フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

2.7.6　個々の試験のまとめ

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

目次　……2
略語及び用語の定義一覧……6
2.7.6.1　JE049-1102 試験（参考資料，5.3.1.1-1）…… 13
2.7.6.1.1　試験方法の概略 …… 13
2.7.6.1.2　試験スケジュール …… 15
2.7.6.1.3　被験者の内訳 …… 17
2.7.6.1.4　人口統計学的特性 …… 17
2.7.6.1.5　試験結果 …… 18
2.7.6.2　JE049-9101 試験（参考資料，5.3.3.1-1）…… 23
2.7.6.2.1　試験方法の概略 …… 23
2.7.6.2.2　試験スケジュール …… 25
2.7.6.2.3　被験者の内訳 …… 26
2.7.6.2.4　人口統計学的特性 …… 26
2.7.6.2.5　試験結果 …… 28
2.7.6.3　JE049-9103 試験（参考資料，5.3.3.1-2）…… 32
2.7.6.3.1　試験方法の概略 …… 32
2.7.6.3.2　試験スケジュール …… 34
2.7.6.3.3　被験者の内訳 …… 34
2.7.6.3.4　人口統計学的特性 …… 34
2.7.6.3.5　試験結果 …… 35
2.7.6.4　JE049-9106 試験（参考資料，5.3.3.1-3）…… 39
2.7.6.4.1　試験方法の概略 …… 39
2.7.6.4.2　試験スケジュール …… 40
2.7.6.4.3　被験者の内訳 …… 41
2.7.6.4.4　人口統計学的特性 …… 41
2.7.6.4.5　試験結果 …… 42
2.7.6.5　JE049-1001 試験（参考資料，5.3.3.1-4）…… 45
2.7.6.5.1　試験方法の概略 …… 45
2.7.6.5.2　試験スケジュール …… 48
2.7.6.5.3　被験者の内訳 …… 61
2.7.6.5.4　人口統計学的特性 …… 61
2.7.6.5.5　試験結果 …… 62

2.7.6.6　JE049-1101 試験（参考資料，5.3.3.1-5）…… 72
2.7.6.6.1　試験方法の概略 …… 72
2.7.6.6.2　試験スケジュール …… 74
2.7.6.6.3　被験者の内訳 …… 75
2.7.6.6.4　人口統計学的特性 …… 76
2.7.6.6.5　試験結果 …… 76
2.7.6.7　JE049-1103 試験（参考資料，5.3.3.3-1）…… 81
2.7.6.7.1　試験方法の概略 …… 81
2.7.6.7.2　試験スケジュール …… 83
2.7.6.7.3　被験者の内訳 …… 85
2.7.6.7.4　人口統計学的特性 …… 85
2.7.6.7.5　試験結果 …… 86
2.7.6.8　JE049-2001 試験（参考資料，5.3.3.3-2）…… 96
2.7.6.8.1　試験方法の概略 …… 96
2.7.6.8.2　試験スケジュール …… 100
2.7.6.8.3　被験者の内訳 …… 107
2.7.6.8.4　人口統計学的特性 …… 107
2.7.6.8.5　試験結果 …… 107
2.7.6.9　JE049-2002 試験（参考資料，5.3.3.3-3）…… 114
2.7.6.9.1　試験方法の概略 …… 114
2.7.6.9.2　試験スケジュール …… 117
2.7.6.9.3　被験者の内訳 …… 122
2.7.6.9.4　人口統計学的特性 …… 122
2.7.6.9.5　試験結果 …… 124
2.7.6.10 HGT-FIR-065 試験（参考資料，5.3.3.3-5）…… 138
2.7.6.10.1　試験方法の概略 …… 138
2.7.6.10.2　試験スケジュール …… 140
2.7.6.10.3　被験者の内訳 …… 141
2.7.6.10.4　人口統計学的特性 …… 141
2.7.6.10.5　試験結果 …… 143
2.7.6.11 SHP-FIR-101 試験（評価資料，5.3.3.3-6）…… 147
2.7.6.11.1　試験方法の概略 …… 147
2.7.6.11.2　試験スケジュール …… 150
2.7.6.11.3　被験者の内訳 …… 152
2.7.6.11.4　人口統計学的特性 …… 152

2.7.6.11.5　試験結果 ……153
2.7.6.12 HGT-FIR-061 試験（評価資料，5.3.5.1-1）……165
2.7.6.12.1　試験方法の概略 ……165
2.7.6.12.2　試験スケジュール ……171
2.7.6.12.3　被験者の内訳 ……174
2.7.6.12.4　人口統計学的特性 ……174
2.7.6.12.5　試験結果 ……175
2.7.6.13 HGT-FIR-062 試験（参考資料，5.3.5.1-2）……188
2.7.6.13.1　試験方法の概略 ……188
2.7.6.13.2　試験スケジュール ……191
2.7.6.13.3　被験者の内訳 ……194
2.7.6.13.4　人口統計学的特性 ……194
2.7.6.13.5　試験結果 ……195
2.7.6.14 JE049-2102 試験（評価資料，5.3.5.1-3）……200
2.7.6.14.1　試験方法の概略 ……200
2.7.6.14.2　試験スケジュール ……207
2.7.6.14.3　被験者の内訳 ……214
2.7.6.14.4　人口統計学的特性 ……215
2.7.6.14.5　試験結果 ……218
2.7.6.15 JE049-2103 試験（評価資料，5.3.5.1-4）……240
2.7.6.15.1　試験方法の概略 ……240
2.7.6.15.2　試験スケジュール ……246
2.7.6.15.3　被験者の内訳 ……253
2.7.6.15.4　人口統計学的特性 ……254
2.7.6.15.5　試験結果 ……257
2.7.6.16 HGT-FIR-054 試験（評価資料，5.3.5.1-5）……274
2.7.6.16.1　試験方法の概略 ……274
2.7.6.16.2　試験スケジュール ……279
2.7.6.16.3　被験者の内訳 ……284
2.7.6.16.4　人口統計学的特性 ……291
2.7.6.16.5　試験結果 ……297
2.7.6.17 JE049-2101 試験（参考資料，5.3.5.2-1）……334
2.7.6.17.1　試験方法の概略 ……334
2.7.6.17.2　試験スケジュール ……337
2.7.6.17.3　被験者の内訳 ……342

2.7.6.17.4　人口統計学的特性 ……342
2.7.6.17.5　試験結果 ……343
2.7.6.18 JE049-3101 試験（評価資料，5.3.5.2-2）……353
2.7.6.18.1　試験方法の概略 ……353
2.7.6.18.2　試験スケジュール ……357
2.7.6.18.3　被験者の内訳 ……362
2.7.6.18.4　人口統計学的特性 ……364
2.7.6.18.5　試験結果 ……366
2.7.6.19 HGT-FIR-086 試験（参考資料，5.3.5.2-3）……373
2.7.6.19.1　試験方法の概略 ……373
2.7.6.19.2　試験スケジュール ……377
2.7.6.19.3　被験者の内訳 ……387
2.7.6.19.4　人口統計学的特性 ……388
2.7.6.19.5　試験結果 ……390
2.7.6.20 SHP-FIR-301 試験（評価資料，5.3.5.2-4）……401
2.7.6.20.1　試験方法の概略 ……401
2.7.6.20.2　試験スケジュール ……406
2.7.6.20.3　被験者の内訳 ……411
2.7.6.20.4　人口統計学的特性 ……411
2.7.6.20.5　試験結果 ……413

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
AE	有害事象
Ae_{0-24}	0 から 24 時間までの尿中総排泄量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	分散分析
ANCOVA	共分散分析
aPTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-4}	（0 時間から）4 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-6}	（0 時間から）6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-8}	（0 時間から）8 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
$AUC_{0-\infty}$	（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-last}	（0 時間から）最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	体格指数
BP	血圧
BUN	尿素窒素
C1	補体 1
C1-INH	C1 エステラーゼインヒビター
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
CRF	症例報告書
CRP	C 反応性タンパク
CSR	治験総括報告書
C_{ss}	定常状態血漿中濃度
CV	変動係数
DDP-IV	ジペプチジルペプチターゼ-IV
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
DSMB	データ安全性モニタリング委員会
EC_{50}	50%効果濃度

用語	定義
EC_{85}	85%効果濃度
ECG	心電図
ELISA	酵素免疫測定法
E_{max}	最大効果
ET 1	エンドセリン 1
FDA	米国食品医薬品局
FLACC	Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability（小児を対象とした痛みの評価尺度）
FPS-R	Faces Pain Scale-Revised（小児を対象とした痛みの評価尺度）
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
HBs (Ag)	B 型肝炎ウイルス表面（抗原）
Hct	ヘマトクリット値
HCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCP	医療従事者
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HR	心拍数
HRS	肝腎症候群
ICU	集中治療室
INN	国際一般名称
IRB	治験審査委員会
ITT	intent-to-treat（治療を意図した割付けに基づいた解析）
IV	静脈内投与
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
LH	黄体形成ホルモン
L_z	終末相における半減期速度定数
MBP	平均血圧
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MELD	慢性肝障害予後予測因子
MRT	平均滞留時間
$MRT_{0-\infty}$	（0 時間から）無限大時間までの平均滞留時間
MTD	最大耐量
NYHA	New York Heart Association
OPC	One point cut

用語	定義
PAH	パラアミノ馬尿酸
PK	薬物動態
PD	薬力学
PP	per protocol（治験実施計画書に適合した解析）
PR	心房脱分極開始から心室脱分極開始までの時間
PRA	血漿レニン活性
PT	プロトロンビン時間
PT	基本語
PTT	部分トロンボプラスチン時間
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
QTcM	モデルで補正した QT
SAE	重篤な有害事象
SAS	統計解析システム
SC	皮下投与
SBP	突発性細菌性腹膜炎
SD	標準偏差
SE	標準誤差
SHBG	性ホルモン結合グロブリン
SOC	器官別大分類
SS	症状スコア
$t_{1/2}$	消失半減期
$t_{1/2\alpha}$	α 相の消失半減期（分布）
$t_{1/2\beta}$	β 相の消失半減期（終末）
$t_{1/2}\lambda_z$	終末相における消失半減期
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TACSR	ほぼ完全な症状消失までの時間
TEAE	治療下で発現した有害事象
TIPS	経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術
TISI	最初の症状改善までの時間
TOSR	症状緩和までの時間
TOSR-P	主要な 1 症状の症状緩和までの時間
T_{ss}	定常状態血漿中濃度到達時間
TSQM	医薬品治療満足度質問票
VAS	ビジュアルアナログスケール

用語	定義
VAS-3	3 症状の複合 VAS スコア
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
γGTP	γ グルタミルトランスフェラーゼ
λ_z	消失速度定数

本項では，本申請において評価資料又は参考資料とした臨床試験の概要を記載した。記載した臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に示す。

表 2.7.6-1：　　臨床試験一覧

項番号	報告書番号	開発の相	試験の課題	資料区分	添付資料番号
2.7.6.1	JE049-1102	I	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［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	5.3.1.1-1
2.7.6.2	JE049-9101	I	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［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	5.3.3.1-1
2.7.6.3	JE049-9103	I	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［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	5.3.3.1-2
2.7.6.4	JE049-9106	I	静脈内ローディング投与及び 4 時間点滴静注により HOE140（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［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	5.3.3.1-3
2.7.6.5	JE049 -1001A	I	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（薬力学，安全性）［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	5.3.3.1-4
	JE049-1001B	I	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（薬物動態）［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	
2.7.6.6	JE049-1101	I	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［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	5.3.3.1-5
2.7.6.7	JE049-1103	I	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［[redacted]年[redacted]月[redacted]日］	参考	5.3.3.3.-1
	JE049-1103A	I	QT/QTc 間隔の中心傾向の解析［追加報告書 No.1；[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	
	JE049-1103B	I	健康被験者におけるイカチバントの免疫原性の評価［追加報告書 No.2；[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	

項番号	報告書番号	開発の相	試験の課題	資料区分	添付資料番号
2.7.6.8	JE049-2001A	IIa	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（薬力学，安全性）［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	5.3.3.3-2
	JE049-2001B	IIa	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（薬物動態）［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	
2.7.6.9	JE049-2002	IIa	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［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	5.3.3.3-3
	JE049-2002A	IIa	肝障害の程度（Child-Pugh 分類クラス B 及び C）による安全性の解析及びイカチバントの血漿中薬物動態の解析［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	
2.7.6.10	HGT-FIR-065	I	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［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	5.3.3.3-5
2.7.6.11	SHP-FIR-101	I	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［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	評価	5.3.3.3-6
2.7.6.12	HGT-FIR-061	I	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［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	評価	5.3.5.1-1
2.7.6.13	HGT-FIR-062	I	男性及び閉経前女性の健康な成人被験者を対象とした血清生殖ホルモン値及び精液に対するイカチバントの影響を評価する二重盲検，無作為化，プラセボ対照，単一施設試験［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	5.3.5.1-2
2.7.6.14	JE049-2102D	III	遺伝性血管性浮腫の治療に対するイカチバント皮下投与とトラネキサム酸経口投与を比較する無作為化，二重盲検，比較対照，並行群間，多施設共同試験［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	評価	5.3.5.1-3
2.7.6.15	JE049-2103D	III	遺伝性血管性浮腫の治療に対するイカチバント皮下投与の無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	評価	5.3.5.1-4

項番号	報告書番号	開発の相	試験の課題	資料区分	添付資料番号
2.7.6.16	HGT-FIR-054	III	遺伝性血管性浮腫の急性発作を発現した患者を対象とするイカチバント皮下投与の無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 多施設共同試験［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	評価	5.3.5.1-5
2.7.6.17	JE049-2101	IIa	遺伝性血管性浮腫被験者を対象とし, 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［[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書］	参考	5.3.5.2-1
2.7.6.18	JE049-3101C	IIIb	遺伝性血管性浮腫の急性発作治療におけるイカチバント自己皮下投与の安全性, 局所忍容性, 利便性, 及び有効性を評価する非盲検多施設共同試験（[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書）	評価	5.3.5.2-2
2.7.6.19	HGT-FIR-086	III	小児及び青年の遺伝性血管性浮腫被験者を対象とし, イカチバントを単回皮下投与したときの薬物動態, 忍容性及び安全性を評価する多施設, 非盲検, 非無作為化試験（[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書）	参考	5.3.5.2-3
2.7.6.20	SHP-FIR-301	III	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（[redacted]年[redacted]月[redacted]日報告書）	評価	5.3.5.2-4

2.7.6.1 JE049-1102 試験（参考資料，5.3.1.1-1）

2.7.6.1.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	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
治験責任者及び治験実施施設：	[redacted] Germany
治験期間：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の治験終了日）
治験のフェーズ：	第 I 相

目的：

主要目的：

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。

副次目的：

イカチバント皮下投与の安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は 2 つのパートから構成された。

Part 1 では，16 例の被験者にイカチバント又はプラセボを，用量を漸増して二重盲検下で皮下投与した。各用量グループでは，3 例にイカチバント，1 例にプラセボを投与した。イカチバントの用量（濃度）は以下の通り逐次的に漸増した：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）。

最初の 2 用量において 40 mg/mL の濃度で軽度の皮膚反応が観察された。このため，健康被験者を 4 例追加し，濃度を 20 mg/mL に変更して再度 0.2 mg/kg の検討を行った。その後 Part 1 における皮下投与の濃度は 20 mg/mL とした。20 mg/mL の濃度の溶液は 40 mg/mL の溶液を酢酸緩衝液で希釈して調製した。

注射部位反応が発現した場合に皮下注射液の濃度を下げることは，あらかじめ治験実施計画書で計画されており，改訂 1 で改めて承認され詳細に記述した。本剤の安全性及び局所忍容性が最大 0.4 mg/kg（20 mg/mL）まで確認された後，Part 2 を実施した。Part 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。

本試験は単一施設で実施した。

被験者数：

Part 1：16 例の健康被験者（各投与群で異なる被験者を割付け）

Part 2：24 例の健康被験者

診断及び主要選択基準：

本試験は，18 歳から 50 歳までの健康男性で，12 誘導心電図を含む臨床検査に臨床的に関連のある異常所見がなく，体格指数（BMI）が 18 から 26 kg/m^2 で，登録前に文書による同意を行う意思及び能力があり，試験開始前及び投与 1 日前に実施した尿中薬物スクリーニング検査（バルビツール酸，ベンゾジアゼピン系化合物，アンフェタミン，オピエート，コカイン，カンナビノイド）が陰性である被験者を対象とした。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

国際一般名称（INN）：イカチバント酢酸塩

略化学式：D-Arg [Hyp^3 ,Thi^5 ,D-Tic^7 ,Oic^8]-BK.nCH_3COOH

製剤：点滴静注又は皮下投与用，滅菌済み等張酢酸緩衝液 pH 5.5 ± 0.3

イカチバント：皮下投与のための 40 mg/mL 溶液

ロット番号：[redacted]（[redacted]）/[redacted]（[redacted]）

イカチバント：点滴静注のための 1 mg/mL 溶液

ロット番号：[redacted]（[redacted]）/[redacted]（[redacted]）

用量及び投与方法：

Part 1：以下に示す用量のイカチバント（N=3）又はプラセボ（N=1）のいずれかを投与した。

被験者番号 [redacted]：イカチバント 0.05 mg/kg（40 mg/mL）又はプラセボの皮下投与

被験者番号 [redacted]：イカチバント 0.2 mg/kg（40 mg/mL）又はプラセボの皮下投与

被験者番号 [redacted]：イカチバント 0.2 mg/kg（20 mg/mL）又はプラセボの皮下投与

被験者番号 [redacted]：イカチバント 0.4 mg/kg（20 mg/mL）又はプラセボの皮下投与

Part 2：以下に示す用量（濃度）のイカチバントを皮下投与又は点滴静注した。

被験者番号 [redacted]：0.4 mg/kg（20 mg/mL）の皮下投与及び 0.4 mg/kg の 30 分点滴静注

被験者番号 [redacted]：0.4 mg/kg（10 mg/mL）の皮下投与及び 0.4 mg/kg の 30 分点滴静注

治療期間：

被験者はイカチバント又はプラセボ（Part 1 のみ）投与前日の夜から実施施設に入院した。Part 1 では, 被験者は投与後 24 時間まで実施施設に入院し, Part 2 では各投与後 36 時間まで入院した。被験者は追跡調査評価を行うために最終投与の 5 から 7 日後に来院した。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号： プラセボ：治験薬に対応する溶媒（酢酸緩衝液） ロット番号：[redacted]（[redacted]）/[redacted]（[redacted]）
評価項目： 薬物動態： Part 1 では薬物動態の評価は行わなかった。 Part 2：イカチバントの単回投与後の薬物動態：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（$AUC_{0-\infty}$），終末相における消失半減期（$t_{1/2}\lambda_z$），消失速度定数（λ_z），クリアランス（CL）及び分布容積（V）。 安全性： 忍容性及び安全性（有害事象の発現及び発現頻度，臨床検査値，専門家による心電図の評価，バイタルサイン）
統計解析法： 薬物動態：（Part 2 のみ実施，Part 1 では薬物動態は評価せず） イカチバントの薬物動態パラメータ（T_{max}，C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}\lambda_z$，λ_z，CL，V）について，ノンコンパートメント解析を用いて血漿濃度–時間曲線（AUC）の分析結果に基づき決定した。薬物動態パラメータは投与期別に個々の値を要約統計量と共に示した。 絶対バイオアベイラビリティの検証については，皮下投与後の C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び $AUC_{0-\infty}$を点滴静注後の C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び $AUC_{0-\infty}$と比較した。点滴静注後の薬物動態パラメータを 100%と定義した。絶対バイオアベイラビリティは検証を行ったパラメータに対する割合として示した。 安全性： 血圧，心拍数及び 12 誘導心電図を記述的に評価し，必要に応じて表及びグラフ形式で示した。標準的な要約統計量を提示した。すべての有害事象を一覧表に示し，器官別大分類及び MedDRA 用語に基づき分類した。 安全性に関するすべての評価項目を各投与群の被験者及び測定時間別に表にまとめ，適切である場合は要約統計量と共に記載した。血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査の臨床検査値を治験薬投与前の値及び検査機関から提供された基準値と比較した。
報告書の日付：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終試験報告書の改訂 1 の日付）

2.7.6.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1　　試験スケジュール

Part 1: n = 16 例の健康被験者 **Part 2: n = 24 例の健康被験者**	**治験薬投与前**	**PART 1: 投与**			**PART 2: 投与期 1**			**ウォッシュアウト**	**PART 2: 投与期 2**			**追跡調査**
日	–14 to –2	–1	1	2	–1	1	2		–1	1	2	> 5
同意取得	X											
既往歴	X											
身体検査	X			X			X				X	X
12 誘導心電図 [1]	X		X	X		X	X			X	X	X
バイタルサイン（BP，HR）[2]	X		X	X		X	X			X	X	X
安全性に関する検査 - 尿検査を含む生化学検査 - 血清学的検査（B 型肝炎ウイルス表面抗原，抗 C 型肝炎ウイルス，抗 HIV 検査）	 X X		X	X		X	X			X	X	X
尿中薬物スクリーニング検査，呼気中アルコール検査	X	X			X				X			
薬物動態用検体の血液採取 [3]:						X	X			X	X	
局所忍容性 [4]			X	X		X	X			X	X	X
治験薬投与:イカチバント（Part 1 及び 2）又はプラセボ（Part 1 のみ）			X			X				X		
有害事象の報告			X	X		X	X			X	X	X
外来での診察	X											X
入院　　夜間 　　日中		X	X X		X	X X	 X		X	X X	 X	

略語：BP＝血圧，HR＝心拍数，HIV＝ヒト免疫不全ウイルス

[1]　12 誘導心電図（ECG）：スクリーニング，治験薬投与前，投与後 2 時間及び 24 時間（Part 1）又は 36 時間（Part 2），追跡調査来院時。

[2]　血圧（BP），心拍数（HR）：スクリーニング，治験薬投与前，投与後 1，2，4，8，24 時間，及び 36 時間（36 時間は Part 2 のみ），追跡調査来院時。

[3]　薬物動態用検体の血液採取：治験薬投与前，投与後 5，15，30，60 及び 90 分，2，3，4，6，8，10，12，24 及び 36 時間。

[4]　注射部位又は点滴部位の局所忍容性：治験薬投与前，投与後 1，2，4，8，24 及び 36 時間（36 時間は Part 2 のみ），追跡調査来院時。

出典：CSR JE049-1102；Table 1，Appendix 14.1.1

2.7.6.1.3　被験者の内訳

割付けられた投与群を表 2.7.6.1-2 に要約した。

表 2.7.6.1-2　　割付けられた投与群

試験パート	投与群	被験者番号	被験者数	用量	濃度	投与経路
Part 1	1A	[redacted]	3	0.05 mg/kg イカチバント	40 mg/mL	皮下投与
			1	プラセボ	-	皮下投与
	1B	[redacted]	3	0.2 mg/kg イカチバント	40 mg/mL	皮下投与
			1	プラセボ	-	皮下投与
	1E	[redacted]	3	0.2 mg/kg イカチバント	20 mg/ml	皮下投与
			1	プラセボ	-	皮下投与
	1C	[redacted]	3	0.4 mg/kg イカチバント	20 mg/ml	皮下投与
			1	プラセボ	-	皮下投与
Part 2*	2A	[redacted]	12	0.4 mg/kg イカチバント	20 mg/ml	皮下投与
					1 mg/ml	点滴静注
	2B	[redacted]	12	0.4 mg/kg イカチバント	10 mg/ml	皮下投与
					1 mg/ml	点滴静注

*　2 期クロスオーバー試験である Part 2 では，投与期 1 の第 1 日目にイカチバントを皮下投与（10 mg/mL 又は 20 mg/mL）し，投与期 2 の第 1 日目に点滴静注した。
出典：CSR JE049-1102；Table 4，Appendix 13.1，Table 1.1 Part I，Table 1.2 Part I

2.7.6.1.4　人口統計学的特性

主要な人口統計学的特性を表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 に示す。

Part 1 に参加した 16 例の被験者の平均年齢（SD）は 34.63（9.78）歳，平均身長（SD）は 177.50（6.52）cm，平均体重（SD）は 74.98（7.41）kg 及び BMI の平均値（SD）は 23.78（1.79）kg/m^2 であった。

Part 2 に参加した 24 例の被験者の平均年齢（SD）は 33.42（7.59）歳，平均身長（SD）は 181.13（5.88）cm，平均体重（SD）は 77.90（6.97）kg 及び BMI の平均値（SD）は 23.73（1.63）kg/m^2 であった。

表 2.7.6.1-3　　主要な人口統計学的特性: Part 1

パラメータ（N = 16）	平均値	SD	範囲
年齢（歳）	34.63	9.78	18.0–49.0
身長（cm）	177.50	6.52	170.0–192.0
体重（kg）	74.98	7.41	61.7–84.8
BMI（kg/m^2）	23.78	1.79	20.2–26.3

略語：BMI＝体格指数，SD＝標準偏差
出典：CSR JE049-1102；Table 3，Appendix 13.1，Tables 2.3 and 2.4，Part 1

表 2.7.6.1-4　　主要な人口統計学的特性: Part 2

パラメータ（N = 24）	平均値	SD	範囲
年齢（歳）	33.42	7.59	20.0–50.0
身長（cm）	181.13	5.88	173.0–192.0
体重（kg）	77.90	6.97	66.4–90.9
BMI（kg/m^2）	23.73	1.63	20.7–26.8

略語：BMI＝体格指数，SD＝標準偏差
出典：CSR JE049-1102；Table 4，Appendix 13.1，Tables 2.2 and 2.3，Part 2

2.7.6.1.5　試験結果

薬物動態の結果：

血漿薬物動態

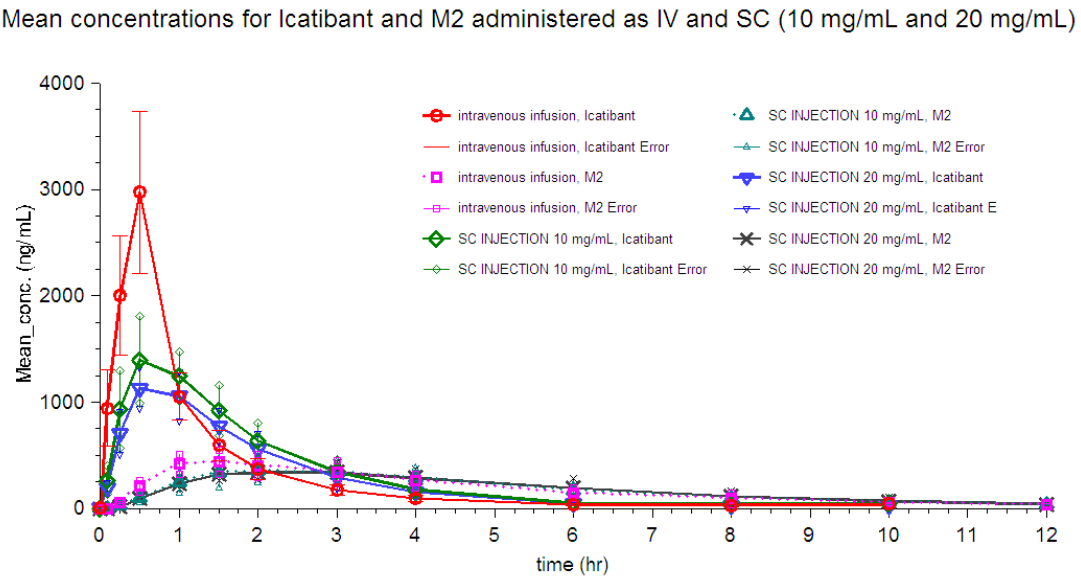
イカチバント 0.4 mg/kg の皮下投与及び点滴静注の濃度–時間曲線を図 2.7.6.1-1 に示し，関連するすべての薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-5 に要約した。

イカチバントの点滴静注では，投与されたイカチバント製剤の濃度（10 mg/mL 又は 20 mg/mL）にかかわらず，皮下投与後と比較して 2 倍高い C_{max} の平均値を示した。

投与経路及び投与されたイカチバント製剤の濃度に関係なく約 0.5 時間で C_{max} に到達した。

投与されたイカチバント製剤の濃度に関係なく 2 つの異なる投与経路で AUC に差は認められなかった。

図 2.7.6.1-1　　イカチバントの静脈内（IV）又は皮下（SC）投与後のイカチバント及び代謝物 M2 の平均濃度



出典：CSR JE049-1102；Appendix 13.2, Figure 50a

表 2.7.6.1-5　　イカチバント 0.4 mg/kg の単回皮下（SC）投与及び点滴静注（IV）投与後の薬物動態パラメータ

		パラメータ	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}obs$ (h·ng/mL)	$T_{1/2}$ λ_z (h)
0.4 mg/kg SC, 20 mg/mL N = 12	イカチバント	平均値	0.583	1,149.170	2,557.330	2,615.338	1.241
		SD	0.195	205.971	602.708	609.244	0.216
		幾何平均	0.561	1,132.772	2,492.375	2,549.985	1.223
		中央値	0.50	1,121.72	2,406.97	2,516.32	1.25
		CV %	33.4	17.9	23.6	23.3	17.4
	M2	平均値	2.292	362.172	2,130.237	2,288.644	2.655
		SD	0.542	86.747	628.034	706.568	0.570
		幾何平均	2.235	354.101	2,056.975	2,201.240	2.604
		中央値	2.00	340.92	1,893.78	2,011.92	2.51
		CV %	23.6	24.0	29.5	30.9	21.5
0.4 mg/kg SC, 10 mg/mL N = 12	イカチバント	平均値	0.625	1,429.056	3,040.543	3,113.649	1.211
		SD	0.226	364.825	600.149	607.095	0.240
		幾何平均	0.595	1,386.895	2,984.018	3,057.004	1.191
		中央値	0.50	1,418.31	3,036.96	3,123.13	1.17
		CV %	36.2	25.5	19.7	19.5	19.8
	M2	平均値	2.292	386.560	2,039.646	2,191.688	2.824
		SD	0.782	113.140	580.668	629.541	0.698
		幾何平均	2.182	373.174	1,973.530	2,117.390	2.759
		中央値	2.00	364.94	2,109.96	2,305.66	2.64
		CV %	34.1	29.3	28.5	28.7	24.7

パラメータ			T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}obs$ (h·ng/mL)	$T_{1/2}$ λ_z (h)
0.4 mg/kg IV, 1 mg/ml(30 分かけて注入) N = 24	イカチバント	平均値	0.500	2,970.941	3,120.294	3,208.308	1.459
		SD	0.000	765.576	746.320	767.720	0.662
		幾何平均	0.500	2,875.572	3,033.588	3,118.507	1.366
		中央値	0.50	2,999.91	3,028.83	3,200.03	1.24
		CV %*	0.0	26.798	24.854	24.995	35.082
	M2	平均値	1.604	476.407	2,147.983	2,268.118	2.624
		SD	0.571	114.837	550.392	598.447	0.426
		幾何平均	1.517	462.674	2,079.084	2,191.209	2.590
		中央値	1.50	472.87	2,175.13	2,315.26	2.65
		変動係数 CV %*	34.631	25.515	26.882	27.655	16.613

略語：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, $AUC_{0-\infty}$＝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, CV%＝変動係数, IV＝点滴静注，SC＝皮下投与，SD＝標準偏差，T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間，$t_{½}\lambda_z$＝終末相における消失半減期

* 0.4 mg/kg 点滴静注に対する幾何平均値の変動係数（%）

出典：CSR JE049-1102，Table 7，Appendix 13.1，Part 2，Tables 17-19

バイオアベイラビリティ

バイオアベイラビリティの算出結果を表 2.7.6.1-6 に要約した。

1 mg/mL 静脈内投与を基準としたとき，イカチバント 20 mg/mL（0.4 mg/kg）皮下投与の絶対バイオアベイラビリティの平均値（$AUC_{0-\infty}$）は 86.1%（95% CI :70.88，98.20）であった。イカチバント 10 mg/mL（0.4 mg/kg）皮下投与の絶対バイオアベイラビリティの平均値（$AUC_{0-\infty}$）は 97.2%（95% CI：87.72，106.43）であった。

消失半減期（約 1.21–1.46 時間）は皮下投与及び点滴静注で類似していた。

ばらつき（C_{max} 及び AUC の変動係数［CV%］）は皮下投与及び点滴静注で同程度であった。

代謝物 M2 の薬物動態は皮下投与及び点滴静注で同程度であった。

表 2.7.6.1-6　　イカチバント 0.4 mg/kg の皮下投与及び点滴静注後の C_{max} 及び AUC 比

		0.4 mg/kg SC, 20 mg/mL [%]			0.4 mg/kg SC, 10 mg/mL [%]			0.4 mg/kg SC, 両製剤 [%]		
		C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$
N		12	12	12	12	12	12	24	24	24
イカチバント	平均値 (%)	39.96	86.22	86.10	50.84	97.61	97.20	45.40	91.91	91.65
	SD	11.58	23.24	23.76	12.07	14.65	15.28	12.83	19.87	20.34
	CV%	29.0	27.0	27.6	23.7	15.0	15.7	28.3	21.6	22.2
	中央値 (%)	38.6	81.0	81.1	55.1	99.7	98.0	44.6	89.4	87.5
M2	平均値 (%)	77.74	98.68	100.20	87.56	101.4	102.9	82.65	100.1	101.5
	SD	15.27	19.40	19.87	37.72	33.34	32.29	28.59	26.71	26.26
	CV%	19.6	19.7	19.8	43.1	32.9	31.4	34.6	26.7	25.9
	中央値 (%)	81.9	95.2	96.7	74.4	89.9	92.2	81.4	94.9	95.2

略語：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，
$AUC_{0-\infty}$＝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，CV%＝変動係数，
SC＝皮下投与，SD＝標準偏差
出典：CSR JE049-1102；Table 8，Appendix 13.1，Part 2，Table 20.2 の数値に基づき算出

安全性の結果：

有害事象

イカチバント 0.4 mg/kg までの単回皮下投与及び点滴静注は健康男性被験者において良好な忍容性を示した。

注射部位反応の発現率は皮下投与で顕著に高かった。

すべての有害事象の重症度は軽度であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

その他の安全性評価項目

本試験期間中に臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。ECG のパラメータに明らかな変化はなく，Fridericia 法による個体別に補正した QT 間隔（QTcF）についても，いずれの投与群においても変化は認められなかった。

結論:

薬物動態

- C_{max} はイカチバント製剤の濃度に依存しなかった。
- 異なる投与経路及びイカチバント濃度において AUC は同程度であったが, 点滴静注後と比較して皮下投与後の AUC はわずかに低かった。
- 消失半減期（約 1.21–1.46 時間）は皮下投与及び点滴静注で類似していた。
- イカチバント 0.4 mg/kg（10 mg/mL）皮下投与の絶対バイオアベイラビリティの平均値（$AUC_{0-\infty}$）は 97.2 %であった。イカチバント 0.4 mg/kg（20 mg/mL）皮下投与の絶対バイオアベイラビリティの平均値は 86.1 %であった。

安全性

- イカチバント 0.4 mg/kg までの単回皮下投与及び点滴静注は良好な忍容性を示した。

- 注射部位反応の発現率はプラセボ群よりもイカチバント投与群で大幅に高かった。
- 注射部位反応の発現率は点滴静注よりも皮下投与で顕著に高かった。
- 本試験で死亡例はなく，重篤な有害事象は認められなかった。
- 試験期間中において心電図パラメータ及び特に QTcF に変化は認められなかった。

2.7.6.2 JE049-9101 試験（参考資料，5.3.3.1-1）

2.7.6.2.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩（HOE 140）
治験の課題：	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
治験責任者及び治験実施施設：	[redacted] England
治験期間：	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで
治験のフェーズ：	第 I 相

目的：

主要目的：

HOE 140 点滴静注の用量を漸増した際の安全性及び忍容性を検討する。

副次目的：

上位 3 つの高用量における血漿及び尿中薬物動態の予備的データを取得する。

治験方法：

二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験。8 用量を被験者 6 例（実薬 3 例，プラセボ 3 例）から成る 4 群に投与した。

被験者数：

24 例（男性 22 例，女性 2 例）の被験者を本試験に組入れた。

24 例全例が試験中それぞれの治験薬の投与を受け，全例が試験を完了した。

診断及び主要選択/除外基準：

健康な男女被験者 6 例/群。18 歳から 60 歳で，Broca 法による標準体重の−15%から+10%までの範囲内の体重である男性，又は−20%から+5%までの範囲内の体重である女性。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

0.1 mg/mL 及び 1 mg/mL の HOE 140 を含む点滴静注用注射剤（10 mL，ロット番号：[redacted]）

以下の用量で HOE 140 を点滴静注した。

0.5 μg/kg を 1 時間点滴静注（試験 101‐A 群）

1.2 μg/kg を 1 時間点滴静注（試験 102‐A 群）

3 μg/kg を 1 時間点滴静注（試験 103‐B 群）

7 μg/kg を 1 時間点滴静注（試験 104‐B 群）

15 μg/kg を 1 時間点滴静注（試験 105‐C 群）

30 μg/kg を 1 時間点滴静注（試験 106‐C 群）

55 μg/kg を 1 時間点滴静注（試験 107‐D 群）

100 μg/kg を 1 時間点滴静注（試験 108‐D 群）

治療期間：

各用量を無作為割付けし，2 試験日にわたって試験を実施した。被験者には，HOE 140 及びプラセボを 1 回ずつ点滴静注した。用量を無作為化したため，2 試験日の各日に各用量の HOE 140 及びプラセボの両方を投与した。各群において，最初の無作為化時に HOE 140 を投与した被験者は，次の増量時にはプラセボを投与した。各群において，最初の無作為化時にプラセボを投与した被験者は，次の増量時には HOE 140 を投与した。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

点滴静注用プラセボ注射剤（ロット番号：[redacted]）

評価項目：

<u>薬物動態</u>：

投与前，及び投与 24 時間後までの事前に規定した時点における，上位 3 つの高用量の HOE 140（未変化体）の血漿中濃度。

投与前，及び投与 24 時間後までの事前に規定した時間間隔における，上位 3 つの高用量の HOE 140 の尿中排泄量。

分析法

放射免疫測定法。定量限界は，血漿については 1 ng/mL，尿については 5 ng/mL。

PK パラメータ

最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$），α 相の消失半減期（$t_{1/2}$［α］），β 相の消失半減期（$t_{1/2}$［β］），γ 相の消失半減期（$t_{1/2}$［γ］），0 から 24 時間までの尿中総排泄量（Ae_{0-24}），クリアランス（Cl），腎クリアランス（Clr），及び分布容積（Vd）。

<u>安全性</u>：

臨床検査値

血液学的検査，クレアチニンクリアランス，テストステロン，卵胞刺激ホルモン（FSH），黄体形成ホルモン（LH）及び血糖を含む血液生化学検査，尿検査

バイタルサイン等 投与前及び投与 8 時間後までの事前に規定した時点における血圧，心拍数，並びに心電図（連続及び 12 誘導）	
報告書の日付：	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-1 試験スケジュール – A 群及び B 群

時間	血液	尿	血圧	心電図	備考
-24:00	S	S			安全性試験用サンプル採取
-24:00					制限の開始
-12:00					飲食禁止
-01:00	G		X	X	注入針留置
00:00					点滴静注開始
00:01			X		
00:05			X		
00:10			X		
00:20			X		
00:30			X		
00:45			X		
01:00	G		X	X	点滴静注終了。水分 150 mL
01:15			X		
01:30			X		
02:00			X		水分 150 mL + ビスケット
03:00			X		水分 150 mL
04:00			X		昼食 + 水分 150 mL
05:00					水分 150 mL
06:00			X		水分 150 mL
07:00				X	水分 150 mL + ビスケット
08:00			X		タクシーで帰宅
24:00	S	S			安全性サンプル採取

略語：G＝血中グルコース測定用サンプル，S＝安全性試験用サンプル
備考：総採血量 = 37 mL
出典：CSR JE049-9101；Protocol Summary，Appendix II

表 2.7.6.2-2 試験スケジュール– C 群及び D 群

時間	血液	尿	血圧	心電図	備考
-24:00	S + C	S + X			安全性試験用サンプル採取
-24:00					制限の開始
-12:00					飲食禁止
-01:00	P + G + T	X	X	X	タクシーにより施設到着 注入針留置
00:00					点滴静注開始
00:01			X		
00:05			X		
00:10			X		
00:20	P		X		
00:30			X		
00:40	P				
00:45			X		
01:00	P +G+C+T		X	X	点滴静注終了。水分 150 mL
01:10	P				
01:15			X		
01:20	P				
01:30	P		X		
02:00	P	X	X		水分 150 mL + ビスケット
03:00	C		X		水分 150 mL
04:00	P	X	X		昼食 + 水分 150 mL
05:00					水分 150 mL
06:00	P + C		X		水分 150 mL
07:00				X	水分 150 mL + ビスケット
08:00	P	X	X		タクシーで帰宅
24:00	P + S + T	X + S			追加の安全性試験用サンプルの採取

略語:C＝血清中クレアチニン濃度，G＝血中グルコース測定用サンプル，P＝HOE 140 の血漿中濃度，S＝安全性試験用サンプル，T＝テストステロン（FSH/LH 血中濃度は最高用量，男性のみで測定）
備考:C 群:このスケジュールは試験日の 1 日のみに適用する。もう 1 日は A 群及び B 群と同じスケジュール（前ページ）とする。
備考：総採血量＝130 mL/日
出典：CSR JE049-9101；Protocol Summary，Appendix II

2.7.6.2.3 被験者の内訳

健康被験者 24 例（男性 22 例，女性 2 例）を組入れた。各群に 6 例を組入れ，各被験者は試験中 HOE 140 又はプラセボの投与を受けた。

2.7.6.2.4 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性の詳細を表 2.7.6.2-3，表 2.7.6.2-4，表 2.7.6.2-5 及び表 2.7.6.2-6 に示す。

年齢の範囲は 28 から 43 歳（101 試験及び 102 試験），34 から 42 歳（103 試験及び 104 試験），24 から 41 歳（105 試験及び 106 試験）及び 31 から 44 歳（107 試験及び 108 試験）であった。体重の範囲は，60.4 から 76.7 kg（101 試験及び 102 試験），63.0 から 77.6 kg（103 試験及び 104 試験），56.4 から 80.2 kg（105 試験及び 106 試験）及び 66.2 から 96.3　kg（107 試験及び 108 試験）であった。Broca 法に基づく体重上限を超えた一部の被験者も，治験担当医師の判断により試験参加が許可された。

表 2.7.6.2-3　　人口統計学的特性の概要 –（A 群，101-102 試験）

症例番号	被験者番号	性別	年齢（歳）	身長(cm)	体重(kg)	人種
1	[redacted]	男性	[redacted]	180	67.7	W
2		男性		180	68.8	W
3		男性		168	76.7	W
4		男性		169	60.4	W
5		女性		163	61.3	W
6		男性		178	70.4	W
n	6	6	6	6	6	6
平均値	-	-	38	173	67.6	-
SD	-	-	6	7	6.1	-
% CV	-	-	15.81	4.20	8.97	-
中央値	-	-	40.5	173.5	68.3	-
範囲	-	-	15	17	16.3	-
最低値	-	-	28	163	60.4	-
最高値	-	-	43	180	76.7	-

略語：%CV＝変動係数，SD＝標準偏差，W＝欧米人
出典：CSR JE049-9101；Appendix I，Table 1

表 2.7.6.2-4　　人口統計学的特性の概要 –（B 群，103-104 試験）

症例番号	被験者番号	性別	年齢（歳）	身長(cm)	体重(kg)	人種
7	[redacted]	男性	[redacted]	164	66.4	A
8		男性		170	63.0	W
9		男性		175	77.1	W
10		男性		179	71.1	W
11		女性		165	64.5	W
12		男性		178	77.6	W
n	6	6	6	6	6	6
平均値	-	-	36	172	70.0	-
SD	-	-	3	7	6.4	-
% CV	-	-	8.03	3.78	9.08	-
中央値	-	-	35.5	172.5	68.8	-
範囲	-	-	8	15	14.6	-
最低値	-	-	34	164	63.0	-
最高値	-	-	42	179	77.6	-

略語：A＝アジア系インド人，%CV＝変動係数，SD＝標準偏差，W＝欧米人

出典：CSR JE049-9101；Appendix I，Table 8

表 2.7.6.2-5　　人口統計学的特性の概要 –（C 群，105-106 試験）

症例番号	被験者番号	性別	年齢（歳）	身長(cm)	体重(kg)	人種
13	[redacted]	男性	[redacted]	178	78.3	W
14		男性		175	80.2	W
15		男性		180	78.2	W
16		男性		178	56.4	W
17		男性		175	75.7	W
18		男性		171	63.9	W
n	6	6	6	6	6	6
平均値	-	-	32	176	72.1	-
SD	-	-	8	3	9.7	-
% CV	-	-	25.17	1.81	13.41	-
中央値	-	-	33	176.5	76.9	-
範囲	-	-	17	9	23.8	-
最低値	-	-	24	171	56.4	-
最高値	-	-	41	180	80.2	-

略語：%CV＝変動係数，SD＝標準偏差，W＝欧米人
出典：CSR JE049-9101；Appendix I，Table 15

表 2.7.6.2-6　　人口統計学的特性の概要 –（D 群，試験 107-108）

症例番号	被験者番号	性別	年齢（歳）	身長(cm)	体重(kg)	人種
19	[redacted]	男性	[redacted]	172	66.2	W
20		男性		191	96.3	W
21		男性		181	82.6	W
22		男性		173	81.5	W
23		男性		189	95.8	W
24		男性		175	66.7	W
n	6	6	6	6	6	6
平均値	-	-	38	180	81.6	-
SD	-	-	5	8	13.3	-
% CV	-	-	12.89	4.58	16.26	-
中央値	-	-	37.5	178	82.1	-
範囲	-	-	13	19	30.1	-
最低値	-	-	31	172	66.2	-
最高値	-	-	44	191	96.3	-

略語：%CV＝変動係数，SD＝標準偏差，W＝欧米人
出典：CSR JE049-9101；Appendix I，Table 22

2.7.6.2.5　試験結果

薬物動態の結果：

<u>血漿中濃度</u>

HOE 140 の上位 3 つの高用量について血漿中濃度を測定した。

HOE 140 の点滴静注後に得られた HOE 140（未変化体）の血漿中薬物動態パラメータの平均値及び標準偏差を表 2.7.6.2-7 に示す。

表 2.7.6.2-7　　点滴静注後における HOE 140 の血漿中薬物動態パラメータ

平均値± SD（n=3）

パラメータ	HOE 140 の用量		
	30 μg/kg	**55 μg/kg**	**100 μg/kg**
C_{max} (ng/ml)	125.0 ± 13.5 (112.0–139.0)	216.0 ± 20.3 (194.0–234.0)	531.0 ± 85.6 (448.0–619.0)
T_{max} (h)	1.11 ± 0.10 (1.00–1.17)	1.00 ± 0.00 (1.00–1.00)	1.00 ± 0.00 (1.00–1.00)
$AUC_{0-\infty}$ (ng. h/ml)	206.5 ± 42.4 (170.6–253.3)	364.5 ± 33.5 (332.3–399.2)	846.2 ± 106.3 (756.0–963.4)
$t_{1/2}(\alpha)$ (h)	0.41 ± 0.16 (0.30–0.59)	0.45 ± 0.07 (0.40–0.53)	0.47 ± 0.07 (0.40–0.54)
$t_{1/2}$ (β) (h)	1.21 ± 0.53 (0.82–1.81)	1.25* (1.15–1.35)	1.12 ± 0.11 (1.04–1.25)
$t_{1/2}$ (γ) (h)	9.73* (7.69–11.77)	3.03**	3.78 ± 0.39 (3.56–4.23)
Cl (ml/min)	161.0 ± 5.83 (154.36–165.3)	190.87 ± 27.1 (168.85–221.13)	171.15 ± 7.47 (165.73–179.67)
Vd (l)	139.22 ± 32.82 (102.78–166.5)	32.06 ± 22.59 (16.81–58.01)	55.96 ± 4.48 (51.79–60.70)

* n＝2，** n＝1

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，Cl＝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，SD＝標準偏差，Vd＝分布容積

出典：CSR JE049-9101；Pharmacokinetic Table，Clinical Study Synopsis，Appendix III.2，Table1-9

1 時間の点滴静注終了時における HOE 140 の血漿中濃度は用量に比例して増加した。点滴静注終了時には，定常状態濃度まで達していなかった。

HOE 140 の最高用量（100 μg/kg）は，最も完全なプロファイルを示す用量であるため，解釈の中心は，この用量に置くべきである。

HOE 140 の上位 3 つの高用量について算出された C_{max} は，おおむね用量に比例して増加した。T_{max} は上位 3 つの高用量で一定であり，約 1 時間（点滴終了時）であった。

AUC_{0-inf} は，おおむね用量に比例して増加した。

点滴静注終了後，HOE 140 の血漿中濃度の消失は 3 相性を示した。HOE 140 の消失半減期はほとんどが約 45 分から 75 分であり, 3 時間ごろにみられた最終相の消失は $AUC_{0\text{-}inf}$ の約 5 から 10%であった。

尿中濃度

HOE 140 点滴静注開始から 24 時間にわたって算出された HOE 140 の Clr，及び $Ae_{0\text{-}24}$ の平均値及び標準偏差を表 2.7.6.2-8 に示す。

表 2.7.6.2-8　　点滴静注後における HOE 140 の腎クリアランスと尿中排泄量

平均値 ± SD（n=3）

パラメータ	HOE 140 の用量		
	30 µg/kg	**55 µg/kg**	**100 µg/kg**
Clr (ml/min)	2.83 ± 0.68 (2.17 – 3.53)	8.91 ± 1.83 (6.96 – 10.59)	8.43 ± 1.42 (7.47 – 10.06)
$Ae_{0\text{-}24}$ (% dose)	1.75 ± 0.37 (1.40 – 2.10)	4.64 ± 0.47 (4.12 – 5.02)	4.91 ± 0.60 (4.51 – 5.59)

略語：$Ae_{0\text{-}24}$＝0 から 24 時間までの尿中総排泄量，Clr＝腎クリアランス，SD＝標準偏差
出典：CSR JE049-9101；Pharmacokinetic Table，Clinical Study Synopsis，Appendix III.2，Table 7–9，Table 10–15

HOE 140は主に腎外の機構を介して排出され, 未変化体として尿中排泄された割合は用量の1.5%から 5%であった。ばらつきはあったが，動物試験で認められた結果と同程度であった。

腎クリアランスは 3 から 10 mL/分であり，多少のばらつきが認められた。一方で，腎外クリアランスは用量とは無関係にほぼ 180 mL/分であり，一定であった。

HOE 140 の分布容積は 16 から 136 L の範囲であり，著しいばらつきがみられた。一方で，血漿プロファイルが最も完全であった 100 µg/kg の用量では，分布容積の平均値は 56 L であった。

安全性の結果：

有害事象

HOE 140 投与とほとんど関連ないと考えられる軽度の有害事象が発現した。被験者番号 [redacted]（15 µg/kg），15（30 µg/kg），及び 19（55 µg/kg）が頭痛を発現した。

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値

血液学的検査値，血液生化学検査値，及び尿検査値のいずれにも HOE 140 投与による臨床的に問題となる変化は認められなかった。血糖，クレアチニンクリアランス，テストステロン及び FSH にも重大な変化はみられなかった。

被験者番号 [redacted] は，100 μg/kg の HOE 140 の 1 時間点滴静注終了時点で LH 値が 11.3 IU/L へ上昇したが，テストステロン値及び FSH 値は正常値範囲内であった。したがって，本事象は臨床的に問題となるものではないと判断された。

バイタルサイン等

いずれの用量においても，血圧，心拍数及び心電図に HOE 140 投与による変化はみられなかった。

結論：

- 最高 100 μg/kg までの用量の HOE 140 の 1 時間点滴静注は安全かつ十分な忍容性を示した。
- HOE 140 は主に腎外の機構を介して排出され，未変化体として尿中排泄された割合は用量の 1.5%から 5%の範囲であった。
- HOE 140 の C_{max} 及び AUC は，おおむね用量に比例して増加した。
- HOE 140 の消失は 3 相性を示した。一方で消失半減期はほとんどが約 1 時間であった。

2.7.6.3 JE049-9103 試験（参考資料，5.3.3.1-2）

2.7.6.3.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩（HOE 140）
治験の課題：	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
治験責任者及び治験実施施設：	[redacted], England
治験期間：	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで
治験のフェーズ：	第 I 相

目的：

主要目的：

HOE 140 点滴静注の用量を漸増した際の安全性及び忍容性を検討する。

副次目的：

血漿中及び尿中の薬物動態データを取得する。

治験方法：

7 日間のウォッシュアウト期間を設けた二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験。

被験者数：

8 例の被験者を本試験に組入れた。

8 例全例が試験中それぞれの治験薬の投与を受け，全例が試験を完了した。

診断及び主要選択/除外基準：

18 歳から 60 歳で，Broca 法による標準体重の-15%から+10%までの範囲内の体重である健康な男性被験者 8 例。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

1 mg/mL の HOE 140 を含む点滴静注用注射剤（10 mL，ロット番号：[redacted]）

以下の用量で HOE 140 を点滴静注した。

150 μg/kg を 1 時間点滴静注（110 試験）

200 μg/kg を 1 時間点滴静注（111 試験）

2 用量を 8 例の被験者に投与した（各用量につき，4 例に実薬投与，4 例にプラセボ投与）。各被験者は HOE 140 の投与とプラセボの投与を 1 回ずつ受けた。

治療期間：

各用量を無作為割付けし，2 試験日にわたって試験を実施した。被験者には，7 日間のウォッシュアウト期間を設けて HOE 140 及びプラセボを 1 回ずつ点滴静注した。用量を無作為化したため，2 試験日の各日に各用量の HOE 140 及びプラセボの両方を投与した。各試験日に，被験者 2 例には HOE 140，2 例にはプラセボを投与した。最初の無作為化時に HOE 140 を投与した被験者は，次の増量時にはプラセボを投与した。最初の無作為化時にプラセボを投与した被験者は，次の増量時には HOE 140 を投与した。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

点滴静注用プラセボ注射剤（ロット番号：[redacted]）

評価項目：

<u>薬物動態</u>：

投与前，及び投与 24 時間後までの事前に規定した時点における HOE 140（未変化体）の血漿中濃度。

投与前，及び投与 24 時間後までの事前に規定した時間間隔における HOE 140 の尿中排泄量。

分析法

放射免疫測定法。定量限界は，血漿については 1 ng/mL，尿については 5 ng/mL。

PK パラメータ

最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$），α 相の消失半減期（$t_{1/2}$［α］），β 相の消失半減期（$t_{1/2}$［β］），γ 相の消失半減期（$t_{1/2}$［γ］），0 時間から 24 時間までの尿中総排泄量（Ae_{0-24}），クリアランス（Cl），腎クリアランス（Clr），及び分布容積（Vd）。

<u>安全性</u>：

臨床検査値

血液学的検査，クレアチニンクリアランス，テストステロン，卵胞刺激ホルモン（FSH），黄体形成ホルモン（LH）及び血糖を含む血液生化学検査，尿検査。

バイタルサイン等

投与前及び投与 8 時間後までの事前に規定した時点における血圧，心拍数，並びに心電図（連続及び 12 誘導）。

報告書の日付：	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.3.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 試験スケジュール

時間	血液	尿	血圧	心電図	備考
-24:00	S + C	S + X			
-24:00					制限の開始
-12:00					飲食禁止
-01:00	P + G + T	X	X	X	タクシーにより施設到着 注入針留置
00:00					点滴静注投与開始
00:01			X		
00:05			X		
00:10			X		
00:20	P		X		
00:30			X		
00:40	P				
00:45			X		
01:00	P+G+C+T		X	X	点滴静注終了。水分 150 mL
01:10	P				
01:15			X		
01:20	P				
01:30	P		X		朝食
02:00	P	X	X		水分 150 mL
03:00	C		X		水分 150 mL
04:00	P	X	X		昼食 + 水分 150 mL
05:00					水分 150 mL
06:00	P + C		X		水分 150 mL
07:00				X	水分 150 mL + ビスケット
08:00	P	X	X		タクシーで帰宅
24:00	P + S +T	X + S			
7 日目	T				

略語:C＝血清中クレアチニン濃度，G＝血中グルコース測定用サンプル，P＝HOE 140 の血漿中濃度，S＝安全性試験用サンプル，T＝テストステロン（FSH/LH 血中濃度は男性のみで測定）
備考：総採血量＝270 mL
出典：CSR JE049-9103；Protocol Summary，Appendix II

2.7.6.3.3 被験者の内訳

健康被験者 8 例を組入れた。各被験者は試験中 HOE 140 又はプラセボの投与を受けた。

2.7.6.3.4 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性の詳細を表 2.7.6.3-2 に示す。

年齢の範囲は 20 から 39 歳（平均値：30 歳）であり，体重の範囲は 61.2 から 96.1 kg（平均値：74.9 kg）であった。

表 2.7.6.3-2　　人口統計学的特性の概要

症例番号	被験者番号	性別	年齢（歳）	身長(cm)	体重(kg)	人種
1	[redacted]	男性	[redacted]	183	64.8	W
2		男性		186	73.0	W
3		男性		181	72.5	W
4		男性		176	80.5	W
5		男性		173	61.2	W
6		男性		185	96.1	W
7		男性		181	81.5	W
8		男性		169	69.5	W
n	8	8	8	8	8	8
平均値	-	-	30	179	74.9	-
SD	-	-	7	6	11.0	-
% CV	-	-	24.49	33.57	14.74	-
中央値	-	-	27.5	181	72.8	-
範囲	-	-	19	17	34.9	-
最低値	-	-	20	169	61.2	-
最高値	-	-	39	186	96.1	-

略語：%CV＝変動係数，SD＝標準偏差，W＝欧米人
出典：CSR JE049-9103；Appendix I，Table 1

2.7.6.3.5　試験結果

薬物動態の結果:

血漿中濃度

HOE 140 の点滴静注後に得られた HOE 140（未変化体）の血漿中薬物動態パラメータの平均値及び標準偏差を表 2.7.6.3-3 に示す。

表 2.7.6.3-3　　点滴静注後における HOE 140 の血漿中薬物動態パラメータ

平均値 ± SD（n=4）

パラメータ	HOE 140 の用量	
	150 µg/kg	200 µg/kg
C_{max} (ng/ml)	727.5 ± 122.4 (550.0–826.0)	970.3 ± 64.8 (896.0–1,034.0)
T_{max} (h)	0.92 ± 0.17 (0.67–1.00)	1.00 ± 0.00 (1.00–1.00)

パラメータ	HOE 140 の用量	
	150 µg/kg	200 µg/kg
$AUC_{0-\infty}$ (ng. h/ml)	1,035.8 ± 130.7 (874.2–1,193.7)	1,520.7 ± 225.2 (1,207.0–1,735.3)
$t_{1/2}$ (α) (h)	0.48 ± 0.12 (0.40–0.65)	0.58 ± 0.15 (0.44–0.73)
$t_{1/2}$ (β) (h)	1.77 ± 0.57 (1.29–2.54)	1.87 ± 1.18 (0.89–3.58)
$t_{1/2}$ (γ) (h)	4.40 ± 0.62 (3.51–4.94)	4.60 ± 0.76 (3.78–5.48)
Cl (ml/min)	186.9 ± 14.9 (173.1–201.3)	158.6 ± 19.1 (140.2–175.2)
Vd (l)	71.61 ± 13.96 (69.70–86.27)	64.28 ± 17.90 (47.17–83.33)

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，Cl＝クリアランス，C_{max}＝最高血漿中濃度，
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，Vd＝分布容積
出典：CSR JE049-9103；Pharmacokinetic Table，Clinical Study Synopsis，Appendix III.2，Tables 1 to 6

HOE 140 の C_{max} は，用量に比例して増加した。HOE 140 の T_{max} は一定であり，約 1 時間（点滴終了時）であった。点滴静注終了時には，定常状態濃度まで達していなかった。

AUC_{0-inf} は，用量に比例して増加した。

点滴静注終了後，HOE 140 の血漿中濃度の消失は 3 相性を示した。HOE 140 の消失半減期はほとんどが約 45 分から 75 分であり，最終相の消失は AUC_{0-inf} の約 5%から 10%であった。

尿中濃度

HOE 140 点滴静注開始から 24 時間にわたって算出された HOE 140 の Clr，及び Ae_{0-24} の平均値及び標準偏差を表 2.7.6.3-4 に示す。

表 2.7.6.3-4　　点滴静注後における HOE 140 クリアランスと尿中排泄量

平均値 ± SD（n=4）

パラメータ	HOE 140 の用量	
	150 µg/kg	200 µg/kg
Clr (ml/min)	9.0 ± 0.7 (8.2–9.8)	6.2 ± 1.1 (5.2-7.7)
Ae_{0-24} (% dose)	4.85 ± 0.35 (4.45–5.27)	4.03 ± 0.41 (3.66–4.42)

略語；Ae_{0-24}＝0 時間から 24 時間までの尿中総排泄量，Clr＝腎クリアランス，SD＝標準偏差

出典：CSR JE049-9103；Pharmacokinetic Table，Clinical Study Synopsis，AppendixIII.2，Table5, Table 6, Table 7–10, Section 8.1.9, Section8.1.10

HOE 140は主に腎外の機構を介して排出され,未変化体として尿中排泄された割合は用量の3.5%から5.3%であった。ばらつきはあったが，動物試験で認められた結果と同程度であった。

腎クリアランスは5から10 mL/分であり，腎外クリアランスは用量とは無関係にほぼ170 mL/分であり，一定であった。

HOE 140の分布容積は47から86 Lの範囲でわずかにばらつきがみられた。

安全性の結果:

有害事象

有害事象及び因果関係を表 2.7.6.3-5に示す。

HOE 140投与と関連があると考えられる軽度の有害事象が認められた。

表 2.7.6.3-5　　有害事象及び因果関係

試験	用量 (μg/kg)	被験者番号	有害事象	重症度	因果関係
110	150		頭痛 頭重	重度 軽度	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない
111	200		頭痛 ぼんやりした不快感	重度 軽度	関連あるかもしれない おそらく関連なし

因果関係は，「関連あるかもしれない」及び「おそらく関連なし」と考えられた。
出典：CSR JE049-9103；Appendix V.1，Table1，Table3

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値

血液学的検査値，血液生化学検査値，及び尿検査値のいずれにもHOE 140投与による臨床的に問題となる変化は認められなかった。血糖，クレアチニンクリアランス，テストステロン，FSH,及びLHにも重大な変化はみられなかった。

バイタルサイン等

いずれの用量においても，血圧，心拍数及び心電図に HOE 140 投与による変化はみられなかった。

結論：

- 最高 200 μg/kg までの用量の HOE 140 の 1 時間点滴静注は安全かつ十分な忍容性を示した。
- HOE 140 は主に腎外の機構を介して排出され，未変化体として尿中排泄された割合は用量の 3.5%から 5.5%の範囲であった。
- HOE 140 の C_{max} 及び AUC は，用量に比例して増加した。
- HOE 140 の消失は 3 相性を示した。一方で消失半減期はほとんどが約 1 時間であった。

2.7.6.4　JE049-9106 試験（参考資料，5.3.3.1-3）

2.7.6.4.1　試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩（HOE 140）
治験の課題：	静脈内ローディング投与及び 4 時間点滴静注により HOE140（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
治験責任者及び治験実施施設：	[redacted], England
治験期間：	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
治験のフェーズ：	第 I 相

目的：

主要目的：

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 4 時間行ったときの HOE 140 の安全性及び忍容性を検討する。

副次目的：

血漿中薬物動態データを取得する。

治験方法：

二重盲検，無作為化，プラセボ対照，クロスオーバー試験。ウォッシュアウト期間は 5 日間。

被験者数：

6 例の被験者を本試験に組み入れた。6 例全例が試験中に治験薬の投与を受けた。

診断及び主要選択/除外基準：

18 歳から 45 歳で，Broca 法による標準体重の−15%から+10%までの範囲内の体重である健康な男女被験者 6 例。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

1 mg/mL の HOE 140 を含む点滴静注用注射剤（5 mL，ロット番号：[redacted]）。

65 µg/kg を一定速度で 5 分かけて急速静注（静脈内ローディング投与）した後，1 時間あたり 45 µg/kg の速度で 3 時間 55 分かけて点滴静注した。

治療期間： 投与群に無作為割付けし，2 試験日にわたって治験薬を投与した。最初の試験日に HOE 140 を投与した被験者は 2 回目の試験日にはプラセボを投与し，最初の試験日にプラセボを投与した被験者は 2 回目の試験日には HOE 140 を投与した。HOE 140 投与とプラセボ投与との間に 5 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。
対照治療，用量及び投与方法，ロット番号： HOE 140 と等量のプラセボ酢酸緩衝液（60 mL を含むボトル；ロット番号：[redacted]）
評価項目： 薬物動態： 投与前，及び投与 8 時間後までの事前に規定した時点における HOE 140（未変化体）の血漿中濃度。 *分析法* 放射免疫測定法。定量限界は約 0.2 ng/mL。 安全性： *臨床検査値* 血液学的検査，血液生化学検査，尿検査。 *バイタルサイン等* 投与 4 時間後までの連続心電図，投与前及び点滴終了直後の 12 誘導心電図，投与前及び投与 8 時間後までの事前に規定した時点における血圧及び心拍数。
報告書の日付：　[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.4.2　試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1　　試験スケジュール

時間	血液	尿	血圧	心電図	その他
–72:00	S	S			安全性試験用サンプル採取
–24:00					制限の開始
–12:00					飲食禁止
–01:00	P		X	X	タクシーにより施設到着 注入針留置カニューレ
00:00					HOE 140/プラセボを急速静注
00:01			X		

時間	血液	尿	血圧	心電図	その他
00:05	P		X		HOE 140/プラセボを一定速度で点滴静注
00:10	P		X		
00:20			X		
00:30	P		X		
00:40					
01:00	P		X		朝食
02:00	P		X		
03:00	P				
04:00	P		X	X	投与終了
04:30	P				昼食
05:00	P				
05:30	P				
06:00	P		X		
07:00	P				ビスケット
08:00	P		X		
24:00	S	S			

略語：P = 血漿サンプル，S = 安全性試験用サンプル
総採血量＝約 220 mL
出典：CSR JE049-9106；Protocol Summary，Appendix II

2.7.6.4.3　被験者の内訳

健康被験者 6 例を組み入れた。

2.7.6.4.4　人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性の詳細を表 2.7.6.4-2 に示す。

6 例はすべて男性で，欧米人であった。平均年齢は 27.5 歳（範囲：22–36 歳），平均体重は 79.2 kg（範囲：62–89 kg）であった。

表 2.7.6.4-2　　人口統計学的特性の概要

症例番号	性別	年齢（歳）	身長(cm)	体重(kg)	人種
1	男性	25	180	89.0	欧米人
2	男性	25	178	73.5	欧米人
3	男性	36	181	83.3	欧米人
4	男性	27	181	81.5	欧米人
5	男性	30	173	62.0	欧米人
6	男性	22	181	86.0	欧米人

症例番号	性別	年齢（歳）	身長(cm)	体重(kg)	人種
n	6	6	6	6	6
平均	-	27.5	179	79.2	-
SD	-	4.9	3.2	9.3	-
% CV	-	17.8	1.8	11.74	-
中央値	-	26	181	82.4	-
最低値	-	22	173	62.0	-
最高値	-	36	181	89.0	-

略語：%CV＝変動係数，SD＝標準偏差
出典：CSR JE049-9106；Appendix I，Table 1

2.7.6.4.5 試験結果

薬物動態の結果：

血漿中濃度

HOE 140 の点滴静注後に得られた HOE 140（未変化体）の血漿薬物動態パラメータの個々の症例の値及び平均値を表 2.7.6.4-3 に示す。

表 2.7.6.4-3 点滴静注後における HOE 140 の血漿中薬物動態パラメータ

症例番号	パラメータ							
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	C_{ss} (ng/mL)	T_{ss} (h)	AUC_{0-8} (ngh/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ngh/mL)	$t_{1/2}\alpha$* (h)	$t_{1/2}\beta$ (h)
1	871	0.08	351.0	0.5	1,897.6	2,067.4	0.51	1.98
2	811	0.08	237.0	0.5	1,304.9	1,331.9	0.56	1.41
3	719	0.08	257.0	1.0	1,469.0	1,501.4	0.56	1.71
4	1,075	0.08	268.0	1.0	1,287.1	1,310.6	0.46	1.54
5	790	0.08	233.0	0.5	1,298.8	1,320.9	0.50	1.70
6	975	0.08	295.0	0.5	1,749.6	1,789.8	0.44	1.71
n	6	6	6	6	6	6	6	6
平均	874	0.08	274	0.7	1,501.2	1,553.7	0.50	1.68
SD	131	0.00	44	0.3	262.8	311.4	0.05	0.19
% CV	15	0.00	16.14	38.7	17.5	20.04	9.84	11.47
中央値	841	0.08	263.0	0.5	1,387.0	1,406.7	0.51	1.71
最低値	719	0.08	233.0	0.5	1,287.1	1,310.6	0.44	1.41
最高値	1,075	0.08	351.0	1.0	1,897.6	2,067.4	0.56	1.91

略語：AUC_{0-8}＝投与後 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，C_{max}＝最高血漿中濃度，C_{ss}＝定常状態血漿中濃度，%CV＝変動係数，SD＝標準偏差，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
* この半減期は HOE 140 のほとんどの消失を特徴付けている。
出典：CSR JE049-9106；Table 2-8

静脈内ローディング投与後の最高血漿中濃度（C_{max}）は予想より高かったが，これまでに報告された値よりも低く，有害事象とは関連していなかった。

定常状態における平均濃度（C_{ss}）である 274 ng/mL には平均 40 分後に急速に達した。点滴静注終了まで定常状態は一定であった。

血漿中濃度–時間曲線下面積で表される HOE 140 の曝露量（$AUC_{0-\infty}$）はこれまでの結果と類似していた。本試験における総曝露量は，HOE 140 の 200 µg/kg 用量を一定速度で 1 時間かけて静脈内投与した先行試験の結果と同程度であった。

HOE 140 の消失半減期（$t_{1/2}$）はこれまでの結果と類似していた。過去の試験では HOE 140 の消失は 3 相性であることが確認されているが，本試験では 2 相性の消失が確認されたのみであった。HOE 140 ほとんどは，これまでの結果と同様に約 45 分間の半減期で消失した。

安全性の結果：

有害事象

プラセボ投与後に発現した有害事象は頭痛（症例番号 2 :軽度，9 時間持続，症例番号 6 :軽度，6 時間持続），及び軽度の外傷による筋骨格系胸痛（症例番号 4 :中等度，6 日間持続）であった。症例番号 5 に，HOE 140 投与 5 日後に鼻感冒症状が発現した。HOE 140 と関連のある有害事象は報告されなかった。

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値

1 例に HOE 140 投与 24 時間後に軽度の白血球増加症が認められた（総白血球数は投与前 9.9×10^9/I，投与後 14.1×10^9/I，正常範囲 $4.8\text{-}10.8 \times 10^9$）。この事象は 1 週間後の再検査では正常に回復していた。白血球増加症は無症状ウイルス感染による可能性があり，HOE 140 との因果関係はなしと判定された。HOE 140 又はプラセボ投与後，血液学的検査，血液生化学検査又は尿検査にその他の重大な変化は認められなかった。

バイタルサイン等

HOE 140 又はプラセボ投与後，持続的な心電図モニタリング，12 誘導心電図，血圧又は心拍数に重大な変化は認められなかった。

結論：

- 本試験における HOE 140 静脈内投与の忍容性は良好であった。血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，血圧，心拍数又は心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 本試験の結果は，HOE 140 の鎮痛作用を評価するためにデザインされた患者試験におけるこの投与レジメンの使用を裏付けている。

2.7.6.5 JE049-1001 試験（参考資料，5.3.3.1-4）

JE049-1001A；治験総括報告書

2.7.6.5.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	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
治験責任者及び治験実施施設：	[redacted]
治験期間：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の治験終了日）
治験のフェーズ：	第 I 相

目的：

主要目的：

- 様々な用量の単回点滴静注及び単一用量での反復投与におけるイカチバントの安全性，忍容性及び腎機能に及ぼす影響を評価する。

副次目的：

- ブラジキニンの拮抗薬としてのイカチバントの薬理学的プロファイル（用量反応，時間経過，無効量）を，ブラジキニンの静脈内ボーラス投与（負荷投与）が誘発する血圧（BP）低下，頻脈及び血管拡張の抑制によって評価する。
- 様々な温度でイカチバント及び代謝物の *ex vivo* 安定性を評価する。
- 最大耐量（MTD）及び治療域を特定する。
- 単回・反復投与後に，LC/MS/MS を用いた新しい測定法で血漿・尿検体を測定してイカチバント及びその 2 つの主要代謝物の薬物動態（PK）プロファイルを検討する。
- 定常状態においてイカチバントの存在下及び非存在下で局所塗布血管拡張薬及び物理刺激を用いたときの，ブラジキニンが内皮機能に果たす役割を評価する。
- 安全性，薬力学（PD）及び PK のプロファイルに基づき，第 IIa 相試験の適切な用法・用量を推奨する。

