フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

2.5　臨床試験の概括評価

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

目次 …… 2
表一覧 …… 4
図一覧 …… 5
略語及び用語の定義一覧 …… 6
2.5　臨床試験の概括評価 …… 11
2.5.1　製品開発の根拠 …… 11
2.5.1.1 緒言及び疾患の背景 …… 11
2.5.1.2 HAE に対するイカチバント開発の科学的根拠 …… 13
2.5.1.3 HAE の臨床試験で使用された製剤の概要 …… 14
2.5.1.4 イカチバントの臨床開発プログラム …… 15
2.5.1.4.1　臨床試験の概要 …… 15
2.5.1.4.2　承認状況 …… 20
2.5.1.4.3　臨床試験実施の手順 …… 21
2.5.1.5 規制ガイドライン，対面助言の要約 …… 21
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 …… 22
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 …… 23
2.5.3.1 薬物の代謝及び排泄 …… 23
2.5.3.2 たん白結合及び薬物相互作用 …… 23
2.5.3.3 分析方法 …… 24
2.5.3.4 薬物動態 …… 25
2.5.3.4.1　JE049-9101 試験，JE049-9103 試験，JE049-9106 試験 …… 25
2.5.3.4.2　JE049-1001 試験，JE049-1101 試験，JE049-1102 試験，JE049-1103 試験 …… 25
2.5.3.4.3　JE049-2001 試験，JE049-2002 試験 …… 26
2.5.3.4.4　JE049-2101 試験 …… 26
2.5.3.4.5　HGT-FIR-061 試験 …… 26
2.5.3.4.6　HGT-FIR-065 試験 …… 27
2.5.3.4.7　SHP-FIR-101 試験，SHP-FIR-301 試験 …… 27
2.5.3.4.8　性別及び年齢等の PK に及ぼす影響の検討 …… 27
2.5.3.5 ポピュレーション PK 解析 …… 28
2.5.3.6 薬力学 …… 29
2.5.3.6.1　JE049-1001 試験 …… 29
2.5.3.6.2　JE049-2101 試験 …… 29
2.5.3.6.3　HGT-FIR-061 試験 …… 30

2.5.3.6.4 用量選択及び有効性に影響を及ぼす薬力学的因子についての検討 30
2.5.3.6.5 心電図（QT/QTc）に対するイカチバントの影響の検討 31
2.5.4 有効性の概括評価 31
2.5.4.1 第 III 相比較対照試験 32
2.5.4.1.1 試験デザイン 32
2.5.4.1.2 有効性評価項目 33
2.5.4.1.2.1 主要評価項目 33
2.5.4.1.2.2 副次評価項目 34
2.5.4.1.2.3 評価項目の妥当性 35
2.5.4.1.3 試験対象集団 36
2.5.4.1.4 統計解析方法 36
2.5.4.1.5 用量選択 37
2.5.4.1.6 有効性の主要評価項目及び主要な副次項目の結果 37
2.5.4.1.6.1 有効性の主要評価項目 37
2.5.4.1.6.2 有効性の副次評価項目 40
2.5.4.1.6.3 有効性の結果－喉頭浮腫の集団 41
2.5.4.1.6.4 部分集団における有効性 42
2.5.4.1.6.5 反復投与の有効性 43
2.5.4.1.6.6 第 III 相比較対照試験の有効性の結論 43
2.5.4.2 イカチバント自己投与の有効性 44
2.5.4.3 日本人における有効性 45
2.5.4.4 用量漸増試験における有効性 47
2.5.4.5 有効性のまとめ 47
2.5.5 安全性の概括評価 48
2.5.5.1 安全性評価の計画 48
2.5.5.2 イカチバントの曝露の範囲 49
2.5.5.2.1 曝露－第 III 相安全性解析集団 53
2.5.5.2.2 曝露－第 III 相治療集団 53
2.5.5.3 有害事象 53
2.5.5.3.1 有害事象の概要 54
2.5.5.3.2 薬物有害反応（副作用） 56
2.5.5.3.3 HAE 発作に対するイカチバントの反復投与 57
2.5.5.4 同種同効薬との有害事象プロファイルの比較 58
2.5.5.5 死亡及びその他の重篤な有害事象 58
2.5.5.5.1 死亡 58

2.5.5.5.2 重篤な有害事象 59
2.5.5.5.3 中止に至った有害事象 59
2.5.5.6 臨床検査値の評価，バイタルサイン，その他の安全性評価 59
2.5.5.6.1 免疫原性 60
2.5.5.7 生殖ホルモンに対する影響 60
2.5.5.8 特別な集団における安全性 61
2.5.5.9 日本人における安全性 61
2.5.5.10 イカチバント自己投与の安全性 61
2.5.5.11 薬物相互作用 62
2.5.5.12 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 62
2.5.5.13 製造販売承認後データ 62
2.5.5.14 安全性の結論 63
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 63
2.5.6.1 ベネフィット 63
2.5.6.2 リスク 67
2.5.6.2.1 特定されたリスク 67
2.5.6.2.1.1 注射部位反応 67
2.5.6.2.2 潜在的リスク 67
2.5.6.2.2.1 ブラジキニン拮抗作用による虚血状態での心機能悪化 67
2.5.6.2.2.2 ブラジキニンパーシャルアゴニスト作用 68
2.5.6.2.2.3 過敏性/抗原性 69
2.5.6.2.2.4 有効性の欠如 69
2.5.6.3 他の治療と比較したベネフィット及びリスク 70
2.5.6.4 結論 71
2.5.7 参考文献 72

表一覧

表 2.5.1-1 イカチバント静脈内投与及び皮下投与の臨床試験一覧 16
表 2.5.1-2 臨床データパッケージ 20
表 2.5.4-1 イカチバントの有効性評価試験の一覧（皮下投与） 32
表 2.5.4-2 バリデートされた各症状の VAS スコア及び複合 VAS スコアに基づく有効性評価項目 35

表 2.5.4-3　症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）－SHP-FIR-301 試験：治療集団 …… 45
表 2.5.5-1　イカチバントの安全性評価試験の一覧（静脈内投与，皮下投与） …… 48
表 2.5.5-2　健康被験者及び HAE 患者を対象とした臨床試験におけるイカチバントの曝露の要約（皮下又は静脈内投与） …… 51
表 2.5.5-3　最も頻繁に発現した急性期有害事象（SOC 又は PT についていずれかの投与群で 5%を超える被験者で発現）－第 III 相安全性解析集団 …… 55
表 2.5.5-4　イカチバントについて報告された薬物有害反応（副作用） …… 57

図一覧

図 2.5.4-1　症状改善までの時間（TOSR）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 38
図 2.5.4-2　主要な 1 症状の症状改善までの時間（TOSR-P）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 39
図 2.5.4-3　症状緩和までの時間（TOSR）－SHP-FIR-301 試験と HGT-FIR-054 試験の比較：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 46
図 2.5.4-4　主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）－SHP-FIR-301 試験と HGT-FIR-054 試験の比較 ： 喉頭浮腫以外の ITT 集団…… 47

略語及び用語の定義一覧

用語	定義
ACE	アンジオテンシン変換酵素
ALT	アラニントランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-t}	定量下限以上の濃度が最後に測定された時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
BMI	体格指数
B2	ブラジキニン B2（受容体）
C1	補体 1
C1-INH	C1（エステラーゼ）インヒビター
CCDS	企業中核データシート
Ccr	クレアチニンクリアランス
CI	信頼区間
CL	クリアランス
CL/F	見かけのクリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CSR	治験総括報告書
CV	変動係数
CYP450	チトクローム 450
EC_{50}	50%効果濃度
EC_{85}	85%効果濃度
EC_{90}	90%効果濃度
EMA	欧州医薬品庁
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品局
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GnRH	ゴナドトロピン放出ホルモン

用語	定義
HAE	遺伝性血管性浮腫
HMWK	高分子キニノーゲン
ICH	日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議
IC_{50}	50%抑制効果
IEC	独立倫理委員会
IOS	イカチバントアウトカム調査
IRB	治験審査委員会
ISE	Integrated Summary of Efficacy
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	inent to treat
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LLOQ	定量下限
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PD	薬力学
PK	薬物動態
PRO	患者報告アウトカム
PT	基本語
QT	心室脱分極から再分極までの時間
QTc	補正 QT 間隔
QTcB	Bazett 法による個体別に補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia 法による個体別に補正した QT 間隔
QTcI	個体別に補正した QT 間隔
RIA	ラジオイムノアッセイ
SGSS	Shire Global Safety System
SOC	器官別大分類
$t_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
VAS	ビジュアルアナログスケール

用語	定義
Vd	分布容積
V_{ss}/F	定常状態における見かけの分布容積
V_z/F	終末相に基づく見かけの分布容積

本項で使用した有効性・安全性に関連する特殊な用語について簡単な定義と共に以下に示す。

用語	定義
喉頭浮腫以外の ITT 集団	喉頭浮腫以外（皮膚及び/又は腹部）の ITT 集団には，皮膚又は腹部の初回発作を発現し無作為化されたすべての被験者を含めた。本集団を用いて，無作為化二重盲検期にイカチバント又は対照薬を投与した被験者から得られたデータに基づき，有効性評価項目について対照薬との比較を行った。解析は，喉頭浮腫以外の初回発作に対して治験薬を投与した際のデータに限定し，実際に受けた投与にかかわらず，無作為化割付けに基づいて実施した。
喉頭浮腫の集団	喉頭浮腫の集団には，二重盲検下又は非盲検下で，喉頭浮腫の初回発作に対してイカチバントを投与したすべての被験者を含めた。本集団を用いて，喉頭浮腫発作に対するイカチバントの有効性を検討した。解析は，イカチバントによる過去の治療の有無にかかわらず，喉頭浮腫の初回発作に対して治験薬を投与した際のデータに限定した。
ビジュアルアナログスケール（VAS）	VAS は，治験薬投与前及び投与期間を通して事前に規定した時点での発作の各症状の強さを被験者が評価するために用いた。長さ 10 cm の水平の直線から成り，0 cm の点は全く症状がない状態に対応し，10 cm の点は被験者がこれまでに経験した最悪の症状に対応した。被験者は，この水平の直線上に垂直線を引き，現在の症状の状態を示した。 VAS は，第 III 相臨床試験における有効性評価の主な評価ツールであった。特に指定しない限り，VAS は単一の症状の VAS を示す。
VAS-3（3 症状の複合 VAS スコア）	皮膚及び/又は腹部の発作を評価するための複合 VAS スコア（VAS-3）は，3 症状（皮膚の疼痛，皮膚の腫脹，腹痛）の VAS の平均値として算出した。 この評価項目では，皮膚及び/又は腹部の発作で被験者が経験した様々な症状を包括的に評価することが可能であった。
VAS-5（5 症状の複合 VAS スコア）	喉頭浮腫発作を評価するための複合 VAS スコア（VAS-5）は，5 症状（皮膚の疼痛，皮膚の腫脹，腹痛，嚥下困難，声の変化）の VAS の平均値として算出した。 この評価項目では，皮膚，腹部，喉頭浮腫の発作で被験者が経験した様々な症状を包括的に評価することが可能であった。

用語	定義
症状緩和までの時間（TOSR）	TOSR は，治験薬投与から症状緩和が得られるまでの時間で算出した。症状緩和の開始は，欠測値を含まない 3 回の連続する測定時点のすべてで複合 VAS スコアが治験薬投与前から 50%以上低下した状態が認められた最初の時点と定義した。 TOSR は，HGT-FIR-054 試験の主要評価項目であった。
主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）	TOSR-P は，治験薬投与から主要な 1 症状の症状緩和が得られるまでの時間で算出した。主要な 1 症状の症状緩和の開始は，欠測を含まない 3 回の連続する測定時点のすべてで主要な 1 症状の VAS スコアが治験薬投与前（X）から 6/7 X－16 未満まで低下（X が 30 mm 以上の場合），又は 68%低下（X が 30 mm 未満の場合）した状態が認められた最初の時点と定義した。 TOSR-P は，JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験における有効性の主要評価項目であった。
ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）	TACSR は，治験薬投与から症状がほぼ完全に消失するまでの時間で算出した。ほぼ完全な症状消失の開始は，欠測を含まない 3 回の連続する測定時点のすべてで VAS スコアが 10 mm 未満になった状態が認められた最初の時点と定義した。
症状スコア	症状スコアは，VAS スコアの対象となった発作症状以外にも，HAE 発作に伴い頻繁に生じる様々な症状について，被験者（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛，悪心，紅斑［発赤］，皮膚刺激，嘔吐，下痢，嚥下困難，声の変化）及び治験担当医師（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛，悪心，紅斑［発赤］，腹部圧痛，嘔吐，下痢，嚥下困難，声の変化，呼吸困難，喘鳴，窒息）が，それぞれの発作症状について，重症度の尺度（5 段階）を用いてスコア化した。
L-SSS-10	喉頭浮腫の発作に対する被験者の評価に基づく 10 症状の複合症状スコア：皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛，悪心，紅斑（発赤），皮膚刺激，嘔吐，下痢，嚥下困難，声の変化
最初の症状改善までの時間（TISI）	TISI は，治験薬投与から症状が改善し始めたと感じるまでの時間で算出した。症状が改善し始めたと感じた時間は，被験者及び治験担当医師がそれぞれ報告した。
第 III 相安全性解析集団	第 III 相安全性解析集団には，第 III 相比較対照試験で無作為化されたすべての被験者を含めた。すべての安全性解析に本集団を用いた。本集団を用いて，イカチバント又は対照薬を投与した無作為化二重盲検期から得られたデータに基づきイカチバントと対照薬の安全性を比較した。解析は，初回発作に対して治験薬を投与した際のデータに限定し，投与した薬剤に基づいて行った。

用語	定義
第 III 相治療集団	第 III 相治療集団には，第 III 相比較対照試験の二重盲検下及び非盲検下でイカチバントを投与したすべての被験者を含めた。本集団は，イカチバントの反復投与の有効性及び安全性の検討に用いた。結果は，発作回数ごとに要約した。
治療下で発現した有害事象（TEAE）	治療下で発現した有害事象は，最初に治験薬を投与した後に発現又は悪化した有害事象と定義した。
急性期有害事象	第 III 相安全性解析集団では，それぞれの発作に対して治験薬を投与した際に発現した有害事象を，治験薬投与時から投与 14 日目の来院時まで継続的にモニタリングした。急性期有害事象は，それぞれの発作について，治験薬投与後 24 時間以内，試験中止まで，新たな発作に治験薬を投与するまで，又はイカチバントに無作為化されていない場合は，当該発作に対してイカチバントを投与するまでのいずれか早い時点までに発現した TEAE と定義した。
観察期有害事象	第 III 相安全性解析集団では，それぞれの発作に対して治験薬を投与した際に発現した有害事象を，治験薬投与時から投与 14 日目の来院時まで継続的にモニタリングした。観察期有害事象は，それぞれの発作について，治験薬投与後 14 日以内，試験中止まで，新たな発作に治験薬を投与するまで，又はイカチバントに無作為化されていない場合は，当該発作に対してイカチバントを投与するまでのいずれか早い時点までに発現した TEAE と定義した。
HAE の悪化又は再発	治験実施計画書に規定するとおり，治験担当医師は，治験薬投与後 48 時間以内に認められた HAE 症状の悪化又は再発を有害事象として報告し，治験薬投与後 48 時間を超えて症状が悪化又は再発した HAE 発作は，有害事象としてではなく新規発作として報告した。
救済治療薬	救済治療薬は，治験担当医師が治験薬投与の対象となった HAE の発作による急性症状の緩和のため直ちに必要であると判断したすべての投薬治療と定義した。

2.5 臨床試験の概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

遺伝性血管性浮腫（HAE）は，皮膚，喉頭及び消化管などの身体の様々な部位に予測できない浮腫発作を繰り返すことを臨床的な特性とする常染色体優性遺伝疾患であり（Cicardi and Agostoni 1996），咽頭の発作時には窒息により死に至る場合もある（Bork et al. 2000b）。

イカチバントは，強力かつ特異的なブラジキニン B2（B2）受容体拮抗薬であり，皮膚，腹部，喉頭浮腫の発作を含むすべてのタイプの HAE の急性発作の治療を意図している。この，稀で重篤な，生命を脅かすこともある疾患の急性発作には限られた治療法しかないため，イカチバントはこのアンメットメディカルニーズを満たすことができる可能性がある。また，自己投与（皮下）が可能であるため，HAE の急性発作の治療に利用しやすく簡便な治療法である。

2.5.1.1 緒言及び疾患の背景

HAE は，C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）遺伝子の変異により生じる，C1-INH の量的欠損（I 型）又は機能的欠損（II 型）に起因する稀な遺伝性疾患である（Agostoni et al. 2004, Cicardi and Agostoni 1996, Tosi 1998）。第三のタイプの HAE（III 型）は C1-INH 欠損とは無関係であり，その遺伝的要因は不明である（Bork et al. 2000a）。臨床的にはこれら 3 つのタイプを識別することはできない。

C1-INH 欠損/機能異常による HAE の有病率は，世界的には約 5 万人に 1 人と推定されている（Cicardi and Agostoni 1996, Horiuchi et al. 2012, Zuraw 2008, Zuraw et al. 2010）。主に北米及びヨーロッパの患者で，C1-INH をコードする遺伝子の変異体が 250 種類以上報告されている（Kalmar et al. 2005）。日本人患者数は少ないものの，日本で報告されている C1-INH 遺伝子変異の種類及び分布に関する近年の調査研究から，日本人 HAE 患者の遺伝学的及び臨床的特性は欧米人患者の特性と類似していることが示唆されている（Iwamoto et al. 2012，Yamamoto et al. 2012）。実際に HAE の有病率が欧米諸国で報告されている有病率と同程度であれば，人口に基づくと日本人 HAE 患者は約 2,500 例と推定される。しかしながら，以下に示すように，日本人の HAE 患者数ははるかに少ないという情報がある。2009 年に日本アレルギー学会が 1,389 の医療機関で 5,240 名の医師を対象に実施した調査では，I 型又は II 型の HAE と特定された患者はわずか 52 例であった（Iwamoto et al. 2011）。2012 年に山本らが実施した 1969 年から 2010 年までの文献調査では，132 例の日本人 HAE 患者が特定された（Yamamoto et al. 2012）。また， 2014 年に 387 名の医師を対象に実施された最新の調査では，171 例の日本人 HAE 患者が特定された（Ohsawa et al. 2015）。HAE として特定される患者数は増加しているものの，日本で HAE が過小報告されている理由は，HAE が他の一般的な血管性浮腫と似ていることによる誤診や，疾患の特性が十分に認知されていないことを反映している可能性がある。

C1-INH はセリンプロテアーゼインヒビターの一種であり，主に肝細胞で産生され，標的となるプロテアーゼと複合体を形成することにより“自殺型インヒビター”として作用する。C1-

INH の主な機能は，補体 1（C1）自己活性化の阻害，凝固因子（XIIa，XIIf，Xia）の不活化，及び活性型カリクレインの直接阻害である。生理学的条件下では，C1-INH は，血漿カリクレインと第 XIIa 因子（プレカリクレインを活性型カリクレインに変換する）を不活化する。発作の誘発因子となる事象（一般的に知られている要因は，外傷，ストレス，外科的処置［歯科治療含む］，月経などであるが，誘発因子がはっきりと認識されない場合も多い）が起こると，C1-INH の欠損により，活性型カリクレインが抑制されず，高分子キニノーゲン（HMWK）が分解されブラジキニンの放出が促進される。ブラジキニンは HAE の特徴である血管透過性亢進の原因となる主要な物質である（Bowen et al. 2010）。ブラジキニンは B2 受容体を介して作用を示し，過剰濃度のブラジキニンは血管透過性の亢進，血管拡張，及び内臓平滑筋の収縮を引き起こすことで，HAE の臨床症状の原因となる（Cugno et al. 2003, Fields et al. 1983, Kaplan 2001, Nussberger et al. 1998, Nussberger et al. 2002, Schapira et al. 1982）。HAE の急性発作時，ブラジキニンの血清中濃度は，正常濃度が 0.2 から 7.1 pM であるのに対し，約 50 pM まで上昇する（Cugno et al. 2003）。

臨床的には，身体の様々な部位に予測できない浮腫発作が繰り返し発現し，発作頻度も様々であることが HAE の特性である（Cugno et al. 2003）。性差や民族差は報告されていない。最もよく浮腫発作が発現する部位は皮膚，消化管及び喉頭である。皮膚に発現する浮腫は，外観を損なうものであり，顔面，四肢又は陰部の疼痛を伴い，そう痒を伴わない腫脹が特徴である。腹部発作は，悪心，嘔吐及び下痢を伴うことが多いが，“急性腹症”として呈される極めて重度の疼痛が生じ，誤診や不必要な開腹手術が行われることもある（Agostoni and Cicardi 1992）。喉頭浮腫の発作は比較的稀である（発作の約 1%）が，最も重篤な HAE の発作であり，急速な上気道閉塞を招き，窒息により死に至る場合もある。（Bork et al. 2000b）。HAE の特性は発作が頻発することであり，これは患者にとっての負担となる（Bork et al. 2006a）。予防療法を受けているにもかかわらず，12 カ月以内に発作の再発を経験する患者は多い。発作の症状消失までの時間は，治療しない場合，皮膚の腫脹では 2 日から 5 日，腹部発作では 2 日から 3 日継続する（Agostoni and Cicardi 1992）。

HAE 発作の急性及び長期的管理では，予測できない頻回の医学的処置が必要とされるため，患者個人が負担する費用や医療費関連の支出が大きい。HAE 発作のため，常勤で働くために必要な（身体的）能力の低下を招き，仕事や学校，あるいは余暇活動のための時間が制限されるなどの支障が生じる可能性がある。患者は，HAE がキャリアを進める上で影響を及ぼしている又は教養を深める機会を持つことを妨げていると報告している（Lumry et al. 2010, Wilson et al. 2010）。また，HAE の患者では，一般の人と比べて抑うつ症状が起きる傾向が高く，米国では，平均の 2 倍に近い患者が向精神薬又は抗うつ剤を服用していると報告されている（Lumry et al. 2010)。このため，HAE は患者にとって医療保険で支払われる範囲を超えて直接的な経済的負担が大きく，生活の質に関連した個人的負担も大きい。

HAE の治療法は大きく 3 つ，発作を防ぐための長期予防，待機的外科手術の前の短期予防，及び急性発作の治療に分けることができる。現在，海外では，長期予防の治療には，作用の弱いアンドロゲン（ダナゾール，stanozolol など），トラネキサム酸，及び C1-INH 補充療法が使用さ

れている。作用の弱いアンドロゲンは HAE の発作回数を減らすためには有効であるが，長期間使用すると安全性及び忍容性上の問題がある（Cicardi et al. 2010，Nussberger et al. 2002）。トラネキサム酸の有効性は，作用の弱いアンドロゲンよりも低い。また，頻繁の投与が必要であるため，胃腸症状及び血栓塞栓性イベントのリスクが高まる可能性がある。C1-INH 補充療法は米国で長期予防に対して承認され，欧州でも症例によって長期予防に使用されている。しかし，C1-INH 補充療法には，ウイルス感染及び他の感染病原体への曝露のリスクがある。（Cicardi et al. 2010，Craig et al. 2009）。短期予防にはいくつかのタイプの C1-INH 補充療法が使用されている。急性発作の治療法としては，C1-INH 補充療法，トラネキサム酸，ecallantide，イカチバントが使用されている。C1-INH 補充療法は，急性発作に対して有効であることが実証されているが，静脈内投与であり，新鮮凍結血漿のため医療施設での冷蔵保存が必要であるため，常に簡単に投与を受けられるわけではない。トラネキサム酸は，経口投与であるため簡便ではあるが，有効性は C1-INH 補充療法に比べて低い。カリクレイン阻害薬である Ecallantide は，米国では HAE に対する治療薬として承認されている。Ecallantide は部位にかかわらず急性発作に対して有効であることが示されているが，発現率は低いものの，過敏症反応との関連が認められており，アナフィラキシーを管理するための適切な医学的対応をとった上で医療従事者が投与しなければならない（Cicardi et al. 2010，Dyax Corporation 2009）。イカチバントは，B2 受容体拮抗薬で，成人の HAE の急性発作治療薬として世界中の 40 を超える国と地域で承認されている。医療従事者の指導の下で一度訓練を受けた患者は，HAE の急性発作の症状を認識した際，患者自身による自己投与が可能である。

