mg 含有する注射液をガラスシリンジに充填したコンビネーション製品である。製剤には、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、氷酢酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は薬液調製、ろ過、充填、滅菌、外観検査及び包装・表示・保管・試験工程からなる。なお、薬液調製、ろ過、充填、滅菌及び外観検査工程が重要工程とされており、いずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、紫外可視吸光スペクトル）、浸透圧、pH、純度試験（類縁物質、██████████及び██████████〔HPLC〕）、エンドトキシン、採取容量、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査の過程において、不溶性異物が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、一次包装製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	5±3℃	—	一次包装（エラストマー製チップキャップ及びフルオロカーボン・ポリマーで被覆したプロモブチルエラストマー製プランジヤーストッパー付きガラス製シリンジ）	36 カ月
		25±2℃	60%RH		36 カ月
30±2℃		65%RH	12 カ月		
中間的試験		40±2℃	75%RH	プランジヤーストッパー及びバックストップを装着した一次包装品+プリスタートレイ+紙箱	6 カ月
加速試験			<25%RH		

25℃以上の保存条件において、経時的かつ温度依存的な有効成分含量の減少傾向並びにイカチバント加水分解物及び不純物の総量の増加傾向が認められた。

以上の安定性試験成績を踏まえ、製剤の有効期間は、エラストマー製チップキャップ及びフルオロカーボン・ポリマーで被覆したプロモブチルエラストマー製プランジヤーストッパー付きガラス製シリンジを用いて 2～25℃で保存するとき、18 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 不溶性異物の管理方法等について

申請者は、製剤で認められた不溶性異物について以下のように説明している。

当初承認申請した技術移管した新たな製造所である [] で製造した製剤の安定性試験で検出された不溶性異物と、海外市場流通品の製造所である [] で製造した製剤の有効期限を超過した検体にて検出された不溶性異物を、それぞれ [] を用いて検討したところ、いずれも []

[] から構成される凝集物（以下、「本凝集物」）であった。また、[] 及び [] のいずれの製造所で製造した製剤において、[] ではあるが、本凝集物と考えられる微粒子が存在することが示された。凝集物の性質に関する成書（NANOMATERIAL Wiley-VCH, 2013, p.9-24）の記載を踏まえると、本凝集物は、[] 推測される。

以上より、有効期間内の製剤において [] 本凝集物が検出される可能性は否定できないが、製剤中の粒子による苦情は 2015 年及び 2017 年に 1 件ずつのみであり、[] 本凝集物を含む本剤の投与により、臨床試験及び海外市販後の安全性情報において問題となる報告はなされていないことから、可視状態、[] 本凝集物は安全性上特段問題となるものではないと考える。

機構は、以下のように考える。

本凝集物による有害事象を特定することは困難であるが、本剤の注射部位反応、過敏症及びアナフィラキシー反応は忍容可能と判断しており（7.3.R.3.2 項）、製剤中の本凝集物の発生を以て、本剤の品質が安全性上許容できないとは言い難い。また、本剤の規格及び試験方法に、不溶性異物試験が設定されており、外的要因、内的要因を問わず製造時点で異物を含む製剤は出荷されないことから、[] との申請者の説明も理解できる。しかしながら、現時点において [] に関して、申請者が詳細を検討中であり、その審査の結果は審査報告（2）に記載する。

以上、2.R 項における検討により、機構は、提出された資料から、製剤における出荷後の凝集物の管理を除き、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。

なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

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、本薬及び本薬代謝物の BK 受容体に対する結合及び BK 誘発反応に対する作用等が検討された *in vitro* 及び *in vivo* 試験成績が提出された。また、副次的薬理試験として、各種受容体等に対する阻害作用等が検討された試験成績、安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎・泌尿器系、胃腸管系及びグルコース代謝に対する本薬の影響が検討された試験成績が提出された。なお、薬力学的薬物相互作用を評価する試験は実施されていない。また、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 *in vitro* 試験

3.1.1.1 ヒト B1 及び B2 受容体に対する結合 (CTD4.2.1.1-1)

ヒト B1 又は B2 受容体を発現させた遺伝子組換え CHO 細胞を用いた競合的結合試験において、B1 及び B2 受容体に対する本薬の IC₅₀ はそれぞれ 6 µmol/L 及び 4.3 nmol/L であり、K_i 値はそれぞれ 1.2 µmol/L 及び 2 nmol/L であった。

3.1.1.2 ヒト B1 及び B2 受容体に対する本薬及び本薬代謝物の結合 (CTD4.2.1.1-2)

ヒト B1 又は B2 受容体を発現させた遺伝子組換え CHO 細胞及びモルモット回腸を用いて本薬 10 µmol/L、代謝物 M1 10 µmol/L、代謝物 M2 10 又は 100 µmol/L の BK 受容体に対する作用を検討した競合的結合試験において、ヒト B1 受容体に対する阻害率は本薬：83%及び M2：45% (100 µmol/L)、並びにヒト B2 受容体に対する阻害率は本薬：100%及び M2：56% (100 µmol/L) であり、M1 はヒト B1 及び B2 受容体に対する阻害作用を示さなかった。また、モルモット B2 受容体に対する阻害率は本薬：100%、M1：48%、M2：58% (10 µmol/L) であった。

3.1.1.3 モルモット気管上皮細胞及びヒト滑膜細胞の BK 誘発反応に対する作用 (CTD4.2.1.1-3)

モルモット気管上皮細胞において、BK 10 nmol/L による PGE₂ 産生亢進は本薬によって阻害され、IC₅₀ は 2 nmol/L であった。

ヒト滑膜細胞において、BK 3 nmol/L で誘発された細胞内 Ca²⁺濃度の上昇は本薬によって阻害され、IC₅₀ は約 10 nmol/L であった。

3.1.1.4 各種動物由来の細胞を用いた本薬の BK 受容体に対する作用 (CTD4.2.1.1-4)

ヒト包皮線維芽細胞株 (HF15)、ラット胚性線維芽細胞株 (Rat2)、ラット褐色細胞株 (PC-12)、イヌ気管線維芽細胞株 (CF52.Tr) 及びイヌ腎臓上皮細胞株 (MDCK) を用いて、MAPK の活性化及び細胞内 Ca²⁺濃度を指標に本薬の BK 受容体に対する作用が検討された。

本薬 50 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度では、いずれの細胞においても細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇は認められなかった。HF15 及び CF52.Tr 細胞において、BK 15 nmol/L による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇は、本薬の濃度依存的に阻害され、 IC_{50} はそれぞれ 4 及び 0.4 nmol/L であった。また、HF15 及び Rat2 細胞において、BK 5 nmol/L による細胞内 Ca^{2+} の上昇は本薬の濃度依存的に阻害され、 IC_{50} はそれぞれ 2 及び 0.8 nmol/L であった。

本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ で PC-12 細胞及び CF52.Tr 細胞においては MAPK の活性化が認められ、HF15 細胞においては BK 1 $\mu\text{mol/L}$ による MAPK の活性化に対する本薬の阻害が認められた。

申請者は、MAPK の活性化を指標とした検討において、ラット由来 PC-12 細胞及びイヌ由来 CF52.Tr 細胞では本薬の BK 受容体に対する予期せぬアゴニスト作用が認められたものの、ヒト由来 HF15 細胞においては認められなかったことから、臨床使用上の影響は少ないと考察している。

3.1.1.5 各種摘出臓器の BK 受容体に対する作用 (CTD4.2.1.1-11)

B2 受容体を発現するモルモット回腸、モルモット肺動脈及びラット子宮、並びに B1 受容体を発現するウサギ大動脈の平滑筋を用いて、組織の等尺性収縮に基づき、本薬の各 BK 受容体に対する作用が検討され、結果は表 3 のとおりであった。また、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ 単独では、モルモット回腸では BK 40 nmol/L の 16%に相当する筋収縮反応、モルモット肺動脈では BK 200 nmol/L と同等の筋収縮反応を示したが、ラット子宮及びウサギ大動脈では筋収縮反応を示さなかった。

表 3 各種動物の摘出臓器筋収縮に対する作用

組織	BK 処置濃度 (nmol/L)	BK の反応に対する IC_{50} (nmol/L)
モルモット回腸	40	11
ラット子宮	10	4.9
モルモット肺動脈	200	5.4
ウサギ大動脈	300 ^{a)}	作用なし

a) B1 受容体のリガンド des-Arg⁹-BK を処置。

3.1.1.6 本薬の BK 受容体に対する阻害様式の検討 (CTD4.2.1.1-5)

モルモット回腸を用い、BK 1 nmol/L ~9 $\mu\text{mol/L}$ 処置による筋収縮及び本薬 10~300 nmol/L 前処置時の BK 1 nmol/L ~9 $\mu\text{mol/L}$ 処置による筋収縮が測定された。本薬未処置時と比較し、本薬前処置時には 50%の筋収縮を示すために必要な BK 濃度は増加し、 E_{max} は低下したことから、本薬は BK 受容体に対して競合的及び非競合的に阻害することが示唆された。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 ラットにおける BK 誘発血圧低下に対する作用 (CTD 4.2.1.1-11)

麻酔下ラットを用い、BK 100 pmol の頸動脈内投与により誘発される血圧低下に対する本薬の作用が検討され、本薬 20 nmol/kg 皮下投与 1 時間後に BK による血圧低下作用はほぼ完全に阻害され、本薬投与 5 時間後にも 60%の阻害が認められた。

3.1.2.2 モルモットにおける BK 誘発気管支収縮に対する作用 (CTD4.2.1.1-11)

麻酔下モルモットを用い、BK 300~600 pmol の静脈内投与により誘発される気管支収縮に対する本薬

の作用が検討され、本薬 20 nmol/kg 皮下投与後 2 時間に BK による気管支収縮作用はほぼ完全に阻害され、本薬投与 4 時間後にも 50%の阻害が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体及び酵素に対する本薬の作用 (CTD4.2.1.2-1)

BK 受容体以外の各種受容体のリガンド結合、酵素活性に対する本薬の作用が検討された。本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ の存在下では、10%以上の阻害作用は、 M_4 受容体：16%、オピオイド受容体：19%、 EP_1 受容体：13%、 VIP_1 受容体：56%及び VIP_2 受容体：41%及び ACE：100%において認められ、 COX_1 で 203%の活性化が認められた。本薬 1 nmol/L の存在下においては、 COX_1 の 10%の阻害が認められた。

3.2.2 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬及び代謝物の作用 (CTD4.2.1.2-2)

各種受容体、イオンチャネル、トランスポーターのリガンド結合又は基質輸送能に対する本薬及び代謝物の作用が検討された。30%を超える阻害作用は、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ の存在下では B_2 受容体 (98%)、 M_3 受容体 (52%)、 NK_2 受容体 (96%) 及び V_{1a} 受容体 (66%) に認められ、代謝物 M2 10 $\mu\text{mol/L}$ の存在下では B_2 受容体 (62%) のみで認められた。また、代謝物 M1 10 $\mu\text{mol/L}$ の存在下では 30%を超える阻害作用は認められなかった。

NK_2 受容体については、本薬 0.3 nmol/L~10 $\mu\text{mol/L}$ 存在下での阻害作用が検討され、 NK_2 受容体結合に対する本薬の IC_{50} は 420 nmol/L であった。申請者は、本剤 30 mg をヒトに単回皮下投与したときの曝露量 (約 0.7 nmol/L) を考慮すると、本薬のオフターゲット作用が臨床的に影響を及ぼす可能性は低いと考えると説明している。

3.2.3 LH 放出ホルモン受容体に対する本薬及び代謝物の作用 (CTD4.2.1.2-3)

LH 放出ホルモン受容体のリガンド結合に対する本薬、並びに代謝物 M1 及び M2 の作用が検討され、本薬又は代謝物が 1 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ いずれの存在下においても LH 放出ホルモン受容体のリガンド結合に対する阻害は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験 (CTD4.2.1.1-11、4.2.1.3-1、6、8~9 及び 4.2.3.2-14 [参考資料：4.2.1.3-7、5、10])

安全性薬理試験は、一部の心血管系並びに胃腸管系及び呼吸系の試験を除き、「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 902 号) 施行以前に GLP 非適用で実施されている。結果は表 4 のとおりであった。なお、マウスに本薬 1 mg/kg (臨床投与用量との曝露量比 0.5 倍) を静脈内投与したときに体温低下等が、イヌに本薬 0.6 mg/kg (同曝露量比 2.8 倍) を静脈内投与したときに疼痛反応、不穏及び散瞳等が認められている点に関して、申請者は、臨床試験及び現在までの市販後情報から関連する有害事象は認められておらず、本剤の臨床使用に際して安全性上の問題となる可能性は低いと説明している。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法	投与量又は濃度	投与経路	主な所見	臨床用量との比 上段：C _{max} 換算 下段：AUC換算	添付資料 CTD
中枢神経系	マウス (NMRI)	行動観察	0.01、0.1、1、10 mg/kg	静脈内	1 mg/kg：運動量及び体温の低下、眼瞼下垂 10 mg/kg：運動量、体温及び呼吸数の低下、眼瞼下垂	1 mg/kg：1.3 ^{a)} 1 mg/kg：0.5 ^{a)}	4.2.1.1-11
		自発運動量	0.01、0.1、1 mg/kg	静脈内	影響なし	—	
		ヘキソバルビタール誘発性睡眠時間	0.01、0.1、1 mg/kg	静脈内	影響なし	—	
心血管系	CHO細胞	hERG電流	10、100、300 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	—	4.2.1.3-1
	ラット (Wistar系)	血漿レニン活性	0.83 nmol/min/kg	動脈内	影響なし	—	4.2.1.1-11
	イヌ (ビーグル)	血圧、心拍数	0.01、0.1、0.6、1 mg/kg	静脈内	0.6 mg/kg：血圧の著しい低下、心拍数の減少、疼痛反応、不穏、散瞳及び流涎過多 1 mg/kg：血圧の著しい低下、心拍数の上昇、疼痛反応、不穏、散瞳及び流涎過多	0.6 mg/kg：5.0 ^{b)} 0.6 mg/kg：2.8 ^{b)}	
	イヌ (ビーグル)	心電図	3、10 mg/kg/day	静脈内	影響なし	—	4.2.3.2-14
呼吸器系	ラット (Wistar系)	吸気/呼気時間、最大吸気/呼気流量、呼吸数、換気量等	1、3、10 mg/kg	静脈内	10 mg/kg：軽微かつ一過性のポーズ ^{c)} の減少	10 mg/kg：25 ^{d)} 10 mg/kg：9.2 ^{d)}	4.2.1.3-6
腎・泌尿器系	イヌ (ビーグル)	尿排泄、糸球体ろ過率等	0.03、0.3 mg/kg	静脈内	0.3 mg/kg：尿量及びナトリウム排泄量の減少	0.3 mg/kg：2.5 ^{b)} 0.3 mg/kg：1.4 ^{b)}	4.2.1.3-7
胃腸管系	ラット (Wistar系)	消化管輸送	1、3、10 mg/kg	静脈内	影響なし	—	4.2.1.3-8
		胃酸分泌	1、3、10 mg/kg	静脈内	10 mg/kg：胃液量及び酸度の低下	10 mg/kg：25 ^{b)} 10 mg/kg：9.2 ^{b)}	4.2.1.3-9
	ラット (SD系)	ヒスタミン誘発性胃酸分泌	0.3 mg/kg	静脈内	影響なし	—	4.2.1.3-10
糖代謝	ラット (Wistar系)	血糖値	0.1、0.5、1 mg/kg	静脈内	影響なし	—	4.2.1.1-11

本薬の投与量はイカチバントとしての投与量を示す。

a) トキシコキネティクスデータ (4.2.2.2-4) からの推定 C_{max} 又は AUC と HGT-FIR-061 試験における C_{max} 又は AUC 比。

b) トキシコキネティクスデータ (4.2.3.2-19) からの推定 C_{max} 又は AUC と HGT-FIR-061 試験における C_{max} 又は AUC 比。

c) (呼吸が終了してから次の呼吸までの時間—総呼気圧の30%に低下するまでの時間) / 総呼気圧の30%に低下するまでの時間で定義。

d) トキシコキネティクスデータ (4.2.3.2-8) からの推定 C_{max} 又は AUC と HGT-FIR-061 試験における C_{max} 又は AUC 比。

3.R 機構における審査の概略

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 においては、C1-INH の量的欠損 (I 型) 又は機能的欠損 (II 型) が認められる (N Engl J Med 1996; 334: 1666-7、J Allergy Clin Immunol 2004; 114: S51-131)。C1-INH は、補体 C1 の自己活性化の抑制、並びに血液凝固因子 XIIa、XIa 及び活性化カリクレインの不活性化等の機能を有している。C1-INH が欠損する HAE では、XIIa 因子の活性化に続くカリクレインの活性化と共に、高分子キニノゲン分解による BK 放出量の亢進によって、他の血管作動性物質と共に、血管透過性の亢進、血管拡張、及び非血管性平滑筋の収縮が引き起こされ、血管性浮腫の臨床症状を呈すると考えられている (J Investig Allergol Clin Immunol 2001; 11: 211-9、Int Immunopharmacol 2003; 3: 311-7、Allergy Asthma Clin Immunol 2010; 6: 24 等)。

薬理試験成績より、本薬は、ヒト B2 受容体への選択的な結合阻害作用、ヒト細胞株、摘出組織及び臓

器、並びに *in vivo* における BK 誘発性反応を阻害することが示されており、本薬投与による C1-INH 欠損マウスにおける血管透過性亢進の抑制が報告 (J Clin Invest 2002; 109: 1057-63、Immunol Lett 2003; 89: 155-60) されていることも踏まえると、本薬は BK が関与する遺伝性血管性浮腫の病態に対する有効性は期待できると考える。

機構は、提出された資料より本薬の B2 受容体拮抗作用は示されており、遺伝性血管性浮腫に対する本薬の有効性は薬理的には期待できると判断した。また、安全性薬理試験において、本剤を単回静脈内投与したときにマウスにおいて運動量の低下、体温の変化、眼瞼下垂等が、イヌにおいて不穏、流涎過多等の中枢神経系事象が認められているが、臨床試験において本剤投与により関連した事象は認められていないことを確認し、臨床使用上特段の問題は示されていないと判断した。

4. 非臨床薬物動態に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた試験成績が提出された。薬物動態の検討には本薬の ³H 標識体又は非標識体が用いられた。血漿中本薬濃度又は代謝物 (M2) 濃度は LC/MS/MS (定量下限: マウス [本薬: 25 ng/mL、M2: 2.5 ng/mL]、ラット [本薬: 12.74 ng/mL、M2: 6.96 ng/mL]、ウサギ [本薬、M2 共に 10 ng/mL]、イヌ [本薬: 2.40 ng/mL、M2: 1.37 ng/mL]) により、血液中の本薬標識体濃度はラジオイムノアッセイ法 (定量下限: 0.2 ng/mL) により、組織中放射能は全身オートラジオグラフィ及び液体シンチレーションカウンタにより測定された。

なお、特に記載のない限り、本薬の投与量はイカチバントとしての投与量を示し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2.2~3、4.2.2.5.3~4)

ラット及びイヌに本薬 ³H 標識体を単回投与したときの薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 本薬 ³H 標識体を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	性別	投与物質	投与量 (µg/kg)	評価例数	測定試料	C _{max} (ng eq./mL)	AUC _t (ng eq.·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
ラット	皮下	雄	³ H 標識体 a)	12	3	血液	2.9 c)	—	1	t _{1/2α} : 1.8
			³ H 標識体 b)	1,000			460 c)	—	1	t _{1/2α} : 0.6 t _{1/2β} : 13.9
イヌ	静注内	雄	³ H 標識体 a)	200	1	血漿	9,409 d)	4,000	—	t _{1/2α} : 1.6 t _{1/2β} : 27.0
	皮下		³ H 標識体 b)	200	2		322, 339	—	1, 0.5	t _{1/2α} : 1.7, 1.2 t _{1/2β} : 98.8, 84.3

ラットは平均値、イヌは各個体におけるデータ。

a) [Pro-3, 4-³H] 標識体、b) [Oic-6, 7-³H] 標識体、c) ng eq./g、d) 投与 5 分後の測定値

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.2.2.6、4.2.3.2.1、4.2.3.2-3、4.2.3.2-6、4.2.3.2-17)

マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験、並びに妊娠ウサギにおいて、トキシコキネティック

スが検討され、本薬の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 本薬を反復投与したとき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/日)	測定 時点	例 数	雄			雌					
					C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	t _{max} (h)			
マウス	皮下	10	1日目	3	9,640	10,700	0.5	14,000	14,100	0.5			
			1日目		29,600	60,800	0.5	24,800	40,900	0.5			
		13週目	32,200		44,100	0.5	23,400	42,500	0.5				
		50	1日目		48,900	112,000	0.5	42,900	105,000	1.0			
			13週目		50,500	67,000	0.5	43,500	76,600	1.0			
		100 ^{a)}	5週目 ^{b)}		47,100	123,000	1.0	54,600	118,000	0.5			
ラット	皮下	1	1日目	3	1,340	1,350	0.5	1,100	990	0.5			
			14日目		1,350	1,460	0.5	1,140	980	0.5			
		10	1日目		7,490	17,400	1.0	7,500	15,400	1.0			
			14日目		9,470	22,080	1.0	10,050	16,920	0.5			
		50	1日目		20,570	84,970	0.5	16,880	94,130	0.5			
			14日目		31,550	93,740	1.0	37,680	79,960	0.5			
		ラット	皮下		3	1日目	3	1,580	4,360	2.0	1,620	4,250	1.0
						26週目		2,160	7,270	2.0	1,840	5,170	1.0
30	1日目			9,080	45,300	2.0		11,800	41,100	2.0			
	26週目			10,200	53,800	1.0		15,200	61,300	2.0			
妊娠 ウサギ	皮下	1	6				1,647	4,380	0.5				
		10					6	16,808	51,400	1.0			
イヌ	皮下	1	1日目	4	1,350	2,650	1.0	5,750	7,180	1.0			
			39週目		1,660	3,220	1.0	1,290	2,270	1.0			
		10	1日目		14,400	41,300	1.0	17,700	45,200	1.0			
			39週目		12,400	41,300	1.0	11,200	30,600	1.0			

平均値

a) 50 mg/kg 群において毒性が認められなかったことから、より高用量を検討するため、10 mg/kg 群は投与9週目より100 mg/kg/day が反復投与された。

b) 投与量を 100 mg/kg/day に変更した時点を起算日とする。

c) 交配 6~10 日後に本薬が投与された。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD4.2.2.3-1~2、4.2.2.5-3~4)

雄ラットに [Pro-3,4-³H] 標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したときの組織分布が検討された。投与1時間後には全身への放射能分布が観察され、投与4時間後で、特に腎臓、尿管、肝臓、リンパ節、骨髄、骨端軟骨等で高い放射能濃度が認められた。投与24時間後ではいずれの器官においても投与4時間後と比較して放射能濃度は減少し、主に肝臓、腎臓、骨髄、副腎、リンパ節で放射能の分布が観察された。

雄ラットに [Oic-6,7-³H] 標識体 1 mg/kg を単回投与したときの組織分布が検討された。投与1時間後には、脂肪組織、脳、眼を除く組織への放射能の分布が認められ、特に腎臓、肝臓、リンパ節、骨端軟骨等で高い放射能濃度が認められた。投与4時間後には肝臓、腎臓、リンパ節、骨髄、脾臓、骨端軟骨のみで放射能が認められ、投与24時間後には肝臓を除いた組織における放射能濃度のさらなる減少が認められた。

雄ラットに [Pro-3,4-³H] 標識体 12 µg/kg を単回皮下投与した96時間後の組織中放射能濃度が測定され、総投与放射能の1%以上が検出された組織は肝臓、骨格筋、平滑筋であった。また、雄ラットに [Oic-6,7-³H] 標識体 1 mg/kg を単回皮下投与した168時間後には、肝臓のみで総投与放射能の1%以上が検出された。

4.2.2 タンパク結合 (CTD4.2.2.3-4)

ラット、イヌ、サル及びヒト血清を用いて、[Pro-3,4-³H] 標識体 0.01~10 µg/mL に対するタンパク結合率が検討された。検討された濃度範囲で濃度依存性は認められず、平均タンパク結合率は、ラット 49%、イヌ 38%、サル 38%及びヒト 44%であった。

4.2.3 メラニン結合 (CTD4.2.2.3-5)

In vitro 系において、合成メラニンと本薬 0.5~30 µmol/L との結合が検討され、見かけの解離定数 (K_d) は 7.17 µmol/L、見かけの最大結合量 (B_{max}) は 707 nmol/mg と算出された。なお、陽性対照として設定されたクロロキン 0.5~30 µmol/L の合成メラニンとの結合に対する K_d は 0.54 µmol/L、 B_{max} は 75 nmol/mg であった。本薬のメラニンに対する高い結合能が認められたが、臨床試験において本薬と関連のある、眼、皮膚の色素沈着等に関する有害事象は認められていないことから、本薬のメラニン結合に伴う臨床的な影響は低い旨を申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性 (CTD4.2.2.3-6)

妊娠 18 日目の雌ラット (3 例) に [Pro-3,4-³H] 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、母動物及び胎児の血液中の放射能濃度はそれぞれ、投与 24 時間後で 0.086 ± 0.0045 及び 0.053 ± 0.021 µg eq./g、投与 48 時間後で 0.065 ± 0.0062 及び 0.086 ± 0.0006 µg eq./g であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 試験 (CTD4.2.2.4-1~5)

イヌ及びヒト肝ミクロソーム及び S9 画分と本薬 100 µg/mL を NADPH 存在下又は非存在下でインキュベートしたとき、イヌ及びヒトのいずれにおいても、S9 画分では本薬の経時的な消失が認められたが、ミクロソーム画分においては認められなかった。

ヒト肝ミクロソームと代謝物 M1 6.1 µg/mL 又は代謝物 M2 6.8 µg/ml を NADPH 存在下又は非存在下でインキュベートしたとき、いずれの条件においても M1 及び M2 の経時的な消失は認められなかった。

ラットの肝 S9 画分、腎 S9 画分、肝細胞、腎から調製したエンケファリナーゼ、ヒトの肝 S9 画分及び腎 S9 画分と [Pro-3,4-³H] 標識体をインキュベートしたときの代謝物が Radio HPLC 法により検討され、いずれの実験系においても本薬未変化体及び M1 が検出された。

ラット及びヒトの肺 S9 画分と本薬 ³H 標識体をインキュベートしたときの代謝物が Radio HPLC 法により検討され、[Pro-3,4-³H] 標識体ではいずれの種においても本薬未変化体及び M1 が検出され、[Oic-6,7-³H] 標識体では、本薬未変化体及び M2 が検出された。

ラット及びヒトの肝細胞と本薬 1-6 アミノ酸体¹⁾ 1 µmol/L とインキュベートしたときの代謝物が LC-MS/MS 法により検討され、いずれの種においても本薬 1-6 アミノ酸体及び M1 が検出された。

以上の結果から、申請者は、本薬は肝におけるシトクローム P450 を介した代謝を受けないこと、本薬が合成ペプチドであることも踏まえ、細胞質基質等におけるペプチダーゼにより本薬が M1 及び M2 に代

¹⁾ 本薬の構成アミノ酸のうち、1~6 番目のアミノ酸 (H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-OH) により構成される。

謝される可能性を考察している。

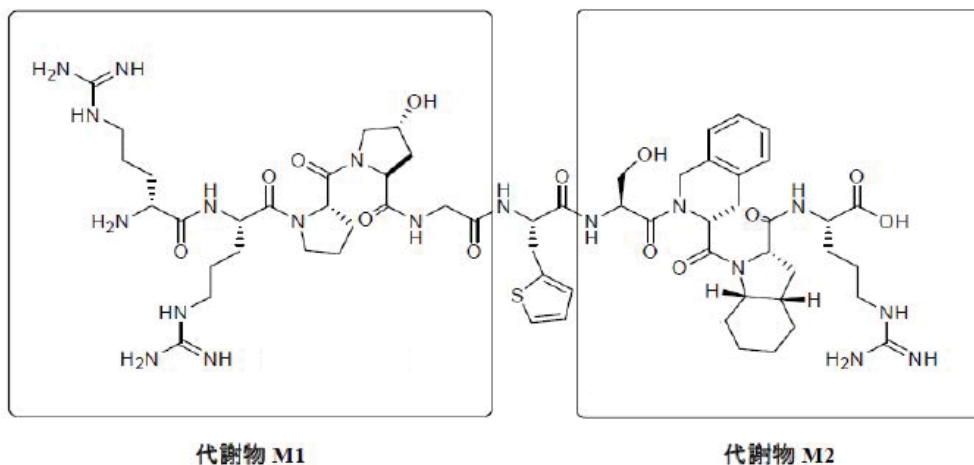


図1 本薬の主な代謝物である M1 及び M2 (CTD2.6.4、図 2.6.4-1 を一部改変)

4.3.2 *in vivo* 代謝 (CTD4.2.2.2-2、4.2.2.4-6~9)

雄マウス、ラット及びイヌに本薬 ³H 標識体を静脈内又は皮下投与したときの尿中における本薬代謝物が検討され、マウス、ラット、イヌに [Pro-3,4-³H] を皮下又は静脈内投与したとき M1 が、イヌに [Oic-6,7-³H] を皮下投与したとき M2 が、本薬未変化体に加えて検出された。

4.4 排泄

4.4.1 糞尿中への排泄 (CTD4.2.2.5-1~4、4.2.2.4-8、4.2.2.2-2~3)

雄マウス、ラット、イヌに本薬 ³H 標識体を単回投与したときの尿又は糞中に排泄された放射能が測定され、結果は表 7 のとおりであった。いずれの種においても、本薬は主に腎を介して排泄されることが示唆されたと申請者は説明している。また、申請者は雄ラットに [Pro-3,4-³H] 12 µg/kg を投与したときの試験でケージ洗浄液中に高い放射能割合が認められた点について、ケージの壁に付着した乾燥尿の影響であると考察している。

表 7 本薬 ³H 標識体を単回投与したときの尿又は糞中への放射能累積排泄率

動物種	投与物質	投与経路	例数	投与後 回収時間	尿中放射能 累積排泄率	糞中放射能 累積排泄率	ケージ洗浄液中 累積排泄率
雄 マウス	[Pro-3,4- ³ H] 1.2 mg/kg	皮下	5	96 時間	84.7	8.8	1.1
	[Oic-6,7- ³ H] 1.0 mg/kg	皮下			89.6	16.5	8.0
雄 ラット	[Pro-3,4- ³ H] 12.2 µg/kg	皮下	3		60.7	2.7	測定なし
	[Pro-3,4- ³ H] 12 µg/kg	皮下			39.0	3.6	20.7
	[Oic-6,7- ³ H] 1 mg/kg	皮下			67.0	30.1	0.5
雄 イヌ	[Pro-3,4- ³ H] 0.2 mg/kg	静脈内	2		168 時間	81.2, 82.7	3.5, 5.1
	[Oic-6,7- ³ H] 0.2 mg/kg	皮下		64.1, 62.0		31.4, 29.7	2.6, 4.4

平均値 (%)、雄イヌは各個体におけるデータ。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD4.2.2.5-5)

出産約 14 日後の雌ラット (4 例) に [Pro-3,4-³H] 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、乳汁中の放射能濃度は投与 30 分後で $0.32 \pm 0.18 \mu\text{g eq./g}$ 、投与 3 時間後で $0.58 \pm 0.35 \mu\text{g eq./g}$ 、投与 24 時間後で $0.41 \pm 0.23 \mu\text{g eq./g}$ 、投与 48 時間後で $0.34 \pm 0.17 \mu\text{g eq./g}$ であり、血液中放射能濃度は、投与 45 分後で $1.11 \pm 0.13 \mu\text{g eq./g}$ 、投与 3 時間 15 分後で $0.042 \pm 0.006 \mu\text{g eq./g}$ 、投与 24 時間後 15 分後で $0.10 \pm 0.009 \mu\text{g eq./g}$ 、投与 48 時間後 15 分後で $0.10 \pm 0.014 \mu\text{g eq./g}$ であった。

4.5 薬物動態学的薬物相互作用

4.5.1 シトクローム P450 に対する阻害又は誘導作用 (CTD4.2.2.6-1~2)

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 2、10 又は 50 $\mu\text{g/mL}$ を NADPH 存在下で各 CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 又は 3A4) の基質とともにインキュベートしたときの基質代謝に対する阻害作用が検討され、本薬処置による明らかな影響は認められなかった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬 2、10 又は 50 $\mu\text{g/mL}$ を 48 又は 72 時間インキュベートしたときの、本薬の CYP1A2 又は CYP3A4 の誘導作用が検討され、本薬処置による明らかな影響は認められなかった。

以上の結果から、本薬は、CYP 分子種の基質代謝に対する阻害作用、並びに CYP1A2 及び CYP3A4 の誘導作用を有さないことが示唆されたことを申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から本薬の体内動態について一定の把握は可能であり、特に本薬が乳汁中へ移行する可能性や胎盤を通過する可能性がある点については臨床現場へ情報提供すべきであると考えます。

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、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験 (幼若動物毒性試験、抗原性試験、不純物を用いた毒性試験及び溶血試験) が実施された。

なお、本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量はイカチバントとしての投与量を示し、*in vivo* 試験では溶媒として生理食塩液又は注射用水が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて、単回投与毒性試験が実施された（表 8）。ラット静脈内投与時に死亡例が認められたが、ラット皮下投与及びイヌ静脈内投与時に死亡例は認められなかった。概略の致死量は、ラット 1,227 mg/kg 超（皮下）、19.2 mg/kg（静脈内）、イヌ 10 mg/kg 超（静脈内）と判断された。

表 8 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 (Wistar 系)	皮下	1,227 ^{a)}	傾首、運動低下、被毛の乱れ	>1,227	4.2.3.1-3
雌雄ラット (Wistar 系)	静脈内	12.3 ^{a)} 、19.2 ^{a)}	死亡：19.2（雌雄各 2/2 例）、呼吸促進、運動失調、筋痙攣 ≥12.3：運動低下	19.2	4.2.3.1-4
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	0.4、2、10	≥2：運動低下、呼吸数低下、流涙、流涎、赤色便 10：振戦、よるめき、鼻汁、鼻口部・足蹠部腫脹	>10	4.2.3.1-6

a) 溶媒：蒸留水

5.2 反復投与毒性試験

マウス（13 週）、ラット（14 日、並びに 13 及び 26 週）及びイヌ（4、13 及び 39 週）を用いた反復皮下投与毒性試験が実施された（表 9）。主な全身毒性所見として、マウス、ラット及びイヌで性ホルモン分泌能低下に伴う雌雄性生殖器における組織学的変化、及びラットで造血機能の低下が認められた。

表 9 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
雌雄マウス (CD-1) 9～10 週齢	皮下	13 週間 (1 回/日)	0、10、25、50、100 ^{a)}	死亡：50（雌雄各 1/28 例）、100（雄 1/28 例、雌 1/26 例）、耳介潰瘍及び膿疱性の炎症性変化 ≥50：投与部位にただれ、発赤・肥厚、炎症性変化、潰瘍、扁平上皮変性、粘液性上皮、胸腺萎縮、(雌)腎臓重量の高値、副腎束状帯の肥大、臍粘液性上皮、子宮筋層萎縮 100：平均血小板容積低値、リンパ球数低値、血中クレアチニン値高値、(雄)血小板数高値、(雌)血小板分布幅高値、臍扁平上皮変性	— ^{b)}	4.2.3.2-1
雌雄ラット (SD 系) 6～7 週齢	皮下	14 日間 (1 回/日)	0、1、10、50	≥1：精巣小型化、精子低形成、精巣上体精子数減少及び無精子 ≥10：前立腺及び精巣重量低値 50：投与部位脱毛、赤色化、疥癬様変化、表皮肥厚及び壊死等	— ^{b)}	4.2.3.2-3
雄ラット (SD 系) 10 週齢	皮下	14 日間 (1 回/日) + 回復 8 週間	0、0.1、1、50	≥1：投与部位痂皮、赤色化、疥癬様変化、表皮肥厚 50：投与部位表皮壊死、炎症性変化、白血球数及び AST 高値、前立腺及び精囊重量低値、精巣小型化、精巣上体細胞残屑及び精子数減少 回復性：あり	1	4.2.3.2-4
雌雄ラット (Wistar 系) 9～10 週齢	皮下	13 週間 (1 回/日)	0、10、20、30	≥10：投与部位ただれ及び痂皮形成、脱毛、薄毛等、尿量増加、副腎重量高値、胸腺萎縮及びリンパ球数減少、(雄)前立腺・精巣・精巣上体重量低値、前立腺・精巣・精巣上体・精囊萎縮、副腎束状帯肥大、胸腺リンパ球枯渇、骨髓造血	<10	4.2.3.2-5

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
				組織低形成、精巣胚上皮変性・萎縮、精細管異栄養性石灰化、精巣上皮精子数減少、前立腺・精巣上皮・精囊の分泌物減少、(雌) 副腎腫大、卵巣重量高値、卵巣腫大、乳腺の雄性化、卵巣黄体数増加、子宮及び膈発情休止個体数増加		
雌雄ラット (Wistar系) 11週齢	皮下	26週間 (1回/日) + 回復 4週間	0、3、10、30	死亡：30 (雄 7/30 例、雌 6/30 例) ≥3：血中グルコース高値、尿量増加、副腎重量高値、胸腺重量低値、副腎肥大、副腎束状帯のびまん性肥厚、胸腺リンパ球数減少、骨髓造血組織低形成、(雄) 血中テストステロン濃度低値、白血球数減少、前立腺及び精巣重量低値、前立腺及び精囊分泌物減少、精巣胚上皮変性、(雌) 血中 LH 濃度低値、尿比重低値、プロトロンビン時間延長、血中総タンパク質及びアルブミン低値、副腎及び卵巣重量高値、脾臓髓外造血個体数減少、副腎腫大、卵巣腫大及び黄体数増加、胸腺萎縮、乳腺雄性化 ≥10：投与部位たぐれ及び痂皮形成、血中フィブリノーゲン値高値、大動脈周囲の結合組織肥厚、(雄) 血中総タンパク質低値、肝臓小葉中心性肥大、胸腺・前立腺・精巣上皮・精囊・精巣萎縮、(雌) AST・ALP・ALT 高値、子宮萎縮、膈発情休止期個体数増加 ≥30：削瘦、円背位、投与部位に重篤な痂皮形成、ALT 高値、肝臓腫大、肝臓小葉中心性肥大、(雄) プロトロンビン時間延長、AST 高値、血中 FSH 濃度低値、腹部大動脈周囲褐色脂肪の大型小胞空胞化、腎乳頭及び腎髓質領域結石発生率増加、精巣上皮中精子形成異常及び精液減少、(雌) 過活動、活性化トロンボプラスチン時間延長 回復性：あり	<3	4.2.3.2-6
雌雄イヌ (ビーグル) 12カ月齢	皮下	4週間 (3回/日、週2回) + 回復 8週間	0、1、3.3	≥1：(雄) 血中テストステロン濃度低値、(雌) 血中 FSH 濃度低値 回復性：あり	3.3	4.2.3.2-14
雌雄イヌ (ビーグル) 6.6～7.3カ月齢	皮下	13週間 (1回/日)	0、10、30、100/200/120/60 ^{d)}	≥10：一過性の紅斑、(雄) 精巣上皮及び精巣重量低値、前立腺・精巣上皮・精巣萎縮及び未成熟、(雌) 子宮・卵巣萎縮、子宮・卵巣・膈の未成熟 ≥30：嘔吐、胸腺重量低値、胸腺萎縮 100/200/120/60：軟便、皮膚そう痒、横転、異常発声、舌なめずり、フィブリノーゲン値高値、副腎重量高値、副腎皮質空胞化、(雄) トリグリセリド高値、肝臓重量高値、(雌) 血小板数増加、心臓重量低値	<10	4.2.3.2-15
雌雄イヌ (ビーグル) 6.5カ月齢	皮下	13週間 + 回復 14週間	0、3、10 (1回/日) 9.9 (3.3 mg/kg/3回/日、週2回)	3及び10：耳の紅斑及び腫脹、(雄) 頭部腫脹、血中テストステロン、FSH 及び LH 濃度低値、精巣容積低値、前立腺・精巣上皮及び精巣重量低値及び未成熟、(雌) 血中 FSH 濃度低値、卵巣重量低値、子宮萎縮及び未成熟、卵巣及び膈未成熟、乳腺未発達 10：卵巣・卵管の萎縮 9.9：耳紅斑・腫脹、頭部腫脹、(雄) 血中テストステロン濃度低値、精巣容積低値、前立腺・精巣上皮・精巣重量低値、(雌) 血中 FSH 濃度低	<3	4.2.3.2-16

