フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

目次　……2
表一覧　……2
略語及び用語の定義一覧……3
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 ……4
2.7.1.1　背景及び概観 ……4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約……6
2.7.1.2.1　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；JE049-1102 試験……6
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析…… 10

表一覧

表 2.7.1-1　有効成分含量 ……4
表 2.7.1-2　生体試料分析法の感度と範囲 ……6
表 2.7.1-3　バイオアベイラビリティ試験の要約（健康被験者における PK） ……9

略語及び用語の定義一覧

用語	定義
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
CL	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
FDA	米国食品医薬品局
Fsc	皮下投与した際のバイオアバイラビリティー
HAE	遺伝性血管性浮腫
LC-MS/MS	クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LLOQ	定量下限
Ph Eur	欧州薬局方
PK	薬物動態
RIA	ラジオイムノアッセイ
SD	標準偏差
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
USP	米国薬局方
Vd	分布容積
λ_z	消失速度定数

2.7.1　　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　　背景及び概観

生物薬剤学的評価の臨床試験には，3 種のイカチバント溶液製剤が使用された。これらの注射用溶液製剤は、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）。1 mg/mL イカチバント溶液製剤は静脈内投与に使用され，10 mg/mL 及び 40 mg/mL イカチバント溶液製剤は皮下投与に使用された。皮下投与の有効性を評価した第Ⅲ相臨床試験には 10 mg/mL イカチバント溶液製剤が使用された。

3 種の製剤の組成を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1　　有効成分含量

成分	静脈内投与製剤（mg/mL）	バイオアベイラビリティ試験（JE049-1102）に使用した皮下投与製剤（mg/mL）	第 III 相臨床試験に使用した皮下投与製剤（mg/mL）
イカチバント （遊離塩基）	1.00	40.00	10.00
氷酢酸 USP	0.60	1.86	1.32
水酸化ナトリウム Ph Eur	0.36	5.15	0.64
塩化ナトリウム USP	8.70	0.27	7.45
注射用水 USP	加えて 1 mL とする	加えて 1 mL とする	加えて 1 mL とする

略語：USP=米国薬局方，Ph Eur=欧州薬局方

種々の適応症に対するイカチバントの開発を進めるために，静脈内投与製剤を用いて，薬物動態（PK）解析を含む一連の臨床薬理試験を実施した。その後，適応症に遺伝性血管性浮腫（HAE）を加えると共に，患者による自己投与を容易にするために皮下投与製剤の開発に切り替えた。このため，皮下投与の安全性，忍容性，絶対バイオアベイラビリティを静脈内投与と比較検討する試験を実施した（JE049-1102）。

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。

しかし，過去に実施した臨床薬理試験で使用した生体試料分析法について，米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス（Guidance for Industry［Bioanalytical Method validation, 2001 年 5 月］）に準じてレトロスペクティブにバリデーションを実施したところ，それまでに報告された定量下限（LLOQ）は，上記ガイダンスに準拠していないことが明らかになった。特に，様々な分析法における LLOQ は，最低濃度の較正標準を用いた十分な反復測定を行って適切に定義されていなかったことから，正確で高精度な LLOQ を確立しているとは言えなかった。このため，過去の試験で用いた LLOQ を改訂した（E049-5117）。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 E049-2001 試験，E049-2002 試験，及び JE049-2101 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，個々の治験総括報告書（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。

以上のように，[redacted]で開発された新たな LC-MS/MS 法により，これまでに確認された生体試料分析の問題に対する対処がなされ（すなわち，生体試料分析法バリデーションに関連するすべての FDA ガイドラインに完全に準拠），本分析法をその後の試験に使用した。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。

すべての分析法の詳細を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2　　生体試料分析法の感度と範囲

分析法	分析のタイプ	生体試料	バリデートの状況	LLOQ［範囲］ng/mL	改訂された LLOQ ng/mL	各分析法が使用された試験
[redacted]	RIA	血漿	なし	イカチバント: 1	N/A	JE049-9101; JE049-9103
		尿	なし	イカチバント: 5	N/A	
[redacted]	RIA	血漿	バリデート済み	イカチバント: 0.2	N/A	JE049-9106
		尿	バリデート済み	イカチバント: 0.2	N/A	
[redacted]	LC-MS/MS	尿	バリデート済み	イカチバント: 4.3; M1: 1.8; M2: <0.9	イカチバント: 20; M1: 10; M2: 10	JE049-1001; JE049-2001
[redacted]	LC-MS/MS	血漿	バリデート済み	イカチバント: 250; M1: 500; M2: <500	イカチバント: 1250; M1: 2500; M2: 2500	JE049-1001
[redacted]	LC-MS/MS	血漿	バリデート済み	イカチバント: 2.53–45.4; M2: 0.912–21.5	イカチバント: 30-34.5; M2: 30	JE049-1101; JE049-1102; JE049-2101; JE049-2002; JE049-1103
[redacted]	LC-MS/MS	血漿	バリデート済み	イカチバント: 1 [1–1000]; M1: 1 [1–1000]; M2: 1 [1–1000]	N/A	HGT-FIR-061; HGT-FIR-065 SHP-FIR-101 SHP-FIR-301

略語：RIA=ラジオイムノアッセイ，LC-MS/MS=液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法，LLOQ=定量下限
備考：LLOQ は最初の分析の最低濃度の較正標準に基づく。改訂された LLOQ は，低い QC 濃度に基づく。

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

申請適応症及び投与経路（すなわち HAE に対する皮下投与）に関連した唯一の生物薬剤学試験は JE049-1102 試験である。この試験では，健康被験者を対象として，イカチバント単回皮下投与のバイオアベイラビリティを静脈内投与と比較した。

2.7.1.2.1　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；JE049-1102 試験

背景：HAE 患者を対象にイカチバントの静脈内投与を検討した最初の第 IIa 相臨床試験（JE049-2102）の後，Jerini 社は，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，イカチバント皮下投与の絶対バイオアベイラビリティを検討するために本試験を実施した。本試験は [redacted] 年 [redacted] 月から [redacted] 年 [redacted] 月まで実施された。

目的：本試験の主要目的は，イカチバント皮下投与の絶対バイオアベイラビリティを点滴静注と比較することであった。副次目的は，健康被験者におけるイカチバント皮下投与の安全性及び忍容性の評価であった。

試験デザイン：本試験は 2 つのパートから構成された。パート 1 は，イカチバントの用量（濃度）として 0.05 mg/kg（40 mg/mL），0.2 mg/kg（40 mg/mL），0.2 mg/kg（20 mg/mL）及び 0.4 mg/kg（20 mg/mL）の 4 用量段階からなり，被験者 16 例に二重盲検下で漸増法によりイカチバント又はプラセボを皮下投与した。最初の 2 用量段階で用いた濃度（40 mg/mL）では，軽度の注射部位反応が発現した。そのため，健康被験者を 4 例追加し，20 mg/mL の濃度での 0.2 mg/kg の検討を再度行った。この濃度が 0.4 mg/kg にも用いられた。注射部位反応が発現した場合の濃度変更は予測されていたことであり，治験実施計画書及び改訂第一版で対応した。

パート 1 において 0.4 mg/kg（20 mg/mL）の安全性及び忍容性が検証された後，パート 2 を実施した。パート 2 は健康被験者 24 例を対象とした無作為化，非盲検，クロスオーバーデザインであった。各被験者にイカチバント 0.4 mg/kg（10 mg/mL）又は 0.4 mg/kg（20 mg/mL）のいずれか一方の皮下投与，及び 0.4 mg/kg を 30 分かけて点滴静注（1 mg/mL）した。投与間のウォッシュアウト期間は 7 日間とした。

主な評価項目：パート 2 では，未変化体（イカチバント）及びその代謝物 M2 の血漿中濃度に基づき PK パラメータを評価した。血液検体の採取は，投与前，投与後 5，15，30，60 及び 90 分，2，3，4，6，8，10，12，24 及び 36 時間に行った。ノンコンパートメント解析を用い，血漿中濃度–時間プロファイルから，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），最高血漿中濃度（C_{max}），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}），無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$），消失半減期（$t_{1/2}$），消失速度定数（λ_z），クリアランス（CL），及び分布容積（Vd）を含むイカチバント及び M2 の単回投与時の PK を算出した。静脈内投与時のパラメータを 100%とし，皮下投与と静脈内投与時の C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$を比較することで絶対バイオアベイラビリティを評価した。

結果： パート 1 には健康被験者計 16 例が組入れられ，パート 2 には健康被験者 24 例が組入れられた。

イカチバントの PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.1-3 に示す。20 mg/mL 皮下投与，10 mg/mL 皮下投与及び静脈内投与の C_{max} の平均値は，それぞれ 1149.170 ng/mL，1429.056 ng/mL 及び 2970.941 ng/mL であった。$t_{1/2}$ の平均値は，それぞれ 1.241 時間，1.211 時間及び 1.459 時間であった。$AUC_{0-\infty}$ の平均値は，それぞれ 2615.338 ng·h/mL，3113.649 ng·h/mL 及び 3208.308 ng·h/mL であった。

C_{max} は皮下投与に比べて静脈内投与の方が高かったが，血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）は皮下投与と静脈内投与で同程度であった。$t_{1/2}$ も皮下投与と静脈内投与で 1.211 時間から 1.459 時間と同程度であった。T_{max} は投与経路及び皮下投与の濃度に依存せず，いずれも約 0.5 時間であった。

変動係数（CV%）に基づいて算出した個体間のばらつきは，20 mg/mL 皮下投与の C_{max} が 17.9%，$AUC_{0-\infty}$が 23.3%，10 mg/mL 皮下投与の C_{max} が 25.5%，$AUC_{0-\infty}$が 19.5%であり，1 mg/mL 静脈内投与の C_{max} は 26.8%，$AUC_{0-\infty}$は 25.0%であった。

バイオアベイラビリティに関しては，1 mg/mL 静脈内投与を基準としたとき，20 mg/mL 皮下投与の場合，C_{max} が 39.96%，AUC_{0-t} が 86.22%，$AUC_{0-\infty}$が 86.10%であった。また，10 mg/mL 皮下投与の場合，C_{max} が 50.84%，AUC_{0-t} が 97.61%，$AUC_{0-\infty}$が 97.20%であった。

M2 の C_{max} の平均値は，20 mg/mL 皮下投与及び 10 mg/mL 皮下投与がそれぞれ 362.17 ng/mL 及び 386.56 ng/mL であり，静脈内投与の 476.41 ng/mL と同程度であった。T_{max} の平均値は，20 mg/mL 皮下投与，10 mg/mL 皮下投与及び静脈内投与がそれぞれ 2.29 時間，2.29 時間及び 1.60 時間であった。$AUC_{0-\infty}$の平均値は，20 mg/mL 皮下投与及び 10 mg/mL 皮下投与がそれぞれ 2,288.64 ng•h/mL 及び 2,191.69 ng•h/mL であり，静脈内投与の 2,268.12 ng•h/mL に類似していた。$t_{1/2}$ の平均値は，2 種類の皮下投与がそれぞれ 2.66 時間，2.82 時間，静脈内投与が 2.62 時間であった。（表 2.7.2-12）。

2 種類の濃度の皮下投与群間で，M2 のバイオアベイラビリティにほとんど差はみられなかった。両皮下投与群を合わせたときのバイオアベイラビリティ（平均）は，C_{max} が 82.65%，AUC_{0-t} が 100.1%，$AUC_{0-\infty}$が 101.5%であった。

結論：イカチバントの C_{max} の平均値は，皮下投与の濃度にかかわらず，静脈内投与の方が皮下投与よりも 2 倍高かった。異なる投与経路間及び異なる皮下投与濃度間で AUC に差はみられなかった。本試験の結果から，静脈内投与に対する皮下投与の絶対バイオアベイラビリティが高いことが示された。また，M2 の PK は皮下投与と静脈内投与で同程度であった。

表 2.7.1-3　　バイオアベイラビリティ試験の要約（健康被験者における PK）

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数（男/女）	年齢：平均, 範囲（歳）	投与（用量，剤形，経路）	イカチバントの PK パラメータの平均値（± SD）				
						C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	F_{SC} (%) C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$
JE049-1102	イカチバント皮下投与の絶対バイオアベイラビリティを静脈内投与と比較する	パート 1：二重盲検，漸増，プラセボ対照	パート 1 16（男）	パート 1 (34.6:18–49)	パート 1：皮下投与 0.05 mg/kg (40 mg/mL), 0.2 mg/kg (40 mg/mL), 0.2 mg/kg (20 mg/mL), 0.4 mg/kg (20 mg/mL)	NA	NA	NA	NA	NA
		パート 2：無作為化，非盲検，クロスオーバー	パート 2 24（男）	パート 2 (33.4:20–50)	パート 2：0.4 mg/kg (20 mg/mL) 皮下投与	1149.170 (205.971)	2615.338 (609.244)	0.583 (0.195)	1.241 (0.216)	39.96 86.10
					パート 2：0.4 mg/kg (10 mg/mL) 皮下投与	1429.056 (364.825)	3113.649 (607.095)	0.625 (0.226)	1.211 (0.240)	50.84 97.20
					パート 2：0.4 mg/kg 点滴静注	2970.941 (765.576)	3208.308 (767.720)	0.500 (0.000)	1.459 (0.662)	NA

略語：$AUC_{0-\infty}$＝無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，C_{max}=最高血漿中濃度，Fsc=皮下投与した際のバイオアバイラビリティー，NA=該当せず，PK=薬物動態，SD=標準偏差，$t_{1/2}$＝消失半減期，T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間

出典：JE049-1102 CSR 表 7，表 8，Amendment 1；Appendix 13.1，Part II，表 17，19, 20.2

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

イカチバント皮下投与の生物薬剤学的評価を実施した他の試験は実施されていない。

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

2.7.2　臨床薬理試験

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
2.7.2　臨床薬理試験…… 6
2.7.2.1　背景及び概観 …… 9
2.7.2.2　個々の試験結果の要約…… 10
2.7.2.2.1 血漿たん白結合 10
2.7.2.2.1.1 HOE 140-3H：ヒト，サル，イヌ及びラット血清を用いた in vitro たん白結合率の決定；JE049-0310 試験 10
2.7.2.2.2 代謝 11
2.7.2.2.2.1 イカチバント酢酸塩：イヌ及びヒトの肝ミクロソーム並びに S9 画分中での代謝安定性；JE049-0317 試験 11
2.7.2.2.2.2 イカチバントの代謝物 M1 及び M2：ヒト肝ミクロソームでの代謝安定性；JE049 0318 試験..... 11
2.7.2.2.2.3 HOE 140 の In Vitro 代謝；JE049-0319 試験 11
2.7.2.2.2.4 ヒト及びラットの肺 9000 g 画分における HOE 140 の In Vitro 代謝；JE049-0320 試験..... 11
2.7.2.2.3 薬物動態学的薬物相互作用..... 12
2.7.2.2.3.1 イカチバント：ヒト肝ミクロソームにおける CYP450 阻害；JE049-0330 試験..... 12
2.7.2.2.3.2 イカチバント：新しく単離した播種前のヒト肝細胞を用いた CYP450 酵素活性誘導の測定；JE049-0331 試験..... 12
2.7.2.2.4 臨床 PK/PD 試験 12
2.7.2.2.4.1 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；JE049-9101 試験 14
2.7.2.2.4.2 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 試験 15
2.7.2.2.4.3 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- 9106 試験..... 16
2.7.2.2.4.4 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；JE049-1001 試験..... 18

2.7.2.2.4.5 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；JE049-1101 試験 19
2.7.2.2.4.6 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；JE049-2101 試験..... 21
2.7.2.2.4.7 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；JE049-1102 試験..... 22
2.7.2.2.4.8 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；JE049-1103 試験..... 24
2.7.2.2.4.9 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；JE049-2001 試験..... 26
2.7.2.2.4.10 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；JE049-2002 試験..... 27
2.7.2.2.4.11 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；HGT-FIR-061 試験..... 28
2.7.2.2.4.12 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；HGT-FIR-065 試験 30
2.7.2.2.4.13 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，非無作為化臨床試験；HGT-FIR-086 試験 31
2.7.2.2.4.14 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；SHP-FIR-101 試験..... 32
2.7.2.2.4.15 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；SHP-FIR-301 試験..... 33

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 …… 35
2.7.2.3.1 *In Vitro* 薬物代謝及び薬物相互作用 …… 35
2.7.2.3.2 臨床薬物動態試験 …… 36
2.7.2.3.3 ポピュレーション PK 解析及び探索的な曝露量-反応解析 …… 39
2.7.2.3.3.1 緒言 …… 39
2.7.2.3.3.2 データの出典 …… 39
2.7.2.3.3.3 ポピュレーション PK モデリング …… 43
2.7.2.3.3.4 探索的な暴露量-反応解析 …… 47
2.7.2.3.4 特別な患者集団のイカチバントの PK プロファイルに対する影響の可能性 …… 49
2.7.2.3.4.1 年齢による影響 …… 49
2.7.2.3.4.2 性別による影響 …… 50
2.7.2.3.4.3 人種による影響 …… 52
2.7.2.3.4.4 HAE による影響 …… 52
2.7.2.3.5 結論 …… 53
2.7.2.3.6 臨床薬力学試験 …… 54
2.7.2.3.6.1 JE049-1001 試験 …… 54
2.7.2.3.6.2 JE049-2101 試験 …… 55
2.7.2.3.6.3 HGT-FIR-061 試験 …… 56
2.7.2.3.6.4 その他の薬力学的測定値 …… 56
2.7.2.4　特殊な試験 …… 56
2.7.2.4.1 腎機能に対するイカチバントの影響 …… 56
2.7.2.4.2 FSH 及び LH に対するイカチバントの影響 …… 56
2.7.2.4.3 凝固に対するイカチバントの影響 …… 57
2.7.2.4.4 用量選択及び有効性に影響を及ぼす薬力学的因子 …… 58
2.7.2.5　付録 …… 60

表一覧

表 2.7.2-1　イカチバントの *In vitro* 試験 …… 10
表 2.7.2-2　イカチバントの PK/PD 臨床試験一覧 …… 13
表 2.7.2-3　イカチバントのポピュレーション PK モデリングの対象試験 …… 40
表 2.7.2-4　各試験別の被験者のベースライン時の人口統計学的特性—連続型共変量 … 41

表 2.7.2-5　各試験別の被験者のベースライン時の人口統計学的特性—カテゴリー型共変量 …… 42
表 2.7.2-6　イカチバント投与後の PK パラメータの記述統計量（ポピュレーション PK 解析対象集団） …… 45
表 2.7.2-7　イカチバント投与後の PK パラメータの記述統計量–イカチバント 30 mg 皮下投与 …… 46
表 2.7.2-8　日本人被験者における投与 0.75 及び 2 時間後のイカチバント，M1 及び M2 の血漿中濃度 …… 47
表 2.7.2-9　イカチバント静注製剤を用いて行われた臨床薬理試験及びイカチバントの PK パラメータの要約…… 60
表 2.7.2-10 イカチバント皮下製剤を用いて行われた臨床薬理試験及びイカチバントの PK パラメータの要約…… 66
表 2.7.2-11 イカチバント静注製剤及び皮下製剤を用いて行われた臨床薬理試験及び M1 の PK パラメータの要約…… 70
表 2.7.2-12 イカチバント静注製剤及び皮下製剤を用いて行われた臨床薬理試験及び M2 の PK パラメータの要約…… 72

図一覧

図 2.7.2-1　AUC0-6 の三分位数の関数として表示した症状緩和が得られない確率－ SHP-FIR-301 試験…… 48
図 2.7.2-2　性別の三分位数の関数として表示した症状緩和が得られない確率－ SHP-FIR-301 試験…… 49
図 2.7.2-3　年齢とクリアランス（L/h）との相関関係（ポピュレーション PK 解析対象母集団） …… 50
図 2.7.2-4　性別とクリアランス（L/h）との相関関係（ポピュレーション PK 解析対象母集団） …… 51
図 2.7.2-5　性別と体重標準化クリアランス（L/h/kg）との相関関係（ポピュレーション PK 解析対象母集団） …… 51
図 2.7.2-6 クリアランスに対する人種による影響（ポピュレーション PK 解析対象母集団） …… 52
図 2.7.2-7　疾患の状態とクリアランス（L/h）との相関関係（ポピュレーション PK 解析対象母集団） …… 53

略語及び用語の定義一覧

用語	定義
Ae_{0-24}	0 時間から 24 時間までの尿中総排泄量
aPTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
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_{0-6}	6 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-8}	8 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
C1-INH	C1 エステラーゼインヒビター
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
Clr	腎クリアランス
CL_{ss}	定常状態クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CSR	治験総括報告書
C_{ss}	定常状態血漿中濃度
CV	変動係数
CYP450	チトクローム P450
DDP-IV	ジペプチジルペプチターゼ-IV
DSMB	データ安全性モニタリング委員会
EC_{50}	50%効果濃度
EC_{85}	85%効果濃度
EC_{90}	90%効果濃度
ED_{50}	50%有効量
EMA	欧州医薬品庁

用語	定義
ET 1	エンドセリン 1
FDA	米国食品医薬品局
FSH	卵胞刺激ホルモン
GFR	糸球体ろ過率
GnRH	ゴナドトロピン（性腺刺激ホルモン）放出ホルモン
HAE	遺伝性血管性浮腫
ITT	intent-to-treat
LC-MS/MS	クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LH	黄体形成ホルモン
MRT	平均滞留時間
$MRT_{0-\infty}$	無限大時間までの平均滞留時間
MTD	最大耐量
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PAH	パラアミノ馬尿酸
PAI	プラスミノーゲン活性化抑制因子
PK	薬物動態
PD	薬力学
PRA	血漿レニン活性
PT	プロトロンビン時間
QT	心室性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
SD	標準偏差
TFPI	組織因子経路阻害因子
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
T_{ss}	定常状態血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期

用語	定義
TEAE	治療下で発現した有害事象
TOSR	症状緩和までの時間
t-PA	組織プラスミノーゲン活性化因子
V_c/F	中央コンパートメントに対する見かけの分布容積
Vd	分布容積
V_{ss}	定常状態における分布容積
V_{ss}/F	定常状態における見かけの分布容積
V_z	終末相の分布容積
V_z/F	終末相に基づく見かけの分布容積
λ_z	消失速度定数

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

複数の動物種の血清を用いた試験の一環として，ヒト血清を用いて *in vitro* で［^{3}H］-イカチバントのたん白結合を検討した（2.6.4.4.2 項）。

In vitro でのイカチバント又は代謝物 M1 及び M2 の代謝は，S9 画分，ヒト腎 S9 画分及びヒト肺 S9 画分による代謝活性化あり及びなしの条件下で，ヒト肝ミクロソームを用いた独立した 4 試験（2.6.4.5 項）で検討した。

2 つの *in vitro* 試験で，イカチバントの潜在的な薬物相互作用を検討した。ヒト肝ミクロソームを用い，イカチバントがチトクローム P450（CYP450）を阻害する可能性を検討した（2.6.4.7 項）。また，新しく単離した播種前のヒト肝細胞を用い，イカチバントが CYP450 を誘導する可能性を検討した（2.6.4.7 項）。

Hoechst 社は，19[redacted]に，術後疼痛治療薬としてのイカチバントの静脈内投与の開発を進めるために，健康被験者を対象とした 3 つの臨床薬理試験（JE049-9101，JE049-9103，JE049-9106）を実施した。

Jerini 社は，[redacted] 年にイカチバント導入後，遺伝性血管性浮腫（HAE）の治療薬として静脈内投与用製剤の検討を行い，HAE 患者に対する静脈内投与の至適用量を決定するため，健康被験者を対象とした臨床薬理試験を 2 試験（JE049-1001，JE049-1101）実施した。その後，Jerini 社は，HAE 治療の最適化を目指して皮下投与製剤の開発を決定し，皮下投与製剤の絶対バイオアベイラビリティを評価するために JE049-1102 試験を実施した（2.7.1.2.1 項）。

皮下投与の絶対バイオアベイラビリティは高く，吸収は速やかで，被験者間のばらつきも小さいことが判明し，以後の開発には皮下投与製剤を使用することとした。また，第 IIa 相 Proof-of-Concept 試験（JE049-2101）では，HAE 患者を対象に皮下投与と静脈内投与の有効性を比較検討した。この試験結果に基づき，以後の開発におけるイカチバントの皮下投与用量として 30 mg が選択された。その後，反復皮下投与の薬物動態（PK）を検討するため，更に 1 試験（JE049-1103）を実施した。この試験では，若年（18–45 歳）及び高齢（65 歳超）の男性及び女性被験者を組入れ，イカチバントの PK に対する年齢と性別の影響を検討した。

Shire 社は，[redacted] 年に Jerini 社からイカチバントを取得した後，健康成人被験者を対象とした臨床試験を更に 2 試験実施した。第 1 の試験は，健康成人被験者を対象とし，主にイカチバント（30 mg 又は 90 mg）単回皮下投与時の QT 間隔延長を検討する HGT-FIR-061 試験で，第 2 の試験は，男女健康成人被験者を対象とし，イカチバント反復皮下投与の PK 及び安全性を検討する非盲検の HGT-FIR-065 試験であった。更に，Shire 社は HAE の小児患者を対象とした臨床試験（HGT-FIR-086）を実施した。本試験は HAE の小児患者を対象とし，イカチバント 0.4mg/kg 単回皮下投与の PK，安全性及び有効性を検討する非盲検試験であった。本試験の初期治療期間は終了し，現在，思春期/思春期後の被験者における反復投与が継続して評価されている。

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，日本人被験者を対象とした第 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 例を対象にイカチバント単回皮下投与の PK，安全性及び忍容性を検討した。SHP-FIR-301 試験では，日本在住の日本人 HAE 患者 8 例の急性発作の治療におけるイカチバントの有効性，PK 及び安全性を検討した。

本臨床開発プログラムの一環として，他の適応症又は投与経路に関するイカチバントの PK データについても評価した。JE049-2001 試験では，肝硬変患者に対する静脈内投与の影響を検討し，JE049-2002 試験では，難治性腹水症を伴う重度の肝硬変患者（肝腎症候群の合併あり又はなし）に対する静脈内投与の影響を検討した。これらの試験から，イカチバントの PK に対する肝障害及び腎障害の影響を評価するデータが得られた。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

In vitro 試験の一覧を表 2.7.2-1 に示し、内容を以下に要約する。

表 2.7.2-1 イカチバントの *In vitro* 試験

試験番号	試験の課題
血漿たん白結合	
JE049-0310	HOE 140-^{3}H：ヒト，サル，イヌ及びラット血清を用いた *in vitro* たん白結合率の決定
代謝	
JE049-0317	イカチバント酢酸塩：イヌ及びヒトの肝ミクロソーム並びに S9 画分中での代謝安定性
JE049-0318	イカチバントの代謝物 M1 及び M2：ヒト肝ミクロソームでの代謝安定性
JE049-0319	HOE 140 の *In Vitro* 代謝
JE049-0320	ヒト及びラットの肺 9000 g 画分における HOE 140 の *In Vitro* 代謝
CYP 阻害／誘導	
JE049-0330	イカチバント：ヒト肝ミクロソーム中での CYP450 阻害
JE049 -0331	イカチバント：新しく単離した播種前のヒト肝細胞を用いた CYP450 酵素活性誘導の測定

2.7.2.2.1 血漿たん白結合

2.7.2.2.1.1 HOE 140-^{3}H：ヒト，サル，イヌ及びラット血清を用いた *in vitro* たん白結合率の決定；JE049-0310 試験

本試験は非臨床概要 2.6.4.4.2 項で要約している。名目濃度 0.01–10 µg/mL の範囲で，*in vitro* でのイカチバントのヒト及び他の複数の動物種の血清たん白への結合を検討した。いずれの動物の

血清たん白に対してもイカチバントのたん白結合率は低く，ヒト血清たん白に対する結合率は44%であった。

2.7.2.2.2 代謝

2.7.2.2.2.1 イカチバント酢酸塩：イヌ及びヒトの肝ミクロソーム並びに S9 画分中での代謝安定性；JE049-0317 試験

本試験は非臨床概要 2.6.4.5 項で要約している。イカチバントをニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）の存在下でイヌ及びヒトのミクロソームとインキュベートした（陽性及び陰性対照検体を含む）。また，イカチバントをイヌ及びヒトの肝 S9 画分とインキュベートした。その結果，イカチバントはイヌ又はヒト肝ミクロソーム中で代謝されないことが示された。S9 とのインキュベーションでは，低レベルのイカチバントの代謝が観察された（イヌ及びヒトでそれぞれ 29%，及び 36%）。本試験から，イカチバントの代謝は NADPH 非依存性であり，結果的に CYP450 を介したものではないと結論付けられた。

2.7.2.2.2.2 イカチバントの代謝物 M1 及び M2：ヒト肝ミクロソームでの代謝安定性；JE049-0318 試験

本試験は非臨床概要 2.6.4.5 項で要約している。イカチバントの 2 つの代謝物，M1 及び M2 を NADPH の存在下でヒト肝ミクロソームとインキュベートした（陽性及び陰性対照検体を含む）。その結果，いずれの代謝物も消失しないことが示され，M1 及び M2 は CYP450 を介する代謝の基質ではないと結論された。

2.7.2.2.2.3 HOE 140 の *In Vitro* 代謝；JE049-0319 試験

本試験は非臨床概要 2.6.4.5 項で要約している。[redacted]イカチバントを，ラット及びヒトの肝 S9 画分，ラット及びヒトの腎 S9 画分，新しく単離したラット肝細胞，並びにラット腎から粗画分として調製したエンケファリナーゼとインキュベートした。その結果，イカチバントの *in vitro* 代謝はラット及びヒトの代謝系で類似していることが示された。

2.7.2.2.2.4 ヒト及びラットの肺 9000 g 画分における HOE 140 の *In Vitro* 代謝；JE049-0320 試験

本試験は非臨床概要 2.6.4.5 項で要約している。[redacted]イカチバント及び[redacted]イカチバントをラット及びヒトの肺 S9 画分とインキュベートした。その結果，ラット及びヒトの両方で，イカチバントから少量の代謝物 M1 及び M2 が同様に形成されることが示された（それぞれ約 15%及び 5%）。

2.7.2.2.3　薬物動態学的薬物相互作用

2.7.2.2.3.1　　イカチバント：ヒト肝ミクロソームにおける CYP450 阻害；JE049-0330 試験

本試験は非臨床概要 2.6.4.7 項で要約している。3 濃度（2，10，50 µg/mL）のイカチバントを検討した。陽性対照の標準阻害薬と同様に，イカチバントを NADPH の存在下でプールしたヒト肝ミクロソームとインキュベートした。その結果，イカチバントによる 9 種類の CYP450 アイソザイムの阻害は，検討したすべての濃度で 20%未満であることが示された。したがって，イカチバントにより CYP450 阻害を介した臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと結論付けられた。

2.7.2.2.3.2　　イカチバント：新しく単離した播種前のヒト肝細胞を用いた CYP450 酵素活性誘導の測定；JE049-0331 試験

本試験は非臨床概要 2.6.4.7 項で要約している。ヒト肝細胞を 3 濃度（2，10，50 µg/mL）のイカチバント又は標準誘導剤（オメプラゾール又はリファンピシン）とインキュベートした。イカチバントによる CYP1A2 及び CYP3A4 の誘導はみられなかった。したがって，イカチバントに関連した臨床的に意味のある CYP450 アイソザイムの誘導が生じる可能性は低いと結論付けられた。

2.7.2.2.4　臨床 PK/PD 試験

イカチバントの PK/PD を検討した臨床試験の一覧を表 2.7.2-2 に示し，内容を以下に要約する。

表 2.7.2-2　　イカチバントの PK/PD 臨床試験一覧

試験番号	試験の課題
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	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
JE049-2101	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
JE049-2001	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
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
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
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，非無作為化臨床試験
SHP-FIR-101	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
SHP-FIR-301	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

2.7.2.2.4.1 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；JE049-9101 試験

背景：本試験前に実施された臨床試験におけるイカチバントのヒトへの曝露は 0.5 mg/kg までの鼻腔内投与のみであった。その他の適応症に適用する静脈内投与の探索を行うために本試験を実施した。本試験は [redacted] 年 [redacted] 月から [redacted] 月まで実施された。

目的：本試験の主要目的は，イカチバントを単回点滴静注したときの安全性及び忍容性の検討であった。副次目的は，最も高い 3 用量の血漿及び尿中 PK のパイロットデータの収集であった。

試験デザイン：本試験は，健康被験者を対象とした二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験であった。健康被験者 6 例（イカチバント 3 例，プラセボ 3 例）を 1 群とし，イカチバントは 0.5 µg/kg 及び 1.2 µg/kg（A 群），3 µg/kg 及び 7 µg/kg（B 群），15 µg/kg 及び 30 µg/kg（C 群），及び 55 µg/kg 及び 100 µg/kg（D 群）の 4 群の各群で用量を漸増した。8 用量とも 1 時間点滴静注した。

主な評価項目：最も高い 3 用量について，未変化体（イカチバント）の血漿中濃度及び尿中濃度に基づき PK パラメータを評価した。クレアチニンクリアランス（Ccr）も算出した。血液検体の採取は投与前，投与後 20，40，60，70，80，90 分，及び 2，4，6，8，24 時間に行い，尿検体は投与前，投与後 0 から 2 時間，2 から 4 時間，4 から 8 時間，及び 8 から 24 時間の蓄積尿を用いた。また，最高用量に限り，生殖ホルモン（テストステロン，卵胞刺激ホルモン［FSH］及び黄体形成ホルモン［LH］）に対する影響も検討した。安全性評価は，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査），バイタルサイン（血圧及び心拍数）及び心電図所見（連続及び 12 誘導）に基づき行った。

結果：健康被験者計 24 例（男性 22 例，女性 2 例）が組入れられ，試験を完了した。4 群全体の年齢は 24 歳から 44 歳，体重は 56.4 kg から 96.3 kg であった。用量制限有害事象又は他の安全性上の懸念はみられず，最高用量 100 µg/kg までの投与が可能であった。

イカチバントの最も高い 3 用量（30 µg/kg，55 µg/kg 及び 100 µg/kg）における PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-9 に示す。30 µg/kg，55 µg/kg 及び 100 µg/kg を点滴静注したときの最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値はそれぞれ 125.0 ng/mL，216.0 ng/mL 及び 531.0 ng/mL であった。点滴時間が 1 時間であること及びイカチバントの消失が速いことから予測されたとおり，3 用量の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は一定であり，約 1 時間であった。全身曝露量（無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積［$AUC_{0-\infty}$］に基づき測定）はそれぞれ 206.5 ng·h/mL，364.5 ng·h/mL 及び 846.2 ng·h/mL であった。イカチバントの消失は 3 相性を示した。消失半減期（$t_{1/2}$）の α 相は 0.41 時間から 0.47 時間，β 相は 1.21 時間から 2.5 時間（高値は 2 例のみのデータ），γ 相は 3.03 時間から 9.73 時間（幅が広い理由は，30 µg/kg 群が 2 例，55 µg/kg 群が 1 例のみのデータであるため）であった。クリアランス（CL）はそれぞれ 161.0 mL/分，190.9 mL/分及び 171.2 mL/分であり，分布容積（Vd）はそれぞれ 139.22 L，32.06 L，及び 55.96 L であった。腎クリアランス（Clr）はそれぞれ 2.83 mL/分，8.91 mL/分及び 8.43 mL/分であり，最初の 24 時間におけるイカチバントの尿中総排泄量（Ae_{0-24}）はそれぞれ 1.75%，4.64%及び 4.91%であった。

臨床検査値において，イカチバントと関連する可能性のある特定の傾向や臨床的に問題となる変化はみられなかった。血糖，Ccr，テストステロン及び FSH にも意味のある変化はみられなかった。1 例（被験者番号 21；35 歳男性）で，LH 値（投与前：4.5 IU/L）が，イカチバントの 1 時間点滴静注後に高値を示し（11.3 IU/L［正常範囲：3–8 IU/L］），24 時間時点でもわずかに高かった（7.8 IU/L）。本例では，テストステロン及び FSH の値に意味のある変化は認められなかったことから，この LH 値の増加は臨床的に問題となるものではないと判断された。脈拍数及び血圧に特定の傾向や臨床的に問題となる変化はみられず，心電図にもイカチバントと関連のある変化はみられなかった。

結論：健康被験者にイカチバント 30 µg/kg，55 µg/kg 及び 100 µg/kg を 1 時間単回点滴静注したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はおおむね用量に比例して増加した。イカチバントの消失は明瞭な 3 相性であったが，消失半減期はほとんどが約 1 時間であった。イカチバントは，主に腎外の機構を介して排泄され，未変化体として尿中排泄された割合はわずかに投与量の 1.5%から 5%であった。腎外クリアランスは，用量に関係なく約 180 mL/分であった。本試験から，健康被験者にイカチバントを 100 µg/kg まで 1 時間単回点滴静注したときの安全性及び忍容性は良好であることが示された。

2.7.2.2.4.2 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 試験

背景：JE049-9101 試験で示されたイカチバント 100 µg/kg までの単回点滴静注の安全性及び忍容性の結果を踏まえ，より高用量の安全性及び忍容性を探索するために本試験を実施した。本試験は [redacted] 年 [redacted] 月に実施された。

目的：本試験の主要目的は，イカチバントを単回点滴静注したときの安全性及び忍容性の検討であった。副次目的は，血漿及び尿中 PK データの収集であった。

試験デザイン：本試験は，健康被験者を対象とした二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験であった。健康被験者 8 例に，イカチバント（150 µg/kg 又は 200 µg/kg）とプラセボを 1 時間点滴静注した（1 用量あたりイカチバント 4 例，プラセボ 4 例）。投与間のウォッシュアウト期間は 7 日間とした。

主な評価項目：未変化体（イカチバント）の血漿中濃度及び尿中濃度に基づき PK パラメータを評価した。血液検体の採取は投与前，投与後 20，40，60，70，80，90 分及び 2，4，6，8，24 時間に行い，尿検体は投与後 0 から 2 時間，2 から 4 時間，4 から 8 時間，及び 8 から 24 時間の蓄積尿を用いた。また，Ccr を算出するため，点滴開始前，及び開始後 1，3，6，24 時間に血清クレアチニン値を測定した。また，生殖ホルモン（テストステロン，FSH 及び LH）に対する影響も検討した。安全性評価は，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査），バイタルサイン（血圧及び心拍数）及び心電図所見（連続及び 12 誘導）に基づき行った。

結果：健康男性被験者計 8 例が組入れられ，試験を完了した。平均年齢（範囲）は，150 µg/kg 群が 29.0（25–37）歳，200 µg/kg 群が 30.0（20–39）歳，平均体重（範囲）は，150 µg/kg 群が 77.8（61.2–96.1） kg，200 µg/kg 群が 80.0（64.8–80.5） kg であった。用量制限有害事象又は他の安全性上の懸念は見られなかった。

イカチバントの PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-9 に示す。イカチバント 150 µg/kg 及び 200 µg/kg を点滴静注したときの C_{max} の平均値はそれぞれ 727.5 ng/mL 及び 970.3 ng/mL であった。点滴時間が 1 時間であること及びイカチバントの消失が速いことから予測されたとおり，2 用量の T_{max} の平均値は一定であり、約 1 時間であった。$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1035.8 ng·h/mL 及び 1520.7 ng·h/mL であった。イカチバントの消失は 3 相性を示し，$t_{1/2}$ のα相は約 0.5 時間，β相は約 1.8 時間，γ相は約 4.5 時間であった。CL はそれぞれ 186.9 mL/分及び 158.6 mL/分であり，Vd はそれぞれ 71.61 L 及び 64.28 L であった。Clr はそれぞれ 9.0 mL/分及び 6.2 mL/分であり，Ae_{0-24} は両用量において約 5%であった。

生殖ホルモン（テストステロン，FSH 及び LH）に有意な変化はみられなかった。

有害事象が 4 例に 4 件発現し，このうち 3 件はイカチバントと関連あるかもしれないと判定された。臨床検査値において，イカチバントと関連する可能性のある特定の傾向や臨床的に問題となる変化はみられなかった。血糖，Ccr にも意味のある変化はみられなかった。また，心電図及びバイタルサインにもイカチバントと関連のある変化はみられなかった。

結論：健康被験者にイカチバントを 200 µg/kg まで 1 時間単回点滴静注したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量に比例して増加した。イカチバントの消失は明瞭な 3 相性であったが，消失半減期はほとんどが約 1 時間であった。イカチバントは，主に腎外の機構を介して排泄され，未変化体として尿中排泄された割合はわずかに投与量の 3.5%から 5.5%であった。腎外クリアランスは，用量に関係なく約 170 mL/分であった。本試験から，健康被験者にイカチバントを 200 µg/kg まで 1 時間単回点滴静注したときの安全性及び忍容性は良好であることが示された。

2.7.2.2.4.3 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；JE049-9106 試験

背景：イカチバントの開発初期に目標としていた主な適応症は，疼痛（術後疼痛，遠隔転移を有する癌といった他の疾患の二次性疼痛など）であったため，イカチバントが定常状態血漿中濃度（C_{ss}）に速やかに到達し，その濃度が維持されることが望ましかった。このため，本試験では，静脈内ローディング投与とそれに続く 3 時間 55 分点滴静注について検討した。用いた用量は，その曝露量が，JE049-9103 試験で用いた用量 200 µg/kg で得られた全身曝露量と同様になるよう算出した。本試験は [redacted] 年 [redacted] 月に実施された。

目的：本試験の主要目的は，静脈内ローディング投与とこれに続いて点滴静注を一定速度で 3 時間 55 分行ったときのイカチバントの安全性及び忍容性の検討であった。副次目的は，血漿 PK データの収集であった。

試験デザイン：本試験は，健康被験者を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照，クロスオーバー試験であった。健康被験者 6 例にイカチバント（65μg/kg を一定速度で 5 分間かけて急速静注した後，1 時間当たり 45 μg/kg の速度で 3 時間 55 分点滴静注）及びプラセボ（酢酸塩緩衝液）を投与した。投与間のウォッシュアウト期間は 5 日間とした。

主な評価項目：未変化体（イカチバント）の血漿中濃度に基づき PK パラメータを評価した。血液検体の採取は投与前，投与後 5，10，30 分，1，2，3，4，4.5，5，5.5，6，7 及び 8 時間に行った。安全性評価は，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査），バイタルサイン（血圧及び心拍数）及び心電図所見（連続及び 12 誘導）に基づき行った。

結果：健康男性被験者計 6 例が組入れられ，試験を完了した。平均年齢（範囲）は 27.5（22–36）歳，平均体重（範囲）は 79.2（62–89）kg であった。

イカチバントの PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-9 に示す。65 μg/kg を静脈内ローディング投与（5 分間）後に 1 時間当たり 45 μg/kg の速度で 3 時間 55 分点滴静注したときの C_{max} の平均値は 874.0 ng/mL，T_{max} は 0.08 時間（5 分間の静脈内ローディング投与終了時）であった。C_{ss} は 274.0 ng/mL，定常状態に到達するまでの時間（T_{ss}）は 0.7 時間であった。8 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}8}$）の平均値は 1501.2 ng·h/mL，$AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値は 1553.7 ng·h/mL であった。先行試験と異なり，イカチバントの消失は二相性で，$t_{1/2}$ のα相は 0.5 時間，β相は 1.68 時間であった。

有害事象が 4 件発現し，このうち 3 件はプラセボ，1 件はイカチバント投与時に認められた。いずれも重篤な事象ではなく、治験薬と関連ありとされた事象はなかった。バイタルサイン又は心電図にイカチバントと関連のある変化はみられなかった。1 例にイカチバント投与 24 時間後に軽度の白血球増加症（投与前白血球数：9.9×10^9/L，投与後：14.1×10^9/L）がみられ，不顕性ウイルス感染に続発したものと判断された。投与後の臨床検査値に上記以外の関連のある変化はみられなかった。

結論：静脈内ローディング投与後のイカチバントの C_{max} は先行試験より高かった。血漿中濃度が定常状態に達したのは約 40 分後で，その濃度は 4 時間の持続点滴静注の間維持された。予測されたとおり，イカチバントの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）は，消失半減期と同様に，JE049-9103 試験における 200 μg/kg の 1 時間点滴静注後の値と類似していた。一方，イカチバントのほとんどは約 45 分の半減期で消失したが，先行試験の結果とは異なり，その消失は二相性であった。イカチバントと関連のある有害事象はみられなかった。

2.7.2.2.4.4 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；JE049-1001 試験

背景：本試験を開始する時点で目標としていた適応症は，腹水及び肝腎症候群を伴う肝硬変，並びに HAE であり，投与経路としては静脈内投与であった。このため，第 II 相臨床試験で用いる至適用量を決定するために，イカチバントの単回及び反復点滴静注の PK，薬力学（PD），安全性及び忍容性の検討を更に行うことを目的として本試験を実施した。また，腎障害の可能性のある患者にイカチバントが使用されることを考慮し，腎機能及び腎の血行動態に対する影響についても検討することとした。更に，血漿中及び尿中のイカチバント及びその代謝物を測定するクロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が新たに開発されており，本試験で利用することとした。本試験は[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月まで実施された。

目的：本試験の主要目的は，様々な用量及び投与法におけるイカチバントの安全性，忍容性，及び腎機能に対する影響の検討であった。副次目的は，ブラジキニン負荷に対するイカチバントの薬理学的プロファイルの検討，最大耐量の特定，未変化体（イカチバント）と 2 つの主要代謝物の PK の検討，及びイカチバントの存在下及び非存在下での内皮機能に対するブラジキニンの影響の検討であった。

試験デザイン：本試験は健康被験者を対象とし，3 つのパート（パート I，II，III）から構成された。パート I では 4 つのパネルにおいて，イカチバントの様々な用量及び点滴静注法を探索的に検討した。パネル 0 では，非盲検下で 0.2mg/kg を 2 時間点滴静注した。パネル A 及び B は，単盲検，プラセボ対照，2 交替パネル，4 期試験で，0.005 から 0.8 mg/kg を 4 時間点滴静注した。パネル C は，単盲検，プラセボ対照，4 期試験で，0.8 から 3.2 mg/kg を 1 時間点滴静注した。パート II では，0.15 mg/kg の 24 時間点滴静注と 0.5 mg/kg の 1 時間点滴静注×3 回/24 時間をクロスオーバー法にて検討した。パート III は，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，2 方向クロスオーバー試験であり，プラセボ又はイカチバント 0.15 mg/kg の 24 時間持続点滴静注を 3 日間行った。

主な評価項目：投与前及び投与後の様々な時点のイカチバント及び 2 つの主要代謝物（M1 及び M2）の血漿中及び尿中濃度に基づき PK パラメータを評価した。薬力学的検討については，ブラジキニン負荷による薬理作用に対するイカチバントの抑制効果，及び腎機能に対する影響（シニストリン及び Ccr に基づく糸球体ろ過率［GFR］，パラアミノ馬尿酸［PAH］クリアランスに基づく腎血流量，内因性リチウム及び尿酸クリアランスに基づく近位尿細管機能，ナトリウム排泄分画電解質クリアランス，及び尿流量）など様々な PD パラメータを検討した。また，数種類のホルモン（血漿レニン活性［PRA］，アルドステロン，ブラジキニン，エンドセリン 1［ET 1］，ジペプチルペプチターゼ IV ［DDP-IV］）を測定し，内皮機能に対するブラジキニンの影響を検討した。安全性評価は，有害事象，注射部位の局所忍容性，バイタルサイン（仰臥位及び立位での血圧及び心拍数），臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）に基づき行った。更に，心電図については，安静時 12 誘導心電図所見について心臓病専門医による中央読影を用い，特に重点的に補正 QT 間隔 （QTc）についての検討を行った。

結果：健康男性被験者計26例が組入れられた（パートI パネル0：2例，パートI パネルA 及び B：

8例，パートI パネルC：4例，パートII：6例，パートIII：6例）。

イカチバントの PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-9 に示す。パネル A 及び B において，0.4 mg/kg を 4 時間点滴静注したときの C_{max} の平均値は 526.5 ng/mL，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 2,124.4 ng·h/mL であった。0.8 mg/kg を 4 時間点滴静注したときの C_{max} の平均値は 1,023.7 ng/mL，AUC_{0-t} は 4,204.9 ng·h/mL であった。パネル C において，0.8 mg/kg，1.6 mg/kg，又は 3.2 mg/kg を 1 時間点滴静注したときの C_{max} の平均値はそれぞれ 3,908.4 ng/mL，5,614.5 ng/mL，及び 7,493.3 ng/mL，AUC_{0-t} はそれぞれ 5,758.6 ng·h/mL，7,402.4 ng·h/mL，及び 10,384 ng·h/mL であった（いずれも幾何平均値）。以上のように，0.05 mg/kg を超える用量において線形性が確認された。低用量群では，終末期の測定が難しく，これらの用量における PK は見かけ上非線形性を示した。0.4 から 3.2 mg/kg の用量範囲でノンコンパートメント解析を行った結果，$t_{1/2}$ の平均値は 4.1 時間，平均滞留時間（MRT）の平均値は 1.7 時間，CL の平均値は 17.3 L/h，定常状態の分布容積（V_{ss}）の平均値は 29.4 L であった。

M1 及び M2 の PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-11 及び表 2.7.2-12 にそれぞれ示す。M1 及び M2 の PK プロファイルは類似しており，イカチバントから厳密に平行して形成されるものと示唆された。そのため，両代謝物の濃度–時間プロファイルは，律速段階としてその形成速度に依存した。0.4 mg/kg 及び 0.8 mg/kg を 4 時間点滴静注したときの C_{max} の平均値は，M1 がそれぞれ 386.3 ng/mL 及び 683.6 ng/mL，M2 がそれぞれ 414.3 ng/mL 及び 770.2 ng/mL であった。0.8 mg/kg，1.6 mg/kg 及び 3.2 mg/kg を 1 時間点滴静注したときの C_{max} の平均値は，M1 がそれぞれ 1,292.1 ng/mL，1,434.9 ng/mL 及び 1,754.5 ng/mL，M2 がそれぞれ 1,474.2 ng/mL，1,579.9 ng/mL 及び 1,952.7 ng/mL であった。

結論：血漿中 PK プロファイルは用量比例性かつ線形性を示した。

2.7.2.2.4.5 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；JE049-1101 試験

背景：イカチバント点滴静注による PK の検討は，健康被験者を対象に様々な用量及び点滴静注法を用いた先行試験で行われてきた。また，有効性及び安全性を検討する試験も，術後疼痛及び腹水を伴わない肝硬変患者を対象として開始されていた。これら先行臨床薬理試験及び先に実施された非臨床薬理試験試験の結果を踏まえ，HAE の治療に対して計画された用量は 0.4 mg/kg 単回点滴静注であった。このため，本用量を様々な点滴時間で投与したときの安全性，局所忍容性及び PK を更に検討するために本試験を実施した。本試験は [redacted] 年 [redacted] 月から [redacted] 月まで実施された。

目的：本試験の主要目的は，イカチバント 0.4 mg/kg を様々な点滴時間（60，30 及び 15 分点滴静注）で投与したときの安全性及び忍容性の検討であった。副次目的は，PK の探索であった。

試験デザイン：本試験は，健康被験者を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。健康男性被験者 10 例をイカチバント群（8 例）及びプラセボ群（2 例）に無作為に割付け，点滴時間を漸減（60，30 及び 15 分）して治験薬を逐次投与した。異なる点滴時間における個体内変動を検討するために，イカチバント群に無作為割付けされたすべての被験者にはいずれの点滴時間でも実薬を投与し，対照群に無作為割付けされたすべての被験者にはいずれの点滴時間でもプラセボを投与した。各投与間のウォッシュアウト期間は 6 日間以上とした。

試験は，当初，更に点滴時間を漸減する第 4 段階（5 分間点滴静注）を設定する予定であった。しかし，JE049-1001 試験で，最高用量 3.2 mg/kg を 1 時間点滴静注したときに用量制限有害事象がみられたことから，第 4 段階の設定を取りやめた。0.4 mg/kg は 3.2 mg/kg の 1/8 の用量であるが，5 分という短い点滴時間によりイカチバントの血漿中濃度が高くなるため薬理作用が増強される可能性があると判断されたためである。

主な評価項目：未変化体（イカチバント）及びその代謝物 M2 の血漿中濃度（投与前及び投与後 12 時間まで）に基づき PK パラメータを評価した。安全性評価は，有害事象，注射部位の局所忍容性，バイタルサイン（血圧及び心拍数），臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，凝固検査［活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT），プロトロンビン時間（PT）］，及び尿検査），及び 12 誘導心電図所見に基づき行った。

結果：健康男性被験者計 10 例が組入れられ，試験を完了した。平均年齢（範囲）は，イカチバント群が 30.8 歳（20–47）及びプラセボ群が 38.0 歳（29–47），平均体重（範囲）は，イカチバント群が 80.1 kg（70.0–88.8）及びプラセボ群が 74.8 kg（73.0–76.6）であった。

イカチバントの PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-9 に示す。C_{max} と点滴時間との間には逆相関がみられた。0.4 mg/kg を 60，30 及び 15 分かけて点滴静注したときの C_{max} の平均値はそれぞれ，2,172.0 ng/mL，3,106.5 ng/mL 及び 4,242.5 ng/mL であった。$t_{1/2}$ の平均値は点滴時間に関係なく，1.32 時間から 1.96 時間の範囲であった。60，30 及び 15 分かけて点滴静注したときの AUC_{0-t} はそれぞれ，1,860.9 ng·h/mL，2,302.1 ng·h/mL 及び 2,492.0 ng·h/mL で，一定量を様々な時間で点滴静注する場合に予測される値に近かった。

M2 の PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-12 に示す。M2 の場合，点滴時間が異なっても C_{max} の平均値は 423.2 から 434.5 ng/mL と同程度であった。T_{max} の平均値は，60 分，30 分及び 15 分点滴静注後がそれぞれ 0.59 時間，0.97 時間及び 1.19 時間であった。AUC_{0-t} の平均値はそれぞれ 1,892.0 ng·h/mL，2,064.8 ng·h/mL 及び 1,952.6 ng·h/mL であった。$t_{1/2}$ の平均値は点滴時間に関係なく約 2.4 時間であった。

有害事象が 5 例に計 8 件発現したが，いずれの事象も軽度で治療の必要はなく，また後遺症を残すことなく回復した。このうち 4 例 7 件はイカチバント投与に伴う注射部位反応であった。これらの反応の持続時間は一般に 2，3 分間から 1 日以内であり，主な特徴は，注射部位の熱感，疼痛，及びしびれ感であった。局所注射部位反応と点滴時間の間に関連がみられ，点滴時間が長いほど注射部位反応が強く発現した。臨床検査値（aPTT，PT を含む）及びバイタルサインに特

定の傾向や臨床的に問題となる変化はみられなかった。心電図については，心臓病専門医が評価を行ったが，臨床的に問題となる変化はみられなかった。

結論：各点滴時間終了時に測定した C_{max} と点滴時間の間には逆相関がみられた。その他の PK パラメータは，全体的に点滴時間に関係なく、ほぼ一定であった。先行試験と同様に，イカチバントの血漿中濃度と時間の関係は多相性プロファイルを示した。一方，M2 の血漿中濃度–時間プロファイルは，未変化体から M2 への代謝が速いため，より単純であった。0.4 mg/kg を 60，30 及び 15 分かけて点滴静注したときの安全性及び忍容性は良好であった。最も頻繁にみられた有害事象は局所注射部位反応であったが，いずれも軽度であった。

2.7.2.2.4.6 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；JE049-2101 試験

背景：HAE を適応症とする開発を進めるために，HAE の急性発作に対するイカチバントの有効性及び安全性を検討するために本第 IIa 相臨床試験を実施した。本試験は [redacted] 年 [redacted] 月から [redacted] 年 [redacted] 月まで実施された。

目的：本試験の目的は，HAE 患者におけるイカチバントの有効性及び安全性の探索的検討であった。また，副次目的は，HAE 患者における PK プロファイルの検討であった。

試験デザイン：本試験は，HAE と確定診断された患者を対象とした非盲検，多施設共同，逐次投与，Proof-of-Concept 試験であった。本試験は，静脈内投与群として，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，皮下投与群として，第 IV 群（30 mg）及び第 V 群（45 mg）の 2 群の計 5 群から構成され，各群とも被験者 4 例を組入れた。

主な評価項目：未変化体（イカチバント）及びその代謝物 M2 の血漿中濃度に基づき PK パラメータを評価した。血液検体の採取は，投与前，投与中及び点滴静注終了又は皮下投与から 10 時間後まで行った。

結果：計 15 例が組入れられた。5 例が 2 つの群で重複して投与を受け，各群 4 例計 20 例からデータを収集した。

イカチバントの PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-9 及び表 2.7.2-10 に示す。C_{max} の平均値は，最高の静脈内投与用量である第 III 群で 4,683.2 ng/mL と最も高く，第 I 群は 1,158.0 ng/mL，第 II 群は 2,569.0 ng/mL，皮下投与第 IV 群は 1,278.3 ng/mL，第 V 群は 2,229.8 ng/mL であった。$AUC_{0\text{-}t}$ の平均値が最も高かったのも第 III 群の 5,011.5 ng·h/mL であり，第 I 群と第 II 群は同程度（それぞれ 3,126.6 ng·h/mL，3,196.2 ng·h/mL）であった。第 V 群（45 mg 皮下投与）の $AUC_{0\text{-}t}$ は 4,886.1 ng·h/mL で，第 III 群（0.8 mg/kg，30 分点滴）と同程度であった。一方，第 IV 群（30 mg 皮下投与）の $AUC_{0\text{-}t}$ は 2,555.1 ng·h/mL で，45 mg 皮下投与のおよそ 1/2 であった。T_{max} の平均値は，用量とは関係なく，30 分点滴の 2 群ではほぼ同程度で約 0.4 時間，2 時間点滴群の方が 1.75

時間と長く，皮下投与の 2 群は約 0.8 時間で類似していた。いずれの群でも $t_{1/2}$ は 1.01 時間から 1.51 時間と同程度であった。

M2 の PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-12 に示す。C_{max} の平均値は，静脈内投与の 3 群及び 45 mg 皮下投与群は 572.5 ng/mL から 804.7 ng/mL と同程度であったが，30 mg 皮下投与群の値は 479.8 ng/mL と若干低かった。AUC_{0-t} の平均値はいずれの投与群でも同程度であった。T_{max} の平均値はいずれの投与群でも約 2 時間であり，$t_{1/2}$ の平均値は，静脈内投与群が約 3.5 時間から 4 時間，皮下投与群が約 2.2 時間から 2.8 時間であった。

結論：本試験では，規定された採取時間の血液検体数が少なく，治験実施計画書で定めたとおりに全例の PK プロファイルを 10 時間にわたって評価することはできなかった。スパースサンプリング法を採用したため，C_{max} 及び AUC の成績は，健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験の成績とは完全には一致しなかったが，本試験の結果，HAE 患者の PK プロファイルが，健康被験者に同用量を投与した過去の試験結果と同程度であることが示された。

2.7.2.2.4.7 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；JE049-1102 試験

背景：HAE 患者を対象にイカチバントの静脈内投与を検討した最初の第 IIa 相臨床試験（JE049-2102）の後，Jerini 社は，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，イカチバント皮下投与の絶対バイオアベイラビリティを検討するために本試験を実施した。本試験は [redacted] 年 [redacted] 月から [redacted] 年 [redacted] 月まで実施された。

目的：本試験の主要目的は，イカチバント皮下投与の絶対バイオアベイラビリティを点滴静注と比較することであった。副次目的は，健康被験者におけるイカチバント皮下投与の安全性及び忍容性の評価であった。

試験デザイン：本試験は 2 つのパートから構成された。パート 1 は，イカチバントの用量（濃度）として 0.05 mg/kg（40 mg/mL），0.2 mg/kg（40 mg/mL），0.2 mg/kg（20 mg/mL）及び 0.4 mg/kg（20 mg/mL）の 4 用量段階からなり，被験者 16 例に二重盲検下で漸増法によりイカチバント又はプラセボを皮下投与した。最初の 2 用量段階で用いた濃度（40 mg/mL）では，軽度の注射部位反応が発現した。このため，健康被験者を 4 例追加し，20 mg/mL の濃度での 0.2 mg/kg の検討を再度行った。この濃度が 0.4 mg/kg にも用いられた。

パート 1 において 0.4 mg/kg（20 mg/mL）の安全性及び忍容性が確認された後，パート 2 を実施した。パート 2 は健康被験者 24 例を対象とした無作為化，非盲検，クロスオーバーデザインであった。各被験者にイカチバント 0.4 mg/kg（10 mg/mL）又は 0.4 mg/kg（20 mg/mL）のいずれか一方の皮下投与，及び 0.4 mg/kg の 30 分点滴静注（1 mg/mL）を行った。投与間のウォッシュアウト期間は 7 日間とした。

主な評価項目：パート 2 では，未変化体（イカチバント）及びその代謝物 M2 の血漿中濃度に基づき PK パラメータを評価した。血液検体の採取は，投与前，投与後 5，15，30，60 及び 90 分，

2，3，4，6，8，10，12，24 及び 36 時間に行った。ノンコンパートメント解析を用い，血漿中濃度–時間プロファイルから，T_{max}，C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$，λ_z，CL，及び Vd を含むイカチバント及び M2 の単回投与時の PK を算出した。静脈内投与時のパラメータを 100%とし，皮下投与と静脈内投与時の C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$を比較することで絶対バイオアベイラビリティを評価した。

結果：パート 1 には健康被験者計 16 例が組入れられ，パート 2 には健康被験者 24 例が組入れられた。

イカチバントの PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-9 及び表 2.7.2-10 に示す。20 mg/mL 皮下投与，10 mg/mL 皮下投与及び静脈内投与の C_{max} の平均値は，それぞれ 1,149.2 ng/mL，1,429.1 ng/mL 及び 2,970.9 ng/mL であった。$t_{1/2}$ の平均値は，それぞれ 1.24 時間，1.21 時間及び 1.46 時間であった。$AUC_{0-\infty}$の平均値は，それぞれ 2,615.3 ng·h/mL，3,113.7 ng·h/mL 及び 3208.3 ng·h/mL であった。

C_{max} は皮下投与に比べて静脈内投与の方が高かったが，AUC は皮下投与と静脈内投与で同程度であった。$t_{1/2}$ も皮下投与と静脈内投与で 1.21 時間から 1.46 時間と同程度であった。T_{max} は投与経路及び皮下投与の濃度に依存せず，いずれも約 0.5 時間であった。

変動係数（CV%）に基づいて算出した個体間のばらつきは，20 mg/mL 皮下投与の C_{max} が 17.9%，$AUC_{0-\infty}$が 23.3%，10 mg/mL 皮下投与の C_{max} が 25.5%，$AUC_{0-\infty}$が 19.5%であり，1 mg/mL 静脈内投与の C_{max} が 26.8%，$AUC_{0-\infty}$が 25.0%であった。

バイオアベイラビリティに関しては，1 mg/mL 静脈内投与を基準としたとき，20 mg/mL 皮下投与の場合，C_{max} が 39.96%，AUC_{0-t} が 86.22%，$AUC_{0-\infty}$が 86.10%であった。また，10 mg/mL 皮下投与の場合，C_{max} が 50.84%，AUC_{0-t} が 97.61%，$AUC_{0-\infty}$が 97.20%であった。

M2 の PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-12 に示す。M2 の C_{max} の平均値は，20 mg/mL 皮下投与及び 10 mg/mL 皮下投与でそれぞれ 362.17 ng/mL 及び 386.56 ng/mL であり，静脈内投与の 476.41 ng/mL と同程度であった。T_{max} の平均値は，20 mg/mL 皮下投与，10 mg/mL 皮下投与及び静脈内投与でそれぞれ 2.29 時間，2.29 時間及び 1.60 時間であった。$AUC_{0-\infty}$の平均値は，20 mg/mL 皮下投与及び 10 mg/mL 皮下投与でそれぞれ 2,288.64 ng·h/mL 及び 2,191.69 ng·h/mL であり，静脈内投与の 2,268.12 ng·h/mL に類似していた。$t_{1/2}$ の平均値は，2 種類の皮下投与がそれぞれ 2.66 時間，2.82 時間，静脈内投与が 2.62 時間であった。

2 種類の濃度の皮下投与群間で，M2 のバイオアベイラビリティにほとんど差はみられなかった。両皮下投与群を合わせたときのバイオアベイラビリティ（平均）は，C_{max} が 82.65%，AUC_{0-t} が 100.1%，$AUC_{0-\infty}$が 101.5%であった。

結論：イカチバントの C_{max} の平均値は，皮下投与の濃度にかかわらず，静脈内投与の方が皮下投与よりも 2 倍高かった。異なる投与経路間及び異なる皮下投与濃度間で AUC に差はみられなかった。本試験の結果から，静脈内投与に対する皮下投与の絶対バイオアベイラビリティが高いことが示された。また，M2 の PK も皮下投与と静脈内投与で同程度であった。

2.7.2.2.4.8 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；JE049-1103 試験

背景：JE049-1001 試験における PK/PD 関係の探索，及び HAE 患者を対象にイカチバントの静脈内投与及び皮下投与を評価した第 IIa 相臨床試験（JE049-2101）の結果から，HAE 患者に対するイカチバントの至適用量は 30 mg 皮下投与であることが示された。このため，30 mg 皮下投与の PK を更に若年（18–45 歳）又は高齢（65 歳超）の男女被験者で検討するために本試験を実施した。また，規制当局との議論に則り，QTc 間隔に対する影響も評価した。本試験は [redacted] 年 [redacted] 月から [redacted] 月まで実施された。

目的：本試験の主要目的は，健康な若年又は高齢の男女被験者にイカチバント 30 mg を反復皮下投与したときの PK の評価であった。副次目的は，反復皮下投与の安全性及び忍容性の評価，QTc 間隔に対する影響の検討，及びイカチバントに対する抗体産生の検討であった。

試験デザイン：本試験は，健康被験者を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。18 歳から 45 歳の男性 8 例（第 I 群），18 歳から 45 歳の女性 8 例（第 II 群），65 歳超の男性 8 例（第 III 群），及び 65 歳超の女性 8 例（第 IV 群）の 4 群計 32 例から構成された。イカチバント 30 mg 又はプラセボを計 5 回（投与 1 日目に 3 回，8 日目及び 15 日目に各 1 回）皮下投与（10 mg/mL 溶液 3 mL）した。なお，各群ともイカチバント投与 6 例，プラセボ投与 2 例とした。

主な評価項目：未変化体（イカチバント）の血漿中濃度に基づき PK パラメータをを評価した。血液検体の採取は，投与 1 日目の初回投与前，初回投与後 5，15，30，60，90 分，2，3，4，6，6.5，8，12，12 時間 5 分，12 時間 25 分，12.5，13，13.5，14，15，16，18，24 及び 36 時間，並びに投与 8 日目及び 15 日目の投与前，投与後 0.5 時間及び 2 時間に行った。安全性評価は，有害事象，注射部位の局所忍容性，理学所見，バイタルサイン（血圧及び心拍数），臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，凝固検査［aPTT，PT，組織因子経路阻害因子（TFPI），プラスミノーゲン活性化抑制因子（PAI），及び組織プラスミノーゲン活性化因子（t-PA）］，並びに尿検査）に基づき行った。QT/QTc を詳細に解析するため，連続 12 誘導心電図に加え，12 誘導ホルター心電図による記録も行い，心臓病専門医による中央読影により評価した。また，LH，FSH 及び抗イカチバント抗体の測定も行った。

結果：健康被験者計 32 例が組入れられ，全例が試験を完了した。

各群のプラセボ投与例とイカチバント投与例との間で投与前の人口統計学的変数の平均値に差がみられた。この差は，プラセボ投与例数がわずか 2 例であることに起因した。イカチバント投与例の第 I 群から第 IV 群の平均年齢（範囲）はそれぞれ，28.0（21–33）歳，26.5（19–36）歳，70.0（66–75）歳，及び 73.2（66–82）歳であった。第 I 群から第 IV 群の平均体重（範囲）はそれぞれ，71.58（59.2–82.5） kg，59.63（53.3–69.3） kg，80.65（73.9–96.1） kg 及び 66.53（52.8–78.9） kg であった。

イカチバントの PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-10 に示す。皮下投与後，イカチバントは速やかに吸収され，ほとんどすべての被験者で投与 5 分後には血漿中に検出された。男性被験者と女性被験者及び若年被験者と高齢被験者との間で血漿中濃度に明らかな差がみられた。

投与 1 日目初回投与後の C_{max} の平均値は，若年男性群（739.7 ng/mL）及び高齢男性群（843.8 ng/mL）が最も低く，若年女性群はこれより高く（1,657.3 ng/mL），高齢女性群が最も高かった（1,862.0 ng/mL）。この傾向は $AUC_{0-\infty}$でも観察された（若年男性群：1,197.3 ng·h/mL，高齢男性群：2,709.2 ng·h/mL，若年女性群：2,920.9 ng·h/mL，高齢女性群：4,756.6 ng·h/mL）。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$を用量で補正した場合，若年男性群に比べて高齢男性群の C_{max}/D は 1.29 倍，$AUC_{0-\infty}$/D は 2.6 倍であった。若年女性群に比べて高齢女性群の C_{max}/D は 1.24 倍，$AUC_{0-\infty}$/D は 1.8 倍であった。T_{max} は 4 群ともに同程度であったが，$t_{1/2}$ は若年被験者（約 0.5 時間）と高齢被験者（1.11–1.46 時間）の間で差がみられた。見かけのクリアランス（CL/F）の結果，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。また，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。

投与 1 日目の 3 回目の投与後に算出した PK パラメータの結果も同様であり，投与 8 日目及び 15 日目の採血回数は少ないが，PK パラメータの結果は同様であった。なお，投与 1 日目に 6 時間間隔で 3 回投与したとき，イカチバントの蓄積はみられなかった。

治療下で発現した有害事象（TEAE）が 15 例に計 28 件発現した。内訳は，イカチバント投与例が 12 例，プラセボ投与例が 3 例であった。ほとんどの TEAE は軽度であった。イカチバント投与例では，有害事象の発現頻度は投与群全体で均等であったが，第 II 群及び第 III 群で発現頻度がわずかに高く，ほとんどの有害事象は若年女性で認められた。重篤な有害事象の報告はなく，投与中止に至る TEAE もみられなかった。注射部位反応は有害事象としては記録せず別途に解析を実施した。ほとんどの皮下投与で注射部位反応がみられ，主な症状は紅斑，腫脹及び温感であった。ほとんどの注射部位反応は軽度であり，数分から数時間持続したが，後遺症もなく自然に回復した。性別や年齢あるいは投与 8 日目及び 15 日目と投与 1 日目とを比較したとき，注射部位反応に特定の傾向はみられなかった。群内あるいは群間のいずれにおいても臨床検査値，凝固パラメータ，LH，FSH 及びバイタルサインに臨床的に問題となる変化や特定の傾向はみられなかった。また，治験薬初回投与から 21 週間後まで採取した血漿検体から抗イカチバント抗体は検出されなかった（JE049-1103-B）。

ホルター心電図データの総合解析から，いずれの群においても，心伝導に対する影響を示す可能性のある特定の傾向は検出されなかった。また，線形混合効果モデルを用いた解析では，QTc の変化とイカチバントの血漿中濃度との間に関連性はみられなかった（JE049-5122）。

結論：イカチバントの全身曝露量に，性別及び年齢による顕著な差がみられた。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，$AUC_{0-\infty}$は約 4 倍であった。CL には性別及び年齢による差がみられ，V_{ss}/F には性別による差がみられた。性別及び年齢による影響については，2.7.2.3.2 項で考察する。なお，反復投与による蓄積性はみられなかった。

若年及び高齢の男女健康被験者を対象とし，イカチバント 30 mg 皮下投与を 6 時間間隔で 3 回行い，その 1 週後及び 2 週後に単回投与を 1 回ずつ行ったときの安全性及び忍容性は良好であった。心伝導に対する影響はなく，特に QTc に対する影響もみられなかった。また，抗イカチバント抗体は検出されなかった。

2.7.2.2.4.9 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；JE049-2001 試験

背景：Jerini 社は，イカチバント導入後，肝硬変及び腹水を有する患者の肝腎症候群の治療薬としてのイカチバントの開発を目標としていた。そのため，本疾患に対するイカチバントの有効性及び安全性に関わる Proof-of-Concept を確立するために第 IIa 相臨床試験を実施した。本試験は[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月まで実施された。

目的：本試験の目的は，肝硬変患者に対するイカチバントの有効性，安全性，PK 及び PD の検討であった。

試験デザイン：本試験は，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，クロスオーバー，反復投与試験であり，イカチバント 0.15 mg/kg/日又はプラセボを 3 日間持続点滴静注した。本試験は，肝硬変患者 8 例を含むパネル A 及び相当する健康被験者 8 例を含むパネル B の 2 つのパネルから構成された。各パネルとも，投与間のウォッシュアウト期間は 8 日間とした。

主な評価項目：未変化体（イカチバント）及びその代謝物 M1 及び M2 の血漿中濃度に基づき PK パラメータを評価した。両パネルともに，血液検体の採取は，投与 1 日目の投与前，投与後 1，2，3，及び 4 時間，投与 2 日目のトラフレベル（0 時間），投与 3 日目の 0，0.25，0.5，1，2，3，4 及び 24 時間に行った。

結果：パネル A には肝硬変患者 8 例，パネル B には健康被験者 8 例が組入れられた。

イカチバントの PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-9 に示す。なお，成績の表示には，mL ではなく L を用いていることに留意されたい。

パネル A の 1 例で，点滴開始から 48 時間後まで高い血漿中イカチバント濃度が観察された。具体的には，この 1 例の C_{max} は同じパネルの他の 7 例における平均 C_{max} の約 20 倍を示した。この外れ値の説明としては，血液検体の不適切な取扱い又は点滴静注部位に非常に近接した部位での採血が考えられたが，重度のイカチバント代謝障害も完全には排除できない。本被験者のデータは，本項に示す解析から除外した。

ノンコンパートメント法で解析した結果，イカチバントの C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値は，肝硬変患者で 44.24 µg/L 及び 2356.5 µg h/L であり，健康被験者の結果（41.84 µg/L 及び 2362.0 µg h/L）と同程度であった。また，肝硬変患者における $t_{1/2,}$ CL，及び終末相に基づく分布容積（V_z）の平均値はそれぞれ 2.65 時間，14.41 L/h，50.75 L であり，健康被験者の結果（2.58 時間，13.93 L/h 及び 51.37 L）と同程度であった。

M1 及び M2 の PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-11 及び表 2.7.2-12 にそれぞれ示す。M1 及び M2 の PK プロファイルに，肝硬変患者と健康被験者の間で大きな差はみられなかった。M1 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は，肝硬変患者で 35.18 µg/L 及び 2,058.9 µg·h/L，健康被験者で 36.25 µg/L 及び 2,031.2 µg·h/L であった。T_{max} は，肝硬変患者（30.83 時間）の方が健康被験者（54.33 時間）に比べて短かった。M2 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は，肝硬変患者で 48.32 µg/L 及び 2982.2 µg·h/L，健康被験者で 46.96 µg/L 及び 2628.3 µg·h/L であった。T_{max} は，肝硬変患者（41.25 時間）の方が健康被験者（60.33 時間）に比べて短かった。

結論：イカチバント 0.15 mg/kg/日を 3 日間持続点滴静注した際のイカチバント，M1 及び M2 の血漿中 PK パラメータは，肝硬変患者と健康被験者の間に意味のある差はみられなかった。

2.7.2.2.4.10 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；JE049-2002 試験

背景：本試験は，肝硬変に起因する難治性腹水症の治療に対するイカチバント開発プログラムの一環として実施した。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）を対象とし，イカチバント及びその代謝物 M2 の血漿中 PK パラメータを含む広範な評価項目について検討した。本試験は [redacted] 年 [redacted] 月から [redacted] 年 [redacted] 月まで実施された。

目的：本試験の目的は，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）に対するイカチバントの有効性及び安全性の検討であった。

試験デザイン：本試験は，2つのパネル，難治性腹水症を伴う肝硬変患者37例（II型肝腎症候群の合併あり又はなし）（パネルA）及び標準療法抵抗性のI型肝腎症候群患者4例（パネルB）から構成された。両パネルともChild-Pugh分類はB又はCであった。

パネル A は無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験であり，イカチバント群（0.15, 0.3，0.6 又は 1.2 mg/kg/ 日）又はプラセボ群を二重盲検下で 2：1 の比率で無作為に割付け，5 日間にわたり 24 時間持続点滴静注した。パネル B は非盲検，用量漸増試験であり，非盲検下でイカチバントの用量（0.15，0.3 及び 0.6 mg/kg/日）を 5 日間にわたり 24 時間持続点滴静注した。なお，両パネルにおける用量漸増の判断は，各用量での忍容性及び有効性を踏まえて行った。

主な評価項目：未変化体（イカチバント）及び M2 の血漿中濃度に基づき PK パラメータを評価した。また， Ccr による GFR，他の腎クリアランスパラメータ（シニストリンクリアランス），及びホルモンプロファイル（ET 1，PRA，アルドステロン）に加え，様々な有効性の PD パラメータを評価した。安全性の評価は，有害事象，注射部位の局所忍容性，臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図に基づき行った。

結果：難治性腹水症を伴う肝硬変患者（II 型肝腎症候群の合併あり又はなし）37 例がパネル A，及び標準療法が奏効しない I 型肝腎症候群患者 4 例がパネル B に並行して組入れられた。

投与 6 日目のイカチバントの血漿中 PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-9 に示す（パネル B は PK データなし）。最も低い用量 0.15 mg/kg/日の C_{max} 及び AUC の平均値は予想より高かった。これは，この用量における分析限界による可能性が高かった。0.15 mg/kg/日と 0.6 mg/kg/日の定常状態クリアランス（CL_{ss}）の平均値は等しく（10.4 L/h），0.3 mg/kg/日（18.8 L/h）及び 1.2 mg/kg/日（30.7 L/h）の CL_{ss} の方が高かった。無限大時間までの平均滞留時間（$MRT_{0-\infty}$）の平均値はイカチバントの用量増加に伴い延長した。V_z の平均値は 0.6 mg/kg/日までは同程度であったが，1.2 mg/kg/日では有意に増加した（ばらつきも大幅に増加）。

投与 6 日目の M2 の血漿中 PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-12 に示す。M2 の C_{max} の平均値は，用量段階全体にわたり，ほぼ用量に比例して増加した。AUC は，0.3 mg/kg/日から 1.2 mg/kg/日まで，用量増加に伴い増加したが，その値は用量に比例する値を下回った。

パネル A の 37 例中，中等度の腎障害（GFR 30–60 mL/分，シニストリンクリアランスにより測定）を有する 10 例における PK 結果は，軽度の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。回帰分析の結果，イカチバント又は M2 の CL と GFR と間に関連性はみられなかった（2.7.6.9 項）。

結論：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）において，用量とイカチバント及び M2 の PK パラメータ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。

2.7.2.2.4.11 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；HGT-FIR-061 試験

背景：先行する JE049-1103 試験では，少数の健康な若年又は高齢の男女被験者を対象に，イカチバント 30 mg 皮下投与による QTc 間隔に対する潜在的影響を副次目的として評価した。規制当局の指示を踏まえ，QTc 間隔に対するイカチバントの影響を更に厳格に評価するために本試験を実施した。本試験は [redacted] 年 [redacted] 月から [redacted] 年 [redacted] 月まで実施された。

目的：本試験の主要目的は，最新の米国食品医薬品局（FDA）/ICH E14 ガイダンスに完全に準拠して，正式な統計解析に十分な例数の健康成人被験者を対象とし，QT 間隔延長に対するイカチバント（30 mg 又は 90 mg）の単回皮下投与の影響を，厳格かつ確実に評価することであった。副次目的は，30 mg 又は 90 mg 単回皮下投与による未変化体（イカチバント）と M1 及び M2 の PK の検討であった。また，探索的目的として，イカチバント，M1 及び M2 の血漿中濃度と心再分極に対する影響を検討し，影響がある場合はその PK/PD 関係を検討することとした。

試験デザイン：本試験は，健康被験者を対象とした無作為化，プラセボ対照，実薬対照，クロスオーバー試験であった。健康な男女被験者 82 例を，プラセボ，イカチバント 30 mg 及び

90 mg（それぞれ 30 mg/3 mL）の単回皮下投与，又はモキシフロキサシン 400 mg の経口投与の 4 群に 4 連続無作為割付けした。血漿中のイカチバント，その代謝物 M1 及び M2 並びにモキシフロキサシンを測定するため投与後 23 時間にわたり一連の血液検体を採取した。

主な評価項目：主要評価項目は，投与前心電図（投与前値）と投与 1 日目の「投与中」心電図の間の，プラセボで個体別に補正した QT 間隔（QTcI）の変化とした。副次評価項目は，30 mg 及び 90 mg を投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の PK パラメータ（C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）とした。また，QTcI，Bazett 法による個体別に補正した QT 間隔（QTcB），及び Fridericia 法による個体別に補正した QT 間隔（QTcF）の投与前からの変化量（ΔΔQTcI，ΔΔQTcB，及び ΔΔQTcF）のプラセボとの差，並びにイカチバント，M1 及び M2 の血漿中濃度との関係について，探索的に評価した。

結果：健康な男女被験者 82 例が試験に組入れられた。4 種類の投与すべてを完了した被験者は 71 例，4 種類の投与のうち 3 種類，2 種類及び 1 種類を完了した被験者はそれぞれ 1 例，5 例及び 5 例であった。

イカチバント 30 mg 及び 90 mg を単回皮下投与したときの QTcI の投与前からの変化量の平均値はいずれも 1.7 ミリ秒未満であり，両用量の両側 90%信頼区間（CI）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 QTcF 及び QTcB に有意な影響を及ぼすことはないことが示された。

イカチバントの PK パラメータの要約を表 2.7.2-10 に示す。T_{max} は，30 mg と 90 mg の両用量とも 0.75 時間前後であり，その範囲は 30 mg 投与が 0.25 から 1.04 時間，90 mg 投与が 0.49 から 1.57 時間であった。30 mg と 90 mg の用量間で，C_{max} の平均値に，用量依存的ではあるが用量比例性をわずかに下回る増加がみられた。また，AUC_{0-t} の平均値及び $AUC_{0-\infty}$の平均値に，用量依存的ではあるが用量比例性をわずかに上回る増加がみられた。$t_{1/2}$ 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。投与群全体での CL/F の平均値の範囲は 230 から 241 mL/分，V_{ss}/F の平均値は約 30 L であった。

M1 及び M2 の PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-11 及び表 2.7.2-12 にそれぞれ示す。30 mg と 90 mg の用量間で，M1 及び M2 の C_{max}，AUC_{0-t}，及び $AUC_{0-\infty}$の平均値に，用量依存的ではあるが用量比例性をわずかに下回る増加がみられた。30 mg 及び 90 mg 投与後の $t_{1/2}$ の平均値は，M1 が 2.70 時間及び 2.75 時間，M2 が 3.00 時間及び 3.04 時間であり，両用量間で差がなく，M1 と M2 も同程度であった。

イカチバント 30 mg 及び 90 mg 投与後の，代謝物と未変化体（イカチバント）の曝露量（$AUC_{0-\infty}$）のモル比は，M1 がそれぞれ 1.76 及び 1.65，M2 がそれぞれ 2.05 及び 1.89 であり，用量依存性はみられなかった。

結論：イカチバント 30 mg から 90 mg までの用量範囲で，QT 間隔の延長，若しくは QTcF 及び QTcB に有意な影響を及ぼすことはないことが示された。また，イカチバント濃度と，QTcI の変化量との間に関連性はみられなかった。

2.7.2.2.4.12 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；HGT-FIR-065 試験

背景：先行試験において，イカチバント 30 mg を 6 時間間隔で 3 回皮下投与したときの PK プロファイルを検討したが，バリデーション済みの生体試料分析法を用いて更に検証するために本試験を実施した。本試験は [redacted] 年 [redacted] 月から [redacted] 年 [redacted] 月まで実施された。

目的：本試験の主要目的は，健康成人被験者を対象に 6 時間間隔でイカチバント 30 mg を 3 回投与した際の，未変化体（イカチバント）並びに 2 つの代謝物 M1 及び M2 の PK パラメータを検討することであった。副次目的は，反復皮下投与の安全性及び忍容性の検討であった。

試験デザイン：本試験は，健康成人被験者を対象とした非盲検，単一施設，第 I 相試験であった。健康な成人男女被験者にイカチバント（30 mg/3 mL）を 6 時間間隔で 3 回皮下投与したときの PK 及び安全性を検討した。イカチバント，M1 及び M2 の血漿中濃度を測定するため，一連の血液検体をイカチバント初回投与後 18 時間にわたり採取した。

主な評価項目：主要評価項目は PK パラメータ（$t_{1/2}$，AUC_{0-6}，AUC_{0-t}，CL/F［未変化体のみ］，消失速度定数［λ_z］，各投与時及び全体での C_{max}，各投与時及び全体での T_{max}，終末相に基づく見かけの分布容積［V_z/F］［未変化体のみ］）であった。副次評価項目は，有害事象の種類及び頻度，注射部位の症状及び局所忍容性，併用薬の使用，バイタルサイン，理学所見，心電図所見，並びに臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査）に基づき評価する安全性及び忍容性であった。

結果：被験者 21 例が組入れられ，試験を完了した。

イカチバントの PK パラメータの平均値を表 2.7.2-10 に示す。イカチバントの血漿中濃度の平均値には 3 回の投与間で多少のバラツキがみられたが，C_{max} 及び AUC_{0-6} の平均値によって算出した全体的な曝露量は，3 回の投与で同程度であり，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。CL/F，V_z/F 及び V_{ss}/F の平均値及び標準偏差はそれぞれ 259 ± 69.3 mL/分，26.0 ± 8.72 L 及び 30.6 ± 10.2 L であった。

M1 及び M2 の PK パラメータの平均値を表 2.7.2-11 及び表 2.7.2-12 にそれぞれ示す。M1 及び M2 の曝露量は，初回投与と比べて 2 回目の投与のほうがわずかに高かったが，2 回目と 3 回目の投与間には差はなかった。代謝物 M1 及び M2 の C_{max} 及び AUC_{0-6} の平均値は，初回投与と比べて 2 回目の投与で約 25%増加したが，2 回目と 3 回目の投与間では同程度で，12 時間後までに定常状態に達していたことが示された。$t_{1/2}$ の平均値は，M1 が 3.19 から 3.53 時間，M2 が 3.47 から

3.67 時間であったが，検体採取間隔の 6 時間はこれらの値の 2 倍未満であることから，$t_{1/2}$ については，過小評価しても定性的な結果とみなすことができる。

AUC_{0-6} に基づく絶対曝露量は，2 つの代謝物が未変化体（イカチバント）より低かった。分子量の差で補正した場合，代謝物と未変化体のモル比は，初回，2 回目，3 回目の投与後に，M1 が 1.38 から 1.61，1.65 へ，M2 が 1.54 から 1.82，1.85 へと増加した。この結果は，未変化体の蓄積性がないこと，及び 2 つの代謝物が 2 回目と 3 回目の投与間（初回投与から約 12 時間以内）に定常状態に達したことと一致していた。

本試験ではイカチバント 30 mg/3 mL を 6 時間間隔で 3 回投与したが，その忍容性はおおむね良好であった。すべての被験者で，あらゆる注射部位に，毎注射後，軽度の腫脹，紅斑，熱感，そう痒感，温感及び皮膚の疼痛が認められたが，いずれの注射部位反応も軽度で，ほとんどは投与後 6 時間以内に回復した。

結論：イカチバント 30 mg を 6 時間間隔で 3 回皮下投与したときに明らかな蓄積性はみられなかった。また，投与 12 時間までに定常状態に達したことが示された。30 mg/3 mL を 6 時間間隔で 3 回投与した際の忍容性はおおむね良好であった。

2.7.2.2.4.13 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，非無作為化臨床試験；HGT-FIR-086 試験

背景：イカチバントが小児 HAE 患者に投与される可能性があることから，本試験を実施した。

目的：本試験の目的は，HAE の小児及び青年患者におけるイカチバント皮下単回投与の PK，安全性，忍容性及び有効性を検討することであった。青年患者における反復投与の安全性及び有効性の検討は継続中である。

試験デザイン：本試験は，小児 HAE 患者を対象とした非対照，非盲検，単群試験であった。対象は，HAE の I 型又は II 型の確定診断を受けた 2 歳から 18 歳未満の小児患者であった。体重に応じた用量（0.4 mg/kg）を投与し，最高 30 mg まで投与可能とした。投与 1 日目に単回皮下投与し，投与後少なくとも 6 時間から 8 時間の間治験実施医療機関にて被験者を注意深くモニターした。安全性の追跡調査は投与 24 及び 48 時間後，投与 8 日目及び 90 日目，並びに投与 6 カ月後に実施した。HAE の急性発作を発現していない被験者にもイカチバントを投与し，PK，安全性/忍容性を検討した。

主な評価項目：未変化体（イカチバント）及びその代謝物 M1 及び M2 の血漿中濃度に基づき PK パラメータを評価した。血液検体の採取は，投与 1 日目の投与前，投与後 15（±5），30（±5），45（±5）分，1（±10 分），2（±10 分），4（±10 分）及び 6 時間（±10 分）に行った。

結果：HAE の急性発作を発現した思春期前の被験者 11 例，HAE の急性発作を発現した思春期/思春期後の被験者 11 例，及び HAE の急性発作を発現していない思春期/思春期後の被験者 10 例の計 32 例が組入れられた。

イカチバント皮下投与の総投与量の平均値及び標準偏差は，思春期前の被験者が 14.0 mg（5.97 mg），思春期/思春期後の被験者が 23.8 mg（5.15 mg）であった。総投与量が最も少なかったのは 3 歳の男児の 4.9 mg で，総投与量が最も多かったのは体重が 75 kg 以上の 4 例で 30 mg であった。

イカチバントは，HAE の小児被験者において 1 相性の血漿中濃度–時間プロファイルを示した。思春期前の被験者の血漿中濃度–時間プロファイルは思春期/思春期後の被験者と類似していた。同様に，HAE の発作を発現した被験者の血漿中濃度–時間プロファイルは発作を発現していない被験者の血漿中濃度–時間プロファイルと一致していた。

イカチバントの PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-10 に示す。イカチバントは HAE の小児被験者において速やかに吸収された（T_{max} は，発作を発現した思春期前の被験者，発作を発現した思春期/思春期後の被験者及び発作を発現していない思春期/思春期後の被験者のいずれにおいても，投与後約 0.5 時間）。0.4 mg/kg 単回投与後の C_{max} の平均値は，発作を発現した思春期前の被験者，発作を発現した思春期/思春期後の被験者及び発作を発現していない思春期/思春期後の被験者で，それぞれ 659，805 及び 761 ng/mL，AUC_{0-t} の平均値は，それぞれ 1,289，1,573 及び 1,398 ng·hr/mL であった。血漿 CL の平均値は，それぞれ 10.8，13.1 及び 19.3 L/hr，体重で補正した CL の平均値は，それぞれ 0.33，0.26 及び 0.29 L/hr/kg であった。