一方，本邦においては，2010 年に補体研究会（現 日本補体学会）が日本の臨床医を対象に作成した HAE のガイドライン（Horiuchi et al. 2012）によると，一次治療は急性発作の治療である。長期予防は発作が頻発する患者でのみ検討される。HAE の急性発作の治療薬として日本で唯一承認されている薬剤は，静注用のヒト血漿由来 C1-INH 濃縮製剤であるベリナート®である。しかし，日本全国の医師を対象とした調査の結果から，C1-INH 欠損症の患者の急性発作の治療には C1-INH 補充療法の他に，トラネキサム酸やダナゾールも使用されていることが示された。現在の国際的な HAE 治療ガイドライン（Craig et al. 2012）を鑑みると，これらは次善の治療法と考えられている。

以上のように，この，稀で重篤な，生命を脅かすこともある疾患の急性発作には限られた治療法しかないため，イカチバントはこのアンメットメディカルニーズを満たすことができる可能性がある。

2.5.1.2　HAE に対するイカチバント開発の科学的根拠

2.5.1.1 項に記載したとおり，C1-INH の機能の 1 つはカリクレインを不活化することである。C1-INH の欠損又は機能異常により，カリクレインの血清中濃度が上昇する。カリクレインは HMWK からのブラジキニン産生を担う主要な酵素である。また，プレカリクレインを活性型カリクレインに変換する第 XIIa 因子も C1-INH により不活化される。

ブラジキニンは，主に血管透過性の亢進，血管拡張，内臓平滑筋の収縮を直接引き起こすことで，血管性浮腫の臨床症状の原因となる（Nussberger et al. 2002）。発作の誘発因子となる事象が起こると，C1-INH の欠損により，ブラジキニンの放出が促進され，その結果血管透過性が亢進する。その後，細胞間隙に体液が漏出し，そう痒を伴わない浮腫が生じる。HMWK が枯渇しブラジキニンが分解されると HAE の症状は鎮静化し始め，最終的に体液がリンパ系に再吸収される。このように，HAE の臨床症状は浮腫及び疼痛の急速な進行によるものであり，数時間後にピークに達し，その後時間と共に徐々におさまるが，発作の様々な症状は異なる経時変化を示す。

イカチバントは強力かつ特異的な B2 受容体拮抗薬である。ブラジキニンと類似した構造を有する合成デカペプチドであり，検討したヒトを含むすべての種で，B2 受容体に対してブラジキニンそのものと同一の親和性を有する（Knolle et al. 1992）。イカチバントは B2 受容体に極めて特異的であり，*in vitro* 及び *in vivo* における高い力価を特徴とし，皮下投与による全身投与を可能にする十分な生物学的半減期を有する（Hock et al. 1991，Wirth et al. 1991）。イカチバント 30 mg を単回皮下投与した場合，ヒトの B2 受容体に対するイカチバントの薬力学的効果の持続時間は約 6 時間から 12 時間である。HAE の急性発作治療の主な標的は，カリクレイン-キニン系の調節及びブラジキニンの産生又は薬理学的作用の阻害である。B2 受容体拮抗薬を用いたブラジキニン作用の阻害は，HAE の臨床症状に対する治療戦略であり，HAE 患者における血管性浮腫の急性発作の治療にイカチバントを利用することの論理的根拠となる（Davis 2008）。

以上より，イカチバントは HAE の急性発作のメカニズムに対する論理的・科学的な根拠を有しており，HAE の急性発作に対する治療法として期待される。

2.5.1.3　HAE の臨床試験で使用された製剤の概要

イカチバントは，B2 受容体の特異的かつ選択的な競合的拮抗薬として開発された，5 つの非たん白質性アミノ酸を含むブラジキニンと類似した構造を有する合成デカペプチドである。

本製品は，原薬であるイカチバント酢酸塩に，塩化ナトリウム，酢酸，水酸化ナトリウム及び注射用水を加え，滅菌済等張化酢酸塩緩衝液として調製された（pH 5.5±0.3）。保存料は含まれていない。本製品は，1 mL 中にイカチバント（遊離塩基）として 10 mg 含有する液剤 3 mL をプレフィルドシリンジに充填した製剤として提供される。

小児を対象とした試験（HGT-FIR-086）を除くすべての第 III 相臨床試験では，HAE の急性発作に対してイカチバント 30 mg を皮下投与した。なお，HGT-FIR-086 試験では 0.4 mg/kg（最高 30 mg）を皮下投与した。

2.5.1.4　イカチバントの臨床開発プログラム

2.5.1.4.1　臨床試験の概要

HAE の急性発作治療におけるイカチバントの有効性，安全性，薬物動態（PK），及び薬力学（PD）等を検討したすべての臨床試験の一覧を表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1　　イカチバント静脈内投与及び皮下投与の臨床試験一覧

試験の相	投与経路	海外試験		国内試験	
		試験番号	試験の課題	試験番号	試験の課題
第 I 相	静脈内	JE049-9101	点滴静注により HOE 140（イカチバント）を漸増投与したときの安全性及び忍容性の検討		
		JE049-9103	点滴静注により HOE 140（イカチバント）を漸増投与したときの安全性及び忍容性の検討		
		JE049-9106	静脈内ローディング投与及び 4 時間点滴静注により HOE 140（イカチバント）を投与したときの安全性，忍容性，及び薬物動態を検討するパイロット試験		
		JE049-1001	イカチバントを単回及び反復点滴静注したときの腎機能，安全性及び忍容性，薬物動態及び薬力学プロファイルの検討		
		JE049-1101	健康男性被験者を対象とし，イカチバントを様々な速度で単回点滴静注したときの安全性，忍容性，及び薬物動態を探索する無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験		
		JE049-1102 [a]	健康被験者を対象としたイカチバントの単回皮下投与と単回点滴静注の忍容性及び絶対バイオアベイラビリティの比較		
	皮下	JE049-1102 [a]	健康被験者を対象としたイカチバントの単回皮下投与と単回点滴静注の忍容性及び絶対バイオアベイラビリティの比較		
		JE049-1103	健康な若年及び高齢の男性及び女性被験者にイカチバントの単回皮下投与を数回行ったときの薬物動態，安全性（QTc の解析を含む）及び忍容性を探索する無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験		
		HGT-FIR-061	健康成人被験者を対象とした QT 及び QTc 間隔に対するイカチバントの影響を検討する無作為化，プラセボ対照，実薬対照，クロスオーバー試験		

試験の相	投与経路	海外試験		国内試験	
		試験番号	試験の課題	試験番号	試験の課題
第 I 相	皮下	HGT-FIR-062	男性及び閉経前女性の健康な成人被験者を対象とした血清生殖ホルモン値及び精液に対するイカチバントの影響を評価する二重盲検，無作為化，プラセボ対照，単一施設試験		
		HGT-FIR-065	健康な成人男女被験者を対象とし，イカチバントを反復皮下投与したときの薬物動態及び安全性を検討する非盲検，単一施設，第 I 相臨床試験		
		SHP-FIR-101 [a]	日本人健康被験者を対象とし，イカチバントを単回皮下投与したときの薬物動態，安全性，及び忍容性を検討する非盲検，単群試験		
第 II 相	静脈内	JE049-2001	肝硬変患者を対象とし，イカチバントを反復点滴静注したときの安全性，忍容性，薬物動態，及び薬力学プロファイルの検討		
		JE049-2002	難治性腹水症を伴う肝硬変患者（肝腎症候群の合併あり又はなし）を対象とし，イカチバントを反復点滴静注したときの臨床効果を検討する安全性，忍容性，及び Proof-of-Concept 試験		
		JE049-2101 [b]	遺伝性血管性浮腫患者を対象とし，様々な速度で点滴静注したとき及び種々の用量を皮下投与したときのイカチバントの有効性及び安全性を検討する Proof-of-Concept 試験		
		JE049-9107	術後疼痛治療に対する HOE140（イカチバント）の有効性及び忍容性を検討する無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験		
	皮下	JE049-2101 [a]	遺伝性血管性浮腫患者を対象とし，様々な速度で点滴静注したとき，及び種々の用量を皮下投与したときのイカチバントの有効性及び安全性を検討する Proof-of-Concept 試験		
第 III 相	皮下	JE049-2102	遺伝性血管性浮腫の治療に対するイカチバント皮下投与とトラネキサム酸経口投与を比較する無作為化，二重盲検，比較対照，並行群間，多施設共同試験		

試験の相	投与経路	海外試験		国内試験	
		試験番号	試験の課題	試験番号	試験の課題
第 III 相	皮下	JE049-2103	遺伝性血管性浮腫の治療に対するイカチバント皮下投与の無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験		
		HGT-FIR-054	遺伝性血管性浮腫の急性発作を発現した患者を対象とするイカチバント皮下投与の無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験		
第 III 相 上記以外	皮下	JE049-3101	遺伝性血管性浮腫の急性発作治療におけるイカチバント自己皮下投与の安全性，局所忍容性，利便性，及び有効性を検討する非盲検多施設共同試験	SHP-FIR-301[c]	遺伝性血管性浮腫の急性発作を発現した日本人患者を対象としたイカチバントの非盲検試験
		HGT-FIR-096	成人における ACE 阻害薬誘発性血管性浮腫治療に対するイカチバントの安全性及び有効性を検討する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験		
		HGT-FIR-086	小児及び青年の遺伝性血管性浮腫患者を対象とし，イカチバントを単回皮下投与したときの薬物動態，忍容性及び安全性を検討する多施設，非盲検，非無作為化試験		

略語： QT/QTc＝QT 間隔/補正 QT 間隔

[a] 本試験は米国の試験施設で実施された。日本で生まれ，海外居住期間が 10 年以内，両親並びに母方及び父方の祖父母がいずれも日本人である被験者を本試験に組入れた。

[b] 本試験には静脈内及び皮下投与の両方が含まれる。

[c] 本試験は日本における多施設共同試験として実施された。日本で生まれ，両親並びに母方及び父方の祖父母がいずれも日本人である患者を本試験に組入れた。

イカチバントは，当初（19[redacted]）HOE 140 のコード番号で Hoechst 社（現 Sanofi 社）が臨床開発を進めていた。ヒトを対象とした初期の試験では，アレルギー性鼻炎，気管支喘息及び変形性関節症の関節痛などの治療薬として鼻腔内，吸入及び関節内投与の開発を進めた。また，術後疼痛治療薬としての開発を進めるために，健康被験者を対象とした一連の臨床薬理試験において静脈内投与による PK について検討した（JE049-9101，JE049-9103，JE049-9106）。

[redacted]年に Jerini 社がイカチバントの開発を継続し，本化合物は JE049 とコードされた。当初の適応症は肝硬変による難治性腹水症及び HAE であった。健康被験者に対するイカチバントの様々な用量及び投与法を検討するための最初の第 I 相臨床試験（JE049-1001）を実施した。肝硬変患者を対象とした試験（JE049-2001）及び難治性腹水症を伴う肝硬変患者を対象とした試験（JE049-2002）も実施した。これらの試験結果は，肝障害及び腎障害を有する患者に対するイカチバントの安全性及び PK を裏付けるものであった。

HAE に対する治療薬としての開発を検討した最初の試験は，健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験（JE049-1101）であり，この試験では予定治療用量における様々な点滴時間の検討を行った。HAE 患者を対象とした最初の試験は，イカチバントの静脈内投与及び皮下投与の有効性及び安全性を探索的に検討するための非盲検第 IIa 相 Proof-of-Concept 試験（JE049-2101）であった。その後，患者がより受け入れやすく，院外環境でも投与が可能な皮下投与製剤の開発に切り替えた。このため，皮下投与の絶対バイオアベイラビリティを検討することを目的とした第 I 相臨床試験（JE049-1102）を実施した。本試験の結果，皮下投与における高いバイオアベイラビリティが認められた。皮下投与における PK に対する年齢及び性別の影響を検討するために健康な若年（18–45 歳）及び高齢（65 歳超）の男女被験者を対象とした第 I 相臨床試験（JE049-1103）を実施した。Shire 社にイカチバントの開発権が譲渡された後，皮下投与における PK に対する性別の影響を検討するため更に 2 つの第 I 相臨床試験（HGT-FIR-065，HGT-FIR-061）を実施した。また，イカチバントの PK プロファイルについての併合解析（JE049-5118，JE049-5119，JE049-5120）を行った。更に，いくつかの試験では健康被験者及び HAE 患者におけるイカチバントの免疫原性を評価した（JE049-1103B，JE049-5116）。

HAE の急性発作の治療におけるイカチバント皮下投与の有効性及び安全性は，HAE 患者を対象とした第 III 相比較対照試験 3 試験（JE049-2102，JE049-2103，HGT-FIR-054）で検証した。

急性 HAE 発作時に自己投与（皮下）した際の安全性，局所忍容性，利便性及び有効性は，非盲検第 IIIb 相臨床試験（JE049-3101）で検討した。

日本におけるイカチバントの製造販売承認申請のため，日本人を対象とした第 I 相（SHP-FIR-101）及び第 III 相臨床試験（SHP-FIR-301）を実施した。SHP-FIR-101 試験では米国在住の日本人健康被験者 12 例における単回皮下投与の PK，安全性及び忍容性について検討し，SHP-FIR-301 試験では，日本在住の日本人 HAE 患者 8 例の急性発作に対する有効性，PK 及び安全性について検討した。

現在，小児 HAE 患者に対する非盲検試験（HGT-FIR-086）が進行中である。[redacted] 年[redacted]までに 32 例の被験者にイカチバントを単回皮下投与し，PK，安全性及び有効性を評価する初期治療期間が完了し，現在反復投与の評価が継続している。

HAE の急性発作に対するイカチバント皮下投与の裏付けとなるすべての臨床試験，解析報告書等を「5.2 全臨床試験一覧表」に示す。本申請資料に含まれる臨床データパッケージの各試験の概要は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。臨床的有効性及び臨床的安全性の要約は，「2.7.3 臨床的有効性」及び「2.7.4 臨床的安全性」にそれぞれ示す。

日本における製造販売承認申請のための臨床データパッケージを表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2　　臨床データパッケージ

試験の相	国内試験（試験番号）	海外試験（試験番号）	投与経路	データの内容	資料の種類
第 I 相		SHP-FIR-101	皮下	PK，安全性	評価資料
		JE049-9101	静脈内	PK	参考資料
		JE049-9103	静脈内	PK	参考資料
		JE049-9106	静脈内	PK	参考資料
		JE049-1001	静脈内	PK，PD	参考資料
		JE049-1101	静脈内	PK	参考資料
		JE049-1102	皮下，静脈内	PK	参考資料
		JE049-1103	皮下	PK，PD	参考資料
		HGT-FIR-061	皮下	PK，PD	評価資料
		HGT-FIR-062	皮下	PK	参考資料
		HGT-FIR-065	皮下	PK	参考資料
第 II 相		JE049-2001	静脈内	PK，PD，安全性	参考資料
		JE049-2002	静脈内	PK，PD，安全性	参考資料
		JE049-2101	皮下，静脈内	有効性，PK，PD	参考資料
第 III 相	SHP-FIR-301		皮下	有効性，安全性，PK	評価資料
		HGT-FIR-054	皮下	有効性，安全性	評価資料
		JE049-2102	皮下	有効性，安全性	評価資料
		JE049-2103	皮下	有効性，安全性	評価資料
		JE049-3101	皮下	有効性，安全性	評価資料
		HGT-FIR-086	皮下	有効性，安全性，PK	参考資料

2.5.1.4.2 承認状況

イカチバント（Firazyr®）は，成人の HAE の急性発作治療薬として 2008 年 7 月に欧州連合（EU）で最初に承認され，2011 年 2 月には欧州委員会が自己投与の使用を承認した。その後，

2011 年 8 月には米国で自己投与による使用を含め承認された。現在，イカチバントは成人の HAE の急性発作治療薬として，世界中の 40 を超える国と地域で承認されている。

2.5.1.4.3 臨床試験実施の手順

すべての臨床試験は，日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（ICH）医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）ガイドラインに従って実施された。これらのガイドラインの遵守は，ヘルシンキ宣言に基づく臨床原則にも従っている。すべての治験実施計画書，改訂，同意説明文及び同意書の書式，並びにその他の承認に必要な情報は，国，地方及び/又は治験実施医療機関の独立倫理委員会（IEC）又は治験審査委員会（IRB）により承認された。治験総括報告書（CSR）は，ICH E3 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインに従って作成された。

2.5.1.5 規制ガイドライン，対面助言の要約

HAE の急性発作に対する治療薬の開発に関する特定の規制ガイドラインはない。

臨床開発中に欧州医薬品庁（EMA）及び米国食品医薬品局（FDA）と実施した面談で，申請者は規制当局の助言を求めた。規制当局からの主な指摘事項は，主要評価項目及び副次評価項目の選択，イカチバントの免疫原性の可能性の検討，QT/補正 QT（QTc）間隔の評価，及び HAE の臨床症状の評価尺度としてのビジュアルアナログスケール（VAS）のバリデーションに関連するものであった。QT/QTc 間隔に対する影響の評価に関する FDA の要求に対しては，HGT-FIR-061 試験を実施することで対処した。

国内における臨床試験を開始するにあたり [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品医療機器総合機構（機構）と対面助言を行った。機構からの主な指摘は以下の通りであった。

- [redacted]，海外で実施された HGT-FIR-061 試験（QTc 試験）については，“評価資料”として提出する必要があり，承認申請時においては，[redacted]
- [redacted]
- [redacted]

その後，国内第 III 相試験に 18 歳未満の患者を組入れる可能性について [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に事後面談を行った。申請者は，小児用の低用量の投与が可能な市販のプレフィルドシリンジが存在しない状況を踏まえ，12 歳から 18 歳の体重 50 kg 以上の小児患者を組入れることを提案したが，結果的に，国内第Ⅲ相試験への小児患者の組入れは実施しなかった。

機構との意見交換に関するすべての資料は，「1.13 その他の資料」に含まれる。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

HAE 患者を対象とした臨床試験で使用されたすべてのイカチバント静脈内投与製剤及び皮下投与製剤には，原薬であるイカチバント酢酸塩に，塩化ナトリウム，酢酸，水酸化ナトリウム及び注射用水を加え，滅菌済等張化酢酸塩緩衝液として調製されたイカチバント溶液製剤を使用した。原薬及び製剤に関して，静脈内投与と皮下投与という異なる投与経路を用いて実施した臨床試験，又は静脈内投与製剤と皮下投与製剤を比較した臨床試験の結果の解釈に影響を与えるような質的組成的な違いはなかった（2.7.1.1 項）。

皮下投与と静脈内投与の絶対バイオアベイラビリティを評価するために実施した無作為化，非盲検，クロスオーバー試験（JE049-1102）の結果は 2.7.1.2.1 項に要約する。本試験のパート 1 では，40 mg/mL の濃度の皮下投与により注射部位反応の発現の可能性が高まることが示された。このため，パート 2 では，皮下投与 0.4 mg/kg（10 mg/mL）及び 0.4 mg/kg（20 mg/mL），並びに静脈内投与（30 分）0.4 mg/kg（1 mg/mL）について検討した。予測された通り，静脈内投与後の最高血漿中濃度（C_{max}）は皮下投与に比べて 2 倍高かった。しかし，静脈内投与時と皮下投与時の血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）に差はみられなかった。予定されている市販用製剤である 10 mg/mL 皮下投与製剤のバイオアベイラビリティは静脈内投与製剤と比較して約 97%であった。変動係数（CV%）に基づいて算出した 10 mg/mL 皮下投与製剤における個体間のばらつき（C_{max} 及び AUC の CV%はそれぞれ約 25%及び 20%）は，20 mg/mL 皮下投与製剤及び静脈内投与製剤と同程度であった。以上より，10 mg/mL 皮下投与製剤を主要な第 III 相臨床試験に用いることとした。なお，本申請資料に示したすべての臨床試験では，静脈内投与製剤と皮下投与製剤を使用した。

申請用法は皮下投与のため，バイオアベイラビリティに対する食事の影響の検討は不要と判断した。また，第 I 相から第 III 相臨床試験まで単一の皮下投与製剤を使用したため，バイオアベイラビリティ比較試験又は生物学的同等性試験は不要と判断した。

更に，予定されている市販用製剤は皮下投与用溶液であるため，*in vitro* 溶解試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

イカチバントの PK 及び PD に関するデータは，静脈内投与を検討した初期の 3 試験（JE049-9101，JE049-9103，JE049-9106），健康被験者を対象とした 6 試験（JE049-1001，JE049-1101，JE049-1102，JE049-1103，HGT-FIR-061，HGT-FIR-065），成人 HAE 患者を対象とした 1 試験（JE049-2101），及び小児 HAE 患者を対象とした 1 試験（HGT-FIR-086）から取得した。また，肝障害又は腎障害を有する患者におけるイカチバントの PK について 2 試験（JE049-2001，JE049-2002）で検討した。更に，日本人におけるイカチバントの PK について 2 試験（SHP-FIR-101，SHP-FIR-301）で検討した。各試験の結果は 2.7.2.2.4 項に要約する。

2.5.3.1 薬物の代謝及び排泄

イカチバントの代謝については，種々の *in vitro* モデル（JE049-0317，JE049-0318，JE049-0319，JE049-0320）を用いて幅広く検討した。これらの試験結果の要約を 2.6.4.5 項及び 2.7.2.2.2 項に示す。

イカチバントはほとんどが 2 つの不活性代謝物 M1 及び M2 に代謝され，その代謝は，ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）非依存性のたん白分解酵素を介するものであり，チトクローム 450（CYP450）を介したものではないと推測された。

未変化体として尿中排泄される割合は，ヒトではわずか約 5%であった（JE049-9103，JE049-1001）。両代謝物の尿中回収率が高いことを考慮すると（最大 90%超），アミノ酸プールにイカチバント由来のペプチド及びアミノ酸が入り込むことは理論上ないと考えられる。

2.5.3.2 たん白結合及び薬物相互作用

In vitro においてイカチバントのヒト血清たん白への結合率が低い（44%）ことが示された（JE049-0310）。また，イカチバント又はその代謝物に結合するたん白の種類に関する情報は得られていない。

In vitro 試験においてヒト CYP450 アイソザイムに対する作用を検討した結果，イカチバントは CYP450 アイソザイムを阻害又は誘導しないことが示された（JE049-0330，JE049-0331）。これらの試験結果の要約を 2.6.4.7 項に示す。以上より，イカチバントによる薬物相互作用の可能性は低いと考えられたため，臨床開発プログラムではヒトを対象とする薬物相互作用試験の実施は不要と判断した。

アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬によるブラジキニンの分解抑制は，ブラジキニンの濃度上昇につながるが，この分解抑制が ACE 阻害薬の降圧効果に寄与している可能性がある。イカチバントは B2 受容体拮抗薬として作用することから，理論上薬力学的相互作用が生じる可能性があり，この結果，ACE 阻害薬の降圧作用を低下させる可能性があることから、これまでに実施した臨床試験では ACE 阻害薬を服用中の被験者は対象から除外した。しかし，イカチバ

ントのように速やかに排泄される薬剤を長期にわたり間欠投与しても ACE 阻害薬の長期の降圧作用に大きく影響する可能性は低いと考えられる。また，ACE 阻害薬にはブラジキニン介在性の血管浮腫を引き起こす又は悪化させる可能性があることから，ACE 阻害薬を HAE 患者に投与することは一般に禁忌とされる。

2.5.3.3 分析方法

臨床開発の過程において，未変化体（イカチバント）並びにその代謝物 M1 及び M2 の血漿中及び尿中濃度測定に用いる生体試料分析法の改良がなされた。

Hoechst 社が行った初期の試験（JE049-9101，JE049-9103）では，[redacted]（ドイツ）で開発されたラジオイムノアッセイ（RIA）法を用いて臨床検体中のイカチバントを測定した。この分析法はバリデートされておらず，イカチバントの検出限界は，血漿中では 1 ng/mL，尿中では 5 ng/mL であった。JE049-9106 試験では RIA 法が改良され，バリデートされた。バリデーション済の分析法によるイカチバントの検出限界は 0.2 ng/mL であり，M1 との交差反応は極めて低かった（1%未満）。

イカチバント，M1 及び M2 を測定する新しい分析法が[redacted]（スイス）で開発された。この分析法は，バリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法であり，JE049-1001 試験及び JE049-2001 試験で使用した。