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
				値、卵巣・卵管萎縮、卵巣重量低値及び未成熟、子宮萎縮、膣未成熟、乳腺未発達		
雌雄イヌ (ビーグル) 12 カ月齢	皮下	39 週間 + 回復 4 週間	0、1、10 (1 回/日) 3 (1 mg/kg/3 回/ 日、週 2 回)	1 及び 10 : (雄) 精子数減少、(雌) 卵巣及び子宮重量低値、乳腺不活性化 10 : 顔面・耳の発赤及び腫脹、(雄) 肥満、一過性の心拍数低下、コレステロール高値、血中テストステロン・FSH 濃度低値、精巣容積低値、前立腺・精巣上体・精巣重量低値及び萎縮、精巣上体の蓋上皮萎縮・無精子、精細管及びライディッヒ細胞萎縮、(雌) 血中 FSH 濃度低値、卵巣卵胞未発達及び黄体数減少、子宮発情休止期個体増加、乳腺萎縮	3 (週 2 回)	4.2.3.2-17

- a) 投与 9 週から新たに 100 mg/kg 群を追加。
b) 無毒性量は求められていない。
c) 皮膚病変の悪化により 13/60 例を切迫屠殺。
d) 投与 17 及び 18 日は 100 mg/kg 2 回/日、投与 19~29 日は 60 mg/kg 2 回/日、投与 30 日は 60 mg/kg 1 回/日、投与 31 日は休薬、投与 32 日から 30 mg/kg 2 回/日で投与。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウス、ラット及びチャイニーズハムスターを用いた骨髄小核試験が実施され (表 10)、遺伝毒性は認められなかった。

表 10 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処理)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌 : TA98、TA100	S9 -/+	0、4、20、100、500、2,000、4,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
		ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 大腸菌 : WP2uvrA	S9 -/+	0、4、20、100、500、2,500、5,000、10,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-2
		ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 大腸菌 : WP2uvrA	S9 -/+	0、4、20、100、500、2,500、5,000、10,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-3
		ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	S9 -/+	0、39.06、78.13、156.25、312.5、625、1,250、2,500 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-4
		ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験	ヒトリンパ球初代細胞	S9 -/+	0、1,250、2,500、5,000 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	げっ歯類小核試験	雌雄マウス (NMRI) 骨髄	/	50 mg/kg (単回/静脈内投与)	陰性	4.2.3.3.2-1
		雌雄ラット (SD 系) 骨髄	/	(雄) 0、3.75、7.5、15 mg/kg (雌) 0、2.5、5、10 mg/kg (単回/静脈内投与)	陰性	4.2.3.3.2-2
	げっ歯類染色体異常試験	チャイニーズハムスター 骨髄	/	0、10、50、100 mg/kg (単回/腹腔内投与)	陰性	4.2.3.3.2-3

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた皮下投与による長期がん原性試験が実施され (表 11)、がん原性は認められなかった。

表 11 がん原生試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	匹	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD
					0	2	5	15		
雌雄マウス (CD-1)	皮下	104 週 ^{a)} (1 回/日)		匹	各群雌雄各 51				15	4.2.3.4.1-2
			腫瘍性病変		なし					
			非腫瘍性病変		投与部位に炎症性変化等					
雌雄ラット (Wistar 系)	皮下	104 週 (1 回/日)		匹	用量 (mg/kg/日)				6	4.2.3.4.1-3
					0	1	3	6		
			腫瘍性病変		各群雌雄各 50					
			非腫瘍性病変		なし					
	投与部位に炎症性変化等									

a) 雄は 103 又は 104 週間、雌は 99 週間投与された。

5.5 生殖発生毒性試験

マウス及びラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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 (表 12)、催奇形性は認められなかった。主な毒性として、胚着床数、着床後胚生存数、胎児生存数、及び出生児の生存数の減少、死産及び流産数の増加、分娩困難に伴う母動物の死亡等が認められた。なお、妊娠ラットに本薬標識体を投与したとき、胎児及び乳汁に放射能が検出されている (4.2.4 及び 4.4.2 の項参照)。

表 12 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
受胎能及び着床までの初期胚発生	雄マウス (ICR) 9～10 週齢	皮下	交配前 5 週間 (1 回/日)	0, 16.2, 80.8	なし	80.8	4.2.3.5.1-1
	雌雄ラット (SD 系) 5～6 週齢	皮下	(雄) 交配 10 週前～交配期間 (雌) 交配 2 週前～交尾後 7 日 (1 回/日)	0, 1, 3, 10	10: (雌) 着床前胚損失率及び着床後胚損失率増加、平均着床数及び受胎数減少 ^{a)}	(雄) 10 (雌) 3	4.2.3.5.1-3
胚・胎児発生	妊娠ラット (Wistar 系) 9～11 週齢	皮下	妊娠 7～18 日 (1 回/日)	0, 0.25, 2.5, 25	なし	母動物 (一般毒性) 及び胚・胎児発生: 25	4.2.3.5.2-1
	妊娠ウサギ (ヒマラヤン) 8～11 カ月齢	皮下	妊娠 6～18 日 (1 回/日)	0, 0.1, 1, 10	母動物: なし 胚・胎児: 10: 平均着床前及び平均着床後死亡率増加、生存胎児数減少	母動物 (一般毒性): 10 胚・胎児発生: 1	4.2.3.5.2-2
出生前出生後の発生・母体機能	妊娠ラット (SD 系) 10 週齢	皮下	母動物: 交尾後 6 日～分娩後 21 日 (1 回/日)	0, 1, 3, 10	母動物: 死亡: 1 (2/30 例)、3 (1/30 例)、10 (9/30 例)、分娩困難 10: 死産数、流産、全胚吸収母胎数の増加、眼及び四肢蒼白化、円背位、冷感、立毛、摂餌量の減少、好中球数、フィブリノーゲン及び血糖高値 F1 出生児 (離乳前): 10: 平均出生児数、平均生存出生児数及び出生 4 日後生存数減少 F1 出生児 (離乳後): ≥1: (雌) 赤血球数、赤血球平均容積高値 ≥3: (雄) ヘモグロビン値高値 10: (雄) 赤血球平均容積高値、(雌) トリグリセリド低値	母動物 (一般毒性、生殖能) 及び F1 出生児 (新生児毒性): <1 F1 出生児の発達: 3	4.2.3.5.3-1

a) 本薬を 0 又は 10 mg/kg/日投与した雄と無処置の雌とを交配させた結果、雌雄とも本薬投与による異常は認められなかったことから、本薬の雌への生殖機能に対する影響と判断

5.6 幼若動物を用いた試験

幼若ラット (22 日齢) を用いた反復皮下投与試験が実施され (表 13)、幼若動物に特有の毒性所見として、包皮分離の遅延が認められた。

表 13 幼若動物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 幼若ラット (Wistar 系)	皮下	7 週間 (1 回/日) + 回復 4~6 週間	0、3、9、25	<p>≧3: 投与部位の表皮過形成、角化亢進、線維化、炎症性変化、(雄) 心臓・前立腺・精巣上部・精巣重量低下、精細管細胞空胞化、生殖細胞変性、精巣上部細胞残屑</p> <p>≧9: 投与部位薄毛、(雄) 異常精子数増加、包皮分離平均日数延長</p> <p>25: 投与部位脱毛、(雄) 交尾率、受胎率及び繁殖率低下、着床前死亡率増加、精子運動性低下、精子数減少、精巣上部及び精巣小型化、(雌) 心臓重量低値</p> <p>回復性: あり</p>	(雄) 3 未満 (雌) 9	4.2.3.5.4-2

5.7 局所刺激性試験

ウサギを用いた皮膚局所刺激性試験が実施され (表 14)、皮膚刺激性は認められなかった。

表 14 局所刺激性試験成績の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ウサギ (ニュージーランドホワイト)	皮膚	500 mg (0.5 mg/mL) を正常又は損傷部位に 24 時間閉塞貼付	なし	4.2.3.6-2

5.8 その他の試験

5.8.1 抗原性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され (表 15)、本薬は感作性を有すると判断された。

表 15 皮膚感作性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌モルモット (Pirbright-White)	本薬 2%溶液、50%Freund's Complete Adjuvant と本薬 2%溶液の 1:1 懸濁液を背部に 2 回皮下注射して感作。7 日後、感作誘導として注射部位に本薬 25%溶液を 48 時間閉塞貼付。感作誘導 14 日後の脇腹に本薬 25%溶液を 24 時間閉塞貼付。	紅斑 (8/10 例)	4.2.3.7.1-2

5.8.2 溶血試験

ヒト血液を用いた *in vitro* 溶血試験が実施され (表 16)、溶血性は認められなかった。

表 16 ヒト溶血試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト血液 (<i>in vitro</i>)	本薬 0.1%溶液とヒト全血又は洗浄赤血球を生理食塩液に再懸濁した溶液を混合し、37°Cで 30 分間培養。	なし	4.2.3.7.7-1

5.9 不純物の評価について

製剤中の残留するイカチバント 1-6²⁾ 及びイカチバント 7-10³⁾ について安全性が評価され、安全性上の懸念は低いと判断された。

- イカチバント 1-6 について、マウス単回投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-1)、ラット 13 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-6)、遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-3、4.2.3.7.6-4、4.2.3.7.6-5) が実施され、安全性上の懸念となる所見は認められなかった。
- イカチバント 7-10 はヒト主要代謝物 M2 と同一構造であり、本薬を用いた非臨床安全性試験にて評価された (5.10 の項参照)。

5.10 ヒト代謝物の評価について

ヒトの主要代謝物である M1 及び M2 (4.3 の項参照) は、マウス、ラット及びイヌに本薬を投与した場合にも認められた。M1 及び M2 の毒性評価は、本薬を用いたラット 26 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-6)、イヌ 39 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-17)、ラット小核試験 (CTD 4.2.3.3.2-2)、ラット胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-1)、マウス (CTD 4.2.3.4.1-2) 及びラット (CTD 4.2.3.4.1-3) を用いたがん原性試験の成績から評価され、ヒト血中曝露量と同等若しくはそれを上回る条件下において、M1 又は M2 特有の毒性所見は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 生殖及び内分泌器官への影響について

機構は、以下の点等から、本薬をラット及びイヌに反復投与した際に認められた精巣、雄副生殖器、卵巣、子宮・膣及び乳腺の異常所見は、本薬の B2 受容体に対する拮抗作用により性ホルモンの分泌能低下が関与する可能性があり、性ホルモン分泌能低下による生殖関連の器官・組織で器質的な変化が生じるまでには一定の期間が必要であることを考慮して、ヒトに対する安全性を考察する必要があると考える。

- 本薬を反復投与したラット及びイヌで、血中テストステロン、FSH 及び LH 濃度の低下が認められたこと
- 視床下部-下垂体のホルモン分泌制御の中で、BK が GnRH の分泌に関与する可能性が報告されていること (Endocrinology 2013; 154: 3729-38)

これに対して、申請者は、以下の点から、臨床使用上、本薬による性ホルモン分泌への影響がヒトの安全性上の懸念となる可能性は低いと考えるが、添付文書へ当該毒性所見を記載し注意喚起すると説明し、機構はこれを了承した。

- 健康成人を対象に本剤の血中性ホルモン濃度等への影響を検討した HGT-FIR-062 試験⁴⁾ において本剤投与による明らかな影響は認められなかったこと
- HAE 発作に対して間欠的に投与された臨床試験及び海外の製造販売後において、血中の性ホルモン濃度低下に関連する明らかな影響は報告されていないこと

²⁾ 本薬の構成アミノ酸のうち、1~6 番目のアミノ酸 (H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-OH) の構造を有する化合物。

³⁾ 本薬の構成アミノ酸のうち、7~10 番目のアミノ酸 (H-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH) の構造を有する化合物。

⁴⁾ 健康成人 39 例 (男性 23 例、女性 16 例) を対象として、試験 1、4、7 日目に二重盲検下で本剤 30 mg 又はプラセボを 6 時間間隔で 1 日 3 回投与し、8 日目に GnRH を静注内投与し、試験期間中の生殖ホルモン (エストラジオール、プロゲステロン、プロラクチン、FSH、LH、テストステロン等)、月経周期、精液機能等について検討された。

5.R.2 本薬の生殖発生への影響について

機構は、ラットで認められた胚着床数、着床後胚生存数、胎児生存数、及び出生児の生存数の減少、死産及び流産数の増加、分娩困難に伴う母動物の死亡等について、以下の点から本薬の BK 受容体拮抗作用が関与する可能性があると考える。

- ・ラットの着床へ BK が関与する可能性が報告されていること (Biol Repro 1997; 56: 1432-8、Biol Repro 2001; 64: 1590-9、Biol Repro 1993; 49: 802-8)
- ・BK はラットの出産に関与し、BK 産生を阻害した場合に分娩の遅延が生じることが報告されていること (J Reprod Fertil; 1976;47:319-23、J Reprod Fertil; 1993;49:802-8)

ヒトの妊娠及び出産における BK の生理作用は明らかになっておらず、本薬は妊娠初期又は周産期の HAE 患者も投与対象となることから、ラットで認められた生殖発生に対する毒性所見を添付文書で注意喚起する必要があると判断し、申請者に対応を求め、申請者は適切に対応する旨説明した。

5.R.3 造血組織への影響について

申請者は、ラット 26 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-6) で認められた骨髄における造血組織減少に対するヒトへの安全性について、以下のように説明した。

臨床試験及び海外の製造販売後において貧血等の赤血球及び白血球の減少、感染症、疲労又は全身倦怠感等、本剤の造血組織に対する影響は認められていないことから、本剤の臨床使用により造血組織に影響を与える可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.4 皮膚感作性について

申請者は、モルモットを用いた皮膚感作性試験 (CTD4.2.3.7.1-2) で認められた感作陽性反応に対するヒトへの安全性について、以下のように説明した。

本薬が反復投与された毒性試験において抗体形成及び免疫反応に関連した毒性所見は認められておらず、臨床試験において過敏症及びアナフィラキシー反応等の皮膚感作性に関する有害事象は認められていないことから、臨床使用において本剤が感作性を示す可能性は低いと考えるが、皮膚感作性に関する有害事象について引き続き注視する。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物製剤学的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 生物製剤学試験及び関連する分析法

参考資料として、海外臨床試験 (CTD5.3.1.1-1) の成績が提出された。血漿中本薬濃度又は代謝物 (M1、M2) 濃度は LC/MS/MS (定量下限: 本薬: 1.00~45.4 ng/mL、M1: 1.00~1.8 ng/mL、M2: 1.00~21.5 ng/mL) により測定された。なお、特に記載のない限り、投与量はイカチバント酢酸塩としての用量を示し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 絶対的バイオアベイラビリティの検討 (CTD5.3.1.1-1 : JE049-1102 試験 [年 月 ~ 年 月])

健康成人 (24 例) を対象とした海外非盲検 3 処置 2 期クロスオーバー試験において、本剤 0.4 mg/kg を皮下又は静脈内投与したときの本薬及び M2 の薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。

表 17 本剤を単回皮下又は静脈内投与したときの本薬及び M2 の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与経路	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	BA ^{d)} (%)
本薬								
0.4 ^{a)}	皮下	12	1,149 ± 206	0.5 [0.5, 1.0]	2,557 ± 603	2,615 ± 609	1.2 ± 0.2	86.2 ± 23.2
0.4 ^{b)}	皮下	12	1,429 ± 365	0.5 [0.5, 1.0]	3,041 ± 600	3,114 ± 607	1.2 ± 0.2	97.6 ± 14.7
0.4	静脈内	24	2,971 ± 766 ^{c)}	—	3,120 ± 746	3,208 ± 768	1.5 ± 0.7	—
M2								
0.4 ^{a)}	皮下	12	362 ± 86.7	2.0 [1.5, 3.0]	2,130 ± 628	2,289 ± 707	2.7 ± 0.6	98.7 ± 19.4
0.4 ^{b)}	皮下	12	387 ± 113	2.0 [1.5, 4.0]	2,040 ± 581	2,192 ± 630	2.8 ± 0.7	101 ± 33.3
0.4	静脈内	24	476 ± 115	1.5 [1.0, 3.0]	2,148 ± 550	2,268 ± 598	2.6 ± 0.4	—

平均値±標準偏差、t_{max} : 中央値 [最小値, 最大値]

a) 本薬濃度が 20 mg/mL の製剤、b) 本薬濃度が 10 mg/mL の製剤、c) 30 分かけて静脈内投与し、投与 30 分後の血中濃度、d) AUC_t より算出

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内試験 (CTD5.3.5.2-4)、海外臨床試験 (CTD 5.3.3.3-6 及び 5.3.5.1-1) 並びに母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-1)、参考資料として海外臨床試験 (CTD5.3.3.3-1、5.3.3.3-2、5.3.3.3-3、5.3.3.3-5 及び 5.3.5.2-1) 等の成績が提出された。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.3-6 : SHP-FIR-101 試験 [年 月])

海外在住の日本人健康成人 (12 例) を対象とした海外非盲検非対照試験において、本剤 30 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 本剤 30 mg を単回皮下投与したときの本薬及び代謝物の薬物動態パラメータ

測定物	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	Vd/F (L)
本薬	12	1,190 ± 261	0.6 [0.5, 1.0]	2,320 ± 403	2,320 ± 403	1.8 ± 0.4	220 ± 31.5	33.3 ± 6.8
M1		340 ± 67.7	2.0 [1.0, 2.0]	1,740 ± 307	1,750 ± 308	3.7 ± 0.6	—	—
M2		365 ± 74.8	2.0 [1.0, 2.0]	1,950 ± 345	1,960 ± 346	4.1 ± 1.0	—	—

平均値±標準偏差、t_{max} : 中央値 [最小値, 最大値]

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : HGT-FIR-061 試験 [年 月 ~ 月])

健康成人 (82 例) を対象とした海外二重盲検無作為化 4 処置 4 期間クロスオーバー試験において、本剤 30 及び 90 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。

表 19 本剤を単回皮下投与したときの本薬及び代謝物の薬物動態パラメータ

投与用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	Vd/F (L)
本薬の薬物動態パラメータ								
30	76	979 ± 262	0.8 [0.3, 1.0]	2,178 ± 565	2,191 ± 565 ^{a)}	1.5 ± 0.4 ^{a)}	241 ± 54.8 ^{a)}	30.5 ± 8.1 ^{a)}
90	72	2,719 ± 666	0.8 [0.5, 1.6]	6,734 ± 1,221	6,736 ± 1,230 ^{b)}	2.0 ± 0.6 ^{b)}	230 ± 42.3 ^{b)}	39.3 ± 10.9 ^{b)}
M1 の薬物動態パラメータ								
30	76	301 ± 54.3	2.0 [1.5, 3.0]	1,700 ± 296	1,708 ± 298	2.7 ± 0.3	—	—
90	72	862 ± 143	2.0 [1.5, 4.0]	4,957 ± 801	4,988 ± 811 ^{b)}	2.8 ± 0.2 ^{b)}	—	—
M2 の薬物動態パラメータ								
30	76	317 ± 55.1	2.0 [1.5, 3.0]	1,891 ± 327	1,906 ± 332	3.0 ± 0.3	—	—
90	72	869 ± 141	2.3 [1.5, 4.0]	5,399 ± 845	5,448 ± 859 ^{b)}	3.0 ± 0.2 ^{b)}	—	—

平均値 ± 標準偏差、t_{max} : 中央値 [最小値, 最大値]、a) 75 例、b) 71 例

6.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.3-5 : HGT-FIR-065 試験 [年 月 ~ 年 月])

健康成人 (21 例) を対象とした海外非盲検非対照試験において、本剤 30 mg を 6 時間間隔で 3 回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 20 のとおりであり、本薬の明らかな蓄積は認められなかった。

表 20 本剤 30 mg を 6 時間間隔で反復皮下投与したときの本薬及び代謝物の薬物動態パラメータ

投与回数	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{6h} (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	Vd/F (L)
本薬の薬物動態パラメータ								
初回投与時	21	957 ± 342	0.8 [0.5, 1.0]	2,001 ± 568	2,073 ± 584	1.2 ± 0.2	259 ± 69.3	26.0 ± 8.7
3 回目投与時		992 ± 245	0.5 [0.5, 0.8]	2,046 ± 530	—	1.1 ± 0.1	—	—
M1 の薬物動態パラメータ								
初回投与時	21	293 ± 55.6	2.0 [1.3, 4.0]	1,206 ± 180	1,928 ± 376 ^{a)}	3.5 ± 1.1 ^{a)}	—	—
3 回目投与時		350 ± 60.7	1.5 [1.0, 2.1]	1,499 ± 274	—	3.3 ± 0.8 ^{b)}	—	—
M2 の薬物動態パラメータ								
初回投与時	21	309 ± 57.6	2.0 [1.3, 4.0]	1,290 ± 208	2,115 ± 533 ^{c)}	3.6 ± 1.2 ^{c)}	—	—
3 回目投与時		366 ± 64.2	1.5 [1.3, 2.1]	1,604 ± 303	—	3.7 ± 0.8 ^{a)}	—	—