M1 及び M2 の PK パラメータの平均値を表 2.7.2-11 及び表 2.7.2-12 にそれぞれ示す。2 つの代謝物の推定暴露量は，AUC_{0-4}，AUC_{0-t} 及び C_{max} の評価でイカチバントより少なく，イカチバントに比べて M1 及び M2 は遅れて検出された（T_{max} は，発作を発現した思春期前の被験者，発作を発現した思春期/思春期後の被験者及び発作を発現していない思春期/思春期後の被験者のいずれにおいても，投与後約 2 時間）。代謝物と未変化体の曝露量（AUC_{0-t}）のモル比は，発作を発現した思春期前の被験者，発作を発現した思春期/思春期後の被験者及び発作を発現していない思春期/思春期後の被験者において，M1 がそれぞれ 1.09，0.81 及び 0.70，M2 がそれぞれ 0.74，0.62 及び 0.56 であった。

結論：小児 HAE 患者においてイカチバントは速やかに吸収され，全身性の曝露が確認された。いずれの小児 HAE 患者集団も 1 相性の血漿中濃度–時間プロファイルを示した。イカチバントに比べて M1 及び M2 は遅れて検出され，推定暴露量は低かった。

2.7.2.2.4.14 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；SHP-FIR-101 試験

背景：主に日本の製造販売承認申請に利用することを目的として，本第 I 相臨床試験を実施した。本試験は [redacted] 年 [redacted] 月に実施された。

目的：本試験の主要目的は，日本人健康成人被験者にイカチバントを単回皮下投与したときのPKの検討であり，副次目的は安全性及び忍容性の検討であった。

試験デザイン：本試験は，日本人健康被験者を対象とした，非盲検，単群，単回投与（30 mg）試験であり，米国の単一施設で実施された。先行試験における非日本人被験者のデータが日本人集団に外挿可能であることを示すため，本試験は，血統的に日本人であることが確認された被験者（日本で誕生，海外居住期間 10 年以内，両親並びに母方及び父方の祖父母が日本人）を対象とした。被験者は投与 1 日前に入院し，投与 1 日目にイカチバント 30 mg 単回皮下投与を受け，投与 3 日目に退院した。投与後 24 時間にわたり安全性及び PK の評価を行い，投与 6 日目（+ 2 日）に安全性追跡調査を行った。

主な評価項目：イカチバント並びに 2 つの主要代謝物 M1 及び M2 の血漿中濃度に基づき PK パラメータを評価した。血液検体は，投与前（–30 分以内），投与後 0.25，0.5，0.75，1，2，4，6，8，12，16 及び 24 時間（投与 2 日目）に採取した。安全性及び忍容性の評価は，有害事象（注射部位の症状及び局所忍容性を含む），併用薬使用，バイタルサイン，理学所見，心電図所見及び臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，凝固検査，及び尿検査）に基づき行った。

結果：23 歳から 45 歳の日本人健康被験者計 12 例（男性 6 例，女性 6 例）が，本試験に組入れられた。

日本人被験者に 30 mg を単回皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-10，表 2.7.2-11 及び表 2.7.2-12 にそれぞれ示す。イカチバント，M1 及び M2 の C_{max} の平均値（SD）はそれぞれ 1,190（261） ng/mL，340 （67.7）ng/mL 及び 365 （74.8） ng/mL であった。また，対応する $AUC_{0-\infty}$の平均値（SD）はそれぞれ 2,320 （403） ng·hr/mL，1,750 （308）ng·hr/mL，及び 1,960 （346）ng·hr/mL であった。

日本人健康成人被験者におけるイカチバントの安全性プロファイルは先行試験から予測されたとおりであり，新たな安全上の懸念は認められなかった。イカチバント 30 mg を皮下投与したときの TEAE の発現率は低く，重篤な有害事象又は死亡は認められず，忍容性は良好であった。臨床検査値，12 誘導心電図，バイタルサイン，理学所見及び注射部位の評価から，日本人健康成人被験者においてイカチバントの安全性又は忍容性に関する懸念は認められなかった。

結論：日本人健康被験者を対象とした PK プロファイルは，非日本人健康被験者を対象とした先行臨床試験の結果と一致した。以上より，イカチバント 30 mg 皮下投与の暴露量に民族による差がないことが示された。

2.7.2.2.4.15 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；SHP-FIR-301 試験

背景：主に日本の製造販売承認申請に利用することを目的として，本第 III 相臨床試験を実施した。本試験は[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月に実施された。

目的：本試験の目的は，I型又はII型の HAE の確定診断を受けた日本人患者を対象に，急性発作治療におけるイカチバントの有効性，及び安全性を評価することであった。また，本試験では，日本人 HAE 患者におけるイカチバントの PK プロファイルについても検討し，日本人健康被験者を対象として実施した第 I 相試験及び他の先行臨床試験から得られた PK データと比較した。

試験デザイン：本試験は，非対照，非盲検，単群，多施設共同，第 III 相臨床試験であった。HAE の確定診断を受けた 18 歳以上の日本人患者を対象にスクリーニングを実施した。目標とする被験者 8 例を本試験に組入れるために，十分な例数の患者をスクリーニングした。初回発作として中等度から重度の皮膚及び/又は腹部の急性発作，又は軽度から中等度の咽頭浮腫の急性発作を発現した被験者のうち，発作の重症度がそれぞれ中等度及び軽度に達してから 6 時間以内，かつ発作の開始から 12 時間以内にイカチバントの投与を受けられる被験者を適格とした。本試験に組入れられた被験者に，咽頭浮腫以外又は咽頭浮腫の急性発作 1 回に対してイカチバント 30 mg を単回皮下投与した。ただし，症状の緩和が十分に認められない又は症状が悪化した場合は，最初の治験薬投与から 48 時間以内に，発作 1 回につき 6 時間以上の投与間隔で最大 2 回まで追加投与を受けることができた。

治験薬は，医療従事者が投与するか，又は治験実施医療機関で医療従事者の監督下で被験者自身が自己投与した。被験者は医療従事者の監督下で自己投与を行うことを推奨され，治験薬の投与を開始する前に，医療従事者から適切に自己投与を行うためのトレーニングを受けた。

治験薬投与後，被験者は入院，若しくは 8 時間以上治験実施医療機関に滞在した。被験者が治験実施医療機関に滞在している間，被験者及び治験担当医師が HAE の症状を評価した。また，安全性及び PK の評価も実施した。臨床症状が安定していると治験担当医師が判断した時点で被験者は退院した。退院後，治験薬投与後 5 日間，被験者は HAE の症状を自己評価し，その結果を日誌に記録した。また，退院後，治験薬投与後 7 日目（+3 日）の来院まで，被験者はすべての有害事象及び併用薬の使用についても報告した。被験者への電話連絡は治験薬投与 48 時間後に予定されていた。被験者は，治験薬投与後 7 日目に安全性の追跡調査を行うため，再度治験実施医療機関に来院した。

主な評価項目：イカチバント単回皮下投与 0.75 及び 2 時間後に，各被験者からスパースサンプリング法により PK 用検体を採取した。未変化体（イカチバント）並びにその 2 つの代謝物 M1 及び M2 の血漿中濃度を，バリデーション済みの生体試料分析法により測定した。

本試験で得られたイカチバントの血漿中濃度データを，健康被験者及び非日本人 HAE 患者を対象とした先行試験から得られたデータと併合して，ポピュレーション PK 解析を行った。イカチバントの PK に対する共変量（年齢，体重，性別，人種，病態）の影響を検討し，ポピュレーション PK モデルを構築した。イカチバントの PK パラメータ（C_{max}，AUC）を，2-コンパートメントモデルによるポピュレーション PK モデリング法を用いて推定した。

結果：8 例（男性：3 例，女性：5 例）が本試験に組入れられ、全例がイカチバントの投与を受けた。

日本人成人 HAE 患者に 30 mg を単回皮下投与したときのイカチバントの PK パラメータの平均値の要約を表 2.7.2-8 に示す。投与 0.75 及び 2 時間後の血漿中濃度の平均値（SD）は，イカチバントが 352 （265） ng/mL 及び 366 （131） ng/mL ， M1 が 166 （61.6） ng/mL 及び 286 （49.1） ng/mL，M2 が 729（563） ng/mL 及び 386 （122）ng/mL であった。T_{max} の中央値は 1.90 時間（最小–最大：1.2–2.6 時間），C_{max} の平均値（SD）は 405（194）ng/mL，AUC_{0-6} の平均値（SD）は 1,506（509）ng·h/mL，消失半減期（$t_{1/2\beta}$）の平均値（SD）は 2.86（0.17）時間，CL/F の平均値（SD）は 17.5（0.17）L/h，見かけの分布容積（V/F）の平均値（SD）は 31.4（12.1）L であり，本試験の対象である日本在住の日本人 HAE 患者におけるイカチバント 30 mg 単回投与による全身性の暴露，及び吸収が確認された。一方で，その暴露量は，米国在住の日本人健康成人被験者，非日本人健康成人被験者（主として白人）及び非日本人 HAE 患者に比べて全般的に低かった。しかし，本試験のすべての被験者において，投与 0.75 及び 2 時間後の血漿中濃度は，過去に実施された PD 試験で得られた 50%効果濃度（EC_{50}）及び 90%効果濃度（EC_{90}）より有意に高かった（2.7.2.4.4 項）。

日本人成人 HAE 患者における有効性の結果は，非日本人成人 HAE 患者を対象に過去に実施された臨床試験で認められた結果と一致していた（2.7.3.3.2.9 項）。忍容性はおおむね良好で，新たな安全性の懸念も確認されなかった。日本人成人 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，当該疾患に相応のものであり，非日本人成人 HAE 患者における安全性プロファイルと一致していた（2.7.4.6.1.1 項）。

また，自己投与した場合と医療従事者が投与した場合で，イカチバントの有効性及び安全性の結果はおおむね同程度であった。

結論：本試験の結果，日本人成人 HAE 患者におけるイカチバントの全身性の暴露が確認された。日本在住の日本人成人 HAE 患者における 30 mg 単回投与後の暴露量は，米国在住の日本人健康成人被験者，非日本人健康成人被験者（主として白人）及び非日本人 HAE 患者に比べて全般的に低かったが，有効性に対する影響は認められなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 *In Vitro* 薬物代謝及び薬物相互作用

イカチバントは，代謝的に安定な 2 つの代謝物，M1 及び M2 に広範に代謝される。しかし，正確な代謝経路は判明していない。*In vitro* 試験から，イカチバントの代謝は NADPH 非依存性であり，結果的に CYP450 を介さないことが示唆されている。JE049-0319 試験の結果から，イカチバントの *in vitro* 代謝はラットとヒトの代謝系で類似していることが示された。

イカチバントのヒト血清たん白への結合率は低く（44%）また，*in vitro* 試験から，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。したがって，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る。

2.7.2.3.2 臨床薬物動態試験

イカチバントの PK について検討した全試験の PK パラメータの要約を静脈内投与試験については表 2.7.2-9，皮下投与試験については表 2.7.2-10 に示す。

ヒトを対象としたイカチバントの静脈内投与の PK について 9 試験で評価した。最初の 3 試験は，Hoechst 社が 19[redacted]に実施し，その後，Jerini 社が異なるロットを用いた試験を実施した。いずれの試験においても PK 成績は一致していた。

イカチバントを静脈内投与したときの PK は線形性を示した。静脈内単回投与（0.005–3.2 mg/kg）したときのイカチバントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は用量に比例して増加した。T_{max} はおおむね各試験の点滴静注終了時に認められた。静脈内投与後，イカチバントの消失プロファイルは多相性を示し，大部分は約 1 時間の半減期で消失した。Vd には幅があり，30 µg/kg 投与後が最も大きく（139.22 L），55 µg/kg 投与後が最も小さかったが（32.06 L），血漿 CL については試験間及び用量間で差はみられなかった。JE049-9106 試験で示されたとおり，初回ローディング用量 65 µg/kg を 5 分投与し，続いて 45 µg/kg/h の持続点滴を約 4 時間行った場合，200 µg/kg 単回投与と同程度の全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値）が得られた。総用量が同じ場合，JE049-1001 試験では，点滴時間の短縮が C_{max} 及び AUC_{0-t} の増加につながることが多かったが，JE049-1101 試験では，AUC_{0-t} についてこの傾向はあまり明確にはみられなかった。

JE049-1001 試験，JE049-1101 試験，JE049-1102 試験及び JE049-1103 試験の併合 PK 解析（JE049-5118）では，ノンコンパートメント PK パラメータを算出するために，個別試験から集積したデータセットを用いた。用量は個別体重で補正した。併合 PK 解析の結果，イカチバントの PK は，AUC については線形性であることが確認された。CL は試験によって，JE049-1103 試験の 0.33 ± 0.08 L/h/kg から，JE049-1102 試験の若年成人男性の 0.13 ± 0.04 L/h/kg まで差がみられた。分析法は JE049-1101 試験から JE049-1103 試験まで同一であることから，この差が分析方法に起因する可能性は低い。しかし，JE049-1001 試験でより感度の高い分析法を用いたとき，高用量（0.8–3.2 mg/kg）において，CL により均一な結果（0.3–0.4 L/h/kg）が得られた。これらの結果から，イカチバントの血漿中濃度に性差が認められ，体重や体格指数（BMI）では男性に比べて女性でより高い濃度を示すことの十分な説明ができないとの結論が得られた。JE049-1103 試験では，イカチバントの PK に対する性別及び年齢の影響を綿密に検討した。投与間隔 6 時間で 3 回投与したときの初回投与後と 3 回目投与後の血漿中濃度は極めて類似しており，蓄積性はほとんどみられなかった。イカチバントの血漿中濃度は，男性より女性，若年女性より高齢女性で高かったことから，幅広い年齢の男女 HAE 患者に投与する場合，曝露量に差の生じる可能性が示唆された（C_{max}：最高約 2.5 倍，$AUC_{0-\infty}$：最高約 4 倍）。これらの結果は，男性と比べたときに女性で，また，若年者と比べたときに高齢者で，CL の低下が顕著であったことと一致し，このような差が λ_z 及び Vd についても同様にみられた。Ccr は，若年男性で高かったものの，若年女性，高齢女性，及び高齢男性では同程度であった。なお，JE049-1103 試験でみられた曝露量に対する（したがって CL に対する）性別の見かけの影響については，症例数が少なく，解釈が困難であることには留意されたい。

その後，イカチバントの PK に対する年齢及び性別の影響を試験横断的に検討するためにポピュレーション PK 解析（JE049-5120）を実施した。本解析には，JE049-1001 試験，JE049-1101 試験，JE049-1102 試験，JE049-1103 試験，JE049-2001 試験，JE049-2002 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–時間データを用いた。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。

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。この年齢範囲では，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 V_{ss}/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 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 であった。CL/F，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 は特定の曝露量（AUC）達成に必要な用量の決定要因であり，これらのパラメータのうちでは CL/F の重要性が高い。体重で標準化していない CL/F，V_z/F，及び V_{ss}/F は，女性の方が男性より有意に低かった。先に述べたように，これらのパラメータは体重に依存している。これらの試験では，男性の平均体重が女性の平均体重を上回っており，そのため CL/F，V_z/F，及び V_{ss}/F は男性の方が大きかった。$t_{1/2}$ は，V_z/F と CL/F の比率に依存しており，V_z/F 及び CL/F は男性の方が女性より大きいもののその比率に性差はなかった。一般に女性の値は男性の値の下限域内に含まれるものの，体重で補正すると，男女の値の範囲は接近する。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。

JE049-9101 試験の結果によると，*In vivo* ではイカチバントはほとんどが代謝され，未変化体として尿中排泄される割合は親化合物のわずかに約 5%（2–10%）であった。*In vitro* の代謝試験及びヒトでの試験から，2 つの主要代謝物である M1 及び M2 はデカペプチド親化合物の切断によって産生されることが明らかになった。*In vitro* 受容体結合試験から，両代謝物は，臨床予定用量である 30 mg を皮下投与したときに得られる可能性のある濃度域では種々の受容体に対して不活性であることが示されている。*In vivo* では，両代謝物の主排泄経路は尿中排泄と考えられた。

M1 の濃度は，健康被験者を対象とした試験（JE049-1001，JE049-2001B，HGT-FIR-061，HGT-FIR-065 及び SHP-FIR-101），HAE 患者を対象とした試験（HGT-FIR-086 及び SHP-FIR-301），及び肝硬変患者を対象とした試験（JE049-2001B）で測定された（表 2.7.2-11）。M2 の濃度は，

健康被験者を対象とした試験（JE049-1001，JE049-1101，JE049-1102，JE049-2001B，HGT-FIR-061，HGT-FIR-065 及び SHP-FIR-101），HAE 患者を対象とした試験（JE049-2101，HGT-FIR-086 及び SHP-FIR-301）及び肝硬変患者を対象とした試験（JE049-2001，JE049-2002）で測定された（表 2.7.2-12）。これらの試験において，M1 と M2 の PK プロファイルは類似しており，イカチバントから厳密に平行して形成されるもの示唆され，この形成が体内動態の律速段階であった。M1 及び M2 の血漿中 PK プロファイルは，全体的に用量比例的であり，曝露量（C_{max}，AUC）に関し線形性を示した。

健康成人被験者を対象とし，イカチバント 30 mg 又は 90 mg 単回皮下投与の QT 間隔延長に対する影響を評価した HGT-FIR-061 試験の結果，QT 間隔の延長はみられず，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 QTcF 及び 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 QT 試験を実施する必要はないと判断した。

HGT-FIR-061 試験の 30 mg と 90 mg の投与群間で，C_{max} の平均値に，用量依存的ではあるが用量比例性をわずかに下回る増加がみられた。また，AUC_{0-t} の平均値及び $AUC_{0-\infty}$の平均値に，用量依存的ではあるが用量比例性をわずかに上回る増加がみられた。$t_{1/2}$ の平均値は，90 mg 投与群（2.00 時間）の方が 30 mg 投与群（1.48 時間）より多少長かった。M1 及び M2 の C_{max}，AUC_{0-t}，及び $AUC_{0-\infty}$に，用量比例性をわずかに下回る増加がみられた。両代謝物の消失半減期は同程度であり，M1 が 2.70 時間から 2.75 時間，M2 が 3.00 時間から 3.04 時間であった。30 mg 及び 90 mg 投与後の，代謝物と未変化体（イカチバント）の曝露量（$AUC_{0-\infty}$）のモル比は，M1 がそれぞれ 1.76 及び 1.65，M2 がそれぞれ 2.05 及び 1.89 であり，用量依存性はみられなかった。

日本人健康被験者を対象とした試験（SHP-FIR-101）の結果，イカチバントの PK に日本人健康被験者と非日本人健康被験者との間で大きな差がないことが示された。一方，日本人 HAE 患者を対象とした試験（SHP-FIR-301）の結果，日本在住の日本人成人 HAE 患者におけるイカチバント 30 mg 単回投与後の暴露量は，米国在住の日本人健康成人被験者，非日本人健康成人被験者（主として白人）及び非日本人 HAE 患者に比べて全般的に低かった。しかし，本試験のすべての被験者において，投与 0.75 及び 2 時間後の血漿中濃度は，過去に実施された PD 試験で得られた EC_{50} 及び EC_{90} より有意に高く，すべての被験者で有効性が示された。これらのことから，日本人成人 HAE 患者集団で認められた暴露量における有効性が更に裏付けられた（2.7.2.3.3 項）。

HGT-FIR-065 試験で示されたとおり，30 mg を 6 時間ごとに 3 回皮下投与したときイカチバントに明らかな蓄積性はみられず，この結果は $t_{1/2}$ が約 1 時間であることと整合した。両代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-6} の平均値は，初回に比べて 2 回目の投与時に約 25%増加したが，2 回目と 3 回目の投与時は同程度であり，初回投与後 12 時間までに定常状態に達したことが示された。代謝物と未変化体（イカチバント）の曝露量（AUC_{0-6}）のモル比は，M1 が 1.38 から 1.61，1.65 へ，M2 が 1.54 から 1.82，1.85 へと投与 3 回の間に増加し，この結果は，未変化体の蓄積性がないこと，

及び 2 つの代謝物が 2 回目と 3 回目の投与間（初回投与から約 12 時間以内）に定常状態に到達したことと一致していた。

JE049-2001B 試験，JE049-2002A 試験で示されたとおり，肝硬変患者と健康被験者の間で，イカチバント，M1 及び M2 の PK パラメータに大きな差はみられず，肝硬変及び肝腎症候群に続発した中等度の腎障害を伴う被験者の結果は，軽度の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。したがって，軽度から中等度の腎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の 30 mg の用量調節は必要ないことが示された。

JE049-2101 試験で示されたとおり，皮下投与時のイカチバントの PK について，健康被験者と HAE 患者との間で有意な差があることを示す徴候は得られていない。また，生理学的にもそのような差は予測されない。日本人 HAE 患者及び健康被験者における皮下投与時のイカチバントの PK については，本項以降に記載した。

2.7.2.3.3　ポピュレーション PK 解析及び探索的な曝露量–反応解析

2.7.2.3.3.1　緒言

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，FDA/欧州医薬品庁（EMA）のガイダンス（Population Pharmacokinetics［U.S. CDER/CBER 1999］；General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products［U.S. CDER/CBER 2014］；and CHMP/EWP/185990/06，2007）に準拠して，ポピュレーション PK 解析及び暴露量–反応解析（5.3.3.5 項，SHR-PCS-111）を実施した。このポピュレーション PK モデル構築と解析では，データセットの構築，共変量の評価（内因性及び外因性の要因を含む），ポピュレーション PK 解析の最終モデルの構築，各種母集団からの PK パラメータの導出，日本人 HAE 患者と非日本人 HAE 患者間の暴露量比較，及び日本人 HAE 患者におけるイカチバント暴露の程度と症状緩和までの時間（TOSR）の相関関係の検討を行った（2.7.3.3.2.9 項）。

2.7.2.3.3.2　データの出典

ポピュレーション PK モデリング

ポピュレーション PK モデリングは，表 2.7.2-3 に示す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。

ポピュレーション PK データセットには，計 204 例の被験者（成人：173 例，小児：31 例）を含めた。204 例の内訳は，小児 HAE 患者 31 例，日本人成人 HAE 患者 8 例，白人成人 HAE 患者

8 例（HAE 患者は計 47 例）及び健康成人被験者 157 例（米国在住日本人被験者 12 例を含む）であった。計 2,595 件の血漿中濃度を測定し，その測定値をポピュレーション PK モデリングデータセットに組入れた。また，このポピュレーション PK データセットには，該当する治験関連情報と，内因性及び外因性の要因（体重，年齢，性別，人種及び HAE 発作発現の有無など）も含めた。試験別の被験者のベースライン時の人口統計学的特性について，連続型の共変量を表 2.7.2-4，カテゴリー型共変量を表 2.7.2-5 に示す。

ポピュレーション PK 解析の対象被験者 204 例における年齢の中央値は 27.0 歳（3.42–82.0 歳），体重の中央値は 69.0 kg（12.3–108 kg），男女比は男性 56.9%，女性 43.1%，年齢 18 歳未満の被験者は 15.2%，65 歳以上の被験者は 6.4%であった。ポピュレーション PK 解析の対象となった日本人被験者は 20 例（9.8%）で，そのうち 8 例は HAE 急性発作後 12 時間以内にイカチバントを投与した HAE 患者であり，12 例は健康被験者であった。

表 2.7.2-3　　イカチバントのポピュレーション PK モデリングの対象試験

健康成人被験者 （第 I 相試験）	成人 HAE 患者 （第 IIa 相，第 III 相試験）	小児 HAE 患者 （第 III 相試験）
JE049-1102（n = 24）	JE049-2101（n = 8）	HGT-FIR-086（n = 31）
JE049-1103（n = 24）	SHP-FIR-301（n = 8）**	
HGT-FIR-061（n = 76）		
HGT-FIR-065（n = 21）		
SHP-FIR-101（n = 12）*		

略語：HAE = 遺伝性血管性浮腫，n = 被験者数
*　米国在住日本人健康被験者；**　日本人 HAE 患者
出典：SHR-PCS-111 表 1

表 2.7.2-4　　各試験別の被験者のベースライン時の人口統計学的特性—連続型共変量

特性	非日本人健康成人被験者				日本人健康成人被験者	小児 HAE 患者	非日本人成人 HAE 患者	日本人成人 HAE 患者	全被験者
	HGT-FIR-061 n = 76	**HGT-FIR-065 n = 21**	**JE049-1102 n = 24**	**JE049-1103 n = 24**	**SHP-FIR-101 n = 12**	**HGT-FIR-086 n = 31**	**JE049-2101 n = 8**	**SHP-FIR-301 n = 8**	合計 **n = 204**
年齢									
平均値（CV%）	27.6 (30.2)	31.1 (25.3)	33.4 (22.7)	49.4 (46.9)	30.7 (26.4)	12.3 (28.7)	39.6 (25.1)	45.5 (37.2)	30.3 (49.7)
中央値 ［最小値,最大値］	24.5 [18.0, 50.0]	28.0 [19.0, 43.0]	32.5 [20.0, 50.0]	51.0 [19.0, 82.0]	27.5 [23.0, 45.0]	13.3 [3.42, 17.4]	41.0 [22.0, 54.0]	40.0 [28.3, 78.0]	27.0 [3.42,82.0]
体重									
平均値（CV%）	71.0 (16.2)	74.9 (19.1)	77.9 (9.0)	69.6 (16.4)	60.8 (14.7)	52.4 (34.8)	81.3 (12.6)	72.0 (28.1)	69.1 (21.8)
中央値 ［最小値,最大値］	69.2 [46.6, 98.4]	69.7 [54.2, 102]	76.2 [66.4, 90.9]	69.8 [52.8, 96.1]	59.8 [47.2, 80.7]	55.4 [12.3, 81.6]	83.0 [65.0, 98.5]	66.8 [47.3, 108]	69.0 [12.3, 108]

略語：CV＝変動係数，HAE＝遺伝性血管性浮腫

出典：SHR-PCS-111 表 3

表 2.7.2-5　　各試験別の被験者のベースライン時の人口統計学的特性—カテゴリー型共変量

特性	被験者数 (%)								
	非日本人健康成人被験者				日本人健康成人被験者	小児 HAE 患者	非日本人成人 HAE 患者	日本人成人 HAE 患者	全被験者
	HGT-FIR-061 n = 76	HGT-FIR-065 n = 21	JE049-1102 n = 24	JE049-1103 n = 24	SHP-FIR-101 n = 12	HGT-FIR-086 n = 31	JE049-2101 n = 8	SHP-FIR-301 n = 8	合計 n = 204
性別，n (%)									
男性	38 (50.0)	11 (52.4)	24 (100.0)	12 (50.0)	6 (50.0)	18 (58.1)	4 (50.0)	3 (37.5)	116 (56.9)
女性	38 (50.0)	10 (47.6)	0 (0.0)	12 (50.0)	6 (50.0	13 (41.9)	4 (50.0)	5 (62/5)	88 (43.1)
人種，n (%)									
黒人/アフリカ系アメリカ人	32 (42.1)	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (17.6)
白人	42 (55.3)	16 (76.2)	24 (100.0)	24 (100.0)	0 (0.0)	30 (96.8)	8 (100.0)	0 (0.0)	144 (70.6)
日本人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	20 (9.8)
その他	2 (2.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)
年齢群，n (%)									
小児（2 歳以上 18 歳未満）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (15.2)
成人（18 歳以上 65 歳未満）	76 (100.0)	21 (100.0)	24 (100.0)	12 (50.0)	12 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	7 (87.5)	160 (78.4)
高齢者（65 歳以上）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	13 (6.4)
HAE 発作の発現後 12 時間以内にイカチバントが投与された被験者 n (%)									
HAE 発作非発現例	76 (100.0)	21 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	12 (100.0)	10 (32.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	167 (81.9)
HAE 発作発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (67.7)	8 (100.0)	8 (100.0)	37 (18.1)

略語：HAE＝遺伝性血管性浮腫，n = 被験者数

出典：SHR-PCS-111 表 4

暴露量–反応解析

探索的な暴露量–反応解析のためのデータを，日本人 HAE 患者を対象とした SHP-FIR-301 試験において，HAE 発作の発現後 12 時間以内にイカチバントを皮下投与した評価可能な 8 例（男性 3 例，女性 5 例）から収集した。

2.7.2.3.3.3 ポピュレーション PK モデリング

ポピュレーション PK モデリングに，吸収のラグタイムがある一次吸収を伴う 2 コンパートメントモデルを用いた結果，当てはめの質が適切であった。当該ポピュレーション PK モデルには，CL/F 及び中央コンパートメントに対する見かけの分布容積（Vc/F；従来のアロメトリック関数［相対成長式］）に対する体重の影響を含めた。このポピュレーション PK モデルを，標準的な診断モデルに基づき，また適合度（当てはまりのよさ）を示す適切なグラフを検討することにより評価又は定性的に評価した。ベースモデルから得られたイカチバントの典型的なポピュレーション PK パラメータ，及び構造モデルの適合度の表示を SHR-PCS-111 に記載した。個々の被験者の薬物濃度の予測値と実測値を比較したプロットから，当該構造的 PK モデルは，イカチバントの血漿中濃度に良好に当てはまることが示された。ばらつきの原因である連続変数である年齢，カテゴリー変数である性別，人種，及び投与前 12 時間以内の HAE 発作発現の有無について検討した。当該モデルでは，体重をデフォルト設定でアロメトリック関数として組入れた。共変量と PK パラメータ間の相関関係を，グラフを作成して探索し，イカチバントの PK パラメータのばらつきに影響を与える可能性のある情報を予備的に得た。イカチバントの血漿中濃度–時間プロファイルを，ポピュレーション PK 解析の最終モデルと個々の被験者の実際の投与歴を用いてシミュレーションした。

非日本人成人 HAE 患者には，急性発作発現後にイカチバント 30 mg 又は 45 mg を皮下投与した。日本人成人 HAE 患者には，急性発作発現後に 30 mg を単回皮下投与した。HGT-FIR-086 試験の小児 HAE 患者には，0.4 mg/kg を単回皮下投与し，投与量は最大 30 mg までとした（4.9–30 mg）。非日本人及び日本人健康被験者には，30 mg を単回皮下投与した。JE049-1102 試験の被験者には 0.4 mg/kg を単回皮下投与した（26–37 mg）。ポピュレーション PK モデルには体重における違いを説明するアロメトリック要素を含む。このモデルを踏まえて，イカチバントの CL/F は体重 70 kg の被験者と比べて体重 40 kg 及び 60 kg の被験者ではおのおの 25%及び 7%程度低いと予測される。上記被験者の PK 及び暴露パラメータを，リッチデータを利用してシミュレーションした血漿中濃度–時間プロファイルに基づき，ポピュレーション PK 解析の最終モデルを用いて推定した。曲線下面積パラメータを，リッチデータを利用してシミュレーションした血漿中濃度–時間プロファイルに基づき，台形公式（台形法）を用いて推定した。ポピュレーション PK 解析対象集団におけるイカチバントの PK パラメータを表 2.7.2-6 に示す。

30 mg 単回皮下投与によるイカチバントの PK パラメータを表 2.7.2-7 に示す。HAE の急性発作を発現した日本人 HAE 患者におけるイカチバントの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の平均値はそれぞれ 405 ng/mL 及び 1,816 ng·h/mL であり，非日本人 HAE 患者に比べてそれぞれ 65%及び 31%低かっ

た。T_{max}の中央値は，日本人 HAE 患者では投与後 1.90 時間，それに対して非日本人 HAE 患者では投与後 0.6 時間であった。T_{max}については，日本人 HAE 患者ではスパースサンプリング法が採用されたことを考慮し，慎重に解釈すべきである（SHP-FIR-301）。日本人健康被験者におけるC_{max}及びAUC_{0-24}の平均値はそれぞれ 1,117 ng/mL 及び 2,330 ng·h/mL で，非日本人健康被験者の結果（1,021 ng/mL 及び 2,284 ng·h/mL）と同程度であった。

代謝物については，ポピュレーション PK 解析を実施しなかったが，SHP-FIR-101 及び SHP-FIR-301 試験におけるイカチバント 30 mg 皮下投与 0.75 及び 2 時間後の代謝物 M1 及び M2 の血漿中濃度を表 2.7.2-8 に示す。投与 0.75 時間後の M1 及び M2 の平均血漿中濃度について試験間で差が認められ，SHP-FIR-301 試験では，代謝物 M2 と未変化体（イカチバント）の血漿中濃度のモル比が高いことが示された。日本人 HAE 患者 8 例のうち 3 例では M1 と M2 の血漿中濃度が同程度であった。5 例では M2 と未変化体の血漿中濃度のモル比が 10 を超え（10–18），M1 と未変化体の血漿中濃度のモル比のほぼ 5 倍であった。この 5 例中 3 例は，自己投与を実施した被験者であった。イカチバントの代謝に基づいて考慮すると，例えば SHP-FIR-101 試験で観察されたとおり，M1 と M2 は血漿中濃度のモル比が同程度であると予測された。SHP-FIR-301 試験の所見の原因を説明できないものの，当該所見はイカチバントの血漿中濃度が低値であることに関与している可能性がある。

表 2.7.2-6　　イカチバント投与後の PK パラメータの記述統計量（ポピュレーション PK 解析対象集団）

母集団	平均値（SD，CV%） 中央値 ［最小値–最大値］ ［90% CI］									
	実際の総投与量(mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-6} (ng.h/mL)	AUC_{0-24} (ng.h/mL)	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	CL/F (L/h/kg)	Vc/F (L/kg)
日本人健康被験者 n = 12	30.0 (0.0, 0.0%) 30.0 [30.0–30.0] [30.0,30.0]	1117 (198, 17.7%) 1110 [866–1615] [1015,1220]	0.642 (0.116, 18.1%) 0.650 [0.400–0.800] [0.581,0.702]	2.70 (0.522, 19.3%) 2.64 [1.92–3.88] [2.43,2.97]	2263 (382, 16.9%) 2171 [1800–3315] [2065,2461]	2330 (397, 17.0%) 2261 [1850–3422] [2124,2535]	13.2 (1.86, 14.2%) 13.3 [8.77–16.2] [12.2,14.1]	17.2 (2.99, 17.4%) 17.8 [11.3–21.7] [15.7,18.8]	0.217 (0.0160, 7.4%) 0.220 [0.186–0.238] [0.209,0.225]	0.283 (0.0337, 11.9%) 0.279 [0.230–0.328] [0.266,0.301]
非日本人健康被験者 n = 155	30.0 (1.72, 5.7%) 30.0 [22.0–37.0] [29.8,30.2]	1034 (360, 34.8%) 956 [507–2521] [986,1082]	0.663 (0.155, 23.4%) 0.600 [0.300–1.20] [0.643,0.684]	3.01 (1.19, 39.4%) 2.82 [1.16–8.75] [2.85,3.17]	2212 (755, 34.1%) 2109 [969–5841] [2112,2313]	2313 (823, 35.6%) 2204 [981–6327] [2204,2423]	14.3 (4.19, 29.4%) 13.6 [4.73–30.6] [13.7,14.8]	20.5 (6.07, 29.6%) 20.1 [8.98–40.4] [19.7,21.3]	0.200 (0.0541, 27.1%) 0.203 [0.0681–0.375] [0.192,0.207]	0.284 (0.0668, 23.6%) 0.287 [0.117–0.478] [0.275,0.292]
HAE 発作を発現した日本人患者 n = 8	30.0 (0.0, 0.0%) 30.0 [30.0–30.0] [30.0,30.0]	405 (194, 47.9%) 367 [177–688] [275,535]	1.79 (0.514, 28.8%) 1.90 [1.20–2.60] [1.44,2.13]	2.86 (0.172, 6.0%) 2.88 [2.59–3.10] [2.74,2.97]	1506 (509, 33.8%) 1499 [828–2344] [1166,1847]	1816 (473, 26.1%) 1722 [1240–2674] [1499,2133]	17.5 (4.37, 25.0%) 17.5 [11.2–24.1] [14.5,20.4]	31.4 (12.1, 38.7%) 28.5 [18.5–57.8] [23.3,39.5]	0.251 (0.0668, 26.6%) 0.231 [0.165–0.353] [0.207,0.296]	0.437 (0.101, 23.0%) 0.444 [0.283–0.577] [0.370,0.505]
HAE 発作を発現した非日本人患者 n = 29	23.4 (11.2, 48.0%) 22.3 [4.90–45.0] [19.9,27.0]	994 (518, 52.1%) 780 [550–2396] [830,1158]	0.607 (0.122, 20.1%) 0.600 [0.400–0.900] [0.568,0.646]	2.98 (1.83, 61.4%) 2.56 [1.75–12.0] [2.41,3.56]	2114 (1499, 70.9%) 1532 [762–6497] [1640,2588]	2230 (1648, 73.9%) 1556 [769–7173] [1709,2750]	11.8 (3.70, 31.3%) 12.4 [5.64–18.0] [10.7,13.0]	15.7 (5.87, 37.5%) 15.3 [4.65–34.6] [13.8,17.5]	0.252 (0.111, 44.1%) 0.257 [0.0836–0.518] [0.217,0.287]	0.307 (0.0963, 31.3%) 0.321 [0.156–0.499] [0.277,0.338]

略語：AUC_{0-6}＝イカチバント皮下投与後 0 時間から 6 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{0-24}＝イカチバント皮下投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max}＝最高血漿中濃度，CL/F＝見かけのクリアランス，CV ＝変動係数，HAE＝遺伝性血管性浮腫，PK ＝薬物動態，SD ＝標準偏差，$t_{1/2}$＝消失半減期，T_{max} ＝最高血漿中濃度到達時間，Vc/F＝中央コンパートメントに対する見かけの分布容積，90% CI＝平均値の 90%信頼区間

出典：SHR-PCS-111 表 6

表 2.7.2-7　　イカチバント投与後の PK パラメータの記述統計量–イカチバント 30 mg 皮下投与

母集団	平均値（SD，CV%） 中央値 ［最小値–最大値］ ［90% CI］								
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	CL/F (L/h/kg)	Vc/F (L/kg)
日本人健康被験者 n = 12	1117 (198, 17.7%) 1110 [866–1615] [1015,1220]	0.642 (0.116, 18.1%) 0.650 [0.400–0.800] [0.581,0.702]	2.70 (0.522, 19.3%) 2.64 [1.92–3.88] [2.43,2.97]	2263 (382, 16.9%) 2171 [1800–3315] [2065,2461]	2330 (397, 17.0%) 2261 [1850–3422] [2124,2535]	13.2 (1.86, 14.2%) 13.3 [8.77–16.2] [12.2,14.1]	17.2 (2.99, 17.4%) 17.8 [11.3–21.7] [15.7,18.8]	0.217 (0.0160, 7.4%) 0.220 [0.186–0.238] [0.209,0.225]	0.283 (0.0337, 11.9%) 0.279 [0.230–0.328] [0.266,0.301]
非日本人健康被験者 n = 131	1021 (356, 34.9%) 949 [523–2521] [969,1072]	0.666 (0.158, 23.8%) 0.600 [0.300–1.20] [0.643,0.689]	3.04 (1.27, 41.7%) 2.94 [1.16–8.75] [2.86,3.23]	2186 (740, 33.8%) 2093 [969–5841] [2079,2293]	2284 (807, 35.3%) 2197 [981–6327] [2167,2401]	14.4 (4.19, 29.1%) 13.7 [4.73–30.6] [13.8,15.0]	20.9 (6.30, 30.2%) 20.1 [8.98–40.4] [20.0,21.8]	0.201 (0.0483, 24.0%) 0.204 [0.0681–0.375] [0.194,0.208]	0.289 (0.0638, 22.1%) 0.289 [0.128–0.478] [0.280,0.298]
HAE 発作を発現した日本人患者 n = 8	405 (194, 47.9%) 367 [177–688] [275,535]	1.79 (0.514, 28.8%) 1.90 [1.20–2.60] [1.44,2.13]	2.86 (0.172, 6.0%) 2.88 [2.59–3.10] [2.74,2.97]	1506 (509, 33.8%) 1499 [828–2344] [1166,1847]	1816 (473, 26.1%) 1722 [1240–2674] [1499,2133]	17.5 (4.37, 25.0%) 17.5 [11.2–24.1] [14.5,20.4]	31.4 (12.1, 38.7%) 28.5 [18.5–57.8] [23.3,39.5]	0.251 (0.0668, 26.6%) 0.231 [0.165–0.353] [0.207,0.296]	0.437 (0.101, 23.0%) 0.444 [0.283–0.577] [0.370,0.505]
HAE 発作を発現した非日本人患者 n = 5	1143 (319, 27.9%) 1168 [663–1519] [839,1447]	0.640 (0.114, 17.8%) 0.600 [0.500–0.800] [0.531,0.749]	3.26 (0.759, 23.3%) 3.29 [2.14–4.08] [2.54,3.98]	2515 (718, 28.5%) 2762 [1744–3174] [1831,3199]	2648 (751, 28.4%) 2922 [1770–3364] [1932,3364]	12.2 (3.80, 31.1%) 10.3 [8.92–17.0] [8.57,15.8]	19.5 (8.72, 44.8%) 17.6 [12.9–34.6] [11.2,27.8]	0.156 (0.0481, 30.9%) 0.142 [0.101–0.207] [0.110,0.202]	0.250 (0.119, 47.8%) 0.211 [0.165–0.460] [0.136,0.364]

略語：AUC_{0-6}＝イカチバント皮下投与後 0 時間から 6 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{0-24}＝イカチバント皮下投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max}＝最高血漿中濃度，CL/F＝見かけのクリアランス，CV＝変動係数，HAE＝遺伝性血管性浮腫，PK＝薬物動態，SD＝標準偏差，$t_{1/2}$＝消失半減期，T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間，Vc/F ＝中央コンパートメントに対する見かけの分布容積，90% CI＝平均値の 90%信頼区間

出典：SHR-PCS-111 表 7

表 2.7.2-8　日本人被験者における投与 0.75 及び 2 時間後のイカチバント，M1 及び M2 の血漿中濃度

規定の採血時間 (h)	平均値（SD，CV%） 中央値 ［最小値–最大値］				
	イカチバント血漿中濃度 (ng/mL)	M1 血漿中濃度 (ng/mL)	M2 血漿中濃度 (ng/mL)	M1 と未変化体の血漿中濃度のモル比	M2 と未変化体の血漿中濃度のモル比
SHP-FIR-101 試験 n = 12					
0.75	1105 (202, 18.3%) 1038 [917–1530]	226 (60.1, 26.6%) 232 [135–355]	232 (63.2, 27.2%) 230 [143–369]	0.447 (0.0898, 20.1%) 0.433 [0.321–0.590]	0.480 (0.0990, 20.7%) 0.475 [0.349–0.681]
2	496 (95.0, 19.2%) 486 [351–711]	338 (68.1, 20.2%) 329 [189–435]	364 (75.2, 20.7%) 350 [235–494]	1.50 (0.293, 19.5%) 1.49 [1.03–1.96]	1.70 (0.349, 20.5%) 1.73 [1.32–2.32]
SHP-FIR-301 試験 n = 8					
0.75	352 (265, 75.4%) 226 [95.2–764]	166 (61.6, 37.1%) 166 [64.8–240]	729 (563, 77.2%) 717 [79.1–1350]	1.73 (1.13, 65.5%) 2.32 [0.305–2.86]	9.39 (7.85, 83.6%) 11.9 [0.389–18.2]
2	366 (131, 35.9%) 374 [174–558]	286 (49.1, 17.2%) 302 [201–343]	386 (122, 31.7%) 374 [207–629]	1.90 (0.698, 36.7%) 1.76 [1.19–2.85]	2.93 (1.89, 64.5%) 2.12 [1.28–5.83]

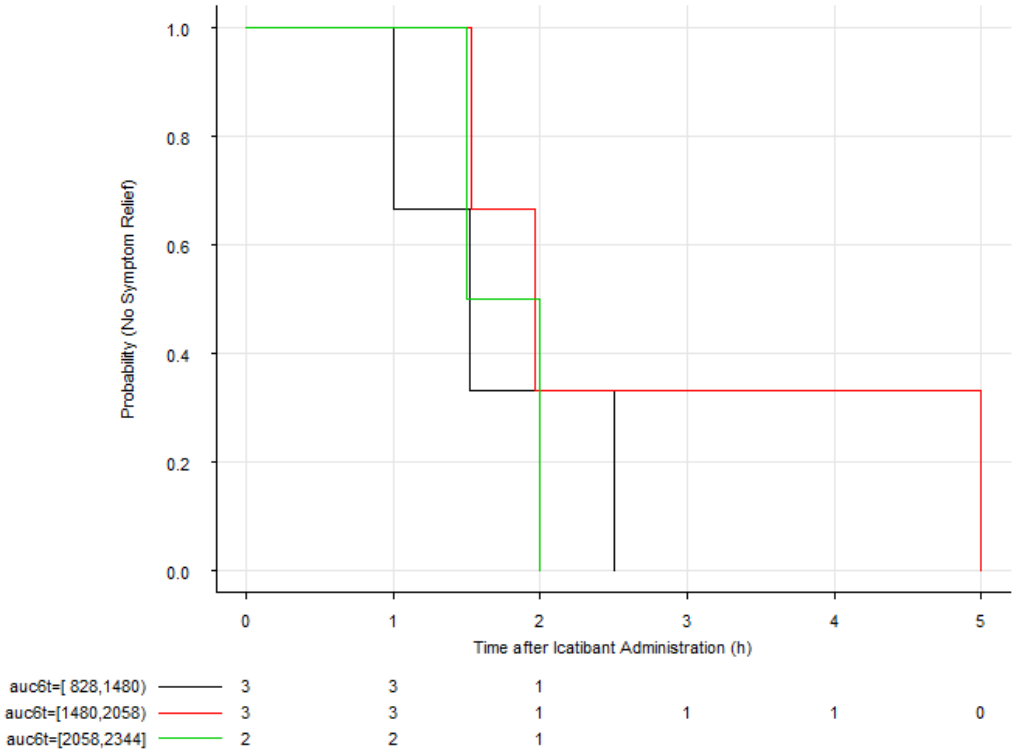
略語：CV＝変動係数，n＝被験者数，SD＝標準偏差
備考：イカチバント，M1 及び M2 の分子量：それぞれ 1,304.04，597.7 及び 571.7 g/mol
出典：SHR-PCS-111 のデータに基づいて作成

2.7.2.3.3.4　探索的な暴露量–反応解析

イカチバント暴露の程度（投与された症例数，期間及び用量）と症状緩和が得られない確率との相関関係について，Kaplan Meier 曲線を用いて検討した。ノンパラメトリックな生存率曲線により，イカチバント投与後の症状緩和が得られない確率を経時的に推定した。症状緩和が得られない確率を，イカチバントの $AUC_{0\text{-}6}$ の三分位数の関数として図 2.7.2-1 に示す。$AUC_{0\text{-}6}$ について暴露量の三分位数すべてが得られた被験者において，症状緩和までの時間（TOSR）は同程度であった。類似の結果が，皮下投与後 0 時間から 2 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}2}$），0 時間から 4 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}4}$）及び C_{max} についても得られた（SHR-PCS-111 図 7.1，図 7.2，図 7.4）。

イカチバントの他の PK パラメータ（T_{max} 及び $t_{1/2}$）と症状緩和が得られない確率について，暴露量–反応関係は認められなかった。

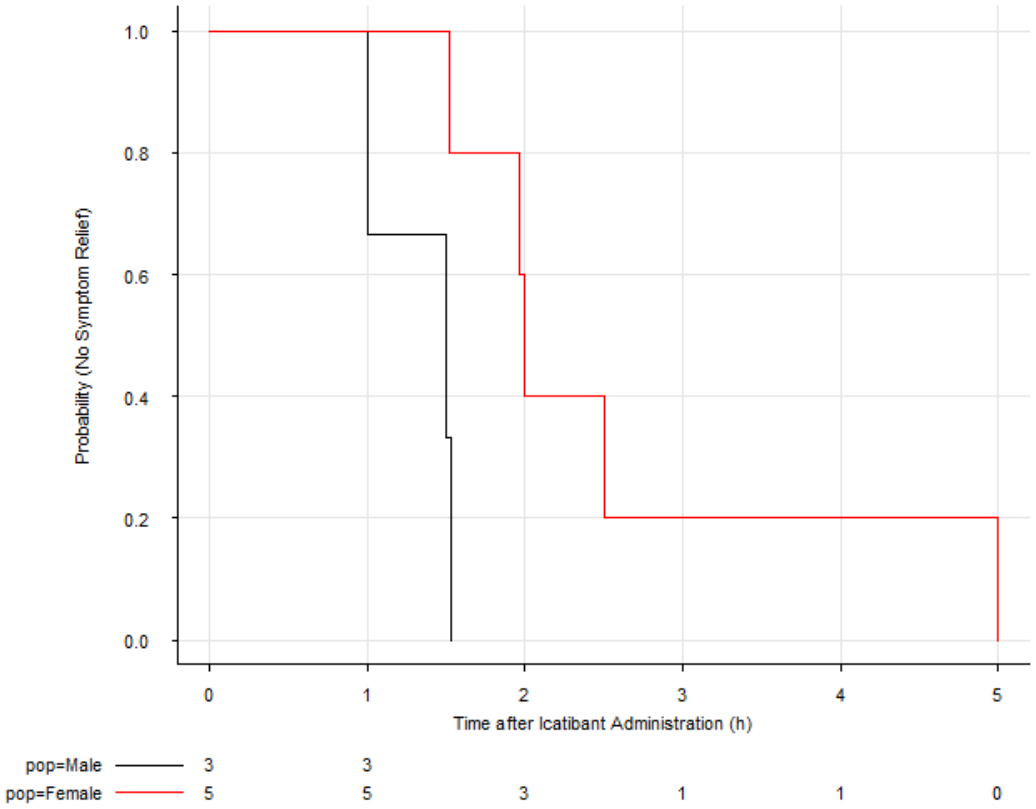
図 2.7.2-1　AUC_{0-6} の三分位数の関数として表示した症状緩和が得られない確率－SHP-FIR-301 試験



略語：auc6t = 三分位数で分類したイカチバント皮下投与後 6 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（ng･h/mL）。
備考：三分位数ごとの AUC_{0-6}（ng･h/mL）を，症状緩和が得られなかった被験者数と共に表示した。投与 5 時間後には，全例で症状緩和が得られたので，症状緩和が得られなかった確率は 0%である。
出典：SHR-PCS-111 図 4

症状緩和が得られない確率と性別との相関関係を図 2.7.2-2 に示す。全体として，男性被験者 3 例における症状緩和の発現時期は女性被験者より早かった。

図 2.7.2-2　性別の三分位数の関数として表示した症状緩和が得られない確率－SHP-FIR-301 試験



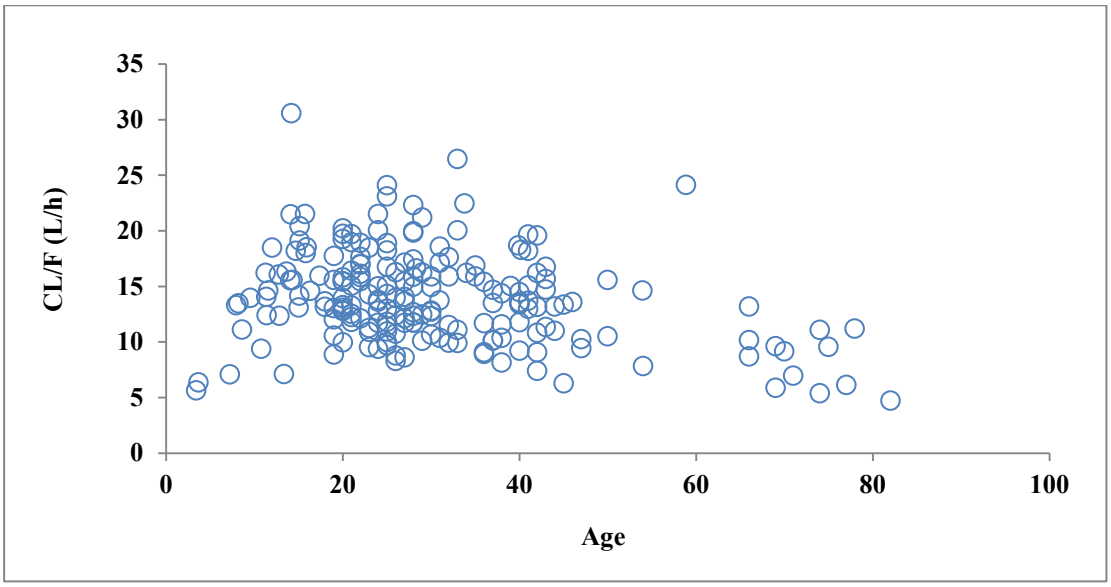
略語：pop＝Male/Female ＝性別の関数としての症状緩和が得られない確率
備考：グラフ下部に記載の数値は，イカチバント投与後の各時点において症状緩和が得られなかったそれぞれの性別の被験者数を示す。投与 5 時間後には，全例で症状緩和が得られたので，症状緩和が得られなかった確率は 0%である。
出典：SHR-PCS-111 図 5

2.7.2.3.4　特別な患者集団のイカチバントの PK プロファイルに対する影響の可能性

2.7.2.3.4.1　　年齢による影響

イカチバントの PK プロファイルに対する年齢（2–82 歳）による影響を，2.7.2.3.3.2 項に示すの臨床試験 8 試験からのデータを用いて評価した。クリアランスにおける年齢の影響を体重で補正したところ，年齢の影響はわずかになった。体重についての所見と同様に，年齢が若い被験者では体重が少ないほどクリアランスが低いように見えた（図 2.7.2-3）。また高齢被験者ではクリアランスが低く，このことは JE049-1103 試験によっても裏付けられた。

図 2.7.2-3　年齢とクリアランス（L/h）との相関関係（ポピュレーション PK 解析対象母集団）

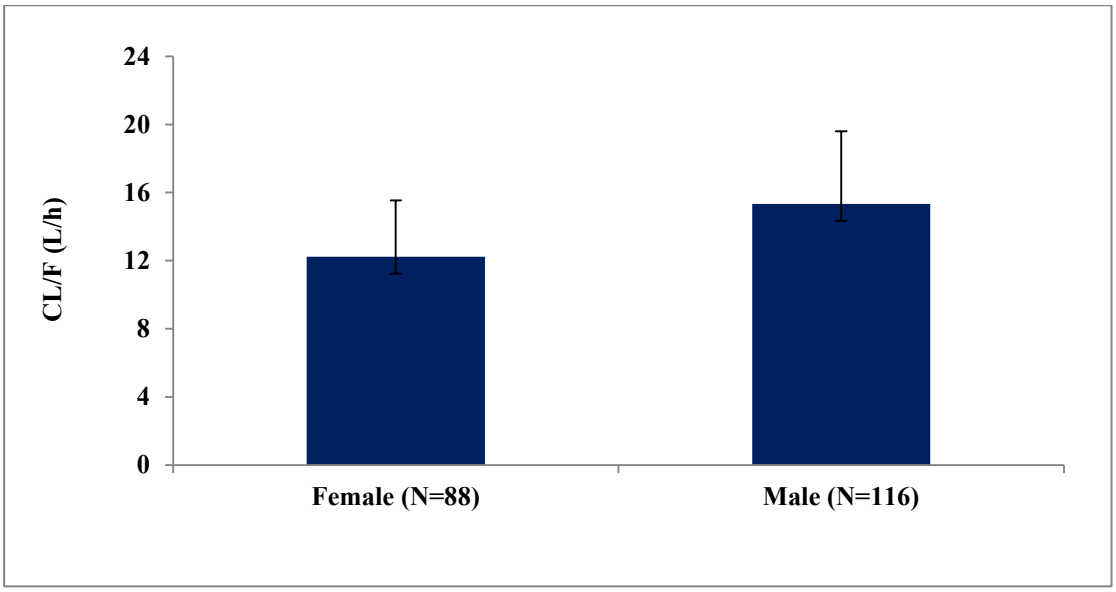


略語：CL/F＝見かけのクリアランス，PK＝薬物動態
出典：SHR-PCS-111 のデータに基づいて作成

2.7.2.3.4.2　　性別による影響

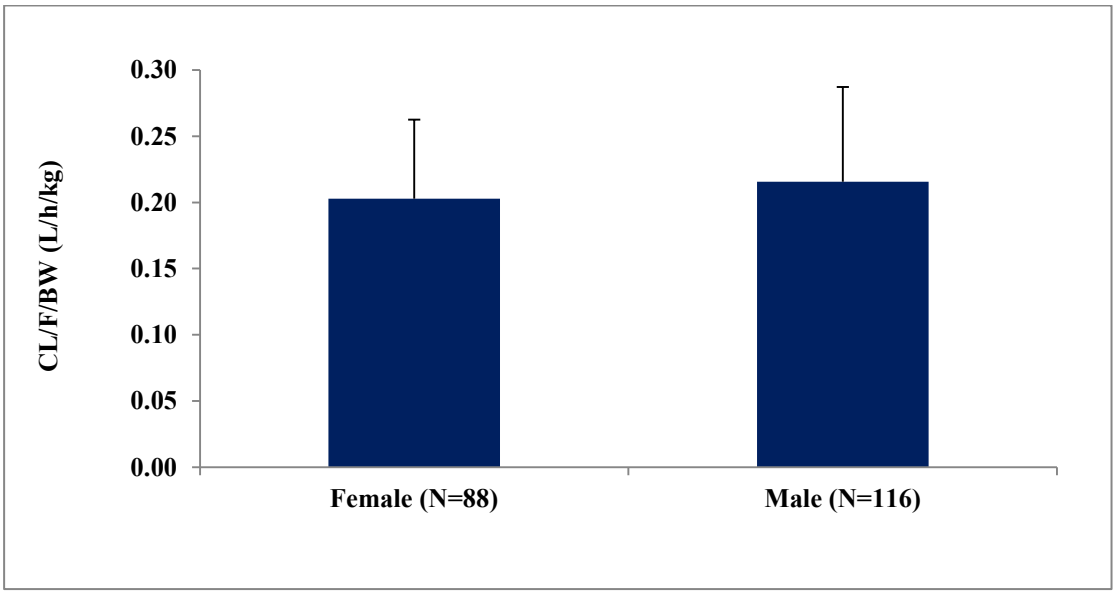
イカチバントの PK プロファイルに対する性別による影響を，2.7.2.3.3.2 項に示す臨床試験 8 試験からのデータを用いて評価した。クリアランスは，男性より女性で低いように見えたが（図 2.7.2-4），この差は，体重で補正したところ認められなくなった（図 2.7.2-5）。

図 2.7.2-4　性別とクリアランス（L/h）との相関関係（ポピュレーション PK 解析対象母集団）



略語：CL/F＝見かけのクリアランス，PK＝薬物動態
出典： SHR-PCS-1115 のデータに基づいて作成

図 2.7.2-5　性別と体重標準化クリアランス（L/h/kg）との相関関係（ポピュレーション PK 解析対象母集団）

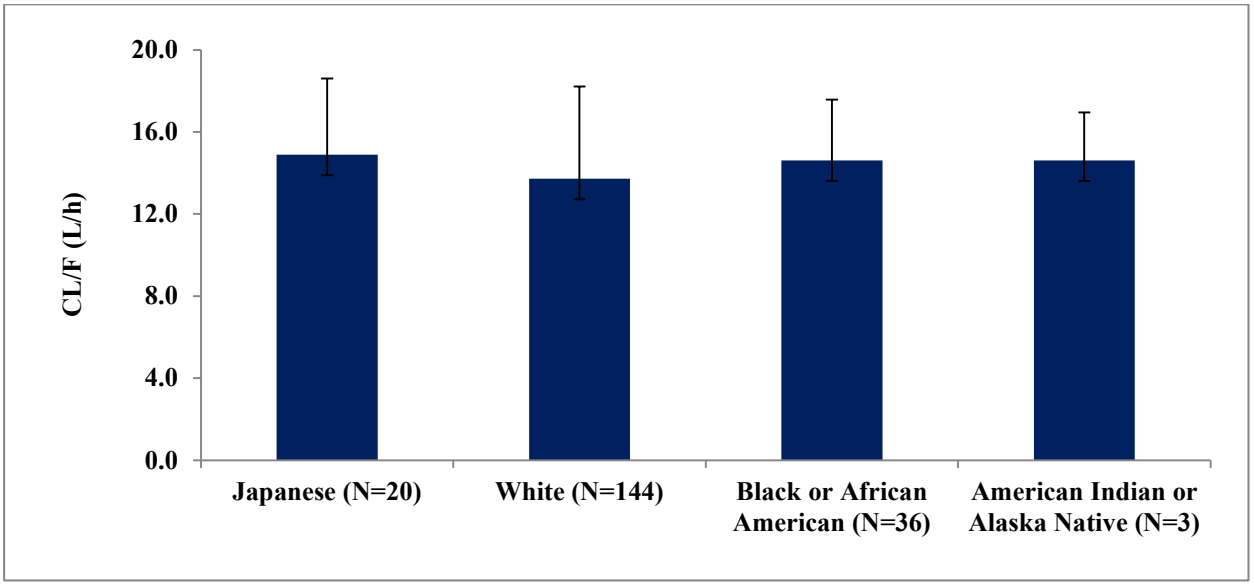


略語：CL/F＝見かけのクリアランス，PK＝薬物動態
出典：SHR-PCS-111 のデータに基づいて作成

2.7.2.3.4.3　　人種による影響

イカチバントの PK プロファイルに対する人種による影響を，2.7.2.3.3.2 項に示す臨床試験 8 試験からのデータを用いて評価した。日本人，白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，アメリカインディアン，又はアラスカ先住民の被験者間で，クリアランスに差は認められなかった（図 2.7.2-6）。

図 2.7.2-6　クリアランスに対する人種による影響（ポピュレーション PK 解析対象母集団）

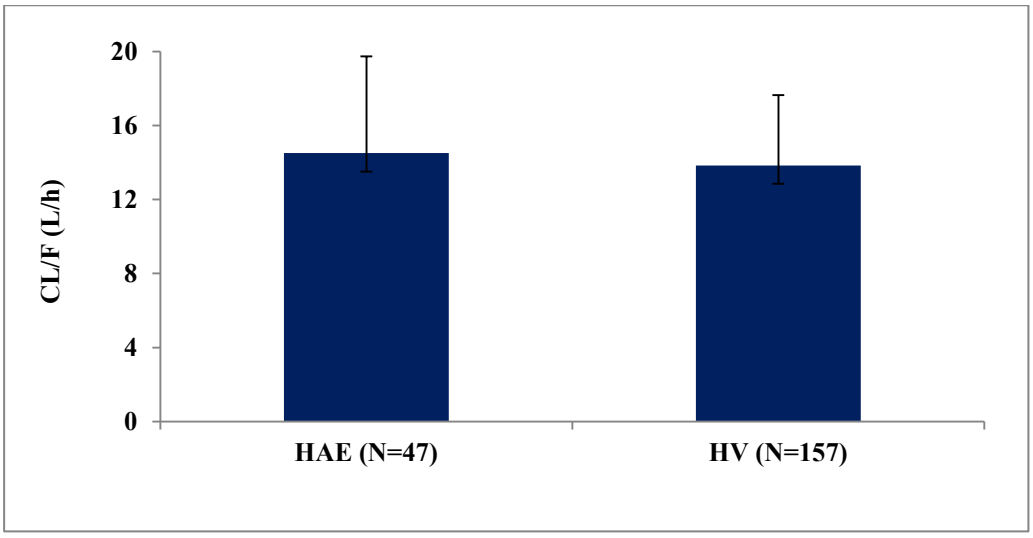


略語：CL/F＝見かけのクリアランス，PK＝薬物動態
出典：SHR-PCS-111 のデータに基づいて作成

2.7.2.3.4.4　　HAE による影響

健康被験者と HAE 患者でクリアランスに差は認められなかった（図 2.7.2-7）。

図 2.7.2-7疾患の状態とクリアランス（L/h）との相関関係（ポピュレーション PK 解析対象母集団）



略語：CL/F＝見かけのクリアランス，HAE＝遺伝性血管性浮腫，HV＝健康被験者，PK＝薬物動態
出典：SHR-PCS-111 のデータに基づいて作成

2.7.2.3.5　結論

イカチバントの PK プロファイルを，非日本人（主に白人）及び日本人の HAE 患者及び健康被験者を対象として実施した臨床試験で検討し，ポピュレーション PK 解析を行った結果，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 患者における曝露量は類似していた。一方，日本人 HAE 患者（SHP-FIR-301）における暴露量は，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（SHP-FIR-301 CSR, 表 14.1.8）。

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。

2.7.2.3.6 臨床薬力学試験

薬力学的評価項目について検討した JE049-1001 試験，JE049-2101 試験及び HGT-FIR-061 試験の要約を以下に示す。なお，JE049-2001 試験及び JE049-2002 試験でもいくつかの薬力学的評価項目を検討したが，これらは，主として，肝硬変患者及び難治性腹水症を伴う肝硬変患者を対象とした試験であるため，本項では論じない。

2.7.2.3.6.1 JE049-1001 試験

JE049-1001 試験では，HAE の発作治療に適したイカチバントの用量選定に関連する PD 評価項目を評価した。

本試験のパート I 及び II では，イカチバント 0.025 mg/kg から 3.2 mg/kg までの 11 用量（点滴静注）及び 4 種類の投与法により，ブラジキニン負荷による薬理作用に対するイカチバントの抑制効果を検討した。ブラジキニンの作用に対する抑制効果は，血圧低下，心拍数増加，及び皮膚血管拡張に対する各抑制量を測定した。

本試験の結果，イカチバント 0.025 mg/kg から 0.8 mg/kg を 4 時間点滴静注した場合，収縮期血圧，拡張期血圧，及び平均血圧に対するブラジキニンの作用は投与 1 時間以内に投与前の値まで有意に抑制された。0.4 mg/kg 及び 0.8 mg/kg では，4 時間の点滴静注終了時から 6 時間にわたってブラジキニン負荷に対する抑制効果が維持された。投与 1 時間後に，すべての用量において顕著な頻脈の抑制が観察され，抑制効果が最も大きかったのは 0.025 mg/kg から 0.8 mg/kg であった。皮膚血管拡張についても同様の結果が得られた。しかし，0.8 mg/kg，1.6 mg/kg，及び 3.2 mg/kg を 1 時間点滴静注し，同用量でブラジキニン負荷を行ったときの抑制効果は 4 時間点滴静注時の効果より弱かった。0.8 mg/kg 及び 1.6 mg/kg 投与では収縮期血圧に明らかな抑制がみられたが，統計学的に有意ではなかった。3.2 mg/kg 投与では統計学的に有意な抑制がみられた。また，平均血圧に対する抑制効果が統計学的に有意であったのは 1.6 mg/kg 及び 3.2 mg/kg のみであった。血圧の結果とは対照的に，頻脈及び皮膚血管拡張については顕著な抑制効果が観察され，この抑

制効果は，0.8 mg/kg，1.6 mg/kg 及び 3.2 mg/kg の点滴投与開始からそれぞれ 8，10 及び 12 時間経過後もなお明確であった。

また，イカチバント 0.15 mg/kg の 24 時間持続点滴静注，及び 0.5 mg/kg 1 時間点滴静注を 8 時間間隔で 3 回行ったときの抑制効果の評価にもブラジキニン負荷を利用した。ブラジキニンの薬理作用に対するイカチバントの抑制効果は持続点滴の方がわずかに明瞭であったが，いずれの用法・用量でも，ブラジキニンによる血圧低下及び心拍数増加に対する顕著な抑制効果が観察された。皮膚血管拡張に対しては，抑制を示す傾向はみられたものの，それほど明瞭ではなかった。

イカチバント 0.005 mg/kg の 4 時間単回点滴静注により 50%有効量（ED_{50}）に近い血漿中濃度が得られたが，効果持続時間は点滴終了後約 1 時間であった。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。

健康被験者を対象にしたブラジキニンボーラス静注（負荷投与）によって誘発された血圧低下，頻脈及び血管拡張に対するイカチバントの抑制効果に基づき，PK/PD モデリングによる解析を探索的に実施した（JE049-5108）。血漿中濃度データを対数変換し，Sigmoidal E_{max} モデルを用いて PK/PD データをあてはめた。一部の症例では標準誤差が大きかったが，すべてのデータセットが Sigmoidal E_{max} モデルに収束した。各 PD パラメータについて，EC_{50} はかなり一致しており，ほとんどの値は 8.54 から 9.77 ng/mL の範囲であった。このため，その後の PK/PD シミュレーションには EC_{50} の平均値として 9.5 ng/mL（7.3 nM）を用いた。この EC_{50} 濃度を用い，探索的に PK/PD シミュレーションを実施した。血漿中 EC_{50} 濃度に関する PK/PD 推定値及びブラジキニン負荷に対するイカチバントの反応に基づき，イカチバント 0.4 mg/kg 及び 0.8 mg/kg を 0.5 時間から 1 時間かけて点滴静注した場合に，治療効果はそれぞれ約 9 時間又は 13 時間持続すると推測された。この結果は，HAE の急性発作を治療くるためのイカチバントの最小有効用量が 0.4 mg/kg であることを裏付けた。この用量は，体重 75 kg の一般的な被験者の場合，約 30 mg に相当した。

2.7.2.3.6.2 JE049-2101 試験

本試験では，薬力学パラメータ（C1 エステラーゼインヒビター［C1-INH］，C4，C1q，及びブラジキニン）を測定するため，すべての被験者から，投与前，投与後 0，4 及び 20 時間に血液検体を採取した。投与前の C1-INH の機能レベル及び C4 レベルは HAE 患者で予測されたとおり低かった。投与前と比較したとき，投与後のいずれの時点においても C1-INH，C4，及び C1q レベルに変化はみられなかった。

HAE 患者で予測されたとおり，急性発作が発現した被験者では，発作の間ブラジキニンレベルが上昇した。しかし，いずれの被験者においても，投与 4 時間後には投与前より低下した。この原因としては，発作の間にカリクレイン・キニン系の刺激が時間と共に低下するためである可能性が最も高い。この結果から，イカチバントを投与しても，ブラジキニン産生が増加する，あるいはその代謝が障害されることがないことが明確に示された。

2.7.2.3.6.3 HGT-FIR-061 試験

本試験では，イカチバント 30 mg 及び 90 mg を単回皮下投与した際の QT/QTc 間隔について検討した。その結果，QTcI の投与前からの変化量の平均値はいずれも 1.7 ミリ秒未満であり，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 QTcF 及び QTcB に有意な影響を及ぼすことはないことが示された。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。

2.7.2.3.6.4 その他の薬力学的測定値

JE049-1001 試験では健康被験者を対象としてホルモンレベル（PRA，アルドステロン，ブラジキニン及び ET 1）の測定を実施した。プラセボ群と比較したとき，イカチバント群のいずれの用量においても投与前と比べた投与後のレベルに一貫性のある傾向はみられなかった。DDP-IV は，遍在性の多機能性セリンプロテアーゼ酵素であり，理論上，イカチバントの代謝に関与している可能性がある。そのため，0.8，1.6 及び 3.2 mg/kg 1 時間点滴静注群において DDP-IV を測定した。その結果，イカチバントによる影響はみられなかったが，影響がみられなかった理由として，酵素活性の調節には単回投与では曝露量として不足であった可能性もある。

2.7.2.4 特殊な試験

2.7.2.4.1 腎機能に対するイカチバントの影響

JE049-1001 試験において，GFR の測定にはシニストリン，腎血流量の測定には PAH，腎血流量の計算には被験者のヘマトクリット，また，4 時間にわたる近位尿細管機能の評価には内因性リチウムクリアランスをそれぞれ用い，腎機能及び腎の血行動態に対するイカチバントの影響を評価した。クレアチニン及び尿酸クリアランスについても算出した。イカチバントの用量は，0.005 から 0.8 mg/kg の 4 時間点滴静注，及び 0.15 mg/kg/日の 3 日間持続点滴静注であった。イカチバント投与によりこれらのパラメータに変化はなく，用量依存的な傾向もみられなかった。プラセボと比較したとき，0.8 mg/kg 投与により，近位尿細管機能の統計学的に有意な変化が 2 時間から 4 時間みられたが，これは被験者数が少なく測定値のばらつきが大きかったことによるものと考えられた。

2.7.2.4.2 FSH 及び LH に対するイカチバントの影響

JE049-1103 試験では，LH 及び FSH のレベルを，投与前，0.5，2，4，6，12，12.5，14 時間及び投与 15 日目の投与前，投与後 0.5，2 時間に測定した。若年及び高齢の男女健康被験者にイカチバント 30 mg を皮下投与したとき（投与 1 日目に 3 回投与，8 日目及び 15 日目に 1 回投与），ほとんどの被験者で LH 及び FSH の血漿中濃度に影響はみられなかった。1 例で，投与 1 日目の

投与 0.5 時間後に高濃度の LH が検出され，別の 1 例でも LH レベルが終始一貫して正常範囲上限をわずかに上回った。更に別の 1 例で，投与 1 日目及び 15 日目に FSH レベルが上昇した。これらの所見でイカチバントと関連ありと判定されたものはなく，また臨床上意味があるとされた変化もなかった。

HGT-FIR-062 試験では，健康成人被験者を対象に，生殖ホルモン値（性腺刺激ホルモン放出ホルモン［GnRH］負荷後の生殖ホルモン値を含む），月経周期及び黄体期プロゲステロン値（女性），並びに精液（コンピュータによる精子運動能評価を含む）（男性）に対するイカチバントの影響をプラセボと比較，評価した。生殖ホルモンレベルが正常な健康成人被験者 39 例（男性 23 例，女性 16 例）を組入れ，イカチバント群又はプラセボ群のいずれかに割付け，1 週間の投与期間の 1，4 及び 7 日目に，6 時間の間隔を開けてイカチバント 30 mg を 1 日 3 回皮下投与した（合計で 9 回/週）。8 日目の朝に，GnRH 100 μg を静脈内ボーラス投与（急速静注）して最大の LH 分泌能を誘発した。20 例にイカチバント，19 例にプラセボが投与された。生殖ホルモン（女性ではエストラジオール，プロゲステロン，プロラクチン，DHEA，DHEA-S，SHBG，FSH 及び LH，男性ではテストステロン，DHEA，DHEA-S，SHBG，FSH，LH 及びインヒビン β サブユニット）の基礎値及び GnRH 負荷後の値がイカチバント投与前と比べて変化するかどうかをプラセボと比較したところ，イカチバント投与による変化は認められなかった。更に，女性の排卵状態や黄体機能の指標である黄体期プロゲステロン濃度及び月経周期の長さに対して，イカチバントは有意な影響を与えなかった。また，男性の精子数，精子の運動性及び形態にも有意な影響を与えなかった。なお，本試験で用いた GnRH 負荷は，臨床現場で使用される可能性は極めて低い。

HGT-FIR-086 試験では，小児及び青年の HAE 患者を対象として特に生殖発育に対する影響の観点から，イカチバントの忍容性及び安全性を検討した。被験者をターナー発達分類に基づいた思春期の発育度で分類したところ，思春期前の被験者と思春期/思春期後の被験者間で FSH 及び LH レベルは同程度であった。データ安全性モニタリング委員会（DSMB）からの推奨に応じて，被験者の思春期発育度を，ベースラインの生殖ホルモンレベルに基づいて分類した上で事後解析した結果，ターナー発達分類に基づいた生殖ホルモンレベルの解析と同様に，生殖ホルモンに臨床的に問題となる変化は認められなかった。HAE 発作に対すイカチバントの使用は間欠的であること，また認められた作用は可逆性であることから，小児又は青年の HAE 患者の生殖発育に対してイカチバントが臨床的に問題となるリスクは生じないと考えられた。

2.7.2.4.3 凝固に対するイカチバントの影響

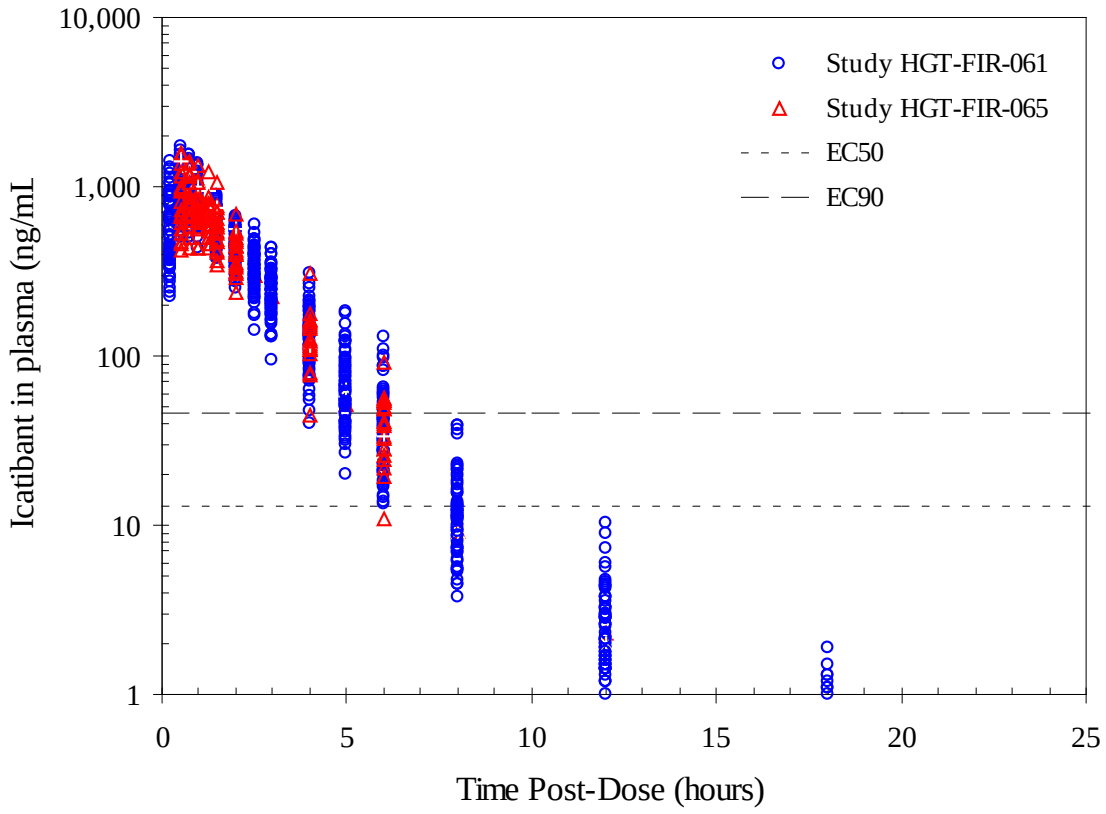
JE049-1103試験では，若年及び高齢の男女健康被験者を対象とし，投与1，8，及び15日目の各投与から2時間後まで凝固パラメータ（PT，t-PA，PAI，aPTT，D-ダイマー及びTFPI）を測定した。個々の被験者では凝固パラメータに孤発性の変化がみられたものの，イカチバントの影響を示す特定の傾向はみられなかった。

2.7.2.4.4 用量選択及び有効性に影響を及ぼす薬力学的因子

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。以上を踏まえ，イカチバントの効果が不十分又は症状の再発が認められた場合には，24 時間以内に 6 時間の間隔で最大 2 回まで追加投与ができるとした。

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。図 2.7.2-8 に示すように，投与 6 時間後のデータが利用可能な被験者のほぼ全例（97 例中 96 例）で EC_{50}（約 13 ng/mL）を上回り，かなりの症例で 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。

図 2.7.2-8　　HGT-FIR-061 試験及び HGT-FIR-065 試験から集積した PK データの要約（個別濃度対時間）



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（ISE 表 28.1 及び表 28.2）。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-9 イカチバント静注製剤を用いて行われた臨床薬理試験及びイカチバントの PK パラメータの要約

試験番号（国）	製剤 ロット	試験の目的	試験デザイン	登録時/完了時の被験者数（男/女）	被験者（平均年齢：範囲）	投与量/投与方法（点滴時間）	PK パラメータ（平均 ± SD）							
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)	Vd (L)	その他
JE049-9101（英国）	静脈内投与用イカチバント酢酸塩 ロット：53	安全性，忍容性，PK	二重盲検，プラセボ対照，用量漸増	24/24 (22/2)	健康被験者（範囲：24–44 歳）	30 µg/kg 1 時間点滴	125.0 (13.5)	1.11 (0.10)	206.5 (42.4)	-	α = 0.41 (0.16) β = 1.21 (0.53) γ = 9.73	161.0 (5.8)	139.22 (32.82)	腎 CL (mL/min): 2.83 (0.68) Ae_{0-24} (%): 1.75 (0.37)
						55 µg/kg 1 時間点滴	216.0 (20.3)	1.00 (0.00)	364.5 (33.5)	-	α = 0.45 (0.07) β = 2.50 γ = 3.03	190.9 (27.1)	32.06 (22.59)	腎 CL (mL/min): 8.91 (1.83) Ae_{0-24} (%): 4.64 (0.47)
						100 µg/kg 1 時間点滴	531.0 (85.6)	1.00 (0.00)	846.2 (106.3)	-	α = 0.47 (0.07) β =1 .12 (0.11) γ = 3.78 (0.39)	171.2 (7.5)	55.96 (4.48)	腎 CL (mL/min): 8.43 (1.42) Ae_{0-24} (%): 4.91 (0.60)

試験番号（国）	製剤 ロット	試験の目的	試験デザイン	登録時/完了時の被験者数（男/女）	被験者（平均年齢：範囲）	投与量/投与方法（点滴時間）	PKパラメータ（平均 ± SD）							
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)	Vd (L)	その他
JE049-9103（英国）	静脈内投与用イカチバント酢酸塩 ロット：53	安全性，忍容性，PK	二重盲検，プラセボ対照，用量漸増	8/8 (8/0)	健康被験者（29.0 歳：25–37）	150 µg/kg 1 時間点滴	727.5 (122.4)	0.92 (0.17)	1,035.8 (130.7)	-	α =0.48 (0.12) β=1.77 (0.57) γ=4.40 (0.62)	186.9 (14.9)	71.61 (13.96)	腎 CL (mL/min): 9.0 (0.7) Ae_{0-24} (%): 4.85 (0.35)
					健康被験者（30.0 歳：20–39）	200 µg/kg 1 時間点滴	970.3 (64.8)	1.00 (0.00)	1,520.7 (225.2)	-	α =0.58 (0.15) β=1.87 (1.18) γ=4.60 (0.76)	158.6 (19.1)	64.28 (17.90)	腎 CL (mL/min): 6.2 (1.1) Ae_{0-24} (%): 3.88 (0.36) %
JE049-9106（英国）	静脈内投与用イカチバント酢酸塩 ロット：66	安全性，忍容性，PK	二重盲検，プラセボ対照，クロスオーバー	6/6 (6/0)	健康被験者（27.5 歳：22–36）	65 µg/kg 5 分間，続いて 1 時間当たり 45 µg/kg 3 時間 55 分	874.0 (131)	0.08 (0.00)	1,553.7 (311.4)	AUC_{0-8}: 1,501.2 (262.8)	α =0.50 (0.05) β=1.68 (0.19)	-	-	C_{ss} (ng/mL): 274 (44) T_{ss} (h): 0.7 (0.3)

試験番号（国）	製剤 ロット	試験の目的	試験デザイン	登録時/完了時の被験者数（男/女）	被験者（平均年齢：範囲）	投与量/投与方法（点滴時間）	PKパラメータ（平均 ± SD）							
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)	Vd (L)	その他
JE049-1001[c]（スイス）	静脈内投与用イカチバント酢酸塩 ロット：251001-A	安全性，忍容性，腎機能に対する影響，PD，PK，MTD	パートI/パネル0：非盲検	2/2 (2/0)	健康被験者（24歳：23–25）	0.2 mg/kg，2時間点滴	-	-	-	-	-	-	-	-
			パートI/パネルA及びB：単盲検，プラセボ対照，2交替パネル，4期	8/8 (8/0)	健康被験者 パネルA（22.5歳：19–25） パネルB（24.8歳：22–27）	0.005 mg/kg 4時間点滴	10.4	2.75	-	52.98	2.57	139.07	V_{ss} (L): 18.22	MRT (h): 2.1839
						0.01 mg/kg，4時間点滴	18.85	3.74	-	95.14	3.55	176.70	V_{ss} (L): 29.60	MRT (h): 2.7916
						0.025mg/kg，4時間点滴	34.45	4.02	-	185.51	4.49	200.72	V_{ss} (L): 41.20	MRT (h): 3.421
						0.05 mg/kg，4時間点滴	66.07	3.50	-	307.79	4.92	272.03	V_{ss} (L): 44.97	MRT (h): 2.755
						0.4 mg/kg，4時間点滴	526.5	3.42	-	2,124.4	2.96	318.40	V_{ss} (L): 27.15	MRT (h): 1.421
						0.8 mg/kg，4時間点滴	1,023.7	3.45	-	4,204.9	3.98	282.48	V_{ss} (L): 24.26	MRT (h): 1.4313
			パートI/パネルC：単盲検，プラセボ対照，4期	4/4 (4/0)	健康被験者（28.4歳：22–39）	0.8mg/kg，1時間点滴	3908.4	1.00	-	5758.6	4.51	289.45	V_{ss} (L): 38.52	MRT (h): 2.2181
						1.6 mg/kg，1時間点滴	5,614.5	0.96	-	7,402.4	4.33	271.48	V_{ss} (L): 29.00	MRT (h): 1.7803
						3.2 mg/kg，1時間点滴	7,493.3	0.99	-	10,384	4.61	282.23	V_{ss} (L): 28.28	MRT (h): 1.6701

試験番号（国）	製剤 ロット	試験の目的	試験デザイン	登録時/完了時の被験者数（男/女）	被験者（平均年齢：範囲）	投与量/投与方法（点滴時間）	PKパラメータ（平均 ± SD）							
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)	Vd (L)	その他
JE049-1001[c]（スイス）	静脈内投与用イカチバント酢酸塩 ロット：251001-A	安全性，忍容性，腎機能に対する影響，PD，PK，MTD	パートII：1パネル，単盲検，プラセボ対照，2方向クロスオーバー	6/6 (6/0)	健康被験者（24.4歳：19–29）	0.15 mg/kg，24時間点滴	-	-	-	-	-	-	-	-
						0.5 mg/kg，1時間点滴 x 3回/24時間	-	-	-	-	-	-	-	-
			パートIII：1パネル，二重盲検，プラセボ対照，2方向クロスオーバー	6/6 (6/0)	健康被験者（24.2歳：21–31）	0.15 mg/kg，24時間点滴 x 3日	-	-	-	-	-	-	-	-
JE049-1101（ドイツ）	静脈内投与用イカチバント酢酸塩 ロット：30202	安全性，忍容性，PK	二重盲検，プラセボ対照，逐次	10/10 (10/0) イカチバント投与：8例，プラセボ2例，	健康被験者（32.2歳：20–47）	0.4 mg/kg 60分点滴	2,172.0 (127.3)	-	1,922.3 (146.1)	1,860.9 (145.4)	$t_{1/2\lambda z}$ (h): 1.32 (0.03)	287.10 (69.01)	V_z (mL): 32.73 (7.84)	-
						0.4 mg/kg 30分点滴	3,106.5 (234.5)	-	2,380.0 (253.8)	2,302.1 (253.9)	$t_{1/2\lambda z}$ (h): 1.96 (0.42)	237.59 (62.90)	V_z (mL): 39.77 (24.47)	-
						0.4 mg/kg 15分点滴	4,242.5 (334.6)	-	2,552.8 (294.8)	2,492.0 (297.5)	$t_{1/2\lambda z}$ (h): 1.31 (0.12)	223.51 (73.00)	V_z (mL): 25.47 (10.66)	-
JE049-1102（ドイツ）	静脈内投与用イカチバント酢酸塩 ロット：344603	安全性，忍容性，PK（絶対バイオアベイラビリティ）	パート2：無作為化，非盲検，クロスオーバー	24/24 (24/0)	健康被験者（33.4歳：20–50)	0.4 mg/kg 30分点滴	2,970.9 (765.6)	0.5 (0.0)	3,208.3 (767.7)	3,120.3 (746.3)	1.46 (0.66)	171.33 (40.85)	20.77 (7.89)	-

試験番号（国）	製剤 ロット	試験の目的	試験デザイン	登録時/完了時の被験者数（男/女）	被験者（平均年齢：範囲）	投与量/投与方法（点滴時間）	PKパラメータ（平均 ± SD）							
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)	Vd (L)	その他
JE049-2001（スイス）	静脈内投与用イカチバント酢酸塩 ロット：251001	有効性，安全性，腎機能，PK	二重盲検，プラセボ対照，クロスオーバー，2並行パネル	パネルA：8/8 (5/3)	パネルA：肝硬変患者（53.3歳：33–62）[a]	1日当たり0.15 mg/kg，3日間持続点滴	C_{max} (µg/L): 44.24 (17.85)	21.7 (20.5)	-	2,356.5 (624.93)	2.65 (1.15)	240.20 (86.94)	V_z (L): 50.75 (15.26)	-
				パネルB：8/8 (5/3)	パネルB：健康被験者（45.8歳：30–61）	1日当たり0.15 mg/kg，3日間持続点滴	C_{max} (µg/L): 41.84 (16.17)	37.2 (32.7)	-	2,362.0 (258.3)	2.58 (0.74)	232.10 (58.49)	V_z (L): 51.37 (16.94)	-
JE049-2002（ドイツ）	静脈内投与用イカチバント酢酸塩 ロット：251001，344603，408607	安全性，有効性，PK，PD	パネルA：二重盲検，プラセボ対照，用量漸増 （パネルBはPKなし）	37/35 (24/13)	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）（56.6歳：41–71）	1日当たり0.15 mg/kg，5日間持続点滴	144.0 (179.9)	120.0	4,632.1 (5563.6)	AUC_{0-last}: 3,325.9 (4522.5)	-	CL_{ss} (mL/min): 173.33 (134.33)	V_z (L): 19.55 (25.47)	$MRT_{0-\infty}$ (h): -0.6 (1.3)
						1日当たり0.3 mg/kg，5日間持続点滴	168.9 (230.3)	120.0	3,668.4 (3594.3)	AUC_{0-last}: 2,856.4 (3233.8)	-	CL_{ss} (mL/min): 313.33 (250.67)	V_z (L): 22.61 (25.66)	$MRT_{0-\infty}$ (h): 4.0 (5.1)
						1日当たり0.6 mg/kg，5日間持続点滴	295.1 (267.4)	120.0	8,568.0 (10394.7)	AUC_{0-last}: 8,512.3 (10336.7)	-	CL_{ss} (mL/min): 173.33 (107.67)	V_z (L): 17.70 (6.80)	$MRT_{0-\infty}$ (h): 6.6 (5.1)
						1日当たり1.2 mg/kg，5日間持続点滴	602.7 (485.6)	108.0	1,8029.1 (11653.9)	AUC_{0-last}: 1,4618.3 (12599.5)	-	CL_{ss} (mL/min): 511.67 (780.00)	V_z (L): 140.83 (221.69)	$MRT_{0-\infty}$ (h): 9.7 (4.9)

試験番号（国）	製剤 ロット	試験の目的	試験デザイン	登録時/完了時の被験者数（男/女）	被験者（平均年齢：範囲）	投与量/投与方法（点滴時間）	PKパラメータ（平均 ± SD）							
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)	Vd (L)	その他
JE049-2101[b]（ドイツ）	静脈内投与用イカチバント酢酸塩 ロット：251001-A	安全性，有効性，PK，PD	非盲検，逐次	4/4 (2/2)	HAE（44.0 歳：30–61）	0.4 mg/kg 2 時間点滴	1,158.0 (355.3)	1.75 (0.50)	3,249.0 (831.8)	3,126.6 (842.0)	1.51 (0.92)	-	-	-
				4/4 (2/2)	HAE（37.0 歳：20–54）	0.4 mg/kg 30 分点滴	2,569.0 (857.0)	0.38 (0.14)	3,370.5 (1182.1)	3,196.2 (1110.7)	1.02 (0.19)	-	-	-
				4/4 (2/2)	HAE（46.8 歳：40–53）	0.8 mg/kg 30 分点滴	4,683.2 (222.9)	0.38 (0.00)	5,217.3 (1835.1)	5,011.5 (1753.1)	1.01 (0.15)	-	-	-