その後，[redacted]（ドイツ）で開発された別の LC-MS/MS 法を，JE049-1101 試験，JE049-1102 試験，JE049-2101 試験，及び JE049-2002 試験で使用した。JE049-1103 試験では，イカチバントのみを分析するために本分析法が改変され，再度バリデートされた。この分析法は M1 又は M2 を検出できないことから，これら代謝物に関するバリデーションは実施しなかった。

FDA のガイダンス（Guidance for Industry［Bioanalytical Method Validation, 2001 年 5 月］）に準拠するため，レトロスペクティブに定量下限（LLOQ）を改訂した。改訂された LLOQ 値は，JE049-1001 試験，JE049-1101 試験，JE049-1102 試験，及び JE049-1103 試験のデータを用いた併合 PK 解析（JE049-5118），並びに JE049-2001 試験，JE049-2002 試験，及び JE049-2102 試験のデータを用いたポピュレーション PK 解析（JE049-5119）に適用された。LLOQ の変化はわずかであり，PK 結果に大きな変化はなかった。このため，個々の CSR で報告されたデータの再算出は実施しなかった。

上述した問題に対処するため，Shire 社は新しい分析法の開発を開始した。[redacted]；米国）で新たに開発されバリデートされた LC-MS/MS 法を，HGT-FIR-061 試験，HGT-FIR-065 試験及びその後に PK を検討した臨床試験で使用した。

HGT-FIR-061 試験及び HGT-FIR-065 試験において，この LC-MS/MS 法を用いて得られた PK パラメータの推定値（平均）と，[redacted]及び[redacted]で開発

された LC-MS/MS 法を用いて過去に得られた推定値を比較解析した結果（JE049-5118），全般的に同程度であることが判明した。したがって，イカチバントの PK プロファイルに対する総合的な理解はそれ以前の報告と変わっていない。

2.5.3.4 薬物動態

各試験の要約，及びイカチバントの PK に影響を与える因子に関する検討を以下に記載する。各試験の詳細については 2.7.2.2.4 項及び 2.7.2.3.2 項に示す。

2.5.3.4.1 JE049-9101 試験，JE049-9103 試験，JE049-9106 試験

これら 3 試験は健康被験者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験であった。イカチバントを一定速度（0.5–200 µg//kg/h）で点滴静注した結果，C_{max} 及び AUC はおおむね用量に比例して増加した。イカチバントのクリアランス（CL）は，NADPH 非依存性たん白分解酵素（非 CYP450）を介する代謝によるものが大部分を占め，未変化体として尿中排泄された割合は 5%未満であった。イカチバントの消失は多相性であり，消失半減期（$t_{1/2}$）はほとんどが約 1 時間であった。

2.5.3.4.2 JE049-1001 試験，JE049-1101 試験，JE049-1102 試験，JE049-1103 試験

これらの試験は健康被験者を対象として，イカチバントの静脈内投与（E049 1001，JE049-1101）及び皮下投与（JE049 1102，JE049 1103）について探索する臨床薬理試験であった。

JE049-1001 試験では，イカチバントの様々な用量（0.005–3.2 mg/kg）及び静脈内投与法（1–24 時間点滴静注，1 時間点滴静注×3 回/日）について検討した。イカチバントの血漿中 PK プロファイルは最高用量 3.2 mg/kg の 1 時間点滴静注までおおむね線形性を示した。

JE049-1101 試験では，イカチバント 0.4 mg/kg 静脈内投与の様々な点滴時間（60, 30 及び 15 分点滴静注）について検討した。C_{max} と点滴時間との間には逆相関がみられた。$t_{1/2}$ の平均値は点滴時間に関係なく約 1.5 時間であった。

JE049-1102 試験では，イカチバントの単回皮下投与と単回静脈内投与の絶対バイオアベイラビリティを比較した。静脈内投与と比較した 10 mg/mL 皮下投与の絶対バイオアベイラビリティは 97.2%であった。

JE049-1103 試験では，イカチバントの反復皮下投与について検討した。投与 1 日目に 30 mg を 3 回皮下投与し，8 日目及び 15 日目に 30 mg の単回投与を繰り返したとき，イカチバントの蓄積はみられなかった。また，本試験では，若年（18–45 歳）の男性 8 例及び女性 8 例から成る 2 群（それぞれ第 I 群及び第 II 群，1 群当たり実薬 6 例及びプラセボ 2 例），並びに高齢（65 歳超）の男性 8 例及び女性 8 例から成る 2 群（それぞれ第 III 群及び第 IV 群，1 群当たり実薬 6 例及びプラセボ 2 例）を対象として，イカチバントの PK に及ぼす年齢と性別の影響を検討した。血漿

中濃度は男性に比べて女性で高く，若年男性と比べて高齢女性の C_{max} は約 2.5 倍，AUC は約 4 倍であった。若年女性の曝露量は若年男性より高く，高齢女性の曝露量は若年女性より高かった。また，CL にも差がみられ，CL が最も高いのは若年男性であり，次に若年女性と高齢男性が同程度，高齢女性が最も低いことが示された。定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）は，若年女性及び高齢女性に比べて若年男性及び高齢男性で高かった。

2.5.3.4.3 JE049-2001 試験，JE049-2002 試験

これら 2 試験では，肝障害及び腎障害を有する患者を対象にイカチバントの PK を検討した。肝硬変患者における未変化体（イカチバント），M1 及び M2 の PK パラメータは健康被験者と同程度であった。難治性腹水症を伴う肝硬変患者（肝腎症候群の合併あり又はなし）におけるイカチバント及び M2 の PK パラメータとイカチバントの用量にほぼ線形性の関係がみられた。また，中等度の腎障害を伴う被験者の結果は，軽度腎障害又は腎障害を伴わない被験者の結果と同程度であった。これらのデータから，軽度から中等度の腎障害又は肝障害を有する患者に対し，イカチバントの臨床予定用量 30 mg の用量調節は必要ないことが示された。

2.5.3.4.4 JE049-2101 試験

本試験では，HAE 患者に対するイカチバントの複数の静脈内投与用量/点滴速度及び皮下投与用量における PK プロファイルを検討した。静脈内投与群は，第 I 群（0.4 mg/kg，2 時間点滴），第 II 群（0.4 mg/kg，30 分点滴）及び第 III 群（0.8 mg/kg，30 分点滴）の 3 群，皮下投与群は，第 IV 群（30 mg）及び第 V 群（45 mg）の 2 群であった。イカチバントの C_{max} は最高の静脈内投与用量である第 III 群で最も高かった。45 mg 皮下投与の第 V 群の定量下限以上の濃度が最後に測定された時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{0-t}）は静脈内投与の第 III 群と同程度であったが，第 IV 群（30 mg 皮下投与）の AUC_{0-t} は第 V 群（45 mg 皮下投与）のおよそ 1/2 であった。また，本試験には，30 mg 及び 45 mg 皮下投与群それぞれに男性 2 例，女性 2 例を組入れた（計 8 例）。PK 解析においては男女を区別していないが，C_{max} 及び AUC の平均値は JE049-1103 試験の若年女性でみられた値と同程度であった。

2.5.3.4.5 HGT-FIR-061 試験

本試験は，健康な男女被験者を対象とし，イカチバント 30 mg 及び 90 mg を単回皮下投与した際の PK 及び QT/QTc 間隔について検討する無作為化，プラセボ対照，実薬対照，クロスオーバー試験であった。30 mg 及び 90 mg の単回皮下投与によりイカチバントの C_{max}，AUC_{0-t}，及び無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の平均値にはおおむね用量に比例した増加がみられた。最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は両用量とも 0.75 時間前後であり，$t_{1/2}$ の平均値は 90 mg 投与（2.00 時間）の方が 30 mg 投与（1.48 時間）より多少長かった。

2.5.3.4.6 HGT-FIR-065 試験

本試験は，健康な男女被験者を対象とし，イカチバント 30 mg を 6 時間間隔で 3 回皮下投与した際の PK プロファイルを明らかにするために実施した。30 mg を 6 時間間隔で 3 回皮下投与した際の血漿中濃度の平均値には，3 回の投与間で多少のばらつきがみられたが，総曝露量（C_{max} 及び 6 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積［AUC_{0-6}］の平均値を基に測定）は 3 回の投与間で同程度であり，蓄積性がないことが示された。投与間隔の 6 時間は，$t_{1/2}$ の平均値（1.06–1.16 時間）の実質 6 倍であるためと推測された。

2.5.3.4.7 SHP-FIR-101 試験，SHP-FIR-301 試験

SHP-FIR-101 試験では，日本人健康被験者を対象にイカチバントの PK を検討した。SHP-FIR-301 試験では，日本人 HAE 患者を対象にイカチバントの PK を検討した。結果については，2.5.3.5 項に別途記載する。

2.5.3.4.8 性別及び年齢等の PK に及ぼす影響の検討

JE049-1103 試験で認められた男女差及び若年者と高齢者の差については，体重又は体格指数（BMI）の差では十分に説明することが困難であった（JE049-5107）。

JE049-1001 試験，JE049-1101 試験，JE049-1102 試験，JE049-1103 試験，E049-2001 試験，E049-2002 試験，及び JE049-2101 試験の男性計 98 例及び女性計 42 例（年齢：19–82 歳）の 210 回の投与から得られた血漿中濃度–時間データに基づきポピュレーション PK 解析（JE049-5120）を実施した。その結果，CL に関して，わずかではあるが統計学的に有意な年齢の影響が示された。ただし，その影響の程度は，既に知られている腎機能に対する年齢の影響と同程度であった。一方，性別は CL の有意な共変量ではなく，体重で補正した CL 値に性差はみられなかった。なお， HAE 患者を対象とした臨床試験において，イカチバントの安全性と有効性が示されており，幅広い年齢（19–83 歳）における男性患者と女性患者の間で安全性又は有効性に明らかな差は認められていない。

イカチバントの PK と，年齢，性別，体重，及びその他の人口統計学的変数との関係を更に探索的に検討するため，HGT-FIR-061 試験及び HGT-FIR-065 試験から集積した単回投与の PK データを用いて併合解析を行った（5.3.5.3 項，Post-hoc PK Analysis Report*:* “Analysis of the Effect of demographic variables on the Pharmacokinetics of Icatibant after Subcutaneous Administration”）。両試験における被験者の年齢は 18 歳から 50 歳であった。この年齢範囲内では，見かけのクリアランス（CL/F）又は $t_{1/2}$ に統計学的に有意な増加又は減少の傾向はみられなかった。年齢の上昇に伴い Vss/F にそれ程大きくはないものの統計学的に有意な増加がみられたが，個別のパラメータ推定値間に顕著なばらつきがあることを考慮すると，臨床においてこれらの差が重要になる可能性は低いと推測される。両試験では 18 歳から 50 歳の年齢範囲において半減期に何らかの傾向はみられなかったが，これは，CL 及び分布容積（Vd）に全体的な年齢依存性のないことと一致する。

両試験における被験者の体重は 46.6 kg から 102.2 kg あった。CL/F，終末相に基づく見かけの分布容積（V_z/F）及び V_{ss}/F と，体重との間に有意な正の相関がみられ，体重の増加に伴って CL 及び Vd が増加することが示された。CL や Vd といった PK パラメータに見かけ上性差が観察された場合，これらの PK パラメータを体重で補正することでその影響の多くは消失する。すなわち，見かけの性差は，男女の体重差に主な原因がある。これらの試験では，男性の平均体重が女性の平均体重を大きく上回っていたことから，体重補正していない場合，見かけ上性差が存在することは理解可能である（例えば，HGT-FIR-061 試験及び HGT-FIR-065 試験における平均体重は，男性 79 ± 11 kg，女性 65 ± 9 kg）。PK パラメータ推定値の全体的なばらつきを考慮すると，これらの差は臨床的に意味のある差ではないと推測される。

2.5.3.5 ポピュレーション PK 解析

日本人 HAE 患者における HAE の急性発作の治療のためのイカチバント皮下投与の推奨用量を裏付けるために，ポピュレーション PK 解析及び曝露量–反応解析を実施した（2.7.2.3.3.項，2.7.2.3.4.項，2.7.2.3.5.項）。

豊富な PK 濃度データを用いたポピュレーション PK モデリングは，健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験 5 試験（HGT-FIR-061，HGT-FIR-065，JE049-1102，JE049-1103，SHP-FIR-101：N=157），成人 HAE 患者を対象とした第 IIa 相臨床試験 1 試験（JE049-2101：N=8），小児 HAE 患者を対象とした第 III 相臨床試験 1 試験（HGT-FIR-086,：N=31），及び日本人 HAE 患者を対象とした第 III 相臨床試験 1 試験（SHP-FIR-301：N=8）の PK データに基づいて実施した。

上記 8 つの臨床試験データを用いたポピュレーション PK 解析の結果，イカチバントのクリアランスは体重に関連することが示唆された。年齢による影響は体重補正によりわずかになり，性別による影響は認められなくなった。日本人を含めた人種による影響はみられなかった。また，健康被験者及び HAE 患者における違いもみられなかった。米国在住の日本人健康被験者（SHP-FIR-101）と非日本人健康被験者及び非日本人 HAE 患者おける曝露量は類似していた。一方，日本人 HAE 患者（SHP-FIR-301）における曝露量は，スパースサンプリング法を用いたこともあり，米国在住の日本人健康被験者，非日本人健康被験者及び非日本人 HAE 患者と比べて低いことが示されたが，曝露量が低いことは，HAE 発作に対するイカチバントの安全性，忍容性及び有効性に影響を与えなかった。

有効性を検討した第 III 相比較対照試験 3 試験全体では，HAE 発作の約 90%がイカチバント 30 mg 単回皮下投与により治療可能であった。臨床症状を十分にコントロールするために 2 回目以降の投与を必要とした発作は 10%程度であった（社内資料）。日本人成人 HAE 患者を対象とした試験では 2 回目以降の投与を必要とした発作はなかった。有効性の主要評価項目である症状緩和までの時間（TOSR）は，いずれの年齢，性別，人種，及び体重においてもおおむね類似していた。同様に，HAE 発作に対して 2 回目以降の投与を必要とした被験者と単回投与で症状緩和の得られた被験者における人口統計学的特性も類似していた。

これらのデータを総合すると，HAE 急性発作の治療に提案されているイカチバントの用量（30 mg 皮下投与）を人種によって調節する必要がないことが裏付けられた。また，日本人 HAE 患者を対象とした第 III 相試験（SHP-FIR-301）の結果から，イカチバント 30 mg 単回皮下投与は，非日本人 HAE 患者と同等に日本人 HAE 患者においても有効であることが示された。

日本人 HAE 患者では暴露量が低かったものの，投与後 5 時間以内にすべての被験者で症状の寛解が認められたことから，暴露量が低いことはイカチバントの効果に影響を与えないことが示された。この結果は，日本人成人 HAE 患者における暴露量は非日本人成人 HAE 患者に比べて低いものの，イカチバント 30 mg 単回皮下投与が日本人 HAE 患者における HAE 発作を治療する上で適切であることを示すものである。

以上より，日本人 HAE 患者の発作に対するイカチバント 30 mg 皮下投与は安全で有効な治療法であると結論できる。

2.5.3.6 薬力学

薬力学的評価項目について検討した各試験の要約，及び用量選択及び有効性に影響を及ぼす薬力学的因子に関する検討を以下に記載する。各試験の詳細については 2.7.2.3.6 項に示す。

2.5.3.6.1 JE049-1001 試験

本試験では，様々な用量のイカチバントを投与した健康被験者にブラジキニンを負荷し，その薬理作用に対するイカチバントの抑制効果を検討した。その結果，ブラジキニンによる血圧低下，心拍数増加及び皮膚血管拡張に対するイカチバントの抑制効果が認められ，その効果は用量，濃度及び点滴時間依存的であることが確認された。また，イカチバントによる B2 受容体拮抗の *in vitro* 50%抑制効果（IC_{50}）は 1 nM から 10 nM であり，ヒトにおける *in vivo* 50%効果濃度（EC_{50}）は約 7 nM であった。イカチバントを増量することによる影響は，部分的にはブラジキニンに対する抑制効果を増強することであるが，最も大きい影響は点滴終了後の効果持続時間の延長であった。

2.5.3.6.2 JE049-2101 試験

本試験では，HAE 患者を対象に C1-INH，C4，C1q，及びブラジキニンを測定した。投与前の C1-INH の機能レベル及び C4 レベルは低かった。投与後の C1-INH，C4 及び C1q レベルに変化は見られなかった。ブラジキンレベルは発作の間上昇したが，投与 4 時間後には投与前より低下した。

2.5.3.6.3 HGT-FIR-061 試験

本試験は，健康な男女被験者を対象としてイカチバントの QT/QTc 間隔に対する影響について検討するプラセボ対照，実薬対照，クロスオーバー試験であった。その結果，イカチバント 30 mg 及び 90 mg の単回皮下投与によって QT 間隔を延長させることはないことが確認された。

2.5.3.6.4 用量選択及び有効性に影響を及ぼす薬力学的因子についての検討

健康被験者を対象とした臨床薬理試験から得られた PK 及び PD データ（ブラジキニン負荷）用いた PK/PD モデリングによる解析，健康被験者を対象としたその他の臨床薬理試験，及び HAE 患者を対象とした試験から得られた臨床安全性，有効性，及び HAE 患者における PK プロファイルを考慮し，HAE の急性発作の治療に最も適したイカチバントの用量は 30 mg 皮下投与であると結論された（JE049-5108）。また，健康成人被験者におけるブラジキニン負荷後のイカチバントの PK/PD 反応の解析により，用量に対する感度は比較的弱く，用量が影響するのは作用の強度ではなく，その持続時間であることが示された。イカチバント 30 mg を単回皮下投与した場合の効果持続時間は，薬力学的作用をもたらす目標濃度である EC_{50} 又は 85％効果濃度（EC_{85}）を上回る血漿中濃度が維持される時間とみなされ，30 mg 単回皮下投与により予測される効果持続時間は 5.5 時間から 6 時間と推定された。

イカチバント単回皮下投与の用量の適切性及び効果持続時間について，健康被験者を対象にした HGT-FIR-061 試験及び HGT-FIR-065 試験のデータを用いて検討した。その結果，投与 6 時間後のイカチバントの血漿中濃度はほぼ全例で EC_{50}（約 13 ng/mL）を上回り，かなりの症例で 90%効果濃度（EC_{90}）（約 46 ng/mL）を超えていることが示された。この結果は，イカチバント 30 mg 単回皮下投与時の推定効果持続時間が 5.5 時間から 6 時間であることと一致していた。

また，HAE 患者を対象とした第 III 相比較対照試験である HGT-FIR-054 試験から得られた喉頭浮腫以外の intent-to-treat（ITT）集団における有効性及び安全性データ，並びに第 III 相比較対照試験 3 試験（JE049-2102，JE049-2103 及び HGT-FIR-054）から集積したデータを用いた併合解析結果から，HAE の急性発作に対するイカチバント 30 mg 単回皮下投与は，幅広い背景（年齢，性別及び体重など）を有する HAE 患者で発現した急性発作のほとんどを臨床的にコントロールするために十分な効果の程度及び持続時間をもたらすことが示された（Integrated Summary of Efficacy ［ISE］ 表 28.1 及び表 28.2）。

第 III 相比較対照試験において，有効性に対する年齢の影響について検討した。その結果，イカチバント投与による TOSR の中央値はいずれの年齢群でも同程度であったが，40 歳から 50 歳の年齢群でわずかな延長の傾向が，また 50 歳超群では明らかな延長（約 2–2.5 時間から約 3.5 時間へ）が認められた。なお，50 歳超群は症例数が少なかったため，年齢による差についての解釈には注意が必要である。性別の影響に関しては，男性における TOSR の中央値は，女性における値と同程度若しくは長かった（1.15–2.94 倍）。有効性に対する体重の影響はそれ程大きくなく，TOSR の中央値は，体重 50 kg 以下から 100 kg の範囲では 1.5 時間から 2 時間とおおむね同

程度であった（50 kg 以下；95%信頼区間［CI］：1.0，12.5，50 kg 超から 75 kg 未満；95%CI：1.5，2.0，75 kg 超から 100 kg；95%CI：1.5，3.5），ISE 表 7.2.4）。体重に関しては，最軽量及び最重量に分類された症例数が少なく，信頼区間が広かったため，体重による差についての解釈には注意が必要である（表 2.7.3-30）。臨床的に見ると，最軽量群と最重量群でみられた TOSR の中央値の差（2 時間以内 vs. 4 時間）は，検討した体重範囲内での本評価項目のばらつき及び重なりの程度，並びにプラセボ又はトラネキサム酸投与例でみられた TOSR との差が明らかであることを考慮すると，臨床的意味はないものと推測される。

以上の結果から，イカチバント 30 mg を皮下投与したときの有効性に対する年齢，性別，体重の臨床的に意味のある影響はないことが示された。

なお，イカチバントの有効性に関して，現時点で遺伝的な違いを示すエビデンスはない。

2.5.3.6.5 心電図（QT/QTc）に対するイカチバントの影響の検討

健康被験者を対象に QT 間隔延長に対するイカチバントの影響を検討することを目的に HGT-FIR-061 試験を実施した。その結果，イカチバント 30 mg 及び 90 mg を単回皮下投与したときのプラセボで個体別に補正した QT 間隔（QTcI）の投与前値からの変化量の平均値はいずれも 1.7 ミリ秒を下回り，両用量の両側 90% CI の上限はいずれの時点においても許容される安全性の閾値 10 ミリ秒を大きく下回っていた。また，イカチバント濃度と QTcI の投与前からの変化量との間にも関連性はみられなかった。したがって，この用量範囲においてイカチバントが QT 間隔を延長させる，若しくは Fridericia 法による個体別に補正した QT 間隔（QTcF）及び Bazett 法による個体別に補正した QT 間隔（QTcB）に有意な影響を及ぼすことはないことが示された。

日本人被験者を対象とした 2 試験（SHP-FIR-101，SHP-FIR-301）において，12 誘導心電図パラメータに臨床的に問題となる異常は認められなかった。

以上より，日本人において QT 間隔の延長が生じる可能性は低いと予測されたため，日本人を対象に再度の QTc 試験を実施する必要はないと判断した。

2.5.4 有効性の概括評価

HAE の急性発作に対するイカチバント皮下投与の有効性を評価したすべての比較対照試験及び非対照試験を有効性評価試験として選択した。

有効性評価試験の一覧を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1　　イカチバントの有効性評価試験の一覧（皮下投与）

試験の相	比較対照試験	非対照試験
第 III 相	JE049-2102 [a] JE049-2103 [b] HGT-FIR-054 [b]	HGT-FIR-086 SHP-FIR-301
第 IIIb 相		JE049-3101[c]
第 IIa 相		JE049-2101[d]

[a] 対照薬：トラネキサム酸
[b] 対照薬：プラセボ
[c] 自己投与試験
[d] 皮下投与及び静脈内投与

本概括評価には，成人 HAE 患者の急性発作に対するイカチバント皮下投与の有効性に関する臨床データを示す。特に，有効性が検証された主要な第 III 相比較対照試験である HGT-FIR-054 試験，及び有効性を裏付ける第 III 相比較対照試験（JE049-2102，JE049-2103）の結果を中心に述べる。また，これら 3 試験における有効性を適切に比較するために，有効性の主要及び副次評価項目について一貫性のある解析手法を用いて実施した再解析結果を示す。更に，症例数が不十分であったために個々の試験では実施できなかった部分集団解析を行うために，これら 3 試験から得られた集積データを用いた併合解析結果も示す。

上記第 III 相比較対照試験 3 試験に加えて，成人 HAE 患者を対象に自己投与（皮下）について検討した非盲検非対照第 IIIb 相臨床試験（JE049-3101），小児 HAE 患者を対象とした非盲検非対照第 III 相臨床試験（HGT-FIR-086），及び成人 HAE 患者を対象にイカチバントを用量漸増的に皮下投与した非盲検非対照第 IIa 相用量漸増 proof-of-concept 試験（JE049-2101）を有効性評価試験に含めた。JE049-3101 試験及び JE049-2101 試験の有効性の結果はそれぞれ 2.5.4.2 項及び 2.5.4.4 項に示す。