平均値 ± 標準偏差、t_{max} : 中央値 [最小値, 最大値]、a) 17 例、b) 18 例、c) 14 例

6.2.2 HAE 患者における検討

6.2.2.1 国内臨床試験 (CTD5.3.5.2-4 : SHP-FIR-301 試験 [年 月 ~ 年 月])

HAE 患者 (8 例) を対象とした国内臨床試験において、本剤 30 mg を単回皮下投与したとき、投与 0.75 及び 2 時間後の血漿中本薬濃度はそれぞれ 352 ± 265、366 ± 131 ng/mL、M1 濃度はそれぞれ 166 ± 61.6、286 ± 49.1 ng/mL、M2 濃度は 729 ± 563、386 ± 122 ng/mL であった。

6.2.2.2 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2-1 : JE049-2101 試験 [年 月 ~ 年 月])

HAE 患者 (15 例) を対象とした海外第 II 相試験において、本剤 0.4、0.8 mg/kg を単回静脈内投与、又は本剤 30、45 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。なお、本剤 30 mg を単回皮下投与した 2 時間後の血漿中本薬濃度は、633 ± 225 ng/mL であった。

表 21 本剤を単回静脈内又は皮下投与したときの本薬及び代謝物の薬物動態パラメータ

投与用量	投与経路	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
本薬の薬物動態パラメータ							
0.4 mg/kg	静脈内 ^{a)}	4	2,569 ± 857.0	0.4 ± 0.1	3,196 ± 1,111	3,371 ± 1,182	1.0 ± 0.2
0.8 mg/kg			4,683 ± 222.9	0.4 ± 0.0	5,012 ± 1,753	5,217 ± 1,835	1.0 ± 0.1
30 mg	皮下		1,278 ± 160.4	0.8 ± 0.3	2,555 ± 535.0	2,718 ± 650.3	1.1 ± 0.2
45 mg			2,230 ± 399.9	0.9 ± 0.3	4,886 ± 563.3	5,687 ± 1,133	1.3 ± 0.2
M2の薬物動態パラメータ							
0.4 mg/kg	静脈内 ^{a)}	4	587.0 ± 154.2	1.8 ± 0.5	2,032 ± 572.3	4,843 ± 2,719 ^{b)}	4.1 ± 1.9 ^{b)}
0.8 mg/kg			804.7 ± 174.8	1.5 ± 0.0	2,643 ± 604.4	5,172 ± 2,499	3.6 ± 1.9
30 mg	皮下		479.8 ± 107.7	2.0 ± 0.8	1,936 ± 377	2,602, 2,307 ^{#, c)}	3.0, 2.6 ^{#, c)}
45 mg			716.0 ± 160.6	2.0 ± 0.0	2,697 ± 1,132	4,562 ^{#, d)}	2.2 ^{#, d)}

平均値±標準偏差、#：各個体におけるデータ

a) 30分かけて静脈内投与 b) 3例、c) 2例、d) 1例

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 性及び年齢の影響 (CTD5.3.3.3-1：JE049-1103試験 [年 月～ 月])

健康成人 (32 例) を対象とした海外プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 30 mg を 6 時間間隔で 3 回皮下投与したときの薬物動態に対する性及び年齢の影響が検討され、結果は表 22 のとおりであった。男性と比較して女性、非高齢者 (65 歳未満) と比較して高齢者 (65 歳以上) で曝露量が高くなる傾向が認められた。本試験の本薬投与例における有害事象の発現は非高齢男性 2/6 例、非高齢女性 3/6 例、高齢男性 4/6 例、高齢女性 3/6 例に認められた。

表 22 高齢者/非高齢者の男女における本剤 30 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

集団	年齢 (歳)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
非高齢男性	21～33	6	756.4 ± 173.4	0.8 [0.1, 1.0]	1,214 ± 221.1	0.5 ± 0.1	25.4 ± 4.6	18.5 ± 2.7
非高齢女性	19～36		1,697 ± 423.1	0.5 [0.5, 0.5]	2,946 ± 417.2	0.6 ± 0.1	10.4 ± 1.6	8.8 ± 3.4
高齢男性	66～75		854.4 ± 151.1	1.0 [0.5, 1.0]	2,749 ± 487.9	1.5 ± 0.5	11.3 ± 2.3	24.0 ± 5.6
高齢女性	66～82		1,931 ± 533.6	0.5 [0.5, 1.0]	4,881 ± 1,172	1.1 ± 0.1	6.5 ± 1.7	10.3 ± 2.5

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [最小値, 最大値]

6.2.3.2 肝機能障害の影響 (CTD5.3.3.3-2：JE049-2001試験 [年 月～ 年 月])

肝機能障害 (Child-Pugh 5～12) を有する被験者 (8 例) 及び肝機能以外の背景因子をそろえた被験者 (8 例) を対象とした臨床試験において、本剤 0.15 mg/kg/日を 3 日間持続点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 23 のとおりであり、肝機能障害に伴う明確な影響は認められなかった。

表 23 本剤の薬物動態パラメータに対する肝機能障害の影響

集団	例数	AUC _t (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	Vd (L)
肝機能障害あり	7 例	2,357 ± 624.9	2.6 ± 1.1	14.4 ± 5.2	50.8 ± 15.3
肝機能障害なし	8 例	2,362 ± 258.3	2.6 ± 0.7	13.9 ± 3.5	51.4 ± 16.9

平均値±標準偏差

6.2.3.3 腎機能障害の影響 (CTD5.3.3.3-3：JE049-2002試験 [年 月～ 年 月])

腹水症を伴う肝硬変患者 (37 例) を対象とした臨床試験において、0.15、0.3、0.6 又は 1.2 mg/kg/日を 5 日間持続点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 24 のとおりであり、腎機能障害に伴う明

確な影響は認められなかった。

表 24 本剤の薬物動態パラメータに対する腎機能障害の影響

投与用量 (mg/kg)	腎機能の 程度 ^{a)}	測定 例数	AUC _t (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	Vd (L)
0.15	正常	1 例	8,548	0.7	1.52	1.54
	軽度	1 例	668.8	1.5	17.3	37.6
	中等度	0 例	—	—	—	—
0.3	正常	0 例	—	—	—	—
	軽度	4 例	3,156 ± 4,240	0.9 ± 0.6 ^{b)}	21.7 ± 18.8	24.4 ± 34.4 ^{b)}
	中等度	3 例	2,456 ± 1,996	1.4, 1.4 ^{d)}	15.0 ± 10.5	8.93, 30.9 ^{d)}
0.6	正常	1 例	1,996	1.0	17.2	23.8
	軽度	1 例	3,704	1.0	14.2	19.5
	中等度	2 例	23,943, 4,406	4.4, 0.8	3.07, 7.03	19.6, 7.9
1.2	正常	1 例	35,182	4.9	4.21	29.8
	軽度	1 例	2,867	9.9	37.4	535
	中等度	4 例	12,415 ± 8,434	4.1 ± 2.5 ^{b)}	35.6 ± 58.0	46.6 ± 36.4 ^{b)}

平均値±標準偏差

a) シニストリンクリアランスに基づき、正常：GFR ≥ 90 mL/min、軽度：90 mL/min > GFR ≥ 60 mL/min、中等度：60 mL/min > GFR ≥ 30 mL/min と定義。

b) 3 例、d) 2 例

6.2.4 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-1 : SHIR-PCS-111)

健康成人を対象とした第 I 相試験 (HGT-FIR-061、HGT-FIR-065、JE049-1102、JE049-1103、SHP-FIR-101 試験：157 例)、HAE 患者を対象とした第 II 相試験 (JE049-2101 試験：8 例)、第 III 相試験 (HGT-FIR-086 試験⁵⁾：31 例) 及び日本人 HAE 患者を対象とした国内臨床試験 (SHP-FIR-301 試験：8 例) の血漿中本薬濃度データ (204 例、2,595 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM Version7.3) が実施された。

1 次吸収及び吸収ラグタイムを伴う 2-コンパートメントモデルに、見かけのクリアランス (CL/F)、コンパートメント間の見かけのクリアランス (CL_p/F)、末梢コンパートメントの見かけの分布容積 (V_p/F) 及び中央コンパートメントの見かけの分布容積 (V_c/F) に対する共変量として体重が組み込まれ、基本モデルとされた。さらなる共変量選択の結果⁶⁾、吸収速度定数及び相対的バイオアベイラビリティに対して SHP-FIR-301 試験の有無が、CL/F に対して年齢及び性別が、V_c/F に対して性別、人種 (黒人又は非黒人)、HAE 発作の有無が選択され、最終モデルとされた。

最終モデルから推定された薬物動態パラメータ (CV%) は、CL/F：14.9 L/h (22.7%)、CL_p/F：0.48 L/h (63.3%)、V_c/F：20.1 L (26.1%)、V_p/F：1.81 L (30.3%)、K_a：3.27 h⁻¹ (38.8%) であった。

最終モデルから推定された日本人及び外国人における本剤の薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。

⁵⁾ 2～18 歳の HAE 患者を対象に本剤 0.4 mg/kg を単回投与したときの有効性及び安全性が検討された試験。

⁶⁾ 共変量として、CL/F、CL_p/F、V_c/F 及び V_p/F に対して年齢、性別、人種、HAE 発作の有無が検討された後、SHP-FIR-301 試験のデータにおいて K_a 及び相対的バイオアベイラビリティが低いことが示されていたため、K_a 及び相対的バイオアベイラビリティに対して SHP-FIR-301 試験の有無が共変量として組み込まれた。

表 25 本剤 30 mg を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

集団	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{6h} (ng·h/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
日本人健康成人	12	1,117 ± 198	0.7 [0.4, 0.8]	2,263 ± 382	2,330 ± 397	2.7 ± 0.5	13.2 ± 1.9	17.2 ± 3.0
外国人健康成人	131	1,021 ± 356	0.6 [0.3, 1.2]	2,186 ± 740	2,284 ± 807	3.0 ± 1.3	14.4 ± 4.2	20.9 ± 6.3
日本人 HAE 患者 ^{a)}	8	405 ± 194	1.9 [1.2, 2.6]	1,506 ± 509	1,816 ± 473	2.9 ± 0.2	17.5 ± 4.4	31.4 ± 12.1
外国人 HAE 患者 ^{a)}	5	1,143 ± 319	0.6 [0.5, 0.8]	2,515 ± 718	2,648 ± 751	3.3 ± 0.8	12.2 ± 3.8	19.5 ± 8.7

平均値 ± 標準偏差、t_{max}：中央値 [最小値, 最大値]

a) HAE 発作が有の集団。

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 QT/QTc 間隔への影響（CTD5.3.5.1-1：HGT-FIR-061 試験 [年 月～ 月]）

健康成人（82 例）を対象とした海外無作為化非盲検 4 処置 4 期間クロスオーバー試験において、本剤 30、90 mg 又はプラセボを単回皮下投与したときの QT 間隔への影響が検討され、陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg 投与期が設定された。

プラセボ群に対する本剤 30 及び 90 mg 投与期の QTcF⁷⁾ の最小二乗平均値のベースラインからの変化量の差 [90% CI]（投与 23 時間後まで）は、30 mg 投与期で最大 1.4 msec [−0.7, 3.6]、90 mg 投与期で最大 1.5 msec [−0.7, 3.7] であり、いずれの投与期においても両側 90% CI の上限が 10 msec を上回らなかった。プラセボ投与期に対するモキシフロキサシン投与期群のベースラインからの QTcF の最小二乗平均値の変化量の差 [90% CI] は最大で 12.1 msec [8.7, 15.4] であった。

以上の結果から、本剤 30 又は 90 mg を単回投与したときに QT 間隔を延長させる可能性は低い旨を説明している。なお、本試験における薬物動態パラメータについては、6.2.1.2 表 19 に示す。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人及び外国人における薬物動態について

申請者は、本剤の薬物動態における民族差について、以下のとおり説明している。

本薬は合成ペプチドであり、CYP による代謝等を受けず、ペプチターゼにより分解されると考えられるため、本剤の薬物動態に民族差が生じる可能性は低い。

日本人及び外国人における薬物動態について、6.2.1.1、6.2.1.2、6.2.4 の表 18、19、25 のとおりであり、健康成人では日本人と外国人で特段の差異は認められなかったが、HAE 患者では日本人で曝露量が低い傾向が示唆された。外国人では健康成人と HAE 患者で曝露量に差異は認められず、疾患（HAE）が薬物動態に影響を及ぼす因子ではないと考えられるが、日本人 HAE 患者で示唆された低曝露量に関する明確な原因は不明であった。しかしながら、投与された HAE 患者全例において HAE 発作の緩和が認められており（7.1.1 参照）、日本人 HAE 患者における有効性の欠如を示唆する結果はなく、SHP-FIR-301 試験と HGT-FIR-054 試験の安全性も類似していたこと（7.1.1、7.1.2 参照）から、安全性上の差異を示すものでもないとする。以上より、日本人の HAE 患者では曝露量が低い傾向が認められたが、国内臨床試験の結果を踏まえると、本剤の有効性に影響を与えるものではないとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

⁷ Fridericia 法により症例毎に補正した QT 間隔。

6.R.2 免疫原性について

申請者は、抗イカチバント抗体の臨床的な影響について、以下のとおり説明している。

抗イカチバント抗体の測定がされ、非盲検期に複数回の投与が実施された HGT-FIR-054、JE049-2102 及び JE049-2103 試験において、本剤が投与された 237 例のうち、抗イカチバント抗体が認められた患者は 4 例のみであった。このうち、抗イカチバント抗体陽性を示した後に HAE 発作を生じ、本剤を投与した 3 例それぞれの TOSR は、3.0、0.9、2.5 時間であり、TOSR を主要評価項目とした HGT-FIR-054 試験の結果（TOSR の中央値 [95% CI] : 2.0 時間 [1.5, 3.0]）と比較して本剤の有効性が低くなる傾向は示唆されていない（7.1 の項参照）。また、全身性の過敏症やアナフィラキシー反応も認められなかった。

以上から、本剤の投与により抗イカチバント抗体が発現する可能性はあるものの、その発現率は低く、発現した症例においても臨床的な影響は認められていないことから、懸念すべき事項ではないと考える。

機構は、現時点までに得られている情報からは、抗イカチバント抗体の発現に伴う臨床上的の問題は示唆されていないと考えるが、有効性が大きく減弱した患者及び過敏症反応が認められた患者等における抗イカチバント抗体の影響について、引き続き注視していく必要があると考える。

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

本申請に際し、有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 26 に示す 6 試験が提出された。

表 26 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	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
評価	国内	SHP-FIR-301	—	I 又は II 型 HAE 患者	8 例	● 本剤 30 mg を皮下投与 初回投与 48 時間以内に症状の緩和が十分に認められない場合又は HAE 発作症状の緩和が認められない場合には、6 時間以上の間隔で最大 2 回まで追加投与可能。	有効性 安全性
評価	海外	JE049-2102	III	I 又は II 型 HAE 患者	36 例 38 例	● 本剤 30 mg 皮下投与 ^{a)} ● トラネキサム酸 1 回 1,000 mg を 1 日 3 回 2 日間	有効性 安全性
評価	海外	JE049-2103	III	I 又は II 型 HAE 患者	27 例 29 例	● 本剤 30 mg 皮下投与 ^{a)} ● プラセボ	有効性 安全性
評価	海外	HGT-FIR-054	III	I 又は II 型 HAE 患者	46 例 47 例	● 本剤 30 mg 皮下投与 ^{a)} ● プラセボ	有効性 安全性
評価	海外	JE049-3101	III	I 又は II 型 HAE 患者	97 例	● 本剤 30 mg 皮下投与 初回投与 48 時間以内に、症状の緩和が十分に認められない場合又は HAE 発作症状の緩和が認められない場合には、6 時間以上の間隔で最大 2 回まで本剤の追加投与可能。	有効性 安全性

a) 非盲検継続投与期には、本剤 30 mg を皮下投与し、初回投与 48 時間以内に症状の緩和が十分に認められない場合又は HAE 発作症状の緩和が認められない場合には、6 時間以上の間隔で最大 2 回まで本剤の追加投与可能とされた。

7.1 臨床試験

7.1.1 国内臨床試験（CTD5.3.5.2-4 : SHP-FIR-301 試験 [年 月 ~ 年 月]）

I 型又は II 型の日本人 HAE 成人患者（目標例数 8 例 [単群 8 例]）を対象に、HAE の急性発作治療における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本邦において実施された。

主な組入れ基準は、中等度から重度の皮膚・腹部の HAE 発作を 12 時間以内に発現し、かつ中等度から重度に達してから 6 時間以内の患者、又は軽度から中等度の喉頭の HAE 発作を 6 時間以内に発現した

患者と設定された⁸⁾。

海外既承認用法・用量を基に、用法・用量は、本剤 30 mg の単回皮下投与と設定され、投与 48 時間以内に症状の悪化又は持続のために追加治療が必要と判断された場合には、6 時間以上の間隔で本剤 30 mg の追加投与が最大 2 回まで可能とされた。皮下投与は治験実施施設で医療従事者が行うか、又は医療従事者の監督の下で患者が自己投与することとされた。また、治験担当医師が HAE 発作による急性症状の緩和のため必要であると判断した場合、救済治療⁹⁾ が可能とされた。本試験においては本剤投与 5 日後までの有効性及び 7 日後までの安全性の成績が収集された。

治験薬が投与された 8 例全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。死亡例及び中止に至った症例はいなかった。

有効性について、主要評価項目は患者の VAS スコアに基づく症状緩和までの時間 (TOSR) (詳細は「10.その他」の項参照) が設定され、各症例における TOSR 及び安全性の結果は表 27 のとおりであった。

表 27 各症例における本剤の有効性及び安全性の概要

年齢	性別	発作部位	重症度	投与者	TOSR (時間)	有害事象	有害事象の治験薬との因果関係/重症度/転帰
■	■	皮膚	中等度	医療従事者	5.0	糖尿病 ^{a)}	なし/軽度/未回復
■	■	喉頭	軽度	医療従事者	1.5	なし	—
■	■	皮膚	中等度	自己	2.5	HAE	なし/軽度/回復
■	■	腹部	中等度	自己	1.5	なし	—
■	■	皮膚	中等度	自己	1.5	なし	—
■	■	皮膚	中等度	医療従事者	2.0	頭痛	なし/軽度/回復
■	■	腹部	中等度	医療従事者	2.0	なし	—
■	■	腹部	重度	医療従事者	1.0	HAE	なし/軽度/回復

a) 治験薬投与前より認められている事象

7.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-5 : HGT-FIR-054 試験 [■年■月～■年■月])

I 型又は II 型の HAE 成人患者 (目標例数 88 例 [各群 44 例]) を対象に、HAE の急性発作治療における本剤の有効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、カナダ等 9 カ国で実施された。

主な組入れ基準は、個々の症状 (皮膚の腫脹、皮膚疼痛、腹痛、嚥下困難及び声の変化) に関する VAS スコアのうち、少なくとも 1 つが 30 mm 以上を示した発作発現から 12 時間以内、かつ発作の程度が喉頭浮腫の場合は軽度以上、皮膚・腹部の発作の場合は中等度以上に達してから 6 時間以内であることと設定された。

本試験は、初回の発作を評価する二重盲検期と 2 回目以降の発作を評価する非盲検継続投与期より構成されており、二重盲検期には、本剤 30 mg 又はプラセボを単回皮下投与¹⁰⁾ することとされた。一方、非盲検継続投与期には、本剤 30 mg を皮下投与することとされるとともに、投与 48 時間以内に症状の悪化又は持続のために追加治療が必要と判断された場合は、6 時間以上の間隔で本剤 30 mg の追加投与が最

