

貯法：2～8℃で保存
 有効期間：24ヵ月

遺伝性血管性浮腫発作抑制用 血漿カリクレイン阻害剤
 完全ヒト型抗ヒト血漿カリクレインモノクローナル抗体

ラナデルマブ（遺伝子組換え）皮下注

タクザイロ[®]皮下注300mgシリンジ

****タクザイロ[®]皮下注300mgペン**

TAKHZYRO[®] subcutaneous injection 300mg syringes

**TAKHZYRO[®] subcutaneous injection 300mg pens

規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	タクザイロ皮下注300mg シリンジ	タクザイロ皮下注300mg ペン
承認番号	30400AMX00179	30700AMX00207
販売開始	2022年5月	－

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タクザイロ皮下注300mg シリンジ	タクザイロ皮下注300mg ペン
有効成分	1シリンジ（2mL）中 ラナデルマブ（遺伝子組換え） ^{注)} 300mg	
添加剤	1シリンジ（2mL）中 リン酸水素二ナトリウム二水和物 10.6mg クエン酸水和物 8.2mg L-ヒスチジン 15.6mg 塩化ナトリウム 10.6mg ポリソルベート80 0.2mg	

注) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	タクザイロ皮下注300mg シリンジ	タクザイロ皮下注300mg ペン
剤形	注射剤（プレフィルドシ リンジ）	注射剤（プレフィルドペ ン）
性状	澄明又は僅かに乳白光を呈する無色から微黄色の液	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 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300mg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
 300mgを4週間隔で皮下注射することもできる。

8. 重要な基本的注意

8.1 急性発作の治療を目的に本剤を使用しないことを患者又はそ
 の家族に十分に説明し、理解を得た上で使用すること。

**8.2 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師
 によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、
 以下の点に注意すること。

8.2.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検
 討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性

と対処法について患者又はその家族が理解し、患者又はその家
 族が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の
 もとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑わ
 れる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場
 合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観
 察するなど適切な処置を行うこと。

8.2.2 自己投与を適用する場合には、使用済みの注射針及び注射
 器を再使用しないように患者又はその家族に注意を促し、全て
 の器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済
 みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性
 が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤
 はサルにおいて胎盤通過が認められている¹⁾。ヒトにおける胎盤
 通過性は不明であるが、本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、
 妊娠中に胎盤を通過すると考えられる。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又
 は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不
 明であるが、サルで本剤の乳汁移行が認められている²⁾。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象
 とした国内臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常
 が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	1～5%未満
投与部位	注射部位反応（疼 痛、紅斑、内出 血、不快感、血 腫、出血、そう 痒感、腫脹、硬結、 異常感覚、反応、 熱感、浮腫、発疹） （52.4%）		
過敏症			そう痒症、不快感、 舌のピリピリ感

	10%以上	5～10%未満	1～5%未満
臨床検査			ALT増加、AST増加
筋・骨格系			筋肉痛
神経系		浮動性めまい	
皮膚			斑状丘疹状皮疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には投与しないこと。

14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

* 14.1.3 腹部、大腿部又は上腕部に、1回の投与で全量を皮下投与すること。

14.1.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

* 14.2 薬剤交付時の注意

患者又はその家族に対し、以下の点に注意するよう指導すること。[20.2参照]

- ・凍結は避けて、冷蔵庫（2～8℃）で保存すること。
- ・冷蔵庫から出した後は25℃以下で保存し14日以内に使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。抗体産生を認めた患者の例数は少なく、抗体産生による、薬物動態、薬力学、有効性及び安全性への影響は明らかではない³⁾（外国人データ）。

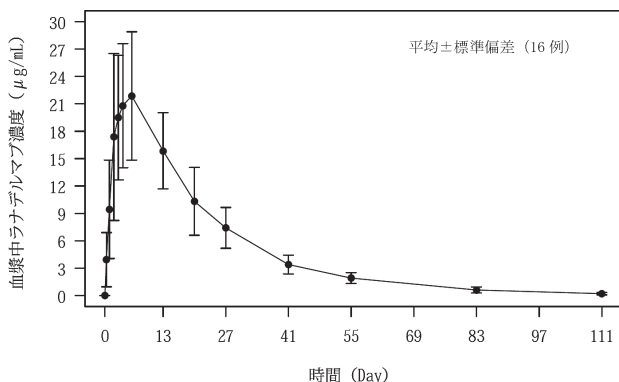
15.1.2 海外臨床試験において、本剤投与群220例中10例（4.5%）で基準値上限の1.5倍を上回る活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長が認められた。aPTT延長がみられた10例のうち、出血に関連する有害事象は2例に認められた。また、基準値上限の2倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長は4例（1.8%）に認められた。プロトロンビン時間（国際標準比）の延長がみられた4例のうち、出血に関連する有害事象は1例に認められた³⁾。国内臨床試験では本剤投与群12例中基準値上限の1.5倍を上回るaPTTの延長又は基準値上限の2倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長はいずれも認められなかった⁴⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人（16例）に本剤300mgを単回皮下投与したときの本剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁵⁾。



日本人健康成人における本剤単回皮下投与時のラナデルマブの血漿中濃度推移

日本人健康成人における本剤単回皮下投与時のラナデルマブの薬物動態パラメータ

C _{max} (μg/mL)	t _{max} (day)	AUC _{last} (μg·day/mL)	AUC _∞ (μg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL/F (L/day)	V _z /F (L)
21.91 (38)	5.67 [2.00, 6.11]	510.6 (30)	515.0 (30)	15.51 (9)	0.5826 (30)	13.03 (29)