日本におけるイカチバントの製造販売承認申請のために，日本人 HAE 患者におけるイカチバントの有効性を検討した非盲検非対照第 III 相臨床試験（SHP-FIR-301）も有効性評価試験に含めた。本試験の有効性の結果は 2.5.4.3 項に示す。

各試験の有効性の詳細については，「2.7.3　臨床的有効性」に示す。

2.5.4.1　第 III 相比較対照試験

2.5.4.1.1　試験デザイン

第 III 相比較対照試験 3 試験（HGT-FIR-054，JE049-2102，JE049-2103）は，HAE の急性発作に対するイカチバント皮下投与の有効性及び安全性を評価するために実施した。これら 3 試験はデザインが類似しており（JE049-2102 試験と JE049-2103 試験は対照薬を除いて同一デザイン），

各試験には，二重盲検期及び HAE の 2 回目以降の発作に対してイカチバントを反復投与する非盲検継続投与期を設定した。

二重盲検期には，発作の種類及び重症度によって，盲検下あるいは非盲検下で治験薬を投与した。中等度から極めて重度の皮膚又は腹部の初回発作を発現した被験者にイカチバント群又は対照薬群のいずれかに盲検下で無作為に割付けた。喉頭浮腫の初回発作を発現した被験者には非盲検下でイカチバントを投与した。HGT-FIR-054 試験では，軽度から中等度の喉頭浮腫の初回発作を発現した被験者をイカチバント群又はプラセボ群のいずれかに盲検下で無作為に割付けられるように試験デザインを変更した（治験実施計画書の改訂 1）。

HGT-FIR-054 試験の非盲検継続投与期では，二重盲検期に参加した被験者が 2 回目以降の発作を発現した場合，非盲検下でイカチバントの投与を受けることができた。JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験では，二重盲検期に参加した被験者に加えて，適格性基準を満たしていたものの，組入れ期間中に発作が発現せず二重盲検期に参加できなかった被験者についても，初回発作及び 2 回目以降の発作に対して非盲検継続投与期でイカチバントの投与を受けることができるように試験デザインを変更した。

2.5.4.1.2 有効性評価項目

有効性評価項目はすべての第 III 相臨床試験で類似していた。HAE 患者を対象に既に実施された臨床試験と同様に，第 III 相臨床試験では，患者にとって最も重要な発作症状を患者及び治験担当医師の評価に基づく VAS スコア及び症状スコアを主に採用した。なお，VAS スコア及び症状スコアの対象とした症状項目及び評価方法は，「患者報告アウトカムに基づく評価方法の妥当性」の項で説明しているように，文献，専門家の意見，多数の詳細な市場調査，及び製造販売承認後の患者調査を用いて特定した（2.7.3.1.2.7 項）。

2.5.4.1.2.1 主要評価項目

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の有効性の主要評価項目は，初回発作における主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）であった。

HGT-FIR-054 試験の有効性の主要評価項目は，3 症状（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛及び腹痛）の複合 VAS スコア（VAS-3）に基づく症状緩和までの時間（TOSR）であった。

TOSR は，HGT-FIR-054 試験をデザインする際に FDA と協議した結果，設定した。これは，HAE 患者は発作時に随伴する複数の症状を経験する可能性があることから，VAS-3 の方が主要な 1 症状の VAS スコアに比べて HAE 患者の全体的な臨床症状をより反映するため，より包括的で臨床的に意味のある治療効果の尺度であると考えられたためである。

VAS-3 は，これら 3 症状の VAS スコアの平均値として算出した。症状緩和は，VAS-3 が治験薬投与前から 50%以上低下した状態と保守的に定義し，治験薬投与から症状緩和が認められた欠測を含まない 3 回の連続する測定時点のうち最初の時点までの時間を TOSR とした。

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験で有効性の主要評価項目とした TOSR-P の主要な 1 症状は，発作の種類に基づき決定した。腹部の発作については，「腹痛」の VAS スコアを用いた。皮膚の発作については，「皮膚の腫脹」又は「皮膚の疼痛」のうち重症度の高い方の VAS スコアを用いた。どちらの VAS スコアも同じである場合は，「皮膚の疼痛」の VAS スコアを用いた。症状緩和は，主要な 1 症状の VAS スコアが治験薬投与前から事前に規定した値まで低下した状態と定義し，治験薬投与から主要な 1 症状の症状緩和が認められた欠測を含まない 3 回の連続する測定時点のうち最初の時点までの時間を TOSR-P とした。

TOSR-P は，HGT-FIR-054 試験では有効性の主な副次評価項目とした。

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験では TOSR を有効性評価項目としていなかったが，VAS-3 は TOSR-P で採用した症状と同じ症状（すなわち，皮膚の疼痛，皮膚の腫脹，腹痛）を評価し，同一の評価手法を採用していたため，両試験の主要評価項目である TOSR-P と HGT-FIR-054 試験の主要評価項目である TOSR は密接に関連していた。これら 3 試験における有効性を適切に比較するため，HGT-FIR-054 試験で事前に規定していた有効性評価項目の評価方法を元に，JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験から得られたデータを用いて再解析を実施した。また，これら 3 試験から得られた集積データを用いた併合解析も実施した。

2.5.4.1.2.2 副次評価項目

第 III 相比較対照試験では多数の副次評価項目を評価した（表 2.7.3-3）。本概括評価では，HAE の急性発作における一連の症状に対するイカチバントの臨床的に意味のある有効性を一貫して検討するために設定したの副次評価項目のうち，主な副次評価項目の結果を中心に述べる。

主な副次評価項目は以下のとおりである：

- 複合 VAS スコア及び個々の症状の VAS スコアの治験薬投与前からの経時的変化量。
- 治験薬投与からほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）。TACSR は，治験薬投与からすべての VAS スコアが 10 mm 未満となった 3 回の連続する測定時点のうち最初の時点までと定義した。
- 治験薬投与から最初の症状改善までの時間（TISI）。本評価項目は，VAS スコアに基づかない補助的な項目である。喉頭浮腫以外の発作及び喉頭浮腫の発作の両方について，症状が改善し始めたと感じた時間（被験者及び治験担当医師が個別に報告）に基づき算出した。
- 救済治療薬の使用。

2.5.4.1.2.3 評価項目の妥当性

第 III 相臨床試験及び自己投与試験で用いた患者報告アウトカム（PRO）について，項目及び内容の妥当性，臨床的妥当性，反応性，信頼性（試験-再試験信頼性），並びに PRO を用いた臨床試験結果の解釈は，FDA の規定のガイドライン（Guidance for Industry: Patient Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. December 2009）に従って検証された。

イカチバントの第 III 相臨床試験で用いた有効性の評価項目の妥当性を裏付けるバリデーション報告の一覧表を表 2.7.3-40 に示す。詳細については，HGT-FIR-RE003 報告書を参照のこと。

2.7.3.1.2.7 項に要約した有効性評価項目の妥当性評価により，各症状の VAS スコア及び VAS に基づく複合スコアが妥当かつ治療効果を適切に反映しているものであり，HAE を対象とした試験での使用に適切であることが検証された。また，レスポンダーの定義が本評価に適切であることも示された。

第 III 相臨床試験で用いられたバリデートされた各症状の VAS スコア及び複合 VAS スコアに基づく主要評価項目及び副次評価項目の一覧を表 2.5.4-2 に示す。また，各評価項目（TOSR，TOSR-P，TACSR 等）の結果を本概概括評価に要約する。詳細は，以下に示す「2.7.3 臨床的有効性」の各項に示す。

表 2.5.4-2 バリデートされた各症状の VAS スコア及び複合 VAS スコアに基づく有効性評価項目

評価項目	投与期及び発作の種類		
	二重盲検期（喉頭浮腫以外の発作）	二重盲検期（喉頭浮腫の発作）	非盲検継続投与期
症状緩和までの時間（TOSR）	2.7.3.3.2.1 項	2.7.3.3.2.7 項	2.7.3.5.1 項
主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）	2.7.3.3.2.1 項	2.7.3.3.2.7 項	2.7.3.5.1 項
個々の症状の症状緩和までの時間（個々の症状の VAS スコア）	ISE 表 12.1	ISE 表 12.4	ISE 表 12.3
複合 VAS スコアの治験薬投与前からの経時的変化量	2.7.3.3.2.2 項	ISE 表 13.4	ISE 表 13.3
個々の症状の VAS スコアの治験薬投与前からの経時的変化量	2.7.3.3.2.4 項	2.7.3.3.2.7 項	ISE 表 15.3
ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）	2.7.3.3.2.3 項	2.7.3.3.2.7 項	2.7.3.5.1 項

略語：ISE=Integrated Summary of Efficacy

2.5.4.1.3 試験対象集団

HAE I型又はII型の確定診断（病歴及び/又は免疫原性又は機能性 C1-INH 欠損に基づき確認）を受けた 18 歳以上の男性又は女性被験者を対象とした。適格性基準を満たし（試験への参加への同意を含む），治験薬投与前の評価を完了しており，当該発作が事前に規定した重症度の発作を発現した被験者を試験に組入れた。また，当該発作の重症度が中等度となってから 6 時間以内に治療を開始した。

2.5.4.1.4 統計解析方法

本概括評価に記載した有効性の解析は，以下に示す 3 つの解析集団を中心に行った。

喉頭浮腫以外の intent-to-treat（ITT）集団

喉頭浮腫以外の ITT 集団には，皮膚又は腹部の初回発作を発現し無作為化されたすべての被験者を含めた。本集団を用いて，無作為化二重盲検期にイカチバント又は対照薬を投与した被験者から得られたデータに基づき，有効性評価項目について対照薬との比較を行った。解析は，喉頭浮腫以外の初回発作に対して治験薬を投与した際のデータに限定し，実際に受けた投与にかかわらず，無作為化割付けに基づいて実施した。

喉頭浮腫の集団

喉頭浮腫の集団には，二重盲検下又は非盲検下で，喉頭浮腫の初回発作に対してイカチバントを投与したすべての被験者を含めた。本集団を用いて，喉頭浮腫発作に対するイカチバントの有効性を検討した。解析は，イカチバントによる過去の治療の有無にかかわらず，喉頭浮腫の初回発作に対して治験薬を投与した際のデータに限定した。

治療集団

治療集団には，二重盲検下及び非盲検下でイカチバントを投与したすべての被験者を含めた。本集団は，イカチバントの反復投与の有効性及び安全性の検討に用いた。結果は，発作回数ごとに要約した。

留意すべき点として，イカチバントを投与した最初の発作が，試験期間中に被験者に発現した初回発作ではない可能性があった。具体的には，過去にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為に割付けられた被験者は，イカチバントを投与した最初の発作が，試験期間中に発現した 2 回目の発作として記録される場合がある。この場合，本解析では，試験期間中に発現した 2 回目の発作をイカチバントを投与した初回発作と見なした。

2.5.4.1.5 用量選択

イカチバントは，単一の用量（30mg）を皮下投与した。この用量の選択は，健康被験者及びHAE 患者を対象とした一連の試験で得られた PK 及び PD データに基づく（「2.7.2 臨床薬理試験」）。イカチバントの有効性，安全性及び曝露–反応関係を臨床的に探索した結果，イカチバント 30 mg（10 mg/mL 溶液）の単回皮下投与が選択され，第 III 相比較対照試験の二重盲検期及び非盲検継続投与期を通して使用された。

第 III 相比較対照試験から得られた有効性に関する情報全体から，イカチバント 30 mg の単回皮下投与は，幅広い背景を有する HAE 患者で発現した急性発作のほとんどを臨床的にコントロールするために十分な効果の程度及び持続時間をもたらすことが示された。以上より，イカチバント 30 mg の皮下投与は HAE の急性発作治療として適切であることが示された。

2.5.4.1.6 有効性の主要評価項目及び主要な副次項目の結果

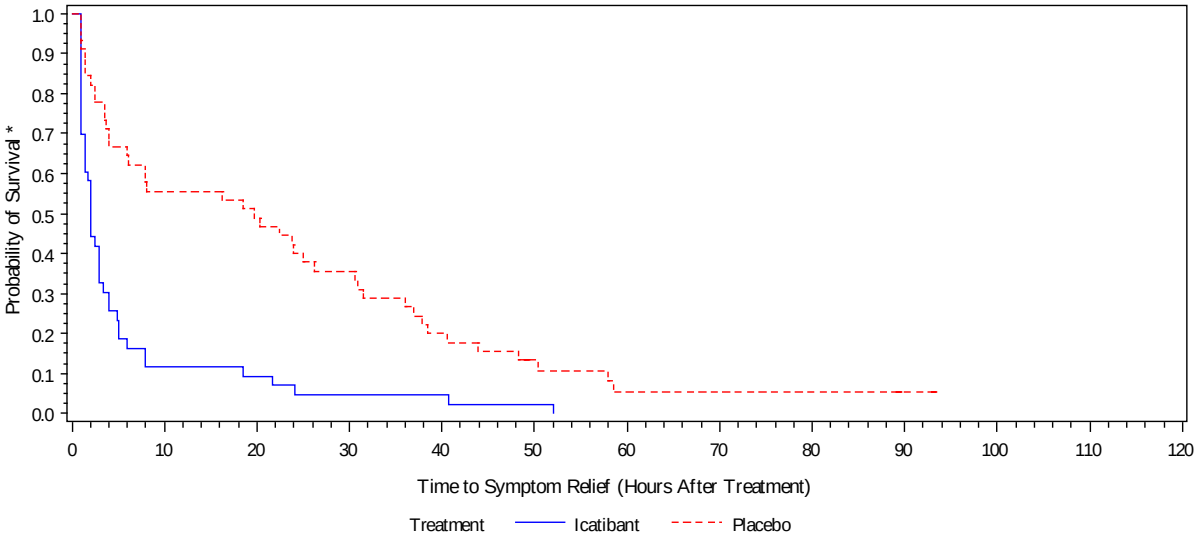
2.5.4.1.6.1 有効性の主要評価項目

HGT-FIR-054 試験における主要評価項目－症状緩和までの時間（TOSR）：喉頭浮腫以外の ITT 集団

HGT-FIR-054 試験の主要評価項目である TOSR は，治験薬投与から欠測値を含まない 3 回の連続する測定時点のすべてで複合 VAS スコアが治験薬投与前から 50%以上低下した状態が認められた最初の時点までの時間とした（2.5.4.1.2.1 項）。

喉頭浮腫以外（皮膚及び腹部）の ITT 集団において，イカチバント群の 43 例全例（100.0%）及びプラセボ群の 45 例中 42 例（93.3%）で症状緩和が得られた。図 2.5.4-1 に示すとおり，イカチバント群ではプラセボ群に比べて症状緩和が一貫して早期に得られ，明確な群間差を示した。TOSR の中央値は，イカチバント群 2.0 時間，プラセボ群 19.8 時間であった。この差は臨床的に意味があり，かつ統計学的に有意であった（$p < 0.001$）（表 2.7.3-19）。

図 2.5.4-1　　症状改善までの時間（TOSR）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団



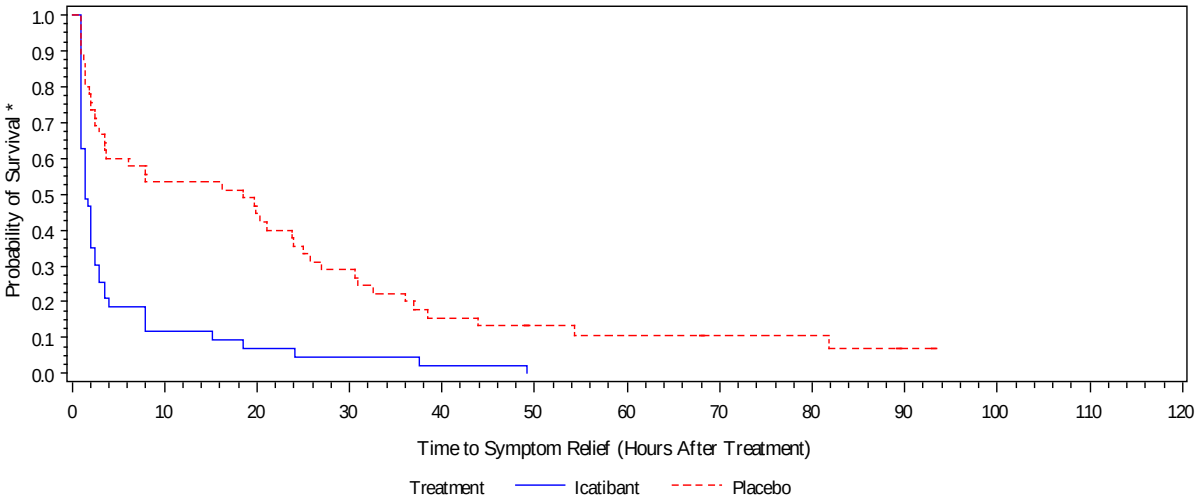
備考：症状緩和は，VAS-3 が治験薬投与前から 50%以上低下した状態と定義した。観察期間内に症状緩和が得られなかった被験者における評価は最終観察時で打ち切りとした。グラフ上の点は打ち切りを示す。
*　　症状緩和が得られていない被験者の確率
出典: HGT-FIR-054 CSR 表 10.2.1.1.1

HGT-FIR-054 試験における主な副次評価項目－主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）：喉頭浮腫以外の ITT 集団

HGT-FIR-054 試験の有効性の主な副次評価項目である TOSR-P は，治験薬投与から欠測値を含まない 3 回の連続する測定時点のすべてで主要な 1 症状の VAS スコアが治験薬投与前（X）から 6/7 X－16 未満まで低下（X が 30 mm 以上の場合）、又は 68%低下（X が 30 mm 未満の場合）した状態が認められた最初の時点までの時間とした（2.5.4.1.2.1 項）。

喉頭浮腫以外の ITT 集団において，イカチバント群の 43 例全例（100.0%）及びプラセボ群の 45 例中 41 例（91.1%）で主要な 1 症状の症状緩和が得られた。図 2.5.4-2 に示すとおり，イカチバント群ではプラセボ群に比べて主要な 1 症状の症状緩和が一貫して早期に得られ，明確な群間差を示した。TOSR-P の中央値は，イカチバント群 1.5 時間，プラセボ群 18.5 時間であった。この差は臨床的に意味があり，かつ統計学的に有意であった（p <0.001）（表 2.7.3-20）。

図 2.5.4-2　　主要な 1 症状の症状改善までの時間（TOSR-P）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団



備考：観察期間中に症状緩和が得られなかった被験者における評価は最終観察時に打ち切りとした。グラフ上の点は打ち切りを示す。
*　　症状緩和が得られていない被験者の確率
出典：HGT-FIR-054 CSR 表 10.2.2.1.1

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験における主要評価項目－主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）：喉頭浮腫以外の ITT 集団

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の主要評価項目である TOSR-P は，治験薬投与から主要な 1 症状の VAS スコアが事前に規定した値まで低下した状態が認められた最初の時点までの時間とした（2.5.4.1.2.1 項）。主要な 1 症状は，発作の種類に基づいて決定した。腹部の発作については，「腹痛」の VAS スコアに基づき決定し、皮膚の発作については，「皮膚の腫脹」又は「皮膚の疼痛」のうち重症度の高い方の VAS スコアに基づき決定した。どちらの VAS スコアも同じである場合は，「皮膚の疼痛」の VAS スコアを用いた。

JE049-2102 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団における TOSR-P の中央値は，イカチバント群 2.0 時間，トラネキサム酸群 12.0 時間であり，イカチバントの優れた有効性を示す統計学的に有意な群間差が認められた（$p < 0.001$）（表 2.7.3-21）。

JE049-2103 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団における TOSR-P の中央値は，イカチバント群 2.5 時間，プラセボ群 4.6 時間であり，この差は統計学的に有意ではなかった（$p = 0.142$）（表 2.7.3-21）。

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の再解析結果－喉頭浮腫以外の ITT 集団

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の有効性を適切に比較するために，HGT-FIR-054 試験で事前に定義していた有効性評価項目の評価方法を元に，JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験から得られたデータを用いて再解析を実施した。3 症状の VAS 複合スコアである VAS-3 に基づく

症状緩和までの時間（TOSR）は，JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験で事前に定義していた評価項目ではなかったが，これら 2 試験であらかじめ収集していた各症状の VAS スコアを用いて VAS-3 の算出は可能であった。これらの試験データを HGT-FIR-054 試験で定義していた主要評価項目の評価方法に従い再解析した結果，TOSR の中央値は，JE049-2103 試験のイカチバント群及びプラセボ群でそれぞれ 2.3 時間及び 7.9 時間（$p = 0.0136$），JE049-2102 試験のイカチバント群及びトラネキサム酸群でそれぞれ 2.0 時間及び 12.0 時間（$p < 0.0001$）であり，いずれも統計学的に有意な群間差が認められた（表 2.7.3-41）。

喉頭浮腫以外の ITT 集団における TOSR について，3 試験の試験別の再解析結果を ISE 表 6.1.1 に示す。また，TOSR の Kaplan-Meier プロットを ISE 図 1.1.1 に示す。

2.5.4.1.6.2 有効性の副次評価項目

ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）

TACSR は，治験薬投与から欠測を含まない 3 回の連続する測定時点のすべてで VAS スコアが 10 mm 未満になった最初の時点までとした。

HGT-FIR-054 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団において，イカチバント群の 43 例中 36 例（83.7%）及びプラセボ群の 45 例中 31 例（68.9%）でほぼ完全な症状消失が得られた。TACSR の中央値はイカチバント群 8.0 時間，プラセボ群 36.0 時間であった。この差は臨床的に意味があり，かつ統計学的に有意であった（$p = 0.012$）（表 2.7.3-22）。

有効性を検討したその他の 2 試験（JE049-2102，JE049-2103）でも，TACSR について，イカチバント群の方が対照群に比べて良好な効果を示したという点で一貫していた。JE049-2102 試験では，イカチバント群の方がトラネキサム酸群に比べて良好であることを示す，統計学的に有意な群間差が認められた（$p <0.001$）。JE049-2103 試験では，TACSR はイカチバント群の方がプラセボ群に比べて数値的には短かったが，統計学的に有意な差ではなかった（$p = 0.079$）（表 2.7.3-23）。

救済治療薬の使用

救済治療薬は，治験担当医師が治験薬投与の対象となった HAE の発作による急性症状の緩和のため直ちに必要であると判断したすべての投薬治療とした。

HGT-FIR-054 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団において，イカチバント群では症状緩和が得られる前に救済治療薬を使用した被験者はいなかったのに対し，プラセボ群では 45 例中 16 例（35.6%）が救済治療薬を使用した。症状緩和が得られる前の救済治療薬の使用，及び治験薬投与後 120 時間までのあらゆる時点における救済治療薬の使用の両方で統計学的に有意な群間差が認められた（それぞれ $p < 0.001$，$p < 0.001$）。また，症状緩和が得られる前に救済治療薬を初めて使用するまでの時間の中央値はプラセボ群で 21.3 時間であり，その時間は統計学的に有意な群間差を示した（$p = 0.006$）（2.7.3.3.2.6 項）。

有効性を検討したその他の 2 試験（JE049-2102，JE049-2103）でも，対照群の方がイカチバント群に比べて高い割合で救済治療薬を使用した（2.7.3.3.2.6 項）。

最初の症状改善までの時間（TISI）

被験者及び治験担当医師それぞれに症状が改善し始めたと感じた日時を記録するよう依頼し，治験薬投与から症状が改善し始めたと感じるまでの時間を TISI と定義した。なお，この副次評価項目は有効性を支持する評価項目と考えられ，VAS には基づく項目ではない。

HGT-FIR-054 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団において，イカチバント群の 43 例全例（100.0%）及びプラセボ群の 45 例中 41 例（91.1%）で被験者の評価に基づく症状改善が得られた。被験者の評価に基づく TISI の中央値は，イカチバント群 0.8 時間，プラセボ群 3.5 時間であり，統計学的に有意な群間差であった（$p < 0.001$）。イカチバント群の 43 例中 42 例（97.7%）及びプラセボ群の 45 例中 44 例（97.8%）で治験担当医師の評価に基づく症状改善が得られた。治験担当医師の評価に基づく TISI の中央値は，イカチバント群 0.8 時間，プラセボ群 3.4 時間であり，統計学的に有意な群間差であった（$p < 0.001$）（表 2.7.3-24）。