⁸⁾ 重症度については、日常生活の制限の程度により規定された。

⁹⁾ 救済治療薬として、本剤、CI-INH、ダナゾール、トラネキサム酸等の HAE に対する治療薬、鎮痛薬 (モルヒネ、イブプロフェン、パラセタモール、メタミゾールナトリウム及びジクロフェナク等)、胃腸症状緩和剤 (メトクロプラミド、ブチルスコポラミン、ヒオスチン、ジフェンヒドラミン等)。

¹⁰⁾ 重度及び一部の軽度から中等度の喉頭浮腫の初回発作を発現した患者は本剤 30 mg が非盲検下で単回皮下投与された。

大 2 回まで可能とされた。また、二重盲検期、非盲検継続投与期のいずれにおいても、治験担当医師が HAE 発作による急性症状の緩和治療が必要と判断した場合、救済治療¹¹⁾ が可能とされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 98 例（皮膚・腹部の発作例 88 例、喉頭浮腫の発作例 10 例）全例が安全性解析対象集団とされた。無作為化された皮膚・腹部の発作例 88 例（本剤群 43 例、プラセボ群 45 例）が喉頭浮腫以外の ITT 集団とされ、軽度から中等度の喉頭浮腫の発作例 5 例（本剤群 3 例、プラセボ群 2 例）が無作為化された喉頭浮腫集団とされた。さらに、無作為化された喉頭浮腫集団及び重度の喉頭浮腫の発作例 4 例（全例が本剤投与）が喉頭浮腫集団とされた。本試験では喉頭浮腫以外の ITT 集団が主な有効性解析対象集団とされた。

中止に至った患者は、二重盲検期ではプラセボ群 2 例（医学的事象、死亡各 1 例）及び非盲検下では本剤投与例 1 例（追跡不能）に認められた。

有効性について、主要評価項目である、喉頭浮腫以外の ITT 集団〔皮膚・腹部の発作〕における TOSR は表 28、Kaplan-Meier プロットは図 2 のとおりであった。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。

表 28 TOSR の群間比較（喉頭浮腫以外の ITT 集団）

	本剤群 (43 例)	プラセボ群 (45 例)
TOSR の中央値 [95% CI] (時間)	2.0 [1.5, 3.0]	19.8 [6.1, 26.3]
p 値 ^{a)}	<0.001	

a) Peto-Peto Wilcoxon 検定、有意水準両側 5%

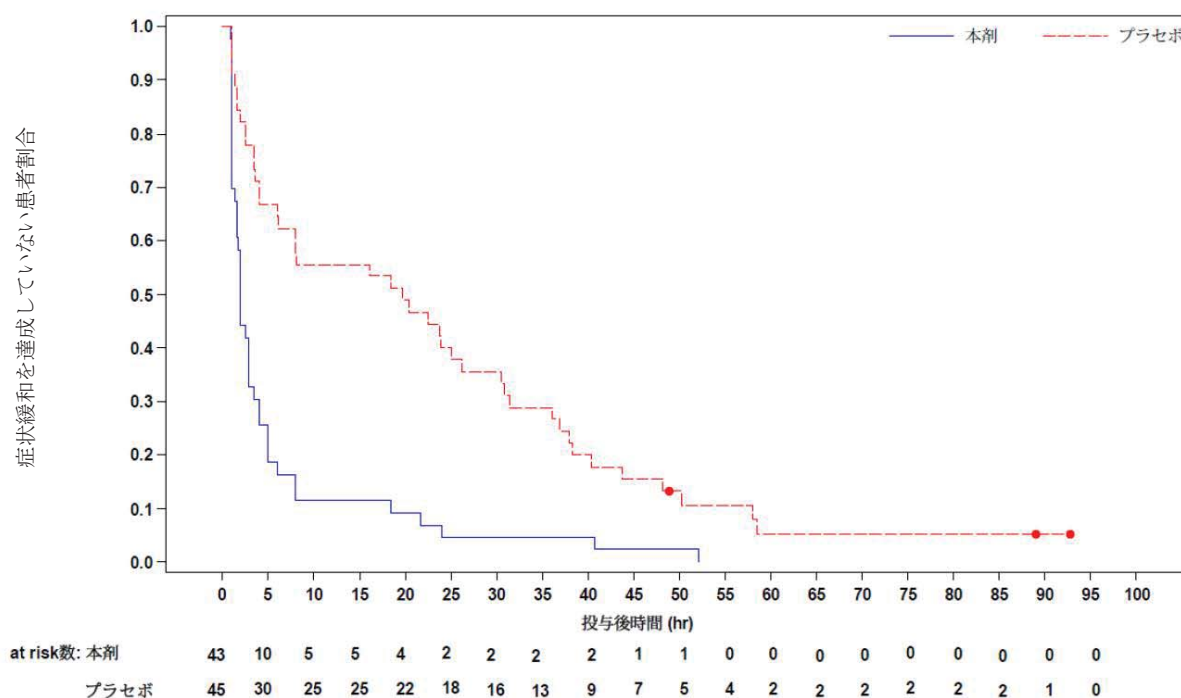


図 2 症状緩和をイベントとした Kaplan-Meier プロット（喉頭浮腫以外の ITT 集団）

¹¹⁾ 救済治療薬として、本剤、C1-INH、ダナゾール、トラネキサム酸等の HAE 発作に対する治療薬、鎮痛薬（モルヒネ、イブプロフェン、パラセタモール、メタミゾールナトリウム及びジクロフェナク等）、胃腸症状緩和剤（メトクロプラミド、ブチルスコポラミン、ヒヨスチン、ジフェンヒドラミン等）。

無作為化された喉頭浮腫集団における HAE 発作症状の緩和達成割合は、本剤群 100% (3/3 例、それぞれの患者の TOSR : 1.3、2.5、3.0 時間)、プラセボ群 100% (2/2 例、それぞれの患者の TOSR 時間 : 1.0 時間¹²⁾、4.4 時間¹³⁾) であった。また、重症度を加味して非盲検下で本剤が投与され有効性が評価された 4 例の喉頭浮腫集団における HAE 発作症状の緩和割合は 100% (4/4 例、それぞれの患者の TOSR : 1.7、2.0、2.5、4.0 時間) であった。

二重盲検期に有害事象は、本剤群 41.3% (19/46 例)、プラセボ群 54.3% (25/46 例) に認められ、主な事象は表 29 のとおりであった。なお、非盲検下で本剤を投与した患者に有害事象は認められなかった。死亡はプラセボ群で 1 例 (心筋梗塞) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象はプラセボ群で 5 例 (HAE、気管切開/心筋梗塞、HAE、憩室炎、胃腸炎各 1 例) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

副作用は本剤群 10.9% (5/46 例) 及びプラセボ群 6.5% (3/46 例) に認められた。

表 29 二重盲検期にいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (46例) ^{a)}	プラセボ群 (46例)
HAE	5 (10.9)	11 (23.9)
頭痛	3 (6.5)	3 (6.5)
副鼻腔炎	2 (4.3)	1 (2.2)
尿路感染	2 (4.3)	1 (2.2)
鼻咽頭炎	2 (4.3)	0
腹部膨満	2 (4.3)	0
腹痛	2 (4.3)	0
下痢	2 (4.3)	0
悪心	2 (4.3)	0
発熱	2 (4.3)	0

例数 (%)

a) 非盲検下で本剤を投与した集団を除く。

非盲検継続投与期における主な有害事象は、64.8% (57/88 例) に認められ、主な事象は表 30 のとおりであった。死亡は 1 例 (HAE) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、13 例 (HAE 4 例、喉頭浮腫 2 例、咽頭炎/HAE、骨関節炎、肺塞栓症、非心臓性胸痛、胆嚢炎/肺炎、不整脈、びらん性胃炎、各 1 例) に認められ、このうち、非心臓性胸痛及び不整脈については治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

副作用は 1 回目 13.6% (12/88 例)、2 回目 7.1% (5/70 例)、3 回目 5.5% (3/55 例)、4 回目 8.1% (3/37 例) 及び 5 回目 6.5% (2/31 例) に認められた。

¹²⁾ 発作の重篤度を考慮して医師の判断により本剤が投与された。

¹³⁾ 投与 3.4 時間後に救済治療として本剤が投与された。

表 30 非盲検継続投与期に 2 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (88例)	事象名	本剤投与例 (88例)
HAE	17 (19.3)	鼻閉	3 (3.4)
頭痛	12 (13.6)	副鼻腔炎	3 (3.4)
腹痛	6 (6.8)	尿路感染	3 (3.4)
下痢	6 (6.8)	ALT 増加	2 (2.3)
鼻咽頭炎	6 (6.8)	関節痛	2 (2.3)
上気道感染	5 (5.7)	気管支炎	2 (2.3)
高血圧	4 (4.5)	咳嗽	2 (2.3)
悪心	4 (4.5)	浮動性めまい	2 (2.3)
発熱	4 (4.5)	胃腸炎	2 (2.3)
嘔吐	4 (4.5)	インフルエンザ	2 (2.3)
腹部膨満	3 (3.4)	注射部位疼痛	2 (2.3)
背部痛	3 (3.4)	筋痙縮	2 (2.3)
血中 CPK 増加	3 (3.4)	発疹	2 (2.3)
便秘	3 (3.4)	白血球数増加	2 (2.3)
消化不良	3 (3.4)		

例数 (%)

7.1.3 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-3：JE049-2102 試験（■■■■ 年 ■ 月～■■■■ 年 ■ 月））

I 型又は II 型の HAE 成人患者（目標例数 74 例〔各群 37〕）を対象に、HAE の急性発作治療における本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がドイツ、イタリア、イスラエル等 12 カ国で実施された。

主な組入れ基準は、中等度以上かつ VAS スコア 30 mm 以上の皮膚・腹部の発作、又は中等度以上の喉頭浮腫発作を発現し、発作発現から 6 時間以内であることと設定された。

本試験は、初回の発作を評価する二重盲検期と 2 回目以降の発作を評価する非盲検継続投与期より構成されており、二重盲検期には、皮膚・腹部の発作を発現した患者に対して本剤 30 mg の単回皮下投与又はトラネキサム酸 1,000 mg を 1 日 3 回 2 日間経口投与することとされ¹⁴⁾、喉頭浮腫発作を発現した患者には、本剤 30 mg を非盲検下で単回皮下投与することとされた。非盲検継続投与期には、本剤 30 mg を皮下投与することとされ、投与 48 時間以内に症状の悪化又は持続のために追加治療が必要と判断された場合は、初回投与から 6 時間以上の間隔で本剤 30 mg の追加投与が最大 2 回まで可能とされた。また、治験担当医師が HAE 発作による急性症状の緩和治療に必要と判断した場合、救済治療¹⁵⁾ が可能とされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 77 例（皮膚・腹部の発作例 74 例、喉頭浮腫の発作例 3 例）全例が安全性解析対象集団とされた。無作為化された皮膚・腹部の発作例 74 例が喉頭浮腫以外の ITT 集団（本剤群 36 例、トラネキサム酸群 38 例）とされ、喉頭浮腫の発作例 3 例が喉頭浮腫集団とされた。本試験では喉頭浮腫以外の ITT 集団が主な有効性解析対象集団とされた。

二重盲検期中止に至った患者は、本剤群 27.8%（10/36 例）及びトラネキサム酸群 26.3%（10/38 例）に認められ、主な中止理由は追跡調査不能（本剤群 4 例、トラネキサム酸群 2 例）、同意撤回（本剤群 2 例、トラネキサム酸群 1 例）及び有害事象（本剤群 1 例、トラネキサム酸群 1 例）であった。非盲検継続投与期には二重盲検期を完了した 54 例のうちの 46 例及び非盲検継続投与期より参加した 8 例の計 54 例

¹⁴⁾ それぞれのプラセボも同時に投与された。

¹⁵⁾ 救済治療薬として、本剤、C1-INH、ダナゾール、トラネキサム酸等の HAE 発作に対する治療薬、鎮痛薬（モルヒネ、イブプロフェン、パラセタモール、メタミゾールナトリウム及びジクロフェナク等）、胃腸症状緩和剤（メトクロプラミド、ブチルスコポラミン、ヒヨスチン、ジフェンヒドラミン等）。

が組み入れられた。

有効性について、主要評価項目である、咽頭浮腫以外の ITT 集団における TOSR-P（詳細は「10.その他」の項参照）は表 31、Kaplan-Meier プロットは図 3 のとおりであった。本剤群とトラネキサム酸群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。

表 31 TOSR-P の群間比較（咽頭浮腫以外の ITT 集団）

	本剤群 (35 例) ^{a)}	トラネキサム酸群 (36 例) ^{a)}
TOSR-P の中央値 [Q1, Q3] (時間)	2.0 [1.0, 3.5]	12.0 [3.5, 25.4]
p 値 ^{b)}	<0.001	

a) 咽頭浮腫以外の ITT 集団のうち、選択基準（投与前の VAS が 30 mm 以上）満たさなかった 3 例を除外。

b) Wilcoxon version of the log rank test、有意水準両側 5%

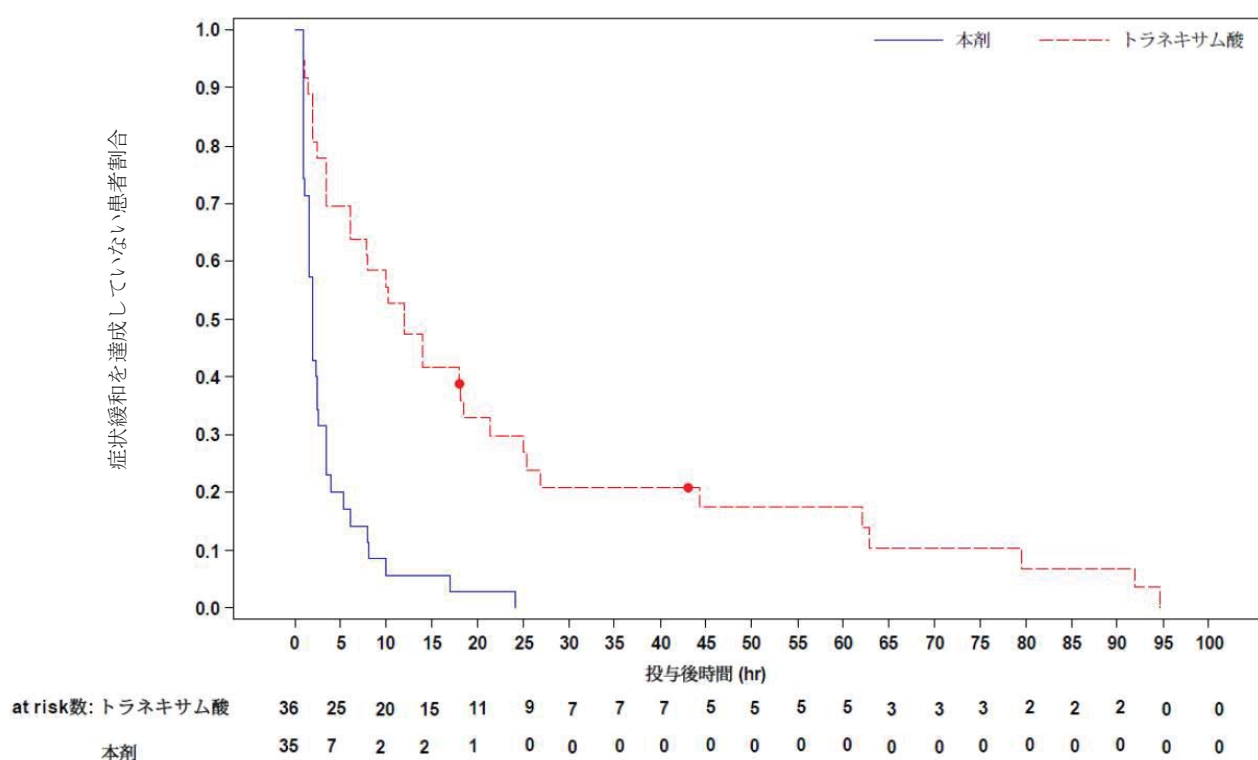


図 3 症状緩和をイベントとした Kaplan-Meier プロット（咽頭浮腫以外の ITT 集団）

喉頭浮腫集団においては、治験担当医師による全般評価が行われ、本剤投与 4 時間後には 2 例で症状なし、1 例で軽度、投与 24 時間後にはいずれの症例においても症状なしと評価された。

二重盲検期に認められた有害事象¹⁶⁾は、本剤群 52.8% (19/36 例)、トラネキサム酸群 42.1% (16/38 例) であり、主な事象は表 32 のとおりであった。なお、喉頭浮腫集団では有害事象として 1 例に重篤な HAE が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

死亡はトラネキサム酸群で 1 例（大動脈弁硬化症/心突然死）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

¹⁶⁾ 喉頭浮腫集団は除く。

重篤な有害事象は本剤群で4例（HAE/胆石症、HAE、胃腸炎/高血圧クリーゼ、膀胱炎各1例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

副作用は本剤群 13.9%（5/36例）及びトラネキサム酸群 10.5%（4/38例）に認められた。

表 32 二重盲検期にいずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（36例） ^{a)}	プラセボ群（38例）
HAE	10 (27.8)	6 (15.8)
鼻咽頭炎	2 (5.6)	3 (7.9)
頭痛	2 (5.6)	2 (5.3)
注射部位反応	2 (5.6)	0

例数 (%)

a) 喉頭浮腫集団は除く。

非盲検継続投与期において、有害事象は 66.7%（36/54例）に認められ、主な有害事象は表 33 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、9例（HAE、HAE/腎不全、HAE/細菌性尿路感染、抜歯、ロタウイルス胃腸炎/腓腸素増加/サルモネラ菌性胃腸炎/筋肉痛、自殺企図、頭部損傷/交通事故/創傷、冠動脈疾患、子宮頸部癌第0期各1例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は 14.8%（8/54例）に認められた。喉頭浮腫集団では副作用は認められなかった。

表 33 非盲検継続投与期に2例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (54例)
HAE	12 (22.2)
尿路感染	6 (11.1)
鼻咽頭炎	4 (7.4)
咽頭炎	3 (5.6)
高血圧	3 (5.6)
嘔吐	2 (3.7)
下痢	2 (3.7)
胸痛	2 (3.7)
気道感染	2 (3.7)
プロトロンビン時間延長	2 (3.7)
坐骨神経痛	2 (3.7)
そう痒症	2 (3.7)
発疹	2 (3.7)

例数 (%)

7.1.4 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-4：JE049-2103試験 [年 月～ 年 月]）

I型又はII型のHAE成人患者（目標例数56例〔各群28〕）を対象に、HAEの急性発作治療における本剤の有効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、カナダ等の5カ国で実施された。

主な組入れ基準は、中等度以上かつVASスコア30mm以上の皮膚・腹部の発作発現、又は中等度以上の喉頭浮腫発作を発現し、発作発現から6時間以内であることと設定された。

本試験は、初回の発作を評価する二重盲検期と2回目以降の発作を評価する非盲検継続投与期より構成されており、二重盲検期には、皮膚・腹部の発作を発現した患者に対して本剤30mg又はプラセボを単回皮下投与することとされ、喉頭浮腫発作を発現した患者には、本剤30mgを非盲検下で単回皮下投

与することとされた。非盲検継続投与期には、本剤 30 mg を皮下投与することとされ、投与 48 時間以内に症状の悪化又は持続のために追加治療が必要と判断された場合は、初回投与から 6 時間以上の間隔で本剤 30 mg の追加投与が最大 2 回まで可能とされた。また、治験担当医師が HAE 発作による急性症状の緩和治療が必要と判断した場合、救済治療¹⁷⁾ が可能とされた。

本試験に組み入れられ、二重盲検期にて治験薬が投与された 64 例（皮膚・腹部の発作例 56 例、喉頭浮腫の発作例 8 例）全例が安全性解析対象集団とされた。無作為化された皮膚・腹部の発作例 56 例が喉頭浮腫以外の ITT 集団（本剤群 27 例、プラセボ群 29 例）、喉頭浮腫の発作例 8 例が喉頭浮腫集団とされた。本試験では喉頭浮腫以外の ITT 集団が主な有効性解析対象集団とされた。

二重盲検期中止に至った患者は、本剤群 11.1%（3/27 例、非盲検継続期への参加拒否 2 例、同意撤回 1 例）及びプラセボ群 6.9%（2/29 例、追跡調査不能、非盲検継続期への参加拒否、各 1 例）に認められた。非盲検継続投与期には二重盲検期を完了した 56 例のうちの 52 例及び非盲検継続投与期に直接参加した 20 例の計 72 例が参加した。