幾何平均（幾何CV%）、t_{max}は中央値 [最小値, 最大値]

16.1.2 反復投与

日本人のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者（12例）にラナデルマブを2週間に1回300mg皮下投与したときの8～26週の本剤の血漿中トラフ濃度は以下のとおりであった。母集団薬物動態解析の結果、本剤反復投与したとき、約70日で定常状態に達すると予測された⁶⁾。

日本人のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者における本剤反復皮下投与時のラナデルマブの血漿中トラフ濃度

	8週	14週	20週	26週
例数	12	12	11	12
血漿中トラフ濃度 (μg/mL)	23.63 ± 8.67	24.14 ± 9.58	24.61 ± 9.32	23.68 ± 6.79

算術平均値 ± 標準偏差

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

成人及び12歳以上の小児のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者12例を対象として、52週間の非盲検非対照試験を実施した。本剤300mgを26週まで2週間に1回皮下投与し、26週間連続無発作であった被験者は26週以降52週まで4週に1回皮下投与することが可能とされた。主要評価項目である、有効性評価期間（26週間）に治験責任医師により確認されたHAE^{注1)}発作を発現しなかった（無発作状態を達成した）被験者の割合は41.7%（5/12例）であった⁴⁾。副作用発現頻度は、66.7%（8/12例）であった。主な副作用は、注射部位反応50.0%（6/12例）であった⁴⁾。

注1) HAE：Hereditary AngioEdema（遺伝性血管性浮腫）

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

成人及び12歳以上の小児のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者97例（本剤300mg 2週に1回投与群27例、本剤300mg 4週に1回投与群29例、プラセボ群41例）を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを2週間又は4週間に1回26週間皮下投与した。主要評価項目である、有効性評価期間（26週間）における、28日間あたりの治験責任医師により確認されたHAE発作の発現回数は下表のとおりであり、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た³⁾。

HAE発作の発現頻度（ITT集団）

	本剤300mg 4週に1回投与群 (29例)	本剤300mg 2週に1回投与群 (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)	3.71 ± 2.51	3.52 ± 2.33	4.02 ± 3.27
治療期におけるHAE 発作発現頻度 (回/28日)	0.60 ± 0.80	0.31 ± 0.51	2.46 ± 2.08
プラセボに対する HAE発作発現頻度の 変化率 (%) ^{注1), 注2)} [95%CI]	-73.27 [-82.38, -59.46]	-86.92 [-92.83, -76.15]	
調整済みp値 ^{注3)}	<0.001	<0.001	

上段：平均値 ± 標準偏差、下段：中央値 [最小値, 最大値]

注1) 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

注2) 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

注3) 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

本剤300mg 2週に1回投与群の副作用発現頻度は、70.4%〔19/27例〕であった。主な副作用は、注射部位疼痛（51.9%）であった。本剤300mg 4週に1回投与群の副作用発現頻度は、48.3%〔14/29例〕であった。主な副作用は、注射部位疼痛（31.0%）であった³⁾（外国人データ）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は活性化された血漿カリクレインの基質切断活性に対する阻害薬であり、遺伝性血管性浮腫の急性発作の原因となるブラジキニンの過剰な放出を抑制する⁷⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 *In vitro*薬理試験において、ラナデルマブのヒト血漿カリクレインによる合成ペプチド基質の加水分解反応に対する阻害定数（ K_i ）は0.125nMであった^{7,8)}。

18.2.2 *In vivo*ラット浮腫モデルにおいて、ラナデルマブは足蹠浮腫の誘導を用量依存的に阻害した^{7,8)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラナデルマブ（遺伝子組換え）

（Lanadelumab（Genetical Recombination））〔JAN〕

分子式：C₆₄₆₈H₁₀₀₁₆N₁₇₂₈O₂₀₁₂S₄₈

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完全ヒト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。

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は遮光する必要があるため、外箱に入れて保存すること。

* 20.2 凍結を避けて、冷蔵庫（2～8℃）で保存すること。冷蔵庫から出した後は25℃以下で保存し14日以内に使用すること。〔14.2参照〕

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

* 22. 包装

〈タクザイロ皮下注300mgシリンジ〉

1シリンジ

〈タクザイロ皮下注300mgペン〉

1本

23. 主要文献

- 1) ラナデルマブの非臨床薬物動態試験成績①（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.6）（社内資料）
- 2) ラナデルマブの非臨床薬物動態試験成績②（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.3）（社内資料）
- 3) ラナデルマブの遺伝性血管性浮腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験成績（2022年3月28日承認、CTD2.5.3.3、2.7.4.2、2.7.4.3、2.7.6.4）（社内資料）
- 4) ラナデルマブの遺伝性血管性浮腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験成績（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.6）（社内資料）
- 5) ラナデルマブの薬物動態試験成績①（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.3）（社内資料）
- 6) ラナデルマブの薬物動態試験成績②（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2）（社内資料）
- 7) ラナデルマブの非臨床薬理試験成績（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2）（社内資料）

8) Kenniston JA. et al. J Biol Chem. 2014 ; 289 (34) : 23596-23608.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

* 26.1 製造販売元（タクザイロ皮下注300mgシリンジ）／

製造販売（輸入）元（タクザイロ皮下注300mgペン）

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号