略語：SD＝標準偏差，PK=薬物動態，PD=薬力学，MTD＝最大耐量，HAE＝遺伝性血管性浮腫，Ae_{0-24}=0 時間から 24 時間までの尿中総排泄量，$AUC_{0-\infty}$＝0 時間から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積，AUC_{0-t}＝0 時間から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-last}＝0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積，AUC_{0-6}/AUC_{0-8}=0 時間から 6 時間/8 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積，C_{ss}＝定常状態血漿中濃度，CL＝クリアランス，CL_{ss}＝定常状態クリアランス，C_{max}＝最高血漿中濃度， MRT＝平均滞留時間，$MRT_{0-\infty}$＝無限大時間までの平均滞留時間，T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間， T_{ss}＝定常状態に到達するまでの時間， $t_{1/2}$＝消失半減期， Vd＝分布容積，V_{ss}＝定常状態における分布容積，V_z＝終末相の分布容積

a. PK 結果はパネル A で外れ値を示した被験者 1 例のデータを除外（2.7.2.2.4.9 項参照）。

b. 本試験には静脈内及び皮下投与の両方が含まれる。本表には静脈内投与の結果のみ表示。

c. 幾何平均値を示す（JE049-1001 試験）

表 2.7.2-10　　イカチバント皮下製剤を用いて行われた臨床薬理試験及びイカチバントの PK パラメータの要約

試験番号（国）	製剤 ロット	試験の目的	試験デザイン	登録時/完了時の被験者数（男/女）	被験者（平均年齢：範囲）	投与量/投与方法	PK パラメータ（平均± SD）							
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	V_{ss}/F (L)	その他
JE049-2101[b]（ドイツ）	皮下投与用イカチバント酢酸塩 ロット：61612G001	有効性，忍容性，PK，PD	非盲検，逐次	4/4 (2/2)	HAE（36.3 歳：22–47）	30 mg 皮下	1,278.3 (160.4)	0.75 (0.29)	2,718.2 (650.3)	2,555.1 (535.0)	1.06 (0.24)	-	-	-
				4/4 (2/2)	HAE（43.0 歳：31–54）	45 mg 皮下	2,229.8 (399.9)	0.88 (0.25)	5,686.6 (1133.3)	4,886.1 (563.3)	1.32 (0.19)	-	-	-
JE049-1102（ドイツ）	皮下投与用イカチバント酢酸塩 ロット：348606	安全性，忍容性，PK（絶対バイオアベイラビリティ）	パート 2：非盲検，クロスオーバー（パート 1 は PK なし）	12/12 (12/0)	健康被験者（33.4 歳：20–50）	0.4 mg/kg 皮下 (20 mg/mL)	1,149.2 (206.0)	0.58 (0.20)	2,615.3 (609.2)	2,557.3 (602.7)	$t_{1/2\lambda z}$ (h): 1.24 (0.22)	200.6 (40.79)	V_z/F (L): 21.23 (4.33)	
				12/12 (12/0)		0.4 mg/kg 皮下 (10 mg/mL)	1,429.1 (364.8)	0.63 (0.23)	3,113.7 (607.1)	3040.5 (600.2)	$t_{1/2\lambda z}$ (h): 1.21 (0.24)	180.92 (40.05)	V_z/F (L): 18.70 (4.00)	

試験番号（国）	製剤 ロット	試験の目的	試験デザイン	登録時/完了時の被験者数（男/女）	被験者（平均年齢：範囲）	投与量/投与方法	PK パラメータ（平均± SD）							
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	AUC_{0-t} (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	V_{ss}/F (L)	その他
JE049-1103[a]（ドイツ）	皮下投与用イカチバント酢酸塩 ロット： Ch.-B 63524G001 (Wulfing Pharma) Ch.-B 001GE (Jerini)	PK, 安全性（QTc 含む）， PD	二重盲検，プラセボ対照	第 I 群：0/8（実薬 6，プラセボ 2）	若年の男性健康被験者（28.0 歳：21–33）	30 mg 皮下投与 1 日目に 3 回投与，8 日目及び 15 日目に 1 回投与	739.7 (1.26)	0.75 (ND)	1,197.3 (1.20)	-	0.51 (1.20)	418.33 (20.00)	18.3 (1.16)	-
				第 II 群：8/0（実薬 6，プラセボ 2）	若年の女性健康被験者（26.5 歳：19–36）	同上	1,657.3 (1.26)	0.50 (ND)	2,920.9 (1.16)	-	0.56 (1.30)	171.67 (19.33)	8.34 (1.45)	-
				第 III 群：8/0（実薬 6，プラセボ 2）	高齢の男性健康被験者（70.0 歳：66–75）	同上	843.8 (1.19)	1.00 (ND)	2,709.2 (1.21)	-	1.46 (1.36)	185.00 (20.00)	23.4 (1.28)	-
				第 IV 群：0/8（実薬 6，プラセボ 2）	高齢の女性健康被験者（73.2 歳：66–82）	同上	1,862.0 (1.36)	0.50 (ND)	4,756.6 (1.29)	-	1.11 (1.13)	105.17 (21.50)	10.1 (1.25)	-

試験番号（国）	製剤 ロット	試験の目的	試験デザイン	登録時/完了時の被験者数（男/女）	被験者（平均年齢：範囲）	投与量/投与方法	PK パラメータ（平均± SD）							
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	V_{ss}/F (L)	その他
HGT-FIR-061（米国）	皮下投与用イカチバント酢酸塩 ロット：205098/1, 205098/3	QTc, PK, 安全性	非盲検，プラセボ及び実薬対照，4 種投与クロスオーバー	82/71 (40/42)	男女健康被験者（27 歳：18–50）	30 mg 皮下	979 (262)	0.75 (0.25–1.04)	2,191 (565)	2,178 (565)	1.48 (0.35)	241 (54.8)	28.6 (8.24)	注：T_{max}は中央値（範囲）
						90 mg 皮下	2,719 (666)	0.75 (0.49–1.57)	6,736 (1230)	6,734 (1221)	2.00 (0.57)	230 (42.3)	31.4 (7.45)	注：T_{max}は中央値（範囲）
HGT-FIR-065（米国）	皮下投与用イカチバント酢酸塩 ロット：205174/1	PK（単回及び反復投与），安全性，忍容性	非盲検	21/21 (11/10)	健康被験者（31.1 歳：19–43）	30 mg 皮下，6 時間間隔で 3 回投与	957 (342)	0.75 (0.50–1.00)	2,073 (584)	2,001 (568)	1.16 (0.19)	259 (69.3)	30.6 (10.2) V_z/F (L): 26.0 (8.72)	注：パラメータは初回投与後の値 T_{max} は中央値（範囲）
HGT-FIR-086（米国，ドイツ，イスラエル，ｓペイン，アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，カナダ，コロンビア，ハンガリー，イタリア）	皮下投与用イカチバント酢酸塩 ロット：206326/1, 206326/3, 206326/4, 206326/5, 206326/6, 206326/7, 206326/8, 206326/9	PK, 安全性, 有効性	非対照，非盲検，単群	32/32*	HAE 小児被験者（12.3 歳：3–17）	0.4 mg/kg 皮下 思春期前（急性発作発現）	659 (158)	0.42 (0.13)	1,243 (244)	1,289 (325)	0.80 (0.04)	CL/F (L/h): 10.8 (4.63)	V_z/F (L): 12.5 (5.28)	
						0.4 mg/kg 皮下 思春期/思春期後（急性発作発現）	805 (125)	0.55 (0.19)	1,710 (569)	1,573 (372)	1.34 (0.96)	CL/F (L/h): 13.1 (3.42)	V_z/F (L): 23.5 (13.9)	
						0.4 mg/kg 皮下 思春期/思春期後 （急性発作未発現）	761 (133)	0.57 (0.17)	1,416 (229)	1,398 (225)	0.90 (0.10)	CL/F (L/h): 19.3 (4.84)	V_z/F (L): 25.4 (8.87)	

試験番号（国）	製剤 ロット	試験の目的	試験デザイン	登録時/完了時の被験者数（男/女）	被験者（平均年齢：範囲）	投与量/投与方法	PK パラメータ（平均± SD）							
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	V_{ss}/F (L)	その他
SHP-FIR-101（米国）	皮下投与用イカチバント酢酸塩 ロット：209534/01	PK（単回投与），安全性，忍容性	非盲検，単群	12/12 (6/6)	日本人健康被験者（30.7 歳：23–45）	30 mg 皮下	1,190 (261)	0.67 (0.20)	2,320 (403)	2,320 (402)	1.77 (0.36)	CL/F (L/h): 13.2 (1.89)	V_z/F (L): 33.3L (6.8)	
SHP-FIR-301（日本）[c]	皮下投与用イカチバント酢酸塩 ロット：210332/01	有効性，PK（単回投与），安全性	非対照，非盲検，単群	8/8 (3/5)	日本人 HAE 被験者（45.5 歳：28–78）	30 mg 皮下	405 (194)	1.79 (0.51)	-	AUC_{0-6}: 1,506 (509)	α =1.14 (0.23) β=2.86 (0.17)	CL/F (L/h): 17.5 (4.37)	V/F (L) 31.4 (12.1)	

略語：SD＝標準偏差，PK=薬物動態，QTc=補正 QT 間隔， HAE＝遺伝性血管性浮腫，$AUC_{0-\infty}$＝0 時間から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積，AUC_{0-t}＝0 時間から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_{0-6} =0 時間から 6 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積，CL/F＝見かけのクリアランス，C_{max}＝最高血漿中濃度，T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間， $t_{1/2}$＝消失半減期， 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

a. 投与 1 日目の最初の投与のデータを示す

b. この試験には静脈内及び皮下投与の両方が含まれる。本表には皮下投与の結果のみ表示。

c. SHP-FIR-301 試験で得られた PK パラメータは，スパースサンプリング及びポピュレーション PK モデリングを元にしている。

* すべての被験者は投与 8 日目までの評価を終了。青年期での反復投与試験は継続中

表 2.7.2-11　　イカチバント静注製剤及び皮下製剤を用いて行われた臨床薬理試験及び M1 の PK パラメータの要約

試験番号	投与経路/投与量/投与方法	PK パラメータ（平均）（SD）				
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
JE049-1001[a]	静脈内 0.005 mg/kg/4 時間点滴	5.68	4.19	-	29.6	2.04
	静脈内 0.01 mg/kg/4 時間点滴	14.83	4.27	-	98.8	5.37
	静脈内 0.025 mg/kg/4 時間点滴	18.21	4.39	-	111.66	3.20
	静脈内 0.05 mg/kg/4 時間点滴	58.83	4.21	-	334.65	3.68
	静脈内 0.4 mg/kg/4 時間点滴	386.26	4.42	-	2,351.3	2.69
	静脈内 0.8 mg/kg/4 時間点滴	683.6	4.13	-	3,691.7	2.71
	静脈内 0.8 mg/kg/1 時間点滴	1,292.1	1.56	-	6,755.7	3.09
	静脈内 1.6 mg/kg/1 時間点滴	1,434.9	1.49	-	6,775.6	-
	静脈内 3.2 mg/kg/1 時間点滴	1,754.5	1.46	-	8,412.8	-
JE049-2001B	静脈内 0.15 mg/kg/日，3 日間/持続点滴 肝硬変患者 [c]	35.18 (7.67)	30.83 (18.23)	-	2,058.9 (434.91)	3.36 (1.59)
	静脈内 0.15 mg/kg/日，3 日間/持続点滴 健康被験者	36.25 (14.10)	54.33 (21.59)	-	2,031.2 (751.91)	-
HGT-FIR-061[b]	皮下 30 mg	301 (54.3)	2.01	1,708 (298)	1,700 (296)	2.70 (0.28)
	皮下 90 mg	862 (143)	2.01	4,988 (811)	4,957 (801)	2.75 (0.19)

試験番号	投与経路/投与量/投与方法	PK パラメータ（平均）（SD）				
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
HGT-FIR-065[b]	皮下 30 mg 6 時間ごと 3 回投与－初回投与後	293 (55.6)	2.00	1,928 (376)	1,206 (180)	3.53 (1.11)
	皮下 30 mg 6 時間ごと 3 回投与－2 回目投与後	363 (53.2)	1.26	NA	1,502 (224)	3.19 (0.88)
	皮下 30 mg 6 時間ごと 3 回投与－3 回目投与後	350 (60.7)	1.51	NA	1,499 (274)	3.31 (0.75)
HGT-FIR-086	皮下 0.4 mg/kg 単回投与 思春期前（急性発作を発現した被験者）	158 (62.4)	2.05 (0.86)	NC	605 (249)	NC
	皮下 0.4 mg/kg 単回投与 思春期/思春期後（急性発作を発現した被験者）	218 (28.2)	1.70 (0.51)	1,052 (493)	869 (180)	2.18 (0.79)
	皮下 0.4 mg/kg 単回投与 思春期/思春期後（急性発作を発現していない被験者）	237 (26.9)	1.80 (0.42)	1,323 (NC)	922 (91)	2.91 (NC)
SHP-FIR-101	皮下 30 mg 単回投与	340 (67.7)	1.92 (0.29)	1,750 (308)	1,740 (307)	3.69 (0.58)

略語：SD＝標準偏差，NA = 該当せず，NC = 算出せず，$AUC_{0-\infty}$＝0 時間から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積，AUC_{0-t}＝0 時間から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，C_{max}＝最高血漿中濃度，T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間，$t_{1/2}$＝消失半減期

a. 幾何平均値を示す。

b. T_{max} の中央値を示す。

c. PK 結果はパネル A で外れ値を示した被験者 1 例のデータを除外（2.7.2.2.4.9 項参照）。

表 2.7.2-12　　イカチバント静注製剤及び皮下製剤を用いて行われた臨床薬理試験及び M2 の PK パラメータの要約

試験番号	投与経路/投与量/投与方法	PK パラメータ（平均）（±SD）				
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
JE049-1001[a]	静脈内 0.005 mg/kg/4 時間点滴	5.33	4.42	-	39.13	3.45
	静脈内 0.01 mg/kg/4 時間点滴	11.83	4.67	-	95.30	4.45
	静脈内 0.025 mg/kg/4 時間点滴	24.71	4.73	-	158.92	3.02
	静脈内 0.05 mg/kg/4 時間点滴	62.66	4.32	-	393.01	4.02
	静脈内 0.4 mg/kg/4 時間点滴	414.26	4.48	-	2703	2.82
	静脈内 0.8 mg/kg/4 時間点滴	770.24	4.41	-	4,614.7	2.76
	静脈内 0.8 mg/kg/1 時間点滴	1,474.2	1.56	-	7,946.6	3.43
	静脈内 1.6 mg/kg/1 時間点滴	1579.9	1.70	-	8,179.8	-
	静脈内 3.2 mg/kg/1 時間点滴	1952.7	1.71	-	1,1416	-
JE049-1101	静脈内 0.4 mg/kg/60 min	423.22 (131.34)	0.59 (0.44)	1,974.23 (442.83)	1,891.99 (444.80)	2.40 (0.32)
	静脈内 0.4 mg/kg/30 min	434.50 (151.38)	0.97 (0.69)	2,147.22 (730.75)	2,064.80 (727.23)	2.37 (0.25)
	静脈内 0.4 mg/kg/15 min	434.06 (181.02)	1.19 (0.37)	2,040.09 (731.68)	1,952.63 (723.38)	2.44 (0.26)

試験番号	投与経路/投与量/投与方法	PK パラメータ（平均）（±SD）				
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
JE049-1102	静脈内 0.4 mg/kg/30 min	476.41 (114.84)	1.60 (0.57)	2,268.12 (598.45)	2,147.98 (550.39)	2.624 (0.43)
	皮下 0.4 mg/kg，20 mg/mL	362.17 (86.75)	2.29 (0.54)	2,288.64 (706.57)	2,130.24 (628.03)	2.66 (0.57)
	皮下 0.4 mg/kg，10 mg/mL	386.56 (113.14)	2.29 (0.78)	2,191.69 (629.54)	2,039.65 (580.67)	2.82 (0.70)
JE049-2101[b]	静脈内 0.4 mg/kg/2h	572.5 (8.4)	2.50 (0.58)	3,814.2 (602.1)	2,271.8 (618.7)	3.56 (0.68)
	静脈内 0.4 mg/kg/0.5h	587.0 (154.2)	1.75 (0.50)	4,843.1 (2,718.8)	2,032.3 (572.3)	4.13 (1.90)
	静脈内 0.8 mg/kg/0.5h	804.7 (174.8)	1.50 (0.00)	5,172.3 (2,498.6)	2,642.5 (604.4)	3.63 (1.86)
	皮下 30 mg	479.8 (107.7)	2.00 (0.82)	2,454.4 (209.1)	1,936.3 (377.4)	2.78 (0.30)
	皮下 45 mg	716.0 (160.6)	2.00 (0.00)	4,562.7 (NC)	2,696.7 (1131.9)	2.21 (NC)

試験番号	投与経路/投与量/投与方法	PK パラメータ（平均）（±SD）				
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
JE049-2001B	静脈内 0.15 mg/kg/日，3 日間/持続点滴 肝硬変患者 [c]	48.32 (13.32)	41.25 (22.98)	-	2,982.2 (672.2)	3.21 (0.83)
	静脈内 0.15 mg/kg/日，3 日間/持続点滴 健康被験者	46.96 (24.09)	60.33 (22.47)	-	2,628.3 (1293.1)	-
JE049-2002A[b,d]	静脈内 0.15 mg/kg/日，5 日間/持続点滴	99.90 (58.34)	120.0	2,648.6 (1600.6)	AUC_{0-last} : 2,287.4 (1389.5)	-
	静脈内 0.3 mg/kg/日，5 日間/持続点滴	410.9 (613.52)	96.0	14,610.6 (17199.1)	AUC_{0-last} : 10,616.0 (13781.5)	-
	静脈内 0.6 mg/kg/日，5 日間/持続点滴	511.0 (675.70)	120.0	44,583.5 (77349.1)	AUC_{0-last} : 18,926.9 (27323.2)	-
	静脈内 1.2 mg/kg/日，5 日間/持続点滴	744.0 (434.51)	96.0	35,436.6 (36583.1)	AUC_{0-last} : 26,425.8 (18747.9)	-
HGT-FIR-061[b]	皮下 30 mg	317 (55.1)	2.02	1,906 (332)	1,891 (327)	3.04 (0.25)
	皮下 90 mg	869 (141)	2.32	5,448 (859)	5,399 (845)	3.00 (0.23)

試験番号	投与経路/投与量/投与方法	PK パラメータ（平均）（±SD）				
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
HGT-FIR-065[b]	皮下 30 mg 6 時間ごと 3 回投与-初回投与後	309 (57.6)	2.00	2,115 (533)	1,290 (208)	3.63 (1.20)
	皮下 30 mg 6 時間ごと 3 回投与-2 回目投与後	381 (61.2)	1.51	NA	1,628 (251)	3.47 (1.20)
	皮下 30 mg 6 時間ごと 3 回投与-3 回目投与後	366 (64.2)	1.51	NA	1,604 (303)	3.67 (0.80)
HGT-FIR-086	皮下 0.4 mg/kg 単回投与	259 (65.8)	2.08 (1.01)	1,150 (375)	1,021 (270)	2.37 (0.60)
SHP-FIR-101	皮下 30 mg 単回投与	365 (74.8)	1.92 (0.29)	1,960 (346)	1,950 (345)	4.11 (1.01)

略語：SD＝標準偏差，NA = 該当せず，NC = 算出せず，$AUC_{0-\infty}$＝0 時間から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積，AUC_{0-t}＝0 時間から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-last}＝0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積，C_{max}＝最高血漿中濃度，T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間，$t_{1/2}$＝消失半減期

a. 幾何平均値を示す。

b. T_{max} の中央値を示す。.

c. PK 結果はパネル A で外れ値を示した被験者 1 例のデータを除外 （2.7.2.2.4.9 項参照）。

d. JE049-2002 試験の対象は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）。5 日間持続点滴後の投与 6 日目の結果。

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

2.7.3　臨床的有効性

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 …… 6
略語及び用語の定義一覧 …… 7
2.7.3 臨床的有効性 …… 11
2.7.3.1 背景及び外観 …… 11
2.7.3.1.1 緒言及び疾患の背景 …… 11
2.7.3.1.1.1 有効性を検討した試験の概要 …… 11
2.7.3.1.2 臨床的有効性を検討した比較対照試験の概要 …… 13
2.7.3.1.2.1 試験デザイン …… 13
2.7.3.1.2.2 無作為化 …… 15
2.7.3.1.2.3 盲検化 …… 16
2.7.3.1.2.4 用法及び用量 …… 16
2.7.3.1.2.5 対照薬の選択 …… 16
2.7.3.1.2.6 被験者集団の選択 …… 17
2.7.3.1.2.7 有効性評価項目 …… 17
2.7.3.1.2.8 試験期間 …… 23
2.7.3.1.2.9 事前に規定された試験結果の解析計画 …… 24
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 …… 26
2.7.3.2.1 第 III 相比較対照試験 …… 26
2.7.3.2.1.1 有効性を検討した主な試験－HGT-FIR-054 試験 …… 26
2.7.3.2.1.2 有効性を検討したその他の試験－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験 …… 32
2.7.3.2.2 その他の第 III 相臨床試験 …… 36
2.7.3.2.2.1 JE049-3101 試験 …… 36
2.7.3.2.2.2 HGT-FIR-086 試験 …… 38
2.7.3.2.2.3 SHP-FIR-301 試験 …… 40
2.7.3.2.3 第 II 相臨床試験 …… 43
2.7.3.2.3.1 JE049-2101 試験 …… 43
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 …… 44
2.7.3.3.1 試験対象集団 …… 44
2.7.3.3.1.1 疾患特性及び前治療 …… 44
2.7.3.3.1.2 選択/除外基準 …… 44
2.7.3.3.1.3 患者背景 …… 45

2.7.3.3.1.4 被験者の内訳 …… 54
2.7.3.3.2 全試験の有効性の結果の比較 …… 61
2.7.3.3.2.1 症状緩和までの時間…… 62
2.7.3.3.2.2 複合 VAS スコアの治験薬投与前からの経時的変化量 …… 67
2.7.3.3.2.3 ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR） …… 70
2.7.3.3.2.4 個々の症状の VAS スコアの治験薬投与前からの変化量…… 72
2.7.3.3.2.5 最初の症状改善までの時間（TISI） …… 75
2.7.3.3.2.6 救済治療薬の使用…… 78
2.7.3.3.2.7 有効性の結果－喉頭浮腫の発作…… 79
2.7.3.3.2.8 JE049-3101 試験の有効性の結果－自己投与試験 …… 84
2.7.3.3.2.9 SHP-FIR-301 試験における有効性の結果－日本人 HAE 患者を対象とした試験…… 87
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 …… 89
2.7.3.3.3.1 年齢，性別，人種及び体重…… 89
2.7.3.3.3.2 疾患の重症度 …… 91
2.7.3.3.3.3 治験薬－人口統計学的特性の相互作用…… 91
2.7.3.3.3.4 合併症 …… 92
2.7.3.3.3.5 併用薬 …… 92
2.7.3.3.3.6 前治療に基づく部分集団…… 93
2.7.3.3.3.7 アルコール摂取及び喫煙…… 93
2.7.3.3.3.8 高齢者を対象とした解析…… 93
2.7.3.3.3.9 小児 HAE 患者を対象とした解析 …… 94
2.7.3.3.3.10 部分集団における解析に関する結論 …… 94
2.7.3.4 推奨用法-用量に関する臨床情報の解析…… 94
2.7.3.4.1 用量に関する臨床情報の結論 …… 97
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性…… 98
2.7.3.5.1 反復投与 …… 98
2.7.3.6 付録 …… 106

表一覧

表 2.7.3-1　イカチバントの有効性評価試験の一覧（皮下投与） …… 12
表 2.7.3-2　イカチバント投与の対象となった投与期別の発作の種類－第 III 相比較対照試験…… 14
表 2.7.3-3　第 III 相比較対照試験 3 試験の副次評価項目 …… 20
表 2.7.3-4　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 …… 23
表 2.7.3-5　イカチバントの有効性評価項目の要約－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 28
表 2.7.3-6　イカチバントの有効性評価項目の要約－HGT-FIR-054 試験：喉頭浮腫の集団…… 31
表 2.7.3-7　JE049-3101 試験のデータセット …… 37
表 2.7.3-8　投与群別の人口統計学的特性及びベースライン特性– HGT-FIR-054 試験：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 46
表 2.7.3-9　人口統計学的特性－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験：喉頭浮腫以外の ITT 集団…… 49
表 2.7.3-10 HAE の病歴：過去 6 カ月間の発作回数－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験 ：喉頭浮腫以外の ITT 集団…… 51
表 2.7.3-11 人口統計学的特性及びベースライン特性－第 3 相比較対照試験：喉頭浮腫の集団 …… 53
表 2.7.3-12 人口統計学的特性及びベースライン特性 – JE049-3101 試験…… 53
表 2.7.3-13 投与群別の被験者の内訳－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団…… 55
表 2.7.3-14 投与群別の評価完了例－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団…… 56
表 2.7.3-15 試験中止の主な理由－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験（二重盲検期）：安全性解析集団及び初回発作として喉頭浮腫の発作を発現した被験者…… 58
表 2.7.3-16 試験中止の主な理由－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験（非盲検継続投与期）：非盲検継続投与期でイカチバントを投与した被験者 …… 59
表 2.7.3-17 被験者の内訳－喉頭浮腫の集団 …… 60
表 2.7.3-18 被験者コホート別の被験者の内訳の要約－JE049-3101 試験 ：治療集団（自己投与） …… 61

表 2.7.3-19 症状緩和までの時間（TOSR）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 63
表 2.7.3-20 主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 65
表 2.7.3-21 主要な 1 症状の症状緩和までの時間 （TOSR-P）－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 66
表 2.7.3-22 ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 70
表 2.7.3-23 ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験（二重盲検期期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団…… 72
表 2.7.3-24 最初の症状改善までの時間（TISI）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 75
表 2.7.3-25 最初の症状改善までの時間（TISI）－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 77
表 2.7.3-26 症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）－HGT-FIR-054 試験：喉頭浮腫の集団 …… 80
表 2.7.3-27 ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）－HGT-FIR-054 試験:：喉頭浮腫の集団 …… 81
表 2.7.3-28 被験者コホート別の症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）－JE049-3101 試験：治療集団（自己投与） …… 85
表 2.7.3-29 症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P ）－SHP-FIR-301 試験：治療集団…… 87
表 2.7.3-30 年齢，性別又は体重別の症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）－第 III 相比較対照試験 3 試験の併合解析：喉頭浮腫以外の ITT 集団…… 90
表 2.7.3-31 発作部位又は重症度別の症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）－第 III 相比較対照試験 3 試験の併合解析：喉頭浮腫以外の ITT 集団…… 91
表 2.7.3-32 地理的地域別の症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）－第 III 相比較対照試験 3 試験の併合解析：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 92
表 2.7.3-33 アンドロゲン又は抗線溶薬の使用有無別の症状緩和までの時間 （TOSR 及び TOSR-P）－第 III 相比較対照試験 3 試験の併合解析：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 93
表 2.7.3-34 症状緩和までの時間（TOSR）－第 III 相比較対照試験 3 試験：治療集団… 99
表 2.7.3-35 症状緩和までの時間（TOSR）－HGT-FIR-054 試験：治療集団……100
表 2.7.3-36 主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）－第 III 相比較対照試験 3 試験：治療集団 ……101

表 2.7.3-37 主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）－HGT-FIR-054 試験：治療集団 ……102
表 2.7.3-38 ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）－第 III 相比較対照試験 3 試験：治療集団 ……103

図一覧

図 2.7.3-1　第 III 相比較対照試験のデザイン－二重盲検期 …… 15
図 2.7.3-2　症状緩和までの時間（TOSR）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 63
図 2.7.3-3　主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 64
図 2.7.3-4　イカチバント群及びプラセボ群における治験薬投与後 12 時間の VAS-3 の平均値の推移－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 68
図 2.7.3-5　投与 2 時間後の累積分布関数－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団…… 69
図 2.7.3-6　ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 71
図 2.7.3-7　投与群別及び各評価時点の平均 VAS スコア（皮膚の腫脹）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 73
図 2.7.3-8　投与群別及び各評価時点の平均 VAS スコア（皮膚の疼痛）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 73
図 2.7.3-9　投与群別及び各評価時点の平均 VAS スコア（腹痛）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団 …… 74
図 2.7.3-10 各評価時点における各症状の平均 VAS スコア（嚥下困難）－HGT-FIR-054 試験：喉頭浮腫の集団 …… 82
図 2.7.3-11 各評価時点における各症状の平均 VAS スコア（声の変化）－HGT-FIR-054 試験：喉頭浮腫の集団 …… 82
図 2.7.3-12 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 …… 88
図 2.7.3-13 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 …… 89

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
AUC	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
C1-INH	C1 エステラーゼインヒビター
CI	信頼区間
CSR	治験総括報告書
EC_{50}	50%効果濃度
EC_{85}	85%効果濃度
E_{max}	最大効果
FDA	米国食品医薬品局
FLACC	Face, Legs, Activity, Cry, Consolability（小児を対象とした痛みの評価尺度）
FPS-R	Faces Pain Scale（小児を対象とした痛みの評価尺度）
HAE	遺伝性血管性浮腫
ISE	Integrated Summary of Efficacy
ISE SAP	Statistical Analysis Plan for the Integrated Summary of Efficacy
ITT	intent-to-treat
LOCF	欠測値を直前の評価又は測定値で補完
MCSD	臨床的に意味のある最小変化量
PK	薬物動態
PRO	患者報告アウトカム
SAP	統計解析計画書
SD	標準偏差

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。
治療集団	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。
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，及び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-ISS-13	喉頭浮腫の発作に対する治験担当医師の評価に基づく 13 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），腹部圧痛，嘔吐，下痢，嚥下困難，声の変化，呼吸困難，喘鳴及び窒息
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
NL-ISS-8	喉頭浮腫以外の発作に対する治験担当医師の評価に基づく 8 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），腹部圧痛，嘔吐及び下痢
NL-SSS-8	喉頭浮腫以外の発作に対する被験者の評価に基づく 8 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，嘔吐及び下痢

用語	定義
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。
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。

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び外観

2.7.3.1.1 緒言及び疾患の背景

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. 2000）。

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 エステラーゼインヒビター（C1-INH）濃縮製剤であるベリナート P®である。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管が必要とされるため，常に簡単に投与が受けられるわけではない。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作用の弱いアンドロゲン（ダナゾール）が用いられることもある。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。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。ダナゾールは 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）。

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。

2.7.3.1.1.1 有効性を検討した試験の概要

「臨床的有効性」（以下、「本概要」）には，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に関する臨床データを示す。

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 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1　　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

本概要には，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を評価した主要な第 III 相比較対照試験（HGT-FIR-054）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。HAE の急性発作治療における皮下投与の有効性を示す十分なエビデンスとして，これらの第 III 相比較対照試験から得られた結果を提供することが目的である。

本概要に示したイカチバントの有効性に関する主要な結果は個々の試験結果に基づくものである。また，第 III 相比較対照試験 3 試験における有効性を適切に比較するために，HGT-FIR-054 試験で事前に規定され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。再解析後の有効性の結果を表 2.7.3-41 に示す。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も実施した。特に，個々の試験における喉頭浮腫発作の症例数は少数であったが，データを集積することで喉頭浮腫発作を発現した被験者の解析が可能になった。

第 III 相比較対照試験 3 試験の各試験にはいずれも非盲検継続投与期が設定されており，反復投与の検討を行った。これらのデータについても示す。

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。成人 HAE 患者を対象とした第 III 相比較対照試験 3 試験では，医療従事者が治験薬を皮下投与したが，JE049-3101 試験では被験者が自己投与を行った際の安全性及び利便性を評価した（2.7.3.2.2.1 項）。HGT-FIR-086 試験では，小児 HAE 患者を対象にイカチバント皮下投与の有効性，安全性及び薬物動態（PK）を検討した（2.7.3.2.2.2 項）。JE049-2101 試験では，成人 HAE 患者を対象に，イカチバントの異なる投与量を静脈内又は皮下投与により比較した（2.7.3.2.3.1 項）。

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（2.7.3.2.2.3 項）。

有効性評価試験の概要を表 2.7.3-39 に示す。

2.7.3.1.2　臨床的有効性を検討した比較対照試験の概要

2.7.3.1.2.1　　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。喉頭浮腫の発作は生命を脅かす可能性があるため，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に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。

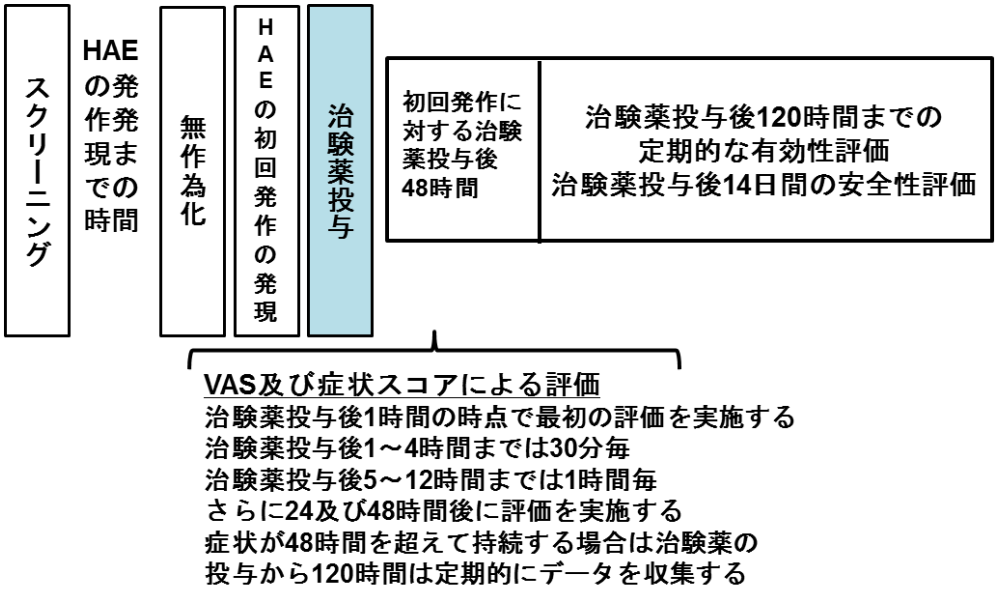
第 III 相比較対照試験においてイカチバント投与の対象となった発作の種類の概要を投与期別に表 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-2　　イカチバント投与の対象となった投与期別の発作の種類－第 III 相比較対照試験

投与期 盲検/非盲検	JE049-2102 試験 イカチバント vs トラネキサム酸	JE049-2103 試験 イカチバント vs プラセボ	HGT-FIR-054 試験 イカチバント vs プラセボ
二重盲検期 盲検	中等度から極めて重度の皮膚及び腹部の初回発作	中等度から極めて重度の皮膚及び腹部の初回発作	改訂 1 前：中等度から極めて重度の皮膚及び腹部の初回発作 改訂 1 後：中等度から極めて重度の皮膚及び腹部の初回発作，及び軽度から中等度の喉頭浮腫の初回発作
二重盲検期 非盲検	喉頭浮腫の初回発作	喉頭浮腫の初回発作	改訂 1 前：すべての喉頭浮腫の初回発作 改訂 1 後：重度の喉頭浮腫の初回発作
非盲検継続投与期	変更前：二重盲検期に参加した被験者に発現した 2 回目以降の発作 変更後：二重盲検期に参加した被験者に発現した 2 回目以降の発作，及び二重盲検期の組入れ期間終了後に発現した初回及び 2 回目以降の発作	変更前：二重盲検期に参加した被験者に発現した 2 回目以降の発作 変更後：二重盲検期に被験者に発現した 2 回目以降の発作．及び二重盲検期の組入れ期間終了後に発現した初回及び 2 回目以降の発作	二重盲検期に参加した被験者に発現した 2 回目以降の発作

HGT-FIR-054 試験，JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の二重盲検期のデザインの概略図を図 2.7.3-1 に示す。HAE 患者を特定し，適格性を確認するためスクリーニングを実施した。試験への参加に同意した適格性基準を満たす被験者に，HAE 発作が発現した際に来院するよう指導した。発作時，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試験に組入れ，イカチバント群（30 mg 単回皮下投与）又は対照薬群のいずれかに無作為に割付けた。喉頭浮腫の初回発作を発現した被験者には，3 試験すべてにおいて非盲検下でイカチバント 30 mg を皮下投与した。HGT-FIR-054 試験では，治験実施計画書の改訂 1 により軽度又は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，試験デザインを変更した。

図 2.7.3-1　　第 III 相比較対照試験のデザイン－二重盲検期



試験の選択基準は第 III 相比較対照試験 3 試験で類似していた。被験者は HAE の I 型又は II 型の確定診断を受けた 18 歳以上の男性又は女性とした（2.7.3.1.2.6 項）。

治験薬投与前の評価を完了した後，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は，当該発作の重症度が中等度に達した時点から 6 時間以内に治験薬を投与した。また，HGT-FIR-054 試験の治験実施計画書の改訂 1 の後に，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には，当該発作の重症度が軽度に達した時点から 6 時間以内に治験薬を投与した。更に，HGT-FIR-054 試験では，当該発作が規定された重症度に達した時点から 6 時間以内かつ発作の発現から 12 時間以内に治験薬を投与した。なお，過去にイカチバントによる治療歴を有する被験者は HGT-FIR-054 試験への被験者登録から除外した。

被験者及び治験担当医師は，治験薬の投与から 48 時間までの間，ビジュアルアナログスケール（VAS）スコア及び症状スコア評価を用いて発作症状を評価した（2.7.3.1.2.7 項）。症状が持続した場合は，事前に規定した間隔で最大 120 時間まで症状の評価を継続した。安全性の観点から，治験薬の投与から最大 14 日間又は新たな HAE の発作発現までのいずれか早い時点まで追跡調査した。

2.7.3.1.2.2　　無作為化

第 III 相比較対照試験 3 試験では，腹部及び/又は皮膚の発作を発現した被験者をイカチバント群又は対照薬群に 1：1 の比率で無作為に割付けた。浮腫の部位別（皮膚又は腹部）に層別割付けした。HGT-FIR-054 試験では，浮腫の部位別に加えて C1-INH 製剤の前治療の有無に基づく層別化も行った。

治験実施計画書の改訂 1 以降に HGT-FIR-054 試験に組入れられた被験者を除いて，喉頭浮腫の発作を発現した被験者は無作為化せず，非盲検下でイカチバントを投与した。HGT-FIR-054 試験では，治験実施計画書の改訂 1 後，重症度が軽度から中等度の喉頭浮腫の発作を発現した被験者をイカチバント群又は対照薬群に無作為に割付けた。

2.7.3.1.2.3 盲検化

第 III 相比較対照試験はすべて二重盲検試験であった。JE049-2103 試験及び HGT-FIR-054 試験はプラセボ対照試験であり，JE049-2102 試験は対照薬としてトラネキサム酸を用いた。

プラセボ対照試験では，識別不能なイカチバント皮下注射用溶液及びプラセボ皮下注射溶液を用いた。なお，プラセボは，治験薬（皮下注射用溶液）と対応させるために．滅菌済等張化酢酸塩緩衝液（pH 5.5 ± 0.3）として製剤化された。

JE049-2102 試験は二重盲検，ダブルダミー試験であった。トラネキサム酸は，メチル・セルロース及びステアリン酸マグネシウムを用いてカプセル化したトラネキサム酸 500 mg を含有する硬カプセル剤として提供した。トラネキサム酸に対応するプラセボは，同一の添加剤（メチル・セルロース及びステアリン酸マグネシウム）を用いた識別不能な硬カプセル剤であった。JE049-2102 試験では，識別不能なイカチバント皮下注射用溶液及びプラセボ皮下注射溶液，識別不能なトラネキサム酸カプセル剤及びプラセボカプセル剤を用いた。

2.7.3.1.2.4 用法及び用量

すべての第 III 相比較対照試験のイカチバント群では，イカチバント 30 mg を含有する 3 mL の皮下注射用溶液を単回投与した。

JE049-2102 試験，JE049-2103 試験及び HGT-FIR-054 試験の二重盲検期には，医療従事者が被験者の腹部にイカチバント又は対照薬を単回皮下投与した。追加投与の予定はなかった。

非盲検継続投与期には，イカチバント 30 mg を単回皮下投与した。症状が悪化した場合又は被験者及び治験担当医師の意見に基づき，更に治療を必要とする重度の症状が持続していると判断された場合には，当該発作に対する最初の投与から 48 時間以内に 6 時間以上の間隔で最大 2 回まで追加投与が可能であった。最初の投与から 48 時間を超えて症状が悪化した場合は，その発作を新規の発作とみなした。イカチバントは 4 週間で 8 回まで皮下投与できた。

2.7.3.1.2.5 対照薬の選択

JE049-2103 試験及び HGT-FIR-054 試験はプラセボ対照試験であった。JE049-2102 試験は対照薬としてトラネキサム酸を用いた。JE049-2102 試験の対照薬であるトラネキサム酸は，繊維素溶解における重要な因子である，プラスミノーゲンのプラスミンへの活性化を強力に阻害する作用

を有する。繊維素溶解は接触因子活性化経路の一部であり，HAE の病態形成に不可欠である。そのため，トラネキサム酸は HAE の発作の予防及び急性発作治療の両方に用いられていることから対照薬として選択した。

2.7.3.1.2.6 被験者集団の選択

HAE の 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 欠損に基づき確定）を受けた 18 歳以上の男性又は女性被験者を対象とした。HAE の III 型については，病態生理学的に明らかにされていないため，第 III 相臨床試験への参加は I 型又は II 型と診断された被験者に限定した。

2.7.3.1.2.7 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項目の妥当性」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の結果を用いて特定した。

VAS スコアについて，以下に説明する。

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 スコアの対象として，以下の発作症状を選択した。

喉頭浮腫以外の発作：

- 皮膚の腫脹
- 皮膚の疼痛
- 腹痛

喉頭浮腫の発作：

- 皮膚の腫脹
- 皮膚の疼痛
- 腹痛
- 嚥下困難
- 声の変化

症状スコアについて，以下に説明する。

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，治験担当医師及び被験者が重症度の尺度を用いてスコア化した。

症状スコアの対象として，以下の症状を選択した：

喉頭浮腫以外の発作：

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，嘔吐及び下痢の 8 症状（NL-SSS-8）。

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，嘔吐及び下痢の 8 症状（NL-ISS-8）。

喉頭浮腫の発作：

被験者：喉頭浮腫以外の発作の症状に，嚥下困難，声の変化を加えた 10 症状（L-SSS-10）。

治験担当医師：喉頭浮腫以外の発作の症状に，嚥下困難，声の変化，呼吸困難，喘鳴，窒息を加えた 13 症状（L-ISS-13）。

症状スコアの重症度は以下の 5 段階の尺度を用いた。

0：症状なし
1：軽度（日常生活の制限なし～軽度の日常生活の制限あり）
2：中等度（中等度の日常生活の制限あり）
3：重度（重度の日常生活の制限あり）
4：極めて重度（極めて重度の日常生活の制限あり）

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。

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以下に示す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。

X = 治験薬投与前の VAS スコア，Y = 治験薬投与後の VAS スコアとした場合，

$X \geq 30$ mm の場合，$Y = 6/7\ X - 16$ の直線より下のスコア

この基準は，治験薬投与前の VAS が 100 mm の場合は投与後 31 mm 以上の低下，投与前の VAS が 30 mm の場合は投与後 21 mm 以上の低下に相当した。主要な 1 症状の治験薬投与前の VAS スコアが 30 mm 未満の場合，主要な 1 症状の緩和は治験薬投与前のスコアから 68%の低下と定義した。

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。

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。

HGT-FIR-054 試験をデザインする際に米国食品医薬局（FDA）と協議した結果、この試験の主要評価項目として VAS-3 に基づく症状緩和までの時間（TOSR）を設定した。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に，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（表 2.7.3-41）。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。

また，HGT-FIR-054 試験では，喉頭浮腫の発作を，皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛，嚥下困難，及び声の変化の 5 症状の複合 VAS スコア（VAS-5）に基づき評価した。VAS-5 はこれら 5 症状の VAS スコアの平均値として算出した。

本評価項目によって，腹部，皮膚及び喉頭浮腫の発作で被験者に発現する様々な症状の評価が可能になった。

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）。本概要では，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。

その他の副次評価項目

第 III 相比較対照試験では，HAE の急性発作に対するイカチバントの有効性を評価するために，上記以外にも多数の評価項目を選択した。

第 III 相比較対照試験のすべての副次評価項目を，本項で詳細に述べられていない評価項目も含めて表 2.7.3-3 に示し，本項に記載された副次評価項目の再解析結果は表 2.7.3-41 に示す。

表 2.7.3-3　　第 III 相比較対照試験 3 試験の副次評価項目

副次評価項目	JE049-2103 試験	JE049-2102 試験	HGT-FIR-054 試験
複合 VAS スコア：症状緩和までの時間，治験薬投与前から治験薬投与 2，4 及び 8 時間後までの変化量等	NA	NA	X
個々の症状の VAS スコア：症状緩和までの時間，治験薬投与前から治験薬投与 2，4 及び 8 時間後までの変化量等	NA	NA	X
ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）［VAS］	X	X	X
最初の症状改善までの時間（TISI）［被験者の評価］	X	X	X
最初の症状改善までの時間（TISI）［治験担当医師の評価］	X	X	X
発作の発現率及び救済治療薬の使用	X	X	X
治験薬投与 4 時間後の奏効率	X	X	NA
主要な 1 症状以外の個々の症状の VAS スコア：治験薬投与から症状緩和までの時間	X	X	NA
複合症状スコア：症状緩和までの時間，治験薬投与前から治験薬投与 2，4 及び 8 時間後までの変化量，AUC［被験者の評価］	NA	NA	X
複合症状スコア：症状緩和までの時間，治験薬投与前から治験薬投与 2，4 及び 8 時間後までの変化量，AUC［治験担当医師の評価］	NA	NA	X
個々の症状スコア：治験薬投与前から治験薬投与 2，4 及び 8 時間後までの変化量，AUC［被験者の評価］	X	X	X
個々の症状スコア：治験薬投与前から治験薬投与 2，4 及び 8 時間後までの変化量，AUC［治験担当医師の評価］	X	X	X
喉頭浮腫の症状スコア：（喉頭浮腫の発作）の治験薬投与前から症状スコアの低下が得られるまでの時間［被験者の評価］	NA	NA	X

副次評価項目	JE049-2103 試験	JE049-2102 試験	HGT-FIR-054 試験
喉頭浮腫の症状スコア：（喉頭浮腫の発作）の治験薬投与前から症状スコアの低下が得られるまでの時間［治験担当医師の評価］	NA	NA	X
包括的評価：治験薬投与 2，4 及び 8 時間後［治験担当医師の評価］	X	X	X
臨床症状の包括的改善度：治験薬投与 4 時間及び 8 時間後［治験担当医師の評価］	X	X	X
症状の軽快（最初の改善）までの時間［被験者の評価］	X	X	NA
視覚的症状の軽快（最初の改善）までの時間［治験担当医師の評価］	X	X	NA
全体的な症状改善までの時間［治験担当医師の評価］	X	X	NA
被験者の満足度	X	X	NA
治療に対する持続的効果	X	X	X

略語：VAS = ビジュアルアナログスケール，NA = 該当なし

患者報告アウトカムに基づく評価項目の妥当性

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。

特に，すべての種類の発作（皮膚，腹部及び喉頭）及びこれらの発作に関連する症状について評価した。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の結果により，第 III 相比較対照試験及び自己投与試験で用いた日誌の項目及び内容の妥当性が裏付けられた。当初，評価項目は臨床専門家の意見を基に設定していたが，製造販売承認後の患者調査において，大部分の重要な症状は第 III 相比較対照試験及び自己投与試験で用いた主要評価項目及び主な副次評価項目に反映されていることが示された。

HAE 患者の認知度調査の結果，全体として，大部分の患者が日誌を理解し，関連する症状が日誌に含まれていることがわかった。また，主要評価項目に含まれる症状は患者にとって最も重要な症状（いずれの発作についても，第一に疼痛，続いて皮膚の発作に関しては皮膚の腫脹が生じる）を反映していると考えられた。患者が挙げた他の症状は副次評価項目に含まれていた。以上より，主要評価項目及び副次評価項目の項目及び内容の臨床的妥当性が確認された。

症例数が十分である場合は，腹痛，皮膚の疼痛，皮膚の腫脹の VAS スコア及び VAS-3 並びに NL-SSS-8 の test-retest 信頼性の検証結果は，判定基準を上回るものであった。また，JE049-2102 試験，JE049-2103 試験及び HGT-FIR-054 試験データの盲検下での併合解析により，日誌の項目及び内容が発作症状の変化を検出するために妥当であることが検証された。

また，JE049-2103 試験及び JE049-2102 試験でレスポンダーの定義とした 20 mm 以上の変化は，VAS を用いた他の疾患領域の評価でもレスポンダーの定義として採用されている値である。JE049-2103 試験及び JE049-2102 試験のデータを元に，臨床的に意味のある VAS スコアの最小変化量（MCSD）の解析（JE049-4102）を行った。その結果，HAE におけるレスポンダーの定義としては MCSD が 9 mm から 16 mm で十分であることが示された。一方，HGT-FIR-054 試験では，レスポンダーを VAS-3 の 50%以上の低下と定義した。これは，レスポンダーの定義の解析（HGT-FIR-RE002）で 30%から 40%のスコア低下が最も妥当であると示されたことによって裏付けられた。したがって，第 III 相臨床試験では，レスポンダーの定義の解析で示された割合よりも更に厳しいレスポンダーの定義を主要評価項目に用いた。

FDA の PRO ガイダンスで示された通り，多数の異なる手法を用いて，VAS スコア及び複合 VAS スコアの臨床的に意味のある MCSD を推定した（JE049-5128，JE049-5129，HGT-FIR-RE002）。

この PRO ガイダンスでは，複合的 VAS スコアの構成要素は，患者にとっていずれも同様に重要で，同程度に生じる可能性があり，治療効果も類似していることが述べられている。患者調査の結果から，皮膚の発作が発現しているときは皮膚の疼痛及び腫脹が主な症状であるが，腹部の発作が発現しているときは腹痛が最も重要な症状であることがわかった。また，これらの 3 症状は HAE の専門医にとっても極めて重要であると考えられた。そのため，HAE の発作症状の全体的な評価では，腹部及び皮膚の発作を評価する上で VAS-3 は主要評価項目として臨床的に意味があり，喉頭浮腫の発作の評価で用いられる VAS-5 にも同じことが言える。HAE 患者において皮膚及び腹部の発作は，必ずしも同時ではないが，同程度に発現する可能性があり，それぞれの症状における治療効果が同程度であることを考えれば，複合的な評価項目に皮膚及び腹部の発作の両方を含めることが重要であると考えられた。また，主要な 1 症状の VAS（JE049-2103 試験及び JE049-2102 試験の主要評価項目，HGT-FIR-054 試験の主な副次評価項目）を解析したところ，主要な 1 症状の VAS の結果も VAS-3 及び NL-SSS-8 の結果と一致していることが示された。HGT-FIR-054 試験において喉頭浮腫の発作の評価に用いた VAS-5 及び L-SSS-10 についても同様の結果であった。これは，複合 VAS スコアである VAS-3 を主要評価項目として用いることが適切であることを裏付けるものであった。

JE049-2103 試験，JE049-2102 試験及び HGT-FIR-054 試験から得られたデータについて累積分布関数を用いて解析した結果，プラセボ群又はトラネキサム酸群と比べてイカチバント群で症状緩和がより多く認められた。この結果はすべての評価時点で一貫して観察され，プラセボ又はトラネキサム酸よりもイカチバントの有効性が優れていることを裏付けるものであった。

以上のように，各症状の VAS スコア及び複合 VAS スコアの妥当性及び反応性，並びに HAE を対象とした試験における VAS の使用が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，VAS に基づく評価において適切に厳しく設定されていることが示された。更に，副次評価項目についても信頼性，妥当性及び患者との関連性が示された。

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 スコアに基づく有効性の主要評価項目及び副次評価項目の一覧を表 2.7.3-4 に示す。また，各評価項目の結果の詳細を以下に示す項に示す。

表 2.7.3-4　　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

被験者を対象に個別に検証していないものの，自己投与試験（JE049-3101）における PRO 評価は第 III 相比較対照試験で用いた日誌と同一又は極めて類似していたため，日誌に対する被験者の理解度は同程度であると考えられた。被験者との面談で得た情報から，HAE に関連する症状が自己投与試験で用いた日誌に含まれていることが確認できたため，自己投与試験で用いた日誌は HAE の発作を評価する上で妥当であったと考えることができた。

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書の一覧表を表 2.7.3-40 に示す。試験結果の報告書の要約（HGT-FIR-RE003）には，すべての PRO に関して現在 FDA が重要な要素として要請する，項目及び内容の妥当性，臨床的妥当性，反応性，信頼性（test-retest の信頼性）及び臨床試験結果の解釈が含まれる。

2.7.3.1.2.8　　試験期間

JE049-2102 試験は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで実施され，治験総括報告書（CSR）の最終版（JE049-2102D）は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に完成した。JE049-2103 試験は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで実施され，CSR の最終版（JE049-2103D）は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に完成した。HGT-FIR-054 試験は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ）から [redacted] 年 [redacted] 月

[redacted]日（最後の被験者の最終来院）まで実施され，CSR の最終版（HGT-FIR-054）は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に完成した。

2.7.3.1.2.9 事前に規定された試験結果の解析計画

第 III 相比較対照試験 3 試験（JE049-2102，JE049-2103 及び HGT-FIR-054）の各統計解析計画書（SAP）は，各試験において投与群を非盲検化する前に作成した。本概要に示された主要なデータは，これらの試験の各 SAP に記載された解析に基づくデータである。これら 3 試験の解析対象集団を以下に示す。

解析対象集団

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。2.7.3.1.2.7 項に示す主要評価項目，主な副次評価項目及びその他の副次評価項目の解析結果はこれらの対象集団別に示す。

喉頭浮腫以外の ITT（intent-to-treat）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。

統計解析方法：有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目に関するデータの解析

症状緩和までの時間は，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 回の連続した測定時点のすべてで複合 VAS スコア又は 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が認められた最初の時点と定義した（2.7.3.1.2.7 項）。

各症状の VAS スコアの欠測値は ISE SAP の 6.5.3 項で定められたとおり補完した。各治験実施計画書で規定された評価時点のうちこれらの VAS スコアのすべてが得られていない時点は，解析から除外した（3 回連続の評価とみなされない）。症状緩和の開始の記録がない被験者は，当該被験者の最後の VAS 評価時点で打ち切りとした。

症状緩和までの時間等を Kaplan-Meier 法を用いて示した。症状緩和までの時間等の中央値及び対応する符号検定に基づく両側 95%信頼区間（CI），並びに打ち切られた被験者数と症状緩和が得られた被験者数及びその割合を喉頭浮腫以外の ITT 集団については投与群別，治療集団についてはイカチバントを投与した発作別に要約した。Kaplan-Meier 法を用いたプロット図及び解析対象となった各被験者の一覧及び詳細を提供する。

有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目について，症状緩和までの時間における投与群間差を以下の仮説を用いて検証した：

$$帰無仮説\ H_0 : \lambda_{イカチバント} / \lambda_{対照薬} = 1$$
$$対立仮説\ H_1 : \lambda_{イカチバント} / \lambda_{対照薬} \neq 1$$

ここでは，$\lambda_{イカチバント}$はイカチバント投与におけるハザード比，$\lambda_{対照薬}$は対照薬（治験実施計画書に従いプラセボ又はトラネキサム酸）投与におけるハザード比を指す。

両側有意水準を 5%とし Peto-Peto Wilcoxon 検定を用いて，喉頭浮腫以外の ITT 集団について帰無仮説を検定した。Peto-Peto Wilcoxon 検定を選択した理由は，本解析ではより早期の症状緩和を重視しているためである。

再解析・併合解析

再解析・併合解析に関する SAP は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に完成した（Statistical Analysis Plan for the Integrated Summary of Efficacy［ISE SAP］，5.3.5.3 項）。

有効性の解析結果は，個々の試験の解析と同様に，以下の 3 つの解析対象集団に分けて要約した。すべての評価項目は，喉頭浮腫以外の ITT 集団を解析対象集団として解析を行った。喉頭浮腫の集団及び治療集団は，第 III 相比較対照試験 3 試験で選択された同じ評価項目のみについて再解析及び併合解析を行った。喉頭浮腫以外の ITT 集団における，すべての有効性評価項目の再解析結果は表 2.7.3-41 に示す。

- 喉頭浮腫以外の ITT 集団
- 喉頭浮腫の集団
- 治療集団

有効性の再解析結果は，第 III 相比較対照試験 3 試験の試験別，投与群別に示す。また，3 試験から集積したデータの併合解析結果は投与群別に示す。

有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目に関するデータの併合解析の統計的手法は個々の試験と同様に，症状緩和までの時間等を Kaplan-Meier 法を用いて示した。症状緩和までの時間等の中央値及び対応する符号検定に基づく両側 95% CI，並びに打ち切られた被験者数と症状緩和が得られた被験者数及びその割合を喉頭浮腫以外の ITT 集団については投与群別，治療集団についてはイカチバントを投与した発作別，喉頭浮腫の集団については治験実施計画書別に要約する。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

すべての有効性評価試験の要約を表 2.7.3-39 に示す。

2.7.3.2.1 第 III 相比較対照試験

2.7.3.2.1.1 有効性を検討した主な試験－HGT-FIR-054 試験

概要

本試験は，I 型又は II 型の成人 HAE 患者を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同，第 III 相臨床試験であった。本試験は，二重盲検期及び非盲検継続投与期の 2 期から構成された。

- 二重盲検期は，初回発作として中等度から極めて重度の皮膚及び/又は腹部の急性発作を発現した 88 例の被験者にイカチバント 30 mg 又はプラセボのいずれかを盲検下で単回皮下投与した。なお，治験実施計画書の改訂 1 に従い，初回発作として軽度から中等度の喉頭浮腫発作を発現した 5 例の被験者にもイカチバント 30 mg 又はプラセボのいずれかを盲検下で単回皮下投与した。初回発作として重度の喉頭浮腫の急性発作を発現した 5 例の被験者には非盲検下でイカチバントを単回皮下投与した。
- 非盲検継続投与期は，二重盲検期に治験薬の投与を受けた後 2 回目以降の発作を発現し，イカチバントによる非盲検治療の適格性基準を満たす被験者を対象とした。

本試験の主な目的は，中等度から極めて重度の皮膚及び/又は腹部の急性発作に対するイカチバントの有効性を，複合 VAS スコアに基づく症状緩和までの時間（TOSR）においてプラセボと比較することであった。

副次目的は以下のとおりであった：

- 中等度から極めて重度の皮膚及び/又は腹部の急性発作に対するイカチバントの有効性を，VAS スコアに基づく主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）を指標として，プラセボと比較する。

- 中等度から極めて重度の皮膚及び/又は腹部の急性発作，及び軽度から中等度の喉頭浮腫の発作（無作為割付された）に対するイカチバントの有効性を，複合 VAS スコアに基づく TOSR においてプラセボと比較する。
- 中等度から極めて重度の皮膚及び/又は腹部の急性発作に対するイカチバントの有効性を，被験者及び治験担当医師による症状スコアに基づく包括的的評価においてプラセボと比較する。
- 中等度から極めて重度の皮膚及び/又は腹部の急性発作に対するイカチバントの有効性を，VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）においてプラセボと比較する。
- イカチバントの安全性及び忍容性をプラセボと比較する。
- 喉頭浮腫の発作を発現した被験者におけるイカチバントの有効性及び安全性を評価する。

有効性の結果及び結論

HGT-FIR-054 試験において，イカチバントの 30 mg 皮下投与は，HAE の急性発作治療に関する複数の評価項目で臨床的に意味のある統計学的に有意な有効性を一貫して示した。

喉頭浮腫以外（皮膚及び腹部）の ITT 集団の解析では，主要評価項目及び主な副次評価項目において，イカチバント群とプラセボ群で臨床的に意味のある統計学的に有意な群間差が認められ，イカチバントの有効性が優れていることが示された。この有効性は，感度分析，救済治療薬を使用した被験者の打ち切り，層別因子（浮腫の部位，C1-INH 製剤による前治療の有無）による比較，部分集団（発作部位，性別，体重区分）の解析及びその他の副次評価項目における結果によって裏付けられた。有効性の結果を表 2.7.3-5 に示し，要約を以下に示す（詳細は HGT-FIR-054 CSR 参照）。

- 複合 VAS スコアに基づく TOSR の中央値は，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）で有意に短かった（$p < 0.001$）。
- VAS スコアに基づく TOSR-P の中央値は，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（$p < 0.001$）。
- 複合 VAS スコアに基づく累積分布関数を用いた解析の結果，イカチバント群では投与後 2 時間以内に 88%の被験者で症状緩和が得られたのに対し，プラセボ群では少なくとも半数の被験者で発作の悪化が継続した。
- VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失までの時間の中央値は，プラセボ群（36.0 時間）と比較してイカチバント群（8.0 時間）で有意に短かった（$p = 0.012$）。
- イカチバント群はプラセボ群と比較して，被験者及び治験担当医師の報告に基づく最初の症状改善がより早期に得られた。

- 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。プラセボ群で症状緩和が得られる前に最初の救済治療薬を使用するまでの時間の中央値は 21.3 時間であった（p = 0.006）。

表 2.7.3-5　イカチバントの有効性評価項目の要約－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団

	イカチバント N = 43	プラセボ N = 45	p 値
VAS スコアの評価に基づく評価項目			
症状緩和までの時間（TOSR）の中央値[a]（時間）	2.0	19.8	< 0.001[h]
主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）の中央値[b]（時間）	1.5	18.5	< 0.001[h]
個々の症状の VAS スコアの評価に基づく症状緩和までの時間の中央値[c]（時間）：			
皮膚の腫脹	3.0	22.3	< 0.001[h]
皮膚の疼痛	2.0	8.0	0.013[h]
腹痛	1.8	3.5	0.007[h]
複合 VAS スコア（VAS-3）の平均変化量			
治験薬投与 1 時間後	–11.07	–4.6	0.003[i]
2 時間後	–19.74	–7.49	< 0.001[i]
8 時間後	–33.25	–12.42	< 0.001[i]
12 時間後	–31.53	–2.48	0.041[i]
ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）の中央値[d]（時間）	8.0	36.0	0.012[h]
症状スコアの評価に基づく評価項目			
複合症状スコアに基づく症状緩和までの時間の中央値[e]（時間）［被験者］	2.0	8.0	< 0.001[h]
複合症状スコアの評価に基づく症状緩和までの時間の中央値[e]（時間）［治験担当医師］	1.6	---	< 0.001[h]
治験薬投与 2 時間後の複合症状スコアの平均変化量［被験者］	–0.53	–0.22	< 0.001[i]
治験薬投与 2 時間後の複合症状スコアの平均変化量［治験担当医師］	–0.44	–0.19	< 0.001[i]
その他の評価項目			
最初の症状改善までの時間（TISI）の中央値[f]（時間）［被験者］	0.8	3.5	< 0.001[h]
最初の症状改善までの時間（TISI）の中央値[f]（時間）［治験担当医師］	0.8	3.4	< 0.001[h]
症状緩和が発現する前に救済治療薬を使用した被験者数	0	16	< 0.001[j]

	イカチバント N = 43	プラセボ N = 45	p 値
症状緩和が発現する前に最初の救済治療薬を使用するまでの時間の中央値	-	21.3	0.006 [h]
治験薬投与 2 時間後の包括的評価 [g]［治験担当医師］			
N	35	37	0.003 [j]
0　症状なし - n (%)	5 (14.3)	12 (32.4)	
1　軽度 - n (%)	19 (54.3)	5 (13.5)	
2　中等度 - n (%)	9 (25.7)	14 (37.8)	
3　重度 - n (%)	2 (5.7)	5 (13.5)	
4　極めて重度 - n (%)	0	1 (2.7)	
治験薬投与 4 時間後の臨床症状の包括的改善度［被験者］			< 0.001 [j]
N	43	45	
1　著明改善 - n (%)	11 (25.6)	2 (4.4)	
2　改善 - n (%)	21 (48.8)	9 (20.0)	
3　軽度改善 - n (%)	9 (20.9)	13 (28.9)	
4　変化なし - n (%)	2 (4.7)	6 (13.3)	
5　軽度悪化 - n (%)	0	8 (17.8)	
6　悪化 - n (%)	0	4 (8.9)	
7　著明悪化 - n (%)	0	3 (6.7)	
治験薬投与 4 時間後の臨床症状の包括的改善度［治験担当医師］			< 0.001 [j]
N	43	43	
1　著明改善 - n (%)	15 (34.9)	4 (9.3)	
2　改善 - n (%)	16 (37.2)	4 (9.3)	
3　軽度改善 - n (%)	10 (23.3)	15 (34.9)	
4　変化なし - n (%)	2 (4.7)	7 (16.3)	
5　軽度悪化 - n (%)	0	7 (16.3)	
6　悪化 - n (%)	0	3 (7.0)	
7　著明悪化 - n (%)	0	3 (7.0)	

略語：ITT=intent-to-treat, VAS = ビジュアルアナログスケール

a. 症状緩和は，3 症状（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛）の複合 VAS スコアが治験薬投与前から 50%以上低下した状態と定義し，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。

b. Peto-Peto Wilcoxon 検定

c. 主要な 1 症状の症状緩和は，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。

d. 症状緩和とは，個々の症状の VAS スコアが治験薬投与前から 50%以上低下した状態と定義した。

e. Wilcoxon の順位和検定

f. ほぼ完全な症状消失とは，すべての VAS スコアが 10 mm 未満になった状態と定義し，治験薬投与からほぼ完全な症状消失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 TACSR とした。

g. 複合症状スコアに基づく症状緩和とは，8 症状の複合症状スコアが治験薬投与前から 50%以上低下した状態と定義した。8 症状の複合症状スコアは，被験者評価（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛，悪心，紅斑，皮膚刺激，嘔吐及び下痢）及び治験担当医師評価（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛，悪心，紅斑，腹部圧痛，嘔吐及び下痢）を用いた。

h. 最初の症状改善とは，被験者または治験担当医師が症状が改善し始めたと感じられた日時とした。

i. Fisher の直接法

j. 皮膚症状のデータ

出典：HGT-FIR-054 CSR；表 10.2.1.1.1，表 10.2.5.1，表 10.2.2.1.1，表 10.2.3.1，表 10.2.4.1，表 10.2.6.1，表 10.2.12.1，表 10.2.17.1，表 10.2.10.1，表 10.2.15.1，表 10.2.20.1，表 10.2.22.1，表 10.2.21.1，表 10.2.23.1 及び表 10.2.24.1

治療集団のうち，イカチバントを投与した 5 回目までの発作を対象に実施した解析で，複合 VAS スコアに基づく TOSR 及び VAS スコアに基づく TOSR-P において有効性が示され，複数回の HAE 発作に対して反復投与した場合においても一貫した有効性が示された。

- イカチバントを投与した 5 回目までの発作において，TOSR の中央値は 1.9 時間から 2.1 時間の範囲であり，TOSR-P の中央値は 1.5 時間から 2.0 時間の範囲であった。

非盲検継続投与期（発作 1 回につき最大 3 回までイカチバント投与が可能）では，82 例の被験者の計 435 件の発作に対してイカチバントを投与した。このうち，2 回の投与を必要とした発作は 19 件（4.4%），3 回の投与を必要とした発作は 1 件（0.2%）であった。

喉頭浮腫の治療集団においても，イカチバントは臨床的に意味のある症状緩和を早期にもたらした。有効性の試験結果を表 2.7.3-6 に示し，要約を以下に示す。

- 喉頭浮腫の初回発作に対するイカチバントの有効性は，喉頭浮腫以外の初回発作に対する有効性と類似しており，複合 VAS スコアに基づく TOSR 及び 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。
- VAS スコアに基づく TASCR で示したとおり，イカチバント投与により喉頭浮腫の発作は 6.0 時間（中央値）以内に寛解した。
- イカチバント投与により，被験者及び治験担当医師の報告に基づく最初の症状改善が早期に得られた（それぞれ，0.7 時間，0.8 時間）。

表 2.7.3-6　　イカチバントの有効性評価項目の要約－HGT-FIR-054 試験：喉頭浮腫の治療集団

	イカチバント **N = 27**
VAS スコアの評価に基づく評価項目	
症状緩和までの時間（TOSR）の中央値[a]（時間）	2.0
主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）の中央値[b]（時間）	2.0
治験薬投与 2 時間後の複合 VAS スコアの平均変化量	–16.33
ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）の中央値[c]（時間）	6.0
症状スコアの評価に基づく評価項目	
複合症状スコアに基づく症状緩和までの時間の中央値[d]（時間）［被験者］	3.1
複合症状スコアに基づく症状緩和までの時間の中央値[e]（時間）［治験担当医師］	2.0
治験薬投与 2 時間後の複合症状スコアの平均変化量［被験者］	–0.32
治験薬投与 2 時間後の複合症状スコアの平均変化量［治験担当医師］	–0.31
その他の評価項目	
最初の症状改善までの時間（TISI）の中央値[f]（時間）［被験者］	0.7
最初の症状改善までの時間（TISI）の中央値[f]（時間）［治験担当医師］	0.8
治験薬投与 4 時間後の臨床症状の包括的改善度［被験者］	
N	25
1　著明改善 - n (%)	9 (36.0)
2　改善 - n (%)	12 (48.0)
3　軽度改善 - n (%)	2 (8.0)
4　変化なし - n (%)	0
5　軽度悪化 - n (%)	1 (4.0)
6　悪化 - n (%)	1 (4.0)
7　著明悪化 - n (%)	0
治験薬投与 4 時間後の臨床症状の包括的改善度［治験担当医師］	
N	26
1　著明改善 - n (%)	12 (46.2)
2　改善 - n (%)	10 (38.5)
3　軽度改善 - n (%)	2 (7.7)
4　変化なし - n (%)	0
5　軽度悪化 - n (%)	2 (7.7)
6　悪化 - n (%)	0
7　著明悪化 - n (%)	0

略語：VAS = ビジュアルアナログスケール

a. 症状緩和は，5 症状（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛，嚥下困難，声の変化）の複合 VAS スコアが治験薬投与前から 50%以上低下した状態と定義し，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。

b. 主要な 1 症状の症状緩和は，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。

c. ほぼ完全な症状消失とは，すべての VAS スコアが 10 mm 未満になった状態と定義し，治験薬投与からほぼ完全な症状消失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 TACSR とした。
d. 被験者の評価による複合症状スコアに基づく症状緩和とは，10 症状（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛，悪心，紅斑，皮膚刺激，嘔吐，下痢，嚥下障害，声の変化）の複合症状スコアが治験薬投与前から 50%以上低下した状態と定義した。
e. 治験担当医師の評価による複合症状スコアに基づく症状緩和とは，13 症状（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛，悪心，紅斑，腹部圧痛，嘔吐，下痢，嚥下障害，声の変化，呼吸困難，喘鳴，窒息）の複合症状スコアが治験薬投与前から 50%以上低下した状態と定義した
f. 最初の症状改善とは，被験者または治験担当医師が症状が改善し始めたと感じられた日時とした。

出典：HGT-FIR-054 CSR；表 10.2.1.6，表 10.2.2.6，表 10.2.3.3，表 10.2.4.3，表 10.2.6.3，表 10.2.10.3，表 10.2.12.3，表 10.2.15.3，表 10.2.17.3，表 10.2.21.3 及び表 10.2.22.3

2.7.3.2.1.2 有効性を検討したその他の試験－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験

JE049-2102 試験

概要

本試験は，I 型又は II 型の HAE 患者を対象とした無作為化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較，多施設共同，第 III 相臨床試験であった。本試験は以下の 3 期から構成された：

- 二重盲検期では，初回発作として中等度から極めて重度の皮膚及び/又は腹部の急性発作を発現した 74 例の被験者にイカチバント（30 mg の皮下製剤）又はトラネキサム酸（500 mg の経口製剤）のいずれかを盲検下で投与した。初回発作として喉頭浮腫の急性発作を発現した 3 例には非盲検下でイカチバント 30 mg を単回皮下投与した。
- 非盲検継続投与期は，二重盲検期に治験薬の投与を受けた後 2 回目以降の発作を発現した被験者を対象とした。
- 変更後の非盲検継続投与期は，二重盲検期に参加した後 2 回目以降の発作を発現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治験薬投与の対象となる発作を発現せず二重盲検期に参加できなかった被験者がその後治験薬投与の対象となる発作を発現した場合対象とした。

本試験の目的は以下のとおりであった：

- VAS スコアに基づく TOSR-P におけるイカチバントの有効性を経口製剤のトラネキサム酸と比較する。
- VAS スコアに基づく TACSR，包括的評価及び症状スコア等に対するイカチバントの有効性をトラネキサム酸と比較する。
- 皮膚及び/又は腹部の発作を発現した被験者におけるイカチバント皮下投与の安全性及び忍容性を経口製剤のトラネキサム酸と比較する。

有効性の結果及び結論

JE049-2102 試験において，イカチバントの 30 mg 皮下投与は，HAE の皮膚，腹部及び喉頭の急性発作に対する有効性を示した。

喉頭浮腫以外（皮膚及び腹部）の ITT 集団の解析では，主要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）において，投与前 VAS スコアから事前に規定された低下に基づき，イカチバント群とトラネキサム酸群で臨床的に意味のある統計学的に有意な群間差が認められ，イカチバントの有効性が優れていることが示された。また，被験者及び治験担当医師の評価に基づく各種評価項目を含む多数の副次評価項目においても，二重盲検期と非盲検継続投与期を通して有効性が一貫して認められた。有効性に性別又は体重による影響はみられなかった。有効性の結果の要約を以下に示す（詳細は JE049-2102 CSR 参照）。

- VAS スコアに基づく 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，臨床的に意味のある統計学的に有意な群間差が認められた（$p < 0.001$）。
- 発作の種類別に解析した場合も，症状緩和までの時間の中央値において臨床的に意味のある統計学的に有意な群間差が認められた。症状緩和までの時間の中央値は，皮膚の発作では，イカチバント群 2.5 時間，トラネキサム酸群 18.2 時間（$p < 0.001$）であり，腹部の発作では，イカチバント群 1.6 時間，トラネキサム酸群 3.5 時間（$p = 0.026$）であった。
- 主要な 1 症状の症状緩和が得られる前又は発作の発現から治験薬投与開始までの間に使用された救済治療薬が与える影響に統計学的に有意な結果はみられなかった。
- イカチバント群では治験薬投与後 12 時間以内に救済治療薬を使用した被験者はいなかったのに対し，トラネキサム酸群では 5 例が救済治療薬を使用した。治験薬投与後 48 時間以内では，イカチバント群で救済治療薬を使用した被験者は 6 例であったのに対し，トラネキサム酸群では 10 例が救済治療薬を使用した。
- VAS スコアに基づく TACSR の中央値は，イカチバント群 10.0 時間，トラネキサム酸群 51.0 時間であり，統計学的に有意な群間差が認められた（$p < 0.001$）。発作の種類別に解析した場合，皮膚の発作では，イカチバント群 10.1 時間，トラネキサム酸群 61.9 時間（$p < 0.001$）であり，腹部の発作ではイカチバント剤群 5.3 時間、トラネキサム酸群 12.0 時間（$p = 0.123$）であった。
- 被験者の評価による症状の軽快（最初の改善）までの時間の中央値は，イカチバント群 0.8 時間，トラネキサム酸群 7.9 時間（$p < 0.001$）であった。

喉頭浮腫の集団においてもイカチバントは臨床的に意味のある症状改善を早期にもたらした。

- 被験者の評価による症状の軽快（最初の改善）までの時間の中央値は，二重盲検期では 1.0 時間であった。治験担当医師は二重盲検期のすべての被験者について「視覚的症状の軽快（最初の改善）」及び「全体的な症状改善」を認めた。「視覚的症状のの軽快（最初の改善）」及び「全体的な症状改善」までの時間の中央値はいずれも 0.7 時間であった。

非盲検継続投与期に認められた結果は，反復投与後も有効性が持続することを裏付けるものであった。

- 非盲検継続投与期の結果は，二重盲検期の結果と非常に類似しており，TOSR-P の中央値は，2.0 時間から 2.5 時間の範囲であった（10 例以上のデータのある 5 回目までの発作を対象）における。この結果は反復投与した場合もイカチバントの有効性が持続することを示すものであった。

JE049-2103 試験

概要

本試験は，I 型又は II 型の HAE 患者を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同，第 III 相臨床試験であった。本試験は 3 期から構成された：

- 二重盲検期では，初回発作として中等度から極めて重度の皮膚及び/又は腹部の急性発作を発現した 50 例の被験者にイカチバント 30 mg 又はプラセボのいずれかを盲検下で単回皮下投与した。初回発作として喉頭浮腫を発現した 8 例の被験者には非盲検下でイカチバント 30 mg を皮下投与した。
- 非盲検継続投与期は，二重盲検期で治験薬の投与を受けた後 2 回目以降の発作を発現した被験者を対象とした。
- 変更後の非盲検継続投与期は，二重盲検期に参加した後 2 回目以降の発作を発現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かった被験者がその後基準を満たす発作を発現した場合対象とした。

本試験の目的は以下のとおりであった：

- VAS スコアに基づく TOSR-P におけるイカチバントの有効性をプラセボと比較する。
- VAS スコアに基づく TACSR，包括的評価及び症状スコア等に対するイカチバントの治療効果ををプラセボと比較する。
- イカチバントの安全性及び忍容性をプラセボと比較し，非盲検継続投与期における反復皮下投与を評価する。

有効性の結果及び結論

JE049-2103 試験の結果は，HGT-FIR-054 試験及び JE049-2102 試験の結果と一致していた。主要評価項目については，統計学的に有意ではないが数値的には類似したベネフィットを示した。また，被験者及び治験担当医師の評価に基づく各種評価項目においても，二重盲検期と非盲検継続投与期を通して有効性が一貫して認められた。本試験で得られた全般的なエビデンスは，HAE 患者の皮膚，腹部及び喉頭浮腫の発作治療におけるイカチバントの臨床的有効性を裏付けるものである。有効性の結果の要約を以下に示す（詳細は JE049-2103 CSR 参照）。

- VAS スコアに基づく 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 時間であった。この結果は，イカチバントの有効性を示す意味のある臨床効果を示していたが，統計学的に有意ではなかった（p = 0.142）。
- 発作の種類別に解析した場合も，症状緩和までの時間の中央値において臨床的に意味のある群間差がみられた。症状緩和までの時間の中央値は，腹部の発作では，イカチバント群 2.0 時間，プラセボ群 3.0 時間（p = 0.159），皮膚の発作では，イカチバント群 3.4 時間，プラセボ群 10 時間（p = 0.221）であり，皮膚の発作と比較して腹部の発作で短かった。
- 主要な 1 症状の症状緩和が得られる前又は発作の発現から治験薬投与開始までの間に使用された救済治療薬が与える影響に統計学的に有意な結果はみられなかった。
- イカチバント群では治験薬投与後 12 時間以内に 3 例（11.1%）の被験者が救済治療薬を使用したのに対し，プラセボ群では 13 例（44.8%）が救済治療薬を使用した。
- VAS スコアに基づく TACSR の中央値は，イカチバント群 8.5 時間，プラセボ群 19.4 時間であった（p = 0.079）。発作の種類別に解析した場合，皮膚の発作では，イカチバント群 24.8 時間，プラセボ群 44.6 時間（p = 0.252）であり，腹部の発作では，イカチバント群 2.5 時間，プラセボ群 12.1 時間（p = 0.066）であった。
- 被験者の評価による症状の軽快（最初の改善）までの時間の中央値は，イカチバント群 0.8 時間，プラセボ群 16.9 時間（p < 0.001）であった。

喉頭浮腫の集団においてもイカチバントは臨床的に意味のある症状改善を早期にもたらした。

- 被験者の評価による症状の軽快（最初の改善）までの時間の中央値は，二重盲検期では 0.6 時間であった。治験担当医師は二重盲検期のほとんどの被験者（87.5%）について「視覚的症状の軽快（最初の改善）」及び「全体的な症状改善」を認めた。「視覚的症状の軽快（最初の改善）」及び「全体的な症状改善」までの時間の中央値はそれぞれ 1.0 時間及び 0.8 時間であった。

非盲検継続投与期に認められた結果は，反復投与後も有効性が持続することを裏付けるものであった。

- 非盲検継続投与期の結果は，二重盲検期の結果と非常に類似しており，TOSR-P の中央値は，1.0 時間から 2.0 時間の範囲であった（10 例以上のデータを有する 5 回目までの発作を対象）。この結果は反復投与した場合も有効性が持続することを示すものであった。

2.7.3.2.2 その他の第 III 相臨床試験

2.7.3.2.2.1 JE049-3101 試験

概要

本試験は，単一用量のイカチバントを用いた多施設共同，非盲検，第 IIIb 相臨床試験であり，I 型又は II 型の HAE の確定診断を受けている被験者を対象とし，過去に臨床試験でイカチバントの投与を受けたことがある被験者，市販製品である Firazyr®をこれまでに使用したことがある被験者，及びイカチバントの使用経験がない被験者が含まれた。

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。

試験期間全体としては，a）既治療被験者（登録時にイカチバントによる治療歴がある被験者）の場合はトレーニングが問題なく終了した後，又は，b）未治療被験者（登録時にイカチバントによる治療歴がない被験者）の場合はトレーニングが問題なく終了し，医療従事者によるイカチバント投与後に治験実施医療機関での追跡調査が終了した後に，治験薬を含有するシリンジ 1 本が被験者に提供された。被験者は自宅又は治験実施医療機関以外の被験者にとって利便性の良い場所で，医療従事者の監督下にない状況で，治療の対象となる 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。なお，被験者は，喉頭浮腫の症状又は顔面や頸部の皮膚の腫脹を発現した場合には，自己投与後速やかに治験実施医療機関を来院することとし，来院が難しい場合は，最寄りの救急医療施設で緊急治療を依頼することができた。また，発現している HAE の症状が持続する又は悪化する，あるいは新たな HAE 症状が出現した場合にも，追加投与を受けるために治験実施医療機関に来院することとした。

本試験は以下の 2 期から構成された：

- 初回治療期：未治療被験者の HAE の急性発作に対し医療従事者がイカチバントを 1 回皮下投与する。
- 自己投与期：既治療被験者，及び医療従事者によるイカチバント投与を受けた未治療被験者が，HAE の急性発作に対してイカチバントを単回自己投与する。

本試験の目的は以下のとおりであった：

- 主要目的：HAE の急性発作に対するイカチバント自己投与（皮下）の臨床的安全性の検討。
- 副次目的：HAE の急性発作に対するイカチバント自己投与（皮下）の局所忍容性，利便性及び臨床的有効性の評価。

本試験では，合計 151 例の被験者が登録され，トレーニングを受けた。このうち 47 例は本試験期間中にイカチバント投与の対象となる HAE の急性発作を発現せず，急性発作を発現し少なくとも 1 回イカチバントを投与した被験者は 104 例であった。このうち，25 例は未治療被験者，79 例は既治療被験者であった。未治療被験者 25 例のうち 22 例は治験実施計画書に従い初回治療期に医療従事者がイカチバントを 1 回皮下投与した。この 22 例のうち 17 例は自己投与期に自己投与を行い，5 例は期間中に自己投与を行わなかった。未治療被験者 25 例の残りの 3 例は初回治療期に医療従事者の監督下で自己投与を行い，そのうち 2 例は自己投与期にも自己投与を行った。初回治療期に医療従事者の監督下で自己投与を行った際の 3 例のデータは治療集団（自己投与）に含めず，自己投与期に自己投与を行った計 19 例が治療集団（自己投与）に含まれた。既治療被験者 79 例のうち 1 例は自己投与期に医療従事者が投与し，78 例は自己投与期に自己投与を行った。最終的に，自己投与期に医療従事者の監督下にない状態で自己投与を行った既治療被験者 78 例及び未治療被験者 19 例の計 97 例が治療集団（自己投与）に含まれた。本試験で解析したデータセットを表 2.7.3-7 に要約する。

表 2.7.3-7　　JE049-3101 試験のデータセット

カテゴリー	症例		
	合計	治療期	
		初回治療期	自己投与期
未治療被験者	25		
医療従事者がイカチバントを投与した後，自己投与を行った被験者	17	17	17
医療従事者がイカチバントを投与した後，自己投与を行わなかった被験者	5	5	0
イカチバントの自己投与のみを行った被験者	3[a]	0	2
既治療被験者	79		
イカチバントの自己投与を行った被験者	78	0	78
医療従事者がイカチバントを投与した被験者	1[b]		0
症例の合計	104	22	97

a. 未治療被験者のうち 3 例は，初回治療期に医療従事者 の監視下でイカチバントを自己投与した。このうち 2 例はその後の自己投与期に自己投与を行った。

b. 既治療被験者のうち 1 例は，自己投与期に治験実施医療機関の職員でない 医療従事者 がイカチバントを投与した。

出典：CSR JE049-3101C；表 7-1 及び 一覧表 12.2.5.1

有効性の結果及び結論

イカチバントの自己投与により，被験者が治療の対象であると判断した 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。有効性の結果の要約を以下に示す。

- 自己投与による VAS-3 に基づく TOSR の中央値は 3.8 時間（95%CI：2.0, 4.0）であり，95.6%の被験者で症状緩和が得られた。
  - 既治療被験者における，VAS-3 に基づく TOSR の中央値は 2.1 時間（95%CI：2.0, 4.0）であった。
  - 未治療被験者における，VAS-3 に基づく TOSR の中央値は 4.0 時間（95%CI：3.0, 6.2）であった。
- 自己投与による VAS スコアに基づく TOSR-P の中央値は 2.0 時間（95%CI：2.0, 2.0）であり，97.7%の被験者で症状緩和が得られた。
  - 既治療被験者における，VAS スコアに基づく TOSR-P の中央値は 2.0 時間（95%CI：1.8, 2.0）であった。
  - 未治療被験者における，VAS スコアに基づく TOSR-P の中央値は 3.1 時間（95%CI：2.0, 4.0）であった。
- 自己投与による VAS-3 に基づく TOSR 及び VAS スコアに基づく TOSR-P は，初回治療期に医療従事者が投与した場合の TOSR（2.0 時間，95%CI：1.1, 4.0）及び TOSR-P（2.0 時間、95%CI： 1.0, 4.2）と同程度であった。
- 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った。5 例は 2 回目の投与を必要として治験実施医療機関を来院し，2 例は救済治療薬として市販の Firazyr®を使用した。自己投与期にイカチバントを単回投与した被験者の割合は，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。
- 自己投与による VAS-3 に基づく TOSR 及び VAS スコアに基づく TOSR-P 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様に症状緩和が早期に認められた。
- 喉頭浮腫においても，自己投与により症状緩和を示した。

2.7.3.2.2.2 HGT-FIR-086 試験

概要

本試験は，小児 HAE 患者を対象にした単群，非盲検，第 III 相臨床試験であった。本試験では，思春期前及び思春期/思春期後の患者に発現した HAE の初回発作に対するイカチバントの PK，安全性，忍容性及び有効性を検討した。なお，思春期/思春期後の患者における反復投与の有効性についての検討は継続中である。

HAE の I 型又は II 型の確定診断を受けた 2 歳から 18 歳未満の小児患者を本試験の対象とした。HAE の皮膚，腹部又は喉頭の急性発作を発現した被験者（思春期前の被験者 11 例，思春期/思春期後の被験者 11 例）にイカチバント 0.4 mg/kg を投与し，評価した。被験者は，発作の発現から 12 時間以内に最初の投与を受けなければならなかったが，治療のために必要な発作の重症度は

あらかじめ規定しなかった。スクリーニング基準を満たすが，発作を発現していない思春期/思春期後の被験者 10 例を追加し， PK 及び安全性/忍容性を検討した。

HAE の急性発作の発現 1 日目に被験者にイカチバントを単回皮下投与し，投与後少なくとも 6 時間から 8 時間治験実施医療機関にて注意深くモニターし，PK，安全性及び有効性の評価を実施した。すべての被験者で，生殖ホルモン検査を実施した。臨床的に病状が安定しており，HAE の発作症状の寛解に該当すると治験担当医師が判断した場合，被験者は投与 6 時間後の評価を完了した後退院した。投与 6 時間後の時点で HAE の発作症状が寛解していない場合は，更に評価するために少なくとも投与 8 時間後まで治験実施医療機関に滞在した。投与 24 及び 48 時間後に電話による追跡調査を実施した。被験者は予定された評価のために投与 8 日目及び追跡調査のために投与 90 日目に再度治験実施医療機関を訪問した。治験担当医師は，思春期における変化に関して特別な情報を得るために投与後約 6 か月間は被験者と電話による連絡をとった。

有効性の結果及び結論

小児 HAE 患者において，イカチバント投与により早期の症状消失が得られた。治験担当医師及び被験者の評価に基づく症状緩和までの時間及び症状が最小になるまでの時間において，臨床的に意味のある有効性が認められた。有効性の結果の要約を以下に示す（詳細は HGT-FIR-086 CSR 参照）。

治験担当医師による症状スコアを用いた評価

- 症状緩和までの時間：症状緩和までの時間は，治験薬投与から複合症状スコア（平均値）が治験薬投与前から 20%以上改善を示し，かついずれの症状のスコアにも悪化がない状態が認められた最初の時点までの時間と定義した。被験者全体における症状緩和までの時間の中央値は 1.0 時間（95%CI：1.0，1.1）であった。思春期前の被験者と思春期/思春期後の被験者における症状緩和までの時間の中央値は同じであった（それぞれ 1.0 時間［95%CI：1.0，2.0］，1.0 時間［95%CI：1.0，2.0］）。
- 症状が最小になるまでの時間：症状が最小になるまでの時間は，治験薬投与からすべての症状が軽度又は消失した最初の時点までの時間で算出した。被験者全体における症状が最小になるまでの時間の中央値は 1.1 時間（95%CI：1.0，2.0）であった。思春期前の被験者と思春期/思春期後の被験者において症状が最小になるまでの時間の中央値は同程度であった（それぞれ 1.9 時間［95%CI：1.0，2.0］，1.0 時間［95%CI：1.0，2.0］）。
- 投与後 2 時間から 4 時間の間に HAE の症状の悪化を示した被験者はいなかった。

被験者による Face Pain Scale：小児を対象とした痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた痛みの評価

- 痛みの緩和までの時間：被験者全体における FPS-R を用いた痛みの緩和までの時間の中央値は 1.0 時間（95%CI：0.8，1.0）であった。思春期前の被験者と思春期/思春期後の被験者における痛みの緩和までの時間の中央値は同程度であった（それぞれ 0.9 時間［95%CI：0.8，1.0］，1.0 時間［95%CI：0.6，1.0］）。