有効性について、主要評価項目である、ITT 集団における TOSR-P は表 34、Kaplan-Meier プロットは図 4 のとおりであった。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は認められなかった。

表 34 TOSR-P の群間比較 (ITT 集団)

	本剤群 (27 例)	プラセボ群 (28 例) ^{a)}
TOSR-P の中央値 [Q1, Q3] (時間)	2.5 [1.1, 6.0]	4.6 [1.8, 10.2]
p 値 ^{b)}	0.142	

a) 喉頭浮腫以外の ITT 集団のうち、選択基準（投与前の VAS が 30 mm 以上）満たさなかった 1 例を除外。

b) Wilcoxon version of the log-rank test、有意水準両側 5%。

¹⁷⁾ 救済治療薬として、本剤、C1-INH、ダナゾール、トラネキサム酸等の HAE 発作に対する治療薬、鎮痛薬（モルヒネ、イブuproフェン、パラセタモール、メタミゾールナトリウム及びジクロフェナク等）、胃腸症状緩和剤（メトクロプラミド、ブチルスコポラミン、ヒヨスチン、ジフェンヒドラミン等）。

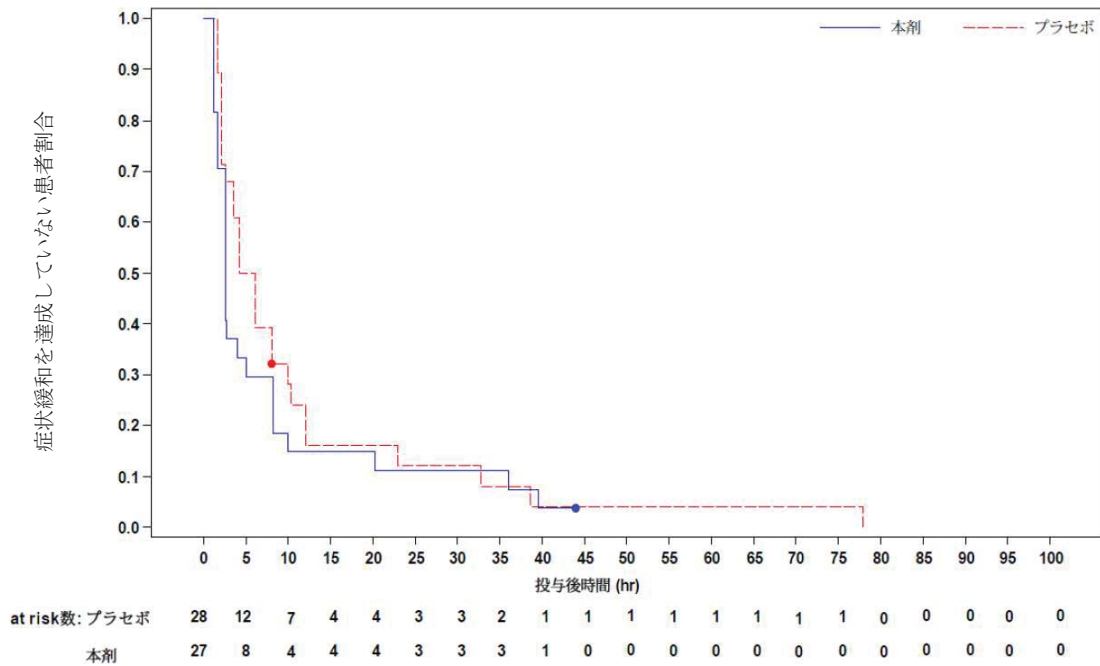


図4 症状緩和をイベントとした Kaplan-Meier プロット (ITT 集団)

喉頭浮腫集団においては、医師による全般評価が行われ、本剤投与 4 時間後には 8 例中 7 例が症状なし、残り 1 例が軽度、投与 24 時間後には全例が症状なしと評価された。

二重盲検期に有害事象は、本剤群 44.4% (12/27 例)¹⁸⁾、プラセボ群 65.5% (19/29 例) に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。なお、喉頭浮腫集団では、HAE 4 例、頭痛 2 例、ウイルス感染、熱傷、鼻出血、皮膚囊腫、蕁麻疹各 1 例が認められた。

死亡は認められず、重篤な有害事象は喉頭浮腫集団で HAE 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は本剤群 14.8% (4/27 例) 及びプラセボ群 3.4% (1/29 例) に認められた。

表 35 二重盲検期にいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (27例) ^{a)}	プラセボ群 (29例)
HAE	4 (14.8)	5 (17.2)
浮動性めまい	2 (7.4)	1 (3.4)
鼻閉	2 (7.4)	0
悪心	0	3 (10.3)
頭痛	0	2 (6.9)
そう痒症	0	2 (6.9)

例数 (%)

a) 喉頭浮腫集団は除く。

非盲検継続投与期において、有害事象は 81.9% (59/72 例) に認められ、主な有害事象は表 36 のとおりであった。死亡は認められなかった。

¹⁸⁾ 喉頭浮腫集団は除く。

重篤な有害事象は、3例（腭炎、HAE、胸痛各1例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は22.2%（16/72例）に認められた。

表 36 非盲検継続投与期に2例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (72例)	事象名	本剤投与例 (72例)
HAE	23 (31.9)	不安	3 (4.2)
頭痛	14 (19.4)	咳嗽	3 (4.2)
上気道感染	9 (12.5)	ざ瘡	3 (4.2)
鼻咽頭炎	6 (8.3)	結膜炎	2 (2.8)
注射部位疼痛	5 (6.9)	消化不良	2 (2.8)
蕁麻疹	5 (6.9)	悪心	2 (2.8)
発熱	4 (5.6)	歯痛	2 (2.8)
尿路感染	4 (5.6)	嘔吐	2 (2.8)
血中 CPK 増加	4 (5.6)	インフルエンザ様疾患	2 (2.8)
胸痛	3 (4.2)	副鼻腔炎	2 (2.8)
腹痛	3 (4.2)	体重増加	2 (2.8)
インフルエンザ	3 (4.2)	骨粗鬆症	2 (2.8)
咽頭炎	3 (4.2)	咽喉頭疼痛	2 (2.8)
挫傷	3 (4.2)		

例数 (%)

7.1.5 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-2：JE049-3101 試験（■■■年■月～■■■年■月）

I型又はII型のHAE成人患者（目標例数25例）を対象に、HAEの急性発作治療における本剤自己投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験がアルゼンチン、イスラエル等の10カ国で実施された。

用法・用量は、HAEの急性発作に対して本剤30mgを皮下注にて自己投与することとされた。なお、全ての患者は自己投与方法に関するトレーニングを受け、本剤による治療歴がない患者（以下、「未治療患者」）に対しては、初回のHAE発作時に医療従事者による本剤投与の後、以降のHAE発作時に自己投与による評価が実施された。本剤の自己投与後にHAE症状が悪化又は再発した場合は、投与6時間から48時間以内に少なくとも6時間の間隔をあけて最大2回まで医療従事者による本剤の追加投与が可能とされた。また、治験担当医師がHAE発作による急性症状の緩和治療に必要と判断した場合、救済治療¹⁹⁾が可能とされた。

HAEの急性発作の治療に対して本剤を自己投与した97例（本剤による治療歴のある患者〔以下、「既治療患者」〕78例、未治療患者19例）が有効性及び安全性解析対象集団とされた。中止例は既治療患者1.3%（1/78例）に認められ、理由は追跡調査不能であった。

有効性について、VAS-3の評価が可能であった患者²⁰⁾の95.6%（87/91例）で症状緩和が達成され、TOSRの中央値〔95%CI〕は3.8〔2.0, 4.0〕時間であった。既治療及び未治療患者それぞれのVAS-3の症状緩和達成率は95.8%（69/72例）及び94.7%（18/19例）、TOSRの中央値〔95%CI〕は2.1〔2.0, 4.0〕及び4.0〔3.0, 6.2〕時間であった。

¹⁹⁾ 救済治療薬として、本剤、C1-INH、ダナゾール、トラネキサム酸等のHAE治療薬、鎮痛薬（モルヒネ、イブプロフェン、パラセタモール、メタミゾールナトリウム及びジクロフェナク等）、胃腸症状緩和剤（メトクロプラミド、ブチルスコポラミン、ヒオスチン、ジフェンヒドラミン等）。

²⁰⁾ 皮膚の腫脹、皮膚の疼痛、腹痛のVASがいずれも30mm未満であった6例が有効性評価対象から除外された。

有害事象は、34.0% (33/97 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は HAE 22.7% (22/97 例)、頭痛 3.1% (3/97 例)、腹痛 2.1% (2/97 例) であった。なお、既治療患者及び未治療患者のそれぞれにおける有害事象発現率は 34.6% (27/78 例) 及び 31.6% (6/19 例) であり、異なる傾向は認められなかった。

本剤投与例に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

副作用は、7.2% (7/97 例) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

申請者は、本申請における臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本邦における HAE 患者は非常に限られており、かつ HAE 発作は突発的に発現することを考慮すると、本邦で十分な症例を集積し、プラセボ対照比較試験を実施することは困難であった。日本人 HAE 患者の遺伝学的及び臨床的特性は欧米人 HAE 患者の特性と類似しているとの報告もあることから (J Dermatol Sci 2012; 68: 68-70、Am J Med Sci 2012; 343: 210-4)、海外臨床試験の試験成績も含めて日本人 HAE 患者における有効性及び安全性の評価は可能と考え、SHP-FIR-301 試験 (以下、「301 試験」) に、海外臨床試験の成績も含めた臨床データパッケージを構築する計画とした。

機構は、HAE の遺伝学的及び臨床的特性は国内外で同様であることを考慮すると、海外臨床試験成績も含めて、HAE 患者における HAE の急性発作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。また、海外臨床試験終了後に国内臨床試験が開始された状況に加え、本邦における HAE 患者は非常に限られていること、発作発現の予測が困難であること及び海外臨床試験ではあるがプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施されていることも踏まえ、本邦における本剤の有効性及び安全性を非盲検非対照試験によって検討するとの申請者の方針は受入れ可能と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 主要評価項目について

申請者は、本申請に用いた臨床試験における主要評価項目について以下のように説明している。

HAE 発作の症状は、第一に疼痛が生じ、続いて皮膚の発作に関しては皮膚の腫脹が認められることを踏まえ、JE049-2102 試験 (以下、「2102 試験」) 及び JE049-2103 試験 (以下、「2103 試験」) では、発作時に発現した皮膚腫脹、皮膚疼痛、腹痛を、それぞれ VAS を用いて評価した上で、これらの症状のうち、主要な 1 症状の緩和までの時間 (TOSR-P) を主要評価項目として評価した。VAS を用いた他疾患領域で臨床的に意味のある VAS 変化量が 10~20 mm であったこと²¹⁾ を踏まえ、症状緩和の定義は 20 mm 以上の改善方向への変化とした。

以後の開発においては、HAE 発作時に随伴する可能性がある複数の症状をより包括的な評価を行うため、海外規制当局との協議結果も踏まえて、HGT-FIR-054 試験 (以下、「054 試験」) 及び 301 試験では皮膚腫脹、皮膚疼痛、腹痛の 3 症状の複合 VAS スコアに基づき評価することとした。また、2102 試験及び

²¹⁾ 急性外傷痛 (Ann Emerg Med 1996; 27: 485-9)、急性疼痛 (Acad Emerg Med 1998; 5: 1086-90、Emerg Med J 2001; 18: 205-17、Acad Emerg Med 2003; 10: 390-2)、吐き気 (Ann Emerg Med 2005; 45: 77-81)、心不全における呼吸困難 (Congest Heart Fail 2004; 10: 188-91)

2103 試験の結果から、VAS 評価²²⁾で1段階の改善が認められる VAS 変化量は9~16 mm であることが示唆されたことと、054 試験及び301 試験の組入れ基準として少なくとも1症状のVASが30 mm 以上と設定したことを踏まえ、VAS-3 の50%以上の改善を症状の緩和とし、症状緩和となるまでの時間 (TOSR) を評価した。

なお、喉頭発作については、重篤な転帰を辿る症例が多いことを考慮し、非盲検下で皮膚腫脹、皮膚疼痛、腹痛、嚥下困難及び声の変化の5症状からなる複合VASスコアに基づき評価した。

以上、本剤の臨床試験では、HAE 発作における主要かつ重要な症状を評価しており、症状の緩和基準についても一定の合理性があるものと考えている。

機構は、HAE 発作時には複数の症状を併発する可能性があり、発作治療においてはこれらの症状の総合的な改善が求められることから、有効性の主要評価項目としてはTOSRが適切であると判断し、本剤の有効性については、TOSRを主要評価項目とした054 試験及び301 試験を中心に評価することとした。また、2102 試験及び2103 試験に関しては、事後的ではあるがTOSRによる解析結果を確認し、本剤の有効性に関する傾向に違いがないか確認することとした。また、喉頭発作の有効性評価に関しても、申請者の対応は受入れ可能と判断した。

7.R.2.2 本剤の有効性について

7.R.2.2.1 第Ⅲ相試験の結果について

申請者は、第Ⅲ相試験結果に基づく本剤の有効性について、以下のとおり説明している。

054 試験及び2102 試験では、主要評価項目であるTOSR (054 試験) 又はTOSR-P (2102 試験) において、トラネキサム酸群又はプラセボ群に対する本剤群の統計学的な有意差が示されたが、2103 試験では、主要評価項目であるTOSR-Pに関して、本剤群のプラセボ群との統計学的な有意差は示されなかった (表37)。一方、2102 試験及び2103 試験で事後的に解析したTOSRではプラセボ群に対する本剤群の統計学的な有意差が認められた (表37)。

2103 試験のTOSR-Pに有意差が示されなかった一因として、プラセボ群で発現したHAE発作は054 試験と比較して重度の被験者が多く (2103 試験: 58.6% [17/29 例]、054 試験 37.8% [17/45 例])、救済治療が施行された患者が多いこと (表38) から、プラセボ群におけるTOSR-Pが当初の想定よりも短かったことが挙げられる。しかし、2103 試験における本剤群のTOSR-Pの中央値は054 及び2102 試験と類似していたこと、054 試験と同様の評価項目であるTOSRの中央値では、プラセボ群7.9時間、本剤群2.3時間 (p=0.0136、Peto-Peto Wilcoxon test、事後解析) であり、本剤群で短い傾向が認められたことを踏まえると、2103 試験の成績が本剤の有効性の欠如を示すものではないと考える。

²²⁾ 試験薬投与後の症状を5段階 (とても強くなった、少し強くなった、概ね同等、少し弱くなった、とても弱くなった) で評価。

表 37 海外第Ⅲ相試験の TOSR 又は TOSR-P の群間比較 (喉頭浮腫以外の ITT 集団)

試験名	054 試験		2102 試験		2103 試験	
	本剤群 (43 例)	プラセボ群 (45 例)	本剤群 (35 例)	トラネキサム酸群 (38 例)	本剤群 (26 例)	プラセボ群 (29 例)
TOSR						
中央値 [Q1, Q3] (時間)	2.0 [1.0, 5.0]	19.8 [3.5, 37.0]	2.0 [1.1, 5.0]	12.0 [2.8, 38.5]	2.3 [1.5, 8.0]	7.9 [4.0, 23.9]
p 値 ^{a)}	<0.001		<0.0001 ^{b)}		0.0136 ^{b)}	
TOSR-P						
中央値 [Q1, Q3] (時間)	1.5 [1.0, 3.5]	18.5 [2.0, 30.9]	2.0 [1.0, 3.5]	12.0 [3.5, 25.4]	2.5 [1.1, 6.0]	4.6 [1.8, 10.2]
p 値 ^{a)}	<0.001		<0.001		0.142	

a) Peto-Peto Wilcoxon test、有意水準両側 5%。

b) 2102 試験及び 2103 試験の TOSR の Peto-Peto Wilcoxon test は、事後的な解析に基づくものである。

表 38 第Ⅲ相試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団における治験薬投与後の救済治療の使用割合 (喉頭浮腫以外の ITT 集団)

2102 試験		2103 試験		054 試験	
本剤群	トラネキサム酸群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
14.3 (5/35)	31.6 (12/38)	23.1 (6/26)	51.7 (15/29)	7.0 (3/43)	40.0 (18/45)

% (例数)

また、2102、2103、054 試験の併合集団における患者背景毎の TOSR の中央値の部分集団解析結果は表 39 のとおりであり、本剤群の有効性はいずれの部分集団でも同様に示唆された。

表 39 2102、2103、054 試験の「喉頭浮腫以外の ITT 集団」を併合した集団における部分集団毎の TOSR

患者背景		本剤群 (104 例)	トラネキサム酸群 (38 例)	プラセボ群 (74 例)
年齢	30 歳以下	2.0 [1.6, 3.0] 33	13.1 [3.5, 23.2] 10	8.1 [5.0, 22.5] 24
	30 歳超 40 歳以下	1.7 [1.5, 3.0] 35	14.0 [10.0, 21.3] 6	10.0 [6.0, 37.0] 24
	40 歳超 50 歳以下	2.5 [1.5, 5.1] 21	12.0 [1.5, 67.1] 12	19.8 [3.6, 38.4] 19
	50 歳超	3.5 [1.5, 5.0] 15	10.0 [2.0, 38.5] 10	3.5 [1.0, 31.5] 7
性別	男性	3.5 [2.0, 5.3] 39	17.1 [8.0, 38.5] 15	30.9 [19.8, 38.6] 24
	女性	2.0 [1.5, 2.0] 65	9.0 [2.7, 23.2] 23	6.1 [4.2, 10.0] 50
体重	50 kg 以下	1.5 [1.0, 12.5] 7	1.5 [—, —] 1	2.0 [2.0, 6.0] 3
	50 kg 超 75 kg 以下	2.0 [1.5, 2.0] 41	10.0 [3.5, 25.0] 21	7.0 [4.0, 19.8] 36
	75 kg 超 100 kg 以下	2.0 [1.5, 3.5] 39	17.1 [8.0, 67.1] 14	30.6 [8.2, 38.6] 21
	100 kg 超	4.0 [2.5, 6.1] 17	6.5 [1.0, 12.0] 2	13.2 [3.5, 37.0] 14
浮腫の部位	皮膚	3.0 [2.0, 4.0] 62	22.3 [12.0, 52.5] 23	23.8 [10.0, 30.6] 39
	腹部	1.6 [1.0, 2.0] 42	2.3 [1.5, 8.0] 15	6.0 [2.5, 8.2] 35
ベースライン 疾患重症度	中等度	2.0 [1.5, 3.0] 46	15.1 [1.5, 57.3] 11	10.0 [6.1, 30.6] 40
	重度	2.0 [1.7, 3.5] 58	11.0 [6.0, 22.3] 27	8.0 [3.6, 23.9] 34

上段：TOSR の中央値 [95% CI]、下段：例数

さらに、2102、2103、054 試験の非盲検継続投与期において、2 回目～最大 15 回目までの HAE 発作に対する本剤の有効性が検討され、本剤の有効性は発作回数に依らず一貫した傾向を示した (表 40)。

表 40 2102、2103、054 試験の非盲検継続長期投与期における皮膚又は腹部発作回数毎の本剤投与後の TOSR

発作回数	2 回目 (150 例)	3 回目 (111 例)	4 回目 (81 例)	5 回目 (56 例)	6 回目 (46 例)	7 回目 (43 例)	8 回目 (41 例)
TOSR の中央値 [95% CI]	2.0 [1.6, 2.1]	2.4 [2.0, 2.5]	2.2 [1.9, 3.0]	2.0 [1.5, 2.2]	2.0 [1.5, 2.7]	2.0 [1.5, 3.0]	2.0 [1.5, 2.5]
発作回数	9 回目 (37 例)	10 回目 (28 例)	11 回目 (28 例)	12 回目 (27 例)	13 回目 (23 例)	14 回目 (22 例)	15 回目 (18 例)
TOSR の中央値 [95% CI]	2.5 [2.0, 3.5]	2.5 [1.5, 3.5]	2.2 [2.0, 3.0]	2.0 [1.5, 2.9]	2.4 [2.0, 3.0]	2.5 [1.5, 8.0]	2.5 [1.9, 3.0]