治験方法：

本試験は，3 つのパート（パート I，II，III）からなり，パート I には 4 つのパネル（パネル 0，A，B，C）を設定した。パート I とパート II では，イカチバント点滴静注の至適用量及び投与法

を検

討した。ブラジキニンの静注後（負荷投与）に誘発された一時的な反応（血圧低下，頻脈，皮膚血管拡張）に対する，イカチバントによる抑制作用を用量反応及び時間経過の点から評価した。安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学のプロファイルは，腎機能に特に注目して評価した。その後，これらの項目について，パート III で反復投与を用いて更に検討した。

治験デザイン及び投与法の概観：

パート	パネル	治験デザイン	用量及び時間 mg/kg × 時間		被験者数
パート I	パネル 0	非盲検，単回投与，探索的方法	0.2 × 4 時間		2
パート I	パネル A パネル B	2 交代制パネル，4 期，無作為化，単盲検，ブラジキニン負荷に対する事前に定められた反応に準じた単回投与の漸増/減用量反応，プラセボ投与期あり	（0 × 4 時間） 0.005 × 4 時間 0.025 × 4 時間 0.01 × 4 時間 0.05 × 4 時間 0.4 × 4 時間 0.8 × 4 時間	A, B B B A A A B	4 + 4
パート I	パネル C	4 期，無作為化，単盲検，用量漸増，プラセボ投与期あり	（0 × 1 時間） 0.8 × 1 時間 1.6 × 1 時間 3.2 × 1 時間		4
パート II		1 パネル，2-way クロスオーバー，無作為化，単盲検，1 日 3 回投与（8 時間間隔），プラセボ対照。	0.15 × 24 時間 対　0.5 × 1 時間 × 3 回		6
パート III		1 パネル，2-way クロスオーバー，無作為化，二重盲検，反復投与，プラセボ対照	0.15 × 24 時間 × 3 日		6

被験者数：

男性被験者 26 名

診断及び主要選択基準：

本試験は，18 歳から 40 歳の健康男性で，12 誘導心電図を含む臨床検査値に臨床的に意味のある異常所見がなく，体格指数（BMI）が 17 から 29 kg/m^2 で，登録前に文書による同意を行う意思及び能力があり，尿中薬物スクリーニング検査（アンフェタミン，カンナビノイド，コカイン及びオピエート）が陰性である被験者を対象とした。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

イカチバント酢酸塩 :1 mg/mL イカチバント酢酸塩，点滴静注用滅菌済み溶液（pH 5.3）として，5.3 mL を含有するガラスアンプルで提供された。

投与経路：点滴静注

ロット番号：[redacted]

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

プラセボ溶液：点滴静注用滅菌済み溶液（酢酸緩衝液，pH 5.3）として，5.3 mL を含有するガラスアンプルで提供された。

投与経路：点滴静注

ロット番号：[redacted]

その他の本試験で使用した物質：

- シニストリンは，Inutest® 25%として購入した。[redacted]の 20 mL アンプル（250 mg/mL）。ロット番号：[redacted]
- ブラジキニンは，[redacted]から購入した。院内薬局が無菌凍結乾燥剤（1 mg/25 mL バイアル）として調製し，–70ºC で保管された。ロット番号：[redacted]
- PAH（パラアミノ馬尿酸）は，Nephrotest®として購入した。[redacted]の 10 mL アンプル（220 mg/mL）。ロット番号：[redacted]

評価項目：

薬物動態（PK）：

イカチバント及びその 2 つの主要代謝物 M1 と M2 の血漿・尿中濃度を，単回（パート I 及びパート II）・反復（パート III）点滴静注後に，LC/MS/MS により測定した。血漿・尿検体の *Ex vivo* 保存方法をパネル 0 で評価した。薬物動態パラメータ解析の結果については，報告書 JE 049-1001B に示した。

薬力学（PD）：

以下の薬力学パラメータを評価した：

- ブラジキニン負荷に対する拮抗作用のプロファイル（用量反応，時間経過）（パート I 及びパート II）
- 血圧低下（収縮期血圧，拡張期血圧，平均血圧）及び頻脈の抑制（Finapres®による測定）
- 血管拡張の抑制（レーザドップラー血流計による皮膚血流測定）
- 腎機能（パート I 及びパート III），以下を含む：糸球体ろ過率（GFR）（シニストリンクリアランスによる），腎血流（パラアミノ馬尿酸［PAH］クリアランス），リチウムの分画クリアランス及びろ過率
- パート I からパート III：尿流量，Na，K，尿酸，アルブミン，クレアチニン（排泄率及びクリアランス），GFR（クレアチニン）
- 容量変化：パート I 及びパート III：ヘマトクリット及びアルブミン（血漿）
- ホルモンプロファイル：パート I のパネル C：血漿レニン活性（PRA），アルドステロン及びエンドセリン 1（ET-1）。パート III，ブラジキニン，PRA，アルドステロン及び ET-1
- ブラジキニンが内皮機能に果たす役割：パート III
- 体重

安全性： 以下の安全性パラメータを評価した： • 有害事象プロファイル（被験者が報告，治験担当医師が観察） • 注射部位の局所刺激性 • 血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査を含む臨床検査値 • 起立試験を含むバイタルサイン 　• QT 間隔（Bazett 及び Fridericia 法による補正）に重点を置いた 12 誘導心電図（ECG） 　• MTD 及び治療域の推定 　• 臨床検査結果	
統計解析法： 上記のすべての PD パラメータ及び大部分の安全性パラメータ（生データ，計算値，投与前値に対する変化量など）について，反復測定の ANOVA を使用した。フルモデル（投与，時間，投与×時間）を用い，被験者をネスト因子，投与及び時間を被験者内因子とした。当因子の一つに統計的有意性が認められる場合は，多重比較の最小 2 乗法を用いて，どの投与群間に統計的有意性が認められるか確認した。更に，対応のある t 検定を行って，選択したいくつかの安全性パラメータ（血液学的検査，血液生化学検査，体重，バイタルサイン）について，投与終了時（投与後）値を投与前値と比較した。	
報告書の日付：	JE049-1001A（薬力学，安全性）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（改訂 1 報告日） JE049-1001B（薬物動態）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（発行日）

2.7.6.5.2 試験スケジュール

本試験スケジュールを，表 2.7.6.5-1，表 2.7.6.5-2，表 2.7.6.5-3，表 2.7.6.5-4 及び表 2.7.6.5-5 に示す。

表 2.7.6.5-1　　パート I，パネル 0 のスケジュール

パネル 0 N=2	スクリーニング	試験前	1 期											
			イカチバント点滴開始後経過時間											
				–2	0	2	4	4.5	6	8	12	24	28	52
			サンプリング後の *ex vivo* 安定性の時間											
							0	0.5	2	4	8	20	24	48
スクリーニング														
選択/除外基準	X													
B/C 型肝炎及び HIV	X													
尿中薬物スクリーニング	X													
同意取得	X													
試験前負荷*		XXXX												
ブラジキニン用量反応														
試験日														
ブラジキニンのボーラス負荷投与		XXXX		X	X	X	X		X					
ブラジキニン投与前 Finapres BP/HR（仰臥位**）		XXXX		X	X	X	X		X					
ブラジキニン投与後 Finapres BP/HR（仰臥位**）		XXXX		X	X	X	X		X					
ブラジキニン投与前後血流量		XXXX		X	X	X	X		X					
退院									X					
食事														
食事						X		X						
体重	X			X								X		

パネル 0 N=2	スクリーニング	試験前	1 期										
			イカチバント点滴開始後経過時間										
				–2	0	2	4	4.5	6	8	12	24	28	52
			サンプリング後の *ex vivo* 安定性の時間										
							0	0.5	2	4	8	20	24	48
被験薬点滴静注（0–4 時間） **被験薬保持**					X		X							
PK（血液）					X		X							
4ºC，20ºC 及び 37ºC で保管（*ex vivo*）							→	→	→	→	→	→		
遠心分離及び冷凍					X		X	X	X	X	X		X	X
PK（尿）				–2 –0 時間		0 – 4 時間								
尿量				X		X								
4ºC，20ºC 及び 37ºC で保管（*ex vivo*）						→	→	→	→	→	→	→	→	
冷凍				X		X			X	X	X		X	X
安全性														
身体検査	X													
既往歴	X													
安全性の臨床検査（血液＋尿）	X											X		
心電図	X													
症状（全身及び局所）	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
					→	- - →	- - →	- - →	- - →	- - →	- - →	- - →		

略語：BP=血圧，HIV=ヒト免疫不全ウイルス，HR=心拍数，PK=薬物動態
***：**ブラジキニン負荷用量反応の検討は，投与 1 日目に行ってもよい。
**：仰臥位 10 分，立位 1 ＋ 3 分
↓ 時間は被験薬投与開始に相当する。
採取及び廃棄する。
出典：CSR JE049-1001A；Section 3.4.1

表 2.7.6.5-2　　パート I，パネル A 及びパネル B のスケジュール

パネル A，パネル B N = 8 （2 交代制：パネル A，パネル B）	スクリーニング	試験前	1，2，3，4 期														
			Day+ 1（イカチバント投与開始後経過時間）														
			–3	–2	–1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
スクリーニング						↓											
選択/除外基準	X					↓											
B/C 型肝炎及び HIV	X					↓											
尿中薬物スクリーニング	X					↓											
同意取得	X					↓											
試験前負荷																	
ブラジキニン用量反応		XXXX															
試験日																	
ブラジキニンのボーラス負荷投与		XXXX			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	(X)
ブラジキニン投与前 Finapres BP/HR（仰臥位*）		XXXX			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	(X)
ブラジキニン投与後 Finapres BP/HR（仰臥位*）		XXXX			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	(X)
ブラジキニン投与前後血流量		XXXX			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	(X)
BP/HR 起立試験*	X			X								X				(X)	X
食事																	
水 (w) 及び食事 (m)			w	w	w	w	w	w	w	w	m			m		m	
体重	X			X													X
PAH 及びシニストリン点滴静注				●	→	→	→	→	→	→							
被験薬点滴静注						●	→	→	→	→							
被験薬保持										X							

パネル A，パネル B N = 8 （2 交代制：パネル A，パネル B）	スクリーニング	試験前	1，2，3，4 期														
			Day+ 1（イカチバント投与開始後経過時間）														
			–3	–2	–1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
採取（投薬開始後経過時間）					–1 –0 時間		0 – 2 時間		2 – 4 時間		4 – 6 時間		6 – 24 時間				
尿量					U		U		U		U		U				
シニストリン及び PAH (P+U)			U		U		U		U								
内因性 Li (P+U)					U		U		U								
電解質** (S+U)					U		U		U		U		U				
Hct																	
PK（尿）					–1 –0 時間		0 – 2 時間		2 – 4 時間		4 – 6 時間		6 – 24 時間				
PK（血漿）* **						P	P	P	P	PPPP	PP	P	P	P	P		P
安全性																	
身体検査	X					X											X
既往歴	X																
安全性の臨床検査（血液＋尿）	X					X											X
心電図	X					X		X		X		X		X			X
症状（全身及び局所）	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
						- - →	- - →	- - →	- - →	- - →	- - →	- - →	- - →	- - →	- - →	- - →	- - →

略語：BP=血圧，Hct=ヘマトクリット，HIV=ヒト免疫不全ウイルス，HR=心拍数，P=血漿，PAH=パラアミノ馬尿酸，PK=薬物動態，S=血清，U=尿

*：仰臥位 10 分，立位 1 ＋ 3 分

**：Na，K，クレアチニン，アルブミン，尿酸

***：イカチバント投与開始 0，1，2，3，4，4.25，4.5，4.75，5，5.5，6，7，8，10 及び 24 時間後

（X）– 過去に活性が認められる場合のみ

採取及び廃棄する。

↓　T = 0 は被験薬投与開始に相当する

出典：CSR JE049-1001A；Section 3.4.1

表 2.7.6.5-3　　パート I，パネル C のスケジュール

パネル C N = 4	スクリーニング	試験前	1，2，3，4 期															
			Day+ 1（イカチバント投与開始後経過時間）															
			–1	0	0.5	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	24	48
スクリーニング				↓														
選択/除外基準	X			↓														
B/C 型肝炎及び HIV	X			↓														
尿中薬物スクリーニング	X			↓														
同意取得	X			↓														
試験前負荷																		
ブラジキニン用量反応		XXXX																
試験日																		
ブラジキニンのボーラス負荷投与			X	X	X				X				X	X	X	X	X	
ブラジキニン投与前 Finapres BP/HR（仰臥位*）		XXXX	X	X	X				X				X	X	X	X	X	
ブラジキニン投与後 Finapres BP/HR（仰臥位*）		XXXX	X	X	X				X				X	X	X	X	X	
ブラジキニン投与前後血流量		XXXX	X	X	X				X				X	X	X	X	X	
BP/HR 起立試験*	X			X		X	X	X			X						X	
食事																		
食事 (m)										m			m		m			
体重	X		X														X	
被験薬点滴静注				●	→	→												
被験薬保持						X												

パネル C N = 4	スクリーニング	試験前	1，2，3，4 期														
			Day+ 1（イカチバント投与開始後経過時間）														
			–1	**0**	**0.5**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**10**	**12**	**14**	**24**	**48**
採取（投薬開始後経過時間）			–1 –0 時間		0 – 4 時間					4 – 8 時間				8 – 24 時間				24 – 48 時間
尿量			U		U					U				U				U
電解質** (U)			U		U					U				U				
PK（尿）			U		U					U				U				U
PK（血漿）* **				0		PPP	2, 2.5	3	4		6		8	10	12	14	24	
ホルモン						1												
血清電解質**			–1	0					4				8				24	
安全性																		
身体検査	X																X∞	
既往歴	X																	
安全性の臨床検査（血液＋尿）	X				X												X	
心電図	X			X		X	X	X	X				X				X	
症状（全身及び局所）	●			●														

治験実施計画書改訂 ＝ 1001-A4（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
略語：BP=血圧，HIV=ヒト免疫不全ウイルス，HR=心拍数，P=血漿，PK=薬物動態，U=尿
*：仰臥位 10 分，立位 1 ＋ 3 分
**：Na，K，クレアチニン，アルブミン，尿酸
***：イカチバント投与開始 0，1，1.25，1.5，1.75，2，2.25，3，4，6，8，10，12，14 及び 24 時間後
X∞ - IV 期のみ
↓ T = 0 は被験薬投与開始に相当する
出典：CSR JE049-1001A；Section 3.4.1

表 2.7.6.5-4　　パート II のスケジュール

パート II N = 6 （2-way クロスオーバー）	スクリーニング	試験前	I，II 期																	
			Day+ 1（被験薬投与開始後経過時間）																	
			–1	0	0.5	1	2	4	6	7	8	9	14	16	17	24	26	28	32	48
スクリーニング																				
選択/除外基準	X																			
B/C 型肝炎及び HIV	X																			
尿中薬物スクリーニング	X																			
同意取得	X																			
試験前負荷																				
ブラジキニン用量反応		XXXX																		
試験日																				
入院																				
ブラジキニンのボーラス負荷投与			X	X			X	X	X					X		X	X	X	(X)	(X)
ブラジキニン負荷用量反応										XXX	X									
ブラジキニン投与前 Finapres BP/HR（仰臥位*）		XXXX	X	X			X	X	X	XXX	X			X		X	X	X	(X)	(X)
ブラジキニン投与後 Finapres BP/HR（仰臥位*）		XXXX	X	X			X	X	X	XXX	X			X		X	X	X	(X)	(X)
ブラジキニン投与前後血流量		XXXX	X	X			X	X	X	XXX	X			X		X	X	X	(X)	(X)
BP/HR 起立試験*	X			X												X				
食事																				
水 (w) 及び食事 (m) （採血/ECG 後）			w	w			w	w, m	w			w, m	w, m			w, m		w, m		
体重	X			X												X				

パート II N = 6 (2-way クロスオーバー)	スクリーニング	試験前	I，II 期																	
			Day+ 1（被験薬投与開始後経過時間）																	
			–1	0	0.5	1	2	4	6	7	8	9	14	16	17	24	26	28	32	48
被験薬点滴静注 24 時間				→							→			→						
				⇢							⇢			⇢		⇢				
注入ポンプと蠕動ポンプを並行して				⇢		→					⇢			⇢						
				→												→				
被験薬保持						X						X			X	X				
採取（投薬開始後経過時間）			–1 –0 時間		0 – 4 時間				4 – 8 時間			8 – 16 時間			16 – 24 時間		24 – 48 時間			
尿量			U		U				U			U			U		U			
電解質** (S+U)			U#		U#				U#			U#			U#		U#			
PK（尿）			U		U				U			U			U		U			
PK（血漿）* **				P	P	PP	PPP	P			P			P		PPP	PP	P		
安全性																				
身体検査	X			X														X		
既往歴	X																			
安全性の臨床検査（血液＋尿）	X			X														X		
心電図	X			X		X						X				X				
症状（全身及び局所）	●	→		●	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	▸

略語：BP=血圧，HIV=ヒト免疫不全ウイルス，HR=心拍数，P=血漿，PK=薬物動態，S=血清，U=尿

*：仰臥位 10 分，立位 1 ＋ 3 分

**：Na，K，クレアチニン，アルブミン，尿酸

***：イカチバント投与開始 0，0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，8，16，24.25，24.5，25，26，27 及び 28 時間後の血漿

- 血漿又は血清，　(X) – 過去の時点で依然として反応が認められる場合のみ

↓　T = 0 は被験薬投与開始に相当する　→ 注入ポンプによるイカチバント投与　⇢ 蠕動ポンプによるプラセボ投与　→ 蠕動ポンプによるイカチバント投与　⇢ 注入ポンプによるプラセボ投与

出典：CSR JE049-1001A；Section 3.4.1

表 2.7.6.5-5　　パート III のスケジュール 1

パート III N = 6 （2-way クロスオーバー）	スクリーニング	試験前	I, II 期													
			投与 –1 日目	Day+ 1（イカチバント投与開始後経過時間）												Day 2
				–2	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24	
スクリーニング																	
選択/除外基準	X																
B/C 型肝炎及び HIV	X																
尿中薬物スクリーニング	X																
同意取得	X																
試験期間																	
代謝異常食（投与–3 – +4 日目）																	
BP/HR 起立試験*	X				X		X		X				X				0（投薬前）
食事										X			X		X		
体重	X		X		X												0（投薬前）
PAH 及びシニストリン静注																	
被験薬投与																	
被験薬サンプル保持				X***												X	X*** X
採取（投薬開始後経過時間）			0 – 22 時間	–2 –0 時間		0 – 4 時間				4 – 8 時間				8 – 24 時間			0 – 22 時間
尿量			U	U		U				U				U			U
シニストリン及び PAH (P+U)																	
内因性 Li (P+U)																	
電解質** (S+U)			U#	U#		U#				U#				U#			U#
Hct																	
PK（尿）				–2 –0 時間		0 – 4 時間				4 – 8 時間				8 – 24 時間			0 – 22 時間

パート III N = 6 （2-way クロスオーバー）	スクリーニング	試験前	I，II 期													
			投与 –1 日目	Day+ 1（イカチバント投与開始後経過時間）												Day 2
				–2	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24	
ホルモン&					0				4								
PK（血漿） （最後の投薬開始後経過時間）					0	1	2	3	4				8				0（投薬前）
安全性																	
身体検査	X				X												
既往歴	X																
安全性の臨床検査（血液＋尿）	X				X												
心電図	X				X												
症状（全身及び局所）	●			●	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	→

略語：BP=血圧，HIV=ヒト免疫不全ウイルス，HR=心拍数，P=血漿，PAH=パラアミノ馬尿酸，PK=薬物動態，S=血清，U=尿
* 仰臥位 10 分，立位 1 ＋3 分（起立試験）
** Na，K，クレアチニン，アルブミン，尿酸
*** 薬局が入手
# - 血漿又は血清，&PRA，アルドステロン，ET-1
↓ T = 0 は被験薬投与開始に相当する
出典：CSR JE049-1001A；Section 3.4.1

パート III のスケジュール 2

パート III N = 6 （2-way クロスオーバー）	I，II 期																
	Day+ 3（イカチバント投与開始後経過時間）																
	–2	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**10**	**12**	**24**	**28**	**32**	**36**	**48**
スクリーニング		↓															
選択/除外基準		↓															
B/C 型肝炎及び HIV		↓															
尿中薬物スクリーニング		↓															
同意取得		↓															
試験期間																	
代謝異常食 (投与 –3 – +4 日目)	●	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
BP/HR 起立試験*		X		X		X				X				X			
食事							X			X		X		X			
体重		X											X				X
PAH 及びシニストリン静注	●	→	→	→	→	→	→	→	→	→							
被験薬投与	●	→	●	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→				
被験薬サンプル保持		X***											X				
採取（投薬開始後経過時間）	–2 から 0 時間		0 – 4 時間				4 – 8 時間				8 – 24 時間			24 – 48 時間			
尿量	U		U				U				U			U			
シニストリン及び PAH (P+U)	U#		U#				U#				#						
内因性 Li (P+U)	U#		U#				U#				#						
電解質** (S+U)	U#		U#				U#				U#			U#			
Hct	#		#				#				#						
PK（尿）	–2 –0 時間		0 – 4 時間				4 – 8 時間				8 – 24 時間			24 – 48 時間			

パート III N = 6 （2-way クロスオーバー）	I，II 期															
	Day+ 3（イカチバント投与開始後経過時間）															
	–2	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**10**	**12**	**24**	**28**	**32**	**36**	**48**
ホルモン&		0				4											
PK（血漿） （最後の投薬開始後経過時間）		0											7 samples*				
安全性																	X
身体検査																	
病歴																	
安全性の臨床検査（血液＋尿）														X			
ECG		X				X				X			X				
症状（全身及び局所）	●→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→▶				
	●- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- - ▶				

略語：BP=血圧，ECG=心電図，Hct=ヘマトクリット，HIV=ヒト免疫不全ウイルス，HR=心拍数，P=血漿，PAH=パラアミノ馬尿酸，PK=薬物動態，S=血清，U=尿

***：**仰臥位 10 分，立位 1 ＋ 3 分（起立試験）

**：Na，K，クレアチニン，アルブミン，尿酸

***：薬局が入手

- 血漿又は血清，&PRA，アルドステロン，ET-1,

↓ T = 0 は被験薬投与開始に相当する，※：投与 3 日目，投与開始 24，24.25，24.5，25，26，27 及び 28 時間後，N - 被験者数

出典：CSR JE049-1001A；Section 3.4.1

2.7.6.5.3　被験者の内訳

組み入れ基準を満たし，いずれの除外基準にも抵触しなかった計 26 例の男性健康被験者を，本試験に登録した。パート I に 14 例（パネル 0 ; 2 例，パネル A ; 4 例，パネル B ; 4 例，パネル C ; 4 例），パート II に 6 例，及びパート III に 6 例が含まれた。

本試験を早期中止した被験者はいなかった。被験者の割付，用法・用量を表 2.7.6.5-6 に示す。

表 2.7.6.5-6　　被験者の割付及び用法・用量

パート/パネル	被験者番号	用法・用量 (mg/kg)			
		1 期	2 期	3 期	4 期
パート I/パネル 0	[redacted]	0.2 × 4 時間			
	[redacted]	0.2 × 4 時間			
パート I/パネル A	[redacted]	0.05 × 4 時間	プラセボ	0.01 × 4 時間	0.4 × 4 時間
	[redacted]	0.05 × 4 時間	0.01 × 4 時間	プラセボ	0.4 × 4 時間
	[redacted]	プラセボ	0.05 × 4 時間	0.01 × 4 時間	0.4 × 4 時間
	[redacted]	0.05 × 4 時間	0.01 × 4 時間	0.4 × 4 時間	プラセボ
パート I/パネル B	[redacted]	0.025 × 4 時間	0.005 × 4 時間	0.8 × 4 時間	プラセボ
	[redacted]	0.025 × 4 時間	0.005 × 4 時間	プラセボ	0.8 × 4 時間
	[redacted]	プラセボ	0.025 × 4 時間	0.005 × 4 時間	0.8 × 4 時間
	[redacted]	0.025 × 4 時間	プラセボ	0.005 × 4 時間	0.8 × 4 時間
パート I/パネル C	[redacted]	プラセボ	0.8 × 1 時間	1.6 × 1 時間	3.2 × 1 時間
	[redacted]	0.8 × 1 時間	プラセボ	1.6 × 1 時間	3.2 × 1 時間
	[redacted]	0.8 × 1 時間	1.6 × 1 時間	3.2 × 1 時間	プラセボ
	[redacted]	0.8 × 1 時間	1.6 × 1 時間	プラセボ	3.2 × 1 時間
パート II	[redacted]	0.5 × 3 × 1 時間	0.15 × 24 時間		
	[redacted]	0.15 × 24 時間	0.5 × 3 × 1 時間		
	[redacted]	0.15 × 24 時間	0.5 × 3 × 1 時間		
	[redacted]	0.5 × 3 × 1 時間	0.15 × 24 時間		
	[redacted]	0.5 × 3 × 1 時間	0.15 × 24 時間		
	[redacted]	0.15 × 24 時間	0.5 × 3 × 1 時間		
パート III	[redacted]	0.15/24 時間 × 3	プラセボ		
	[redacted]	0.15/24 時間 × 3	プラセボ		
	[redacted]	プラセボ	0.15/24 時間 × 3		
	[redacted]	プラセボ	0.15/24 時間 × 3		
	[redacted]	0.15/24 時間 × 3	プラセボ		
	[redacted]	プラセボ	0.15/24 時間 × 3		

出典：CSR JE049-1001A；Table 3

2.7.6.5.4　人口統計学的特性

人口統計学的特性（年齢，身長，体重及び人種）を表 2.7.6.5-7 に示す。

投与を受けた 26 例全例が男性で，白人 20 例，アフリカ人 3 例，アジア人 1 例及びその他の人種（治験担当医師が Metis と分類）2 例が含まれた。被験者は，20 歳から 39 歳であった。身長は 167 から 196 cm，体重は 54 から 102 kg の範囲であった。

表 2.7.6.5-7　　人口統計学的特性データ

	パート I				パート II (N = 6)	パート III (N = 6)
	パネル 0 (N = 2)	パネル A (N = 4)	パネル B (N = 4)	パネル C (N = 4)		
年齢（歳）						
平均	NA	22.9	25.3	28.6	24.8	24.5
S.D.	NA	3.11	2.01	7.24	3.87	3.80
最小–最大	23 及び 26	20–26	23–27	22–39	20–29	21–31
身長 (cm)						
平均	NA	179.5	180.5	181.5	176.8	177.9
S.D.	NA	7.69	6.40	10.25	5.09	8.06
最小–最大	183 及び 189	171–188	175–187	172–196	171–183	167–189
体重 (kg)						
平均	NA	85.3	74.5	74.1	70.4	72.1
S.D.	NA	13.34	10.97	11.7	6.92	15.36
最小–最大	76.0 及び 94.3	71–102	64–88	66–91	61–81	54–93
人種						
アフリカ系	0	2 (50%)	0	0	0	1 (17%)
アジア系	0	0	1 (25%)	0	0	0
白人	2 (100%)	2 (50%)	3 (75%)	3 (75%)	6 (100%)	4 (67%)
その他	0	0	0	1 (25%)	0	1 (17%)
性別						
女性	0	0	0	0	0	0
男性	2 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	6 (100%)

略語：N=被験者数，NA=該当なし，SD=標準偏差
出典：CSR JE049-1001A；Table 4，Listing 16.1.1，Appendix 2.1.13 and Table 14.1.1，Appendix 1.1

2.7.6.5.5　試験結果

薬物動態（PK）：

様々な温度での *ex vivo* 安定性をパート I パネル 0 で検討した。パート I のパネル A，B，C，パート II 及びパート III における PK データ，PK プロファイル及び PK/PD モデリングによる解析の結果は，別紙報告書 JE 049-1001B に示す。

薬力学（PD）：

ブラジキニン負荷

ブラジキニンの漸増用量に対する反応は，スクリーニングで各被験者において実施し，その後のパートI（パネル0，A，B，C）及びパートIIで使用する適切なブラジキニン負荷用量を決定した。顔面紅潮，動悸及び頭痛など予測された薬理作用が生じたが（全て持続時間が短く一過性），許容可能と判断でき，明らかな再現性のある薬理反応を示す負荷用量を確認する必要があった。

パートIのパネルA，Bでは，事前に選択されたブラジキニン負荷用量で誘発された低血圧（収縮期,拡張期及び平均）,反射性頻脈及び皮膚血管拡張に対して,イカチバント0.005から0.8 mg/kgの4時間点滴静注により，用量依存的及び時間依存的抑制が認められた。抑制作用の発現は速やかで，0.025から0.8 mg/kgの5用量については最初の評価時点（1時間）ですでに認められており，点滴開始2時間後には0.025から0.8 mg/kgの用量で完全な抑制が認められた。拡張期血圧,平均血圧，反射性頻脈及び皮膚血管拡張におけるイカチバントの薬理活性は，0.4及び0.8 mg/kgの用量で，点滴開始10時間後までプラセボと差が認められた。

パネルC（1時間点滴）では，点滴開始0.5時間後にはプラセボに対して統計的に有意なイカチバントの抑制効果が認められた。イカチバントの有意な抑制効果は，収縮期，拡張期及び平均血圧について，12，14及び24時間後に観察された。頻脈の抑制は，1.6及び3.2 mg/kg投与で，14時間まで認められた。皮膚血管拡張の抑制は，10時間まで報告された。この結果，24時間までの完全な抑制作用を確実にするために必要なイカチバントの用量は，24時間点滴による0.15 mg/kgと推定された。

以上を踏まえ，パートIIでは，ブラジキニン負荷に対するイカチバントの2つの用法・用量による抑制効果を24時間にわたって比較した（イカチバント0.15mg/kgを24時間点滴静注，及びイカチバント0.5mg/kgの1時間点滴静注を8時間間隔で3回投与）。両投与とも24時間を通して完全な抑制効果を維持したが，1時間点滴静注1日3回ではトラフ時点で抑制効果が低下する傾向がみられた。また，ブラジキニンの用量を増量してイカチバントの抑制効果を無効化しようとする場合，4倍から10倍のブラジキニン用量が必要となる競合的拮抗が確認された。

ホルモン値

イカチバントの単回投与（パートI，パネルC）又は反復投与（パートIII）による，ホルモン値（PRA，アルドステロン，ブラジキニン，エンドセリン1）の変化は認められなかった。

内皮機能

内皮機能は，イオン浸透法による外用血管拡張薬（アセチルコリン，ニトロプルシド）塗布又は物理刺激（温度，圧力）を用いて，レーザドップラーで調べた。

イカチバント投与後の定常状態時に，いずれのパラメータにおいても変化は認められなかった（パート III，投与 2 日後）。イカチバントはブラジキニン拮抗薬のため，生理的条件下での内皮機能はブラジキニン放出による大きな影響は受けないことが明らかになった。

ジペプチジルペプチダーゼ IV 活性

セリンプロテアーゼジペプチジルペプチダーゼ IV（DPP-IV）は，広範に分布する多機能のセリンプロテアーゼ酵素である。DPP-IV は，ブラジキニン代謝に関与しない酵素であるが，イカチバント代謝に役割を果たすと考えられる。この酵素活性は，–1 時間後と 0 時間後の投与前の 2 つの値に対して，高用量（0.8，1.6，3.2 mg/kg）単回 1 時間点滴後も変化はみられなかった。被験者内変動度は極めて低かった。しかし，単回投与による曝露が，酵素活性に影響を与えるほど十分ではなかった可能性がある。

安全性：

有害事象

すべての用法・用量においてイカチバントの良好な忍容性が認められた。登録後，計 98 日間試験に参加した健康被験者 26 例（イカチバント投与 68 例，プラセボ投与 30 例）のうち，20 例（77%）で 78 件の有害事象が発現した。これらの有害事象の重症度の内訳は，軽度（62 件）又は中等度（16 件）であった。

パート I のパネル 0 では有害事象は発現しなかった。パート I，II，III で多く認められた有害事象には，神経系障害（頭痛又は浮動性めまい）や血管障害（静脈炎，潮紅，胸膜痛，紅斑などの局所症状，そう痒）があった。パート I のパネル C のイカチバント 3.2 mg/kg で低血圧，及びパート III のイカチバント 0.15 mg/kg で起立性低血圧が認められた。パート I（パネル A，B），パート II 及びパート III では, 全体の有害事象の発現率及び重症度がイカチバント投与とプラセボ投与で同程度であった。

イカチバントと関連のある有害事象はパート I のパネル 0 で発現しなかった。パネル A 及びパネル B では，イカチバントと関連のある有害事象が 8 名中 4 名で発現した（0.025 mg/kg :胸膜痛，0.01 mg/kg：頭痛，0.4 mg/kg：静脈炎，0.8 mg/kg：傾眠）。パネル C では，イカチバントと関連のある有害事象である注射部位蕁麻疹がイカチバント 1.6 mg/kg で 4 例中 1 例，3.2 mg/kg でそう痒，紅斑，潮紅及び倦怠感がそれぞれ 1 例発現した。3.2 mg/kg で発現した軽度の一過性の低血圧は薬剤との関連があるかもしれないと判定されたが，実際はアゴニスト活性に相当する可能性がある。

パート II では，イカチバントと関連のある有害事象が 6 例中 4 例で発現した（浮動性めまい，頭痛，静脈炎，腹痛及び腎臓痛）。パート III では，プラセボ及びイカチバント 0.15 mg/kg 投与の 1 例で起立性低血圧が発現した。有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。

最大耐量は 1 時間点滴静注で 1.6 mg/kg と推定された（パート I のパネル C）。

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験期間中，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

腎機能

イカチバントのいずれの用法・用量においても，糸球体レベル（点滴中のシニストリンクリアランスによる GFR, クレアチニンクリアランスによる 24 時間の GFR）, 点滴中の腎血漿流量（PAH クリアランス），及び近位尿細管機能（Li 排泄率，尿酸クリアランス）において，腎機能への影響は認められなかった。投与後の尿流量，電解質の排泄及びクリアランスは，いずれの用法・用量においても変化しなかった。

その他の安全性評価項目

臨床検査値の評価では，血液学的検査項目のいくつかの値で異常値が認められたが，プラセボとイカチバントで同等であり，用量反応性は認められなかった。血液生化学検査の評価では，臨床的に意味のある投与前値からの変動を示した被験者はいなかった。個々の値で正常域を外れるものがいくつかあったが，臨床的に意味があると判断されたパラメータはなく，異常変動とは考えられなかった。投与前と投与後の平均値の差が有意である項目もあったが，変化はわずかで，用量依存的ではなく，腎，肝，免疫に対する毒性の可能性が明らかなものはなかった。凝固因子に変化は認められなかった。

仰臥位及び立位（1 分と 3 分）のバイタルサインを，収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数について 3 体位の生データとして，立位と投与前値の差として，更に立位と仰臥位の差として求めた。個々の値は，様々なパネル，用法及び用量にわたって，被験者の多くできわめて安定していて，異常変動は認められず，主に投与前値に対する立位 1 分又は 3 分の拡張期血圧の上昇は認められたが，頻脈はほとんど認められなかった。拡張期血圧上昇及び頻脈の事象は，仰臥位に対して立位のバイタルサインについて認められたが，用量全体の明確なパターンは認められなかった。パート III では，プラセボ及びイカチバント 0.15 mg/kg 投与の 1 例で起立性低血圧が発現した。イカチバント 3.2 mg/kg では 1 例で低血圧が発現した。

起立試験で経時的に記録したバイタルサインを ANOVA で解析した。収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数に変動が認められた被験者もいたが，相互作用の経時的な用量に関する統計的な差はいずれの試験でも認められなかった。このように有意な変化がほとんど認められないのは，被験者数が少なく，測定に関連する変動が大きいためと考えられた。

以上のように，起立試験によるバイタルサインの個々の反応のパターン及び統計解析から，心血管プロファイルは安定しており，イカチバント 0.005 から 1.6 mg/kg の広い用量範囲で低血圧及び反射性頻脈が認められないことが示された。

注射部位反応の忍容性は優れており，軽度の注射部位の症状が発現したのは 3 例のみであった。これらは有害事象として報告され，ステージ 1（イカチバント 1.6 mg/kg），ステージ 2（イカチバント 0.4 mg/kg）及びステージ 3（イカチバント 0.5 mg/kg）と評価された。

専門家による中央解析を用い, 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）の評価解析を行ったが, 生データ, 投与前値との差（Δ）, 及び投与前値とプラセボとの差（ΔΔ）の解析で，いずれの用法・用量においても有意な QTc 延長傾向は認められなかった。QTc 値が男性の上限である 450 msec を超えた被験者はおらず，430 msec を超える値もほとんど認められなかった。すべての追加的な図画アプローチ及び統計アプローチを実施したが（HR に対する QT の重回帰分析，漸増用量全体の最大 QT のボックスプロット，投与前値に対する 30–59 msec の QTcB 値と QTcF 値の低発生率，漸増用量全体で 5 msec での QTcF の分布表［投与前値からの差］），使用したすべての手法で，3.2 mg/kg/1 時間を含めたいずれの用量でも，QTc が健康被験者において延長しないことが明らかになった。

結論：

強力なブラジキニン B2 受容体の拮抗薬であるイカチバントは，点滴静注時に全身・局所とも良好な忍容性が認められた。最大耐量 1.6 mg/kg/1 時間点滴まで，イカチバントに関連する臨床的に意味のある血圧の変動及び起立性低血圧は認められなかった。軽度の低血圧 1 例が 3.2 mg/kg で認められた。QTc 延長は，いずれのパネル，用法及び用量においても確認されなかった。GFR，腎血流量及び近位尿細管機能などの腎機能及び腎血行動態に対する影響は認められなかった。イカチバントは，尿中排泄への影響がなく，通常の水分摂取及びナトリウム負荷条件下における健康被験者に対するナトリウム利尿又は利尿作用にも影響を示さなかった。

事前に定めたブラジキニン負荷用量で誘発された血圧低下，頻脈及び皮膚血管拡張は，指プレチスモグラフィー及びレーザドップラーでモニターした。これは，ブラジキニン拮抗薬としてのイカチバントの作用発現，時間経過及び用量反応を評価し，第 IIa 相での適切な用法及び用量を推奨するためであった。24 時間にわたる完全な抑制を確保するために，肝硬変及び難治性腹水を有する患者に対する用量設定を 0.15 mg/kg/day とした。遺伝性血管性浮腫（HAE）に対しては，症状の改善が早期に得られ確実に持続するように, 初回量 0.4 mg/kg での 2 時間の点滴静注が提唱された。イカチバントは，ヒトにおいてブラジキニン競合的拮抗薬であることが確認された。1.6 mg/kg まで部分アゴニスト活性は示されなかった。

JE049-1001B；薬物動態臨床試験報告書（血漿及び尿検査）

本文書には，本試験のすべての部分（パートI：パネル0，パネルA・B及びパネルC，パートII及びパートIII）で入手した血漿検体及び尿検体を用いて得られたすべての薬物動態（PK）情報を記載する。安全性及び薬力学（PD）のデータは，臨床試験報告書JE049-1001A（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）に示した。本試験のパートIから得られたPKデータに関する速報の中間報告書は2004年3月に発表した。この中間報告書が必要とされたのは，意図した用量範囲でのPKプロファイルとパラメータに関して規制当局に提出した第I相の申請書類を裏付けるため，すなわち，2004年の夏に開始したHAEのピボタル試験における用法・用量の選択の根拠を立証するためであった。

新たな測定法（LC/MS/MS）を開発し，イカチバント及びその2つの代謝物M1とM2の血漿中濃度を一度に分析できるようにした。検量線は，イカチバントが4.3–683 µg/L，M1が1.8–295 µg/L，M2が2.2–353 µg/Lで直線性を示した。測定内精度の変動係数（CV%）は，イカチバントでは低く（2.9-3.9%），2つの代謝物ではそれより若干高くてばらつきがあった（M1で4.7–9.9%，M2で3.4–12%）。測定間精度のCV%は，イカチバントで2.4–5.8%，M1で3.2–10.4%，M2で7.0–10.1%であった。

–70ºCでのキャリブレーション試料の安定性は優れていた。–20ºCと–70ºCで14ヶ月間保管した血漿検体の結果が同一であったので，推測では，低温に合う容器で–70ºCで保管すれば，血漿検体は何年も安定である。よって，JE049-1001試験では，検体保管による量的減少は認められなかった。更に，パネル0の被験者の検体を用いた*ex-vivo*試験では，イカチバント及びその代謝物が血漿中できわめて安定しており，採取後に問題となる程度まで代謝されないことが明らかになった。今後の試験では，採血後1時間以内に冷却遠心機を用いて血漿を分離することが推奨された。15ヶ月以内に測定を計画している場合は，血漿検体を–20ºCで保管してもよいが，そうでなければ–70ºCでの保管が推奨された。

また，LC/MS/MSによる分析法を開発し，イカチバント及びM1とM2の尿中濃度を一度に分析できるようにした。検量線は，イカチバントが0.25–15 µg/mL，M1とM2が0.5–30 µg/mLで直線性を示した。測定間精度のCV%は，イカチバントで4.5–17.5%，M1で6.7–10.7%，M2で6.9–9.9%であった。この精度不良は，重要なマトリックス効果を示していた。しかし，正確性が容認できる（バイアスが無い）ため，この精度不良が結果としてPK評価に及ぼす影響はわずかであった。

イカチバント及びM1とM2の血漿中PKプロファイルは，コンパートメント解析やノンコンパートメント解析によって評価された。ノンコンパートメント解析（用量範囲：0.4–3.2 mg/kg）を用いると，イカチバントの平均血漿中終末相半減期（$t_{1/2}$）は4.1時間，定常状態における分布容積（V_{ss}）は29.4 L，平均滞留時間（MRT）は1.7時間，クリアランスは17.3 L/hであった。イカチバントの主なPKパラメータの幾何平均値を表 2.7.6.5-8に要約した。

代謝物M1とM2は，血漿中PKプロファイルが同様で，厳密に並行してイカチバントから形成されると考えられ，形成が体内動態の律速段階となる。M1とM2の見かけのPKパラメータを表2.7.6.5-9及び表 2.7.6.5-10にまとめた。

表 2.7.6.5-8 イカチバントの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（ノンコンパートメント解析）

用量 (mg/kg)	C_{max} (µg/L)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (µg.h/L)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	クリアランス (L/h)	V_{ss} (L)
パネル A 及びパネル B							
0.005[a]	10.40	2.75	52.98	2.5665	2.1839	8.3443	18.223
0.01[a]	18.85	3.74	95.14	3.5506	2.7916	10.602	29.596
0.025[a]	34.45	4.02	185.51	4.4932	3.421	12.043	41.198
0.05[a]	66.07	3.50	307.79	4.9198	2.755	16.322	44.966
0.4[a]	526.5	3.42	2,124.4	2.9573	1.421	19.104	27.148
0.8[a]	1,023.7	3.45	4,204.9	3.9735	1.4313	16.949	24.259
パネル C							
0.8[b]	3,908.4	1.00	5,758.6	4.5082	2.2181	17.367	38.521
1.6[b]	5,614.4	0.96	7,402.4	4.3348	1.7803	16.289	29
3.2[b]	7,493.3	0.99	10,384	4.607	1.6701	16.934	28.282
平均[c]	-	-	-	4.1	1.7	17.3	29.4

略語：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, C_{max}＝最高血漿中濃度, MRT＝平均滞留時間, T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間, $t_{1/2}$＝消失半減期, V_{SS}＝定常状態における分布容積

備考：被験者数は，パネル A，B 及び C とも各 4 名

a. イカチバント投与 4 時間，採尿 24 時間

b. イカチバント投与 1 時間，採尿 48 時間

c. 平均値は高用量（0.4–3.2 mg/kg）についてのみ計算

出典：CSR JE049-1001B；Table 5-1，Appendix F，Appendix G

表 2.7.6.5-9 M1 の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（ノンコンパートメント解析）

	用量 (mg/kg)	C_{max} (µg/L)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (µg.h/L)	L_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
A 及び B パネル	0.005	5.68	4.19	29.60	0.34	2.04	5.09
	0.01	14.83	4.27	98.80	0.13	5.37	8.01
	0.025	18.21	4.39	111.66	0.22	3.20	6.34
	0.05	58.83	4.21	334.65	0.19	3.68	6.12
	0.4	386.26	4.42	2,351.3	0.26	2.69	5.59
	0.8	683.6	4.13	3,691.7	0.26	2.71	5.54
C パネル	0.8	1,292.1	1.56	6,755.7	0.21	3.09	4.11
	1.6	1,434.9	1.49	6,775.6	0.23		
	3.2	1,754.5	1.46	8,412.8	0.23		

略語：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, C_{max}＝最高血漿中濃度, L_z＝終末相における半減期速度定数, MRT＝平均滞留時間, T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間, $t_{1/2}$＝消失半減期

備考：被験者数は，パネル A，B 及び C とも各 4 名

出典：CSR JE049-1001B；Table 5-2，Appendix F，Appendix G

表 2.7.6.5-10 M2 の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（ノンコンパートメント解析）

	用量 (mg/kg)	C_{max} (µg/L)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (µg.h/L)	L_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
A 及び B パネル	0.005	5.33	4.42	39.13	0.20	3.45	7.13
	0.01	11.83	4.67	95.30	0.16	4.45	8.34
	0.025	24.71	4.73	158.92	0.23	3.02	6.44
	0.05	62.66	4.32	393.01	0.17	4.02	7.06
	0.4	414.26	4.48	2,703	0.25	2.82	6.57
	0.8	770.24	4.41	4,614.7	0.25	2.76	6.10
C パネル	0.8	1,474.2	1.56	7,946.6	0.19	3.43	4.58
	1.6	1,579.9	1.70	8,179.8	0.21		
	3.2	1,952.7	1.71	11,416	0.20		

略語：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，C_{max}＝最高血漿中濃度，L_z＝終末相における半減期速度定数，MRT＝平均滞留時間，T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間，$t_{1/2}$＝消失半減期

備考：被験者数は，パネル A，B 及び C とも各 4 名

出典：CSR JE049-1001B；Table 5-3，Appendix F，Appendix G

また，PK-PD モデリングによる解析を，ブラジキニン負荷によって誘発された血圧低下，頻脈及び皮膚血管拡張についても実施した。強力なブラジキニンの B2 受容体の拮抗薬であるイカチバント存在下では，このブラジキニン感度マーカーに対する反応の抑制を追跡することができた。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。一部の被験者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，ブラジキニン誘発反応の 50%を抑制する濃度（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 µg/L の範囲であった。このため，EC_{50} は 9.5 µg/L と推定した。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。同じ PK/PD モデリングアプローチにより，イカチバントの EC_{85} 値は 53.8 µg/L と推定された。

イカチバント及び代謝物 M1 と M2 の尿中排泄率及び腎クリアランスを表 2.7.6.5-11 に示す。

パート I，II，III（すなわち，本試験で用いたすべての用法・用量）では，イカチバントの尿中回収率は，その代謝物 M1 と M2 に比べて低く，イカチバントの代謝及びこれらの代謝物の尿中排泄の程度が高いことが示された。イカチバント及び代謝物 M1 と M2 の最低回収率は，高用量で認められる傾向があった。しかし，3 つのすべての分析物の回収率のばらつきは，低用量で大きかった。イカチバントの腎クリアランスと用量は反比例関係を示す傾向があったが，その代謝物 M1 と M2 の腎クリアランスと用量の間には一般的な関係が認められなかった。

表 2.7.6.5-11　　イカチバント及び代謝物 M1 と M2 の尿中排泄率及び腎クリアランス

	用量 (mg/kg)	投与量 (μM)	N	尿中排泄率の幾何平均値（投与量に対する割合[%]）			腎クリアランスの幾何平均値 (L/h)		
				イカチバント	M1	M2	イカチバント	M1	M2
パート I パネル A 及び パネル B	0.005[a]	0.339	4	18%	122%	141%	-	6.928	-
	0.01[a]	0.773	4	25%	-	117%	2.282	-	9.140
	0.025[a]	1.712	4	8%	79%	72%	0.811	9.613	6.249
	0.05[a]	3.851	4	8%	95%	93%	1.131	7.158	6.975
	0.4[a]	31.109	4	6%	74%	69%	0.780	7.682	7.710
	0.8[a]	54.627	4	3%	71%	71%	0.446	6.962	6.500
パート I パネル C	0.8[b]	49.411	4	3%	88%	79%	ND	ND	ND
	1.6[b]	98.229	4	3%	96%	93%	ND	ND	ND
	3.2[b]	196.770	4	2%	88%	83%	ND	ND	ND
パート II	0.15[c]	9.795	6	5%	67%	62%	0.793	7.671	4.392
	0.5[d]	95.229	6	6%	84%	79%	ND	ND	ND
パート III	0.45[e]	26.558	6	8%	58%	60%	1.175	6.520	4.369

略語：ND ＝ 測定無し
a. イカチバント投与 4 時間，採尿 24 時間
b. イカチバント投与 1 時間，採尿 48 時間
c. イカチバント投与 24 時間，採尿 28 時間
d. イカチバント投与（1 日 3 回）1 日間，採尿 28 時間
e. イカチバント投与 3 日間 24 時間，採尿 72–96 時間
出典：CSR JE049-1001B；Table 5-6，Table 5-7，Appendix N

結論：

イカチバント及びその代謝物 M1 と M2 の血漿中 PK プロファイルは，用量比例性を示し，直線的であると考えられた（C_{max}，AUC）。終末相における半減期は，イカチバントが約 4.1 時間，M1 が約 2.8 時間，M2 が 3.0 時間であった。未変化体の半減期がその代謝物より長いことについて薬物動態機序によって説明することができなかったため，この半減期の値の差は，最低濃度のイカチバント又はその代謝物の分析の不正確さによる可能性が高かった。また，M1 と M2 の動態の終末相は，イカチバントからの代謝物の形成率によって決まる可能性が高かった（代謝物投与がない場合は正式に証明できない）。

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。

イカチバントの尿中回収率は，その代謝物 M1 と M2 に比べて低く，イカチバントの代謝及びこれらの代謝物の尿中排泄の程度が高いことが示された。イカチバント及び代謝物 M1 と M2 の最低回収率は，高用量で認められる傾向があった。しかし，3 つのすべての分析物の回収率のばらつきは，低用量で大きかった。イカチバントの腎クリアランスと用量は反比例関係を示す傾向

があったが，その代謝物 M1 と M2 の腎クリアランスと用量の間には一般的な関係は認められなかった。

2.7.6.6 JE049-1101 試験（参考資料，5.3.3.1-5）

2.7.6.6.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	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
治験責任者及び治験実施施設：	[redacted]
治験期間：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の適格性評価日）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の治験終了日）
治験のフェーズ：	第 I 相

目的：

主要目的：

点滴時間を漸減して（60，30 及び 15 分），イカチバント 0.4 mg/kg を単回点滴静注したときの安全性及び忍容性を探索する。

副次目的：

点滴時間を漸減して（60，30 及び 15 分），イカチバント 0.4 mg/kg を単回点滴静注したときの薬物動態（PK）を探索する。

治験方法：

本試験は健康被験者を対象とし，単一施設で実施した。本試験は，無作為化，プラセボ対照，二重盲検, 逐次投与試験であった。男性健康被験者 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，点滴時間を漸減して（60，30 及び 15 分）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 3 つの点滴時間で実薬を投与し，プラセボ群に無作為割付けされたすべての被験者には 3 つの点滴時間でプラセボを投与した。

被験者数：

健康被験者 10 例（8 例：イカチバント，2 例：プラセボ）。

診断及び主要選択/除外基準：

本試験は，18 歳から 50 歳までの健康男性で，12 誘導心電図を含む臨床検査に臨床的に関連のあ

る異常所見がなく，体格指数（BMI）が 18 から 29 kg/m^2 で，登録前に文書による同意を行う意思及び能力があり，試験開始前及び投与 1 日目，投与 1 日前に実施した尿中薬物スクリーニング検査（バルビツール酸，ベンゾジアゼピン系化合物，アンフェタミン，オピエート，コカイン，カンナビノイド）が陰性である被験者を対象とした。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

国際一般名称（INN）：イカチバント酢酸塩

略化学式：D-Arg [Hyp^3,Thi^5,D-Tic^7,Oic^8]-BK.nCH_3COOH

製剤：点滴静注用，滅菌済み等張酢酸緩衝液 pH 5.5 ± 0.3

用量及び投与方法：

イカチバント 0.4 mg/kg 又はプラセボのいずれかを以下の 3 つの点滴時間で点滴静注した。

点滴時間 1：60 分

点滴時間 2：30 分

点滴時間 3：15 分

当初，治験実施計画書に従い点滴時間 4（5 分）を計画していたが，別の試験で新たに得られた結果により点滴時間 4 は省略した。

本試験で選択された用量は，先行する臨床試験（JE049-1001 試験，Part I 及び II）で確認された安全性プロファイル及び薬力学的作用に基づいて決定した。血漿中薬物濃度の上昇に対する忍容性は本試験で評価を行い，前の投与で安全性及び良好な忍容性が示された場合にのみ次の投与を開始した。各投与間のウォッシュアウト期間は 6 日間以上とした。

治療期間：

被験者は投与開始後 12 時間まで実施施設に滞在し，安全性に関する臨床検査用検体（血液及び尿）採取を行うために翌朝来院した。被験者は，最終投与の 2 日後にも追跡調査評価を行うために来院した。

治験期間：各被験者につき 6 から 10 週間（追跡調査検査も含む）

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

プラセボ：治験薬に対応する溶媒（酢酸緩衝液）

ロット番号:[redacted]

評価項目：

主要評価項目：

イカチバントの単回投与後の薬物動態：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（$AUC_{0-\infty}$），終末相における消失半減期（$t_{1/2}\lambda_z$），及び消失速度定数（λ_z）。

副次及びその他の評価項目： 忍容性及び安全性（有害事象の発現率及び発現頻度，臨床検査値，心電図，バイタルサイン）
統計解析法： 薬物動態： 血漿中のイカチバントの薬物動態パラメータ（T_{max}，C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}\lambda_z$，λ_z）の個々の値について，投与群ごとに平均値，標準偏差（SD），平均値の標準誤差（SE），中央値，最大値，最小値，及び要約統計量と共に表形式で報告した。必要に応じてグラフを提示した。 安全性： 血圧，心拍数及び 12 誘導心電図を記述的に評価し，必要に応じて表及びグラフ形式で示した。個々の有害事象を一覧表に示し，器官別大分類及び MedDRA 用語に基づき分類した。血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査の臨床検査値をベースライン時の値及び検査機関から提供された基準値と比較した。
報告書の日付：　[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終試験報告書の改訂 1 の日付）

2.7.6.6.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1 試験スケジュール

治験薬投与からの経過時間（時間：分）	実施する検査	PK 検体用の血液採取 [6]	安全性検査項目用の血液検体及び尿検体採取	バイタルサイン（BP，HR）	12 誘導心電図	局所忍容性	BP（立位）
スクリーニング 投与 1 日目（点滴時間 1）の 15 日から 2 日前	身体検査 [1]，既往歴，ECG，バイタルサイン [2]，人口統計学的特性，身長・体重，尿中薬物・エタノールスクリーニング検査，血清学的検査 [3]，安全性に関する臨床検査 [4]	-	X	X	X		-
–1 日目	実施医療機関に到着，尿中薬物及びエタノールスクリーニング検査を実施	-	-	-	-		-
1 日目	**有害事象報告の開始**						
-1:00	治験薬投与前の測定:	X	X	X	X	X	X
	治験薬投与 [5]	-	-	X[2]	-		-
投与終了 [0:00]	PK 検体用の血液採取，ECG，バイタルサイン	X		X	X	X	X
0:15	PK 検体用の血液採取，バイタルサイン	X	-	X	-	-	-
0:30	PK 検体用の血液採取，バイタルサイン	X	-	X	-	X	X
0:45	バイタルサイン	-	-	X	-	-	-

治験薬投与からの経過時間（時間：分）	実施する検査	PK 検体用の血液採取 [6]	安全性検査項目用の血液検体及び尿検体採取	バイタルサイン（BP，HR）	12 誘導心電図	局所忍容性	BP（立位）
1:00	PK 検体用の血液採取，バイタルサイン	X	-	X	-	X	X
1:30	PK 検体用の血液採取，バイタルサイン	X	-	X	-		X
2:00	PK 検体用の血液採取，ECG，バイタルサイン	X	-	X	X	X	X
3:00	PK 検体用の血液採取	X	-	-	-	-	-
4:00	PK 検体用の血液採取，バイタルサイン	X	-	X	-	X	X
5:00	昼食#	-	-	-	-	-	-
6:00	PK 検体用の血液採取，バイタルサイン	X	-	X	-	-	X
8:00	PK 検体用の血液採取，バイタルサイン	X	-	X	-		X
10:00	PK 検体用の血液採取	X	-	-	-	-	-
12:00	PK 検体用の血液採取，バイタルサイン，ECG，実施医療機関から退院	X		X	X	X	X
24:00	治験薬投与後の安全性管理		X				
≥6 日間	次の投与に参加するため実施医療機関に来院						
追跡調査（点滴時間 3）の 2 日後	身体検査。点滴時間 [3] **有害事象報告の終了**	-		X			X

略語：PK＝薬物動態，BP＝血圧，HR＝心拍数，ECG＝心電図
備考：1 日目の手順を各被験者に対して 3 回（点滴時間 1，2 及び 3）実施した（次の投与へ参加するための実施医療機関への来院は最終投与［点滴時間 3］は不要なため除く）。
1 同意説明文書への署名による同意が得られた場合のみ実施。
2 バイタルサイン（血圧及び心拍数）：治験薬投与前，投与中は 5 分毎，治験薬投与後 1，2 及び 12 時間に測定。
3 血清学的検査：HIV-I/II 検査及び B 型肝炎ウィルス表面（HBs）抗原，C 型肝炎抗体。
4 安全性検査項目用の血液検体採取：血液学的検査及び血液生化学検査。
5 6 日間以上の間隔をあけて異なる点滴時間（60，30 及び 15 分）で治験薬を投与した。点滴静注（IV）投与の終了時間を 0 時間と定義した。
6 PK：治験薬投与前，投与終了時，投与後 15，30，60，90 分，2，3，4，6，8，10，12 時間に実施。
7 ECG：治験薬投与前，投与終了時，投与後 2 及び 12 時間に実施。
15 分から 30 分のばらつきは許容範囲とした。
出典：CSR JE049-1101；Section 6.3

2.7.6.6.3 被験者の内訳

[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間に，10 例の健康男性被験者が本試験に参加した。すべての被験者に治験薬を投与し，安全性評価を完了した。投与中止例はなく，被験者は補充されなかった。

2.7.6.6.4 人口統計学的特性

主な人口統計学的特性を表 2.7.6.6-2 に示した。

10 例の被験者の平均年齢（SD）は 32.2（9.5）歳であり，平均身長は 179.4（9.4）cm，平均体重は 79.02（5.99）kg，及び BMI の平均値は 24.62（1.94）kg/m^2 であった。本試験の被験者の人口統計学的データは選択基準と一致していた。

表 2.7.6.6-2 主な人口統計学的特性

	プラセボ (N = 2)			イカチバント (N = 8)			合計 (N = 10)		
パラメータ	平均	SD	範囲	平均	SD	範囲	平均	SD	範囲
年齢（歳）	38.0	12.7	29–47	30.8	9.0	20–47	32.2	9.5	20–47
身長 (cm)	180.0	9.9	173–187	179.3	10.0	166–199	179.4	9.4	166–199
体重 (kg)	74.80	2.55	73.0–76.6	80.08	6.24	70.0–88.8	79.02	5.99	70.0–88.8
BMI (kg/m²)	23.15	1.76	21.91–24.40	24.99	1.90	22.21–27.40	24.62	1.94	21.91–27.40

略語：BMI=体格指数，SD＝標準偏差
出典：CSR JE049-1101；Table R4，Appendix 13.1，Table 1.1 to Table 1.6

2.7.6.6.5 試験結果

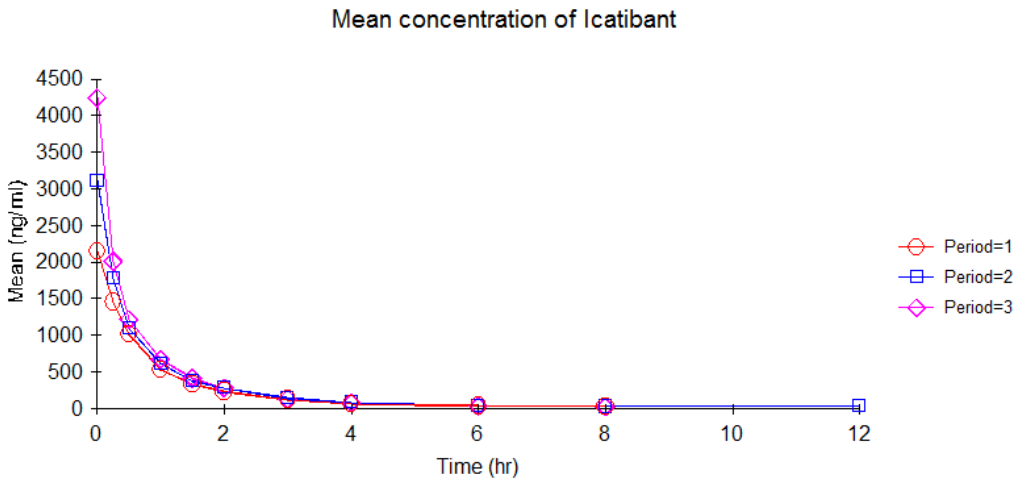
薬物動態の結果:

イカチバントの濃度–時間曲線を図 2.7.6.6-1 に示し, 3 つの点滴時間すべてについてイカチバントの PK パラメータ（$AUC_{0-\infty}$の値を含む）を表 2.7.6.6-3 に要約した。

イカチバントを 60 分，30 分及び 15 分点滴静注後の，投与終了時のイカチバントの濃度–時間曲線は多指数関数的であった。C_{max} の平均値と点滴時間との間には逆相関がみられ，点滴時間 1（点滴時間 60 分）が 2,171.987 ng/mL，点滴時間 2（点滴時間 30 分）が 3,106.457 ng/mL，及び点滴時間 3（点滴時間 15 分）が 4,242.508 ng/mL であった。

イカチバントの消失半減期は比較的短く，1.3 時間から 2.0 時間の範囲であった。

図 2.7.6.6-1　　イカチバント 0.4 mg/kg を 60 分，30 分及び 15 分単回点滴静注後の濃度–時間曲線



備考：t0=点滴終了時
出典:：CSR JE049-1101；Figure R1，Appendix 13.4.1，Figure 1

表 2.7.6.6-3　　健康被験者にイカチバントを単回静脈内投与した後の血漿薬物動態

		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	$t_{1/2}\,\lambda_z$ (h)	V_z (mL)	CL (mL/h)
点滴時間 1 (60 分)	N	8	8	8	8	8	8
	平均値	2,171.987	1,860.877	1,922.338	1.319	32,733.788	17,226.098
	SE	1,27.270	145.379	146.098	0.032	2,771.518	1,464.184
	中央値	2,163.10	1,806.01	1,876.69	1.29	32,790.18	15,797.25
	CV(%)	16.6	22.1	21.5	6.8	23.9	24.0
点滴時間 2 (30 分)	N	8	8	8	8	8	8
	平均値	3,106.457	2,302.110	2,380.032	1.957	39,768.694	14,255.663
	SE	234.529	253.847	253.754	0.419	8,647.660	1,334.448
	中央値	3,019.35	2,002.12	2,048.92	1.68	35,964.30	15,570.53
	CV(%)	21.4	31.2	30.2	60.6	61.5	26.5
点滴時間 3 (15 分)	N	8	8	8	8	8	8
	平均値	4,242.508	2,491.965	2,552.785	1.308	25,474.949	13,410.330
	SE	334.587	297.489	294.793	0.122	3,767.851	1,548.353
	中央値	4,156.60	2,344.05	2,390.97	1.30	25,419.44	13,372.47
	CV(%)	22.3	33.8	32.7	26.3	41.8	32.7

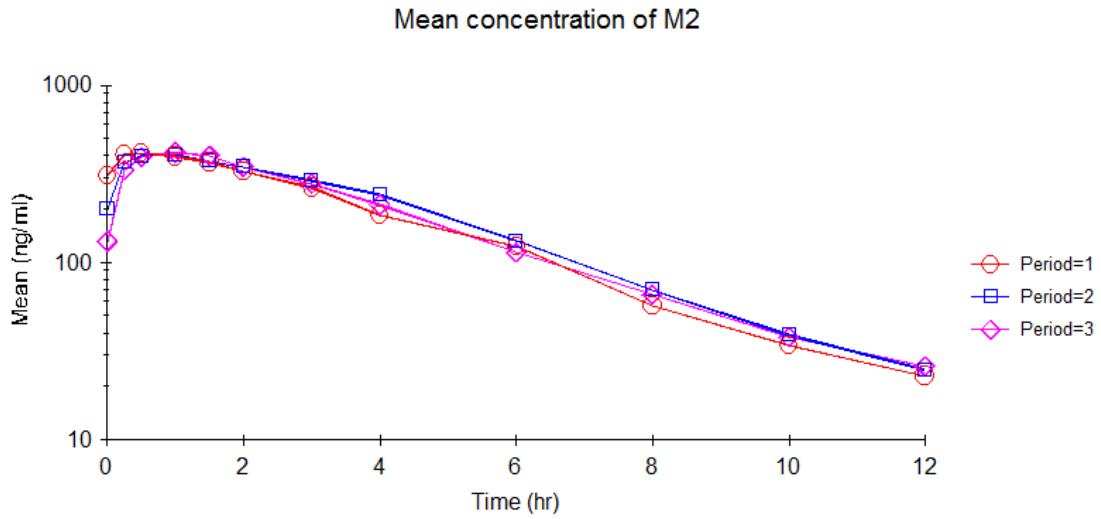
略語：AUC_{0-t}＝0 時間から定量下限以上の濃度が最後に測定された時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積，$AUC_{0-\infty}$＝無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積，C_{max}＝最高血漿中濃度，CL＝クリアランス，CV%＝変動係数，N=被験者数，SE＝標準誤差，$t_{1/2}\,\lambda_z$＝終末相消失半減期，V_z＝終末相の分布容積
出典：CSR JE049-1101；Table R5，Appendix 13.3，Tables 4，5，6

代謝物の濃度–時間曲線は、指数関数的であった（図 2.7.6.6-2）。M2 の主な PK パラメータを表 2.7.6.6-4 に要約した。

興味深い点は，代謝物（M2）の C_{max} は点滴時間と相関性を示さなかったことである。イカチバントの代謝物である M2 の濃度–時間曲線は単一指数関数曲線を描き，点滴終了時から約 0.5 時間から 1 時間後に C_{max} に到達した。

イカチバントの血漿中濃度は点滴終了前で測定しなかったため，PK 解析からこれ以上の結論を導き出すことはできない。

図 2.7.6.6-2　　イカチバント 0.4 mg/kg を 60，30 及び 15 分の点滴速度で単回投与後の代謝物 M2 の濃度-時間曲線



備考：t0 = 点滴終了時
出典：CSR JE049-1101；Figure R2，Appendix 13.4.2，Figure 4

表 2.7.6.6-4　　健康被験者にイカチバントを単回静脈内投与した後の代謝物 M2 の血漿薬物動態

		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ λ_z (h)
点滴時間 1（60 分）	N	8	8	8	8	8
	平均値	423.215	1891.990	1974.227	0.594	2.397
	SE	46.436	157.260	156.562	0.156	0.114
	中央値	384.36	1761.06	1867.27	0.50	2.33
	CV (%)	30.2	23.5	22.4	74.4	13.4
点滴時間 2（30 分）	N	8	8	8	8	8
	平均値	434.501	2064.801	2147.221	0.969	2.366
	SE	53.520	257.115	258.358	0.243	0.087
	中央値	391.64	1943.27	2025.87	0.75	2.31
	CV (%)	34.8	35.2	34.0	70.9	10.4

		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}\ \lambda_z$ (h)
点滴時間 3（15 分）	N	8	8	8	8	8
	平均値	434.064	1952.632	2040.086	1.188	2.442
	SE	64.000	255.755	258.688	0.132	0.092
	中央値	390.53	1858.39	1960.25	1.25	2.43
	CV (%)	31.3	37.0	35.9	31.3	10.6

略語：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，$AUC_{0-\infty}$＝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，CV%＝変動係数，N=被験者数，SE＝標準誤差，T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間，$t_{1/2}\ \lambda_z$＝終末相における消失半減期

出典：CSR JE049-1101；Table R6，Appendix 13.3，Tables 10，11，12

安全性の結果：

有害事象

イカチバントの単回静脈内投与は全般的に安全で良好な忍容性を示した。

試験期間中，10 例中 5 例で 8 件の有害事象が発現した。これらの 8 件の有害事象のうち，7 件はイカチバントを投与した 4 例で発現し，1 件はプラセボを投与した 1 例で発現した。イカチバントを投与した 3 例で発現した 6 件の有害事象は治験薬と明らかに関連あり又はおそらく関連ありと判定された。

最も頻繁に報告された有害事象は注射部位反応であり 4 例で 7 件報告された。注射部位反応の有害事象のうち 6 件は治験薬と関連ありと判定された。プラセボを投与した 1 例で頭痛が報告された。

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象，及び有害事象による中止例は認められなかった。

その他の安全性評価項目

臨床検査値において，イカチバントによる臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサイン及び 12 誘導心電図はイカチバントによる影響を受けなかった。

結論：

安全性：

- イカチバント 0.4 mg/kg を 60, 30 及び 15 分の点滴時間で単回点滴静注したときの安全性及び忍容性は良好であった。

- イカチバントと関連ありと判断された 6 件の有害事象はすべて注射部位反応であった。
- すべての有害事象の重症度は軽度で，治療を必要とした有害事象はなかった。
- 本試験では死亡例，重篤な有害事象及び有害事象による中止例はなかった。

薬物動態：

- 各点滴時間（15，30 及び 60 分）終了時のイカチバントの C_{max} と点滴時間との間には逆相関がみられた。
- イカチバントの消失半減期は比較的短く，1.3 から 2.0 時間の範囲であった。

2.7.6.7 JE049-1103 試験（参考資料，5.3.3.3-1）

JE049-1103；治験総括報告書

2.7.6.7.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	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
治験責任者及び治験実施施設：	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]，Germany
治験期間：	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日）から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の治験終了日）まで
治験のフェーズ：	第 I 相

目的：

主要目的：

健康な若年及び高齢の男女被験者を対象に，イカチバントを反復皮下投与したときの薬物動態（PK）を評価する。

副次目的：

イカチバントを反復皮下投与したときの忍容性及び安全性（QTc 間隔に対する影響の検討含む），及びイカチバントに対する抗体産生の有無を確認する。

治験方法：

合計 32 例の健康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。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 及びプラセボを計 5 回皮下投与した。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。

投与スケジュールは以下の通りであった。

- 投与 1 日目：朝 8:00 頃，その後初回投与 6 時間後及び 12 時間後の計 3 回単回投与
- 投与 8 日目：投与 1 日目の朝と同じ時間に単回投与
- 投与 15 日目：投与 1 日目の朝と同じ時間に単回投与

被験者数：

4 投与群に合計 32 例

診断及び主要選択基準：

本試験は，若年（18 歳から 45 歳）又は高齢（65 歳超）の健康な男女で，12 誘導心電図を含む臨床検査に臨床的に意味のある異常所見がなく，体格指数（BMI）が 18 歳から 45 歳までの被験者では 18–28 kg/m^2 及び 65 歳超の被験者では 18–30 kg/m^2 であり，血圧（BP）が収縮期 160 mmHg 及び拡張期 95 mmHg を超えない被験者を対象とした。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

国際一般名称（INN）：イカチバント酢酸塩

略化学式：D-Arg[Hyp3,Thi5,D-Tic7,Oic8]-BK.nCH3COOH

成分：無菌等張緩衝液（酢酸塩），点滴静注又は皮下投与に pH5.5 に調整，アンプル，ガラス製 OPC，タイプ I，5 mL，10 mg/mL（塩基），アンプル 1 本につき 3 mL