- 痛みが最小になるまでの時間：被験者全体における痛みが最小になるまでの時間の中央値は 3.4 時間（95%CI：1.8，5.3）であった。思春期前の被験者と思春期/思春期後の被験者における痛みが最小になるまでの時間の中央値は同程度であった（それぞれ 2.4 時間［95%CI：1.9，5.3］，3.8 時間［95%CI：1.0，6.8］。

治験担当医師による Face，Legs，Activity，Cry，Consolability：小児を対象とした痛みの評価尺度（FLACC）を用いた痛みの評価

- 解析のための FLACC データは被験者 1 例から得られた。
- 痛みの緩和までの時間：本被験者における痛みの緩和までの時間は 1.0 時間であった。
- 痛みが最小になるまでの時間：本被験者における痛みが最小になるまでの時間は 1.0 時間であった。

救済治療薬を使用するまでの時間

- 症状緩和前に救済治療薬を使用した被験者はいなかった

最初の症状改善までの時間

- 被験者全体における最初の症状改善までの時間の中央値は 1.0 時間であった。思春期前の被験者と思春期/思春期後の被験者における最初の症状改善までの時間の中央値は同程度であった（それぞれ 1.0 時間［95%CI：0.8，1.3］，1.0 時間［95%CI：0.6，1.0］）。

2.7.3.2.2.3　SHP-FIR-301 試験

概要

本試験は，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実施された非対照，非盲検，単群，第 III 相臨床試験であった。本試験の目的は，I 型又は II 型の日本人 HAE 患者 8 例における HAE の急性発作治療に対するイカチバントの有効性，PK 及び安全性を評価することであった。

HAE の確定診断を受けた 18 歳以上の日本人患者を対象にスクリーニングを実施した。初回発作として中等度から重度の皮膚及び/又は腹部の急性発作，又は軽度から中等度の喉頭浮腫の急性発作を発現した被験者のみを試験に組入れ，重度の喉頭浮腫の発作を発現した被験者は本試験から除外した。

喉頭浮腫以外又は喉頭浮腫の急性発作 1 回に対してイカチバント 30 mg を皮下投与した。必要に応じて，被験者は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。被験者は医療従事者の監督下で自己投与を行うことを推奨され，投与を開始する前に医療従事者から適切に自己投与を行うためのトレーニングを受けた。投与後，被験者は入院若しくは 8 時間以上治験実施医療機関に滞在し，この間に，被験者及び治験担当医師が HAE の症状を評価した。また，安全性及び PK についても評価した。臨床状態が安定していると治験担当医師が判断した時点で被験者は退院した。退院後，投与から 5 日間，被験

者は HAE の症状を自己評価し，その結果を日誌に記録した。また，退院後及び投与 7 日目（+3 日）の来院まで，被験者はすべての有害事象及び併用薬の使用についても記録した。治験担当医師は，投与 48 時間後に被験者への電話連絡を行った。被験者は，投与 7 日目に安全性の追跡調査のため再度治験実施医療機関に来院した。

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。これらの評価方法は，2.7.3.1.2.7 項に記載したように，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の結果を用いて決定した。言語的バリデーションとしては，日本人 HAE 患者に対する面談により，本試験で用いる日誌の理解度を確認することができた。

有効性の結果及び結論

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日本人 HAE 患者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。有効性の結果の要約を以下に示す。

主要評価項目

症状緩和までの時間（TOSR）：TOSR は治験薬投与から欠測値を含まない 3 回の連続した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した。8 例全例（100%）に VAS-3 又は VAS-5 に基づく症状緩和が認められた。TOSR の中央値は 1.75 時間（95%CI：1.00, 2.50）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。

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）：8 例全例（100%）に VAS スコアに基づく主要な 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（95%CI：1.00, 2.00）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。

他の副次評価項目

- 症状がほぼ完全に消失するまでの時間（TACSR）：8 例全例（100%）に VAS スコアに基づくほぼ完全な症状の消失が認められた。TACSR の中央値は 5.98 時間（95%CI：1.50, 8.00）であり，早期の症状緩和を示した。投与 4.0 時間後には 8 例中 4 例（50.0%），投与 8.0 時間後には 8 例中 7 例（87.5%）にほぼ完全な症状の消失が認められた。
- 治験担当医師の評価に基づく最初の症状改善までの時間（TISI）：TISI の中央値は 0.98 時間（95%CI：0.30, 2.00）であり，早期の症状改善を示した。投与 1.1 時間後には 8 例中 6 例（75.0%），投与 2.1 時間後には 8 例全例（100.0%）に最初の症状改善認められた。

- 被験者の評価に基づく最初の症状改善までの時間（TISI）：TISI の中央値は 1.04 時間（95%CI：0.30, 2.05）であり，早期の症状改善を示した。投与 1.1 時間後には 8 例中 5 例（62.5%），投与 2.3 時間後には 8 例全例（100.0%）に最初の症状改善認められた。この結果は，治験担当医師の評価と一致していた。
- VAS スコアに基づく個々の症状の症状緩和までの時間：すべての被験者に VAS スコアに基づく個々の症状の症状緩和が認められた。皮膚の腫脹，皮膚の疼痛及び腹痛における症状緩和までの時間の中央値は，それぞれ 1.97 時間（95%CI：1.00, 6.00），1.97 時間（95%CI：1.00, 5.00）及び 1.53 時間（95%CI：1.00, 2.00）であった。喉頭浮腫の発作を発現した 1 例の声の変化における症状緩和までの時間は 1 時間であった。
- 複合 VAS スコア：複合 VAS スコアの平均値（SD）は，投与開始前の 30.8（13.5）から投与 8 時間後に 1.4（1.8）に低下し，変化量は 29.4（13.0）であった。投与開始前から 50%以上の複合 VAS スコアの低下が認められた被験者の割合は投与後時間とともに増加した。投与 1 時間後には 1 例（12.5%），2 時間後には 6 例（75.0%），4 時間後には 7 例（87.5%），6 時間ごには 8 例全例に 50%以上の複合 VAS スコアの低下が認められた。
- 個々の VAS スコア：複合 VAS スコアの結果と同様に，個々の VAS スコアは投与後時間とともに低下した。
- 治験担当医師の評価に基づく複合症状スコア：複合症状スコアの平均値（SD）は，投与開始前の 0.59（0.28）から投与 8 時間後に 0.12（0.18）に低下し，変化量は 0.48（0.28）であった
- 被験者の評価に基づく複合症状スコア：複合症状スコアの平均値（SD）は，投与開始前の 0.68（0.41）から投与 8 時間後に 0.14（0.16）に低下し，変化量は 0.54（0.40）であった
- 治験担当医師及び被験者の評価に基づく個々の症状スコア：個々の症状スコアは投与後時間とともに低下した。投与開始前に個々の症状を示していた 4 例では，治験担当医師及び被験者の評価ともに時間とともに低下し，重症度の改善を示した
- 治験担当医師の評価に基づく包括的評価：皮膚の発作の重症度は，3 例（37.5%）は症状なし，4 例（50.0%）は中等度，及び 1 例（12.5%）は重度であった。重症度は投与後時間とともに改善し，投与 8 時間後には 4 例が症状なし，4 例が軽度を示した。

  腹部の発作の重症度は，4 例（50.0%）は症状なし，1 例（12.5%）は軽度，2 例（25.0%）は中等度，及び 1 例（12.5%）は重度であった。重症度は投与後時間とともに改善し，投与 4 時間後までに 8 例全例が症状なしを示した。
- 喉頭の発作の重症度は，7 例（87.5%）が症状なし，1 例（12.5%）が軽度であった。重症度は投与後時間とともに改善し，投与 2 時間後までに 8 例全例が症状なしを示した。

有効性に関する他の観察項目

- 自己投与：3 例が自己投与を行った。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。TOSR の平均値は，自己投与では 1.53 時間（95%CI：1.52, 2.50），医療従事者による投与では 1.97 時間（95%CI：1.00, 5.00）であった。TOSR-P の平均値は，自己投与では 1.05 時間（95%CI：1.00, 1.08），医療従事者による投与では 1.47 時間（95%CI：1.00, 4.00）であった。他のすべての副次評価項目の結果も，自己投与の場合と医療従事者が投与した場合でおおむね類似していた。

2.7.3.2.3 第 II 相臨床試験

2.7.3.2.3.1 JE049-2101 試験

概要

JE049-2101 試験は，HAE の発作を発現した被験者を対象にイカチバントの有効性及び安全性を検討するために実施された最初の臨床試験であり，第 I 相臨床試験の結果から決定した複数の用量/点滴静注速度及び皮下投与について検討した。本試験は，イカチバントの有効性に関する予備的なデータを提供し，静脈内投与と比較して皮下投与でも同等の有効性を得ることができるかを判断することを目的とした。本試験の結果の要約を以下に示す（詳細は JE049-2101 CSR 参照）。

本試験は，HAE の診断を受けた 18 歳から 65 歳までの男性又は女性被験者を対象とした，非盲検，多施設共同，第 IIa 相逐次デザイン試験であった。本試験は，イカチバント 0.4 mg/kg の 2 時間点滴静注（グループ I），0.4 mg/kg の 30 分間点滴静注（グループ II），0.8 mg/kg の 30 分間点滴静注（グループ III），30 mg の皮下投与（グループ IV）及び 45 mg の皮下投与（グループ V）の 5 群で構成され，1 群あたり 4 例の被験者を目標とした。主要目的は，皮膚及び/又は腹部の発作を含む HAE の急性発作を発現した被験者を対象に，イカチバントを複数の点滴速度/用量で点滴静注した場合及び 2 用量で皮下投与した場合の有効性及び忍容性を評価することであった。

副次目的は効果の開始及び持続時間を比較し，用量の設定及び第 III 相臨床試験計画での投与計画に用いるデータを提供することであった。

被験者は事前にスクリーニングを受け，HAE の急性発作を発現した場合は，発現から 10 時間以内に治験実施医療機関を訪問するよう指示された。イカチバントは，点滴又は皮下により 1 回投与した。30 mg 及び 45 mg の皮下投与は両方とも濃度を 10 mg/mL とした。次の投与群に移行する前に，各投与群の臨床効果を逐次的に評価した。合計 15 例の被験者が本試験に参加し，20 件の HAE 発作に対してイカチバントを投与した（5 群で各 4 回）。

有効性の結果及び結論

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得られた。また，静脈内投与と皮下投与で同様の有効性が示された。

- 被験者の評価による症状緩和までの時間の中央値は，点滴静注時（約 1-1.5 時間）よりも皮下投与（約 0.5 時間）の方が短かった。この差は，皮下投与は点滴静注と比べて HAE の発作に対する治療の開始が約 2 時間早かったことに起因している可能性がある（症状緩和は，皮膚の腫脹又は腹痛のより重度の症状に関する VAS スコアの明らかな低下に基づいていた。治験薬投与前の VAS スコアが 30 mm 以上 50 mm 以下の場合は 20 mm 以上の低下，治験薬投与前の VAS スコアが 50 mm を超える場合は 30 mm 以上の低下と定義した）。
- VAS スコアに基づく症状緩和までの時間の中央値は， 5 時間を示した 45 mg 皮下投与群を除き，すべての投与群で 2 時間から 3.5 時間の範囲であった。
- ほぼ完全な症状消失までの時間の中央値は，2 時間点滴静注群（16 時間），30 mg 皮下投与群（12 時間）及び 45 mg 皮下投与群（14 時間）と比較して，30 分間点滴静注群（8.5 時間）の方が短かった。予測された通り，完全な症状消失までの時間の中央値についても同様の傾向が認められたが，30 mg 皮下投与群（34 時間）と 0.4 mg/kg 30 分間点滴静群（34.5 時間）では同程度であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では主に第 III 相比較対照試験を中心に述べる。自己投与試験，小児 HAE 患者を対象とした試験，日本人 HAE 患者を対象とした試験の詳細は 2.7.3.3.2.8 項，2.7.3.3.3.9 項及び 2.7.3.3.2.9 項に示す。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 疾患特性及び前治療

第 III 相比較対照試験 3 試験すべてで，HAE の I 型又は II 型の 18 歳以上の成人男性又は成人女性被験者を対象とした。

2.7.3.3.1.2 選択/除外基準

すべての被験者は HAE の I 型又は II 型の確定診断を受けていた。初期の適格性は病歴のみに基づいていた可能性がある（家族歴，発作の再発を認める特徴的な発作，正常値の 50%未満であることが過去に確認された C1-INH の機能低下，及び他の血管性浮腫タイプの除外［HGT-FIR-054 試験における補体成分 C1q の正常値に基づく後天的な血管性浮腫の除外を含む］に基づき診

断が実施されていた場合）。その後の確定診断は，中央臨床検査機関で測定した C1-INH レベル及び機能に基づき実施したが，過去に測定された C1-INH の低値と中央臨床検査機関で確認された正常値の間の不一致を説明できる十分な理由がある場合は，治験依頼者が例外として認めた。

すべての第 III 相比較対照試験に共通する選択基準には以下が含まれた：

- HAE の I 型又は II 型の確定診断を受けている患者（中央臨床検査機関から得られた結果に基づく機能的又は免疫原性の C1-INH 欠損並びに病歴のいずれかに基づき診断）。
- 皮膚，腹部及び/又は喉頭の血管性浮腫発作。
- 中等度から極めて重度の発作（皮膚及び/又は腹部）。
- 発作の重症度が中等度以上（皮膚又は腹部）又は軽度（喉頭，HGT-FIR-054 試験のみ）に達してから 6 時間以内に治療を開始することが可能な患者。
- 腹部又は皮膚症状のみを有する場合は，少なくとも 1 症状の VAS スコアが 30 mm 以上（HGT-FIR-054）又は無作為化時点における主要症状（腹痛，皮膚の疼痛又は皮膚の腫脹）の VAS が 30 mm 以上（JE049-2102 及び JE049-2103）。

すべての第 III 相比較対照試験に共通する除外基準には以下が含まれた：

- HAE 以外の血管性浮腫の診断
- 冠動脈疾患
- うっ血性心不全

以下に該当する患者は第 III 相比較対照試験への参加に不適格と判断した：

- 過去 30 日以内に，他の治験薬を用いた別の治験に参加し，治療を受けた患者。
- 今回の血管性浮腫の発作が発現してから何らかの鎮痛剤による治療を受けた患者。
- アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬による治療を受けている患者。
- 今回の血管性浮腫の発作が発現してから 3 日以内に C1-INH 製剤を含む補充療法を受けた患者（JE049-2102 及び JE049-2103）。
- 過去にイカチバントの投与を受けたことがある患者（HGT-FIR-054）。

2.7.3.3.1.3 患者背景

有効性を検討した主な試験－HGT-FIR-054 試験

人口統計学的特性

人口統計学的特性及びベースライン特性として，年齢，性別，人種，体重及び治療開始前 5 日間における C1-INH 製剤の使用歴を選択し，HGT-FIR-054 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団について投与群別に表 2.7.3-8 に示す。

計 88 例中 2 例（2.3%），イカチバント群の 43 例中 1 例（2.3%）及びプラセボ群の 45 例中 1 例（2.2%）で二重盲検治療前の 5 日間に C1-INH 製剤が使用された。

全般的に，人口統計学的特性は投与群間で類似していた。

表 2.7.3-8　投与群別の人口統計学的特性及びベースライン特性– HGT-FIR-054 試験：喉頭浮腫以外の ITT 集団

パラメータ	二重盲検期		
	イカチバント N = 43	プラセボ N = 45	合計 N = 88
年齢（歳）			
被験者数	43	45	88
平均値	36.1	36.6	36.4
SD	13.69	11.18	12.40
中央値	36.0	36.0	36.0
年齢群［n (%)］			
<= 65 歳	42 (97.7)	44 (97.8)	86 (97.7)
> 65 歳	1 (2.3)	1 (2.2)	2 (2.3)
性別［n (%)］			
男性	16 (37.2)	16 (35.6)	32 (36.4)
女性	27 (62.8)	29 (64.4)	56 (63.6)
人種［n (%)］			
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0	0
アジア人	0	0	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (7.0)	0	3 (3.4)
ハワイ又はその他の太平洋地域の先住民	0	0	0
白人	38 (88.4)	40 (88.9)	78 (88.6)
その他	2 (4.7)	5 (11.1)	7 (8.0)
体重 (kg)			
N	43	45	88
平均値	81.73	80.66	81.18
SD	25.069	20.871	22.890
中央値	78.00	78.50	78.25
体重グループ［n (%)］			
<= 50 kg	4 (9.3)	2 (4.4)	6 (6.8)
> 50–75 kg	16 (37.2)	20 (44.4)	36 (40.9)
> 75–100 kg	14 (32.6)	13 (28.9)	27 (30.7)
> 100 kg	9 (20.9)	10 (22.2)	19 (21.6)
治療開始前 5 日間の C1-INH 製剤の使用［n (%)］			
あり	1 (2.3)	1 (2.2)	2 (2.3)
なし	41 (95.3)	41 (91.1)	82 (93.2)

略語：SD=標準偏差
出典： HGT-FIR-054 CSR 表 10.1.4.1

HAE の病歴

喉頭浮腫以外の ITT 集団における HAE の病歴は，投与群別に HGT-FIR-054 試験の CSR 表 10.1.5.1 に示す。

88 例中 77 例（87.5%）に HAE の家族歴があり，その内訳はイカチバント群 43 例中 38 例（88.4%），プラセボ群 45 例中 39 例（86.7%）であった。すべての被験者が HAE の I 型又は II 型の確定診断を受けており，診断からの経過時間は平均で 19.2 年であった。

HAE の I 型は計 88 例中 76 例（86.4%），II 型は 12 例（13.6%）であり，HAE の I 型に対する II 型の被験者の割合はイカチバント群（6 例/37 例）及びプラセボ群（6 例/39 例）で類似していた。

ほとんどの被験者が直近に HAE 発作を発現しており，発作の種類は，皮膚が 48 例（54.5%）で最も多く，続いて腹部 23 例（26.1%），皮膚及び腹部 9 例（10.2%），喉頭 8 例（9.1%）の順であった。直近の発作からの経過時間の平均値はイカチバント群 4.3 カ月，プラセボ群 3.4 カ月であり，全体では 3.8 カ月であった。

過去の発作の平均持続時間は，皮膚 2.6 日（イカチバント群：2.6 日，プラセボ群：2.6 日），腹部 2.3 日（イカチバント群：2.2 日，プラセボ群：2.4 日），皮膚及び腹部 3.0 日（イカチバント群：3.3 日，プラセボ群：2.6 日），並びに喉頭 2.0 日（イカチバント群：1.9 日，プラセボ群：2.1 日）であり，両群で類似していた。

本試験への組入れ前 6 カ月間に発現した発作の平均発現回数は，皮膚 7.0 回（イカチバント群：6.7 回，プラセボ群：7.3 回），腹部 4.0 回（イカチバント群：4.2 回，プラセボ群：3.8 回），腹部及び皮膚 3.7 回（イカチバント群：3.6 回，プラセボ群：3.8 回），並びに喉頭 0.8 回（イカチバント群：1.0 回，プラセボ群：0.7 回）であり，皮膚発作の発現回数が他の発作より多かった。

過去の HAE の症状発現から緩和までの平均時間は，皮膚 36.4 時間（イカチバント群：34.0 時間，プラセボ群：38.7 時間），腹部 26.1 時間（イカチバント群：23.0 時間，プラセボ群：28.4 時間），皮膚及び腹部 34.6 時間（イカチバント群：37.6 時間，プラセボ群：30.7 時間），並びに喉頭 24.6 時間（イカチバント群：25.4 時間，プラセボ群：23.7 時間）であり，両群で類似していた。

前回発現したすべての種類の HAE 発作の重症度の多くは中等度から重度であった。前回皮膚発作を発現した被験者については，88 例中 40 例（45.5%）が中等度，26 例（29.5%）が重度であった。腹部発作については，21 例（23.9%）が中等度，39 例（44.3%）が重度であった。皮膚及び腹部発作については，9 例（10.2%）が中等度，6 例（6.8%）が重度であった。また，喉頭発作については，6 例（6.8%）が中等度，18 例（20.5%）が重度であった。

有効性を検討したその他の試験－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験

人口統計学的特性

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験における ITT 集団の人口統計学的特性（性別，人種，年齢，体重及び身長）を表 2.7.3-9 に示す。JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の ITT 集団は喉頭浮腫以外の発作を発現した被験者のみを対象としたため，HGT-FIR-054 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団と類似していた。

全般的に，人口統計学的特性は両試験の全投与群で類似していた。

表 2.7.3-9　　人口統計学的特性－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験：喉頭浮腫以外の ITT 集団

	JE049-2102 試験			JE049-2103 試験		
	イカチバント	トラネキサム酸	合計	イカチバント	プラセボ	合計
喉頭浮腫以外の ITT 集団の被験者数	**36**	**38**	**74**	**27**	**29**	**56**
性別						
男性	12 (33.3%)	15 (39.5%)	27 (36.5%)	11 (40.7%)	8 (27.6%)	19 (33.9%)
女性	24 (66.7%)	23 (60.5%)	47 (63.5%)	16 (59.3%)	21 (72.4%)	37 (66.1 %)
比率　男性/女性	0.50	0.65	0.57	0.69	0.38	0.51
人種						
白人	36 (100.0%)	38 (100.0%)	74 (100.0%)	25 (92.6%)	25 (86.2%)	50 (89.3%)
アジア人/東洋人	0	0	0	0	1 (3.4 %)	1 (1.8%)
多民族	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
その他	0	0	0	2 (7.4%)	2 (6.9%)	4 (7.1%)
年齢 [a]（歳）						
平均値 (SD)	40.4 (13.59)	41.9 (12.36)	41.1 (12.91)	34.8 (9.81)	34.9 (11.37)	34.9 (10.55)
中央値	38.0	42.0	40.0	35.0	34.0	34.5
最小値–最大値	20–68	19–66	19–68	20–54	18–58	18–58
被験者の割合 (%)						
≤65 歳	94.4	97.4	95.9	100.0	100.0	100.0
>65 歳	5.6	2.6	4.1	0.0	0.0	0.0
体重 (kg)						
平均値 (SD)	80.06 (16.108)	74.22 (15.612)	77.06 (16.018)	80.28 (21.046)	76.04 (21.881)	78.09 (21.39)
中央値	81.10	71.50	73.50	79.40	67.50	75.00
最小値–最大値	50.0–112.3	50.0–117.0	50.0–117.0	44.0–126.9	47.0–136.8	44.0–136.8
身長 (cm)						
平均値 (SD)	170.9 (9.94)	170.9 (9.83)	170.9 (9.81)	169.0 (9.11)	165.6 (10.58)	167.3 (9.96)
中央値	170.0	171.5	170.5	166.0	163.0	165.0
最小値–最大値	150–194	153–197	150–197	156–191	149–195	149–195

略語：ITT = Intent-to-Treat，SD = 標準偏差
備考：Visit 1 における年齢は誕生日と投与開始日（Visit 1）の差で算出した。
[a.]　治験薬の初回投与時の年齢
出典：JE049-2102 試験 CSR 表 1.4.2.1 及び表 1.6.2.1，JE049-2103 試験 CSR 表 1.4.2.1 及び表 1.6.2.1

HAE の病歴

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団における HAE の病歴を表 2.7.3-10 に示す。

表 2.7.3-10 HAE の病歴：過去 6 カ月間の発作回数－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験 ：喉頭浮腫以外の ITT 集団

	JE049-2102 試験		JE049-2103 試験	
	イカチバント	トラネキサム酸	イカチバント	プラセボ
喉頭浮腫以外の ITT 集団の被験者数	**36**	**38**	**27**	**29**
過去 6 カ月間の発作回数				
皮膚				
被験者数	35	31	20	21
平均値 (SD)	7.4 (6.33)	7.9 (6.62)	8.6 (10.23)	9.9 (12.80)
中央値	6.0	5.0	5.5	6.0
最小値–最大値	1–24	1–25	1.0–44.0	1.0–50.0
腹部				
被験者数	26	21	20	19
平均値 (SD)	4.2 (3.78)	8.8 (17.85)	5.1 (5.63)	6.8 (4.39)
中央値	2.5	3.0	3.0	5.0
最小値–最大値	1–15	1–72	1.0–24.0	2.0–16.0
皮膚及び腹部				
被験者数	12	14	10	9
平均値 (SD)	6.5 (6.97)	2.9 (2.97)	7.3 (12.61)	4.9 (4.40)
中央値	3.5	2.0	1.5	5.0
最小値–最大値	1–24	1–12	1.0–40.0	1.0–12.0
喉頭				
被験者数	10	6	6	5
平均値 (SD)	2.4 (1.90)	2.2 (2.04)	1.7 (1.21)	2.8 (3.49)
中央値	2.0	1.0	1.0	1.0
最小値–最大値	1–7	1–6	1.0–4.0	1.0–9.0

略語：ITT = Intent to Treat，SD = 標準偏差
備考：Visit 1 の日付を基準日とする。
出典：JE049-2102 試験 CSR 表 1.10.2.1，JE049-2103 試験 CSR 表 1.10.2.1

JE049-2102 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団において，試験への組入れ前 6 カ月間に発現した発作の平均発現回数は，皮膚（イカチバント群：7.4 回，トラネキサム酸群：7.9 回），腹部（イカチバント群：4.2 回，トラネキサム酸群：8.8 回），皮膚及び腹部（イカチバント群：6.5 回，トラネキサム酸群：2.9 回），並びに喉頭（イカチバント群：2.4 回，トラネキサム酸群：2.2 回）であった。イカチバント群では腹部発作より皮膚発作が多く，トラネキサム酸群では皮膚発作よ

り腹部発作が多かった。皮膚及び腹部発作は，トラネキサム酸群よりもイカチバント群の方が多かった。前回の発作と今回の発作の関連性を示す明らかな傾向は認められなかった。

試験への組入れ前の 6 カ月間に重度の皮膚発作を発現した被験者は，イカチバント群 15 例（41.7%），トラネキサム酸群 13 例（34.2%）でほぼ同数であった。重度の腹部発作を発現した被験者は，イカチバント群 23 例（63.9%），トラネキサム酸群 18 例（47.4%）でトラネキサム酸よりもイカチバント群の方が多かった。重度の皮膚及び腹部発作を発現した被験者は，イカチバント群 11 例（30.6%），トラネキサム酸群 12 例（31.6%）でほぼ同数であった。重度の喉頭発作を発現した被験者は，イカチバント群 14 例（38.9%），トラネキサム酸群 10 例（26.3%）でトラネキサム酸群よりもイカチバント群の方が多かった。中等度の皮膚及び腹部発作を発現した被験者は，イカチバント群 3 例（8.3%），トラネキサム酸群 7 例（18.4%）でイカチバント群よりもトラネキサム酸群の方が多かった。

JE049-2103 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団において，試験への組入れ前の 6 カ月間に発現した発作の平均発現回数は，皮膚（イカチバント群：8.6 回，プラセボ群：9.9 回），腹部（イカチバント群：5.1 回，プラセボ群：6.8 回），皮膚及び腹部（イカチバント群：7.3 回，プラセボ群：4.9 回），並びに喉頭（イカチバント群：1.7 回，プラセボ群：2.8 回）であった。両群とも腹部発作よりも皮膚発作の方が多く，皮膚及び腹部発作は，プラセボ群よりもイカチバント群の方が多かった。前回の発作と今回の発作の関連性を示す明らかな傾向は認められなかった。

試験への組入れ前の 6 カ月間に重度の皮膚発作を発現した被験者は，イカチバント群 9 例（33.3%），プラセボ群 12 例（41.4%）でイカチバント群よりもプラセボ群の方が多かった。重度の腹部発作を発現した被験者は，イカチバント群 15 例（55.6%），プラセボ群 16 例（55.2%）でほぼ同数であった。重度の喉頭発作を発現した被験者は，イカチバント群 6 例（22.2%），プラセボ群 5 例（17.2%）でプラセボ群よりもイカチバント群の方が多かった。中等度の皮膚及び腹部発作を発現した被験者は，イカチバント群 3 例（11.1%），プラセボ群 5 例（17.2%）でイカチバント群よりプラセボ群の方が多かった。

喉頭浮腫の集団

人口統計学的特性

喉頭浮腫の集団における人口統計学的特性及びベースライン特性（年齢群，性別及び人種）について，第 III 相比較対照試験 3 試験の試験別に表 2.7.3-11 に示す。喉頭浮腫の発作治療のために 66 例の被験者にイカチバントを投与した（無作為割付け又は非盲検下での投与）。ほとんどが 50 歳以下であった（56 例［84.9%］）。全体としては，被験者の過半数（42 例［63.6%］）が女性であり，ほとんどの被験者は白人であった（57 例［86.4%］）。

表 2.7.3-11 人口統計学的特性及びベースライン特性－第 3 相比較対照試験：喉頭浮腫の集団

	JE049-2102 試験 N=12	JE049-2103 試験 N=27	HGT-FIR-054 試験 N=27	3 試験の合計 N=66
年齢 [a]（歳）				
被験者数	12	27	27	66
平均値	41.0	40.9	38.0	39.7
SD	14.46	12.29	10.28	11.84
中央値	39.0	42.0	37.0	38.5
性別［n (%)］				
男性	4 (33.3)	8 (29.6)	12 (44.4)	24 (36.4)
女性	8 (66.7)	19 (70.4)	15 (55.6)	42 (63.6)
人種［n (%)］				
白人	12 (100.0)	24 (88.9)	21 (77.8)	57 (86.4)
白人以外	0	3 (11.1)	6 (22.2)	9 (13.6)

略語：SD=標準偏差
[a] 治験薬の初回投与時の年齢
出典：ISE 表 2.6

HAE の病歴

喉頭浮腫の集団に含まれる被験者のほとんど（84.8%）に HAE の家族歴があり，そのほとんど（87.9%）が HAE の I 型と診断された。喉頭浮腫の集団に含まれる被験者の HAE の病歴を各試験別及び 3 試験全体を ISE 表 3.6 に示す。

JE049-3101 試験でイカチバントを自己投与した被験者

人口統計学的特性

人口統計学的特性（年齢，性別，人種）及びベースライン特性（体重及び身長）を被験者全体と未治療及び既治療被験者別に表 2.7.3-12 に示す。

表 2.7.3-12 人口統計学的特性及びベースライン特性 – JE049-3101 試験

	既治療被験者 N=78	未治療被験者 N=19	全体 N=97
年齢（歳）			
被験者数	78	19	97
平均値 (SD)	40.7 (13.11)	41.5 (15.81)	40.9 (13.59)
中央値	41.0	44.0	41.0
性別［n (%)］			
男性	27 (34.6)	6 (31.6)	33 (34.0)
女性	51 (65.4)	13 (68.4)	64 (66.0)

	既治療被験者 N=78	未治療被験者 N=19	全体 N=97
人種［n (%)］			
白人	78 (100.0)	19 (100.0)	97 (100.0)
体重 (kg)			
被験者数	78	19	97
平均値 (SD)	73.15 (18.288)	74.31 (19.081)	73.37 (18.351)
中央値	68.25	70.00	68.50
身長 (cm)			
被験者数	78	19	97
平均値 (SD)	169.6 (9.91)	167.4 (8.10)	169.2 (9.59)
中央値	168.0	166.0	168.0

略語：SD = 標準偏差
備考：既治療被験者：登録時にイカチバントによる治療歴がある被験者，未治療被験者：登録時にイカチバントによる治療歴がない被験者，これらの被験者は自己投与を行う前に，HAE の発作に対し医療従事者がイカチバントを 1 回投与した。
備考：各コホートに含まれる被験者総数に基づきパーセンテージを算出した。
出典：JE049-3101C CSR 表 10.1.2.1.1

3 試験から集積した喉頭浮腫以外の ITT 集団の人口統計学的特性を投与群別に ISE 表 2.2 に示す。喉頭浮腫以外の ITT 集団の HAE の病歴を試験別に ISE 表 3.1 に示し，ISE 表 3.2 には 3 試験で集積したデータを投与群別に示す。喉頭浮腫以外の ITT 集団の過去の HAE 発作の要約を試験別に ISE 表 4.1 に示し，3 試験で集積したデータの要約を投与群別に ISE 表 4.2 に示す。

2.7.3.3.1.4 被験者の内訳

有効性を検討した主な試験－HGT-FIR-054 試験

合計で 370 例の被験者から試験への参加の同意が得られた。このうち 272 例（73.5%）は，治験薬投与の適格性に合致しなかった。治験薬投与の適格性に合致しなかった理由は，42 例（11.4%）が選択基準不適合，230 例（62.2%）が本試験の組入れ期間中にイカチバント投与の対象となる発作を発現しなかったためであった。

本試験に組入れた 98 例のうち 93 例が無作為化の条件を満たす初回発作（喉頭浮腫以外の発作：88 例，喉頭浮腫の発作：5 例）を発現した。初回発作として喉頭浮腫以外の発作を発現した 88 例は，43 例がイカチバント群，45 例がプラセボ群に無作為化された。初回発作として喉頭浮腫の発作を発現した 5 例は，3 例がイカチバント群，2 例がプラセボ群に無作為化された。

喉頭浮腫の初回発作を発現した被験者については，上記 5 例の被験者とは別に 5 例の被験者が組入れられたが，治験実施計画書の改訂 1 以前に組入れられた被験者，及び発作が重度であったために無作為化の基準を満たさず，非盲検下でイカチバントを投与した被験者であった。

二重盲検期では，54 例の被験者の 54 件の発作に対してイカチバントを投与した。被験者は，二重盲検期の初回発作後に発現した 2 回目以降の発作に備えて，非盲検下でのイカチバントの継続投与を選択することができた。

非盲検継続投与期では，82 例の被験者にイカチバントを投与した。1 回の発作に対して最大 3 回までイカチバントを投与することができた。非盲検継続投与期には計 435 件の発作に対してイカチバントを投与し，このうち 2 回目の投与を必要とした発作は 19 件（4.4%），3 回目の投与を必要とした発作は 1 件（0.2%）であった（2.7.6.16 項）。

全試験期間を通して，延べ 88 例の計 489 件の発作に対してイカチバントを投与した。イカチバントを投与した HAE の発作回数は 1 例あたり 0 回から 34 回であった。

なお，プラセボ群に無作為化された 47 例中 3 例の被験者には，実際にはイカチバントを投与した。被験者番号 054-[redacted] 及び 054-[redacted] は，プラセボ投与後に症状が重症化したため救済治療薬としてイカチバントを投与した。被験者番号 054-[redacted] は，プラセボ投与前に症状が重度に達したため，プラセボは 1 回も投与せず，非盲検下でイカチバントを投与した。

二重盲検期の喉頭浮腫以外の ITT 集団における被験者の内訳を投与群別に表 2.7.3-13 に示す。

本集団において同意を撤回した被験者はいなかった。2 例が投与を中止した。プラセボ群の 1 例は治験薬と関連のない致死的な心筋梗塞により死亡した（被験者番号 054-[redacted]）。別のプラセボ群の 1 例は冠動脈心疾患及び脂質異常症を含む基礎疾患による致死的でない心筋梗塞を発症したため中止した（被験者番号 054-[redacted]）。

表 2.7.3-13 投与群別の被験者の内訳－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団

対象集団	二重盲検期	
	イカチバント n（%）	プラセボ n（%）
喉頭浮腫以外の ITT 集団		
被験者総数	43 (48.9)	45 (51.1)
試験完了例数	43 (48.9)	43 (48.9)
投与中止例数	0	2
投与中止の理由		
同意撤回	0	0
医学的事象	0	1 (1.1)
追跡調査不能	0	0
死亡	0	1 (1.1)

略語：ITT = Intent to Treat，n = 被験者数
備考：喉頭浮腫以外の ITT 集団は皮膚又は腹部の初回発作を発現したすべての無作為化された被験者を対象とした。特定の対象集団における被験者総数に基づきパーセンテージを算出した。
出典：HGT-FIR-054 CSR 表 10.1.2.1

喉頭浮腫以外の ITT 集団における投与 14 日目までの評価を完了した被験者及び完了しなかった被験者の内訳を投与群別に表 2.7.3-14 に示した。

イカチバント群の 43 例中 35 例及びプラセボ群の 45 例中 39 例が投与 14 日目までの評価を完了した。イカチバント群の 8 例及びプラセボ群の 6 例は投与 14 日目までの評価を完了できなかった。評価を完了できなかった主な理由は新規の HAE 発作の発現であった（イカチバント群：6 例，プラセボ群：4 例）。これは，最初の発作から 48 時間を超えて発現した HAE 症状の悪化又は再発は新規の発作とみなされ，その時点で評価が終了したためであった。

評価を完了できなかったその他の理由は，イカチバント群では，予定の来院日に来院せず（「その他」に分類），及び投与 14 日目の評価欠測（「欠測」に分類）であり，プラセボ群では，致死的心筋梗塞の発現（「死亡」に分類，被験薬と関連なしと判定：被験者番号 054-[redacted]），及び長期の冠動脈疾患及び脂質異常症の既往歴に関連した非致死性心筋梗塞の発現（「医学的事象」に分類：被験者番号 054-[redacted]）であった。

表 2.7.3-14　投与群別の評価完了被験者及び未完了被験者の内訳－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団

	二重盲検期	
対象集団	イカチバント n（%）	プラセボ n（%）
喉頭浮腫以外の ITT 集団		
被験者総数	43	45
投与 14 日目までの評価完了	35 (39.8)	39 (44.3)
投与 14 日目までの評価未完了	8 (9.1)	6 (6.8)
投与 14 日目までの評価を完了できなかった理由		
同意撤回	0	0
医学的事象	0	1 (1.1)
新規の HAE 発作の発現	6 (6.8)	4 (4.5)
追跡調査不能	0	0
死亡	0	1 (1.1)
その他	1 (1.1)	0
欠測	1 (1.1)	0

略語：ITT = Intent to Treat，n = 被験者数
備考：喉頭浮腫以外の ITT 集団は皮膚又は腹部の初回発作を発現したすべての無作為化された被験者を対象とした。特定の対象集団における合計被験者数に基づきパーセンテージを算出した。
出典： HGT-FIR-054 CSR 表 10.1.2.2

有効性を検討したその他の試験－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験

JE049-2102 試験では合計 247 例及び JE049-2103 試験では合計 178 例の被験者をスクリーニングした。これらのうち，JE049-2102 試験に参加した被験者は 85 例（二重盲検期：77 例，非盲検継続投与期：54 例），JE049-2103 試験に参加した被験者は 84 例（二重盲検期：64 例，非盲検継

続投与期：72 例）であった。HAE の発作の発現頻度は予測不能であり，基準を満たす HAE の発作を発現するまで被験者を無作為化することができないため，期限内に無作為化に必要な症例数を確保するために，多数の被験者をスクリーニングした。

JE049-2102 試験においてスクリーニングした 247 例の被験者のうち，23 例が選択基準を満たさない又は除外基準に該当する被験者であった。JE049-2103 試験においてスクリーニングした 178 例の被験者のうち，25 例が選択基準を満たさない又は除外基準に該当する被験者であり，4 例は visit 1 で選択基準を満たさない又は除外基準に該当したため脱落した。

JE049-2102 試験では，合計 77 例の被験者が二重盲検期に組入れられ，74 例が無作為化された（イカチバント群：36 例，トラネキサム酸群：38 例）。初回発作として喉頭浮腫の発作を発現した 3 例は無作為化せず，非盲検下でイカチバントを投与した。無作為化された 74 例の被験者（喉頭浮腫以外の ITT 集団）のうち，47 例（63.5%）が皮膚の発作，27 例（36.5%）が腹部の発作として分類された。

JE049-2103 試験では，合計 64 例の被験者が二重盲検期に組入れられ、56 例が無作為化された（イカチバント群：27 例，プラセボ群：29 例）。初回発作として喉頭浮腫の発作を発現した 8 例は無作為化せず，非盲検下でイカチバントを投与した。無作為化された 56 例の被験者（喉頭浮腫以外の ITT 集団）のうち，27 例（48.2%）が皮膚の発作，29 例（51.8%）が腹部の発作として分類された。

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の二重盲検期における試験中止例の主な理由を表 2.7.3-15 に示した。

表 2.7.3-15　試験中止の主な理由－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験（二重盲検期）：安全性解析集団及び初回発作として喉頭浮腫の発作を発現した被験者

	JE049-2102 試験				JE049-2103 試験			
	安全性解析対象集団			喉頭浮腫の発作を発現した被験者	安全性解析対象集団			喉頭浮腫の発作を発現した被験者
	イカチバント	トラネキサム酸	合計		イカチバント	プラセボ	合計	
	n (%)							
被験者数	36 (100)	38 (100)	74 (100)	3 (100)	27 (100.0)	29 (100.0)	56 (100.0)	8 (100.0)
試験中止例数	10 (27.8)	10 (26.3)	20 (27.0)	1 (33.3)	3 (11.1)	2 (6.9)	5 (8.9)	3 (37.5)
投与中止の主な理由								
その他	3 (8.3)	5 (13.2)	8 (10.8)	0	2 (7.4)	1 (3.4)	3 (5.4)	0
追跡不能	4 (11.1)	2 (5.3)	6 (8.1)	0	0	1 (3.4)	1 (1.8)	2 (25.0)
死亡	0	1 (2.6)	1 (1.4)	0	0	0	0	0
同意撤回	2 (5.6)	1 (2.6)	3 (4.1)	1 (33.3)	1 (3.7)	0	1 (1.8)	1 (12.5)
重大な医学的事象	1 (2.8)	1 (2.6)	2 (2.7)	0	0	0	0	0

略語：n = 被験者数

出典：JE049-2102 CSR 表 6.21.1.1 及び 6.21.2，JE049-2103 CSR 表 6.21.1.1 及び 6.21.2

JE049-2102 試験の非盲検継続投与期では，合計で 54 例の被験者の全 374 件の発作に対してイカチバントを投与した。これら 54 例の被験者のうち，44 例は二重盲検期（イカチバント群：23 例，トラネキサム酸群：21 例）から非盲検継続投与期へ移行した被験者であった。2 例は二重盲検期に喉頭浮腫の発作を発現した被験者，8 例は非盲検継続投与期から参加した被験者であった。非盲検継続投与期にイカチバントを投与した 54 例の被験者のうち，皮膚の発作が 40 例に 176 件，腹部の発作が 25 例に 168 件及び喉頭浮腫の発作が 10 例に 30 件発現した（JE049-2102D CSR 一覧表 11.1-11.5）。

JE049-2103 試験の非盲検継続投与期では，合計で 72 例の被験者の全 340 件の発作に対してイカチバントを投与した。これら 72 例の被験者のうち，49 例は二重盲検期（イカチバント群：23 例，プラセボ群：26 例）から非盲検継続投与期に移行した被験者であった。3 例は二重盲検期に喉頭浮腫の症状を発現した被験者，20 例は非盲検継続投与期から参加した被験者であった。非盲検継続投与期にイカチバントを投与した 72 例の被験者のうち，皮膚の発作が 42 例に 118 件，腹部の発作が 46 例に 184 件及び喉頭浮腫の発作が 19 例に 37 件発現した。被験者番号 [redacted] の 11 回目の発作は，治験薬投与前に包括的評価が実施されなかったため，皮膚，腹部又は喉頭のいずれにも分類されなかった。被験者番号 [redacted] の 3 回目の発作には，治験薬投与前の妊娠検査で陽性反応を示したため投与しなかった（JE049-2103D CSR 一覧表 11.1–11.5）。合計 22 例（30.6%）の被験者が，同意の撤回により非盲検期に試験を中止した。同意の撤回の理由は，24 週間の非盲検継続投与期において治験実施計画書で定めた要件の遵守が困難であることが原因であった。

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の非盲検継続投与期における試験中止例の主な理由を表 2.7.3-16 に示す。

表 2.7.3-16　試験中止の主な理由－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験（非盲検継続投与期）：非盲検継続投与期でイカチバントを投与した被験者

	JE049-2102 試験	JE049-2103 試験
	n (%)	
被験者総数	54 (100)	72 (100)
投与中止例数	22 (40.7)	35 (48.6)
投与中止の主な理由		
その他	8 (14.8)	8 (11.1)
追跡不能	8 (14.8)	4 (5.6)
同意撤回	5 (9.3)	22 (30.6)
重大な医学的事象	1 (1.9)	1 (1.4)
死亡	0	0

略語：n = 被験者数
出典：JE049-2102 CSR 表 6.22.4，JE049-2103 CSR 表 6.22.4

喉頭浮腫の集団

喉頭浮腫の集団は，第 III 相比較対照試験 3 試験でイカチバントを投与した喉頭浮腫の発作を発現した 66 例の被験者を対象とした。解析は，イカチバントを投与した喉頭浮腫の初回発作を中心に行った。66 例の被験者のうち 55 例（83.3%）が投与 14 日目までの評価を完了し，10 例が評価未完了，1 例がデータ欠測であった。評価未完了の理由は，新規の HAE 発作の発現（6 例），追跡不能（1 例），及びその他（3 例）であった。過去にイカチバントを投与した発作回数でみると，33 例は投与経験がなく，13 例が 1 回，5 例が 2 回，1 例が 3 回，6 例が 4 回，5 例が 5 回，2 例が 9 回，及び 1 例が 18 回であった。喉頭浮腫の集団における被験者の内訳を試験別に表 2.7.3-17 に示す。

表 2.7.3-17　被験者の内訳－喉頭浮腫の集団

	JE049-2102 試験 N=12 n (%)	JE049-2103 試験 N=27 n (%)	HGT-FIR-054 試験 N=27 n (%)	全試験 N=66 n (%)
投与 14 日目までの評価の状況				
評価完了	8 (66.7)	23 (85.2)	24 (88.9)	55 (83.3)
評価未完了	4 (33.3)	4 (14.8)	2 (7.4)	10 (15.2)
欠測	0	0	1 (3.7)	1 (1.5)
投与 14 日目までの評価を完了できなかった理由				
同意撤回	0	0	0	0
重大な医学的事象	0	0	0	0
新規の HAE 発作の発現	4 (33.3)	1 (3.7)	1 (3.7)	6 (9.1)
追跡調査不能	0	0	1 (3.7)	1 (1.5)
死亡	0	0	0	0
その他	0	3 (11.1)	0	3 (4.5)
過去にイカチバントを投与した発作回数				
0	5 (41.7)	16 (59.3)	12 (44.4)	33 (50.0)
1	3 (25.0)	5 (18.5)	5 (18.5)	13 (19.7)
2	1 (8.3)	1 (3.7)	3 (11.1)	5 (7.6)
3	0	0	1 (3.7)	1 (1.5)
4	1 (8.3)	3 (11.1)	2 (7.4)	6 (9.1)
5	0	1 (3.7)	4 (14.8)	5 (7.6)
9	1 (8.3)	1 (3.7)	0	2 (3.0)
18	1 (8.3)	0	0	1 (1.5)

略語：n = 被験者数
出典：ISE 表 1.7

JE049-3101 試験でイカチバントを自己投与した被験者

本試験では，合計 151 例の被験者が登録され，トレーニングが行われた。このうち 47 例は本試験期間中にイカチバント投与の対象となる HAE の急性発作を発現せず，急性発作を発現し 1 回以上イカチバントを投与した被験者は 104 例であった。このうち，25 例は未治療被験者，79 例は既治療被験者であった。自己投与期に医療従事者の監督下にない状態で自己投与を行った既治療被験者 78 例及び未治療被験者 19 例の計 97 例が治療集団（自己投与）に含まれた。

被験者が HAE の急性発作の治療のためにイカチバントを自己投与し，最終来院時の評価を完了した場合に，被験者は本試験を完了したとみなされた。自己投与を行った 97 例の被験者のうち，96 例（99.0%）が試験を完了し，残りの 1 例は追跡不能症例であった。初回治療期に医療従事者がイカチバントを投与した 22 例の被験者のうち 17 例（77.3%）が試験を完了し，5 例（22.7%）は 2 回目以降の HAE の発作に対して自己投与を行わなかった。

自己投与を行った被験者の内訳を表 2.7.3-18 に示す。

表 2.7.3-18　被験者コホート別の被験者の内訳の要約－JE049-3101 試験 ：治療集団（自己投与）

	既治療被験者 n (%)	未治療被験者 n (%)	全体 n (%)
被験者総数	78 (100.0)	19 (100.0)	97 (100.0)
試験完了例数	77 (98.7)	19 (100.0)	96 (99.0)
試験中止例数	1 (1.3)	0	1 (1.0)
早期中止の主な理由			
同意撤回	0	0	0
重大な医学的事象	0	0	0
追跡不能	1 (1.3)	0	1 (1.0)
管理上の理由	0	0	0
登録から 10 カ月以内に発作を発現せず	0	0	0
死亡	0	0	0
その他	0	0	0

略語：n = 被験者数
備考：既治療被験者：登録時にイカチバントによる治療歴がある被験者，未治療被験者：登録時にイカチバントによる治療歴がない被験者
出典：JE049-3101C CSR 表 10.1.1.1.1

2.7.3.3.2　全試験の有効性の結果の比較

以下の項では，初めに有効性を検討した主な試験である HGT-FIR-054 試験，次に有効性を検討したその他の試験である JE049-2103 試験及び JE049-2103 試験の結果を示す。また，第 III 相比較対照試験 3 試験で集積した喉頭浮腫の集団から得られた結果及び自己投与試験である JE049-3101 試験から得られた結果を示す。第 III 相比較対照試験の非盲検継続投与期から得られた結果

は 2.7.3.5 項に示す。第 III 相比較対照試験 3 試験で集積したデータを用いて有効性を再解析及び併合解析した結果の要約を表 2.7.3-41 に示す。

喉頭浮腫以外（皮膚及び腹部）及び喉頭浮腫の HAE の急性発作を対象として第 III 相比較対照試験を実施した。HGT-FIR-054 試験，JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の結果を総合的に評価した結果，イカチバントの有効性は以下のとおりであった：

- 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。

自己投与試験（JE049-3101）は，HAE の急性発作をイカチバントの自己投与により管理できることを示した。本試験で示された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。

2.7.3.3.2.1　　症状緩和までの時間

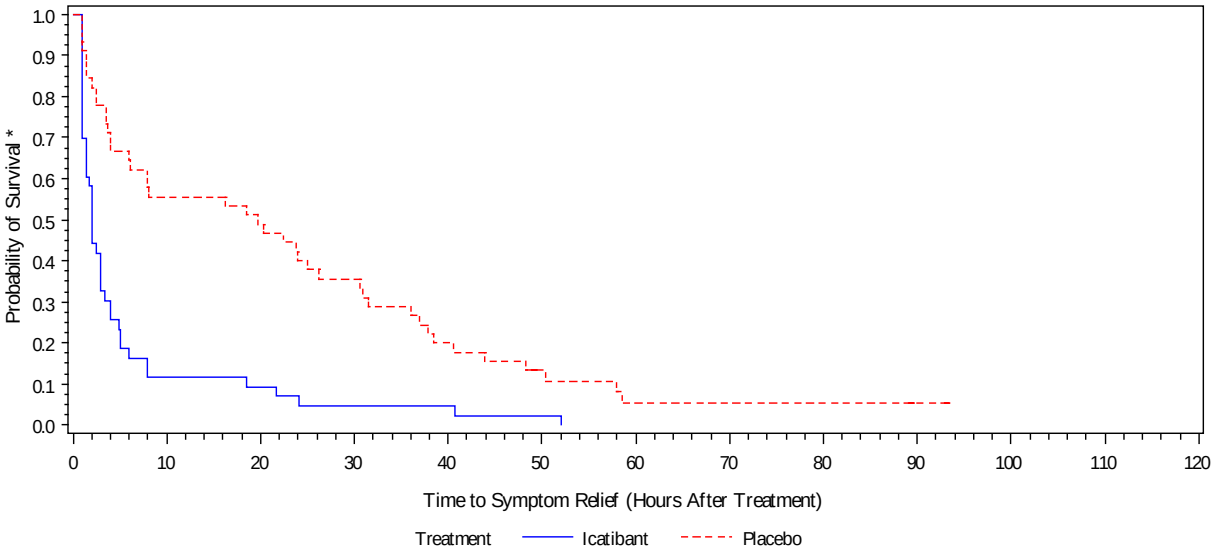
有効性を検討した主な試験－HGT-FIR-054 試験

症状緩和までの時間（TOSR）－複合 VAS スコア

HGT-FIR-054 試験の主要評価項目である「症状緩和までの時間（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，欠測を含まない 3 回の連続した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後ろ向きに定義した。観察期間内に症状緩和が得られなかった被験者は最終観察時に打ち切りとした。複合 VAS スコアは，皮膚及び腹部の発作については 3 症状（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛），喉頭浮腫の発作については 5 症状（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛，嚥下困難，声の変化）の VAS スコアで構成された。

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 2.7.3-2 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 2.7.3-2　　症状緩和までの時間（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 図 10.2.1.1.1

表 2.7.3-19　　症状緩和までの時間（TOSR）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団

	イカチバント N = 43	プラセボ N = 45	Peto-Peto Wilcoxon 検定 p 値
症状緩和が得られた被験者数（%）	43 (100.0)	42 (93.3)	
打ち切り例数 [a]	0	3	
Kaplan-Meier 法による推定			
TOSR の中央値（時間）	2.0	19.8	< 0.001
中央値の 95% CI（時間）	1.5, 3.0	6.1, 26.3	
TOSR Q1（時間）	1.0	3.5	
TOSR Q3（時間）	5.0	37.0	

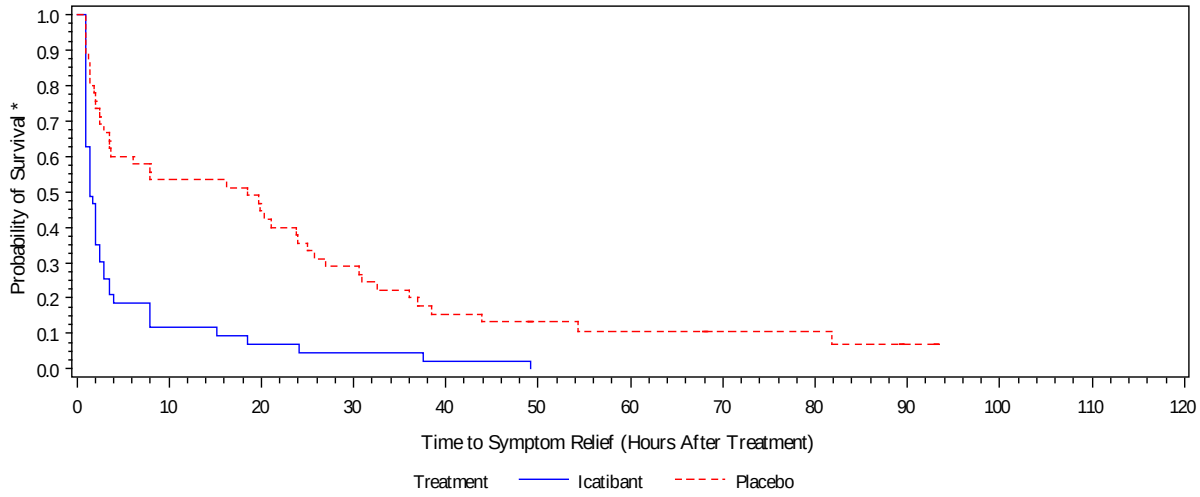
略語：CI=信頼区間，Q1=症状緩和が最初に得られた時間，Q3=症状緩和が 3 番目に得られた時間
備考：症状緩和は，VAS-3 が治験薬投与前から 50%以上低下した状態と定義し，治験薬投与から症状緩和が認められた欠測を含まない 3 回の連続する測定時点のうち最初の時点までの時間を TOSR とした。治験薬投与前のすべての VAS スコアが得られていない又は 0 である被験者，又は治験薬投与後の VAS スコアが得られていない被験者は解析から除外した。
[a]　観察期間内に症状緩和が得られなかった被験者における評価は最終観察時で打ち切りとした。
出典：HGT-FIR-054 CSR 表 10.2.1.1.1

主要な 1 症状の症状緩和までの時間 （TOSR-P）

HGT-FIR-054 試験の有効性の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）」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 症状は発作の種類に基づき決定した。主要な 1 症状の症状緩和の開始は，欠測を含まない 3 回の連続した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した。観察期間内に症状緩和が得られなかった被験者は最終観察時で打ち切りとした。

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 2.7.3-3 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 2.7.3-3　主要な 1 症状の症状緩和までの時間（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 図 10.2.2.1.1

表 2.7.3-20 主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団

	イカチバント N = 43	プラセボ N = 45	Peto-Peto Wilcoxon 検定 p 値
主要な 1 症状の症状緩和が得られた被験者数（%）	43 (100.0)	41 (91.1)	
打ち切り例数 [a]	0	4	
Kaplan-Meier 法による推定			
TOSR-P の中央値（時間）	1.5	18.5	< 0.001
中央値の 95% CI（時間）	1.0, 2.0	3.6, 23.9	
TOSR-P Q1（時間）	1.0	2.0	
TOSR-P Q3（時間）	3.5	30.9	

略語：CI = 信頼区間，Q1 =主要な 1 症状の症状緩和が最初に得られた時間，Q3 =主要な 1 症状の症状緩和が 3 番目に得られた時間

備考：主要な 1 症状の症状緩和は，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。治験薬投与前のすべての VAS スコアが得られていない又は 0 である被験者，又は治験薬投与後の VAS スコアが得られていない被験者は解析から除外した。

[a] 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。

出典：HGT-FIR-054 CSR 表 10.2.2.1.1

有効性を検討したその他の試験－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験

有効性を検討したその他の試験である JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験では，主要評価項目は，特定した主要な 1 症状の症状緩和までの時間と定義した。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。

上記 2 試験で使用された対照薬は JE049-2102 試験ではトラネキサム酸，JE049-2103 試験ではプラセボであった。喉頭浮腫以外の ITT 集団において，これら 2 試験の二重盲検期における有効性の主要評価項目の結果の要約を表 2.7.3-21 に示す。

表 2.7.3-21 主要な 1 症状の症状緩和までの時間 （TOSR-P）－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団

JE049-2102 試験	イカチバント	トラネキサム酸	合計	Log rank 検定
喉頭浮腫以外の ITT 集団における被験者数	36	38	74	
投与前の VAS が 30 mm 以上の被験者数	35	36	71	
打ち切り例数 [a]	0	2	2	
主要な 1 症状の症状緩和が得られた被験者の割合	100.0	94.4	97.2	
TOSR-P の中央値（時間）	2.0	12.0	3.5	p < 0.001
TOSR-P Q1（時間）	1.0	3.5	1.5	
TOSR-P Q3（時間）	3.5	25.4	14.0	
JE049-2103 試験	**イカチバント**	**プラセボ**	**合計**	**Log rank 検定**
喉頭浮腫以外の ITT 集団における被験者数	27	29	56	
投与前の VAS が 30 mm 以上の被験者数	27	28	55	
打ち切り例数 [a]	1	1	2	
主要な 1 症状の症状緩和が得られた被験者の割合	96.3	96.4	96.4	
TOSR-P の中央値（時間）	2.5	4.6	3.0	p = 0.142
TOSR-P Q1（時間）	1.1	1.8	1.5	
TOSR-P Q3（時間）	6.0	10.2	10.0	

略語：ITT = Intent to Treat，VAS = ビジュアルアナログスケール，SAS = 統計解析システム，Q1 =主要な 1 症状の症状緩和が最初に得られた時間，Q3 =主要な 1 症状の症状緩和が 3 番目に得られた時間
備考：主要な 1 症状の症状緩和までの時間の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて算出した。SAS の log-rank 検定の Wilcoxon 版を用いた。
[a] 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。
出典：JE049-2102 CSR 表 5.1.1.1，JE049-2103 CSR 表 5.1.1.1

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）。

トラネキサム酸群の 2 例の被験者（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は主要な 1 症状の治験薬投与前の VAS が 30 mm 未満であり，イカチバント群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は，投与前の VAS が評価されていなかった。イカチバント群のすべての被験者及びトラネキサム酸群の 94.4%の被験者で観察期間内に症状緩和が得られた。トラネキサム酸群の 2 例の被験者（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）では症状緩和の記録がなかったため，症状の最終評価時点で打ち切りとした。

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，これは統計学的に有意な差ではなかった（p = 0.142）。

プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）で，主要な 1 症状の治験薬投与前の VAS が 30 mm 未満であった。イカチバント群の 96.3%の被験者及びプラセボ群の 96.4%の被験者で観察期間内に

症状緩和が得られた。2 例の被験者（被験者番号 [redacted]［イカチバント群］及び被験者番号 [redacted]［プラセボ群］）では症状緩和の記録がなかったため，症状の最終評価時点で打ち切りとした。

再解析・併合解析

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 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 スコアを元に 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。これらのデータを表 2.7.3-41 に要約する。

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。

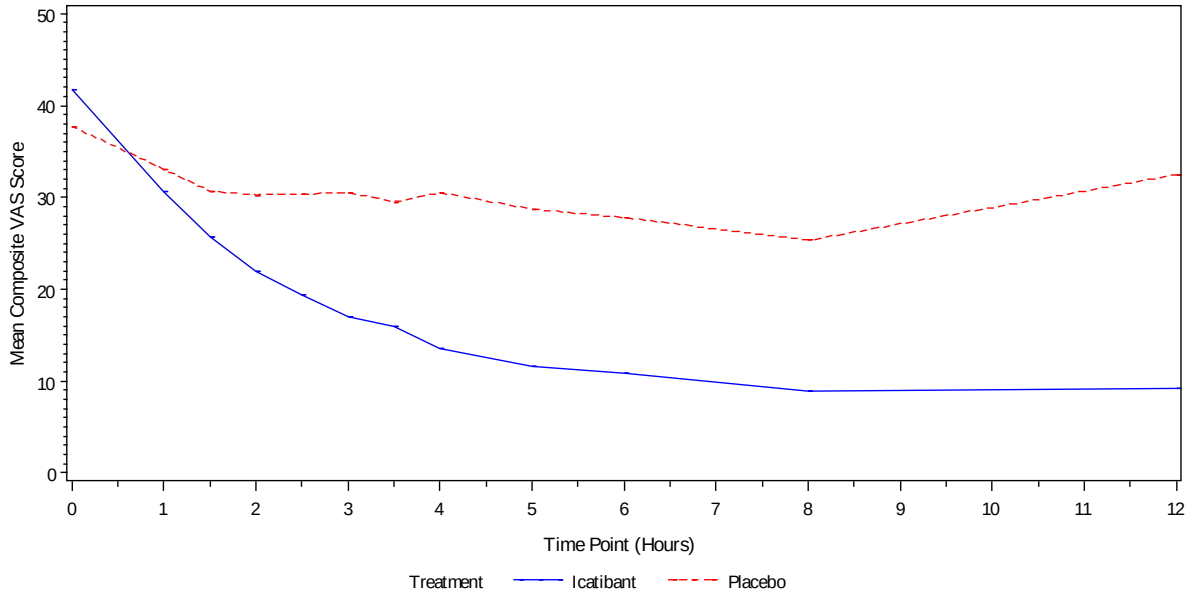
2.7.3.3.2.2 複合 VAS スコアの治験薬投与前からの経時的変化量

有効性を検討した主な試験－HGT-FIR-054 試験

複合 VAS スコアは，喉頭浮腫以外の発作については皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛（3 症状），喉頭浮腫の発作については皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛，嚥下困難，声の変化（5 症状）の VAS スコアの平均値で算出した（2.7.3.3.2.7 項）。実際の VAS-3 の平均値，治験薬投与前からの平均変化量及び血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）並びに経験累積分布関数を以下に示す。

喉頭浮腫以外の ITT 集団において，治験薬投与前の VAS-3 の平均値はプラセボ群（37.7，範囲：9.0–98.0）よりもイカチバント群（41.7，範囲：17.7–81.7）でわずかに高いスコアを示した。治験薬投与 1 時間後の VAS-3 の治験薬投与前からの平均変化量は，イカチバント群（－11.07，範囲：－40.7–4.7）及びプラセボ群（－4.6，範囲：－60.0–15.0）で有意な群間差を示した（$p = 0.003$）。治験薬投与 8 時間後までのすべての評価時点で統計学的に有意な差が観察された（表 2.7.3-5）。治験薬投与後 12 時間の VAS-3 の平均値の推移を図 2.7.3-4 に示す。

図 2.7.3-4　　イカチバント群及びプラセボ群における治験薬投与後 12 時間の VAS-3 の平均値の推移－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団

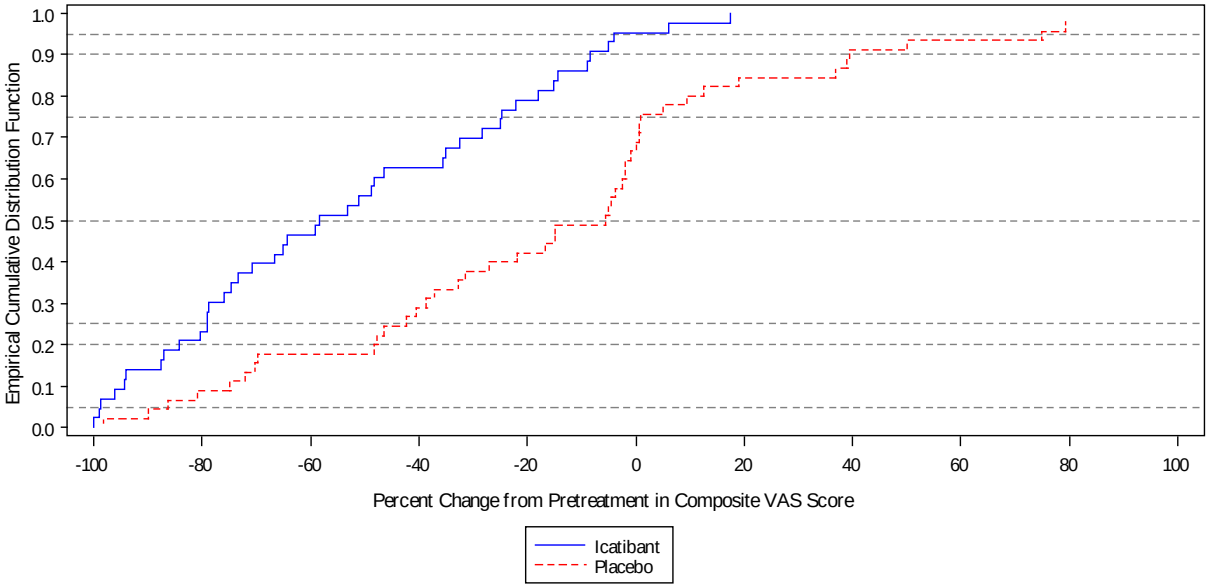


備考：投与後 8 時間までに症状緩和が得られなかった 16 例の被験者 （イカチバント群：5 例及びプラセボ群：11 例） において，投与後 12 時間までに欠測値は生じなかった。
出典： HGT-FIR-054 CSR 図 10.2.7.1

治験薬投与後 4 時間の VAS-3 の AUC の平均値は，イカチバント群 97.2 時間，プラセボ群 126.6 時間であり，群間差（－29.4）は統計学的に有意であった（p = 0.048）。治験薬投与後 8 時間の AUC の群間差（－94.4，p = 0.003）は，投与後 4 時間の AUC の群間差よりも大きかった（HGT-FIR-054 CSR 表 10.2.7.1）。

治験薬投与 2 時間後の時点の累積分布関数を図 2.7.3-5 に示す。本プロットで示すように，喉頭浮腫以外の ITT 集団において，投与 2 時間後の時点で VAS-3 が治験薬投与前から 10%以上低下した被験者は，イカチバント群では約 88%だったのに対し，プラセボ群で同程度の低下がみられた被験者は約 50%であった。この結果は，イカチバント群の被験者の大部分では投与後 2 時間までに何らかの症状緩和が得られたのに対し，プラセボ群では約半数以上の被験者の症状が実質的に悪化したことを示していた。投与 4 時間後及び 8 時間後の時点でも同様の傾向がみられた（HGT-FIR-054 CSR 図 10.2.8.1.2 及び図 10.2.8.1.3）。しかし，群間差は投与 8 時間後では小さく，HAE の急性発作の自然経過と一致するものであった。

図 2.7.3-5　投与 2 時間後の累積分布関数－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団



備考：治験薬投与前からの変化量が 100%を超えたプラセボ群の被験者 1 例は除外した。
出典： HGT-FIR-054 CSR 図 10.2.8.1.1

有効性を検討したその他の試験－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験では VAS-3 は評価しなかった。しかし，再解析及び併合解析では，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 の平均値を算出することが可能であった。

再解析・併合解析

再解析の結果，すべての第 III 相臨床比較対照試験において，対照薬群と比較してイカチバント群で VAS-3 の平均値のより早期の低下が一貫して認められた。HGT-FIR-054 試験では，投与 1 時間後から 12 時間後までのすべての評価時点で，イカチバント群とプラセボ群の間に統計学的に有意な群間差が認められ（$p < 0.0001$–0.0414），JE029-2102 試験でも，投与 1 時間後から 12 時間後までのすべての評価時点で統計学的に有意な群間差が認められた（$p < 0.0001$–0.0142）。JE049-2103 試験では，統計学的に有意な群間差が認められたのは，投与 1 時間後の評価時点のみであった（$p = 0.0129$）。

喉頭浮腫以外の ITT 集団における VAS-3 の治験薬投与開始前からの平均変化量について，3 試験の試験別の再解析結果及び 3 試験から集積したデータの投与群別の併合解析結果を ISE 表 13.1 及び表 13.2 に示し，その推移を ISE 図 9.1 及び図 9.2 に示す。投与 2 時間後の VAS-3 の平均変化量を試験別に表 2.7.3-41 に示す。VAS-3 の AUC の平均値について，試験別の再解析結果及び 3 試験から集積した投与群別の併合解析結果を ISE 表 14.1 及び表 14.2 に示す。

2.7.3.3.2.3 ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）

有効性を検討した主な試験－HGT-FIR-054 試験

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。VAS スコアは，皮膚及び腹部の発作については 3 症状（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛），喉頭浮腫の発作については 5 症状（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛，嚥下困難，声の変化）のスコアで構成された。観察期間内に症状緩和が得られなかった被験者は最終観察時で打ち切りとした。表 2.7.3-22 で示すとおり，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。

また，図 2.7.3-6 に示すとおり，プラセボ群に比べてイカチバント群ではほぼ完全な症状消失が一貫して早期に得られ，有意な群間差を示した。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 ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団

	イカチバント N = 43	プラセボ N = 45	Peto-Peto Wilcoxon 検定 p 値
ほぼ完全な症状消失が得られた被験者数	36	31	
ほぼ完全な症状消失が得られた被験者数の割合	83.7	68.9	
打ち切り例数 [a]	7	14	
Kaplan-Meier 法による推定			
TACSR の中央値（時間）	8.0	36.0	0.012
中央値の 95% CI（時間）	5.0, 42.5	29.0, 50.9	
TACSR Q1（時間）	2.5	8.1	
TACSR Q3（時間）	50.1	-	

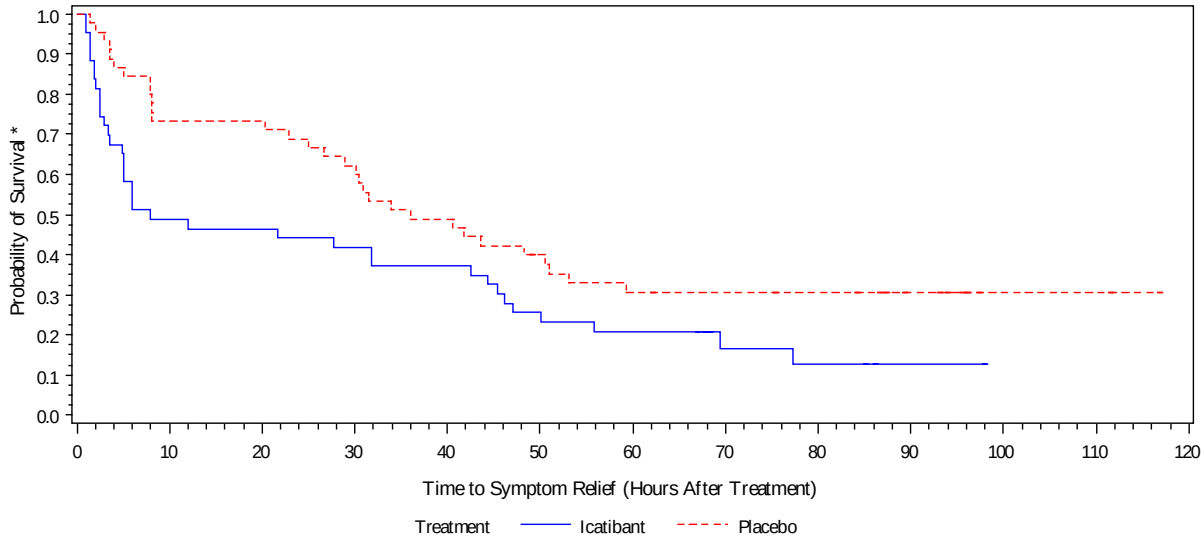
略語：CI = 信頼区間，Q1 = ほぼ完全な症状消失が最初に得られた時間，Q3 = ほぼ完全な症状消失が 3 番目に得られた時間

備考：ほぼ完全な症状消失は，3 回の連続したすべての VAS スコアが 10 mm 未満になった状態と定義した。治験薬投与前のすべての VAS スコアが得られていない又は 0 である被験者，又は治験薬投与後のすべての VAS スコアが得られていない被験者は解析から除外した。

[a] 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。

出典：HGT-FIR-054 CSR 表 10.2.3.1

図 2.7.3-6　　ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期間）：喉頭浮腫以外の ITT 集団



備考：ほぼ完全な症状消失は，すべての VAS スコアが 10 mm 未満になった状態と定義した。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 図 10.2.3.1

有効性を検討したその他の試験－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験

TACSR は，有効性を検討したその他の試験である JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験で，HGT-FIR-054 試験と同様に定義した。JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団における TACSR の結果を表 2.7.3-23 に示す。

JE049-2102 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団では，TACSR の中央値は，イカチバント群 10.0 時間，トラネキサム酸群 51.0 時間であった。これは，イカチバントの有効性が優れていることを示す統計学的に有意な群間差であった（$p < 0.001$）。

JE049-2103 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団では，TACSR の中央値は，イカチバント群 8.5 時間，プラセボ群 19.4 時間であった。この差は統計学的に有意ではなかった（$p = 0.079$）。

表 2.7.3-23　ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験（二重盲検期期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団

JE049-2102 試験	イカチバント	トラネキサム酸	合計	Log rank 検定
喉頭浮腫以外の ITT 集団に含まれる被験者数	36	38	74	
打ち切り例数	3	9	12	
ほぼ完全な症状消失が得られた被験者の割合	91.7	76.3	83.8	
TACSR の中央値（時間）	10.0	51.0	14.0	p < 0.001
TACSR Q1（時間）	2.8	12.0	5.0	
TACSR Q3（時間）	23.2	79.5	58.8	
JE049-2103 試験	**イカチバント**	**プラセボ**	**合計**	**Log rank 検定**
喉頭浮腫以外の ITT 集団に含まれる被験者数	27	29	56	
打ち切り例数	3	8	11	
ほぼ完全な症状消失が得られた被験者の割合	88.9	72.4	80.4	
TACSR の中央値（時間）	8.5	19.4	12.5	p = 0.079
TACSR Q1（時間）	2.5	10.2	2.8	
TACSR Q3（時間）	31.5	55.7	44.6	

略語：ITT=Intent to Treat，SAS=統計解析システム，Q1=ほぼ完全な症状消失が最初に得られた時間，Q3=ほぼ完全な症状消失が 3 番目に得られた時間

備考：ほぼ完全な症状消失は，3 回の連続したすべての VAS スコアが 10 mm 未満になった状態と定義した。ほぼ完全な症状消失までの時間の中央値は Kaplan Meier 法を用いて算出した。SAS の log rank 検定の Wilcoxon 版を用いた。

出典：JE049-2102 CSR 表 5.5.1.1，JE049-2103 CSR 表 5.5.1.1

再解析・併合解析

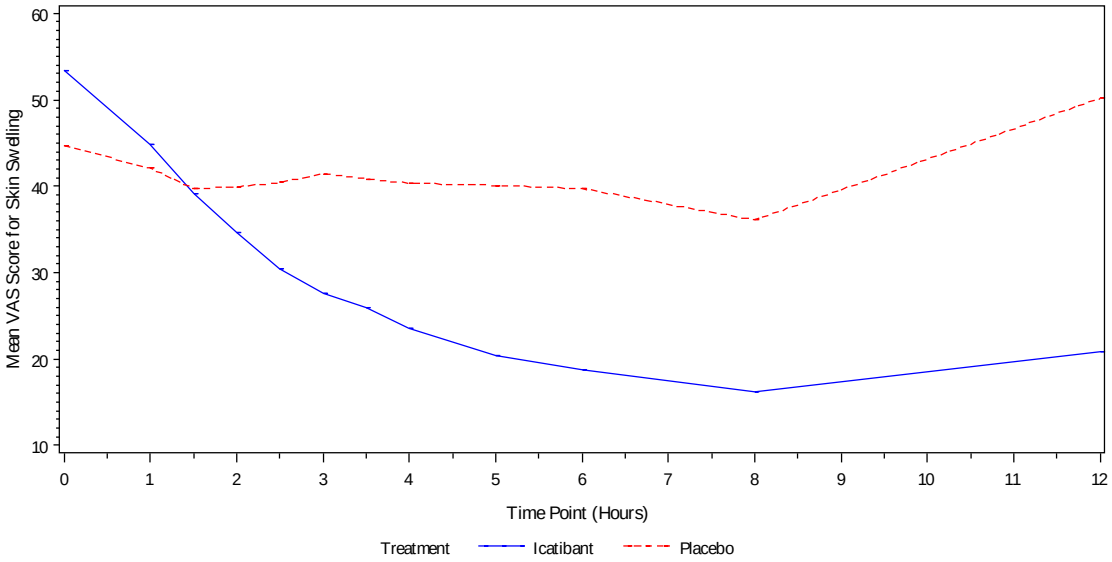
喉頭浮腫以外の ITT 集団における TACSR について，3 試験の試験別の再解析結果を表 2.7.3-41，並びに 3 試験から集積したデータの投与群別の併合解析結果を ISE 表 10.1 及び表 10.2，これらの結果を表す Kaplan-Meier プロットを ISE 図 5.1 及び図 5.2 に示す。

2.7.3.3.2.4　個々の症状の VAS スコアの治験薬投与前からの変化量

有効性を検討した主な試験－HGT-FIR-054 試験

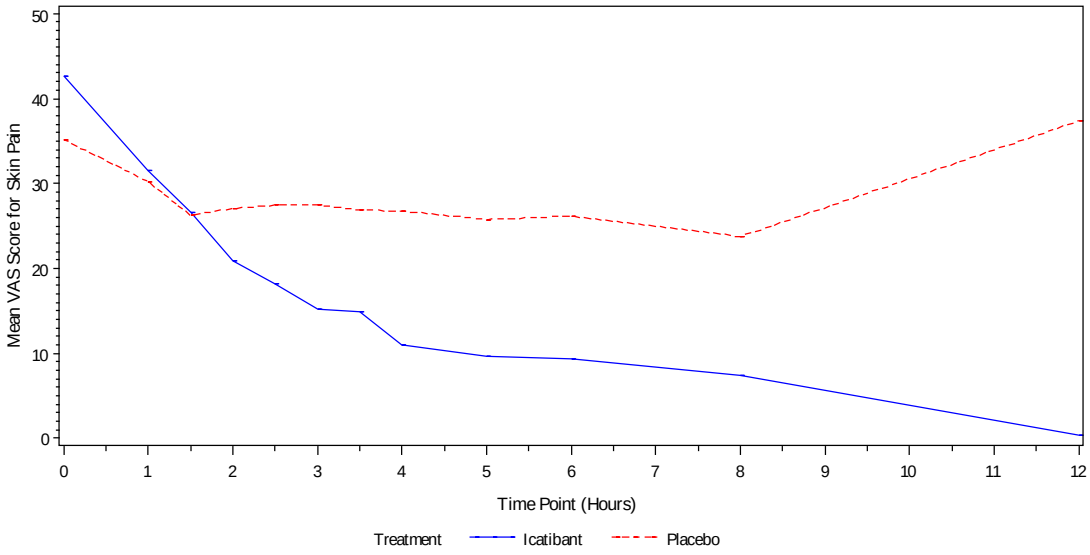
喉頭浮腫以外の ITT 集団において，皮膚の腫脹の VAS スコアの治験薬投与前からの平均変化量は，投与 8 時間後までのすべての評価時点でイカチバント群とプラセボ群に統計学的に有意な群間差が認められた（p < 0.001–0.008）。皮膚の疼痛の VAS スコアについても同様に統計学的に有意な群間差が認められた（p < 0.001–0.014）。腹痛の VAS スコアについては，投与後 8 時間を通してプラセボ群と比較してイカチバント群でより早期の低下がみられたが，この差は統計学的に有意ではなかった（p = 0.050–0.293）（HGT-FIR-054 CSR 表 10.2.8.1）。皮膚の腫脹，皮膚の疼痛及び腹痛について，治験薬投与後 12 時間の平均 VAS スコアの推移をそれぞれ図 2.7.3-7，図 2.7.3-8 及び図 2.7.3-9 に示す。

図 2.7.3-7　　投与群別及び各評価時点の平均 VAS スコア（皮膚の腫脹）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団



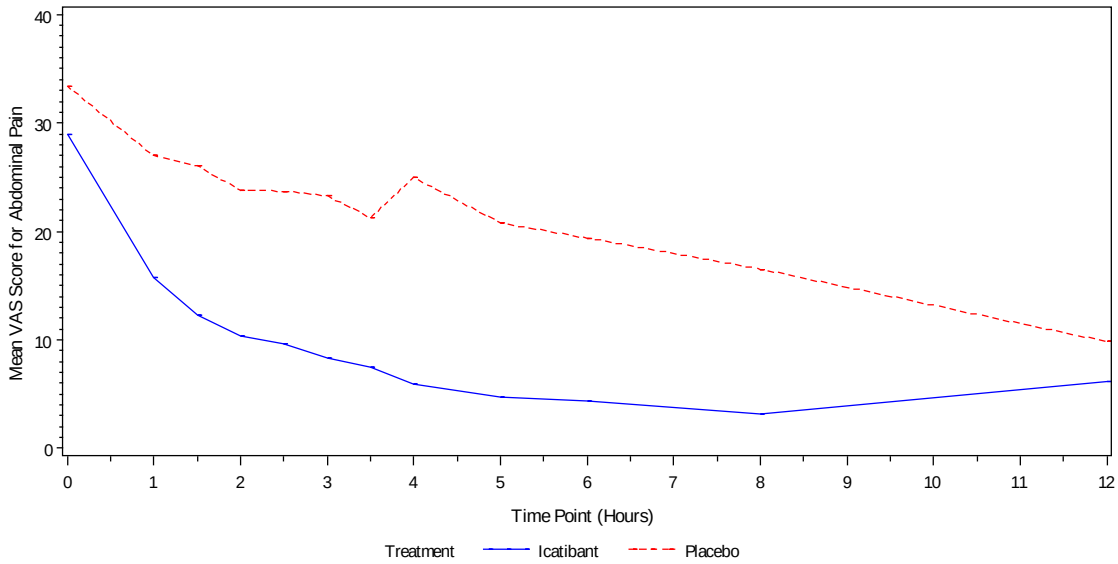
備考：投与後 8 時間までに症状緩和が得られなかった 16 例の被験者（イカチバント群：5 例及びプラセボ群：11 例）において，投与後 12 時間までに欠測値は生じなかった。
出典： HGT-FIR-054 CSR 図 10.2.9.1

図 2.7.3-8　　投与群別及び各評価時点の平均 VAS スコア（皮膚の疼痛）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団



備考：投与後 8 時間までに症状緩和が得られなかった 16 例の被験者（イカチバント群：5 例及びプラセボ群：11 例）において，投与後 12 時間までに欠測値は生じなかった。
出典：HGT-FIR-054 CSR 図 10.2.11.1

図 2.7.3-9　　投与群別及び各評価時点の平均 VAS スコア（腹痛）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団



備考：投与後 8 時間までに症状緩和が得られなかった 16 例の被験者（イカチバント群：5 例及びプラセボ群：11 例）において，投与後 12 時間までに欠測値は生じなかった。
出典：HGT-FIR-054 CSR 図 10.2.13.1

有効性を検討したその他の試験－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験

JE049-2102 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団において，皮膚の腫脹の VAS スコアの治験薬投与前からの平均変化量は，投与 1.5 時間後から 8 時間後の評価時点でイカチバント群とトラネキサム群に統計学的に有意な群間差が認められた（$p < 0.001$–0.006）。皮膚の疼痛の VAS スコアについても同様に統計学的に有意な群間差が認められた（$p = 0.003$–0.027）。腹痛の VAS スコアについては，プラセボ群と比較してイカチバント群でより早期の低下がみられたが，いずれの評価時点も統計学的に有意ではなかった（JE049-2102D CSR 表 5.6.1.1.1 及び表 5.6.1.5.1）。

JE049-2103 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団において観察された群間差も，同様に一貫してイカチバント群に有利なものであったが，皮膚の腫脹及び皮膚の疼痛の VAS スコアの治験薬投与前からの平均変化量は，投与 5 時間後の皮膚の腫脹を除いて（$p = 0.045$），統計学的に有意ではなかった（JE049-2103D CSR 表 5.6.1.1.1 及び表 5.6.1.5.1）。

再解析・併合解析

喉頭浮腫以外の ITT 集団における皮膚の腫脹，皮膚の疼痛及び腹痛の VAS スコアの験薬投与開始前からの平均変化量について，3 試験の試験別の再解析結果及び 3 試験から集積したデータの投与群別の併合解析結果をそれぞれ ISE 表 15.1 及び表 15.2 に示し，その推移を ISE 図 11.1 及び図 11.2 に示す。また，皮膚の腫脹，皮膚の疼痛及び腹痛の VAS スコアの AUC について，3 試験の試験別の再解析結果及び 3 試験から集積したデータの投与群別の併合解析結果を ISE 表 16.1 及び表 16.2 にそれぞれ示す。

2.7.3.3.2.5 最初の症状改善までの時間（TISI）

有効性を検討した主な試験－HGT-FIR-054 試験

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。観察期間内に症状改善が得られなかった被験者は，投与後 48 時間の時点で打ち切りとした。

喉頭浮腫以外の ITT 集団における TISI を表 2.7.3-24 に示した。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 最初の症状改善までの時間（TISI）－HGT-FIR-054 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団

	イカチバント N = 43	プラセボ N = 45	Peto-Peto Wilcoxon 検定 p 値
被験者の評価に基づく症状改善			
症状改善が確認された被験者数	43	41	
症状改善が確認された被験者の割合	100.0	91.1	
打ち切り例数 [a]	0	4	
Kaplan-Meier 法による推定			
TISI の中央値（時間）	0.8	3.5	<0.001
中央値の 95% CI（時間）	0.5, 1.0	1.9, 5.4	
TISI Q1（時間）	0.4	1.0	
TISI Q3（時間）	1.4	8.3	
治験担当医師の評価に基づく症状改善			
症状改善が確認された被験者数	42	44	
症状改善が確認された被験者の割合	97.7	97.8	
打ち切り例数 [a]	1	1	
Kaplan-Meier 法による推定			
TISI の中央値（時間）	0.8	3.4	<0.001
中央値の 95% CI（時間）	0.6, 1.3	2.6, 6.0	
TISI 間 Q1（時間）	0.4	1.0	
TISI Q3（時間）	1.8	7.0	

略語：CI=信頼区間，Q1=症状改善が最初に得られた時間，Q3=症状改善が 3 番目に得られた時間

備考：最初の症状改善は，被検者又は治験担当医師が症状が改善し始めたと感じた日時で決定した。治験薬投与前のすべての VAS スコアが得られていない又は 0 である被験者，又は治験薬投与後のすべての VAS スコアが得られていない被験者は解析から除外した。

[a] 観察期間内に症状改善が確認されなかった被験者における評価は投与後 48 時間で打ち切りとした。

出典：HGT-FIR-054 CSR 表 10.2.4.1

喉頭浮腫以外の ITT 集団について，被験者及び治験担当医師の評価に基づく TISI の Kaplan-Meier プロットをそれぞれ HGT-FIR-054 試験の CSR 図 10.2.4.1 及び図 10.2.5.1 に示す。

有効性を検討したその他の試験 – JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験では，TISI を，被験者の評価に基づく症状の軽快（最初の改善），治験担当医師の評価に基づく視覚的症状の軽快（最初の改善）までの時間とした。

JE049-2102 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団において，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，トラネキサム酸群 7.9 時間であり，イカチバント群の有効性が優れていること示す統計学的に有意な群間差であった（$p < 0.001$）。被験者の評価に基づく TISI を示すデータが記録されなかったため打ち切りとなった被験者数はトラネキサム酸群では 15 例であったのに対し，イカチバント群では 2 例のみであった。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 1.7 時間，トラネキサム酸群 8.0 時間であり，イカチバントの有効性が優れていること示す統計学的に有意な群間差であった（$p < 0.001$）（表 2.7.3-25）

JE049-2103 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団において，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 16.9 時間であり，統計学的に有意な群間差であった（$p < 0.001$）。被験者の評価に基づく TISI を示すデータが記録されなかったため打ち切りとなった被験者がプラセボ群では 14 例であったのに対し，イカチバント群では 1 例のみであった。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 6.5 時間，プラセボ群 14 時間であり，統計学的に有意な差ではなかった（$p = 0.240$）（表 2.7.3-25）

表 2.7.3-25 最初の症状改善までの時間（TISI）－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験（二重盲検期）：喉頭浮腫以外の ITT 集団

JE049-2102 試験	イカチバント	トラネキサム酸	合計	Log rank 検定
被験者の評価に基づく症状改善				
喉頭浮腫以外の ITT 集団に含まれる被験者数	36	38	74	
打ち切り例数	2	15	17	
最初の症状改善が確認された被験者の割合	94.4	60.5	77.0	
TISI の中央値（時間）	0.8	7.9	1.4	p < 0.001
TISI Q1（時間）	0.4	1.1	0.6	
TISI Q3（時間）	1.4	NA	8.5	
治験担当医師の評価に基づく症状改善				
喉頭浮腫以外の ITT 集団に含まれる被験者数	36	38	74	
打ち切り例数	8	14	22	
最初の症状改善が確認された被験者の割合	77.8	63.2	70.3	
TISI の中央値（時間）	1.7	8.0	3.9	p < 0.001
TISI Q1（時間）	0.7	4.0	1.5	
TISI Q3（時間）	3.5	NA	NA	
JE049-2103 試験	**イカチバント**	**プラセボ**	**合計**	**Log rank 検定**
被験者の評価に基づく症状改善				
喉頭浮腫以外の ITT 集団に含まれる被験者数	27	29	56	
打ち切り例数	1	14	15	
最初の症状改善が確認された被験者の割合	96.3	51.7	73.2	
TISI の中央値（時間）	0.8	16.9	2.3	p < 0.001
TISI Q1（時間）	0.5	3.2	0.8	
TISI Q3（時間）	2.0	NA	NA	
治験担当医師の評価に基づく症状改善				
喉頭浮腫以外の ITT 集団に含まれる被験者数	27	29	56	
打ち切り例数	11	14	25	
最初の症状改善が確認された被験者の割合	59.3	51.7	55.4	
TISI の中央値（時間）	6.5	14.0	8.0	p = 0.240
TISI Q1（時間）	1.0	2.0	1.8	
TISI Q3（時間）	NA	NA	NA	