喉頭浮腫の発作に対しては、その重篤性を考慮し、プラセボと本剤の比較検討は行わなかったものの、054 試験において喉頭浮腫を発現した 27 例の TOSR の中央値 [95% CI] は 2.0 時間 [1.5, 3.5]、TOSR-P の中央値 [95% CI] は 2.0 時間 [1.5, 2.5] であり、054 試験の喉頭浮腫以外の発作を発現した集団における本剤群の TOSR の中央値 (2.0 時間) 及び TOSR-P の中央値 (1.5 時間) と類似していた (7.1 参照)。また、054 試験、2102 試験及び 2103 試験で喉頭浮腫の発作を発現した 66 例 (054 試験 : 27 例、2102 試験 : 12 例、2103 試験 : 27 例) を併合した集団における症状改善までの時間は、患者による評価では 0.6 時間、治験担当医師による評価では 2.0 時間であり、早期の症状改善が得られることが示唆された。さらに、臨床試験において喉頭浮腫を複数回経験した被験者は少数例にとどまるものの、本剤を投与した咽頭浮腫の発作及び有効性評価指標全体において、本剤の有効性が概ね同様であることが示された。

日本人 HAE 患者は非常に限られた例数ではあるものの、301 試験における TOSR の中央値 [95% CI] は 1.75 時間 [1.00, 2.50]、TOSR-P では 1.07 時間 [1.00, 2.00] であり、海外で実施した第Ⅲ相試験の本剤群と類似した成績が得られた。

以上、054 試験の皮膚又は腹部浮腫発作を発症した集団における TOSR について本剤群のプラセボ群に対する統計学的な有意な差が認められ、喉頭浮腫発作集団でも同程度の TOSR が認められた。また、海外臨床試験 (054 試験、2102 試験及び 2103 試験) と比較して 301 試験の TOSR は類似した成績が得られており、いずれの患者においても症状の改善が認められたことを踏まえると、日本人 HAE 患者の HAE の急性発作に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、国内臨床試験及び海外第Ⅲ相試験の TOSR の結果から本剤の有効性は示されていると考える。また、2103 試験の TOSR-P の結果は本剤の有効性評価に影響しないと判断した。

7.R.2.2.2 救済治療が有効性評価に与える影響について

申請者は、治験担当医師が HAE の発作による急性症状の緩和治療に必要と判断した場合に可能とされていた救済治療が、本剤の有効性評価に与えた影響について以下のように説明している。

第Ⅲ相試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団において救済治療が施行された患者は以下の表 41 のとおりであり、症状の緩和が得られる前に救済治療薬を使用した患者はプラセボ群又はトラネキサム酸群と比較して本剤群で少なく、治験薬初回投与 120 時間後までの各時点においても本剤群において救済治療が施行された患者は少ない傾向にあった。

表 41 第Ⅲ相試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団における救済治療の使用率（喉頭浮腫以外の ITT 集団）

救済治療薬の使用時期	2102 試験		2103 試験		054 試験	
	本剤群 (35 例)	トラネキサム酸 群 (38 例)	本剤群 (26 例)	プラセボ群 (29 例)	本剤群 (43 例)	プラセボ群 (45 例)
症状緩和が得られる前	0	9 (26.5)	1 (3.8)	10 (37.0)	0 (0)	13 (31.0)
治験薬投与後 12 時間以内	0	5 (13.2)	3 (11.5)	13 (44.8)	0 (0)	13 (28.9)
治験薬投与後 24 時間以内	4 (11.4)	9 (23.7)	6 (23.1)	14 (48.3)	1 (2.3)	18 (40.0)
治験薬投与後 48 時間以内	5 (14.3)	11 (28.9)	6 (23.1)	14 (48.3)	3 (7.0)	18 (40.0)
治験薬投与後 120 時間以内	5 (14.3)	12 (31.6)	6 (23.1)	15 (51.7)	3 (7.0)	18 (40.0)

例数 (%)

本剤群における救済治療薬の使用頻度は低く、救済治療薬の使用も体内から本剤が殆ど消失していると考えられる本剤投与 6 時間後以降が多いことから、本剤の有効性評価に与えた影響は低いと考える。

機構は、申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

7.R.3 安全性について

申請者は、日本人 HAE 患者を対象として実施された 301 試験、並びに海外にて実施された HAE 患者を対象とした 054、2102、2103 及び 3101 試験に基づき、本剤の安全性について以下のように説明している。なお、安全性の併合解析集団は表 42 のとおり設定された。

表 42 本剤の安全性の併合解析集団

名称	対象とした試験及び範囲
第Ⅲ相安全性解析対象集団	海外第Ⅲ相試験 (JE049-2102、JE049-2103、HGT-FIR-054 試験) の二重盲検期の安全性データ
第Ⅲ相治療集団	海外第Ⅲ相試験 (JE049-2102、JE049-2103、HGT-FIR-054 試験) の非盲検継続長期投与の安全性データ
主要試験集団	健康成人を対象に本剤が静脈内又は皮下投与された第Ⅰ相試験 (JE049-9101、JE049-9103、JE049-9106、JE049-1001、JE049-1101、JE049-1102、JE049-1103、HGT-FIR-061、HGT-FIR-065 試験)、HAE 患者を対象に本剤が静脈内又は皮下投与された第Ⅱ相試験 (JE049-2101 試験)、HAE 患者を対象に本剤が皮下投与された第Ⅲ相試験 (JE049-2102、JE049-2103、HGT-FIR-054 試験) の全安全性データ

主要試験集団において、死亡例は 3 例に認められた。内訳はプラセボ群 1 例（心筋梗塞）、トラネキサム酸群 1 例（心突然死）及び本剤群 1 例（重度後頭部発作）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

主要試験集団において、試験中止に至った有害事象は本剤群 5 例（妊娠 2 例、嘔吐、不整脈、冠動脈疾患各 1 例）、トラネキサム酸群 2 例（妊娠 2 例）、プラセボ群 1 例（心筋梗塞 1 例）及びモキシフロキサシン群 1 例（ALT 増加 1 例）に認められた。このうち不整脈及び ALT 増加各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、不整脈の転帰は回復であった。

第Ⅲ相安全性解析対象集団における急性期（治験薬投与 24 時間以内）及び観察期（治験薬投与 14 日以内）の有害事象の発現状況は以下の表 43 のとおりであり、主な有害事象は表 44 のとおりであった。

表 43 第Ⅲ相安全性解析対象集団の急性期及び観察期における有害事象発現状況

	急性期（投与 24 時間以内）			観察期（投与 14 日以内）		
	本剤群 (113 例)	トラネキサム 酸群 (38 例)	プラセボ群 (75 例)	本剤群 (113 例)	トラネキサム 酸群 (38 例)	プラセボ群 (75 例)
死亡	0	0	0	0	0	1 (1.3)
有害事象	31 (27.4)	10 (26.3)	31 (41.3)	48 (42.5)	13 (34.2)	42 (56.0)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (0.9)	1 (2.6)	5 (6.7)
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.3)
副作用	11 (9.7)	3 (7.9)	3 (4.0)	14 (12.4)	4 (10.5)	4 (5.3)

例数 (%)

表 44 第Ⅲ相安全性解析対象集団の急性期及び観察期においていずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象

事象名	急性期（投与 24 時間以内）			観察期（投与 14 日以内）		
	本剤群 (113 例)	トラネキサム酸 群 (38 例)	プラセボ群 (75 例)	本剤群 (113 例)	トラネキサム酸 群 (38 例)	プラセボ群 (75 例)
HAE	12 (10.6)	6 (15.8)	16 (21.3)	18 (15.9)	6 (15.8)	16 (21.3)
注射部位疼痛	3 (2.7)	0	1 (1.3)	3 (2.7)	0	1 (1.3)
発熱	3 (2.7)	0	0	4 (3.5)	0	0
頭痛	2 (1.8)	2 (5.3)	3 (4.0)	5 (4.4)	2 (5.3)	4 (5.3)
悪心	2 (1.8)	0	2 (2.7)	2 (1.8)	0	3 (4.0)
発疹	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
腹痛	2 (1.8)	0	0	3 (2.7)	0	0
鼻閉	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
浮動性めまい	1 (0.9)	0	1 (1.3)	2 (1.8)	0	1 (1.3)
尿路感染	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)	0	1 (1.3)
腹部膨満	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)	0	0
下痢	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)	0	0
そう痒	0	0	2 (2.7)	0	0	3 (4.0)
副鼻腔炎	0	0	1 (1.3)	3 (2.7)	0	1 (1.3)
上咽頭炎	0	0	0	2 (1.8)	1 (2.6)	0
咽頭炎	0	0	0	1 (0.9)	0	2 (2.7)

例数 (%)

第Ⅲ相安全性解析対象集団における重篤な有害事象は、急性期ではプラセボ群 2 例（HAE 2 例）のみに認められ、観察期においては本剤群 1 例（膀胱炎）、トラネキサム酸群 1 例（妊娠）、プラセボ群 5 例（HAE 2 例、心筋梗塞、気管切開、胃腸炎各 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。

第Ⅲ相治療集団における有害事象の発現状況は表 45 及び表 46 のとおりであった。

表 45 第Ⅲ相治療集団の観察期における有害事象発現状況の概要

	本剤投与例 (237 例)
死亡	0
有害事象	157 (66.2)
重篤な有害事象	16 (6.8)
試験中止に至った有害事象	1 (0.4)
副作用	55 (23.2)

例数 (%)

表 46 第Ⅲ相治療集団の観察期において 2%以上に認められた有害事象

事象名	本剤投与例 (237 例)	事象名	本剤投与例 (237 例)	事象名	本剤投与例 (237 例)
遺伝性血管浮腫	60 (25.3)	発熱	9 (3.8)	浮動性めまい	5 (2.1)
頭痛	24 (0.1)	悪心	8 (3.4)	消化不良	5 (5.2)
上気道感染	13 (5.5)	嘔吐	7 (3.0)	鼻閉	5 (2.1)
注射部位疼痛	12 (5.1)	血中 CPK 増加	6 (2.5)	咽頭炎	5 (5.2)
鼻咽頭炎	12 (5.1)	下痢	6 (2.5)	発疹	5 (2.1)
尿路感染	12 (5.1)	高血圧	6 (2.5)	副鼻腔炎	5 (5.2)
腹痛	10 (4.2)	胸痛	5 (2.1)	蕁麻疹	5 (2.1)

例数 (%)

第Ⅲ相治療集団における重篤な有害事象は、6.8% (16/237 例) に認められ、その内訳は、HAE 6 例、胸痛 2 例、膀胱炎、膵炎、頭部損傷/交通事故/創傷、胆嚢炎、肺炎、抜歯、細菌性尿路感染、肺塞栓症、不整脈各 1 例であった。このうち胸痛及び不整脈各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

日本人を対象とした 301 試験における有害事象は、37.5% (3/8 例) に認められたが、副作用、重篤な有害事象、試験の中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、海外製造販売後 [2008 年 7 月 1 日から 2018 年 5 月 31 日までの期間、本剤の推定曝露患者 494,725 例] の安全性情報において、臨床試験では報告されていない新たな懸念は認められていない。

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 HAE 発作の悪化又は再発

申請者は本剤の臨床試験で認められた HAE 発作の悪化又は再発²³⁾ について、以下のように説明している。

本剤の投与により多くの患者では臨床的な改善効果が得られた一方で、最も頻繁に発現した有害事象が HAE であったことから、当該事象を HAE 発作の悪化又は再発として検討を行った。

第Ⅲ相安全性解析集団で認められた HAE の発現率は表 47 のとおりであった。

表 47 第Ⅲ相安全性解析対象集団の急性期及び観察期における HAE (PT) の発現状況

	急性期 (投与 24 時間以内)			観察期 (投与 14 日以内)		
	本剤群 (113 例)	トラネキサム酸 群 (38 例)	プラセボ群 (75 例)	本剤群 (113 例)	トラネキサム酸 群 (38 例)	プラセボ群 (75 例)
HAE	12 (10.6)	6 (15.8)	16 (21.3)	18 (15.9)	6 (15.8)	16 (21.3)
軽度	1 (0.9)	1 (2.6)	2 (2.7)	4 (3.5)	1 (2.6)	2 (2.7)
中等度	8 (7.1)	2 (5.3)	2 (2.7)	9 (8.0)	2 (5.3)	2 (2.7)
重度	3 (2.7)	3 (7.9)	12 (16.0)	5 (4.4)	3 (7.9)	12 (16.0)
重篤な事象	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (2.7)

例数 (%)

有害事象として HAE が認められた被験者のうち、救済治療薬を使用した割合は本剤群 55.5% (10/18 例)、トラネキサム酸群 100% (6/6 例)、プラセボ群 75.0% (12/16 例) であり、最も頻繁に使用された救

²³⁾ 治験薬投与 48 時間以内に認められた「遺伝性血管性浮腫 (PT)」に基づき集計され、治験薬投与 48 時間以後に認められた「遺伝性血管性浮腫 (PT)」は新規の HAE 発作として集計された。

済治療薬はいずれの投与群でも C1-INH 製剤であった。また、プラセボ群では本剤も使用された。いずれの事象も無処置又は救済治療により対処が可能であった。

JE049-3101 試験の自己投与期における有害事象としての HAE は、本剤を自己投与した患者の 22.7% (22/97 例) に認められ、第Ⅲ相治療集団で本剤を投与した 5 回目までの発作においては、各回で患者の 3.4%から 13.9%の範囲で認められた。

HAE 発作の自然経過は様々であり、数日間に渡って症状の悪化と軽快を繰り返すことが知られており (Medicine 1992; 71: 206-15.)、本剤の臨床試験の一部患者でも本剤投与後に HAE の悪化又は再発が認められた。探索的な臨床試験における検討から本剤の薬力学的な効果の持続時間は約 6 時間から 12 時間であったことを踏まえると、その期間を超えて BK の活性がある場合に再発が起こることがあると考えられるが、C1-INH 製剤やカリクレイン阻害薬でも HAE 発作の再発が報告されている (N Engl J Med 2010; 363: 523-31、J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 801-8)。

HAE 発作の再発は治療薬に依らず認められており、本剤群で認められた HAE は軽度又は中等度が多く、無処置又は救済治療での対処が可能であった。また、本剤群において、有害事象としての HAE に対して本剤追加投与の検討はされていないが、本剤投与により効果不十分であった HAE 発作に対して本剤が追加投与され、改善が示されていること (7.R.4 参照) から、HAE 発作の悪化又は再発が生じたときにおいても本剤の追加投与は許容されると考える。以上を踏まえると、HAE 発作の悪化又は再発が臨床使用上の懸念となる事象ではないと考える。

機構は、本剤が HAE の根治治療薬ではなく、本剤投与後にも HAE 発作の悪化又は再発が認められているため、本剤の投与後も慎重に症状の経過を観察し、必要に応じて追加投与や本剤以外の治療を実施する必要があり、その旨を医療関係者及び患者に周知することが重要であると考えられる。

7.R.3.2 注射に伴う事象

申請者は本剤の投与による注射部位反応、過敏症及びアナフィラキシー反応について、以下のように説明している。

本剤は皮下投与製剤であり、注射に伴い注射部位反応、過敏症等のリスクが考えられるが、第Ⅲ相安全性解析集団において、有害事象として注射部位反応が認められた患者は以下の表 48 のとおりであり、重篤な有害事象は認められなかった。また、過敏症反応も認められなかった。

表 48 一般・全身障害および投与部位の状態 (SOC) に属する有害事象 (第Ⅲ相安全性解析集団)

	急性期 (投与 24 時間以内)			観察期 (投与 14 日以内)		
	本剤群 (113 例)	トラネキサム酸 群 (38 例)	プラセボ群 (75 例)	本剤群 (113 例)	トラネキサム 酸群 (38 例)	プラセボ群 (75 例)
一般・全身障害お よび投与部位の状 態 (SOC)	8 (7.1)	2 (5.3)	4 (5.3)	12 (10.6)	2 (5.3)	4 (5.3)
注射部位疼痛	3 (2.7)	0	1 (1.3)	3 (2.7)	0	1 (1.3)
発熱	3 (2.7)	0	0	4 (3.5)	0	0
注射部位反応	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	0
無力症	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	0
悪寒	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	0
疼痛	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	0
熱感	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	0
注入部位そう痒感	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
疲労	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
低体温	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
注入部位紅斑	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
注入部位炎症	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
注入部位腫脹	0	0	0	1 (0.9)	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	1 (0.9)	0	0
浮腫	0	0	0	1 (0.9)	0	0

例数 (%)

なお、注射部位反応については、有害事象の報告とは別に、投与 0.5~24 時間後及び 14 日目に注射部位の紅斑、腫脹、熱感、そう痒、温感、及び皮膚の疼痛の有無を評価しており、その結果は表 49 のとおりであった。本集計においては、本剤群において重度の注射部位反応も認められたが、投与 4 時間後には紅斑 1 例を除いて重度の事象は認められず、概ね一過性の事象であった。また、重度と判断された事象 30 例のうち、追加処置を要した患者は 2 例であり、入院による処置を必要とした患者はいなかった。

表 49 第Ⅲ相安全性解析集団における注射部位反応評価の要約

	本剤群 (113 例)	トラネキサム酸群 (38 例)	プラセボ群 (75 例)
注射部位反応の種類	110 (97.3)	10 (26.3)	25 (33.3)
紅斑	108 (95.6)	4 (10.5)	15 (20.0)
腫脹	93 (82.3)	6 (15.8)	12 (16.0)
熱感	41 (36.3)	2 (5.3)	3 (4.0)
そう痒	35 (31.0)	0	0
温感	60 (53.1)	1 (2.6)	2 (2.7)
皮膚の疼痛	29 (25.7)	0	3 (4.0)
重度と判断された事象	30 (26.5)	0	2 (2.7)
紅斑	28 (24.8)	0	0
腫脹	7 (6.2)	0	0
熱感	5 (4.4)	0	1 (1.3)
そう痒	3 (2.7)	0	0
温感	0	0	1 (1.3)
皮膚の疼痛	2 (1.8)	0	1 (1.3)

例数 (%)

第Ⅲ相治療集団において本剤を投与した 1 回目から 5 回目の発作全体で認められた注射部位反応は以下の表 50 のとおりであり、5 回目までの発作全体でほぼ全ての患者で認められた。

表 50 第三相治療集団において本剤を投与した1回目から5回目の発作で認められた注射部位反応

	1回目 (237例)	2回目 (169例)	3回目 (123例)	4回目 (88例)	5回目 (68例)
注射部位反応が認められた患者	231 (97.5)	164 (97.0)	121 (98.4)	82 (93.2)	64 (94.1)
紅斑	227 (95.8)	161 (95.3)	121 (98.4)	79 (89.8)	64 (94.1)
腫脹	194 (81.9)	136 (80.5)	101 (82.1)	68 (77.3)	56 (82.4)
熱感	72 (30.4)	46 (27.2)	30 (24.4)	20 (22.7)	17 (25.0)
そう痒	72 (30.4)	35 (20.7)	22 (17.9)	19 (21.6)	11 (16.2)
温感	121 (51.1)	66 (39.1)	50 (40.7)	31 (35.2)	24 (35.3)
皮膚の疼痛	54 (22.8)	28 (16.6)	20 (16.3)	15 (17.0)	7 (10.3)
重度の注射部位反応が認められた患者	55 (23.2)	22 (13.0)	17 (13.8)	10 (11.4)	10 (14.7)
紅斑	49 (20.7)	20 (11.8)	15 (12.2)	8 (9.1)	10 (14.7)
腫脹	16 (6.8)	6 (3.6)	6 (4.9)	3 (3.4)	3 (4.4)
熱感	12 (5.1)	0	1 (0.8)	2 (2.3)	1 (1.5)
そう痒	3 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0
温感	0	1 (0.6)	0	1 (1.1)	1 (1.5)
皮膚の疼痛	2 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.8)	0	0

例数 (%)

注射部位反応の多くは軽度から中等度であり、重篤な有害事象に相当する注射部位反応はなかった。また、本剤投与後に過敏症やアナフィラキシー反応は認められなかった。

一方、海外製造販売後 [2008年7月1日～2018年5月31日、本剤の推定曝露患者数 494,725例] において、本剤投与と関連すると考えられる重篤な過敏症反応関連の報告²⁴⁾ が 31例 [アナフィラキシー反応 11例、過敏症 10例、血管浮腫 6例、薬物過敏症 2例、注入に伴う反応及び全身性皮疹各 1例] に認められた。

このうち、臨床試験で発現が認められなかったアナフィラキシー反応に関して、因果関係が否定できなかった 11例のうち、報告者又は申請者により「関連あり又は関連があるかもしれない」と評価された事象は 3例であった。3例中 1例は事象発現の 1年半前から本剤の使用を開始し、他の複数のアレルギーが報告されている症例であり、他の 2例は報告された事象に関して、医学専門家による確認がなされていない症例であった。