投与方法：イカチバント，10 mg/mL 溶液を皮下投与

用量：30 mg イカチバントを 5 回投与 ＝ 計 150 mg イカチバント

ロット番号：[redacted]

使用期限：[redacted] 年 [redacted] 月

治療期間：

5 日間（投与 1 日目，8 日目及び 15 日目に投与）

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

プラセボ成分：対応する溶媒（緩衝酢酸溶液）；注射用滅菌溶液，アンプル，ガラス製 OPC，タイプ I，5 mL，アンプル 1 本につき 3 mL

投与方法：皮下投与

用量：対応する賦形剤 3 mL を 5 回投与

ロット番号：[redacted]

使用期限：[redacted] 年 [redacted] 月（実際の投与：[redacted] 年 [redacted] 月から [redacted] 月まで）

評価項目：

<u>薬物動態</u>：

健康な若年及び高齢の男女被験者を対象にイカチバントを皮下投与したときの薬物動態を，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），見かけのクリアランス（CL/F），定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）を含む非コンパートメント解析を用いて，血漿濃度–時間プロファイルから決定した。

安全性： 忍容性及び有害事象（有害事象の発現率及び頻度含む），臨床検査値，心電図（QTc 解析含む），バイタルサイン，黄体形成ホルモン（LH）値並びに卵胞刺激ホルモン（FSH）値，イカチバント抗体。	
統計解析法： 薬物動態： イカチバントの薬物動態パラメータについては，個別及び投与群ごとの記述統計として示す。血漿中濃度は個別及び平均値を投与群ごとに図に示す。代謝物 M2 の薬物動態は評価していない（改訂 2 版）。 安全性： BP，心拍数（HR），血液学的検査，凝固パラメータ，血液生化学検査，尿検査，LH 及び FSH 値を含む安全性データを投与群及び時間ごとに要約する。カテゴリーデータを数値及び割合で示し，連続型変数及び投与前値からの変化を記述統計で要約する（観察の回数，平均値，中央値，標準偏差［SD］，標準誤差，最小値，最大値）。被験者ごとに連番で番号を付けて有害事象を一覧にし，重症度別に記載し，器官別大分類（SOC）及び MedDRA 用語によって分類する。 QTc 解析の評価項目は，ANCOVA により評価する QTc の投与前値からの変化（QTccfb；投与前：投与 1 日目の初回投与の 0.25 時間前）及び時間を一致させた QTc の投与 1 日前からの変化である。標準心電図パラメータは記述的に示す。	
報告書の日付：	JE049-1103：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終版 [redacted]） JE049-1103A：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（QT/QTc 間隔の中心傾向の解析：追加報告書 [redacted]；最終版 [redacted]） JE049-1103B：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（健康被験者におけるイカチバントの免疫原性の評価：追加報告書 [redacted]）

2.7.6.7.2 試験スケジュール

検査及び手順のスケジュールを表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1 試験の検査及び手順のスケジュール

	試験前	投与期間								追加調査			
										1	2	3	4
日	–14 – –3	–2	–1	1	2	7	8	14	15	29 < x < 36	6 週	12 週	21 週
同意取得	X												
病歴	X												
身体検査 [a]	X		X			X		X		X			

	試験前	投与期間								追加調査			
										1	2	3	4
日	–14 – –3	–2	–1	1	2	7	8	14	15	29 < x < 36	6 週	12 週	21 週
12 誘導ホルター心電図 [b]			X	X			X		X				
12 誘導心電図 [b]	X			X			X		X	X			
バイタルサイン（BP，HR）[c]	X			X	X		X		X	X			
臨床検査 [d]													
生化学&尿検査	X			X	X					X			
LH/FSH 評価 [e]				X					X				
追加の凝固パラメータ（PT，aPTT，D ダイマー）				X			X		X				
血清検査	X												
尿薬物検査，呼気アルコール検査 [f]	X	X				X		X					
妊娠検査 [g]	X	X				X		X		X			
PK のための採血 [h]				22	2		3		3				
イカチバント抗体 [i]	X			X			X		X	X	X	X	X
局所忍容性 [j]				9	2		2		2	1			
投与(イカチバント/プラセボ) [k]				3			1		1				
有害事象報告				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
外来診療	X									X	X	X	X
入院　　夜間		X	X	X		X		X					
日中			X	X	X		X		X				

略語：aPTT＝活性化部分トロンボプラスチン時間，BP＝血圧，FSH＝卵胞刺激ホルモン，HR＝心拍数，LH＝黄体形成ホルモン，PK＝薬物動態，PT＝プロトロンビン時間

[a] 身体検査：スクリーニング時及び追加調査 1，投与 1 日前，投与 7 及び 14 日目の簡単な身体検査

[b] 心電図：身体検査及び 1 日目に 24 時間の，そして投与 8 日目及び 15 日目にそれぞれ 12 時間の 12 誘導ホルター心電図。通常の 12 誘導心電図：スクリーニング時，初回投与前並びに 0.5，1 及び 4 時間後，投与 1 日目の各投与前及び 2 時間後，投与 8 日目及び 15 日目の投与前並びに 0.5，1 及び 4 時間後，追加調査 1。

[c] 臥位で BP 及び HR：スクリーニング時，初回投与の前並びに 1，2，4，6，7，8，10，12，13，14，16，18，24 及び 36 時間後，投与 8 日目及び 15 日目の投与前及び投与 1 時間後，追加調査 1。

[d] 標準的な血液学的検査，凝固，生化学検査及び尿検査:スクリーニング時，初回投与の前及び 36 時間後，追加調査 1。投与前並びに投与 0.5 及び 2 時間後に凝固検査のための追加の採血。

[e] 投与 1 日目：投与前，初回投与の 0.5，2，4，6，12，12.5 及び 14 時間後；投与 15 日目：投与前並びに投与 0.5 及び 2 時間後。

[f] スクリーニング時及び各来院時に尿薬物検査，呼気アルコール検査

[g] 女性被験者に対しスクリーニング時，各来院時および追加調査 1 に尿妊娠検査。

[h] PK のための採血を初回投与の前及び投与 1 日目の次の時点で行う：5，15，30，60，90 分，2，3，4，6，6 時間 30 分，8，12，12 時間 5 分，12 時間 15 分，12 時間 30 分，13，13 時間 30 分，14，15，16，18，24 及び 36 時間後。投与 8 日目及び 15 日目の PK 採血は，イカチバント投与の前並びに 30 分及び 2 時間後に行う。

[i] スクリーニング，投与前（投与 1 日目），投与 8 日目及び 15 日目の初回投与前，追加調査 1，2，3 及び 4 にイカチバント抗体の検査。

[j] 注射部位の局所忍容性：初回投与の前並びに 1，2，4，6（投与 2 の前），7，8，12（投与 3 の前），13，24 及び 36 時間後，各投与前並びに投与 1 時間後，及び追加調査 1。

[k] イカチバント又はプラセボの投与 2 及び 3 は，投与 1 日目の初回投与の 6 時間後及び 12 時間後に行う。

出典：CSR JE049-1103；Table 3

2.7.6.7.3　被験者の内訳

被験者の内訳の概要を表 2.7.6.7-2 に示す。

表 2.7.6.7-2　　被験者の内訳

	合計	投与群 I 男性 18–45 歳	投与群 II 女性 18–45 歳	投与群 III 男性 65 歳超	投与群 IV 女性 65 歳超
予定被験者数	32	8	8	8	8
スクリーニング実施被験者数	62				
不適格	13				
組入れ	32	8	8	8	8
待機	17				
脱落	0	0	0	0	0

出典：CSR JE049-1103；Synopsis

2.7.6.7.4　人口統計学的特性

解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性の概要を表 2.7.6.7-3 に示す。

表 2.7.6.7-3　　解析対象集団の人口統計学的データ

	投与群 I （男性 18–45 歳）		投与群 II （女性 18–45 歳）		投与群 III （男性 65 歳超）		投与群 IV （女性 65 歳超）		合計
	P	I	P	I	P	I	P	I	
N	2	6	2	6	2	6	2	6	32
性別 (%)									
女性	0%	0%	100%	100%	0%	0%	100%	100%	50%
男性	100%	100%	0%	0%	100%	100%	0%	0%	50%
人種 (N)									
アジア人	0	0	1	0	0	0	0	0	1
白人	2	6	1	6	2	6	2	6	31
年齢（歳）									
平均	39.5	28.0	35.5	26.5	69.0	70.0	68.5	73.2	50.3
SD	0.7	4.6	0.7	5.6	4.2	3.8	3.5	5.8	21.6
最小	39	21	35	19	66	66	66	66	19
中央値	39.5	28.0	35.5	26.0	69.0	69.5	68.5	72.5	53.0
最大	40	33	36	36	72	75	71	82	82
身長 (cm)									
平均	175.5	183.0	173.5	166.0	167.0	175.7	166.0	161.5	171.3

	投与群 I（男性 18–45 歳）		投与群 II（女性 18–45 歳）		投与群 III（男性 65 歳超）		投与群 IV（女性 65 歳超）		合計
	P	I	P	I	P	I	P	I	
N	2	6	2	6	2	6	2	6	32
SD	4.9	3.6	3.5	7.2	0.0	3.9	2.8	5.6	8.8
最小	172	179	171	154	167	172	164	153	153
中央値	175.5	182.5	173.5	166.0	167.0	174.5	166.0	164.0	171.5
最大	179	188	176	175	167	181	168	167	188
体重 (kg)									
平均	82.55	71.58	65.65	59.63	77.10	80.65	73.70	66.53	70.89
SD	8.98	9.95	9.69	6.04	5.66	8.30	4.67	10.52	10.88
最小	76.2	59.2	58.8	53.3	73.1	73.9	70.4	52.8	52.8
中央値	82.55	72.15	65.65	58.40	77.10	77.45	73.70	69.70	72.80
最大	88.9	82.5	72.5	69.3	81.1	96.1	77.0	78.9	96.1
BMI (kg/m^2)									
平均	26.75	21.32	21.75	21.68	27.65	26.13	26.75	25.37	24.15
SD	1.34	2.42	2.33	2.36	2.05	2.42	2.62	2.61	3.21
最小	25.8	18.5	20.1	19.4	26.2	23.0	24.9	21.7	18.5
中央値	26.75	21.70	21.75	20.90	27.65	26.15	26.75	25.60	23.90
最大	27.7	23.6	23.4	25.4	29.1	29.7	28.6	29.0	29.7

略語：BMI＝体格指数，I＝イカチバント，N＝被験者数，P＝プラセボ，SD＝標準偏差
出典：CSR JE049-1103；Table5，Section 10，Appendix 2.3.1，Tables 2.1，2.2，2.3，2.4，2.5，and 2.6

2.7.6.7.5　試験結果

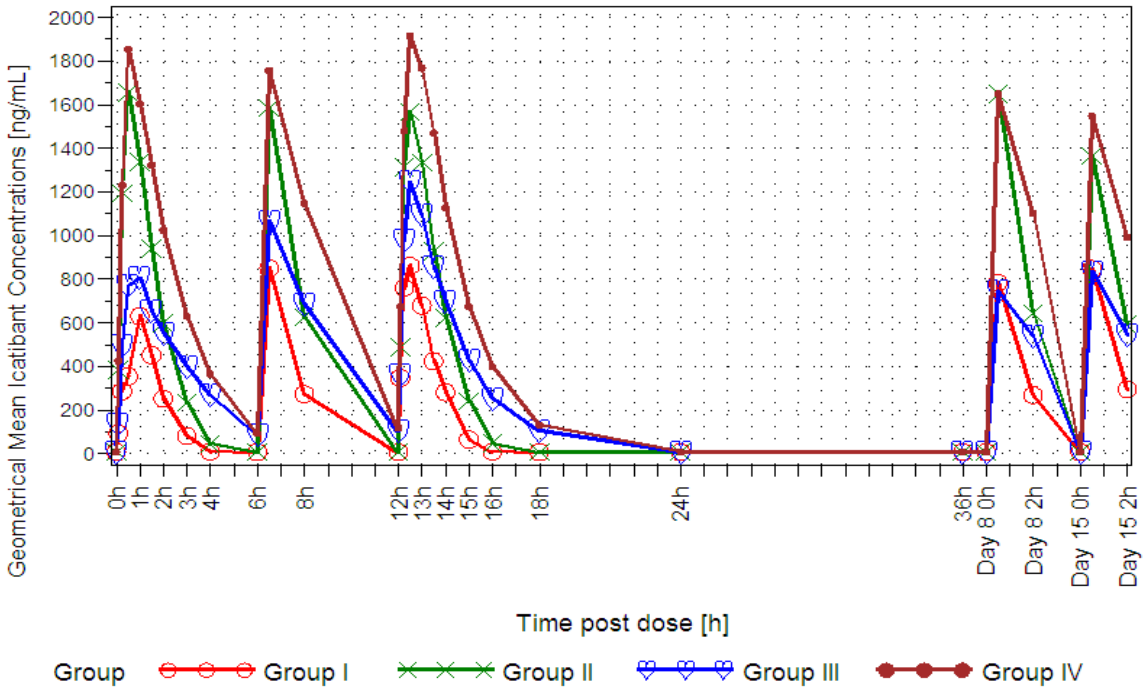
有効性の結果：

薬物動態の結果：

投与 1，8 及び 15 日目のイカチバントの平均濃度–時間プロファイルをリニアスケールで図 2.7.6.7-1 に示す。

イカチバントは，単回及び反復皮下投与後速やかに吸収された。投与後すぐに，血漿中に未変化体の血漿濃度が認められた。

図 2.7.6.7-1　　投与 1，8 及び 15 日目のイカチバント皮下投与後の幾何平均値濃度–時間プロファイル（リニア–リニアスケール）



出典：CSR JE049-1103；Figure 2，Section 10，Appendix 2.3.2，Figure 3

投与 1 日目の投与 1 回後及び 3 回後のイカチバントの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-4 に，年齢の影響についての統計解析の概要を表 2.7.6.7-5 に示す。

CL/F は高齢者において有意に低下した。CL/F の低下によって，総血漿中曝露量 $AUC_{0-\infty}$は，高齢女性では若年女性に比べて 1.6 から 1.9 倍有意に高く，高齢男性では若年男性に比べて 2.3 から 2.5 倍有意に高かった。T_{max} 及び C_{max} には年齢による検出可能な影響は認められなかった。$t_{1/2}$ は若年者（0.5 時間）に比べて高齢者（1.1 時間超）の方が長かった。$t_{1/2}$ が短いことと一致して，反復皮下投与によってイカチバントが血漿中に多量に蓄積することはなかった。

表 2.7.6.7-4　　イカチバントの血漿薬物動態パラメータの概要

投与[a]	パラメータ	投与群[b]［幾何平均値 ± 幾何標準偏差/範囲[c]］			
		投与群 I（男性 18–45 歳）	投与群 II（女性 18–45 歳）	投与群 III（男性 65 歳超）	投与群 IV（女性 65 歳超）
1 回後	$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/mL]	1197.3 ± 1.20 (948.5; 1525.9)	2920.9 ± 1.16 (2368.1; 3385.2)	2709.2 ± 1.21 (1944.6; 3251.9)	4756.6 ± 1.29 (3133.4; 6508.4)
	$AUC_{0-\infty}$/D [g·h/L][d]	2833.6 ± 1.28 (1960.3; 4196.3)	5782.0 ± 1.23 (4207.4; 7819.8)	7253.2 ± 1.24 (4874.4; 8484.6)	10433.8 ± 1.31 (7411.1; 14710.0)
	C_{max} [ng/mL]	739.7 ± 1.26 (519.8; 1025.4)	1657.3 ± 1.26 (1244.9; 2463.9)	843.8 ± 1.19 (698; 1103.6)	1862.0 ± 1.36 (1091.2; 2639.4)
	C_{max}/D [g/L][d]	1750.6 ± 1.25 (1310.3; 2121.7)	3280.7 ± 1.26 (2211.8; 4500.7)	2259.0 ± 1.25 (1749.7; 3082.7)	4084.4 ± 1.28 (2673.4; 5405.5)
	T_{max} [h][e]	0.75 (0.08; 1.00)	0.50 (0.50; 0.50)	1.00 (0.50; 1.00)	0.50 (0.50; 1.00)
	$t_{1/2}$ [h]	0.51 ± 1.20 (0.45; 0.73)	0.56 ± 1.30 (0.38; 0.76)	1.46 ± 1.36 (1.05; 2.32)	1.11 ± 1.13 (0.95; 1.29)
	CL/F [L/h]	25.1 ± 1.20 (19.6; 31.7)	10.3 ± 1.16 (8.86; 12.68)	11.1 ± 1.20 (9.32; 15.45)	6.31 ± 1.29 (4.62; 9.58)
	V_{ss}/F [L]	18.3 ± 1.16 (14.6; 20.7)	8.34 ± 1.45 (5.5; 13.8)	23.4 ± 1.28 (15.7; 31.9)	10.1 ± 1.25 (8.2; 15.3)
3 回後	$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/mL]	1406.3 ± 1.18 (1049.9; 1611.0)	2963.3 ± 1.18 (2396.4; 3530.3)	3529.1 ± 1.15 (2735.0; 3949.9)	5543.6 ± 1.21 (4163.2; 7256.8)
	$AUC_{0-\infty}$/D [g·h/L][d]	3328.1 ± 1.10 (2852.1; 3638.3)	5866.0 ± 1.25 (4377.4; 7631.7)	9448.2 ± 1.21 (6855.7; 11845.5)	12160.1 ± 1.26 (8578.1; 16372.0)
	C_{max} [ng/mL]	878.4 ± 1.23 (663.5; 1177.0)	1666.5 ± 1.24 (1252.2; 2239.2)	1245.0 ± 1.13 (1128.3; 1581.2)	1944.4 ± 1.36 (1162.3; 2838.3)
	C_{max}/D [g/L][d]	2078.8 ± 1.1 (1802.5; 2322.6)	3299.0 ± 1.24 (2224.7; 4224.6)	3333.1 ± 1.19 (2929.8 ; 4416.8)	4265.2 ± 1.26 (2847.6; 5411.4)
	T_{max} [h][e]	0.50 (0.25; 0.50)	0.50 (0.25; 1.00)	0.50 (0.50; 0.50)	0.50 (0.25; 1.00)
	$t_{1/2}$ [h]	0.46 ± 1.31 (0.36; 0.77)	0.53 ± 1.17 (0.44; 0.64)	1.60 ± 1.04 (1.52; 1.66)	1.41 ± 1.03 (1.36; 1.49)
	CL/F [L/h]	21.3 ± 1.18 (18.6; 28.6)	10.1 ± 1.18 (8.5; 12.5)	8.50 ± 1.15 (7.6; 10.9)	5.4 ± 1.21 (4.1; 7.2)
	V_{ss}/F [L]	14.2 ± 1.42 (10.8; 25.3)	7.77 ± 1.11 (7.0; 9.3)	19.60 ± 1.17 (16.6; 25.3)	11.0 ± 1.25 (8.2; 15.5)

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, CL/F＝見かけのクリアランス, C_{max}＝最高血漿中濃度，D＝mg/kg の用量，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

[a] 投与 1 回目及び 3 回目の投与は投与 1 日目に 12 時間あけて行った

[b] 投与群別被験者数：6

[c] 範囲（最小；最大）

[d] 用量及び体重別の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max}

[e] 中央値（最小；最大）

出典：CSR JE049-1103；Table 7，Section 10，Appendix 2.3.1，Table 15.2

表 2.7.6.7-5 イカチバントの薬物動態パラメータに対する年齢の影響（若年者と高齢者を比較；投与 1 日目）

投与 [a]	パラメータ	若年者の平均値（18–45 歳）	高齢者の平均値（65 歳超）	平均値差 [b]	95%CI 平均差	p [c]
1 回後	C_{max} [ng/mL]	1226.7	1392.6	–165.9	–698.8; 366.93	0.5251
	C_{max}/D [g/L] [d]	2570.2	3246.7	–676.5	–1623; 270.19	0.1525
	AUC_{0-t} [ng·h/mL]	2071.2	3600.8	–1530	–2540; –519.2	0.0048
	AUC_{0-t}/D [g·h/L][d]	4374.3	8543	–4169	–6129; –2209	0.0002
	$t_{1/2}$ [h]	0.55	1.32	-0.77	–1.02; –0.52	<0.0001
	CL/F [L/h]	17.90	8.9	9.01	3.56; 14.45	0.0041
	V_{ss}/F [L]	13.67	17.14	–3.47	–9.51; 2.57	0.2457
3 回後	C_{max} [ng/mL]	1297	1635	–338	–792.1; 116.08	0.1369
	C_{max}/D [g/L] [d]	2723.3	3867.6	–1144	–1877; –412	0.0038
	AUC_{0-t} [ng·h/mL]	2201.8	4573.6	–2372	–3337; –1407	<0.0001
	AUC_{0-t}/D [g·h/L][d]	4647	10955	–6308	–8162; –4453	<0.0001
	$t_{1/2}$ [h]	0.51	1.50	–1.00	–1.1; –0.9	<0.0001
	CL/F [L/h]	15.91	7.03	8.88	4.8; 12.97	0.0006
	V_{ss}/F [L]	11.4	15.51	–4.11	–8.65; –0.43	0.0740

略語：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，CI＝信頼区間，CL/F＝見かけのクリアランス，C_{max}＝最高血漿中濃度，D＝mg/kg の用量，$t_{1/2}$＝消失半減期，V_{ss}/F＝定常状態における見かけの分布容積

[a] 投与 1 回目及び 3 回目の投与は投与 1 日目に 12 時間あけて行った。

[b] 若年者の平均値–高齢者の平均値

[c] t 検定，両側 p 値

[d] 用量及び体重別の AUC_{0-t} 及び C_{max}

出典： CSR JE049-1103；Table 10，Section 10，Appendix 2.3.1，Tables 15.3.2.1 and 15.3.2.2

性別の影響についての統計解析の概要を表 2.7.6.7-6 に示す。

イカチバントの血漿中曝露に対する性別による顕著な影響が認められた。年齢に関係なく，女性では $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} が男性と比較して有意に高かった。女性の $AUC_{0-\infty}$は男性の 1.6 から 2.4 倍，C_{max} は 1.6 から 2.2 倍であった。この性別による差は，体重補正した $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} においても認められた。年齢が一致する投与群の男性と女性では，T_{max} 及び $t_{1/2}$ に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.7-6　　イカチバントの薬物動態パラメータに対する性別の影響（男性と女性を比較；投与 1 日目）

投与[a]	パラメータ	男性の平均値	女性の平均値	平均値差[b]	95%CI 平均差	p[c]
1 回後	C_{max} [ng/mL]	805.39	1814	–1009	–1309; –707.8	<0.0001
	C_{max}/D [g/L][d]	2046.6	3770.3	–1724	–2360; –1087	<0.0001
	AUC_{0-t} [ng·h/mL]	1853.4	3818.6	–1965	–2816; –1115	<0.0001
	AUC_{0-t}/D [g·h/L][d]	4812.4	8104.9	–3292	–5555; –1030	0.0063
	$t_{1/2}$ [h]	1.02	0.85	0.17	–0.25; 0.59	0.4129
	CL/F [L/h]	18.37	8.43	9.93	4.82 15.05	0.0014
	V_{ss}/F [L]	21.23	9.58	11.65	8.14; 15.15	<0.0001
3 回後	C_{max} [ng/mL]	1073.5	1858.6	–785.1	–1114 –456.4	0.0001
	C_{max}/D [g/L][d]	2732.7	3858.2	–1126	–1864; –387.6	0.0045
	AUC_{0-t} [ng·h/mL]	2475	4300.5	–1826	–3000; –650.9	0.0039
	AUC_{0-t}/D [g·h/L][d]	6427.8	9173.8	–2746	–5867; 375.34	0.0817
	$t_{1/2}$ [h]	1.04	0.97	0.07	–0.39; 0.52	0.7674
	CL/F [L/h]	15.07	7.87	7.2	2.51; 11.89	0.0065
	V_{ss}/F [L]	17.4	9.51	7.88	4.45; 11.32	0.0002

略語：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，CI＝信頼区間，CL/F＝見かけのクリアランス，C_{max}＝最高血漿中濃度，D＝mg/kg の用量，$t_{1/2}$＝消失半減期，V_{ss}/F＝定常状態における見かけの分布容積

[a] 投与 1 回目及び 3 回目の投与は投与 1 日目に 12 時間あけて行った

[b] 男性の平均値–女性の平均値

[c] t 検定，両側 p 値

[d] 用量及び体重ごとの AUC_{0-t} 及び C_{max}

出典：CSR JE049-1103；Table 9，Section 10，Appendix 2.3.1，Tables 15.3.1.1 and 15.3.1.2

安全性の結果：

有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.7-7 に示す。

イカチバントの単回及び反復皮下投与は，健康な若年及び高齢の男女被験者において安全で良好な忍容性が認められた。治療下で発現した有害事象（TEAE）が，15 例に計 28 件認められた。

イカチバントが投与された被験者における有害事象の発現は各投与群に均等に分布していたが，投与群 II 及び III で発現率がわずかに高く，ほとんどの有害事象は若年女性に認められた。

17 件の有害事象が治験薬と関連あるかもしれないと判定された。ほとんどの有害事象は軽度であったが，中等度が 3 件，重度が 1 件（腎疝痛）報告された。最も影響を受けた臓器は神経系（頭痛）であり，7 例に計 9 件の有害事象が認められた。関連ありとされた有害事象のほとんどが，若年女性及び高齢男性で報告された。

表 2.7.6.7-7 有害事象の概要

	投与群 I（男性 18–45 歳）		投与群 II（女性 18–45 歳）		投与群 III（男性 65 歳超）		投与群 IV（女性 65 歳超）		合計
	P	I	P	I	P	I	P	I	
N	2	6	2	6	2	6	2	6	32
有害事象									
有害事象の数	-	3	5	7	1	8	-	4	28
［N（全体に対する%）］ 有害事象を発現した被験者		(10.7) 2	(17.9) 2	(25.0) 3	(3.6) 1	(28.6) 4		(14.3) 3	(100) 15
［N (%)］	-	(33.3)	(100)	(50.0)	(50.0)	(66.7)	-	(50.0)	(46.9)
因果関係									
関連あるかもしれない		3	1	5	1	6		1	17
［N（全体に対する%）］	-	(10.7)	(3.6)	(17.9)	(3.6)	(21.4)	-	(3.6)	(60.7)
関連なし			4	2		2		3	11
［N（全体に対する%）］	-	-	(14.3)	(7.1)	-	(7.1)	-	(10.7)	(39.3)
重症度									
軽度		1	5	6	1	7		4	24
［N（全体に対する%）］	-	(3.6)	(17.9)	(21.4)	(3.6)	(25.0)	-	(14.3)	(85.7)
中等度		1		1		1			3
［N（全体に対する%）］	-	(3.6)	-	(3.6)	-	(3.6)	-	-	(10.7)
重度		1							1
［N（全体に対する%）］	-	(3.6)	-	-	-	-	-	-	(3.6)
有害事象による中止	-	-	-	-	-	-	-	-	-
重篤な有害事象	-	-	-	-	-	-	-	-	-
死亡	-	-	-	-	-	-	-	-	-

略語：I＝イカチバント，N＝被験者数，P＝プラセボ
出典：CSR JE049-1103，Table13，Section 10，Appendix 2.3.1，Tables 11.1，11.3，11.4，and 11.5.

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象，並びに有害事象による中止例は認められなかった。

その他の安全性評価項目

凝固因子，血漿中ゴナドトロピン値（LH 及び FSH）及びバイタルサインを含む臨床検査において，治験薬と関連のある変化は認められなかった。注射部位の局所反応の検討の結果，イカチバントが投与されたほとんどの被験者に一過性の紅斑及び浮腫が認められた。被験者番号 [redacted] において LH 濃度が 1 回のみ上昇し（投与 1 日目，投与の 30 分後），被験者番号 [redacted] において LH が

ほとんどの場合正常値上限をわずかに上回っていた。概して，治験薬に関連した傾向は認められなかった。

ホルター心電図によって評価した QTc を含め，心電図パラメータにイカチバントの影響は認められなかった。QT/QTc 間隔の中心傾向の解析については，JE049-1103A で示す。

イカチバントに対する抗体産生の検討は，JE049-1103B で示す。

結論：

薬物動態の結論

- イカチバントは速やかに吸収され，皮下投与後の T_{max} は 0.5 から 1 時間であり，性別及び年齢による影響は認められなかった。
- 高齢者では CL/F の低下によって，総血漿中曝露量 $AUC_{0-\infty}$が，高齢女性では若年女性に比べて 1.6 から 1.9 倍有意に高く，高齢男性では若年男性に比べて 2.3 から 2.5 倍有意に高かった。高齢者におけるイカチバントの見かけの $t_{1/2}$（1.1 時間超）は，若年者（0.5 時間）に比べて高齢者（1.1 時間超）の方が長かった。
- 女性では $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} が男性と比較して有意に高かった。女性の $AUC_{0-\infty}$は男性の 1.6 から 2.4 倍，C_{max} は 1.6 から 2.2 倍であった。
- 体重で補正した $AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t} 及び C_{max} においても，性別による差が認められた。
- 30 mg の反復皮下投与によってイカチバントが血漿中に多量に蓄積することはなかった。

安全性の結論

- 本試験において，イカチバントの単回及び反復投与は安全で良好な忍容性を示した。
- 注射部位反応として軽度の一過性の紅斑及び浮腫が認められた。
- バイタルサイン，臨床検査値，ゴナドトロピン値（LH 及び FSH）及び凝固パラメータにおいて，治験薬と関連のある変化は認められなかった。
- QTc 間隔を含め心電図パラメータにイカチバントの影響は認められなかった。

JE049-1103A；治験総括報告書，追加報告書 No. 1（QT/QTc 間隔の中心傾向の解析）

イカチバント投与後の QT/QTc 間隔の中心傾向について，イカチバント対プラセボの時間を一致させた平均効果の評価に基づき解析した。JE049-1103 試験で得られた結果におけるこの補足解析は，ICH E14 ガイドラインに従って行った。結論は以下の通りである。

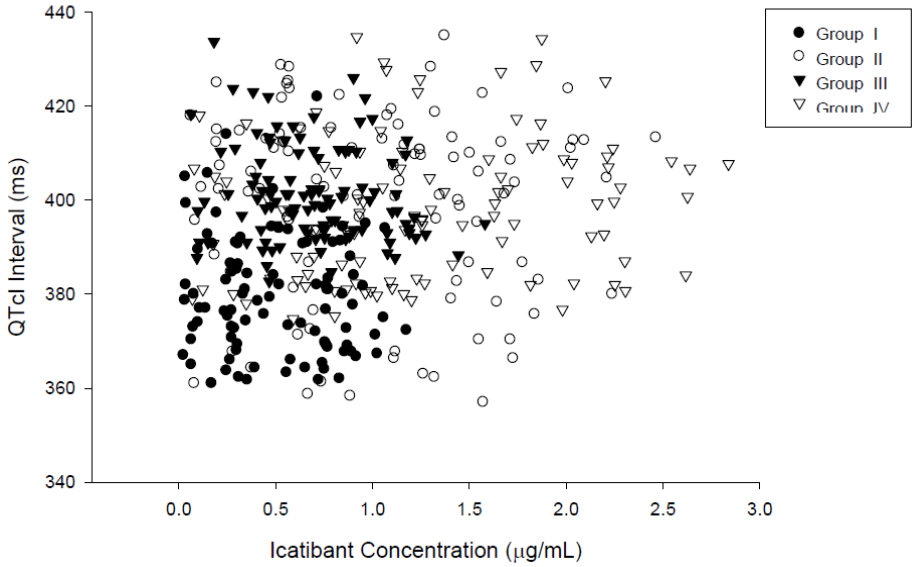
- すべての被験者の併合集団（投与群 I，II，III 及び IV）におけるイカチバント対プラセボの時間を一致させた場合の個体別に補正した QT 間隔（QTcI）の最大の平均差は 4.4 ms であり，それぞれの両側 90%信頼区間（CI）は–0.8 から 9.5 ms の範囲であった（表 2.7.6.7-8）。プラセボと比較して，イカチバント投与による臨床的に有意な QTcI 間隔の延長は認められなかった。
- すべての被験者の併合集団における経時的な QTcI の平均差の両側 90%CI には，ごくまれに 10 ms の差が含まれた。10 ms の差は，試験中の QTc 間隔の評価 44 回中 39 回には含まれなかった。イカチバントを投与したときに，プラセボと比較して平均 QTc 間隔が延長する傾向は明らかではなかった。
- QTc 間隔又は時間を一致させた QTc の投与前値からの変化と血漿中イカチバント濃度に相関関係は認められなかった（図 2.7.6.7-2 及び図 2.7.6.7-3）。

表 2.7.6.7-8　　時間を一致させた QTcI の投与前値からの変化の最大差の ANCOVA

投与群	最大差が認められた時点（試験日；投与前又は後の時間）	イカチバント及びプラセボの調整平均 QTcI 値の差 (ms)	90%CI (ms)
I	15; 3 時間	10.24	–7.19; 27.67
II	1; 9 時間	9.87	–9.74; 29.47
III	8; 3 時間	6.40	–0.34; 13.13
IV	1; 5.75 時間	15.44	1.97; 28.91
I + III	15; 3 時間	5.81	–3.30; 14.93
II + IV	1; 0.5 時間	13.41	1.60; 25.22
I + II + III + IV	1; 6.75 時間	4.35	–0.77; 9.47

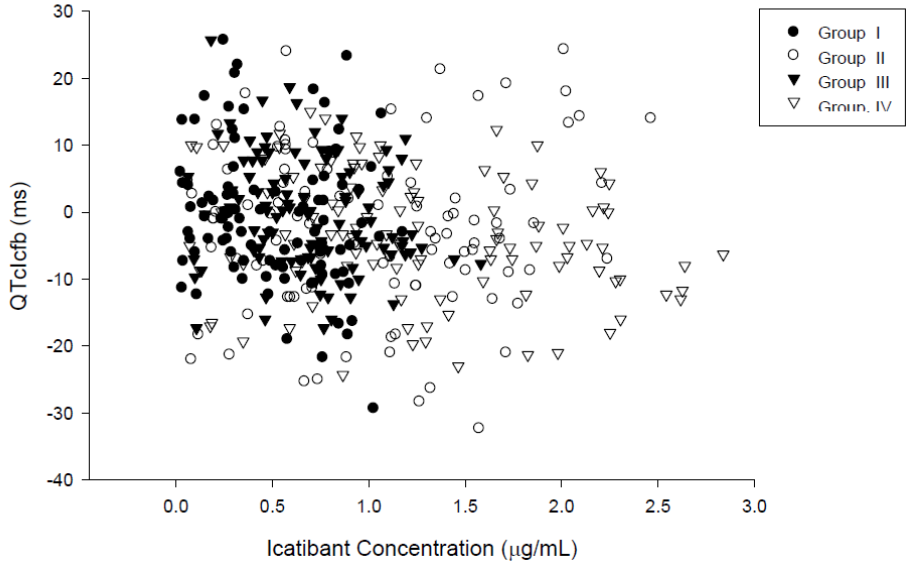
略語：ANCOVA＝共分散分析，CI＝信頼区間，QTcI＝個体別に補正した QT 間隔
投与群：I：男性，18–45 歳，II：女性，18–45 歳，III：男性，65 歳超，IV：女性，65 歳超
出典：CSR JE049-1103A；Table 2，Section 5，Appendix 1.1，Tables 1.1.1 to 1.1.7

図 2.7.6.7-2　　投与群及び被験者ごとの QTcI 間隔の長さ v.s. 血漿中イカチバント濃度



略語：QTcI＝個体別に補正した QT 間隔
投与群：I：男性，18–45 歳，II：女性，18–45 歳，III：男性，65 歳超，IV：女性，65 歳超
出典：CSR JE049-1103A；Figure 2，Section 5，Appendix 1.2，Figure 1.1.2

図 2.7.6.7-3　　投与群及び被験者ごとの時間を一致させた QTcI の投与前値からの変化 v.s. 血漿中イカチバント濃度



略語：QTcI＝個体別に補正した QT 間隔
投与群：I：男性，18–45 歳，II：女性，18–45 歳，III：男性，65 歳超，IV：女性，65 歳超
出典：CSR JE049-1103A；Figure 3，Section 5，Appendix 1.2，Figure 1.2.2

JE049-1103B；健康被験者におけるイカチバントの免疫原性の評価（参考資料，5.3.5.3-1）

Jerini AG 社は，C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）欠損症による遺伝性血管性浮腫（HAE）の治療薬としてイカチバント酢酸塩（JE049）を開発した。

低分子量の極性デカペプチド（分子量 : 1304.6）であるイカチバントには，5 つの非たん白質性アミノ酸が含まれている。免疫原性の可能性があるバイオテクノロジー由来の治療用たん白質と比べ，低分子量化合物が免疫反応を誘発する可能性は低いと考えられている。

実際，今日までに実施された前臨床及び臨床試験において，イカチバントが関連する免疫反応の兆候は認められていない。2 件の第 III 相臨床試験（JE049-2102, JE049-2103）では，152 例の HAE 患者から得られた 1120 検体の血清サンプルを用いて抗イカチバント抗体の検査を行ったが，最長 24 カ月（JE049-5116）にわたり最大 82 件の発作に対する反復投与後でも，イカチバントに対する抗体産生は示されなかった。

本報告書では，健康人におけるイカチバントの免疫原性の評価結果を示す。

JE049-1103 試験においてプラセボ又はイカチバント（30 mg）の皮下投与を受けた健康人から得られた計 256 検体の分析を行った。バリデーションされた[redacted]を用いて，これらの血清サンプル中の抗イカチバント抗体の有無について 3 段階の方法で分析した。

バリデーションの結果，開発した [redacted] による測定法は，ヒト血清中の抗イカチバント抗体のスクリーニング及び検出を行う目的に適切であることが確かめられた。

プラセボ又はイカチバントの投与を受けた被験者から得られた 256 検体のうち，[redacted] による分析結果で抗体産生陽性を示したものはなかった。

以上より，健康人においてイカチバントに対する抗体産生は認められず，イカチバントに免疫原性がないことが確認された。

2.7.6.8 JE049-2001 試験（参考資料，5.3.3.3-2）

JE049-2001A；治験総括報告書

2.7.6.8.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	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
治験責任者及び治験実施施設：	[redacted]
治験期間：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の治験終了日）
治験のフェーズ：	第 IIa 相

目的：

主要目的：

- 肝硬変患者を対象とし，ナトリウム負荷への応答に対する修復能が実証可能であるかを評価する Proof-of-Concept（イカチバント vs.プラセボ，パネル A の肝硬変患者群 vs. パネル B の健康被験者群）試験。

副次目的：

- 腎機能及び血行動態に対するイカチバントの影響を検討する。
- 肝硬変患者（Child-Pugh スコア 5 から 12）におけるイカチバントの安全性及び忍容性を評価する。
- 肝硬変患者における薬物動態及び代謝を探索する。
- 難治性腹水症を伴う肝硬変患者における用量・用法を確認する（JE049-2002 試験）。

治験方法：

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，単一施設で実施した。以下の 2 つのパネルから構成された。本試験では，0.15 mg/kg/日のイカチバント又はプラセボを 3 日間（3 × 24 時間）持続点滴静注した。パネル A 及びパネル B の全被験者がクロスオーバー方式の 2 つの試験期間に参加した。

- パネル A：肝硬変患者
- パネル B：性別，人種，体格指数（BMI），年齢を一致させた健康被験者

なお，ナトリウム負荷として 18 g の NaCl を含む 0.9%の静注用溶液（2 L）を投与 2 日目（投与開始 24 から 27 時間後）に 3 時間点滴静注した。

被験者数：

16 例：パネル A：肝硬変患者 8 例（男性 5 例女性 3 例），33 から 62 歳

パネル B：健康被験者 8 例（男性 5 例女性 3 例），30 から 61 歳

診断及び主要選択/除外基準：

選択基準：

肝硬変患者及び健康被験者から成るすべての被験者について以下の基準が満たされていること：

- 男女の被験者（妊娠可能な場合：経口避妊薬又は子宮内避妊具を使用し，妊娠検査［血清中 HCGβ-サブユニット］が陰性であること）
- 年齢 18 から 65 歳
- 体重 50 kg 以上で BMI が 18 から 30 kg/m^2
- 12 誘導心電図，血圧及び心拍数が正常
- スクリーン時に薬物（アンフェタミン，バルビツール酸系催眠薬，大麻，コカイン，アヘン剤）が尿中に検出されないこと
- 試験組入れ前に，被験者が試験手順を理解し，試験への参加に同意し，同意書に署名していること。

更に，肝硬変患者（パネル A）は：

- Child Pugh スコア 5 以上 12 以下
- 肝機能障害関連の異常を除き，病歴，身体検査及び臨床検査において正常と見なされること

健康被験者は：

- 治験担当医が臨床的に問題ない異常と考える場合を除き，病歴及び身体検査所見が正常であること
- 治験担当医が臨床的に問題ない異常と考える場合を除き，臨床検査値が正常であること

除外基準：

以下の基準のいずれかに該当する肝硬変患者（パネル A）は試験に組入れないこととした。

肝機能に関する基準：

- 2，3 又は 4 期の脳障害
- 治療抵抗性の腹水の存在
- 肝腎症候群
- 最近（4 週間未満）の静脈瘤出血
- 最近（2 週間以内）又は進行中の急性，ウィルス性，毒性又は薬物誘発性の肝炎
- 急性又は慢性膵炎

その他の基準：

- 妊娠又は授乳中の女性
- 重大な循環器疾患（心臓肥大，狭心症，不整脈）
- 補正 QT 間隔（QTc）延長症候群，洞不全症候群等，何らかの臨床的に問題のある心伝導機能障害の既往歴
- 重度の低カリウム血症
- 腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50 mL/分未満）
- 重度の貧血（ヘモグロビン 9 g/dL 未満）
- 利尿治療中止の継続が医学的に望ましくない場合
- ループ利尿薬（投薬前 8 日以内に中止），スピロノラクトン（投薬前 15 日以内に中止），ACE（アンジオテンシン変換酵素）阻害薬，抗凝固薬，マクロライド系抗生物質，その他 QTc 延長が知られている薬剤の併用
- β-遮断薬，ベンゾジアゼピン，ビタミン剤を含むその他の併用薬（医学的に併用が必要とされ，モニタリングを実施している場合）
- 日常的なアルコール摂取（1 日 0.5 L を超えるワイン又は同等量のアルコール類）；アルコール性肝硬変と診断された場合には禁酒が必須である
- ヒト免疫不全ウィルス（HIV）抗体検査が陽性

以下の基準のいずれかに該当する健康被験者（パネル B）は試験に組入れないこととした。

- 何らかの臨床的に問題のある循環器疾患又は機能障害（QTc 延長症候群，洞不全症候群，不整脈等の伝導異常）の既往歴
- 胃腸，肝又は腎疾患あるいは薬剤の吸収・分布・代謝・排泄を妨げることが知られているその他の状態の徴候又はその後遺症
- 妊娠又は授乳中の女性
- 主要臓器への明確な毒性が知られている何らかの薬剤を過去 3 カ月以内に使用
- パラセタモールを除く，何らかの薬剤の常用，試験開始前 2 週間以内の何らかの薬剤の使用，試験開始前 1 週間以内の何らかの一般用医薬品（OTC）の使用
- B 型肝炎，抗 C 型肝炎ウィルス（HCV），又は抗-HIV 検査が陽性
- コーヒー，紅茶の大量摂取（1 日 4 杯又は同等量）
- アルコール摂取（1 日 0.5 L を超えるワイン又は同等量のアルコール類）
- 過去 3 カ月以内の 500 mL を超える献血

以下に該当する被験者は試験に組入れないこととした。

- 本試験前 3 カ月以内に他の治験薬による試験に参加

なお，本試験に 2 回以上組入れられた被験者はいなかった。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

イカチバント酢酸塩：点滴静注用のイカチバント 1 mg/mL 滅菌済酢酸緩衝液（pH 5.5）として提供され，ガラスアンプル中に 5.3mL が充てんされている。

用量及び投与方法：0.15 mg/kg/日，3 日間（3 × 24 時間）の点滴静注

ロット番号：[redacted]

治療期間：

3 日間

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

プラセボ溶液：点滴静注用滅菌済酢酸緩衝液（pH 5.5）として提供され，ガラスアンプル中に 5.3 mL が充てんされている。

用量及び投与方法：3 日間（3 × 24 時間）の点滴静注

ロット番号：[redacted]

追加の試験薬：

シニストリンを含む Inutest®を [redacted] より購入；4.0 g（16 mL）のボーラス静注投与用として 20 mL アンプル（250 mg/mL）で提供。

ロット番号：[redacted]

評価項目：

薬物動態：

イカチバントと 2 つの主要代謝物 M1 及び M2 の血漿中濃度を LC/MS/MS により測定した。薬物動態パラメータについては報告書 JE 049-2001B に示す。

72 時間後の薬力学（食事制限を伴う入院）：

- 投与 2 日目の NaCl 負荷への反応パターン
- 尿中排泄の経時変化（クレアチニン，ナトリウム，カリウム，浸透圧，アルブミン，尿素，尿酸）
- 尿流量の経時変化
- 血漿ホメオスタシス（クレアチニン，ナトリウム，カリウム，浸透圧，アルブミン，尿酸）
- 腎機能パラメータ（クレアチニンクリアランス［GFR］，ナトリウムクリアランス，カリウムクリアランス，浸透圧クリアランス，ナトリウム分画排泄，自由水クリアランス）
- ナトリウム負荷後の投与 1 日目及び投与 2 日目におけるシニストリンクリアランスにより GFR を評価，シニストリンの分布容積を細胞外容積のマーカーとして測定
- 体重
- 血漿中のアルドステロンプロファイル

安全性： • 有害事象（AE） • 局所忍容性（注射部位） • バイタルサイン（臥位 10 分，立位 3 分後の血圧及び心拍数，起立試験） • 血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査を含む臨床検査値 • 専門技師による安静時 12 誘導心電図，QT 間隔の検討
統計解析法： すべての薬力学（PD）パラメータ及び選択したいくつかの安全性パラメータ（心電図，血圧）については，3 つのパネル群（全被験者，肝硬変患者，健康被験者）及び 2 投与群（イカチバント，プラセボ）からなる 5 群を固定カテゴリー因子として定義し，これらを含む全パラメータについて反復測定 2 元配置分散分析（ANOVA）を実施した。必要に応じて，フルモデル（パネル［投与，時間，投与 × 時間］又は投与［パネル，時間，パネル × 時間］）を使用した。 計算は，1 日ごとにすべての測定時点を用いて実施した。尿パラメータに関しては ANOVA の結果を 1 日当たりの平均採取値（3 日間）として与え，確率水準は Box-Geisser-Greenhouse adjustments によって補正した。時間排泄量，累積排泄量及び時間排泄量差分には，適切な補正因子（尿中排泄パラメータは Dunn-Sidak，血漿中パラメータ，腎パラメータ，体重，血漿中アルドステロンは Tukey’s-Kramer の補正）を用いた。 必要に応じて，尿中排泄量，尿流量，体重，バイタルサインについて，各測定時点で対応のある t 検定を行い，パネル（排泄量：時間，累積）に関してはイカチバントとプラセボ間の差，投与に関しては肝硬変患者と健康被験者間の差を検出した。 各測定時点における重要なパラメータ（平均値，標準偏差［SD］，中央値，最大値，最小値）について作表し，プロットした。すべての安全性パラメータ（臨床検査値，有害事象，局所忍容性）について記述統計解析を行い，表を作成した。

報告書の日付：	JE 049-2001A（薬力学，安全性）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 JE 049-2001B（薬物動態）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.8.2 試験スケジュール

投与 1，2 及び 3 日目の試験スケジュールをそれぞれ表 2.7.6.8-1，表 2.7.6.8-2 及び表 2.7.6.8-3 に示す。

表 2.7.6.8-1　　投与 1 日目の試験スケジュール

肝硬変患者 8 例又は健康被験者 8 例 2-way クロスオーバー法	スクリーニング	**I 期及び II 期**															
		投与 1 日前	**投与 1 日目（治験薬点滴開始後経過時間）**														
			–2	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	24
スクリーニング																	
選択/除外基準	X																
B/C 型肝炎及び HIV	X																
尿中薬物スクリーニング	X																
同意取得	X																
入院																	
食事アドバイス																	
BP/HR 起立試験 [a]	X			X			X			X			X				X [c]
食事				X				X				(X)				X	
体重	X			X						X						X	X [c]
生理食塩水負荷																	
シニストリン静脈内ボーラス投与（5 分）										S							
治験薬点滴静注																	
治験薬検体保持				X													X
採取 （治験薬点滴開始後経過時間）		0–22	–2–0 時間		0–6 時間							6–12 時間					12-24
尿量		0–22	–2–0 時間		0–6 時間							6–12 時間					12-24
内因性 Li（P+U）			–2–0 時間		0–6 時間							6–12 時間					
電解質 [b]（S+U）		0–22	–2–0 時間		0–6 時間							6–12 時間					12-24
PK 尿			–2–0 時間		0–6 時間							6–12 時間					12-24

肝硬変患者 8 例又は健康被験者 8 例 2-way クロスオーバー法	スクリーニング	**I 期及び II 期**															
		投与 1 日前	**投与 1 日目（治験薬点滴開始後経過時間）**														
			–2	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	24
PK 血漿 （治験薬点滴開始後経過時間）				0	1	2	3	4									
血漿中アルドステロン				0						6							
血漿中シニストリン										0 [d]	X	X	X	X	X	X	
安全性																	
身体検査	X			X													
病歴	X																
臨床安全性検査（血液+尿）	X			X													
ECG	X			X				X				X					X [d]
症状（全身+局所）	●		●														

略語：BP＝血圧，ECG＝心電図，HIV＝ヒト免疫不全ウィルス，HR＝心拍数，P＝血漿，PK＝薬物動態，S＝血清，U＝尿

備考：T = 0 は治験薬点滴開始に相当

a. 10 分臥位，3 分立位（起立試験）

b. Na，K，クレアチニン，アルブミン，尿酸塩，浸透圧

c. 翌日の 0 時間にも相当

d. シニストリンボーラス投与前

出典：CSR JE049 -2001-A；Synopsis

表 2.7.6.8-2　　投与 2 日目の試験スケジュール

肝硬変患者 8 例又は健康被験者 8 例 2-way クロスオーバー法	**I 期及び II 期**													
	投与 2 日目（治験薬点滴開始後経過時間）													
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**24**
スクリーニング														
選択/除外基準														
B/C 型肝炎及び HIV														
尿中薬物スクリーニング														
同意取得														
入院														
BP/HR 起立試験 [a]	X			X			X			X				X [c]
食事	X				X				(X)				X	
体重	X						X						X	X [c]
生理食塩水負荷	●	→	→	→										
シニストリン静脈内ボーラス投与（5 分）							S							
治験薬点滴静注	●	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
治験薬検体保持	X													X
採取（治験薬点滴開始後経過時間）		0–6 時間						6–12 時間						12-24
尿量		0–6 時間						6–12 時間						12-24
内因性 Li（P+U）		●		0–6 時間			●		6–12 時間				●	
電解質 [b]（S+U）		●		0–6 時間			●		6–12 時間				●	12-24 ●
PK 尿		0–6 時間						6–12 時間						12-24
PK 血漿（治験薬点滴開始後経過時間）	0													
血漿中アルドステロン	0						6							
血漿中シニストリン							0 [d]	X	X	X	X	X	X	

肝硬変患者 8 例又は健康被験者 8 例 2-way クロスオーバー法	I 期及び II 期 投与 2 日目（治験薬点滴開始後経過時間）													
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	24
安全性														
身体検査														
病歴														
臨床安全性検査（血液+尿）														
ECG														
症状（全身+局所）	●	→												
	●	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	→

略語：BP＝血圧，ECG＝心電図，HIV＝ヒト免疫不全ウィルス，HR＝心拍数，P＝血漿，PK＝薬物動態，S＝血清，U＝尿

備考：T = 0 は治験薬点滴開始に相当

a. 10 分臥位，3 分立位（起立試験）

b. Na，K，クレアチニン，アルブミン，尿酸塩，浸透圧

c. 翌日の 0 時間にも相当

d. シニストリンボーラス投与前

出典：CSR JE049-2001-A，Synopsis

表 2.7.6.8-3　　投与 3 日目の試験スケジュール

肝硬変患者 8 例又は健康被験者 8 例	I 期及び II 期															
	投与 3 日目（治験薬点滴開始後経過時間）														投与 4 日目	
2-way クロスオーバー法	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**24**	**24-28**	**48**
スクリーニング	↓															
選択/除外基準	↓															
B/C 型肝炎及び HIV	↓															
尿中薬物スクリーニング	↓															
同意取得																
入院																
BP/HR 起立試験 [a]	X			X			X			X				X [c]		X
食事	X				X				(X)				X		X　X	
体重	X						X						X	X [c]	X　X	X
生理食塩水負荷																
シニストリン静脈内ボーラス投与（5 分）							S									
治験薬点滴静注	●	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→		
治験薬検体保持	X													X		
採取（治験薬点滴開始後経過時間）		0–6 時間						6–12 時間						12-24	24-48	
尿量		0–6 時間						6–12 時間						12-24		
内因性 Li（P+U）																
電解質 [b]（S+U）	●	0–6 時間					●	6–12 時間					●	12-24	●	24-48
PK 尿		0–6 時間						6–12 時間						12-24	24-48	
PK 血漿（治験薬点滴開始後経過時間）	0														7 検体 [d]	

肝硬変患者 8 例又は健康被験者 8 例	I 期及び II 期															
	投与 3 日目（治験薬点滴開始後経過時間）														投与 4 日目	
2-way クロスオーバー法	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	24	24-28	48
血漿中アルドステロン	0						6									
血漿中シニストリン																
安全性																
身体検査																X [c]
病歴																
臨床安全性検査（血液+尿）																X
ECG	X				X				X					X		
症状（全身+局所）	●→															
	●- - →															

略語：BP＝血圧，ECG＝心電図，HIV＝ヒト免疫不全ウィルス，HR＝心拍数，P＝血漿，PK＝薬物動態，S＝血清，U＝尿

備考：T = 0 は治験薬点滴開始に相当

a. 10 分臥位，3 分立位（起立試験）

b. Na，K，クレアチニン，アルブミン，尿酸塩，浸透圧

c. II 期のみ

d. 投与 4 日目の朝（24，24.25，24.5，25，26，27，28 時間後）の 7 時点における PK 血漿検体

出典：CSR JE049-2001-A；Synopsis

2.7.6.8.3　被験者の内訳

本試験には，33 歳から 62 歳までの肝硬変を有する男性患者 5 例及び女性患者 3 例（パネル A）並びに 30 歳から 61 歳までの男性健康被験者 5 例及び女性健康被験者 3 例（パネル B）の計 16 例を組入れた。16 例の被験者すべてにイカチバント（0.15 mg/kg/日）とプラセボを 3 日間持続点滴静注した。16 例全例が試験を終了した。早期中止例はなかった。

2.7.6.8.4　人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.8-4 に要約する。

16 例の被験者すべてが白人であった。

肝硬変患者（パネル A）及び健康被験者（パネル B）は，性別と人種を一致させ，可能な限り年齢（10 歳未満）及び BMI（3 未満）を一致させたが，募集に伴う問題があり，3 組については年齢が十分一致せず，2 組については BMI が十分一致しなかった。肝硬変患者の平均 BMI 及び平均年齢は高い傾向があった。

表 2.7.6.8-4　　人口統計学的データ

	年齢（歳）	性別	身長（cm）	体重（kg）	BMI（kg/m²）
パネル A（肝硬変患者）N = 8					
平均（SD） 範囲 男性/女性	53.3 (9.4) 33.3–62.0 --	-- -- 5/3	168.2 (10.6) 149–180 --	71.1 (13.8) 55.3–100 --	25.1 (3.8) 20.6–32.3 --
パネル B（健康被験者）N = 8					
平均（SD） 範囲 男性/女性	45.8 (11.0) 29.8–60.8 --	-- -- 5/3	172.9 (8.4) 161–183 --	72.9 (21.4) 48–121.1 --	24.1 (5.2) 18.5–36.2 --
パネル A 及び B　N = 16					
平均（SD） 範囲 男性/女性	49.6 (10.7) 29.8–62.0 --	-- -- 10/6	170.6 (9.6) 149–183 --	72.0 (17.4) 48–121.1 --	24.6 (4.4) 18.5–36.2 --

略語：BMI＝体格指数，SD＝標準偏差
出典：JE049-2001；Section 6.1.2，Demographic Data Table，Appendix 11.2 (Demographics)

2.7.6.8.5　試験結果

薬物動態の結果：

薬物動態の結果については報告書 JE 049-2001B に示す。

薬力学の結果：

ナトリウム負荷の 6 から 12 時間後（30–36 時間の採尿時）におけるすべての重要なパラメータ（ナトリウム排泄量，浸透圧利尿，尿流量及び体重）の時間排泄量及び/又は累積排泄量について，グローバル ANOVA 解析及び対応のある検定を用いて評価したところ，肝硬変患者群で非常に一貫した反応が示された。対応のある t-検定により，36 時間目におけるナトリウム排泄量，カリウム排泄量，浸透圧利尿，及び尿流量はプラセボ群に比べてイカチバント群で明らかに高く，その差はそれぞれ 6.86 mmol/時間（p = 0.023），1.58 mmol/時間（p = 0.055），18.54 mmol/時間（p = 0.012），及び 41.39 mL/時間（p = 0.052）であった。興味深いことに，重要なパラメータに関する ANOVA 解析で最も高い反応を示した被験者のデータを除外した場合でも，イカチバント群の統計結果は依然として同様であった。数例の肝硬変患者では，ナトリウム排泄量が 36 時間目に著しく増加した（被験者番号 [redacted] では 7.08 から 21.70 mmol/時間［3 倍］，[redacted] では 17.86 から 33.54 mmol/時間［2 倍］，[redacted] では 19.23 から 32.40 mmol/時間に増加した）。ナトリウム負荷に対する反応は，健康被験者群と比べて肝硬変患者群では 6 時間程度明らかに遅延したが，イカチバント群ではナトリウム排泄量と利尿作用が顕著に増大したものの経時的な変化は見られなかった。

更に，肝硬変患者群における累積ナトリウム排泄量は，プラセボ群に比べてイカチバント群の方が多く，その差は 36 時間目には 64.9 mmol（p = 0.097），96 時間目には 105.47 mmol（p = 0.155）に達した。この数値は実質的に投与 2 日目に投与したナトリウム負荷の 36%（290 mol）に相当し，本患者集団において臨床的な意味があると考えられた。その他の累積パラメータ（カリウム排泄量，浸透圧利尿，及び尿流量）も同様の傾向を示した。累積浸透圧利尿については，プラセボ群とイカチバント群の差は 36 時間から 54 時間の間に有意に増加し，96 時間目には 263.8 mmol に達した。尿流量については，その差は 96 時間目には 539 mL に達し，累積的な増加を示した。この数字は投与 2 日目に行った水分負荷（2500 mL）の 22%に相当する。しかし，被験者番号 [redacted]，[redacted]，[redacted] 等の反応が良好であった患者の 36 時間目の尿流量増加は 0.6 倍から 2 倍の範囲であった。

ナトリウム負荷後の体重変化は，プラセボ群に比べてイカチバント群で少なかった。その差は 36 時間目には –0.66 kg（p = 0.0842），48 時間目には –0.53 kg（p = 0.04360）であった。このことからもイカチバント群におけるナトリウム排泄量及び利尿作用が確認された。

一方，健康被験者群においては，イカチバント投与によるナトリウム排泄への影響はより穏やかであり，プラセボ群とイカチバント群の差は 36 時間目には 4.40 mmol/時間（p = 0.023）であった。肝硬変患者群に比べて健康被験者群における反応はより早く現れた（24 から 30 時間目の尿検体で検出）。カリウム排泄量，浸透圧性クリアランス，尿流量及び体重は，イカチバント投与によって変化しなかった。

血漿中のアルドステロンについては，臥位及びナトリウム負荷によって経時的に顕著な低下が認められたが，肝硬変患者群及び健康被験者群ともに投与群間で差は認められなかった。

安全性の結果：

有害事象

本試験中に計 32 件の有害事象が発現したが，そのほとんどは軽度であった。19 件が治験薬と関連あるかもしれない，13 件がおそらく関連なしと判定された。最も発現率の高かった事象は頭痛であり，肝硬変患者で 5 例（プラセボ群 3 例，イカチバント群 3 例），及び健康被験者で 3 例（すべてイカチバント群）に発現した。

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験では死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

その他の安全性評価項目

臨床検査値において特に問題となる所見はなく，腎，肝，免疫能に対する毒性は認められなかった。肝硬変患者群において，ビリルビン，γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），プロトロンビン時間に病状から予測される変化が見られたが，イカチバント投与によって著しく悪化したパラメータはなかった。臨床的に意味があると考えられる変化（正常範囲からの逸脱及び事前に定義した変化に該当する変化）が認められた被験者数は，プラセボ群（n = 4）のほうがイカチバント群（n = 1）よりも多かった。GFR で評価した腎機能（3 日間のクレアチニンクリアランス，投与 1 日目と比較した投与 2 日目のシニストリンクリアランス）は，試験期間中安定しており，穏やかな上昇を示したもののナトリウム負荷後も有意な変化はみられなかった。

イカチバント投与中，血圧は安定していたが，肝硬変患者群において立位測定時にわずかではあるが有意な上昇が認められた（収縮期；+4.12 mmHg，p = 0.0239，拡張期；+2.23 mmHg，p = 0.0328）。健康被験者群の起立試験中に最小限の低下傾向（–1.63 mmHg）が認められた。平均心拍数に変化はなかったが，時々各人に症状のない増減が見られた。起立性低血圧，反射性頻拍症，徐脈は認められなかった。イカチバント投与中，肝硬変患者群において血圧が不安定な状態や既存症状の増悪は認められなかった。

注射部位の局所忍容性は許容範囲内であり，イカチバント群のみ 16 例中 4 例（肝硬変患者 2 例，健康被験者 2 例）で軽度（n = 3）又は中等度（n = 1）の症状（疼痛，硬結，紅斑）が報告された。

専門家による中央解析並びに 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）から収集した QT 間隔についての解析を実施したところ，肝硬変患者及び健康被験者のいずれの集団においても有意な QTc 延長を示す傾向は認められず，投与前値からの差，及び投与前値とプラセボとの差についても QTc 延長を示す傾向は認められなかった。その他の図表及び統計学的なすべてのアプローチ（心拍数 vs. QT の回帰分析，最大 QT のボックスプロット，リスクのある被験者に関する QTcF プロファイル，QTcB 及び QTcF

値における推奨範囲逸脱発現率，5 m 秒のクラスにおける QTcF 変化表［投与前値からの差］）から，QTc は健康被験者及び肝硬変患者のいずれの集団においても延長しないことが確認された。

結論:

0.15 mg/kg/日のイカチバント投与は，軽度から中等度の肝硬変患者を対象とした本第 IIa 相 proof-of-concept 試験において臨床活性を示し，投与 2 日目のナトリウム負荷に対する反応を一部修復（ナトリウム排泄，カリウム排泄，浸透圧利尿，利尿及び体重の面から評価）した。時間排泄量及び累積排泄量に認められたプラセボとの差は明らかで一貫しており，肝硬変患者集団との臨床的な関連性を示すものであった。全身及び局所忍容性は良好で，血圧の不安定化や起立性低血圧の兆候もなかった。QTc 延長は認められず，肝毒性又は腎毒性も報告されなかった。腎機能（GFR）は 3 日間の投与期間中良好に保たれた。

JE049-2001B；薬物動態治験総括報告書

本報告書は，JE049-2001 試験における 2 つのパネル（A 及び B）の血漿検体から得られたすべての薬物動態（PK）情報を記載するものである。本試験におけるすべての安全性及び薬力学（PD）データに関しては，JE049-2001A に示す。

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，単一施設で実施した。2 つのパネル（肝硬変患者 8 例から成るパネル A と性別，人種，BMI，年齢についてマッチさせた健康被験者 8 例から成るパネル B）から構成された。本試験では，0.15 mg/kg/日のイカチバント又はプラセボを 3 日間（3 × 24 時間）持続点滴静注した。パネル A 及びパネル B の全被験者がクロスオーバー方式の 2 つの試験期間に参加した。1 試験期間において 3 日間イカチバント 0.15 mg/kg/日を持続点滴し，他方の試験期間において 3 日間プラセボを持続点滴した。

薬物動態解析用の血液検体は，パネル A 及び B の両被験者から投与 1 日目：0，1，2，3，4 時間目，投与 2 日目：0 時間目，投与 3 日目：0，24 時間目及び点滴静注終了後 0.25，0.5，1，2，3，4 時間目に採取した。

[redacted]によって構築された LC/MS/MS で，血漿中のイカチバントとその 2 つの主要代謝物 M1 及び M2 が測定可能であり，この分析法を今回の分析に用いた。

測定した血漿中濃度における薬物動態パラメータの算出に[redacted]プログラムを用いた。パネル A 及び B の双方についてノンコンパートメント解析及びコンパートメント解析を実施した。

イカチバント（ノンコンパートメント解析）及び M1/M2 の薬物動態パラメータに関する統計解析結果をそれぞれ表 2.7.6.8-5 及び表 2.7.6.8-6 に示す。

1 例（被験者番号[redacted]，パネル A）において，点滴開始から 48 時間まで血漿中のイカチバント濃度が高く（最高血漿中濃度［C_{max}］927.4 μg/L），これは同パネルの他の 7 例における平均 C_{max}（41.84 μg/L）の約 20 倍であった。高濃度の理由は不明である。血液検体の取り扱い不備又は検体採取がイカチバントの点滴部位の近くであったため等の説明が考えられたが，重度のイカチバント代謝障害も完全に排除できなかった。本被験者のデータは解析から除外した。

表 2.7.6.8-5 全被験者におけるイカチバントの薬物動態パラメータの統計解析（ノンコンパートメント解析）

パネル	パラメータ	投与量 (mg)	C_{max} (µg/L)	T_{max} (hr)	AUC_{0-t} (µg•h/L)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	V_z (L)
パネル A 肝硬変患者 N = 7 [a]	平均	31834	44.243	21.731	2356.5	2.6462	14.412	50.753
	幾何平均	31291	41.805	10.53	2279.4	2.4617	13.728	48.754
	SD	6698.4	17.846	20.448	624.93	1.1493	5.2166	15.259
	中央値	30195	38.5	24.0	2286.2	2.3723	12.427	53.862
	最小値	24885	30.7	1.0833	1369.5	1.4892	8.6562	30.862
	最大値	45000	81.1	48.167	3181.5	4.8417	25.071	74.938
パネル B 健康被験者 N = 8	平均	32822	41.840	37.192	2362.0	2.5822	13.926	51.373
	幾何平均	31776	39.617	17.225	2349.3	2.4666	13.526	48.132
	SD	9638.6	16.169	32.702	258.25	0.74427	3.5092	16.943
	中央値	31725	33.784	36.208	2360.9	2.6755	13.682	54.896
	最小値	21600	29.8	1.35	1917.4	1.1908	8.1237	20.532
	最大値	54495	70.3	72.25	2684.2	3.4135	20.302	69.654

略語：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–時間曲線下総面積，CL=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_z=終末相の分布容積

[a] 被験者 [redacted] を解析から除外

出典：JE049-2001-B；Section 5 Table 1 及び Table 2，Appendix E 及び Appendix F

表 2.7.6.8-6 全被験者における M1 及び M2 の薬物動態パラメータの統計解析（ノンコンパートメント解析）

パネル		パラメータ	C_{max} µg/L	T_{max} hr	AUC_{0-t} µg•h/L	Lz L/hr
M1	パネル A 肝硬変患者 [a]	N	7	7	6	6
		平均	35.179	30.833	2058.9	0.23713
		幾何平均	34.524	28.031	2022.6	0.22281
		SD	7.6736	18.277	434.91	0.081069
		中央値	32.254	24	2086.4	0.26591
		最小値	28.499	23.583	1537	0.1102
		最大値	46.32	72.167	2813.8	0.30892
	パネル B 健康被験者	N	8	8	8	8
		平均	36.254	54.327	2031.2	0.24759
		幾何平均	34.411	49.658	1933.4	0.23888
		SD	14.103	21.591	751.91	0.068765
		中央値	33.838	60.258	1749.8	0.2591
		最小値	23.654	24	1365.4	0.14745
		最大値	68.706	73	3685.4	0.35557

パネル		パラメータ	C_{max} µg/L	T_{max} hr	AUC_{0-t} µg•h/L	Lz L/hr
M2	パネル A 肝硬変患者 [a]	N	7	7	6	6
		平均	48.323	41.25	2982.2	0.22843
		幾何平均	46.852	36.326	2925.5	0.22218
		SD	13.319	22.983	672.2	0.057919
		中央値	45.833	24.083	2921	0.22941
		最小値	34.153	23.917	2351	0.16143
		最大値	69.811	72.5	4220.3	0.29214
	パネル B 健康被験者	N	8	8	8	8
		平均	46.955	60.327	2628.3	0.23399
		幾何平均	42.98	54.927	2438.9	0.22937
		SD	24.093	22.47	1293.1	0.047761
		中央値	38.931	72.233	2180.6	0.24305
		最小値	28.527	23.85	1668.7	0.15936
		最大値	101.22	73	5703.8	0.29957

略語：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–時間曲線下総面積，C_{max}=最高血漿中濃度，T_{max}=最高血漿中濃度到達時間，L_z=終末相における消失速度定数

[a] 被験者 [redacted] を解析から除外

出典：JE049-2001-B；Section 5 Table 3 and Table 4，Appendix E and F

ノンコンパートメント解析より，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肝硬変患者群におけるイカチバントの終末相における消失半減期（L_z）は約 2.65 時間，クリアランス（CL）は 14.41 L/時間，終末相の分布容積（V_z）は 50.75 L であり，健康被験者群においてはそれぞれ 2.58 時間，13.93 L/時間，51.37 L であった。

結論：

本試験において，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薬物動態プロファイルは，健康被験者と肝硬変患者の間に意味のある差は認められなかった。

2.7.6.9 JE049-2002 試験（参考資料，5.3.3.3-3）

JE049-2002；治験総括報告書，改訂 1

2.7.6.9.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	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
治験責任者及び治験実施施設：	多施設共同試験（CSR JE049-2002，付録 C.1.1.5.3 参照）
治験期間：	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ日）から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の治験終了日）
治験のフェーズ：	第 IIa 相

目的：

主要目的：

- 対象集団にイカチバントを 5 日間連続投与し安全性及び忍容性を評価する。
  - パネル A：難治性腹水症を伴う肝硬変患者（II 型肝腎症候群［HRS］の合併あり又はなし）
  - パネル B：標準療法（アルブミン及びテルリプレシン）抵抗性の I 型 HRS 患者

副次目的：

- 対象集団に，様々な用量のイカチバントを 5 日間連続点滴静注し，臨床的有効性を探索的に推測する（proof-of-concept 試験）。
- 重篤な肝機能障害を有する患者における薬物動態及び代謝を探索する。
- Phase IIb 試験への移行を決定するための重要な情報を得る。

治験方法：

試験デザイン：

パネル A：反復投与，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照（実薬：プラセボ＝2：1），4 用量漸増試験

パネル B：反復投与，非盲検試験，想定される 4 用量漸増（各用量につき 2 例以上）

投与方法：

パネル A：イカチバント（0.15，0.3，0.6，又は 1.2 mg/kg/日）又はプラセボ（溶媒）を，2：1 の比率で，一定速度で 5 日間持続点滴静注

パネル B：イカチバント（0.15，0.3，0.6 mg/kg/日）を一定速度で 5 日間持続点滴静注

被験者数：

41 例（パネル A：37 例，パネル B：4 例）

パネル A：男性 24 例及び女性 13 例，年齢 41 から 71 歳，Child-Pugh 分類 B 型 19 例及び C 型 18 例

パネル B：男性 2 例及び女性 2 例，年齢 48 から 54 歳，Child-Pugh 分類 B 型 1 例及び C 型 3 例

診断及び主要選択/除外基準：

選択基準：

以下の基準にすべて適合する被験者を本試験に組入れることとした：

- あらゆる原因の慢性肝疾患（アルコール性，ウィルス性，毒性，薬物誘発性，代謝性，又は遺伝性肝炎）から引き起こされた，標準的治療及び適切な水分及びナトリウム制限療法に抵抗性を示す，II 型 HRS を有する又は有しない，グレード 2 から 3 の難治性腹水症を伴う肝硬変患者（パネル A）又は I 型 HRS 患者（パネル B）
- CSR JE049-2002，3.2.2 項に示す定義基準を満たす被験者
- 男性又は女性（女性：妊娠する可能性がある場合は妊娠検査を実施し陰性であることを確認［血清 β-サブユニット HCG］）
- 年齢 18 から 70 歳
- 慢性肝障害予後予測因子（MELD）によるリスク評価において，その後数週間生存すると推測される被験者