略語：ITT = Intent to Treat, Q1 = 症状改善が最初に得られた時間，Q3 = 症状改善が 3 番目に得られた時間
備考：症状改善までの時間の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて算出した。SAS の log-rank 検定の Wilcoxon 版を用いた。
出典： JE049-2102 CSR 表 5.14.1.1 及び 5.15.1.1，JE049-2103 CSR 表 5.14.1.1 及び 5.15.1.1

再解析・併合解析

喉頭浮腫以外の ITT 集団における TISI について，3 試験の試験別の再解析結果を表 2.7.3-41，並びに 3 試験から集積したデータの投与群別の併合解析結果をそれぞれ ISE 表 11.1 及び表 11.2

に示す。また，被験者の評価に基づく TISI の Kaplan-Meier プロットを ISE 図 6.1 及び図 6.2，治験責任医師の評価に基づく TISI の Kaplan-Meier プロットを ISE 図 7.1 及び図 7.2 に示す。

2.7.3.3.2.6　　救済治療薬の使用

有効性を検討した主な試験－HGT-FIR-054 試験

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（VAS-3 が治験薬投与前から 50%以上低下した状態と定義）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 $p < 0.001$，$p < 0.001$）（表 2.7.3-5，HGT-FIR-054 試験 CSR 表 10.2.23.1）。

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（$p = 0.006$）（表 2.7.3-5，HGT-FIR-054 CSR 表 10.2.24.1）。

有効性を検討したその他の試験－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験

JE049-2102 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団において，計 19 例（25.7%）が救済治療薬を使用した。

イカチバント群では 7 例（19.4%）が救済治療薬を使用したが，投与後 12 時間以内に救済治療薬を使用した被験者はいなかった。被験者番号 [redacted] は，投与（午後）した日の翌日に救済治療薬を使用していたが，使用時刻が記録されていなかった。被験者番号 [redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted] 及び [redacted] は投与後 1 日から 2 日以内に救済治療薬を使用し，被験者番号 [redacted] は投与 8 日後に救済治療薬を使用した。被験者番号 [redacted] は 2 種類の救済治療薬を 2 回使用し，被験者番号 [redacted] 及び [redacted] は 1 種類の救済治療薬を 2 回使用した。

トラネキサム酸群では，12 例（31.6%）が救済治療薬を使用した。5 例は投与後 12 時間以内に救済治療薬を使用した（被験者番号 [redacted]：58 分後，被験者番号 [redacted]：4 時間後，被験者番号 [redacted]：4 時間 10 分後，被験者番号 [redacted]：5 時間 5 分後，及び被験者番号 [redacted]：10 時間 9 分後）。被験者番号 [redacted] は投与後 12 時間 10 分後に救済治療薬を使用し，被験者番号 [redacted] は 12 時間 40 分後に使用した。その他の被験者（被験者番号 [redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted] 及び [redacted]）については，投与後 1 日から 5 日以内に救済治療薬を使用した。

JE049-2103 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団において，計 21 例 （37.5%）が救済治療薬を使用した。

イカチバント群では 6 例（22.2%）が治験薬の投与日に救済治療薬を使用した（被験者番号 [redacted]）。このうち 3 例（11.1%）は投与後 12 時間以内に救済治療薬を使用した。異なる種類の救済治療薬を複数必要とした被験者及び救済治療薬を複数回使用した被験者も含まれた。

プラセボ群では，15 例（51.7%）が救済治療薬を使用した（被験者番号 [redacted]）。このうち 13 例（44.8%）は投与後 12 時間以内に救済治療薬を使用した。異なる種類の救済治療薬を複数必要とした被験者及び救済治療薬を複数回使用した被験者も含まれた。プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は本試験への組入れ後に HAE の喉頭発作を発現した。副腎皮質ステロイド（ソル・メドロール 125 mg 静脈内投与）及び抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン 50 mg 静脈内投与）を含む救済治療薬を使用したにもかかわらず喉頭浮腫の症状は改善しなかった。治験依頼者は治験担当医師から要請された試験の免除を認め，プラセボ投与から 9 時間 25 分後に，非盲検下にてイカチバントを投与した。

再解析・併合解析

喉頭浮腫以外の ITT 集団における救済治療薬の使用について，3 試験の試験別の再解析結果を表 2.7.3-41，並びに 3 試験から集積したデータの投与群別の併合解析結果をそれぞれ ISE 表 27.1 及び表 27.2 に示す。

2.7.3.3.2.7 有効性の結果－喉頭浮腫の発作

喉頭浮腫の発作を発現した被験者には，通常，非盲検下でイカチバントを投与した。JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験では，喉頭浮腫の発作を発現した 2 例に非盲検下でイカチバントを投与し（各試験 1 例ずつ），HGT-FIR-054 試験では喉頭発作を発現した 5 例を無作為化した（イカチバント群 3 例，プラセボ群：2 例）。喉頭浮腫の集団でプラセボ群に割付けた被験者のうち 2 例には救済治療薬として又は非盲検下でイカチバントを投与した。

喉頭浮腫の集団には，皮膚又は腹部の発作に対するイカチバントの治療歴の有無にかかわらず，イカチバントを投与した喉頭発作を 1 回でも発現した被験者 27 例（治験薬投与前及び投与後の VAS スコアを有する）が含まれた。喉頭浮腫の集団を用いて，イカチバントによる前治療の有無にかかわらず，喉頭発作に対するイカチバントの有効性を検討した。喉頭浮腫の集団を用いて実施したすべての解析は被験者が発現した喉頭浮腫の初回発作に限定した。

VAS に基づく評価項目

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。

症状緩和までの時間（TOSR）及び主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）－ HGT-FIR-054 試験：喉頭浮腫の集団

喉頭浮腫集団における TOSR は，VAS-5 を用いて算出した。喉頭浮腫の集団のおける主要な 1 症状は，「嚥下困難」又は「声の変化」のうち重症度が高い方の治験薬投与前の 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，「嚥下困難」の VAS スコアを用いた。

HGT-FIR-054 試験の喉頭浮腫の集団における TOSR 及び TOSR-P を表 2.7.3-26 に示す。喉頭浮腫の集団おける VAS-5 に基づく TOSR は，喉頭浮腫以外の集団における VAS-3 に基づく TOSR と類似していた。喉頭浮腫の集団における TOSR の中央値は 2.0 時間であり，喉頭浮腫以外の ITT 集団でも 2.0 時間であった（表 2.7.3-19）。TOSR-P も，喉頭浮腫と喉頭浮腫以外の集団で一致していた。TOSR-P の中央値は喉頭浮腫の集団で 2.0 時間であり，喉頭浮腫以外の ITT 集団では 1.5 時間であった（表 2.7.3-20）。本解析に含めた喉頭浮腫の集団の 25 例全例で，VAS-5 及び主要な 1 症状の VAS スコアに基づく症状緩和が得られた。なお，すべての VAS スコアが 30 mm 未満であった 2 例の被験者は本解析から除外した。

表 2.7.3-26　症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）－HGT-FIR-054 試験：喉頭浮腫の集団

	HGT-FIR-054 試験 N=27
VAS-5 で評価した症状緩和までの時間（TOSR）	
症状緩和が得られた被験者数（%）	25 (100%)
打ち切り例数（%）[a]	0
Kaplan-Meier 法による推定	
TOSR の中央値（時間）	2.0
中央値の 95% CI	1.5, 3.5
主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）	
症状緩和が得られた被験者数（%）	24 (96%)
打ち切り例数（%）[a]	1 (4%)
Kaplan-Meier 法による推定	
TOSR-P の中央値（時間）	2.0
中央値の 95% CI	1.5, 2.5

略語：CI=標準偏差

備考：症状緩和は，VAS-5 が治験薬投与前から 50%以上低下した状態と定義し，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。主要な 1 症状の症状緩和は，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。治験薬投与前のすべての VAS スコアが得られていない又は 0 である被験者，又は治験薬投与後の VAS スコアが得られていない被験者は本解析から除外した。すべての VAS スコアが 30 mm 未満である被験者は本解析から除外した。

[a] 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。

出典：ISE 表 6.5 及び 8.5

複合 VAS スコアの平均値の推移－HGT-FIR-054 試験：喉頭浮腫の集団

HGT-FIR-054 試験の喉頭浮腫の集団 27 例について，イカチバント投与後の VAS-5 の平均値及び治験薬投与前からの平均変化量を ISE 表 13.4，治験薬投与後 12 時間の平均 VAS-5 の推移を ISE 図 9.4 に示す。また，VAS-5 の AUC について，治験薬投与開始から 2 時間，4 時間，及び 8 時間に分けて ISE 表 14.4 に示し，投与後 2，4 及び 8 時間における治験薬投与前からの AUC 変化量を表す累積分布関数を，それぞれ ISE 図 10.4.1，図 10.4.2 及び図 10.4.3 に示す。

ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）－HGT-FIR-054 試験：喉頭浮腫の集団

HGT-FIR-054 試験の喉頭浮腫の集団における TACSR を表 2.7.3-27 に示す。喉頭浮腫の集団における TACSR は，喉頭浮腫以外の集団における TACSR と類似していた。喉頭浮腫の集団における TACSR の中央値は 6.4 時間であり，喉頭浮腫以外の ITT 集団では 8.0 時間であった（表 2.7.3-22）。25 例のうち 24 例（96%）の被験者でほぼ完全な症状消失が得られた。なお，すべての VAS スコアが 10 mm 未満であった 2 例の被験者は本解析から除外した。

表 2.7.3-27　ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）－HGT-FIR-054 試験:：喉頭浮腫の集団

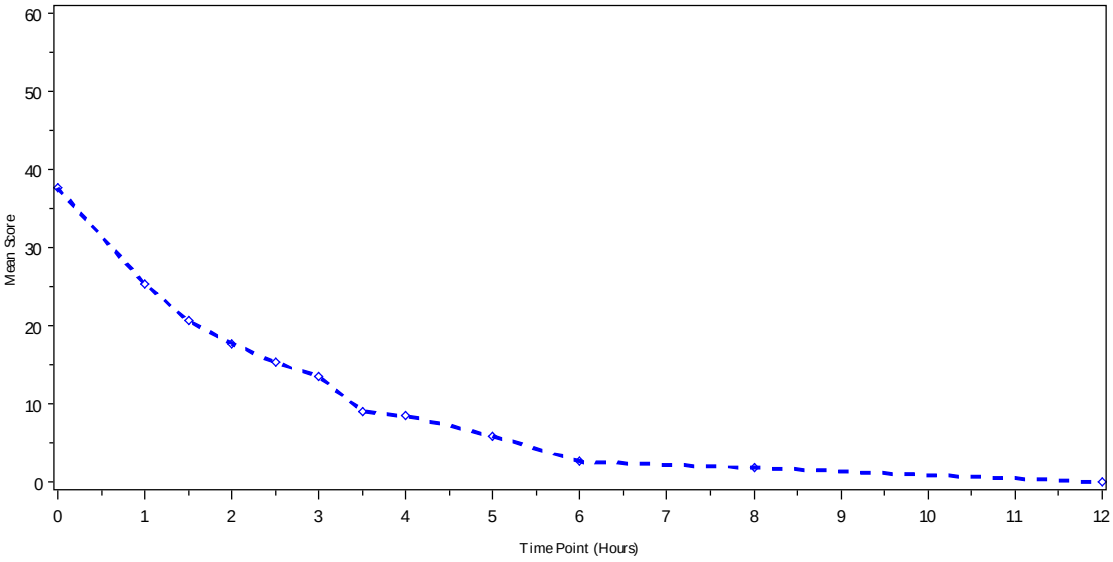
	HGT-FIR-054 試験 N=27
ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）	
ほぼ完全な症状消失が得られた被験者数（%）	24 (96%)
打ち切り例数（%）[a]	1 (4%)
Kaplan-Meier 法による推定（時間）	
TACSR の中央値（時間）	6.4
中央値の 95% CI	3.1, 24.3

略語：CI=標準偏差
備考：ほぼ完全な消失は，3 回の連続したすべての VAS スコアが 10 mm 未満になった状態と定義した。
[a] 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。
出典：ISE 表 10.4

個々の症状の VAS スコアの推移－HGT-FIR-054 試験：喉頭浮腫の集団

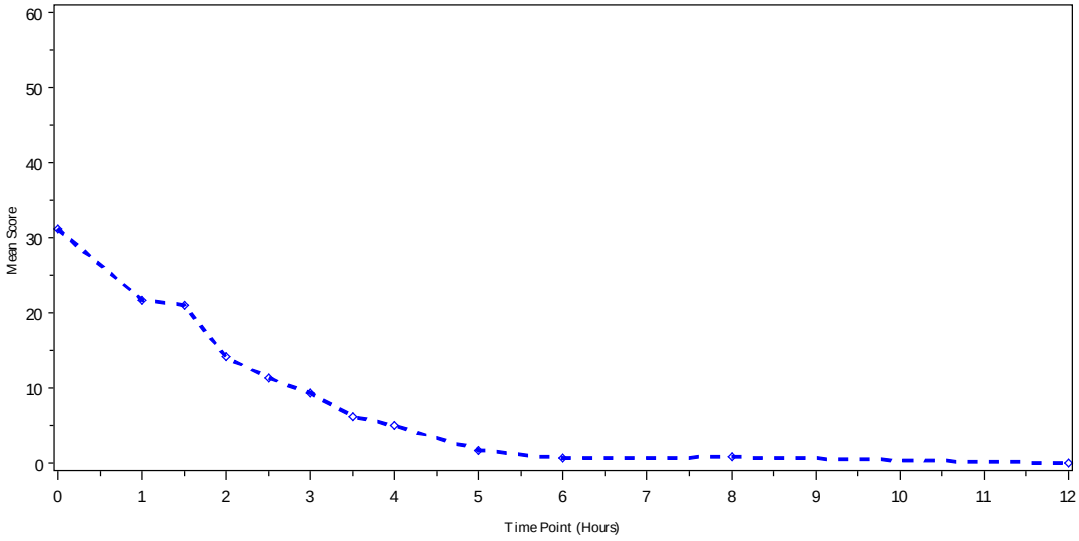
HGT-FIR-054 試験の喉頭浮腫の集団 27 例について，治験薬投与後の個々の症状の VAS スコアの平均値及び治験薬投与前からの平均変化量を ISE 表 15.4，治験薬投与後 12 時間の個々の症状（嚥下困難，声の変化，皮膚の腫脹，皮膚の疼痛及び腹痛）の平均 VAS スコアの推移を ISE 図 11.4 に示す。また，個々の症状の AUC について，治験薬投与開始から 2 時間，4 時間，及び 8 時間に分けて ISE 表 16.4 に示し，投与後 2，4 及び 8 時間における治験薬投与前からの AUC 変化量を表す個々の症状の累積分布関数を，それぞれ ISE 図 12.4.1，図 12.4.2 及び図 12.4.3 に示す。喉頭浮腫の集団における治験薬投与後 12 時間の嚥下困難及び声の変化の平均 VAS スコアの推移を図 2.7.3-10 及び図 2.7.3-11 に示す。

図 2.7.3-10　各評価時点における各症状の平均 VAS スコア（嚥下困難）－HGT-FIR-054 試験：喉頭浮腫の集団



出典：ISE 図 11.4

図 2.7.3-11　各評価時点における各症状の平均 VAS スコア（声の変化）－HGT-FIR-054 試験：喉頭浮腫の集団



出典：ISE 図 11.4

喉頭浮腫の発作に対するイカチバントの有効性を評価したその他の項目

喉頭浮腫の集団における早期の症状緩和及びほぼ完全な症状消失は，その他の有効性評価項目の結果によって裏付けられた。被験者及び治験担当医師の評価に基づく最初の症状改善までの時間の中央値はそれぞれ 0.6 時間，2.0 時間であった（ISE 表 11.5）。その他の有効性評価項目には，

被験者の評価に基づく複合症状スコア（L-SSS-10，ISE 表 17.5），及び治験担当医師による包括的評価が含まれる（ISE 表 25.5）。

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%）。

再解析・併合解析

喉頭浮腫の発作については，第 III 相比較対照試験の 3 試験における被験者数が少なかったため，これら 3 試験から得られた集積データを元に併合解析を行った。3 試験のデータを集積することで喉頭浮腫の発作の解析が容易になった。

解析は，第 III 相比較対照試験 3 試験で喉頭浮腫の発作を発現した 66 例（HGT-FIR-054 試験：27 例，JE049-2102 試験：12 例，及び JE049-2103 試験：27 例）から得られたデータを対象とした。VAS-5 は HGT-FIR-054 試験のみで収集したため，本解析は 3 試験で用いた喉頭発作の評価項目（最初の症状改善までの時間）を中心に行った。3 試験から得られた集積データを元に併合解析した喉頭浮腫の集団における最初の症状改善までの時間（被験者の評価）の中央値は 0.6 時間（ISE 表 11.5）であり，JE049-2102 試験，JE049-2103 試験及び HGT-FIR-054 試験の喉頭浮腫以外の ITT 集団におけるイカチバント群の結果と類似していた（各試験の中央値はいずれも 0.8 時間）（ISE 表 11.1）。

喉頭浮腫発作の解析に関する結論

喉頭浮腫の発作に対して，イカチバントは症状緩和及び症状消失において臨床的に意味のある改善をもたらした。HGT-FIR-054 試験の喉頭浮腫の集団 27 例における複合 VAS スコアに基づく TOSR の中央値は 2.0 時間であり， VAS スコアに基づく TOSR-P の中央値も 2.0 時間であった。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。VAS スコアに基づく TACSR の中央値は 6.4 時間であり，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，L-SSS-10（ISE 表 17.5）及び治験担当医師の評価による包括的評価（ISE 表 25.5）の結果も，上記 VAS スコアの結果を裏付けるものであった。

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。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おいても有益であると結論づけることができる。

2.7.3.3.2.8 JE049-3101 試験の有効性の結果－自己投与試験

症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）：自己投与期

本試験では，78 例の既治療被験者及び 19 例の未治療被験者の計 97 例が自己投与期に自己投与を行い，治療集団（自己投与）に含まれた。

自己投与期の被験者における症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）を表 2.7.3-28 に示す。

VAS-3 に基づく TOSR の中央値は，既治療被験者のうち評価可能な 72 例で 2.1 時間，未治療被験者のうち評価可能な 19 例で 4.0 時間であった。なお，症状緩和の記録がない既治療被験者 3 例及び未治療被験者 1 例は打ち切りとした。

VAS スコアに基づく TOSR-P の中央値は，既治療被験者のうち評価可能な 71 例で 2.0 時間であり，VAS-3 に基づく TOSR とほぼ同じであった。未治療被験者のうち評価可能な 16 例の TOSR-P は 3.1 時間であった。

表 2.7.3-28　　被験者コホート別の症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）－JE049-3101 試験：治療集団（自己投与）

	VAS-3			主要な 1 症状の VAS スコア		
	既治療被験者	未治療被験者	全体	既治療意見者	未治療被験者	全体
被験者総数	78	19	97	78	19	97
評価可能例数	72	19	91	71	16	87
打ち切り例数 [a]	3	1	4	1	1	2
症状緩和が得られた被験者の割合	95.8	94.7	95.6	98.6	93.8	97.7
TOSR/TOSR-P の中央値（時間）	2.1	4.0	3.8	2.0	3.1	2.0
中央値の 95% CI（時間）	2.0 - 4.0	3.0 - 6.2	2.0 - 4.0	1.8 - 2.0	2.0 - 4.0	2.0 - 2.0
TOSR/TOSR-P Q1（時間）	1.1	2.0	1.3	1.0	2.0	1.0
TOSR/TOSR-P Q3（時間）	5.6	8.0	6.0	5.3	4.0	5.0

略語：TOSR＝VAS-3 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，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

備考：VAS-3 による評価可能例には 3 つの症状（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛及び腹痛）について少なくとも治験薬投与前の VAS が評価されているすべての被験者が含まれた。主要な 1 症状の VAS スコアによる評価可能例には，治験薬投与前の VAS が 30 mm 以上であった評価時点が少なくとも 1 回以上認められたすべての被験者が含まれた。症状緩和までの時間の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて算出した。症状緩和が記録されなかった被験者は，欠測値を含まない予定された最後の VAS 評価の時点で打ち切りとした。

備考：既治療被験者：登録時にイカチバントによる治療歴がある被験者。未治療被験者：登録時にイカチバントによる治療歴がない被験者。これらの被験者は自己投与を行う前に，HAE の発作に対し医療従事者がイカチバントを投与した。

[a]　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。

出典：JE049-3101C CSR 表 10.2.1.3.1.1 及び 10.2.1.4.1.1

2 例（被験者番号 3101-[redacted] 及び 3101-[redacted]）が喉頭浮腫の発作を発現し，Visit 4A を完了しなかった。別の 1 例（被験者番号 3101-[redacted]）も喉頭浮腫の発作を発現した。すべての被験者は，イカチバントによる治療後，症状は十分に回復し発作は寛解したと判断された。また，1 例（被験者番号 3101-[redacted]）は顔面の浮腫を発現した。更に評価を行った結果，治験担当医師はこの発作は喉頭浮腫の発作ではないと判断した。

自己投与の利便性に関する質問票：自己投与期

被験者は自己投与の利便性に関する 8 つの質問に回答した。

- 全体で 97 例の被験者のうち 95 例（97.9%）は，トレーニングキットにより自己投与の方法が十分に説明されていた又は極めて十分に説明されていたと回答した（質問 1）。
- 65 例（67.0%）の被験者は，自己投与することについてストレスを感じなかった又は全くストレスを感じなかった，13 例（13.4%）はそれほどストレスを感じなかった，17 例（17.5%）はストレスが多かった又は非常にストレスを感じたと回答した（質問 2）。
- 88 例（90.7%）の被験者は，投与部位の準備が容易であった又は非常に容易であったと回答した（質問 3）。
- 88 例（90.7%）の被験者は，シリンジを組み立てて使用することが容易であった又は非常に容易であったと回答した（質問 4）。
- 81 例（83.5%）の被験者は，実際に治験薬を自己投与することは簡単であった又は非常に簡単であったと回答した（質問 5）。
- 79 例（81.4%）の被験者は，自己投与に使用する治験薬を持ち運び便利であった又は非常に便利であったと回答した（質問 6）。
- 89 例（91.7%）の被験者は，治験実施医療機関での投与と比べて自己投与の方が好ましい（10 例：10.3%）又は非常に好ましい（79 例：81.4%）と回答した（質問 7）。
- 82 例（84.5%）の被験者は，普段行っている治療と比べてイカチバントの自己投与によって症状を緩和する治療方法に満足した又は非常に満足したと回答した（質問 8）。

イカチバントの自己投与の解析に関する結論

自己投与によるイカチバントの有効性及び利便性が，治験担当医師及び被験者による評価結果から示された。患者が HAE の急性発作を自己管理する可能性がある実際の状況において，イカチバントの自己投与は有効であり，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。

イカチバントの自己投与は HAE 患者に多大な利便性をもたらし，時間的又は地理的な制約を受けず，病院で診察を受けずに患者自身で治療を行うことを可能にする。自宅で生命を脅かす種類の発作を発現した場合，病院で診察を受ける又は救急治療を受けるまでの緊急処置を患者自身が自己投与により行うことが可能になる。

2.7.3.3.2.9 SHP-FIR-301 試験における有効性の結果－日本人 HAE 患者を対象とした試験

合計 8 例の日本人 HAE 患者を本試験に組入れ，イカチバントを投与した。このうち 3 例は自己投与を行った。

症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P ）

症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）を表 2.7.3-29 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（95%CI：1.00，2.50）であり，症状緩和が早期に得られることが示された。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。TOSR-P の中央値は 1.07 時間（95%CI：1.00，2.00）と，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 2.7.3-29 症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P ）－SHP-FIR-301 試験：治療集団

	VAS-3	主要な 1 症状の VAS スコア
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

出典：SHP-FIR-301 CSR 表 9-1 及び 表 9-2

イカチバントの自己投与に関する結論

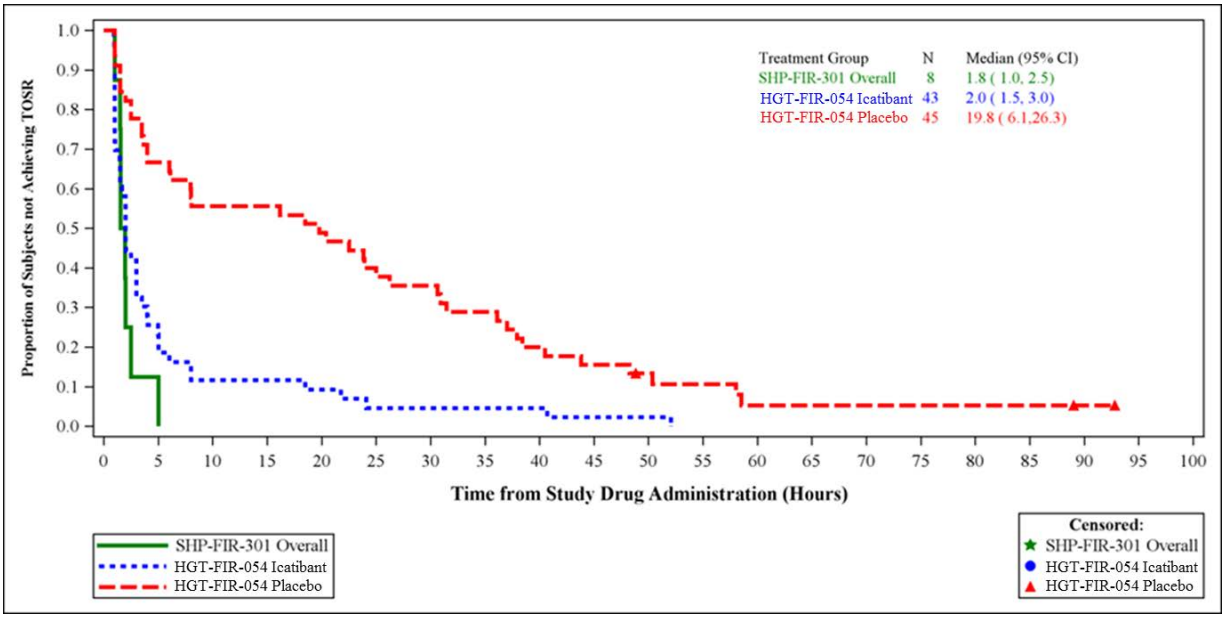
本試験では，全 8 例のうち 3 例（37.5%）が自己投与を行い，5 例（62.5%）は医療従事者が投与した。被験者は，自己投与のトレーニングを受けた後，治験実施医療機関において医療従事者の監督下で自己投与を行った。自己投与の場合と医療従事者が投与した場合で，主要評価項目及び主な副次評価項目の結果はおおむね類似していた。他のすべての副次評価項目の結果もおおむね類似していた。

SHP-FIR-301 試験と HGT-FIR-054 試験の比較

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

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 2.7.3-12 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（喉頭浮腫以外の集団）で類似していた。

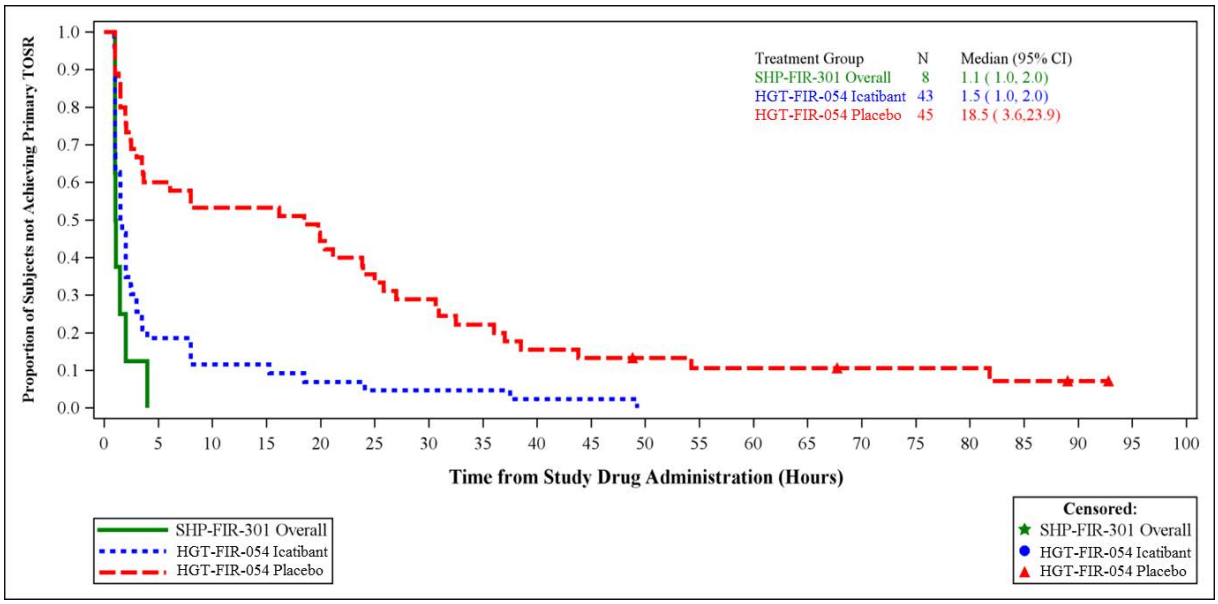
図 2.7.3-12　症状緩和までの時間（TOSR）－SHP-FIR-301 試験と HGT-FIR-054 試験の比較：喉頭浮腫以外の ITT 集団



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

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 2.7.3-13 に示すとおり，TOSR-P 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。

図 2.7.3-13　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。
出典：SHP-FIR-301 CSR 表 9-2，HGT-FIR-054 CSR 表 9-1

日本人 HAE 患者におけるイカチバントの有効性に関する結論

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。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

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て部分集団ごとの有効性を検討するための併合解析を行った。被験者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。

2.7.3.3.3.1　年齢，性別，人種及び体重

TOSR（主要評価項目）及び TOSR-P（主な副次評価項目）の中央値を喉頭浮腫以外の ITT 集団について年齢，性別及び体重別に算出した。集積した投与群別の結果は表 2.7.3-30 に示す。これらの結果は，いくつかの項目においては被験者数が少数であったために結果の解釈が困難だっ

たものの，全試験及び喉頭浮腫以外の ITT 集団の集積データにおける早期の症状緩和を裏付けるものであった。主要及び副次評価項目の人種別の解析も行った（ISE 表 7.2.3 及び 9.2.3）。しかし，解析対象であった 212 例中 200 例（94.3%）が白人であった。

表 2.7.3-30　年齢，性別又は体重別の症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）－第 III 相比較対照試験 3 試験の併合解析：喉頭浮腫以外の ITT 集団

	イカチバント N=104		トラネキサム酸 N=38		プラセボ N=74	
	被験者数	中央値（時間）	被験者数	中央値（時間）	被験者数	中央値（時間）
年齢						
TOSR						
≤30 歳	32	2.0	10	13.1*	24	8.1**
>30-40 歳	34	1.7	6	14.0**	24	10.0***
>40-50 歳	21	2.5	11	12.0*	19	19.8*
>50 歳	15	3.5	9	10.0	7	3.5
TOSR-P						
≤30 歳	32	2.0	10	8.0*	24	6.5*
>30-40 歳	34	1.5	6	13.0*	24	9.1***
>40-50 歳	21	2.0	11	18.5	19	8.0
>50 歳	15	2.0	9	10.0*	7	2.0
性別						
TOSR						
男性	37	3.5	14	17.1**	24	30.9***
女性	65	2.0	22	9.0**	50	6.1***
TOSR-P						
男性	37	2.5	14	13.0**	24	25.0***
女性	65	2.0	22	7.0**	50	3.9***
体重						
TOSR						
≤50 kg	7	1.5	1	1.5	3	2.0
>50-75 kg	41	2.0	19	10.0**	36	7.0***
>75-100 kg	37	2.0	14	17.1***	21	30.6***
>100kg	17	4.0	2	6.5	14	13.2
TOSR-P						
≤50 kg	7	1.0	1	3.5	3	1.5
>50-75 kg	41	2.0	19	8.0**	36	3.9**
>75-100 kg	37	2.0	14	14.0***	21	30.6***
>100kg	17	3.5	2	6.5	14	3.6

略語：TOSR＝VAS-3 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

備考：イカチバント群と対照群の比較：*** は $p \leq 0.001$，** は $0.001 < p \leq 0.01$，* は $0.01 < p \leq 0.05$ を示す。

出典：ISE 表 7.2.1，9.2.1，7.2.2，9.2.2，7.2.4 及び 9.2.4

2.7.3.3.3.2 疾患の重症度

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）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。症状緩和までの時間を，発作の部位及び発作の重症度別に表 2.7.3-31 に示す。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 発作部位又は重症度別の症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）－第 III 相比較対照試験 3 試験の併合解析：喉頭浮腫以外の ITT 集団

	イカチバント N=104		トラネキサム酸 N=38		プラセボ N=74	
	被験者数	中央値（時間）	被験者数	中央値（時間）	被験者数	中央値（時間）
発作の部位						
TOSR						
皮膚	61	3.0	22	22.3***	39	23.8***
腹部	41	1.6	14	2.3	35	6.0***
TOSR-P						
皮膚	61	2.5	22	18.1***	39	18.5***
腹部	41	1.1	14	2.3	35	3.5***
発作の重症度						
TOSR						
中等度	46	2.0	10	15.1*	40	10.0***
重度	56	2.0	26	11.0***	34	8.0**
TOSR-P						
中等度	46	2.0	10	18.3*	40	10.0***
重度	56	2.0	26	9.0***	34	3.6**

略語：TOSR＝VAS-3 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
備考：イカチバント群と対照群の比較： *** は $p \leq 0.001$，** は $0.001 < p \leq 0.01$，* は $0.01 < p \leq 0.05$ を示す。
出典：ISE 表 7.2.5，9.2.5，7.2.6 及び 9.2.6

2.7.3.3.3.3 治験薬－人口統計学的特性の相互作用

地理的地域

地理的地域を以下の 4 つのグループに分類した。北米（米国及びカナダ），西ヨーロッパ（オーストリア，フランス，ドイツ，アイルランド，イタリア，スペイン，スウェーデン，スイス及び英国），東ヨーロッパ（ハンガリー，リトアニア，ポーランド，ルーマニア，ロシア及びウクライナ）及びその他（アルゼンチン，オーストラリア，イスラエル及び南アフリカ）。

プラセボ群の被験者の過半数（67.6%）は北米出身であり，トラネキサム酸群の被験者の過半数（68.4%）は西ヨーロッパ出身であった。

表 2.7.3-32 に示すように，VAS-3 及び主要な 1 症状の VAS スコアの地理的地域別の結果に特に傾向はみられなかった。

表 2.7.3-32　地理的地域別の症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）－第 III 相比較対照試験 3 試験の併合解析：喉頭浮腫以外の ITT 集団

	イカチバント N=104		トラネキサム酸 N=38		プラセボ N=74	
	被験者数	中央値（時間）	被験者数	中央値（時間）	被験者数	中央値（時間）
地理的地域別						
TOSR						
北米	44	2.5	0	---	50	16.2***
西ヨーロッパ	25	3.1	26	15.0***	0	---
東ヨーロッパ	13	2.0	6	6.5	4	27.6*
その他	20	2.0	4	8.0	20	6.0**
TOSR-P						
北米	44	2.0	0	---	50	8.0***
西ヨーロッパ	25	2.0	26	12.0***	0	---
東ヨーロッパ	13	1.7	6	4.8*	4	13.4
その他	20	1.5	4	5.0	20	3.9**

略語：TOSR＝VAS-3 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
備考：イカチバント群と対照群の比較： *** は $p \leq 0.001$，** は $0.001 < p \leq 0.01$，* は $0.01 < p \leq 0.05$ を示す。
出典：ISE 表 7.2.7 及び 9.2.7

2.7.3.3.3.4　合併症

イカチバントの有効性について，合併症を有する被験者を対象とした解析は実施しなかった。

2.7.3.3.3.5　併用薬

主要評価項目及び副次評価項目の解析対象とした喉頭浮腫以外の ITT 集団に含まれる 115 例の被験者で，併用薬としてアンドロゲンの使用が報告された。イカチバントの有効性について，アンドロゲンの使用の有無にかかわらず，イカチバント群及び対照薬群に臨床的に意味のある統計学的に有意な群間差がみられた。

抗線溶薬の使用は，症状緩和までの時間の解析対象である喉頭浮腫以外の ITT 集団に含まれる 24 例で報告され，被験者全体に占める割合は少なかった。

症状緩和までの時間の結果をアンドロゲン又は抗線溶薬の使用の有無別に表 2.7.3-33 に示した。

表 2.7.3-33 アンドロゲン又は抗線溶薬の使用有無別の症状緩和までの時間（TOSR 及び TOSR-P）－第 III 相比較対照試験 3 試験の併合解析：喉頭浮腫以外の ITT 集団

	イカチバント N=104		トラネキサム酸 N=38		プラセボ N=74	
	被験者数	中央値（時間）	被験者数	中央値（時間）	被験者数	中央値（時間）
アンドロゲンの使用						
TOSR						
アンドロゲン使用	51	2.0	19	14.0***	45	8.0***
アンドロゲン未使用	51	2.0	17	8.0*	29	16.2***
TOSR-P						
アンドロゲン使用	51	2.0	19	14.0***	45	6.0***
アンドロゲン未使用	51	2.0	17	6.0*	29	8.0***
抗線溶薬の使用						
TOSR						
抗線溶薬使用	12	3.3	5	6.0	7	6.0
抗線溶薬未使用	90	2.0	31	14.0***	67	10.0***
TOSR-P						
抗線溶薬使用	12	2.5	5	3.5	7	5.0
抗線溶薬未使用	90	2.0	31	12.0***	67	8.0***

略語：TOSR＝VAS-3 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
備考：イカチバント群と対照群の比較： *** は $p \leq 0.001$，** は $0.001 < p \leq 0.01$，* は $0.01 < p \leq 0.05$ を示す。
出典：ISE 表 7.2.8，9.2.8，7.2.9 及び 9.2.9

2.7.3.3.3.6 前治療に基づく部分集団

C1-INH 製剤による前治療（HGT-FIR-054 試験で 2 例）の有無で比較した感度解析を行った（ISE 表 8.1.2）。C1-INH 製剤による前治療の調整を行ったことで，プラセボ群又はトラネキサム酸群に比べてイカチバント群で症状緩和が早期に得られた結果は影響を受けなかった。

2.7.3.3.3.7 アルコール摂取及び喫煙

イカチバントの有効性におけるアルコール摂取又は喫煙の影響についての解析は実施しなかった。

2.7.3.3.3.8 高齢者を対象とした解析

第 III 相比較対照試験に参加した被験者に 65 歳以上の被験者はほとんど含まれておらず，有効性の主要評価項目及び副次評価項目については 2.7.3.3.3.1 項で説明する。

2.7.3.3.3.9 小児 HAE 患者を対象とした解析

非盲検，非ランダム化，単群試験においてイカチバントを 18 歳未満の HAE 患者に投与した。本試験の結果は 2.7.3.2.2.2 項に要約する。HAE の急性発作を発現した小児 HAE 患者に対する治療効果は，成人 HAE 患者に対する治療効果と一致していた。

2.7.3.3.3.10 部分集団における解析に関する結論

有効性を検証するにあたり，年齢，性別，体重，地理的地域，発作の部位（皮膚又は腹部），発作の重症度及びアンドロゲン又は抗線溶薬の使用による影響は受けなかった。

2.7.3.4 推奨用法-用量に関する臨床情報の解析

第 III 相比較対照試験で採用したイカチバントの用法・用量は，健康被験者を対象とした一連の臨床薬理試験（JE049-1001，JE049-1102 及び JE049-1103）から得られた PK 及び薬力学（PD）データを用いて選定した。これは，HAE 患者を対象とした Proof-of Concept 試験（JE049-2101）から得られた安全性，有効性，及び HAE 患者で認められたイカチバントの PK プロファイルが健康被験者に同一用量を投与した試験で認められた結果と一致することが示されたことにより裏付けられた。特に，JE049-1001 試験では，HAE の病態生理学及び治療に関連する血漿中 PK データと PD 反応（ブラジキニン負荷による薬理作用に対するイカチバントの抑制効果）との相関関係を検討した。現在，HAE の病態生理におけるブラジキニンの役割は科学的に確立しており，HAE の治療においてブラジキニンに対する抑制効果は主な標的であることから，B2 受容体拮抗薬の効力を評価するためにヒトでのブラジキニン負荷モデルを使用することは適切であり，妥当である。（Wirth et al. 1991）。

JE049-1001 試験（表題：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）は，健康被験者を対象にイカチバントの様々な用量及び投与法における PK，PD，及び安全性を評価し，第 II 相及び第 III 相臨床試験に進むための至適用量を明確にするために最大耐用量を特定することを目的にデザインされた。本試験の Part I 及び Part II では，イカチバントの用法・用量として， 0.005–0.8 mg/kg（4 時間点滴），0.8–3.2 mg/kg（1 時間点滴），0.15 mg/kg（24 時間点滴），及び 0.5 mg/kg（1 時間点滴×3 回/日）を検討した。Part III では，プラセボ又はイカチバント 0.15 mg/kg のいずれかを 24 時間かけて 3 日間持続点滴静注する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，2 期クロスオーバー試験であった。その結果，イカチバントの血漿中 PK プロファイルは，0.05 mg/kg 以上の用量で線形性を示した。また，HAE 発作の治療のための適切な用量の選択に関連する複数の薬力学的評価項目を用いて，ブラジキニン負荷に対するイカチバントの抑制効果を評価した。これらの評価項目には，ブラジキニンによって誘発される血圧，心拍数及び皮膚血管拡張における変化に対する抑制効果が含まれた。0.025 mg/kg から 0.8 mg/kg の用量で，収縮期血圧，拡張期血圧及び平均血圧に対するブラジキニンの作用は 1 時間以内に投与前の値まで有意に抑制された。0.4 mg/kg 及び 0.8 mg/kg では，

4 時間の点滴静注終了時から 6 時間にわたってブラジキニン負荷に対する抑制効果が維持された。投与 1 時間後に，すべての用量において顕著な頻脈の抑制が観察され，抑制効果が最も大きかったのは 0.025 mg/kg から 0.8 mg/kg であった。皮膚血管拡張についても同様の結果が得られた。PK 及び PD のデータセットを利用し，Sigmoidal E_{max} モデルを用いて PK/PD 関係をモデル化した（JE049-5108）。各 PD パラメータについて 50%効果濃度（EC_{50}）はかなり一致しており，ほとんどの値は 8.54 から 9.77 ng/mL の範囲であった。このため，その後の PK/PD シミュレーションには EC_{50} の平均値として 9.5 ng/mL（7.3 nM）を用いた。PK/PD モデリングに基づき，イカチバント 0.4 mg/kg 及び 0.8 mg/kg を 0.5 時間から 1 時間かけて点滴静注した場合に，治療効果はそれぞれ約 9 時間又は 13 時間持続すると推測された。この結果は，HAE の発作を治療するための最小有効量が 0.4 mg/kg であることを裏付けた。これは，体重 75 kg の一般的な被験者の場合，約 30 mg に相当した。血管性浮腫の急性発作を発現している HAE 患者にイカチバント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 から 60 mg へ 2 倍に増量した場合，1 時間から 1.5 時間長くなることも推定された（JE049-5108）。同様に，30 mg から 15 mg へ 50%減量した場合，血漿中濃度が EC_{50} 又は EC_{85} の目標とする閾値を上回る時間は 1 時間から 1.5 時間短くなると推定された。推定されたこれらのばらつきに基づき，イカチバント 30 mg の単回皮下投与の効果持続時間は 5.5 時間から 6 時間と推定された。

開発計画が皮下投与に移行後，イカチバント皮下投与の絶対バイオアベイラビリティを点滴静注と比較評価するために JE049-1102 試験（表題：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）を実施した。本試験では，二重盲検下で漸増法によりイカチバント（0.05 mg/kg，0.2 mg/kg，及び 0.4 mg/kg）又はプラセボを皮下投与した。パート 1 において 0.4 mg/kg の安全性及び忍容性が確認された後，パート 2 を実施した。パート 2 は，無作為化，非盲検，クロスオーバーデザインであり，各被験者にイカチバント 0.4 mg/kg（10 mg/mL）又は 0.4 mg/kg（20 mg/mL）のうちいずれか一方の皮下投与，及び 0.4 mg/kg を 30 分点滴静注（1 mg/mL）した。投与間のウォッシュアウト期間は 7 日間とした。その結果，1 mg/mL 静脈内投与を基準としたとき，10 mg/mL 及び 20 mg/mL 皮下投与のバイオアベイラビリティは，無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）に基づき，それぞれ 97.20%及び 86.10%であった。したがって，異なる投与経路間及び異なる皮下投与濃度間で曝露量に差はみられなかった。本試験の結果から，静脈内投与に対する皮下投与の絶対バイオアベイラビリティが高いことが示された。また，10 mg/mL 注射剤は 20 mg/mL 注射剤よりもバイオアベイラビリティが優れていることが示された。

JE049-1102 試験に続いて実施された JE049-1103 試験（表題：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）では，若年（18–45 歳）及び高齢（65 歳超）の健康な男性及び女性被験者を対象に，イカチバント 30 mg を 6 時間の投与間隔で 3 回皮下投与し，更に 1 週間及び 2 週間後に単回皮下投与した際の安全性及び良好な忍容性が確認され，蓄積性は認められなかった。なお，JE049-1103 試験において，イカチバントの全

身曝露量及びクリアランスに，年齢及び性別若しくは体重に関連すると考えられる差が観察された。これらの潜在的な差を，健康被験者及び HAE 患者を対象としたすべての既存の臨床薬理データを用いた複数の併合解析（JE049-5118 及び JE049-5119：ポピュレーション PK 解析を含む）で更に検討したが，確認された 30 mg の有効性及び安全性を考慮すると，これらの差は臨床的に重要ではないと考えられた。

また，JE049-2101 試験（表題：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）では，複数の用量/点滴速度（0.4 mg/kg［2 時間点滴］，0.4 mg/kg［30 分点滴］，0.8 mg/kg［30 分点滴］），及び皮下投与（30 mg，45 mg）におけるイカチバントの安全性及び有効性，並びに HAE 患者における PK プロファイルを検討した。その結果，HAE 患者及び健康被験者における PK プロファイルが同程度であることが確認された。また，点滴静注と皮下投与で同様の有効性が示され，30 mg 皮下投与により，HAE 患者の急性発作の症状緩和が早期に得られることが予備的に示された。

以上のように，イカチバントの有効性，安全性及び曝露量と反応の関係を臨床的に探索した結果（JE049-5108），30 mg（10 mg/mL 注射剤）の単回皮下投与が選択され，第 III 相臨床試験である JE049-2102 試験及び JE049-2103 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。これらの試験で，HAE の皮膚，腹部及び喉頭浮腫の急性発作に対するイカチバント 30 mg 皮下投与の有効性及び安全性が確認された。

更に，HAE の急性発作治療におけるイカチバントの 30 mg 皮下投与を支持する理由として，第 III 相比較対照試験（JE049-2102，JE049-2103）の非盲検継続投与期における救済治療薬の使用（イカチバントの追加投与又は症状緩和前の他の治療薬の使用）に関する解析が挙げられる。これらの試験の非盲検継続投与期では，HAE の発作を発現した被験者にイカチバント 30 mg を単回皮下投与し，必要に応じて前回の投与から 6 時間以上の間隔で最大 2 回までの追加投与が可能であった。イカチバント 30 mg を最大 2 回まで追加投与できるという選択肢は，治療の対象となる HAE の発作が持続する期間にブラジキニン作用の抑制効果をもたらすために必要とされるイカチバントの用量に対する個々の被験者の充足度を示す 1 つの指標としての役割を果たし，採用されたイカチバントの用量の適切性を反映するものである。

JE049-2102 試験の非盲検継続投与期では，54 例の計 374 件の発作に対してイカチバントを最大 141 回投与し，JE049-2103 試験の非盲検継続投与期では，72 例の計 340 件の発作に対して最大で 32 回投与した（JE049-2102D CSR 及び JE049-2103D CSR）。JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の非盲検継続投与期に発現した急性発作に対して，イカチバント 30 mg 単回皮下投与によりほとんどの発作は治療可能であった（それぞれ，89.8%及び 88.2%）。臨床症状を十分にコントロールするために 2 回の投与を必要とした発作の割合は，JE049-2103 試験及び JE049-2102 試験でそれぞれ 10.8%及び 10.2%であり，3 回の投与を必要とした発作の割合は，それぞれ 1.2%及び 0.3%のみであった。これらのデータより，上記試験全体では，すべての HAE の発作の約 90%は，イカチバント 30 mg 単回皮下投与により臨床的にコントロールできることが示された。また，こ

の優れた効果の傾向は，イカチバントを投与した被験者では救済治療薬の必要性が低いことからも裏付けられた。

HGT-FIR-054 試験から得られた喉頭浮腫以外の 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 試験から集積したデータの併合解析結果から，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。HGT-FIR-054 試験において，3 症状の複合 VAS スコアである VAS-3 に基づき評価した結果，プラセボ群に比べてイカチバント群では症状緩和が早期に得られた（中央値：2.0 時間［イカチバント］vs. 19.8 時間［プラセボ］，$p < 0.0001$）（表 2.7.3-19）。主要な 1 症状の症状緩和までの時間についても，プラセボ群に比べてイカチバント群では症状緩和が早期に得られ（中央値：1.5 時間［イカチバント］vs. 18.5 時間［プラセボ］，$p < 0.0001$）（表 2.7.3-20）。また，第 III 相比較対照試験の個々の試験において治療に対する持続的効果（治験薬投与後 8 時間以内に複合 VAS スコアが投与開始前から 50%以上低下し，24 時間以上持続した場合と定義）を示した被験者の割合は，JE049-2102 試験では 70%（vs. 41%［トラネキサム酸］），JE049-2103 試験では 54%（vs. 44%［プラセボ］）及び HGT-FIR-054 試験では 81%（vs. 38%［プラセボ］）であり，第 III 相比較対照試験 3 試験からの集積データでは 71%（vs. 41%［プラセボ］）であった（ISE 表 28.2）。これらのデータは，イカチバント 30 mg 皮下投与の効果持続時間が HAE 患者において適切であることを示しており，実際には，ブラジキニン負荷を行った PK/PD 試験の結果から推測された持続時間を上回るものであった。

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，第 I 相臨床試験（SHP-FIR-101）及び第 III 相臨床試験（SHP-FIR-301）を実施し，日本人を対象にしてイカチバントの安全性，PK 及び有効性を検討した。SHP-FIR-101 試験の結果，日本人健康被験者で認められたイカチバントの PK は非日本人健康被験者で認められた PK と類似していることが示された。一方，日本人 HAE 患者を対象とした SHP-FIR-301 試験では，曝露量は低かったものの，他の地域で得られた試験結果と同様に，イカチバント 30 mg 単回皮下投与により 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，これらの試験で認められた安全性の結果は，他の地域で先に実施された臨床試験で観察された結果と類似していた。

イカチバント 30 mg の皮下投与における治療効果の程度及び持続時間を表すこれらのデータから，上記試験全体ですべての HAE の発作のほとんどをイカチバント 30 mg の単回皮下投与で臨床的に適切にコントロールすることができることが示された。

2.7.3.4.1 用量に関する臨床情報の結論

第 III 相比較対照試験で採用したイカチバントの用法・用量は，健康被験者を対象とした一連の臨床薬理試験から得られた PK 及び PD データを用いて選定し，HAE 患者を対象とした Proof-of-Concept 試験から得られた安全性，有効性，及び PK の結果により裏付けられた。イカチバントの有効性，安全性及び曝露量–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 注射剤）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。PK パラメータにおいて年齢及び性別若しくは体重に関連する潜在的な差が観察されたが，臨床的に重要ではないと考えられた。第 III 相比較対照試験 3 試験すべてにおいて，多くの被験者でイカチバントの治療効果及び持続的効果が認められた。

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 患者で発現する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。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

2.7.3.5.1 反復投与

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。喉頭浮腫の VAS スコアは HGT-FIR-054 試験のみで収集したため，VAS 評価を含む反復投与の評価項目は，喉頭浮腫以外の発作を発現した被験者及び HGT-FIR-054 試験で喉頭発作を発現した被験者を対象とした。

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，皮膚の発作が 50 回（中央値 = 1），腹部発作が 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（ISE 表 5.5）。

全体で，237 例の 1,278 件の発作に対して 1,383 回イカチバントを投与した（表 2.7.3-4）。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（ISE 表 5.5）。

VAS 評価に基づく評価項目

症状緩和までの時間（TOSR）

1 回目から 5 回目までの発作

第 III 相比較対照試験 3 試験で集積した治療集団における 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 を表 2.7.3-34 に示す。TOSR の中央値

は，それぞれ 2.0 時間，2.0 時間，2.4 時間，2.2 時間及び 2.0 時間であった。いずれの発作回でも 3 試験全体で一貫した有効性が示され，TOSR の中央値の 95%信頼区間の範囲は 1.5 時間から 4.5 時間であった。

表 2.7.3-34　　症状緩和までの時間（TOSR）－第 III 相比較対照試験 3 試験：治療集団

	JE049-2102 試験	JE049-2103 試験	HGR-FIR-054 試験	全試験
イカチバントを投与した発作	**N=68**	**N=81**	**N=88**	**N=237**
1 回目の発作 [a]	68	81	88	237
喉頭浮腫以外	63	65	75	203
症状緩和が得られた被験者数（%）	61 (100.0)	58 (92.1)	73 (97.3)	192 (96.5)
打ち切り例数（%）[b]	0 (0.0)	5 (7.9)	2 (2.7)	7 (3.5)
TOSR の中央値（95% CI）（時間）	2.0 (1.5, 3.5)	2.0 (1.5, 2.5)	2.0 (1.5, 2.5)	2.0 (1.6, 2.5)
2 回目の発作 [a]	39	59	71	169
喉頭浮腫以外	35	53	62	150
症状緩和が得られた被験者数（%）	33 (100.0)	49 (96.1)	62 (100.0)	144 (98.6)
打ち切り例数（%）[b]	0(0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
TOSR の中央値（95% CI）（時間）	2.5 (1.5, 3.0)	2.0 (1.6, 3.0)	2.0 (1.5, 2.0)	2.0 (1.6, 2.1)
3 回目の発作 [a]	28	40	55	123
喉頭浮腫以外	26	37	48	111
症状緩和が得られた被験者数（%）	26 (100.0)	35 (97.2)	48 (100.0)	109 (99.1)
打ち切り例数（%）[b]	0(0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
TOSR の中央値（95% CI）（時間）	2.9 (2.4, 4.0)	2.0 (1.0, 2.5)	2.4 (2.0, 3.0)	2.4 (2.0, 2.5)
4 回目の発作 [a]	16	34	38	88
喉頭浮腫以外	14	33	34	81
症状緩和が得られた被験者数（%）	13 (92.9)	27 (81.8)	32 (94.1)	72 (88.9)
打ち切り例数（%）[b]	1 (7.1)	6 (18.2)	2 (5.9)	9 (11.1)
TOSR の中央値（95% CI）（時間）	4.5 (1.6, 12.0)	2.0 (1.3, 3.9)	2.1 (2.0, 3.0)	2.2 (1.9, 3.0)
5 回目の発作 [a]	11	26	31	68
喉頭浮腫以外	10	20	26	56
症状緩和が得られた被験者数（%）	10 (100.0)	16 (84.2)	26 (100.0)	52 (94.5)
打ち切り例数（%）[b]	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (5.5)
TOSR の中央値（95% CI）（時間）	2.0 (1.5, 5.0)	1.5 (1.0, 3.5)	2.0 (1.5, 2.2)	2.0 (1.5, 2.2)

略語：TOSR=症状緩和までの時間，CI = 信頼区間

備考： JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験では喉頭浮腫の VAS スコアを収集しなかったため，喉頭浮腫以外の発作のみを要約した。

[a] 二重盲検期にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者については，試験期間中に発現した 2 回目の発作を，実質的にイカチバントを投与した初回発作とみなした。

[b] 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。

出典：ISE 表 6.4

HGT-FIR-054 試験における 1 回目から 5 回目までの喉頭浮腫を含めたすべての発作に対してイカチバントを反復投与した際の TOSR を表 2.7.3-35 に示す（喉頭浮腫の VAS スコアは JE049-

2102 試験及び JE049-2103 試験では収集しなかった）。TOSR の中央値は 1.9 時間から 2.1 時間の範囲であり，上記 3 試験全体で喉頭浮腫以外の発作に対し 5 回までイカチバントを反復投与した場合の TOSR と類似していた。

表 2.7.3-35　　症状緩和までの時間（TOSR）－HGT-FIR-054 試験：治療集団

	イカチバントを投与した発作				
	1 回目の発作 N = 88	**2 回目の発作 N = 70**	**3 回目の発作 N = 55**	**4 回目の発作 N = 37**	**5 回目の発作 N = 31**
症状緩和が得られた被験者数（%）	85 (98.8)	69 (100.0)	55 (100.0)	35 (94.6)	31 (100.0)
打ち切り例数（%）[a]	1	0	0	2	0
Kaplan-Meier 法による推定					
TOSR の中央値（時間）	2.0	1.9	2.0	2.1	2.0
中央値の 95% CI（時間）	1.5, 2.5	1.5, 2.0	2.0, 2.5	1.6, 3.0	1.5, 2.0
TOSR Q1（時間）	1.5	1.0	1.5	1.5	1.1
TOSR Q3（時間）	3.5	2.5	3.5	3.5	2.5

略語：TOSR=症状緩和までの時間，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
備考；症状緩和の評価には，喉頭浮腫以外の発作については VAS-3，喉頭発作については VAS-5 を用いた。
備考：治験薬投与前のすべての VAS スコアが得られていない，あるいは 0 である被験者，又は治験薬投与後の VAS スコアが得られていない被験者は解析から除外した。
[a] 観察期間内に症状緩和を得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。
出典：HGT-FIR-054 試験 表 10.2.1.5

6 回目から 15 回目までの発作

TOSR についてのイカチバントの有効性は，最大 15 回までの HAE の急性発作に対する反復投与全体においても一貫していた。全 3 試験で集積した治療集団における 6 回目から 15 回目までの喉頭浮腫以外の発作に対する TOSR の中央値は，それぞれ 2.0 時間，2.0 時間，2.0 時間，2.5 時間，2.5 時間，2.2 時間，2.0 時間，2.4 時間，2.5 時間及び 2.5 時間であった。いずれの発作回でも 3 試験全体で一貫した有効性が示されたが，被験者数が少なかった後半の発作にはばらつきがみられた（ISE 表 6.4）。

主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）

1 回目から 5 回目までの発作

第 III 相比較対照試験 3 試験で集積した治療集団における 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-P を表 2.7.3-36 に示す。

TOSR-P の中央値は，それぞれ 2.0 時間，1.6 時間，2.0 時間，1.6 時間，及び 1.5 時間であった。いずれの発作回でも 3 試験全体で一貫した有効性が示され，TOSR-P の中央値の 95%信頼区間の範囲は 1.3 時間から 3.2 時間であった。

表 2.7.3-36 主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）－第 III 相比較対照試験 3 試験：治療集団

イカチバントを投与した発作	JE049-2102 試験 N=68	JE049-2103 試験 N=81	HGT-FIR-054 試験 N=88	全試験 N=237
1 回目の発作 [a]	68	81	88	237
喉頭浮腫以外	63	65	75	203
症状緩和が得られた被験者数（%）	61 (100.0)	58 (92.1)	73 (98.6)	192 (97.0)
打ち切り例数（%）[b]	0 (0.0)	5 (7.9)	1 (1.4)	6 (3.0)
Kaplan-Meier 法による推定				
TOSR-P の中央値（95% CI）（時間）	2.0 (1.5, 2.5)	2.0 (1.5, 2.7)	1.8 (1.5, 2.0)	2.0 (1.5, 2.0)
2 回目の発作 [a]	39	59	71	169
喉頭浮腫以外	35	53	62	150
症状緩和が得られた被験者数（%）	33 (100.0)	50 (98.0)	60 (98.4)	143 (98.6)
打ち切り例数（%）[b]	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.6)	2 (1.4)
Kaplan-Meier 法による推定				
TOSR-P の中央値（95% CI）（時間）	2.5 (1.5, 3.0)	2.0 (1.1, 2.5)	1.5 (1.5, 2.0)	1.6 (1.5, 2.0)
3 回目の発作 [a]	28	40	55	123
喉頭浮腫以外	26	37	48	111
症状緩和が得られた被験者数（%）	25 (96.2)	35 (97.2)	47 (100.0)	107 (98.2)
打ち切り例数（%）[b]	1 (3.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.8)
Kaplan-Meier 法による推定				
TOSR-P の中央値（95% CI）（時間）	2.5 (1.5, 3.0)	1.5 (1.0, 2.0)	2.1 (2.0, 3.0)	2.0 (2.0, 2.5)
4 回目の発作 [a]	16	34	38	88
喉頭浮腫以外	14	33	34	81
症状緩和が得られた被験者数（%）	14 (100.0)	27 (81.8)	30 (93.8)	71 (89.9)
打ち切り例数（%）[b]	0 (0.0)	6 (18.2)	2 (6.3)	8 (10.1)
Kaplan-Meier 法による推定				
TOSR-P の中央値（95% CI）（時間）	3.2 (1.3, 12.0)	1.5 (1.0, 2.5)	1.8 (1.5, 2.5)	1.6 (1.5, 2.5)
5 回目の発作 [a]	11	26	31	68
喉頭浮腫以外	10	20	26	56
症状緩和が得られた被験者数（%）	10 (100.0)	16 (84.2)	26 (100.0)	52 (94.5)
打ち切り例数（%）[b]	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (5.5)
Kaplan-Meier 法による推定				
TOSR-P の中央値（95% CI）（時間）	1.3 (1.0, 4.0)	1.5 (1.0, 3.2)	1.5 (1.0, 2.0)	1.5 (1.0, 2.0)

略語： TOSR-P=主要な 1 症状の症状緩和までの時間，CI=信頼区間

備考：JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験では喉頭浮腫の VAS スコアを収集しなかったため，喉頭浮腫以外の発作のみを要約した。

[a] 二重盲検期でプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者については，試験期間中に発現した 2 回目の発作を，実質的にイカチバントを投与した初回発作と見なした。
[b] 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。
出典：ISE 表 8.4

HGT-FIR-054 試験における 1 回目から 5 回目までの喉頭浮腫を含めたすべての発作に対してイカチバントを反復投与した際の TOSR-P を表 2.7.3-37 に示す。TOSR-P の中央値は 1.5 時間から 2.0 時間の範囲であり，上記 3 試験全体で喉頭浮腫以外の発作に対し 5 回までイカチバントを反復投与した場合の TOSR-P と類似していた。

表 2.7.3-37 主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）－HGT-FIR-054 試験：治療集団

	イカチバントを投与した発作				
	1 回目の発作 N = 88	**2 回目の発作 N = 70**	**3 回目の発作 N = 55**	**4 回目の発作 N = 37**	**5 回目の発作 N = 31**
症状緩和が得られた被験者数（%）	85 (100.0)	67 (98.5)	54 (100.0)	33 (94.3)	30 (96.8)
打ち切り例数（%）[a]	0	1	0	2	1
Kaplan-Meier 法による推定					
TOSR-P の中央値（時間）	2.0	1.5	2.0	1.6	1.5
中央値の 95% CI（時間）	1.5, 2.0	1.5, 1.6	2.0, 2.5	1.2, 2.4	1.0, 2.0
TOSR-P Q1（時間）	1.0	1.0	1.1	1.0	1.0
TOSR-P Q3（時間）	3.0	2.0	4.0	3.0	2.5

略語：CI=信頼区間，TOSR-P=主要な 1 症状の症状緩和までの時間，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
備考：治験薬投与前のすべての VAS スコアが得られていない又は 0 である被験者，又は治験薬投与後の VAS スコアが得られていない被験者は解析から除外した。
[a] 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。
出典：HGT-FIR-054 CSR 表 10.2.2.5

6 回目から 15 回目までの発作

TOSR-P についてのイカチバントの有効性は，最大 15 回までの HAE の急性発作に対する反復投与全体においても一貫していた。全 3 試験で集積した治療集団における 6 回目から 15 回目までの喉頭浮腫以外の発作に対する TOSR-P の中央値は，それぞれ 2.0 時間，1.5 時間，2.0 時間，2.0 時間，2.3 時間，2.0 時間，1.6 時間，2.0 時間，2.0 時間及び 2.0 時間であった。いずれの発作回でも 3 試験全体で一貫した有効性が示されたが，被験者数が少なかった後半の発作にはばらつきがみられた（ISE 表 8.4）。

ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）

1回目から5回目までの発作

第 III 相比較対照試験 3 試験で集積した治療集団における 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 TACSR を表 2.7.3-38 に示す。TACSR の中央値は，それぞれ 9.8 時間，6.0 時間，14.2 時間，19.2 時間及び 6.0 時間であった。TACSR の中央値の 95%信頼区間の範囲は 3.6 時間から 26.6 時間であったが，2 回目以降の発作に対する反復投与により TACSR が延長する明らかなパターンはみられなかった（ISE 表 10.3）。

表 2.7.3-38　ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）－第 III 相比較対照試験 3 試験：治療集団

イカチバントを投与した発作	JE049-2102 試験 N=68	JE049-2103 試験 N=81	HGT-FIR-054 試験 N=88	全試験 N=237
1 回目の発作 [a]	68	81	88	237
喉頭浮腫以外	63	65	75	203
ほぼ完全な症状消失が得られた被験者数（%）	58 (92.1)	48 (75.0)	60 (80.0)	166 (82.2)
打ち切り例数（%） [b]	5 (7.9)	16 (25.0)	15 (20.0)	36 (17.8)
Kaplan-Meier 法による推定				
TACSR の中央値（95% CI）（時間）	8.3 (3.5, 12.0)	10.0 (5.0, 31.5)	12.0 (5.0, 31.0)	9.8 (6.0, 13.0)
2 回目の発作 [a]	39	59	71	169
喉頭浮腫以外	35	53	62	150
ほぼ完全な症状消失が得られた被験者数（%）	28 (84.8)	36 (70.6)	58 (93.5)	122 (83.6)
打ち切り例数（%） [b]	5 (15.2)	15 (29.4)	4 (6.5)	24 (16.4)
Kaplan-Meier 法による推定				
TACSR の中央値（95% CI）（時間）	8.0 (5.0, 19.3)	12.0 (5.0, 27.4)	3.6 (3.0, 5.0)	6.0 (4.0, 12.6)
3 回目の発作 [a]	28	40	55	123
喉頭浮腫以外	26	37	48	111
ほぼ完全な症状消失が得られた被験者数（%）	22 (84.6)	27 (75.0)	42 (87.5)	91 (82.7)
打ち切り例数（%） [b]	4 (15.4)	9 (25.0)	6 (12.5)	19 (17.3)
Kaplan-Meier 法による推定				
TACSR の中央値（95% CI）（時間）	8.0 (5.0, 22.5)	8.1 (3.5, 41.3)	19.0 (13.3, 22.3)	14.2 (6.0, 19.9)
4 回目の発作 [a]	16	34	38	88
喉頭浮腫以外	14	33	34	81
ほぼ完全な症状消失が得られた被験者数（%）	13 (92.9)	15 (45.5)	28 (82.4)	56 (69.1)
打ち切り例数（%） [b]	1 (7.1)	18 (54.5)	6 (17.6)	25 (30.9)
Kaplan-Meier 法による推定				
TACSR の中央値（95% CI）（時間）	13.8 (3.9, 36.6)	26.6 (12.2, -)	11.8 (3.5, 33.4)	19.2 (8.1, 32.4)

イカチバントを投与した発作	JE049-2102 試験 N=68	JE049-2103 試験 N=81	HGT-FIR-054 試験 N=88	全試験 N=237
5 回目の発作 [a]	11	26	31	68
喉頭浮腫以外	10	20	26	56
ほぼ完全な症状消失が得られた被験者数（%）	8 (80.0)	12 (63.2)	25 (96.2)	45 (81.8)
打ち切り例数（%）[b]	2 (20.0)	7 (36.8)	1 (3.8)	10 (18.2)
Kaplan-Meier 法による推定				
TACSR の中央値（95% CI）（時間）	6.5 (1.5, 26.0)	5.5 (2.5, 72.2)	11.9 (3.7, 24.0)	6.0 (4.0, 20.3)

備考：JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験では喉頭浮腫の VAS スコアを収集しなかったため，喉頭浮腫以外の発作のみ要約した。

[a] 二重盲検期でプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者については，試験期間中に発現した 2 回目の発作を，実質的にイカチバントを投与した初回発作とみなした。

[b] 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。

出典：ISE 表 10.3

6 回目から 15 回目までの発作

TACSR についてのイカチバントの有効性は，最大 15 回までの HAE の急性発作に対する反復投与全体においても一貫していた。全 3 試験で集積した治療集団における 6 回目から 15 回目までの喉頭浮腫以外の発作に対する TACSR の中央値は，それぞれ 7.1 時間，6.0 時間，13.5 時間，8.0 時間，8.0 時間，21.0 時間，8.0 時間，6.0 時間，6.1 時間及び 14.3 時間であった。いずれの発作回でも 3 試験全体で一貫した有効性が示されたが，被験者数が少なかった後半の発作にはばらつきがみられた（ISE 表 10.3）。

その他の有効性の評価基準－治療集団（反復投与）

VAS に基づく評価項目で認められた症状緩和及び症状消失の早期の発現は，治療集団におけるその他の評価項目である被験者の評価に基づく複合症状スコア（NL-SSS-8，ISE 表 17.4）及び治験担当医師が行う包括的評価（ISE 表 25.4）によって裏付けられた。

反復投与の解析に関する結論

TOSR 及び TOSR-P についてイカチバントの有効性が示されたように，イカチバントを投与した 5 回目までの HAE 発作全体で一貫した有効性が認められた。一貫した有効性は最大で 15 回目の発作まで維持された。

ほとんどの発作はイカチバントの単回投与により治療可能であった。第 III 相比較対照試験 3 試験において，237 例の被験者で発現した 1,278 件の発作に対し 1,383 回のイカチバントを投与した。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）はイカチバント単回皮下投与により治療可能であった。

繰り返し発現する発作に対するイカチバントの有効性は，日本人患者では検証されていないが，日本人 HAE 患者を対象とした試験（SHP-FIR-301）におけるイカチバント単回投与の安全性及び有効性の結果が他の地域で実施された臨床試験結果と同様であったことから，イカチバントの反復投与は日本人 HAE 患者においても有効であると結論づけることは妥当であると考えられる。

2.7.3.6　付録

付録 1　有効性評価試験の要約

表 2.7.3-39　臨床的有効性試験の一覧表

試験番号 試験の相	治験実施 医療機関数 場所	試験開始日 試験の状況	試験デザイン 対照の種類	治験薬投与量， 比較対照薬投与量， 投与方法，投与経路	試験の目的	計画時/登録時/完了時の被験者数	試験期間	診断 選択基準
JE049-2101 IIa	4 ドイツ，スイス	[redacted]年[redacted]月 完了	イカチバントの静脈内及び皮下投与の非盲検，多施設共同，逐次投与，proof of concept 試験，非対照	イカチバント静脈内投与：0.4 mg/kg 2 時間又は 30 分点滴静注，8 mg/kg 30 分間（点滴静注）を 1 回静脈内投与 イカチバント皮下投与：30 mg 及び 45 mg を 1 回皮下投与	有効性，安全性及び忍容性， PK，PD	40（男性：20，女性：20）/15/20 被験者に 2 種類以上の用量を投与した。	5 日間（静脈内及び皮下）	HAE 18 歳以上 65 歳以下の成人
JE049-2102 III	35 オーストリア，フランス，ドイツ，ハンガリー，スイス，アイルランド，イスラエル，イタリア，リトアニア，ポーランド，英国，スウェーデン	[redacted]年[redacted]月 完了	非盲検継続投与期を含む無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験	イカチバント 30 mg を 1 回皮下投与又はトラネキサム酸 1000 mg (2 カプセル)を 1 日 3 回，2 日間経口投与	HAE の症状緩和までの時間におけるイカチバントの有効性をトラネキサム酸と比較する	74/74（二重盲検期）/54（非盲検期）	二重盲検期： 14 日間 非盲検期： 24 週間	HAE 成人
JE049-2103 III	32 アルゼンチン，オーストラリア，ブラジル，カナダ，米国	[redacted]年[redacted]月 完了	非盲検継続投与期を含む無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験	イカチバント 30 mg 又はプラセボを 1 回皮下投与	HAE の症状緩和までの時間におけるイカチバントの有効性をプラセボと比較す	56/64/72	二重盲検期：14 日間 非盲検期： 24 週間	HAE 成人

試験番号 試験の相	治験実施 医療機関数 場所	試験開始日 試験の状況	試験デザイン 対照の種類	治験薬投与量， 比較対照薬投与量， 投与方法，投与経路	試験の目的	計画時/登録時/完了時の被験者数	試験期間	診断 選択基準
					る			
HGT-FIR-054 III	67 米国，英国，トルコ，南アフリカ，ロシア，ルーマニア，ウクライナ，メキシコ，リトアニア，イスラエル，ハンガリー，カナダ，オーストラリア，アルゼンチン	[redacted]年[redacted]月 完了	非盲検継続投与期を含む無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験	イカチバント 30 mg 又はプラセボ 1 回皮下投与	HAE の症状緩和までの時間におけるイカチバントの有効性をプラセボと比較する	88/98（イカチバント：46，プラセボ：47，非盲検投与：5） 非盲検継続投与期の被験者数：82	二重盲検期：14 日間	HAE 成人
JE049-3101 IIIb	23 オーストリア，イスラエル，ドイツ，スペイン，英国，フランス，アルゼンチン，イタリア，デンマーク，スイス	[redacted]年[redacted]月 完了	非盲検，非対照	イカチバント 30 mg 1 回皮下投与	イカチバントの自己投与の安全性	150/151/97（自己投与した被験者数）	既治療被験者：2 日間 未治療被験者：2 日間	HAE 成人
SHP-FIR-301 III	8 日本	20[redacted]年[redacted]月 完了	非盲検，非対照，単群	イカチバント 30 mg 1 回皮下投与	HAE の症状緩和までの時間に対するイカチバントの有効性，安全性，忍容性，PK	8/8/8	5 日間	HAE 日本人成人 18 歳以上

試験番号 試験の相	治験実施 医療機関数 場所	試験開始日 試験の状況	試験デザイン 対照の種類	治験薬投与量， 比較対照薬投与量， 投与方法，投与経路	試験の目的	計画時/登録時/完了時の被験者数	試験期間	診断 選択基準
HGT-FIR-086 III	17 米国，カナダ，イタリア，イスラエル，ドイツ，ハンガリー，スペイン，アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，コロンビア	[redacted]年[redacted]月（最初の患者のスクリーニング） 初回発作に対する治療完了，反復投与進行中	非盲検，非対照	イカチバント （0.4 mg/kg，最大 30 mg まで） 1 回皮下投与	PK，安全性，生殖ホルモンに与える影響	30/32/32*	初回発作に対する治療：単回投与 反復投与：2 回の追加投与	HAE 小児：2 歳～18 歳未満

略語：HAE=遺伝性血管性浮腫，PK=薬物動態，PD=薬力学

*　すべての被験者は投与 8 日目までの評価を完了。思春期/思春期後の被験者における反復投与によるイカチバントの有効性の検討が継続中。

付録 2　　患者報告アウトカムの妥当性評価に関する要約

表 2.7.3-40　　患者報告アウトカム（PRO）の妥当性評価

妥当性評価の活動（FDA の PRO ガイダンスの章）	報告書番号（日付）	報告書の表題	結論
PRO 尺度を選択した根拠	JE049-5111（[redacted]年[redacted]月） JE049-5115（[redacted]年[redacted]月） JE049-4104（[redacted]年[redacted]月） HGT-FIR-RE003*（[redacted]年[redacted]月）	• 血管性浮腫における腹痛，皮膚の疼痛及び皮膚の腫脹の評価に用いた PROs の文献レビュー • PRO を用いた申請データパッケージを裏付ける HAE を対象とした市場調査報告書の評価 • PRO を用いた申請データパッケージを裏付ける HAE 患者との面談 • 専門家の意見 • HAE の臨床試験における徴候，症状及び PRO を用いた評価項目の評価	主要な症状の重症度を評価するために VAS を使用することは医師の意見に基づき決定し，文献及び患者との面談によって裏付けられた。症状の重症度スコアの項目を評価に含めたことも医師の意見に基づき決定し，文献レビュー及び患者の意見によって裏付けられた。
内容の妥当性	JE049-5111（[redacted]年[redacted]月） JE049-5115（[redacted]年[redacted]月） JE049-4104（[redacted]年[redacted]月） JE049-4105（[redacted]年[redacted]月） HGT-FIR-RE003*（[redacted]年[redacted]月）	• 血管性浮腫における腹痛，皮膚の疼痛及び皮膚の腫脹の評価に用いた PRO の文献レビュー • PRO を用いた申請データパッケージを裏付ける HAE を対象とした市場調査報告書の評価 • PRO を用いた申請データパッケージを裏付ける HAE 患者との面談 • HGT-FIR-045 試験で用いた日誌の項目及び内容の妥当性に関する HAE 患者との面談 • 専門家の意見 • HAE の臨床試験における徴候，症状及び PRO に基づく評価項目の評価	総合的な結果から，JE049-2102 試験，JE049-2103 試験及び HGT-FIR-054 試験で用いた日誌は優れた項目及び内容的な妥当性を有し，試験期間中に発生した HAE の発作の症状及び経過を評価するための日誌の使用を裏付けることが示された。
エンドポイントモデル	HGT-FIR-RE003*（[redacted]年[redacted]月）	• HAE の臨床試験における徴候，症状及び患 PRO を用いた評価項目の評価	モデルでは対象となる概念を評価するすべての試験の評価項目を試験別に記載し，優先して考慮すべき順に示している。

妥当性評価の活動（FDA の PRO ガイダンスの章）	報告書番号（日付）	報告書の表題	結論
PROs 尺度の概念枠組み	HGT-FIR-RE003*（[redacted]年[redacted]月）	• HAE の臨床試験における徴候，症状及び PRO を用いた評価項目の評価	概念枠組み及び PRO 項目の関連に関する包括的情報。FAS-3 試験において複合スコアを算出するためにどのような方法で PRO 項目を組み合わせたのかについての詳細。
信頼性，その他の妥当性及び変化検出能力の評価	JE049-5110（[redacted]年[redacted]月） JE049-5128（[redacted]年[redacted]月） JE049-5130（[redacted]年[redacted]月） HGT-FIR-RE002（[redacted]年[redacted]月） HGT-FIR-RE003*（[redacted]年[redacted]月）	• HAE 患者を対象とした試験（JE049-2103 及び JE049-2102）から得られた集積データに基づく PROs を用いた評価項目の妥当性評価。 • HAE 患者を対象とした試験（JE049-2103 及び JE049-2102）における VAS-3 を用いた評価項目の心理測定学的妥当性評価 • HAE 被験者を対象とした試験（JE049-2103 及び JE049-2102）の欠測値を直前の評価又は測定値で補完した（LOCF）被験者における VAS-3 を用いた評価項目の心理測定学的妥当性評価 • HGT-FIR-054 試験における PRO を用いた評価項目及び累積分布関数の心理測定学的特性の評価 • HAE の臨床試験における徴候，症状及び PRO を用いた評価項目の評価	構成の妥当性，既知集団における妥当性，臨床的妥当性，VAS 及び症状の重症度尺度の反応性の検証。症状が安定している被験者数が十分である場合に「腹痛」及び「皮膚の疼痛」の VAS に対して検出される test-retest の信頼性。VAS 及び複合 VAS スコアは妥当で反応性があり，HAE の試験において使用することは適切であることが示された。
尺度の修正	JE049-4105（[redacted]年[redacted]月） HGT-FIR-RE003*（[redacted]年[redacted]月）	• HGT-FIR-045 試験で用いた日誌の項目及び内容の妥当性に関する HAE 患者との面談 • HAE の臨床試験における徴候，症状及び PRO を用いた評価項目の評価	HGT-FIR-045 試験で使用した日誌の認知度調査の結果から，被験者は日誌における変更点を理解することができ，この変更によって皮膚の腫脹の重症度及び部位について適切な評価が可能になったことが示された。

妥当性評価の活動（FDA の PRO ガイダンスの章）	報告書番号（日付）	報告書の表題	結論
臨床試験の結果の解釈	JE049-4102（[redacted]年[redacted]月） JE049-5128（[redacted]年[redacted]月） JE049-5129（[redacted]年[redacted]月） HGT-FIR-RE002（[redacted]年[redacted]月）	• HAE 患者を対象として皮膚の腫脹，皮膚の疼痛及び腹痛の VAS スコアにおける MCSD を予測するための試験。 • HAE 患者を対象とした VAS-3 を用いた評価項目の心理測定学的妥当性評価。 • HAE 患者を対象として皮膚の腫脹，皮膚の疼痛及び腹痛の VAS スコアにおける MCSD を予測するための試験。 • HGT-FIR-054 試験の PROs を用いた評価項目及び累積分布関数の心理測定学的特性の評価。	症状緩和について VAS の 9 mm の変化を MSCD と判断した。アンカーに基づく結果から VAS-3 における 5–6 mm の絶対変化によって，改善を得なかった被験者と改善を得た被験者を区別し，感度は 90%，特異度は 90.24%であった。JE049-2103 試験及び JE049-2102 試験の盲検化されたデータにおいて，投与後 4 時間の「最小の改善」は 0.60SD のエフェクトサイズと関連していた。HGT-FIR-045 試験では，複合スコアである VAS-3 の 30–40%の相対変化は，治験担当医師及び被験者が行う包括的評価で報告された「最小の改善」と関連していた。MCSD の分布を，1/2SD の変化及び測定値の標準誤差を用いて推定した結果，HGT-FIR-045 試験のデータにおいて 12.7% から 36.2%の範囲で改善を示した。

略語：PRO=患者報告アウトカム，HAE=遺伝性血管性浮腫，VAS=ビジュアルアナログスケール，VAS-3=3 症状の複合 VAS スコア

*　KOL 会議の議事録を HGT-FIR-RE003, Appendix E に含めた。

付録 3　　第 III 相比較対照試験における有効性の再解析結果の要約

表 2.7.3-41　　有効性評価項目の要約 –第 III 相比較対照試験の再解析結果：喉頭浮腫以外の ITT 集団

	喉頭浮腫以外の ITT 集団					
	JE049-2102 試験		JE049-2103 試験		HGT-FIR-054 試験	
	イカチバント N=35	トラネキサム酸 N=38	イカチバント N=26	プラセボ N=29	イカチバント N=43	プラセボ N=45
主要評価項目：						
症状緩和までの時間（VAS-3）						
症状緩和までの時間（TOSR）の中央値（時間）	2.0***	12.0***	2.3*	7.9*	2.0***	19.8***
主な副次評価項目：						
主要な 1 症状の症状緩和までの時間（VAS）						
主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）の中央値（時間）	2.0***	10.1***	2.3	5.0	1.5***	18.5***
VAS スコアに基づくその他の評価項目：						
個々の症状の VAS スコアの評価に基づく症状緩和までの時間の中央値（時間）						
皮膚の腫脹	3.7***	21.3***	4.3	7.9	3.0***	22.3***
皮膚の疼痛	1.5**	18.1**	4.0	6.0	2.0*	8.0*
腹痛	1.8	3.5	2.0	4.9	1.8**	3.5**
治験薬投与後 2 時間の複合 VAS スコア（VAS-3）の平均変化量	-17.16***	-6.42***	-15.59	-9.80	-19.74***	-7.49***
ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）の中央値（時間）	10.0***	42.5***	10.5	19.4	8.0*	36.0*
持続的効果を示した被験者数	23(69.7)*	14 (41.2)*	14 (53.8)	12 (44.4)	35 (81.4)***	16 (38.1)***
症状スコアに基づく評価項目：						
複合症状スコアに基づく症状緩和までの時間の中央値（時間）［被験者］	---	---	---	---	2.0***	8.0***
複合症状スコアに基づく症状緩和までの時間の中央値（時間）［治験担当医師］	---	---	---	---	1.6***	---
治験薬投与 2 時間後の複合症状スコアの平均変化量［被験者］	-0.49***	-0.20***	-0.54	-0.39	-0.53***	-0.22***
治験薬投与 2 時間後の複合症状スコアの平均変化量［治験担当医師］	-0.59***	-0.23***	-0.50	-0.24	-0.44***	-0.19***

	喉頭浮腫以外の ITT 集団					
	JE049-2102 試験		JE049-2103 試験		HGT-FIR-054 試験	
	イカチバント N=35	トラネキサム酸 N=38	イカチバント N=26	プラセボ N=29	イカチバント N=43	プラセボ N=45
その他の評価項目：						
最初の症状改善までの時間（TISI）の中央値（時間）［被験者］	0.8***	7.9***	0.8***	10.1***	0.8***	3.5***
最初の症状改善までの時間（TISI）の中央値（時間）［治験担当医師］	1.8***	8.0***	7.3	14.0	0.8***	3.4***
症状緩和が得られる前に救済治療薬を使用した被験者数	0**	9 (26.5)**	1 (3.8)**	10 (37.0)**	0***	13 (31.0)***
治験薬投与後 4 時間の包括的評価（皮膚症状）［治験担当医師］						
被験者数	35	38	23	28	43	43
0：症状なし	11 (31.4)***	11 (28.9)***	9 (39.1)	10 (35.7)	13 (30.2)**	14 (32.6)**
1：軽度	17 (48.6)***	3 (7.9)***	6 (26.1)	5 (17.9)	19 (44.2)**	5 (11.6)**
2：中等度	7 (20.0)***	10 (26.3)***	7 (30.4)	7 (25.0)	10 (23.3)**	16 (37.2)**
3：重度	0***	12 (31.6)***	1 (4.3)	5 (17.9)	1 (2.3)**	7 (16.3)**
4：極めて重度	0***	2 (5.3)***	0	1 (3.6)	0**	1 (2.3)**
治験薬投与後 4 時間の臨床症状の包括的改善度［被験者］						
被験者数	---	---	---	---	43	45
1：著明改善	---	---	---	---	11 (25.6)***	2 (4.4)***
2：改善	---	---	---	---	21 (48.8)***	9 (20.0)***
3：軽度改善	---	---	---	---	9 (20.9)***	13 (28.9)***
4：変化なし	---	---	---	---	2 (4.7)***	6 (13.3)***
5：軽度悪化	---	---	---	---	0***	8 (17.8)***
6：悪化	---	---	---	---	0***	4 (8.9)***
7：著明悪化	---	---	---	---	0***	3 (6.7)***
治験薬投与後 4 時間の臨床症状の包括的改善度［治験担当医師］						
被験者数	35	38	24	29	43	43
1：著明改善	17 (48.6)***	3 (7.9)***	10 (41.7)**	1 (3.4)**	15 (34.9)***	4 (9.3)***
2：改善	15 (42.9)***	7 (18.4)***	8 (33.3)**	10 (34.5)**	16 (37.2)***	4 (9.3)***
3：軽度改善	3 (8.6)***	11 (28.9)***	5 (20.8)**	7 (24.1)**	10 (23.3)**	15 (34.9)***
4：変化なし	0***	10 (26.3)***	1 (4.2)**	4 (13.8)**	2 (4.7)***	7 (16.3)***

	喉頭浮腫以外の ITT 集団					
	JE049-2102 試験		JE049-2103 試験		HGT-FIR-054 試験	
	イカチバント N=35	トラネキサム酸 N=38	イカチバント N=26	プラセボ N=29	イカチバント N=43	プラセボ N=45
5：軽度悪化	0***	5 (13.2)***	0**	5 (17.2)**	0***	7 (16.3)***
6：悪化	0***	1 (2.6)***	0**	2 (6.9)**	0***	3 (7.0)***
7：著明悪化	0***	1 (2.6)***	0**	0**	0***	3 (7.0)***

略語：VAS-3=3 症状の複合 VAS スコア，VAS=ビジュアルアナログスケール

備考：イカチバントと対照群の比較： *** は $p \leq 0.001$， ** は $0.001 < p \leq 0.01$，* は $0.01 < p \leq 0.05$ を示す。

出典：ISE 表 6.1.1，8.1.1，8.2.1，10.1，11.1，12.1，13.1，17.1，21.1，25.1，26.1，27.1，28.1 及び HGT-FIR-054 CSR

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

2.7.4　臨床的安全性

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

目次 …… 2
表一覧 …… 4
略語及び用語の定義一覧 …… 8
2.7.4　臨床的安全性 …… 12
2.7.4.1　緒言及び疾患の背景 …… 12
2.7.4.2　医薬品への曝露 …… 12
2.7.4.2.1　安全性評価計画の概要 …… 12
2.7.4.2.1.1　安全性評価試験の説明 …… 15
2.7.4.2.2　全般的な曝露状況 …… 24
2.7.4.2.2.1　被験者の数 …… 24
2.7.4.2.2.2　曝露 – 第 III 相安全性解析集団 …… 27
2.7.4.2.2.3　曝露 – 第 III 相治療集団 …… 28
2.7.4.2.3　被験者の内訳 …… 29
2.7.4.2.3.1　被験者の内訳– 第 III 相安全性解析集団 …… 29
2.7.4.2.3.2　被験者の内訳 – 第 III 相治療集団 …… 30
2.7.4.2.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 …… 31
2.7.4.2.4.1　人口統計学的特性及びベースライン特性 – 第 III 相安全性解析集団 …… 31
2.7.4.2.4.2　人口統計学的特性及びベースライン特性 - 第 III 相治療集団 …… 33
2.7.4.2.4.3　HAE の病歴 – 第 III 相安全性解析集団 …… 35
2.7.4.2.4.4　HAE の病歴 – 第 III 相治療集団 …… 36
2.7.4.2.4.5　併用薬 – 第 III 相安全性解析集団 …… 37
2.7.4.2.4.6　併用薬 – 第 III 相治療集団 …… 38
2.7.4.3　有害事象 …… 40
2.7.4.3.1　有害事象の解析 …… 40
2.7.4.3.1.1　有害事象－第 III 相安全解析集団 …… 41
2.7.4.3.1.2　死亡－全被験者 …… 49
2.7.4.3.1.3　その他の重篤な有害事象－第 III 相安全性解析集団 …… 50
2.7.4.3.1.4　その他の重大な有害事象 …… 51
2.7.4.3.1.5　器官別大分類又は症候群別の有害事象の解析 - 第Ⅲ相安全性解析集団 …… 54
2.7.4.3.1.6　HAE の悪化又は再発 …… 54
2.7.4.3.2　有害事象の解析－第 III 相治療集団 …… 56