以上、臨床試験で認められた注射部位反応は本剤投与時のリスクと考えられるものの、多くの患者で軽度若しくは中等度であり、一過的な発現であったことから、忍容可能であると考えられる。また、本剤によるアナフィラキシー等の重篤な過敏症反応については、臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報を踏まえると、現時点では添付文書等において注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は以下のように考える。

臨床試験において、本剤投与例における注射部位反応は忍容可能であるが、その発現率は、プラセボ投与例と比較して高い傾向が認められていることから、本剤投与時には注射部位反応の発現に注意する必要がある。また、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応の注意喚起の必要性については、専門協議

²⁴⁾ Shire Global Safety System のデータベースを用いて、以下の検索条件により、過敏症及び過敏症関連の有害事象の発現状況を確認した。また、本剤との因果関係評価は、報告者又は製造販売業者により関連あり、関連があるかもしれない、未報告、不明/評価不能のいずれかと評価された事象が本剤と因果関係が否定できない事象として抽出された。

検索条件：3つの SMQ [血管浮腫 (SMQ)、過敏症 (SMQ) 狭域、アナフィラキシー反応 (SMQ)] で検索し、そのうち臨床的に過敏症に関連性が高いと考えられる次の 14 の PT [アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、血管浮腫、薬物過敏症、過敏症、注入に伴う反応、注入部位過敏反応、注入部位発疹、注入部位蕁麻疹、注射に伴う反応、注射部位過敏反応、注射部位発疹、注射部位蕁麻疹、全身性皮疹 (MedDRA ver. 21.0)] を検索対象とした。

で議論したい。

7.R.3.3 本剤のB2受容体拮抗作用、B2受容体へのアゴニスト作用に関連した事象

申請者は本剤の投与による B2 受容体拮抗作用、B2 受容体へのアゴニスト作用に関連した事象について、以下のように説明している。

BK の生理作用として、心保護作用、平滑筋収縮作用、血管拡張作用、血圧降下作用等 (Nat Rev Drug Discov 2004; 3: 845-52) があり、本剤の BK2 受容体拮抗作用により、これらの生理作用に影響を及ぼす可能性があること、薬理試験では高濃度 (10 $\mu\text{mol/L}$) の本薬は BK 受容体へのアゴニスト作用を示すことが示唆されていること (3.1.1.4 参照) を踏まえ、BK 受容体の作用に関連した事象の発現状況について検討を行った。

第Ⅲ相安全性解析集団において、心機能低下に関する有害事象として非重篤の血中 CPK 増加が 1 例認められたが、転帰は回復であった。また、B2 受容体のアゴニストに関連した作用は、第Ⅲ相安全性解析対象集団では認められておらず、JE049-1001 試験において、本剤 30 mg 皮下投与時と比較し 8 倍の曝露量となる本剤 3.2 mg/kg を点滴静脈内投与した患者で軽度の起立性低血圧、紅斑、そう痒が認められたが、転帰は回復であった。その他、B2 受容体の生理作用と関連すると考えられる事象は認められなかった。

以上、理論上は本剤の B2 受容体に関連した事象の発現は考えられるものの、本剤を臨床使用する上で特段の問題は示されていないと考える。製造販売後においても当該事象の発現状況については注視することとする。

機構は、現時点までは本剤の B2 受容体関連事象について認められていないと考えるが、臨床試験での検討例数は限られていることから、製造販売後においても当該事象の発現について引き続き情報収集するという申請者の方針は妥当と判断する。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の詳細な設定根拠を以下のように説明している。

本剤の薬力学的な検討を目的として実施した第 I 相試験 (JE049-1001 試験²⁵⁾ : 参考資料) において、BK 処置により誘発された症状は本剤 0.4 mg/kg の静脈内投与後 6~8 時間抑制されたこと、本剤皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 97%であったことから (6.1 参照)、静脈内投与と同様の投与用量が皮下投与にも適応可能と考え、体重 75 kg を基準に、0.4 mg/kg の静脈内投与と本剤 30 mg の皮下投与で同様の臨床的効果が得られると考えた。非盲検試験ではあるが、海外第 II 相試験 (JE049-2101 試験²⁶⁾ : 参考資料) において、投与群間で有効性が異なる傾向は認められなかったこと (表 51) から、第Ⅲ相試験における本剤の用量は 30 mg と設定した。また、本剤の静脈内投与又は皮下投与時の薬物動態を検討した第 I 相試験²⁷⁾ (参考資料) から本剤の血漿中消失半減期は 1~2 時間と考えられ、6 時間間隔で本剤 30 mg を 3 回皮下投与した HGT-FIR-065 試験において本薬の蓄積は認められなかった一方、JE049-

²⁵⁾ 健康成人を対象に、BK を静脈内に負荷投与したときの血圧、脈拍、皮膚血流に対する本剤 0.005~0.8 mg/kg の単回投与時の作用を検討した試験。

²⁶⁾ HAE 患者を対象に HAE 発作に対する本剤 0.4、0.8 mg/kg 静脈内投与、30、45 mg 皮下投与時の有効性及び安全性を検討した試験。

²⁷⁾ 静脈内投与 (JE049-9101、JE049-9103、JE049-9106、JE049-1001、JE049-1101、JE049-1102、JE049-2001、JE049-2002 及び JE049-2101 試験)、皮下投与 (JE049-1102、JE049-1103、JE049-2101、HGT-FIR-061、HGT-FIR-065、HGT-FIR-086、HGT-FIR-101、HGT-FIR-301 及び HGT-FIR-096 試験)

1001 試験から 6~8 時間は、本剤の薬力学的作用が継続することが示唆されたことを踏まえ、1 回の発作に対して本剤を複数回投与する場合には 6 時間の間隔を設けることとした。

表 51 JE049-2101 試験における有効性結果の概要

	0.4 mg/kg 静脈内 (4 例)	0.8 mg/kg 静脈内 (4 例)	30 mg 皮下 (4 例)	45 mg 皮下 (4 例)
患者の申告に基づく 症状緩和までの時間	1.25 [0.45, 2.55]	1.08 [0.35, 1.30]	0.35 [0.05, 1.40]	0.27 [0.10, 0.45]
VAS に基づく 症状緩和 ^{a)} までの時間	3.30 [2.30, 4.30]	3.30 [2.30, 8.30]	3.00 [0.30, 20.00]	5.00 [2.00, 20.00]

a) ベースライン VAS が 30 mm 以上 50 mm 以下の場合には 20 mm 以上の改善、ベースライン VAS が 50 mm 超の場合には 30 mm 以上の改善が症状緩和とされた。

検証的な位置付けで実施した 054 試験でプラセボに対する本剤の有効性が検証され、301 試験において日本人 HAE 患者全例で症状の改善効果が示唆されたことから、本剤 30 mg を臨床推奨用量とすることは適切であると考ええる。

また、1 回の HAE 発作に対する本剤の使用回数について、申請者は以下のように説明した。

2102、2103、054 試験の非盲検継続投与期を通じて、208 例に 1,149 回の HAE 発作が発現し、本剤が投与された。非盲検継続投与期における症状緩和に要した本剤の投与回数毎の患者割合は、単回投与が 91.5% (1,051/1,149 回)、2 回投与が 8.0% (92/1,149 回)、3 回投与が 0.5% (6/1,149 回) であり、いずれの症例においても 3 回までの投与で発作の症状緩和が可能であった。

なお、発作症状の緩和が本剤単回投与で可能であった患者と本剤投与を 2 回以上要した患者の背景について、明確な因子は特定できなかった (表 52)。また、本剤の複数回投与を必要とした患者 52 例に生じた全発作回数 626 回のうち、本剤の複数回投与が必要であった発作回数は 102 回であり、多く場合、本剤単回投与により HAE 発作の症状緩和が達成されていた。

以上、臨床試験において、本剤の 3 回までの投与でいずれの患者においても十分な有効性が認められていることから、本剤の投与回数として 1 回の HAE 発作に対して 24 時間で 3 回までと設定することは適切であると考ええる。ただし、本剤により効果が不十分な場合には、患者の状態や症状の経過等を踏まえ、医師の判断により、C1-INH 製剤等の他の治療を検討する必要があると考ええる。

表 52 HAE 発作に対して本剤を単回投与、又は本剤を 2 回以上投与した患者の患者背景

患者背景		本剤の単回投与で 症状緩和した発作 (160例)	症状緩和に複数回の 投与を要した発作 (48例)
年齢	30 歳以下	50 (31.3)	16 (33.3)
	30 歳以上 40 歳以下	46 (28.8)	14 (29.2)
	40 歳以上 50 歳以下	41 (25.6)	10 (20.8)
	50 歳以上	23 (14.4)	8 (16.7)
性別	男性	52 (32.5)	17 (35.4)
	女性	108 (67.5)	31 (64.6)
人種	白人	152 (95.0)	43 (89.6)
	非白人	8 (5.0)	5 (10.4)
体重 (kg)	50 kg 以下	9 (5.6)	2 (4.2)
	50 kg 以上 75 kg 以下	73 (45.6)	21 (43.8)
	75 kg 以上 100 kg 以下	51 (31.9)	17 (35.4)
	100 kg 以上	25 (15.6)	8 (16.7)
家族歴	有	139 (86.9)	40 (83.3)
	無	17 (10.6)	6 (12.5)
	不明	4 (2.5)	2 (4.2)
HAE 病型	I 型	141 (88.1)	41 (85.4)
	II 型	19 (11.9)	7 (14.6)

例数 (%)

機構は、以上の申請者の説明を了承し、HAE 発作時に本剤 30 mg を皮下投与し、症状抑制が不十分な場合又は症状が再発した場合に 6 時間以上の間隔をおいて 24 時間に 3 回まで投与可能とする内容の用法・用量を設定することは可能と判断した。また、申請者より本申請における本剤の適応対象は成人であると説明されたことから、以下の通り記載整備することが適切と判断した。

通常、成人にはイカチバントとして 1 回 30 mg を皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6 時間以上の間隔をおいて 1 回 30 mg を追加投与することができる。ただし、24 時間あたりの投与回数は 3 回までとする。

7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 の項における検討より、本剤の HAE の急性発作に対する有効性は期待でき、安全性については許容可能と判断することから、本剤の効能・効果を申請どおり「遺伝性血管性浮腫の急性発作」と設定することは可能と判断した。

7.R.6 臨床的位置付けについて

申請者は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。

現在、HAE の急性発作の治療薬として本邦で承認されている薬剤は C1-INH 製剤のみである。C1-INH 製剤は、HAE の急性発作の症状を軽減することができる一方、ヒト血漿分画製剤であるため感染症伝播のリスクが完全には否定できない。その他、急性発作時の治療としてトラネキサム酸及びダナゾールも「遺伝性血管性浮腫ガイドライン改訂 2014 年版」(補体 2014;51:22-3)に記載され、実際の使用実態もあるとされているが、本邦においては適応外での使用となり、安全性及び有効性上の問題も報告されている (J Jpn Soc Intensive Care Med 2011;18:561-4)。

本剤は、海外臨床試験で有効性が検証され、安全性上の懸念は特段示されなかったこと、皮下投与製剤であることから静脈内投与製剤と比較し利便性の向上に寄与すると考えられること、自己投与時の有効

性及び安全性についても特段の問題は示されなかったことから、皮膚、腹部、喉頭発作を含む全ての HAE の急性発作に対する選択肢になり得ると考える。

機構は、提出された資料から、C1-INH 製剤と同様に HAE の急性発作の治療薬の選択肢のひとつになりうると考える。

7.R.7 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

JE049-3101 試験²⁸⁾における、本剤を自己投与したときの TOSR の中央値 [95% CI] は、3.8 時間 [2.0, 4.0] であり、医療従事者により本剤が投与された 054 試験の本剤群の TOSR の中央値 [95% CI] : 2.0 時間 [1.5, 3.0] と比べ、95% CI は概ね同様であったことから、明らかに異なる傾向は示されていないと考える。

安全性については表 53 のとおり、自己投与の場合に医療従事者が投与した場合と比較してリスクが上回る傾向は認められなかった。

表 53 自己投与の有無別による有害事象の比較

	本剤自己投与例：97 例 (JE049-3101 試験)	非自己投与例：113 例 (第Ⅲ相安全性解析対象集団 観察期)
有害事象	33 (34.0)	48 (42.5)
副作用	7 (7.2)	14 (12.4)
重篤な有害事象	0	1 (0.9)
中止に至った有害事象	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 (SOC)	4 (4.1)	12 (10.6)

例数 (%)

また、限られた例数ではあるものの、日本人 HAE 患者を対象とした 301 試験の自己投与時に有効性及び安全性の懸念は示されていない (7.1.1 の項参照)。

以上、本剤を自己投与したときの有効性及び安全性に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。

自己投与時の安全性及び有効性について現時点で特段の問題は示唆されていないことから、添付文書等で適切な注意喚起・情報提供を行った上で、自己投与を実施することは可能と判断する。ただし、患者が本剤投与によるリスクと対処法を十分に理解し、患者自身が確実に投与できると確認された場合にのみ自己注射は実施可能とすべきである。また、本剤の自己投与により HAE 発作の十分な抑制効果が得られなかったときの対応について、患者への教育が重要である。

²⁸⁾ 臨床試験で本剤の投与を受けたことがある HAE 患者、本剤の市販製剤の使用経験がある HAE 患者、本剤未投与ではじめの HAE 発作時に医療従事者による投与を受けてから自己投与することとなった HAE 患者が対象とされた (7.1.5 参照)。

7.R.8 製造販売後の安全対策について

申請者は、本剤の製造販売後の安全対策について、以下のように計画している。

市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じる。また、使用実態下における本剤の安全性等を確認することを目的として、本剤を使用した全例を対象とした調査を実施することにより、注射部位反応、過敏症等の発生状況を収集し、未知の副作用及び安全性又は有効性に影響を与えられようと考えられる要因を把握する予定である。また、医療関係者への安全性の確保や疾病の管理の一助となるよう、患者に対する自己注射用の治療日誌を作成する予定である。

機構は以下のように考える。

現時点において、本剤投与による注射部位反応を除き、本剤における安全性上の懸念は示唆されていない。日本人患者における本剤の使用経験は非常に限られていることから、更なる情報を収集するために、本剤を使用する全例を対象とした使用成績調査を実施することが適切である。また、本剤の使用に当たっては、HAE の診断、治療に精通した医師により使用されることが重要である。

以上、アナフィラキシー等の重篤な過敏症の注意喚起の可否を含め、7.R の項に示した機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

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書面による調査を実施した。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 5.3.5.2-4）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。

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、製剤における不溶性異物の管理及び本剤投与による注射部位反応への対応が適切と判断できる場合は、本品目の HAE の急性発作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した。本品目は、HAE の急性発作に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。本剤の臨床試験における評価例数は非常に限られていることから、製造販売後には、使用実態下での本剤の安全性等について更に検討する必要がある。

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
VAS	HAE 発作の各症状の強さについて、長さ 10 cm の水平の直線（0 cm の点は全く症状がない状態、10 cm の点は患者がこれまでに経験した最も症状が強い状態）の上に垂直線を引き、現在の症状を評価する方法。
VAS-3	皮膚の疼痛、皮膚の腫脹、腹痛の 3 症状の VAS の平均値。
TOSR	欠測値を含まない 3 回の連続する測定時点の全てで VAS-3 が治験薬投与前から 50%以上低下した状態（症状緩和）が認められた最初の時点。
TOSR-P	欠測値を含まない 3 回の連続する測定時点の全てで主要な 1 症状の VAS スコア以下の基準（症状緩和）を満たした最初の時点。 ● 治験薬投与前に 30 mm 以上の場合、治験薬投与前値×6/7-16 未満まで低下 ● 治験薬投与前に 30 mm 未満の場合、治験薬投与前値 68%低下

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 8 月 20 日

申請品目

[販 売 名] フィラジル皮下注 30 mg シリンジ
[一 般 名] イカチバント酢酸塩
[申 請 者] シャイアー・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 7 月 6 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。

専門協議において、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.1 臨床データパッケージについて」、「7.R.2 有効性について」、「7.R.4 用法・用量について」、「7.R.5 効能・効果について」、「7.R.6 臨床的な位置付けについて」、「7.R.7 自己投与について」及び「7.R.8 製造販売後の安全対策について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 安全性について 専門協議において、審査報告 (1) 「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。また、本剤の重篤な過敏症反応のリスクに関して、以下のとおり、追加で専門協議で議論を行った。

1.1.1 重篤な過敏症反応について

機構は、本剤による重篤な過敏症反応のリスクについて、以下のよう考える。

国内外の臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で注射部位反応の発現率が高い傾向が認められていること、また海外製造販売後において、本剤投与によると考えられるアナフィラキシー等の重篤な過敏症が複数報告されていること（7.R.3.2 参照）を踏まえると、本剤による重篤な過敏症の発現リスクは否定できないと考えることから、本剤の添付文書等において注意喚起するとともに、製造販売後においても引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議において、本剤の安全性に関する機構の判断が支持されたことを踏まえ、機構は、本剤の添付

文書等において、アナフィラキシー等の重篤な過敏症を注意喚起することに加え、製造販売後においても重篤な過敏症反応の発現状況には引き続き注視する必要がある旨、申請者に伝達し、申請者は了解した。

1.2 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）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断が支持されたことを踏まえ、機構は、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 54 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 55 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た。

表 54 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
・重篤な過敏症及び重度の注射部位反応	・ブラジキニン拮抗作用による虚血状態での心機能悪化 ・血圧低下 ・免疫原性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 55 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	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査（全例調査）	・市販直後調査による情報提供

また、機構は上記事項を検討するための製造販売後の調査の実施を指示し、申請者は、表 56 に示す一般使用成績調査を実施し、主な調査項目について収集した情報を解析し、考察すると説明した。

表 56 一般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の安全性及び有効性に関する情報収集、評価
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	HAE 患者
観察期間	3 カ月
予定症例数	75 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：重篤な過敏症及び重度の注射部位反応、ブラジキニン拮抗作用による虚血状態での心機能悪化、血圧低下、免疫原性 ・患者背景（年齢、体重、罹病期間、HAE タイプ、HAE 発作の病歴、前治療歴、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況 ・併用薬剤、併用療法 ・HAE 発作の状況 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性

1.3 不溶性異物に関する注意喚起について

申請者は、検討中であった凝集物が生じた製剤の取扱い（2.R.1 参照）については、本剤の添付文書の適用上の注意において、不溶性異物を認めた場合には使用しない旨を注意喚起すると説明した。

機構は、申請者の提案を了承した。ただし、今後、 から への製造技術移管を控えていることを踏まえると、不溶性異物発生の低減策の検討を適切かつ迅速に行い、対応を検討する必要がある

あると考える。以上について、申請者に伝達し、申請者は、凝集発生の低減について継続的に検討する旨回答した。

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、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、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

[用法・用量]

通常、成人にはイカチバントとして通常1回30mgを腹部にゆっくりと皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は追加投与できるが、前回の投与から少なくとも6時間以上の間隔をおいて1回30mgを追加投与することができる<u>こと。ただし、24時間あたりの最大投与回数は3回までとする。

(申請時より下線部追記、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. 遺伝性血管性浮腫の急性発作について、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蓄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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{6h}	Area under the concentration-time curve up to 6 hours	0 から 6 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _t	Area under the concentration-time curve up to t	0 から t 時間 (最終測定点) までの濃度-時間曲線下面積
BK	Bradykinin	ブラジキニン
B _{max}	Maximum binding	最大結合量
B1 受容体	Bradykinin type-1 receptor	ブラジキニン B1 受容体
B2 受容体	Bradykinin type-2 receptor	ブラジキニン B2 受容体
CHO 細胞	—	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	—	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
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 インヒビター
E _{max}	Maximum effect	最大効果
FSH	Follicle Stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
FT-IR	Fourier-transform infrared spectroscopy	フーリエ変換赤外分光光度計
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GnRH	Gonadotropin releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
K _d	Dissociation constant	解離定数
K _i	Inhibition constant	阻害定数
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
MAPK	Mitogen activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ
MF	Master file	原薬等登録原簿
POC	Proof of concept	—
Q1, Q3	Quantile 1, Quantile 3	第 1 四分位、第 3 四分位
RH	Relative humidity	相対湿度
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
VAS	Visual analogue scale	—
Vd/F	—	見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	フィラジル皮下注 30 mg シリンジ
本薬	—	イカチバント酢酸塩