試験に参加する前に，すべての被験者（不可能な場合は近親者）から同意書を取得した。

除外基準：

以下のいずれかを有する被験者は本試験に組入れなかった。

肝臓の基準

- ステージ 3 から 4 の肝性脳症
- 最近の静脈瘤出血（1 週間未満）
- 最近の（2 週間以内）又は継続している，急性，ウィルス性，毒性，又は薬物誘発性肝炎
- 急性又は慢性膵炎
- 抗生物質で効果の得られない突発性細菌性腹膜炎（SBP）

その他の基準

- 妊娠中又は授乳中の被験者
- 著しく低体重又は過体重の被験者（腹水量を考慮した場合）
- 重篤な循環器系疾患（心肥大，狭心症，臨床的に重大な不整脈又はその病歴）
- QTc 延長症候群，洞不全症候群等の，あらゆる臨床的に重大な心伝導機能不全

- 重度の低カリウム血症（<3 mmol/L）又は高カリウム血症（>6 mmol/L）
- ヘモグロビン 9 g/dL 未満の重度の貧血
- ACE 阻害薬，抗凝固剤又はアスピリンを含む非ステロイド性抗炎症薬の併用療法を受けた被験者
- 過去 3 ヵ月以内に，主要臓器に毒性を及ぼす可能性があることが明確に定義されている薬剤の投与を受けた被験者
- 過去 3 ヵ月間に 500 mL を超える失血があった被験者
- 本試験前の過去 3 ヵ月以内に別の治験薬を用いた試験に参加した被験者
- 適切かつ確実にデータを取得できない，又は容認できないほど高い危険性に被験者をさらすような臨床的又は技術的状況

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

イカチバント酢酸塩：イカチバント 1 mg/mL 無菌静脈内投与溶液（pH5.5）として，5.0 mL 入りのガラスアンプル（5.3 mL 用）で提供された。

用量及び投与方法：0.15，0.3，0.6 又は 1.2 mg/kg/日を 5 日間（5 × 24 時間）点滴静注

ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]

治療期間：

5 日間

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

プラセボ溶液：静脈内投与用滅菌済み酢酸緩衝液 pH5.5 として 5.0 mL 入りのガラスアンプル（5.3 mL 用）で提供された。

用量及び投与方法：0.15，0.3，0.6，又は 1.2 mg/kg/日を 5 日間（5 × 24 時間）点滴静注。

ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]

追加治験薬：

シニストリンを含む Inutest®を[redacted]より購入；静脈内ボーラス投与 4.0 g（16 mL）用 20 mL アンプル（250 mg/mL），ロット番号：[redacted]（有効期限[redacted]年[redacted]月）及び[redacted]（有効期限[redacted]年[redacted]月）

評価項目：

薬物動態：

未変化体（イカチバント）及び，その主要代謝物 M2 の血漿中濃度を LC/MS/MS により測定した。尿及び腹水の測定は実施しなかった。

薬力学：

主要臨床評価項目

体重，穿刺による補正体重，尿量，1 日のナトリウム排出量，投与 1 日目から 5 日目の累積ナト

リウム排出量，ナトリウムクリアランス，尿中ナトリウム/クレアチニン濃度比，ナトリウム分画排泄率，ナトリウム血症，腹水スコア，MELD スコア，糸球体ろ過率（GFR）及び分布陽性（Vd）（両者ともシニストリン AUC に基づく）。 *副次臨床評価項目* クレアチニン・クリアランスによる GFR，その他の尿中排泄及びクリアランス，Child-Pugh 分類クラス，肝性脳症スコア，不顕性肝性脳症（Number Connection Test A），ホルモン（エンドセリン 1［ET-1］，血漿レニン活性［PRA］，アルドステロン），穿刺（パネル A），血液透析（パネル B），アルブミンの使用（パネル B） 安全性： • 有害事象 • 注射部位の局所忍容性（点滴部位） • 腎機能悪化（GFR，尿量，ナトリウム排泄） • 血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査を含む検査データ • 血圧，心拍数及び体温のバイタルサイン（起立性低血圧の易罹病性含む） • QTc 間隔に重点を置いた 12 誘導心電図（ECG）（Bazett 及び Fridericia の公式で補正）	
統計解析法： 難治性腹水症（主としてナトリウム排出量 78 mmol/日未満）を伴う肝硬変と診断された被験者集団における臨床/薬物動態パラメータを検討するため，2 種類の集団，すなわち治療を意図した割付けに基づいた解析（ITT）集団及び治験実施計画書に適合した解析（PP）集団を規定した。ITT 及び PP の両集団のすべてのパラメータについて，平均，標準偏差，中央値，最大値及び最小値を用いた記述統計を実施した。全般的治療効果の検討のため，選択した主要パラメータについて，一般線形モデルを用いて，完全な統計解析を行った。モデルは固定変数として，群別された被験者，治療，日付を選択した。生データ及び投与前値からの変化について検討した。プラセボに対する用量を検討するため，主要な解析で有意な効果（$p < 0.05$）が示された場合は Tukey-Kramer 検定を行った。更に，分散分析を用いて投与前値と比較した。	
報告書の日付：	JE049-2002：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終報告書改訂 [redacted] 発行日） JE049-2002A（追加解析）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.9.2 試験スケジュール

パネル A 及びパネル B の試験スケジュールをそれぞれ表 2.7.6.9-1 及び表 2.7.6.9-2 に示す。

表 2.7.6.9-1　　フローチャート – パネル A

並行，二重盲検，無作為化，プラセボ対照	導入				投与 注入開始後の時間					追加調査		
T = 0 治験薬投与開始	**–4 日目**	**–3 日目**	**–2 日目**	**–1 日目**	**1 日目**	**2 日目**	**3 日目**	**4 日目**	**5 日目**	**6 日目**	**7 日目**	**8 日目**
スクリーニング												
病歴				X								
被験者の定義及び検査	→	→	→	X								
Child-Pugh，MELD，腹水，肝性脳症				X						X		X
固定併用療法の確認	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
選択/除外基準				X								
同意取得（時に–3 日目又は–2 日目）	X											
身体検査（試験終了日翌朝）				X								X
治験薬点滴静注（24 時間 × 5 日，検体保存）					→	→	→	→	→			
シニストリン急速静注（5 分）				09:00					1 時間			
シニストリン急速静注前後のシリンジ秤量				X X					X X			
安全性の検査（血液及び尿）				07:40				0 時間		0 時間		
血液の臨床プロファイル[a]等	07:40	07:40	07:40	07:40	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0&24 時間
血漿及び血清ホルモン[b]					0 時間		0 時間			0 時間		
PK 血漿（16 検体）					0,1,2,4 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	7 検体[c]	48 時間	
Serothek（7 検体）					0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	24 時間	48 時間	
シニストリン血漿（急速静注後 0,1,2,4,6,8,10 時間）				XXXXXXX					XXXXXXX			
0–24 時間尿（量，臨床的プロファイル[d]）	–4 日目	–3 日目	–2 日目	–1 日目	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目
尿 PK（7 検体，0–24 時間）				–1 日目	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目		
診断的穿刺				X					X			
体重	07:30	07:30	07:30	07:30	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	07:30	07:30	07:30
不顕性肝性脳症（Number Connection Test A）		トレーニング[e]		10:00			2 時間		2 時間			

並行，二重盲検，無作為化，プラセボ対照	導入				投与 注入開始後の時間					追加調査		
T = 0 治験薬投与開始	**–4 日目**	**–3 日目**	**–2 日目**	**–1 日目**	**1 日目**	**2 日目**	**3 日目**	**4 日目**	**5 日目**	**6 日目**	**7 日目**	**8 日目**
クレアチニン・クリアランスによる GFR				X	X	X	X	X	X	X	X	X
血圧/心拍数（8:00，12:00，16:00）				XXX	0,4,8 時間	0,4,8 時間	0,4,8 時間	0,4,8 時間	0,4,8 時間	24 時間		
体温（8:00，16:00）				XX	0,8 時間	0,8 時間	0,8 時間	0,8 時間	0,8 時間	XX	XX	XX
ECG				12:00	4 時間	4 時間	4 時間	4 時間	4 時間	4 時間		
ドップラーによる腎血流検査 [f]				午後					午後			
ドップラーによる心機能指標検査 [f]				午後					午後			
症状　全身	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
局所					- - →	- - →	- - →	- - →	- - →	- - →		

治験実施計画書 JE049-2002 改訂 1：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

略語：ECG＝心電図，GFR＝糸球体ろ過率，MELD＝慢性肝障害予後予測因子

a. 血液：Na，Cl，K，クレアチニン，BUN，アルブミン，ビリルビン，浸透圧，NH3，簡易血液検査，ALT

b. ET-1，PRA，アルドステロン

c. 7 PK 検体：24，24.25，24.5，25，26，27，28 時間（すなわち，注入中止 0，0.25，0.5，1，2，3，4 時間後）

d. 尿，容量，Na，Cl，K，クレアチニン，BUN，アルブミン，浸透圧，NO3-/NO2-

e. –2 日目に実施の場合もある

f. 任意，一部の施設

出典：CSR JE049-2002，Synopsis

表 2.7.6.9-2　　フローチャート – パネル B

オープン	導入				投与 注入開始後の時間					追加調査				
T = 0 治験薬投与開始	**–4 日目**	**–3 日目**	**–2 日目**	**–1 日目**	**1 日目**	**2 日目**	**3 日目**	**4 日目**	**5 日目**	**6 日目**	**7 日目**	**8 日目**	**9 日目**	**10 日目**
スクリーニング														
病歴				X										
アルブミン/terlipressine 検査	X	X	X											
被験者の定義及び検査	⟹	⟹	⟹	X										
Child-Pugh，MELD，腹水，肝性脳症				X						X				X
固定併用療法	⇢	⇢	⇢	⟹	⟹	⟹	⟹	⟹	⟹	⟹	⟹	⟹	⟹	⟹
選択/除外基準の確認				X										
同意取得	X													
身体検査（試験終了日翌朝）				X										X
治験薬静注（24 時間 × 5 日,検体保存）					→	→	→	→	→					
シニストリン急速静注（5 分）				09:00					1 時間					
シニストリン急速静注前後のシリンジ秤量				X X					X X					
アルブミン静脈内投与（必要に応じて）				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性の検査（血液及び尿）				07:40				0 時間		0 時間				
血液の臨床プロファイル[a]等	07:40	07:40	07:40	07:40	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0&24 時間
血漿及び血清ホルモン[b]					0 時間		0 時間			0 時間				
PK 血漿（16 検体）					0,1,2,4 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	7 検体[c]	48 時間			
Serothek（7 検体）					0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	24 時間	48 時間			
シニストリン血漿（急速静注後 0,1,2,4,6,8,10 時間）				xxxxxxx					xxxxxxx					
0–24 時間尿（量，臨床的プロファイル[d]）	–4 日目	–3 日目	–2 日目	–1 日目	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目	9 日目	10 日目

オープン	導入				投与 注入開始後の時間					追加調査				
T = 0 治験薬投与開始	**–4 日目**	**–3 日目**	**–2 日目**	**–1 日目**	**1 日目**	**2 日目**	**3 日目**	**4 日目**	**5 日目**	**6 日目**	**7 日目**	**8 日目**	**9 日目**	**10 日目**
尿 PK（7 検体，0–24 時間）				–1 日目	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目				
診断的穿刺§				X					X					
体重	07:30	07:30	07:30	07:30	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	0 時間	07:30	07:30	07:30	07:30	07:30
不顕性肝性脳症（Number Connection Test A）		トレーニング[e]		10:00			2 時間		2 時間					
クレアチニン・クリアランスによる GFR				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血圧/心拍数（8:00，12:00，16:00）				XXX	0,4,8 時間	0,4,8 時間	0,4,8 時間	0,4,8 時間	0,4,8 時間	24 時間				
体温（8:00，16:00）				XX	0,8 時間	0,8 時間	0,8 時間	0,8 時間	0,8 時間	XX	XX	XX	XX	XX
ECG				12:00	4 時間	4 時間	4 時間	4 時間	4 時間	12:00				
ドップラーによる腎血流検査[f]				pm					pm					
ドップラーによる心機能指標検査[f]				pm					pm					
症状　全身	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
局所					- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	→			

治験実施計画書 #2002 改訂 1：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

略語：ECG＝心電図，GFR＝糸球体ろ過率，MELD＝慢性肝障害予後予測因子

a. 血液：Na，Cl，K，クレアチニン，BUN，アルブミン，ビリルビン，浸透圧，NH3，簡易血液検査，ALT

b. ET-1，PRA，アルドステロン

c. 7 PK 検体：24，24.25，24.5，25，26，27，28 時間（すなわち，注入中止 0，0.25，0.5，1，2，3，4 時間後）

d. 尿量，Na，Cl，K，クレアチニン，BUN，アルブミン，浸透圧，NO_3^-/NO_2^-

e. –2 日目に実施の場合もある

f. 任意，一部の施設

出典：CSR JE049-2002，Synopsis

2.7.6.9.3 被験者の内訳

合計 42 例の被験者から同意を取得し，このうち 41 例が試験に参加した。

パネル A では，37 例の被験者がイカチバント（0.15，0.3，0.6 又は 1.2 mg/kg/日）又はプラセボの 5 日間持続点滴静注に無作為化された。このうち 2 例が途中で中止した。パネル B では，全 4 例の被験者にイカチバント 0.15，0.3 及び 0.6 mg/kg が投与され，2 例が途中で脱落した。

2.7.6.9.4 人口統計学的特性

パネル A 及びパネル B の人口統計学データをそれぞれ表 2.7.6.9-3 及び表 2.7.6.9-4 に示す。パネル A における肝硬変の病因を表 2.7.6.9-5 に示す。

表 2.7.6.9-3 スクリーニング時の用量群別人口統計学データ（平均）– パネル A

パラメータ	プラセボ	イカチバント（mg/kg/日）				全体
		0.15	0.3	0.6	1.2	
年齢（歳）	55.3	51.6	57.4	62.9	59.0	56.6
性別 男性/女性（合計）	10/3 (13)	3/2 (5)	6/3 (9)	2/2 (4)	3/3 (6)	13/24
身長（cm）	171.9	170.2	169.8	173.3	170.7	171.1
体重（kg）	71.3	75.9	69.6	67.4	69.6	70.7
Child-Pugh 分類クラス	9.4	10.0	10.9	9.3	8.8	9.8
MELD スコア	12.8	17.0	19.8	14.3	15.8	15.8
腹水スコア	2.70	2.20	2.90	2.50	2.50	2.56
ITT における腹水スコアレンジ	1–3	1–3	2–3	2–3	1–3	1–3
PP における腹水スコアレンジ	1–3	3–3	2–3	2–3	3–3	2–3
肝性脳症のステージ	1.0	0.8	1.0	0.5	0.3	0.7
ITT における血清クレアチニン[a]（mg/dL）	1.45	1.11	1.51	1.76	1.61	1.49
ITT における血清アルブミン[a]（mg/dL）	3.1	3.9	3.0	3.2	2.8	3.2
ITT における血清ビリルビン[a]（mg/dL）	1.9	7.4	7.4	1.9	2.4	5.4
ITT における血清 NH_3[a]（umol/L）	74.5	43.7	56.0	61.9	70.0	57.1
ITT における血清ナトリウム[a]（mmol/L）	133.2	136.6	131.6	132.6	129.2	132.2
PP における 1 日あたりの血清ナトリウム排泄量[a]（mmol/日）	20.8	12.8	22.4	18.3	3.6	16.2
ITT における GFR（クレアチニン・クリアランスによる）（mL/分）	36.7	69.9	39.1	43.9	41.3	47.6
ITT におけるｼﾆｽﾄﾘﾝAUC による GFR（mL/分）	84.3	93.4	61.9	69.9	57.9	67.7

略語：GFR＝糸球体ろ過率, ITT＝治療を意図した割付けに基づいた解析（intent-to treat）, MELD＝慢性肝障害予後予測因子，PP＝治験実施計画書に適合した解析

a. 投与前値（–2 日目及び–1 日目の平均）

出典：CSR JE049-2002；Section 10.1，Tables 1，2，5.1，5.2，17.22，23.1，26，28，29，31，37，51.1

表 2.7.6.9-4 スクリーニング時の人口統計学的データ（平均）– パネル B

被験者番号	投与（mg/kg/日）	年齢（歳）	性別	人種	身長（cm）	体重（kg）	Child-Pugh 分類クラス	MELD スコア
[redacted]	0.15	[redacted]	M	白人	180.0	69.3	9	実施せず
[redacted]	0.3	[redacted]	M	白人	167.0	80.1	11	30
[redacted]	0.6	[redacted]	F	白人	170.0	51.2	11	33
[redacted]	0.6	[redacted]	F	白人	158.0	57.6	11	26
平均		50.5			168.8	64.6	10.5	29.7
SD		2.7			9.1	12.8	1.0	3.5
範囲		48-54			158–180	51.2–80.1	9.11	26-33
男性/女性		--	2/2	白人			1B/3C	

略語：MELD＝慢性肝障害予後予測因子，SD＝標準偏差
出典：CSR JE049-2002；Appendices C.1.2.6，C.1.2.9，C.1.2.15，C.1.2.22

表 2.7.6.9-5 パネル A における肝硬変の病因

用量 被験者数 (n)	プラセボ n=13	イカチバント				全体
		0.15 mg/kg/日 n = 5	0.3 mg/kg/日 n = 9	0.6 mg/kg/日 n = 4	1.2 mg/kg 日 n = 6	n = 37
ベースライン時の TIPS	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (8.1)
ベースライン時の SBP	1 (7.7)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
肝硬変の病因（被験者数）	13	5	9	4	6	37
アルコール性	11 (84.6)	4 (80.0)	7 (77.8)	3 (75.0)	3 (50.0)	28 (75.7)
ウィルス性	1 (7.7)	1 (20.0)	2 (22.2)	2 (50.0)	0 (0.0)	6 (16.2)
毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (5.4)
薬物誘発性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遺伝性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	5 (13.5)
突発性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	2 (5.4)
肝細胞癌	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
原発性胆汁性肝硬変	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (5.4)
肝硬変の期間（被験者数）	10	2	5	2	4	23
平均（月）	35.1	49.0	40.8	52.0	29.8	38.1
標準偏差（月）	40.5	56.6	49.7	67.0	30.0	40.0
中央値（月）	24.0	49.0	14.0	52.0	24.0	19.0
最小値（月）	1.0	9.0	6.0	4.0	4.0	1.0
最大値（月）	133.0	89.0	122.0	100.0	67.0	133.0

略語：SBP=突発性細菌性腹膜炎，TIPS=経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術
出典：CSR JE049-2002；Section 10.1，Table 4

2.7.6.9.5 試験結果

薬物動態の結果：

血漿中のイカチバント及びその主要代謝物の 1 つである M2 の濃度を LC/MS/MS により測定した。

有効性の結果：

パネル A における臨床的有効性を示すために収集又は算出した主要なパラメータの要約を表 2.7.6.9-6 に示す。

合計 41 例の被験者が投与を受け，このうち 37 例はパネル A（プラセボ 13 例，0.15 mg/kg 5 例，0.3 mg/kg 9 例，0.6 mg/kg 4 例及び 1.2 m/kg 6 例），4 例がパネル B（0.15 mg/kg 群 1 例，0.3 mg/kg 1 例，0.6 mg/kg 2 例）であった。各パネル 2 例ずつ，合計 4 例が脱落した。（個人的理由 2 例，肝蔵移植 1 例，肝性脳症 1 例）。イカチバントは尿量又はナトリウム利尿（1 日の排泄量，5 日間の累計排泄量，ナトリウム/クレアチニン比率），及び疾患の重症度スコア（Child-Pugh，MELD，腹水，又は不顕性肝性脳症における Number Connection Test A）を改善しなかった。体重補正により，イカチバント群及びプラセボ群間で有意差が示された項目もあったが，全項目ではなかった。しかし，一貫した用量依存性は認められず，投与 1 日目に比べ投与 6 日目の体重増加は全用量群に見られ，予想された体重減少又は体重維持は見られなかった。穿刺の回数はイカチバント群とプラセボ群でほぼ同様であり，体重補正によるデータが裏付けられた。パネル B では，0.6 mg/kg の投与を受け試験を完了した 2 例の状況は同様であった。イカチバントは疾患の状態を改善させず，補正体重は顕著に増加（6 kg 未満）した。フォローアップ期間にリバウンド現象はみられなかった。

GFR はクレアチニン・クリアランスにより毎日測定し，投与 1 日前及び投与 5 日目には，より正確なシニストリン AUC 法を用いて測定した。各症例の数値は，各人及び用量群で一貫性が認められた。各症例及びパネル A の全般的な傾向は同様であったが，クレアチニン・クリアランスにより測定した GFR の治療効果に用量依存的な改善はみられなかった。細胞外容積及び毛細血管出現の指標として，イカチバント投与により腹水及び浮腫が実際に減少したかどうかを評価するためシニストリンの Vd を測定した。シニストリン法による各症例の GFR（投与 5 日目対投与 1 日前）はイカチバント投与により変化しなかったが，数例の被験者ではわずかに増加した。イカチバント群の平均値は投与中極めて安定しており，プラセボ群と統計学的な差はなく，いかなる傾向もみられなかった。Vd 値は明らかに病的症状を示すものであり，2001 試験の健康被験者と比較して約 2 から 2.5 倍高かった。GFR 及び Vd の生データを解析し，体重，理想的体重及び体表面積で補正した。各用量群の平均値は同様であり，いずれの方法を用いても統計学的な差はみられなかった。パネル B では，GFR 又は Vd は改善せず，試験開始時既に顕著な障害のあった腎機能はむしろ悪化した。

アルドステロン及び血漿レニン活性には非常に非対称な分布がみられたが，このことは，このような被験者に典型的であり，利尿薬療法中のレニンアンジオテンシンシステムの強力な活性化

を反映している。2 つのホルモンは大部分の被験者で顕著に上昇していた。パネル A では時間経過に伴う血漿アルドステロンの幾何平均のわずかな減少が明らかになったが，これはプラセボを含む全用量群で発生していたことから，おそらく 5 日間の持続点滴静注中に仰臥位が奨励されたことにより引き起こされたと考えられる。PRA 及び ET-1 は時間経過に伴う顕著な変化を示さなかったことから腹水に対する臨床的影響はないことが確認できたが，用量群間に差はなかった。アルドステロンの劇的な増加が症例番号 [redacted] で見られたが，疾患の進行により引き起こされたと考えられた。

表 2.7.6.9-6　　ITT 集団における臨床的有効性のパラメータ（パネル A）

パラメータ	単位		プラセボ (n = 13)	イカチバント (mg/kg)				プラセボに対する有意性
				0.15 (n = 5)	0.3 (n = 9)	0.6 (n = 4)	1.2 (n = 6)	
補正体重								
生データ平均	kg	1 日目	71.30	75.90	69.60	67.40	69.60	投与前値
	kg	6 日目	74.20	77.40 ↑	75.40	68.30 ↑	73.50 ↑	4 用量中 3 用量でプラセボに対し有意
投与前値からの変化	kg	6 日目	2.90	1.50	3.30	0.90	3.90	4 用量中 2 用量でプラセボに対し有意
穿刺回数	N		19	5	16	5	11	nd
1 日の尿排出量								
投与前値からの変化	mL	5 日目	228.38	–418.60	176.68	–94.38	81.50	4 用量中 2 用量でプラセボに対し有意
1 日のナトリウム排出量								
投与前値からの変化	mmol/日	5 日目	23.04	–36.50	7.79	–2.00	–5.58	4 用量中 3 用量でプラセボに対し有意
	%	5 日目	109.84	–12.58	38.63	–8.65	25.02	nd
投与前値からの累積相対変化量	mmol/日	1–5 日目	269.20	452.60	167.30	117.70	173.70	nd
ナトリウムクリアランス								
投与前値からの変化	mL/min	5 日目	0.11	–0.17	0.06	–0.01	–0.06	4 用量中 2 用量でプラセボに対し有意
ナトリウム濃度/クレアチニン濃度比 投与前値からの変化	--	5 日目	2.05	–9.61	0.70	–0.06	3.17	4 用量中 2 用量でプラセボに対し有意
ナトリウム分画排泄率								
投与前値からの変化	%	5 日目	–0.01	–0.59	0.01	–0.12	0.19	4 用量中 2 用量でプラセボに対し有意
ナトリウム血症								
投与前値からの変化	mmol/L	5 日目	2.08	–1.40	–1.29	–3.13	–2.42	4 用量中 3 用量でプラセボに対し有意
投与前値からの累積相対変化量	%	5 日目	1.57	–0.99	–0.96	–2.35	–1.91	nd
1 日排泄量（投与前値からの変化）								
クレアチニン	g/日	5 日目	–0.145	–0.239	–0.239	0.034	–0.219	nd
尿素	g/日	5 日目	1.74	–5.28	–11.94	–2.28	3.62	nd
アルブミン	mg/日	5 日目	35.93	–44.79	–3.48	–0.34	–2.52	nd
アルブミンクリアランス								
投与前値からの変化	mL/h	5 日目	0.04	-0.04	0.00	0.00	0.00	nd

パラメータ	単位		プラセボ (n = 13)	イカチバント (mg/kg)				プラセボに対する有意性
				0.15 (n = 5)	0.3 (n = 9)	0.6 (n = 4)	1.2 (n = 6)	
クレアチニン・クリアランスによる GFR								
生データ平均	mL/min	–1 日目	36.70	69.90	39.10	43.90	41.30	投与前値
	mL/min	5 日目	47.70	65.00↓	39.80	90.90↑	40.20↓	4 用量中 3 用量でプラセボに対し有意
シニストリン								
シニストリン AUC による GFR	ml/min/m^2	–1 日目	84.30	93.40	61.90	69.90	57.90	投与前値
	---	5 日目	72.30	87.90	64.30	66.50	57.30	ns
分布量	L/m^2	–1 日目	27.00	31.70	26.80	21.40	23.60	投与前値
		5 日目	27.00	30.50	24.60	18.90	25.00	ns
血液生化学（投与前値からの変化）								
BUN	mg/dL	5 日目	–8.29	–12.80	7.29	2.88	9.40	nd
アルブミン	mg/dL	5 日目	0.01	–0.35	–0.01	–0.07	0.75	nd
ビリルビン	mg/dL	5 日目	0.08	2.05	–2.20	–0.27	0.10	nd
浸透圧	mosmol/kg	5 日目	–1.00	0.90	13.33	2.50	–0.67	nd
ホルモン（投与前値からの変化）								
アルドステロン	pg/mL	6 日目	–7.30	–101.80	–59.60	–84.80	252.70	nd
PRA	ng/mL/h	6 日目	–5.00	8.50	–0.40	1.80	2.00	nd
ET–1	fmol/mL	6 日目	0.00	0.20	0.00	0.00	–0.10	nd

略語：BUN＝尿素窒素，ET-1＝エンドセリン 1，GFR＝糸球体ろ過率，nd＝実施せず，ns＝有意でない，PRA＝血漿レニン活性

■　プラセボに対し統計学的有意差がある：増加（↑），減少（↓）

全パラメータは平均値を示す。

出典：CSR JE049-2002；Section 10.1，Tables 9.1，9.3，15.1，17.11，17.13，17.21，17.23，17.31，20-23.2，27-30，32.1，36，37，38，42，46.1，47.1，49

安全性の結果：

有害事象

パネル A 及び B で，治験薬と関連のある有害事象（TEAE）が何件か報告されたが，重症度は重度又は中等度であった。TEAE のほとんどは基礎疾患（試験参加時に流行していた突発性細菌性腹膜炎，緊張性腹水症，ヘルニア，食道静脈瘤の出血，浮腫，呼吸困難，貧血，肝性脳症，ビリルビン血症，胸水，トランスアミナーゼ高値）と関連があると考えられ，治験薬とは明らかに関連なしと判定された。発現率，重篤度又は持続期間の増加傾向は，投与期間を通していずれの用量でもみられなかった。投与期間中 4 例が脱落した。パネル A で 2 例（被験者番号 [redacted]：個人的理由，被験者番号 [redacted]：後に SBP により引き起こされたことが判明した肝性脳症），パネル B で 2 例（被験者番号 [redacted]：個人的理由，被験者番号 [redacted]：肝臓移植）であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表を表 2.7.6.9-7 に示す。

重篤な有害事象が 8 例に発現し，このうち 6 例はパネル A（肝性脳症 1 例，スクリーニング時に手術を要するヘルニア 1 例，SBP が 4 例，このうち 2 例はプラセボ群）及び 2 例はパネル B（無尿症を伴う腎不全の進行と関連性あり）であった。試験期間中に死亡した症例はなかったが，被験者番号 [redacted] 及び [redacted] は投与終了の約 1 週間後に死亡した。これらの重篤な有害事象のうち，おそらく関連あり，関連があるかもしれない，又は明らかに関連ありと分類されたものはなかった。被験者番号 [redacted] はパネル A の被験者で，治験薬を投与する前（投与 3 日前）に，重篤な有害事象を発現したことから治験に参加しなかった。本被験者の病歴は，肝硬変（[redacted] 年 [redacted] 月以来），糖尿病（[redacted] 年以来），臍帯ヘルニア（発症時期不明），右鼠径ヘルニア（[redacted] 年以来）及び手術歴は扁桃摘出術（日付不明），及び右鼠径ヘルニア手術（[redacted]）であった。

表 2.7.6.9-7　　死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した症例の一覧表

投与パネル	被験者番号	人種	用量	性別	年齢（歳）	有害事象[a]	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤度	転帰
パネルA	[redacted]	アジア人/東洋人	0.3 mg/kg	M	[redacted]	低血圧	[redacted]	5 時間	関連なし	中等度	No	変化なし
						肝性脳症の悪化		26 時間	おそらく関連なし	重度	Yes	投与中止
						高カリウム血症		38 時間 11 分	おそらく関連なし	中等度	No	変化なし
	[redacted]	欧米人	0.3 mg/kg	F	[redacted]	大量の腹水		1 時間	関連なし	重度	No	変化なし
						大量の腹水		2 時間	関連なし	重度	No	変化なし
						大量の腹水		2 時間	関連なし	重度	No	変化なし
						特発性細菌性腹膜炎		不明	関連なし	中等度	Yes	変化なし
	[redacted]	欧米人	1.2 mg/kg	M	[redacted]	転倒		5 分	関連なし	軽度	No	変化なし
						特発性細菌性腹膜炎		不明	関連なし	重度	Yes	変化なし
						大量の腹水		3 時間	関連なし	重度	No	変化なし
						大量の腹水		3 時間	関連なし	重度	No	変化なし
	[redacted]	欧米人	プラセボ	M	[redacted]	特発性細菌性腹膜炎		73 時間	関連なし	中等度	Yes	変化なし
						腹水穿刺		2 時間	関連なし	重度	No	変化なし
						腹水穿刺		2 時間	関連なし	重度	No	変化なし
	[redacted]	欧米人	プラセボ	M	[redacted]	大量の腹水		2 時間	関連なし	重度	No	変化なし
						大量の腹水		2 時間	関連なし	重度	No	変化なし
						大量の腹水		2 時間	関連なし	重度	No	変化なし
						特発性細菌性腹膜炎		4 日間	関連なし	重度	Yes	変化なし
パネルB	[redacted]	欧米人	0.6 mg/kg	F	[redacted]	腎機能障害 NOS		7 時間	おそらく関連なし	重度	No	変化なし
						腹腔穿刺		不明	おそらく関連なし	重度	No	投与中止
						細菌性腹膜炎 NOS		不明	おそらく関連なし	重度	No	減量
						白血球増加症		不明	おそらく関連なし	重度	No	投与中止
						胸水		不明	おそらく関連なし	重度	No	投与中止
						腎機能障害 NOS		不明	おそらく関連なし	重度	Yes	変化なし
	[redacted]	欧米人	0.6 mg/kg	F	[redacted]	腹腔穿刺		不明	おそらく関連なし	重度	No	変化なし
						腹腔穿刺		不明	おそらく関連なし	重度	No	変化なし
						腹腔穿刺		不明	おそらく関連なし	重度	No	変化なし
						腹腔穿刺		不明	おそらく関連なし	重度	No	変化なし
						胸腔吸引異常		不明	おそらく関連なし	重度	No	変化なし
						胸腔吸引異常		不明	おそらく関連なし	重度	No	変化なし

投与パネル	被験者番号	人種	用量	性別	年齢（歳）	有害事象 [a]	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤度	転帰
						腹腔穿刺	[redacted]	不明	おそらく関連なし	重度	No	変化なし
						腹水		不明	おそらく関連なし	重度	No	変化なし
						胸腔吸引異常		不明	おそらく関連なし	軽度	No	変化なし
						胸腔吸引異常		不明	おそらく関連なし	重度	No	変化なし
						腹腔穿刺		不明	おそらく関連なし	重度	No	変化なし
						門脈血栓症		不明	おそらく関連なし	重度	Yes	変化なし
						腎機能障害 NOS		2 時間 30 分	おそらく関連なし	重度	Yes	変化なし
						腎機能障害 NOS		4 時間	おそらく関連なし	重度	Yes	変化なし
						腎機能障害 NOS		2 時間 45 分	おそらく関連なし	重度	Yes	変化なし
						食道静脈瘤出血		3 時間 58 分	おそらく関連なし	重度	No	変化なし

[a]. パネル A；医師により報告された語句で記載，パネル B；有害事象を基本語で記載。

備考：治験薬と関連ありには，「関連があるかもしれない」，「おそらく関連あり」，「明らかに関連あり」が含まれる。

出典：CSR JE049-2002；Appendix C.1.2.6，Appendix C.1.2.29，CRFs Patients [redacted]

その他の安全性評価項目

注射部位の局所忍容性は全用量群で良好であったが，38 例中，末梢静脈に注入したプラセボ群の 1 例で症状が認められた。本被験者には投与 5 日目に溢出があった。

パネル A では，用量群別でも，個々の被験者でも，GFR，尿量，又は尿排泄率の評価による腎機能の悪化はみられなかった。パネル B では，重篤な腎機能障害が更に進行した。

臨床検査値の結果は問題がなく，腎，肝における，又は免疫学的な潜在毒性は示されなかった。疾患による異常な検査値（ビリルビン，γ-GTP，ALT，AST，プロトロンビン時間の増加又はアルブミン，血清ナトリウム，ヘモグロビンの減少）は，イカチバント投与により更に悪化することはなかった。臨床的に意味があると考えられる変化（正常範囲外及び規定した変化の定義と一致する場合）は，いずれの検査値についてもイカチバント群全用量とプラセボ群で類似しており，用量依存的な変化はみられなかった。

パネル A では，イカチバント投与中（投与 1 から 5 日目）の血圧及び心拍数の平均値は同程度であり，低血圧の範囲で安定していた。両群においていずれの測定時期においても投与前値からの差は同程度であった。低血圧の悪化，及び反射性頻脈を伴う起立性低血圧が，両群で同様に認められたが，用量依存性はみられなかった。このような事象は肝硬変被験者には一般的である。定期的に立位で測定している被験者はごく少数であるため，起立性低血圧の所見の解釈は困難である。各症例について再検討した結果，感受性の高い症例はみられず，様々な用量群で低血圧の増加は示されなかった。パネル B では，投与を完了した 2 例の被験者のうち，被験者番号 [redacted] の血圧及び心拍数が非常に低かったが，低血圧を悪化させる傾向は示されなかった。

専門家による中央解析及び Bazett 及び Fridericia の公式により補正した QT 間隔（QTcB, QTcF）の解析の結果，生データの解析，投与前値からの変化，及び投与前値とプラセボの差から，パネル A の被験者に QTc の延長を示す有意な傾向はみられなかった。その他すべての図表及び統計学的方法（回帰心拍数対 QT，最大 QT のボックスプロット，リスクのある被験者の QTcF プロファイル［1 群あたり 1 例］，推奨範囲外の QTcB 及び QTcF の発現率，5 ミリ秒クラスにおける QTcF の変動表［投与前値からの変化］）から，B 型又は C 型肝硬変被験者の QTc を延長させないことが確認された。心拍数の回帰について統計解析を行ったところ，プラセボ群とイカチバントの全用量群，又は Child-Pugh 分類クラス B 型及び C 型の被験者間に差は認められなかった。各用量の相関を探索的にサブグループ解析した結果，全用量群ではないが，B 型及び C 型の多くの用量群間に有意差は示されなかった。しかし，B 型及び C 型の被験者間の違いは，用量間の有意性の誤った分布及び群のサイズが小さいことにより，これとは異なると考えられる。

結論:

本試験において，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，プラセボ又はイカチバント 0.15，0.30，0.6，又は 1.2 mg/kg/日を 5 日間持続点滴静注した結果，穿刺による補正体重，穿刺回数，尿量，ナトリウム尿（様々な形態），ホルモンプロファイル（アルドステロン，ET-1，PRA），シニストリン AUC で評価した GFR 及び細胞外容積に臨床的影響

はみられなかった。イカチバントの全身性及び局所忍容性は良好であり，この非常に感受性の高い集団において血圧の不安定化又は起立性低血圧はみられなかった。QTc の延長及び肝又は腎毒性も示されなかった。腎機能は 5 日間持続点滴期間を通して良好に維持されていた。標準療法（アルブミン及びテルリプレシン）抵抗性の I 型 HRS 患者においては，イカチバント投与により疾患の進行を抑える又は遅くすることはできなかった。

JE049-2002A；追加解析

肝障害の程度（Child-Pugh 分類クラス B 及び C）による安全性の解析及びイカチバントの血漿中薬物動態の解析

本文書は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発行した治験報告書改訂[redacted]を補足するものであり，JE049-2002 試験のパネル A で得られたデータの追加解析に関する要約である。これらの追加解析には以下が含まれる：

- 肝障害の程度（Child-Pugh 分類クラス B 又は C）による安全性の解析
- イカチバント及びその主要代謝物 M2 の血漿中の薬物動態（PK）パラメータの評価

肝障害の程度による安全性の追加的評価は（米）食品医薬品局（FDA）の依頼により実施された（[redacted]年[redacted]月[redacted]日会議）。治験報告書 改訂 1 では，イカチバント及び M2 の血漿中濃度のみが記載されていた。このため，肝及び腎疾患がイカチバントの体内動態に及ぼすと思われる影響についての情報を得るために追加的 PK 解析が実施された。治験実施計画書に記載した，尿中のイカチバント及び M2 の測定計画（可能であれば腹水も）は，治験報告書 改訂 1 に記載のとおり実施されなかった。

肝障害の程度（Child-Pugh 分類クラス B 又は C）による安全性解析

Child-Pugh 分類クラス B 又は C に分類された被験者の各部分集団内で，治療下で発現した有害事象（TEAE）が少なくとも 1 つ認められた被験者の頻度とイカチバントの用量に明らかな関連性はなかった。各部分集団内で，治験薬又は病態と関連があるかも知れないと分類された TEAE が認められた被験者の頻度及び重度の TEAE が認められた被験者の頻度にも明らかな用量関連性は認められなかった。

2 つの部分集団において最も発現頻度が高かった TEAE は腹腔穿刺であり，Child-Pugh 分類クラス B の被験者ではプラセボ群 50.0%，イカチバント群 54.5%に発現し，Child-Pugh 分類クラス C の被験者ではプラセボ群 80.0%，イカチバント群 53.8%に発現した。

重篤な TEAE が 4 例に発現した。1 例は Child-Pugh 分類クラス B 群（イカチバント 1.20 mg/kg），及び Child-Pugh 分類クラス C 群の 3 例（プラセボ 1 例；イカチバント 0.30 mg/kg 2 例）であった。4 例中 3 例の重篤な TEAE は，医師により基礎疾患と関連があり，治験薬との関連性はないと判定された。肝性脳症を発現した 1 例（Child-Pugh 分類クラス C 群，イカチバント 0.3 mg/kg）は，過去に肝性脳症の多数のエピソードがあったが，治験薬との因果関係が否定できず，本事象は治験薬とおそらく関係なしと判定された。パネル A で治験薬の投与中止に至ったのは本被験者のみであった。

治験薬投与後の血液生化学及び血液学的検査値に，Child-Pugh 分類クラス B 及び C の被験者間に意味のある差はみられなかった。

いずれの部分集団のバイタルサイン又は身体検査所見にも用量と関連のある傾向はみられなかった。

QTcB 又は QTcF 間隔の延長（男性：450 から 500 ミリ秒の範囲，女性：470 から 500 ミリ秒の範囲）の発現，また，QTcB 又は QTcF のボーダーライン範囲内（全被験者：30 から 60 ミリ秒）のベースラインからの変化の発現について，Child-Pugh 分類クラス B 又は C の被験者で，用量と関連のある傾向はみられなかった。QTcB 又は QTcF の変化が 60 ミリ秒以上を示した症例はいなかった。

要約すると，Child-Pugh 分類クラス B 又は C に分類された被験者において，プラセボ群と比較してイカチバント 0.15 から 1.20 mg/kg/日の 5 日間持続点滴静注による安全性に関する懸念を示す事象は認められなかった。また，Child-Pugh 分類クラス B 及び C の被験者間の安全性プロファイルに，意味のある差は認められなかった。

イカチバント及び代謝物 M2 の薬物動態

投与 6 日目のイカチバントの最高血漿中濃度（C_{max}），最終測定時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-last}}$）又は無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）の平均値について，イカチバントの 1 日用量 0.30 から 1.20 mg/kg の用量範囲でほぼ直線的な関係が認められた。最も低い用量である 0.15 mg/kg の C_{max} 及び AUC の平均値は予想よりも高かった。これは低用量における分析限界のためと考えられた。結論として，イカチバントの薬物動態は 0.30 から 1.20 mg/kg の用量範囲で線形を示すと考えられた。

投与 6 日目の M2 の C_{max} の平均値は，イカチバントの 1 日用量 0.15 から 1.20 mg/kg の用量範囲でほぼ用量比例的であり，M2 の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値は，この用量範囲の用量比例的な増加を上回るものであった。しかし，C_{max} 及び AUC パラメータについて，低用量のイカチバント（0.15–0.30 mg/kg）で M2 への曝露の増加は用量比例的な増加より高く，高用量（0.30–1.20 mg/kg）では用量比例的な増加より低かった。数値は最低用量（0.15 mg/kg）で，予想より低かった。

イカチバント及び M2 の最高濃度到達時間（T_{max}）の中央値はすべての用量でほぼ同程度であった。

表 2.7.6.9-8 及び表 2.7.6.9-9 に投与 6 日目のイカチバント及び M2 の血漿中薬物動態パラメータを示す。

表 2.7.6.9-8　　投与 6 日目におけるイカチバントの血漿中薬物動態

パラメータ	平均（SD）；中央値（範囲）				
	イカチバント **0.15 mg/kg**	イカチバント **0.30 mg/kg**	イカチバント **0.60 mg/kg**	イカチバント **1.20 mg/kg**	イカチバント 全用量群
T_{max} (h) N	120.0 (96.0–120.0) 3	120.0 (96.0–120.0) 7	120.0 (96.0–120.0) 4	108.0 (96.0–120.0) 6	120.0 (96.0–120.0) 20
C_{max} (ng/mL) N	144.0 (179.90) 3	168.9 (230.28) 7	295.1 (267.41) 4	602.7 (485.57) 6	-
$AUC_{0\text{-last}}$ (h·ng/mL) N	3325.9 (4522.52) 3	2856.4 (3233.75) 7	8512.3 (10336.72) 4	14618.3 (12599.49) 6	-
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h·ng/mL) N	4632.1 (5563.56) 2	3668.4 (3594.27) 5	8568.0 (10394.69) 4	18029.1 (11653.90) 5	-
CL_{ss} (L/h) N	10.4 (8.06) 3	18.8 (15.04) 7	10.4 (6.46) 4	30.7 (46.80) 6	19.4 (27.05) 20
CL_{ss}/kg (L/h/kg) N	0.15 (0.12) 3	0.22 (0.18) 7	0.15 (0.11) 4	0.43 (0.58) 6	0.26 (0.34) 20
$MRT_{0\text{-}\infty}$ (h) N	–0.6 (1.29) 2	5.0 (5.10) 5	6.6 (5.09) 4	9.7 (4.88) 5	5.8 (5.49) 16
V_z (L) N	19.55 (25.47) 2	22.61 (25.66) 5	17.70 (6.80) 4	140.83 (221.69) 5	57.95 (129.11) 16

略語：$AUC_{0\text{-last}}$＝最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積, $AUC_{0\text{-}\infty}$＝無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積, CL_{ss}＝定常状態クリアランス, C_{max}＝最高血漿中濃度, $MRT_{0\text{-}\infty}$＝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，V_z＝終末相の分布容積

出典：CSR JE049 -2002A；Section 7.2.2/PK Table 1，Section 7.2.2/PK Table 2

表 2.7.6.9-9　　投与 6 日目における代謝物 M2 の血漿中薬物動態

パラメータ	平均（SD）；中央値（範囲）				
	イカチバント **0.15 mg/kg**	イカチバント **0.30 mg/kg**	イカチバント **0.60 mg/kg**	イカチバント **1.20 mg/kg**	イカチバント 全投与量
T_{max} (h) N	120.0 (96.0–120.0) 5	96.0 (24.0–120.0) 8	120.0 (96.0–120.0) 4	96.0 (96.0–120.0) 6	96.0 (24.0–120.0) 23
C_{max} (ng/mL) N	99.9 (58.34) 5	410.9 (613.52) 8	511.0 (675.70) 4	744.0 (434.51) 6	-
$AUC_{0\text{-last}}$ (h·ng/mL) N	2287.4 (1389.51) 5	10616.0 (13781.50) 8	18926.9 (27323.24) 4	26425.8 (18747.92) 6	-
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h·ng/mL) N	2648.6 (1600.59) 5	14610.6 (17199.10) 6	44583.5 (77349.06) 4	35436.6 (36583.12) 5	-

略語：$AUC_{0\text{-last}}$＝最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積，$AUC_{0\text{-}\infty}$＝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，T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間
出典：CSR JE049-2002A；Section 7.2.2/PK Table 3，Section 7.2.2/PK Table 4

中等度の腎機能障害（GFR 30–60 mL/分，シニストリンクリアランスにより測定）を有する計 10 例の被験者におけるイカチバントの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-10 に，M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-11 に要約する。

回帰分析の結果，イカチバント又は M2 のクリアランスと GFR（シニストリンクリアランスにより測定）との関連性は示されなかった。

表 2.7.6.9-10　中等度の腎機能障害を有する被験者の投与 6 日目におけるイカチバントの血漿中薬物動態

被験者番号	シニストリン CL_{AUC} (mL/min)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (h·ng/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h·ng/mL)	CL_{ss} (L/h)	$CL_{ss/kg}$ (L/h/kg)	$MRT_{0\text{-}\infty}$ (h)	V_z (L)
イカチバント 0.15 mg/kg									
[redacted]	57.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
イカチバント 0.30 mg/kg									
[redacted]	47.6	96.0	220.6	4760.1	4808.1	4.4	0.07	-0.36	8.93
	46.5	120.0	65.0	1379.9	1403.4	15.1	0.18	4.0	30.94
	52.2	120.0	45.5	1229.3	ND	25.4	0.27	ND	ND
イカチバント 0.60 mg/kg									
[redacted]	47.5	96.0	695.0	23942.9	24086.9	3.1	0.06	11.3	19.56
	54.6	120.0	178.5	4405.7	4430.8	7.0	0.07	0.8	7.95
イカチバント 1.20 mg/kg									
[redacted]	54.5	120.0	633.6	13391.2	14712.8	10.3	0.16	13.3	72.92
	33.9	120.0	487.1	15382.5	15664.5	7.0	0.12	12.2	61.86
	56.7	90.0	27.8	547.8	ND	122.5	1.49	ND	ND
	44.7	120.0	1279.9	20338.9	21041.4	2.6	0.03	11.1	5.08

略語：$AUC_{0\text{-last}}$＝最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積，$AUC_{0\text{-}\infty}$＝無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，CL_{ss}＝定常状態クリアランス，C_{max}＝最高血漿中濃度，$MRT_{0\text{-}\infty}$＝無限大時間までの平均滞留時間，ND=実施せず，T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間，V_z＝終末相の分布容積
出典：CSR JE049-2002A；Section 7.2.2/PK Table 1，Appendix C.1.2.32 in the Clinical Study Report, Amendment 1（シニストリンクリアランスデータ）[1]

表 2.7.6.9-11　中等度の腎機能障害を有する被験者の投与 6 日目における代謝物 M2 の血漿中薬物動態

被験者番号	ｼﾆｽﾄﾘﾝ CL_{AUC} (mL/min)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (h·ng/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h·ng/mL)
イカチバント 0.15 mg/kg					
[redacted]	57.4	96.0	138.9	2558.2	2914.0
イカチバント 0.30 mg/kg					
[redacted]	47.6	96.0	418.2	10980.0	12961.3
	46.5	120.0	310.9	10889.5	11434.2
	52.2	96.0	116.5	4389.9	データなし
イカチバント 0.60 mg/kg					
[redacted]	47.5	120.0	1521.2	59577.1	160499.5
	54.6	120.0	186.6	4622.0	4945.0
イカチバント 1.20 mg/kg					
[redacted]	54.5	96.0	1130.6	36268.0	40359.2
	33.9	120.0	693.5	26892.1	データなし
	56.7	96.0	291.9	7522.0	7544.0
	44.7	96.0	802.7	18314.3	18954.9

略語 : $AUC_{0\text{-last}}$＝最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積，$AUC_{0\text{-}\infty}$＝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，T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間

出典 : Section CSR JE049-2002A；7.2.2/PK Table 3，Appendix C.1.2.32 in the Clinical Study Report, Amendment 1 （シニストリンクリアランスデータ）[1]

結論：

イカチバントの C_{max} 又は AUC（$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）の平均値とイカチバントの 1 日用量（0.30–1.20 mg/kg）は，ほぼ直線関係を示した。

M2 の C_{max} の平均値はイカチバント 0.15 から 1.20 mg/kg の用量範囲でほぼ用量比例的に増加し，M2 の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値は，この用量範囲の用量比例的な増加を上回るものであった。しかし，C_{max} 及び AUC パラメータについては，低用量のイカチバント（0.15–0.30 mg/kg）で M2 への曝露の増加は用量比例的な増加より高く，高用量（0.30–1.20 mg/kg）では用量比例的な増加より低かった。イカチバント及び M2 の T_{max} の中央値は，すべての用量でほぼ同程度であった。

中等度の腎機能障害（GFR 30–60 mL/分，シニストリンクリアランスにより測定）を有する被験者におけるイカチバントの血漿中薬物動態は，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（JE049-5107）。また，回帰分析の結果，イカチバントまたは M2 のクリアランスと GFR に関連性のないことが示され，腎機能障害のある被験者でイカチバントの排出が損なわれる証拠は認められなかった。

2.7.6.10　HGT-FIR-065 試験（参考資料，5.3.3.3-5）

2.7.6.10.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	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
治験責任者及び治験実施施設：	[redacted]
治験期間：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の治験終了日）
治験のフェーズ：	第 I 相

目的：

主要目的：

健康な成人被験者において，イカチバント 30 mg/3 mL を 6 時間間隔で 3 回投与したときのイカチバント及び代謝物（M1 及び M2）の薬物動態パラメータを評価する。

副次目的：

イカチバントの反復皮下投与の安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は，健康な男性及び女性の成人被験者においてイカチバントの反復皮下投与の薬物動態，忍容性，及び安全性を評価するための非盲検，単一施設，第 I 相試験であった。本試験への参加に対して適格な被験者は，体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下で，体重が 50 kg 以上の 18 から 45 歳の健康な男性及び女性であり，約 24 例が適格であった。組入れた男女の数は，ほぼ同数であった。約 20 例の被験者が本試験を完了することを確実にするために，脱落した被験者数が 4 例を超えた場合は，脱落した被験者の代わりの被験者を補充した。

イカチバントは，1 回量として 30 mg/3 mL を 6 時間間隔で 3 回投与し，試験期間を通して，薬物動態パラメータ及び安全性評価を記録した。

被験者は，治験薬の投与 1 日前に治験実施施設に入院し，投与期間中及び追跡期間中も治験実施施設に滞在し，その後退院した。投与期間中，被験者にはイカチバント 30 mg/3 mL を 6 時間間隔で 3 回，腹部に皮下投与した。薬物動態分析及び安全性評価のための血液検体採取を，投与前及

び投与後，並びに試験期間を通して実施した。最終（試験終了又は試験の早期中止）評価は投与 2 日目の，治験実施施設からの退院前に実施した。

被験者数：

計画時：

最大 24 例（男女の数はほぼ同数）を組入れるよう計画した。

解析時：

薬物動態の解析には，21 例が組入れられた。

診断及び主要選択基準：

本試験への参加に対して適格な被験者は，BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下で，体重が 50 kg 以上の 18 歳から 45 歳の健康な男性及び女性であった。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

イカチバントは，皮下投与用の滅菌済み等張緩衝液として提供した。本剤は，酢酸緩衝液（pH 5.5 ± 0.3）に，イカチバント（遊離塩基）10 mg/mL の濃度で調製されていた。本剤は防腐剤を含有していなかった。

各プレフィルドシリンジには，3 mL のイカチバント酢酸溶液が充填されており，イカチバント 30 mg に相当した。イカチバントは，1 回量として 30 mg/3 mL を 6 時間間隔で 3 回，腹部に皮下投与した。

ロット番号：[redacted]

治療期間：

本試験の期間は，スクリーニングから追跡期間まで約 6 週間であった。各被験者の試験参加期間は，約 3.5 週間（約 24 日間；スクリーニング期間：最長 21 日間，治験実施施設入院日：投与 1 日前，投与期間：投与 1 日目，及び追跡期間/試験終了期間：投与 2 日目）であった。追跡期間/試験終了期間後に被験者は治験実施施設から退院した。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

該当なし

評価項目：

安全性：

安全性及び忍容性は，有害事象の種類及び頻度，併用薬の使用，注射部位の症状及び局所の忍容性，バイタルサイン，身体検査，心電図，血液学的検査，血液生化学検査，並びに尿検査によって評価した。

薬物動態： *解析方法* イカチバント及び代謝物 M1 及び M2 の血漿濃度は，バリデートされた HPLC クロマトグラフィ/タンデム質量分析を用いて測定した。 *薬物動態パラメータ* イカチバント：C_{max}，T_{max}，AUC_{0-6}，AUC_{0-t}，λ_z，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F，及び V_{ss}/F 代謝物 M1 及び M2：C_{max}，T_{max}，AUC_{0-6}，AUC_{0-t}，λ_z，及び $t_{1/2}$
統計解析法： 薬物動態： 個々の被験者の血漿中濃度，実際の血液検体採取時間，及び薬物動態パラメータ推定値を一覧表にした。血漿中濃度及び薬物動態パラメータ推定値は，要約統計量を用いて，用量別に要約した。投与後時間に対する個々の血漿中濃度及び平均血漿中濃度推移を線形及び片対数軸でグラフ化した。 安全性： 有害事象は，治験薬との関連性別及び重症度別に，治療下で発現したすべての有害事象を発現した被験者数及び割合を要約して示した。注射部位反応の評価は，発生頻度及び割合別に要約した。臨床検査，バイタルサイン，及び心電図データを要約するために，要約統計量を使用した。すべての安全性データを一覧表にした。
報告書の日付：　[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.10.2 試験スケジュール

試験スケジュールは表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1： 試験スケジュール

試験日	スクリーニング期間 試験 21 日前まで	治験実施施設へ入院 投与 1 日前	投与期間（時）[a]				追跡期間 試験終了 投与 2 日目
			投与前 2–0 時間	0 時間	6 時間	12 時間	
スクリーニング/投与に関する手順							
同意取得[b]	X						
選択基準の確認	X						
人口統計学的特性	X						
前治療/併用薬の評価	X	X					
血清検査（HIV，肝炎）	X						

試験日	スクリーニング期間 試験 21 日前まで	治験実施施設へ入院 投与 1 日前	投与期間（時）[a]				追跡期間 試験終了 投与 2 日目
			投与前 2–0 時間	0 時間	6 時間	12 時間	
尿中の薬物/アルコールのスクリーニング	X	X					
病歴	X						
体重，身長，（BMI）[c]	X	X					X
治験実施施設滞在		X	X	X	X	X	X
投薬							
イカチバント投与				X	X	X	
薬物動態の項目[d]							
イカチバントの薬物動態用の血液検体採取			X	X	X	X	X
安全性評価の項目							
妊娠検査（女性のみ）[e]	X	X					X
身体検査[f]	X	X					X
バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数，呼吸数）[d]	X	X	X	X	X	X	X
心電図	X	X	X				X
臨床検査（血液学的検査，生化学検査，尿検査）[d]	X	X		X	X	X	X
有害事象			継続的				
併用薬			継続的				

略語：BMI＝体格指数，HIV＝ヒト免疫不全ウイルス

a. 被験者は，治験ユニットに投与 1 日前に入院し，その翌日 1 日滞在し，投与 2 日目に退院した。

b. 同意文書は，いかなる試験の処置を実施する前に取得した。

c. 身長はスクリーニング時に 1 回測定した。

d. 薬物動態用及び臨床生化学検査用の血液検体の採取時間並びにバイタルサインの測定時間の完全な詳しいスケジュールについては，補足の試験スケジュール（CSR HGT-FIR-065 表 14.1.2）を参照する。

e. 全女性被験者に対して，妊娠検査を実施した。血清 ß ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）妊娠検査はスクリーニング時及び試験終了時（又は早期中止時）に実施した。尿妊娠検査は投与 1 日前に実施した。

f. 包括的な身体検査は，スクリーニング時及び追跡期間中に実施した。簡易身体診察を投与 1 日前に実施した。

出典：CSR HGT-FIR-065；Table 10.1.1

2.7.6.10.3 被験者の内訳

本試験には，21 例の被験者が参加した。21 例全例は計画された治験薬のすべての投与を受け，治験実施計画書どおりに試験を完了した。

2.7.6.10.4 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の要約を表 2.7.6.10-2 に示す。

本試験の 21 例の健康な成人被験者は，平均年齢が 31.1 ± 7.9 歳（範囲 19–43 歳），スクリーニング時の平均体重が 74.85 ± 14.44 kg（範囲 54.2–102.6 kg），平均身長が 172.6 ± 11.8 cm（範囲 149–189 cm），スクリーニング時の平均 BMI が 24.99 ± 2.80 kg/m^2（範囲 20.6–30.1 kg/m^2）であった。本試験の被験者は，男性 11 例（52.4%）及び女性 10 例（47.6%）であった。人種は，16 例（76.2%）が白人，4 例（19.2%）が黒人，1 例（4.8%）がアメリカインディアン/アラスカ先住民であった。民族については，3 例（白人 2 例及びアメリカインディアン/アラスカ先住民 1 例）がヒスパニックであった。

表 2.7.6.10-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性集団）

パラメータ	カテゴリー	統計量	全被験者（N = 21）
年齢（歳）		N	21
		平均 (SD)	31.1 (7.9)
		中央値	28.0
		最小値–最大値	19–43
BMI（kg/m^2）		N	21
		平均 (SD)	24.99 (2.80)
		中央値	24.40
		最小値–最大値	20.6–30.1
身長（cm）		N	21
		平均 (SD)	172.6 (11.8)
		中央値	174.0
		最小値–最大値	149–189
体重（kg）		N	21
		平均 (SD)	74.85 (14.44)
		中央値	70.30
		最小値–最大値	54.2–102.6
性別		n	21
	男性	n (%)	11 (52.4%)
	女性	n (%)	10 (47.6%)
民族		n	21
	ヒスパニック/ラテンアメリカ人以外	n (%)	18 (85.7%)
	ヒスパニック/ラテンアメリカ人	n (%)	3 (14.3%)
人種		n	21
	白人	n (%)	16 (76.2%)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	n (%)	4 (19.0%)
	アジア人	n (%)	0 (0.0%)
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島	n (%)	0 (0.0%)
	アメリカインディアン/アラスカ先住民	n (%)	1 (4.8%)

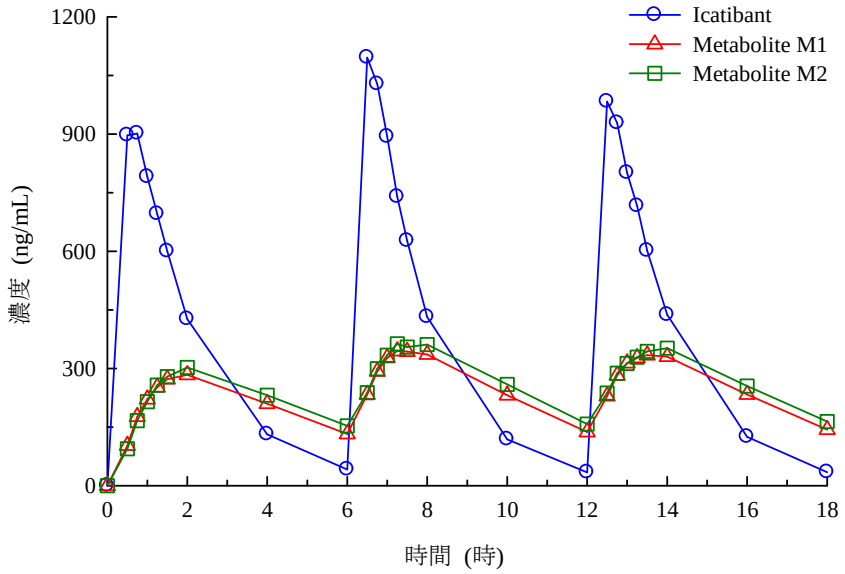
略語：BMI＝体格指数；SD＝標準偏差
出典：CSR HGT-FIR-065；Table 10.1.4，Listing 12.2.4.1 及び Listing 12.2.4.2

2.7.6.10.5 試験結果

薬物動態：

イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の平均血漿濃度を図 2.7.6.10-1 に示す。イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 に対する薬物動態パラメータ推定値を表 2.7.6.10-3 に示す。

図 2.7.6.10-1　健康被験者に対してイカチバント 30 mg を 6 時間間隔で 3 回皮下投与後のイカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の平均血漿濃度（線形軸）



出典：HGT-FIR-065；Figure 7-1，Appendix 12.2.6.2

表 2.7.6.10-3　健康被験者に対してイカチバント 30 mg を 6 時間間隔で 3 回皮下投与後のイカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 に対する薬物動態パラメータ推定値の要約

分析物	パラメータ（単位）[a]	初回投与	2 回目の投与	3 回目の投与
イカチバント	C_{max} (ng/mL)	957 ± 342 (21)	1117 ± 295 (21)	992 ± 245 (21)
	T_{max} (h)	0.75 (21) [0.50–1.00]	0.51 (21) [0.50–1.00]	0.51 (21) [0.50–0.81]
	AUC_{0-6} (h· ng/mL)	2001 ± 568 (21)	2125 ± 522 (21)	2046 ± 530 (21)
	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	2001 ± 568 (21)	2125 ± 522 (21)	2046 ± 530 (21)
	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	2073 ± 584 (21)	[b]	[b]
	λ_z (h^{-1})	0.6147 ± 0.0984 (21)	0.6629 ± 0.0729 (21)	0.6547 ± 0.0755 (21)
	$t_{1/2}$ (h)	1.16 ± 0.19 (21)	1.06 ± 0.13 (21)	1.07 ± 0.13 (21)
	CL/F (mL/分)	259 ± 69.3 (21)	[b]	[b]
	V_z/F (L)	26.0 ± 8.72 (21)	[b]	[b]
	V_{ss}/F (L)	30.6 ± 10.2 (21)	[b]	[b]

分析物	パラメータ（単位）[a]	初回投与	2 回目の投与	3 回目の投与
M1	C_{max} (ng/mL)	293 ± 55.6 (21)	363 ± 53.2 (21)	350 ± 60.7 (21)
	T_{max} (h)	2.00 (21) [1.28–4.00]	1.26 (21) [1.00–2.01]	1.51 (21) [1.01–2.07]
	AUC_{0-6} (h·ng/mL)	1206 ± 180 (21)	1502 ± 224 (21)	1499 ± 274 (21)
	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	1206 ± 180 (21)	1502 ± 224 (21)	1499 ± 274 (21)
	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	1928 ± 376 (17)	[b]	[b]
	λ_z (h^{-1})	0.2151 ± 0.0674 (17)	0.2301 ± 0.0514 (21)	0.2195 ± 0.0489 (18)
	$t_{1/2}$ (h) [c]	3.53 ± 1.11 (17)	3.19 ± 0.88 (21)	3.31 ± 0.75 (18)
M2	C_{max} (ng/mL)	309 ± 57.6 (21)	381 ± 61.2 (21)	366 ± 64.2 (21)
	T_{max} (h)	2.00 (21) [1.28–4.00]	1.51 (21) [1.00–2.01]	1.51 (21) [1.25–2.07]
	AUC_{0-6} (h·ng/mL)	1290 ± 208 (21)	1628 ± 251 (21)	1604 ± 303 (21)
	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	1290 ± 208 (21)	1628 ± 251 (21)	1604 ± 303 (21)
	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	2115 ± 533 (14)	[b]	[b]
	λ_z (h^{-1})	0.2109 ± 0.0673 (14)	0.2162 ± 0.0564 (18)	0.1978 ± 0.0457 (17)
	$t_{1/2}$ (h) [c]	3.63 ± 1.20 (14)	3.47 ± 1.20 (18)	3.67 ± 0.80 (17)

略語：AUC_{0-6}＝6 時間までの血漿中濃度－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/F＝見かけのクリアランス，C_{max}＝最高血漿中濃度，$t_{1/2}$＝消失半減期，T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間，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，λ_z＝消失速度定数

a. 値は，算術平均±標準偏差（N）として報告された。ただし，T_{max} は例外として中央値（N）［範囲］として報告された。

b. 2 回目及び 3 回目の投与では該当なし

c. 6 時間の検体採取期間中には終末相には達していない可能性があったため，M1 及び M2 に対する t1/2 の推定値は，近似値とみなすべきである。

出典：CSR HGT-FIR-065；Table 7-1，Appendix 12.2.6.2

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，蓄積がないことが示された。この蓄積がないという所見は，投与間隔（6 時間）が $t_{1/2}$ の平均値のほぼ 6 倍であるためと推測された。$t_{1/2}$ の平均値は 1.06 から 1.16 時間の範囲であり，3 回の投与間で一貫していた。

代謝物 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，代謝物 M1 では 3.19 から 3.53 時間であり，代謝物 M2 では 3.47 から 3.67 時間であった。

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）よりも低かった。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，初回投与後では，代謝物 M1 では 1.38，M2 では 1.54 であり，3 回目の投与後では M1 では 1.65，M2 では 1.85 まで増加した。代謝物と未変化体のモル比は，3 回の投与にわたって，代謝物 M1 では 1.38 から 1.61，さらに 1.65 へと増加し，代謝物 M2 では 1.54 から 1.82，さらに 1.85 へと増加した。この結果は，未変化体の蓄積がな

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。

イカチバントの 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。

安全性：

有害事象

試験期間中に，7 例（33.3%）9 件の治療下で発現した有害事象（TEAE）が報告された。最も高頻度に報告された TEAE は，浮動性めまいであり，2 例（9.5%）に報告された。その他の TEAE には，貧血，腹痛，悪心，静脈穿刺部位疼痛，及び頭痛があり，それぞれ 1 例（4.8%）報告された。静脈穿刺部位疼痛を除き，TEAE は，治験責任医師によってすべて治験薬と潜在的な関連があると判定された。浮動性めまいは，治験薬とおそらく関連ありと判定された。その他の事象は，治験薬と関連あるかもしれないと判定された。すべての TEAE の重症度は軽度と判定され，試験終了前に回復した。有害事象を治療するために使用された併用薬はなかった。

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象，並びに有害事象による試験の中止はなかった。

注射部位反応

治験薬の各投与後に，すべての被験者に注射部位反応が認められた。2 例では右下腹部への投与後に，また，1 例では左下腹部への投与後に紅斑のみが報告された。それ以外の注射部位反応は，軽度の腫脹，紅斑，熱感，そう痒感，温感，及び皮膚の痛覚であったが，いずれも軽度と判定され，ほとんどの場合，医学的処置は必要とせずに，投与 6 時間後までに回復した。

その他の安全性評価項目

臨床検査，バイタルサイン及び心電図の結果に臨床的に意味のある傾向はみられなかった。

結論：

- イカチバント 30 mg を 6 時間間隔で 3 回皮下投与した場合に，イカチバントの明らかな蓄積はみられなかった。これは，観察された $t_{1/2}$ が約 1 時間であったことと一致していた。

- 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%上昇したが，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することが示された。
- 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，3 回の投与にわたって，代謝物 M1 では 1.38 から 1.61，さらに 1.65 へと増加し，代謝物 M2 では 1.54 から 1.82，さらに 1.85 へと増加した。この結果は，未変化体の蓄積がないこと，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。
- 本試験におけるイカチバント 30 mg/3 mL の 6 時間間隔で 3 回皮下投与の忍容性はおおむね良好であった。
- すべての被験者で，腹部のあらゆる注射部位に軽度の腫脹，紅斑，熱感，そう痒感，温感，及び皮膚の痛覚が認められたが，いずれも軽度で，ほとんどは投与後 6 時間以内に回復した。

2.7.6.11 SHP-FIR-101 試験（評価資料，5.3.3.3-6）

2.7.6.11.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	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
治験責任者及び治験実施施設：	[redacted]
治験期間：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の治験終了日）
治験のフェーズ：	第 I 相

目的：

主要目的：

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薬物動態を評価する。

副次目的：

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安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は，日本人健康成人被験者にイカチバントを投与し，その安全性，忍容性，及び薬物動態を評価する試験であり，米国の単一施設で実施された。すべての被験者にイカチバント 30 mg を単回皮下投与した。本試験は，スクリーニング期，投与期，及び追跡調査期から構成された。

被験者の適格性は，スクリーニング期（投与前 28 日から投与 2 日前）に確認し，投与 1 日前に再確認した。

投与 1 日前のチェックイン以後の投与期の間，被験者は臨床研究センターに入院した。投与 1 日前に，治験実施計画書に定める通常の安全性評価を実施した。投与 1 日目の治験薬投与前，被験者の試験への組入れの適格性を再確認するため，治験担当医師は投与 1 日前の安全性評価をレビューした。投与 1 日目にイカチバント 30 mg を被験者の腹部に単回皮下投与した。治験実施計画書に定める時点での試験手順を実施した。投与 3 日目の評価が完了した後，被験者は退院した。

治験担当医師は治験薬投与 5 から 7 日目に電話で追跡調査を行い，この時点までに発現した有害事象/重篤な有害事象及び併用薬についての情報を収集した。

被験者数：

計画時：

日本人の健康な男女被験者を少なくとも 12 例を組入れる。

解析時：

安全性解析集団，薬物動態解析集団：計 12 例（男性 6 例，女性 6 例），年齢 23 歳から 45 歳。

診断及び主要選択/除外基準：

選択基準：

以下の基準を満たす被験者を本試験の適格例とした。

1. 健康な男性又は女性，年齢 18 から 55 歳。健康な状態とは，臨床的に問題となる所見が既往歴又はスクリーニング評価で認められないことと定義した。
2. 日本人：日本で生まれ，海外居住期間が 10 年以内，両親及び母方・父方の祖父母がいずれも日本人と定義する。
3. 体格指数（BMI）18–28 kg/m^2。
4. 避妊要件を含む試験の制限事項及び要件について説明を受けた後，文書による同意を行う意思があり，その能力がある。
5. 予定来院，投与，臨床検査，制限事項，避妊要件，及びその他の試験手順を遵守する意思があり，その能力がある。

除外基準：

以下の基準のいずれかに抵触する被験者は試験の対象から除外した。

1. 臨床的に問題となる疾患及び/又は異常が存在する，又はその既往歴を有する。
2. スクリーニング時の身体検査，バイタルサイン，又は 12 誘導心電図所見に臨床的に問題となる異常があると治験担当医師が判断した場合。
3. スクリーニング時の臨床検査結果に臨床的に問題となる異常値があると治験担当医師が判断した場合。
4. 現在，甲状腺機能に異常がある。異常とは，スクリーニング時における甲状腺刺激ホルモン及び遊離サイロキシンの異常と定義する。スクリーニング時の 12 週間以上前の一定用量の甲状腺治療薬の使用は可とした。
5. 薬物アレルギー又は治験担当医師が試験参加に不適と判断した他のアレルギーの既往歴がある。
6. 収縮期血圧 139 mmHg 超又は 89 mmHg 未満，及び拡張期血圧 89 mmHg 超又は 49 mmHg 未満が確認された場合。スクリーニング時に，仰臥位で安静にして 1 分以上間隔を空けて血圧を 3 回測定したときの平均値を基に判定する。
7. 5 本/日を超える喫煙習慣，又は投与前 30 日以内に同等の喫煙歴がある，又は試験期間中に禁煙が守れない。