有効性を検討したその他の 2 試験（JE049-2102，JE049-2103）でも，被験者及び治験担当医師の評価に基づく TISI について，イカチバント群の方が対照群に比べて良好な効果を示したという点で一貫していた。JE049-2102 試験では，被験者及び治験担当医師の評価に基づく TISI ともにイカチバント群の方がトラネキサム酸群に比べて良好であることを示す，統計学的に有意な群間差が認められた（$p < 0.001$）。JE049-2103 試験では，被験者の評価に基づく TISI はイカチバント群の方がプラセボ群に比べて統計学的に有意な群間差が認められた（$p < 0.001$）が，治験担当医師の評価に基づく TISI については数値的には短かったが，統計学的には有意ではなかった（$p = 0.240$）（表 2.7.3-25）。

2.5.4.1.6.3 有効性の結果－喉頭浮腫の集団

喉頭浮腫の発作の評価には，5 症状（皮膚の疼痛，皮膚の腫脹，腹痛，嚥下困難及び声の変化）の VAS スコア及び 5 症状の複合 VAS スコア（VAS-5）を用いた。VAS-5 は 5 つの症状の VAS スコアの平均値として算出した。喉頭浮腫の VAS スコアは HGT-FIR-054 試験でのみ収集したため，VAS に基づく評価項目の解析では，本試験から得られた被験者データのみを対象とした。

HGT-FIR-054 試験において喉頭浮腫の発作を発現した 27 例のデータを解析した結果，VAS-5 に基づく TOSR 及び主要な 1 症状の VAS スコアに基づく TOSR-P の中央値はいずれも 2.0 時間であった（表 2.7.3-26）。この結果は，喉頭浮腫以外の ITT 集団で認められた TOSR 及び TOSR-P と類似していた。TACSR の中央値は 6.4 時間であり（表 2.7.3-27），この結果も喉頭浮腫以外の ITT 集団で認められた結果と類似していた。上記の結果は，第 III 相比較対照試験 3 試験の喉頭浮腫の集団 66 例を対象に併合解析した最初の症状改善までの時間（被験者及び治験担当医師の評価）によって裏付けられ（それぞれ 0.6 時間，2.0 時間），早期の症状改善が得られることが示さ

れた。更に，被験者の評価に基づく 10 症状の複合症状スコア（L-SSS-10），及び治験担当医師による包括的評価の結果も，上記 VAS スコアの結果を裏付けるものであった（2.7.3.3.2.7 項）。

また，喉頭浮腫の発作に対するイカチバント投与後の救済治療薬の使用頻度は低かった。HGT-FIR-054 試験において喉頭浮腫の初回発作を発現した 27 例のうち 5 例（17.9%）が，治験薬投与後 48 時間以内に救済治療薬を使用した。これは，喉頭浮腫以外の発作に対するイカチバント投与後の救済治療薬の使用頻度と同程度であった（13.5%）（2.7.3.3.2.7 項）。

以上のように，喉頭浮腫の発作を発現した被験者において，イカチバントは TOSR，TPSR-P 及び TACSR に臨床的に意味のある改善をもたらした。また，その効果は，喉頭浮腫以外の発作で認められた効果と類似していた。したがって，イカチバントは HAE の喉頭浮腫以外の発作に加えて喉頭浮腫の急性発作治療に対しても有益であると結論づけることができる。

2.5.4.1.6.4 部分集団における有効性

喉頭浮腫以外の ITT 集団の様々な部分集団における主要評価項目（TOSR）及び主要な副次評価項目（TOSR-P）について，第 III 相比較対照試験 3 試験から得られた集積データを用いた併合解析を行った。症例数が不十分のため検討できなかった部分集団の解析が併合解析により可能となった。

年齢（≤ 30 歳，> 30–40 歳，> 40–50 歳，> 50 歳），性別（男性，女性），人種（白人，非白人），体重（≤ 50 kg，> 50–75 kg，> 75–100 kg，> 100 kg）及び地域（北米，西ヨーロッパ，東ヨーロッパ，その他）という人口統計学的ごとに解析を行った。その結果，主要評価項目及び主要な副次評価項目で検証された有効性がそれぞれの部分集団でも裏付けられた。ただし，一部の部分集団（すなわち，体重 ≤ 50 及び > 100 kg の集団，年齢 > 50 歳の集団）では症例数が少なかったため，これらの結果の解釈には注意が必要である。本試験の大半は白人であったため，人種ごとの部分集団解析は有用ではなかった（2.7.3.3.3.1 項）。

浮腫の部位（皮膚又は腹部）及び発作の重症度（中等度又は重度）に基づく部分集団での解析も行った。浮腫の部位及び発作の重症度は，治験薬投与前に治験担当医師が行う包括的評価に基づき決定された。浮腫の部位又は発作の重症度にかかわらず，イカチバント投与により VAS-3 及び主要な 1 症状の VAS スコアの両方に基づく症状緩和が早期に得られた（表 2.7.3-31）。

アンドロゲン（あり/なし）及び抗線溶薬（あり/なし）の併用療法に基づく部分集団での解析も行った。アンドロゲンの使用の有無にかかわらず，イカチバント群の方が対照薬群に比べて良好であることを示す，統計学的に有意な群間差が認められた。ただし，抗線溶薬を使用した被験者はわずか 24 例（11%）であったため，これらの結果の解釈には注意が必要である（表 2.7.3-33）。

2.5.4.1.6.5 反復投与の有効性

治療集団を用いてイカチバントの反復投与の有効性を検討した。本集団には第 III 相比較対照試験 3 試験の二重盲検期にイカチバント群に無作為化された被験者，試験中に喉頭浮腫の初回発作に対し非盲検下でイカチバントを投与した被験者，二重盲検期にプラセボ又はトラネキサム酸を投与した後に非盲検化でイカチバントを投与した被験者，又は二重盲検期に HAE 発作が発現せず，非盲検継続投与期に発現した初回発作に対しイカチバントを投与した被験者が含まれた。結果は，発作回数ごとに示す。

治療集団の 237 例が試験に参加していた期間は，2.0 から 37.2 ヵ月の範囲で，中央値は 19.45 ヵ月であった。試験中の 1 例あたりの最多発作回数は 142 回，1 例あたりの発作回数の中央値は 3 回であった。部位別の最多発作回数は，皮膚の発作は 50 回（中央値 = 1），腹部発作は 76 回（中央値 = 1）であった。一方で喉頭浮腫発作の発現頻度は低く，1 例あたりの最多発作回数は 16 回であった。最も発作回数が多かった被験者には 142 回の発作に対して 155 回のイカチバントを投与した。

全体で，237 例の 1,278 件の発作に対して 1,383 回のイカチバントを投与した（表 2.7.4-4）。全 1,278 件の発作のうち，1,149 件は非盲検継続投与期に発現し，発作 1 回につき最大 3 回までのイカチバント投与が可能であった。これらの発作のうち 91.5%（1,051/1,149）はイカチバントの単回投与により治療可能であった（2.7.3.5.1 項）。

治療集団における 1 回目から 5 回目までの喉頭浮腫以外の発作に対してイカチバントを反復投与した際の TOSR 及び TOSR-P が示すとおり，イカチバントは，初回発作以後の HAE 発作の治療に関しても一貫して有効であることが示された（表 2.7.3-34 及び表 2.7.3-36）。15 回までの発作の解析でも，同様の一貫した有効性が維持された。

2.5.4.1.6.6 第 III 相比較対照試験の有効性の結論

HAE の急性発作の治療におけるイカチバント 30 mg 皮下投与の有効性は，第 III 相比較対照試験 3 試験（HGT-FIR-054，JE049-2102，JE049-2103）の結果から検証された。特に，HGT-FIR-054 試験によりイカチバントの有効性が検証され，この有効性結果は，個々の試験のデータの一貫性によって裏付けられた。喉頭浮腫以外の発作（皮膚及び腹部）について，複数の患者集団及び部分集団で評価した様々な有効性評価項目においてイカチバントの一貫した有効性が示された。評価項目間（VAS-3 と複合症状スコア）及び治験担当医師評価と被験者評価間でも一貫性が認められた。また，喉頭浮腫の発作に対しては，同じ評価項目を用いて喉頭浮腫以外の発作で認められた効果と同様の効果が得られた。更に，反復投与による効果は，初回発作に対する効果と同程度であった。

第 III 相比較対照試験における急性 HAE の喉頭浮腫以外（皮膚及び腹部）の発作及び喉頭浮腫の発作に対するイカチバントの有効性は，以下の通りであった。

- VAS スコアに基づく症状緩和が早期に得られた。

- VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失が早期に得られた。
- 持続的効果が認められた（VAS-3 が治験薬投与後 8 時間以内に 50%以上低下し，24 時間以上持続）。
- ほとんどの発作はイカチバント単回投与により治療効果を示した。
- 救済治療薬の使用頻度が低かった。

2.5.4.2　イカチバント自己投与の有効性

第 III 相比較対照試験 3 試験では，医療従事者がイカチバントを皮下投与した。第 IIIb 相臨床試験（JE049-3101）では，自己投与によるイカチバントの安全性と有効性が検討された。本試験は，「通常の生活環境」の中で自己投与を行うためにデザインされた。HAE の発作発現時に使用するために薬剤入りのシリンジを被験者に提供し，急性治療が必要だと感じた場合に，投与するかどうかを被験者が判断した。本試験の主要目的は，HAE の急性発作に対するイカチバント自己投与の臨床的安全性の検討であったが，第 III 相比較対照試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目と同一の評価項目を用いて有効性も評価した。

HAE 発作 1 回に対してイカチバント 3 mL（イカチバント 30 mg を含有）を自己投与（単回皮下）した。被験者は，必要に応じて治験実施医療機関に来院し，発作 1 回につき 6 時間以上の間隔で最大 2 回まで追加投与を受けることができた。これらの追加投与は治験実施医療機関で医療従事者が行った。

JE049-3101 試験において，VAS-3 及び主要な 1 症状の VAS スコアに基づく TOSR 及び TOSR-P の中央値はそれぞれ 3.8 時間及び 2.0 時間であり，第 III 相比較対照試験で医療従事者が投与した場合と同様に症状緩和が早期に得られた。また，JE049-3101 試験において，97 例の被験者のうち 90 例（92.8%）がイカチバントの単回自己投与により治療可能であり，初回治療期に医療従事者が投与した被験者の割合と同程度であった（2.7.3.2.2.1 項）。

本試験で示されたイカチバント自己投与の有効性は，以下のとおりであった：

- 自己投与の場合も，第 III 相比較対照試験で医療従事者が投与した場合と同様に，VAS スコアに基づく症状緩和が早期に得られた。

自己投与は，日本人 HAE 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（SHP-FIR-301）でも可能であった。本試験では，自己投与のトレーニングを受け，医療従事者の監督下で自己投与した被験者が 3 例（37.5%），医療従事者が投与した被験者が 5 例（62.5%）であった。自己投与の場合と医療従事者が投与した場合で有効性に大きな違いは見られなかった（2.7.3.2.2.3 項）。

以上のように，イカチバントは，通常の生活環境の中で自己投与が可能なことにより HAE の急性発作の症状を患者自身で対処することを可能にし，治療効果も医療従事者が投与した場合と変わらないという点で有用である。

2.5.4.3 日本人における有効性

イカチバントの有効性は，当初日本人以外の患者で検証された。日本における製造販売承認申請のため，日本人 HAE 患者を対象とした非盲検第 III 相臨床試験（SHP-FIR-301）でイカチバントの有効性が評価された。先に実施した第 III 相比較対照試験と同様に，本試験では HAE 患者にとって最も重要な症状を検討する VAS スコア及び症状スコアに基づく評価を採用した。

VAS-3 又は VAS-5 に基づく TOSR 及び VAS スコアに基づく TOSR-P を表 2.5.4-3 に示す。8 例全例（100%）に症状緩和が認められた。TOSR の中央値は 1.75 時間であり，症状緩和が早期に得られることを示した。投与 1.5 時間後には 8 例中 4 例（50%），投与 2.5 時間後には 8 例中 7 例（87.5%）に症状緩和が認められた。また， 8 例全例（100%）に主要な 1 症状の症状緩和が認められた。TOSR-P の中央値は 1.07 時間であり，早期の症状緩和を示した。投与 1.1 時間後には 8 例中 5 例（62.5%），投与 2.0 時間後には 8 例中 7 例（87.5%）に主要な 1 症状の症状緩和が認められた。

表 2.5.4-3　　症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）－SHP-FIR-301 試験：治療集団

	TOSR	TOSR-P
被験者総数	8	8
評価可能例数	8*	8
打ち切り例数	0	0
症状緩和が得られた被験者の割合	100.0	100.0
TOSR/TOSR-P の中央値（時間）	1.75	1.07
中央値の 95%CI（時間）	1.00, 2.50	1.00, 2.00
TOSR/TOSR-P Q1（時間）	1.51	1.00
TOSR/TOSR-P Q3（時間）	2.25	1.73

略語：CI=信頼区間，Q1=症状緩和が最初に得られた時間，Q3=症状緩和が 3 番目に得られた時間，TOSR＝VAS-3 又は VAS-5 に基づく症状緩和までの時間，TOSR-P＝主要な 1 症状の VAS スコアに基づく症状緩和までの時間

* 1 例は喉頭浮腫のため VAS-5 に基づき算出した

出典：SHP-FIR-301 CSR 表 9-1 及び表 9-2

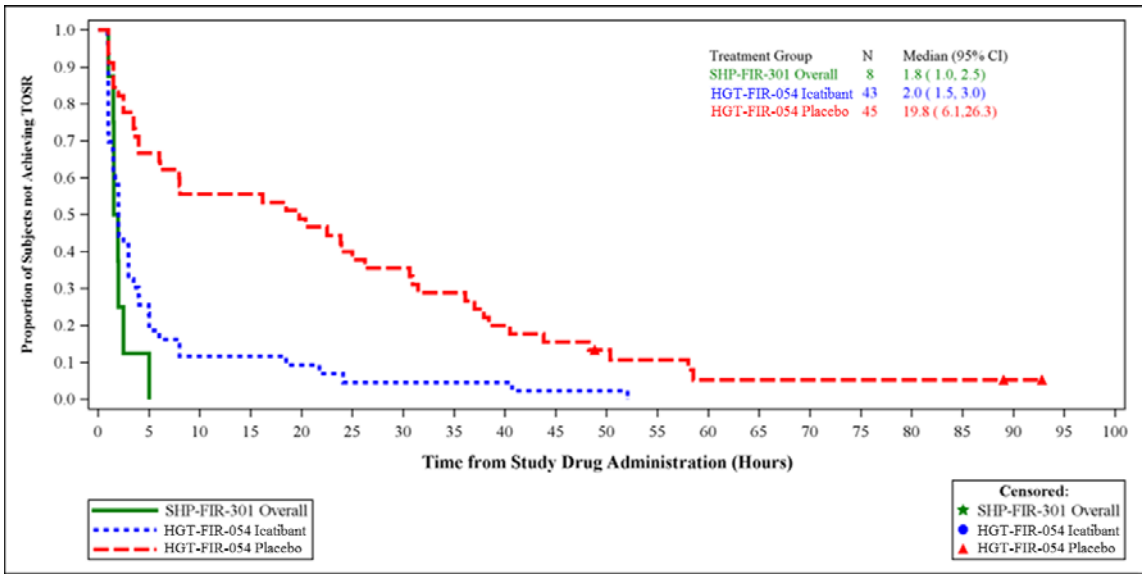
本試験では，全 8 例のうち 3 例（37.5%）が自己投与を行い，5 例（62.5%）は医療従事者が投与した。自己投与の場合と医療従事者が投与した場合で，主要評価項目及び主な副次評価項目の結果はおおむね類似していた。他のすべての副次評価項目の結果もおおむね類似していた（2.7.3.2.2.3 項）。

症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）について，日本人成人患者と非日本人成人患者をを比較した（2.7.3.3.2.9 項）。

TOSR の中央値は，日本人成人 HAE 患者で 1.75 時間（95%CI：1.00, 2.50），非日本人成人 HAE 患者で 2.0 時間（95%CI：1.5, 3.0）であった。図 2.5.4-3 に示すとおり，TOSR は日本人成人 HAE 患者と非日本人成人 HAE 患者で類似していた。

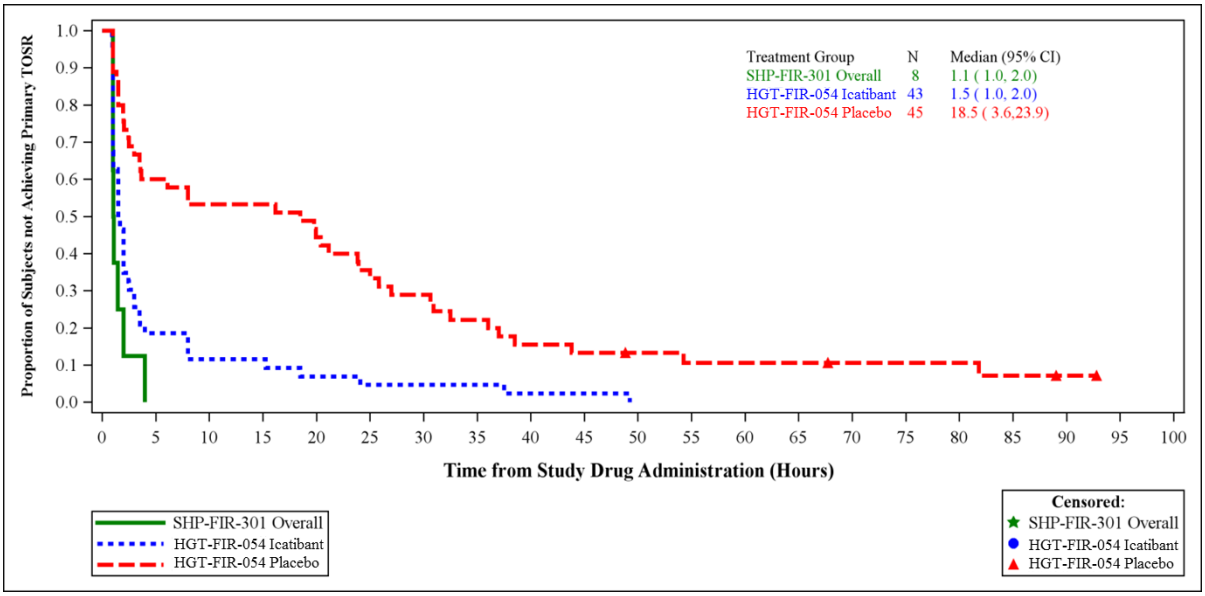
TOSR-P の中央値は，日本人成人 HAE 患者で 1.07 時間（95%CI：1.00, 2.00），非日本人成人 HAE 患者で 1.5 時間（95%CI：1.0, 2.0）であった。図 2.5.4-4 に示すとおり，TOSR-P は日本人成 HAE 人患者と非日本人成人 HAE 患者で類似していた。

図 2.5.4-3　　症状緩和までの時間（TOSR）－SHP-FIR-301 試験と HGT-FIR-054 試験の比較：喉頭浮腫以外の ITT 集団



略語：TOSR＝VAS-3 又は VAS-5 に基づく症状緩和までの時間
備考：観察期間内に症状緩和が得られなかった被験者における評価は最終観察時で打ち切りとした。グラフ上の点は打ち切りを示す。
出典：SHP-FIR-301 CSR 表 9-1，HGT-FIR-054 CSR 表 9-1

図 2.5.4-4　　主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）－SHP-FIR-301 試験と HGT-FIR-054 試験の比較 ： 喉頭浮腫以外の ITT 集団



略語；TOSR-P＝主要な 1 症状の VAS スコアに基づく症状緩和までの時間
備考：観察期間中に主要な 1 症状の症状緩和が得られなかった被験者における評価は，最終観察時に打ち切った。
出典: SHP-FIR-301 CSR 表 9-2，HGT-FIR-054 CSR 表 9-1

以上のように，日本人 HAE 患者においても，他の地域で実施された臨床試験で認められた結果と同様に，イカチバント投与により HAE の急性発作に対して臨床的に意味のある症状緩和が早期に得られた。また，日本人 HAE 成人患者に対する効果は，非日本人 HAE 成人患者に対する効果と類似していた。

2.5.4.4　用量漸増試験における有効性

第 IIa 相 proof-of-concept 試験（JE049-2101）は，皮下投与及び静脈内投与によるイカチバントの有効性に関して予備的な検討を行うことを意図していた。イカチバント投与後，すべての投与群で臨床的に意味のある症状緩和が早期に認められた。静脈内投与と皮下投与ともに有効性が示され，本試験の結果は，第 III 相臨床試験のデザイン及び用量の選択を裏付けるものであった。

2.5.4.5　有効性のまとめ

イカチバント投与により，HAE の皮膚，腹部及び喉頭浮腫の発作に対する効果が早期に得られ，かつその効果は持続的であった。初回発作以降の複数回の発作に対しても，一貫した有効性が認められた。自己投与の場合も，第 III 相比較対照試験で医療従事者が投与した場合と類似の効果が認められた。日本人成人 HAE 患者に対する効果は，非日本人成人 HAE 患者に対する効果

と類似していた。本申請資料に示した有効性の結果は，HAE の急性発作の治療における，自己投与による使用を含むイカチバント使用の妥当性を裏付けている。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の計画

健康被験者及び HAE 患者を対象にイカチバントの静脈内及び皮下投与の評価を行った試験を安全性評価試験として選択した。日本における申請用法は皮下投与であるが，用量選択の過程における裏付けのデータとして静脈内投与の評価を行った試験も安全性評価試験に含めた

安全性評価試験の一覧を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1　　イカチバントの安全性評価試験の一覧（静脈内投与，皮下投与）

試験の相	イカチバント 静脈内投与		イカチバント 皮下投与		
	対照： プラセボ	非盲検	対照： プラセボ	対照： トラネキサム酸	非盲検
第 I 相 （健康被験者）	JE049-9101[a] JE049-9103[b] JE049-9106[c] JE049-1001 JE049-1101 JE049-1102[d]	JE049-1102[d]	JE049-1103 HGT-FIR-061 HGT-FIR-062		JE049-1102[d] SHP-FIR-101 HGT-FIR-065
第 II 相 （HAE）		JE049-2101[e]			JE049-2101[e]
第 III 相 （HAE）			JE049-2103 HGT-FIR-054	JE049-2102	JE049-3101 HGT-FIR-086 SHP-FIR-301

略語：HAE=遺伝性血管性浮腫

a. JE049-9101 試験は，Hoechst 社が実施した HOE 140/V/1/GB/101-108 試験を要約したものである。

b. JE049-9103 試験は，Hoechst 社が実施した HOE 140/V/1/GB/110-111 試験を要約したものである。

a. JE049-9106 試験は，Hoechst 社が実施した HOE 140/V/1/GB/113 試験を要約したものである。

b. JE049-1102 試験は 2 パートからなる。パート 1 はプラセボ対照静脈内投与試験，パート 2 は静脈内投与と皮下投与を比較する非盲検試験である。

c. JE049-2101 試験は皮下投与及び静脈内投与の非盲検 proof-of-concept 試験である。

本概括評価では，HAE の急性発作治療のためにイカチバントを皮下投与した第 III 相比較対照試験 3 試験，成人 HAE 患者を対象に自己投与（皮下）について検討した非盲検非対照第 IIIb 相臨床試験 1 試験，小児 HAE 患者を対象とした非盲検非対照第 III 相臨床試験 1 試験，イカチバントを静脈内又は皮下投与した第 I 相及び第 II 相臨床試験 12 試験，並びに日本における製造販売承認申請のために，日本人健康被験者及び HAE 患者を対象にイカチバントを皮下投与した第 I

相臨床試験 1 試験及び非盲検非対照第 III 相臨床試験 1 試験のデータを元に安全性評価を実施した結果を示す。また，イカチバントの製造販売承認後の安全性データの要約及びイカチバントの安全性に関する発表文献のレビューも示す（2.7.4.9.6 項）。

安全性評価試験から得られたデータを，併合解析により評価した。併合解析の対象となった第 I 相から第 III 相臨床試験の詳細は 2.7.4.2.1 項に示す。

併合解析の中心は，第 III 相比較対照試験 3 試験（HGT-FIR-054，JE049-2103，JE049-2102）であり，これらの試験では，イカチバント 30 mg 皮下投与の有効性及び安全性を評価した。これら 3 試験はデザインが類似しており（JE049-2102 試験と JE049-2103 試験は対照薬を除いて同一デザイン），各試験には，二重盲検期及び HAE の 2 回目以降の発作に対してイカチバントを反復投与する非盲検継続投与期を設定した。