2.7.4.3.2.1　有害事象の全体の要約－第 III 相治療集団 57
2.7.4.3.2.2　死亡 76
2.7.4.3.2.3　その他の重篤な有害事象－第 III 相治療集団 76
2.7.4.3.2.4　その他の重大な有害事象－第 III 相治療集団 80
2.7.4.3.2.5　器官別大分類又は症候群別の有害事象の解析－第 III 相治療集団 81
2.7.4.3.3　文章による説明 81
2.7.4.3.4　有害事象についての結論 82
2.7.4.3.4.1　第 III 相安全性解析集団における有害事象 82
2.7.4.3.4.2　第 III 相治療集団の有害事象 83
2.7.4.4　臨床検査の評価 84
2.7.4.4.1　第 III 相安全性解析集団の臨床検査評価 84
2.7.4.4.1.1　血液学的検査及び凝固検査 - 第 III 相安全性解析集団 84
2.7.4.4.1.2　血液生化学検査－第 III 相安全性解析集団 85
2.7.4.4.1.3　尿検査 - 第 III 相安全性解析集団 85
2.7.4.4.2　第 III 相治療集団における臨床検査評価 85
2.7.4.4.2.1　血液学的検査及び凝固検査－第 III 相治療集団 86
2.7.4.4.2.2　血液生化学的検査 - 第 III 相治療集団 86
2.7.4.4.2.3　尿検査－第 III 相治療集団 87
2.7.4.5　バイタルサイン，身体検査所見及び安全性に関連する他の観察項目 87
2.7.4.5.1　その他の安全性関連の所見 87
2.7.4.5.1.1　生殖ホルモンに対する影響 87
2.7.4.5.1.2　免疫原性 89
2.7.4.5.1.3　心電図及び QT/QTc 間隔への影響の可能性 93
2.7.4.6　特別な患者集団及び状況下における安全性 95
2.7.4.6.1　内因性要因 95
2.7.4.6.1.1　年齢，性別，人種，体重 95
2.7.4.6.1.2　腎障害及び肝障害を有する集団 107
2.7.4.6.1.3　小児集団 107
2.7.4.6.1.4　薬物-疾患相互作用 108
2.7.4.6.2　外因性要因 116
2.7.4.6.2.1　地域 116
2.7.4.6.3　薬物-薬物相互作用 120
2.7.4.6.3.1　潜在的な相互作用 120
2.7.4.6.3.2　併用薬 120
2.7.4.6.4　妊娠中及び授乳中の使用 124

2.7.4.6.5　乱用 126
2.7.4.6.6　過量投与 127
2.7.4.6.7　離脱症状及び反跳現象 127
2.7.4.6.8　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 127
2.7.4.6.9　イカチバント自己投与の安全性 127
2.7.4.6.10　第 I / II 相安全性解析集団におけるイカチバントの静脈内及び皮下投与の安全性 129
2.7.4.6.11　日本人におけるイカチバントの安全性 130
2.7.4.7　その他の適応症 131
2.7.4.7.1　アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬誘発性血管性浮腫. 131
2.7.4.7.2　術後疼痛 132
2.7.4.8　製造販売承認後データ 132
2.7.4.8.1　全世界での製造販売承認後使用経験 132
2.7.4.9　製造販売承認後の安全性 133
2.7.4.9.1　症例報告の概括評価 133
2.7.4.9.2　死亡例の概括評価 133
2.7.4.9.3　その他の関連する製造販売承認後症例 134
2.7.4.9.4　妊娠 135
2.7.4.9.5　疫学研究 136
2.7.4.9.5.1　Firazyr®患者登録 136
2.7.4.9.5.2　IOS データの要約 137
2.7.4.9.6　文献の概要 138

表一覧

表 2.7.4-1　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） 13
表 2.7.4-2　イカチバント投与の対象となった投与期別の発作の種類－第 III 相比較対照試験 16
表 2.7.4-3　安全性を評価したすべての試験の概要 17
表 2.7.4-4　健康被験者又は 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） 25
表 2.7.4-5　試験中の HAE 発作及び治験薬の曝露－第 III 相安全性解析集団 27
表 2.7.4-6　試験中の HAE 発作の種類，重症度及びイカチバントの投与回数－第 III 相治療集団 29

表 2.7.4-7　被験者の内訳－第 III 相安全性解析集団 …… 30
表 2.7.4-8　被験者の内訳－第 III 相治療集団 …… 31
表 2.7.4-9　人口統計学的特性及びベースライン特性－第 III 相安全性解析集団 …… 31
表 2.7.4-10 人口統計学的特性及びベースライン特性－第 III 相治療集団 …… 33
表 2.7.4-11 HAE の病歴－第 III 相安全性解析集団…… 35
表 2.7.4-12 HAE の病歴－第 III 相治療集団…… 36
表 2.7.4-13 最も頻繁に使用された併用薬（薬効分類及び各併用薬についていずれかの投与群で 5%を超える被験者で使用）－第 III 相安全性解析集団 …… 37
表 2.7.4-14 最も頻繁に使用された併用薬（薬効分類及び各併用薬についていずれかの投与群で 5%を超える被験者で使用）－第 III 相治療集団 …… 39
表 2.7.4-15 急性期有害事象の要約－第 III 相安全性解析集団 …… 42
表 2.7.4-16 観察期有害事象の要約－第 III 相安全性解析集団 …… 43
表 2.7.4-17 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 …… 44
表 2.7.4-18 最も頻繁に発現した観察期有害事象（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 …… 45
表 2.7.4-19 治験薬と関連ありと判定した急性期有害事象－第 III 相安全性解析集団 …… 46
表 2.7.4-20 重度の急性期有害事象－第 III 相安全性解析集団 …… 47
表 2.7.4-21 重度の観察期有害事象－第 III 相安全性解析集団 …… 48
表 2.7.4-22 中止に至った有害事象－全安全性解析集団 …… 52
表 2.7.4-23 注射部位反応の要約－第 III 相安全性解析集団 …… 53
表 2.7.4-24 HAE が悪化又は再発した被験者に使用された救済治療薬－第 III 相安全性解析集団 …… 55
表 2.7.4-25 急性期有害事象の要約－第 III 相治療集団 …… 58
表 2.7.4-26 観察期有害事象の要約－第 III 相治療集団 …… 60
表 2.7.4-27 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発作で 5%を超える被験者で発現）－第 III 相治療集団 …… 62
表 2.7.4-28 発作回数別の HAE の悪化又は再発の急性期有害事象の重症度－第 III 相治療集団 …… 63
表 2.7.4-29 最も頻繁に発現した観察期有害事象（SOC 又は PT についていずれかの発作で 5%を超える被験者で発現）－第 III 相治療集団 …… 64
表 2.7.4-30 イカチバント投与後 48 時間以内に発現した HAE の悪化又は再発の重症度－第 III 相治療集団 …… 65

表 2.7.4-31 治験担当医師が治験薬と関連ありと判定した急性期有害事象－第 III 相治療集団 …… 67
表 2.7.4-32 治験担当医師が治験薬と関連ありと判定した観察期有害事象－第 III 相治療集団 …… 71
表 2.7.4-33 重度の急性期有害事象－第 III 相治療集団 …… 74
表 2.7.4-34 重度の観察期有害事象－第 III 相治療集団 …… 75
表 2.7.4-35 重篤な観察期有害事象－第 III 相治療集団 …… 78
表 2.7.4-36 注射部位反応の要約－第 III 相治療集団 …… 81
表 2.7.4-37 投与期別，投与群別の抗イカチバント抗体－HGT-FIR-054 試験：安全性解析集団 …… 89
表 2.7.4-38 投与群別の抗イカチバント抗体－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験：安全性解析集団 …… 91
表 2.7.4-39 発作回数別の抗イカチバント抗体－HGT-FIR-054 試験：治療集団 …… 92
表 2.7.4-40 検体採取スケジュール－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験：治療集団…… 92
表 2.7.4-41 反復投与における抗イカチバント抗体－JE049-2102 及び JE049-2103 試験：治療集団 …… 93
表 2.7.4-42 急性期有害事象の年齢別の要約－第 III 相安全性解析集団 …… 96
表 2.7.4-43 観察期有害事象の年齢別の要約－第 III 相安全性解析集団 …… 98
表 2.7.4-44 急性期有害事象の男女別の要約－第 III 相安全性解析集団 …… 99
表 2.7.4-45 観察期有害事象の男女別の要約－第 III 相安全性解析集団 ……100
表 2.7.4-46 急性期有害事象の人種別の要約－第 III 相安全性解析集団 ……101
表 2.7.4-47 観察期有害事象の人種別の要約－第 III 相安全性解析集団 ……102
表 2.7.4-48 急性期有害事象の体重別の要約－第 III 相安全性解析集団 ……104
表 2.7.4-49 観察期有害事象の体重別の要約－第 III 相安全性解析集団 ……106
表 2.7.4-50 急性期有害事象の発作の重症度別の要約－第 III 相安全性解析集団 ……109
表 2.7.4-51 観察期有害事象の発作の重症度別の要約－第 III 相安全性解析集団 ……111
表 2.7.4-52 急性期有害事象の発作の部位別の要約－第 III 相安全性解析集団 ……113
表 2.7.4-53 観察期間有害事象の発作の部位別の要約－第 III 相安全性解析集団 ……115
表 2.7.4-54 急性期有害事象の地域別の要約－第 III 相安全性解析集団 ……117
表 2.7.4-55 観察期有害事象の地域別の要約－第 III 相安全性解析集団 ……119
表 2.7.4-56 急性期有害事象のアンドロゲン使用の有無別の要約－第 III 相安全性解析集団……121

表 2.7.4-57 観察期有害事象のアンドロゲン使用の有無別の要約－第 III 相安全性解析集団……122
表 2.7.4-58 急性期有害事象の抗線溶薬使用の有無別の要約－第 III 相安全性解析集団 ·123
表 2.7.4-59 観察期有害事象の抗線溶薬使用の有無別の要約－第 III 相安全性解析集団 ·124

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
B2	ブラジキニン B2（受容体）
BMI	体格指数
C1-INH	C1 エステラーゼインヒビター
CFR	米国連邦規制基準
CSR	治験総括報告書
CTC	共通毒性規準
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP450	チトクローム P450
DHEA	デヒドロエピアンドロステロン
DHEA-S	デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩
ELISA	酵素免疫測定
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品局
FSH	卵胞刺激ホルモン
GFR	糸球体ろ過率
GGT	γグルタミルトランスフェラーゼ
GnRH	ゴナドトロピン放出ホルモン
HAE	遺伝性血管性浮腫
ICH	日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議
ICU	集中治療室
IOS	イカチバントアウトカム調査
ISE	Integrated Summary of Efficacy
ISS	Integrated Summary of Safety

用語	定義
ISS-SAP	Statistical Analysis Plan for the Integrated Summary of Safety
LH	黄体形成ホルモン
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MTD	最大耐量
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PBRER	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	薬力学
PK	薬物動態
PR	心房脱分極開始から心室脱分極開始までの時間
PT	基本語
QT	心室性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
SAE	重篤な有害事象
SAP	統計解析計画書
SAS	統計解析システム
SHBG	性ホルモン結合グロブリン
SMQs	MedDRA 標準検索式
SOC	器官別大分類
SSL	Secure Socket Layer
TEAE	治療下で発現した有害事象
ULN	正常値上限
VAS	ビジュアルアナログスケール
VAS-3	3 症状の複合 VAS スコア

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
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。
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。
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。
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。
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。
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。

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。
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。
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。

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 緒言及び疾患の背景

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. 2000）。

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疾患で，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，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）。

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，イカチバントは HAE 患者における血管性浮腫の急性発作に対する治療法として期待される。

2.7.4.2 医薬品への曝露

2.7.4.2.1 安全性評価計画の概要

イカチバントの臨床開発プログラムは，35 の臨床試験からなる。これらの試験は完了しており，アレルギー性鼻炎，気管支喘息，術後疼痛，症候性変形性膝関節症，肝硬変，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬誘発性血管性浮腫，HAE の適応症におけるイカチバントの開発を裏付けている。投与経路としては，鼻腔内，吸引，関節内，静脈内及び皮下投与の合計 5 種類が検討された。すべての臨床試験を「5.2 臨床試験一覧表」に示す。

このうち，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に含めた。

安全性評価試験の一覧を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1　　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 患者）		JE049-2101[e]			JE049-2101[e]
第 III 相 （HAE 患者）			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。
c. 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。
d. 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。
e. 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。

「臨床的安全性」（以下，「本概要」）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。

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。これらの試験を併合解析の中心として選択した理由は以下の通りである。

- これらの試験データは，申請適応症の患者集団において，申請用法・用量におけるイカチバントの安全性プロファイルを示している。
- これらの試験は比較対照試験であり，安全性プロファイルを対照薬群と直接比較することが可能である。

- これらの試験にはイカチバントの反復投与に関する長期の安全性情報が含まれている。

本概要では，以下の 2 種類の併合解析集団の安全性データについて詳細に述べる。

- **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 相治験集団：**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），本概要では主に 5 回までの発作について要約する。

更に，以下の 2 種類の併合解析集団についても本概要に含めた。

- **全安全性解析集団：**全安全性解析集団には，安全性評価試験の対象とした第 I 相から第 III 相臨床試験（ただし，HGT-FIR-062，JE049-3101，HGT-FIR-086，SHP-FIR-101，SHP-FIR-301 を除く）の全被験者を含め，曝露の解析に用いた。
- **第 I / II 相安全性解析集団：**第 I / II 相安全性解析集団には，第 I 相及び第 II 相臨床試験（HGT-FIR-062，SHP-FIR-101 を除く）の全被験者を含め，2.7.4.6.10 項に要約した有害事象の補足解析に用いた。

5 試験（HGT-FIR-062，JE049-3101，HGT-FIR-086，SHP-FIR-101，SHP-FIR-301）は上記の併合解析には含めなかった。HGT-FIR-062 試験は，健康成人において生殖ホルモン及びその他の生殖パラメータに対するイカチバントの影響を検討した第 I 相臨床試験（結果は 2.7.4.5.1.1 項に要約），JE049-3101 試験はイカチバントの自己投与の安全性を評価した第 IIIb 相臨床試験（結果は 2.7.4.6.9 項に要約），HGT-FIR-086 試験は小児 HAE 患者を対象とした第 III 相臨床試験（結果は 2.7.4.6.1.3 項に要約），SHP-FIR-101 試験は日本人健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験，及び SHP-FIR-301 試験は日本人 HAE 患者を対象とした第 III 相臨床試験（結果は 2.7.4.6.11 項に要約）であった。

また，HAE 以外の適応症について，イカチバントの静脈内及び/又は皮下投与を評価した試験は，以下の 4 試験であった。JE049-2001 試験では肝硬変患者，JE049-2002 では肝腎障害患者を対象にイカチバントの安全性を評価し（結果は 2.7.4.6.1.2 項に要約），HGT-FIR-096 試験では ACE 阻害薬誘発性血管性浮腫の患者を対象にイカチバントの安全性を評価し（結果は 2.7.4.7.1 項に要

約），JE049-9107 試験では子宮摘出後の術後疼痛を有する患者に対するイカチバントの安全性を評価した（結果は 2.7.4.7.2 項に要約）。

2.7.4.2.1.1 安全性評価試験の説明

第 III 相比較対照試験（JE049-2102，JE049-2103，HGT-FIR-054），非対照第 IIIb 相自己投与試験（JE049-3101），小児 HAE 患者を対象とした非対照 III 相臨床試験（HGT-FIR-086），及び日本人 HAE 患者を対象とした非対照第 III 相臨床試験（SHP-FIR-301）の試験概要は，「2.7.3 臨床的有効性」に示す。

第 III 相比較対照試験の試験デザインについて以下に要約する。

第 III 相比較対照試験デザインの概要

第 III 相比較対照試験 3 試験は，HAE の急性発作治療におけるイカチバント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。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に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。

第 III 相比較対照試験においてイカチバント投与の対象となった発作の種類の概要を投与期別に表 2.7.4-2 に示す。

表 2.7.4-2　　イカチバント投与の対象となった投与期別の発作の種類－第 III 相比較対照試験

投与期 盲検/非盲検	JE049-2102 試験 イカチバント vs トラネキサム酸	JE049-2103 試験 イカチバント vs プラセボ	HGT-FIR-054 試験 イカチバント vs プラセボ
二重盲検期 盲検	中等度から極めて重度の皮膚及び腹部の初回発作	中等度から極めて重度の皮膚及び腹部の初回発作	改訂 1 前：中等度から極めて重度の皮膚及び腹部の初回発作 改訂 1 後：中等度から極めて重度の皮膚及び腹部の初回発作，及び軽度から中等度の喉頭浮腫の初回発作
二重盲検期 非盲検	喉頭浮腫の初回発作	喉頭浮腫の初回発作	改訂 1 前：すべての喉頭浮腫の初回発作 改訂 1 後：重度の喉頭浮腫の初回発作
非盲検継続投与期	変更前：二重盲検期に参加した被験者に発現した 2 回目以降の発作 変更後：二重盲検期に参加した被験者に発現した 2 回目以降の発作，及び二重盲検期の組入れ期間終了後に発現した初回及び 2 回目以降の発作	変更前：二重盲検期に参加した被験者に発現した 2 回目以降の発作 変更後：二重盲検期に参加した被験者に発現した 2 回目以降の発作．及び二重盲検期の組入れ期間終了後に発現した初回及び 2 回目以降の発作	二重盲検期に参加した被験者に発現した 2 回目以降の発作

本概要に含めた安全性を評価したすべての試験の概要を表 2.7.4-3 に示す。

表 2.7.4-3　　安全性を評価したすべての試験の概要

試験番号 試験の相	試験実施 医療機関数 場所	試験開始日 試験の状況	試験デザイン 対照の種類	治験薬，用法・用量	試験の目的	計画時/登録時/完了時の被験者数	試験期間	診断 選択基準
HGT-FIR-061 I	1 米国	[redacted]年[redacted]月 完了	無作為化，プラセボ/実薬対照，クロスオーバー	イカチバント：30 mg 単回皮下投与，90 mg 単回皮下投与， モキシフロキサシン，400 mg単回経口投与， 又はプラセボ	QT/QTc 延長に対するイカチバント単回皮下投与の影響	72/82/71	計 43 日間	健康成人 18 – 50 歳
HGT-FIR-062 I	1 米国	[redacted]年[redacted]月 完了	二重盲検，無作為化，プラセボ対照	イカチバント：30 mgを1，4，7日目に6時間間隔をあけて1日3回，単回皮下投与（計90 mg/日，計270mg/週，9回/週）， 又はプラセボ	生殖パラメータに対するイカチバントの影響， 安全性	20 から 50 に増加/39/32	1 週間	健康成人 18 – 35 歳
HGT-FIR-065 I	1 米国	[redacted]年[redacted]月 完了	非盲検，非対照	イカチバント：30 mg （10 mg/3mL 注射液），6 時間間隔をあけて 3 回皮下投与	イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の PK	24/21/21	約 22 日間	健康成人 18 – 45 歳
SHP-FIR-101 I	1 米国	[redacted]年[redacted]月 完了	非盲検，非対照	イカチバント：30 mg 皮下投与	PK， 安全性， 忍容性	12/12/12	単回投与	日本人 健康成人 18 – 55 歳
JE049-9101[a] I	1 英国	[redacted]年[redacted]月 完了	二重盲検，プラセボ対照，用量漸増	イカチバント：0.5，1.2，3，7，15，30，55，100 μg/kg 1時間点滴静注， 又はプラセボ	安全性， 忍容性， PK	24/24/24	単回投与	健康成人 18 – 45 歳
JE049-9103[b] I	1 英国	[redacted]年[redacted]月 完了	二重盲検，プラセボ対照，用量漸増	イカチバント：150，200 μg/kg 1時間点滴静注， 又はプラセボ	安全性， 忍容性， PK	8/8/8	単回投与	健康成人 男性 18 – 45 歳

試験番号 試験の相	試験実施 医療機関数 場所	試験開始日 試験の状況	試験デザイン 対照の種類	治験薬，用法・用量	試験の目的	計画時/登録時/完了時の被験者数	試験期間	診断 選択基準
JE049-9106[c] I	1 英国	[redacted]年[redacted]月 完了	二重盲検，プラセボ対照，クロスオーバー	イカチバント：65 µg/kg 5 分間ローディング投与後 45 µg/kg 4 時間点滴静注， 又はプラセボ	安全性， 忍容性， PK	6/6/6	単回投与	健康成人 男性 18 – 45 歳
JE049-9107[d] IIa	1 ドイツ	[redacted]年[redacted]月 完了	二重盲検，プラセボ対照	イカチバント：65 µg/kg 5分間ローディング投与後45 µg/kg 4 時間点滴静注， 又はプラセボ	有効性， 安全性， 忍容性， PK	61/53/51	単回投与	成人女性 術後 18 – 75 歳
JE049-1001 I	1 スイス	[redacted]年[redacted]月 完了	［パートI/パネル0］ 非盲検，単回投与	イカチバント：0.2 mg/kg 4 時間点滴静注	安全性， 忍容性， 腎機能に対する影響， PD， PK， MTD	2/2/2	単回投与	健康成人
			［パート1/パネルA, B］ 2 交替パネル，4 期	イカチバント：0.005，0.01，0.025，0.05，0.4，0.8 mg/kg 4 時間点滴静注		8/8/8		
			［パート1/パネルC］ 4 期，単盲検，プラセボ対照	イカチバント：0.8，1.6，3.2 mg/kg 1時間点滴静注， 又はプラセボ		4/4/4		
			［パートII］ 1 パネル，2 用法クロスオーバー，単盲検，プラセボ対照	イカチバント：0.15 mg/kg 24時間点滴静注，0.5 mg/kg 1時間点滴静注×3回， 又はプラセボ		6/6/6	単回投与 反復投与	
			［パートIII］ 1 パネル，2 用法クロスオーバー，二重盲検，プラセボ対照	イカチバント：0.15 mg/kg 24時間点滴静注×3日間， 又はプラセボ		6/6/6	単回投与	

試験番号 試験の相	試験実施 医療機関数 場所	試験開始日 試験の状況	試験デザイン 対照の種類	治験薬，用法・用量	試験の目的	計画時/登録時/完了時の被験者数	試験期間	診断 選択基準
JE049-1101 I	1 スイス	[redacted]年[redacted]月 完了	二重盲検，プラセボ対照，逐次	イカチバント：0.04 mg/kg 1時間点滴静注，0.4 mg/kg 0.5時間点滴静注，0.4 mg/kg 0.25時間点滴静注， 又はプラセボ	安全性， 忍容性， PK	10/10/10	単回投与 3回	健康成人
JE049-1102 I	1 ドイツ	[redacted]年[redacted]月 完了	［パート1］ 二重盲検，プラセボ対照，用量漸増	イカチバント：0.05 mg/kg (40 mg/mL), 0.2 mg/kg (40 mg/mL), 0.2 mg/kg (20 mg/ mL), 0.4 mg/kg (20 mg/mL) 皮下投与， 又はプラセボ	イカチバント皮下投与の絶対バイオアベイラビリティを静脈内投与と比較	16/16/16	単回投与 24時間の追跡調査	健康成人
			［パート2］ 無作為化，非盲検，クロスオーバー	イカチバント：0.4 mg/kg (10又は20 mg/mL)，皮下投与，0.4 mg/kg 30分点滴静注		24/24/24		
JE049-1103 I	1 ドイツ	[redacted]年[redacted]月 完了	二重盲検，プラセボ対照	イカチバント：30 mg皮下投与（1日目は3回投与，8日目と15日目は単回投与）， 又はプラセボ	若年及び高齢男女被験者におけるPK， 安全性（QT/QTcを含む）	32/32/32	15日間に5回の投与	健康成人
JE049-2001[e] IIa	1 スイス	[redacted]年[redacted]月 完了	［パネルA，B］ 二重盲検，プラセボ対照，クロスオーバー，2並行パネル	イカチバント：0.15 mg/kg /1日×3日間持続点滴静注， 又はプラセボ	有効性，安全性，腎機能，PK	パネルA：8/8/8 パネルB：8/8/8	3日間持続点滴静注	パネルA：肝硬変患者 パネルB：健康成人

試験番号 試験の相	試験実施 医療機関数 場所	試験開始日 試験の状況	試験デザイン 対照の種類	治験薬，用法・用量	試験の目的	計画時/登録時/完了時の被験者数	試験期間	診断 選択基準
JE049-2002[e] IIa	5 ドイツ	[redacted]年[redacted]月 完了	［パネルA］ 二重盲検，プラセボ対照，用量漸増 ［パネルB］ 非盲検，用量漸増	［パネルA］ イカチバント：0.15, 0.3, 0.6, 1.2 mg/kg/1日×5日間持続点滴静注， 又はプラセボ ［パネルB］ イカチバント：0.15, 0.3, 0.6 mg/kg/1 日×5 日間持続点滴静注	安全性，忍容性，腎機能，有効性，PK	パネル A：37/37/35 パネル B：4/4/2	5 日間持続点滴静注	パネル A：肝硬変患者 パネル B：肝腎症候群患者
JE049-2101 IIa	4 ドイツ，スイス	[redacted]年[redacted]月 完了	イカチバントの静脈内及び皮下投与の非盲検，多施設共同，逐次投与，proof of concept 試験，非対照	イカチバント：0.4 mg/kg 2 時間点滴静注，0.4 mg/kg 30 分点滴静注，0.8 mg/kg 30 分点滴静注，30 mg 単回皮下投与，45 mg 単回皮下投与	有効性，安全性，忍容性，PK，PD	20/15 /20 被験者は 2 つ以上の投与群で投与を受けることができた	5 日間（静脈内及び皮下）	成人 HAE 患者 18 – 65 歳
JE049-2102 III	35 オーストリア，フランス，ドイツ，ハンガリー，スイス，アイルランド，イスラエル，イタリア，リトアニア，ポーランド，英国，スウェーデン	[redacted]年[redacted]月 完了	［二重盲検期］ 無作為化，二重盲検，実薬対照（ダブルダミー） ［非盲検継続投与期］ 非盲検，非対照	［二重盲検期］ イカチバント：30 mg単回皮下投与， 又はプラセボ トラネキサム酸：1000 mg（2カプセル），1日3回2日間経口投与， 又はプラセボ ［非盲検継続投与期］ イカチバント：30 mg 皮下投与（最大 3 回までの投与可能）	HAE の症状緩和までの時間におけるイカチバントの有効性をトラネキサム酸と比較する	［二重盲検期］ 74/77（盲検下74，喉頭浮腫：非盲検下3）/77 ［非盲検期］ -/54（44：二重盲検期から移行，2：喉頭浮腫，8：非盲検期から参加）/32	二重盲検期：14 日間 非盲検継続投与期：24 週間	成人HAE 患者

試験番号 試験の相	試験実施 医療機関数 場所	試験開始日 試験の状況	試験デザイン 対照の種類	治験薬，用法・用量	試験の目的	計画時/登録時/完了時の被験者数	試験期間	診断 選択基準
JE049-2103 III	32 アルゼンチン，オーストラリア，ブラジル，カナダ， 米国	[redacted]年[redacted]月 完了	［二重盲検期］ 無作為化，二重盲検，プラセボ対照 ［非盲検継続投与期］ 非盲検，非対照	［二重盲検期］ イカチバント：30 mg 単回皮下投与， 又はプラセボ ［非盲検継続投与期］ イカチバント：30 mg 皮下投与（最大 3 回までの投与可能）	HAE の症状緩和までの時間におけるイカチバントの有効性をプラセボと比較する	［二重盲検期］ 56/64（盲検下56，喉頭浮腫：非盲検下8）/56 ［非盲検期］ -/72（49：二重盲検期から移行，3：喉頭浮腫，20：非盲検期から参加）/ 37	二重盲検期：14 日間 非盲検継続投与期：24 週間	成人HAE 患者
HGT-FIR-054 III	67 米国，英国，トルコ，南アフリカ，ロシア，ルーマニア，ウクライナ，メキシコ，リトアニア，イスラエル，ハンガリー，カナダ，オーストラリア，アルゼンチン	[redacted]年[redacted]月 完了	［二重盲検期］ 無作為化，二重盲検，プラセボ対照 ［非盲検継続投与期］ 非盲検，非対照	［二重盲検期］ イカチバント：30 mg 単回皮下投与 又はプラセボ ［非盲検継続投与期］ イカチバント：30 mg 皮下投与（最大 3 回までの投与可能）	HAE の症状緩和までの時間におけるイカチバントの有効性をプラセボと比較する	［二重盲検期］ 88/98（盲検下 93，喉頭浮腫：非盲検下5）/95 ［非盲検期］ -/82	二重盲検期：14 日間	成人HAE 患者

試験番号 試験の相	試験実施 医療機関数 場所	試験開始日 試験の状況	試験デザイン 対照の種類	治験薬，用法・用量	試験の目的	計画時/登録時/完了時の被験者数	試験期間	診断 選択基準
JE049-3101 III	23 オーストリア，イスラエル，ドイツ，スペイン，英国，フランス，アルゼンチン，イタリア，デンマーク，スイス	[redacted]年[redacted]月 完了	非盲検，非対照	イカチバント 30 mg 単回皮下投与	イカチバントの自己投与の安全性	150/151/97 （自己投与した既治療被験者：78，治療被験者：19）	既治療被験者，未治療被験者：2 日間	成人 HAE 患者
HGT-FIR-096[f] III	59 米国，カナダ，英国，イスラエル	[redacted]年[redacted]月 完了	イカチバント：30 mg 単回皮下投与， 又はプラセボ	ACE 阻害薬誘発性血管性浮腫治療におけるイカチバントの安全性，有効性及び PK	118 /121/117	単回投与	ACE 阻害薬誘発性血管性浮腫を有する患者	イカチバント：30 mg単回皮下投与， 又はプラセボ
SHP-FIR-301 III	8 日本	[redacted]年[redacted]月 完了	非盲検，非対照	イカチバント 30 mg 単回皮下投与	有効性， 安全性， 忍容性， PK	8/8/8	2 日間	日本人成人 HAE 患者 18 歳以上

試験番号 試験の相	試験実施 医療機関数 場所	試験開始日 試験の状況	試験デザイン 対照の種類	治験薬，用法・用量	試験の目的	計画時/登録時/完了時の被験者数	試験期間	診断 選択基準
HGT-FIR-086[g] III	27 米国，カナダ，イタリア，イスラエル，ドイツ，ハンガリー，スペイン，アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，コロンビア	[redacted]年[redacted]月（最初の患者のスクリーニング） 初回発作に対する治療完了，反復投与進行中	非盲検，非対照	イカチバント 0.4 mg/kg（最大 30 mg まで）単回皮下投与	PK， 安全性， 生殖ホルモンに与える影響	30/32/32	初回発作に対する治療：単回投与	HAE 小児患者 2 歳 – 18 歳未満

略語：HAE = 遺伝性血管性浮腫，PK = 薬物動態，PD = 薬力学，MTD = 最大耐量，QT/QTc = QT 間隔/補正 QT 間隔

[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。

[c] 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。

[d] JE049-9107 試験は Hoechst 社が実施した HOE 140/V/2/D/201/OS 試験を要約したものである。本試験は子宮摘出後の術後疼痛を有する患者を対象とした試験であり，安全性評価試験には含まれない。

[e] 本試験は肝硬変患者及び肝腎症候群患者を対象とした試験であり，安全性評価試験には含まれない。

[f] HGT-FIR-096 試験は ACE 阻害薬誘発性血管性浮腫の患者を対象とした試験であり，安全性評価試験には含まれない。

[g] すべての被験者は投与 8 日目までの評価を完了。思春期/思春期後の被験者における反復投与によるイカチバントの有効性の検討が継続中。

2.7.4.2.2 全般的な曝露状況

2.7.4.2.2.1 被験者の数

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 2.7.4-4 に要約する。なお，小児 HAE 患者を対象とした HGT-FIR-086 試験は，32 例の被験者が [redacted] 年[redacted]までにイカチバントの単回皮下投与を受け，現在反復投与の評価が継続中であるため，単回投与の暴露状況を含めた。

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）では，792 例が試験への参加に同意した。このうち 267 例（33.7%）が HAE の急性発作を発現し，適格性基準を満たして試験に組込まれた。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 回イカチバントを皮下投与し，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）を本概要に含めた。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 日の欧州連合（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 2.7.4-4　　健康被験者又は 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 被験者数				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	-

試験	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被験者数				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
	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 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。

2.7.4.2.2.2　　曝露－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。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（2.7.4.2.1 項）。投与した薬剤に基づいて解析されたため，2 回以上の投与を受けた被験者は 2 つ以上の投与群で計数されている場合がある（例，二重盲検期にプラセボ群に無作為化されたが，救済治療薬としてイカチバントを投与した被験者は，イカチバント群とプラセボ群の両方で計数した）。

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。

表 2.7.4-5　　試験中の HAE 発作及び治験薬の曝露－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	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
発作の種類［数 (%)］			
皮膚	64 (56.6)	23 (60.5)	39 (52.0)
腹部	42 (37.2)	15 (39.5)	35 (46.7)
喉頭	7 (6.2)	0	1 (1.3)
発作の重症度［数 (%)］			
軽度	2 (1.8)	0	0
中等度	53 (46.9)	11 (28.9)	41 (54.7)
重度	58 (51.3)	27 (71.1)	34 (45.3)
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時間（時間）			
被験者数	111	36	75
平均	5.63	6.55	5.43
標準偏差	6.603	9.534	6.903
中央値	3.50	3.00	3.15
最小値	0.0	0.5	0.5
最大値	51.5	47.8	38.5

パラメータ	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
発作の発現から治験薬投与までの時間（時間）			
被験者数	111	37	75
平均	9.36	9.74	8.75
標準偏差.	7.070	10.037	7.053
中央値	7.50	6.92	6.83
最小値	2.2	2.0	2.4
最大値	53.4	53.3	41.3
症状が軽度/中等度に達してから治験薬投与までの時間（時間）			
被験者数	111	37	75
平均	3.73	3.16	3.32
標準偏差	2.656	1.331	1.347
中央値	3.47	2.83	3.18
最小値	0.8	1.2	0.8
最大値	23.8	5.7	7.4
投与回数［数 (%)］			
1	110 (97.3)	38 (100.0)	72 (96.0)
2	3 (2.7)[a]	0	3 (4.0)[a]

[a] 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。

出典：ISS 表 7.1

2.7.4.2.2.3 曝露ー第 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（Integrated Summary of Efficacy ［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）（ISS 表 7.2）。5 回目までの発作の解析の結果，非盲検継

続投与期に 556 件の発作に対してイカチバントを投与し，このうち 2 回以上の投与を必要とした発作は 39 件（7.0%）であった。

表 2.7.4-6　　試験中の HAE 発作の種類，重症度及びイカチバントの投与回数－第 III 相治療集団

パラメータ	イカチバント 30 mg を投与した発作				
	1 回目の発作 N = 237	2 回目の発作 N = 169	3 回目の発作 N = 123	4 回目の発作 N = 88	5 回目の発作 N = 68
発作の種類［数 (%)］					
皮膚	112 (47.3)	73 (43.2)	55 (44.7)	42 (47.7)	28 (41.2)
腹部	91 (38.4)	77 (45.6)	56 (45.5)	39 (44.3)	28 (41.2)
喉頭	33 (13.9)	19 (11.2)	12 (9.8)	7 (8.0)	12 (17.6)
発作の重症度［数 (%)］					
軽度	15 (6.3)	3 (1.8)	7 (5.7)	2 (2.3)	8 (11.8)
中等度	111 (46.8)	85 (50.3)	57 (46.3)	42 (47.7)	26 (38.2)
重度	110 (46.4)	81 (47.9)	59 (48.0)	43 (48.9)	34 (50.0)
投与回数［数 (%)］					
1	226 (95.4)	160 (94.7)	110 (89.4)	85 (96.6)	61 (89.7)
2	10 (4.2)	7 (4.1)	13 (10.6)	2 (2.3)	7 (10.3)
3	1 (0.4)	2 (1.2)	0	1 (1.1)	0

備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の 2 回目の発作がイカチバントを投与した初回発作となる。
出典：ISS 表 7.2

第 III 相治療集団において 15 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 ISS 表 7.2 に示す。なお，6 回以上の発作を発現した被験者は 56 例，7 回以上 46 例，8 回以上 44 例，9 回以上 39 例，10 回以上 35 例，11 回以上 30 例，12 回以上 29 例，13 回以上 24 例，14 回以上 23 例，15 回以上 19 例であった。

6 回目から 15 回目の発作の種類と重症度は，1 回目から 5 回目の発作と類似していた。15 回目までの発作において，952 件の発作はイカチバントの単回投与により治療可能であり，2 回及び 3 回の投与を必要とした発作はそれぞれ 72 件及び 6 件であった（ISS 表 7.2）。

2.7.4.2.3　被験者の内訳

2.7.4.2.3.1　被験者の内訳－第 III 相安全性解析集団

表 2.7.4-7 に示したとおり，第 III 相安全性解析集団のいずれの投与群においても，ほとんどの被験者（81.4–85.3%）は投与 14 日目までの評価を完了した。投与 14 日目までの評価を完了できなかった主な理由は，新規の HAE 発作の発現であり，イカチバント群の 113 例中 17 例

（15.0%），トラネキサム酸群の 38 例中 6 例（15.8%），プラセボ群の 75 例中 6 例（8.0%）に認められた。

いずれの投与群においても，二重盲検期の初回発作の後，2 回目以降の発作を発現した被験者の多くに非盲検下でイカチバントを投与した（イカチバント群：80.5%，トラネキサム酸群：55.3%，プラセボ群：82.7%）。

表 2.7.4-7　　被験者の内訳－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	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	計 N = 223
投与 14 日目までの評価の状況［数 (%)］				
評価 完了	92 (81.4)	31 (81.6)	64 (85.3)	187 (83.9)
評価未 完了	21 (18.6)	7 (18.4)	8 (10.7)	36 (16.1)
欠測	0	0	3 (4.0)	0)
投与 14 日目までの評価を完了できなかった理由［数 (%)］				
同意撤回	0	0	0	0
医学的事象	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)
新規の HAE 発作の発現	17 (15.0)	6 (15.8)	6 (8.0)	29 (13.0)
死亡	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)
その他	3 (2.7)	1 (2.6)	0	4 (1.8)
欠測	1 (0.9)	0	0	1 (0.4)
2 回目以降の発作に対する非盲検下でのイカチバント投与［数 (%)］				
投与	91 (80.5)	21 (55.3)	62 (82.7)	171 (76.7)
未投与	22 (19.5)	17 (44.7)	13 (17.3)	52 (23.3)

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。。

出典：ISS 表 2.1

2.7.4.2.3.2　　被験者の内訳－第 III 相治療集団

表 2.7.4-8 に示したとおり，第 III 相治療集団の多くの被験者（72.1–82.3%）はイカチバントを投与した 5 回目までの発作について投与 14 日目までの評価を完了した。投与 14 日目までの評価を完了できなかった主な理由は，新規の HAE 発作の発現であった。これは，新規の HAE 発作が発現した時点で，被験者が非盲検期に移行したためであった。

被験者の多くは，6 回目から 15 回目の発作に対して投与 14 日目までの評価を完了した（ISS 表 2.2）。投与 14 日目までの評価を完了できなかった主な理由は，5 回目までの発作と同様に，新規の HAE 発作の発現であった。

表 2.7.4-8 被験者の内訳－第 III 相治療集団

パラメータ	イカチバント 30 mg を投与した発作				
	1 回目の発作 N = 237	2 回目の発作 N = 169	3 回目の発作 N = 123	4 回目の発作 N = 88	5 回目の発作 N = 68
投与 14 日目までの評価［数 (%)］					
評価完了	195 (82.3)	137 (81.1)	97 (78.9)	67 (76.1)	49 (72.1)
評価未完了	36 (15.2)	21 (12.4)	21 (17.1)	15. (17.0)	14 (20.6)
欠測	6 (2.5)	11 (6.5)	5 (4.1)	6 (6.8)	5 (7.4)
投与 14 日目までの評価を完了できなかった理由［数 (%)］					
同意撤回	1 (0.4)	0	0	0	0
医学的事象	0	0	0	0	0
新規の HAE 発作の発現	28 (11.8)	13 (7.7)	14 (11.4)	13 (14.8)	11 (16.2)
死亡	0	0	0	0	0
その他	6 (2.5)	8 (4.7)	5 (4.1)	2 (2.3)	2 (2.9)
欠測	1 (0.4)	0	2 (1.6)	0	1 (1.5)

備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の 2 回目の発作がイカチバントを投与した初回発作となる。
出典：ISS 表 2.2

2.7.4.2.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.2.4.1 人口統計学的特性及びベースライン特性－第 III 相安全性解析集団

第 III 相安全性解析集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4-9 に示す。平均年齢は，トラネキサム酸群（41.9 歳）がイカチバント群（37.6 歳）及びプラセボ群（35.9 歳）に比べてわずかに高かった。全投与群の約 3 分の 1 の被験者が男性であり，全投与群のほとんどの被験者（90%超）が白人であった。各投与群の平均体重は同程度であり，範囲は 41.5 kg から 157.1 kg であった。イカチバント群及びプラセボ群では他の地域に比べて北米の被験者が多く（それぞれ，45.1%及び 68.0%）トラネキサム酸群では西ヨーロッパの被験者が多かった（71.1%）。

表 2.7.4-9 人口統計学的特性及びベースライン特性－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	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
年齢（歳）			
被験者数	113	38	75
平均	37.6	41.9	35.9
標準偏差	12.82	12.36	11.14
中央値	36.0	42.0	35.0
最小値	19	19	18
最大値	83	66	66

パラメータ	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
年齢群［数 (%)］			
≤ 30 歳	34 (30.1)	10 (26.3)	24 (32.0)
> 30 から 40 歳	39 (34.5)	6 (15.8)	25 (33.3)
> 40 から 50 歳	23 (20.4)	12 (31.6)	19 (25.3)
> 50 歳	17 (15.0)	10 (26.3)	7 (9.3)
性別［数 (%)］			
男性	42 (37.2)	15 (39.5)	24 (32.0)
女性	71 (62.8)	23 (60.5)	51 (68.0)
人種［数 (%)］			
白人	107 (94.7)	38 (100.0)	68 (90.7)
白人以外	6 (5.3)	0	7 (9.3)
体重（kg）			
被験者数	113	38	75
平均	80.67	74.05	78.67
標準偏差	21.044	15.411	21.200
中央値	78.00	70.50	74.25
最小値	41.7	50.0	41.5
最大値	157.1	117.0	136.8
体重群［数 (%)］			
≤ 50 kg	7 (6.2)	1 (2.6)	4 (5.3)
> 50 to 75 kg	44 (38.9)	21 (55.3)	35 (46.7)
> 75 to 100 kg	44 (38.9)	14 (36.8)	22 (29.3)
> 100 kg	18 (15.9)	2 (5.3)	14 (18.7)
身長（cm）			
被験者数	113	38	75
平均	169.61	170.89	167.29
標準偏差.	9.760	9.830	10.322
中央値	169.00	171.50	165.00
最小値	150.0	153.0	141.3
最大値	194.0	197.0	195.0
BMI（kg/cm^2）			
被験者数	113	38	75
平均	27.88	25.26	27.91
標準偏差	6.348	4.246	6.446
中央値	26.29	24.05	26.57
最小値	15.8	17.7	18.0
最大値	49.7	35.1	44.7

パラメータ	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
地域［数 (%)］			
北米	51 (45.1)	0	51 (68.0)
西ヨーロッパ	27 (23.9)	27 (71.1)	0
東ヨーロッパ	14 (12.4)	7 (18.4)	4 (5.3)
その他	21 (18.6)	4 (10.5)	20 (26.7)

略語：BMI = 体格指数
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。
出典：ISS 表 3.1

2.7.4.2.4.2 人口統計学的特性及びベースライン特性－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団のうち，イカチバントを投与した 5 回目までの発作の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4-10 に示す。また，6 回目から 15 回目の発作の人口統計学的特性を ISS 表 3.2 に示す。

表 2.7.4-10 人口統計学的特性及びベースライン特性－第 III 相治療集団

パラメータ	イカチバント 30 mg を投与した発作				
	1 回目の発作 N = 237	2 回目の発作 N = 169	3 回目の発作 N = 123	4 回目の発作 N = 88	5 回目の発作 N = 68
年齢（歳）					
被験者数	237	169	123	88	68
平均	38.0	37.1	36.7	37.5	37.5
標準偏差	12.62	12.41	12.54	12.42	13.08
中央値	36.0	36.0	36.0	36.0	36.5
最小値	18	18	18	18	18
最大値	83	83	83	83	83
年齢群［数 (%)］					
≤ 30 歳	75 (31.6)	57 (33.7)	44 (35.8)	29 (33.0)	24 (35.3)
> 30 から 40 歳	69 (29.1)	52 (30.8)	37 (30.1)	27 (30.7)	19 (27.9)
> 40 から 50 歳	57 (24.1)	36 (21.3)	24 (19.5)	19 (21.6)	14 (20.6)
> 50 歳	36 (15.2)	24 (14.2)	18 (14.6)	13 (14.8)	11 (16.2)
性別［数 (%)］					
男性	81 (34.2)	57 (33.7)	42 (34.1)	30 (34.1)	22 (32.4)
女性	156 (65,8)	112 (66.3)	81 (65.9)	58 (65.9)	46 (67.6)
人種［数 (%)］					
白人	223 (94.1)	159 (94.1)	115 (93.5)	82 (93.2)	62 (91.2)
白人以外	14 (5.9)	10 (5.9)	8 (6.5)	6 (6.8)	6 (8.8)

パラメータ	イカチバント 30 mg を投与した発作				
	1 回目の発作 N = 237	2 回目の発作 N = 169	3 回目の発作 N = 123	4 回目の発作 N = 88	5 回目の発作 N = 68
体重（kg）					
被験者数	234	168	123	88	68
平均	79.05	78.64	78.99	80.04	79.09
標準偏差	20.451	21.740	22.258	23.703	24.480
中央値	76.10	75.00	76.00	77.90	76.50
最小値	41.5	41.5	41.7	41.7	41.7
最大値	157.1	157.1	157.1	157.1	157.1
体重群［数 (%)］					
≤ 50 kg	11 (4.6)	10 (5.9)	7 (5.7)	6 (6.8)	5 (7.4)
> 50 to 75 kg	104 (43.9)	75 (44.4)	54 (43.9)	36 (40.9)	29 (42.6)
> 75 to 100 kg	83 (35.0)	55 (32.5)	39 (31.7)	27 (30.7)	21 (30.9)
> 100 kg	36 (15.2)	28 (16.6)	23 (18.7)	19 (21.6)	13 (19.1)
身長（cm）					
被験者数	235	168	123	88	68
平均	169.11	168.62	168.56	168.67	168.35
標準偏差	9.555	9.730	9.253	9.248	8.760
中央値	168.00	167.64	167.64	167.37	167.67
最小値	141.3	141.3	149.0	152.9	154.5
最大値	197.0	194.0	191.0	191.0	191.0
BMI（kg/cm^2）					
被験者数	234	168	123	88	68
平均	27.48	27.45	27.57	27.87	27.60
標準偏差	6.192	6.448	6.529	7.008	7.207
中央値	25.76	25.76	26.35	26.79	26.64
最小値	15.8	15.8	15.8	15.8	15.8
最大値	49.7	49.7	49.7	49.7	49.7
地域［数 (%)］					
北米	109 (46.0)	83 (49.1)	57 (46.3)	40 (45.5)	27 (39.7)
西ヨーロッパ	46 (19.4)	24 (14.2)	15 (12.2)	10 (11.4)	7 (10.3)
東ヨーロッパ	20 (8.4)	16 (9.5)	13 (10.6)	9 (10.2)	8 (11.8)
その他	62 (26.2)	46 (27.2)	38 (30.9)	29 (33.0)	26 (38.2)

略語：BMI= 体格指数
備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の 2 回目の発作がイカチバントを投与した初回発作となる。
出典：ISS 表 3.2

2.7.4.2.4.3 HAE の病歴－第 III 相安全性解析集団

第 III 相安全性解析集団の HAE の病歴を表 2.7.4-11 に示す。HAE の家族歴のある被験者の割合はすべての投与群で同程度（約 84%）であり，HAE のほとんどは I 型であった。診断からの年数の平均値は各投与群とも約 18.5 年であり，範囲は 0 年から 64.7 年であった。前回の発作からの月数の平均値も各投与群で同程度であった。

表 2.7.4-11 HAE の病歴－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	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
家族歴［数 (%)］			
あり	95 (84.1)	32 (84.2)	63 (84.0)
なし	16 (14.2)	4 (10.5)	10 (13.3)
欠測	2 (1.8)	2 (5.3)	2 (2.7)
HAE のタイプ［数 (%)］			
I 型	103 (91.2)	34 (89.5)	64 (85.3)
II 型	10 (8.8)	4 (10.5)	11 (14.7)
診断からの年数			
被験者数	113	38	75
平均	19.43	18.07	18.05
標準偏差	13.068	10.972	11.161
中央値	17.71	18.47	17.68
最小値	0.3	0.3	0.0
最大値	64.7	53.7	44.9
前回の発作からの月数			
被験者数	113	38	75
平均	3.05	3.42	3.72
標準偏差.	7.041	10.134	6.257
中央値	1.51	1.07	1.91
最小値	0.0	0.1	0.1
最大値	71.5	62.6	48.1

略語：HAE=遺伝性血管性浮腫
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。
出典：ISS 表 4.1

第 III 相安全性解析集団の発作の部位ごとの過去の HAE 発作の要約を ISS 表 5.1 に示す。皮膚，腹部，及び喉頭浮腫の発作について，過去 6 カ月間の発作の発現回数，過去の発作の持続期間，症状発現から緩和までの時間，及び重症度の平均は，喉頭浮腫の発作を発現したプラセボ群を除

き同程度であった。喉頭浮腫の発作を発現したプラセボ群では，症状発現から緩和までの時間の平均値（15.3 時間）が，イカチバント群（20.4 時間）及びトラネキサム酸群（18.5 時間）に比べて短かった（ISS 表 5.1）。

2.7.4.2.4.4 HAE の病歴－第 III 相治療集団

イカチバントを投与した 5 回目までの発作について，第 III 相治療集団の HAE の病歴を表 2.7.4-12 に示す。HAE の家族歴のある被験者の割合は 5 回目までの発作間で同程度（約 84%）であり，HAE のほとんどは I 型であった。診断からの年数の平均値は発作回数が増すごとにわずかに減少した。前回の発作からの月数の平均値は 5 回目までの発作間で同程度であった。

表 2.7.4-12 HAE の病歴－第 III 相治療集団

パラメータ	イカチバント 30 mg を投与した発作				
	1 回目の発作 N = 219	2 回目の発作 N = 168	3 回目の発作 N = 123	4 回目の発作 N = 88	5 回目の発作 N = 68
家族歴［数 (%)］					
あり	202 (85.2)	144 (85.2)	107 (87.0)	75 (85.2)	57 (83.8)
なし	28 (11.8)	20 (11.8)	13 (10.6)	10 (11.4)	9 (13.2)
欠測	7 (3.0)	5 (3.0)	3 (2.4)	3 (3.4)	2 (2.9)
HAE のﾀｲﾌﾟ［数 (%)］					
I 型	208 (87.8)	150 (88.8)	110 (89.4)	79 (89.8)	60 (88.2)
II 型	29 (12.2)	19 (11.2)	13 (10.6)	9 (10.2)	8 (11.8)
診断からの年数					
被験者数	235	169	123	88	68
平均	18.75	18.14	17.01	17.08	15.95
標準偏差	12.392	12.518	11.608	11.863	11.771
中央値	17.59	16.47	16.47	16.51	16.31
最小値	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
最大値	64.7	64.7	64.7	64.7	64.7
前回の発作からの月数					
被験者数	234	167	122	88	68
平均	3.45	3.15	3.50	3.69	4.04
標準偏差.	7.839	7.677	8.825	10.161	11.462
中央値	1.45	1.31	1.45	1.26	1.23
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最大値	71.5	71.5	71.5	71.5	71.5

備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の 2 回目の発作が，イカチバントを投与した初回発作となる。

出典：:ISS 表 4.2

5回目までの発作において，発作の部位ごとの過去の HAE 発作の要約を ISS 表 5.2 に示す。皮膚，腹部，及び喉頭浮腫の発作について，過去 6 カ月間の発作の発現回数，過去の発作の持続期間，症状発現から緩和までの時間，及び重症度の平均は，5 回目までの発作間で同程度であった。腹部発作については約 50%が重度であり，皮膚（約 30%）及び喉頭浮腫（20%）に比べて高かった（ISS 表 5.2）。

2.7.4.2.4.5 併用薬－第 III 相安全性解析集団

第 III 相安全性解析集団のいずれかの投与群において 5%を超える被験者が使用した併用薬（初めて治験薬を投与した後に被験者が開始又は継続した薬剤）を表 2.7.4-13 に示す。各投与群ともほとんどの被験者が併用薬を使用した。イカチバント群で最も頻繁に使用された薬剤の薬効分類は，血液及び造血器，泌尿生殖器系及び性ホルモン，神経系であった。プラセボ群の被験者では，神経系，消化管及び代謝，呼吸器系に関連した薬剤の割合が比較的高かった。これは，HAE の発作症状の治療に通常使用される薬剤の利用に起因し，プラセボ群における救済治療薬の利用が多いことに関連している可能性がある（2.7.3.3.2.6 項）。JE049-2103 試験のトラネキサム酸群ではプロテアーゼ阻害薬（C1-INH 製剤）の使用が多かったが，これは，C1-INH 製剤が西ヨーロッパで幅広く利用できたためである可能性がある（トラネキサム酸群の多くの被験者は西ヨーロッパ出身である）。一方，C1-INH 製剤は，JE049-2102 試験が行われた国のイカチバント群又はプラセボ群の被験者には入手できず，HGT-FIR-054 試験の被験者の入手可能性は様々であった。

表 2.7.4-13 最も頻繁に使用された併用薬（薬効分類及び各併用薬についていずれかの投与群で 5%を超える被験者で使用）－第 III 相安全性解析集団

薬効分類	イカチバント 30 mg N = 113 N (%)	トラネキサム酸 N = 38 n (%)	プラセボ N = 75 n (%)
すべての併用薬の使用	**101 (89.4)**	**31 (81.6)**	**72 (96.0)**
血液及び造血器	**49 (43.4)**	**25 (65.8)**	**32 (42.7)**
プロテアーゼ阻害薬	26 (23.0)	19 (50.0)	17 (22.7)
トラネキサム酸	9 (8.0)	2 (5.3)	0
塩化ナトリウム	7 (6.2)	0	10 (13.3)
アセチルサリチル酸	5 (4.4)	2 (5.3)	3 (4.0)
アセノクマロール	0	2 (5.3)	0
泌尿生殖器系及び性ホルモン	**46 (40.7)**	**11 (28.9)**	**38 (50.7)**
ダナゾール	36 (31.9)	10 (26.3)	30 (40.0)
Eugynon（エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル）	2 (1.8)	0	4 (5.3)

薬効分類	イカチバント 30 mg N = 113 N (%)	トラネキサム酸 N = 38 n (%)	プラセボ N = 75 n (%)
神経系	**45 (39.8)**	**10 (26.3)**	**41 (54.7)**
パラセタモール	12 (10.6)	3 (7.9)	14 (18.7)
Vicodin（重酒石酸ヒドロコドン，パラセタモール）	6 (5.3)	0	3 (4.0)
モルヒネ（モルヒネ）	4. (3.5)	0	7 (9.3)
メタミゾールナトリウム	1 (0.9)	2 (5.3)	0
塩酸ペチジン	0	0	7 (9.3)
消化管及び代謝	**39 (34.5)**	**8 (21.1)**	**32 (42.7)**
スタノゾロール	7 (6.2)	1 (2.6)	6 (8.0)
オメプラゾール	3 (2.7)	1 (2.6)	4 (5.3)
塩酸オンダンセトロン	5 (4.4)	0	4 (5.3)
メトクロプラミド（メトクロプラミド）	3 (2.7)	0	6 (8.0)
筋骨格系	**29 (25.7)**	**4 (10.5)**	**22 (29.3)**
イブプロフェン	13 (11.5)	2 (5.3)	16 (21.3)
呼吸器系	**29 (25.7)**	**5 (13.2)**	**34 (45.3)**
プロメタジン	9 (8.0)	1 (2.6)	11 (14.7)
サルブタモール（サルブタモール）	6 (5.3)	1 (2.6)	4 (5.3)
クロルフェナミン	0	2 (5.3)	0
ジフェンヒドラミン	0	0	4 (5.3)
心血管系	**21 (18.6)**	**6 (15.8)**	**11 (14.7)**
アムロジピン	2 (1.8)	2 (5.3)	1 (1.3)
全身用抗感染薬	**21 (18.6)**	**5 (13.2)**	**16 (21.3)**
全身ホルモン製剤，性ホルモンを除く	**14 (12.4)**	**5 (13.2)**	**16 (21.3)**
レボチロキシンナトリウム	4 (3.5)	1 (2.6)	6 (8.0)
プレドニゾロン（プレドニゾロン）	3 (2.7)	2 (5.3)	1 (1.3)
皮膚科用薬	**4 (3.5)**	**2 (5.3)**	**2 (2.7)**

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。
備考：併用薬は，初めて治験薬を投与した後に被験者が開始又は継続した薬剤である。
出典：ISS 表 6.1

2.7.4.2.4.6 併用薬－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団のいずれかの投与群において 5%を超える被験者が使用した併用薬（初めて治験薬を投与した後に被験者が開始又は継続した薬剤）を表 2.7.4-14 に示す。第 III 相安全性解析集団のイカチバント群で認められた結果（2.7.4.2.4.5 項）と同様に，イカチバントを投与した 5 回目までの発作においても約 87%の被験者が併用薬を使用していた。最も頻繁に使用された併用

薬の薬効分類は，泌尿生殖器系及び性ホルモン，神経系，血液及び造血器，消化管及び代謝であった。

表 2.7.4-14　最も頻繁に使用された併用薬（薬効分類及び各併用薬についていずれかの投与群で5%を超える被験者で使用）－第 III 相治療集団

	イカチバント 30 mg を投与した発作				
薬効分類	1 回目の発作 N = 237 n (%)	2 回目の発作 N = 169 n (%)	3 回目の発作 N = 123 n (%)	4 回目の発作 N = 88 n (%)	5 回目の発作 N = 68 n (%)
すべての併用薬の使用	**206 (86.9)**	**145 (85.8)**	**111 (90.2)**	**75 (85.2)**	**58 (85.3)**
泌尿生殖器系及び性ホルモン	**102 (43.0)**	**72 (42.6)**	**55 (44.7)**	**35 (39.8)**	**24 (35.3)**
ダナゾール	81 (34.2)	55 (32.5)	42 (34.1)	29 (33.0)	20 (29.4)
神経系	**99 (41.8)**	**69 (40.8)**	**43 (35.0)**	**24 (27.3)**	**21 (30.9)**
パラセタモール	33 (13.9)	25 (14.8)	15 (12.2)	4 (4.5)	4 (5.9)
Vicodin（重酒石酸ヒドロコドン）	11 (4.6)	10 (5.9)	4 (3.3)	3 (3.4)	2 (2.9)
血液及び造血器	**88 (37.1)**	**61 (36.1)**	**48 (39.0)**	**30 (34.1)**	**19 (27.9)**
プロテアーゼ阻害薬	50 (21.1)	32 (18.9)	29 (23.6)	14 (15.9)	8 (11.8)
トラネキサム酸	14 (5.9)	7 (4.1)	8 (6.5)	6 (6.8)	4 (5.9)
塩化ナトリウム	14 (5.9)	12 (7.1)	7 (5.7)	6 (6.8)	3 (4.4)
消化管及び代謝	**81 (34.2)**	**55 (32.5)**	**41 (33.3)**	**29 (33.0)**	**19 (27.9)**
スタノゾロール	15 (6.3)	9 (5.3)	6 (4.9)	4 (4.5)	2 (2.9)
呼吸器系	**67 (28.3)**	**56 (33.1)**	**41 (33.3)**	**26 (29.5)**	**16 (23.5)**
プロメタジン	21 (8.9)	16 (9.5)	13 (10.6)	7 (8.0)	5 (7.4)
サルブタモール（サルブタモール）	12 (5.1)	10 (5.9)	9 (7.3)	9 (10.2)	7 (10.3)
塩酸ジフェンヒドラミン	9 (3.8)	12 (7.1)	8 (6.5)	3 (3.4)	2 (2.9)
筋骨格系	**53 (22.4)**	**38 (22.5)**	**31 (25.2)**	**19 (21.6)**	**12 (17.6)**
イブプロフェン	29 (12.2)	17 (10.1)	14 (11.4)	11 (12.5)	6 (8.8)
心血管系	**41 (17.3)**	**27 (16.0)**	**18 (14.6)**	**13 (14.8)**	**11 (16.2)**
全身用抗感染薬	**38 (16.0)**	**28 (16.6)**	**19 (15.4)**	**16 (18.2)**	**6 (8.8)**
全身ホルモン製剤，性ホルモンを除く	**34 (14.3)**	**25 (14.8)**	**16 (13.0)**	**9 (10.2)**	**8 (11.8)**

備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の 2 回目の発作がイカチバントを投与した初回発作となる。

備考：併用併用薬は，初めて治験薬を投与した後に被験者が開始又は継続した薬剤である。

出典：ISS 表 6.2

2.7.4.3 有害事象

第 III 相安全性解析集団及び第 III 相治療集団における有害事象を 2.7.4.3.1.1 項及び 2.7.4.3.2 項にそれぞれ要約する。

2.7.4.3.1 有害事象の解析

Shire Global Pharmacovigilance and Risk Management は，HAE を適応症としてイカチバントの皮下投与を評価した第 I 相から第 III 相の臨床試験で報告されたすべての有害事象の詳細な検討と解析を行い，イカチバントとの関連性の可能性を検討した。日本における承認申請用にイカチバントの安全性に関する豊富な情報を更新するために，臨床試験データパッケージに含まれる第 I 相から第 III 相の臨床試験の統計解析システム（SAS）統計学的データベースを併合し，バリデートした。一貫した用語を使用するため，治験担当医師の報告による有害事象は，日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）第 16.0 版を用いてコード化した。過去のイカチバントの試験では MedDRA 第 8.1 版を用いてコード化していたが，その後に実施された試験（SHP-FIR-101，SHP-FIR-301）の安全性結果と比較するために第 16.0 版に改訂した。

このデータセットに基づき，有害事象の併合解析を行い，有害事象に関する臨床評価の基礎とした。“MedDRA Data Retrieval and Presentation: Points to Consider”文書及び規制当局のガイドラインに基づく原則と一致する医学的概念に沿って適切に MedDRA の基本語（PT）を収集するため，MedDRA 標準検索式（SMQs），Medical Entities Dictionary 及び特定の PT を適切に用いた。

第 III 相臨床試験の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。

治療下で発現した有害事象（TEAE）は，最初に治験薬を投与した後に発現又は悪化したすべての有害事象と定義した。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。したがって，第 III 相比較対照試験の解析では，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，同じ発作に対してイカチバントを追加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，同じ発作に対してイカチバントを追加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。

治験薬と関連のある可能性が最も高い有害事象を検討するためにこのような時間枠を選択した。被験者の追跡は継続して行ったが，治験薬と関連のある可能性が比較的高いと考えられる有害事象は，通常，連続モニタリングを行った 14 日間の観察期間内に報告された。

治験薬と関連のある有害事象は，治験担当医師により，治験薬と「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」，又は「明らかに関連あり」のいずれかに判定された有害事象と定義した。有害事象の重症度（軽度，中等度，重度）は，ISS SAP の記載に従い分類した。

観察期間中に 2 回以上の発作に対して治験薬を投与，及び 1 回の発作に対して複数の治験薬を投与した場合，有害事象は該当する発作の回数時点又は治験薬に割当てられた。

2.7.4.3.1.1　有害事象－第 III 相安全性解析集団

有害事象の要約－第 III 相安全性解析集団

急性期有害事象の要約－第 III 相安全性解析集団

表 2.7.4-15 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（113 例中 31 例［27.4%］）とトラネキサム酸群（38 例中 10 例［26.3%］）で同程度であり，プラセボ群（75 例中 31 例［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%）。重篤な急性期有害事象がプラセボ群の 2 例に認められ，いずれも HAE の悪化又は再発であった。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。治験薬と関連のある重度の急性期有害事象は 2 例（イカチバント群 1 例及びトラネキサム酸群 1 例）に認められ，いずれも HAE の悪化又は再発であった。

第 III 相安全性解析集団において，急性期有害事象のために死亡又は試験を中止した被験者はいなかった。プラセボ群の 1 例は，HAE の悪化又は再発のために入院した。

表 2.7.4-15　　急性期有害事象の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	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
関連のあるすべての有害事象	11 (9.7)	14	3 (7.9)	4	3 (4.0)	4
すべての重篤な有害事象	0	0	0	0	2 (2.7)	2
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
すべての重度有害事象	3 (2.7)	3	3 (7.9)	4	13 (17.3)	13
関連のあるすべての重度有害事象	1 (0.9)	1	1 (2.6)	1	0	0
有害事象のための死亡	0	-	0	-	0	-
有害事象のための入院	0	0	0	0	1 (1.3)	1
有害事象のための試験中止	0	-	0	-	0	-

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。

出典：ISS 表 16.1

観察期有害事象の要約－第 III 相安全性解析集団

第 III 相安全性解析集団における観察期有害事象の全体的な発現率は低かった。表 2.7.4-16 に示すとおり，イカチバント群では 113 例中 48 例（42.5%），トラネキサム酸群では 38 例中 13 例（34.2%），プラセボ群では 75 例中 42 例（56.0%）の観察期有害事象が発現した。治験薬と関連のある観察期有害事象の発現率は，イカチバント群（12.4%）がトラネキサム酸群（10.5%）及びプラセボ群（5.3%）に比べて高かった。重篤な観察期有害事象の発現率は，プラセボ群（5 例，6.7%）がトラネキサム酸群（1 例，2.6%）及びイカチバント群（1 例，0.9%）に比べて高かった。重度の観察期有害事象の発現率は，プラセボ群（20.0%）及びトラネキサム酸群（10.5%）がイカチバント群（6.2%）に比べて高かった。計 4 例が治験薬と関連のある重度の観察期有害事象を発現した。このうち 3 例はイカチバント群，1 例はトラネキサム酸群であった。

第 III 相安全性解析集団のイカチバント群で観察期有害事象のために死亡，入院，又は試験を中止した被験者はいなかった。プラセボ群では，1 例が観察期有害事象のために死亡，3 例が入院，1 例が試験を中止した。トラネキサム酸群では，1 例が観察期有害事象のために試験を中止した。

表 2.7.4-16　　観察期有害事象の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	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	48 (42.5)	81	13 (34.2)	17	42 (56.0)	65
関連のあるすべての有害事象	14 (12.4)	21	4 (10.5)	5	4 (5.3)	5
すべての重篤な有害事象	1 (0.9)	1	1 (2.6)	1	5 (6.7)	5
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
すべての重度有害事象	7 (6.2)	8	4 (10.5)	5	15 (20.0)	16
関連のあるすべての重度有害事象	3 (2.7)	4	1 (2.6)	1	0	0
有害事象のための死亡	0	-	0	-	1 (1.3)	-
有害事象のための入院	0	0	0	0	3 (4.0)	3
有害事象のための試験中止	0	-	1 (2.6)	-	1 (1.3)	-

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：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。

出典：ISS 表 9.1

すべての有害事象－第 III 相安全性解析集団

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 17.1，10.1，及び 23.1 に示す。

急性期有害事象－第 III 相安全性解析集団

表 2.7.4-17 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，イカチバント群では 113 例中 31 例（27.4%）43 件，トラネキサム酸群では 38 例中 10 例（26.3%）13 件，プラセボ群では 75 例中 31 例（41.3%）40 件であった。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。HAE の悪化又は再発についての全考察は 2.7.4.3.1.6 項に要約する。

表 2.7.4-17 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

観察期有害事象－第 III 相安全性解析集団

表 2.7.4-18 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団における観察期有害事象の発現率は，イカチバント群では 113 例中 48 例（42.5%）81 件，トラネキサム酸群では 38 例中 13 例（34.2%）17 件，プラセボ群では 75 例中 42 例（56.0%）65 件であった。いずれかの投与群で 5%を超える被験者で発現した観察期有害事象は HAE の悪化又は再発及び頭痛のみであった。観察期に認められた HAE の悪化又は再発の発現率は，イカチバント群（15.9%）はトラネキサム酸群（15.8%）と同程度で，プラセボ群（21.3%）と比べて低かった。HAE の悪化又は再発についての全考察は 2.7.4.3.1.6 項に要約する。頭痛を発現した被験者はイカチバント群 4.4%，トラネキサム酸群 5.3%，及びプラセボ群 5.3%であった。

表 2.7.4-18 最も頻繁に発現した観察期有害事象（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	**48 (42.5)**	**81**	**13 (34.2)**	**17**	**42 (56.0)**	**65**
先天性，家族性および遺伝性障害	**18 (15.9)**	**20**	**6 (15.8)**	**7**	**16 (21.3)**	**16**
遺伝性血管性浮腫	18 (15.9)	20	6 (15.8)	7	16 (21.3)	16
胃腸障害	**7 (6.2)**	**11**	**1 (2.6)**	**1**	**7 (9.3)**	**8**
一般・全身障害および投与部位の状態	**12 (10.6)**	**13**	**2 (5.3)**	**2**	**4 (5.3)**	**6**
感染症および寄生虫症	**11 (9.7)**	**11**	**2 (5.3)**	**2**	**7 (9.3)**	**8**
神経系障害	**7 (6.2)**	**8**	**2 (5.3)**	**2**	**7 (9.3)**	**8**
頭痛	5 (4.4)	6	2 (5.3)	2	4 (5.3)	4
皮膚および皮下組織障害	**2 (1.8)**	**3**	**0**	**0**	**4 (5.3)**	**4**

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：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。
備考：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，新規発作として報告した。
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 10.1

治験薬と関連のある有害事象－第 III 相安全性解析集団

治験薬と関連のある有害事象は，治験担当医師により，治験薬と「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」，又は「明らかに関連あり」のいずれかに判定された有害事象と定義した。

治験薬と関連のある急性期有害事象－第 III 相安全性解析集団

治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された急性期有害事象を表 2.7.4-19 に示す。第 III 相安全性解析集団において，治験薬と関連のある急性期有害事象を発現した被験者はわずかであった。治験薬と関連のある急性期有害事象は，イカチバント群の 113 例中 11 例（9.7%）14 件，トラネキサム酸群の 38 例中 3 例（7.9%）4 件，プラセボ群の 75 例中 3 例（4.0%）4 件であった。注射部位疼痛は，イカチバント群の 3 例以上の被験者で発現した唯一の治験薬と関連のある急性期有害事象であった。

表 2.7.4-19　　治験薬と関連のある急性期有害事象－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
治験薬と関連のあるすべての有害事象	**11 (9.7)**	**14**	**3 (7.9)**	**4**	**3 (4.0)**	**4**
先天性，家族性および遺伝性障害	**2 (1.8)**	**3**	**1 (2.6)**	**1**	**0**	**0**
遺伝性血管性浮腫	2 (1.8)	3	1 (2.6)	1	0	0
胃腸障害	**1 (0.9)**	**1**	**1 (2.6)**	**1**	**0**	**0**
悪心	1 (0.9)	1	0	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (2.6)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (4.4)**	**5**	**1 (2.6)**	**1**	**1 (1.3)**	**1**
無力症	1 (0.9)	1	0	0	0	0
熱感	0	0	1 (2.6)	1	0	0
注射部位疼痛	3 (2.7)	3	0	0	1 (1.3)	1
注射部位反応	1 (0.9)	1	0	0	0	0
臨床検査	**1 (0.9)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
肝機能検査異常	1 (0.9)	1	0	0	0	0
神経系障害	**2 (1.8)**	**2**	**0**	**0**	**1 (1.3)**	**1**
浮動性めまい	1 (0.9)	1	0	0	0	0
頭痛	1 (0.9)	1	0	0	1 (1.3)	1
精神障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.3)**	**1**
不眠症	0	0	0	0	1 (1.3)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1 (0.9)**	**1**	**1 (2.6)**	**1**	**0**	**0**
咳嗽	0	0	1 (2.6)	1	0	0
鼻閉	1 (0.9)	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**1 (0.9)**	**1**	**0**	**0**	**1 (1.3)**	**1**
そう痒症	0	0	0	0	1 (1.3)	1
発疹	1 (0.9)	1	0	0	0	0

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 18.1

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を治験薬との関連別に ISS 表 22.1 に要約する。

治験薬と関連のある観察期有害事象－第 III 相安全性解析集団

治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された観察期有害事象を ISS 表 11.1 に示す。第 III 相安全性解析集団において，治験薬と関連のある観察期有害事象を発現した被験者はわずかであった。治験薬と関連のある観察期有害事象は，イカチバント群の 113 例中 14 例（12.4%）21 件，トラネキサム酸群の 38 例中 4 例（10.5%）5 件，プラセボ群の 75 例中 4 例（5.3%）5 件であった。HAE の悪化又は再発の他に，治験薬と関連のある観察期有害事象は，イカチバント群では，下痢，消化不良，悪心，無力症，注射部位紅斑，注射部位反応，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，肝機能検査異常，浮動性めまい，鼻閉及び発疹が各 1 例（0.9%），頭痛が 2 例（1.8%），注射部位疼痛が 3 例（2.7%），トラネキサム酸群では，貧血，嘔吐，熱感及び咳嗽が各 1 例（2.6%），プラセボ群では，注射部位疼痛，不眠症及びそう痒症が各 1 例（1.3%），頭痛が 2 例（2.7%）発現した。

第 III 相安全性解析集団におけるすべての観察期有害事象を治験薬との関連別に ISS 表 15.1 に要約する。

重度の有害事象－第 III 相安全性解析集団

重度の急性期有害事象－第 III 相安全性解析集団

表 2.7.4-20 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団において，重度の急性期有害事象を発現した被験者はわずかであった。重度の急性期有害事象のほとんどは HAE の悪化又は再発であった。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重度の HAE の悪化又は再発の発現率は，トラネキサム酸群（38 例中 3 例，7.9%）及びプラセボ群 16.0%（75 例中 12 例，16.0%）と比べてイカチバント群（113 例中 3 例，2.7%）で低かった。HAE の悪化又は再発についての全考察は 2.7.4.3.1.6 項に要約する。

更に，トラネキサム酸群の 1 例（2.6%）が重度の急性期有害事象として疼痛を発現し，プラセボ群の 1 例（1.3%）が，重度の急性期有害事象として片頭痛を発現した。

表 2.7.4-20　　重度の急性期有害事象－第 III 相安全性解析集団

SOC PT	**イカチバント** **N = 113** **n (%)**	**トラネキサム酸** **N = 38** **n (%)**	**プラセボ** **N = 75** **n (%)**
すべての重度有害事象	**3 (2.7)**	**3 (7.9)**	**13 (17.3)**
先天性，家族性および遺伝性障害	**3 (2.7)**	**3 (7.9)**	**12 (16.0)**
遺伝性血管性浮腫	3 (2.7)	3 (7.9)	12 (16.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (2.6)**	**0**
疼痛	0	1 (2.6)	0
神経系障害	**0**	**0**	**1 (1.3)**
片頭痛	0	0	1 (1.3)

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：被験者が報告した最高重症度の有害事象は，各基本語で 1 回のみ計数された。
備考：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，新規発作として報告した。
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 21.1

重度の観察期有害事象－第 III 相安全性解析集団

表 2.7.4-21 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団において，重度の観察期有害事象を発現した被験者はわずかであり，そのほとんどは HAE の悪化又は再発であった。観察期に認められた重度の HAE の悪化又は再発の発現率は，トラネキサム酸群（38 例中 3 例，7.9%）及びプラセボ群（75 例中 12 例，16.0%）と比べてイカチバント群（113 例中 5 例，4.4%）で低かった。HAE の悪化又は再発についての全考察は 2.7.4.3.1.6 項に要約する。

イカチバント群の 2 例（1.8%）で発現した頭痛を除き，その他の重度の観察期有害事象はすべて各 1 例であった。

表 2.7.4-21　　重度の観察期有害事象－第 III 相安全性解析集団

SOC PT	イカチバント N =113 n (%)	トラネキサム酸 N = 38 n (%)	プラセボ N = 75 n (%)
すべての重度有害事象	**7 (6.2)**	**4 (10.5)**	**15 (20.0)**
心臓障害	**0**	**0**	**1 (1.3)**
心筋梗塞	0	0	1 (1.3)
先天性，家族性および遺伝性障害	**5 (4.4)**	**3 (7.9)**	**12 (16.0)**
遺伝性血管性浮腫	5 (4.4)	3 (7.9)	12 (16.0)
胃腸障害	**1 (0.9)**	**0**	**0**
消化不良	1 (0.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (2.6)**	**0**
疼痛	0	1 (2.6)	0
神経系障害	**2 (1.8)**	**0**	**2 (2.7)**
失声症	0	0	1 (1.3)
頭痛	2 (1.8)	0	0
片頭痛	0	0	1 (1.3)
妊娠，産褥および周産期の状態	**0**	**1 (2.6)**	**0**
妊娠	0	1 (2.6)	0
外科および内科処置	**0**	**0**	**1 (1.3)**
気管切開	0	0	1 (1.3)

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：被験者が報告した最高重症度の有害事象は，各基本語で 1 回のみ計数された。
備考：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。
備考：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，新規発作として報告した。
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 14.1

2.7.4.3.1.2 死亡ー全被験者

投与群別の死亡例一覧表を ISS 一覧表 1 に示す。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。いずれも治験薬との関連性なしと判定された。イカチバント群で死亡例はなかった。また，第 III 相治療集団において，1 例（イカチバント群）が死亡した。本事象は治験薬との関連性なしと判定された。

死亡した被験者についての文章による説明の要約を以下に示す。

被験者番号 JE2102-[redacted]：JE049-2102 試験でトラネキサム酸群に無作為化されたこの [redacted] 歳男性は，大動脈弁硬化症を有し心突然死した。トラネキサム酸投与から 41 日後に被験者は突然意識を失い，死亡した。「心突然死」の事象は，致死的な重篤な有害事象として報告された。被験者には左室肥大，収縮時の左室過剰負荷，及び左房肥大があることが明らかになっており，スクリーニング来院時及び試験中に実施した心電図検査でこれらが確認されていた。剖検では冠状動脈粥状硬化症及び大動脈弁硬化症が認められた。治験担当医師及び治験依頼者により「大動脈弁硬化症」及び「心突然死」の重篤な有害事象と治験薬の関連性についていずれも関連なしと判定された（詳細は JE049-2102D 治験総括報告書［CSR］参照）。

被験者番号 HGT054-[redacted]：HGT-FIR-054 試験でプラセボ群に無作為化されたこの [redacted] 歳男性は，心筋梗塞のために死亡した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に被験者は HAE 発作を発現し，その後，同日に盲検化された治療薬の投与を受けた。投与から 10 日後に，被験者は心筋梗塞を発現し，それによって死亡に至った。投与時及び投与直後に心異常を示唆すると考えられる有害事象は認められていなかった。盲検化された治療薬投与の初日から死亡日までに，心症状及び臨床的に重大な心電図所見や臨床検査結果は認められていなかった。治験担当医師により，治験薬と本事象の関連性について関連なしと判定された（詳細は HGT-FIR-054 CSR 参照）。

被験者番号 HGT054-[redacted]：HGT-FIR-054 試験でイカチバント群に無作為化されたこの [redacted] 歳女性は，重度喉頭部発作の HAE のために死亡した。この致死的転帰は被験者が 6 回目の発作に対してイカチバントの投与を受けてから約 138 日後に発現した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日未明に，被験者は自宅にて咽喉の血管性浮腫を発現した。被験者はチアノーゼになり，倒れた。被験者の娘が 06:53 にクリニックへ電話して事象を説明した。娘に対して治療のために直ちに病院へ搬送する

ように指示した。07:40 に被験者の娘はクリニックに電話し，治療を受ける前に被験者が死亡したことを説明した。 * に被験者の死亡が病院で確認された。これ以上の情報は提供されなかった（詳細は HGT-FIR-054 CSR 参照）。

2.7.4.3.1.3 その他の重篤な有害事象－第 III 相安全性解析集団

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 例で計 54 件であった。

第 III 相安全性解析集団で発現した重篤な急性期及び観察期有害事象を以下に示す。また，第 III 相比較対照試験の非盲検継続投与期（反復投与）で発現した重篤な急性期及び観察期有害事象を 2.7.4.3.2.3 項に示す。

重篤な急性期有害事象－第 III 相安全性解析集団

第 III 相安全性解析集団において，重篤な急性期有害事象が 2 例で発現したが，いずれもプラセボ群であった（ISS 表 19.1）。これらの事象についての文章による説明の要約を以下に示す。

被験者番号 HGT054-[redacted]：HGT-FIR-054 試験でプラセボ群に無作為化された被験者は，HAE の悪化又は再発の重篤な有害事象を報告した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の夜間に，被験者は HAE 発作（顔面部の軽度腫脹）を発現した。翌朝，被験者は盲検化されたプラセボの皮下投与を受けた。腫脹は顔面全体に広がり，わずかに咽喉，頚部，上胸部に進行した。呼吸困難が増悪し，話すことが困難になった。夕方に，被験者は救急治療室を受診し，続いて入院した。喉頭部の HAE 発作と診断され，治療対象の初回発作の悪化又は再発と判断された。 [illegible] *に，本事象は後遺症なく消失したと判断された。本事象は，治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された（詳細は HGT-FIR-054 CSR 参照）。

被験者番号 HGT054-[redacted]：HGT-FIR-054 試験でプラセボ群に無作為化された被験者は，HAE の悪化又は再発の重篤な有害事象を報告した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の 11:45 に，被験者は HAE 発作を発現した。13:38 に，被験者は盲検化下でプラセボの単回皮下投与を受けたが，HAE 発作が悪化した。 * の 14:10 に，本事象は後遺症なく消失した。本事象の持続時間は約 2.5 時間であった。本事象は，治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された（詳細は HGT-FIR-054 CSR 参照）。

重篤な観察期有害事象－第 III 相安全性解析集団

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 - 被験者番号 JE2102-[redacted]），トラネキサム酸群 1 例（妊娠 - 被験者番号 JE2102-[redacted]），プラセボ群 5 例（心筋梗塞 - 被験者番号 HGT054-[redacted]，HAE の悪化又は再発 - 被験者番号 HGT054-[redacted] 及び被験者番号 HGT054-[redacted]，気管切開 - 被験者番号 HGT054-[redacted]，胃腸炎 - 被

験者番号 HGT054-[redacted]）に発現した（ISS 表 12.1）。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（ISS 表 13.1）。これらの事象についての文章による説明の要約を以下に示す。

被験者番号 JE2102-[redacted]，HGT054-[redacted] 及び HGT054-[redacted] の文章による説明の要約を以下に示す。妊娠については 2.7.4.6.4 項で考察する。なお，被験者番号 HGT054-[redacted] については 2.7.4.3.1.2 項，被験者番号 HGT054-[redacted] 及び HGT054-[redacted] については上述の重篤な急性期有害事象－第 III 相安全性解析集団の項に示した。

被験者番号 JE2102-[redacted]：JE049-2102 試験でイカチバント群に無作為化された被験者は，二重盲検期における投与から 9 日後に中等度膀胱炎の重篤な有害事象のために入院した。被験者は経口オフロキサシン投与による治療を受けた。翌日，被験者は進行性の下痢を発現し，本抗生物質の投与は中止された。その後の治療によって被験者の症状は消失した。被験者は 13 日経過後に回復した。（詳細は JE049-2102D CSR 参照）。

被験者番号 HGT054-[redacted]：HGT-FIR-054 試験でプラセボ群に無作為化された被験者は胃腸炎の重篤な有害事象を発現した。HAE 発作に対してプラセボを投与してから 14 日後に，被験者は入院を必要とする急性胃腸炎を発現した。被験者は悪心と高頻度の嘔吐を発現したと報告された。治療には塩化ナトリウムを含む水分補給と塩酸メトクロプラミド投与が含まれていた。本事象は，2 日後に後遺症なく消失したと報告された。治験担当医師により，胃腸炎は中等度であったと報告された（詳細は HGT-FIR-054 CSR 参照）。

被験者番号 HGT054-[redacted]：HGT-FIR-054 試験でプラセボ群に無作為化された被験者は，気管切開の重篤な有害事象を発現した。発作に対してプラセボ投与を受けてから 8 日後に，被験者は舌の腫脹を発現し，喉頭部の HAE 発作と診断された。被験者は直ちに挿管され，集中治療室（ICU）に入院した。被験者がまだ ICU に入院中で挿管されている間に，気管切開が実施された。本事象は 2 日後に後遺症なく消失したと報告された。治験担当医師により，気管切開は重度，及び治験薬との関連性はないと報告された（詳細は HGT-FIR-054 CSR 参照）。

2.7.4.3.1.4 その他の重大な有害事象

治験中止に至った有害事象－全安全性解析集団

治験中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.4-22 に示す。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（2.7.4.3.1.3 項）。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（被験者番号 HGT061-[redacted]）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（被験者番号

HGT061-[redacted]）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 中止に至った有害事象－全安全性解析集団

投与群 被験者番号	PT	発作回数	イカチバントの総投与回数	最終投与のイカチバントの用量	SAE	治験薬との関連性	転帰
イカチバント							
HGT054-[redacted]	不整脈	4	2	30 mg	Y	関連あるかもしれない	後遺症なく消失
HGT061-[redacted]	嘔吐	NA		30 mg	N	関連なし	後遺症なく消失
JE2102-[redacted]	冠動脈疾患	7	1	30 mg	Y	関連なし	観察期間内に消失せず
JE2102-[redacted]	妊娠 [a]	1	1	30 mg	Y	関連なし	後遺症なく消失
JE2102-[redacted]	妊娠 [a]	3	2	30 mg	Y	関連なし	後遺症なく消失
トラネキサム酸							
JE2102-[redacted]	妊娠 [a]	0	NA	NA	Y	関連なし	観察期間内に消失せず [b]
JE2102-[redacted]	妊娠	0	NA	NA	Y	関連なし	後遺症なく消失
プラセボ							
HGT054-[redacted]	心筋梗塞	0	NA	NA	Y	関連なし	死亡
モキシフロキサシン							
HGT061-[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		NA	NA	N	関連あるかもしれない	観察期間内に消失せず

略語：PT=基本語，SAE = 重篤な有害事象， NA = 該当なし，N = SAE ではない，Y = SAE である
[a] 本事象は投与期間外に発現した。
[b] この被験者は追跡不能となった。
出典：ISS 一覧表 3

有害事象と報告された臨床検査値－第 III 相安全性解析集団

臨床検査値の臨床的に重大な変化は有害事象として報告された。第 III 相安全性解析集団における急性期有害事象を ISS 表 17.1，観察期有害事象を ISS 表 10.1 に示す。

第 III 相安全性解析集団の臨床検査値についての考察を 2.7.4.4 項に示す。

特別に重要な他の有害事象－第 III 相安全性解析集団

注射部位反応－第 III 相安全性解析集団

第 III 相安全性解析集団において，投与後 0.5，1，2，4，8，12，24 時間及び 14 日に，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。注射部位反応に対して，治験担当医師又は被験者が「なし」，「軽度」，「中等度」又は「重度」の判定を適宜行った。

表 2.7.4-23 に示すとおり，イカチバント群の 113 例中 110 例（97.3%），トラネキサム酸群の 38 例中 10 例（26.3%），プラセボ群の 75 例中 25 例（33.3%）に注射部位反応が認められた。

第 III 相安全性解析集団のイカチバント群で最も頻繁に認められた（被験者の 80%超で発現）注射部位反応は紅斑及び腫脹であり，温感は被験者の約半数，熱感及びそう痒は被験者の約 3 分の 1，皮膚の疼痛は被験者の 4 分の 1 に認められた。

注射部位反応の多くは軽度から中等度であったが，イカチバント群の 30 例（26.5%）が重度の注射部位反応を示した。イカチバント群で最も頻繁に認められた重度の注射部位反応は紅斑であり，28 例（24.8%）に認められた。イカチバント群で認められたその他の重度の注射部位反応の発現頻度はすべて 7%未満であった。

表 2.7.4-23　　注射部位反応の要約－第 III 相安全性解析集団

注射部位反応	イカチバント 30 mg N= 113 n (%)	トラネキサム酸 [a] N= 38 n (%)	プラセボ N= 75 n (%)
注射部位反応が認められた被験者数	**110 (97.3)**	**10 (26.3)**	**25 (33.3)**
紅斑	108 (95.6)	4 (10.5)	15 (20.0)
腫脹	93 (82.3)	6 (15.8)	12 (16.0)
熱感	41 (36.3)	2 (5.3)	3 (4.0)
そう痒	35 (31.0)	0	0
温感	60 (53.1)	1 (2.6)	2 (2.7)
皮膚の疼痛	29 (25.7)	0	3 (4.0)
重度の注射部位反応が認められた被験者数	**30 (26.5)**	**0**	**2 (2.7)**
紅斑	28 (24.8)	0	0
腫脹	7 (6.2)	0	0
熱感	5 (4.4)	0	1 (1.3)
そう痒	3 (2.7)	0	0
温感	0	0	1 (1.3)
疼痛（皮膚）	2 (1.8)	0	1 (1.3)

[a]　トラネキサム酸が投与された被験者は，盲検維持のためにプラセボの投与も受けた。

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。
出典：ISS 表 24.1

全体として，注射部位反応の発現は一過性で，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。他の注射部位症状は，ほとんどが投与後 1 時間から 4 時間以内に消失した（ISS 表 26.1）。

第 III 相安全性解析集団における最高重症度別の注射部位反応を ISS 表 25.1 に示す。

2.7.4.3.1.5　器官別大分類又は症候群別の有害事象の解析－第Ⅲ相安全性解析集団

2.7.4.3.1 項全体において，器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別の有害事象を示す。

第 III 相安全性解析集団における急性期及び観察期有害事象の全体的な発現率は低かったが，このうち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。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。

2.7.4.3.1.6　HAE の悪化又は再発

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，一部の被験者では HAE の悪化又は再発が認められた。第 III 相安全性解析集団で認められた HAE の悪化又は再発の発現率は，イカチバント群では 113 例中 18 例（15.9%），トラネキサム酸群では 38 例中 6 例（15.8%），プラセボ群では 75 例中 16 例（21.3%）であった（表 2.7.4-18）。同様に，HAE の悪化又は再発は，JE049-3101 試験の自己投与期にイカチバントを自己投与した被験者の 22.7%（97 例中 22 例）で認められ（2.7.4.6.9 項），第 III 相治療集団においてイカチバントを投与した 5 回目までの発作では，被験者の 3.4%から 13.9%の範囲で認められた（ISS 表 10.2）。

第 III 相安全性解析集団のイカチバント群で認められた HAE の悪化又は再発の多くは重症度が軽度又は中等度（18 例中 13 例，72.2%）であったが，18 例中 5 例（27.8%）は重度であった。これに対して，トラネキサム酸群では 6 例中 3 例（50.0%），プラセボ群では 16 例中 12 例（75.0%）に重度の HAE の悪化又は再発が認められた（ISS 表 14.1）。

第 III 相安全性解析集団のイカチバント群で重篤な有害事象として報告された HAE の悪化又は再発はなかった（ISS 表 12.1）。第 III 相治療集団の 5 回目までの発作で重篤な有害事象として報告された HAE の悪化又は再発は，イカチバントを投与した 685 件の発作うち 6 件（1%未満）であった（ISS 表 12.2）。このことから，HAE の悪化又は再発に対する対応は容易で，入院による処置を必要とすることはほとんどなかったと考えられる。また，イカチバント群の被験者の多く（70.6%）で，持続的効果（治験薬投与後 8 時間以内に 3 症状の複合 VAS スコア（VAS-3）が投与開始前から 50%以上低下し，24 時間以上持続した場合と定義）が認められた（ISE 表 28.2）。更に，表 2.7.4-24 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団において 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，イカチバント群で 18 例中 10 例（55.5%），トラネキサム酸群で 6 例中 6 例（100.0%），プラセボ群で 16 例中 12 例（75.0%）であった。これらの被験者に最も頻繁に使用された救済治療薬は，いずれの投与群でもプロテアーゼ阻害薬（C1-INH 製剤）であった。一方で，HAE の悪化又は再発を認めたプラセボ群の 20%近くの被験者は救済治療薬としてイカチバント（「治験薬」）を使用していた。