8. スクリーニング前 30 日以内の献血又は血液製剤使用。
9. スクリーニング前 30 日以内及び試験期間中に治験薬（薬剤又は医療機器）の試験に参加。
10. HIV 1 型又は 2 型抗体，HBsAg 又は HCV 抗体のウイルス検査陽性。
11. 薬物乱用検査陽性。
12. アルコール摂取量が 21 単位/週又は 3 単位/日を超える男性被験者。アルコール摂取量が 14 単位/週又は 2 単位/日を超える女性被験者（1 アルコール単位：ビール 1 本，ワイン 1 杯［5 oz/150 mL］，蒸留酒 1 杯［1.5 oz/40 mL］，又はアルコール 0.75 oz）。
13. アルコール及び/又はその他の物質の乱用又は依存が疑われる，又はその既往歴。
14. 2 単位/日を超えるカフェイン常用，又はカフェイン離脱頭痛歴のある被験者（1 カフェイン単位：コーヒー1 カップ［6 oz/180 mL］，コーラ 2 缶［12 oz/360 mL］，茶 1 カップ［12 oz/360 mL］，又はチョコレートバー3 個［1 oz/85 g］）。カフェイン抜きのコーヒー，茶，又はコーラはカフェインを含有しないものと見なした。
15. 現在何らかの薬剤を使用中の場合（一般用医薬品，生薬，又はホメオパシー療法など）。なお，女性のホルモン補充療法又はホルモン避妊薬，及び除外基準 4 に記載した一定用量の甲状腺治療薬は例外とする。軽度の自然治癒性の疼痛（頭痛など）に一般用医薬品のイブプロフェン又はアセトアミノフェンを時折使用することは認めた。使用中とは治験薬初回投与前 7 日以内の使用と定義した。
16. 妊婦又は授乳中の女性。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

イカチバント酢酸塩：

皮下投与用注射液は，イカチバント，塩化ナトリウム，酢酸，水酸化ナトリウム及び皮下注射用水を含有する滅菌済等張化酢酸緩衝液（pH 5.5 ± 0.3）であり，保存料は含まれていなかった。

イカチバント 30 mg を含有する 3 mL の注射液（1 mL あたり 10 mg のイカチバントを含有）を充填した単回使用のガラス製プレフィルドシリンジ。

用量及び投与方法：

30 mg/3 mL の皮下投与

ロット番号：[redacted]

治療期間：

投与 1 日目に，治験実施医療機関の医療専門家がイカチバントの溶液 3 mL を被験者の腹部に単回皮下投与した。投与後 24 時間にわたり安全性及び薬物動態の評価を実施した。被験者は投与 3 日目に退院し，投与 6 日目（+2 日）に安全性追跡調査の連絡を行った。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

該当せず。

評価項目：

薬物動態：

主な薬物動態パラメータ：最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），消失半減期（$t_{1/2}$），消失速度定数（λ_z），無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$），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}），終末相に基づく見かけの分布容積（V_z/F）

安全性：

安全性及び忍容性の評価は有害事象の種類と頻度別に行い，注射部位の症状，局所忍容性，併用薬の使用，バイタルサイン，身体検査，心電図，血液学的検査，生化学検査，凝固検査，及び尿検査を基に評価した。

統計解析法：

統計解析はすべて SAS®（SAS Institute, Cary, NC 27513）を用いて行った。薬物動態の算出は，市販のソフトウェア WinNonlin（Pharsight Corporation）を用いて行った。

薬物動態：

薬物動態データの推測統計解析は行わなかった。すべての薬物動態パラメータについて要約統計量（測定値，平均値，標準偏差，変動係数，中央値，最大値，最小値，及び幾何平均）を算出した。また，検体の予定採取時間ごとに要約統計量を用いて血漿中濃度を要約した。

本試験の日本人健康成人被験者における薬物動態パラメータを，日本人以外の健康成人被験者にイカチバント 30 mg を皮下投与した先行試験（HGT-FIR-061）の薬物動態データと比較した。ノンコンパートメント解析法を用い，イカチバントと M1 及び M2 の血漿中濃度–時間データから薬物動態パラメータを算出した。

安全性：

有害事象の件数，発現率，及び治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の割合（%）を器官別大分類及び基本語別に算出した。また，TEAE については重症度及び治験薬との関連性別に要約した。治験薬と関連のある有害事象，中止に至った有害事象，重篤な有害事象，及び死亡についても同様に要約した。臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図所見を評価時点別に要約した。臨床的に重要な可能性のある所見も一覧化した。安全性解析集団において注射部位反応が認められた被験者の数及び割合（%）を種類別に要約し，また重度の反応がみられた被験者の数及び割合（%）についても種類別に要約した。安全性解析集団において注射部位反応が認められた被験者の数及び割合（%）を試験期間全体及び評価時点ごとに最大重症度別に要約した。

報告書の日付：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.11.2 試験スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1　　評価スケジュール

来院	スクリーニング	投与期																追跡調査 [a]
試験日（日）	**–28～–2**	**–1**	**1**													**2**	**3**	**5–7**
時間		**–1**	**投与前**	**0**	**0.25**	**0.5**	**0.75**	**1**	**2**	**4**	**6**	**8**	**12**	**16**	**20**	**24**	**48**	
文書による同意の取得	X																	
選択/除外基準	X	X																
被験者の背景/病歴/薬歴	X																	
身体検査 [b]	X	X										X				X	X	
バイタルサイン（血圧，脈拍，体温） [b,c]	X	X	X[e]			X		X	X	X	X	X	X			X	X	
身長 [d] 及び体重（BMI）	X	X																
12 誘導心電図 [b]	X		X[e]				X					X				X	X	
生化学検査，血液学的検査，凝固検査，尿検査 [b]	X	X										X				X	X	
HIV，HBsAg，HCV 抗体	X																	
妊娠検査	X	X																
薬物及びアルコールの尿スクリーニング	X	X																
治験薬投与				X														
注射部位反応の評価						X		X	X	X	X	X	X			X	X	
薬物動態用採血 [f]			X[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
院内拘束		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象/重篤な有害事象 [b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬 [b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

略語：BMI＝体格指数，HBsAg＝B 型肝炎表面抗原，HCV＝C 型肝炎ウイルス，HIV＝ヒト免疫不全ウイルス

[a] 追跡調査電話連絡は，投与 1 日目の治験薬投与から 5–7 日後に完了した。

[b] 被験者が試験を早期に中止する場合，これらの評価が完了されるよう最大限の努力を払った。

[c] 体温はスクリーニング時と投与 1 日前にのみ測定した。

[d] 身長はスクリーニング時にのみ測定した。

[e] 測定は投与前の 2 時間で実施した。

[f] 血液検体の採取時間は，治験薬投与後 2 時間以内に採取する場合は治験実施計画書にあらかじめ定めた採取時間から±5 分を超えて逸脱しないものとし，治験薬投与から 2 時間超経過して採取する場合は±15 分を超えて逸脱しないものとした。

[g] 薬物動態用血液検体の採取は治験薬投与前 30 分以内に行うものとした。

出典：CSR SHP-FIR-101；Appendix 12.1.1

2.7.6.11.3 被験者の内訳

被験者の内訳の要約を表 2.7.6.11-2 に示す。

本試験には健康な男性 6 例及び女性 6 例の計 12 例を組入れた。試験から脱落した被験者，又は治験担当者により中止と判断された被験者はおらず，全例が治験実施計画書に従って試験を完了した。

表 2.7.6.11-2　　被験者の内訳

内訳	統計量	例数
文書による同意を取得した被験者	n (%)	26 (100.0%)
試験を継続した被験者	n (%)	12 (46.2%)
治験薬を投与した被験者	n (%)	12 (100.00%)
試験を完了した被験者	n (%)	12 (100.00%)
スクリーニング不適格：選択/除外基準を満たさず	n (%)	14 (53.8%)

略語：n＝当該集団の被験者数，%＝安全性解析集団の被験者を分母として算出（n/N·100）
出典：CSR SHP-FIR-101；Table 6-1，Table 14.1.1.1，Table 14.1.2

解析集団の概要を表 2.7.6.11-3 に示す。

表 2.7.6.11-3　　解析集団

解析集団	統計量	総計
組入れ集団	n	12
安全性解析集団	n (%)	12 (100.00%)
薬物動態解析集団	n (%)	12 (100.00%)

略語：n＝当該集団の被験者数，%＝安全性解析集団の被験者を分母として算出（n/N·100）
出典：CSR SHP-FIR-101；Table 7-1，Table 14.1.1.2

2.7.6.11.4 人口統計学的特性

人口統計学的変数の要約を表 2.7.6.11-4 に示す。

表 2.7.6.11-4　　被験者の人口統計学的特性

パラメータ	カテゴリー	統計量	総計 N = 12
年齢（歳）		n	12
		平均 (SD)	30.7 (8.08)
		中央値	27.5
		最小–最大	23–45
身長 (cm)		n	12
		平均 (SD)	162.8 (5.64)
		中央値	164.0
		最小–最大	155–173
体重 (kg)		n	12
		平均 (SD)	60.90 (8.740)
		中央値	59.80
		最小–最大	48.7–80.5
BMI (kg/m^2)		n	12
		平均 (SD)	22.90 (2.390)
		中央値	22.70
		最小–最大	18.8–26.9
性別	女性	n (%)	6 (50.0%)
	男性	n (%)	6 (50.0%)
女性の場合	妊娠可能	n (%)	5 (41.7%)
	妊娠可能ではない	n (%)	1 (8.3%)
民族	ヒスパニック又はラテン系以外	n (%)	12 (100%)
人種	アジア系	n (%)	12 (100%)

略語：BMI＝体格指数，N＝安全性解析集団の被験者数，n＝当該カテゴリーの被験者数，SD＝標準偏差
%＝安全性解析集団の被験者を分母として算出（n/N·100）
出典：CSR SHP-FIR-101；Table 7-2，Table 14.1.3.1，Table 14.1.3.2.1

2.7.6.11.5 試験結果

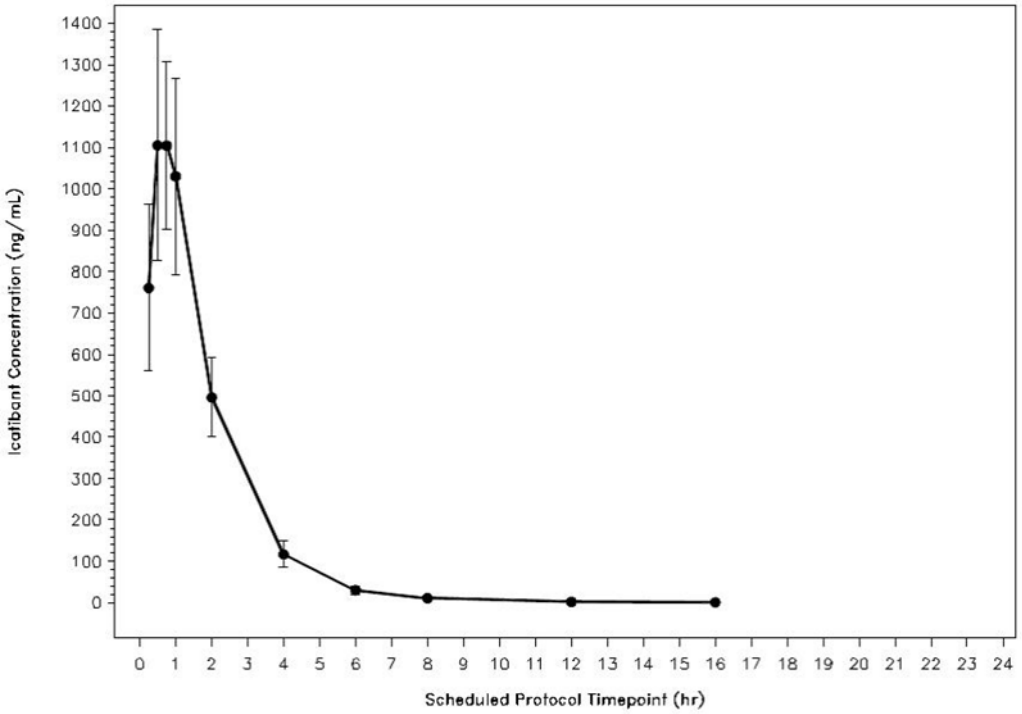
薬物動態の結果：

本試験は，日本人健康成人男性及び女性被験者 12 例を対象とし，イカチバント単回皮下投与の安全性，忍容性，及び薬物動態を評価する非盲検，単群試験であった。本試験から得られた薬物動態データは，HGT-FIR-061 試験でイカチバント 30 mg を皮下投与した日本人以外の健康成人被験者から得られたデータと比較した。

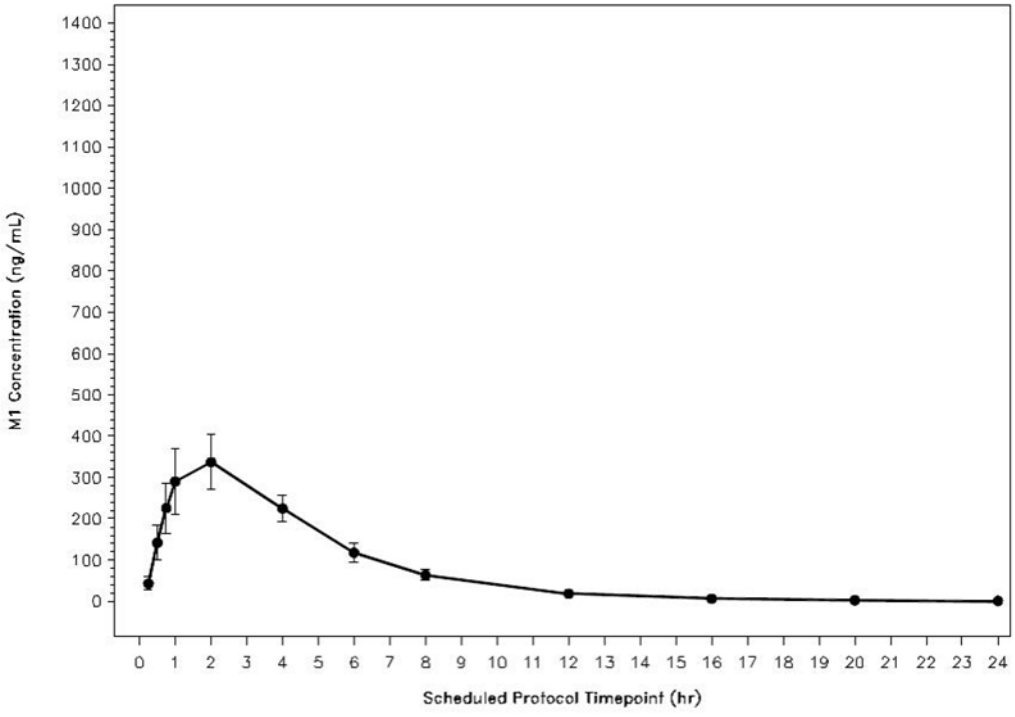
イカチバントと代謝物（M1 及び M2）の血漿中濃度の推移（均等目盛）を図 2.7.6.11-1 に示す。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.11-5 に示す。

図 2.7.6.11-1　　日本人健康成人被験者におけるイカチバント及び代謝物の血漿中濃度の推移（均等目盛）

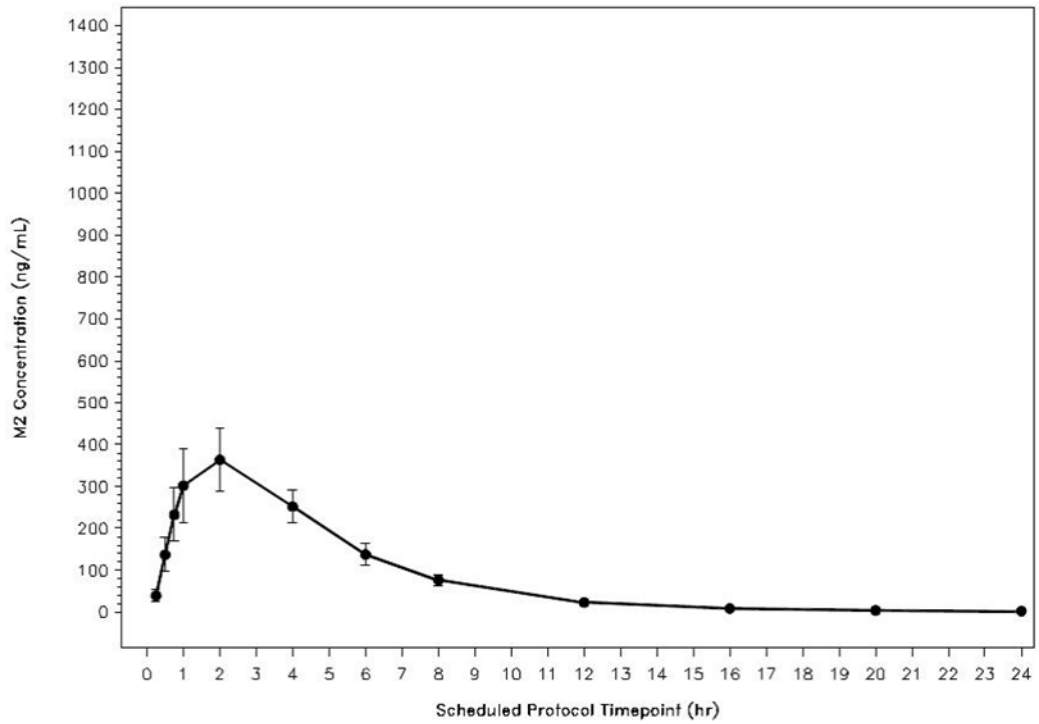
イカチバント



代謝物 M1



代謝物 M2



出典：CSR SHP-FIR-101；Figure 14.2.1.1

表 2.7.6.11-5　　イカチバントと代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	統計量	イカチバント N = 12	M1 N = 12	M2 N = 12
C_{max} (ng/mL)	n	12	12	12
	平均 (SD)	1190 (261)	340 (67.7)	365 (74.8)
	幾何平均	1170	333	358
	CV%	20.3	22.6	20.8
	中央値	1190	340	350
	最小–最大	917–1850	189–435	235–494
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	n	12	12	12
	平均 (SD)	2320 (402)	1740 (307)	1950 (345)
	幾何平均	2290	1710	1920
	CV%	15.7	19.8	19.1
	中央値	2230	1700	1930
	最小–最大	1840–3430	1040–2160	1210–2560
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	n	12	12	12
	平均 (SD)	2320 (403)	1750 (308)	1960 (346)
	幾何平均	2290	1720	1930
	CV%	15.7	19.7	19.0
	中央値	2230	1710	1950
	最小–最大	1840–3440	1050–2170	1230–2570

パラメータ	統計量	イカチバント N = 12	M1 N = 12	M2 N = 12
T_{max} (hr)	n	12	12	12
	平均 (SD)	0.668 (0.195)	1.92 (0.289)	1.92 (0.289)
	幾何平均	0.644	1.89	1.89
	CV%	28.7	20.2	20.2
	中央値	0.625	2.00	2.00
	最小–最大	0.500–1.00	1.00–2.00	1.00–2.00
λ_z (1/h)	n	12	12	12
	平均 (SD)	0.408 (0.0869)	0.192 (0.0296)	0.178 (0.0447)
	幾何平均	0.400	0.190	0.173
	CV%	20.9	15.6	25.4
	中央値	0.407	0.191	0.163
	最小–最大	0.302–0.564	0.141–0.245	0.117–0.242
$t_{1/2}$ (hr)	n	12	12	12
	平均 (SD)	1.77 (0.356)	3.69 (0.579)	4.11 (1.01)
	幾何平均	1.73	3.65	4.00
	CV%	21.0	15.6	25.4
	中央値	1.71	3.65	4.25
	最小–最大	1.23–2.30	2.83–4.90	2.87–5.91
CL/F (mL/hr)	n	12		
	平均 (SD)	13200 (1890)	NC	NC
	幾何平均	13100	NC	NC
	CV%	15.7	NC	NC
	中央値	13400	NC	NC
	最小–最大	8730–16300	NC	NC
V_z/F (mL)	n	12		
	平均 (SD)	33300 (6770)	NC	NC
	幾何平均	32700	NC	NC
	CV%	20.3	NC	NC
	中央値	32000	NC	NC
	最小–最大	21800–46800	NC	NC

略語：AUC＝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，CV%＝変動係数，N＝薬物動態解析集団の被験者数，n＝当該カテゴリーの被験者数，NC＝算出せず，λ_z＝消失速度定数，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，V_z/F＝終末相に基づく見かけの分布容積

出典：CSR SHP-FIR-101；Table 7-3，Table 14.2.2.1，Table 14.2.2.2，Table 14.2.2.3

日本人以外の健康成人被験者の薬物動態との比較

本試験の日本人健康成人被験者における血漿中濃度プロファイル及び薬物動態パラメータを，日本人以外の健康成人被験者にイカチバント 30 mg を皮下投与した先行試験（HGT-FIR-061）の薬物動態データと比較した。

日本人以外の健康成人被験者に 30 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）を表 2.7.6.11-6 に示す。日本人及び日本人以外の被験者におけるイカチバントと代謝物（M1 及び M2）の血漿中濃度の推移（均等目盛）を図 2.7.6.11-2 に示す。

本試験の日本人健康成人被験者 12 例の薬物動態曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）は，日本人以外の健康成人被験者 76 例の薬物動態曝露量よりわずかに高かった。

日本人健康成人被験者：30 mg 単回投与後のイカチバント，M1，及び M2 の C_{max}（幾何平均）はそれぞれ，1170 ng/mL，333 ng/mL，及び 358 ng/mL であった。対応する $AUC_{0-\infty}$（幾何平均）はそれぞれ，2290 ng·hr/mL，1720 ng·hr/mL，及び 1930 ng·hr/mL であった。

日本人以外の健康成人被験者：30 mg 単回投与後のイカチバント，M1，及び M2 の C_{max}（幾何平均）はそれぞれ，945 ng/mL，296 ng/mL，及び 313 ng/mL であった。対応する $AUC_{0-\infty}$（幾何平均）は，それぞれ，2130 ng·hr/mL，1680 ng·hr/mL，及び 1880 ng·hr/mL であった。

表 2.7.6.11-6　日本人以外の健康成人被験者におけるイカチバントと代謝物の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）

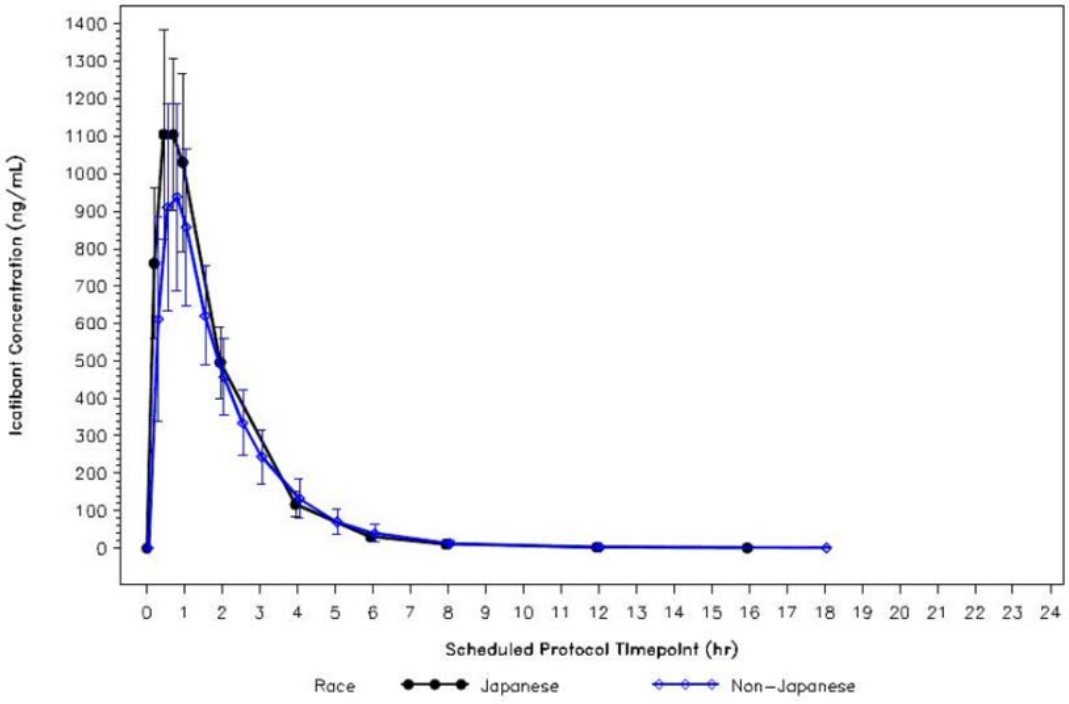
パラメータ	統計量	イカチバント	M1	M2
C_{max} (ng/mL)	n	76	76	76
	平均 (SD)	979 (262)	301 (54.3)	317 (55.1)
	幾何平均	945	296	313
	CV%	27.0	18.9	17.7
	中央値	953	307	314
	最小–最大	535–1710	178–429	196–461
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	n	75	76	76
	平均 (SD)	2190 (565)	1710 (298)	1910 (331)
	幾何平均	2130	1680	1880
	CV%	23.7	17.6	17.4
	中央値	2120	1670	1890
	最小–最大	1250–5150	1020–2550	1230–2800

略語：AUC＝血漿中濃度–時間曲線下面積，C_{max}＝最高血漿中濃度，CV%＝変動係数，n＝当該カテゴリーの被験者数，SD＝標準偏差

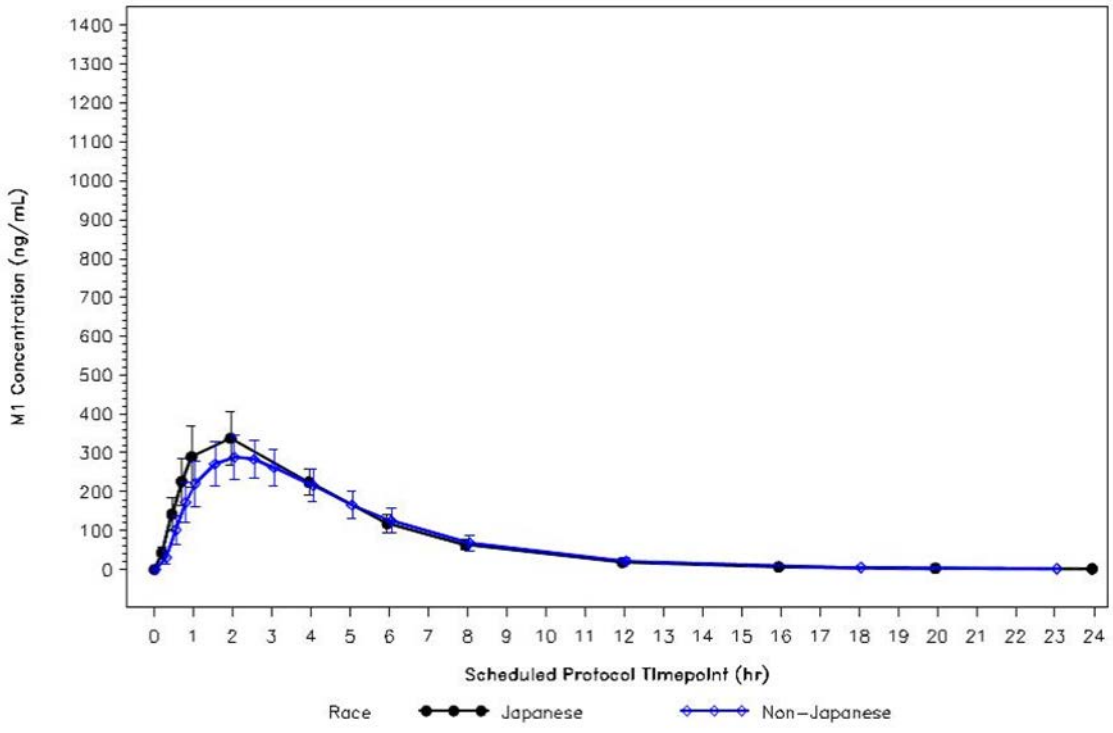
出典：CSR SHP-FIR-101；Table 7-4，Table 14.2.4

図 2.7.6.11-2　日本人及び日本人以外の健康成人被験者におけるイカチバントと代謝物の血漿中濃度の推移（均等目盛）

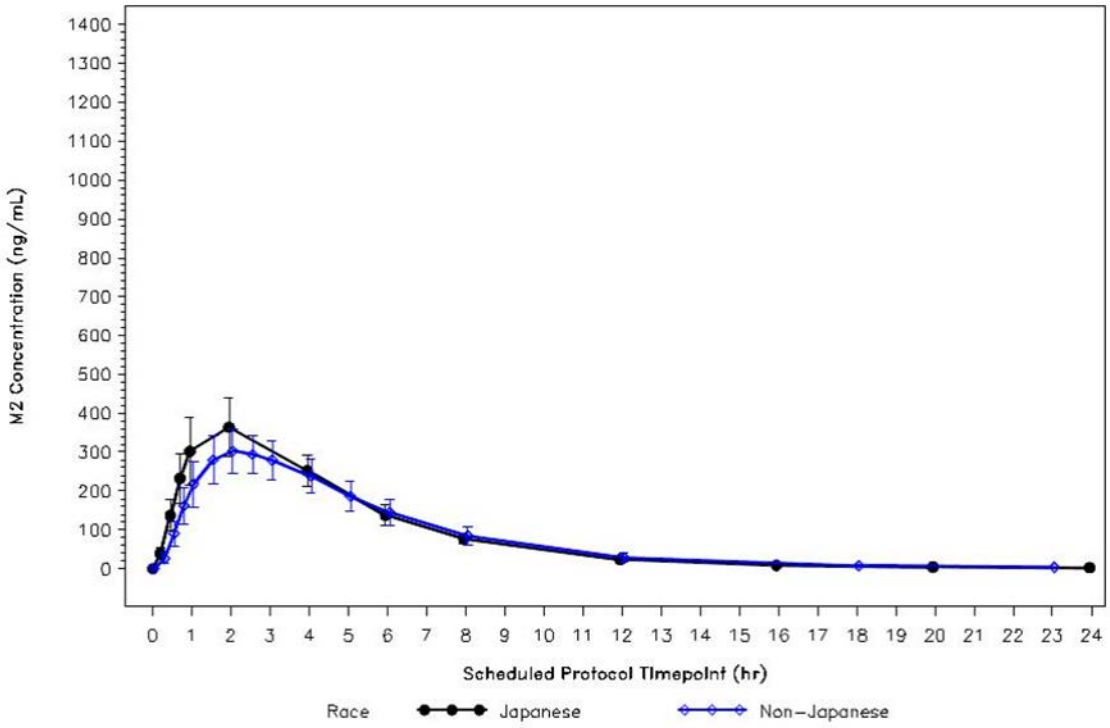
イカチバント



代謝物 M1



代謝物 M2

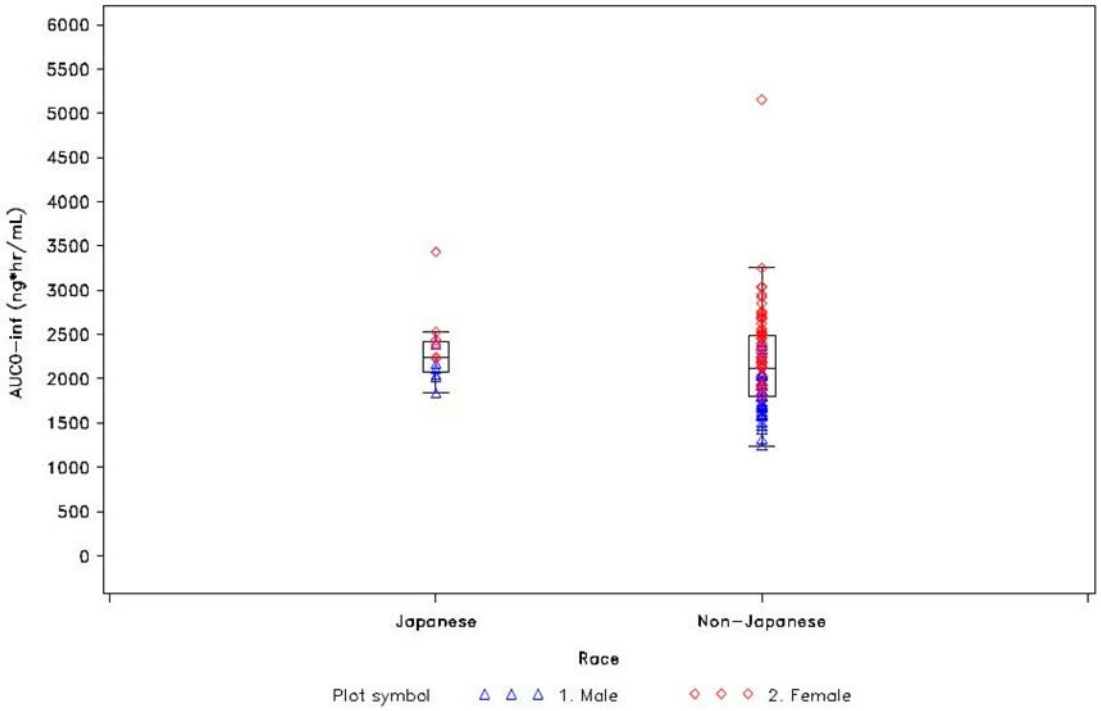


出典：CSR SHP-FIR-101；Figure 14.2.3.1

日本人及び日本人以外の健康成人被験者の $AUC_{0-\infty}$の散布図を図 2.7.6.11-3（イカチバント），図 2.7.6.11-4（M1）及び図 2.7.6.11-5（M2）に示す。両群の $AUC_{0-\infty}$（平均）は同程度であった。

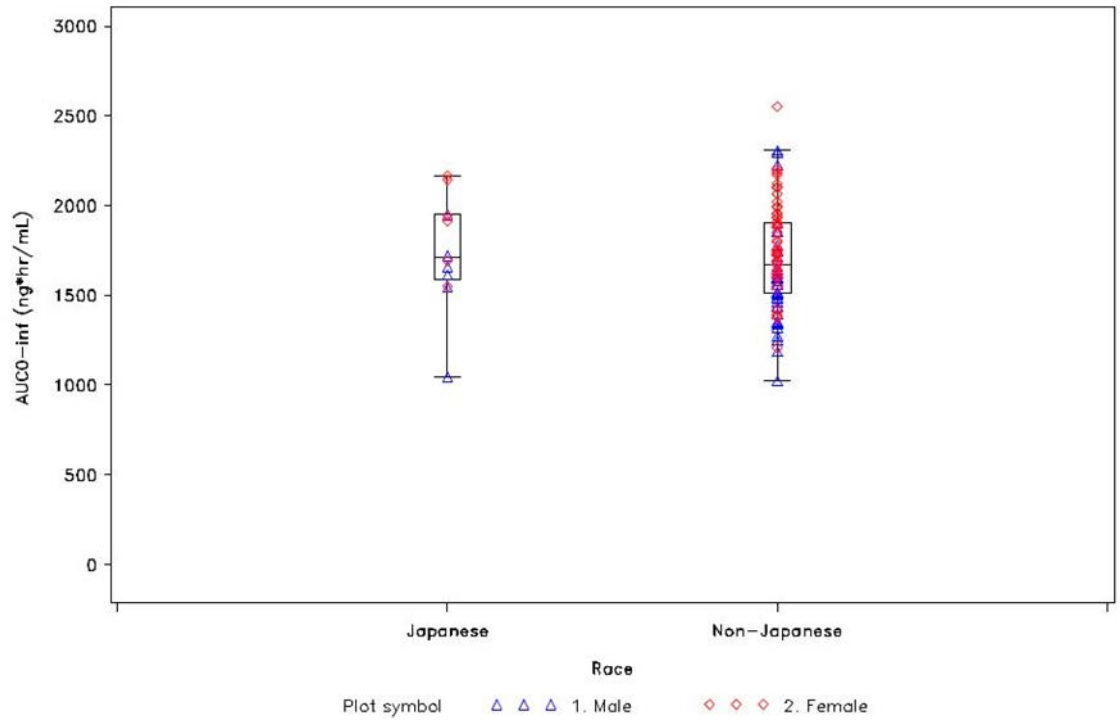
日本人及び日本人以外の健康成人被験者の C_{max} の散布図を図 2.7.6.11-6（イカチバント），図 2.7.6.11-7（M1）及び図 2.7.6.11-8（M2）に示す。両群の C_{max}（平均）も同程度であった。

図 2.7.6.11-3　　日本人及び日本人以外の健康成人被験者におけるイカチバントの $AUC_{0-\infty}$の散布図



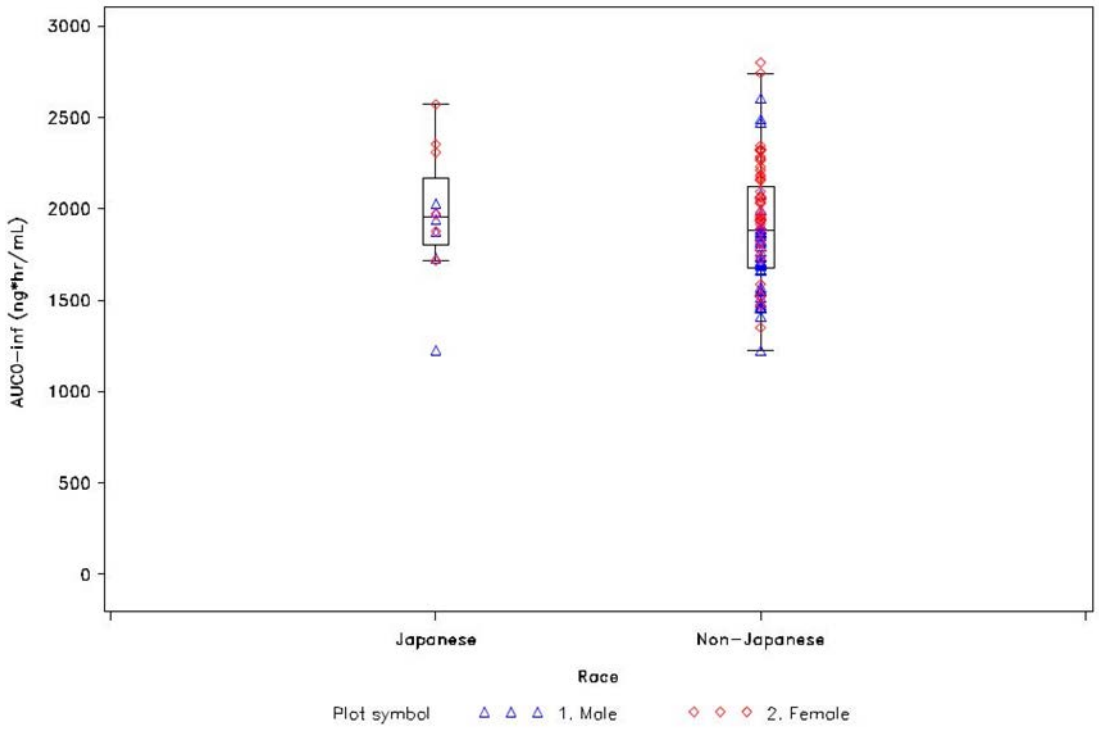
出典：CSR SHP-FIR-101；Figure 14.2.4.1.1

図 2.7.6.11-4　　日本人及び日本人以外の健康成人被験者における代謝物 M1 の $AUC_{0-\infty}$の散布図



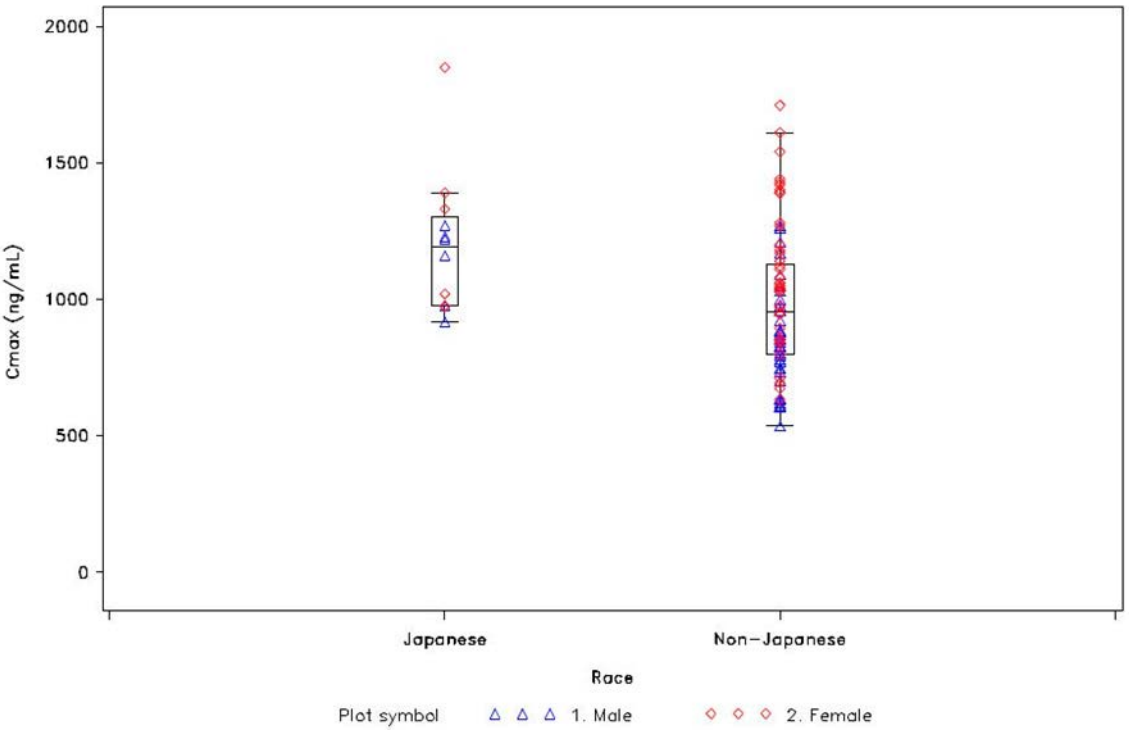
出典：CSR SHP-FIR-101；Figure 14.2.4.1.2

図 2.7.6.11-5　　日本人及び日本人以外の健康成人被験者における代謝物 M2 $AUC_{0-\infty}$の散布図



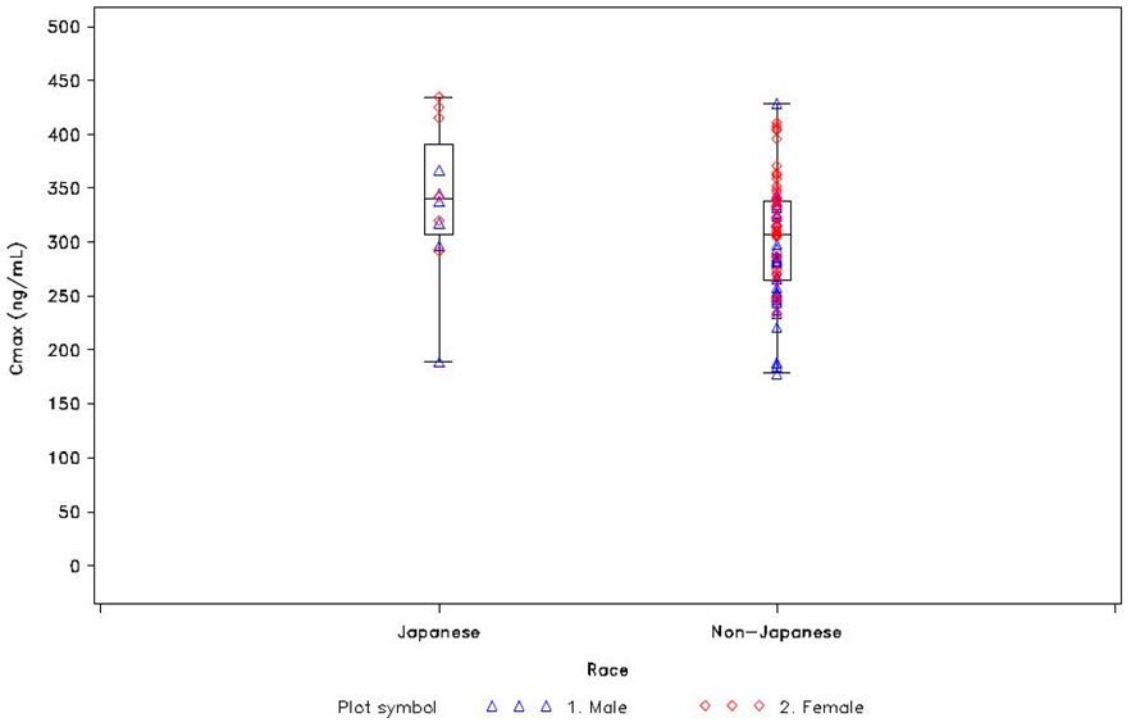
出典：CSR SHP-FIR-101；Figure 14.2.4.1.3

図 2.7.6.11-6　　日本人及び日本人以外の健康成人被験者におけるイカチバントの C_{max} の散布図



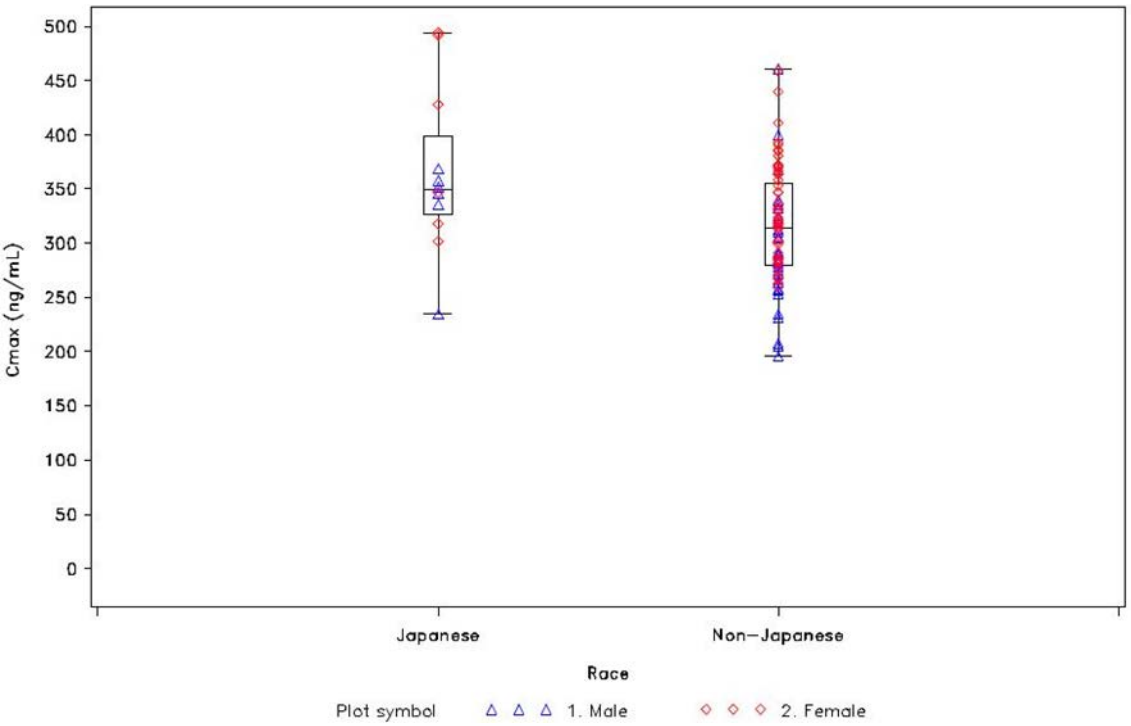
出典：CSR SHP-FIR-101；Figure 14.2.4.2.1

図 2.7.6.11-7　　日本人及び日本人以外の健康成人被験者における代謝物 M1 の C_{max} の散布図



出典：CSR SHP-FIR-101；Figure 14.2.4.2.2

図 2.7.6.11-8　　日本人及び日本人以外の健康成人被験者における代謝物 M2 の C_{max} の散布図



出典：CSR SHP-FIR-101；Figure 14.2.4.2.3

安全性の結果：

有害事象

治療下で発現した有害事象（TEAE）及び因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.11-7 に示す。1 例で肋軟骨炎が，1 例で注射部位疼痛が発現した。本試験で報告された 2 件の TEAE は，軽度と評価され，試験終了までに寛解した。

表 2.7.6.11-7　器官別大分類，基本語，及び因果関係別の TEAE の発現例数（%）ー安全性解析集団

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない イカチバント N = 12	因果関係を否定できない イカチバント N = 12
すべての有害事象	2 (16.7)	2 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3)	1 (8.3)
注射部位疼痛	1 (8.3)	1 (8.3)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (8.3)	1 (8.3)
肋軟骨炎	1 (8.3)	1 (8.3)

MedDRA/ver 16.1
因果関係を否定できないは「治験薬と関連あり」を意味する。
出典：CSR SHP-FIR-101；Table 14.3.1.2，Table 14.3.1.3

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

注射部位反応

12 例全例（100%）に注射部位反応が認められた。最も高頻度に認められた注射部位反応は，紅斑 12 例（100%），腫脹 11 例（91.67%）及び熱感 4 例（50.0%）であった。注射部位反応の重症度は軽度又は中等度であり，重度の注射部位反応は認められなかった。ほとんどの注射部位反応は投与 8 時間後には消失した。

その他の安全性評価項目

臨床検査値，12 誘導心電図，バイタルサイン，身体検査，及び注射部位反応の結果から，日本人健康成人被験者においてイカチバント 30 mg 投与による安全性又は忍容性に関する懸念は認められなかった。

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。

結論：

日本人健康成人被験者を対象とした本試験における主要薬物動態パラメータ（C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$）は，日本人以外の健康成人被験者を対象とした先行試験から得られた薬物動態データとほぼ同様の結果を示した。この結果から，民族の違いにかかわらず，すべての被験者に対してイカチバント 30 mg の皮下投与が可能であることが示唆された。

イカチバントの安全性プロファイルは先行する試験から予測されるとおりであり，新たな安全上の懸念は認められなかった。

TEAE 及び注射部位反応の発現頻度は低く，死亡や重篤な TEAE はみられず，TEAE により試験を中止した被験者もいなかった。治験薬と関連する可能性がある TEAE が 2 例で計 2 件認められたが，いずれの事象も軽度で，試験終了までに寛解した。

臨床検査値，バイタルサイン，身体検査，及び心電図パラメータの投与前値からの変化に特定の傾向はみられず，これらの変化について臨床的に問題と判断されたものはなかった。

以上のように，日本人健康成人被験者にイカチバント 30 mg を投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.12 HGT-FIR-061 試験（評価資料，5.3.5.1-1）

2.7.6.12.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	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
治験責任者及び治験実施施設：	[redacted] [redacted]ices
治験期間：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の治験終了日）
治験のフェーズ：	第 I 相

目的：

主要目的：

健康成人に対するイカチバントの単回皮下投与（30 又は 90 mg）が QT 間隔を延長させるかどうかを評価する。

副次目的：

イカチバント 30 mg 又は 90 mg を単回皮下投与したときのイカチバントとその代謝物 M1 及び M2 に関する薬物動態の特性を明らかにする。

探索的目的：

イカチバント，M1 及び M2 の血漿中濃度と，それらが心室再分極に及ぼす影響を検討し，影響がある場合はその薬物動態/薬力学関係を検討する。

治験方法：

本試験は，単一施設，無作為化，プラセボ及び実薬対照，クロスオーバーデザインを用いて実施した。各試験期間中，治験担当医師及び被験者は，各試験期間に投与する治験薬を非盲検としたが，心電図の中央評価機関に対しては，被験者への投与薬剤，投与順序，及び測定時点について盲検とした。

4 つの投与期間が設定され，それぞれの投与期間は，チェックイン当日（–1 日），24 時間の心電図評価を行う日（期間 1 のみ），24 時間投与期間（投与 1 日目），及び 2 日間以上のウォッシュアウト期間（投与 2 日目及び 3 日目）から構成された。

4 つの投与期間では，事前に定めた無作為割付け法に従って，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）を行った。

被験者数：

計画時：

組入れ予定例数は，評価可能な健康成人被験者 72 例（男性：36 例，女性：36 例）とした。

解析時：

試験に組入れられ，治験薬を 1 回以上投与した被験者は計 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。

診断及び主要選択/除外基準：

選択基準：

以下の基準に該当する被験者を試験に適格とした。

- 年齢 18 歳から 50 歳の男女，体格指数（BMI）19 から 30 kg/m^2。
- 非喫煙者（治験薬投与前 3 カ月以内にタバコ［無煙タバコ，ニコチンパッチなどを含む］を吸っていない），スクリーニング時の尿中コチニン検査により確認。
- 健康状態が良好であること。既往歴，身体検査，及び臨床検査値に基づき治験担当医師が判断。
- スクリーニング時の 12 誘導心電図が正常，又は臨床的に問題のある異常がない（心電図に疑わしい点がある場合は組入れ前に確認を行い許容可能であることを確認する）。
- 安静時心拍数が 45 から 100 拍/分であり，クレアチニンクリアランスの計算値が 50 mL/分を上回る。
- 心臓病の既往歴なし。
- 次の事項に同意すること。チェックインの 48 時間前から試験期間を通してアルコール摂取を控える。クリニックに滞在する日はカフェイン含有飲料（茶，コーヒー，ココアなど），及びコーラの摂取を控える。試験期間を通してグレープフルーツ及びグレープフルーツ含有飲料の摂取を控える。
- 適切な避妊法を行う（女性のみ）。妊娠の可能性がある女性被験者（避妊手術を受けていない又は閉経後 2 年以内と定義）は，3 カ月前から治験薬最終投与の 7 日後まで次の避妊法を行った：ホルモン（経口，経皮，植込み，又は注射），子宮内避妊器具（IUD），又はパートナーの精管切除（少なくとも 6 カ月経過）。被験者は，試験開始の 3 カ月以上前から同一手法を行った。
- 何らかの試験関連手順を実行する前に関係する試験内容についての説明をすべて受け，被験者との話し合いを済ませた後，被験者は IRB/独立倫理委員会から承認された同意説明文書に自主的に署名した。
- 保護の対象となる被験者健康情報の利用と開示について書面で承認を得た。
- 試験全体に参加できる可能性が高いこと。

除外基準：

以下の基準のいずれかに該当する被験者は試験の対象から除外した。

- 被験者が治験実施計画書（安全性評価のための再来院ができない，又は試験を完了できそうにない）を遵守できないと治験担当医師が判断。
- 重篤な副作用又は何らかの薬剤に対する過敏症の既往歴がある，又は治験薬に薬理学的に類似した薬剤の使用が禁忌。
- 組入れから試験期間を通して，激しい運動に参加。
- Fridericia 式に基づき，PR 間隔が 240 ミリ秒を超える，QRS が 110 ミリ秒を超える，及び QTc が 450 ミリ秒を超える，又は臨床的に問題となるスクリーニング心電図上の軽微な ST-T 波の変化，又は QT 間隔測定の妨げとなるスクリーニング時の心電図上のその他の変化。
- スクリーニング時に，血清カリウム，ナトリウム，カルシウム，又はマグネシウムのいずれかの値が正常範囲内でない，あるいは他の臨床検査値が正常範囲から外れており，試験への参加に不適であると治験担当医師が判断した。
- 治験薬の初回投与前 3 カ月以内に，肝又は腎クリアランスに変化を及ぼすことが知られている薬剤（エリスロマイシン，シメチジン，バルビツール酸系，フェノチアジン系など）を服用。
- チェックイン（–1 日目）前 30 日以内に何らかの処方箋薬を使用。妊娠の可能性のある女性がホルモン避妊薬を使用した場合は例外とした。
- 治験薬の初回投与前 7 日以内に非処方箋薬を使用。
- 平均で 6 杯/日を超える，カフェインを含有するコーヒー，茶，又はチョコレートの過剰摂取，あるいはキサンチン含有飲料（6 杯/日超）の過剰摂取。
- 薬物又はアルコールの乱用歴。
- アルコール摂取量が日常的に，男性の場合 28 単位/週，女性の場合 21 単位/週を上回る（アルコール 1 単位はハードリカー1 オンス，ワイン 4 オンス，又はビール 12 オンスに相当）。
- 薬物乱用又はコチニンに関する尿スクリーニング検査が陽性。
- 血清妊娠検査陽性（すべての女性）。
- 治験薬の初回投与前 30 日以内に何らかの治験薬を投与。
- 試験参加（–1 日目）前 30 日以内に血液 300 mL 以上を喪失又は献血。
- B 型肝炎ウイルス（HBsAg）血清抗原，抗 C 型肝炎ウイルス（抗 HCV）抗体，又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体のいずれかの検査が陽性。
- 治験担当医師が，治験薬の吸収，分布，代謝，又は排泄を妨げる可能性があると考えられる外科的又は内科的障害が存在する。
- 口頭及び/又は書面による英語，又は同意説明文書の公認の翻訳が利用できる別の言語が理解できない。

- 試験中の併用薬使用。ホルモン避妊薬及び治験担当医師が医学上必要と判断したアセトアミノフェン及びイブプロフェンの投与は例外とした。試験期間中，医学上の必要性があればアセトアミノフェン及びイブプロフェンの投与を認めたが，アセトアミノフェンは 2 g/日以下，イブプロフェンは 2.4 g/日以下とした。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

イカチバント：皮下投与用滅菌済等張化酢酸緩衝液として供給した。本剤は，酢酸緩衝液中でイカチバント（遊離塩基）の濃度が 10 mg/mL，pH が 5.5 ± 0.3 となるよう調製された。本溶液には保存剤は含まれなかった。

用量及び投与方法：30 mg（3 mL）を単回皮下投与。90 mg については，それぞれ 30 mg（3 mL）を 3 回皮下投与。いずれも腹部に投与した。

ロット番号：[redacted] 及び [redacted]

治療期間：

試験の全期間は，スクリーニングから最終追跡来院まで，約 6 カ月間であった。各被験者は 4 つの投与期（第 1，2，3，及び 4 期）を完了することとした。各被験者の最少試験日数は 25 日間から 43 日間（投与期と投与期の間に余分な日数がない場合，スクリーニング：21 日未満，投与期：17 日間，試験終了時来院：最終投与期［第 4 期］終了から 7 日後）であった。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

プラセボ：治験薬（注射用酢酸緩衝液，pH 5.5 ± 0.3）に適合させて製剤化した皮下投与用等張無菌緩衝液として供給した。本溶液には保存剤は含まれなかった。プラセボは 3 mL を単回皮下投与として投与された。

ロット番号：[redacted] 及び [redacted]

モキシフロキサシン：市販の薬剤として供給され，400 mg を単回経口投与。

ロット番号：[redacted]

評価項目：

薬物動態：

血液検体の採取は，各投与期の 1 日目の投与前，及び連続して投与後 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，12，18，及び 23 時間に行った。

イカチバントとその代謝物 M1 及び M2 の血漿中濃度を測定し，ノンコンパートメント解析法を用いて薬物動態パラメータを算出した。モキシフロキサシンの曝露量を確認するため特定の時点においてモキシフロキサシンの検体を分析した。イカチバントに曝露していないことを確認するためプラセボ検体を少数分析した。

分析方法

バリデートされた LC/MS/MS を用いイカチバントとその代謝物 M1 及び M2 の血漿中濃度を測定した。

薬物動態パラメータ

イカチバント：C_{max}，T_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，λ_z，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F，及び V_{ss}/F

その代謝物 M1 及び M2：C_{max}，T_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，λ_z，及び $t_{1/2}$

薬力学：

連続デジタル記録計を用いて 12 誘導心電図のデジタルデータを収集した。各投与期の 1 日目に連続記録を約 24 時間行った。また，心電図検査を次の時点で実施した：投与前，及び投与後 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，12，18 及び 23 時間。第 1 投与期の投与 1 日目の前に限り，個体別に補正した QT 間隔（QTcI）を算出するため，個体別補正因子のベースとして被験者ごとに心電図を 24 時間連続測定した。24 時間連続測定した日及び 4 つの投与期それぞれの投与 1 日目に収集した心電図データの解析は，中央心臓検査施設の経験を積んだ心臓病専門医が行い，この心臓病専門医は，被験者の投与薬剤，投与順序，及び測定時期について盲検下に置かれた。

RR，PR，QRS，及び QT を含む，心電図の標準的な間隔を測定した。QT から QTc への補正は次の 3 種類を行った：QTcB（Bazett 法による補正 QT 間隔），QTcF（Fridericia 法による補正 QT 間隔）及び QTcI。投与 1 日目の「投与中」の心電図と投与前の心電図の差を算出した。

安全性：

安全性及び忍容性の評価は，有害事象の種類と発現頻度，バイタルサイン，身体検査，心電図，及び標準的な血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査に基づいて行った。

統計解析法：

薬物動態：

各被験者の血漿中濃度，実際の採血時間，及び薬物動態パラメータの推定値を一覧にした。要約統計量を用い，投与薬剤別に血漿中濃度及び薬物動態パラメータの推定値を要約した。分散分析統計モデルを用い，被験者及び用量を分類変数とし，薬物動態パラメータの自然対数を従属変数として，投与間で薬物動態パラメータを比較した。

データを自然対数に変換し，用量間の比率について 90%信頼区間（CI）を算出した。グラフと要約統計量を用い，用量間で代謝物とイカチバント（未変化体）のモル比を比較した。モキシフロキサシンの曝露量を示すため，モキシフロキサシンの血漿中濃度（平均）をグラフで表した。

薬力学：

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 QTcI の片側 95% CI 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，測定時点，及び投与薬剤と測定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測定時点により 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 つすべての投与期及び投与 1 日目のすべての測定時点を本モデルに含めた。各測定時点におい

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）間の最小二乗平均値の差及び対応する（両側）90% CI を推定した。これらの CI 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。

分析感度

上記のモデルの分析感度を検討するため，モキシフロキサシンの QTcI に及ぼす影響を評価した（投与後 1，1.5，2，2.5，及び 3 時間に評価）。各測定時点における，モキシフロサシンとプラセボの最小二乗平均値についてプラセボに対する投与前値からの変化量を推定し，その両側 99% CI を算出した。これら CI の下側信頼限界の少なくとも 1 つが 5 ミリ秒を超えた場合，分析感度は良好である結論することとした。5 つの測定値それぞれの比較について有意水準を 0.01 とすることにより，本解析の有意水準を維持した。

副次的解析

残りの Δ 心電図間隔すべてに対して主要解析を繰り返した。

補助的解析

RR 及び投与と RR 関係の固定効果，並びにインターセプトと RR の変量効果を因子として，測定した QT 間隔に対する主要解析モデルを繰り返し評価した：。このランダム係数モデルから，QT-RR 関係は投与間で一定ではないと想定する，個体別モデルに基づく QT 補正が得られる。この ΔΔQTc を推定し投与 1 日目における全体の RR 平均値を推測した。

カテゴリー解析

各投与＋投与前（第 1 期の-1 日目）時にみられた臨床的に顕著な心電図の異常所見の総件数及び割合（%）を要約するためカテゴリー解析を行った。これらの解析は，測定値及び投与前値からの変化量について実施した。

形態学的解析

投与 1 日目に新たに発現した心臓の異常を要約するため各時点で測定したデジタル心電図データの形態学的波形解析を利用した。新規発現とは，第 1 期の投与 1 日目の初回投与前には心電図上に存在しなかったが，投与中の心電図のいずれかに存在した場合と規定した。中央心臓検査施設の定義による標準用語とカテゴリーを用い，心臓の異常を投与薬剤別に要約し，被験者数とその割合（%）を提示した。

薬物動態－薬力学関係

薬物動態濃度，投与前の QTcI，投与薬剤，投与順序，及び測定時点の固定効果，並びに被験者×投与薬剤における反復投与としての測定時点における ΔΔQTcI の計算値について変量効果混合効果モデルを用いて推定した。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。

安全性： 有害事象は，治験薬との関連別，及び重症度別に，治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）のみられた被験者数及び割合（%）として要約・提示した。臨床検査，バイタルサイン，及び心電図データを要約するため要約統計量を用いた。すべての安全性データを一覧化した。	
報告書の日付：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.12.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.12-1 に示す。

表 2.7.6.12-1　　試験スケジュール

評価	スクリーニング –21 日目から –2 日目	投与第 1 期				投与第 2，3，4 期			試験終了（最終投与期の 7 日後）
		チェックイン –2 日目	心電図 –1 日目	投与（午前の投与） 1 日目	退院（投与 24 時間後） 2 日目	チェックイン –1 日目	投与（午前の投与） 1 日目	退院（投与 24 時間後） 2 日目	
同意説明文書	X	X				X			
選択／除外基準	X	X				X			
人口統計学的特性	X								
前投薬／併用薬の評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X
既往歴	X	X[a]				X			
身体検査	X								X
簡略な身体検査		X							
バイタルサイン – 一般的	X	X	X	X	X	X	X	X	X
標準的な 12 誘導心電図（紙）	X		X[b]	X[c]	X	X[b]	X[c]	X	
デジタル心電図連続記録計			X	X	X		X	X	
PK – 血液検体				X[d]			X[d]		
臨床検査[e]	X	X				X			X
血清妊娠検査[f]	X	X				X			X
HIV，B・C 型肝炎検査	X								
尿中薬物及びコチニンスクリーニング並びにエタノール検査	X	X				X			X
有害事象の評価		X	X	X	X	X	X	X	X
無作為割付け		X[g]							
治験薬投与				X[h]			X[h]		
入院		X	X	X		X	X	X	

評価	スクリーニング –21 日目から –2 日目	投与第 1 期				投与第 2，3，4 期			試験終了（最終投与期の 7 日後）
		チェックイン –2 日目	心電図 –1 日目	投与（午前の投与） 1 日目	退院（投与 24 時間後） 2 日目	チェックイン –1 日目	投与（午前の投与） 1 日目	退院（投与 24 時間後） 2 日目	
食事		昼食 夕食 軽食	朝食[i] 昼食[i] 夕食[i] 軽食[i]	朝食[i] 昼食[i] 夕食[i] 軽食[i]	朝食[j]	昼食 夕食 軽食	朝食[i] 昼食[i] 夕食[i] 軽食[i]	朝食[j]	

略語：ECG=心電図，HIV=ヒト免疫不全ウイルス，PK=薬物動態

備考：チェックイン（–1 日目［第 1 期の–2 日目］），投与（1 日目），及び退院（2 日目）時の処置は，［a］に示す場合を除き投与期（第 1，2，3，及び 4 期）ごとに繰り返し実施した。

a. 簡略な既往歴を収集。

b. 標準的な 12 誘導心電図（紙）は，投与（1 日目）の記録に対応する時間（2 時間間隔で投与前，投与から 2 及び 4 時間後）に測定した。

c. 標準的な 12 誘導心電図（紙）は，投与前，投与から 2 及び 4 時間後に測定した。

d. 投与 1 日目において，PK 用検体を各投与期間の次の時点に採取した：投与前，及び投与後 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，12，18，及び 23 時間。

e. 臨床検査値（4 時間絶食）は，血液学的検査，生化学検査，血液凝固因子，及び尿検査を含む。

f. すべての女性被験者に求められる。投与 1 日目の前に血清妊娠検査結果が利用できない場合，尿妊娠検査を行うものとし，その結果はスクリーニング時の採血による血清妊娠検査と併せて評価した。

g. 投与第 1 期のみ。

h. プラセボ，実薬対照モキシフロキサシン 400 mg，イカチバント 30 mg，又はイカチバント 90 mg のいずれか。

i. 朝食，昼食，夕食，及び軽食は，1 日目の投与後 2，4，10，及び 13 時間並びにベースライン心電図測定日の同一時間に提供した。

j. 被験者が退院に際し，退院時の手順完了後に提供した。

出典：CSR HGT-FIR-061；Table 10.1.1

2.7.6.12.3 被験者の内訳

被験者の内訳の要約を表 2.7.6.12-2 に示す。

本試験に参加した被験者は 82 例であった。このうち，治験薬の予定投与をすべて終え，治験実施計画書に従って試験を完了した被験者は 71 例であった。早期に試験を中止した被験者は 11 例であり，内訳は，有害事象による中止が 3 例，継続の適格基準を満たさなかった被験者が 3 例，同意の撤回が 2 例，妊娠が 2 例，及び追跡不能が 1 例であった。

表 2.7.6.12-2 被験者の内訳 - 安全性解析集団

	統計量	例数
組入れ例数	N	82
試験完了	n（%）	71（86.6%）
早期脱落	n（%）	11（13.4%）
有害事象	n（%）	3（27.3%）
追跡調査不能	n（%）	1 （9.1%）
同意撤回	n（%）	2（18.2%）
治験依頼者の判断	n（%）	0 （0.0%）
治験担当医師の判断	n（%）	0 （0.0%）
治験実施計画書の違反	n（%）	0 （0.0%）
死亡	n（%）	0 （0.0%）
妊娠	n（%）	2（18.2%）
不遵守	n（%）	0 （0.0%）
適格基準を満たさず	n（%）	3（27.3%）
欠測	n（%）	0 （0.0%）

中止理由の割合（%）は試験を早期に中止した被験者の数に基づいて算出。
その他の割合（%）はいずれも組入れ例数に基づいて算出。
出典：CSR HGT-FIR-061；Table 10.1.2

2.7.6.12.4 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.12-3 に示す。

本試験の対象被験者は健康成人 82 例で，平均年齢は 27±8 歳（範囲：18 から 50 歳），スクリーニング時の平均体重は 71.3 ±11.9 kg（範囲 : 47.5 から 98.4 kg），平均身長は 171 ±10 cm（範囲 : 150 から 193 cm），平均 BMI は 24.38 ±2.80 kg/m^2（範囲：19.33 から 29.84 kg/m^2）であった。性別は，女性が 42 例（51.2%），男性が 40 例（48.8%）であった。人種は，白人が 46 例（56.1%），黒人が 34 例（41.5%），アメリカインディアン/アラスカ先住民が 2 例（2.4%）であった。また，民族がヒスパニックとされた被験者が 9 例（白人 6 例，アメリカインディアン/アラスカ先住民 2 例，及び黒人 1 例）含まれた。

表 2.7.6.12-3 人口統計学及びベースライン特性–安全性解析集団

変数/カテゴリー	統計量	例数 (N = 82)
性別		
女性	n (%)	42 (51.2%)
男性	n (%)	40 (48.8%)
人種		
白人	n (%)	46 (56.1%)
黒人又はアフリカ系米国人	n (%)	34 (41.5%)
アジア系	n (%)	0 (0.0%)
ハワイ先住民/他の太平洋諸島の住民	n (%)	0 (0.0%)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	n (%)	2 (2.4%)
その他	n (%)	0 (0.0%)
年齢（歳）		
	平均 (SD)	27 (8)
	CV %	29.8
	中央値	25
	最小–最大	18–50
身長 (cm)		
	平均 (SD)	171 (10)
	CV %	5.7
	中央値	171
	最小–最大	150–193
体重 (kg)		
	平均 (SD)	71.3 (11.9)
	CV %	16.6
	中央値	69.5
	最小–最大	47.5–98.4
BMI (kg/m^2)		
	平均 (SD)	24.38 (2.80)
	CV %	11.5
	中央値	24.39
	最小–最大	19.33–29.84

略語：BMI＝体格指数，CV%＝変動係数，SD＝標準偏差
出典：CSR HGT-FIR-061；Table 10.1.3

2.7.6.12.5 試験結果

薬物動態の結果：

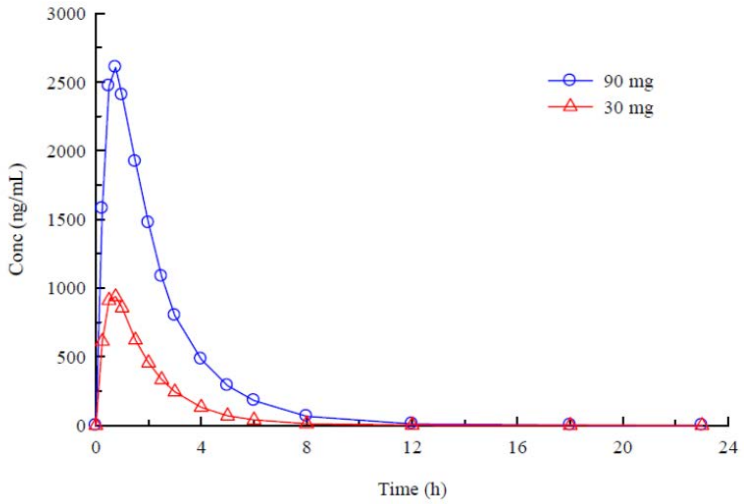
<u>イカチバント</u>

イカチバントの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ推定値（平均）を図 2.7.6.12-1 及び表 2.7.6.12-4 に示す。