二重盲検期には，発作の種類及び重症度によって，盲検下あるいは非盲検下で治験薬を投与した。中等度から極めて重度の皮膚又は腹部の初回発作を発現した被験者をイカチバント群又は対照薬群のいずれかに盲検下で無作為に割付けた。初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者には非盲検下でイカチバントを投与した。HGT-FIR-054 試験では，軽度から中等度の喉頭浮腫の初回発作を発現した被験者をイカチバント群又はプラセボ群のいずれかに盲検下で無作為に割付けられるように試験デザインを変更した。

本概括評価では，以下の 2 種類の併合解析集団の安全性データについて述べる。

- **第 III 相安全性解析集団**：第 III 相安全性解析集団には，第 III 相比較対照試験で無作為化されたすべての被験者を含めた（喉頭浮腫以外及び喉頭浮腫の両方を含む）。すべての安全性解析に本集団を用いた。解析は，初回発作に対して治験薬を投与した際のデータに限定し，投与した薬剤に基づいて行った。初回発作に対して治験薬を投与した際のデータに限定した理由は，被験者の初回発作に対する二重盲検下でのイカチバント又は対照薬投与から得られたデータを用いて，イカチバントと対照薬の安全性の比較を行うためである。
- **第 III 相治療集団**：第 III 相治療集団には，第 III 相比較対照試験の二重盲検下及び非盲検下でイカチバントを投与したすべての被験者を含めた。本集団は，イカチバントの反復投与の安全性の検討に用いた。結果は，発作回数ごとに要約した。イカチバントを投与した 15 回目までの発作に対するデータを Integrated Summary of Safety（ISS）表 18.2，表 19.2，表 20.2，表 21.2，表 22.2，表 23.2 に示す。しかし，6 回以上の発作を発現した被験者数が比較的少なかったため（267 例中 56 例），本概括評価では主に 5 回までの発作について要約する。

2.5.5.2 イカチバントの曝露の範囲

HAE は稀な疾患であるにもかかわらず，頑健な臨床安全性データセットがイカチバントの安全性を裏付けている。健康被験者及び HAE 患者を対象とした臨床試験におけるイカチバントの皮下投与又は静脈内投与の曝露状況を表 2.5.5-2 に要約する。イカチバントを皮下投与した HAE

発作の件数は全安全性評価試験で計 1,440 件であった。このうち HAE 患者 304 例の 1,337 件の発作に対しては医療従事者が投与し，101 例の 103 件の発作に対しては被験者が自己投与した。また，健康被験者 189 例に対しては医療従事者が投与した。

第 III 相比較対照試験（HGT-FIR-054，JE049-2102，JE049-2103）に組込まれた 267 例のうち，イカチバント，トラネキサム酸及びプラセボを投与した例数は，それぞれ 237 例，38 例及び 75 例であった。全 267 例のうち 183 例（68.5%）が試験を完了した。早期中止の理由は，同意撤回（33 例），追跡調査不能（22 例），医学的事象（4 例），死亡（2 例），及びその他（23 例）であった（ISS 表 1.0）。

イカチバントを投与した発作を 6 回以上発現した被験者は 56 例であり，JE049-2102 試験で 10 例，JE049-2103 試験で 21 例，及び HGT-FIR-054 試験では 25 例であった。（社内資料）。単一の被験者でイカチバントを投与した HAE 発作の最高回数は，JE049-2102 試験では 142 回（約 3 年以上），JE049-2103 試験では 21 回（約 1.5 年以上），及び HGT-FIR-054 試験では 34 回（約 3 年以上）であった。

JE049-3101 試験では，121 例 123 件の HAE 発作に対してイカチバント 30 mg を皮下投与し，このうち 98 例 100 件の発作に対しては被験者が自己投与した。

また，HGT-FIR-062 試験の 39 例の健常被験者のうち，20 例には 6 時間以上間隔をあけて 1 日 3 回，3 日間，計 9 回イカチバント投与し，19 例にはプラセボを皮下投与した。

日本におけるイカチバントの製造販売承認申請のために，日本人健康被験者 12 例を対象とした第 I 相臨床試験（SHP-FIR-101，単回皮下投与）及び日本人 HAE 患者 8 例を対象とした第 III 相臨床試験（SHP-FIR-301，単回皮下投与）を本概括評価に含めた。なお，SHP-FIR-301 試験では 3 例が自己投与を行った。

臨床試験での曝露に加えて，2008 年 7 月 11 日の EU の規制当局の承認から [redacted] 年 [redacted] 月までに Firazyr®を使用した患者数は累積で 277,188 例と推定される。

表 2.5.5-2　　健康被験者及び HAE 患者を対象とした臨床試験におけるイカチバントの曝露の要約（皮下又は静脈内投与）

	イカチバントを投与した健康被験者数			イカチバントを投与した HAE 患者数				イカチバントを投与した HAE の発作件数				イカチバント投与回数			
	医療従事者			医療従事者			自己	医療従事者			自己	医療従事者			自己
試験	皮下	静脈内	合計	皮下	静脈内	合計	皮下	皮下	静脈内	合計	皮下	皮下	静脈内	合計	皮下
第 I 相	**189[a]**	**97**	**261[b]**	-	-	-	-	-	-	-	-	**703**	**104**	**795**	-
JE049-9101 JE049-9103 JE049-9106	-	39	39	-	-	-	-	-	-	-	-	-			-
JE049-1001	-	26	26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	56	56	-
JE049-1101	-	8	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24	24	
JE049-1102	36	24	36	-	-	-	-	-	-	-	-	36	24	60	-
JE049-1103	24	-	24	-	-	-	-	-	-	-	-	120	-	120	-
HGT-FIR-061	77	-	77	-	-	-	-	-	-	-	-	292	-	292	-
HGT-FIR-062	20	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	180	-	180	-
HGT-FIR-065	21	-	21	-	-	-	-	-	-	-	-	63	-	63	-
SHP-FIR-101	12	-	12									12	-	-	-
第 II 相	**-**	**-**	**-**	**8**	**11**	**15**	**-**	**8**	**12**	**20**	**-**	**8**	**12**	**20**	**-**
JE049-2101	-	-	-	8	11	15	-	8	12	20	-	8	12	20	-
第 III 相	**-**	**-**	**-**	**237**	**-**	**237**	**-**	**1278**	**-**	**1278**	**-**	**1383**	**-**	**1383**	**-**
JE049-2102	-	-	-	68	-	68	-	413	-	413	-	452	-	452	-
JE049-2103	-	-	-	81	-	81	-	376	-	376	-	421	-	421	-
HGT-FIR-054	-	-	-	88	-	88	-	489	-	489	-	510	-	510	-
第 IIIb 相	**-**	**-**	**-**	**60**	**-**	**60**	**101**	**51**	**-**	**51**	**103**	**58**	**-**	**58**	**103**
JE049-3101	-	-	-	23	-	23	98	23	-	23	100	30	-	30	100
SHP-FIR-301				5		5	3	5		5	3	5		5	3
HGT-FIR-086	-	-	-	32	-	32	-	23	-	23	-	23	-	23	-
合計	**189[a]**	**97**	**261[b]**	**304[c]**	**11**	**310[d]**	**101**	**1337**	**12**	**1349**	**103**	**2152**	**116**	**2256**	**103**

略語：HAE = 遺伝性血管性浮腫

a. 被験者 1 例は，HGT-FIR-061 試験と HGT-FIR-065 試験の両方に参加した。

b. 被験者 1 例は，HGT-FIR-061 試験と HGT-FIR-065 試験の両方に参加した。被験者 1 例は，JE049-1101 試験と JE049-1102 試験の両方に参加した。

c. 被験者 1 例には，JE049-2101 試験と JE049-2102 試験の両方でイカチバントを皮下投与した。

d. 被験者 2 例には，JE049-2101 試験と JE049-2102 試験の両方でイカチバントを投与した。

2.5.5.2.1 曝露－第 III 相安全性解析集団

表 2.7.4-5 に示したとおり，第 III 相安全性解析集団では，113 例にイカチバント，38 例にトラネキサム酸，75 例にプラセボを投与した。いずれの投与群でも発作の半数以上は皮膚発作であった。発作の重症度については，イカチバント群とプラセボ群では約半数の発作は中等度で残りの約半数は重度であり，トラネキサム酸群では重度が多かった。発作の発現から治験薬投与前に症状が軽度/中等度に達するまでの平均時間はいずれの投与群でも同程度であり，症状が軽度/中等度に達してから治験薬を投与するまでの平均時間も同程度であった。ほとんどの場合，治験実施計画書に規定されたとおり治験薬を単回投与した。なお，プラセボ群の 3 例は，プラセボ 1 回，イカチバント 1 回の計 2 回投与した。

2.5.5.2.2 曝露－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団において，イカチバントの投与回数が 1 回であった被験者は 63 例，6 回以上投与した被験者は 60 例であった（ISS 表 1.0）。第 III 相治療集団の 237 例全例に皮下投与したイカチバントの用量はすべて 30 mg であった。また，イカチバントを投与した HAE 発作の被験者あたりの平均回数は 5.7 回であり，その範囲は 1 回から 142 回であった（ISE 表 5.5）。

本集団においてイカチバントを投与した 5 回目までの発作について，HAE 発作の種類，重症度及び投与回数を表 2.7.4-6 に示す。イカチバントを投与した発作を 1 回以上発現した被験者は 237 例，2 回以上 169 例，3 回以上 123 例，4 回以上 88 例，5 回以上 68 例であった。

5 回目までの発作で最も頻繁に見られた発作の種類は，皮膚（41.2–47.7%）及び腹部（38.4–45.6%）であり，喉頭（8.0–17.6%）が最も少なかった。ほとんどの発作（88.2–98.2%）の重症度は中等度又は重度であった。発作回数別の発作の種類及び重症度に特定の傾向は認められなかった。5 回目までの発作のほとんどはイカチバントの単回投与により治療可能であったが，2 回の投与を必要とした発作は 39 件，3 回の投与を必要とした発作は 4 件であった（発作 1 回につき最大 3 回までイカチバント投与が可能）。

2.5.5.3 有害事象

HAE 発作は急性に発現することを特性としており，イカチバントの消失半減期が短いことから，治験薬投与と時間的関連性が認められる有害事象に焦点を当てることが重要であると考えられた（2.7.4.3.1 項）。したがって，第 III 相比較対照試験の解析では，治療下で発現した有害事象（TEAE）を発現時期に基づいて以下の 3 群に分類した。

- 急性期有害事象：それぞれの発作について，治験薬投与後 24 時間以内，試験中止まで，新たな発作に治験薬を投与するまで，又はイカチバントに無作為化されていない場合は，同じ発作に対して続けてイカチバントを投与するまでのいずれか早い時点までに発現した TEAE。

- 観察期有害事象：それぞれの発作について，治験薬投与後 14 日以内，試験中止まで，新たな発作に治験薬を投与するまで，又はイカチバントに無作為化されていない場合は，同じ発作に対して続けてイカチバントを投与するまでのいずれか早い時点までに発現した TEAE。
- 観察期間外有害事象：治験薬投与後 14 日を過ぎて発現した TEAE。

なお，急性期有害事象は観察期有害事象の部分集団である。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 16.0 版を用いてコード化した。

2.5.5.3.1 有害事象の概要

第 III 相安全性解析集団では，113 例にイカチバント，38 例にトラネキサム酸，75 例にプラセボを投与した。人口統計学的特性及びベースライン特性による投与群間の偏りはなかった。

表 2.5.5-3 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団における急性期有害事象の発現率は，イカチバント群（27.4%）とトラネキサム酸群（26.3%）で同程度であり，プラセボ群（41.3%）より低かった。治験薬と関連のある急性期有害事象の発現率は，いずれの投与群においてもわずかであった（イカチバント群 9.7%，トラネキサム酸群 7.9%，プラセボ群 4.0%）。重度の急性期有害事象の発現率は，イカチバント群（2.7%）の方がトラネキサム酸群（7.9%）及びプラセボ群（17.3%）に比べて低かった（表 2.7.4-15）。

表 2.5.5-3 に示すとおり，いずれかの投与群で 5%を超える被験者で発現した急性期有害事象は，HAE の悪化又は再発及び頭痛のみであった。HAE の悪化又は再発は，HAE 発作が悪化と軽快を繰り返す特性があることから予測された事象であった。急性期に認められた HAE の悪化又は再発の発現率は，イカチバント群（10.6%）の方がトラネキサム酸群（15.8%）及びプラセボ群（21.3%）と比べて低かった。

表 2.5.5-3 最も頻繁に発現した急性期有害事象（SOC 又は PT についていずれかの投与群で 5%を超える被験者で発現）－第 III 相安全性解析集団

SOC PT	イカチバント 30 mg N = 113		トラネキサム酸 N = 38		プラセボ N = 75	
	被験者 (%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数
すべての有害事象	**31 (27.4)**	**43**	**10 (26.3)**	**13**	**31 (41.3)**	**40**
先天性，家族性および遺伝性障害	**12 (10.6)**	**13**	**6 (15.8)**	**7**	**16 (21.3)**	**16**
遺伝性血管性浮腫	12 (10.6)	13	6 (15.8)	7	16 (21.3)	16
胃腸障害	**4 (3.5)**	**7**	**1 (2.6)**	**1**	**6 (8.0)**	**7**
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (7.1)	9	2 (5.3)	2	4 (5.3)	6
神経系障害	**3 (2.7)**	**3**	**2 (5.3)**	**2**	**6 (8.0)**	**6**
頭痛	2 (1.8)	2	2 (5.3)	2	3 (4.0)	3

略語：SOC=器官別大分類，PT=基本語
備考：二重盲検期にプラセボ群に無作為化された被験者 3 例には救済治療薬としてイカチバントを投与し，イカチバント群とプラセボ群の両方で計数した。これらの被験者について，イカチバント投与前に発現した有害事象はプラセボの列に表示し，イカチバント投与後に発現した有害事象はイカチバントの列に表示した。
備考：急性期有害事象は，それぞれの発作について，治験薬投与後 24 時間以内，試験中止まで，新たな発作に治験薬を投与するまで，又はイカチバントに無作為化されていない場合は，当該発作に対してイカチバントを投与するまでのいずれか早い時点までに発現した TEAE と定義した。
備考：遺伝性血管性浮腫は，MedDRA/J 収載の遺伝性血管浮腫と同一の事象である。
出典：ISS 表 17.1

第 III 相安全性解析集団の観察期有害事象でも，急性期有害事象と類似したプロファイルが認められた（表 2.7.4-18）。

第 III 相安全性解析集団におけるすべての急性期有害事象，観察期有害事象及び観察期間外有害事象の一覧表を，それぞれ ISS 表 17.1，表 10.1，表 23.1 に示す。

第 III 相比較対照試験で発現した注射部位反応は，治験実施計画書で規定した投与後の時点で，治験薬注射部位の紅斑，腫脹，熱感，そう痒，温感及び皮膚の疼痛の有無を有害事象の一般的報告とは別に評価した。

第 III 相安全性解析集団において，イカチバント群のほぼすべての被験者に注射部位反応が認められたが，発現は一過性で，入院による処置を必要とした被験者はいなかった。また，重篤な有害事象に相当する事象はなく，投与後のいずれの時点においても過敏症反応の報告はなかった。最も頻繁に重度を示した紅斑は，ほとんどが投与後 2 時間以内に軽度まで改善し，約 85%の被験者では投与後 8 時間以内に症状が完全に消失した。他の注射部位反応は，ほとんどが投与後 1 時間から 4 時間以内に消失した（2.7.4.3.1.4 項）。

イカチバント投与により多くの被験者で臨床効果が早期に認められたが，一方で，HAE の悪化又は再発が認められた。HAE 発作の自然経過は様々であり，数日間にわたって症状が悪化と軽快を繰り返すこともある。イカチバントの薬力学的効果の持続時間から予測されるように，HAE の悪化又は再発がイカチバント群の一部の被験者で発現した（第 III 相安全性解析集団にお

いて 15.9%）。このような再発は HAE に対する他の療法でも報告されている（Bork et al. 2006a, Craig et al. 2009）。なお，第 III 相臨床試験では，治験薬投与後 48 時間以内に認められた HAE 症状の悪化又は再発を有害事象として報告し，治験薬投与後 48 時間を超えて症状が悪化又は再発した HAE 発作は，有害事象としてではなく新規発作として報告するよう規定した。これは，治験薬投与後 48 時間を超えて症状が悪化又は再発した場合は，本疾患の自然経過の可能性が大きいと考えられたためである。

イカチバント群における本事象の発現率（15.9%）はプラセボ群（21.3%）に比べて低く，トラネキサム酸群（15.8%）と同程度であった。また，イカチバント群の多くは重症度が軽度又は中等度であり，容易に対処することができ，入院による処置を必要とすることもなかった。検討の結果，HAE の悪化又は再発は HAE の疾患特性に由来するものであり，イカチバント投与に関連したものではないと結論づけられた（2.7.4.3.1.6 項）。

すべての重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（第 III 相安全性解析集団，第 III 相治療集団，及び第 I / II 相安全性解析集団を含む）を ISS 一覧表 2 に示す。

2.5.5.3.2 薬物有害反応（副作用）

HAE に対するイカチバント投与と有害事象との因果関係のエビデンスの妥当性を確定するため，及び有害事象を薬物有害反応（副作用）として添付文書に記載することの妥当性を裏付けるため，報告された頻度や因果関係にかかわらず，第 I 相から第 III 相の臨床試験のすべての有害事象を検討した。この検討には，すべての情報源から報告されたイカチバントの使用に関連する有害事象データ，製造販売承認後経験に関連する Shire Global Safety System（SGSS）データベース及び発表文献（EU での Firazyr®の最初の製造販売承認から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）からのデータを含めた。

臨床試験及び製造販売承認後の情報源から入手可能なすべての安全性データの検討に基づき，表 2.5.5-4 に記載した薬物有害反応（副作用）を明らかにし，企業中核データシート（CCDS）の薬物有害反応（副作用）の項の改訂として示した。

薬物有害反応（副作用）の頻度は，以下の基準を用いて定義した。

極めて高頻度（10%以上），高頻度（1%以上，10%未満），低頻度（0.1%以上，1%未満），まれ（0.01%以上，0.1%未満），極めてまれ（0.01%未満）。

イカチバントを皮下投与したほぼすべての被験者に注射部位反応が認められた（紅斑，腫脹，灼熱感，そう痒，熱感及び皮膚疼痛）。注射部位反応の多くは軽度から中等度であり，一過性で，特別な処置の必要はなく消失した。

イカチバントと関連があるとして最も頻繁に報告された薬物有害反応（副作用）は，注射部位反応であった。その他の薬物有害反応（副作用）は，浮動性めまい，頭痛，悪心，発疹，紅斑，そう痒症，発熱及びトランスアミナーゼ上昇（表 2.5.5-4）であり，いずれも頻度は低かった。ア

ラニントランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加がイカチバントを投与した被験者に認められた。ほとんどの ALT 及び AST 増加は臨床的に意味があるとは判定されなかった。また，肝毒性を示唆するビリルビン上昇や他の顕著な肝事象は認められなかった。イカチバント群で最も多く報告された有害事象は，HAE の悪化又は再発であったが，この事象は，HAE の症状が悪化と軽快を繰り返す特性のため予測された事象であった。したがって，HAE の悪化又は再発はイカチバントに関連がある事象として示していない。

表 2.5.5-4　　イカチバントについて報告された薬物有害反応（副作用）

SOC （発現率の分類）	PT
神経系障害	
高頻度：1%以上 10%未満	浮動性めまい 頭痛
胃腸障害	
高頻度：1%以上 10%未満	悪心
皮膚および皮下組織障害	
高頻度：1%以上 10%未満	発疹 紅斑 そう痒症
一般・全身障害および投与部位の状態	
極めて高頻度：10%以上	注射部位反応*
高頻度：1%以上 10%未満	発熱
臨床検査	
高頻度：1%以上 10%未満	トランスアミナーゼ上昇

MedDRA ver 16.0; SAP Amendment 1
略語：SOC＝器官別大分類，PT=基本語
* 注射部位内出血，注射部位血腫，注射部位灼熱感，注射部位紅斑，注入部位知覚低下， 注射部位刺激感，注射部位しびれ感，注射部位浮腫，注射部位疼痛，注射部位圧迫感，注射部位そう痒感，注射部位腫脹，注射部位蕁麻疹，注射部位熱感.
出典：治験薬概要書

2.5.5.3.3 HAE 発作に対するイカチバントの反復投与

初回発作に引き続き発現した複数回の発作に対してイカチバントを反復投与した被験者を含む第 III 相治療集団の安全性プロファイルは，第 III 相安全性解析集団のイカチバント群及び個々の CSR の安全性データと類似していた。

第 III 相治療集団における曝露を 2.5.5.2.2 項に示す。人口統計学的特性及びベースライン特性は，イカチバントを投与した 5 回目までの発作を通して一貫していた（2.7.4.2.4.2 項）。

本集団において，5回目までの発作で認められた安全性プロファイルは，第 III 相安全性解析集団のイカチバント群で認められたプロファイルと類似していた。急性期有害事象の発現率は，3回目までの発作では約 25%であり，4 回目と 5 回目の発作では約 12%まで低下した。イカチバントと関連のある急性期有害事象の発現率は 5 回目までの発作を通して 2.9%から 8.4%の範囲であった。5 回目までの発作全体で計 6 件の重篤な急性期有害事象が発現し，このうち 1 件がイカチバントと関連ありと判定された。重度の急性期有害事象の発現率は 1.1%から 4.9%の範囲であり，このうち 4 例がイカチバントと関連ありと判定された（表 2.7.4-25）。また，本集団では，観察期有害事象にも同様な傾向が認められた（表 2.7.4-26）。

本集団のすべての急性期及び観察期有害事象をそれぞれ ISS 表 17.2 及び表 10.2 に示す。治験担当医師によりイカチバントと関連ありと判定された急性期及び観察期有害事象をそれぞれ 表 2.7.4-31 及び表 2.7.4-32 に示す。また，すべての観察期間外有害事象を ISS 表 23.2 に示す。

5 回目までの発作において最も頻繁に発現した有害事象は，HAE の悪化又は再発であった。2.5.5.3.1 項に記載したとおり，HAE の悪化又は再発は，HAE の症状が悪化と軽快を繰り返す特性から予測されていた。5 回目までの発作における HAE の悪化又は再発の発現率は，2.3%から 10.5%（急性期有害事象）及び 3.4%から 13.9%（観察期有害事象）の範囲であった。しかし，その重症度の多くは軽度又は中等度であり，入院による処置を必要とすることもなかった（2.7.4.3.2.1 項）。

注射部位反応は，イカチバントを投与したほぼすべての被験者で認められた。しかし，その多くは軽度又は中等度であり，特別な処置の必要はなく，短時間で消失した（ほとんどの症状は 4 時間以内に消失）（2.7.4.3.2.4 項）。

6 回目から 15 回目の発作でも，5 回目までの発作と同様の傾向が認められた。

これらのデータは，急性 HAE 発作の治療において，複数回の発作にイカチバントを長期投与する場合も安全に使用できることを裏付けている。

2.5.5.4　同種同効薬との有害事象プロファイルの比較

イカチバントは，B2 受容体の強力な拮抗薬である。同種同効薬は現在存在しない。

2.5.5.5　死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.5.1　死亡

第 III 相安全性解析集団において，2 例（トラネキサム酸群及びプラセボ群の各 1 例）が死亡した。イカチバント群で死亡例はなかった。

第 III 相治療集団において，イカチバントと関連のない死亡が 1 例認められた。この被験者は，重度の喉頭浮腫発作のため死亡した。本発作は，6 回目の発作に対する非盲検下でのイカチバント投与後 4 ヵ月を過ぎてから発現したもので，当該発作に対する治療を受ける前に死亡に至った。

死亡した被験者についての文章による説明の要約を 2.7.4.3.1.2 項に示す。

2.5.5.5.2 重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（第 III 相安全性解析集団，第 III 相治療集団，及び第 I / II 相安全性解析集団を含む）を ISS 一覧表 2 に示す。この一覧表には，観察期間以降に収集され，Shire 社に報告された重篤な有害事象が含まれる。この併合集団全体で認められた重篤な有害事象は，イカチバントを投与した被験者 36 例で合計 54 件であった。