表 2.7.4-24　　HAE が悪化又は再発した被験者に使用された救済治療薬－第 III 相安全性解析集団

	HAE の悪化又は再発を認めた被験者		
救済治療薬	イカチバント N=18 n (%)	トラネキサム酸 N=6 n (%)	プラセボ N=16 n (%)
救済治療薬の使用なし	**8 (44.4)**	**0**	**4 (25.0%)**
救済治療薬の使用あり	**10 (55.5)**	**6 (100.0)**	**12 (75.0)**
ダナゾール	0	1 (16.7)	1 (6.3)
ジフェンヒドラミン	0	0	1 (6.3)
ヒドロモルフォン塩酸塩	2 (11.1)	0	0
治験薬	0	0	3 (18.8)
メチルプレドニゾロン	0	0	1 (6.3)
メトクロプラミド/塩酸メトクロプラミド	1 (5.6)	0	1 (6.3)
モルヒネ	0	0	2 (12.5)
Nalbuphine	1 (5.6)	0	1 (6.3)
オンダンセトロン塩酸塩	0	0	1 (6.3)
ペチジン塩酸塩	0	0	1 (6.3)
血漿蛋白分画（ヒト）	1 (5.6)	1 (16.7)	1 (6.3)
プレドニゾロン	0	1 (16.7)	0
Prochlorperazine edisylate	0	0	1 (6.3)
プロメタジン	2 (11.1)	0	2 (12.5)
プロテアーゼ阻害薬	6 (33.3)	4 (66.7)	6 (37.5)
塩化ナトリウム	1 (5.6)	0	1 (6.3)
トラマドール	0	1 (16.7)	0
トラネキサム酸	1 (5.6)	0	0

出典：社内資料

プロテアーゼ阻害薬（「血漿蛋白分画」とともに，HAE 発作の実際の病態生理を修正する薬剤と考えられている）は最も頻繁に使用された救済治療薬であったが，イカチバント群でプロテアーゼ阻害薬を使用した被験者の割合は 33.3%で，救済治療薬を使用しなかった被験者の割合（44.4%）より低かった。また，疼痛又は胃腸症状に対する緩和治療薬のみを使用した被験者の割合は 16.7%であった（社内資料）。

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，一部の被験者では HAE 症状の悪化又は再発が認められた。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。したがって，ブラジキニンが急増し，接触活性化経路への刺激が最初の発作を発生させるが，ブラジキニンがその時点で完全に使い切られていなかったために，再発が起こることがあると考えられた。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（Cicardi et al. 2010，Craig et al. 2009）。

要約すると，HAE の急性発作の既知の特性から予測されるとおり，HAE の悪化又は再発はイカチバント群の一部の被験者で発現した（第 III 相安全性解析集団の 15.9%）が，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（第 III 相安全性解析集団の 15.8%）と同程度であり，プラセボ群（第 III 相安全性解析集団の 21.3%）に比べて低かった。また，イカチバント群の重症度は軽度又は中等度が多く，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はほとんどなかった。

2.7.4.3.2　有害事象の解析－第 III 相治療集団

2.7.4.2.1 項で説明したとおり，第 III 相治療集団には第 III 相比較対照試験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，HAE 発作に対するイカチバントの反復投与の安全性を検討するために用いた。この集団を用いたすべての解析は，イカチバントを投与した 15 回目までの発作に対応するデータに限定した。イカチバントを投与した発作回数ごとに解析した結果を ISS 表 18.2，19.2，20.2，21.2，22.2，23.2 に要約する。

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。

これらの解析に使用した統計法は，Statistical Analysis Plan for the Integrated Summary of Safety（ISS SAP）で詳細に考察する。

2.7.4.3.1 項で第 III 相安全性解析集団における有害事象の解析の中で説明したとおり，イカチバントは HAE 発作の発現時に投与するため，すべての TEAE の検討は，イカチバントの安全性プロファイルを検討する上で必ずしも最も効果的な方法ではない可能性がある。したがって，発現

時期に基づいて有害事象を 3 群に分類した。すなわち，第 III 相比較対象試験（又は第 I 相及び第 II 相臨床試験を通して）で治験薬投与後 24 時間以内に発現した急性期有害事象，治験薬投与後 14 日以内に発現した観察期有害事象，及び治験薬投与後 14 日を過ぎて発現した観察期間外有害事象である。本概要では，急性期有害事象及び観察期有害事象を中心に述べ，観察期間外有害事象は ISS 表 23.1, 23.2, 23.3 に示す。

2.7.4.3.2.1 有害事象の全体の要約－第 III 相治療集団

有害事象－第 III 相治療集団

急性期有害事象の要約－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団における急性期有害事象を表 2.7.4-25 に示す。急性期有害事象の発現率はイカチバントを投与した 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。

5 回目までの発作全体で，死亡した被験者はなく，1 例が 1 回目と 2 回目の両方の発作発現後に入院し，1 例が急性期有害事象のために試験を中止した。

6 回目から 15 回目の発作を通した急性期有害事象の発現率は 6.5%から 25.7%の範囲であった。重度の急性期有害事象が 13 件発現し，このうち 1 件がイカチバントと関連ありと判定された。重篤な急性期有害事象も 1 件発現した。6 回目から 15 回目の発作全体で，急性期有害事象のために死亡，入院，又は治験を中止した被験者はいなかった（ISS 表 16.2）。

表 2.7.4-25　　急性期有害事象の要約－第 III 相治療集団

	イカチバント 30 mg が投与された発作									
	1 回目の発作 N = 237		2 回目の発作 N = 169		3 回目の発作 N = 123		4 回目の発作 N = 88		5 回目の発作 N = 68	
パラメータ	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数
すべての有害事象	**64 (27.0)**	**90**	**34 (20.1)**	**45**	**27 (22.0)**	**31**	**11 (12.5)**	**16**	**8 (11.8)**	**10**
関連のあるすべての有害事象	20 (8.4)	27	11 (6.5)	13	6 (4.9)	6	3 (3.4)	4	2 (2.9)	2
すべての重篤な有害事象	2 (0.8)	2	1 (0.6)	1	0	0	2 (2.3)	2	1 (1.5)	1
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1	0	0
すべての重度有害事象	8 (3.4)	8	4 (2.4)	5	6 (4.9)	7	1 (1.1)	1	1 (1.5)	1
関連のあるすべての重度有害事象	2 (0.8)	2	1 (0.6)	1	1 (0.8)	1	0	0	0	0
有害事象のための死亡	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
有害事象のための入院	1 (0.4)	1	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
有害事象のための試験中止	0	-	0	-	0	-	1 (1.1)	-	0	-

備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の 2 回目の発作が，イカチバントを投与した初回発作となる。

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。

出典：ISS 表 16.2

観察期有害事象の要約－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団における観察期有害事象を表 2.7.4-26 に示す。観察期有害事象の発現率は，イカチバントを投与した 5 回目までの発作で徐々に低下した。すなわち，最初の発作では被験者の 42.2%が観察期有害事象を発現したのに対し，5 回目の発作で観察期有害事象を発現したのは 23.5%であった。イカチバントと関連のある観察期有害事象の発現率は 5 回目までの発作を通して 5.7%から 10.5%の範囲であった。重篤な観察期有害事象は計 21 件発現し，このうち 2 件がイカチバントと関連ありと判定された。重度の観察期有害事象の発現率は，5 回目までの発作を通して 1.1%から 8.1%の範囲であり，9 件の重度の観察期有害事象がイカチバントと関連ありと判定された。

5 回目までの発作全体で死亡した被験者はいなかった。3 回目の発作で，2 例が 3 件の観察期有害事象のために入院し，1，2，4，5 回目の発作で，1 例が 1 件の観察期有害事象のために入院した。また，4 回目の発作で，1 例が 1 件の観察期有害事象のために試験を中止した。

6 回目から 15 回目の発作を通した観察期有害事象の発現率は 17.2%から 52.6%の範囲であった。重度の観察期有害事象が 18 件発現し，このうち 1 件はイカチバントと関連ありと判定された。重篤な観察期有害事象も 1 件発現した。6 回目から 15 回目の発作全体で，観察期有害事象のために死亡，入院，又は試験を中止した被験者はいなかった（ISS 表 9.2）。

表 2.7.4-26　　観察期有害事象の要約－第 III 相治療集団

	イカチバント 30 mg を投与した発作									
	1 回目の発作 N = 237		2 回目の発作 N = 169		3 回目の発作 N = 123		4 回目の発作 N = 88		5 回目の発作 N = 68	
パラメータ	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数
すべての有害事象	**100 (42.2)**	**165**	**62 (36.7)**	**101**	**43 (35.0)**	**63**	23 (26.1)	34	16 (23.5)	23
関連のあるすべての有害事象	25 (10.5)	39	15 (8.9)	19	7 (5.7)	7	5 (5.7)	7	4 (5.9)	5
すべての重篤な有害事象	3 (1.3)	3	4 (2.4)	7	4 (3.3)	5	3 (3.4)	3	2 (2.9)	3
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1	1 (1.5)	1
すべての重度有害事象	14 (5.9)	16	10 (5.9)	15	10 (8.1)	17	1 (1.1)	1	3 (4.4)	4
関連のあるすべての重度有害事象	4 (1.7)	5	1 (0.6)	1	1 (0.8)	1	0	0	2 (2.9)	2
有害事象のための死亡	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
有害事象のための入院	1 (0.4)	1	1 (0.6)	1	2 (1.6)	3	1 (1.1)	1	1 (1.5)	1
有害事象のための試験中止	0	-	0	-	0	-	1 (1.1)	-	0	-

備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の 2 回目の発作が，イカチバントを投与した初回発作となる。

備考：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。

出典：ISS 表 9.2

すべての有害事象－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団における，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をそれぞれ ISS 表 17.2，表 10.2 及び表 23.2 に示す。

急性期有害事象－第 III 相治療集団

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。

第 III 相治療集団において最も頻繁に発現した急性期有害事象（いずれかの発作で 5%を超える被験者で発現）を表 2.7.4-27 に示す。イカチバントを投与した 5 回目までの発作で最も頻繁に発現した急性期有害事象は，HAE の悪化又は再発（2.3%–10.5%）であった。5%を超えて発現したその他の個別の事象はなかった。

6 回目から 15 回目の発作全体でも，最も頻繁に発現した急性期有害事象は HAE の悪化又は再発であった（3.3%–10.5%）。HAE の悪化又は再発以外で複数の被験者で発現した個別の有害事象は，注射部位疼痛のみであった（8，9，10 回目の発作で各 2 例，ISS 表 17.2）。

表 2.7.4-27　　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発作で 5%を超える被験者で発現）－第 III 相治療集団

SOC PT	1 回目の発作 N = 237		2 回目の発作 N = 169		3 回目の発作 N = 123		4 回目の発作 N = 88		5 回目の発作 N = 68	
	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数
すべての有害事象	**64 (27.0)**	**90**	**34 (20.1)**	**45**	**27 (22.0)**	**31**	**11 (12.5)**	**16**	**8 (11.8)**	**10**
先天性，家族性および遺伝性障害	25 (10.5)	27	11 (6.5)	13	11 (8.9)	12	2 (2.3)	4	4 (5.9)	5
遺伝性血管性浮腫	25 (10.5)	27	11 (6.5)	13	11 (8.9)	12	2 (2.3)	4	4 (5.9)	5
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (5.1)	13	2 (1.2)	2	2 (1.6)	2	2 (2.3)	2	0	0
神経系障害	9 (3.8)	9	11 (6.5)	12	6 (4.9)	6	1 (1.1)	1	1 (1.5)	1

略語：SOC＝器官別大分類，PT＝基本語

備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の 2 回目の発作が，イカチバントを投与した初回発作となる。

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 17.2

表 2.7.4-28 に示すとおり，イカチバントを投与した 5 回目までの発作で認められた急性期有害事象の多くは重症度が軽度又は中等度であった。

表 2.7.4-28　　発作回数別の急性期有害事象の例数及び重症度－第 III 相治療集団

イカチバントを投与した発作	重症度			合計 n (%)
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	
1 回目の発作　N = 237	35 (14.8)	21 (8.9)	8 (3.4)	64 (27.0)
2 回目の発作　N = 169	23 (13.6)	7 (4.1)	4 (2.4)	34 (20.1)
3 回目の発作　N = 123	12 (9.8)	9 (7.3)	6 (4.9)	27 (22.0)
4 回目の発作　N = 88	5 (5.7)	5 (5.7)	1 (1.1)	11 (12.5)
5 回目の発作　N = 68	5 (7.4)	2 (2.9)	1 (1.5)	8 (11.8)

備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の 2 回目の発作が，イカチバントを投与した初回発作となる。

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。

出典：ISS 表 21.2

6 回目から 15 回目の発作全体では，更に計 58 件の急性期有害事象が認められたが，事象の多くは重症度が軽度又は中等度であった（ISS 表 17.2 及び表 21.2）。

観察期有害事象－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団において最も頻繁に発現した観察期有害事象（いずれかの発作で 5%を超える被験者で発現）を表 2.7.4-29 に示す。イカチバントを投与した 5 回目までの発作全体で，最も頻繁に発現した観察期有害事象は，HAE の悪化又は再発（3.4%–13.9%）及び頭痛（1.1%–7.3%）であった。

6 回目から 15 回目の発作全体でも，最も頻繁に発現した観察期有害事象は HAE の悪化又は再発であった（3.3%–15.8%）。HAE の悪化又は再発以外で複数の被験者で発現した観察期有害事象は，注射部位疼痛（8，9，10 回目の発作で各 2 例），上気道感染（7 回目の発作で 2 例），及び尿路感染（10 回目の発作で 2 例）であった（ISS 表 10.2）。

表 2.7.4-29　　最も頻繁に発現した観察期有害事象（SOC 又は PT についていずれかの発作で 5%を超える被験者で発現）－第 III 相治療集団

SOC PT	1 回目の発作 N = 237		2 回目の発作 N = 169		3 回目の発作 N = 123		4 回目の発作 N = 88		5 回目の発作 N = 68	
	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数
すべての有害事象	**100 (42.2)**	**165**	**62 (36.7)**	**101**	**43 (35.0)**	**63**	**23 (26.1)**	**34**	**16 (23.5)**	**23**
先天性，家族性および遺伝性障害	33 (13.9)	36	12 (7.1)	14	13 (10.6)	15	3 (3.4)	5	5 (7.4)	7
遺伝性血管性浮腫	33 (13.9)	36	12 (7.1)	14	13 (10.6)	15	3 (3.4)	5	5 (7.4)	7
胃腸障害	16 (6.8)	25	6 (3.6)	9	2 (1.6)	2	4 (4.5)	5	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (7.6)	19	7 (4.1)	7	3 (2.4)	4	2 (2.3)	2	3 (4.4)	4
感染症および寄生虫症	19 (8.0)	20	18 (10.7)	19	10 (8.1)	13	8 (9.1)	9	2 (2.9)	2
神経系障害	16 (6.8)	18	15 (8.9)	18	10 (8.1)	10	2 (2.3)	2	2 (2.9)	2
頭痛	11 (4.6)	13	10 (5.9)	12	9 (7.3)	9	1 (1.1)	1	2 (2.9)	2

略語：SOC＝器官別大分類，PT＝基本語

備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の 2 回目の発作が，イカチバントを投与した初回発作となる。

備考：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。

備考：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，新規発作として報告した。

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 10.2

表 2.7.4-30 に示すとおり，イカチバントを投与した 5 回目までの発作で認められた観察期有害事象の多くは重症度が軽度又は中等度であった。

表 2.7.4-30　　発作回数別の観察期有害事象の例数及び重症度－第 III 相治療集団

イカチバントを投与した発作	重症度			合計 n (%)
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	
1 回目の発作　N = 237	45 (19.0)	41 (17.3)	14 (5.9)	100 (42.2)
2 回目の発作　N = 169	34 (20.1)	18 (10.7)	10 (5.9)	62 (36.7)
3 回目の発作　N = 123	18 (14.6)	15 (12.2)	10 (8.1)	43 (35.0)
4 回目の発作　N = 88	12 (13.6)	10 (11.4)	1 (1.1)	23 (26.1)
5 回目の発作　N = 68	10 (14.7)	3 (4.4)	3 (4.4)	16 (23.5)

備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の 2 回目の発作が，イカチバントを投与した初回発作となる。
備考：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，新規発作として報告した。
出典：ISS 表 14.2

6 回目から 15 回目の発作全体では，更に計 120 件の観察期有害事象が認められたが，事象の多くは重症度が軽度又は中等度であった（ISS 表 10.2 及び表 14.2）。

治験薬と関連のある有害事象－第 III 相治療集団

治験薬と関連のある有害事象は，治験担当医師により，治験薬と「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」のいずれかに判定された有害事象と定義した。

治験薬と関連のある急性期有害事象－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団において，治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された急性期有害事象を表 2.7.4-31 に示す。治験薬と関連のある急性期有害事象の発現率は，イカチバントを投与した 1 回目，2 回目，3 回目，4 回目及び 5 回目の発作で，それぞれ 8.4%（237 例中 20 例），6.5%（169 例中 11 例），4.9%（123 例中 6 例），3.4%（88 例中 3 例），及び 2.9%（68 例中 2 例）であった。

5 回目までの発作全体で最も頻繁に（4 件以上）発現した治験薬と関連のある急性期有害事象は，頭痛（1 回目，2 回目，3 回目及び 5 回目の発作で計 9 件），HAE の悪化又は再発（1 回目及び 2 回目の発作で計 4 件），注射部位疼痛（1 回目，3 回目及び 4 回目の発作で計 7 件），悪心（1 回目の発作で 4 件）であった。

6 回目から 15 回目の発作全体では，注射部位疼痛が最も頻繁に発現した急性期有害事象であった（7 件，ISS 表 18.2）。

第 III 相治療集団におけるすべての急性期有害事象を治験薬との関連別にまとめた表は ISS 表 22.2 を参照。

表 2.7.4-31　　治験薬と関連のある急性期有害事象－第 III 相治療集団

SOC PT	1 回目の発作 N = 237		2 回目の発作 N = 169		3 回目の発作 N = 123		4 回目の発作 N = 88		5 回目の発作 N = 68	
	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数
治験薬と関連のあるすべての有害事象	**20 (8.4)**	**27**	**11 (6.5)**	**13**	**6 (4.9)**	**6**	**3 (3.4)**	**4**	**2 (2.9)**	**2**
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**1**	**1 (1.1)**	**1**	**0**	**0**
不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0	0	0
先天性，家族性および遺伝性障害	**2 (0.8)**	**3**	**1 (0.6)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
遺伝性血管性浮腫	2 (0.8)	3	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	**4 (1.7)**	**6**	**1 (0.6)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
便秘	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	3 (1.3)	4	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**7 (3.0)**	**7**	**2 (1.2)**	**2**	**2 (1.6)**	**2**	**2 (2.3)**	**2**	**0**	**0**
無力症	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
注射部位不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1	0	0
注射部位疼痛	4 (1.7)	4	0	0	2 (1.6)	2	1 (1.1)	1	0	0
注射部位そう痒感	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	1回目の発作 N = 237		2回目の発作 N = 169		3回目の発作 N = 123		4回目の発作 N = 88		5回目の発作 N = 68	
	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数
損傷，中毒および処置合併症	**1 (0.4)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
処置による頭痛	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
検査	**2 (0.8)**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**1**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1
肝機能検査異常	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
関節痛	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
神経系障害	**6 (2.5)**	**6**	**5 (3.0)**	**5**	**2 (1.6)**	**2**	**1 (1.1)**	**1**	**1 (1.5)**	**1**
浮動性めまい	1 (0.4)	1	1 (0.6)	1	0	0	1 (1.1)	1	0	0
頭痛	4 (1.7)	4	3 (1.8)	3	1 (0.8)	1	0	0	1 (1.5)	1
精神的機能障害	1 (0.4)	1	1 (0.6)	1	1 (0.8)	1	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1 (0.4)**	**1**	**1 (0.6)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
咳嗽	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**1 (0.4)**	**1**	**1 (0.6)**	**2**	**1 (0.8)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
そう痒症	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.8)	1	0	0	0	0
発疹	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0

略語：SOC＝器官別大分類，PT＝基本語

備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の 2 回目の発作が，イカチバントを投与した初回発作となる。

備考：治験薬と関連のある有害事象は，治験担当医師により治験薬と「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」，又は「明らかに関連あり」のいずれかに判定された有害事象と定義した。
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 18.2

治験薬と関連のある観察期有害事象－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団において，治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された観察期有害事象を表 2.7.4-32 に示す。治験薬と関連のある有害事象は，イカチバントを投与した 1 回目の発作では 237 例中 25 例（10.5%），2 回目の発作では 169 例中 15 例（8.9%），3 回目の発作では 123 例中 7 例（5.7%），4 回目の発作では 88 例中 5 例（5.7%），5 回目の発作では 68 例中 4 例（5.9%）であった。

5 回目までの発作全体で最も頻繁（4 件以上）に発現した治験薬と関連のある観察期有害事象は，頭痛（1 回目，2 回目，3 回目及び 5 回目の発作で 11 件），注射部位疼痛（1 回目，3 回目及び 4 回目の発作で 7 件），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3 回目までの発作で 4 件），HAE の悪化又は再発（2 回目までの発作で 4 件），悪心（1 回目の発作で 4 件）であった。

6 回目から 15 回目の発作全体では，注射部位疼痛が最も頻繁に発現した急性期有害事象であった（7 件，ISS 表 11.2）。

第 III 相治療集団おけるすべての観察期有害事象を治験薬との関連別にまとめた表は ISS 表 15.2 を参照。

表 2.7.4-32　　治験薬と関連のある観察期有害事象－第 III 相治療集団

SOC PT	1 回目の投与 N = 237		2 回目の投与 N = 169		3 回目の投与 N = 123		4 回目の投与 N = 88		5 回目の投与 N = 68	
	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数
治験薬と関連のあるすべての有害事象	**25 (10.5)**	**39**	**15 (8.9)**	**19**	**7 (5.7)**	**7**	**5 (5.7)**	**7**	**4 (5.9)**	**5**
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**1**	**1 (1.1)**	**1**	**0**	**0**
不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0	0	0
先天性，家族性および遺伝性障害	**2 (0.8)**	**3**	**1 (0.6)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
遺伝性血管性浮腫	2 (0.8)	3	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	**5 (2.1)**	**10**	**1 (0.6)**	**1**	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**1**	**0**	**0**
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1	0	0
腹痛	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	3 (1.3)	4	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.4)	1	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**9 (3.8)**	**9**	**2 (1.2)**	**2**	**2 (1.6)**	**2**	**2 (2.3)**	**2**	**2 (2.9)**	**3**
無力症	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1
疲労	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
注射部位不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1	0	0
注射部位紅斑	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	1回目の投与 N = 237		2回目の投与 N = 169		3回目の投与 N = 123		4回目の投与 N = 88		5回目の投与 N = 68	
	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数
注射部位疼痛	4 (1.7)	4	0	0	2 (1.6)	2	1 (1.1)	1	0	0
注射部位そう痒感	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	2
発熱	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
損傷，中毒および処置合併症	**1 (0.4)**	**1**	**1 (0.6)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
挫傷	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
処置による頭痛	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	**3 (1.3)**	**3**	**2 (1.2)**	**3**	**1 (0.8)**	**1**	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**1**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	1	2 (1.2)	2	1 (0.8)	1	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1
肝機能検査異常	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**1 (0.4)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
高血糖	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
関節痛	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
神経系障害	**7 (3.0)**	**8**	**6 (3.6)**	**6**	**2 (1.6)**	**2**	**1 (1.1)**	**1**	**1 (1.5)**	**1**
浮動性めまい	1 (0.4)	1	1 (0.6)	1	0	0	1 (1.1)	1	0	0
頭痛	5 (2.1)	6	3 (1.8)	3	1 (0.8)	1	0	0	1 (1.5)	1

SOC PT	1回目の投与 N = 237		2回目の投与 N = 169		3回目の投与 N = 123		4回目の投与 N = 88		5回目の投与 N = 68	
	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数	被験者(%)	件数
精神的機能障害	1 (0.4)	1	1 (0.6)	1	1 (0.8)	1	0	0	0	0
片頭痛	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1 (0.4)**	**1**	**1 (0.6)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
咳嗽	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**2 (0.8)**	**3**	**2 (1.2)**	**3**	**1 (0.8)**	**1**	**1 (1.1)**	**1**	**0**	**0**
ざ瘡	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
血管浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1	0	0
そう痒症	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.8)	1	0	0	0	0
発疹	1 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**1**	**0**	**0**
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1	0	0

略語：SOC＝器官別大分類，PT＝基本語

備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の 2 回目の発作が，イカチバントを投与した初回発作となる。

備考：治験薬と関連のある有害事象は，治験担当医師により治験薬と「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」，又は「明らかに関連あり」のいずれかと判定された有害事象と定義した。

備考：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。

備考：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，新規発作として報告した。

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 11.2

重度の有害事象－第 III 相治療集団

重度の急性期有害事象－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団において発現した重度の急性期有害事象を表 2.7.4-33 に示す。イカチバントを投与した 5 回目までの発作全体における重度の急性期有害事象の発現率は 1.1%から 4.9%の範囲であった。5 回目までの発作全体で発現した重度の急性期有害事象のほとんどは HAE の悪化又は再発であり，その発現率は 1.1%から 4.1%の範囲であった。HAE の悪化又は再発についての全考察は 2.7.4.3.1.6 項に要約する。HAE の悪化又は再発以外の重度の急性期有害事象を発現した被験者は，2 回目の発作で痔核を発現した 1 例，1 回目及び 3 回目の発作で頭痛を発現した 2 例であった。

6 回目から 15 回目の発作全体で更に計 12 件の HAE の悪化又は再発が重度の急性期有害事象として発現した。重度の HAE の悪化又は再発の発現率は 6 回目から 15 回目を通して 2.9%から 6.9%の範囲であった。HAE の悪化又は再発以外の重度の急性期有害事象は，6 回目の発作で 1 例が発現した筋痙縮のみであった（ISS 表 21.2）。

表 2.7.4-33　　重度の急性期有害事象－第 III 相治療集団

	イカチバントを投与した発作				
SOC PT	**1 回目の発作 N = 237 n (%)**	**2 回目の発作 N = 169 n (%)**	**3 回目の発作 N = 123 n (%)**	**4 回目の発作 N = 88 n (%)**	**5 回目の発作 N = 68 n (%)**
すべての重度有害事象	**8 (3.4)**	**4 (2.4)**	**6 (4.9)**	**1 (1.1)**	**1 (1.5)**
先天性，家族性および遺伝性障害	**7 (3.0)**	**3 (1.8)**	**5 (4.1)**	**1 (1.1)**	**1 (1.5)**
遺伝性血管性浮腫	7 (3.0)	3 (1.8)	5 (4.1)	1 (1.1)	1 (1.5)
胃腸障害	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**0**
痔核	0	1 (0.6)	0	0	0
神経系障害	**1 (0.4)**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**
頭痛	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	0

略語：SOC＝器官別大分類，PT＝基本語
備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の 2 回目の発作が，イカチバントを投与した初回発作となる。
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 21.2

重度の観察期有害事象－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団において発現した重度の観察期有害事象を表 2.7.4-34 に示す。イカチバントを投与した 5 回目までの発作全体における重度の観察期有害事象の発現率は 1.1%から 8.1%の範囲であった。5 回目までの発作全体で発現した重度の観察期有害事象の多くは HAE の悪化又は再発であり，その発現率は 1.1%から 5.7%の範囲であった。HAE の悪化又は再発についての全考察は 2.7.4.3.1.6 項に要約する。

HAE の悪化又は再発以外の重度の観察期有害事象を発現した被験者は，1 回目の発作で頭痛を発現した 3 例，3 回目の発作で頭痛を発現した 1 例であった。更に，1 回目の発作で消化不良が 2 件，2 回目の発作で胸痛が 2 件，5 回目の発作で胸痛が 1 件であった。5 回目までの発作全体でその他に発現した重度の観察期有害事象はすべて 1 件の事象であった。

6 回目から 15 回目の発作全体で，更に計 14 件の HAE の悪化又は再発が重度の観察期有害事象として発現した。重度の HAE の悪化又は再発の発現率は 6 回目から 15 回目を通して 2.9%から 10.5%の範囲であった。HAE の悪化又は再発以外の重度の急性期有害事象は，被験者各 1 例が発現した筋痙縮（6 回目の発作），深部静脈血栓症（7 回目の発作），膝蓋骨骨折（10 回目の発作），及び胃腸炎（11 回目の発作）であった（ISS 表 14.2）。

表 2.7.4-34　　重度の観察期有害事象－第 III 相治療集団

SOC PT	イカチバントを投与した発作				
	1 回目の発作 N = 237 n (%)	2 回目の発作 N = 169 n (%)	3 回目の発作 N = 123 n (%)	4 回目の発作 N = 88 n (%)	5 回目の発作 N = 68 n (%)
すべての重度有害事象	**14 (5.9)**	**10 (5.9)**	**10 (8.1)**	**1 (1.1)**	**3 (4.4)**
先天性，家族性および遺伝性障害	**10 (4.2)**	**4 (2.4)**	**7 (5.7)**	**1 (1.1)**	**1 (1.5)**
遺伝性血管性浮腫	10 (4.2)	4 (2.4)	7 (5.7)	1 (1.1)	1 (1.5)
胃腸障害	**2 (0.8)**	**2 (1.2)**	**0**	**0**	**0**
消化不良	2 (0.8)	0	0	0	0
痔核	0	1 (0.6)	0	0	0
膵炎	0	1 (0.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**2 (1.2)**	**1 (0.8)**	**0**	**2 (2.9)**
胸痛	0	2 (1.2)	0	0	1 (1.5)
疼痛	0	0	0	0	1 (1.5)
発熱	0	0	1 (0.8)	0	0
肝胆道系障害	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**
胆嚢炎	0	0	1 (0.8)	0	0
胆石症	0	0	1 (0.8)	0	0

SOC PT	イカチバントを投与した発作				
	1回目の発作 N = 237 n (%)	2回目の発作 N = 169 n (%)	3回目の発作 N = 123 n (%)	4回目の発作 N = 88 n (%)	5回目の発作 N = 68 n (%)
感染症および寄生虫症	**1 (0.4)**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**
肺炎	0	0	1 (0.8)	0	0
ウイルス感染	1 (0.4)	0	0	0	0
損傷，中毒および処置合併症	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**0**
頭部損傷	0	1 (0.6)	0	0	0
交通事故	0	1 (0.6)	0	0	0
創傷	0	1 (0.6)	0	0	0
神経系障害	**3 (1.3)**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**
頭痛	3 (1.3)	0	1 (0.8)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**
咳嗽	0	0	1 (0.8)	0	0
鼻閉	0	0	1 (0.8)	0	0
鼻漏	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**0**
蕁麻疹	0	1 (0.6)	0	0	0

略語：SOC＝器官別大分類，PT＝基本語
備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の2回目の発作が，イカチバントを投与した初回発作となる。
備考：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。
備考：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。
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14.2

2.7.4.3.2.2 死亡

全死亡については2.7.4.3.1.2項で考察する。

2.7.4.3.2.3 その他の重篤な有害事象－第III相治療集団

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，観察期間後に収集され，Shireに報告された重篤な有害事象を含めている。併合集団全体においてイカチバントを投与した被験者36例で計54件の重篤な有害事象が発現した。

第 III 相比較対照試験の非盲検継続投与期（反復投与）に発現した重篤な急性期及び観察期有害事象を以下に示し，第 III 相安全性解析集団で発現した重篤な急性期及び観察期有害事象を 2.7.4.3.1.3 項に要約する。

重篤な急性期有害事象－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団における重篤な急性期有害事象を ISS 表 19.2，治験薬と関連のある重篤な急性期有害事象を ISS 表 20.2 に要約する。

第 III 相治療集団において，イカチバントを投与した 5 回目までの発作全体で 6 例 6 件の重篤な急性期有害事象が発現した。このうち 5 例は HAE の悪化又は再発（1 回目の発作で 2 件，2，4，5 回目の発作で各 1 件が発現した。これらは以下の重篤な観察期有害事象－第 III 相治療集団の項で説明）であった。重篤な有害事象として報告された HAE の悪化又は再発はいずれも治験薬と関連なしと判定された。

被験者 1 例は不整脈（4 回目の発作時に発現）を発現し，本事象については，治験薬と関連ありと判定された。

6 回目から 15 回目の発作では，更に 1 例が 7 回目の発作で重篤な有害事象である HAE の悪化又は再発を発現した。本事象については，治験薬と関連なしと判定された。

重篤な観察期有害事象－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団における重篤な観察期有害事象を ISS 表 12.2，治験薬と関連のある重篤な観察期有害事象を ISS 表 13.2，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 に要約する。

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以下に示す。

被験者番号 JE2102-[redacted]：被験者は，イカチバント投与からわずか 5 分後に喉頭部発作の悪化を発現した。追加治療の開始はなかった。医師の報告によると，最初の症状の改善はイカチバント投与から 0.7 時間後にみられ，医師の全体評価での報告のとおり，すべての喉頭部症状の軽減はイカチバント投与から 4 時間後に記録されていた。被験者が症状はすべて消失したと判断したイカチバント投与から 24 時間後まで，被験者の臨床的状態のため，被験者評価によるスコアは記録されなかった。さらなる HAE 症状の再発又は悪化はみられず，被験者が安定するまで人工呼吸器維持のために鎮静療法を実施した以外に，さらなるイカチバント投与又は他の療法の実施の必要はなかった（詳細は JE049-2102D CSR 参照）。

被験者番号 JE2102-[redacted]：被験者は 2 件の HAE の悪化を発現した。いずれの発現時にも，被験者は重度の腹部発作を発現し，イカチバント又は C1-INH の投与に奏効がみられなかった。いずれの発作も，対症療法と麻薬性薬剤による疼痛緩和を実施するために一晩入院し消失した。被験者は 2 回目の事象から 12 日後に別の HAE 発作を発現したが，それに対して被験者はイカチバントを投与しなかった。報告された重度の難治性 HAE 発作は，実際には合併する慢性膵炎の

既往歴と関連した腹痛であると考えられた。いずれの事象も，治験担当医師によりイカチバントと関連ありとは判定されなかった（詳細は JE049-2102D CSR 参照）。

被験者番号 HGT054-[redacted]：被験者は，その日 1 日中，悪化を続けた中等度の顔面（眼窩周囲）血管浮腫のため，救急治療科を受診した。到着時に被験者は非盲検下でイカチバントの投与を受け，典型的な局所刺激を認めた。90 分以内に十分な改善が認められ，4 時間後に非常に軽度の血管浮腫を認めた状態で退院した。被験者は 2 日後に新たな HAE 発作を発現し，救急治療室を受診した。イカチバントを投与したが（前回の投与から約 46.5 時間後），HAE は軽度改善を示して持続した。2 回目の投与後も，依然として軽度改善しか得られなかった。一晩入院したところ，非常に改善したため，被験者は翌日退院した（詳細は HGT-FIR-054 CSR 参照）。

被験者番号 HGT054-[redacted]：被験者は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に HAE 発作を発現し，イカチバントの投与を 1 回受けた。およそ 40 分後に，被験者は，舌部を含む重度 HAE 発作のため，観察目的で入院した。 2 * ，事象は後遺症なく消失したと判断された。本事象と関連して，治験薬に対して措置は取られなかった（詳細は HGT-FIR-054 CSR 参照）。

被験者番号 HGT054-[redacted]：被験者は，急速に進行する喉頭の HAE 発作を発現し，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に入院した（直近のイカチバント投与から 11 日後）。被験者は治療を受け， 5 * に回復した。その日に被験者は退院した。事象は 5 日間持続した（詳細は HGT-FIR-054 CSR 参照）。

被験者番号 JE2103-[redacted]：被験者は，直近のイカチバント投与から約 13 時間後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に重度の腹部 HAE 発作を発現し，救急治療室を受診した。その後， * に，被験者は精密検査のために入院した。治療と最終転帰を含めた被験者の入院経過は報告されなかった（詳細は JE049-2103D CSR 参照）。

表 2.7.4-35 重篤な観察期有害事象－第 III 相治療集団

被験者番号	事象	発作回数	n/N (%)	件数	治験薬との関連
HGT054-[redacted]	遺伝性血管性浮腫	1 回目の発作	1/237 (0.4)	1	なし
JE2102-[redacted]	遺伝性血管性浮腫	1 回目の発作	1/237 (0.4)	1	なし
JE2102-[redacted]	膀胱炎	1 回目の発作	1/237 (0.4)	1	なし
JE2103-[redacted]	膵炎	2 回目の発作	1/169 (0.6)	2	なし
HGT054-[redacted]	遺伝性血管性浮腫	2 回目の発作	1/169 (0.6)	1	なし
JE2103-[redacted]	胸痛	2 回目の発作	1/169 (0.6)	1	なし
JE2102-[redacted]	頭部損傷	2 回目の発作	1/169 (0.6)	1	なし
	交通事故	2 回目の発作	1/169 (0.6)	1	なし
	創傷	2 回目の発作	1/169 (0.6)	1	なし
HGT054-[redacted]	遺伝性血管性浮腫	3 回目の発作	1/123 (0.8)	1	なし

被験者番号	事象	発作回数	n/N (%)	件数	治験薬との関連
HGT054-[redacted]	胆嚢炎	3 回目の発作	1/123 (0.8)	1	なし
	肺炎	3 回目の発作	1/123 (0.8)	1	なし
JE2102-[redacted]	抜歯	3 回目の発作	1/123 (0.8)	1	なし
JE2102-[redacted]	細菌性尿路感染	3 回目の発作	1/123 (0.8)	1	なし
JE2102-[redacted]	遺伝性血管性浮腫	4 回目の発作	1/88 (1.1)	1	なし
	遺伝性血管性浮腫	5 回目の発作	1/48 (2.1)	2	なし
HGT054-[redacted]	肺塞栓症	4 回目の発作	1/88 (1.1)	1	なし
HGT054-[redacted]	不整脈	4 回目の発作	1/88 (1.1)	1	あり
HGT054-[redacted]	胸痛	5 回目の発作	1/68 (1.5)	1	あり
JE2103-[redacted]	遺伝性血管性浮腫	7 回目の発作	1/46 (2.2)	1	なし

備考：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。
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 12.2 及び 13.2，ISS 一覧表 2

第 III 相治療集団で発現した重篤な観察期有害事象のうち，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のは 2 件（不整脈 - 被験者番号 HGT054-[redacted]-001 及び胸痛 - 被験者番号 HGT054-[redacted]）であった（ISS 表 13.2）。これらの事象を発現した被験者の文章による説明の要約を以下に示す。

被験者番号 HGT054-[redacted]：被験者は，腹部腫脹，疼痛，悪心及び嘔吐で特徴づけられる急性 HAE の重度発作を発現した。これは，本試験参加中にイカチバントを投与した 4 回目の発作であった。被験者はイカチバント 30 mg の単回皮下投与を受けた。同時に，被験者は悪心に対して Maxolon（塩酸メトクロプラミド）10 mg の投与も受けた。投与後 30 分に心電図を測定したところ，正常洞調律，心拍数 66 で，P 軸，心房脱分極開始から心室脱分極開始までの時間（PR）間隔，心拍数及び心律動は正常であったが，右房に異常が認められた。その後，治験薬投与から約 3.5 時間から 4 時間後に，被験者は洞性不整脈及び頻脈を発現した。このときに得られた心電図所見では，洞性不整脈，心拍数の変動（77–116），V レートの変動（平均値 100 以上），両側性心房異常，ST 上昇が認められ，おそらく正常と考えられる早期再分極パターンが認められた。処置として心モニタリングと輸液の静脈内投与が実施された。被験者は更に 2.5 時間のモニタリングを受けたが，長期の入院を拒否した。治験担当医師により，被験者は本事象から回復したと判断され，被験者は退院した。被験者は 3 日後に追跡調査のために再来院したが，そのとき得られた心電図所見は正常であった。治験担当医師により，事象の重症度は中等度であるものの医学的に重大な事象であり，治験薬と関連あるかもしれないと判定された。治験薬投与は本事象のために中止した（詳細は HGT-FIR-054 CSR 参照）。

被験者番号 HGT054-[redacted]：被験者は，HAE の急性発作に対してイカチバント 30 mg の単回皮下投与を受けてから約 2 日後に急性冠動脈症候群の所見なく，非定型的胸痛を発現した。被験

者は，圧迫感と灼熱感があり，右肩から右腕に放散すると説明される胸痛を認めて，救急治療科を受診した。被験者は，2 カ月前から呼吸器感染又は気管支炎に罹患しているとも述べた。併用薬には，ブスピロン，クロナゼパム，トラゾドン，Lexapro（エスシタロプラムシュウ酸塩），シムビコート（ブデソニド，ホルモテロールフマル酸塩）及び Albuterol（サルブタモール）があった。バイタルサイン，身体検査，臨床検査（トロポニンを含む），心電図所見は，正常範囲内であった。処置には，ニトログリセリン（用量不明），輸液の静脈内投与，及びテレメトリーによるモニタリングがあった。入院後，急速な胸痛の消失を認めたと報告された。胸痛の再発又は急性冠動脈症候群の所見を認めなかった。被験者は事象から回復し，退院して帰宅した。入院を要したため，治験担当医師により，本事象は重篤，及び治験薬と関連あるかもしれないと判定された（詳細は HGT-FIR-054 CSR 参照）。

2.7.4.3.2.4　その他の重大な有害事象－第 III 相治療集団

治験中止に至った有害事象－第 III 相治療集団

治験中止に至ったすべての有害事象については 2.7.4.3.1.4 項で考察する。

有害事象として報告された臨床検査値－第 III 相治療集団

臨床検査値の臨床的に重大な変化は有害事象として報告された。第 III 相治療集団における臨床検査値の急性期有害事象を ISS 表 17.2，観察期有害事象を ISS 表 10.2 に要約する。

特別に重要な他の有害事象－第 III 相治療集団

注射部位反応 - 第 III 相治療集団

第 III 相治療集団において，治験薬投与後 0.5，4，24 時間目及び 14 日目に，紅斑，腫脹，熱感，そう痒，温感，及び皮膚の疼痛の有無について，注射部位反応を評価した。注射部位反応について，治験担当医師又は被験者は，「なし」，「軽度」，「中等度」又は「重度」の判定を適宜行った。

表 2.7.4-36 に，第 III 相治療集団においてイカチバントを投与した 1 回目から 5 回目の発作全体で認められた注射部位反応を示す。第 III 相安全性解析集団のイカチバント群と同様に，注射部位反応は，5 回目までの発作全体でほぼすべての被験者で認められた。注射部位反応の多くは軽度から中等度であった。約 4 分の 1 の被験者は，5 回目までの発作において重度の注射部位反応を示した。第 III 相安全性解析集団のイカチバント群と同様に，最も頻繁に認められた重度の注射部位反応も紅斑であり，5 回目までの発作で被験者の 9.1%から 20.7%の範囲に認められた。5 回目までの発作で，その他の重度の注射部位反応の発現頻度はすべて 7%未満であった。

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（ISS 表 24.2）。

重篤な有害事象の基準に相当する注射部位反応はなかった。また，イカチバント投与後のいずれの時期においても，過敏症反応は発現しなかった。

表 2.7.4-36　　注射部位反応の要約－第 III 相治療集団

注射部位反応	イカチバント 30 mg を投与した発作				
	1 回目の発作 N= 237 n (%)	**2 回目の発作 N= 169 n (%)**	**3 回目の発作 N= 123 n (%)**	**4 回目の発作 N= 88 n (%)**	**5 回目の発作 N= 68 n (%)**
注射部位反応が認められた被験者数	**231 (97.5)**	**164 (97.0)**	**121 (98.4)**	**82 (93.2)**	**64 (94.1)**
紅斑	227 (95.8)	161 (95.3)	121 (98.4)	79 (89.8)	64 (94.1)
腫脹	194 (81.9)	136 (80.5)	101 (82.1)	68 (77.3)	56 (82.4)
熱感	72 (30.4)	46 (27.2)	30 (24.4)	20 (22.7)	17 (25.0)
そう痒	72 (30.4)	35 (20.7)	22 (17.9)	19 (21.6)	11 (16.2)
温感	121 (51.1)	66 (39.1)	50 (40.7)	31 (35.2)	24 (35.3)
皮膚の疼痛	54 (22.8)	28 (16.6)	20 (16.3)	15 (17.0)	7 (10.3)
重度の注射部位反応が認められた被験者数	**55 (23.2)**	**22 (13.0)**	**17 (13,8)**	**10 (11.4)**	**10 (14.7)**
紅斑	49 (20.7)	20 (11.8)	15 (12.2)	8 (9.1)	10 (14.7)
腫脹	16 (6.8)	6 (3.6)	6 (4.9)	3 (3.4)	3 (4.4)
熱感	12 (5.1)	0	1 (0.8)	2 (2.3)	1 (1.5)
そう痒	3 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0
温感	0	1 (0.6)	0	1 (1.1)	1 (1.5)
皮膚の疼痛	2 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.8)	0	0

備考：二重盲検時にプラセボ又はトラネキサム酸に無作為化された被験者では，試験中の 2 回目の発作が，イカチバントを投与した初回発作となる。
出典：ISS 表 24.2

第 III 相治療集団における最高重症度別の注射部位反応を ISS 表 25.2 に示す。

2.7.4.3.2.5　　器官別大分類又は症候群別の有害事象の解析－第 III 相治療集団

2.7.4.3.2 項全体において，有害事象を器官別大分類別及び基本語別に示す。

2.7.4.3.3　文章による説明

死亡した全被験者，重篤な有害事象を発現した全被験者又は有害事象のために試験を中止したすべての被験者の文章による説明は関連の CSR に示す。

2.7.4.3.4 有害事象についての結論

2.7.4.3.4.1 第 III 相安全性解析集団における有害事象

本概要に示すデータから，成人の急性 HAE 発作治療を目的とするイカチバント 30 mg の皮下投与は安全であることが確認された。

全安全性評価試験でイカチバントを皮下投与した HAE 発作計 1,440 件のうち，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。以上のような曝露によって，特にこのような稀な疾患に対して，頑健な安全性データセットが得られた。

イカチバントの安全性は，3 つの第 III 相比較対照試験の二重盲検期にイカチバントを投与した被験者の集積データを用いた併合解析の結果によって裏付けられた。併合解析で認められた安全性プロファイルは，個々の第 III 相比較対照試験並びにそれ以前に実施された第 I 相及び第 II 相臨床試験の安全性データと類似していた。

第 III 相比較対照試験の安全性解析では，TEAE を発現時期に基づいて 3 群に分類した。すなわち，治験薬投与後 24 時間以内に発現した急性期有害事象，治験薬投与後 14 日以内に発現した観察期有害事象，及び観察期間外有害事象に分けている。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。

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。
- イカチバント群における急性期有害事象（治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象）の発現率（27.4%）は，トラネキサム酸群（26.3%）と同程度であり，プラセボ群（41.3%）より低かった。
  - 各投与群において治験薬と関連のある急性期有害事象はわずかであった（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頻度は，イカチバント群（2.7%）に比べてプラセボ群（17.3%）及びトラネキサム酸群（7.9%）で高かった。
  - 2 例（イカチバント群 1 例及びトラネキサム酸群 1 例）が治験薬と関連する重度の急性期有害事象である HAE の悪化又は再発を発現した。
- 観察期有害事象（治験薬投与後 14 日以内に発現した有害事象）のプロファイルも類似していた。
  - 治験薬投与後 14 日以内に発現したイカチバント群の有害事象の発現率（42.5%）は，トラネキサム酸群（34.2%）及びプラセボ群（56.0%）と同程度であった。この発現率は，自己投与試験（2.7.4.6.9 項）及び第 III 相治療集団で認められた結果と同程度であった。

- イカチバント群で最も頻繁に認められた有害事象は HAE の悪化又は再発であったが，それは本疾患の自然経過から予測された事象であった。
  - イカチバントを投与したほとんどの被験者では HAE の悪化又は再発はなかった。治験薬投与後 48 時間以内に HAE が悪化又は再発したイカチバント群の 18 例の重症度は軽度又は中等度が多く，被験者及び医療従事者によって十分に認識され，容易に対処することができた。第 III 相比較対照試験の二重盲検期において治験薬投与後 48 時間以内に発現した HAE の悪化又は再発のうち，重篤な有害事象として報告された事象はなかった。これは，HAE の悪化又は再発に対して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がなかったという知見を更に裏付けている。
- 局所注射部位反応はイカチバントを皮下投与したほぼすべての被験者で認められた。しかし，これらの反応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）。
- 第 III 相安全性解析集団のイカチバント群で，死亡又は治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.3.4.2 第 III 相治療集団の有害事象

第 III 相比較対照試験では，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。

その後の発作に対して長期に渡りイカチバントを反復投与した被験者を含めた第 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の安全性プロファイル及び個別の第 III 相比較対照試験の安全性データと類似していた。

第 III 相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：

- 人口統計学的特性及びベースライン特性データは一致していた。
- イカチバントの一貫した安全性プロファイルが認められた。二重盲検期のイカチバント群と比較して，継続投与期（反復投与）でも同様の結果が認められた。
  - 5 回目までの発作において，被験者のおよそ 4 分の 1（11.8–27.0%）が急性期有害事象（治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象）を発現した。
  - 治験薬と関連のある急性期有害事象の発現率は，2.9%から 8.4%の範囲であった。
  - 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，計 4 例の被験者が治験薬と関連のある重度の急性期有害事象を発現した。

- 治験薬投与後 14 日以内の観察期間にも，同様の有害事象プロファイルが認められた。

- 観察期有害事象のうち最も頻繁に発現した事象は HAE の悪化又は再発であった。
  - 5 回目までの発作において，一部の被験者で HAE の悪化又は再発が認められたが，その重症度は軽度又は中等度が多く，これらの事象は被験者及び医療従事者によって十分に認識され，対応は容易であった。
  - 5 回目までの発作において，HAE の悪化又は再発が重篤な有害事象として報告されたのは，685 件の発作のうち 6 件のみであった（1%未満）。これは，HAE の悪化又は再発に対する対応は全体的に容易で，入院による処置を必要とすることがなかったという知見を裏付けている。
  - 非盲検継続投与期（反復投与）には，1 回の発作に対して必要に応じて 3 回までイカチバントを投与することができた。5 回目までの発作を解析した結果，複数回のイカチバント投与を必要とした発作は 7.0%（39/556）であった。

- 注射部位反応はイカチバントを皮下投与したほぼすべての被験者で認められた。しかし，これらの反応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）。

- イカチバント群で，治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された重篤な有害事象は 2 件（不整脈 1 件及び胸痛 1 件）であった。

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有害事象プロファイルが認められた。

要約すると，これらのデータは，HAE の急性発作 1 回又は複数回の発作の治療において長期にわたりイカチバントを安全に使用できることを支持している。

2.7.4.4　臨床検査の評価

2.7.4.4.1　第 III 相安全性解析集団の臨床検査評価

2.7.4.4.1.1　血液学的検査及び凝固検査－第 III 相安全性解析集団

第 III 相安全性解析集団における各血液学的検査の検査値の投与前値及び投与前から投与 2 日目及び 14 日目までの変化量を ISS 表 30.1 に示す。第 III 相安全性解析集団において，正常値に従って分類した血液学的検査結果，及び有害事象共通用語規準（CTCAE）と時点別に分類した血液学的検査結果を，それぞれ ISS 表 31.1 及び表 32.1 に示す。

第 III 相安全性解析集団において，イカチバント群とトラネキサム酸群又はプラセボ群間で，血液学的検査及び凝固検査の検査値に臨床的に重要な明らかな異常は認められなかった。

2.7.4.4.1.2 血液生化学検査－第 III 相安全性解析集団

第 III 相安全性解析集団における各血液生化学検査の検査値の投与前値及び投与前から投与 2 日目及び 14 日目までの変化量を ISS 表 27.1 に示す。第 III 相安全性解析集団において，正常値に従って分類した血液生化学検査結果，及び CTCAE 規準と時点別に分類した血液生化的検査結果を，それぞれ ISS 表 28.1 及び 29.1 に示す。

全体として，第 III 相安全性解析集団において，イカチバント群とトラネキサム酸群又はプラセボ群間で，血液生化学検査の検査値に臨床的に重要な特定の傾向は認められなかった。

アラニントランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加はイカチバント群で頻度が高かった。ほとんどの ALT 及び AST 増加は臨床的に重要であるとは判断されず，Grade 1 又は 2 の重症度と判定された。これらの臨床検査値異常は一般的にベースライン時に認められ，投与 14 日目には事象件数は減少していた。更に，γ グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）又は総ビリルビンの増加はほとんど認められなかったことから，ALT 及び AST の増加はおそらく肝起源ではなく，肝細胞損傷を示すものではないと考えられた。イカチバント群の被験者 1 例が投与 2 日目に Grade 3 の ALT 増加を示した。その他の 1 例（被験者番号 HGT-054-[redacted]）では，継続投与期（反復投与）に投与前と比べて臨床的に明らかな AST の増加（Grade 3）を認めた。本事象については 2.7.4.4.2.2 項で考察する。

イカチバント群の 2 例で Grade 4 の尿酸の増加が投与 2 日目に発現したが，全体として特定の傾向は認められなかった。

イカチバント群の 1 例が投与 2 日目及び 14 日目に Grade 3 の血糖値上昇を発現した。

2.7.4.4.1.3 尿検査－第 III 相安全性解析集団

第 III 相安全性解析集団における尿検査の検査値の投与前値及び投与前から投与 2 日目及び 14 日目までの変化量を ISS 表 33.1 に示す。カテゴリー分類した尿検査の結果を ISS 表 34.1 に示す。

第 III 相安全性解析集団において，イカチバント群とトラネキサム酸群又はプラセボ群間で，尿検査パラメータに臨床的に意味のある明らかな異常は認められなかった。

2.7.4.4.2 第 III 相治療集団における臨床検査評価

第 III 相治療集団における投与前及び投与 14 日目の血液学的検査及び凝固検査，血液生化学検査，並びに尿検査を含む臨床検査結果を要約した。検査値については ISS 表 27.2，表 28.2，表 29.2，表 30.2，表 31.2，表 32.2，表 33.2，表 34.2 及び ISS 一覧表 6 に示す。

2.7.4.4.2.1 血液学的検査及び凝固検査－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団における各血液学的検査及び凝固検査の検査値の投与前値及び投与前から投与 14 日目までの変化量を ISS 表 30.2 に示す。第 III 相治療集団において，正常値に従って分類した血液学的検査結果及び凝固検査結果，並びに CTCAE 規準と時点別に分類した血液学的検査結果及び凝固検査結果を，それぞれ ISS 表 31.2 及び 32.2 に示す。

治験担当医師により臨床的検査値異常と判断された数値が，血液学的検査の検査値で散発的に認められたが，第 III 相治療集団においてイカチバントを投与した 15 回目までの発作全体では，血液学的検査及び凝固検査の検査値に，臨床的に重要な異常を示す傾向は認められなかった。2 回目の発作から 14 日以内に，被験者 1 例が血小板について Grade 3 の異常値値を示した。

2.7.4.4.2.2 血液生化学的検査－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団における各生化学的検査の検査値の投与前値及び投与前から投与 14 日目までの変化量を ISS 表 27.2 に示す。第 III 相治療集団において，正常値に従って分類した血液生化学的検査結果，及び CTCAE 規準と時点別に分類した血液生化学的検査結果を，それぞれ ISS 表 28.2 及び 29.2 に示す。

反復投与で実施した臨床検査において，血糖，トランスアミナーゼ，クレアチンキナーゼ，及び尿酸に，散発的に臨床検査値異常が認められた。しかし，異常値の発現率は二重盲検期におけるプラセボ群と同程度であり，投与前のほうがイカチバント投与後よりも事象件数が多かったことから，臨床的に重要ではないと判断され，共通毒性規準（CTC）Grade も低かった。

Grade 3 又は 4 と判定された臨床検査値異常のほとんどは血糖値上昇であり，イカチバントを投与した 1，5，6，7 及び 11 回目の発作後，投与から 14 日以内に，被験者 1 例で Grade 3 の血糖値上昇が認められた。被験者 1 例では， 2 回目の発作後，投与から 14 日以内に Grade 4 のクレアチンキナーゼ上昇が認められた（以下の文章による説明の要約参照）。また，2 回目の発作後に 2 例，3 回目の発作後に 1 例で Grade 4 の尿酸値上昇が認められた。更に，1 例では投与前と比べて臨床的に明らかな AST 上昇（Grade 3）が認められた（以下の文章による説明を参照）。

被験者番号 JE2103-[redacted]：HAE を有する [redacted] 歳白人女性は，JE049-2103 試験の二重盲検期及び継続投与期（反復投与）において合計 4 回のイカチバント投与を受けた。被験者は，2 回目の投与から 14 日目にクレアチンキナーゼ値の顕著な上昇（2809 U/L）を報告した。投与前値は 48 U/L（正常値上限［ULN］：150 U/L）であった。被験者は本試験のこの時期に背部痛及び転倒を有害事象として報告していたことから，本事象は筋肉運動の増加又は損傷によるものと考えられた。クレアチンキナーゼ値は，およそ 13 カ月後に発現した次の発作時の投与前評価時には正常値範囲内に戻っていた。3 回目及び 4 回目のイカチバント投与後に再び上昇は認められなかった。

被験者番号 HGT-054-[redacted]：HAE を有する [redacted] 歳白人女性は，HGT-FIR-054 試験において 2 回のイカチバント投与を受け，各イカチバント投与から 2 日後に臨床的に明らかな Grade 3 の

AST 上昇を認めた。本事象は合併する胆石症と関連すると考えられた。被験者は，同時に，胆石症増悪による血中カルシウム増加及び肝機能検査値上昇を有害事象として報告していた。

治験担当医師により臨床的検査値異常と判断された数値が，その他の血液生化学検査の検査値にも散発的に認められたが，第 III 相治療集団においてイカチバントを投与した 15 回目までの発作全体では，血液生化学的検査の検査値に，臨床的に重要な特定の傾向は認められなかった。

2.7.4.4.2.3 尿検査－第 III 相治療集団

第 III 相治療集団における尿検査の検査値の投与前値及び投与前から投与 14 日目までの変化量を ISS 表 33.2 に示す。カテゴリー分類した尿検査の結果を ISS 表 34.2 に示す。

第 III 相治療集団においてイカチバントを投与した 15 回目までの発作では，尿検査の検査値に臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.4.5 バイタルサイン，身体検査所見及び安全性に関連する他の観察項目

第 III 相安全性解析集団又は第 III 相治療集団の被験者で，バイタルサイン，身体検査，心電図に関して，臨床的に重要な所見は認められなかった（ISS 表 36.1，表 36.2，表 37.1，表 37.2，表 35.1，表 38.1 及び表 38.2）。

2.7.4.5.1 その他の安全性関連の所見

2.7.4.5.1.1 生殖ホルモンに対する影響

生殖ホルモンに対するイカチバントの影響は，健康な男女成人被験者を対象とした HGT-FIR-062 試験及び小児 HAE 患者を対象とした HGT-FIR-068 試験で検討された。

HGT-FIR-062 試験は，健康な成人男女被験者を対象とした無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験であった。本試験では，健康な閉経前の女性（ホルモン避妊/ホルモン療法を受けておらず，過去 6 カ月以上 25 日から 35 日周期で規則的に月経がある女性）における血清中生殖ホルモン値に対するイカチバントの影響を評価し，健康成人男性を対象に精液検査を行った。生殖ホルモン値が正常である健康成人被験者 39 例（男性：23 例，女性：16 例）を組入れ，イカチバント群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付けた（イカチバント群：20 例，プラセボ群：19 例）。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 を単回皮下投与し，8 週間追跡した。

生殖ホルモン及びその他のパラメータの評価

本試験では，健康成人被験者を対象とし，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，月経周期及び黄体期プロゲステロン値（閉経前の女性），並びに精液分析値（男性）におけるイカチバント反復投与の影響をプラセボと比較した。

- GnRH 負荷前の生殖ホルモン（女性：エストラジオール，プロゲステロン，プロラクチン，デヒドロエピアンドロステロン［DHEA］，デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩［DHEA-S］，性ホルモン結合グロブリン［SHBG］，卵胞刺激ホルモン［FSH］，黄体形成ホルモン［LH］，男性：テストステロン，DHEA，DHEA-S，SHBG，FSH，LH，インヒビン β サブユニット）値及び GnRH 負荷後の生殖ホルモン値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。
- 女性では排卵状況及び黄体機能の指標である黄体期プロゲステロン，及び月経周期に対するイカチバントの明らかな影響は認められず，男性でも精液パラメータに対する明らかな影響は認められなかった。

安全性評価

- 全体で，イカチバントを反復投与した 20 例中 14 例（70.0%）で 52 件の有害事象が発現した。このうち 2 件を除くすべての事象が軽度であった。イカチバントと明らかに関連ありと判定された有害事象は 13 件（注射部位反応），おそらく関連あり又は関連があるかもしれないと判定された有害事象は 17 件であった。その他の 22 件の有害事象は治験薬との関連なしと判定された。
- 最も頻繁に発現した有害事象は，注射部位反応，悪心，頭痛及び浮動性めまいであった。注射部位の症状は主に挫傷及び硬結で，イカチバント群の 20 例中 12 例（60.0%）で 1 回以上発現し，プラセボ群（19 例中 9 例［47.4%］）に比べて発現率が高かった。注射部位反応以外の有害事象の発現率は低く，イカチバント群とプラセボ群とで同程度であった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。
- 本試験中，重篤な有害事象の発現はなく，死亡例もなかった。
- 血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，血液凝固検査など，安全性に関する臨床検査結果にイカチバント投与の影響はみられなかった。
- バイタルサイン，身体検査，及び心電図所見に臨床的に明らかな変化は認められなかった。

以上のように，健康な成人男女被験者にイカチバントを反復投与した場合も，生殖ホルモン又はその他の妊孕性パラメータに対する臨床的に懸念される影響はないことが示された。また，イカチバントの反復投与の忍容性は良好であり，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。

HGT-FIR-062 試験は，週 3 日，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。

HGT-FIR-068 試験では HGT-FIR-062 試験と比べると曝露量が低いものの，HGT-FIR-068 試験の結果を踏まえると，イカチバントが小児又は青年の生殖ホルモンに影響を与えることはないと推測された。

2.7.4.5.1.2 免疫原性

免疫原性は，3 つの第 III 相比較試験（JE049-2102，JE049-2103 及び HGT-FIR-054）で検討された。HGT-FIR-054 試験の二重盲検期では抗体が認められず，JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の抗体陽性率も低かったことから，免疫原性データについての併合解析は計画しなかった。

各試験の安全性解析集団の免疫原性データの要約を以下に示し，続いて，各試験の治療集団の免疫原性データの要約を示す。また，735-HAE-11-1551 報告書及び 735-HAE-11-1552 報告書に，免疫原性の判定方法のバリデーションに関する報告を示す。

HGT-FIR-054 試験の免疫原性－安全性解析集団

HGT-FIR-054 試験の安全性解析集団の被験者から採取した血清検体を分析し，抗イカチバント抗体の有無を判定した。すべての検体を，バリデートした酵素免疫測定（ELISA）による IgG 及び IgE 抗体のスクリーニング検査によって検査した。いずれかのスクリーニング測定で陽性と評価された検体は，続いて確認検査を行った。投与後に抗体陽性を 1 回以上認めた被験者を，投与後抗体陽性であると判定した。

合計で投与前検体 97 検体（イカチバント群：52 検体，プラセボ群：45 検体），及び投与後検体 72 検体（イカチバント群：38 検体，プラセボ群：34 検体）を検査した。表 2.7.4-37 に示すとおり，初回発作に対してイカチバントを投与した HGT-FIR-054 試験の安全性解析集団で抗イカチバント抗体陽性を示した被験者はいなかった。また，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。

表 2.7.4-37 投与期別，投与群別の抗イカチバント抗体－HGT-FIR-054 試験：安全性解析集団

	二重盲検期		非盲検継続投与期
	イカチバント N = 46 検体数 (%)	プラセボ N = 46 検体数 (%)	イカチバント N = 6 検体数 (%)
投与前			
結果が得られた検体数	46 (100.0)	45 (100.0)	6 (100.0)
抗体陽性の検体数	0	0	0
投与後			
結果が得られた検体数	34 (100.0)	34 (100.0)	4 (100.0)
抗体陽性の検体数	0	0	0

備考：割合は，結果が得られた検体数に基づいた数値である。IgG 又は IgE 抗体のいずれかで抗体結果が陽性となった場合，抗イカチバント抗体陽性と判断した。投与後に抗体陽性を 1 回以上認めた被験者を投与後抗

体陽性と判定した。被験者番号 [redacted] 及び [redacted] は，無作為化治験薬投与から 24 時間以内に救済治療薬としてイカチバントを使用した。本解析において，これら 2 例のデータは無作為化した投与群に含めた。
出典：HGT-FIR-054 CSR 表 10.3.8.1

JE049-2102 及び JE049-2103 試験の免疫原性－安全性解析集団

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の安全性解析集団の被験者から，投与前後の様々な時点で血清検体を採取した。3 段階の測定法を用いて検体を検査した。最初のステップでは，全検体を ELISA スクリーニング検査で検査した。このスクリーニング検査で陽性と評価された検体（スクリーニング陽性）には，続いて確認検査を行った。確認検査で ELISA 陽性が確認された場合には，この検体を陽性として記録した。最後に，陽性と記録された検体の抗体価を抗体価測定法で測定し，検体とイカチバント間の相互作用を半定量的に測定した。

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の二重盲検期でトラネキサム酸又はプラセボを投与した被験者 62 例の解析には，投与前検体 118 検体及び投与後検体 149 検体を含めた。プラセボ群又はトラネキサム酸群で，抗イカチバント抗体陽性を示す被験者はいなかった。

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の二重盲検期でイカチバントを投与した被験者 69 例の解析には，投与前検体 140 検体及び投与後検体 172 検体を含めた。イカチバント群における確認 ELISA 検査では，投与前に 2 例，投与後に 1 例が抗イカチバント陽性を示した（表 2.7.4-38）。

投与後に陽性を示した唯一の検体は，JE049-2103 試験に参加した被験者番号 [redacted] の投与 14 日目の来院時（Visit V4）の検体であった。この被験者の検体は，投与前検体を含むすべてのスクリーニング ELISA 検査で陽性を示していたという事実から，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。更に，力価測定検査によると，投与 14 日目の来院時（Visit V4）に得られた唯一の投与後陽性検体の抗体価は，最低限必要な希釈度を超えなかった。この投与 14 日目の来院時の検体採取から 5 カ月を超える期間に採取された追加 4 検体（さらなるイカチバント投与後に採取した 2 検体を含む）は陰性を示した。

この被験者におけるイカチバントの有効性は非盲検継続投与期まで維持されたことから，活性の消失はないことが確認された（JE049-5116 報告書）。

また，過敏症又はアナフィラキシー反応を認めた被験者はなかった。

表 2.7.4-38　投与群別の抗イカチバント抗体－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験：安全性解析集団

	イカチバント N = 69 検体数 (%)	プラセボ/トラネキサム酸 N = 62 検体数 (%)
投与前		
結果が得られた検体数	140 (100.0)	118 (100.0)
抗体陽性の検体数	2 (1.4)	0
投与後		
結果が得られた検体数	172 (100.0)	149 (100.0)
抗体陽性の検体数	1 (0.6)	0

備考：割合は，結果が得られた検体数に基づいた数値である。
出典：JE049-5116 報告書

HGT-FIR-054 試験の免疫原性－治療集団

HGT-FIR-054 試験の治療集団の被験者から採取した血清検体を分析し，抗イカチバント抗体の有無を判定した。すべての検体を，バリデートした ELISA による IgG 及び IgE 抗体のスクリーニング検査によって検査した。いずれかのスクリーニング測定で陽性と評価された検体は，続いて確認検査を行った。投与後に抗体陽性を 1 回以上認めた被験者を，投与後抗体陽性であると判定した。

イカチバントを投与した 5 回目までの発作において，抗イカチバント抗体の有無について合計 491 検体を検査した。内訳は，投与前検体 272 検体及び投与後検体 219 検体であった。HGT-FIR-054 試験の安全性解析集団で抗イカチバント抗体陽性を示した被験者はいなかった（表 2.7.4-37）。一方，治療集団では，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 2.7.4-39）。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 か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。

表 2.7.4-39 発作回数別の抗イカチバント抗体－HGT-FIR-054 試験：治療集団

	1 回目の発作 N = 88 検体数 (%)	2 回目の発作 N = 70 検体数 (%)	3 回目の発作 N = 55 検体数 (%)	4 回目の発作 N = 37 検体数 (%)	5 回目の発作 N = 31 検体数 (%)
投与前					
結果が得られた検体数	85 (100.0)	68 (100.0)	54 (100.0)	35 (100.0)	30 (100.0)
抗体陽性の検体数	0	0	0	0	0
投与後					
結果が得られた検体数	70 (100.0)	52 (100.0)	46 (100.0)	28 (100.0)	23 (100.0)
抗体陽性の検体数	0	1	0	0	0

備考：割合は，結果が得られた検体数に基づいた数値である。IgG 又は IgE 抗体のいずれかで抗体結果が陽性となった場合，抗イカチバント抗体陽性と判断した。投与後に抗体陽性を 1 回以上認めた被験者を投与後抗体陽性と判定した。被験者番号 [redacted] 及び [redacted] は，無作為化治験薬投与から 24 時間以内に救済治療薬としてイカチバントを使用した。本解析において，これら 2 例のデータは無作為化した投与群に含めた。
出典：HGT-FIR-054 表 10.3.8.2

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の免疫原性－治療集団

JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の治療集団の被験者から，投与前後の時点で血清検体を採取した。検体採取スケジュールを表 2.7.4-40 に示す。

表 2.7.4-40 検体採取スケジュール－JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験：治療集団

試験期	来院	検体採取時間
二重盲検期		
投与前	Visit V1	投与前
投与後	Visit V4	投与 14 日目
	Visit V5	投与 5 週目
	Visit V7[a]	投与 24 週目
非盲検継続投与期（反復投与）		
投与前	Visit A1	投与前
投与後	Visit A4	投与 14 日目
	Visit V7[a]	投与 24 週目

備考：最初の投与を起点として，その後に追加される追跡調査来院（3 カ月ごと）は継続番号（V8-V13）とした。

3 段階の測定法を用いて検体を検査した。最初のステップでは，全検体を ELISA スクリーニング検査で検査した。このスクリーニング検査で陽性と評価された検体（スクリーニング陽性）には，続いて確認検査を行った。確認検査で ELISA 陽性が確認された場合には，この検体を陽性として記録した。最後に，陽性と記録された検体の抗体価を抗体価測定法で測定し，検体とイカチバント間の相互作用を半定量的に測定した。

表 2.7.4-41 に示すとおり，JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の二重盲検期及び/又は非盲検継続投与期にイカチバントを投与した被験者 129 例の解析には，投与前検体 170 検体及び投与後検体 683 検体を含めた（JE049-5116 報告書）。

初回投与前に採取した 170 検体のうち 2 検体（1.2%），投与後に採取した 683 検体のうち 5 検体（0.7%）が抗イカチバント抗体陽性を示した。これらの投与後検体は，上述の JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の免疫原性-安全性解析集団の項で考察した被験者番号 [redacted] を含む，異なる 3 被験者に由来するものであった。他の被験者 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は JE049-2102 試験の参加者であった。

要約すると，JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験におけるイカチバントの投与では，過敏症又はアナフィラキシー反応は報告されなかった。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。

表 2.7.4-41 反復投与における抗イカチバント抗体－JE049-2102 及び JE049-2103 試験：治療集団

	イカチバント N = 129 検体数 (%)
投与前	
結果が得られた検体数	170 (100.0)
抗体陽性の検体数	2 (1.2)
投与後	
結果が得られた検体数	683 (100.0)
抗体陽性の検体数	5 (0.7)

備考：割合は，結果が得られた検体数に基づいた数値である。
出典：JE049-5116 報告書

2.7.4.5.1.3 心電図及び QT/QTc 間隔への影響の可能性

イカチバントの QT/補正 QT（QTc）間隔に対する影響については，HGT-FIR-061 試験で検討した。本試験は，無作為化，プラセボ及び実薬対照，クロスオーバー試験であった。本試験の主要目的は，健康な男女成人被験者において，イカチバント 30 mg 又は 90 mg の単回皮下投与が QT/QTc 間隔を延長させる可能性があるかどうかを評価することであった。治験担当医師と被験者に対して，各試験期間に投与する薬剤を非盲検としたが，心電図の中央評価機関に対しては，被験者への投与薬，投与順序，検査時間を盲検とした。

4 つの投与期間では，事前に定めた無作為化スケジュールに従って，それぞれプラセボ（3 mL の単回皮下投与），イカチバント 30 mg（3 mL の単回皮下投与），イカチバント 90 mg（3 mL の皮下投与，各 30 mg を 3 回投与），又はモキシフロキサシン 400 mg（単回経口投与）を投与した。各投与期間は，チェックイン当日（投与－1 日），24 時間心電図評価を行う追加日（期間 1 のみ），24 時間投与期間（投与 1 日目），及び 2 日以上のウォッシュアウト期間（投与 2-3 日目）から構成された。

全体として，本試験に参加し，治験薬を 1 回以上投与した被験者は 82 例であった。このうち 4 つすべての投与期間を完了した被験者は 71 例，一部投与期間を終了した被験者は 11 例であった

主要解析では，投与 1 日目における，心室再分極に対するイカチバント（30 mg 及び 90 mg）の影響を，同一測定時点におけるプラセボに対する個体別に補正した QT 間隔（QTcI）の片側 95%信頼区間の上側信頼限界最大値（ΔΔQTcI）に基づき評価した。

特に，投与前の QTc，投与薬剤，投与期間，投与順序，評価時点，及び投与薬剤と評価時点の交互作用についての固定効果，並びに被験者×投与薬剤における反復投与としての評価時点により ΔQTcI の線形混合モデルを推定した。被験者×投与薬剤の共分散行列 R は，時間（連続的）において異方的、空間的及び指数的に特定された。4 つすべての投与群及び投与 1 日目のすべての評価時点を本モデルに含めた。各評価時点において、イカチバントの各用量とプラセボ（プラセボは対照として）間の最小二乗平均の差及び対応する（両側）90%信頼区間を推定した。これらの信頼区間の最大上限値に対応する平均値に基づいて、イカチバントの各用量が QTcI に及ぼす影響を判定した。イカチバントの各用量について，上側信頼限界の最大値が 10 ミリ秒未満であれば，イカチバントに QT 延長作用はないと結論することとした。

モキシフロキサシンの場合，プラセボで補正した QTcI の投与前値からの変化量（最小二乗平均値）の両側 99%信頼区間の下限は，投与後 1 から 3 時間までいずれも 5 ミリ秒を上回った。QTcI 延長の時期と程度はモキシフロキサシンで一般的に報告されている数値と一致していることから，本 QTc 評価試験における検出感度が十分であることが確認された。

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補正した QTcI の投与前値からの変化量（最小二乗平均値）はいずれも 1.7 ミリ秒を下回り，両用量の両側 90%信頼区間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。この結果から，この用量範囲においてイカチバントが QT 間隔を延長させることはないことが示された。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）に基づく結果も，QTcI に基づく主要解析の結果と同様であった。

イカチバント投与により QTcI，QTcF，及び QTcB の測定値が 480 ミリ秒を超えた，又は投与前値からの変化量が 60 ミリ秒を超えた被験者はいなかった。また，未変化体（イカチバント）及び代謝物の濃度と，プラセボで補正した QTcI の投与前値からの変化量との間に関連性は認められなかった。

本試験においてイカチバント 30 mg 及び 90 mg を皮下投与したときの忍容性は全般的に良好であった。試験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象，又は重度の有害事象の報告はなかった。ほとんどの有害事象は軽度であり，対処のための治療は必要なく，試験終了前に消失又は回復した。イカチバント 30 mg 又は 90 mg 投与により，臨床検査，バイタルサイン，又は 12 誘導心電図所見に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

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。

2.7.4.6　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.6.1　内因性要因

2.7.4.6.1.1　年齢，性別，人種，体重

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，人種及び体重別に部分集団解析を実施した。

年齢

年齢は，30 歳以下，30 歳超から 40 歳，40 歳超から 50 歳及び 50 歳超の 4 グループに分類した。

2.7.4.2.4.1 項に示すとおり，第 III 相安全性解析集団では，30 歳以下の被験者はイカチバント群で 113 例中 34 例（30.1%），トラネキサム酸群で 38 例中 10 例（26.3%），及びプラセボ群で 75 例中 24 例（32.0%），30 歳超から 40 歳の被験者は，それぞれ 39 例（34.5%），6 例（15.8%），及び 25 例（33.3%），40 歳超から 50 歳の被験者は，それぞれ 23 例（20.4%），12 例（31.6%），及び 19 例（25.3%），50 歳超の被験者は，それぞれ 17 例（15.0%），10 例（26.3%），及び 7 例（9.3%）であった。

年齢別の急性期有害事象

表 2.7.4-42 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団で認められた急性期有害事象の発現率に年齢別の特定の傾向は認められなかった。治験薬と関連のある急性期有害事象の発現率は，イカチバント群では年齢に比例して 50 歳超（17.6%）で他の年齢グループ（2.9%–12.8%）よりも高かった。しかし，イカチバント群の例数は各年齢集団とも少ないため，確かな結論を導くことは困難であった。

第 III 相安全性解析集団で認められたすべての急性期有害事象を，年齢別に ISS 表 17.1.1 に示す。第 III 相安全性解析集団では，急性期有害事象の種類に年齢別の特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-42　　急性期有害事象の年齢別の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	≤30 歳			>30–40 歳			>40–50 歳			>50 歳		
	イカチバント 30 mg N=34 n (%)	トラネキサム酸 N=10 n (%)	プラセボ N=24 n (%)	イカチバント 30 mg N=39 n (%)	トラネキサム酸 N=6 n (%)	プラセボ N=25 n (%)	イカチバント 30 mg N=23 n (%)	トラネキサム酸 N=12 n (%)	プラセボ N=19 n (%)	イカチバント 30 mg N=17 n (%)	トラネキサム酸 N=10 n (%)	プラセボ N=7 n (%)
すべての有害事象	**8 (23.5)**	**4 (40.0)**	**7 (29.2)**	**11 (28.2)**	**1 (16.7)**	**10 (40.0)**	**8 (34.8)**	**4 (33.3)**	**10 (52.6)**	**4 (23.5)**	**1 (10.0)**	**4 (57.1)**
関連のあるすべての有害事象	1 (2.9)	2 (20.0)	0	5 (12.8)	0	0	2 (8.7)	0	2 (10.5)	3 (17.6)	1 (10.0)	1 (14.3)
すべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	1 (5.3)	0	0	0
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての重度有害事象	1 (2.9)	1 (10.0)	4 (16.7)	2 (5.1)	0	5 (20.0)	0	2 (16.7)	4 (21.1)	0	0	0
関連のあるすべての重度有害事象	0	1 (10.0)	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による入院	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
有害事象による試験中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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 例は救済治療薬としてイカチバント投与を受け，イカチバント群とプラセボ群の両方で計数された。

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。

出典：ISS 表 16.1.1

年齢別の観察期有害事象

表 2.7.4-43 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団で認められた観察期有害事象の発現率に年齢別の特定の傾向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すべての観察期有害事象を，年齢別に ISS 表 10.1.1.に示す。第 III 相安全性解析集団では，観察期有害事象の種類に年齢別の特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-43　　観察期有害事象の年齢別の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	≤30 歳			>30–40 歳			>40–50 歳			>50 歳		
	イカチバント 30 mg N=34 n (%)	トラネキサム酸 N=10 n (%)	プラセボ N=24 n (%)	イカチバント 30 mg N=39 n (%)	トラネキサム酸 N=6 n (%)	プラセボ N=25 n (%)	イカチバント 30 mg N=23 n (%)	トラネキサム酸 N=12 n (%)	プラセボ N=19 n (%)	イカチバント 30 mg N=17 n (%)	トラネキサム酸 N=10 n (%)	プラセボ N=7 n (%)
すべての有害事象	**15 (44.1)**	**6 (60.0)**	**12 (50.0)**	**15 (38.5)**	**1 (16.7)**	**14 (56.0)**	**11 (47.8)**	**5 (41.7)**	**12 (63.2)**	**7 (41.2)**	**1 (10.0)**	**4 (57.1)**
関連のあるすべての有害事象	3 (8.8)	3 (30.0)	1 (4.2)	6 (15.4)	0	0	2 (8.7)	0	2 (10.5)	3 (17.6)	1 (10.0)	1 (14.3)
すべての重篤な有害事象	1 (2.9)	1 (10.0)	1 (4.2)	0	0	1 (4.0)	0	0	2 (10.5)	0	0	1 (14.3)
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての重度有害事象	2 (5.9)	2 (20.0)	4 (16.7)	4 (10.3)	0	5 (20.0)	0	2 (16.7)	5 (26.3)	1 (5.9)	0	1 (14.3)
関連のあるすべての重度有害事象	0	1 (10.0)	0	2 (5.1)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
有害事象による入院	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (14.3)
有害事象による試験中止	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0

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 例は救済治療薬としてイカチバント投与を受け，イカチバント群とプラセボ群の両方で計数された。

備考：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。

出典：ISS 表 9.1.1

性別

2.7.4.2.4.1 項に示すとおり，いずれの群でも被験者の約 3 分の 1 が男性であった。

男女別の急性期有害事象

表 2.7.4-44 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団で認められた急性期有害事象の発現率に男女別の特定の傾向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すべての急性期有害事象を，男女別に ISS 表 17.1.2 に示す。第 III 相安全性解析集団では，急性期有害事象の種類に男女別の特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-44　　急性期有害事象の男女別の要約－第 III 相安全性解析集団

	男性			女性		
パラメータ	イカチバント 30 mg N=42 n (%)	トラネキサム酸 N=15 n (%)	プラセボ N=24 n (%)	イカチバント 30 mg N=71 n (%)	トラネキサム酸 N=23 n (%)	プラセボ N=51 n (%)
すべての有害事象	**11 (26.2)**	**4 (26.7)**	**9 (37.5)**	**20 (28.2)**	**6 (26.1)**	**22 (43.1)**
関連のあるすべての有害事象	5 (11.9)	1 (6.7)	1 (4.2)	6 (8.5)	2 (8.7)	2 (3.9)
すべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	2 (3.9)
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
すべての重度有害事象	2 (4.8)	2 (13.3)	4 (16.7)	1 (1.4)	1 (4.3)	9 (17.6)
関連のあるすべての重度有害事象	1 (2.4)	1 (6.7)	0	0	0	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0
有害事象による入院	0	0	0	0	0	1 (2.0)
有害事象による試験中止	0	0	0	0	0	0

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。

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。

出典：ISS 表 16.1.2

男女別の観察期有害事象

表 2.7.4-45 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団で認められた観察期有害事象の発現率に男女別の特定の傾向は認められなかった。治験薬と関連のある観察期有害事象の発現率は，イカチバント群の男性（16.7%）のほうがイカチバント群の女性（9.9%）よりも高かった。

第 III 相安全性解析集団で認められたすべての観察期有害事象を，男女別に ISS 表 10.1.2 に示す。第 III 相安全性解析集団では，観察期有害事象の種類に男女別の特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-45　　観察期有害事象の男女別の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	男性			女性		
	イカチバント 30 mg N=42 n (%)	トラネキサム酸 N=15 n (%)	プラセボ N=24 n (%)	イカチバント 30 mg N=71 n (%)	トラネキサム酸 N=23 n (%)	プラセボ N=51 n (%)
すべての有害事象	**17 (40.5)**	**6 (40.0)**	**14 (58.3)**	**31 (43.7)**	**7 (30.4)**	**28 (54.9)**
関連のあるすべての有害事象	7 (16.7)	2 (13.3)	1 (4.2)	7 (9.9)	2 (8.7)	3 (5.9)
すべての重篤な有害事象	0	0	2 (8.3)	1 (1.4)	1 (4.3)	3 (5.9)
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
すべての重度有害事象	5 (11.9)	2 (13.3)	5 (20.8)	2 (2.8)	2 (8.7)	10 (19.6)
関連のあるすべての重度有害事象	2 (4.8)	1 (6.7)	0	1 (1.4)	0	0
有害事象による死亡	0	0	1 (4.2)	0	0	0
有害事象による入院	0	0	1 (4.2)	0	0	2 (3.9)
有害事象による試験中止	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.3)	0

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。

備考：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。

出典：ISS 表 9.1.2

人種

人種は，白人及び非白人の 2 グループに分類した。2.7.4.2.4.1 項に示すとおり，いずれの群でも被験者の大半が白人であった。

人種別の急性期有害事象

表 2.7.4-46 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団で認められた急性期有害事象の発現率に人種別の特定の傾向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すべての急性期有害事象を，人種別に ISS 表 17.1.3 に示す。第 III 相安全性解析集団では，急性期有害事象の種類に人種別の特定の傾向は認められなかった。しかし，非白人被験者の数は極めて少ないため，確かな結論を導くことは困難であった。

表 2.7.4-46　　急性期有害事象の人種別の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	白人			非白人		
	イカチバント 30 mg N=107 n (%)	トラネキサム酸 N=38 n (%)	プラセボ N=68 n (%)	イカチバント 30 mg N=6 n (%)	トラネキサム酸 N=0 n (%)	プラセボ N=7 n (%)
すべての有害事象	**31 (29.0)**	**10 (26.3)**	**28 (41.2)**	**0**	**0**	**3 (42.9)**
関連のあるすべての有害事象	11 (10.3)	3 (7.9)	3 (4.4)	0	0	0
すべての重篤な有害事象	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (14.3)
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
すべての重度有害事象	3 (2.8)	3 (7.9)	12 (17.6)	0	0	1 (14.3)
関連のあるすべての重度有害事象	1 (0.9)	1 (2.6)	0	0	0	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0
有害事象による入院	0	0	0	0	0	1 (14.3)
有害事象による試験中止	0	0	0	0	0	0

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。

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。

出典：ISS 表 16.1.3

人種別の観察期有害事象

表 2.7.4-47 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団で認められた観察期有害事象の発現率に人種別の特定の傾向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すべての観察期有害事象を，人種別に ISS 表 10.1.3 に示す。第 III 相安全性解析集団では，観察期有害事象の種類に人種別の特定の傾向は認められなかった。しかし，非白人被験者の数は極めて少ないため，確かな結論を導くことは困難であった。

表 2.7.4-47 観察期有害事象の人種別の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	白人			非白人		
	イカチバント 30 mg N=107 n (%)	トラネキサム酸 N=38 n (%)	プラセボ N=68 n (%)	イカチバント 30 mg N=6 n (%)	トラネキサム酸 N=0 n (%)	プラセボ N=7 n (%)
すべての有害事象	**47 (43.9)**	**13 (34.2)**	**36 (52.9)**	**1 (16.7)**	**0**	**6 (85.7)**
関連のあるすべての有害事象	14 (13.1)	4 (10.5)	4 (5.9)	0	0	0
すべての重篤な有害事象	1 (0.9)	1 (2.6)	3 (4.4)	0	0	2 (28.6)
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
すべての重度有害事象	7 (6.5)	4 (10.5)	13 (19.1)	0	0	2 (28.6)
関連のあるすべての重度有害事象	3 (2.8)	1 (2.6)	0	0	0	0
有害事象による死亡	0	0	1 (1.5)	0	0	0
有害事象による入院	0	0	1 (1.5)	0	0	2 (28.6)
有害事象による試験中止	0	1 (2.6)	1 (1.5)	0	0	0

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。

備考：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。

出典：ISS 表 9.1.3

体重

体重は，50 kg 以下，50 kg 超から 75 kg，75 kg 超から 100 kg，100 kg 超の 4 グループに分類した。

2.7.4.2.4.1 項に示すとおり，第 III 相安全性解析集団では，50 kg 以下の被験者はイカチバント群で 113 例中 7 例（6.2%），トラネキサム酸群で 38 例中 1 例（2.6%），及びプラセボ群で 75 例中 4 例（5.3%），50 kg 超から 75 kg の被験者は，それぞれ 44 例（38.9%），21 例（55.3%），及び 35 例（46.7%），75 kg 超から 100 kg の被験者は，それぞれ 44 例（38.9%），14 例（36.8%），及び 22 例（29.3%)，100 kg 超の被験者は，それぞれ 18 例（15.9%），2 例（5.3%），及び 14 例（18.7%）であった。

体重別の急性期有害事象

表 2.7.4-48 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団で認められた急性期有害事象の発現率に体重別の特定の傾向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すべての急性期有害事象を，体重別に ISS 表 17.1.4 に示す。第 III 相安全性解析集団では，急性期有害事象の種類に体重別の特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-48　　急性期有害事象の体重別の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	≤50 kg			>50–75 kg			>75–100 kg			> 100 kg		
	イカチバント 30 mg N=7 n (%)	トラネキサム酸 N=1 n (%)	プラセボ N=4 n (%)	イカチバント 30 mg N=44 n (%)	トラネキサム酸 N=21 n (%)	プラセボ N=35 n (%)	イカチバント 30 mg N=44 n (%)	トラネキサム酸 N=14 n (%)	プラセボ N=22 n (%)	イカチバント 30 mg N=18 n (%)	トラネキサム酸 N=2 n (%)	プラセボ N=14 n (%)
すべての有害事象	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**12 (27.3)**	**5 (23.8)**	**17 (48.6)**	**13 (29.5)**	**4 (28.6)**	**6 (27.3)**	**6 (33.3)**	**1 (50.0)**	**7 (50.0)**
関連のあるすべての有害事象	0	0	0	3 (6.8)	2 (9.5)	0	4 (9.1)	1 (7.1)	1 (4.5)	4 (22.2)	0	2 (14.3)
すべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	0	0	0	0
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての重度有害事象	0	0	0	1 (2.3)	2 (9.5)	9 (25.7)	2 (4.5)	1 (7.1)	2 (9.1)	0	0	2 (14.3)
関連のあるすべての重度有害事象	0	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による入院	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0
有害事象による試験中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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。

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。

出典：ISS 表 16.1.4

体重別の観察期有害事象

表 2.7.4-49 に示すとおり，第 III 相安全性解析で認められた観察期有害事象の発現率はイカチバント群で体重増加に伴って増加した。しかし，いずれの体重群でも，イカチバント群の発現率はプラセボ群と同程度又はプラセボ群よりも低かった。また，治験薬と関連のある観察期有害事象の発現率は，100 kg 超（33.3%）でその他の体重群（0%–9.1%）よりも高かった。しかし，被験者数，特に高体重群の被験者が少ないため，確かな結論を導くことは困難であった。