イカチバント 30 mg 及び 90 mg 投与後の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）はいずれも 0.75 時間前後であり，その範囲は 30 mg 投与後が 0.25 から 1.04 時間，90 mg 投与後が 0.49 から 1.57 時間

であった。30 mg 及び 90 mg 投与後のイカチバントの最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値に用量依存的であるが，用量比例性をわずかに下回る増加がみられ，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}）及び無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の平均値に用量比例性をわずかに上回る増加がみられた。イカチバントの消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 90 mg 投与後の方が多少長かった。見かけと全身クリアランス（CL/F）の平均値は 30 mg 投与後が 241 mL/分，90 mg 投与後が 230 mL/分であり，見かけの分布容積（V_{ss}/F）の平均値は 30 mg 投与後が約 28.6 L，90 mg 投与後が約 31.4 L であった。

図 2.7.6.12-1　健康被験者にイカチバント 30 mg 及び 90 mg を単回皮下投与後のイカチバントの血漿中濃度（平均）



出典：CSR HGT-FIR-061；Figure 7-1，Appendix 12.2.6.2.2

表 2.7.6.12-4　健康被験者にイカチバント 30 mg 及び 90 mg を単回皮下投与後のイカチバントの薬物動態パラメータ推定値の要約

パラメータ（単位）	イカチバントの用量	
	30 mg SC (n)	**90 mg SC (n)**
C_{max} (ng/mL)	979 ± 262 (76)	2719 ± 666 (72)
T_{max} (h)	0.75 (76) [0.25 – 1.04]	0.75 (72) [0.49 – 1.57]
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	2178 ± 565 (76)	6734 ± 1221 (72)
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	2191 ± 565 (75)	6736 ± 1230 (71)
λ_z (h^{-1})	0.4885 ± 0.0960 (75)	0.3686 ± 0.0868 (71)
$t_{1/2}$ (h)	1.48 ± 0.35 (75)	2.00 ± 0.57 (71)
CL/F (mL/min)	241 ± 54.8 (75)	230 ± 42.3(71)
V_z/F (L)	30.5 ± 8.08 (75)	39.3 ± 0.9(71)
V_{ss}/F (L)	28.6 ± 8.24 (75)	31.4 ± 7.45 (71)

略語：SC=皮下投与
T_{max} については中央値 (n) を示し，これ以外は算術平均 ± 標準偏差 (n) を示す。
［範囲］を示す。

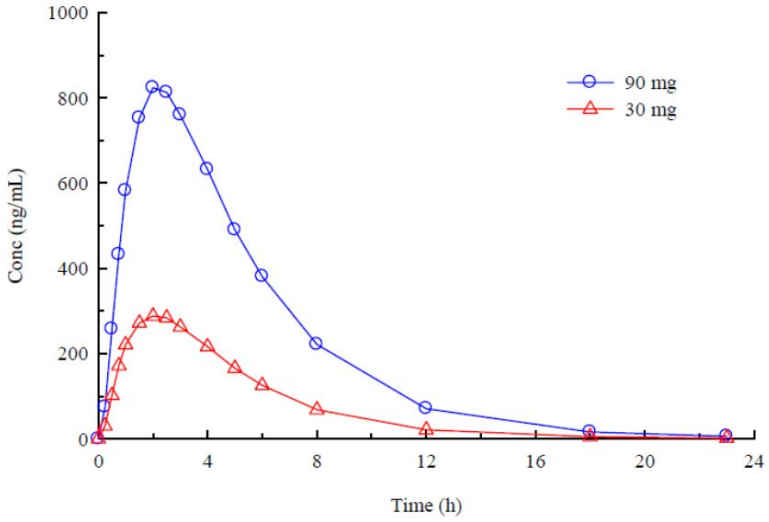
出典：CSR HGT-FIR-061; Table 7-3, Appendix 12.2.6.2.2

代謝物 M1

代謝物 M1 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ推定値（平均）を図 2.7.6.12-2 及び表 2.7.6.12-5 に示す。

イカチバント 30 mg 及び 90 mg 投与後の代謝物 M1 の血漿中濃度，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わずかに用量比例性を下回る増加がみられた。代謝物 M1 の $t_{1/2}$ の平均値はどちらの用量も同程度であった。

図 2.7.6.12-2　健康被験者にイカチバント 30 mg 及び 90 mg を単回皮下投与後の代謝物 M1 の血漿中濃度（平均）



出典：CSR HGT-FIR-061；Figure 7-3，Appendix 12.2.6.2.2

表 2.7.6.12-5：　健康被験者にイカチバント 30 mg 及び 90 mg を単回皮下投与後の代謝物 M1 の薬物動態パラメータ推定値の要約

パラメータ（単位）	イカチバントの用量	
	30 mg SC (n)	**90 mg SC (n)**
C_{max} (ng/mL)	301 ± 54.3 (76)	862 ± 143 (72)
T_{max} (h)	2.01 (76) [1.49 – 3.03]	2.01 (72) [1.50 – 4.01]
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	1700 ± 296 (76)	4957 ± 801 (72)
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	1708 ± 298 (76)	4988 ± 811 (71)
λ_z (h^{-1})	0.2599 ± 0.0294 (76)	0.2531 ± 0.0179 (71)
$t_{1/2}$ (h)	2.70 ± 0.28 (76)	2.75 ± 0.19 (71)

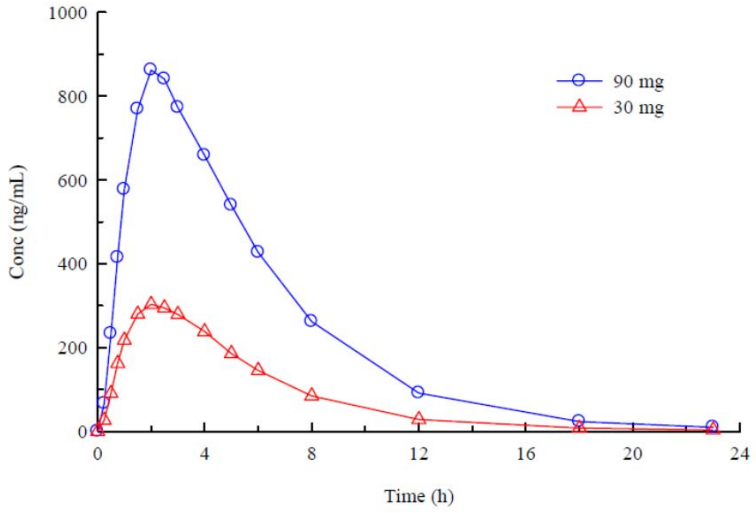
略語：SC=皮下投与
T_{max} については中央値 (n) を示し，これ以外は算術平均 ± 標準偏差 (n) を示す。
［範囲］を示す。
出典：CSR HGT-FIR-061；Table 7-5，Appendix 12.2.6.2.2

代謝物 M2

代謝物 M2 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ推定値（平均）を図 2.7.6.12-3 及び表 2.7.6.12-6 に示す。

イカチバント 30 mg 及び 90 mg 投与後の代謝物 M2 の血漿中濃度，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わずかに用量比例性を下回る増加がみられた。代謝物 M2 の $t_{1/2}$ の平均値はどちらの用量も同程度であった。

図 2.7.6.12-3　健康被験者にイカチバント 30 mg 及び 90 mg を単回皮下投与後の代謝物 M2 の血漿中濃度（平均）



出典：CSR HGT-FIR-061；Figure 7-5，Appendix 12.2.6.2.2

表 2.7.6.12-6　健康被験者にイカチバント 30 mg 及び 90 mg を単回皮下投与したときの代謝物 M2 の薬物動態パラメータ推定値の要約

パラメータ（単位）	イカチバントの用量	
	30 mg SC (n)	**90 mg SC (n)**
C_{max} (ng/mL)	317 ± 55.1 (76)	869 ± 141 (72)
T_{max} (h)	2.02 (76) [1.49 – 3.03]	2.32 (72) [1.49 – 4.01]
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	1891 ± 327 (76)	5399 ± 845 (72)
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	1906 ± 332 (76)	5448 ± 859 (71)
λ_z (h^{-1})	0.2293 ± 0.0180 (76)	0.2324 ± 0.0176 (71)
$t_{1/2}$ (h)	3.04 ± 0.25 (76)	3.00 ± 0.23 (71)

略語：SC=皮下投与
T_{max} については中央値 (n) を示し，これ以外は算術平均 ± 標準偏差 (n) を示す。
［範囲］を示す。
出典：CSR HGT-FIR-061；Table 7-7，Appendix 12.2.6.2.2

$AUC_{0-\infty}$における代謝物と未変化体（イカチバント）のモル比

分子量の差を補正した場合，C_{max} 又は AUC に基づく曝露量の絶対値は 2 つの代謝物ともに未変化体より小さく，代謝物 M1 と未変化体の $AUC_{0-\infty}$のモル比は 30 mg 投与後が 1.76，90 mg 投与後が 1.65 であった。代謝物 M2 と未変化体の $AUC_{0-\infty}$のモル比は，それぞれ 2.05 及び 1.89 であった。

薬力学の結果：

主要解析：混合効果モデルに基づく，プラセボで補正した QTcI の投与前値からの変化量

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% CI の下限は，投与後 1 から 3 時間までいずれも 5 ミリ秒を上回り，本試験が臨床的に意味のある QTcI の変化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各測定時点における ΔΔQTcI の最小二乗平均値及び対応する両側 90% CI を表 2.7.6.12-7 及び表 2.7.6.12-8 に示す。

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% CI の上限はいずれの時点においても 10 ミリ秒を大きく下回った。この結果から，この用量範囲においてイカチバントが QTcI 間隔を延長させることはないことが示された。

表 2.7.6.12-7 時間を一致させ，投与前値で調整した QTcI の最小二乗平均値（ミリ秒）：イカチバント 30 mg とプラセボの比較（薬力学評価可能集団）

時点（時間）	プラセボ		イカチバント 30 mg		差 (ΔΔQTcI)	両側 90% CI
	n	最小二乗平均値	n	最小二乗平均値		
0.25	70	1.3	69	1.8	0.5	(-1.7, 2.7)
0.5	70	0.9	69	0.2	-0.7	(-2.9, 1.5)
0.75	70	1.0	69	2.1	1.1	(-1.1, 3.4)
1	70	0.3	69	0.6	0.3	(-1.9, 2.5)
1.5	70	1.6	69	2.7	1.1	(-1.1, 3.3)
2	70	0.3	69	0.9	0.6	(-1.6, 2.8)
2.5	70	1.1	69	2.2	1.0	(-1.2, 3.2)
3	69	-3.5	69	-1.9	1.6	(-0.6, 3.8)
4	70	-5.8	69	-5.7	0.1	(-2.1, 2.3)
5	70	-6.4	68	-5.0	1.3	(-0.9, 3.5)
6	70	-4.1	68	-3.3	0.8	(-1.4, 3.0)
8	69	-3.6	68	-3.7	-0.1	(-2.4, 2.1)
12	69	-3.5	67	-2.9	0.5	(-1.7, 2.8)
18	69	5.2	68	5.4	0.2	(-2.0, 2.4)
23	68	2.0	67	2.8	0.8	(-1.4, 3.1)

略語：CI=信頼区間.
出典：CSR HGT-FIR-061；Table 7-11, Table 10.2.4

表 2.7.6.12-8 時間を一致させ，投与前値で調整した QTcI の最小二乗平均値（ミリ秒）：イカチバント 90 mg とプラセボの比較（薬力学評価可能集団）

時点（時間）	プラセボ		イカチバント 90 mg		差 (ΔΔQTcI)	両側 90% CI
	n	最小二乗平均値	n	最小二乗平均値		
0.25	70	1.3	70	0.9	-0.3	(-2.5, 1.9)
0.5	70	0.9	70	1.1	0.1	(-2.1, 2.3)
0.75	70	1.0	70	1.8	0.8	(-1.4, 3.0)
1	70	0.3	70	0.9	0.5	(-1.7, 2.7)
1.5	70	1.6	69	2.1	0.5	(-1.7, 2.7)
2	70	0.3	69	0.2	-0.1	(-2.3, 2.1)
2.5	70	1.1	69	2.2	1.1	(-1.1, 3.3)
3	69	-3.5	69	-2.3	1.2	(-1.0, 3.4)
4	70	-5.8	69	-7.8	-1.9	(-4.2, 0.3)
5	70	-6.4	68	-5.3	1.0	(-1.2, 3.2)
6	70	-4.1	69	-4.3	-0.1	(-2.3, 2.1)
8	69	-3.6	70	-2.9	0.7	(-1.5, 2.9)
12	69	-3.5	70	-3.0	0.5	(-1.7, 2.7)
18	69	5.2	67	5.7	0.5	(-1.8, 2.7)
23	68	2.0	67	1.1	-0.9	(-3.1, 1.3)

略語：CI=信頼区間
出典：CSR HGT-FIR-061；Table 7-12，Table 10.2.4

副次的解析：混合効果モデルに基づく，プラセボで補正した QTcF 及び QTcB の投与前値からの変化量

モキシフロキサシンの場合，プラセボで補正した QTcF（Fridericia 法による個体別に補正した QT 間隔）及び QTcB（Bazett 法による個体別に補正した QT 間隔）の投与前値からの変化量（最小二乗平均値）の両側 99% CI の下限は，投与後 1 時間から 3 時間までいずれも 5 ミリ秒を上回った。

ΔΔQTcF 及び ΔΔQTcB の最小二乗平均値の最大値及び対応する CI を投与薬剤別に表 2.7.6.12-9 に示す。

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 QTcF の投与前値からの変化量（最小二乗平均値）はいずれも 1.5 ミリ秒以下であった。プラセボで補正した QTcB の投与前値からの変化量（最小二乗平均値）はいずれも 2.1 ミリ秒以下であった。各補正因子及び両用量の両側 90% CI の上限はいずれの時点においても 10 ミリ秒を大きく下回った。

表 2.7.6.12-9 混合効果モデルに基づく ΔΔQTcF 及び ΔΔQTcB（最小二乗平均値）の最大値及び対応する信頼区間（薬力学評価可能集団）

投与	QTc	ΔΔQTc の最小二乗平均値が最大に達した時間	ΔΔQTc（ミリ秒）	両側 90%又は 99% CI（ミリ秒）[a]
イカチバント 30 mg	QTcF	2.5 時間	1.4	(-0.7, 3.6)
		5 時間	1.4	(-0.8, 3.6)
イカチバント 90 mg	QTcF	2.5 時間	1.5	(-0.7, 3.7)
モキシフロキサシン 400 mg	QTcF	5 時間	12.1	(8.7, 15.4)
イカチバント 30 mg	QTcB	23 時間	3.0	(0.3, 5.7)
イカチバント 90 mg	QTcB	0.75 時間	2.1	(-0.5, 4.8)
モキシフロキサシン 400 mg	QTcB	1 時間	12.5	(8.4, 16.7)

略語：CI=信頼区間.
[a] イカチバントについては 90% CI を示す。モキシフロキサシンについては 99% CI を示す。
出典：CSR HGT-FIR-061；Table 7-13, Table 10.2.4 and Table 10.2.5

補助解析：混合効果モデルに基づく，プラセボで補正した QTcM の投与前値からの変化量

モキシフロキサシンの場合，プラセボで補正した QTcM（モデルで補正した QT）の投与前値からの変化量（最小二乗平均値）の両側 99% CI の下限は，投与後 1 時間から 3 時間までいずれも 5 ミリ秒を上回った。

ΔΔQTcM の最小二乗平均が最大に達した時間，最小二乗平均値の最大値，及び対応する CI を表 2.7.6.12-10 に示す。

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 2.1 ミリ秒以下であり，両用量の両側 90% CI の上限はいずれの時点においても 10 ミリ秒を大きく下回った。

表 2.7.6.12-10： モデルで補正した QT に基づく ΔΔQTcM（最小二乗平均値）の最大値及び対応する信頼区間（薬力学評価可能集団）

投与	ΔΔQTcI の最小二乗平均値が最大に達した時間	ΔΔQTcM（ミリ秒）	両側 90%又は 99% CI（ミリ秒）[a]
イカチバント 30 mg	1.5 時間	2.1	(-0.1, 4.3)
イカチバント 90 mg	2.5 時間	1.9	(-0.2, 4.1)
	5 時間	1.9	(-0.3, 4.1)
モキシフロキサシン 400 mg	3 時間	12.6	(9.3, 16.0)

略語：CI=信頼区間
[a] イカチバントについては 90% CI を示す。モキシフロキサシンについては 99% CI を示す。
出典：CSR HGT-FIR-061；Table 7.14, Table 10.2.6.1 and Table 10.2.6.2

カテゴリー解析：

イカチバント投与により QTcI，QTcF，又は QTcB の測定値が 500 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ずれの群でもみられなかった。投与群全体で，QTcI 及び QTcF の測定値が 480 ミリ秒を超えた被験者はプラセボ投与の 1 例のみ，QTcB の測定値が 480 ミリ秒を超えた被験者は 3 例のみ（モキシフロキサシン 1 例，プラセボ 2 例）であった。

QTcI，QTcF，及び QTcB の投与前値からの変化量が 30 ミリ秒超から 60 ミリ秒未満の被験者数はイカチバント群とプラセボ群で同程度であった。QTcI の投与前値からの変化量が 30 ミリ秒超から 60 ミリ秒未満を示した被験者は，イカチバント 30 mg 群の 1 例及びプラセボ群の 3 例であった。QTcF の投与前値からの変化量が 30 ミリ秒超から 60 ミリ秒未満の被験者は，いずれの投与群も 2 例であった。QTcB の投与前値からの変化量が 30 ミリ秒超から 60 ミリ秒未満を示した被験者は，イカチバント 90 mg 群の 4 例及びイカチバント 30 mg 群の 6 例であった。比較のためモキシフロキサシン投与群を示すと，QTcI，QTcF，及び QTcB の投与前値からの変化量が 30 ミリ秒超から 60 ミリ秒未満を示した被験者は，QTcI で 10 例及び QTcB で 23 例であった。

安全性の結果：

有害事象

因果関係を問わないすべての有害事象及び因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.12-11 に示す。

治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）が 1 例以上発現した被験者数は，モキシフロキサシン（19/75 例, 25.3%）及びイカチバント 90 mg（15/72 例, 20.8%）の方がイカチバント 30 mg（11/76 例，14.5%）及びプラセボ（11/79 例，13.9%）よりわずかに多かった。

治験薬と関連のある有害事象が発現した被験者数は，モキシフロキサシン（8 例，10.7%）及びイカチバント 90 mg（7 例，9.7%）の方がイカチバント 30 mg（3 例，3.9%）よりわずかに多かった。プラセボ投与では治験薬と関連のある有害事象の報告はなかった。

治験薬と関連のある有害事象で発現頻度が高かったのは，モキシフロキサシンの 4 例（5.3%）及びイカチバント 90 mg の 1 例（1.4%）に発現した悪心，モキシフロキサシンの 2 例（2.7%）及びイカチバント 90 mg の 2 例（2.8%）に発現した浮動性めまい，並びにイカチバント 30 mg の 1 例（1.3%）及びイカチバント 90 mg の 2 例（2.8%）に発現した頭痛であった。

本試験中に認められた有害事象のほとんどは，治験担当医師により軽度であり，対処のための治療を必要としないと判定され，試験終了前に回復した。

有害事象のために早期に試験を中止した被験者は 3 例であり，内訳は被験者番号 [redacted] の ALT 増加（モキシフロキサシン投与期：中等度，関連があるかもしれない），被験者番号 [redacted] のクラミジア性尿道炎（治験薬投与前に発現し併用薬を使用，軽度，関連なし），及び被験者番号 [redacted] の嘔吐（イカチバント 30 mg，中等度，関連なし）であった。他に妊娠による試験中止が 2 例みられた。

表 2.7.6.12-11　器官別大分類，基本語，投与群及び因果関係別にまとめた，治験薬投与下に発現した有害事象の発現例数（%） - 安全性解析集団

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない				因果関係が否定できない*			
	プラセボ N = 79	モキシフロキサシン N = 75	イカチバント 30 mg N = 76	イカチバント 90 mg N = 72	プラセボ N = 79	モキシフロキサシン N = 75	イカチバント 30 mg N = 76	イカチバント 90 mg N = 72
すべての TEAE	11 (13.9)	19 (25.3)	11 (14.5)	15 (20.8)	0	8 (10.7)	3 (3.9)	7 (9.7)
眼の障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (2.5)	8 (10.7)	2 (2.6)	2 (2.8)	0	6 (8.0)	1 (1.3)	2 (2.8)
腹部不快感	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
下痢	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
悪心	0	5 (6.7)	0	1 (1.4)	0	4 (5.3)	0	1 (1.4)
嘔吐	0	2 (2.7)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
腹痛	2 (2.5)	0	0	0	0	0	0	0
胃不快感	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.8)	3 (4.0)	2 (2.6)	3 (4.2)	0	0	0	1 (1.4)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0
血管穿刺部位出血	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0
疲労	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
注射部位反応	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
カテーテル留置部位静脈炎	0	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0
早期満腹	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位出血	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない				因果関係が否定できない*			
	プラセボ N = 79	モキシフロキサシン N = 75	イカチバント 30 mg N = 76	イカチバント 90 mg N = 72	プラセボ N = 79	モキシフロキサシン N = 75	イカチバント 30 mg N = 76	イカチバント 90 mg N = 72
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0	0	0	0
サンバーン	0	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0	0	0	0
皮膚裂傷	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
心拍数増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
食欲減退	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0	0
四肢痛	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0	0
神経系障害	3 (3.8)	6 (8.0)	4 (5.3)	6 (8.3)	0	2 (2.7)	3 (3.9)	4 (5.6)
頭痛	2 (2.5)	4 (5.3)	2 (2.6)	4 (5.6)	0	0	1 (1.3)	2 (2.8)
浮動性めまい	0	2 (2.7)	0	2 (2.8)	0	2 (2.7)	0	2 (2.8)
異常感覚	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
傾眠	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
機能障害性子宮出血	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	2 (2.7)	0	1 (1.4)	0	0	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
鼻閉	0	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0
季節性鼻炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	4 (5.3)	2 (2.8)	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	3 (3.9)	1 (1.4)	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない				因果関係が否定できない*			
	プラセボ N = 79	モキシフロキサシン N = 75	イカチバント 30 mg N = 76	イカチバント 90 mg N = 72	プラセボ N = 79	モキシフロキサシン N = 75	イカチバント 30 mg N = 76	イカチバント 90 mg N = 72
斑状出血	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
低血圧	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)

MedDRA/ver 8.1

1 例の被験者に複数の有害事象が発現している場合もあるため，それぞれの欄の被験者数を足し合せることはできない。複数の有害事象が発現した被験者については，それぞれの投与ごとに器官別大分類及び基本語当たり 1 回（最大で）集計し，「すべてのイカチバント投与例」では 1 回集計した。投与と投与の間のウォッシュアウト期間に有害事象が発現した場合は直近に受けた投与が原因とした。

*　因果関係が否定できないには，「治験薬と関連があるかもしれない」，「おそらく関連あり」，「明らかに関連あり」，あるいは「関連不明又は記載なし」のいずれかが含まれる。

出典：CSR HGT-FIR-061；CSR Table 10.3.1.1 and Table 10.3.1.2

死亡及びその他の重篤な有害事象

試験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。

注射部位反応

注射部位反応は有害事象とは別に記録した。重度に分類された注射部位反応はなかった。中等度の注射部位反応が認められた被験者は 17 例であった。中等度の注射部位反応の内訳は，イカチバント 90 mg が 14 例，イカチバント 30 mg が 3 例であった。いずれの事象も投与後約 24 時間以内に症状は消失した。

その他の安全性評価項目

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。

結論：

薬物動態の結論：

- 30 mg と 90 mg の間で，イカチバントの C_{max}（平均）に用量依存的であるが，用量比例性をわずかに下回る増加がみられ，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均）に用量比例性をわずかに上回る増加がみられた。イカチバントの $t_{1/2}$（平均）は 90 mg 投与後（2.00 時間）の方が 30 mg 投与後（1.48 時間）より若干長かった。
- 代謝物 M1 及び M2 のいずれについても，C_{max}，$AUC_{(0-t)}$，及び $AUC_{(inf)}$に用量比例性をわずかに下回る増加がみられた。両代謝物の半減期は同程度で，その範囲は M1 が 2.70 から 2.75 時間，M2 が 3.00 から 3.04 時間であった。
- 代謝物と未変化体の曝露量（$AUC_{0-\infty}$）のモル比は，30 mg 及び 90 mg 投与後の代謝物 M1 がそれぞれ 1.76 及び 1.65，代謝物 M2 がそれぞれ 2.05 及び 1.89 であった。いずれの比率についても用量依存性はみられなかった。
- モキシフロキサシンの曝露量は，400 mg 単回経口投与で予想される値と一致した。

薬力学の結論：

- 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% CI 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 10 ミリ秒を大きく下回った。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。
- QTcF 及び QTcB に基づく副次的解析の結果も，QTcI に基づく主要解析の結果と類似していた。
- 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。
- 未変化体（イカチバント）及び代謝物の濃度と，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。

安全性の結論：

- 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。
- 有害事象のために早期に試験を中止した被験者は 3 例であり，内訳は ALT 増加（モキシフロキサシン投与期：中等度，関連があるかもしれない），クラミジア性尿道炎（投与前に発現：軽度，関連なし），及び嘔吐（イカチバント 30 mg 投与期：中等度，関連なし）であった。
- 妊娠により試験を中止した被験者は 2 例であった。
- 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。

2.7.6.13 HGT-FIR-062 試験（参考資料，5.3.5.1-2）

2.7.6.13.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	男性及び閉経前女性の健康な成人被験者を対象とした血清生殖ホルモン値及び精液に対するイカチバントの影響を評価する二重盲検，無作為化，プラセボ対照，単一施設試験
治験責任者及び治験実施施設：	[redacted] [redacted] [redacted], USA
治験期間：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の治験終了日）
治験のフェーズ：	第 I 相

目的：

主要目的：

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，評価する。

副次目的：

イカチバントの安全性及び忍容性，並びに副腎皮質機能をプラセボと比較，評価する。

治験方法：

本治験は，健康な男性及び女性被験者を対象にしたイカチバント反復皮下投与の第 I 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照単一施設試験であった。計 39 例（18 歳から 35 歳，生殖ホルモン値正常）を，イカチバント群又はプラセボ群に 1 :1 の割合で組入れた。男性と女性を治療群間で確実に同数にするため，無作為化は性別により層別化した。

イカチバント群に無作為化された被験者には，週 3 日の各投与日（1，4，7 日目）に 6 時間間隔でイカチバント 30 mg（3 mL）を 1 日 3 回皮下投与した。プラセボ群に無作為化された被験者には，週 3 日の各投与日（1，4，7 日目）に 6 時間間隔で 3 mL の溶液を 1 日 3 回皮下投与した。

女性被験者には，月経周期の 1 日目から 3 日目のあいだに初回投与（治験の 1 日目）した。

8 日目の朝に，GnRH を 100 μg 静脈内ボーラス投与した。

被験者数：

計画時：

20 例（男性 10 例及び女性 10 例）の組入れを計画した。

解析時：

安全性について，39 例を解析した。生殖ホルモン値の解析には 39 例を組入れた（イカチバント群 20 例［女性 8 例及び男性 12 例］及びプラセボ群 19 例［女性 8 例及び男性 11 例］）。GnRH 負荷後の生殖パラメータの解析には 23 例を組入れた（イカチバント群 12 例［女性 6 例及び男性 6 例］及びプラセボ群 11 例［女性 6 例及び男性 5 例］）。

診断及び主要選択基準：

同意取得時に 18 歳以上から 35 歳以下で，病歴及びスクリーニング評価において臨床的に問題のある所見がなく健康とみなされた被験者を適格とした。

男性被験者は，テストステロン，黄体形成ホルモン（LH），卵胞刺激ホルモン（FSH），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），及びインヒビン B が正常値であり，精液検査（コンピュータによる精子運動性分析を含む）の結果が正常である者。

女性被験者は，LH，FSH，DHEA，DHEA-S，SHBG，エストラジオール，プロラクチン，及び黄体期（月経周期のおよそ 21 日目）のプロゲステロンが正常値であり，ホルモン不妊法/ホルモン療法を受けておらず，本試験前の少なくとも 6 ヵ月間の月経周期が 25 から 35 日（±2 日）で規則正しかった者。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

イカチバント製剤：皮下投与用にプレフィルドシリンジに充填された 3 mL の滅菌済等張化緩衝液。酢酸塩緩衝液（pH 5.5 ± 0.3）中に，イカチバント 10 mg/mL（遊離塩基）の濃度で調合されたもの。

用量及び投与方法 : 1 回量 30 mg（3 mL）を 6 時間間隔で 1 日 3 回（1 日の最大用量 90 mg），週 3 日腹部に皮下投与。

ロット番号：No. [redacted]

治療期間：

イカチバント群及びプラセボ群に無作為化された被験者は，週 3 日の各投与日に 6 時間間隔で 1 日 3 回治験薬を皮下投与した。

女性被験者は，月経周期の 1 日目から 3 日目のあいだに初回投与（治験の 1 日目）した。

8 日目の朝に，GnRH を 100 μg 静脈内ボーラス投与した。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

プラセボ：皮下投与用の滅菌済等張化緩衝液。被験薬と同様に調合されたもの（注射用の酢酸塩緩衝液，pH 5.5 ± 0.3）。

評価項目：

薬力学：

主要評価項目

血清中の生殖ホルモン値の基礎値及び 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。

女性: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，LH

男性：総テストステロン，DHEA，DHEA-S，SHBG，FSH，LH，インヒビン β サブユニット

女性では，閉経前黄体期プロゲステロン，及び月経周期についてもプラセボと比較した。

男性では，精液検査（コンピュータによる精子の運動能評価を含む）も実施した。

血清コルチゾール値をイカチバント群とプラセボ群間で比較した。

安全性：

副次評価項目

安全性及び忍容性に関する以下の項目についてプラセボと比較した。

有害事象の種類及び発現率，注射部位の症状及び局所忍容性，併用薬，バイタルサイン，ECG，血液学的検査，臨床生化学検査，及び尿検査。

凝固経路及び線維素溶解経路に対する理論上のブラジキニン調節効果を評価するために，以下の血液凝固因子を効果の可逆性評価も含めて評価した。

治療用量での D ダイマー，PT，及びプロトロンビン断片 1 及び 2（F 1.2）。

血清コルチゾール値の投与前値からの変化を測定し，副腎皮質機能に対する影響をイカチバント群及びプラセボ群間で比較，評価した。

統計解析法：

症例数は，血清生殖ホルモン値の変化及び精液検査おける臨床的評価に基づく評価を記述統計に使用するために必要な被験者数の概数であった。症例数は，特定の統計学的考察には基づいていなかった。

Intent-to-treat（ITT）集団には，無作為化されて治験薬（イカチバント又はプラセボ）の（全用量又は一部用量）の投与を受けた全被験者が含まれた。ITT 集団は，生殖ホルモン及び精液検査の全パラメータ（GnRH 負荷後のホルモン値を除く）の解析に使用され，すべての安全性評価に使用された。

GnRH 集団は，ITT 集団のうち，治験薬投与後の GnRH 負荷後の血清生殖ホルモンの測定値の存在する被験者全員とした。GnRH 集団は，GnRH 負荷後のホルモン値の解析に使用された。

本試験の焦点は，生殖に関するイカチバントの安全性評価であったため，治験薬を投与された被験者は安全性評価に使用された。

治験薬の最終投与後及び夜間絶食後、GnRH に対する反応性を生殖ホルモン濃度により評価した。

全統計解析は，SAS®ソフトウェアのバージョン 9.1 を用いて実施された。連続測定値の場合，デ

ータは観察された数（N），平均，標準偏差（SD），中央値，最小値及び最大値として要約した。カテゴリー別測定値の場合，データは，頻度数及び割合を用いて要約した。	
報告書の日付：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.13.2 試験スケジュール

本試験の試験スケジュールを表 2.7.6.13-1 に示す。

表 2.7.6.13-1　　試験スケジュール

評価	試験日															
	スクリーニング	投与期間 [a]										追跡期間				
（日）	–21 から 0（男性） –70 から 0（女性）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	21 ± 2（女性のみ）	50 から 70 [b] 試験終了	90 [b]	180 [b]	270 [c] 試験終了（必要に応じて）
同意取得 [d]	X															
選択基準の確認	X															
病歴	X															
尿妊娠検査	X	X			X			X				X	X	X	X	X
HIV，B 型及び C 型肝炎の検査	X															
尿中薬物スクリーニング及びエタノール検査	X	X														
月経周期日誌	X											X	X	X	X	X
プロゲステロン	X											X				
無作為割付け		X			X											
治験薬投与		X			X			X								
包括的な身体検査	X	X						X					X	X	X	X
臨床検査	X	X			X			X					X			
バイタルサイン（体温，血圧，心拍数，呼吸数）	X	X						X					X	X	X	X
身長、体重	X	X											X	X	X	X
ECG	X	X						X					X			
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
生殖ホルモン評価	X	X [e]	X [e]	X [e]	X [e]	X [e]	X [e]	X [e, f]	X [e]	X [e]		X	X	X	X	X
精液検査	X	X						X					X	X	X	X
凝固パラメータ [g]		X								X			X			
血清コルチゾール値 [h]		X									X		X			

略語:CRU＝治験ユニット，ECG＝心電図，EOS＝試験終了，F 1.2＝プロトロンビン断片 1 及び 2，GnRH＝性腺刺激ホルモン放出ホルモン，HIV＝ヒト免疫不全ウイルス，PT＝プロトロンビン時間

a. 被験者は，1 日目から 9 日間，集中治療室に入院した。10 日目の朝に集中治療室から退院した。

b. 女性の場合は 50 から 70 ± 4 日目，男性の場合は 60 ± 2 日目，又は試験の早期中止時の来院

c. 50 から 60 日目に予定された追跡調査の来院時までに被験者の生殖ホルモン濃度，月経周期，又は精液パラメータが投与前値に戻っていなかった場合，あるいは，臨床的に正常でなかった場合，パラメータが投与前値，又は臨床的に正常になるまで，あるいは，270 日目の来院時まで（このうちのどれかが起きるまで），追加の追跡調査の来院を必要とした。

d. 同意文書は，スクリーニングを含め，いかなる治験処置を実施する前に取得した。

e. 生殖ホルモン評価のための血清検体は，治験薬の投与前，及び 3 回目の治験薬投与から 12 時間後，24 時間後，48 時間後に採取した。

f. 治験薬の最終投与後及び一晩絶食後，GnRH 負荷試験を実施した。検体は，GnRH 投与の 0 分（投与前），30 分後，45 分後，60 分後，90 分後，120 分後に採取した。

g. 次の血液凝固因子の評価には，全血検体を使用した：D ダイマー，F 1.2，及び PT。

h. コルチゾール値の評価用の全血検体は，朝の空腹時に採取した。

出典：CSR HGT-FIR-062；Table 5-2

2.7.6.13.3 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.13-2 に示す。

計 39 例の健康な成人被験者を組入れ，うち 32 例（82.1%）が本試験を完了した。7 例（被験者番号[redacted]）が，治療期間の終了後，追跡調査の来院を実施しなかったため試験中止とみなした（試験中止の理由は，追跡不能とされた）。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

イカチバント群では，17 例（男性 10 例，女性 7 例）が本試験を完了した。

プラセボ群では，15 例（男性 8 例，女性 7 例）が本試験を完了した。

表 2.7.6.13-2 被験者の内訳の概要 – ITT 集団

内訳	イカチバント（N = 20）	プラセボ（N = 19）	全被験者（N = 39）
試験完了	17 (85.0%)	15 (79.0%)	32 (82.1%)
試験中止	3 (15.0%)	4 (21.1%)	7 (18.0%)

出典：CSR HGT-FIR-062；Table 14.1.1and Listing 16.2.1.1

2.7.6.13.4 人口統計学的特性

本試験には，39 例の成人被験者を組入れた。うち，女性が 16 例（41.0%），男性が 23 例（59.0%）であった。人種は，白人が 25 例（64.1%），黒人/アフリカ系アメリカ人が 11 例（28.2%），アメリカインディアン/アラスカ先住民が 2 例（5.1%），アジア人が 1 例（2.6%）であった。民族は，ヒスパニックではない被験者が 13 例（33.3%），ヒスパニックが 26 例（66.7%）であった。被験者の年齢は，19 歳から 35 歳（平均年齢 28.3 歳）であった。

治療群別の人口統計学的パラメータの要約を表 2.7.6.13-3 に示す。

表 2.7.6.13-3 ITT 集団の人口統計データの要約 – ITT 集団

特性	カテゴリー	イカチバント（N = 20）	プラセボ（N = 19）	全被験者（N = 39）
年齢（歳）	N	20	19	39
	平均値	28.6	28.0	28.3
	SD	4.43	4.52	4.42
	中央値	28.0	29.0	29.0
	最低値	19	19	19
	最高値	35	34	35

特性	カテゴリー	イカチバント（N = 20）	プラセボ（N = 19）	全被験者（N = 39）
BMI（kg/m²）	N	20	19	39
	平均値	28.8	29.8	29.3
	SD	6.24	8.35	7.26
	中央値	27.4	27.9	27.6
	最低値	20	18	18
	最高値	43	54	54
身長（in）	N	20	19	39
	平均値	66.1	66.3	66.2
	SD	4.66	4.37	4.46
	中央値	66.5	67.0	67.0
	最低値	57	59	57
	最高値	73	73	73
体重（Ibs）	N	20	19	39
	平均値	178.6	186.8	182.6
	SD	44.93	60.31	52.44
	中央値	164.0	172.0	166.0
	最低値	118	97	97
	最高値	309	377	377
性別 N（%）	男性	12 (60.0%)	11 (57.9%)	23 (59.0%)
	女性	8 (40.0%)	8 (42.1%)	16 (41.0%)
民族 N（%）	ヒスパニック/ラテンアメリカ人	15 (75.0%)	11 (57.9%)	26 (66.7%)
	ヒスパニック/ラテンアメリカ人以外	5 (25.0%)	8 (42.1%)	13 (33.3%)
人種 N（%）	アジア人	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
	アメリカインディアン/アラスカ先住民	1 (5.0%)	1 (5.3%)	2 (5.1%)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	5 (25.0%)	6 (31.6%)	11 (28.2%)
	白人	13 (65.0%)	12 (63.2%)	25 (64.1%)

略語：in＝インチ，Ibs＝ポンド，SD＝標準偏差
出典：CSR HGT-FIR-062；Table 14.1.2.1，Table 14.1.3.1

2.7.6.13.5 試験結果

非臨床試験において，イカチバント投与により，循環血中の生殖ホルモン値の低下及び生殖器官への影響があることが示されていた。動物におけるこうした所見は，視床下部–下垂体–性腺系制御へのブラジキニンの関与と一致していた。したがって，ヒトにおいて，イカチバントがこのホルモン経路の機能を抑制することが理論上はあり得ると考えられた。この可能性を検討するために、健康成人における生殖ホルモン値に対するイカチバントの影響を確認する第 I 相臨床試験を実施した。本試験で確認したすべてのホルモンパラメータに関して，臨床的に意味があると考えられるのは生殖ホルモン濃度の顕著な低下のみであるが，イカチバント投与後の生殖ホルモン

濃度の上昇は，生理学的又は臨床的影響によるものであると考えられた。全体的に，イカチバント群及びプラセボ群の女性及び男性被験者において，生殖ホルモン値の基礎値及び GnRH 負荷後の値に対する負の影響は見られなかった。本試験の症例数は少なく，統計的有意性を示す検出力はないものの，GnRH 負荷後の生殖ホルモン値に対するイカチバントの抑制作用は，男女ともにほとんど観察されなかった。

薬力学の結果：

ほぼ同数の健康な女性及び男性被験者は，盲検下でのイカチバント群又はプラセボ群に無作為に割付けられ、生殖ホルモン値，月経周期，黄体期プロゲステロン値，及び精液パラメータなどの様々な評価を実施した。生殖パラメータの解析において，250 を超える測定点でイカチバント群とプラセボ群間の統計学的比較を実施し、探索目的のために p 値を算出した。全体的に，生殖パラメータにおいて，イカチバント群とプラセボ群間で，投与前値からの統計学的に有意な変化（p 値 ≤0.05）はほとんど観察されなかった。統計学的有意差が検出されたデータについて検討した結果，その変化は生理学的又は臨床的影響によるものではないと考えられること，及び比較の多重性を考慮に入れると，数少ない統計学的有意差を示す結果は，偶然生じた可能性があると考えられた。

特に，女性被験者において，エストラジオール，プロラクチン及び DHEA-S 濃度にイカチバント投与後の特定の測定点で統計学的有意差が認められた。エストラジオール及びプロラクチンへの影響は GnRH 負荷後のみで観察されていたため，それは正の方向の影響であり，この様な場合におけるホルモン値の上昇は，生殖作用に関して好ましくない可能性は低い。女性被験者において，DHEA-S 濃度の低下がいくつかの測定点で観察されたが，この低下は軽微であり，生理学的意味は不明であった。

男性被験者では，いくつかの測定点でイカチバント群とプラセボ群の両群でわずかな統計学的に有意な低下が見られたが，反復投与後の FSH 又は LH 値の基礎値に対する重大な影響は見られなかった。男性被験者における GnRH 負荷後の結果は，プラセボ群と比較してイカチバント群で性腺刺激ホルモン放出が増強する可能性と一致しているようであった。つまり，GnRH 負荷後に FSH 値及び LH 値が上昇する傾向があった。こうした性腺刺激ホルモンへの影響は比較的軽微であり，かつ正の方向への影響であった。したがって，性腺刺激ホルモンの正の作用が引き起こされることが予期された。最後に，統計学的解析では，イカチバント群の男性被験者において，別々の測定点で，GnRH 負荷後の総テストステロン値の顕著な上昇が見られたが，テストステロン値への全体的な影響は正の方向の影響であり，生殖機能への有害な影響が引き起こされたためとは考えられなかった。

要約すると，健康成人において，多重比較のうちわずかな測定点で，イカチバントは，プラセボと比較して生殖ホルモン値に対して統計的に有意な影響と関連しているようであった。しかし、いずれの影響も臨床的に意味があるとはみなされず，遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作治療

のためにイカチバントを断続的に使用するという状況においては，懸念とはならないと考えられた。

安全性の結果：

有害事象

本試験期間中に，39 例中 28 例（71.8%）で 84 件の有害事象が報告された。これらの有害事象の大部分は重症度が軽度（80 件）であり，4 件の有害事象のみが中等度であり，重度の有害事象はなかった。

イカチバント群全体では，20 例中 14 例（70.0%）で 52 件の有害事象が報告された。このうち 2 件を除くすべてが軽度であった。13 件の有害事象（すべて，注射部位の症状）は，治験担当医師により治験薬と明らかに関連ありと判定され，17 件は，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。残る 22 件は，治験薬との関連なしとされた。

プラセボ群全体では，19 例中 14 例（73.7%）で 32 件の有害事象が報告された。うち，2 件を除くすべてが軽度であった。7 件の有害事象は，治験担当医師により治験薬と明らかに関連ありと判定され，13 件は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，12 件は治験薬との関連なしとされた。

イカチバント群において最も頻繁に報告された有害事象は，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，紫斑（6 例）及び硬結（5 例）を含むことが最も多かったが，20 例中 12 例（60.0%）で，少なくとも 1 回以上発現しており，その大部分が治験薬と関連ありと判定された。悪心は，3 例（15.0%）で 1 回発現しており，治験薬と関連があるかもしれないと判定された。頭痛は，2 例（15.0%）で 1 回以上発現しており，2 回発現した場合は治験薬との関連があるかもしれないと判定され，3 回目は関連なしと判定された。浮動性めまいは，2 例（15.0%）で 1 回以上発現しており，2 回目は治験薬と関連があるかもしれないと判定され，3 回目は関連なしと判定された。その他の有害事象はすべて，1 例のみに発現した。

プラセボ群では，注射部位に関連する有害事象は，19 例中 9 例（47.4%）で 15 件報告され，紫斑（6 例），硬結（6 例），出血，疼痛，及び温感（各 1 例）が含まれた。2 件を除きすべての注射部位における有害事象は，治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。頭痛は，4 例（21.1%）で 1 回発現した。浮動性めまいは，2 例（10.5%）で 1 回発現した。その他のすべての有害事象は，1 例のみに発現した。

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験期間中に，死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。また，有害事象のため試験を中止した被験者はいなかった。

その他の安全性評価項目

全体的に，プラセボ群と比較してイカチバント群において，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）に臨床的に意味のある傾向はみられず，凝固パラメータ（D ダイマー，PT，F 1.2）にも臨床的に有意な変化は観察されなかった。身体検査所見，収縮期及び拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温には，治験薬に関連する臨床的に有意な変化は見られなかった。ECG 所見には，臨床的に有意な変化は見られず，いずれの被験者においても，補正 QT 間隔（QTc）延長は観察されなかった。

結論：

薬力学の結論：

本試験では，健康な成人被験者を対象に，イカチバント反復投与における生殖ホルモン値の基礎値及び GnRH 負荷後の値，月経周期，及び黄体期プロゲステロン値（閉経前女性において），並びに精液検査（男性において）に対する影響をプラセボと比較し評価した。

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，DHEAS，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 負荷後の値において，イカチバント投与により臨床的に有意な変化は認められなかった。

更に，女性において，黄体期プロゲステロン値（排卵状態及び黄体機能の指標）及び月経周期に対するイカチバントの有意な影響は認められなかった。また，男性において，精液パラメータに対するイカチバントの有意な影響は認められなかった。男性及び女性被験者において，血清コルチゾール値により評価した副腎皮質機能に対するイカチバント投与の影響も認められなかった。

しかし，本試験の症例数が比較的少なかったことから，統計学的有意差を示さなかった結果の傾向は，データからの識別が難しい臨床的に何らかの関連性がある可能性があることに留意すべきである。本試験では，HAE の実診療において継続される可能性が極めて低いレジメンであるイカチバントの最大用量レジメンが使用されたことにも留意すべきである。おそらく，さらに断続的な投薬では，今回観察された影響よりも小さな影響になると考えられる。

安全性の結論：

全体的に，イカチバントの皮下投与（1 回量 30 mg を 6 時間間隔で 1 日 3 回，週 3 日投与）を受けた 20 例中 14 例（70.0%）で 52 件の有害事象が報告された。そのうち，2 件を除くすべての有害事象が軽度であった。13 件（注射部位反応）は，治験担当医師によりイカチバント投与と明らかに関連ありと判定され, 17 件が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。残る 22 件は，治験薬との関連なしと判定された。

最も頻繁に報告された有害事象は，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，紫斑及び硬結が最も多く，イカチバント群の 20 例中 12 例（60.0%）で 1 回以上報告され，19 例中 9 例（47.4%）で報告されたプラセボ群よりも報告件数が多かった。注射部位反応を除いたその他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間で同様であった。有害事象により本試験を中止した被験者はいなかった。本試験の全行程を通して，重篤な有害事象は報告されず，死亡例もなかった。

血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，及び凝固評価を含む安全性に関する臨床検査値において，イカチバント投与に関連する影響は認められなかった。バイタルサイン，身体検査，及び ECG 所見において，臨床的に有意な変化は認められなかった。

全体的な結論：

イカチバントの 1 日 3 回投与は，女性及び男性の成人被験者における循環血中の生殖ホルモンの基礎値及び GnRH 負荷後の値，又はその他の生殖パラメータに臨床的に問題のある影響を及ぼさなかった。イカチバントの 1 日 3 回投与は，健康成人において忍容性が良好であり，イカチバントの安全性プロファイルは，その他の臨床試験で観察されたプロファイルと同様であった。

2.7.6.14 JE049-2102 試験（評価資料，5.3.5.1-3）

JE049-2102D；最終治験総括報告書

2.7.6.14.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	遺伝性血管性浮腫の治療に対するイカチバント皮下投与とトラネキサム酸経口投与を比較する無作為化，二重盲検，比較対照，並行群間，多施設共同試験
治験責任者及び治験実施施設：	多施設共同試験（CSR 付録 17.1.4 参照）
治験期間：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の無作為割付け日）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）まで
治験のフェーズ：	第 III 相

目的：

主要目的：

- 遺伝性血管性浮腫（HAE）の被験者を対象に，中等度から極めて重度の皮膚及び/又は腹部の血管性浮腫の急性発作の症状緩和までの時間について，ブラジキニン B2 受容体拮抗薬イカチバントの有効性をトラネキサム酸経口剤と比較して評価する。

副次目的：

皮膚及び/又は腹部に血管性浮腫の発作を発現した HAE 被験者を対象に，イカチバント皮下投与とトラネキサム酸経口投与の比較により以下を評価する。

- 4 時間後の奏効率
- ほぼ完全な症状消失までの時間
- 包括的アウトカム
- 個々の症状の重症度
- 安全性及び忍容性

喉頭浮腫を発現した被験者におけるイカチバント皮下投与による非盲検下での有効性及び安全性についても評価する。なお，喉頭浮腫の定義には，喉頭又は咽頭に発現したあらゆる血管性浮腫を含める。

また，イカチバントの反復皮下投与の有効性及び安全性を非盲検継続投与期で評価する。

更に，イカチバントの相対的な薬剤経済学的影響及びイカチバントによる治療中の浮腫発作の発現に伴う経済的負担について評価するため，二重盲検期における初回発作に対するデータをトラ

ネキサム酸と比較し，非盲検下での投与 6 カ月後のデータを過去のデータと比較する。

治験方法：

治験デザイン：

二重盲検期及び非盲検継続投与期からなる多施設共同第 III 相臨床試験。

二重盲検期

皮膚及び/又は腹部の血管性浮腫を有する被験者を対象とした無作為化，二重盲検，実薬対照，並行群間，二重盲検期。

初回発作として喉頭の血管性浮腫を発現した被験者には非盲検下でイカチバントを皮下投与した。

非盲検継続投与期

二重盲検期に治験薬を投与した後 2 回目以降の発作を発現した被験者を対象。

最後に無作為化された被験者が二重盲検期を完了した後に非盲検継続投与期の定義が改訂された。この改訂により，スクリーニング時に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，非盲検継続投与期に直接参加することができるようになった。

試験方法：

登録前のスクリーニング来院時に選択基準及び除外基準を評価した。無作為割付け前及び投与前の評価を Visit 1（治験開始 1 日目）に実施した。腹部及び/又は皮膚症状のある被験者は二重盲検期に無作為化し，血管性浮腫の発作が少なくとも“中等度”となってから 6 時間以内に治験薬を投与した。初回発作として喉頭浮腫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。本試験期間中，有害事象及び併用薬/救済治療薬について記録した。

二重盲検期

二重盲検期には，中等度から極めて重度の腹部及び/又は皮膚の発作を発現した被験者に対して，盲検下でイカチバントの単回皮下投与及びプラセボの経口投与，又はトラネキサム酸の経口投与及びプラセボの単回皮下投与のいずれかを行った。

初回発作時には，治療のために被験者を 12 時間以上入院させ，Visit 2 の間（投与 1 日目，初回投与後 0.5 時間から 15 時間）モニタリングを行った。追跡調査は，Visit 3（投与 2 日目）及び Visit 4（投与 14 ± 2 日目）に実施した。採血は，投与前，入院中，Visit 3（投与 2 日目），Visit 4（投与 14 ± 2 日目），及び Visit 5（投与 5 ± 1 週時）に実施した。尿検査は，投与前，Visit 3（投与 2 日目），Visit 4（投与 14 ± 2 日目）に実施し，心電図検査は，投与前，皮下投与の 30 分後，及び Visit 3（投与 2 日目）に実施した。妊娠の可能性のある女性は，投与前の Visit 1，及び Visit 4 に尿妊娠検査を実施した。

薬剤経済学的解析のためのデータを投与 1 日目及び Visit 4（投与 14 ± 2 日）に収集した。Visit 4 に初回発作の評価を行った後，各被験者は二重盲検期を終了し，非盲検継続投与期に移行した。

非盲検継続投与期

投与前の評価を実施し，Visit A1（投与 1 日目）にイカチバントを投与した。可能であれば治療のために被験者を 4 時間から 5 時間入院させ，Visit A2（投与 1 日目）にモニタリングを行った。

追跡調査は，Visit A3（投与 2 日目）及び Visit A4（投与 14 ± 2 日目）に実施した。採血は，投与前，入院中及び Visit A4 に実施した。尿検査は，投与前及び Visit A4 に実施した。また，その後の 6 カ月来院時（投与 24 週時）にも採血した。妊娠の可能性のある女性は，Visit A1 及び Visit A4 に尿妊娠検査を実施した。

最後に無作為化された被験者が二重盲検期を完了した後に非盲検継続投与期の内容を簡略化した。主な違いは，Visit A3 の削除，及び採血（抗体産生確認及び補体活性測定）を投与後最初の 4 回のみに実施することであった。

薬剤経済学的解析用のデータ及び被験者の満足度に関する質問票を投与 24 週時（最初の投与から 24 週時のみ）に回収した。

本試験が終了するまで, 3 カ月ごとの電話連絡及び 6 カ月ごとの来院により被験者の追跡を行った。これらの連絡日は，本試験の二重盲検期に参加した被験者については無作為割付け日，二重盲検期に初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者については非盲検下でのイカチバント初回投与日，及び非盲検継続投与期（改訂後）に直接参加した被験者については非盲検下でのイカチバント初回投与日から設定した。

被験者数：

計画時：

皮膚及び/又は腹部の浮腫発作を発現した被験者 74 例（二重盲検期 : イカチバント群及びトラネキサム酸群各 37 例）を無作為割付けし，評価可能被験者数を 66 例（イカチバント群及びトラネキサム酸群各 33 例）とする計画であった。

解析時：

本試験では計 247 例に対してスクリーニングを行った。このうち，85 例の被験者が本試験に参加した（77 例は二重盲検期に参加し，8 例は非盲検継続投与期［改訂後］に直接参加した）。

二重盲検期

計 77 例の被験者が二重盲検期に参加した。このうち 74 例を無作為割付けした（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を発現した 3 例には非盲検下でイカチバントを投与した。

非盲検継続投与期

本試験の非盲検継続投与期では計 54 例の被験者にイカチバントを投与した。このうち，二重盲検期で無作為化された後に非盲検期に移行した 44 例（イカチバント群 23 例，トラネキサム酸群 21 例），初回発作として喉頭浮腫を発現した後に非盲検期に移行した 2 例，及び二重盲検期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，非盲検継続投与期（改訂後）に直接参加した 8 例であった。

診断及び主要選択/除外基準：

選択基準：

- I 型又は II 型の HAE の確定診断（機能的及び免疫原性の C1 エステラーゼインヒビター［C1-INH］欠損症による）を受けている 18 歳以上の被験者。
- 治験への参加について文書により同意した被験者。
- 組入れ時に皮膚及び/又は腹部に中等度から極めて重度の浮腫発作を発現した，並びに喉頭浮腫の発作を発現した被験者。
- 治験薬投与前の評価を完了し，かつ今回の発作が中等度になってから 6 時間以内に投与を開始することができた被験者。
- 腹部及び/又は皮膚の発作を発現した被験者では，無作為割付け時の主要な症状（腹痛，皮膚の疼痛，又は皮膚の腫脹）に対するビジュアルアナログスケール（VAS）の値が 30 mm 以上の被験者。

除外基準：

- HAE 以外の血管性浮腫，たとえば後天性血管性浮腫と診断された被験者。
- 過去 1 カ月以内に他の治験薬を用いた他の治験に参加した被験者。
- 今回の血管性浮腫発作の発現以降に何らかの鎮痛剤による治療を受けた被験者。
- 今回の血管性浮腫発作の発現前 3 日以内に C1-INH 製剤を含む補充療法を受けた被験者。
- アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与を受けた被験者。
- 病歴上又はスクリーニング時の検査で，冠動脈疾患，特に不安定狭心症又は重度の冠動脈心疾患及びうっ血性心不全（NYHA 分類 3 又は 4）を有することが確認された被験者。
- トラネキサム酸に対して何らかの禁忌がある被験者。
- 血清中クレアチニン濃度が 250 μmol/L 以上の被験者。
- 本試験への参加が不適切と治験担当医師が考える重篤な合併症を認める被験者。
- 妊娠中及び/又は授乳中の被験者。
- 本試験の内容，目的，及び起こりうる結果を理解できない被験者，もしくは治験実施計画書を遵守できない被験者，たとえば非協力的な態度，追跡調査のための来院が出来ない，又は何らかの理由により本試験を完了する見込みが低いと考えられる被験者。

非盲検継続投与期/非盲検継続投与期（改訂後）に参加した被験者の選択/除外基準は，VAS スコアが 30 mm 以上であることを非盲検治療の必要条件としないことを除いて二重盲検期と同じであった。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

イカチバント

剤形：注射溶液，3 mL，10 mg/mL

1 回用量：30 mg（3 mL）

ロット番号：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

プラセボ

剤形：トラネキサム酸製剤と外観が同じになるように調整された硬カプセル剤

1 回用量：2 カプセル投与頻度：2 日間に 6 から 8 時間間隔で 2 カプセルを 3 回経口投与

ロット番号：[redacted], [redacted]

用量及び投与方法，治療期間：

二重盲検期

本試験の二重盲検期では，イカチバント 30 mg（3 mL）を腹部に単回皮下投与するとともにプラセボを経口投与する群，又はプラセボ 3 mL を腹部に単回皮下投与するとともにトラネキサム酸を経口投与する群のいずれかに被験者を無作為に割付けた。トラネキサム酸は，1 回 2 カプセルを 1 日 3 回 2 日間投与した。

初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者にはイカチバント 30 mg（3 mL）を腹部に単回皮下投与した。

非盲検継続投与期

非盲検継続投与期では，二重盲検期の治験薬にかかわらず，イカチバント投与の対象となる発作を発現した被験者にイカチバント 30 mg（3 mL）を腹部に単回皮下投与した。

最初のイカチバント投与から 48 時間以内に症状が悪化した場合はイカチバントの追加投与が可能であった。発作 1 回につき 6 時間以上の間隔で最大 2 回まで追加投与することができた。最初の投与後 48 時間以上経過後に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 30 mg を 4 週間で 8 回以上，又は 1 日 90 mg 以上の投与を行わないこととした。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

トラネキサム酸

剤形：カプセル型フィルムコート錠

1 回用量：1000 mg（2 カプセル）

ロット番号：[redacted], [redacted]

プラセボ

剤形：イカチバントと外観が同じになるように調整された注射液

1 回用量：3 mL

ロット番号：[redacted], [redacted]

用量及び投与方法，治療期間：

本試験の二重盲検期における対照製剤は，トラネキサム酸の 500 mg 経口剤/1 カプセル（6 から 8 時間の間隔で 1 回 2 カプセル，1 日 3 回，2 日間）に加え，プラセボの腹部への単回皮下投与であった。

本試験の非盲検継続投与期には，被験者に対してプラセボ又はトラネキサム酸のいずれも投与しなかった。

評価項目：

有効性：

有効性の主要評価項目

- 有効性の主要評価項目は，二重盲検期に発現した初回発作における被験者の評価による VAS スコアに基づく主要症状の症状緩和までの時間であった。主要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。「皮膚の腫脹」及び「皮膚の疼痛」の重症度が同じ場合は，「皮膚の疼痛」の VAS スコアを用いた。

有効性の副次評価項目

- 投与 4 時間後の奏効率
- 主要症状以外の個々の症状の VAS スコアに基づく症状緩和までの時間
- VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失までの時間
- 治験担当医師及び被験者の評価による症状スコア
- 治験担当医師による包括的評価
- 治験担当医師の評価による臨床症状の包括的評価/改善度［二重盲検期］
- 被験者の評価による症状の軽快（最初の症状改善）
- 治験担当医師の評価による視覚的症状の軽快（最初の症状改善）［二重盲検期］
- 治験担当医師の評価による被験者の全体的な症状改善［二重盲検期］
- 被験者の満足度に関する質問票［非盲検継続投与期］

安全性：

- 有害事象の発現件数及び割合
- バイタルサイン
- 心電図［二重盲検期］
- 注射部位の局所忍容性
- 標準的な血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査
- 抗原性
- アルギニン欠損型補体成分 C3a（C3a-desArg）

薬剤経済学：

- 外来治療
- HAE 治療のための入院
- 仕事又は学校の欠席

- 個人的援助
- HAE 発作治療のための薬剤

統計解析法：

すべての有効性解析を，治療を意図した割付けに基づいた解析集団（ITT 集団）及び治験実施計画書に適合した解析集団（PP 集団）で実施した。ITT 集団を主要解析集団とした。副次的な統計学的検定はすべて探索的とみなした。

本試験の二重盲検期では，喉頭浮腫以外（皮膚及び/又は腹部）の初回発作に対して盲検下でイカチバント及びトラネキサム酸を投与し，イカチバントの有効性をトラネキサム酸と比較した。したがって，有効性の主要解析は，二重盲検期に喉頭浮腫以外の初回発作を発現して治験薬を投与した集団（喉頭浮腫以外の ITT 集団）を対象に実施した。

有効性の主要評価項目は，VAS スコアに基づく主要症状の症状緩和までの時間とした。症状緩和までの時間は，治験薬投与から主要症状の症状緩和が得られるまでの時間とし，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。

VAS スコアに基づく有効性の副次評価項目（主要症状以外の個々の症状の症状緩和までの時間，ほぼ完全な症状消失までの時間）の解析は，主要評価項目の解析と同じ手法を用いて解析した。

その他の被験者及び治験担当医師の評価による副次評価項目に関しても，イカチバントとトラネキサム酸の有効性を比較した。

有効性の副次解析には，発作の種類（皮膚，腹部，又は喉頭），性別，及び体重の情報も含めた。

観察期間内に症状緩和（主要及び/又は副次）が得られなかった被験者における有効性の評価は，最終観察時で打ち切りとした。

本試験で打ち切りの対象となった評価項目は，症状緩和までの時間，ほぼ完全な症状消失までの時間，主要症状以外の個々の症状の症状緩和までの時間，被験者の評価による症状の軽快（最初の症状改善）までの時間，治験担当医師の評価による視覚的症状の軽改（最初の症状改善）までの時間，及び治験担当医師の評価による被験者の全体的な症状改善までの時間であった。

二重盲検期における喉頭発作に対する有効性は記述的に記載した。

二重盲検期における安全性及び忍容性は記述的に記載した。

非盲検継続投与期の有効性及び安全性は記述的に記載した。

本治験実施計画書では，十分な数の被験者を解析に使用できるように，本試験に参加したすべての治験実施施設のデータを併合する計画であった。人口統計学的特性及びベースライン特性，有効性及び安全性についてデータを要約した。

症状緩和までの時間における差は，以下の仮説により検定した。

$H0：\lambda_{イカチバント} / \lambda_{トラネキサム酸} = 1$　versus　$H1：\lambda_{イカチバント} / \lambda_{トラネキサム酸} \neq 1$

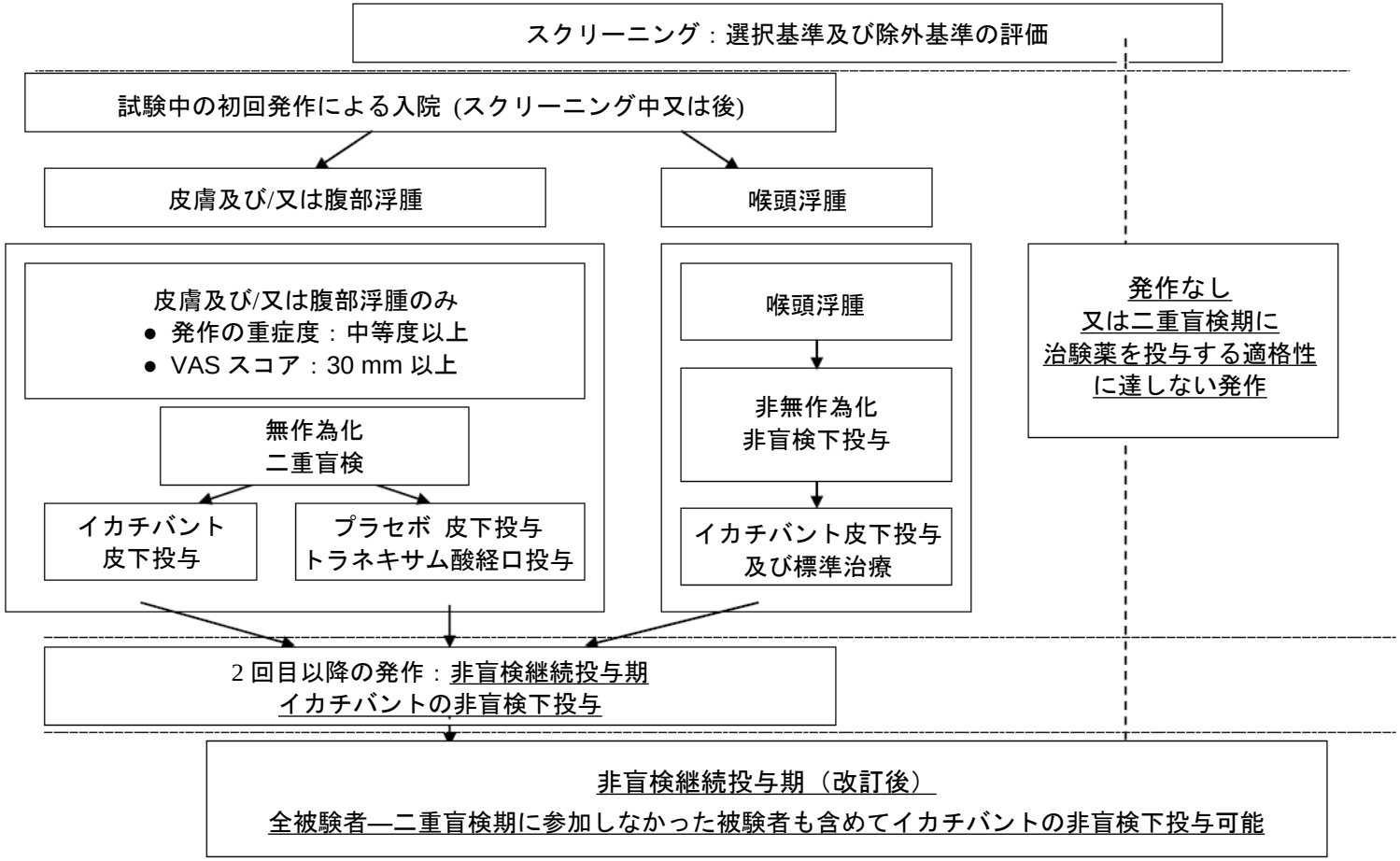
ここで，$\lambda_{イカチバント}$はイカチバント群のハザード比，$\lambda_{トラネキサム酸}$はトラネキサム酸群のハザード比

を示す。 検定は，両側有意水準を 5%として log rank 検定の Wilcoxon 法を用いて実施した。 救済治療薬の投与及び最初の症状が中等度になってから投与開始までの時間を考慮した症状緩和までの時間の裏付け解析も実施した。比例ハザードモデルを用いて，ハザード比（イカチバント：トラネキサム酸）に加え，それに伴う 95%信頼区間及び p 値も推定した。 データ及び安全性モニタリング委員会は，二重盲検期の約 3 カ月ごと（盲検性を維持），及び非盲検継続投与期の 6 カ月ごとに安全性及び有効性の集積データの評価を実施した。二重盲検期に中間解析は実施しなかった。非盲検継続投与期には，有効性及び安全性の中間解析を 2 回実施した。イカチバントの薬剤経済学的影響に関するデータは解析せず，一覧表で示した。	
報告書の日付：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終治験総括報告書　第[redacted]版）

2.7.6.14.2 試験スケジュール

二重盲検期，非盲検継続投与期及び非盲検継続投与期（改訂後）の全体的な試験デザイン及び試験スケジュールを図 2.7.6.14-1，表 2.7.6.14-1，表 2.7.6.14-2 及び表 2.7.6.14-3 に示す。

図 2.7.6.14-1　　全体の試験デザイン図



略語：VAS=ビジュアルアナログスケール
出典：CSR JE049-2102D；Figure 4

表 2.7.6.14-1　　試験スケジュール – 二重盲検期

来院　（日）	スクリーニング	1	2（入院）													3	4[3]	5	X[4]	Y[4]	最終
治験薬投与後の経過時間		**0**	**0.5**	**1**	**1.5**	**2**	**2.5**	**3**	**3.5**	**4**	**5**	**6**	**8**	**10**	**12[1]**	**24[2]**					**TC**
日		**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**2**	**14±2**				
週		**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**2**	**5±1**	**12 TC**	**24**	
手順																					
同意取得	X																				
入院		被験者入院中																			
選択/除外基準	X	X																			
人口統計学的特性	X	X																			
妊娠検査		X															X				
採血[5]	X	X	X				X				X					X	X	X		X	
病歴	X	X																			
血管性浮腫の既往歴	X	X																			
薬剤経済学的影響に関するデータ		X															X			X[6]	
身体検査	X	X														X	X			X	
バイタルサイン	X	X	X												X	X	X			X	
心電図		X	X													X					
尿検査		X														X	X				
無作為割付け[7]		X																			
治験薬投与（皮下）		X																			
治験薬投与（経口）[8]		X										X			X	X[9]					
症状の軽快/視覚的症状の軽快（最初の症状改善）：被験者，治験担当医師		継続																			
被験者日誌 Part 1 及び Part 2 の配布		X																			
被験者日誌の回収と確認																X	X				
VAS スコア：被験者		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[10]					
症状スコア：被験者		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[10]					
症状スコア：治験担当医師		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
包括的評価：治験担当医師		X								X					X	X	X				

来院　（日）	スクリーニング	1	2（入院）													3	4[3]	5	X[4]	Y[4]	最終
治験薬投与後の経過時間		**0**	**0.5**	**1**	**1.5**	**2**	**2.5**	**3**	**3.5**	**4**	**5**	**6**	**8**	**10**	**12[1]**	**24[2]**					**TC**
日		**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**2**	**14±2**				
週		**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**2**	**5±1**	**12 TC**	**24**	
手順																					
臨床症状の包括的評価：治験担当医師		X																			
臨床症状の包括的改善度：治験担当医師										X						X	X				
注射部位反応			X	X		X				X			X		X	X	X				
満足度に関する質問票：被験者																				X	
治験薬投与を必要としない発作の発現																		継続			
薬歴/併用薬	X	X	継続																		
救済治療薬			継続																		
有害事象			継続																		
発作の最終評価																	X				
治験の終了																					X[11]

略語：TC=電話連絡，VAS=ビジュアルアナログスケール

1　投与 12 時間後までに症状緩和が認められない場合，入院を 15 時間後まで延長し，14 時間後に評価を実施した。

2　Visit 3 は投与 24 から 48 時間後に実施した。

3　投与 14 日目までに新たな発作が発現した場合は，症例報告書の最終評価のページのみに記載し，表 2 に従い新たな発作を評価した。

4　治験担当医師は無作為割付け日から治験終了まで 3 カ月ごとに電話連絡を行い，被験者は治験終了まで 6 カ月ごとに治験実施施設に来院した。

5　詳細は CSR JE049-2102D（採血スケジュール）表 7 参照。血漿評価用の採血の許容差は±15 分。

6　薬剤経済学的影響に関するデータは，第 24 週の来院時にのみに収集した。

7　無作為割付けは皮膚及び/又は腹部に浮腫を発現した被験者のみを対象とし，喉頭浮腫の被験者は無作為割付けしなかった。

8　無作為割付けした被験者のみが対象。

9　6 から 8 時間の間隔で 2 カプセルを 3 回投与した。

10　被験者の評価による VAS スコア及び症状スコアは，症状が緩和するまで又は投与 5 日目までのいずれか早い時点まで被験者が 1 日 3 回評価した。

11　非盲検継続投与期/治験終了の最終評価（来院又は電話連絡）。

出典：CSR JE049-2102D；Table 1

表 2.7.6.14-2　　試験スケジュール – 非盲検継続投与期

来院	**A1**	**A2**													**A3**	**A4[1]**
治験薬投与後の経過時間		**0.5**	**1**	**1.5**	**2**	**2.5**	**3**	**3.5**	**4**	**5**	**6**	**8**	**10**	**12**	**24**	
日	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**2**	**14 ± 2**
週	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**2**
手順																
入院	4 から 5 時間を推奨															
身体検査	X															X
バイタルサイン	X															X
採血 [2]	X	X[3]				X[3]				X[3]						X
妊娠検査	X															X
尿検査	X															X
VAS スコア：被験者	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[4]	
症状スコア（全症状）：被験者	X				X				X		X		X		X[4]	
注射部位反応		X							X						X	X
包括的評価：治験担当医師	X								X						X	X
イカチバントの皮下投与 [5]	X															
被験者日誌 Part 1 及び Part 2 の配布	X															
被験者日誌の回収															X	X
薬歴/併用薬	継続															
救済治療薬	継続															
有害事象	継続															
発作の最終評価																X