第 III 相安全性解析集団において，重篤な観察期有害事象がイカチバント 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（心筋梗塞，HAE の悪化又は再発 2 例，気管切開，胃腸炎）に発現した。これらの重篤な有害事象は，いずれも治験薬との関連なしと判定された（2.7.4.3.1.3 項）。

第 III 相治療集団における重篤な観察期有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.4-35 に示す。このうち，イカチバントと関連ありと判定されたは 2 件（不整脈及び胸痛）であった。イカチバントを投与した 15 回目までの発作全体で複数の被験者に発現した重篤な有害事象は HAE の悪化又は再発のみであった。本事象 7 件が 6 例で発現した。これらの被験者についての文章による説明の要約を 2.7.4.3.2.3 項に示す。

2.5.5.5.3 中止に至った有害事象

全安全性解析集団において，9 例が有害事象のために試験を中止した。その内訳は，イカチバント群 5 例，トラネキサム酸群 2 例，プラセボ群とモキシフロキサシン群各 1 例であった。中止に至った有害事象のうち最も多く認められたのは妊娠であり，計 4 例で報告された（イカチバント群：2 例，トラネキサム酸群：2 例）。2 件を除くすべての中止に至った有害事象は重篤な有害事象であった。重篤な有害事象ではなかったが試験中止に至った 2 件の有害事象は，イカチバント群の 1 例で発現した嘔吐（治験薬と関連なし）と，モキシフロキサシン群の 1 例で発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（治験薬と関連あるかもしれない）であった（表 2.7.4-22）。

2.5.5.6 臨床検査値の評価，バイタルサイン，その他の安全性評価

第 III 相安全性解析集団又は第 III 相治療集団において，イカチバントを投与した被験者の臨床検査値（血液学的検査，凝固検査，血液生化学検査，尿検査）に，臨床的に重要な所見は認められなかった（2.7.4.4 項）。トランスアミナーゼの増加はイカチバント群で頻度が高かったが，そ

のほとんどは臨床的に重要であるとは判断されず，重症度は低かった。バイタルサイン，身体検査，心電図結果に関して，臨床的に重要な所見は認められなかった（2.7.4.5 項）。

また，QT 及び QTc 間隔に対するイカチバントの影響を評価する第 I 相試験（HGT-FIR-061）を，FDA 及び ICH ガイドライン E14 に完全に準拠して，無作為化，プラセボ及び実薬対照，クロスオーバーデザインにより実施した。この試験の結果，イカチバント（30 mg 又は 90 mg）の用量範囲では，健康成人の QT/QTc 間隔を延長しないことが示された（2.7.4.5.1.3 項）。

2.5.5.6.1 免疫原性

HGT-FIR-054 試験の安全性解析集団において，抗イカチバント抗体陽性を示した被験者はいなかった。一方，治療集団でイカチバントを投与した 5 回目までの発作において，一過性の抗イカチバント抗体陽性反応が 1 例に認められた（表 2.7.4-37，表 2.7.4-39）。この被験者は，イカチバントを投与した 2 回目の発作の約 6 ヵ月後に実施された追跡調査来院時に抗イカチバント IgG 抗体陽性を示したが，陽性結果が認められた後に実施された抗イカチバント IgG 抗体検査結果はすべて陰性であった。また，投与前来院時及び当該結果が認められるより前の来院時に実施された抗イカチバント IgG 抗体検査はすべて陰性であった。更に，抗イカチバント IgE 抗体検査結果はすべての来院時において陰性であった。

なお，過敏症又はアナフィラキシー反応を認めた被験者はいなかった。

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の反復投与では，2 年間の最高 82 回までの発作において，免疫原性はおおむね陰性の状態が続いた。3 例のみが抗イカチバント抗体陽性を示した。JE049-2103 試験の 1 例は，投与前と投与後に陽性を示したことから，この被験者では背景のシグナル値が特異的に高かったと考えられた。JE049-2102 試験の他の 2 例は，投与後に抗イカチバント抗体陽性を示したが，陽性の結果は一過性であった。投与期間中，3 例すべてで有効性は維持された（2.7.4.5.1.2 項）。

2.5.5.7 生殖ホルモンに対する影響

健康な男女成人被験者を対象とした HGT-FIR-062 試験において，ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）負荷前及び負荷後の血清生殖ホルモン値又は他の妊娠関連パラメータに対するイカチバント反復投与による臨床的に明らかな影響は認められなかった。本試験は，成人被験者に投与 1，4，7 日目に 6 時間以上の間隔で 1 日 3 回（合計 9 回/週）イカチバント 30 mg を単回皮下投与するデザインであり，用量は通常の臨床用量に比べて高いものであった。成人におけるこの結果を踏まえて，HGT-FIR-086 試験で小児における生殖ホルモンに対する影響を検討した。HGT-FIR-068 試験では，イカチバントを体重による用量（0.4 mg/kg）で皮下投与したが，男女の小児 HAE 患者において，タナー分類及び臨床検査値レベルの生殖ホルモンに臨床的に重要な変化は認められなかった（2.7.4.5.1.1 項）。

2.5.5.8 特別な集団における安全性

第 III 相安全性解析集団で認められた有害事象の発現率及び有害事象の種類について，年齢，性別，人種，体重，発作の重症度，浮腫の部位，及び地域別に部分集団解析を実施した結果，いずれの部分集団においても特定の傾向は認められなかった（2.7.4.6.1.1 項，2.7.4.6.1.4 項，2.7.4.6.2.1 項）。

腎障害及び/又は肝障害を有する患者におけるイカチバントの安全性は，JE049-2001 試験及び JE049-2002 試験の 2 試験で探索した。軽度から中等度の肝障害及び/又は腎障害を有する患者におけるイカチバントの安全性プロファイルは，他の臨床試験で認められたプロファイルと類似していた。この特別な患者集団において，反復投与による蓄積は認められなかった（2.7.4.6.1.2 項）。

2.5.5.9 日本人における安全性

日本人におけるイカチバントの安全性を 2 試験（SHP-FIR-101 及び SHP-FIR-301）で検討した。SHP-FIR-101 試験では 2 例（16.7%）に 2 件の TEAE（関連あるかもしれない）が認められた。重症度はいずれも軽度で，試験終了時点までには消失した。SHP-FIR-301 試験では 3 例（37.5%）に 3 件の TEAE が認められた。重症度はいずれも軽度で，イカチバントとの関連なしと判定された。両試験において，死亡，重篤な TEAE 及び TEAE による試験中止はなかった。また，臨床検査値，バイタルサイン，心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。日本人 HAE 患者における安全性の結果は，他の地域でこれまでに実施された臨床試験で認められた結果と類似していた（2.7.4.6.11 項）。

2.5.5.10 イカチバント自己投与の安全性

イカチバントの自己投与の安全性は，HAE の急性発作に対する自己投与試験（JE049 3101）で検討した。HAE 発作に対してイカチバントを自己投与した被験者 97 例の安全性の結果は，第 III 相比較対照試験で医療従事者が投与した際に認められた安全性データと類似していた。

HAE 発作の病態生理及び自然経過から予測されたとおり，一部の被験者では HAE の悪化又は再発が認められた。しかし，その重症度の多くは軽度又は中等度であり，入院による処置を必要とすることもなかったことから，医療現場以外でも被験者が容易に対処することができた。また，その他の有害事象についても重篤な有害事象の発現は認められなかった。

全般的に，イカチバントの自己投与の安全性プロファイルは，個々の第 III 相比較対照試験及び併合した第 III 相安全性解析集団で認められた安全性プロファイルと類似しており，新たな安全性の問題は認められなかった（2.7.4.6.9 項）。

日本人 HAE 患者を対象とした SHP-FIR-301 試験でも自己投与が可能であった。本試験では，全 8 例のうち 3 例（37.5%）が自己投与を行い，5 例（62.5%）は医療従事者が投与した。被験者

は，自己投与のトレーニングを受けた後，治験実施医療機関において医療従事者の監督下で自己投与を行った。なお，被験者の自己投与に対する評価は全般的に良好であった（トレーニングでは自己投与方法について十分に説明を受けた，自己投与を実施することに対するストレスを感じることはなかった，注射部位の準備は容易であった，注射用シリンジの組み立ては容易であった，自己投与は難しくも容易でもなかった）。すべての安全性評価項目について，自己投与した場合と医療従事者が投与した場合に大きな違いは見られなかった。注射部位反応についても，自己投与した場合（3 例中 2 例）と医療従事者が投与した場合（5 例中 5 例）で類似していた。紅斑は唯一の重度の注射部位反応であり，医療従事者が投与した 1 例で認められた。他の安全性評価項目の結果についても，おおむね類似していた。これらのデータは，イカチバントの自己投与の安全性を裏付けるものである。

2.5.5.11 薬物相互作用

非臨床及び臨床開発プログラムにおいて，イカチバントと他の医薬品，食品及び他の物質との相互作用は認められなかった。

第 III 相安全性解析集団で認められた有害事象の発現率及び有害事象の種類について，アンドロゲン又は抗線溶薬使用の有無別に部分集団解析を実施した結果，いずれの部分集団においても特定の傾向は認められなかった（2.7.4.6.3.2 項）。

2.5.5.12 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対するイカチバントの影響を検討する試験は実施されていない。イカチバントを使用した患者で浮動性めまいが報告されているため，患者には，めまいを感じるときは運転や機械類の操作を控えるよう指導する。また，HAE 発作の症状（例えば，傾眠，疲労，嗜眠，疲労）も運転や機械類の操作に影響を与える可能性がある。患者には，上記の症状を感じるときは運転や機械類の操作を控えるよう指導する。

2.5.5.13 製造販売承認後データ

現在 Firazyr®は，成人の HAE の急性発作治療薬として世界中の 40 を超える国と地域で承認されている。Firazyr®は，2008 年 7 月に EU で最初に承認され，2011 年 2 月には欧州委員会が自己投与の使用を承認した。その後，2011 年 8 月には米国で承認された（自己投与による使用を含む）。

HAE 発作の発現には典型的なパターンがなく，患者により発作の回数及び重症度は大きく異なり，同一患者でも時間の経過に伴い変化するため，Firazyr®に対する患者の曝露量の正確なデータは得られていない。患者の曝露量は，世界全体の売上高から大まかに見積もり，「延べ患者

投与日数」を反映した治療済みの HAE 発作の回数を参考にした。初回販売から [redacted] 年 [redacted] 月までの製造販売承認後期間における Firazyr®使用患者数は，累積で 227,188 例と推定される。

全体的に，製造販売承認後の安全性データは，イカチバントの臨床試験で認められた安全性プロファイルと類似していた（2.7.4.9 項）。製造販売承認後の情報源に基づく薬物有害反応（副作用）として最も頻繁に報告されたのは SOC としては一般・全身障害および投与部位の状態，事象としては注射部位反応であった。

リスクマネジメントの一環として，イカチバントの安全性プロファイルを継続的に評価する。リスクマネジメントの方法を本申請資料の「1.11 医薬品リスク管理計画書（案）」に示す。

2.5.5.14 安全性の結論

臨床試験及び製造販売承認後に得られたデータの個別解析及び併合解析の結果，HAE の急性発作に対する自己投与を含めたイカチバントの使用は安全性に問題がないことが裏付けられた。イカチバントは，日本人 HAE 患者においておおむね良好な忍容性を示し，新たに問題となる安全性の問題は認められなかった。日本人 HAE 患者におけるイカチバントの安全性プロファイルは良好であり，非日本人 HAE 患者における安全性及び症状プロファイルと類似していた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

有効性

イカチバント 30 mg の単回皮下投与により，HAE の急性発作の症状緩和が早期に得られる。

HAE の急性発作の治療におけるイカチバント 30 mg 皮下投与の有効性は，第 III 相比較対照試験である HGT-FIR-054 試験の結果により検証されるとともに，第 III 相比較対照試験である JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の結果により裏付けられた。

HGT-FIR-054 試験における有効性の主要評価項目である喉頭浮腫以外（皮膚及び腹部）の急性発作に対する症状緩和までの時間（TOSR）は，プラセボ群（19.8 時間）と比較してイカチバント群（2.0 時間）で有意に短かく，主な副次評価項目である主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）も，プラセボ群（18.5 時間）と比較してイカチバント群（1.5 時間）で有意に短かった（2.5.4.1.6.1 項）。イカチバント投与により，HAE 患者にとって重要な症状の症状緩和が早期に得られ，他の様々な有効性評価項目においてもイカチバントの一貫した有効性が示された。

HAE 発作の症状緩和のために 2 回目又は 3 回目のイカチバント投与を必要とした発作はわずかであり，91.5%は単回投与により治療可能であった（2.5.4.1.6.5 項）。

また，第 III 相比較対照試験 3 試験の併合解析の結果，様々な部分集団においても，HAE の急性発作に対するイカチバント投与により症状緩和が早期に得られた（2.5.4.1.6.4 項）。

更に，HGT-FIR-301 試験の結果，日本人 HAE 患者においても，他の地域で実施された臨床試験で認められた結果と同様に，イカチバント投与により HAE の急性発作に対して臨床的に意味のある症状緩和が早期に得られた（2.5.4.3 項）。

HAE の喉頭浮腫の発作に対するイカチバントの有効性は，喉頭浮腫以外の発作に対する有効性と同様に早期に認められる。

HGT-FIR-054 試験で喉頭浮腫の発作を発現した 27 例における TOSR 及び TOSR-P はいずれも 2 時間であり，他の様々な有効性評価項目においてもイカチバントの一貫した有効性が示された。喉頭浮腫の発作で認められたイカチバントの有効性は，喉頭浮腫以外の発作で認められた結果と類似しており，その効果は早期に認められた（2.5.4.1.6.3 項）。日本人 HAE 患者を対象とした HGT-FIR-301 試験で喉頭浮腫の発作を発現した 1 例でも，喉頭浮腫以外の発作と同様の効果が早期に認められた。

窒息による死亡リスクのある喉頭浮腫の治療において，これらの知見は特に臨床的意味がある。

長期間にわたり複数回の HAE 発作の治療に反復して使用した場合もイカチバントの有効性は低下しない。

第 III 相比較対照試験 3 試験で発現した HAE の急性発作のうち，1 回目から 5 回目までの発作に対するイカチバントの反復投与による TOSR の中央値は 1.5 時間から 4.5 時間の範囲であり，いずれの発作回数でも 3 試験全体で一貫した有効性が示された。一貫した有効性は最大で 15 回目の発作まで維持され，反復して使用した場合もイカチバントの有効性が低下しないことが示された（2.5.4.1.6.5 項）。

イカチバントは自己投与においても医療従事者が投与した場合と同程度の有効性を示す。

自己投与の有効性を検討した JE049-3101 試験の結果，イカチバントの自己投与により，第 III 相比較対照試験で医療従事者が投与した場合と同様に症状緩和が早期に認められた（2.5.4.2 項）。

HAE では，身体の様々な部位に予測できない浮腫発作が繰り返し発現するため，患者の精神的，肉体的，経済的負担は大きい。特に，喉頭浮腫の場合，急速な上気道閉塞を招き，窒息により死に至る場合もある。しかし，治療を早期に開始することにより，他の部位への進行を抑えるのと同時に，発作の重症度を軽減し，症状の持続時間を短縮できることが示唆されている。イカチバントは自己投与が可能であり，単回投与により早期に症状緩和を得ることができ，反復投与しても効果の低下がみられないことから，患者にとってのベネッフィットは大きい。また，日本人 HAE 患者においても類似した有効性が認められたことから，イカチバントは日本人 HAE 患者にとってもベネフィットを有すると考えられる。

The World Allergy Organization は，HAE の特徴である予測不能で，痛みを伴い，生命を脅かすこともある急性発作に対するオンデマンドの治療を推奨している（Craig et al. 2012）。現在の臨床治療及びガイドラインには，介護者による投与又は成人の場合の自己投与が含まれる。イカチバントの自己投与は，第 III 相比較対照試験で医療従事者が投与した場合と同程度の安全性，忍容性，及び有効性を示した。また，医療従事者による投与に比べて，イカチバントの自己投与は短時間での投与を可能にしており，発作の早期消失をもたらした（Betschel and Jagdis 2014，Longhurst et al. 2010，Otani et al. 2016，Read et al. 2014）。安全性の結果においても，自己投与の場合と医療従事者による投与の場合で違いは見られなかった（Otani et al. 2016）。更に，市販後イカチバントアウトカム調査（IOS）の結果によると，HAE 発作に対する Firazyr®投与における自己投与の割合は 2012 年には 90%に達していた。自己投与の割合が経時的に増加していることは，自己投与の利便性及び患者からの支持が高く，また国際的なガイドラインにも沿っていることを示している。以上のことから，イカチバントの自己投与は最適な投与方法であり，良好な忍容性を示し，HAE の急性発作の症状緩和を早期にもたらす有効な方法であることが示された。

安全性

イカチバントの安全性プロファイルは良好であり，反復投与により懸念される問題もない。

第 III 相比較対照試験 3 試験（HGT-FIR-054，JE049-2102，JE049-2103）から得られた集積データの併合解析の結果，イカチバント投与により臨床的に特に懸念される有害事象は認められておらず，良好な安全性プロファイルが示された。初回発作に対してイカチバント 30 mg を盲検下で皮下投与した際に認められた安全性プロファイルは，初回発作以降に発現した発作に対して反復投与した際に認められたプロファイルとも類似していた。

注射部位反応はイカチバント群のほぼすべての被験者に認められたが，重篤な有害事象に相当する事象はなく，ほとんどが投与後 4 時間以内に特別な処置を必要とすることなく消失した。第 III 相安全性解析集団において，注射部位反応以外の有害事象全般の発現率は低く，イカチバント群と対照薬群で同程度又はイカチバント群の方が低かった（2.5.5.3.1 項）。また，第 III 相治療集団において，15 回目までの発作に対するイカチバントの反復投与で認められた有害事象プロファイルは，初回発作に対するイカチバント投与で認められたプロファイルと類似していた（2.5.5.3.3 項）。

第 III 相安全性解析集団において，イカチバントを投与した一部の被験者に HAE の悪化又は再発が認められた。しかし，イカチバント群における本事象の発現率は，トラネキサム酸群と同程度であり，プラセボ群に比べて低かった（それぞれ 15.9%，15.8%，21.3%）。また，イカチバント群の多くは重症度が軽度又は中等度であり，容易に対処することができ，入院による処置を必要とすることもなかった。更に，HAE が悪化又は再発した被験者のうち救済治療薬を使用した割合は，イカチバント群（55.5%）の方がトラネキサム酸群（100.0%）及びプラセボ群（75.0%）より低かった（2.5.5.3.1 項）。

臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図に臨床的に意味のある所見は認められなかった（2.5.5.6 項）。

イカチバントで認められた薬物有害反応（副作用）は，悪心，頭痛，浮動性めまい，発疹，発熱であった（表 2.5.5-4）。トランスアミナーゼの増加（ほとんどが ALT）が一部の症例で認められ，イカチバントとの関連性は否定できなかったが，総ビリルビンの増加を伴うことはなく，肝毒性を示唆する他の顕著な肝事象は認められていない（2.5.5.3.2 項）。治療用量より高用量で実施された臨床試験でも，イカチバントと肝毒性の関連性は示されなかった。健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験（JE049-1001）では，治療用量の約 8 倍にあたる 3.2 mg/kg を点滴静注したが，肝酵素の増加は認められなかった。また，肝硬変患者を対象とした試験（JE049-2001, JE049-2002）においても，肝障害に対する影響は認められなかった。なお，非臨床試験では，イカチバントが主に腎臓系で排泄されることが示されている（2.6.4.5 項）

自己投与試験（JE049-3101）の結果から，自己投与によるイカチバントの安全性プロファイルは，第 III 相安全性解析集団及び個々の第 III 相比較対照試験で認められた安全性プロファイルと類似していることが示された（2.5.5.10 項）。

日本人 HAE 患者を対象とした SHP-FIR-301 試験で認められた安全性の結果は，他の地域で実施された臨床試験で認められた結果と類似しており，特に問題となる安全性の事象は認められなかった（2.5.5.9 項）。

第 III 相臨床試験安全性データセットに加えて，FDA/ICH E14 ガイダンスに完全に準拠して実施した臨床薬理試験（HGT-FIR-061）の結果，健康被験者において QT/QTc 間隔に対するイカチバントの影響はないことが示された（2.5.5.6 項）。日本人を対象とした 2 試験（SHP-FIR-101, SHP-FIR-301）において，12 誘導心電図パラメータに臨床的に問題となる異常は認められなかった。以上より，日本人において QT 間隔の延長が生じる可能性は低いと予測されたため，日本人を対象に再度の QTc 試験を実施する必要なないと判断した。

第 III 相比較対照試験において，HAE の初回発作に対するイカチバントの投与後及び長期間にわたる複数回の発作に対する反復投与後の免疫原性は全般的に陰性のままであった。免疫原性がないことと一致して，いずれの被験者にも過敏性反応は報告されなかった（2.5.5.6.1 項）。

製造販売承認後に明らかになった新たな安全性に関する問題はなく，文献にも報告されていない（2.5.5.13 項）。

イカチバントは安全に自己投与することが可能である。

自己投与試験（JE049-3101）の結果から，自己投与によるイカチバントの安全性プロファイルは，第 III 相安全性解析集団及び個々の第 III 相比較対照試験で認められた安全性プロファイルと類似していることが示された（2.5.5.10 項）。

JE049-3101 試験結果の解析により新たな安全性上の問題はなく，自己投与の場合と医療従事者が投与した場合で安全性上の違いはないことが示された。自己投与の利便性に関する質問では，被験者は問題なく自己投与を行うことができ，投与準備及び自己投与は容易であったと報告された。被験者は HAE の急性発作に対するイカチバントの自己投与の利便性と効果におおむね満足していた。なお，自己投与を希望する場合は，医療従事者による事前の十分な説明及びトレーニングが徹底される必要がある。

2.5.6.2 リスク

2.5.6.2.1 特定されたリスク

2.5.6.2.1.1 注射部位反応

注射部位反応は，イカチバントの唯一の特定されたリスクである。前述のとおり，第 III 相安全性解析集団において，イカチバント群のほぼすべての被験者に注射部位反応が認められた。最も頻繁に発現した注射部位反応は紅斑であった。全般的に，注射部位反応の重症度は軽度又は中等度であり，重篤な有害事象の基準に相当する事象はなく，ほとんどの事象が投与後 4 時間以内に特別な処置を必要とすることなく消失した。前臨床試験のデータから，イカチバント誘発性肥満細胞活性化，末梢神経からの神経ペプチドの放出，イカチバントの高い局所濃度での部分的作動作用が，ヒトにおける注射部位反応の基礎となるメカニズムと考えられた。これらの知見は，長期的な後遺症や予測不能な事象，及び局所的で一過性の事象以上のものではない。注射部位反応に関しては，2008 年の販売承認以降，欧米で調査が継続されているが，反応の傾向，重症度，頻度に変化は認められていない。なお，日本人被験者に認められた注射部位反応の発現頻度，事象の種類，重症度等は海外で実施された第 III 相臨床試験の結果と類似していた。

2.5.6.2.2 潜在的リスク

2.5.6.2.2.1 ブラジキニン拮抗作用による虚血状態での心機能悪化

ブラジキニンは，心保護作用，平滑筋収縮作用，血管拡張作用，血圧降下作用を有する組織ホルモンであることが実験的に確認されている。したがって，ブラジキニン拮抗薬は心血管系疾患を有する患者に潜在的リスクをもたらす可能性がある。心血管系に対するイカチバントの影響は一連の *in vitro* 及び *in vivo* 研究で検討され，心血管系に対する有害な影響が表れる可能性があるのは重度の急性虚血に限られることが明らかになった。血流を制御するメカニズムはブラジキニン以外にも多数存在するため，イカチバントが虚血を引き起こす可能性は非常に低い。急性心虚血の場合，例えば，急性冠症候群では，ブラジキニン放出が急速に増加し，心保護的作用を示す場合がある。したがって，急性心虚血の患者では，イカチバント投与下での心機能の悪化が理論的には起こりうるが，いずれの臨床試験でも心血管系の安全性の懸念は認められなかった。ヒトに対する潜在的リスクは，急性心筋虚血存在時にイカチバントを使用した場合に存在するが，このような臨床的状況下でイカチバントが使用される可能性は低い。B2 受容体の拮抗作用がそれ