第 III 相安全性解析集団で認められたすべての観察期有害事象を，体重別に ISS 表 10.1.4 に示す。第 III 相安全性解析集団では，観察期有害事象の種類に体重別の特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-49　　観察期有害事象の体重別の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	≤50 kg			>50–75 kg			>75–100 kg			> 100 kg		
	イカチバント 30 mg N=7 n (%)	トラネキサム酸 N=1 n (%)	プラセボ N=4 n (%)	イカチバント 30 mg N=44 n (%)	トラネキサム酸 N=21 n (%)	プラセボ N=35 n (%)	イカチバント 30 mg N=44 n (%)	トラネキサム酸 N=14 n (%)	プラセボ N=22 n (%)	イカチバント 30 mg N=18 n (%)	トラネキサム酸 N=2 n (%)	プラセボ N=14 n (%)
すべての有害事象	**2 (28.6)**	**0**	**1 (25.0)**	**17 (38.6)**	**7 (33.3)**	**23 (65.7)**	**19 (43.2)**	**5 (35.7)**	**9 (40.9)**	**10 (55.6)**	**1 (50.0)**	**9 (64.3)**
関連のあるすべての有害事象	0	0	0	4 (9.1)	2 (9.5)	0	4 (9.1)	2 (14.3)	2 (9.1)	6 (33.3)	0	2 (14.3)
すべての重篤な有害事象	0	0	0	1 (2.3)	1 (4.8)	4 (11.4)	0	0	1 (4.5)	0	0	0
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての重度有害事象	0	0	0	3 (6.8)	3 (14.3)	10 (28.6)	4 (9.1)	1 (7.1)	3 (13.6)	0	0	2 (14.3)
関連のあるすべての重度有害事象	0	0	0	1 (2.3)	1 (4.8)	0	2 (4.5)	0	0	0	0	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0
有害事象による入院	0	0	0	0	0	3 (8.6)	0	0	0	0	0	0
有害事象による試験中止	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0

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。

備考：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。

出典：ISS 表 9.1.4

2.7.4.6.1.2 腎障害及び肝障害を有する集団

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。

JE049-2001 試験は，肝硬変患者を対象にイカチバントを静脈内反復投与したときの安全性，忍容性，薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を探索する第 IIa 相臨床試験であった。イカチバントは，軽度から中等度の肝障害を有する被験者で臨床効果を示し，ナトリウム利尿，カリウム利尿，浸透圧排泄，利尿及び体重による評価ではナトリウム負荷への対処能力を一部回復させた。本患者集団において，1 時間ごとの排泄量及び累積排泄量にイカチバント群とプラセボ群で臨床的に意味のある一貫した群間差が認められた。全身又は局所的な忍容性は良好であり，不安定高血圧症や起立性低血圧はみられなかった。QTc 間隔の延長，並びに肝毒性及び腎毒性も認められなかった。腎機能（糸球体ろ過率［GFR］）は，3 日間の投与期間中良好に保たれていた。

JE049-2002 試験は，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）を対象に，イカチバントの安全性及び忍容性を評価し，重度肝障害を有する患者におけるイカチバントの PK 及び代謝を探索する第 IIa 相臨床試験であった。穿刺，尿量，（様々な形での）ナトリウム利尿作用，ホルモンプロファイル（アルドステロン，血漿中レニン活性及びエンドセリン-1），sinistrine の血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）で評価した GFR 及び細胞外液量において，体重補正した場合，イカチバントによる影響は示されなかった。全身性及び局所性の忍容性は良好で，この極めて感受性の高い患者集団において不安定高血圧症や起立性低血圧はみられなかった。QTc 間隔の延長，並びに肝毒性及び腎毒性も認められなかった。GFR は 5 日間の投与期間中良好に保たれていた。疾患進行の抑制及び遅延化はみられなかった。

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。

2.7.4.6.1.3 小児集団

HGT-FIR-086 試験において，HAE の 18 歳未満の小児 HAE 患者に対するイカチバント皮下投与の有効性，安全性，及び PK が検討された。

2 歳から 18 歳未満の小児 HAE 患者におけるイカチバント単回投与の忍容性はおおむね良好であった。安全性プロファイルも良好で，過去に成人 HAE 患者で認められたものと類似しており，疾患そのものとも一致していた。新たな安全性上の問題は認められなかった。

- 全体で計 32 件の TEAE が 9 例（28.1%）で発現した。最も頻繁に発現した TEAE は胃腸障害で，9 例 9 件（9.4%）に認められた。2 例以上に発現した TEAE は 2 例でみられた頭痛のみであった。心機能の悪化を示す TEAE は認められなかった。

- 本試験で発現した TEAE のほとんどは，治験薬との関連なしと判定された。1 例で発現した 2 つの TEAE（口内乾燥及び疲労）のみ，治験薬と関連あるかもしれないと判定された。
- 本試験で発現したすべての TEAE は，重症度が軽度又は中等度であった。
- 全体で 29 例（90.6%）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 27 例（84.4%）及び腫脹 22 例（68.8%）であった。注射部位反応の多くは軽度又は中等度であった。2 例の思春期の被験者が重度の注射部位反応を投与 1 時間後に発現したが，6 時間後には症状は消失していた。
- 本試験では，死亡，重篤な TEAE は認められず，TEAE のために投与を中止した被験者もいなかった。
- 全体で，生殖ホルモンに臨床的に明らかな変化は認められなかった。
- いずれの測定時点においても抗体陽性を示した被験者はいなかった。
- 臨床検査値，バイタルサイン又は心電図所見上，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.6.1.4 薬物–疾患相互作用

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，発作の重症度別及び浮腫の部位別に部分集団解析を実施した。

発作の重症度

発作の重症度は，投与前の治験担当医師による包括的評価に基づき，発作の種類ごとに軽度，中等度，重度（極めて重度を含む）に分類された。

2.7.4.2.2.2 項に示すとおり，イカチバント群及びプラセボ群では，約半分が中等度，残りの約半分が重度であり，トラネキサム酸群では発作のほとんどが重度であった。発作の重症度が軽度とされたのはイカチバント群の 113 例中 2 例（1.8%）であり，中等度とされたのはイカチバント群の 53 例（46.9%），トラネキサム酸群の 38 例中 11 例（28.9%），プラセボ群の 75 例中 41 例（54.7%），重度とされたのはイカチバント群の 58 例（51.3%），トラネキサム酸群の 27 例（71.1%），プラセボ群の 34 例（45.3%）であった。

発作の重症度別の急性期有害事象

表 2.7.4-50 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団で認められた急性期有害事象の発現率に発作の重症度別の特定の傾向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すべての急性期有害事象を，発作の重症度別に ISS 表 17.1.6 に示す。第 III 相安全性解析集団では，急性期有害事象の種類に発作の重症度別の特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-50　　急性期有害事象の発作の重症度別の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	軽度発作			中等度発作			重度発作		
	イカチバント 30 mg N=2 n (%)	トラネキサム酸 N=0 n (%)	プラセボ N=0 n (%)	イカチバント 30 mg N=53 n (%)	トラネキサム酸 N=11 n (%)	プラセボ N=41 n (%)	イカチバント 30 mg N=58 n (%)	トラネキサム酸 N=27 n (%)	プラセボ N=34 n (%)
すべての有害事象	**1 (50.0)**	**0**	**0**	**12 (22.6)**	**4 (36.4)**	**21 (51.2)**	**18 (31.0)**	**6 (22.2)**	**10 (29.4)**
関連のあるすべての有害事象	0	0	0	4 (7.5)	1 (9.1)	2 (4.9)	7 (12.1)	2 (7.4)	1 (2.9)
すべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	2 (4.9)	0	0	0
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての重度有害事象	0	0	0	2 (3.8)	1 (9.1)	8 (19.5)	1 (1.7)	2 (7.4)	5 (14.7)
関連のあるすべての重度有害事象	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (3.7)	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による入院	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
有害事象による試験中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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。

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。

出典：ISS 表 16.1.6

発作の重症度別の観察期有害事象

表 2.7.4-51 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団で認められた観察期有害事象の発現率に発作の重症度別の特定の傾向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すべての観察期有害事象を，発作の重症度別に ISS 表 10.1.6 に示す。第 III 相安全性解析集団では，観察期有害事象の種類に発作の重症度別の特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-51　　観察期有害事象の発作の重症度別の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	軽度発作			中等度発作			重度発作		
	イカチバント 30 mg N=2 n (%)	トラネキサム酸 N=0 n (%)	プラセボ N=0 n (%)	イカチバント 30 mg N=53 n (%)	トラネキサム酸 N=11 n (%)	プラセボ N=41 n (%)	イカチバント 30 mg N=58 n (%)	トラネキサム酸 N=27 n (%)	プラセボ N=34 n (%)
すべての有害事象	**2 (100.0)**	**0**	**0**	**21 (39.6)**	**5 (45.5)**	**28 (68.3)**	**25 (43.1)**	**8 (29.6)**	**14 (41.2)**
関連のあるすべての有害事象	0	0	0	7 (13.2)	1 (9.1)	3 (7.3)	7 (12.1)	3 (11.1)	1 (2.9)
すべての重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (9.1)	5 (12.2)	1 (1.7)	0	0
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての重度有害事象	0	0	0	3 (5.7)	2 (18.2)	10 (24.4)	4 (6.9)	2 (7.4)	5 (14.7)
関連のあるすべての重度有害事象	0	0	0	1 (1.9)	0	0	2 (3.4)	1 (3.7)	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
有害事象による入院	0	0	0	0	0	3 (7.3)	0	0	0
有害事象による試験中止	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (2.4)	0	0	0

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。

備考：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。

出典：ISS 表 9.1.6

発作の部位

発作の部位は，投与前の治験担当医師による包括的評価に基づき，皮膚，腹部及び喉頭に分類した。

2.7.4.2.2.2 項に示すとおり，各投与群ともに発作のほとんどは皮膚に発現した。皮膚発作は，イカチバント群で 113 例中 64 例（56.6%），トラネキサム酸群で 38 例中 23 例（60.5%），及びプラセボ群で 75 例中 39 例（52.0%），腹部発作は，それぞれ 42 例（37.2%），15 例（39.5%），及び 35 例（46.7%），喉頭発作は，それぞれ 7 例（6.2%），0 例（0.0%），及び 1 例（1.3%）に発現した。

発作の部位別の急性期有害事象

表 2.7.4-52 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団のイカチバント群における急性期有害事象の発現率は，腹部発作（42.9%）の方が皮膚発作（18.8%）よりも高かった。同様に，イカチバント群における投与後 24 時間以内における胃腸症状に関連する有害事象の発現率は，腹部発作（7.1%）の方が皮膚発作（1.6%）よりも高かった（ISS 表 17.1.5）。イカチバント群における薬剤と関連のある急性期有害事象の発現率は，腹部発作（11.9%）と皮膚発作（9.4%）で同程度であった。

第 III 相安全性解析集団で認められた喉頭発作はごく少数であったが，喉頭発作を発現した被験者におけるイカチバントの安全性プロファイルは，皮膚及び腹部発作を発現した被験者で認められたプロファイルと類似していた。

表 2.7.4-52　　急性期有害事象の発作の部位別の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	皮膚			腹部			喉頭		
	イカチバント 30 mg N=64 n (%)	トラネキサム酸 N=23 n (%)	プラセボ N=39 n (%)	イカチバント 30 mg N=42 n (%)	トラネキサム酸 N=15 n (%)	プラセボ N=35 n (%)	イカチバント 30 mg N=7 n (%)	トラネキサム酸 N=0 n (%)	プラセボ N=1 n (%)
すべての有害事象	**12 (18.8)**	**6 (26.1)**	**19 (48.7)**	**18 (42.9)**	**4 (26.7)**	**11 (31.4)**	**1 (14.3)**	**0**	**1 (100.0)**
関連のあるすべての有害事象	6 (9.4)	1 (4.3)	3 (7.7)	5 (11.9)	2 (13.3)	0	0	0	0
すべての重篤な有害事象	0	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	1 (100.0)
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての重度有害事象	1 (1.6)	2 (8.7)	4 (10.3)	2 (4.8)	1 (6.7)	8 (22.9)	0	0	1 (100.0)
関連のあるすべての重度有害事象	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による入院	0	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0
有害事象による試験中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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。

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。

出典：ISS 表 16.1.5

発作の部位別の観察期有害事象

表 2.7.4-53 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団で認められた観察期有害事象の発現率に浮腫の部位別の特定の傾向は認められなかった。喉頭発作を発現した被験者はごく少数であったが，喉頭発作を発現した被験者におけるイカチバントの安全性プロファイルは，皮膚及び腹部発作を発現した被験者と類似していた。

第 III 相安全性解析集団で認められたすべての観察期有害事象を，浮腫の部位別に ISS 表 10.1.5 に示す。第 III 相安全性解析集団では，観察期有害事象の種類に浮腫の部位別の特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-53　　観察期有害事象の発作の部位別の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	皮膚			腹部			喉頭		
	イカチバント 30 mg N=64 n (%)	トラネキサム酸 N=23 n (%)	プラセボ N=39 n (%)	イカチバント 30 mg N=42 n (%)	トラネキサム酸 N=15 n (%)	プラセボ N=35 n (%)	イカチバント 30 mg N=7 n (%)	トラネキサム酸 N=0 n (%)	プラセボ N=1 n (%)
すべての有害事象	**26 (40.6)**	**8 (34.8)**	**27 (69.2)**	**19 (45.2)**	**5 (33.3)**	**14 (40.0)**	**3 (42.9)**	**0**	**1 (100.0)**
関連のあるすべての有害事象	7 (10.9)	2 (8.7)	4 (10.3)	7 (16.7)	2 (13.3)	0	0	0	0
すべての重篤な有害事象	1 (1.6)	0	4 (10.3)	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (100.0)
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての重度有害事象	3 (4.7)	2 (8.7)	6 (15.4)	4 (9.5)	2 (13.3)	8 (22.9)	0	0	1 (100.0)
関連のあるすべての重度有害事象	0	1 (4.3)	0	3 (7.1)	0	0	0	0	0
有害事象による死亡	0	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0
有害事象による入院	0	0	3 (7.7)	0	0	0	0	0	0
有害事象による試験中止	0	0	1 (2.6)	0	1 (6.7)	0	0	0	0

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。

備考：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。

出典：ISS 表 9.1.5

2.7.4.6.2 外因性要因

2.7.4.6.2.1 地域

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，地域別の部分集団解析を実施した。

地域を，北米（米国及びカナダを含む），西ヨーロッパ（オーストリア，フランス，ドイツ，アイルランド，イタリア，スペイン，スウェーデン，スイス及び英国を含む），東ヨーロッパ（ハンガリー，リトアニア，ポーランド，ルーマニア，ロシア及びウクライナを含む）及びその他（アルゼンチン，オーストラリア，イスラエル及び南アフリカを含む）の 4 つに分類した。

2.7.4.2.4.1 項に示したとおり，イカチバント群及びプラセボ群では北米出身の被験者がそれぞれ 45.1%及び 68.0%であったが，トラネキサム酸群では 71.1%の被験者が西ヨーロッパ出身であった。

地域別の急性期有害事象

表 2.7.4-54 に示すとおり，第 III 相安全性解析で認められた急性期有害事象の発現率に地域別の特定の傾向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すべての急性期有害事象を，地域別に ISS 表 17.1.7 に示す。第 III 相安全性解析集団では，急性期有害事象の種類に地域別の特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-54　　急性期有害事象の地域別の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	北米			西ヨーロッパ			東ヨーロッパ			その他		
	イカチバント 30 mg N=51 n (%)	トラネキサム酸 N=0 n (%)	プラセボ N=51 n (%)	イカチバント 30 mg N=27 n (%)	トラネキサム酸 N=27 n (%)	プラセボ N=0 n (%)	イカチバント 30 mg N=14 n (%)	トラネキサム酸 N=7 n (%)	プラセボ N=4 n (%)	イカチバント 30 mg (=21 n (%)	トラネキサム酸 N=4 n (%)	プラセボ N=20 n (%)
すべての有害事象	**12 (23.5)**		**23 (45.1)**	**10 (37.0)**	**8 (29.6)**		**4 (28.6)**	**1 (14.3)**	**1 (25.0)**	**5 (23.8)**	**1 (25.0)**	**7 (35.0)**
関連のあるすべての有害事象	4 (7.8)		2 (3.9)	4 (14.8)	2 (7.4)		1 (7.1)	1 (14.3)	0	2 (9.5)	0	1 (5.0)
すべての重篤な有害事象	0		2 (3.9)	0	0		0	0	0	0	0	0
関連のあるすべての重篤な有害事象	0		0	0	0		0	0	0	0	0	0
すべての重度の有害事象	2 (3.9)		10 (19.6)	1 (3.7)	2 (7.4)		0	1 (14.3)	0	0	0	3 (15.0)
関連のあるすべての重度の有害事象	0		0	1 (3.7)	0		0	1 (14.3)	0	0	0	0
有害事象による死亡	0		0	0	0		0	0	0	0	0	0
有害事象による入院	0		1 (2.0)	0	0		0	0	0	0	0	0
有害事象による治験中止	0		0	0	0		0	0	0	0	0	0

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。

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。

出典：ISS 表 16.1.7

地域別の観察期有害事象

表 2.7.4-55 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団で認められた観察期有害事象の発現率に地域別の特定の傾向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すべての観察期有害事象を，地域別に ISS 表 10.1.7 に示す。第 III 相安全性解析集団では，観察期有害事象の種類に地域別の特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-55　　観察期有害事象の地域別の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	北米			西欧			東欧			その他		
	イカチバント 30 mg N=51 n (%)	トラネキサム酸 N=0 n (%)	プラセボ N=51 n (%)	イカチバント 30 mg N=27 n (%)	トラネキサム酸 N=27 n (%)	プラセボ N=0 n (%)	イカチバント 30 mg N=14 n (%)	トラネキサム酸 N=7 n (%)	プラセボ N=4 n (%)	イカチバント 30 mg N=21 n (%)	トラネキサム酸 N=4 n (%)	プラセボ N=20 n (%)
すべての有害事象	**18 (35.3)**	**0**	**29 (56.9)**	**15 (55.6)**	**9 (33.3)**	**0**	**7 (50.0)**	**1 (14.3)**	**1 (25.0)**	**8 (38.1)**	**3 (75.0)**	**12 (60.0)**
関連のあるすべての有害事象	6 (11.8)	0	2 (3.9)	4 (14.8)	2 (7.4)	0	2 (14.3)	1 (14.3)	0	2 (9.5)	1 (25.0)	2 (10.0)
すべての重篤な有害事象	0	0	4 (7.8)	0	1 (3.7)	0	1 (7.1)	0	0	0	0	1 (5.0)
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての重度の有害事象	3 (5.9)	0	12 (23.5)	3 (11.1)	3 (11.1)	0	1 (7.1)	1 (14.3)	0	0	0	3 (15.0)
関連のあるすべての重度の有害事象	1 (2.0)	0	0	1 (3.7)	0	0	1 (7.1)	1 (14.3)	0	0	0	0
有害事象による死亡	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による入院	0	0	2 (3.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
有害事象による試験中止	0	0	1 (2.0)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0

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。

備考：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。

出典：ISS 表 9.1.7

2.7.4.6.3 薬物–薬物相互作用

2.7.4.6.3.1 潜在的な相互作用

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，食品又は他の物質との相互作用は認められなかった。

イカチバントは非経口的に投与されるため，食品との相互作用は考えられない。イカチバントは主に M1 及び M2 の 2 種類の代謝物に代謝される。代謝経路は，ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）非依存性たん白分解酵素による可能性が高く，チトクローム P450（CYP450）の関与はない。

In vitro 試験により，イカチバントは主要な CYP アイソエンザイム（CYP 1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 及び 3A4）を阻害せず，CYP 1A2 及び 3A4 を誘導しないことが確認された。したがって，代謝経路でこれらの酵素が用いられる化合物との薬物動態学的薬物相互作用は考えられない。

In vitro 試験では，ヒト血漿たん白に対するイカチバントの結合率は 44%と示されている（JE049-0310）。したがって，結合部位の飽和及び併用薬の血漿中濃度増加による薬物相互作用の可能性は低い。イカチバント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。

1 件の薬物相互作用の自発報告は HAE 及び尿崩症を有する患者に関するものであり，本患者は尿崩症に対してデスモプレシン酢酸塩の治療を受けていた。本患者は HAE の急性発作に対して Firazyr®を自己投与し，その後 12 時間にわたり大量の排尿がみられた。HAE 発作が腹部に重度の疼痛，浮腫，膨満を誘発したと記載されており，これがデスモプレシンの吸収に影響を及ぼした可能性が考えられた。イカチバントとデスモプレシンとの直接的な薬物相互作用を示すエビデンスはなく，視床下部–下垂体系での薬力学的相互作用が理論的に考えられる唯一の可能性である。

2.7.4.6.3.2 併用薬

HAE の予防にはアンドロゲン及び抗線溶薬が広く用いられることから，これらの薬剤とイカチバントとの間に何らかの薬物相互作用が生じるか否かを検討するため，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，アンドロゲン使用の有無及び抗線溶薬使用の有無別に検討した。

第 III 相比較対照試験の二重盲検期で用いたすべての併用薬の一覧（ISS 表 6.1）を再検討し，関連するアンドロゲンと抗線溶薬を特定した。

アンドロゲン使用の有無別による有害事象の要約

アンドロゲンとして，テストステロン，ダナゾール，stanozolol，oxandrolone 又はメチルテストステロンを特定した。第 III 相安全性解析集団においてアンドロゲンを使用した被験者の数は，

イカチバント群で 113 例中 53 例（46.9%），トラネキサム酸群で 38 例中 21 例（55.3%），プラセボ群で 75 例中 45 例（60.0%）であった。

アンドロゲン使用の有無別の急性期有害事象

表 2.7.4-56 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団で認められた急性期有害事象の発現率にアンドロゲン使用の有無別の特定の傾向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すべての急性期有害事象を，アンドロゲン使用の有無別に ISS 表 17.1.8 に示す。第 III 相安全性解析集団では，急性期有害事象の種類にアンドロゲン使用の有無別の特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-56　　急性期有害事象のアンドロゲン使用の有無別の要約－第 III 相安全性解析集団

	アンドロゲン使用			アンドロゲン非使用		
パラメータ	イカチバント 30 mg N=53 n (%)	トラネキサム酸 N=21 n (%)	プラセボ N=45 n (%)	イカチバント 30 mg N=60 n (%)	トラネキサム酸 N=17 n (%)	プラセボ N=30 n (%)
すべての有害事象	**13 (24.5)**	**5 (23.8)**	**15 (33.3)**	**18 (30.0)**	**5 (29.4)**	**16 (53.3)**
関連のあるすべての有害事象	4 (7.5)	1 (4.8)	3 (6.7)	7 (11.7)	2 (11.8)	0
すべての重篤な有害事象	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (3.3)
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
すべての重度の有害事象	1 (1.9)	1 (4.8)	6 (13.3)	2 (3.3)	2 (11.8)	7 (23.3)
関連のあるすべての重度の有害事象	0	0	0	1 (1.7)	1 (5.9)	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0
有害事象による入院	0	0	1 (2.2)	0	0	0
有害事象による試験中止	0	0	0	0	0	0

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。

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。

出典：ISS 表 16.1.8

アンドロゲン使用の有無別の観察期有害事象

表 2.7.4-57 に示すとおり，第 III 相安全性解析で認められた観察期有害事象の発現率にアンドロゲン使用の有無別の特定の傾向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すべての観察期有害事象を，アンドロゲン使用の有無別に ISS 表 10.1.8 に示す。第 III 相安全性解析集団では，観察期有害事象の種類にアンドロゲン使用の有無別の特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-57　　観察期有害事象のアンドロゲン使用の有無別の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	抗線溶薬使用			抗線溶薬非使用		
	イカチバント 30 mg N=53 n (%)	トラネキサム酸 N=21 n (%)	プラセボ N=45 n (%)	イカチバント 30 mg N=60 n (%)	トラネキサム酸 N=17 n (%)	プラセボ N=30 n (%)
すべての有害事象	**22 (41.5)**	**7 (33.3)**	**26 (57.8)**	**26 (43.3)**	**6 (35.3)**	**16 (53.3)**
関連のあるすべての有害事象	4 (7.5)	2 (9.5)	4 (8.9)	10 (16.7)	2 (11.8)	0
すべての重篤な有害事象	1 (1.9)	0	4 (8.9)	0	1 (5.9)	1 (3.3)
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
すべての重度の有害事象	1 (1.9)	1 (4.8)	8 (17.8)	6 (10.0)	3 (17.6)	7 (23.3)
関連のあるすべての重度の有害事象	0	0	0	3 (5.0)	1 (5.9)	0
有害事象による死亡	0	0	1 (2.4)	0	0	0
有害事象による入院	0	0	3 (6.7)	0	0	0
有害事象による試験中止	0	0	1 (2.4)	0	1 (5.9)	0

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。
備考：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。
出典：ISS 表 9.1.8

抗線溶薬使用の有無別の有害事象の要約

抗線溶薬として，イプシロンアミノカプロン酸及びトラネキサム酸を特定した。第 III 相安全性解析集団において抗線溶薬を使用した被験者の数は，イカチバント群で 113 例中 12 例（10.6%），トラネキサム酸群で 38 例中 5 例（13.2%），プラセボ群で 75 例中 7 例（9.3%）であった。

抗線溶薬使用の有無別の急性期有害事象

表 2.7.4-58 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団で認められた急性期有害事象の発現率に抗線溶薬使用の有無別の特定の傾向は認められなかった。しかし，抗線溶薬を使用した被験者の数は極めて少ないため，確かな結論を導くことは困難であった。

第 III 相安全性解析集団で認められたすべての急性期有害事象を，抗線溶薬使用の有無別に ISS 表 17.1.9 に示す。第 III 相安全性解析集団では，急性期有害事象の種類に抗線溶薬使用の有無別の特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-58　　急性期有害事象の抗線溶薬使用の有無別の要約－第 III 相安全性解析集団

	抗線溶薬使用			抗線溶薬非使用		
パラメータ	イカチバント 30 mg N=12 n (%)	トラネキサム酸 N=5 n (%)	プラセボ N=7 n (%)	イカチバント 30 mg N=101 n (%)	トラネキサム酸 N=33 n (%)	プラセボ N=68 n (%)
すべての有害事象	**4 (33.3)**	**0**	**4 (57.1)**	**27 (26.7)**	**10 (30.3)**	**27 (39.7)**
関連のあるすべての有害事象	1 (8.3)	0	0	10 (9.9)	3 (9.1)	3 (4.4)
すべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	2 (2.9)
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
すべての重度の有害事象	0	0	1 (14.3)	3 (3.0)	3 (9.1)	12 (17.6)
関連のあるすべての重度の有害事象	0	0	0	1 (1.0)	1 (3.0)	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0
有害事象による入院	0	0	0	0	0	1 (1.5)
有害事象による試験中止	0	0	0	0	0	0

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。
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。
出典：ISS 表 16.1.9

抗線溶薬使用の有無別の観察期有害事象

表 2.7.4-59 に示すとおり，第 III 相安全性解析集団で認められた観察期有害事象の発現率に抗線溶薬使用の有無別の特定の傾向は認められなかった。しかし，抗線溶薬を使用した被験者の数は極めて少ないため，確かな結論を導くことは困難であった。

第 III 相安全性解析集団で認められたすべての観察期有害事象を，抗線溶薬使用の有無別に ISS 表 10.1.9 に示す。第 III 相安全性解析集団では，観察期有害事象の種類に抗線溶薬使用の有無別の特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-59 観察期有害事象の抗線溶薬使用の有無別の要約－第 III 相安全性解析集団

パラメータ	抗線溶薬使用			抗線溶薬非使用		
	イカチバント 30 mg N=12 n (%)	トラネキサム酸 N=5 n (%)	プラセボ N=7 n (%)	イカチバント 30 mg N=101 n (%)	トラネキサム酸 N=33 n (%)	プラセボ N=68 n (%)
すべての有害事象	**7 (58.3)**	**1 (20.0)**	**5 (71.4)**	**41 (40.6)**	**12 (36.4)**	**37 (54.4)**
関連のあるすべての有害事象	2 (16.7)	1 (20.0)	1 (14.3)	12 (11.9)	3 (9.1)	3 (4.4)
すべての重篤な有害事象	0	0	0	1 (1.0)	1 (3.0)	5 (7.4)
関連のあるすべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
すべての重度の有害事象	1 (8.3)	0	1 (14.3)	6 (5.9)	4 (12.1)	14 (20.6)
関連のあるすべての重度の有害事象	0	0	0	3 (3.0)	1 (3.0)	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	1 (1.5)
有害事象による入院	0	0	0	0	0	3 (4.4)
有害事象による試験中止	0	0	0	0	1 (3.0)	1 (1.5)

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，イカチバント群と備考：プラセボ群の両方で計数された。

備考：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。

出典：ISS 表 9.1.9

2.7.4.6.4 妊娠中及び授乳中の使用

妊娠中及び授乳中のイカチバントの安全性をファーマコビジランス報告で評価した。妊娠中及び授乳中のイカチバントへの曝露に関する正式な臨床試験は実施されていない。生殖ホルモン及びその他の生殖パラメータに対するイカチバントの影響を把握するため，妊娠動物及び妊娠していない健康志願者を対象として試験が実施されている。

動物試験ではイカチバントの催奇形性は認められなかったが，妊娠初期に子宮の不安定な状態が認められており，妊娠後期にも子宮収縮抑制作用が認められ，分娩遅延をもたらした。イカチバントは，ラット及びイヌで，性成熟を可逆的に遅延させることが認められたが，雄のマウス及びラットの妊孕性に対する影響はなかった。HGT-FIR-062 試験では，39 例の健康男女被験者に対し，イカチバント 30 mg を 6 時間以上の間隔で 1 日 3 回，3 日間投与（合計 9 回/週）し，生殖ホルモン及び妊孕性パラメータに対するイカチバントの影響を検討した。その結果，生殖ホルモン及び妊孕性パラメータの基礎値及び GnRH 刺激後の値に臨床的に重大な変化は認められなかった（2.7.4.5.1.1 項）。

この集団におけるイカチバントへの曝露に関する医学的に確認された臨床試験報告が 8 件ある。

被験者番号 2102-[redacted]：[redacted]歳女性。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に妊娠反応陽性となり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験実施医療機関が陽性結果を確認した。本被験者は，JE049-2102 試験の二重盲検期にトラネキサム酸群に無作為に割付けられ，イカチバントを[redacted]年[redacted]月[redacted]日と[redacted]年[redacted]月[redacted]日に投与された。治験薬投与時，被験者は妊娠 3 週であったと報告された。妊娠発覚後，治験実施計画書に従って，被験者は試験を中止し，その後は治験薬の投与を受けていない。社会的な理由により，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に妊娠中絶手術を受けた。妊娠中絶と治験薬投与との関連性はなかった。被験者は，外来で妊娠中絶手術を受け，同日回復したとみなされた。

被験者番号 2102-[redacted]：[redacted]歳女性。JE049-2102 試験の二重盲検期にトラネキサム酸群に無作為に割付けられた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者はトラネキサム酸カプセル 1 回 2 カプセルの 1 日 3 回投与を受けた。被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に妊娠反応陽性となり，治験担当医師により[redacted]年[redacted]月[redacted]日に妊娠が報告された。被験者は直ちに試験を中止した。出産まで妊娠の追跡調査が行われる予定であったが，追加データは得られていない。

被験者番号 2102-[redacted]：[redacted]歳女性。JE049-2102 試験の二重盲検期にイカチバント群に無作為に割付けられた。被験者は[redacted]年[redacted]月 19 日にイカチバント 30 mg の初回皮下投与を受けた。その後，試験期間中にイカチバントの投与は受けていなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日，治験担当医師により被験者が妊娠していることが報告された。最終月経開始日は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日で，妊娠の最初の徴候が報告されたのは，[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。治験担当医師による妊娠報告時には，妊娠 35 週であり，妊娠経過に問題はなかった。被験者は試験を中止した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者は正常児を出産した。

被験者番号 2102-[redacted]：[redacted]歳女性。被験者は JE049-2102 試験の二重盲検期にトラネキサム酸群に無作為に割付けられた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者はトラネキサム酸 1 回 2 カプセルの 1 日 3 回投与を受けた。治験の非盲検期である[redacted]年[redacted]月[redacted]日にイカチバント 30 mg の皮下投与を 2 回，[redacted]年[redacted]月[redacted]日にイカチバント 30 mg の投与を 1 回受け，更に[redacted]年[redacted]月[redacted]日にイカチバント 30 mg の投与を受けた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者は顔面の HAE 発作のため医療機関を再受診した。治験実施計画書で規定した妊娠検査を実施したところ，陽性反応を認めた。最終月経開始日は[redacted]年[redacted]月[redacted]日で，出産予定日は[redacted]年[redacted]月であった。被験者は直ちに試験を中止した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者は予定帝王切開により正常児を出産した。被験者及び児に問題はないと報告された。

被験者番号 2102-[redacted]：[redacted]歳女性。被験者は JE049-2102 試験の二重盲検期にイカチバント群に無作為に割付けられた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者はイカチバント 30 mg の初回皮下投与を受けた。その後，試験期間中にイカチバントの投与は受けていなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者が妊娠していることが報告された。妊娠に関する詳細情報は得られていない。

被験者番号 2103-[redacted]：[redacted]歳女性。被験者は JE049-2103 試験の二重盲検期にイカチバント群に無作為に割付けられた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者はイカチバント 30 mg の初回皮下投与を受けた。治験の非盲検期である　　6コ　　*　　に HAE 発作のためイカチバント 30 mg の皮下投与を受けた。　　2コ　　*　，被験者は顔面の重度血管浮腫を呈し，治験実施医療機関に来院

した。治験薬投与前，被験者は，月経が 15 日遅れていることを報告した。その後，尿妊娠検査を実施したところ陽性反応を認め，被験者は直ちに試験を中止した。被験者の最終月経開始日は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であり，治験薬の最終投与時には妊娠していなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者は帝王切開にて男児を出産した。被験者及び児に問題はないと報告された。

被験者番号 HGT054-[redacted]-[redacted]：[redacted]歳女性。被験者は HGT-FIR-054 試験に参加していた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日，皮膚の重度 HAE 発作のため被験者は入院した。臨床検査の結果，血中 β ヒト絨毛性ゴナドトロピンが 44 mIU/mL であった。被験者は，C1-INH の投与を 1 回（1000 単位）受け，翌日退院となった。退院の 3 週間後，胎児超音波検査により妊娠開始日が確認された。妊娠 6 週であり，最終月経開始日はイカチバントを投与した 3 回目の発作の 11 日前であった。被験者は妊娠検査で陽性結果が確認された日の 12 日及び 13 日前にイカチバントの投与を 2 回受けていた。

被験者番号 HGT-[redacted]-[redacted]：[redacted]歳女性。HGT-FIR-061 試験に参加しており，最終月経開始日は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。受胎日は[redacted]年[redacted]月[redacted]日と推測された。被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日にイカチバント 30 mg の投与を受けた。被験者は妊娠 8 週時に妊娠中絶手術を受けた。

臨床試験から，イカチバントに曝露していない妊娠例も 3 例報告された。被験者番号 JER-[redacted]は，HGT-FIR-061 試験にも参加した被験者に関するものである。被験者は，初回治療としてモキシフロキサシンの投与を受け，プラセボによる 2 回目の投与を受けた後に妊娠した。被験者番号 JER-[redacted]は，HGT-FIR-062 試験のスクリーニング期に妊娠した被験者に関するものである。被験者番号 JP[redacted]は，SHP-FIR-301 試験のスクリーニング期に妊娠した被験者に関するものである。いずれの被験者も試験を中止した。

Firazyr®患者登録（イカチバントアウトカム調査［IOS］，2.7.4.9.5.1 項に記載）には，登録患者の妊娠状況を追跡する機能がある。治験実施計画書に従い，医師は女性患者又は男性患者のパートナーの妊娠について，いずれも報告しなければならない。治験依頼者は，最終的な結果が得られるまで，すべての妊娠をモニタリングし，追跡する。IOS に参加した 31 歳の被験者 1 例で妊娠が報告された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日にイカチバント投与を中止し，20 * に最後の評価を終了した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日被験者は妊娠及び/又は出産に関連する合併症もなく正常児を出産した。

2.7.4.6.5 乱用

イカチバントには中毒性がないため，意図的な乱用は考えられない。非臨床試験では，脳組織へのイカチバントの分布は認められず，イカチバントの薬剤クラス及び薬理学的にも乱用の特徴は認められない。

乱用の症例は報告されていない。

2.7.4.6.6 過量投与

イカチバント皮下投与による過量投与のデータはない。皮下投与によるイカチバントの過量投与に関する症例も報告されていない。

2.7.4.6.7 離脱症状及び反跳現象

イカチバントは間欠的又は単回で投与するため離脱作用が生じる可能性は極めて少ない。非臨床試験では，脳組織へのイカチバントの分布は認められず，イカチバントの薬剤クラス及び薬理学的にも離脱症状の特徴は認められない。

2.7.4.6.8 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。

2.7.4.6.9 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（皮下）の安全性，有効性は JE049-3101 試験で検討した。

JE049-3101 試験は多施設共同非盲検第 IIIb 相臨床試験であった。試験の主要目的は，HAE の急性発作に対し，イカチバントを皮下に自己投与したときの臨床的安全性を検討することであった。副次目的は，HAE 発作に対し，イカチバントを皮下に自己投与したときの局所忍容性，利便性，及び臨床的有効性を判定することであった。

本試験は，「通常の生活環境」の中で自己投与を行うようにデザインされた。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。I 型又は II 型の HAE の確定診断を受けている被験者を適格被験者とした。適格被験者には，過去に臨床試験で HAE に対してイカチバントの投与を受けたことがある被験者，市販製品である Firazyr®をこれまでに使用したことがある被験者，イカチバントの使用経験がない被験者を含めた。イカチバントの使用経験がない被験者は，はじめに医療従事者による投与を受けてから自己投与することとした。

用量反応関係の解析報告書（JE049-5108）及び過去の第 III 相比較対照臨床試験（JE049-2102，JE049-2103）で安全かつ有効とされた用量に基づき，30 mg の用量でイカチバントを皮下投与することとした。

HAE の急性発作に対して 3 mL（イカチバント 30 mg を含有）を単回皮下投与した。必要に応じて，発作 1 回につき 6 時間以上の投与間隔で最大 2 回まで追加投与を受けることができた。追加投与が必要となった場合は，治験実施医療機関で医療従事者が投与することとした。イカチバントの初回投与後 48 時間を超えて症状が悪化又は再発した場合は，その発作を新たな HAE 発作とみなし，本試験の範囲内での治療は行わなかった。

HAE の急性発作に対してイカチバントを自己投与した被験者 9 例の安全性の結果を下記に要約する（JE049-3101C）。

- 全体的な有害事象の発現率は低かった。イカチバントを自己投与した被験者では 97 例中 33 例（34.0%），イカチバントの使用経験がなく，医療従事者が投与した被験者では 22 例中 11 例（50.0%）に有害事象が発現した。
- イカチバントを自己投与した被験者では，有害事象のほとんどは軽度（11 例［11.2%］）又は中等度（15 例［15.5%］）であり，7 例（7.2%）に重度の有害事象が認められた。
- 有害事象の多くは治験薬と関連なしと判定されたが，イカチバントを自己投与した 7 例（7.2%）に治験薬と関連ありと判定された有害事象が認められた。
- 試験中の死亡例はなく，重篤な有害事象も発現しなかった。
- 有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。
- イカチバントに対する過敏症は認められなかった。
- 被験者全体で最も頻繁に発現した有害事象は HAE の悪化又は再発であり，自己投与した被験者で 22.7%（97 例中 22 例），医療従事者が投与した被験者では 27.3%（22 例中 6 例）に認められた。
  - イカチバントを自己投与した被験者で HAE の悪化又は再発を発現した被験者 22 例の重症度は，軽度 5 例（5.2%），中等度 12 例（12.4%），重度 5 例（5.2%）であった。入院による処置を必要とした被験者はいなかった。
- イカチバントを自己投与した被験者のうち 17 例（17.5%）が救済治療薬を使用し，自己投与期に HAE の悪化又は再発を認めた 22 例では，13 例（59.1%）が救済治療薬を使用した。使用頻度が高かった薬剤は，鎮痛薬（イブプロフェン，パラセタモール，sodium metamizole，ジクロフェナク）又は胃腸症状緩和薬（メトクロプラミド，buscopan plus，hyoscine）であった。その他の救済治療薬として，C1-INH が 6 例，イカチバントが 3 例で使用された。
- 全体として，ほとんどの被験者（91.8%）が自己投与期にイカチバントを単回投与した。97 例中 8 例（8.2%）が HAE 症状の遷延又は悪化に対してイカチバントの追加投与を必要とした（3 例がイカチバントを救済治療薬として使用，5 例が治験実施計画書に従ってイカチバントの追加投与のため治験実施医療機関を再受診）。

- イカチバントを自己投与した被験者のほとんどに（97 例中 94 例［96.9%］）一過性の注射部位反応が認められた。
  - 注射部位反応の多くは，重症度が最大でも軽度又は中等度であった（被験者による評価）。
  - 投与 6 時間から 8 時間後までには，注射部位反応はほとんど消失又は軽快したと評価された。
  - 何らかの特別な医学的処置を必要とした注射部位反応はなく，重篤な有害事象として報告されたものもなかった。
  - 自己投与による注射部位反応の発現率は，本試験及び第 III 相比較対照臨床試験で医療従事者が投与した場合と同程度であった。

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，新たな安全性上の問題は認められなかった。

安全性データは，イカチバントの自己投与を支持するものであった。

2.7.4.6.10 第 I / II 相安全性解析集団におけるイカチバントの静脈内及び皮下投与の安全性

第 I 相及び第 II 相臨床試験でイカチバントを静脈内又は皮下に投与した被験者を含む第 I / II 相安全性解析集団の併合解析を実施した。安全性データを投与経路別にまとめた。HGT-FIR-061 試験におけるモキシフロキサシンへの曝露に関するデータ，及び併合解析時に入手不可能であった HGT-FIR-062 試験のデータ（2.7.4.5.1.1 項）は解析から除外した。

最も頻繁に発現した有害事象

第 I / II 相安全性解析集団で，観察期間中に発現した有害事象は，静注イカチバント群で 108 例中 46 例（42.6%），静注プラセボ群で 59 例中 20 例（33.9%），皮下イカチバント群で 166 例中 85 例（51.2%），及び皮下プラセボ群で 91 例中 16 例（17.6%）であった（ISS 表 9.3）。このうち，重篤な有害事象が 2 例に認められた。1 例（0.9%）は静注イカチバント群の統合失調症，1 例（0.6%）は皮下イカチバント群の HAE 発作の悪化又は再発であった（ISS 表 12.3）。これらの重篤な有害事象はいずれもイカチバントとは関連なしとみなされた。

皮下イカチバント群で最も頻繁に発現した有害事象は注射部位反応に関連するものであった（紅斑，腫脹，疼痛，そう痒，温感など）。頭痛は，皮下プラセボ群を除くすべての投与群で 5%を超える被験者で発現した。皮下プラセボ群では被験者の 2.2%で発現した（ISS 表 10.3）。

イカチバント静脈内及び皮下投与の第 I 相及び第 II 相臨床試験で認められた安全性プロファイルは，第 III 相安全性解析集団で認められたプロファイルと類似していた。イカチバントの第 I 相及び第 II 相臨床試験で安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

2.7.4.6.11 日本人におけるイカチバントの安全性

SHP-FIR-101 試験は，12 例の日本人健康成人男女を対象として，イカチバントの安全性及び忍容性を評価した非盲検，単群，第 I 相臨床試験であった。日本人健康被験者にイカチバント 30 mg を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

- 2 例（16.7%）に 2 件の TEAE（肋軟骨炎，及び注射部位疼痛）が認められた。いずれもイカチバントと関連あるかもしれないと判定された。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。
- 12 例全例（100%）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（12 例，100%），腫脹（11 例，91.7%），及び温感（6 例，50.0%）であった。ほとんどの注射部位反応は投与後 8 時間以内に消失した。重症度はいずれも軽度又は中等度で，重度の事象はなかった。
- 死亡及び重篤な TEAE の発現はなく，TEAE による試験中止もなかった。
- 臨床検査値，バイタルサイン，身体検査及び心電図における変化に特定の傾向は認められず，臨床的に意味がある変化も認められなかった。

SHP-FIR-301 試験は，日本人 HAE 患者 8 例を対象にイカチバントの安全性を評価した非対照，非盲検，単群，第 III 相臨床試験であった。日本人 HAE 患者にイカチバント 30 mg を単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。本試験の安全性の結果は，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。

- 3 例（37.5%）に 3 件の TEAE が認められた。2 例（25%）は HAE の悪化又は再発，1 例（12.5%）は頭痛であった。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。
- 8 例中 7 例（87.5%）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（7 例，87.5%），腫脹（7 例，87.5%），及び温感（4 例，50.0%）であった。ほとんどの注射部位反応は，投与後 8 時間以内に消失した。重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，重度の紅斑を発現した 1 例（12.5%）は投与 2 時間後には症状が消失した。
- 死亡，重篤な TEAE の発現はなく，TEAE による試験中止もなかった。また，心機能の悪化を示唆する TEAE も認められなった。
- 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変化は認められなかった。
- 1 例が救済治療薬を使用した。しかし，この薬剤は，初回発作の 48 時間以降に発現した中等度の腹部の新規 HAE 発作に対して使用されたため，試験実施計画書に規定した救済治療薬に合致しなかった。
- 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。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）。

2.7.4.7 その他の適応症

HAE 以外の適応症（アレルギー性鼻炎，気管支喘息，症候性変形性膝関節症，術後疼痛，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬誘発性血管性浮腫）におけるイカチバントの安全性，忍容性，PK，PD 及び有効性を検討するために，イカチバントの各種剤形（鼻腔内，吸引，関節内，静脈内及び皮下投与）を用いて数件の第 I，II 及び III 相臨床試験がこれまでに実施されてきたが，現在，HAE 以外の適応症でイカチバントを使用する試験は実施されていない。本項では，イカチバントの静脈内投与又は皮下投与による，ACE 阻害薬誘発性血管性浮腫及び術後疼痛の 2 つの適応症におけるイカチバントの安全性及び忍容性を評価することにより，HAE の急性発作に対してイカチバントを使用することの妥当性を更に裏付けることに重点を置く。

2.7.4.7.1 アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬誘発性血管性浮腫

HGT-FIR-096 試験において，ACE 阻害薬誘発性血管性浮腫が認められた被験者を対象にイカチバントの安全性を検討した。

HGT-FIR-096 試験は，ACE 阻害薬誘発性血管性浮腫を有する成人患者を対象に，イカチバントの安全性及び有効性を評価した第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同臨床試験であった。本試験では，計 121 例がイカチバント群（61 例）又はプラセボ群（60 例）に無作為割付けされ，ITT 集団として評価された。3 例が治験薬の投与を受けなかったため，修正 ITT 集団及び安全性解析集団はともに 118 例（イカチバント群 60 例,プラセボ群 58 例）となった。本試験は米国，英国，イスラエル及びカナダの 59 の治験実施医療機関で実施された。

被験者の平均年齢は 61 歳，被験者の約半数が女性（51.2%），大部分が黒人又はアフリカ系アメリカ人（69.4%）であった。このうち，98.3%が高血圧，41.3%が糖尿病，34.7%が高脂血症を有し，12.4%が冠動脈疾患の既往歴を有した。

ACE 阻害薬誘発性血管性浮腫患者におけるイカチバントの忍容性はおおむね良好であった。安全性プロファイルも良好で，過去に HAE 患者で認められたプロファイルと類似しており，本疾患についてのこれまでの知見とも一致していた。新たな安全上の問題は認められなかった。最も高頻度に発現した TEAE（5%以上）は，イカチバント群では頭痛，血管性浮腫及び発声障害，プラセボ群では，頭痛，呼吸困難及び悪心であった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。死亡例はなく，TEAE による投与中止例もなかった。臨床検査値，バイタルサイン又は心電図について，臨床的に重大な変化は認められなかった。注射部位反応の発現率は，イカ

チバント群でプラセボ群に比べて高かった。イカチバント群で最も頻繁に発現した注射部位反応は紅斑であった。重度と判定された注射部位反応は認められなかった。

2.7.4.7.2 術後疼痛

JE049-9107 試験において，術後疼痛が認められた被験者におけるイカチバントの安全性を評価した。

JE049-9107 試験は，子宮摘出術後の術後疼痛を有する患者を対象に，イカチバントの有効性及び忍容性を検討した第 IIb 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。被験者は，子宮摘出術後回復中の患者から選択した。本試験では，腹式子宮摘出術単独施行又は腹式子宮摘出術に付属器切除術を併用した患者の術後急性期において，イカチバント 65 µg/kg をボーラス投与後，45 µg/kg を 3 時間 55 分かけて持続点滴静注したときの鎮痛効果を，プラセボと比較検討した。全試験期間を通して適切な鎮痛を行うために，治験薬（イカチバント又はプラセボ）投与に先立ち，全例でペチジン 25 mg を単回静脈内投与した上で，治験薬投与後には必要に応じて患者による自己管理鎮痛法（PCA）を実施した。鎮痛効果を，VAS による疼痛強度の測定，痛みの主観的評価と呼ばれる評価システムを用いた鎮痛効果の測定及びペチジン使用量に基づいて評価した。本試験では，計 53 例がイカチバント群（27 例）又はプラセボ群（26 例）に無作為割付けされた。本試験はドイツの 2 つの治験実施医療機関で実施された。

被験者の年齢の中央値は，プラセボ群で 49.5 歳，イカチバント群で 48 歳であった。

子宮摘出術後の術後疼痛を有する患者におけるイカチバントの忍容性は良好であった。TEAE プロファイルから，イカチバントの静脈内投与（0.24 mg/kg，4 時間点滴静注）は，子宮摘出術後の術後疼痛に対して安全で忍容性も良好であることが示された。TEAE の全般的な発現頻度はプラセボ群とイカチバント群で同程度であった。両群において最も高頻度に認められた TEAE は，悪心，嘔吐及び腹痛であった。4 例で重篤な TEAE が認められ，内訳はプラセボ群 2 例，イカチバント群 2 例であった。これらの重篤な TEAE のうち，治験薬と関連する可能性があると判定された事象はなく，いずれも手術の予期せぬ技術的又は診断関連の合併症であると判定された。TEAE による投与中止例はなかった。イカチバント群で，肝機能パラメータの軽度上昇が認められたが，臨床的な関連性はないと判断された。イカチバント群でペチジン使用量を減量すると，それに伴い疼痛強度が増加したが，その原因を解明することは出来なかった。従って本試験からは，イカチバントに鎮痛効果の可能性があると明確に結論付けることは出来なかった。

2.7.4.8 製造販売承認後データ

2.7.4.8.1 全世界での製造販売承認後使用経験

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。

2.7.4.9 製造販売承認後の安全性

2.7.4.9.1 症例報告の概括評価

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの製造販売承認後調査からの有害事象の要約を定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）に示す。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。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。また，医療従事者が投与した場合と医療従事者以外（例：患者又はその家族）が投与した場合とで同様の傾向が認められた。

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。

2.7.4.9.2 死亡例の概括評価

製造販売承認後調査では 18 例の死亡例が認められた。このうちイカチバント投与と因果関係のある死亡例はなかった。

イカチバントを投与した [redacted] 歳の患者における，肝損傷を示す肝酵素上昇を伴う敗血症性ショック及び多臓器不全による死亡が 1 例報告された（SPV1-[redacted]）。本患者においては，イカチバント投与前に多臓器不全が発現し，肝酵素が急激に上昇しており，また，過去にイカチバントによる肝毒性が報告されていないことから，イカチバントとはおそらく関連しないとみなされた。肝臓専門医による専門家レビューでは，肝損傷は薬剤の肝毒性によるものではなく，重篤な原疾患によるものと結論付けられた。

死亡に至った心筋梗塞が 2 例報告された（SPV1-[redacted]，ALL1-[redacted]）。SPV1-[redacted] は，心筋梗塞のため死亡した [redacted] 歳の男性患者に関するものである。本患者には重大な心血管リスク因子があり，イカチバントを投与する前に心筋梗塞を発現した。ALL1-[redacted] は，心筋梗塞により死亡したと考えられる [redacted] 歳男性に関するものであった。本患者には，冠動脈疾

患，高脂血症，高血圧の病歴，HAE に対するアンドロゲンの長期使用歴など，心筋梗塞の重大なリスク因子があった。

[redacted] 歳女性患者の死亡が 1 例報告された（ALL1-[redacted]）。本患者は，イカチバント投与開始から約 5 カ月後に心不全を呈した。心筋症（駆出率；15-20%）の原因はウイルス性の可能性があると記載されていたが，明らかではなかった。イカチバント投与開始から約 10 カ月後に血栓症が発現し，全身の健康状態が増悪して車椅子生活となった。この時点でイカチバントの投与を中止した。患者はイカチバントの投与中止から 3.5 カ月後に死亡した。死因は不明であるが，原疾患である心筋症と関連していると考えられた。

イカチバントを投与した [redacted] 歳の男性患者の死亡が 1 例報告された（US[redacted]）。死因に関する情報は得られていないが，報告では，死因は自然死とされていた。

イカチバントを投与した [redacted] 歳の男性患者の死亡が 1 例報告された（FR[redacted]）。本患者は，HAE とは関連のない重度かつ重篤な消化管疾患のために入院となり，その後，原因不明の死亡に至った。死因は不明であったが，死亡は消化管疾患と関連している可能性があると評価された。

イカチバントを投与した [redacted] 歳女性患者の死亡が 1 例報告された。死亡は HAE によるものと記載されていた（US[redacted]）。

イカチバントを投与した [redacted] 歳の女性患者の死亡が 1 例報告された（US[redacted]）。死因は脳血管発作と考えられた。本症例は，当該患者の娘による報告であった。

また，詳細不明の死亡について，記載が極めて不十分な報告が 10 例あり，これらの死亡は報告者によりイカチバントとの関連なしと判定された（ALL1-[redacted]，DE[redacted]，US[redacted]，US[redacted]，US[redacted]，ALL1-[redacted]，US[redacted]，US[redacted]，ALL1-[redacted]，ALL1-[redacted]）。後半の 5 例（ALL1-[redacted]，US[redacted]，US[redacted]，ALL1-[redacted]，ALL1-[redacted]）は消費者からの報告であった。

全体として，これらの症例からはイカチバントに関する新たな安全性の懸念事項及びリスク，並びに重要な安全性の懸念事項は認められなかった。

2.7.4.9.3 その他の関連する製造販売承認後症例

製造販売承認後に心虚血イベントに関連する事象を発現した症例が 5 例あった。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに発現した狭域 MedDRA 標準検索式の心筋梗塞又は虚血性心疾患に該当する事象（致命的な心筋梗塞例を含む）をすべて累積的にレビューしたところ，イカチバントが心虚血をもたらすというエビデンスは得られなかった。ただし，理論的にはブラジキニンの拮抗により心保護作用が減弱する可能性はある。

2.7.4.9.2 項では，死亡に至った心筋梗塞の 2 例（SPV1-[redacted]，ALL1-[redacted]）について検討している。

更に 2 例の心筋梗塞（ALL1-[redacted]，US[redacted]）が報告された。ALL1-[redacted] は[redacted]歳の男性患者に関する報告であり，本患者は，腹部の急性 HAE 発作に対してイカチバントを 2 回投与しており，2 回目の投与から約 28 時間後に胸痛及び左腕の疼痛が発現し始めた。イカチバントの半減期が短いこと，及び本患者には重大な心血管リスク因子があったことなどから，この心筋梗塞はイカチバントとの関連なしと評価された。US[redacted] は，[redacted]歳男性における医学的には確認されていない心筋梗塞の報告である。本患者は呼吸困難を呈しており，評価時に，受診の 2 日から 3 日前に心筋梗塞が発現していたと伝えられた。この心筋梗塞は，患者が腹部浮腫の治療としてイカチバントの投与を受ける前に発現しており，受領した情報が十分でないことから，息切れが心不全によるものか又は原疾患である HAE（気道病変を含む）によるものかは明らかではない。

また，女性患者で発現した冠動脈攣縮が 1 例報告された（SPV1-[redacted]）が，記載が不十分であった。報告されたデータはイカチバントとの因果関係を評価するのに不十分であった。

2.7.4.9.4　妊娠

製造販売承認後調査では妊娠例が 28 例あった（重篤：8 例，非重篤：20 例）。妊娠中のイカチバントの使用について，安全性に関する懸念事項は特定されていない。

2 例の重篤症例報告は自然流産に関するものであった（US[redacted]，ALL1-[redacted]）。US[redacted] は，7 日前に超音波検査で胎児の心拍減弱が認められた患者における自然流産であった。イカチバントの投与は妊娠前に開始されていた。流産は妊娠初期に起きた。もう 1 例（ALL1-[redacted]）の患者の自然流産に関しては，記載が不十分な報告であった。イカチバントの投与開始が妊娠前なのか妊娠中なのかは明らかではなかった。また，流産が妊娠初期に起きたのか又は妊娠初期後に起きたのかも明らかではなかった。

1 例の重篤症例報告は，膵炎で入院した患者の妊娠中のイカチバントの投与に関するものであった（ALL1-[redacted]）。イカチバントの投与開始が妊娠前なのか妊娠中なのか明らかではなかった。妊娠結果は報告されていない。

1 例の重篤症例報告は，妊娠中の患者に対するイカチバントの投与に関するものであった（CA[redacted]）。妊娠のためイカチバントの投与を中止した。妊娠結果は報告されていない。

1 例の重篤症例報告は，妊娠中の患者に対するイカチバントの投与及び妊娠時出血に関するものであった（US[redacted]）。妊娠結果は報告されていない。

1 例の重篤症例報告は，妊娠中の患者に対するイカチバントの投与及び妊娠糖尿病に関するものであった（ALL1-[redacted]）。本患者は[redacted]年[redacted]月にイカチバントを単回投与した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に妊娠した。妊娠糖尿病を発症し，食事制限により治療した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，合併症を発症せずに妊娠満期（38 週と 3 日）で女児を出産した。

1 例の重篤症例報告は，妊娠中の患者に対するイカチバントの投与及び人工流産に関するものであった（FR[redacted]）。本患者は，望まない子供であったため妊娠中絶した。中絶時の胎児の状態は報告されなかった。

1 例の重篤症例報告は，栄養膜生検による POMT2 遺伝子変異の特定後の人工流産に関するものであった（FR[redacted]）。イカチバントの最終投与は [redacted] 年 [redacted] 月であった。月経期間の最終日は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。人工妊娠中絶の決定は [redacted] 年 [redacted] 月であった。中絶時の胎児の状態は死産であった。

妊娠中にイカチバントを投与した非重篤の 20 例のうち 6 例で正常な転帰が報告された。14 例では，多くの妊娠例が満期に達していなかったため，妊娠結果が報告されていなかった。妊娠結果に関する追加情報を求める予定である。

2.7.4.9.5 疫学研究

定期的なファーマコビジランス及び製造販売承認後調査によるデータ収集に加え，Firazyr®を投与された患者の登録を実施した。この任意の登録は，Firazyr®（イカチバント）使用患者全員を対象とした長期の国際共同多施設，プロスペクティブ観察試験である（Firazyr®患者登録：IOS）。IOS は，実際の臨床診療でのイカチバントの長期的安全性について理解を深めるために開始されたものである。治験用の Firazyr®の使用は対象としていないが，適用外使用された患者（小児及び青年における使用など）は対象とする場合もある。

2.7.4.9.5.1 Firazyr®患者登録

IOS 登録の目的は以下のとおりである。

- 以下の点を中心に，長期投与中の Firazyr®の安全性をモニタリングする。
  - 心虚血のような事象を呈しやすい患者における心虚血事象。
  - 低血圧，粘膜腫脹，気管支収縮及び疼痛増悪などの全身症状。
  - 思春期の青年における性成熟に対する影響。
- 喉頭浮腫及び過敏性反応を示す可能性のある患者を対象に，Firazyr®投与の経時的な安全性と投与に対する反応をモニタリングする。

同意文書を提出し，Firazyr®の皮下投与を 1 回以上受けた患者を適格患者とする。患者への対処及び治療はすべて患者の担当医師が決定する。登録は Firazyr®処方の必須条件ではなく，医師及び患者の判断に基づく。提出データはすべて任意によるものであるが，参加する医師にはベースラインデータ及び追跡データを報告することを推奨している。事前に規定する追跡評価項目はなく，医師には，6 カ月ごとに本登録の患者データを更新することを推奨している（本試験では，医師が妥当であると判断する限り患者を追跡するが，中止する場合はその理由を記録する）。

通常の定期的な診察及び通常の発作の治療で収集したデータのみを必要とする。登録時には以下の評価データを収集する。

- イニシャル，生年月日，性別，人種，固有の患者識別番号（登録時にシステムにより割り当てる）を含む人口統計学的データ
- HAE 発作に対する過去の治療を含む患者の特性
- HAE 又は他の診断の根拠となる文書
- HAE 発作に対する過去の治療，疾患，治療，妊娠及び手術など重要な病歴
- 本登録の登録日前までの背景データ及び病歴

登録時，及び登録後は 6 カ月ごとに身体検査結果，関連する調査，Firazyr®投与関連の詳細，併用薬及び有害事象を報告する。Firazyr®患者登録に参加している患者で発現した重篤な有害事象及び Firazyr®の投与と関連ありとみられる重篤又は非重篤の有害事象はすべて依頼者に報告する。また，妊娠は有害事象の定義を満たさないが，医師は，女性患者又は男性患者の女性パートナーの妊娠はすべて有害事象として報告する義務がある。Shire 社は，十分な結果が得られるまで，すべての妊娠をモニタリング及び追跡調査する。

コンピューターを使用したアプリケーションを用いて IOS データベースにデータを入力するため，患者の来院後直ちに医療機関/医師センターからデータの遠隔入力ができる。アプリケーションは，Secure Socket Layer（SSL）プロトコールによりインターネットを経由してデータサーバーに接続する。このシステムは，米国食品医薬品局（FDA）による米国連邦規則基準（CFR）21 条第 11 章及び EU データ保護条例 2002/58/EC を満たしている（2002 年 7 月 12 日）。

2.7.4.9.5.2 IOS データの要約

データ解析のカットオフ日である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で，IOS データベースには 953 例の患者のデータベースが含まれており，このうち 932 例が成人（女性：595 例，男性：337 例）で，21 例が 18 歳未満（3.5–17.9 歳）の小児（女児：13 例）であった。登録患者の性別は女性が 64.5%で，若年層から中年層の成人（18 歳以上 65 歳未満）がほとんどであった。

合計で，登録患者の 65.3%（例数：n=598）が I 型，4.1%（例数：n=38）が II 型，18.9%（例数：n=173）は C1-INH 正常の HAE に分類された。その他のカテゴリーとして，ACE 阻害薬誘発性血管性浮腫（例数：n=8），後天性血管性浮腫（例数：n=38）及び特発性血管浮腫（例数：n=58）があった。12 例は診断名不明，25 例は診断の記載がなかった。I 型及び II 型の HAE に分類された患者の HAE 診断時の年齢の中央値は 20.9 歳，初回症状発現から診断までの期間の中央値は 5.9 年であった。

平均すると，I 型及び II 型の HAE 患者で [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までにイカチバントの投与を必要とした急性発作が平均 7.2 回（範囲：1–104 回）認められた。

最も頻繁に報告された発作の種類は，腹部のみの急性発作（I 型及び II 型の HAE）であった。この種類の発作の発現頻度は皮膚のみの発作よりも 18.9%高かった（それぞれ 50.1%及び 31.2%）。単一部位に発現する発作は，2 箇所以上の部位に発現した発作よりもはるかに発現頻度が高かった。

I 型及び II 型の HAE 患者で発現した発作全体で，投与前の発作の重症度は，55.5%が重度又は極めて重度，35.2%が中等度，9.2%が軽度又は極めて軽度と分類された。12.1%の発作については重症度がデータベースになかった。腹部のみの発作の重症度は，皮膚のみの発作の重症度よりも高かった（重度又は極めて重度と分類された発作は，腹部のみの発作では 66.6%であったのに対し，皮膚のみの発作では 34.7%）。喉頭発作では，単独部位での発現又は他の部位との併発を問わず，最も重篤な HAE 症状が認められ，致命的な気道閉塞をもたらす可能性がある。喉頭発作の発現頻度（6.2%）は，腹部発作や皮膚発作よりもかなり低かったが，すべての喉頭発作の 62.1%は重度又は極めて重度と分類された。

重症度に関わりなく I 型及び II 型の HAE 患者で発現した発作全体で，ほとんどは患者による自己投与であった。また，91.3%が単回投与であった。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日時点で，9 例の死亡例が報告された。これらの死亡例はイカチバントとの関連なしとみなされた。

イカチバント投与後の重篤な有害事象が 119 例に 272 件報告された。イカチバントと関連ありとされた重篤な有害事象は 4 件あった。この 4 件の重篤な有害事象は，胃炎，逆流性食道炎，血管浮腫及び薬効欠如であった。これらの事象はすべて入院に至った。

イカチバント投与後の有害事象が 247 例に 810 件報告された。イカチバントと関連ありとされた有害事象は 49 例 146 件であった。なお，有害事象のうち 69 例の 237 件の事象はイカチバントの適応外使用であった。

要約すると，本データ解析の結果，新たな安全性の懸念は生じず，イカチバントのベネフィット-リスクプロファイルも良好であった。

2.7.4.9.6　文献の概要

HAE 治療薬である B2 受容体拮抗薬イカチバントについて引用している出版物を特定するため，文献検索を実施した。ヒトにおける使用に限定して検索した。ヒトにおける安全性への影響を判定するために検索結果を評価した。関連する報告が 27 件特定された。これらの報告を下記にまとめる。本項目では，Shire 社が治験依頼者となって実施した臨床試験でこれまで認められなかった結果のみを示す。

文献検索では，ヒトにおけるイカチバントの新たな安全性に関するリスクは特定されなかった。

- Auch-Schwelk, W, et al. 1992. Local potentiation of bradykinin-induced vasodilation by converting-enzyme inhibition in isolated coronary arteries. Journal of cardiovascular pharmacology, 20 Suppl 9, S62-7.

This article presents the results of a study investigating the interaction of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE) inhibitors and bradykinin in isolated bovine and human coronary arteries. Rings of coronary arteries with and without endothelium were mounted in organ chambers for measurement of isometric force. The effect of the ACE inhibitors lisinopril, enalapril, fosinopril, ramipril, and captopril on coronary arteries was determined using submaximal stimulation with bradykinin and various vasodilators. ACE inhibitors were found to potentiate endothelium-dependent relaxation to submaximal concentrations of bradykinin in bovine and human coronary arteries. This occurred regardless of elevated bradykinin concentrations in the blood and reduced angiotensin II generation.

- Bas, M, et al. 2010. Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. Annals of emergency medicine, 56, 278-82.

Since the pathophysiology of ACE inhibitor-induced angiodedema resembles HAE, it was hypothesized in this article that icatibant might be an effective therapy for ACE-inhibitor-induced angioedema. Eight patients who presented to the emergency room with ACE-inhibitor induced angioedema were treated with a single SC dose of 30 mg icatibant. Efficacy was measured by the time to first improvement to the time of complete symptom relief. All patients treated with icatibant developed local injection site reactions including erythema and itching. In all cases, these local reactions resolved spontaneously within 2 hours. No systemic or serious adverse events were reported either directly after the injection or during the 3 to 6 month follow-up period. The mean interval to first symptom improvement after icatibant administration was 50.6 minutes, and the mean time to complete relief of symptoms was 4.4 hours. The authors concluded that, despite the small sample size, short time to complete symptoms relief suggests that icatibant is a potential treatment for ACE-inhibitor-induced angioedema.

- Bright, P, et al. 2010. Successful treatment of acquired C1 inhibitor deficiency with icatibant. Clin Exp Dermatol, 35, 553-4.

This publication presents a case study of a 49-year old male patient with acquired C1 inhibitor deficiency or acquired angioedema who was successfully treated with icatibant. The patient underwent a minor surgical procedure requiring local anesthetic and received 1000 units of prophylactic C1 inhibitor. He developed facial swelling the following day and received additional treatment with the C1 inhibitor with no improvement in symptoms. Icatibant was administered with visible improvement observed within 2 hours. The patient experienced a reaction at the injection site including edema, erythema and a burning sensation. The symptoms were described by the patients as “not unbearable” and had completely resolved 2 hours later. This case highlights that icatibant may be successful in treating other bradykinin-mediated angioedemas.

- Cruden, N. L. & Newby, D. E. 2008. Therapeutic potential of icatibant (HOE-140, JE-049). Expert Opin Pharmacother, 9, 2383-90.

The authors of this article provide an expert opinion on the therapeutic potential of icatibant not only for HAE, but also therapeutic areas including drug-induced angioedema, airway disease, thermal injury, refractory ascites in patients with liver cirrhosis, and acute pancreatitis. The author summarizes the results of the FAST-1 and FAST-2 studies with the pooled results of both studies showing a reduction in time from onset to symptom relief. The most frequent adverse events were localized injection site reactions including erythema, swelling, itching and discomfort, all of which resolved spontaneously. The authors state that the most promising area for icatibant is treatment of HAE. The other indications are considered largely experimental and, with the exception of drug-induced angioedema, are, in the author's opinion, difficult to translate into the clinic.

- Gainer, J. V, et al. 1998. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. N Engl J Med, 339, 1285-92.

This article presents the results of the use of icatibant to determine the role bradykinin plays on the short-term effects of ACE inhibition on blood pressure and plasma renin activity in both normotensive and hypertensive subjects. The hemodynamic, renal and endocrine effects of captopril alone, captopril and icatibant, losartan, and placebo were studied in 20 subjects with normal blood pressure and 7 subjects with hypertension. Results showed that co-administration of icatibant significantly attenuated the hypotensive effect of captopril arterial pressure for all subjects as compared to captopril alone. The decrease in blood pressure with the combination treatment was similar to that observed after administration of losartan, an angiotensin II-receptor antagonist. Icatibant did not alter the renal hemodynamic response to captopril, but significantly altered the change in plasma renin activity in response to ACE inhibition. The magnitude of these effects was similar in both normotensive and hypertensive subjects, and both black and white subjects. These data confirm that bradykinin contributes to the short-term effects of ACE inhibition on blood pressure as well as the affects on the renin-angiotensin system.

- Hornig, B, et al. 1997. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. Circulation, 95, 1115-8.

The article presents the results of a study examining the effects of the ACE-inhibitor quinapril, icatibant, and their combination on resting tone and flow-dependent dilation (FDD) of the radial artery in healthy volunteers. High resolution ultrasound and Doppler were used to measure radial artery diameter and blood flow in 10 healthy volunteers. The effects of the drugs were determined at rest, during reactive hyperemia, and during sodium nitro-prusside, causing endothelium-independent dilation. Neither icatibant nor quinapril affected arterial diameter or blood flow at rest. However, icatibant reduced FDD by 33% and quinapril increased FDD over baseline by 46%. After co infusion of quinapril and icatibant, FDD was reduced to a similar extent as after infusion of icatibant alone. ACE inhibition enhances FDD in humans by

a bradykinin-dependent mechanism. The results of this study indicate that accumulation of endogenous bradykinin is involved in the vascular effects of ACE inhibitors in humans.

- Perez, D. V, et al. 2011. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: Two cases of successful treatment with a novel B2 Bradykinin antagonist. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 127, AB105.

This publication describes 2 patients with ACE-I-induced angioedema, each of whom had an acute angioedema attack with involvement of the lip and tongue, 1 with swallowing difficulty and the other with uvular angioedema and upper airway compromise. Each received a single SC dose of icatibant 30 mg with resolution of symptoms in 30 minutes and 2 hours, respectively.

- Schmidt, P. W, et al. 2010. Treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. J Am Acad Dermatol, 63, 913-4.

This article describes the experience of 1 patient with ACE-I-induced angioedema who was admitted to the emergency unit, with involvement of the neck (the tongue and larynx). Because the patient's angioedema was refractory to initial treatment with IV methylprednisolone, diphenhydramine, epinephrine, and infusion of C1-INH concentrate, he ultimately received a SC dose of icatibant 30 mg. Improvement of symptoms was seen within 10 to 15 minutes of injection.

- Krause, K, et al. 2009. Successful treatment of hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. J Dtsch Dermatol Ges, 8, 272-4

This article presents a case report of a 53-year old woman with a diagnosis of HAE type II. She had a history of recurrent HAE attacks involving the face, arms, and legs that occurred, on average, 4 times a month since childhood. She also suffered from severe abdominal cramps often associated with vomiting or diarrhea. She presented to the outpatient angioedema clinic with severe abdominal pain (pain score 9 out of a possible 10) and nausea which had been present for 3 hours. The pain was so intense that she was incapable of walking or speaking. Presuming that she was experiencing an HAE attack, the physician at the clinic administered 30 mg of icatibant SC with complete resolution of her symptoms within 30 minutes. She experienced a short-lived slight erythema of the injection site with no discomfort. The author also reports on 5 additional patients treated at the angioedema clinic for acute HAE attacks. All 5 patients were treated with icatibant 30 mg SC with significant improvement of symptoms ranging from within 30 minutes to 18 hours. All patients experienced local erythema or burning at the injection site, most of which were mild in severity. One patient initially reported local swelling and dizziness as severe, but considered them mild in severity 1 hour after injection.

- Reshef, A, et al. 2008. Hereditary angioedema: new hopes for an orphan disease. Isr Med Assoc J, 10, 850-5.

This review summarizes the authors clinical trial experience with a new line of medications developed for the treatment of acute exacerbations and prophylaxis of HAE: icatibant, a bradykinin receptor antagonist, ecallantide, a kallikrein inhibitor, and Berinert-P, human plasma derived C1 INH preparation, and Rhucin, a novel recombinant C1-INH produced in transgenic rabbits. In the 7 patients treated with icatibant in the FAST trial conducted at the author's study center, icatibant was found to be highly effective in treating acute HAE attacks. The mean time to first symptom improvement was 40.6 minutes for abdominal pain and 57.7 minutes for cutaneous attacks. Other than local pain, burning and erythema at the injection site, no significant adverse reactions were noted during the study.

- Maurer, M. & Church, M. K. 2012. Inflammatory skin responses induced by icatibant injection are mast cell mediated and attenuated by H(1)-antihistamines. Experimental dermatology, 21, 154-5.

The authors hypothesized that the icatibant injections induced wheal and flare response which was due to histamine release from activated skin mast cells and therefore would respond to anti histamine therapy. This was tested using double-blind, placebo controlled administration of cetirizine to 5 healthy volunteers followed by intradermal injection of histamine, icatibant and placebo. They demonstrated that pre-treatment with cetirizine reduced the magnitude of the wheal response to icatibant by 35% and the flare response by 41%. The transient pain experienced during icatibant administration was unchanged and therefore was considered unlikely to be mast cell mediated.

- Greve, J, et al. 2011. Successful long-term treatment with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant in a patient with hereditary angioedema. International journal of dermatology, 50, 1294-5.

This article describes the successful long-term treatment of 141 attacks in a single patient with HAE. During the entire observation period, efficacy of icatibant was maintained and not altered due to repeated administrations. No systemic or cardiovascular side affects were observed. Icatibant proved to be an effective and safe drug for the symptomatic treatment of acute HAE attacks. Its efficacy was not impaired by repeated administrations over a 3-year period in this patient.

- Boccon-Gibod, I. & Bouillet, L. 2012. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. Clinical and experimental immunology, 168, 303-7.

This report investigated safety and efficacy of self-administered icatibant in 15 HAE patients. Once trained, patients could either administer icatibant or request HCP-administration for subsequent attacks. From the results the authors were able to conclude that self-administered icatibant demonstrated rapid efficacy and only mild transient injection site reactions. Patients appreciated the prompt availability of treatment and the efficacy and safety of self-treatment. By avoiding the need for hospital/emergency room admissions, self-administration enhances patients' autonomy and safety, and has the potential to reduce the burden of disease.

- Antonen, J, et al. 2013. A severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. Scand J Infect Dis, 45, 494-6.

This article described a 37-year old Finnish male diagnosed with Puumala hantavirus infection. He experienced severe respiratory failure and kidney injury. Despite all possible supportive treatments his condition became extremely critical. The patient received a single dose of icatibant. During the next 24 hours his condition stabilized, followed by gradual improvement until hospital discharge. According to the authors there was a clear temporal relationship between the administration of icatibant and improvement of the patient's condition.

Vascular dysfunction manifested as impaired vascular tone and increased vascular permeability is a symptom of hantavirus infection. In this case report, icatibant inhibited bradykinin-induced vasodilatation, an important factor in Puumala hantavirus infection.

- Zanichelli, A, et al. 2012. Icatibant treatment for acquired C1-inhibitor deficiency: a real-world observational study. Allergy, 67, 1074-7.

This article describes the successful treatment with icatibant of 8 patients diagnosed with AAE, irrespective of the localisation of the edema. Seven patients required one dose of icatibant per attack. Complete symptom resolution was rapid. No serious adverse reactions were observed during this study.

- Sridhara, S. & Weiler, C. 2012. A case report of bradykinin receptor antagonist use in idiopathic non-histaminergic angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol, 109.

This article describes a case report of a 38-year old man with recurrent idiopathic angioedema attacks unresponsive to multiple conventional medications. Administration of 30 mg of icatibant SC resulted in gradual arrest of the swelling after 20 minutes and gradual reduction of the swelling to normalization within a few hours. Subsequently the patient self-administered icatibant for facial swelling deforming his face, tongue swelling, or laryngeal edema on 4 occasions over 4 months.

- Harris, C. & Stahl, M. 2012. Idiopathic nonhistaminergic angioedema treated with ecallantide and icatibant. Ann Allergy Asthma Immunol, 109.

This article describes a case report of a 32-year old female who presented to the emergency department with progressive facial, tongue and lip swelling. She was admitted and required intubation. Her swelling did not respond to steroids, H1/H2 blockers, epinephrine or fresh frozen plasma. Her swelling gradually resolved after a few days and no causative etiology could be found. Subsequent swelling episodes occurred every 6 to 7 days, requiring additional intubation twice. Prophylaxis with danazol was unsuccessful in preventing attacks and was poorly tolerated. Treatment of acute attacks of facial, tongue, and laryngeal swelling with ecallantide and icatibant prevented further intubations.

- Maurer, M, et al. 2013. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. PloS one, 8, e53773.

This article describes the results for the Icatibant Outcome Study from July 2009 through February 2012. The authors concluded that early blockade of the bradykinin B2 receptor with icatibant, particularly within

the first hour of attack onset, significantly reduced attack duration and time to attack resolution. The beneficial effect of early treatment was also observed when comparing self-administration and HCP-administration on attack duration when icatibant was administered within 1 hour of attack onset. There was no statistically significant difference in the time to resolution between self-and HCP-administered icatibant, however there was a statistically significant difference favoring self-administration in the duration of attacks. Patients with HAE can experience delays in receiving the correct treatment because HCPs are unfamiliar with HAE and its treatment. Attacks can impact patients work and social lives and can be life-threatening in the case of laryngeal edema. Self-administration facilitates early treatment, which shortened the duration of attacks and can reduce the need to seek help from HCPs for patients experiencing non-laryngeal attacks. Patients with laryngeal attack should seek medical attention following self-administration.

- Wiednig, M. 2013. Successful treatment of acute hereditary angioedema attacks with self-administered icatibant in patients with venous access problems. BMJ Case Rep, 2013.

This article describes two patients with HAE type I and poor venous access were successfully treated with self-administered subcutaneous icatibant. Patient satisfaction with icatibant was assessed approximately 1 week after treatment by a questionnaire. Both patients reported a high level of satisfaction with SC icatibant. Both patients experienced injection site reactions comprising reddening, burning and itching. All the injection site reactions were mild and transient and resolved within 4 h without further medical intervention. No other adverse events were reported.

- Caballero, T, et al. 2013. Current status of implementation of self-administration training in various regions of Europe, Canada and the USA in the management of hereditary angioedema. International archives of allergy and immunology, 161 Suppl 1, 10-6

This article presents the results from a 16 question survey about self-administration of HAE therapy administered in Europe, Canada and the USA. At the time of survey 3 therapies were indicated for self-administration: icatibant, Berinert and Cinryze. According to the results, switching to self-administration therapy is looked upon favorably from both the patient and clinician perspectives by virtue of the potential improvement in quality of life arising from optimization of therapy and early intervention, with the total length of an attack being decreased with early intervention.

- Fok, J, et al. 2013. The use of icatibant in angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema: Our experience in Australia. Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol, 68.

This article describes 7 patients with ACE inhibitor-associated angioedema who were successfully treated with one dose of icatibant. No adverse reactions due to icatibant were reported.

- Montoro De Francisco, A, et al. 2013. Angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol, 68.

This article describes a case series of 78 patients with with recurrent episodes of angioedema, all of them associated with ACEI/ARA II. The authors opined that ARA IIs should not be substituted for ACEI if a patient experienced angioedema, as angioedema often reappeared. Icatibant helped improve acute symptoms in 2 patients who had recurrent angioedema associated with ACEI/ARA II.

- Pinero-Saavedra, M, et al. 2013. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and idiopathic nonhistaminergic angioedema: Clinical and genetic characteristics in an Andalusian (south of Spain) population. Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol, 68, 657-8.

This article describes a case series of 13 women and 1 man (from seven families) with HAE unknown, 7 women (from 5 families) with HAE-FXII (mutation p.Thr328Lys) and 8 women with INH-AE. The authors concluded that there aren't clinically significant differences between the three groups of patients. INH-AE presents the same clinical characteristics and response to treatment as hereditary forms, which suggests that both forms have very similar pathophysiologic mechanism. Two patients with INH-AE had a good response to icatibant but did not benefit from C1 esterase inhibitors.

- Aberer, W, et al. 2014. Icatibant for laryngeal hereditary angioedema (HAE) attacks: patient/attack characteristics, reinjection rates and symptom outcomes across three open-label extension studies. Allergy 69, 489-90.

The authors discussed the use of icatibant for laryngeal edema (HAE) attacks. Laryngeal edema is a less common manifestation of HAE, but can have life-threatening or fatal consequences if not treated expeditiously. The authors summarized data on laryngeal attacks from large controlled trials, and follow-up open-label clinical trials in HAE, and concluded that most of the 110 laryngeal attacks (101/110 or 91.8%) were successfully treated with one icatibant injection, irrespective of patient/attack characteristics. Laryngeal symptoms were generally absent/mild by 4 h after treatment.

- Ansary, F. & Craig, T. 2014. Evaluating the use of icatibant injections (Firazyr®) with C1 esterase inhibitors (Cinryze® and Berinert®) during pregnancy of a type III hereditary angioedema patient. Ann Allergy Asthma Immunol, 113, A70.

The authors described the use of icatibant with C1 esterase inhibitors (Cinryze and Berinert) during pregnancy in a patient with Type III HAE. Although icatibant is not approved for type III HAE, it is known from post-marketing surveillance that some women intentionally or inadvertently use product during pregnancy, and hence this abstract was considered relevant to possible patient exposure to product. During the first two trimesters, icatibant was used multiple times a week. This patient delivered two live births resulted in normal fetuses without apparent teratogenic effects. One fetus was premature by 2 weeks and slightly below gestational weight; however, is physically normal and up to date on developmental skills. The authors concluded that it appeared that the use of icatibant early during pregnancy is safe; however, additional cases of accidental use during pregnancy are needed to confirm this conclusion.

- Bas, M, et al. 2015. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. N Engl J Med, 372, 418-25.

Angioedema occurs in 0.1-0.7% of patients treated with ACE-inhibitors (ACE-I), with potentially serious consequences requiring immediate attention. Icatibant has been used in an off-label fashion to treat ACE-induced angioedema, and there were a number of publications discussing this use. This article presents the results of a double-blind, double dummy randomized phase 2 study (n=27). The study compared the use of icatibant to standard therapy consisting of intravenous prednisolone (500 mg) plus clemastine (2 mg) for the treatment of ACE-I AE. Significantly more patients in the icatibant group than in the standard-therapy group had complete resolution of edema within 4 hours after treatment, and the median time to the onset of symptom relief (according to a composite investigator-assessed symptom score) was significantly shorter with icatibant than with standard therapy.

- Bova, M, et al. 2014. Treatment of ACE-inhibitor-related angioedema with icatibant: a case series. Allergy, 69, 492.

The authors published a case series of 13 patients with ACE-I AE attacks involving the face, lips, and/or upper airways treated in 5 emergency departments. Upon entry to the ER, all patients were treated with standard therapy based on corticosteroids, antihistamine drugs, and/or adrenaline. Due to lack of response, all patients were given one injection of icatibant. All patients experienced improvement in symptoms. Following icatibant administration, all patients experienced improvement of the symptoms. The median time from onset of clinical symptoms to injection of icatibant was 4 h (range 3-8). Symptom relief was objectivated at 30 min (range 15-90) after icatibant administration. A complete resolution of symptoms after icatibant administration was observed at 5 h (range 2-10). None of the patients received tracheal intubation or tracheotomy, and all patients were discharged within 24 h from admission. No relevant adverse events were reported. Before discharge all patients were instructed to discontinue ACE-I, and received a different antihypertensive drug. The authors concluded that this case series supports the effectiveness of icatibant in improving symptoms of ACE-I-related angioedema in patients refractory to standard treatment.

フィラジル皮下注用 30 mg シリンジ

2.7.5　参考文献

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

目次　……2
2.7.5.1　2.7.1 で使用した参考文献……3
2.7.5.2　2.7.2 で使用した参考文献……3
2.7.5.3　2.7.3 で使用した参考文献……3
2.7.5.4　2.7.4 で使用した参考文献……3

2.7.5.1 2.7.1 で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.2 2.7.2 で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.3 2.7.3 で使用した参考文献

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

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

[3] 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.

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

[5] 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.

2.7.5.4 2.7.4 で使用した参考文献

[1] Aberer, W., Lumry, W., Bas, M., Bouillet, L., Baptista, J. & Riedl, M. (2014). Icatibant for laryngeal hereditary angioedema (HAE) attacks: patient/attack characteristics, reinjection rates and symptom outcomes across three open-label extension studies. Allergy 69, 489-90.

[2] Ansary, F. & Craig, T. (2014). Evaluating the use of icatibant injections (Firazyr®) with C1 esterase inhibitors (Cinryze® and Berinert®) during pregnancy of a type III hereditary angioedema patient. Ann Allergy Asthma Immunol, 113, A70.

[3] Antonen, J., Leppanen, I., Tenhunen, J., Arvola, P., Makela, S., Vaheri, A. & Mustonen, J. (2013). A severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. Scand J Infect Dis, 45, 494-6.

[4] Auch-Schwelk, W., Bossaller, C., Claus, M., Graf, K., Grafe, M. & Fleck, E. (1992) . Local potentiation of bradykinin-induced vasodilation by converting-enzyme inhibition in isolated coronary arteries. Journal of cardiovascular pharmacology, 20 Suppl 9, S62-7.

[5] Bas, M., Greve, J., Stelter, K., Bier, H., Stark, T., Hoffmann, T. K. & Kojda, G. (2010). Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. Annals of emergency medicine, 56, 278-82.

[6] Bas, M., Greve, J., Stelter, K., Havel, M., Strassen, U., Rotter, N., Veit, J., Schossow, B., Hapfelmeier, A., Kehl, V., Kojda, G. & Hoffmann, T. K. (2015). A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. N Engl J Med, 372, 418-25.

[7] Boccon-Gibod, I. & Bouillet, L. (2012). Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. Clinical and experimental immunology, 168, 303-7.

[8] Bork, K., Siedlecki, K., Bosch, S., Schopf, R. E. & Kreuz, W. (2000). Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. Mayo Clin Proc, 75, 349-54.

[9] Bova, M., Guilarte, M., Sala Cunill, A., Borelli, P., Rizzelli, G. & Zanichelli, A. (2014). Treatment of ACE-inhibitor-related angioedema with icatibant: a case series. Allergy, 69, 492.

[10] Bright, P., Dempster, J. & Longhurst, H. (2010). Successful treatment of acquired C1 inhibitor deficiency with icatibant. Clin Exp Dermatol, 35, 553-4.

[11] Caballero, T., Sala-Cunill, A., Cancian, M., Craig, T. J., Neri, S., Keith, P. K., Boccon-Gibod, I., Bethune, C. & Bork, K. (2013). Current status of implementation of self-administration training in various regions of Europe, Canada and the USA in the management of hereditary angioedema. Int Arch Allergy Immunol, 161 Suppl 1, 10-6.

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

[13] 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.

[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] Cruden, N. L. & Newby, D. E. (2008). Therapeutic potential of icatibant (HOE-140, JE-049). Expert Opin Pharmacother, 9, 2383-90.

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

[17] 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.

[18] Fok, J., Katelaris, C. & Smith, W. (2013). The use of icatibant in angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema: Our experience in Australia. Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol, 68.

[19] Gainer, J. V., Morrow, J. D., Loveland, A., King, D. J. & Brown, N. J. (1998). Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. N Engl J Med, 339, 1285-92.

[20] Greve, J., Hoffmann, T. K., Schuler, P., Lang, S., Chaker, A. & Bas, M. (2011). Successful long-term treatment with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant in a patient with hereditary angioedema. International journal of dermatology, 50, 1294-5.

[21] Harris, C. & Stahl, M. (2012). Idiopathic nonhistaminergic angioedema treated with ecallantide and icatibant. Ann Allergy Asthma Immunol, 109.

[22] Hornig, B., Kohler, C. & Drexler, H. (1997). Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. Circulation, 95, 1115-8.

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

[24] Krause, K., Metz, M., Zuberbier, T., Maurer, M. & Magerl, M. (2009). Successful treatment of hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. J Dtsch Dermatol Ges, 8, 272-4.

[25] Maurer, M., Aberer, W., Bouillet, L., Caballero, T., Fabien, V., Kanny, G., Kaplan, A., Longhurst, H. & Zanichelli, A. (2013). Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. PloS one, 8, e53773.

[26] Maurer, M. & Church, M. K. (2012). Inflammatory skin responses induced by icatibant injection are mast cell mediated and attenuated by H(1)-antihistamines. Experimental dermatology, 21, 154-5.

[27] Montoro De Francisco, A., Garcia Luque, A., Burgos Pimental, A., De Vicente Jimenez, T., Tabakov, A., Garcia Navarro, D., Fonseca Avendano, J. & Puerro Vicente, M. (2013). Angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol, 68.

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

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

[30] Perez, D. V., Infante, S., Marco, G. & Zubeldia, J. M. (2011). Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: Two cases of successful treatment with a novel B2 Bradykinin antagonist. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 127, AB105.

[31] Pinero-Saavedra, M., Gonzalez-Quevedo Tejerina, T., Garcia-Lozano, R. & Saenz De San Pedro, B. (2013). Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and idiopathic nonhistaminergic angioedema: Clinical and genetic characteristics in an Andalusian (south of Spain) population. Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol, 68, 657-8.

[32] Reshef, A., Leibovich, I. & Goren, A. (2008). Hereditary angioedema: new hopes for an orphan disease. Isr Med Assoc J, 10, 850-5.

[33] 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.

[34] Schmidt, P. W., Hirschl, M. M. & Trautinger, F. (2010). Treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. J Am Acad Dermatol, 63, 913-4.

[35] Sridhara, S. & Weiler, C. (2012). A case report of bradykinin receptor antagonist use in idiopathic non-histaminergic angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol, 109.

[36] Wiednig, M. (2013). Successful treatment of acute hereditary angioedema attacks with self-administered icatibant in patients with venous access problems. BMJ Case Rep, 2013.

[37] Zanichelli, A., Bova, M., Coerezza, A., Petraroli, A., Triggiani, M. & Cicardi, M. (2012). Icatibant treatment for acquired C1-inhibitor deficiency: a real-world observational study. Allergy, 67, 1074-7.