略語：VAS=ビジュアルアナログスケール

1　Visit A4 は，この来院以前に新たな発作が発現しなかった場合のみ実施した。投与 14 日目までに新たな発作が発現した場合は，症例報告書の最終評価のページに記載し，新たな治療サイクルを開始し，Visit A1 と同様の評価を実施した。

2　詳細は CSR JE049-2102D（採血スケジュール）表 7 参照。

3　被験者が入院している場合に限り，血漿評価用採血の許容差を±15 分とした。採血は，4 回の発作に対する投与時に実施した。

4　被験者の評価による VAS スコア及び症状スコアは，症状が緩和するまで又は投与 5 日目までのいずれか早い時点まで被験者が 1 日 3 回評価した。

5　発作 1 回につき最大 3 回までイカチバントを反復投与することができた。

出典：CSR JE049-2102D；Table 2

表 2.7.6.14-3　　試験スケジュール – 非盲検継続投与期（改訂後）

来院	A1	A2									A4[1]	XX[7]	XY[7]
投与後の経過時間		0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5		初回投与の 12 週後に TC	初回投与の 24 週後に追跡調査
日	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	14 ± 2		
週	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2		
手順													
入院	症状が十分改善し退院許可がでるまで												
身体検査	X										X		X
バイタルサイン	X										X		X
採血[2]	X	X[3]				X[3]				X[3,4]	X		X
妊娠検査	X										X		
尿検査	X										X		
VAS スコア[5]：被験者	X		X	X	X	X	X	X	X	X			
症状スコア（全症状）：被験者	X				X				X				
注射部位反応		X							X		X		
包括的評価：治験担当医師	X								X		X		
イカチバントの皮下投与[6]	X												
被験者日誌 Part 1 及び Part 2 の配布	X												
被験者日誌の回収											X		
薬歴/併用薬	継続											X	X
救済治療薬	継続											X	X
有害事象	継続											X	X
発作の最終評価											X		
満足度に関する質問票：被験者													X

略語：TC=電話連絡，VAS=ビジュアルアナログスケール

1　Visit A4 は，この来院以前に新たな発作が発現しなかった場合のみ実施した。投与 14 日目までに新たな発作が発現した場合は，症例報告書の最終評価のページに記載し，新たな治療サイクルを開始し，Visit A1 と同様の評価を実施した。

2　詳細は CSR JE049-2103D（採血スケジュール）表 7 参照。

3　採血は 4 回目の発作まで実施した。5 回目の発作以降，採血は投与前及び Visit A4 のみに実施した。

[4]　被験者が入院している場合に限り，血漿評価用採血の許容差を±15 分とした。
[5]　被験者の評価による VAS スコア及び症状スコアは，症状が緩和するまで又は投与 5 日目までのいずれか早い時点まで被験者が 1 日 3 回評価した。
[6]　発作 1 回につき最大 3 回までイカチバントを反復投与することができた。
[7]　Visit XX（TC）及び Visit XY（追跡調査）は，治験終了までそれぞれ 3 及び 6 カ月ごとに予定した。追跡調査スケジュールは初回投与日を起点とした。
出典：CSR JE049-2102D；Table 3

2.7.6.14.3 被験者の内訳

本試験では計 247 例に対してスクリーニングを行った。このうち，85 例が本試験に参加した。

二重盲検期

二重盲検期における被験者の内訳を投与群別に表 2.7.6.14-4 に示す。

77 例が二重盲検期に組入れられた。このうち 74 例（96.1%）を無作為割付けし（イカチバント群 36 例［46.8%］，トラネキサム酸群 38 例［49.4%］），初回発作として喉頭浮腫を発現した 3 例（3.4%）には非盲検下でイカチバントを投与した。

無作為割付けした 74 例（喉頭浮腫以外の ITT 集団/安全性解析集団）の発作の種類は，皮膚発作が 47 例（63.5%），腹部発作が 27 例（36.5%）であった。

21 例が二重盲検期に試験を中止した。その内訳は，同意撤回が 4 例（イカチバント群 2 例，トラネキサム酸群 1 例，及び初回発作として喉頭浮腫を発現した 1 例），追跡調査不能が 6 例（イカチバント群 4 例，及びトラネキサム酸群 2 例），重大な医学的事象が 2 例（イカチバント群 1 例，及びトラネキサム酸群 1 例），死亡により中止が 1 例（トラネキサム酸群 1 例），その他の理由（医師の決定 3 例，妊娠又は妊娠の希望 3 例，転居 1 例，他の治験へ参加 1 例）が 8 例（イカチバント群 3 例，及びトラネキサム酸群 5 例）であった。

二重盲検期に参加したが，非盲検継続投与期に移行しなかった被験者についても追跡調査を行った。

表 2.7.6.14-4　　投与群別の被験者の内訳 – 二重盲検期

内訳	喉頭浮腫以外の ITT 集団/安全性解析集団			初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者 n (%)
	イカチバント群 n (%)	トラネキサム酸群 n (%)	合計 n (%)	
被験者数	36 (100.0)	38 (100.0)	74 (100.0)	3 (100.0)
投与を中止した被験者数	10 (27.8)	10 (26.3)	20 (27.0)	1 (33.3)
中止の主な理由				
その他	3 (8.3)	5 (13.2)	8 (10.8)	0
追跡調査不能	4 (11.1)	2 (5.3)	6 (8.1)	0
死亡	0	1 (2.6)	1 (1.4)	0
同意撤回	2 (5.6)	1 (2.6)	3 (4.1)	1 (33.3)
重大な医学的事象	1 (2.8)	1 (2.6)	2 (2.7)	0

出典：CSR JE049-2102D；Table 11，Table 6.21.1.1，Table 6.21.2

非盲検継続投与期

非盲検継続投与期の被験者の内訳を表 2.7.6.14-5 に示す。

非盲検継続投与期（改訂後）に直接参加した 8 例を含め，計 54 例が非盲検継続投与期に参加し，計 374 件の発作に対してイカチバントを投与した。これら 54 例の発作の種類は，40 例 176 件の皮膚発作，25 例 168 件の腹部発作，及び 10 例 30 件の喉頭発作であった。

非盲検継続投与期に試験を中止した被験者は計 22 例であった。有害事象により試験を中止した被験者は 1 例で，死亡した被験者はいなかった。

表 2.7.6.14-5　被験者の内訳 – 非盲検継続投与期

内訳	イカチバント	
	N	%
被験者数	54	100
投与を中止した被験者数	22	40.7
中止の主な理由		
その他	8	14.8
追跡調査不能	8	14.8
同意撤回	5	9.3
重大な医学的事象	1	1.9
死亡	0	0

出典：CSR JE049-2102D；Table 12，Table 6.22.4

2.7.6.14.4 人口統計学的特性

二重盲検期

喉頭浮腫以外の ITT 集団

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表 2.7.6.14-6 に示す。

表 2.7.6.14-6　人口統計学的特性 – 喉頭浮腫以外の ITT 集団（安全性解析集団）

特性	盲検下投与		合計 (N = 74)
	イカチバント群 (N = 36)	トラネキサム酸群 (N = 38)	
性別 [n (%)]			
男性	12 (33.3)	15 (39.5)	27 (36.5)
女性	24 (66.7)	23 (60.5)	47 (63.5)
人種 [n (%)]			
白人	36 (100.0)	38 (100.0)	74 (100.0)
アジア人/東洋人	0	0	0
複合人種	0	0	0
その他	0	0	0
年齢（歳）			
平均値 (SD)	40.4 (13.59)	41.9 (12.36)	41.1 (12.91)
中央値	38.0	42.0	40.0
最小値–最大値	20–68	19–66	19–68

特性	盲検下投与		合計
	イカチバント群 (N = 36)	トラネキサム酸群 (N = 38)	(N = 74)
年齢群 [n (%)]			
≤65 歳	94.4	97.4	95.9
>65 歳	5.6	2.6	4.1
体重 (kg)			
平均値 (SD)	80.06 (16.108)	74.22 (15.612)	77.06 (16.018)
中央値	81.10	71.50	73.50
最低値–最高値	50.0–112.3	50.0–117.0	50.0–117.0
身長(cm)			
平均値 (SD)	170.9 (9.94)	170.9 (9.83)	170.9 (9.81)
中央値	170.0	171.5	170.5
最低値–最高値	150–194	153–197	150–197

略語：SD＝標準偏差
出典：CSR JE049-2102D；Table 1.4.2.1，Table 1.6.2.1

喉頭浮腫の集団（初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者）

初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.14-7 に示す。

表 2.7.6.14-7： 人口統計学的特性 – 喉頭浮腫の集団

特性	イカチバント (N = 3)
性別 [n (%)]	
男性	2 (66.7)
女性	1 (33.3)
人種 [n (%)]	
白人	3 (100.0)
黒人	0
アジア人/東洋人	0
複合人種	0
その他	0
年齢（歳）	
n	3
平均値(SD)	35.0 (11.36)
中央値	30.0
最低値–最高値	27–48
年齢層 [n (%)]	
≤65 歳	100.0
>65 歳	0.0
体重 (kg)	
n	2
平均値 (SD)	80.00 (14.142)
中央値	80.00
最低値–最高値	70.0–90.0

特性	イカチバント (N = 3)
身長 (cm)	
n	2
平均値 (SD)	171.5 (0.71)
中央値	171.5
最低値–最高値	171–172

略語：SD＝標準偏差
出典：CSR JE049-2102D；Table 1.4.3, Table 1.6.3

非盲検継続投与期

非盲検継続投与期にイカチバントを投与した被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.14-8 に示す。

表 2.7.6.14-8　人口統計学的特性 – 非盲検継続投与期にイカチバントを投与した被験者

特性	イカチバント (N= 54)
性別 [n (%)]	
男性	19 (35.2)
女性	35 (64.8)
人種 [n (%)]	
白人	46 (85.2)
黒人	0
アジア人/東洋人	0
白人	8 (14.8)
その他	0
年齢（歳）	
n	54
平均値 (SD)	42.3 (13.12)
中央値	40.0
最低値–最高値	22–70
年齢層 [n (%)]	
≤65 歳	94.4
>65 歳	5.6
体重 (kg)	
n	54
平均値 (SD)	77.61 (16.107)
中央値	77.10
最低値–最高値	50.0–117.0
身長 (cm)	
n	54
平均値 (SD)	170.9 (9.15)
中央値	169.5
最低値–最高値	157–197

略語：SD＝標準偏差
出典：CSR JE049-2102D；Table 1.4.5 及び Table 1.6.5

2.7.6.14.5 試験結果

有効性の結果：

二重盲検期 – 咽頭浮腫以外の ITT 集団

安全性解析集団には，治験薬を投与し，安全性評価が可能なすべての無作為割付けされた被験者が含まれた。すべての無作為割付けされた被験者には治験薬を投与し安全性の評価が得られたことから，安全性解析集団と咽頭浮腫以外の ITT 集団は同一であった。

主要症状の症状緩和までの時間（主要評価項目）：

主要症状の症状緩和までの時間の中央値は，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，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差（$p < 0.001$）が認められた。

トラネキサム酸群の 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は主要症状に対する投与前 VAS スコアが 30 mm 以上の基準を満たしておらず，イカチバント群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は投与前 VAS スコア評価が欠測していた。観察期間内に症状緩和が得られた被験者は，イカチバント群 100.0%，トラネキサム酸群 91.3%であった。トラネキサム酸群の 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は観察期間内に症状緩和が得られなかったことから，評価は最終観察時で打ち切りとした。

症状緩和までの時間 – 部分集団解析：

投与群を発作の種類別に解析した結果，皮膚発作における症状緩和までの時間の中央値は，イカチバント群 2.5 時間，トラネキサム酸群 18.2 時間（$p < 0.001$），腹部発作における症状緩和までの時間の中央値は，イカチバント群 1.6 時間，トラネキサム酸群 3.5 時間（$p = 0.026$）であり，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差が認められた。また，症状緩和までの時間の中央値は，皮膚発作と比較して腹部発作の方が短かった。

症状緩和までの時間（救済治療薬を使用したため打ち切りとなった被験者）：

症状緩和前に救済治療薬を使用したため打ち切りとなった被験者における主要評価項目を解析した結果，主要症状の症状緩和まで時間は，イカチバント群 2.0 時間，トラネキサム酸群 16.0 時間であり，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差が認められた（$p < 0.001$）。

VAS スコアに基づく投与 4 及び 12 時間後の投与前からの変化：

VAS スコア評価における投与 4 及び 12 時間後の治験薬投与前からの平均変化量について，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差が認められた（両時点で $p < 0.001$）。

症状緩和までの時間 – 改訂された奏効の定義：

より厳密な評価項目として治験薬投与前の VAS スコアが 100 mm の場合 50 mm まで低下，30 mm の場合 20 mm まで低下に対応した解析を行った結果，主要症状の症状緩和までの時間の中央値は，イカチバント群 2.5 時間，トラネキサム酸群 21.3 時間とその差は更に大きく，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差が認められた（$p < 0.001$）。

すべての症状（主要症状及び副次症状）を含む症状緩和までの時間：

主要症状かどうかにかかわらず，すべての症状について症状緩和までの時間を評価した結果，皮膚の腫脹（イカチバント群 2.6 時間，トラネキサム酸群 18.1 時間；$p < 0.001$），皮膚の疼痛（イカチバント群 1.5 時間，トラネキサム酸群 12.0 時間；$p = 0.003$），及び腹痛（イカチバント群 1.6 時間，トラネキサム酸群 3.5 時間；$p = 0.026$）において，イカチバントの優越性を示す統計学的及び臨床的に有意な群間差が認められた。

主要症状以外の投与前 VAS スコアで示された個々の症状の症状緩和までの時間：

主要症状以外の症状緩和までの時間の中央値は，皮膚の疼痛においてイカチバント群 1.5 時間，トラネキサム酸群 12.0 時間であり，統計学的に有意な群間差が認められた（$p = 0.018$）。

発作の重症度別の症状緩和までの時間：

発作の重症度（中等度，重度，及び極めて重度）別に解析した結果，いずれの重症度においてもイカチバント群とトラネキサム酸群の間に統計学的に有意な群間差が認められた。中等度の発作については，イカチバント群 3.5 時間，トラネキサム酸群 21.8 時間（$p = 0.01$），重度の発作については，イカチバント群 2.0 時間，トラネキサム酸群 12.0 時間（$p = 0.001$），及び極めて重度の発作については，イカチバント群 1.5 時間，トラネキサム酸群 6.0 時間（$p = 0.008$）であった。

投与 4 時間後の奏効率：

投与 4 時間後の主要症状における奏効率は，イカチバント群 80.0%，トラネキサム酸群 30.6%であり，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差が認められた（$p < 0.001$）。投与 4 時間後の被験者の評価による症状の軽快（最初の症状改善）における奏効率は，イカチバント群 94.4%，トラネキサム酸群 42.1%であった。

ほぼ完全な症状消失までの時間：

ほぼ完全な症状消失までの時間の中央値は，トラネキサム酸群（51.0 時間）と比較してイカチバント群（10.0 時間）の方が短く，イカチバントの優越性を示す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結果，ほぼ完全な症状消失までの時間の中央値は，皮膚発作については，イカチバント群 10.1 時間，トラネキサム酸群が 61.9 時間（$p < 0.001$），腹部発作については，イカチバント群 5.3 時間，トラネキサム酸群 12.0 時間（$p = 0.123$）であった。

臨床症状の包括的評価/改善度：

投与 4 時間後の臨床症状の包括的改善度は，イカチバント群では“極めて改善”が 18 例（50.0%），“かなり改善”が 15 例（41.7%）認められたのに対して，トラネキサム酸群では“極めて改善”が 3 例（7.9%），“かなり改善”が 7 例（18.4%）であった。

被験者の評価による症状スコア：

被験者の評価による症状スコアにおいて，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差が，皮膚の腫脹（$p = 0.050$ から $p < 0.001$），紅斑（$p = 0.039$ から $p < 0.001$），皮膚刺激（$p =$

0.001 から p = 0.036），皮膚の疼痛（p = 0.045 から p < 0.001），及び腹痛（p = 0.010）に認められた。悪心，嘔吐，又は下痢については統計学的に有意な群間差は認められなかった。

治験担当医師の評価による症状スコア：

試験担当医師の評価による症状スコアにおいて，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差が，皮膚の腫脹（p = 0.022 から p < 0.001），紅斑（p = 0.017 から p < 0.001），皮膚の疼痛（p = 0.003 から p < 0.001），腹痛（p = 0.029 及び p = 0.050），悪心（p = 0.015 から p = 0.041），及び腹部圧痛（p = 0.021 から p = 0.047）に認められた。嘔吐及び下痢については統計学的な有意差は認められなかった。

治験担当医師の評価による被験者の全体的な症状改善までの時間：

治験担当医師の評価による被験者の全体的な症状改善までの時間の中央値は，イカチバント群 1.5 時間，トラネキサム酸群 6.9 時間であり，統計学的に有意な差が認められた（p < 0.001）。

救済治療薬：

本試験の二重盲検期では，イカチバント群の 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。一方，トラネキサム酸群では，12 例（31.6%）が二重盲検期に救済治療薬を使用し，投与後 12 時間以内に救済治療薬を使用した被験者は 5 例であった。

被験者及び治験担当医師の評価による症状の軽快（最初の症状改善）までの時間：

被験者の評価による症状の軽快（最初の症状改善）までの時間の中央値は，イカチバント群 0.8 時間に対してトラネキサム酸群 7.9 時間であり，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差が認められた（p < 0.001）。治験担当医師の評価による視覚的症状の軽快（最初の症状改善）までの時間の中央値は，イカチバント群 1.7 時間に対してトラネキサム酸群 8.0 時間であり，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差が認められた（p < 0.001）。

症状緩和までの時間の裏付け解析：

「最初の症状が中等度になってから投与開始までの時間」を共変量とした Cox 回帰モデルを用いた解析の結果，最初の症状が中等度になってから投与開始までの時間は，ITT 集団（すべての発作を含む；p = 0.939），皮膚発作（p = 0.946），腹部発作（p = 0.086），男性（p = 0.375），女性（p = 0.246），又は体重別の集団における症状緩和までの時間に影響しないことが示された。

体重別解析：

各体重カテゴリーの被験者数の分布は，イカチバント群又はトラネキサム酸群のいずれにおいても均一ではなかったため，本解析では探索的な結果しか得られなかった。有効性の結果は，いずれの体重カテゴリーにおいても比較的一貫しており，イカチバント群がトラネキサム酸群より優れていた。症状緩和までの時間の中央値は，イカチバント群のいずれの体重カテゴリーでも一貫していた（50 kg 未満，50–75 kg，75–100 kg，及び 100 kg 超で，それぞれ 1.0 時間，2.0 時間，2.0 時間，及び 4.0 時間）。奏効率は，イカチバント群のほとんどの体重カテゴリーで一貫してい

た（50 kg 未満，50–75 kg，75–100 kg でそれぞれ 100.0%，80.0%，81.3%）。イカチバント群におけるほぼ完全な症状消失までの時間の中央値は，50 kg 未満，50–75 kg，75–100 kg，100 kg 超で，それぞれ 47.8，4.0，10.0，10.1 時間であった。

性別別解析：

性別で解析した結果，男性及び女性における症状緩和までの時間の中央値（それぞれ 3.5 時間及び 1.6 時間）でイカチバントの一貫した効果が認められた。

非盲検継続投与期

この集団には，二重盲検期に参加した後に非盲検継続投与期に移行した被験者（初回投与として喉頭浮腫を発現した被験者を含む），及び非盲検継続投与期に直接参加した被験者が含まれた。

主要症状の症状緩和までの時間：

主要症状の症状緩和までの時間の中央値は，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発作を対象）。

投与 4 時間後の奏効率：

投与 4 時間後の主要症状における奏効率は，70.0%から 82.1%の範囲であった（10 例以上のデータのある発作を対象）。

ほぼ完全な症状消失まで時間：

ほぼ完全な症状消失までの時間の中央値は，6.0 時間（2 回目の発作，45 例），10.0 時間（3 回目の発作，26 例），6.1 時間（4 回目の発作，17 例），及び 22.0 時間（5 回目の発作，11 例）であった。

被験者の評価による症状の軽快（最初の症状改善）までの時間：

被験者の評価による症状の軽快（最初の症状改善）までの時間の中央値は，0.7 時間から 2.6 時間の範囲であった（10 例以上のデータのある発作を対象）。

包括的評価：

非盲検継続投与期に皮膚及び腹部浮腫を発現した被験者で，すべての重症度（中等度，重度，及び極めて重度）の発作の改善が 4 時間以内に認められた。

被験者の評価による症状スコア：

イカチバント投与後，ほとんどの発作で症状の重症度が早期に低下することが報告された。

イカチバントの追加投与及び救済治療薬による治療：

非盲検継続投与期にイカチバントの追加投与及び救済治療薬による治療を必要とした発作は少なく，全発作件数 374 件のうち 38 件（10.2%）にイカチバント，11 件（2.9%）に救済治療薬を使用した。

被験者の満足度に関する質問票：

被験者は，満足度に関する質問票で求められた質問に対して，全般的に非常に良好な反応を示した。「HAE の発作に対する通常の治療と比較して，この薬剤による症状緩和にどれくらい満足していますか」という質問では，被験者の 70.7%が「非常に満足している」又は「満足している」と答えた。「治験が終わった後もこの薬を使い続けたいですか」という質問では，被験者の 73.2%が「必ず使う」と答えた。

喉頭発作を発現した被験者

喉頭発作を発現した被験者は計 12 例（二重盲検期及び非盲検継続投与期の両方で 1 例，二重盲検期のみで 2 例，非盲検継続投与期のみで 9 例）であり，33 件の喉頭発作（二重盲検期で 3 件，非盲検継続投与期で 30 件）に対してイカチバントを投与した。

被験者の評価による症状改善までの時間の中央値は，二重盲検期で 1.0 時間，非盲検継続投与期で 0.3 時間から 4.0 時間の範囲であった。治験担当医師は，二重盲検期のすべての被験者について「治験担当医師の評価による視覚的症状の軽快（最初の症状改善）」及び「治験担当医師の評価による全体的な症状改善」を認めた。「治験担当医師の評価による視覚的症状の軽快（最初の症状改善）」及び「治験担当医師の評価による全体的な症状改善」までの時間の中央値は，いずれも 0.7 時間であった。

33 件の喉頭浮腫の重症度は治験担当医師が治験薬投与前に判定した。軽度が 3 件，中等度が 11 件，重度が 13 件，及び極めて重度が 6 件であった。イカチバント投与による喉頭浮腫の症状の改善は投与 4 時間後に認められ，その時点で，投与前の重症度にかかわらず，大部分の喉頭浮腫の症状が軽度又は消失と判定された。投与前の重症度が重度及び極めて重度とされた喉頭浮腫で最も顕著な改善が認められた。

安全性の結果：

二重盲検期 – 安全性解析集団

トラネキサム酸群の 1 例（被験者番号 [redacted]）を除いたすべての被験者に対して治験実施計画書に記載の通りに治験薬を投与した。被験者番号 [redacted] はトラネキサム酸経口薬を 2 錠のみ服用した。

有害事象

二重盲検期の安全性解析集団におけるすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.14-9 に示す。

計 35 例（47.3%）に 75 件の有害事象が発現し，このうちイカチバント群が 19 例（52.8%，46 件の有害事象），トラネキサム酸群が 16 例（42.1%，29 件の有害事象）であった。

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，全体で 16 例（21.6%）に発現した（イカチバント群：10 例，27.8%，トラネキサム酸群：6 例．15.8%）。治験実施計画書に従い，二重盲検期の治験薬投与後 48 時間以内に発現した HAE の悪化又は再発を有害事象として報告した。治験担当医師が投与後 48 時間を過ぎてから発現した新たな発作を有害事象として報告した例もあったため，HAE の全発現率は過剰報告となった。

重度の有害事象は 8 例（10.8%）12 件に認められた（イカチバント群：4 例，11.1%，トラネキサム酸群：4 例，10.5%）。このうち，イカチバント群の 1 例（2.8%，HAE の悪化又は再発）及びトラネキサム酸群の 1 例（2.6%，HAE の悪化又は再発）の 2 件の重度の有害事象が治験薬と関連ありと判定された。

治験薬と関連ありと判定された有害事象は 9 例（12.2%）15 件に認められた。このうち 5 例（13.9%）7 件がイカチバント群，4 例（10.5%）6 件がトラネキサム酸群であった。

表 2.7.6.14-9　器官別大分類，基本語，投与群及び因果関係別の有害事象を発現した被験者数（%）－安全性解析集団（二重盲検期）

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	イカチバント群 N=36	トラネキサム酸群 N=38	イカチバント群 N=36	トラネキサム酸群 N=38
有害事象	19 (52.8)	16 (42.1)	5 (13.9)	4 (10.5)
血液およびリンパ系障害	0	2 (5.3)	0	1 (2.6)
貧血	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
リンパ節症	0	1 (2.6)	0	0
心臓障害	0	1 (2.6)	0	0
大動脈弁硬化症	0	1 (2.6)	0	0
先天性，家族性および遺伝性障害	10 (27.8)	6 (15.8)	2 (5.6)	1 (2.6)
遺伝性血管性浮腫	10 (27.8)	6 (15.8)	2 (5.6)	1 (2.6)
胃腸障害	2 (5.6)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
腹痛	1 (2.8)	0	0	0
下痢	1 (2.8)	0	0	0
嘔吐	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (13.9)	3 (7.9)	4 (11.1)	1 (2.6)
無力症	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0
熱感	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
注射部位疼痛	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0
注射部位反応	2 (5.6)	0	2 (5.6)	0
疼痛	0	1 (2.6)	0	0
発熱	1 (2.8)	0	0	0
心突然死	0	1 (2.6)	0	0
肝胆道系障害	1 (2.8)	0	0	0
胆石症	1 (2.8)	0	0	0
感染症および寄生虫症	9 (25.0)	6 (15.8)	0	0
感染性水疱	1 (2.8)	0	0	0
ボレリア感染	1 (2.8)	0	0	0
気管支炎	0	1 (2.6)	0	0
膀胱炎	1 (2.8)	0	0	0

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	イカチバント群 N=36	トラネキサム酸群 N=38	イカチバント群 N=36	トラネキサム酸群 N=38
齲歯	1 (2.8)	0	0	0
胃腸炎	1 (2.8)	0	0	0
単純ヘルペス	0	1 (2.6)	0	0
インフルエンザ	1 (2.8)	1 (2.6)	0	0
鼻咽頭炎	2 (5.6)	3 (7.9)	0	0
爪真菌症	0	1 (2.6)	0	0
咽頭炎	0	1 (2.6)	0	0
副鼻腔炎	1 (2.8)	0	0	0
腟カンジダ症	1 (2.8)	0	0	0
ウイルス感染	1 (2.8)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	3 (8.3)	1 (2.6)	0	0
転倒	1 (2.8)	0	0	0
関節捻挫	1 (2.8)	0	0	0
皮膚裂傷	1 (2.8)	0	0	0
創傷	0	1 (2.6)	0	0
臨床検査	2 (5.6)	0	0	0
尿中血陽性	1 (2.8)	0	0	0
尿中白血球陽性	1 (2.8)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (2.8)	0	0	0
糖尿病	1 (2.8)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (5.6)	1 (2.6)	0	0
関節炎	0	1 (2.6)	0	0
胸壁痛	1 (2.8)	0	0	0
顎骨嚢胞	1 (2.8)	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (2.6)	0	0
子宮類線維腫の変性	0	1 (2.6)	0	0
神経系障害	2 (5.6)	2 (5.3)	0	0
頭痛	2 (5.6)	2 (5.3)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
高窒素血症	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
咳嗽	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0
発疹	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0
血管障害	1 (2.8)	0	0	0
高血圧クリーゼ	1 (2.8)	0	0	0

MedDRA/ver8.1

* 因果関係が否定できない（治験薬と関連あり）には，「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」のいずれかが含まれる。

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：CSR JE049-2102D；Table 6.2.1.1 及び Table 6.6.1.1

死亡及びその他の重篤な有害事象

二重盲検期の安全性解析集団において，死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.14-10 に示し，個別の詳細を以下に記載する。

重篤な有害事象は計 5 例（6.8%）8 件に認められた。このうち 4 例（11.1%，6 件の重篤な有害事象）がイカチバント群，1 例（2.6%，2 件の重篤な有害事象）がトラネキサム酸群であった。これらの重篤な有害事象で治験薬と関連ありと判定されたものはなかった。

表 2.7.6.14-10　死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧表 – 安全性解析集団（二重盲検期）

投与群	被験者番号	人種	用量	性別	年齢（歳）	有害事象［基本語］	発現日	持続期間（日）	因果関係*	重症度	重篤性	処置**	転帰
イカチバント群	[redacted]	白人	イカチバント（30 mg, 皮下投与）	女性	[redacted]	胃腸炎 高血圧クリーゼ	[redacted]	8 8	関連なし 関連なし	中等度 中等度	重篤 重篤	6 6;5	回復 回復
	[redacted]	白人		男性	[redacted]	遺伝性血管性浮腫	[redacted]	6	関連なし	重度	重篤	6	回復
	[redacted]	白人		女性	[redacted]	遺伝性血管性浮腫 胆石症	[redacted]	11 7	関連なし 関連なし	重度 重度	重篤 重篤	6 6;5	回復 回復
	[redacted]	白人		女性	[redacted]	膀胱炎	[redacted]	13	関連なし	中等度	重篤	6;5	回復
トラネキサム酸群	[redacted]	白人	トラネキサム酸（1000 mg 経口投与）	男性	[redacted]	大動脈弁硬化症 心突然死	[redacted]	1 1	関連なし 関連なし	重度 重度	重篤 重篤	1 1	死亡 死亡

MedDRA/ver 8.1

*　因果関係は，「関連なし」，「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」に分類され，因果関係が否定できない（治験薬と関連あり）には，「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」のいずれかが含まれる。

** 1：なし，2：治験薬の用量調節/一時的中断，3：有害事象による治験薬の恒久的中止，4：薬物療法なし，5：併用薬の使用，6：入院/入院期間の延長

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：CSR JE049-2102D；Listing 1.1.2，Listing 2.1.1，Listing 8.8.1，Listing 8.8.3，Listing 2.1.3，Listing 8.1.3，Listing 8.3.1，Listing 8.3.3，Appendix 17.2

死亡及びその他の重篤な有害事象の個別の詳細

被験者番号[redacted]（イカチバント群）：

本被験者は，二重盲検期における投与の約 4 カ月後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中等度の胃腸炎及び中等度の高血圧クリーゼの重篤な有害事象を発現した。入院から 8 日後にいずれの重篤な有害事象も回復した。

被験者番号[redacted]（イカチバント群）：

本被験者は，二重盲検期における投与の約 5 カ月後に重度の HAE 発作（気管切開を伴う喉頭浮腫）の重篤な有害事象を認めた。入院から 6 日後に HAE 発作は回復した。

被験者番号[redacted]（イカチバント群）：

本被験者は，2 件の重篤な有害事象を発現した。1 件目の重篤な有害事象は，重度の HAE 発作で，二重盲検期にイカチバント投与の約 10 カ月後に発現した。HAE 発作のため，発作発現から 2 日後に最初に 2 日間入院したが，最初の発作から 8 日後に重度の HAE 発作が再び認められたため再入院した。最終的に，最初の発作から 9 日後に退院した。2 件目の重篤な有害事象は結石症で，最初の重篤な有害事象から約 2 カ月後に心窩部痛を訴えて入院した。臨床検査により胆石が確認されたため，胆石症と診断された。保存的療法が実施され，胆石症発症から 7 日後に回復した。

被験者番号[redacted]（イカチバント群）：

本被験者は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日（二重盲検期における投与から 9 日後）に中等度の膀胱炎の重篤な有害事象を発現した。経口オフロキサシンによる治療が実施された。翌日，進行性下痢がみられ，抗生物質が中止された。その後の治療により症状は治まり，13 日後に回復した。

被験者番号[redacted]（トラネキサム酸群）：

本被験者は，二重盲検期のトラネキサム酸群で，トラネキサム酸の投与 41 日目に突然意識を失い死亡した。本事象は「心突然死」で，致死性の重篤な有害事象として報告された。被験者には，左室肥大，左室収縮過負荷，及び左房肥大の既往歴があり，本試験のスクリーニング来院及び治験中に実施した心電図でも確認されていた。剖検により冠状動脈粥状硬化症及び大動脈弁硬化症が明らかになった。治験担当医師及び治験依頼者はいずれも「大動脈弁硬化症」及び「心突然死」の重篤な有害事象を治験薬と関連なしと判定した。

注射部位反応

二重盲検期の安全性解析集団において，注射部位反応はイカチバント群の 35 例（97.2%）及びトラネキサム酸群の 10 例（26.3%）の計 45 例（60.8%）で報告された。イカチバント群で注射部位反応が認められた被験者ではいずれも紅斑がみられ，腫脹が 25 例（69.4%），温感が 17 例

（47.2%），熱感が 14 例（38.9%），そう痒が 11 例（30.6%），及び皮膚の疼痛が 7 例（19.4%）であった。

抗原性

二重盲検期の安全性解析集団において，イカチバントに対する抗体反応は認められず，イカチバントに免疫原性がないことが示された。

その他の安全性評価項目

二重盲検期の安全性解析集団において，臨床的に意味のある臨床検査値の変化は認められず，バイタルサイン又は身体検査についてもイカチバントと関連のある臨床的に意味のある所見はみられなかった。

また，心電図（QT/QTc 間隔を含む）に対するイカチバントの臨床的に有意な影響を示すエビデンスは認められなかった。

二重盲検期のいずれの時点においても補体 C3a-desArg 値に，統計学的に有意な群間差は認められなかった。

二重盲検期 – 初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者

有害事象

二重盲検期に初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者におけるすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.14-11 に示す。

表 2.7.6.14-11 器官別大分類，基本語及び因果関係別の有害事象を発現した被験者数（%） – 初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者（二重盲検期）

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない イカチバント N=3	因果関係が否定できない* イカチバント N=3
有害事象	1 (33.3)	0
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (33.3)	0
遺伝性血管性浮腫	1 (33.3)	0

MedDRA/ver 8.1

* 因果関係が否定できない（治験薬と関連あり）には，「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」のいずれかが含まれる。

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：CSR JE049-2102D；Table 77，Table 6.2.2，Table 6.6.2

死亡及びその他の重篤な有害事象

二重盲検期に初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者のうち，死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.14-12 に示し，個別の詳細を以下に記載する。

重篤な有害事象は 1 例（33.3%）1 件に認められた。当該事象は重度の喉頭の HAE 発作で，この治療のために被験者が治験に参加したことから，治験薬との関連なしと判定された。

死亡，治験薬と関連のある有害事象，又は有害事象による中止はみられなかった。

表 2.7.6.14-12　死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧－初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者–二重盲検期

投与群	被験者番号	人種	用量	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日	持続期間（日）	因果関係*	重症度	重篤性	処置**	転帰
初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者	[redacted]	白人	イカチバント（30 mg，皮下投与）	女性	[redacted]	遺伝性血管性浮腫	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2	関連なし	重度	重篤	6	回復

MedDRA/ver8.1

*　因果関係は，「関連なし」，「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」に分類され，因果関係が否定できない（治験薬と関連あり）には，「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」のいずれかが含まれる。

** 1：なし，2：治験薬の用量調節/一時的中断，3：有害事象による治験薬の恒久的中止，4：薬物療法なし，5：併用薬の使用，6：入院/入院期間の延長

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：CSR JE049-2102D；Listing 1.1.2，Listing 8.8.2，Listing 8.2.2，Listing 8.3.2，Appendix 17.2

死亡及びその他の重篤な有害事象の個別の詳細

被験者番号 [redacted] :

本被験者は，重度の喉頭の HAE 発作を発現し，本試験に参加した。本被験者は喉頭浮腫の発作により救急外来を受診した。病態が急速に悪化したため，ヒドロコルチゾン 100 mg が静脈内投与された後にイカチバントが単回皮下投与された。イカチバント投与の約 5 分後に喉頭発作のために挿管が行われた。翌日までには完全に回復した。本事象は重篤な有害事象とみなされた。本事象とイカチバント投与は時間的に関係していたが，急速に進行する喉頭浮腫の背景があったことは明白なことから，イカチバントと関連なしと判定された。

注射部位反応

二重盲検期に初回発作として喉頭浮腫を発現したすべての被験者が注射部位反応を発現し（3 例，100%），全例に紅斑及び腫脹の両方がみられた。大部分の被験者で，熱感（2 例，66.7%），温感（2 例，66.7%），及び皮膚の疼痛（2 例，66.7%）が認められた。そう痒は 1 例（33.3%）で認められた。

その他の安全性評価項目

二重盲検期に初回発作として喉頭浮腫を発現したすべての被験者において，臨床的に意味のある臨床検査値の変化は認められなかった。

バイタルサイン又は身体検査についてもイカチバントと関連のある臨床的に意味のある所見はみられず，心電図（QT/QTc 間隔を含む）についてもイカチバントによる臨床的に有意な影響は認められなかった。

非盲検継続投与期

有害事象

非盲検継続投与期におけるすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.14-13 に示す。

非盲検継続投与期に，計 36 例（66.7%）172 件の有害事象が認められた。

最も頻繁に発現した有害事象は HAE の発作であった（12 例，22.2%）。二重盲検期と同様に，新たな HAE を有害事象として報告した例もあったことから，非盲検継続投与期における HAE の発現率は過剰報告となった。

重度の有害事象は 10 例（18.5%）17 件に認められた。このうち 8 例（14.8%）は HAE 発作であり，その他はいずれも各 1 例のみあった。治験薬と関連ありと判定された重度の有害事象はなかった。

治験薬と関連ありと判定された有害事象は 8 例（14.8%）17 件（9.9%）に認められた。

表 2.7.6.14-13　器官別大分類，基本語及び因果関係別の有害事象を発現した被験者数（%）– 非盲検継続投与期

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない イカチバント N=54	因果関係が否定できない* イカチバント N=54
有害事象	36 (66.7)	8 (14.8)
血液およびリンパ系障害	1 (1.9)	0
活性化プロテイン C 抵抗性	1 (1.9)	0
心臓障害	1 (1.9)	0
冠動脈疾患	1 (1.9)	0
拡張機能障害	1 (1.9)	0
心臓弁閉鎖不全	1 (1.9)	0
先天性，家族性および遺伝性障害	12 (22.2)	0
遺伝性血管性浮腫	12 (22.2)	0
内分泌障害	2 (3.7)	0
甲状腺腫	1 (1.9)	0
甲状腺機能亢進症	1 (1.9)	0
眼障害	2 (3.7)	0
結膜炎	1 (1.9)	0
視力低下	1 (1.9)	0
胃腸障害	8 (14.8)	1 (1.9)
腹痛	1 (1.9)	0
大腸炎	1 (1.9)	0
下痢	2 (3.7)	0
放屁	1 (1.9)	0
胃炎	1 (1.9)	0
びらん性胃炎	1 (1.9)	0
消化器痛	1 (1.9)	0
痔核	1 (1.9)	0
裂孔ヘルニア	1 (1.9)	0
悪心	1 (1.9)	1 (1.9)
嘔吐	2 (3.7)	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (9.3)	2 (3.7)
胸痛	2 (3.7)	0
疲労	1 (1.9)	1 (1.9)
注射部位刺激感	1 (1.9)	1 (1.9)
発熱	1 (1.9)	0
感染症および寄生虫症	13 (24.1)	0
気管支炎	1 (1.9)	0
齲歯	1 (1.9)	0
ロタウイルス胃腸炎	1 (1.9)	0
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (1.9)	0
歯肉感染	1 (1.9)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (1.9)	0
帯状疱疹	1 (1.9)	0

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない イカチバント N=54	因果関係が否定できない* イカチバント N=54
鼻咽頭炎	4 (7.4)	0
中耳炎	1 (1.9)	0
百日咳	1 (1.9)	0
咽頭炎	3 (5.6)	0
気道感染	2 (3.7)	0
上気道感染	1 (1.9)	0
尿路感染	6 (11.1)	0
細菌性尿路感染	1 (1.9)	0
腟感染	1 (1.9)	0
傷害，中毒および処置合併症	3 (5.6)	0
頭部損傷	1 (1.9)	0
靭帯損傷	1 (1.9)	0
眼窩周囲血腫	1 (1.9)	0
交通事故	1 (1.9)	0
創傷	1 (1.9)	0
臨床検査	9 (16.7)	3 (5.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0
アレルギー検査	1 (1.9)	0
血中ブドウ糖増加	1 (1.9)	1 (1.9)
血中テストステロン異常	1 (1.9)	0
尿中血陽性	1 (1.9)	0
癌胎児性抗原増加	1 (1.9)	0
膵酵素増加	1 (1.9)	0
尿 pH 上昇	1 (1.9)	0
尿中蛋白陽性	1 (1.9)	0
プロトロンビン時間延長	2 (3.7)	2 (3.7)
尿検査異常	1 (1.9)	0
代謝および栄養障害	5 (9.3)	1 (1.9)
脱水	1 (1.9)	0
糖尿病	1 (1.9)	0
電解質失調	1 (1.9)	0
高尿酸血症	1 (1.9)	1 (1.9)
低血糖症	1 (1.9)	0
鉄欠乏	1 (1.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.6)	1 (1.9)
インピンジメント症候群	1 (1.9)	0
筋痙縮	1 (1.9)	1 (1.9)
筋肉痛	1 (1.9)	0
変形性関節症	1 (1.9)	0
関節周囲炎	1 (1.9)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (1.9)	0
子宮頚部癌第 0 期	1 (1.9)	0
限局性結節性過形成	1 (1.9)	0
神経系障害	3 (5.6)	0
浮動性めまい	1 (1.9)	0
坐骨神経痛	2 (3.7)	0

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない イカチバント N=54	因果関係が否定できない* イカチバント N=54
精神障害	2 (3.7)	0
睡眠障害	1 (1.9)	0
自殺企図	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	3 (5.6)	1 (1.9)
蛋白尿	1 (1.9)	1 (1.9)
腎嚢胞	1 (1.9)	0
腎不全	1 (1.9)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (3.7)	2 (3.7)
喘息	1 (1.9)	1 (1.9)
咳嗽	1 (1.9)	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	6 (11.1)	3 (5.6)
ざ瘡	1 (1.9)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (1.9)	0
紅斑	1 (1.9)	1 (1.9)
間擦疹	1 (1.9)	0
そう痒症	2 (3.7)	2 (3.7)
発疹	2 (3.7)	0
斑状皮疹	1 (1.9)	1 (1.9)
外科および内科処置	3 (5.6)	0
乳房美容外科手術	1 (1.9)	0
歯科手術	1 (1.9)	0
抜歯	1 (1.9)	0
血管障害	4 (7.4)	0
深部静脈血栓症	1 (1.9)	0
血腫	1 (1.9)	0
高血圧	3 (5.6)	0

MedDRA/ver8.1

* 因果関係が否定できない（治験薬と関連あり）には，「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」のいずれかが含まれる。

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：CSR JE049-2102D；Table 106，Table 6.2.6，Table 6.6.6，Section 16

死亡及びその他の重篤な有害事象

非盲検継続投与期において死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.14-14 に示し，個別の詳細を以下に記載する。

重篤な有害事象は 10 例（18.5%）20 件認められた。治験薬と関連ありと判定された重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象として重度の冠動脈疾患が認められた 1 例では投与中止につながった。この重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判定された。

表 2.7.6.14-14　死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧 – 非盲検継続投与期

投与群	被験者番号	人種	用量	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日	持続期間（日）	因果関係*	重症度	重篤度	処置**	転帰
イカチバント群	[redacted]	白人	イカチバント（30 mg, 皮下投与）	女性	[redacted]	遺伝性血管性浮腫	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	6	関連なし	重度	重篤	5; 6	回復
						腎不全	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	6	関連なし	軽度	重篤	5; 6	回復
	[redacted]	白人		男性	[redacted]	細菌性尿路感染	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		関連なし	軽度	重篤	1	回復せず
						遺伝性血管性浮腫	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2	関連なし	重度	重篤	5	回復
	[redacted]	白人		女性	[redacted]	抜歯	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2	関連なし	軽度	重篤	6	回復
	[redacted]	白人		女性	[redacted]	ロタウイルス胃腸炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	30	関連なし	中等度	重篤	5	回復
						膵酵素増加	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	30	関連なし	軽度	重篤	5	回復
						サルモネラ菌性胃腸炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	70	関連なし	中等度	重篤	6; 5	回復
						筋肉痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	24	関連なし	中等度	重篤	5	回復
	[redacted]	白人		女性	[redacted]	自殺企図	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	11	関連なし	不明	重篤	6	回復
トラネキサム酸群	[redacted]	白人		女性	[redacted]	遺伝性血管性浮腫	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	3	関連なし	重度	重篤	6	回復
						遺伝性血管性浮腫	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2	関連なし	重度	重篤	6	回復
						遺伝性血管性浮腫	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2	関連なし	重度	重篤	6	回復
						遺伝性血管性浮腫	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	3	関連なし	重度	重篤	6	回復
	[redacted]	白人		男性	[redacted]	頭部損傷	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	12	関連なし	重度	重篤	6	回復
						交通事故	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	12	関連なし	重度	重篤	6	回復
						創傷	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	12	関連なし	重度	重篤	6	回復
	[redacted]	白人		女性	[redacted]	冠動脈疾患	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		関連なし	重度	重篤	5; 3	回復せず
	[redacted]	白人		女性	[redacted]	子宮頚部癌第 0 期	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	97	関連なし	重度	重篤	6	回復
初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者	[redacted]	白人		男性	[redacted]	遺伝性血管性浮腫	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2	関連なし	重度	重篤	6	回復

MedDRA/ver8.1

*　因果関係は，「関連なし」，「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」に分類され，因果関係を否定できない（治験薬と関連あり）には，「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」のいずれかが含まれる。

** 1：なし，2：治験薬の用量調節/一時的中断，3：有害事象による治験薬の恒久的中止，4：薬物療法なし，5：併用薬を使用，6：入院/入院期間の延長

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:CSR JE049-2102D； Listing 1.1.2，Listing 2.1.1，Listing 2.1.2，Listing 2.1.3，Listing 8.16.1，Listing 8.16.2，Listing 8.16.3，Listing 8.16.4，Listing 8.11.1，Listing 8.11.2，Listing 8.11.3，Listing 8.11.4，Appendix 17.2

死亡及びその他の重篤な有害事象の個別の詳細

被験者番号[redacted]：

本被験者は，非盲検継続投与期の開始から約 1 カ月後に，重度の HAE 発作及び軽度の腎不全の 2 件の重篤な有害事象を発現した。腹部の HAE 発作により入院し，臨床検査でクレアチニン，尿素，及び CRP の高値が明らかになった。白血球増加に加え，ヘモグロビン及びヘマトクリットのわずかな増加もみられたが，これらの変化は脱水による可能性があった。II 型糖尿病及び高血圧に対してループ利尿薬の使用を含めた治療を受けており，尿素及びクレアチニンの軽度増加が確認されていた。静注輸液及び制吐剤による治療が行われ，利尿薬の用量が減量された。入院から 6 日後に回復し退院した。

被験者番号[redacted]：

本被験者では，軽度の細菌性尿路感染及び重度の HAE 発作の 2 件の重篤な有害事象がイカチバントの（3 回目の発作及び 105 回目の発作に対する）投与からそれぞれ 20 日後及び 8 日後に認められた。3 回目の発作に対するイカチバントの最終投与から 5 日後に HAE 発作の症状がみられ，C1-INH による治療が実施された。効果が低く，更に治療を行うために入院した。顕微鏡的血尿及び細菌性尿路感染と診断され，抗菌療法が実施された。更に，逆流性食道炎及び胃炎を伴う胃食道ヘルニアと診断された。2 件目の喉頭発作は，105 回目の発作に対するイカチバントの最終投与から 8 日後に報告され，C1-INH 及びエピネフリンによる治療が実施され，重篤な有害事象として報告された。本事象は 2 日後に回復した。

被験者番号[redacted]：

本被験者では，軽度の抜歯の重篤な有害事象がイカチバントの（3 回目の発作に対する）投与から 3 日後に認められた。入院して 2 日後に回復した。

被験者番号[redacted]：

本被験者では，中等度のロタウイルス胃腸炎，軽度の膵酵素増加，中等度のサルモネラ菌性胃腸炎，及び中等度の筋肉痛の 4 件の重篤な有害事象が認められた。最初の 2 件の重篤な有害事象である「ロタウイルス感染による下痢」及び軽度の「膵臓酵素増加」は，イカチバントの（4 回目の発作に対する）最終投与から約 4 カ月後に発現した。下痢及び嘔吐のために入院し，最初は非特異性胃腸炎と診断された。疾患の経過は遅延性であった。下痢及び膵酵素増加が持続するため数回にわたり再入院した。最終診断は「ロタウイルス感染による下痢」及び軽度の「膵臓酵素増加」であった。3 件目の重篤な有害事象は，17 回目の発作に対するイカチバント投与から約 5 週後に発生した。下痢が認められたため，その後入院した。便培養によりサルモネラ感染が明らかになった。「サルモネラ菌性腸炎」と診断され，シプロフロキサシン及びパントプラゾールによる治療が実施された。その 8 日後に完全に回復して退院した。この重篤な有害事象の発現から約 5 週後に再び腹痛及び下痢を訴え入院した。HAE 発作が疑われたため，イカチバント（30 mg の皮下投与）による治療が実施された。しかし，イカチバント投与直後に症状が悪化したことから，次に 1500 IU の C1-INH が静脈内投与された。新たな便培養によりサルモネラ菌陽性が明らか

になった。そのため，本症状はサルモネラ菌性腸炎に起因すると判定された。静注輸液補充及びメサラジンが投与された。2 日後に本事象から完全に回復した。4 件目の重篤な有害事象は四肢の筋肉痛で，19 回目の発作に対するイカチバント投与から約 3.5 カ月後に報告された。筋肉痛症状の発現から 19 日後に入院した。臨床検査では，ヘモグロビンのわずかな減少（10.5 g/dL，正常範囲：12.0–15.3 g/dL）以外に異常はみられず，便培養でサルモネラ菌陽性であった。入院から 4 日後に回復した。

被験者番号[redacted]：

本被験者では，イカチバントの（4 回目の発作に対する）投与から約 7 カ月後に自殺企図の重篤な有害事象が認められた。入院し，11 日後に回復した。

被験者番号[redacted]：

本被験者では，重度の HAE 発作の重篤な有害事象が 4 件認められた。本被験者の HAE 発作は，すべて治療が困難であった。2 回の HAE 発作（5 回目及び 6 回目の発作）に対しては，最初にイカチバントによる治療が実施された。C1-INH 及びイカチバントによる治療にもかかわらず，症状回復はみられず，入院が必要であった。

被験者番号[redacted]：

本被験者では，交通事故とそれに伴う重度の頭部損傷及び創傷の 3 件の重篤な有害事象が認められた。運転していて，道路冠水のために事故を起こした。入院し，12 日後に回復した。

被験者番号[redacted]：

本被験者では，重度の冠動脈疾患の重篤な有害事象が認められた。本被験者は 58 歳女性で，甲状腺炎，乳癌による乳房再建手術，高脂血症，及び糖尿病の既往歴があり，イカチバントの最終投与から 17 カ月を経過して軽度から中等度の狭心症が数回認められた。本事象の発生前に，HAE 発作に対して非盲検継続投与期にイカチバント（30 mg）の単回皮下投与を 7 回受けていた。更に，本事象の発生から数週間後にもイカチバント（30 mg）が皮下投与されたが，このイカチバント投与により狭心症が増悪したという証拠はなかった。発作発現から約 6 カ月後に冠動脈造影が実施され，冠動脈性心疾患と診断された。この診断後に，冠動脈性心疾患が本試験の除外基準のため，本被験者の試験を中止した。3 カ月後に冠動脈バイパス移植が施行され，合併症はみられなかった。

被験者番号[redacted]：

本被験者では，イカチバントの（2 回目の発作に対する）投与から約 27 カ月後に子宮頚部癌第 0 期の重篤な有害事象が認められた。本診断の 3 カ月後に，子宮鏡検査，子宮内膜切除，子宮内膜掻爬，及び子宮頚部円錐切除が施行された。1 日入院し，97 日後に回復したと報告された。

被験者番号[redacted]：

本被験者では，イカチバントの（4 回目の発作に対する）投与から約 2 カ月後に喉頭の HAE 発作の重篤な有害事象が認められた。後口蓋弓浮腫がみられ，イカチバントの最終投与から 2 カ月

を過ぎて口蓋垂浮腫も発生したため入院した。新鮮凍結血漿及びコルチコステロイドによる治療が実施され，翌日に回復した。

注射部位反応

注射部位反応は，非盲検継続投与期の 54 例の被験者すべてで報告された。2 回目から 4 回目の発作に対する投与で特に多くみられた注射部位反応は紅斑及び腫脹で，各発作に対する投与でそれぞれ 95.0%から 100.0%（紅斑）及び 50.0%から 81.6%（腫脹）の被験者で報告された。重度の注射部位反応の発現率が経時的に（反復投与とともに）増加することはなかった。

抗原性

非盲検継続投与期に，イカチバントに対する抗体反応はいずれの被験者にも認められなかったことから，イカチバントには免疫原性がないことが示された。

その他の安全性評価項目

非盲検継続投与期に，バイタルサイン，身体検査，又は臨床検査値について，イカチバントと関連のある臨床的に意味のある所見はみられなかった。

非盲検継続投与期における補体 C3a-desArg の平均値は，本試験の二重盲検期のイカチバント群で認められた値と同程度であった。C3a-desArg 値による判定から，補体活性化の徴候は認められなかった。

結論：

二重盲検期における有効性の主要評価項目は達成され, 有効性の評価項目全体にわたって, HAE の皮膚，腹部，及び喉頭浮腫の発作の治療に対するイカチバントの臨床的有効性が示された。

非盲検継続投与期で観察された結果から，反復投与後もイカチバントの有効性が持続することが裏付けられた。大部分（89.8%）の発作はイカチバントの単回皮下投与により治療可能で，イカチバントを投与したすべての発作のうち，救済治療薬を必要としたのは全発作の 2.9%であった。投与前の発作の重症度及び最初の症状が中等度になってから投与開始までの時間にかかわらず，イカチバントの一貫した有効性が示された。

反復投与した被験者でも症状緩和が早期に得られること，その後の治療で症状緩和を得るまでの時間が延長する傾向もみられないこと，更にほとんどの被験者でイカチバントの追加投与又は救済治療薬の必要がないことを示す蓄積された使用経験に基づき，HAE 発作の治療においてイカチバントは持続的な有効性を示すと結論できる。

本試験において，イカチバントは安全かつ忍容性が良好であった。注射部位反応は，イカチバントの皮下投与により大部分の被験者でみられた唯一の共通の症状であったが，すべての反応は非重篤で，一般に軽度から中等度であり，一過性で特別な対処の必要もなく回復した。また，イカチバントが免疫原性を有する所見は認められなかった。

結論として，本試験により，HAE 患者の皮膚，腹部，及び生命を脅かす可能性もある喉頭浮腫の発作の治療における，リスクベネフィットプロファイルに優れたイカチバントの優越性を示す臨床的有効性及び安全性が示された。

2.7.6.15　JE049-2103 試験（評価資料，5.3.5.1-4）

JE049-2103D；最終治験総括報告書

2.7.6.15.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	遺伝性血管性浮腫の治療に対するイカチバント皮下投与の無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験
治験責任者及び治験実施施設：	多施設共同試験（CSR 付録 17.1.4 参照）
治験期間：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）まで
治験のフェーズ：	第 III 相

目的：

主要目的：

- 遺伝性血管性浮腫（HAE）の被験者を対象に，中等度から極めて重度の皮膚及び/又は腹部の血管性浮腫の急性発作の症状緩和までの時間について，ブラジキニン B2 受容体拮抗薬イカチバントの有効性をプラセボと比較して評価する。

副次目的：

皮膚及び/又は腹部に血管性浮腫の発作を発現した HAE 被験者を対象に，イカチバント皮下投与とプラセボの比較により以下を評価する。

- 4 時間後の奏効率
- ほぼ完全な症状消失までの時間
- 包括的アウトカム
- 個々の症状の重症度
- 安全性及び忍容性

喉頭浮腫を発現した被験者におけるイカチバント皮下投与による非盲検下での有効性及び安全性についても評価する。なお，喉頭浮腫の定義には，喉頭又は咽頭に発現したあらゆる血管性浮腫を含める。

また，イカチバントの反復皮下投与の有効性及び安全性は非盲検継続投与期で評価する。

更に，イカチバントの相対的な薬剤経済学的影響及びイカチバントによる治療中の浮腫発作の発現に伴う経済的負担について評価するため，二重盲検期における初回発作に対するデータをプラセボと比較し，非盲検下での投与 6 カ月後のデータを過去のデータと比較する。

治験方法：

治験デザイン：

二重盲検期及び非盲検継続投与期からなる多施設共同第 III 相臨床試験。

二重盲検期

皮膚及び/又は腹部の血管性浮腫を有する被験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，二重盲検期。

初回発作として喉頭の血管性浮腫を発現した被験者には非盲検下でのイカチバントを皮下投与した。

非盲検継続投与期

二重盲検期に治験薬を投与した後 2 回目以降の発作を発現した被験者を対象。

最後に無作為化された被験者が二重盲検期を完了した後に非盲検継続投与期の定義が改訂された。この改訂により，スクリーニング時に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，非盲検継続投与期に直接参加することができるようになった。

試験方法：

登録前のスクリーニング来院時に選択基準及び除外基準を元に評価し，無作為割付け前又は投与前の評価を Visit 1（治験開始 1 日目）に実施した。腹部及び/又は皮膚の症状のある被験者は二重盲検期に無作為化し，血管性浮腫の発作が少なくとも“中等度”となってから 6 時間以内に治験薬を投与した。初回発作として喉頭浮腫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。本試験期間中，有害事象及び併用薬/救済治療薬について記録した。

二重盲検期

二重盲検期には，中等度から極めて重度の腹部及び/又は皮膚の発作を発現した被験者に対して，盲検下でイカチバント又はプラセボを単回皮下投与した。

初回発作時には，治療のために被験者を 12 時間以上入院させ，Visit 2 の間（投与 1 日目，初回投与後 0.5 時間から 15 時間）モニタリングを行った。追跡調査は，Visit 3（投与 2 日目）及び Visit 4（投与 14 ± 2 日目）に実施した。採血は，投与前，入院中，Visit 3（投与 2 日目），Visit 4（投与 14 ± 2 日目），及び Visit 5（投与 5 ± 1 週時）に実施した。尿検査は，投与前，Visit 3（投与 2 日目），Visit 4（投与 14 ± 2 日目）に実施し，心電図検査は，投与前，皮下投与の 30 分後，及び Visit 3（投与 2 日目）に実施した。妊娠の可能性のある女性は，投与前の Visit 1, 及び Visit 4 に尿妊娠検査を実施した。

薬剤経済学的解析のためのデータを投与 1 日目及び Visit 4（投与 14 ± 2 日目）に収集した。Visit 4 に初回発作の評価を行った後，各被験者は二重盲検期を終了し，非盲検継続投与期に移行した。

非盲検継続投与期

投与前の評価を実施し，Visit A1（投与 1 日目）にイカチバントを投与した。可能であれば治療のために被験者を 4 時間から 5 時間入院させ，Visit A2（投与 1 日目）にモニタリングを行った。

追跡調査は，Visit A3（投与 2 日目）及び Visit A4（投与 14 ± 2 日目）に実施した。採血は，投与前，入院中及び Visit A4 に実施した。尿検査は，投与前及び Visit A4 に実施した。また，その後の 6 カ月来院時（投与 24 週時）にも採血した。妊娠の可能性のある女性は，Visit A1 及び Visit A4 に尿妊娠検査を実施した。

最後に無作為化された被験者が二重盲検期を完了した後に非盲検継続投与期の内容を簡略化した。主な違いは，Visit A3 の削除，及び採血（抗体産生確認及び補体活性測定）を投与後最初の 4 回のみに実施することであった。

薬剤経済学的解析用のデータ及び被験者の満足度に関する質問票を投与 24 週時（最初の投与から 24 週時のみ）に回収した。

本試験が終了するまで，3 カ月ごとの電話連絡及び 6 カ月ごとの来院により被験者の追跡を行った。これらの連絡日は，本試験の二重盲検期に参加した被験者については無作為割付け日，二重盲検期に初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者については非盲検下でのイカチバント初回投与日，及び非盲検継続投与期（改訂後）に直接参加した被験者については非盲検下でのイカチバント初回投与日から設定した。

被験者数：

計画時：

皮膚及び/又は腹部の浮腫発作を発現した被験者 56 例（二重盲検期：イカチバント群及びプラセボ群各 28 例）を無作為割付けし，評価可能被験者数を 50 例（イカチバント群及びプラセボ群各 25 例）とする計画であった。

解析時：

本試験では計 178 例に対してスクリーニングを行った。このうち，84 例の被験者が本試験に参加した（64 例は二重盲検期に参加し，20 例は非盲検継続投与期［改訂後］に直接参加した）。

二重盲検期

計 64 例の被験者が二重盲検期に参加した。このうち 56 例を無作為割付けした（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を発現した 8 例には非盲検下でイカチバントを投与した。

非盲検継続投与期

本試験の非盲検継続投与期では計 72 例の被験者にイカチバントを投与した。このうち，20 例は二重盲検期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，非盲検継続投与期（改訂後）に直接参加した被験者であった。

診断及び主要選択/除外基準：

選択基準：

- I 型又は II 型の HAE の確定診断（機能的及び免疫原性の C1 エステラーゼインヒビター［C1-INH］欠損症による）を受けている 18 歳以上の被験者。

- 治験への参加について文書により同意した被験者。
- 組入れ時に皮膚及び/又は腹部に中等度から極めて重度の浮腫発作を発現した，並びに喉頭浮腫の発作を発現した被験者。
- 治験薬投与前の評価を完了し，かつ今回の発作が中等度になってから 6 時間以内に投与を開始することができた被験者。
- 腹部及び/又は皮膚の発作を発現した被験者では，無作為割付け時の主要な症状（腹痛，皮膚の疼痛，又は皮膚の腫脹）に対するビジュアルアナログスケール（VAS）の値が 30 mm 以上の被験者。

除外基準：

- HAE 以外の血管性浮腫，たとえば後天性血管性浮腫と診断された被験者。
- 過去 1 カ月以内に他の治験薬を用いた他の治験に参加した被験者。
- 今回の血管性浮腫発作の発現以降に何らかの鎮痛剤による治療を受けた被験者。
- 今回の血管性浮腫発作の発現前 3 日以内に C1-INH 製剤を含む補充療法を受けた被験者。
- アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与を受けた被験者。
- 病歴上又はスクリーニング時の検査で，冠動脈疾患，特に不安定狭心症又は重度の冠動脈心疾患及びうっ血性心不全（NYHA 分類 3 又は 4）を有することが確認された被験者。
- 本試験への参加が不適切と治験担当医師が考える重篤な合併症を認める被験者。
- 妊娠中及び/又は授乳中の被験者。
- 本試験の内容，目的，及び起こりうる結果を理解できない被験者，もしくは治験実施計画書を遵守できない被験者，たとえば非協力的な態度，追跡調査のための来院が出来ない，又は何らかの理由により本試験を完了する見込みが低いと考えられる被験者。

非盲検継続投与期/非盲検継続投与期（改訂後）に参加した被験者の選択/除外基準は，VAS スコアが 30 mm 以上であることを非盲検治療の必要条件としないことを除いて，二重盲検期と同じであった。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

イカチバント

剤形：注射溶液，3 mL，10 mg/mL

1 回用量：30 mg（3 mL）

ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]

用量及び投与方法，治療期間：

二重盲検期

本試験の二重盲検期では，イカチバント投与群に無作為割付けされた被験者にイカチバント 30 mg（3 mL）を腹部に単回皮下投与した。

初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者にはイカチバント 30 mg（3 mL）を腹部に単回皮下投

与した。

非盲検継続投与期

非盲検継続投与期では，二重盲検期の治験薬にかかわらず，イカチバント投与の対象となる発作を発現した被験者にイカチバント 30 mg（3 mL）を腹部に単回皮下投与した。

最初のイカチバント投与から 48 時間以内に症状が悪化した場合はイカチバントの追加投与が可能であった。発作 1 回につき 6 時間以上の間隔で最大 2 回まで追加投与することができた。最初の投与後 48 時間以上経過後に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 回まで投与できた。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

プラセボ

剤形：イカチバントと外観が同じになるように調整された注射液

1 回用量：3 mL

投与頻度：腹部に単回皮下投与

ロット番号：[redacted]，[redacted]

用量及び投与方法，治療期間：

本試験の二重盲検における対照製剤は，治験薬と外観が同じになるように調整されたプラセボ注射薬であった。プラセボ群に無作為化された被験者にはプラセボ（3 mL）を腹部に 1 回皮下投与した。

本試験の非盲検継続投与期には，被験者に対してプラセボ投与は行わなかった。

評価項目：

有効性：

有効性の主要評価項目

- 有効性の主要評価項目は，二重盲検期に発現した初回発作における被験者の評価による VAS スコアに基づく主要症状の症状緩和までの時間であった。主要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。「皮膚の腫脹」及び「皮膚の疼痛」の重症度が同じ場合は，「皮膚の疼痛」の VAS スコアを用いた。

有効性の副次評価項目

- 投与 4 時間後の奏効率
- 主要症状以外の個々の症状の VAS スコアに基づく症状緩和までの時間
- VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失までの時間
- 治験担当医師及び被験者の評価による症状スコア
- 治験担当医師による包括的評価

- 治験担当医師の評価による臨床症状の包括的評価/改善度［二重盲検期］
- 被験者の評価による症状の軽快（最初の症状改善）
- 治験担当医師の評価による視覚的症状の軽快（最初の症状改善）［二重盲検期］
- 治験担当医師の評価による被験者の全体的な症状改善［二重盲検期］
- 被験者の満足度に関する質問票［非盲検継続投与期］

安全性：

- 有害事象の発現件数及び割合
- バイタルサイン
- 心電図［二重盲検期］
- 注射部位の局所忍容性
- 標準的な血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査
- 抗原性
- アルギニン欠損型補体成分 C3a（C3a-desArg）

薬剤経済学：

- 外来治療
- HAE 治療のための入院
- 仕事又は学校の欠席
- 個人的援助
- HAE 発作治療のための薬剤

統計解析法：

すべての有効性解析を，治療を意図した割付けに基づいた解析集団（ITT 集団）及び治験実施計画書に適合した解析集団（PP 集団）で実施した。ITT 集団を主要解析集団とした。副次的な統計学的検定はすべて探索的とみなした。

二重盲検期では，喉頭浮腫以外（皮膚及び/又は腹部）の初回発作に対して盲検下でイカチバント及びプラセボを投与し，イカチバントの有効性をプラセボと比較した。したがって，有効性の主要解析は，二重盲検期に喉頭浮腫以外の初回発作を発現して治験薬を投与した集団（喉頭浮腫以外の ITT 集団）を対象に実施した。

有効性の主要評価項目は，VAS スコアに基づく主要症状の症状緩和までの時間とした。症状緩和までの時間は，治験薬投与から主要症状の症状緩和が得られるまでの時間とし，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。

VAS スコアに基づく有効性の副次評価項目（主要症状以外の個々の症状の症状緩和までの時間，ほぼ完全な症状消失までの時間）の解析は，主要評価項目の解析と同じ手法を用いて解析した。

その他の被験者及び治験担当医師の評価による副次評価項目に関しても，イカチバントとプラセボの有効性を比較した。

有効性の副次解析には，発作の種類（皮膚，腹部，又は喉頭），性別，及び体重の情報も含めた。

観察期間内に症状緩和（主要及び/又は副次）が得られなかった被験者における有効性の評価は，最終観察時で打ち切りとした。

本試験で打ち切りの対象となった評価項目は，症状緩和までの時間，ほぼ完全な症状消失までの時間，主要症状以外の個々の症状の症状緩和までの時間，被験者の評価による症状の軽快（最初の症状改善）までの時間，治験担当医師の評価による視覚的症状の軽改（最初の症状改善）までの時間，及び治験担当医師の評価による被験者の全体的な症状改善までの時間であった。

二重盲検期における喉頭発作に対する有効性は記述的に記載した。

二重盲検期における安全性及び忍容性は記述的に記載した。

非盲検継続投与期の有効性及び安全性は記述的に記載した。

本治験実施計画書では，十分な数の被験者を解析に使用できるように，本試験に参加したすべての治験実施施設のデータを併合する計画であった。人口統計学的特性及びベースライン特性，有効性及び安全性についてデータを要約した。

症状緩和までの時間における差は，以下の仮説により検定した。

$H0：\lambda_{イカチバント} / \lambda_{プラセボ} = 1$　versus　$H1：\lambda_{イカチバント} / \lambda_{プラセボ} \neq 1$

ここで，$\lambda_{イカチバント}$はイカチバント群のハザード比，$\lambda_{プラセボ}$はプラセボ群のハザード比を示す。

検定は，両側有意水準を 5%として log rank 検定の Wilcoxon 法を用いて実施した。

救済治療薬の投与及び最初の症状が中等度になってから投与開始までの時間を考慮した症状緩和までの時間の裏付け解析も実施した。比例ハザードモデルを用いて，ハザード比（イカチバント：プラセボ）に加え，それに伴う 95%信頼区間及び p 値も推定した。

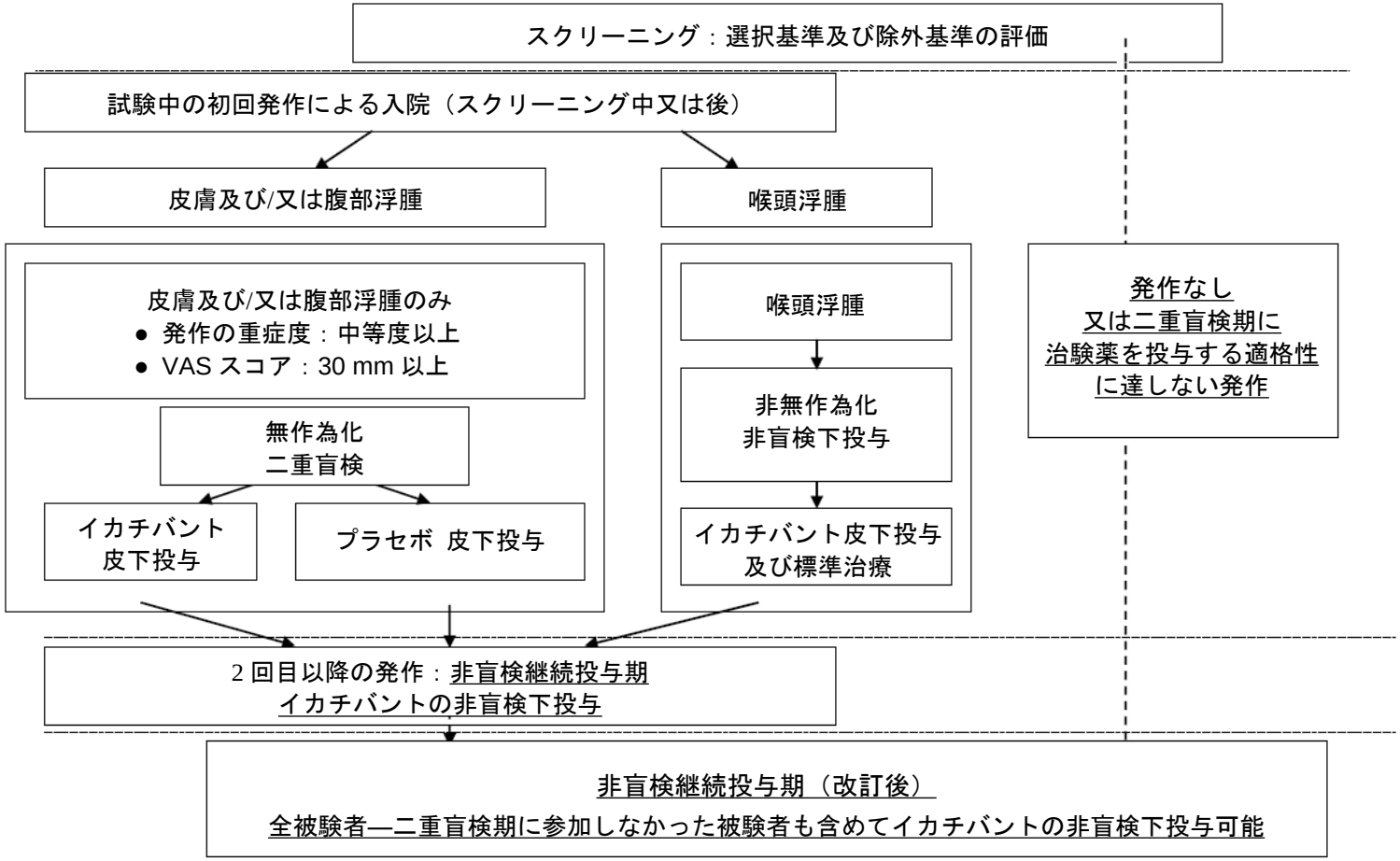
データ及び安全性モニタリング委員会は，二重盲検期の約 3 カ月ごと（盲検性を維持），及び非盲検継続投与期の 6 カ月ごとに安全性及び有効性の集積データの評価を実施した。二重盲検期に中間解析は実施しなかった。非盲検継続投与期には，有効性及び安全性の中間解析を 2 回実施した。イカチバントの薬剤経済学的影響に関するデータは解析せず，一覧表で示した。