自体で心筋虚血を引き起こすというエビデンスはない。また，この潜在的リスクに関連する重要な安全性所見は，欧米における製造販売承認後にも認められていない。

QT 及び QTc 間隔に対するイカチバントの潜在的影響を検討するために実施した第 I 相臨床試験（HGT-FIR-061）では，イカチバント投与中に QTcI，QTcF，及び QTcB の最大値が 480 ms を超えた被験者又はベースラインからの変化が 60 ms を超えた被験者はいなかった。また，イカチバント濃度（親化合物又は代謝物）とプラセボ補正した QTcI 値のベースラインからの変化の関連性も認められなかった。日本人を対象とした試験（SHP-FIR-101，SHP-FIR-301）の結果，12 誘導心電図パラメータに臨床的に問題となる異常は認められなかった。以上より，イカチバントは心臓電気生理学及び心再分極には影響しないと考えられた。更に，第 III 相比較対照試験 3 試験（JE049-2102，JE049-2103，HGT-FIR-054）から得られた集積データを併合解析した結果，全般的に，臨床的に意味のある心電図所見は認められなかった。HGT-FIR-054 試験では，イカチバント投与約 30 分後に一過性の洞性徐脈が 1 件報告された。この事象は重篤ではなく，後遺症もなく消失した。HGT-FIR-054 試験の別の 1 例は，4 回目の発作に対するイカチバント投与約 4 時間後に，重篤な不整脈を発現した。その後，更に 2.5 時間追跡調査したが,この事象は後遺症もなく消失した。申請者の検討では，この事象はイカチバントと関連がある可能性は低く，悪心に対して投与した併用薬（塩酸メトクロプラミド）に関連がある可能性があると評価された（HGT-FIR-054）。製造販売承認後データとして，致死的な心筋梗塞が 2 件報告されたが，これらの患者は，明らかな心血管リスク因子を有していた（2.7.4.9.2 項）。

2.5.6.2.2.2 ブラジキニンパーシャルアゴニスト作用

第 I 相臨床試験（JE049-1001）では，高用量のイカチバント（1 時間かけて 3.2 mg/kg 点滴静注）が，軽度の起立性低血圧，紅斑，そう痒と関連していることが示された。一方，低用量では，ブラジキニン拮抗作用（すなわち，事前に選択したブラジキニン用量で引き起こされる低血圧又は反射性頻脈の用量及び時間依存的阻害）のみが認められた。この結果は，低用量ではイカチバントは強力なブラジキニン拮抗薬として作用するが，高用量ではイカチバントのパーシャルアゴニスト作用が生じる可能性があることを示唆していた。ただし，このブラジキニンパーシャルアゴニスト作用は，治療用量の約 8 倍のイカチバントを点滴静注した場合のみに認められており，かつすべての事象は特別な処置を必要とすることなく消失した。以上より，すべての第 III 相臨床試験で皮下投与した 30 mg の用量では，全身ブラジキニンアゴニスト作用は予測されず，臨床的に意味のある血圧低下作用は認められなかった。また，対照薬群と比較してイカチバント群の有害事象やバイタルサインのパラメータに臨床的に意味のある血圧に対する影響は認められなかった。この潜在的リスクに関連する重要な安全性所見は，製造販売承認後にも認められていない。同様に，日本人被験者においても有害事象やバイタルサインのパラメータに臨床的に意味のある異常は認められていない。

2.5.6.2.2.3 過敏性/抗原性

第 III 相比較対照試験において，イカチバントを投与した発作を 6 回以上発現した被験者は 56 例であった。単一の被験者でイカチバントを投与した HAE 発作の最高回数は，JE049-2102 試験では 142 回（約 3 年以上），JE049-2103 試験では 21 回（約 1.5 年以上），及び HGT-FIR-054 試験では 34 回（約 3 年以上）であった。第 III 相比較対照試験の反復投与で，一過性の抗イカチバント抗体陽性が 4 例に認められたが，陽性反応が認められた以降の検査結果はすべて陰性であった。イカチバントについて過敏性やアナフィラキシー反応は報告されなかった（2.5.5.6.1 項）。また，抗イカチバント抗体と有効性の関連は認められなかった。すべての毒性試験及び臨床試験で薬物関連抗体反応の徴候は認められなかった。製造販売承認後データでも，抗イカチバント抗体とイカチバント投与に対する過敏性の関連性は明らかになっていない。日本人被験者において免疫原性の検討は実施されていない。

2.5.6.2.2.4 有効性の欠如

喉頭浮腫を発現した HAE 患者では有効性の欠如が生命を脅かす危険性があるため，有効性の欠如を潜在的リスクに含めた。第 III 相臨床試験では，ほとんどの被験者がイカチバントの単回皮下投与により治療可能であったが，HAE の悪化又は再発が有効性の欠如として報告される可能性がある。しかし，臨床試験で認められたとおり，これは症状が悪化と軽快を繰り返す HAE の特性によるものである。

有効性の欠如は，中和抗体の形成により生じうる。第 III 相比較対照試験では，イカチバントは全般的に非免疫原性であった。一過性の抗イカチバント抗体陽性が 4 例に認められたが，陽性反応が認められた以降の検査結果はすべて陰性であった。また，イカチバントに対する中和抗体による有効性の欠如は報告されなかった。

製造販売承認後に，イカチバント投与を最大 3 回受けた患者において生命を脅かす咽頭又は喉頭浮腫を伴う有効性の欠如が報告されたのは 1 例のみであった。本患者については追跡調査を行ったが更なる医学的情報は収集されなかった。上記以外に，現在までに，生命を脅かす舌腫脹が 1 例報告されている。患者はイカチバント投与を 2 回しか受けておらず，腫脹は挿管後に消失した。全般的に，このリスク及びイカチバントのベネフィット・リスクの変更を必要とする実質的な新情報は得られていない。

有効性の欠如は，イカチバントアウトカム調査（IOS）でもモニタリングされている。現時点で，IOS 調査で報告された症例において有効性の欠如の理由を決定するための十分な情報は得られていない。

2.5.6.3 他の治療と比較したベネフィット及びリスク

2010 年に補体研究会（現日本補体学会）が日本の臨床医を対象に作成した HAE ガイドライン（Horiuchi et al. 2012）によると，一次治療は急性発作の治療である。長期予防は発作が頻発する患者でのみ検討される。HAE の急性発作の治療薬として日本で唯一承認されている薬剤は，静注用のヒト血漿由来 C1-INH 濃縮製剤であるベリナート®である。C1-INH 補充療法は急性発作の症状を緩和できるが，現在利用できる C1-INH 製剤は血液由来であるため，ウイルス感染及び他の感染病原体への曝露の潜在的リスクがあり，静脈内投与による過敏性反応の可能性もある。また，日本全国の医師を対象とした調査の結果から，C1-INH 欠損症の患者の急性発作の治療には C1-INH 補充療法の他に，作用の弱いアンドロゲン（例：ダナゾール）や抗線溶薬トラネキサム酸も使用されていることが示された。これらの薬剤はオフラベルで使用されている。作用の弱いアンドロゲンは，HAE 発作の発作回数を減らすためには有効であるが，長期間使用すると安全性及び忍容性の問題がある（Cicardi et al. 2010，Nussberger et al. 2002）。トラネキサム酸の急性 HAE 発作治療に対する効果は限られている（Bowen et al. 2010，Bowen 2011）。また，頻繁に投与すると胃腸症状及び血栓塞栓性イベントのリスクを高める可能性がある。現在の国際的な HAE 治療ガイドライン（Craig et al. 2012）を鑑みると，これらは次善の治療法と考えられている。

以上のように，この，稀で重篤な，生命を脅かすこともある疾患の急性発作には限られた治療法しかない。イカチバントは，単回皮下投与により早期に症状緩和をもたらし，反復投与しても効果の低下がみられず，特に問題となる安全性の懸念もなく，かつ自己投与が可能であることから，患者にとってのベネッフィットは大きい。

特に，稀ではあるが，生命を脅かす可能性のある喉頭浮腫の発作（浮腫発作全体の約 1%）は窒息のリスクに関連しており，HAE 患者において懸念される最も重要な症状である（Bork et al. 2006b，Bork and Ressel 2003）。喉頭浮腫の発作に対するイカチバントの有効性は喉頭浮腫以外の発作に対する有効性と類似していることが第 III 相比較対照試験で示された。したがって，イカチバントは，HAE の急性の喉頭浮腫発作並びに喉頭浮腫以外の発作の治療において有益であると結論づけることができる。

喉頭浮腫発作に対する有効性に関して，HAE 患者 16 例を対象に 39 件の喉頭浮腫の急性発作に対する C1-INH 濃縮製剤（ベリナート®）の有効性を評価した非盲検試験（Craig et al. 2010）では，治験薬投与から投与後 24 時間までの事前に決定した時点で行った標準的な質問に対する被験者の回答に基づき評価項目を評価した。その結果，症状緩和までの時間は 0.25 時間，完全な症状消失までの時間は 8.25 時間であった。一方，HAE 患者 27 例を対象に喉頭浮腫の急性発作に対するイカチバントの有効性を評価した HGT-FIR-054 試験では，喉頭浮腫の評価項目として，5 症状（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛，声の変化，嚥下困難）の複合 VAS スコアに基づく症状緩和までの時間（治験薬投与から欠測値を含まない 3 回の連続する測定時点のすべてで複合 VAS スコアが治験薬投与前から 50%以上低下した状態が認められた最初の時点までの時間で算出）及び VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失までの時間（治験薬投与から欠測値を含まない 3 回の連続する測定時点のすべてで VAS スコアが 10 mm 未満になった状態が認められた最初の時点までの時間）を用いたため，ベリナート®の試験結果と直接比較することは困難である。HGT-FIR-

054 試験における喉頭浮腫発作に対するイカチバント群の症状緩和までの時間は 2.0 時間，ほぼ完全な症状消失までの時間は 6.0 時間であった。ベリナート®の試験で用いられたのと類似した副次評価項目である最初の症状改善までの時間（TISI）の中央値は 0.8 時間であり，イカチバントの治療効果が早期に得られた（2.5.4.1.6.2 項）。これらのデータは，HGT-FIR-054 試験，JE049-2102 試験，及び JE049-2103 試験で喉頭浮腫の発作に対してイカチバントを投与した 66 例から得られた集積データの併合解析における最初の症状改善までの時間の結果により裏付けられた。

また，静脈内投与であるベリナート®とは異なり，イカチバントは皮下投与であり，自己投与が可能である。自己投与について検討した JE049-3101 試験では，イカチバントを自己投与した 97 例における有効性は，第 III 相比較対照試験で医療従事者が投与した結果と同程度であった（2.7.3.2.2.1 項）。自己投与におけるイカチバントの安全性も第 III 相比較対照試験の結果と同等であった（2.7.4.6.9 項）。日本人 HAE 患者を対象とした SHP-FIR-301 試験でも 3 例がイカチバントを自己投与し，第 III 相比較対照試験と類似の有効性及び安全性を示した。このように，イカチバントは，医療従事者からトレーニングを受けた上で，患者が HAE の急性発作に対して自己投与を行うことに適している。自己投与が可能であることは，他の利用可能な治療法とイカチバントとを差別化できる。また，自己投与の利便性に関するアンケート調査の結果，イカチバントは投与しやすく極めて利便性に優れていると評価された（2.7.3.3.2.8 項）。また，患者面接の結果（HGT-FIR-RE003），発作を治療する設備が整っている医療施設が自宅から遠いところにあるため，多くの患者が HAE 発作時に治療を受けに行きにくいと考えていることが示された。このような患者にとって，自己投与という選択肢は，発作開始時に感じる深刻な不安を和らげ，必要な場合に救急治療を求めるための十分な時間を得ることができる。医療施設で治療を受けるまで待つのではなく自宅にて患者自身で治療を早期に開始できることから，生命を脅かす可能性のある喉頭浮腫の発作の開始時にイカチバントを自己投与するという選択肢は，不良な予後を予防できる可能性がある。

2.5.6.4 結論

イカチバント 30 mg の皮下投与は，日本人及び非日本人 HAE 患者における HAE の腹部，皮膚及び喉頭浮腫の発作に対する臨床効果を早期にもたらし，かつその効果は持続的であった。

浮腫の部位にかかわらず，イカチバント 30 mg の単回皮下投与は約 90%の HAE の急性発作に対して十分な効果を示し，症状をコントロールするために再投与を必要とした発作の割合はわずか 10%程度であった。日本人成人 HAE 患者では，2 回目以降の投与を必要とした被験者はいなかった。HAE の複数回の急性発作に対する長期間にわたるイカチバント反復投与は，いずれの発作に対しても一貫した効果を示し，有効性の低下は認められなかった。HAE の急性発作に対して自己投与した場合も，第Ⅲ相比較対照試験で医療従事者が投与した場合と同様に早期に効果が得られ，安全に使用できた。

このように，医療施設で投与した場合も，自己投与した場合も，イカチバント投与は良好な有効性及び安全性プロファイルを示すことから，HAE の急性発作の治療において，イカチバントは患者にリスクを上回るベネフィットを提供できると考えられる。

2.5.7 参考文献

[1] Agostoni, A., Aygoren-Pursun, E., Binkley, K. E., Blanch, A., Bork, K., Bouillet, L., Bucher, C., Castaldo, A. J., Cicardi, M., Davis, A. E., De Carolis, C., Drouet, C., Duponchel, C., Farkas, H., Fay, K., Fekete, B., Fischer, B., Fontana, L., Fust, G., Giacomelli, R., Groner, A., Hack, C. E., Harmat, G., Jakenfelds, J., Juers, M., Kalmar, L., Kaposi, P. N., Karadi, I., Kitzinger, A., Kollar, T., Kreuz, W., Lakatos, P., Longhurst, H. J., Lopez-Trascasa, M., Martinez-Saguer, I., Monnier, N., Nagy, I., Nemeth, E., Nielsen, E. W., Nuijens, J. H., O'grady, C., Pappalardo, E., Penna, V., Perricone, C., Perricone, R., Rauch, U., Roche, O., Rusicke, E., Spath, P. J., Szendei, G., Takacs, E., Tordai, A., Truedsson, L., Varga, L., Visy, B., Williams, K., Zanichelli, A. & Zingale, L. (2004). Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. The Journal of allergy and clinical immunology, 114, S51-131.

[2] Agostoni, A. & Cicardi, M. (1992). Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. Medicine (Baltimore), 71, 206-15.

[3] Betschel, S. & Jagdis, A. (2014). Hereditary angioedema: moving therapy into the home and self-care. Pediatr Allergy Immunol Pulmonology, 27, 181-83.

[4] Bork, K., Barnstedt, S. E., Koch, P. & Traupe, H. (2000a). Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. Lancet, 356, 213-7.

[5] Bork, K., Meng, G., Staubach, P. & Hardt, J. (2006a). Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med, 119, 267-74.

[6] Bork, K. & Ressel, N. (2003). Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis, 29, 235-8.

[7] Bork, K., Siedlecki, K., Bosch, S., Schopf, R. E., Kreuz, W. C. I. N. M. C. P. A. & Pmid (2000b). Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic, 75, 349-54.

[8] Bork, K., Staubach, P., Eckardt, A. J. & Hardt, J. (2006b). Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Am J Gastroenterol, 101, 619-27.

[9] Bowen, T. (2011). Hereditary angioedema: beyond international consensus - circa December 2010 - The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. Allergy,

asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, 7, 1.

[10] Bowen, T., Cicardi, M., Farkas, H., Bork, K., Longhurst, H. J., Zuraw, B., Aygoeren-Pursun, E., Craig, T., Binkley, K., Hebert, J., Ritchie, B., Bouillet, L., Betschel, S., Cogar, D., Dean, J., Devaraj, R., Hamed, A., Kamra, P., Keith, P. K., Lacuesta, G., Leith, E., Lyons, H., Mace, S., Mako, B., Neurath, D., Poon, M. C., Rivard, G. E., Schellenberg, R., Rowan, D., Rowe, A., Stark, D., Sur, S., Tsai, E., Warrington, R., Waserman, S., Ameratunga, R., Bernstein, J., Bjorkander, J., Brosz, K., Brosz, J., Bygum, A., Caballero, T., Frank, M., Fust, G., Harmat, G., Kanani, A., Kreuz, W., Levi, M., Li, H., Martinez-Saguer, I., Moldovan, D., Nagy, I., Nielsen, E. W., Nordenfelt, P., Reshef, A., Rusicke, E., Smith-Foltz, S., Spath, P., Varga, L. & Xiang, Z. Y. (2010). 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol, 6, 24.

[11] Cicardi, M. & Agostoni, A. (1996). Hereditary angioedema. N Engl J Med, 334, 1666-7.

[12] Cicardi, M., Levy, R. J., Mcneil, D. L., Li, H. H., Sheffer, A. L., Campion, M., Horn, P. T. & Pullman, W. E. (2010). Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. N Engl J Med, 363, 523-31.

[13] Craig, T., Aygoren-Pursun, E., Bork, K., Bowen, T., Boysen, H., Farkas, H., Grumach, A., Katelaris, C. H., Lockey, R., Longhurst, H., Lumry, W., Magerl, M., Martinez-Saguer, I., Ritchie, B., Nast, A., Pawankar, R., Zuraw, B. & Maurer, M. (2012). WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. World Allergy Organ J, 5, 182-99.

[14] Craig, T. J., Levy, R. J., Wasserman, R. L., Bewtra, A. K., Hurewitz, D., Obtulowicz, K., Reshef, A., Ritchie, B., Moldovan, D., Shirov, T., Grivcheva-Panovska, V., Kiessling, P. C., Keinecke, H. O. & Bernstein, J. A. (2009). Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. J Allergy Clin Immunol, 124, 801-8.

[15] Craig, T. J., Wasserman, R. L., Levy, R. J., Bewtra, A. K., Schneider, L., Packer, F., Yang, W. H., Keinecke, H. O. & Kiessling, P. C. (2010). Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. Journal of clinical immunology, 30, 823-9.

[16] Cugno, M., Nussberger, J., Cicardi, M. & Agostoni, A. (2003). Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. International immunopharmacology, 3, 311-7.

[17] Davis, A. E., 3rd (2008). Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol, 100, S7-12.

[18] Dyax Corporation (2009). Kalbitor (ecallantide): Highlights of Prescribing Information. Hernandez Fernandez De Rojas, D., Ibanez, E., Longhurst, H., Maurer, M., Fabien, V., Aberer, W., Bouillet, L., Zanichelli, A. & Caballero, T. 2015. Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An

Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals. Int Arch Allergy Immunol, 167, 21-8.

[19] Fields, T., Ghebrehiwet, B. & Kaplan, A. P. (1983). Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin. J Allergy Clin Immunol, 72, 54-60.

[20] Hock, F. J., Wirth, K., Albus, U., Linz, W., Gerhards, H. J., Wiemer, G., Henke, S., Breipohl, G., Konig, W. & Knolle, J. (1991). Hoe 140 a new potent and long acting bradykinin-antagonist: in vitro studies. British journal of pharmacology, 102, 769-73.

[21] Horiuchi, T., Ohi, H., Ohsawa, I., Fujita, T., Matsushita, M., Okada, N., Seya, T., Yamamoto, T., Endo, Y., Hatanaka, M., Wakamiya, N., Mizuno, M., Nakao, M., Okada, H., Tsukamoto, H., Matsumoto, M., Inoue, N., Nonaka, M. & Kinoshita, T. (2012). Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology, 61, 559-62.

[22] Iwamoto, K., Mihara, S., Ikezawa, Z. & Hide, M. (2011). National prevalence survey of hereditary angioedema in Japan [Article in Japanese]. Allergy, 60, 26-32.

[23] Iwamoto, K., Tanaka, A., Hiragun, M., Kawai, M., Mihara, S., Takenaka, M., Shibuya, M., Inomata, N., Hatano, Y., Shimizu, F., Kousaka, T. & Hide, M. (2012). Novel and recurrent C1 inhibitor gene mutations in nine Japanese patients with hereditary angioedema. Journal of dermatological science, 68, 68-70.

[24] Kalmar, L., Hegedus, T., Farkas, H., Nagy, M. & Tordai, A. (2005). HAEdb: a novel interactive, locus-specific mutation database for the C1 inhibitor gene. Human mutation, 25, 1-5.

[25] Kaplan, A. P. (2001). C1 inhibitor deficiency: hereditary and acquired forms. J Investig Allergol Clin Immunol, 11, 211-9.

[26] Knolle, J., Breipohl, G., Henke, S., Wirth, K. & Scholkens, B. (1992). New and highly potent bradykinin antagonists. Agents Actions Suppl, 38 (Pt 1), 559-64.

[27] Longhurst, H. J., Farkas, H., Craig, T., Aygoren-Pursun, E., Bethune, C., Bjorkander, J., Bork, K., Bouillet, L., Boysen, H., Bygum, A., Caballero, T., Cicardi, M., Dempster, J., Gompels, M., Gooi, J., Grigoriadou, S., Huffer, U., Kreuz, W., Levi, M. M., Long, J., Martinez-Saguer, I., Raguet, M., Reshef, A., Bowen, T. & Zuraw, B. (2010). HAE international home therapy consensus document. Allergy Asthma Clin Immunol, 6, 22.

[28] Lumry, W. R., Castaldo, A. J., Vernon, M. K., Blaustein, M. B., Wilson, D. A. & Horn, P. T. (2010). The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. Allergy Asthma Proc, 31, 407-14.

[29] Nussberger, J., Cugno, M., Amstutz, C., Cicardi, M., Pellacani, A. & Agostoni, A. (1998). Plasma bradykinin in angio-oedema. Lancet, 351, 1693-7.

[30] Nussberger, J., Cugno, M. & Cicardi, M. 2002. Bradykinin-mediated angioedema. N Engl J Med, 347, 621-2.

[31] Ohsawa, I., Honda, D., Nagamachi, S., Hisada, A., Shimamoto, M., Inoshita, H., Mano, S. & Tomino, Y. (2015). Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan. Ann Allergy Asthma Immunol, 114, 492-8.

[32] Otani, I., Lumry, W. R., Li, H. H., Chase, C., Craig, T. J., Riedl, M. A., Zuraw, B. L. & Banerji, A. (2016). Subcutaneous icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: Comparison of self-administration to administration at a medical facility. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 137, AB250.

[33] Read, N., Lim, E., Tarzi, M. D., Hildick-Smith, P., Burns, S. & Fidler, K. J. (2014). Paediatric hereditary angioedema: a survey of UK service provision and patient experience. Clin Exp Immunol, 178, 483-8.

[34] Schapira, M., Scott, C. F. & Colman, R. W. (1982). Contribution of plasma protease inhibitors to the inactivation of kallikrein in plasma. J Clin Invest, 69, 462-8.

[35] Tosi, M. (1998). Molecular genetics of C1 inhibitor. Immunobiology, 199, 358-65.

[36] Tourangeau, L. & Zuraw, B. (2011). The New Era of C1-Esterase Inhibitor Deficiency Therapy. Curr allergy and asthma rep, 11, 345-351.

[37] Wilson, D. A., Bork, K., Shea, E. P., Rentz, A. M., Blaustein, M. B. & Pullman, W. E. (2010). Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol, 104, 314-20.

[38] Wirth, K., Hock, F. J., Albus, U., Linz, W., Alpermann, H. G., Anagnostopoulos, H., Henk, S., Breipohl, G., Konig, W. & Knolle, J. (1991). HOE 140 a new potent and long acting bradykinin-antagonist: in vivo studies. British journal of pharmacology, 102, 774-7.

[39] Yamamoto, T., Horiuchi, T., Miyahara, H., Yoshizawa, S., Maehara, J., Shono, E., Takamura, K., Machida, H., Tsujioka, K., Kaneko, T., Uemura, N., Suzawa, K., Inagaki, N., Umegaki, N., Kasamatsu, Y., Hara, A., Arinobu, Y., Inoue, Y., Niiro, H., Kashiwagai, Y., Harashima, S., Tahira, T., Tsukamoto, H. & Akashi, K. (2012). Hereditary angioedema in Japan: genetic analysis of 13 unrelated cases. The American journal of the medical sciences, 343, 210-4.

[40] Zuraw, B. L. (2008). Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med, 359, 1027-36.

[41] Zuraw, B. L. (2010). The pathophysiology of hereditary angioedema. World Allergy Organ J, 3, S25-8.