報告書の日付：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終治験総括報告書 第[redacted]版）

2.7.6.15.2 試験スケジュール

二重盲検期，非盲検継続投与期及び非盲検継続投与期（改訂後）の全体的な試験デザイン及び試験スケジュールを図 2.7.6.15-1，表 2.7.6.15-1，表 2.7.6.15-2 及び表 2.7.6.15-3 に示す。

図 2.7.6.15-1　　全体の試験デザイン図



略語：VAS=ビジュアルアナログスケール
出典：CSR JE049-2103D；Figure 4

表 2.7.6.15-1　　試験スケジュール – 二重盲検期

来院　（日）	スクリーニング	1	2（入院）													3	4[3]	5	X[4]	Y[4]	最終
治験薬投与後の経過時間		**0**	**0.5**	**1**	**1.5**	**2**	**2.5**	**3**	**3.5**	**4**	**5**	**6**	**8**	**10**	**12[1]**	**24[2]**					**TC**
日		**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**2**	**14±2**				
週		**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**2**	**5±1**	**12 TC**	**24**	
手順																					
同意取得	X																				
入院		被験者入院中																			
選択/除外基準	X	X																			
人口統計学的特性	X	X																			
妊娠検査		X															X				
採血[5]	X	X	X				X				X					X	X	X		X	
病歴	X	X																			
血管性浮腫の既往歴	X	X																			
薬剤経済学的影響に関するデータ		X															X			X[6]	
身体検査	X	X														X	X			X	
バイタルサイン	X	X	X												X	X	X			X	
心電図		X	X													X					
尿検査		X														X	X				
無作為割付け		X																			
治験薬投与（皮下）		X																			
症状の軽快/視覚的症状の軽快（最初の症状改善）：被験者，治験担当医師		継続																			
被験者日誌 Part 1 及び Part 2 の配布		X																			
被験者日誌の回収と確認																X	X				
VAS スコア：被験者		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[8]					
症状スコア：被験者		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[7]					
症状スコア：治験担当医師		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[7]	X				

来院　（日）	スクリーニング	1	2（入院）													3	4[3]	5	X[4]	Y[4]	最終
治験薬投与後の経過時間		**0**	**0.5**	**1**	**1.5**	**2**	**2.5**	**3**	**3.5**	**4**	**5**	**6**	**8**	**10**	**12[1]**	**24[2]**					**TC**
日		**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**2**	**14±2**				
週		**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**2**	**5±1**	**12 TC**	**24**	
手順																					
包括的評価：治験担当医師		X								X					X	X	X				
臨床症状の包括的評価：治験担当医師		X																			
臨床症状の包括的改善度：治験担当医師										X						X	X				
注射部位反応			X	X		X				X			X		X	X	X				
満足度に関する質問票：被験者																				X[7]	
治験薬投与を必要としない発作の発現																		継続			
薬歴/併用薬	X	X	継続																		
救済治療薬			継続																		
有害事象			継続																		
発作の最終評価																	X				
治験の終了																					X[8]

略語：TC=電話連絡，VAS=ビジュアルアナログスケール

1　投与 12 時間後までに症状緩和が認められない場合，入院を 15 時間後まで延長し，14 時間後に評価を実施した。

2　Visit 3 は投与 24 から 48 時間後に実施した。

3　投与 14 日目までに新たな発作が発現した場合は，症例報告書の最終評価のページのみに記載し，表 2 に従い新たな発作を評価した。

4　治験担当医師は無作為割付け日から治験終了まで 3 カ月ごとに電話連絡を行い，被験者は治験終了まで 6 カ月ごとに治験実施施設に来院した。

5　詳細は CSR JE049-2103D（採血スケジュール）表 7 参照。

6　薬剤経済学的影響に関するデータは，第 24 週の来院時にのみに収集した。

7　被験者の評価による VAS スコア及び症状スコアは，症状が緩和するまで又は投与 5 日目までのいずれか早い時点まで被験者が 1 日 3 回評価した。

8　非盲検継続投与期/治験終了の最終評価（来院又は電話連絡）。

出典：CSR JE049-2103D；Table 1

表 2.7.6.15-2　　試験スケジュール – 非盲検継続投与期

来院	A1	A2													A3	A4[1]
治験薬投与後の経過時間		0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	8	10	12	24	
日	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	14±2
週	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
手順																
入院	4 から 5 時間を推奨															
身体検査	X															X
バイタルサイン	X															X
採血[2]	X	X[3]				X[3]				X[3]						X
妊娠検査	X															X
尿検査	X															X
VAS スコア：被験者	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[4]	
症状スコア（全症状）：被験者	X				X				X		X		X		X[4]	
注射部位反応		X							X						X	X
包括的評価：治験担当医師	X								X						X	X
イカチバントの皮下投与[5]	X															
被験者日誌 Part 1 及び Part 2 の配布	X															
被験者日誌の回収															X	X
薬歴/併用薬	継続															
救済治療薬	継続															
有害事象	継続															
発作の最終評価																X

略語：VAS=ビジュアルアナログスケール

1　Visit A4 は，この来院以前に新たな発作が発現しなかった場合のみ実施した。投与 14 日目までに新たな発作が発現した場合は，症例報告書の最終評価のページに記載し，新たな治療サイクルを開始し，Visit A1 と同様の評価を実施した。

2　詳細は表 7；CSR JE049-2103D（採血スケジュール）参照。

3　被験者が入院している場合に限り，血漿評価用採血の許容差を±15 分とした。採血は，4 回の発作に対する投与時に実施した。

4　被験者の評価による VAS スコア及び症状スコアは，症状が緩和するまで又は投与 5 日目までのいずれか早い時点まで被験者が 1 日 3 回評価した。

5　発作 1 回につき最大 3 回までイカチバントを反復投与することができた。

出典：CSR JE049-2103D；Table 2

表 2.7.6.15-3　　試験スケジュール – 非盲検継続投与期（改訂後）

来院	**A1**	**A2**									**A4[1]**	フォローアップ
投与後の経過時間		**0.5**	**1**	**1.5**	**2**	**2.5**	**3**	**3.5**	**4**	**5**		
日	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**14±2**	**最終投与 24 週後**
週	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**2**	
手順												
入院	症状が十分改善し退院許可が出るまで											
身体検査	X										X	
バイタルサイン	X										X	
採血[2]	X	X[3]				X[3]				X[3,4]	X	
妊娠検査	X										X	
尿検査	X										X	
VAS スコア[5]：被験者	X		X	X	X	X	X	X	X	X		
症状スコア（全症状）：被験者	X				X				X			
注射部位反応		X							X		X	
包括的評価：治験担当医師	X								X		X	
イカチバントの皮下投与[6]	X											
被験者日誌 Part 1 及び Part 2 の配布	X											
被験者日誌の回収											X	
薬歴/併用薬	継続										X	
救済治療薬	継続										X	
有害事象	継続										X	
発作の最終評価											X	
満足度に関する質問票：被験者												X

略語：VAS=ビジュアルアナログスケール

1　Visit A4 は，この来院以前に新たな発作が発現しなかった場合のみ実施した。投与 14 日目までに新たな発作が発現した場合は，症例報告書の最終評価のページに記載し，新たな治療サイクルを開始し，Visit A1 と同様の評価を実施した。

2　詳細は表 7；CSR JE049-2103D（採血スケジュール）参照。

3　採血は 4 回目の発作まで実施した。5 回目の発作以降，採血は投与前及び Visit A4 のみに実施した。

4　被験者が入院している場合に限り，血漿評価用採血の許容差を±15 分とした。

[5]　被験者の評価による VAS スコア及び症状スコアは，症状が緩和するまで又は投与 5 日目までのいずれか早い時点まで被験者が 1 日 3 回評価した。
[6]　発作 1 回につき最大 3 回までイカチバントを反復投与することができた。
出典：CSR JE049-2103D；Table 3

2.7.6.15.3 被験者の内訳

本試験では計 178 例に対してスクリーニングを行った。このうち，84 例が本試験に参加した。

二重盲検期

二重盲検期における被験者の内訳を投与群別に表 2.7.6.15-4 に示す。

64 例が二重盲検期に組入れられた。このうち 56 例（87.5%）を無作為割付けし（イカチバント群 27 例［42.2%］，プラセボ群 29 例［45.3%］），初回発作として喉頭浮腫を発現した 8 例（12.5%）には非盲検下でイカチバントを投与した。

無作為割付けした 56 例（喉頭浮腫以外の ITT 集団/安全性解析集団）の発作の種類は，皮膚発作が 27 例（48.2%），腹部発作が 29 例（51.8%）であった。

8 例が二重盲検期に試験を中止した。その内訳は，同意撤回が 2 例（イカチバント群 1 例，及び初回発作として喉頭浮腫を発現した 1 例），追跡調査不能が 3 例（プラセボ群 1 例，及び初回発作として喉頭浮腫を発現した 2 例），及び，非盲検継続投与期に参加しなかった 3 例（イカチバント群 2 例，及びプラセボ群 1 例）であった。二重盲検期に有害事象又は重大な医学的事象により試験を中止，及び死亡した被験者はいなかった。

表 2.7.6.15-4　投与群別の被験者の内訳 – 二重盲検期

内訳	喉頭浮腫以外の ITT 集団/安全性解析集団			初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者 n (%)
	イカチバント群 n (%)	プラセボ群 n (%)	合計 n (%)	
被験者数	27 (100.0)	29 (100.0)	56 (100.0)	8 (100.0)
投与を中止した被験者数	3 (11.1)	2 (6.9)	5 (8.0)	3 (37.5)
中止の主な理由				
その他	2 (7.4)	1 (3.4)	3 (5.4)	0
同意撤回	1 (3.7)	0	1 (1.8)	1 (12.5)
重大な医学的事象	0	0	0	0
追跡調査不能	0	1 (3.4)	1 (1.8)	2 (25.0)
死亡	0	0	0	0

出典：CSR JE049-2103D；Table 11，Table 6.21.1.1，Table 6.21.2

非盲検継続投与期

非盲検継続投与期における被験者の内訳を表 2.7.6.15-5 に示す。

非盲検継続投与期（改訂後）に直接参加した 20 例を含め，計 72 例が非盲検継続投与期に参加し，計 340 件の発作に対してイカチバントを投与した。これら 72 例の発作の種類は，42 例 118 件の皮膚発作，46 例 184 件の腹部発作，及び 19 例 37 件の喉頭発作であった。被験者番号 [redacted]

の 11 回目の発作は投与前に包括的評価が実施されなかったため，皮膚，腹部又は喉頭に分類しなかった。被験者番号 [redacted] の 3 回目の発作は投与前の妊娠検査が陽性であったため投与しなかった。

非盲検継続投与期に試験を中止した被験者は計 35 例であった。有害事象により試験を中止，及び死亡した被験者はいなかった。

表 2.7.6.15-5　　被験者の内訳 – 非盲検継続投与期

内訳	イカチバント	
	n	**%**
被験者数	72	100.0
投与を中止した被験者数	35	43.6
中止の主な理由		
同意撤回	22	30.6
その他	8	11.1
追跡調査不能	4	5.6
重大な医学的事象	1	1.4
死亡	0	

出典：CSR JE049-2103D；Table 12，Table 6.22.4，Section 16

2.7.6.15.4 人口統計学的特性

二重盲検期

喉頭浮腫以外の ITT 集団

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表 2.7.6.15-6 に示す。

表 2.7.6.15-6　　人口統計学的特性 – 喉頭浮腫以外の ITT 集団（安全性解析集団）

特性	盲検下投与		合計 (N = 56)
	イカチバント群 (N = 27)	プラセボ群 (N = 29)	
性別 [n (%)]			
男性	11 (40.7)	8 (27.6)	19 (33.9)
女性	16 (59.3)	21 (72.4)	37 (66.1)
人種 [n (%)]			
白人	25 (92.6)	25 (86.2)	50 (89.3)
アジア人/東洋人	0	1 (3.4)	1 (1.8)
複合人種	0	1 (3.4)	1 (1.8)
その他	2 (7.4)	2 (6.9)	4 (7.1)

特性	盲検下投与		合計
	イカチバント群 (N = 27)	プラセボ群 (N = 29)	(N = 56)
年齢（歳）			
平均値 (SD)	34.8 (9.81)	34.9 (11.37)	34.9 (10.55)
中央値	35.0	34.0	34.5
最低値–最高値	20–54	18–58	18–58
年齢群 [n (%)]			
≤65 歳	100.0	100.0	100.0
>65 歳	0	0	0
体重 (kg)			
平均値 (SD)	80.28 (21.046)	76.04 (21.881)	78.09 (21.394)
中央値	79.40	67.50	75.00
最低値–最高値	44.0–126.9	47.0–136.8	44.0–136.8
身長 (cm)			
n	27	29	56
平均値 (SD).	169.0 (9.11)	165.6 (10.58)	167.3 (9.96)
中央値	166.0	163.0	165.0
最低値–最高値	156–191	149–195	149–195

略語：SD＝標準偏差
出典：CSR JE049-2103D；Table 1.4.2.1, Table 1.6.2.1

喉頭浮腫の集団（初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者）

初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.15-7 に示す。

表 2.7.6.15-7 人口統計学的特性 – 喉頭浮腫の集団

特性	イカチバント (N = 8)
性別 [n (%)]	
男性	3 (37.5)
女性	5 (62.5)
人種 [n (%)]	
白人	8 (100.0)
黒人アジア人/東洋人	0
複合人種	0
その他	0
年齢（歳）	
n	8
平均値 (SD)	47.1 (13.86)
中央値	49.5
最低値–最高値	25–61
年齢群 [n (%)]	
≤65 歳	100.0
>65 歳	0.0

特性	イカチバント (N = 8)
体重 (kg)	
n	8
平均値 (SD)	92.26 (20.649)
中央値	81.50
最低値–最高値	73.6–119.0
身長 (cm)	
n	8
平均値 (SD)	171.9 (4.58)
中央値	170.5
最低値–最高値	168–180

略語：SD＝標準偏差
出典：CSR JE049-2103D；Table 1.4.3 and Table 1.6.3

非盲検継続投与期

非盲検継続投与期にイカチバントを投与した被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.15-8 に示す。

表 2.7.6.15-8　人口統計学的特性 – 非盲検継続投与期にイカチバントを投与した被験者

特性	イカチバント (N=72)
性別 [n (%)]	
男性	23 (31.9)
女性	49 (68.1)
人種 [n (%)]	
白人	46 (63.9)
黒人	0
アジア人/東洋人	1 (1.4)
複合人種	1 (1.4)
白人	18 (25.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (2.8)
アジア人	0
その他	4 (5.6)
年齢（歳）	
n	72
平均値 (SD)	35.5 (11.03)
中央値	35.0
最低値–最高値	18–65
年齢群 [n (%)]	
≤65 歳	100.0
>65 歳	0
体重 (kg)	
n	70
平均値 (SD)	76.62 (21.474)
中央値	72.05
最低値–最高値	44.0–136.8

特性	イカチバント (N=72)
身長 (cm)	
n	71
平均値 (SD)	167.6 (9.50)
中央値	165.0
最低値–最高値	149–195

略語：SD＝標準偏差
出典：CSR JE049-2103D；Table 1.4.5 and Table 1.6.5

2.7.6.15.5 試験結果

有効性の結果：

二重盲検期 – 咽頭浮腫以外の ITT 集団

安全性解析集団には，治験薬を投与し，安全性評価が可能なすべての無作為割付けされた被験者が含まれた。すべての無作為割付けされた被験者には治験薬を投与し安全性の評価が得られたことから，安全性解析集団と ITT 集団は同一であった。

主要症状の症状緩和までの時間（主要評価項目）：

主要症状の症状緩和までの時間の中央値は，イカチバント群 2.5 時間，プラセボ群 4.6 時間であった。この差はイカチバントの優越性を示すものであるが，統計学的に有意ではなかった（p = 0.142）。

プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は主要症状に対する投与前 VAS スコアが 30 mm 以上の基準を満たしていなかった。観察期間内に症状緩和が得られた被験者は，イカチバント群 96.3%，プラセボ群 96.4%であった。2 例（イカチバント群の被験者番号 [redacted]，及びプラセボ群の 015-006）は観察期間内に症状緩和が得られなかったことから，評価は最終観察時で打ち切りとした。

症状緩和までの時間 – 部分集団解析：

投与群を発作の種類別に解析した結果，皮膚発作における症状緩和までの時間の中央値は，イカチバント群 3.4 時間，プラセボ群 10 時間（p = 0.221），腹部発作における症状緩和までの時間の中央値は，イカチバント群 2 時間，プラセボ群 3 時間（p = 0.159）であり，イカチバントの優越性を示す群間差が認められた。また，症状緩和までの時間の中央値は，皮膚発作と比較して腹部発作の方が短かった。

症状緩和までの時間（救済治療薬を使用したため打ち切りとなった被験者）：

症状緩和前に救済治療薬を使用したため打ち切りとなった被験者における主要評価項目を解析した結果，主要症状の症状緩和までの時間は，イカチバント群 2.5 時間，プラセボ群 9.0 時間であり，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差が認められた（p = 0.024）。

VAS スコアに基づく投与4 及び12 時間後の投与前からの変化：

VAS スコア評価における投与 4 及び 12 時間後の治験薬投与前からの平均変化量について，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差が認められた（それぞれ p = 0.002 及び p = 0.028）。

症状緩和までの時間 – 改訂された奏効の定義：

より厳格な評価項目として治験薬投与前の VAS スコアが 100 mm の場合 50 mm まで低下，30 mm の場合 20 mm まで低下に対応した解析を行った結果，主要症状の症状緩和までの時間の中央値はイカチバント群 2.5 時間，プラセボ群 8.1 時間であり，両群間に大きな差が認められた（p = 0.058）。

すべての症状（主要症状及び副次症状）を含む症状緩和までの時間：

主要症状かどうかにかかわらず，すべての症状について症状緩和までの時間を評価した結果，皮膚の腫脹（p = 0.039）及び皮膚の疼痛（p = 0.007）においてイカチバントの優越性を示す統計学的及び臨床的に有意な群間差が認められ，腹痛（イカチバント群 2.0 時間，プラセボ群 3.3 時間；p = 0.056）及び悪心（イカチバント群 1.1 時間，プラセボ群 2.3 時間；p = 0.080）では臨床的に意味のある群間差が認められた。

主要症状以外の投与前 VAS スコアで示された個々の症状の症状緩和までの時間：

主要症状以外の症状緩和までの時間の中央値は，皮膚の疼痛（p=0.018），及び腹痛（p=0.046）で統計学的に有意な群間差が認められた。皮膚の腫脹（イカチバント群 3.5 時間，プラセボ群 10.0 時間；p = 0.053），及び悪心（イカチバント群 1.1 時間，プラセボ群 2.3 時間；p = 0.080）については統計学的に有意な差ではなかった。

発作の重症度別の症状緩和までの時間：

発作の重症度（中等度，重度，及び極めて重度）別に解析した結果，いずれの重症度においてもイカチバント群の症状緩和までの時間の中央値は同程度であり，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は認められなかった。中等度の発作については，イカチバント群 2.0 時間，プラセボ群 4.2 時間（p=0.691），重度の発作については，イカチバント群 2.0 時間，プラセボ群 5.0 時間（p=0.059），及び極めて重度の発作については，イカチバント群 2.7 時間，プラセボ群 5.6 時間（p=0.846）であった。

投与 4 時間後の奏効率：

投与4時間後の主要症状における奏効率は, イカチバント群 66.7%, プラセボ群 46.4%（p=0.176）であった。投与 4 時間後の被験者の評価による症状の軽快（最初の症状改善）における奏効率は, イカチバント群 85.2%，プラセボ群 31.0%であった。

ほぼ完全な症状消失までの時間：

ほぼ完全な症状消失までの時間の中央値は，プラセボ群（19.4 時間）と比較してイカチバント群（8.5 時間）の方が短かったが，その差は統計学的に有意でなかった（p=0.079）。発作の種類別に解析した結果，ほぼ完全な症状消失までの時間の中央値は，皮膚発作については，イカチバント群 24.8 時間，プラセボ群 44.6 時間（p=0.252），腹部発作については，イカチバント群 2.5 時間，プラセボ群 12.1 時間であった（p=0.066）。

臨床症状の包括的評価/改善度：

投与 4 時間後の臨床症状の包括的改善度は,イカチバント群では“極めて改善 ”が 10 例（37.0%），“ かなり改善 ” が 9 例（33.3%）認められたのに対して，プラセボ群では “ 極めて改善 ” が 1 例（3.5%），“かなり改善”が 10 例（34.5%）であった。

被験者の評価による症状スコア：

被験者の評価による症状スコアにおいて，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差が，投与 14 時間後の紅斑（p=0.036），投与 1 時間後及び 1.5 時間後の皮膚刺激（それぞれ p=0.012 及び p=0.009），投与 1 時間後の皮膚の疼痛（p=0.012），投与 1 時間後から 12 時間後までのすべての評価時点における腹痛（p=0.001–0.042 の範囲），及び投与 2 時間後及び 3 時間後の悪心（それぞれ p=0.031 及び p=0.036）に認められた。皮膚の腫脹，嘔吐，及び下痢については統計学的に有意な群間差は認められなかった。

治験担当医師の評価による症状スコア：

治験担当医師の評価による症状スコアにおいて，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差が，投与 1.5 時間後から 24 時間後にわたる皮膚の疼痛（p 値＝0.002–0.047 の範囲），及び投与 4 時間後及び 5 時間後の腹痛（それぞれ p = 0.016 及び p = 0.047）に認められた。

治験担当医師の評価による被験者の全体的な症状改善までの時間：

治験担当医師の評価による被験者の全体的な症状改善までの時間の中央値は，イカチバント群 1.0 時間，プラセボ群 5.7 時間であり，統計学的に有意な差が認められた（p < 0.001）。

救済治療薬：

本試験の二重盲検期では，イカチバント群の 6 例（22.2%）が治験薬を投与した日に救済治療薬を使用した。このうち，3 例（11.1%）はイカチバント投与後 12 時間以内に救済治療薬を使用した。一方，プラセボ群では，15 例（51.7%）が二重盲検期に救済治療薬を使用し，投与後 12 時間以内に救済治療薬を使用した被験者は 13 例（44.8%）であった。

被験者及び治験担当医師の評価による症状の軽快（最初の症状改善）までの時間：

被験者の評価による症状の軽快（最初の症状改善）までの時間の中央値は，イカチバント群 0.8 時間に対してプラセボ群 16.9 時間であり，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差

が認められた（p<0.001）。治験担当医師の評価による視覚的症状の軽快（最初の症状改善）までの時間の中央値は，イカチバント群 6.5 時間，プラセボ群 14 時間であった。この差は，統計学的に有意ではなかった（p = 0.240）。

症状緩和までの時間の裏付け解析：

「最初の症状が中等度になってから投与開始までの時間」を共変量とした Cox 回帰モデルを用いた解析の結果，最初の症状が中等度になってから投与開始までの時間は，ITT 集団（すべての発作を含む；p=0.266），皮膚発作（p=0.687），腹部発作（p=0.505），男性（p=0.875），女性（p=0.208），又は体重別の集団における症状緩和までの時間に影響しないことが示された。

体重別解析：

症状緩和までの時間の中央値は，イカチバント群のいずれの体重カテゴリーでも一貫していた（50 kg 未満，50 kg–75 kg，75 kg–100 kg，及び 100 kg 超で，それぞれ 3.5 時間，2.0 時間，3.9 時間及び 2.0 時間）。奏功率は, 50 kg 未満及び 75 kg–100 kg で 50%, 50 kg–75 kg 及び 100 kg 超で 80%であった。ほぼ完全な症状消失までの時間の中央値は，50 kg 未満，50 kg–75 kg，75 kg–100 kg，及び 100 kg 超で，それぞれ 7.5 時間，8.5 時間，15.3 時間，及び 5.0 時間であった。しかし，各体重カテゴリーの被験者数の分布は，イカチバント群又はプラセボ群のいずれにおいても均一ではなかった。50 kg 未満，50 kg–75 kg，75 kg–100 kg，及び 100 kg 超の体重カテゴリーで，イカチバント群の被験者はそれぞれ 2 例，10 例，10 例，及び 5 例，及びプラセボ群の被験者はそれぞれ 1 例，16 例，8 例，及び 4 例であった。

性別別解析：

性別で解析した結果，男性及び女性における症状緩和までの時間の中央値（それぞれ 2.7 時間及び 2.0 時間）でイカチバントの一貫した効果が認められた。

<u>非盲検継続投与期</u>

主要症状の症状緩和までの時間：

主要症状の症状緩和までの時間の中央値は, 1.0 時間から 2.0 時間の範囲であった（10 例以上のデータのある発作を対象）。

投与 4 時間後の奏効率：

投与 4 時間後の主要症状における奏効率は, 72.7%から 90.9%の範囲であった（10 例以上のデータのある発作を対象）。

ほぼ完全な症状消失まで時間：

ほぼ完全な症状消失までの時間の中央値は，4.7 時間から 55.0 時間の範囲であった（10 例以上のデータのある発作を対象）。ほぼ完全な症状消失までの時間の中央値が 55.0 時間であったのは

8回目の発作における結果で,投与した14例中8例で完全な症状消失までの時間が確認されなかったため打ち切られた。

被験者の評価による症状の軽快（最初の症状改善）までの時間：

被験者の評価による症状の軽快（最初の症状改善）までの時間の中央値は，0.4 時間から 0.8 時間の範囲であった（10 例以上のデータのある発作を対象）。

包括的評価：

非盲検継続投与期に皮膚及び腹部浮腫を発現した被験者で，すべての重症度（中等度，重度，及び極めて重度）の発作の改善が 4 時間以内に認められた。

被験者の評価による症状スコア：

イカチバント投与後，ほとんどの発作で症状の重症度が早期に低下することが報告された。

イカチバントの追加投与及び救済治療薬による再治療：

非盲検継続投与期にイカチバントの追加投与による治療を必要とした発作は，全発作件数 340 件のうち 40 件（11.8%）であった。救済治療薬による治療を必要とした発作は少なく，14 例 18 件（5.3%）に救済治療薬を使用した。

被験者の満足度に関する質問票：

被験者は，満足度に関する質問票で求められた質問に対して，全般的に非常に良好な反応を示した。5 つの質問のうち 4 つについて 79%はイカチバントが優位であると回答した。

喉頭発作を発現した被験者

喉頭発作を発現した被験者は計 26 例（二重盲検期及び非盲検継続投与期の両方で 1 例，二重盲検期のみで 7 例，非盲検継続投与期のみで 18 例）であり，45 件の喉頭発作（二重盲検期で 8 件，非盲検継続投与期で 37 件）に対してイカチバントを投与した。

被験者の評価による症状改善までの時間の中央値は，二重盲検期で 0.6 時間，非盲検継続投与期で 0.3 時間から 1.2 時間の範囲であった。治験担当医師は，二重盲検期の 87.5%の被験者について「治験担当医師の評価による視覚的症状の軽快（最初の症状改善）」及び「治験担当医師の評価による全体的な症状改善」を認めた。「治験担当医師の評価による視覚的症状の軽快（最初の症状改善）」及び「治験担当医師の評価による全般的な症状改善」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。

45 件の喉頭浮腫の重症度は治験担当医師が治験薬投与前に判定した。軽度が 14 件, 中等度が 21 件，重度が 8 件，及び極めて重度が 2 件であった。イカチバント投与による喉頭浮腫の症状の改善は投与 4 時間後には顕著であり，その時点で，投与前の重症度にかかわらず，大部分の喉頭浮

腫の症状が軽度又は消失と判定された。投与前の重症度が重度及び極めて重度とされた喉頭浮腫で最も顕著な改善が認められた。

安全性の結果：

二重盲検期 – 安全性解析集団

無作為化の約 8 時間後に喉頭浮腫を発症し少なくとも 1 回イカチバントを皮下投与したプラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）を除いたすべての被験者にイカチバント（27 例）又はプラセボ（28 例）を単回皮下投与した。

有害事象

二重盲検期の安全性解析集団におけるすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.15-9 に示す。

計 31 例（55.4%）に 60 件の有害事象が発現し，このうちイカチバント群が 12 例（44.4%，29 件の有害事象），プラセボ群が 19 例（65.5%，31 件の有害事象）であった。

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, 全体で9例(16.1%)に発現した（イカチバント群：4 例，14.8%，プラセボ群：5 例，17.2%）。

重度の有害事象は 6 例（10.7%）6 件に認められた（イカチバント群 :2 例，7.4%，プラセボ群：4 例，13.8%）。治験薬と関連ありと判定された重度の有害事象はなかった。

治験薬と関連ありと判定された有害事象は 5 例(8.9%) 5 件に認められた。このうち 4 例 4 件(注射部位疼痛，肝機能検査異常，浮動性めまい及び急性副鼻腔炎が各 1 例，3.7%）がイカチバント群，1 例（注射部位刺激感，3.4%）がプラセボ群であった。

表 2.7.6.15-9　器官別大分類，基本語，投与群及び因果関係別の有害事象を発現した被験者数（%）– 安全性解析集団（二重盲検期）

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	イカチバント群 N=27	プラセボ群 N=29	イカチバント群 N=27	プラセボ群 N=29
有害事象	12 (44.4)	19 (65.5)	4 (14.8)	1 (3.4)
先天性，家族性および遺伝性障害	4 (14.8)	5 (17.2)	0	0
遺伝性血管性浮腫	4 (14.8)	5 (17.2)	0	0
内分泌障害	0	1 (3.4)	0	0
甲状腺機能亢進症	0	1 (3.4)	0	0
胃腸障害	1 (3.7)	5 (17.2)	0	0
腹部圧痛	1 (3.7)	1 (3.4)	0	0
消化不良	0	1 (3.4)	0	0
悪心	0	3 (10.3)	0	0

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	イカチバント群 N=27	プラセボ群 N=29	イカチバント群 N=27	プラセボ群 N=29
嘔吐	0	1 (3.4)	0	0
全身障害および投与局所様態	3 (11.1)	4 (13.8)	1 (3.7)	1 (3.4)
疲労	0	1 (3.4)	0	0
低体温	0	1 (3.4)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (3.4)	0	0
注入部位腫脹	1 (3.7)	0	0	0
注射部位刺激感	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)
注射部位疼痛	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0
発熱	1 (3.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (14.8)	4 (13.8)	0	0
急性副鼻腔炎	0	1 (3.4)	0	0
胃腸炎	1 (3.7)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (3.4)	0	0
単純ヘルペス	1 (3.7)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (3.7)	0	0	0
咽頭炎	1 (3.7)	1 (3.4)	0	0
上気道感染	0	1 (3.4)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (3.7)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (3.7)	0	0	0
処置後合併症	1 (3.7)	0	0	0
臨床検査	2 (7.4)	0	1 (3.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.7)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (3.7)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.7)	0	0	0
肝機能検査値異常	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.4)	0	0
背部痛	0	1 (3.4)	0	0
神経系障害	2 (7.4)	4 (13.8)	1 (3.7)	0
浮動性めまい	2 (7.4)	1 (3.4)	1 (3.7)	0
頭痛	0	2 (6.9)	0	0
片頭痛	0	1 (3.4)	0	0
精神障害	1 (3.7)	0	0	0
リビド消失	1 (3.7)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (3.4)	0	0
腎臓痛	0	1 (3.4)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (11.1)	1 (3.4)	1 (3.7)	0
鼻閉	2 (7.4)	0	1 (3.7)	0
咽喉頭疼痛	0	1 (3.4)	0	0
咽喉刺激感	1 (3.7)	0	0	0
声帯障害	1 (3.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (7.4)	3 (10.3)	0	0
手皮膚炎	1 (3.7)	1 (3.4)	0	0
そう痒症	0	2 (6.9)	0	0
発疹	1 (3.7)	0	0	0
血管障害	0	1 (3.4)	0	0
低血圧	0	1 (3.4)	0	0

MedDRA/ver 8.1

*　因果関係が否定できない（治験薬と関連あり）には，「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」のいずれかが含まれる。

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：CSR JE049-2103D；Table 6.2.1.1 and Table 6.6.1.1

死亡及びその他の重篤な有害事象

二重盲検期の安全性解析集団において，死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

注射部位反応

二重盲検期の安全性解析集団において，注射部位反応はイカチバント群の 26 例（96.3%）及びプラセボ群の 8 例（27.6%）の計 34 例で報告された。イカチバント群で注射部位反応が認められた被験者ではいずれも紅斑がみられ，腫脹が 23 例（85.2%），温感が 18 例（66.7%），熱感が 6 例（22.2%），そう痒及び皮膚の疼痛が各 5 例（18.5%）であった。

抗原性

二重盲検期の安全性解析集団において，イカチバントに対する抗体反応は認められなかった。

その他の安全性評価項目

二重盲検期の安全性解析集団において，臨床的に意味のある臨床検査値の変化は認められず，バイタルサイン又は身体検査についてもイカチバントと関連のある臨床的に意味のある所見はみられなかった。

また，心電図所見において治験薬に関連する臨床的な異常はみられず，心電図（QT/QT c 間隔を含む）に対するイカチバントの臨床的に有意な影響を示すエビデンスは認められなかった。

二重盲検期のいずれの時点においても補体 C3a-desArg 値に，統計学的に有意な群間差は認められなかった。

<u>二重盲検期 – 初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者</u>

有害事象

二重盲検期に初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者におけるすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.15-10 に示す。

計 6 例（75.0%）に 12 件の有害事象が発現した。

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（4例，50.0%）。このうち2例は新規のHAEの発作，1例はHAE発作の再発，1例はHAEの悪化であった。1例（被験者番号[redacted]）に認められた1件の有害事象（頭痛）が治験薬と関連あるかもしれないと報告された。

表 2.7.6.15-10 器官別大分類，基本語及び因果関係別の有害事象を発現した被験者数（%）– 初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者（二重盲検期）

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない イカチバント N= 8	因果関係が否定できない* イカチバント N = 8
有害事象	6 (75.0)	1 (12.5)
先天性，家族性および遺伝性障害	4 (50.0)	0
遺伝性血管性浮腫発作**	4 (50.0)	0
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	0
ウイルス感染	1 (12.5)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (12.5)	0
熱傷	1 (12.5)	0
神経系障害	2 (25.0)	1 (12.5)
頭痛	2 (25.0)	1 (12.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	0
鼻出血	1 (12.5)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	0
皮膚嚢腫	1 (12.5)	0
蕁麻疹	1 (12.5)	0

MedDRA/ver 8.1
* 因果関係が否定できない（治験薬と関連あり）には，「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」のいずれかが含まれる。
** 進行中の発作の悪化又は新規の発作を含む。
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：CSR JE049-2103D；Table 77，Table 6.2.2 and Table 6.6.2

死亡及びその他の重篤な有害事象

二重盲検期に初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者のうち，死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.15-11 に示し，個別の詳細を以下に記載する。

重篤な有害事象は1例（被験者番号[redacted]）1件に認められた。

表 2.7.6.15-11　死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧 – 初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者（二重盲検期）

投与群	被験者番号	人種	用量	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日	持続期間（日）	因果関係*	重症度	重篤度	処置**	転帰
初回発作として喉頭浮腫を発現した被験者	[redacted]	白人	イカチバント（30 mg，皮下投与）	女性	[redacted]	遺伝性血管性浮腫	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2	関連なし	中等度	重篤	6	回復

MedDRA/ver 8.1

*　因果関係は，「関連なし」，「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」に分類され，因果関係が否定できない（治験薬と関連あり）には，「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」のいずれかが含まれる。

** 1：なし，2：治験薬の用量調節/一時的中断，3：有害事象による治験薬の恒久的中止，4：薬物療法なし，5：併用薬を使用，6：入院/入院期間の延長

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：CSR JE049-2103D；Listing 1.1.2，Listing 8.8.2，Listing 8.3.2，Appendix 17.2

死亡及びその他の重篤な有害事象の個別の詳細

被験者番号 [redacted]：

本被験者は，HAE による中等度の非定型胸痛を発現した。治験薬との関連はないと考えられた。被験者は，投与 1 日後にこの重篤な有害事象から回復した。

注射部位反応

二重盲検期に初回発作として喉頭浮腫を発現したすべての被験者が注射部位反応を発現し（8 例，100%），全例に紅斑がみられた。大部分の被験者で，腫脹（6 例，75.0%）及び温感（5 例，62.5%）が認められた。そう痒は 3 例（37.5%），皮膚の疼痛は 2 例（25.0%）で認められた。

その他の安全性評価項目

二重盲検期に初回発作として喉頭浮腫を発現したすべての被験者において，臨床的に意味のある臨床検査値の変化は認められなかった。

心電図，バイタルサイン又は身体検査についても臨床的に意味のある所見はみられなかった。

非盲検継続投与期

有害事象

非盲検継続投与期におけるすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.15-12 に示す。

非盲検継続投与期に，計 59 例（81.9%）236 件の有害事象が認められた。

最も頻繁に発現した有害事象は HAE の発作（23 例，31.9%），頭痛（14 例，19.4%）及び上気道感染症（9 例，12.5%）であった。

重度の有害事象は 19 例（26.4%）33 件に認められた。このうち 11 例（15.3%）は HAE 発作，2 例（2.8%）は頭痛であり，その他はいずれも各 1 例のみであった。2 例計 4 件の重度の有害事象（被験者番号 [redacted] の 3 件の頭痛，及び被験者番号 [redacted] の 1 件 HAE 発作）はすべて治験薬と関連あるかもしれないと判定された。

治験薬と関連ありと判定された有害事象は 16 例（22.2%）31 件（13.1%）に認められた。最も頻繁にみられた治験薬と関連のある有害事象は注射部位疼痛（5 例，6.9%）及び頭痛（5 例，6.9%）であった。

表 2.7.6.15-12 器官別大分類，基本語及び因果関係別の有害事象を発現した被験者数（%）– 非盲検継続投与期

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない イカチバント N=72	因果関係が否定できない* イカチバント N=72
有害事象	59 (81.9)	16 (22.2)
先天性，家族性および遺伝性障害	23 (31.9)	2 (2.8)
遺伝性血管性浮腫	23 (31.9)	2 (2.8)
眼障害	3 (4.2)	0
結膜炎	2 (2.8)	0
高眼圧症	1 (1.4)	0
胃腸障害	12 (16.7)	0
腹痛	3 (4.2)	0
下腹部痛	1 (1.4)	0
上腹部痛	1 (1.4)	0
腹部圧痛	1 (1.4)	0
下痢	1 (1.4)	0
消化不良	2 (2.8)	0
胃炎	1 (1.4)	0
悪心	2 (2.8)	0
膵炎	1 (1.4)	0
歯痛	2 (2.8)	0
嘔吐	2 (2.8)	0
全身障害および投与局所様態	15 (20.8)	8 (11.1)
胸痛	3 (4.2)	0
低体温	1 (1.4)	0
インフルエンザ様疾患	2 (2.8)	0
注射部位刺激感	1 (1.4)	1 (1.4)
注射部位浮腫	1 (1.4)	1 (1.4)
注射部位疼痛	5 (6.9)	5 (6.9)
注射部位そう痒感	1 (1.4)	1 (1.4)
発熱	4 (5.6)	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	27 (37.5)	2 (2.8)
気管支炎	1 (1.4)	0
細菌性結膜炎	1 (1.4)	0
膀胱炎	1 (1.4)	0
齲歯	1 (1.4)	0
単純ヘルペス	1 (1.4)	0
帯状疱疹	1 (1.4)	1 (1.4)
インフルエンザ	3 (4.2)	0
喉頭炎	1 (1.4)	0
下気道感染	1 (1.4)	0
鼻咽頭炎	6 (8.3)	0
外耳炎	1 (1.4)	0
中耳炎	1 (1.4)	0
咽頭炎	3 (4.2)	1 (1.4)
気道感染	1 (1.4)	0
猩紅熱	1 (1.4)	0
副鼻腔炎	2 (2.8)	0

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない イカチバント N=72	因果関係が否定できない* イカチバント N=72
扁桃炎	1 (1.4)	0
上気道感染	9 (12.5)	0
尿路感染	4 (5.6)	0
傷害，中毒および処置合併症	9 (12.5)	1 (1.4)
節足動物刺傷	1 (1.4)	0
背部損傷	1 (1.4)	0
挫傷	3 (4.2)	1 (1.4)
転倒	1 (1.4)	0
腓骨骨折	1 (1.4)	0
頚部損傷	1 (1.4)	0
膝蓋骨骨折	1 (1.4)	0
サンバーン	1 (1.4)	0
臨床検査	8 (11.1)	2 (2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	0
血中コレステロール増加	1 (1.4)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (5.6)	2 (2.8)
体温低下	1 (1.4)	0
体重増加	2 (2.8)	1 (1.4)
代謝および栄養障害	2 (2.8)	1 (1.4)
脱水	1 (1.4)	0
低血糖症	1 (1.4)	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	5 (6.9)	0
背部痛	1 (1.4)	0
椎間板突出	1 (1.4)	0
骨粗鬆症	2 (2.8)	0
腱炎	1 (1.4)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞）およびポリープを含む	1 (1.4)	0
皮膚乳頭腫	1 (1.4)	0
神経系障害	16 (22.2)	6 (8.3)
浮動性めまい	1 (1.4)	1 (1.4)
頭痛	14 (19.4)	5 (6.9)
嗜眠	1 (1.4)	0
傾眠	1 (1.4)	0
精神障害	6 (8.3)	0
不安	3 (4.2)	0
うつ病	1 (1.4)	0
不眠症	1 (1.4)	0
腎および尿路障害	1 (1.4)	0
尿異常	1 (1.4)	0
生殖系および乳房障害	1 (1.4)	0
不規則月経	1 (1.4)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (8.3)	0
咳嗽	3 (4.2)	0
咽頭浮腫	1 (1.4)	0
咽喉頭疼痛	2 (2.8)	0

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない イカチバント N=72	因果関係が否定できない* イカチバント N=72
皮膚および皮下組織障害	10 (13.9)	1 (1.4)
ざ瘡	3 (4.2)	0
辺縁紅斑	1 (1.4)	0
酒さ	1 (1.4)	0
皮膚病変	1 (1.4)	0
蕁麻疹	5 (6.9)	0
全身性蕁麻疹	1 (1.4)	1 (1.4)
外科および内科処置	2 (2.8)	0
抜歯	1 (1.4)	0
智歯抜歯	1 (1.4)	0
血管障害	2 (2.8)	1 (1.4)
ほてり	1 (1.4)	1 (1.4)
高血圧	1 (1.4)	0

MedDRA/ver 8.1

* 因果関係が否定できない（治験薬と関連あり）には，「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」のいずれかが含まれる。

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：CSR JE049-2103D；Table 105，Table 6.2.6 and Table 6.6.6

死亡及びその他の重篤な有害事象

非盲検継続投与期において死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.15-13 に示し，個別の詳細を以下に記載する。

重篤な有害事象は 3 例（4.2%）4 件認められた。すべての重篤な有害事象は入院又は入院期間の延長であった。

表 2.7.6.15-13　死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧 – 非盲検継続投与期

投与群	被験者番号	人種	用量	性別	年齢（歳）	有害事象 [基本語]	発現日	持続期間（日）	因果関係*	重症度	重篤度	処置**	転帰
イカチバント群	[redacted]	白人	イカチバント（30 mg, 皮下投与）	女性	[redacted]	膵炎 膵炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	3 4	関連なし 関連なし	重度 重度	重篤 重篤	6 6	回復 回復
プラセボ群	[redacted]	白人		女性	[redacted]	遺伝性血管性浮腫	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	3	関連なし	重度	重篤	6; 5	回復
	[redacted]	白人		男性	[redacted]	胸痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2	関連なし	重度	重篤	6;5;2	回復

MedDRA/ver 8.1

*　因果関係は，「関連なし」，「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」に分類され，因果関係を否定できない（治験薬と関連あり）には，「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」のいずれかが含まれる。

** 1：なし，2：治験薬の用量調節/一時的中断，3：有害事象による治験薬の恒久的中止，4：薬物療法なし，5：併用薬を使用，6：入院/入院期間の延長

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：CSR JE049-2103D；Listing 1.1.2，Listing 2.1.1，Listing 8.16.1，Listing 8.16.2，Listing 8.16.3，Listing 8.16.4，Listing 8.11.1，Listing 8.11.3，　Listing 8.11.4，Appendix 17.2

死亡及びその他の重篤な有害事象の個別の詳細

被験者番号[redacted]：

本被験者は，膵炎の重篤な事象を 2 回発症し，最初は非盲検継続投与期の開始 10 日後，2 度目は開始 13 日後であった。これら 2 回の膵炎の事象は「再発性膵炎」であることから 1 回の事象と考えられた。これらの事象は治験薬と関連なしと判定され，被験者は回復した。

被験者番号[redacted]：

本被験者は，治験薬の非盲検下投与の約 13 時間後に重篤な HAE 発作を発症した（7 回目の発作）。この事象は治験薬と関連なしと判定され，被験者は回復した。

被験者番号[redacted]：

本被験者は，治験薬の非盲検下投与の 7 日後に重篤な胸痛を発症した（2 回目の発作）。この事象は治験薬と関連なしと判定され，被験者は回復した。

注射部位反応

注射部位反応は，非盲検継続投与期の 70 例（97.2%）の被験者で計 1017 件報告された。注射部位反応を報告したすべての被験者に紅斑（70 例，97.2%），また大部分の被験者に腫脹（66 例，91.7%）がみられた。このことは，二重盲検期にイカチバント群のすべての被験者に紅斑が，また 85.2%の被験者に腫脹がみられた結果と一致した。

抗原性

非盲検継続投与期に，イカチバントに対する抗体反応はいずれの被験者にも認められなかった。

その他の安全性評価項目

非盲検継続投与期に，臨床的に意味のある臨床検査値の変化はなく，バイタルサイン，又は身体検査について，イカチバントと関連のある臨床的に意味のある所見はみられなかった。

非盲検継続投与期における補体 C3a-desArg の平均値は，本試験の二重盲検期のイカチバント群で認められた値と同程度であった。

結論：

二重盲検期における有効性の主要評価項目は達成されなかったが，本試験から得られた全体的な結果は，HAE の皮膚，腹部及び喉頭浮腫の発作の治療に対するイカチバントの臨床的有効性を裏付けた。

非盲検継続投与期で観察された結果から，反復投与後もイカチバントの有効性が持続することが裏付けられた。大部分の発作はイカチバントの単回皮下投与により治療可能で，イカチバントを投与したすべての発作のうち，救済治療薬を必要としたのは全発作の 5.3%であった。投与前の発作の重症度及び最初の症状が中等度になってから投与開始までの時間にかかわらず，イカチバントの一貫した有効性が示された。

反復投与した被験者でも症状緩和が早期に得られること，その後の治療で症状緩和を得るまでの時間が延長する傾向もみられないこと，更にほとんどの被験者でイカチバントの追加投与又は救済治療薬の必要がないことを示す蓄積された使用経験に基づき，HAE 発作の治療においてイカチバントは持続的な有効性を示すと結論できる。

本試験において，イカチバントは安全かつ忍容性が良好であった。注射部位反応は，イカチバントの皮下投与により大部分の被験者でみられた唯一の共通する症状であった。また，イカチバントが免疫原性を有する所見は認められなかった。

結論として，本試験により，HAE 患者の皮膚，腹部，及び生命を脅かす可能性もある喉頭浮腫の発作の治療における，リスクベネフィットプロファイルに優れたイカチバントの優越性を示す臨床的有効性及び安全性が示された。

2.7.6.16 HGT-FIR-054 試験（評価資料，5.3.5.1-5）

2.7.6.16.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	遺伝性血管性浮腫の急性発作を発現した患者を対象とするイカチバント皮下投与の無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験
治験責任者及び治験実施施設：	多施設共同試験（CSR 表 2-1 及び付録 12.1.4.1 参照）
治験期間：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の追跡調査来院日）
治験のフェーズ：	第 III 相

目的：

主要目的：

- I 型又は II 型の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者の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，ビジュアルアナログスケール（VAS）の複合スコアに基づく症状緩和までの時間（TOSR）を指標として，プラセボと比較する。

副次目的：

- 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，及び軽度から中等度の喉頭浮腫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 TOSR 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の評価による症状スコアに基づく包括的評価を指標として，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）を指標として，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。
- 喉頭浮腫の発作に対するイカチバントの有効性及び安全性を評価する。

治験方法：

本試験は，HAE の急性発作治療薬としてイカチバントを皮下投与した無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同，第 III 相試験であった。

事前に実施されたスクリーニングで適格と判断され，その後中等度から極めて重度の皮膚及び/又は腹部の初回の急性発作を発現した被験者計 88 例を，イカチバント（30 mg）群又はプラセボ群にほぼ同数となるように無作為に割付け，二重盲検下で単回投与した。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発作を発現した被験者にもイカチバント（30 mg）群又はプラセボ群に無作為に割付けし，二重盲検下で単回投与した（これらの被験者は，治験実施計画書改訂 1 以前には，イカチバントを非盲検下で投与する群に割付けられていた）。

喉頭浮腫の発作を発現した被験者は，皮膚及び/又は腹部の発作を発現し無作為割付けされた被験者 88 例とは別の追加の被験者とみなした。重度の喉頭浮腫の初回の急性発作を発現した被験者にはイカチバントを非盲検で単回投与した。発作の重症度は，治験薬投与前の治験担当医師による包括的評価により決定した。安全性及び有効性の評価は治験薬投与後 5 日間行い，安全性の最終評価は治験薬投与 14 日後に実施した（新たな発作が発現しない場合）。

主要評価項目は，皮膚及び/又は腹部の初回発作について，複合 VAS スコアに基づく症状緩和までの時間（TOSR）とした。複合 VAS スコアは，喉頭浮腫以外の発作の場合は 3 症状（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，及び腹痛），喉頭浮腫の発作の場合は 5 症状の（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛，嚥下困難，及び声の変化）の VAS スコアの平均値とした。症状緩和は，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。

副次評価項目は，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），VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR），被験者及び治験担当医師の症状スコアに基づく包括的評価，最初の症状改善までの時間（TISI）等であった。

安全性評価項目は，有害事象，バイタルサイン，心電図（ECG），臨床検査値，免疫原性，注射部位の局所忍容性を評価した。

初回発作後に発現する発作治療のために，治験依頼者が治験を終了するまで，あるいは治験薬が市販されるようになるまで，非盲検下でイカチバント投与を継続して受けることを被験者は選択することができた。

被験者数：

計画時：

中等度から極めて重度の皮膚及び/又は腹部の発作を発現した被験者 88 例を組入れる計画であった。喉頭浮腫の発作を発現した被験者も組入れ可としたが，皮膚及び/又は腹部の発作を発現した被験者 88 例とは別の追加の被験者とみなすこととした。

解析時：

安全性解析集団：98 例，有効性解析集団：93 例

診断及び主要選択/除外基準：

以下の基準を満たす被験者を適格とした。

選択基準：

1. 同意取得時点で 18 歳以上の被験者。
2. I 型又は II 型の HAE の確定診断を受けている被験者。診断は I 型又は II 型の HAE を示す C4 の低下及び/又は免疫原性あるいは C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）の機能低下（正常値の 50%未満）であること又は病歴に基づいて行った。当初は，以下のすべての基準に適合して診断が確定している場合には，病歴のみに基づいて組入れ可能とした。
   a. 血管性浮腫の家族歴がある。
   b. 特徴的な発作の発現，発作の再発が認められる。
   c. C1-INH の機能的欠損症（正常値の 50%未満）の既往歴がある。
   d. その他の血管性浮腫（後天性血管性浮腫など）を C1q が正常値であることにより除外できる。
3. 皮膚，腹部，及び/又は喉頭（喉頭及び咽頭を含む）の HAE 発作である。
4. 治験薬投与前の治験担当医師による包括的評価により，皮膚及び/又は腹部の HAE 発作の重症度が中等度から極めて重度と判定された被験者。
5. 少なくとも 1 症状の VAS スコアが 30 mm 以上である被験者。
6. 被験者の発作の重症度が軽度以上（喉頭浮腫の発作の場合）又は中等度（腹部及び/又は皮膚の発作の場合）以上となってから 6 時間以内に治験薬の投与を開始する。ただし発作の開始から 12 時間を超えてはならない。
7. 被験者に，治験審査委員会/独立倫理委員会の承認を受けた同意説明文書を用いて本治験の内容を説明した上で，治験への参加について自由意志による同意を得なければならない。
8. 妊娠する可能性のある女性は，尿妊娠検査結果が陰性で，本治験参加期間中は，適切な避妊法を用いて避妊しなければならない。

除外基準：

以下の基準のいずれかに抵触する被験者は本治験から除外した。

1. HAE 以外の血管性浮腫（後天性血管性浮腫などの非遺伝性血管性浮腫）と診断された被験者。
2. 過去にイカチバントの投与を受けたことがある被験者。
3. 本治験への登録前 30 日以内に他の治験薬を用いた治験に参加した被験者。
4. 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被験者。
5. アンジオテンシン変換酵素阻害薬による治療を受けている被験者。
6. スクリーニング時の病歴上又は治験薬投与前に，冠動脈疾患（例，不安定狭心症，重度の冠動脈心疾患）を有することが確認された被験者，及び治験担当医師により本治験への参加が不適格と判断されたうっ血性心不全（NYHA 分類 3 又は 4）を有する被験者。

7. 重篤な合併症や基礎疾患を有し，治験担当医師により本治験への参加に不適格と判断された被験者。
8. 妊娠中又は授乳中の被験者。
9. 本治験の内容，目的，及び起こりうる結果を理解できない被験者，もしくは治験実施計画書を遵守できない，追跡調査のための来院ができない，又は何らかの理由により治験を完了できないと考えられる被験者。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

イカチバント酢酸塩：

皮下投与用注射液は，イカチバントを含有する滅菌済等張化酢酸緩衝液（pH 5.5 ± 0.3）であり，保存料は含まれていなかった。

用量及び投与方法：

二重盲検期には，HAE の急性発作に対し，イカチバント 30 mg を単回皮下投与した。非盲検継続投与期にもイカチバント 30 mg を皮下投与した。ただし，当該発作に対する最初の治験薬投与から 48 時間以内に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，症状が持続しており更に治療が必要であると判断された場合は，最初の治験薬投与から 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。最初の投与から 48 時間を越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 回まで投与できた。

ロット番号：

[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

治療期間：

安全性及び有効性の評価は治験薬投与後 5 日間行い，安全性の最終評価は治験薬投与 14 日後に実施した（新たな発作が発現しない場合）。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

プラセボ：

被験薬と外観が全く同じになるよう調製された滅菌等張緩衝液。

ロット番号：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

評価項目：

有効性：

有効性の主要評価項目

- 治験薬投与から複合 VAS スコアに基づく症状緩和までの時間（TOSR）。症状緩和は，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。

有効性の主な副次評価項目

- 治験薬投与から 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）。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。

その他の有効性の副次評価項目

- 治験薬投与から VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）。ほぼ完全な症状消失とは，すべての VAS スコアが 10 mm 未満となった状態と定義した。
- 被験者の評価による最初の症状改善までの時間（TISI）。
- 治験担当医師の評価による最初の症状改善までの時間（TISI）。
- 治験薬投与 2，4 及び 8 時間後の複合 VAS スコア，治験薬投与前からの変化量及び AUC。
- 治験薬投与 2，4 及び 8 時間後の個々の症状の VAS スコア，治験薬投与前からの変化量及び AUC。
- 治験薬投与 2，4 及び 8 時間後の被験者の評価による複合症状スコア，治験薬投与前からの変化量及び AUC。
- 治験薬投与 2，4 及び 8 時間後の治験担当医師の評価による複合症状スコア，治験薬投与前からの変化量及び AUC。
- 治験薬投与 2，4 及び 8 時間後の被験者の評価による個々の症状のスコア及び AUC。
- 治験薬投与 2，4 及び 8 時間後の治験担当医師の評価による個々の症状のスコア及び AUC。
- 治験薬投与 2，4 及び 8 時間後の治験担当医師による包括的評価。
- 治験薬投与 4 及び 8 時間後の治験担当医師の評価による臨床症状の包括的評価/改善度。
- 喉頭発作において，被験者の評価による喉頭症状スコアが治験薬投与後最初に低下するまでの時間。
- 喉頭発作において，治験担当医師の評価による喉頭症状スコアが治験薬投与後最初に低下するまでの時間。

<u>安全性</u>：

安全性の評価は，有害事象，注射部位反応，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査），免疫原性，バイタルサイン，心電図所見及び身体検査所見により行った。

統計解析法：

統計解析は，主として二重盲検期に焦点を当てて行った。本試験の二重盲検期には，HAE の初回発作に対してイカチバント又はプラセボを盲検下にて単回投与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プラセボと比較した。したがって二重盲検期の有効性解析は，被験者の初回発作についてのデータが得られた集団を対象として実施した。有効性の主要解析は，盲検下

にて喉頭浮腫以外の ITT 集団から得られたデータに基づいて行った。有効性の探索的解析は，喉頭浮腫の集団から得られた盲検化データに基づいて行った。治療集団（非盲検継続投与期含む）から得られたデータを用いて別の解析も実施した。この解析では，非盲検継続投与期に参加し，イカチバントを投与した 5 回目までの発作データが得られている被験者を対象とした。	
報告書の日付：	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.16.2 試験スケジュール

二重盲検期及び非盲検継続投与期に参加した被験者の全来院時の評価スケジュールをそれぞれ表 2.7.6.16-1 及び表 2.7.6.16-2 に示す。

表 2.7.6.16-1　　二重盲検期の評価スケジュール（初回発作発現時）

来院	スクリーニング	1：投与前	1：治験薬投与	2												3		4 [a]	5 [b]	電話連絡 [b]	追跡 [b]
日/週		1	1	1												2	3–5	14 (±2)	5 週±1	12 週毎	6 カ月毎
時間			0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	5.0	6.0	8.0	12 [c]	24–48	48–120				
手順																					
同意取得	X																				
選択/除外基準の確認	X	X [d]																			
人口統計学的データ	X																				
病歴（HAE の既往を含む）	X	X [d]																			
併用薬	X	継続														X	X	X	X	X	X
身体検査	X	X [d]														X		X			X
バイタルサイン	X	X [d]													X	X		X			X
ECG		X [d]		X												X					
入院 [e]			被験者は 8 時間以上治験実施医療機関に滞在する																		
日誌の配布/確認/回収	X [f]	X												X	X	X		X			
VAS：被験者		X [d]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [g]	X [g]				
症状スコア：被験者		X [h]			X	X	X [h]	X	X	X	X [h]	X	X [h]	X [h]	X	X [g,h]	X [g,h]	X			
臨床症状の包括的評価/改善度：被験者		X									X			X	X						
症状スコア：治験担当医師		X			X	X	X	X	X	X	X [h]	X	X	X [h]	X	X		X			
包括的評価：治験担当医師		X					X				X			X	X	X		X			
臨床症状の包括的評価/改善度：治験担当医師		X									X			X	X						
無作為割付け		X [i,j]																			
治験薬投与			X																		
注射部位反応				X	X		X				X			X	X	X	X				
最初の症状緩和：被験者			継続																		

来院	スクリーニング	1：投与前	1：治験薬投与	2											3		4 [a]	5 [b]	電話連絡 [b]	追跡 [b]
日/週		1	1	1											2	3–5	14 (±2)	5 週±1	12 週毎	6 カ月毎
時間			0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	5.0	6.0	8.0	12 [c]	24–48	48–120				
最初の症状緩和：治験担当医師			継続																	
発作の最終評価																	X			
有害事象		X	継続													X	X	X	X	X	X
血液検査：																				
C1-INH，C4，C1q	X																			
抗体		X															X	X		X
血液学的検査，血液生化学検査		X														X	X			
尿検査																				
妊娠検査		X [d]															X			
尿検査		X [d]														X	X			

略語：C1-INH=C1 エステラーゼインヒビター，C4=補体成分 C4，ECG=心電図，HAE=遺伝性血管性浮腫，VAS=ビジュアルアナログスケール

a. Visit 4 以前に新規の発作が発現した場合は，Visit 4 の来院は実施せずに，当該被験者を非盲検継続投与期に組入れた上で，新規の発作を Visit A1 の来院時に評価した。

b. 新規の発作が発現し，非盲検継続投与期に組入れられた被験者は，上記のとおり Visit 5，及び追跡調査の電話連絡及び来院により追跡調査した。

c. 治験薬投与後 8 時間までに症状緩和が得られない場合は，治験薬投与後 12 時間まで，あるいは治験担当医師により，被験者が臨床的に安定したと判断されるまで入院を延長した。評価は，被験者が治験実施医療機関に滞在している間の治験薬投与後 12 時間に実施した。

d. 評価は，無作為割付け前に実施した。

e. 入院は，すべての病棟，一般的な臨床試験センター，処置室などを指す。

f. スクリーニング時に日誌を提供し，記入するよう被験者に指示した。

g. VAS スコア及び症状スコアは，被験者が投与 2 日目および 3 日目に 1 日 3 回，投与 4 日目および 5 日目に 1 日 1 回評価した。

h. 評価時点の 2 時間前以降に起こった嘔吐及び下痢も，これらの規定の時点に評価した。

i. 無作為割付けは，無作為割付け前に実施する必要があるすべての評価が完了した後に行った。

j. 最初の発作で重度の喉頭症状を発現した被験者は，無作為割付けは行わずに，非盲検下でイカチバントを投与した。

出典：CSR HGT-FIR-054；Table 5-5

表 2.7.6.16-2　　非盲検継続投与期の評価スケジュール（その後の発作発現時）

来院	A1：投与前	A1：治験薬投与	A2												A3		A4 [a]
日	1	1	1												2	3–5	14 (±2)
時間		0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	5.0 [b]	6.0 [b]	8.0 [b]	12 [b]	24–48		
手順																	
身体検査	X																X
バイタルサイン	X																X
ECG			X														
入院 [c]			可能な場合，被験者を 4 時間入院させた。														
日誌の配布/確認/回収	X														X		X
VAS：被験者	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [d]	X [d]	
症状スコア：被験者	X					X				X		X	X	X	X [d]	X [d]	
臨床症状の包括的評価/改善度：被験者	X									X			X				
症状スコア：治験担当医師	X					X				X					X		X
包括的評価：治験担当医師	X					X				X			X		X		X
臨床症状の包括的評価/改善度 : 治験担当医師	X									X			X				
治験薬投与		X [e]															
注射部位反応			X							X					X	X	
最初の症状緩和：被験者		継続															
最初の症状緩和：治験担当医師		継続															
発作の最終評価																	X

来院	A1：投与前	A1：治験薬投与	A2												A3		A4[a]
日	1	1	1												2	3–5	14 (±2)
時間		0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	5.0[b]	6.0[b]	8.0[b]	12[b]	24–48		
血液検査：																	
抗体検査	X																X
血液学的検査，血液生化学検査	X																X
尿検査：																	
妊娠検査	X																X
尿検査	X																X
併用薬	継続																
有害事象	継続																

略語：ECG=心電図，VAS=ビジュアルアナログスケール

a. Visit A4 以前に新規の発作が発現した場合は，Visit A4 の来院は行わなかった。新規の発作は，その後の来院 Visit A1 で評価した。

b. 被験者が治験薬投与後 4 時間を超えて入院していた場合。

c. 入院は，すべての病棟，一般的な臨床試験センター，処置室などを指す。

d. VAS スコア及び症状スコアは，被験者が投与 2 日目および 3 日目に 1 日 3 回，投与 4 日目および 5 日目に 1 日 1 回評価した。

e. 最初の治験薬投与から 48 時間以内に症状が悪化した場合は，6 時間以上の間隔で最大 2 回までイカチバントの追加投与を行うことができた。

出典：CSR HGT-FIR-054；Table 5-6

2.7.6.16.3 被験者の内訳

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。

本試験における被験者の内訳を図 2.7.6.16-1 に示す。

本試験に組入れた 98 例の被験者のうち 93 例が無作為化の条件を満たす初回発作（皮膚及び/又は腹部の発作：88 例，喉頭浮腫の発作：5 例）を発現した。皮膚及び/又は腹部の初回発作を発現した 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割付けされた。喉頭浮腫の初回発作を発現した 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割付けされた。なお，プラセボ群に無作為割付けされた 47 例中 3 例には，実際にはイカチバントが投与した。

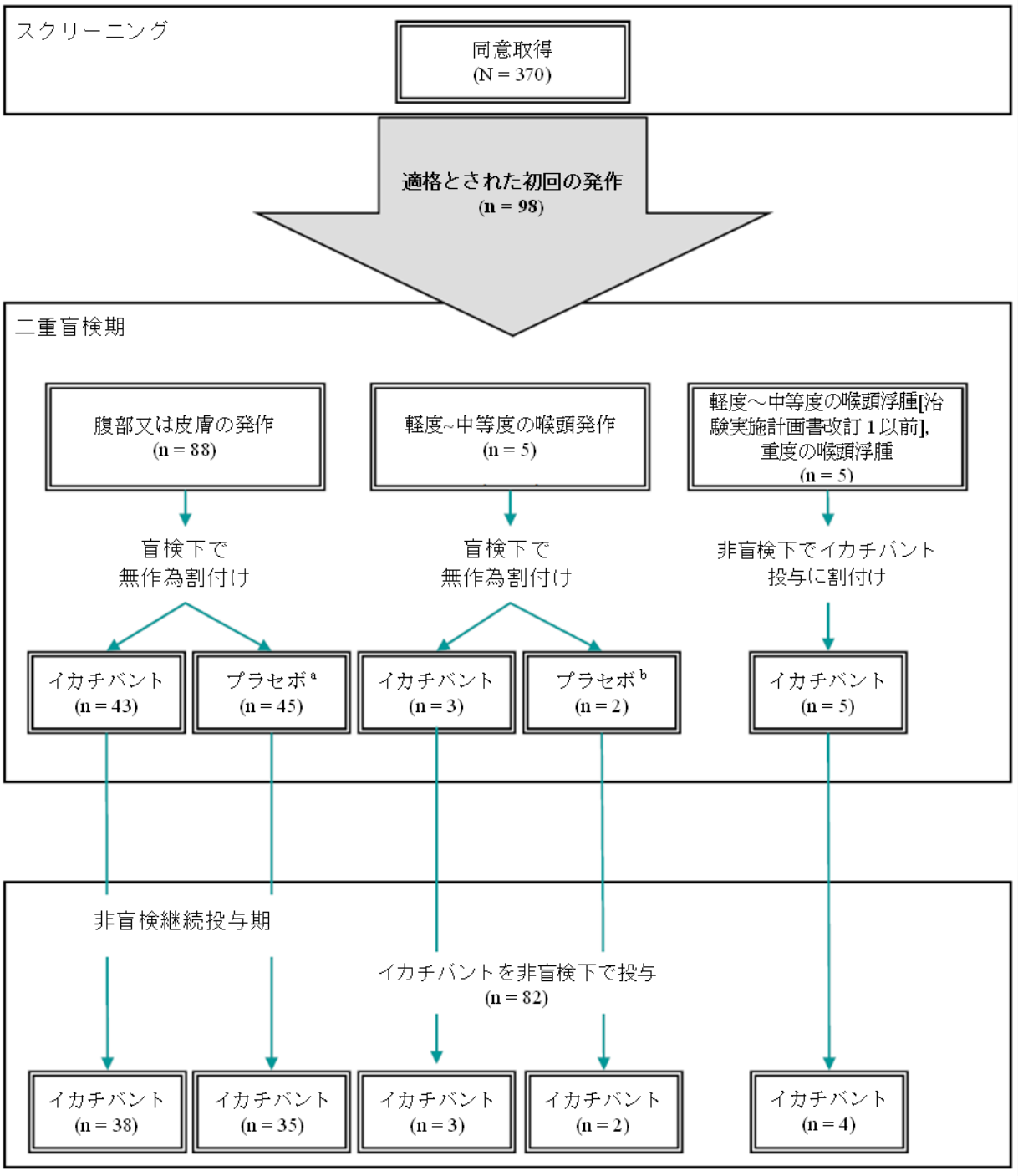
上記の無作為化された 5 例以外に，喉頭浮腫の初回発作を発現した 5 例が組入れられたが，治験実施計画書の改訂 1 以前に組入れられた被験者，及び発作が重度であったために無作為化の条件を満たさず非盲検下でイカチバントを投与した被験者であった。

以上のように，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。発作 1 回につき最大 3 回までイカチバントを投与することができた。

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。

図 2.7.6.16-1　　被験者の内訳



a. 被験者番号 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。

b. 被験者番号 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。

出典：CSR HGT-FIR-054；Figure 6-1

二重盲検期

二重盲検期における被験者の内訳を投与群別に表 2.7.6.16-3 に示す。

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て無作為割付けされた全 88 例（イカチバント群 43 例，プラセボ群 45 例）が含まれた。軽度から中等度の喉頭浮腫の初回発作を発現して無作為割付けされた被験者は本集団から除外した。喉頭浮腫以外の ITT 集団を，有効性の主要解析及び有効性のすべての副次解析の対象とした。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（被験者番号 054-[redacted]）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ため中止した。別のプラセボ群の 1 例（被験者番号 054-[redacted]）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。

喉頭浮腫の集団には，喉頭浮腫の初回発作を発現した全 10 例が含まれた。内訳は軽度から中等度の喉頭浮腫の初回発作を発現して無作為割付けされた 5 例（イカチバント群 3 例，プラセボ群 2 例），及び治験実施計画書改訂 1 以前に組入れられた軽度から中等度の喉頭浮腫，あるいは重度の喉頭浮腫発作を発現したために無作為割付けされず非盲検下でイカチバントを投与した 5 例であった。喉頭浮腫の集団は，喉頭浮腫の発作に対するイカチバントの有効性を探索するために用いた。

安全性解析集団には，喉頭浮腫以外及び喉頭浮腫の初回発作を発現した全 98 例が含まれた。このうち 93 例（喉頭浮腫以外 88 例，喉頭浮腫 5 例）が無作為割付けされた（イカチバント群：46 例，プラセボ群：47 例）。喉頭浮腫以外の発作を発現した 88 例はイカチバント群 43 例，プラセボ群 45 例に無作為割付けされた。喉頭浮腫の発作を発現した 5 例はイカチバント群 3 例，プラセボ群 2 例に無作為割付けされた。

なお，プラセボ群に無作為割付けされた 47 例中 3 例には，実際にはイカチバントを投与した。皮膚及び/又は腹部の初回発作を発現してプラセボ群に無作為割付けされた 1 例（被験者番号 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。喉頭浮腫の初回発作を発現してプラセボ群に無作為割付けされた 1 例（被験者番号 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。喉頭浮腫の初回発作を発現してプラセボ群に無作為割付けされた 1 例（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。このため，本例は，プラセボ群に無作為割付けされたものの，安全性の解析においては非盲検下イカチバント投与に含めた。

以上より，安全性解析集団 98 例の内訳は，盲検下イカチバント群 46 例，盲検下プラセボ群 46 例，及び非盲検下イカチバント投与 6 例であった。

安全性解析集団は，安全性の主要解析の対象として用いた。当該集団を対象にして実施した解析はすべて初回発作に係わるデータのみを用いて行った。

表 2.7.6.16-3　　対象集団及び投与群別の被験者の内訳 – 二重盲検期

対象集団	盲検下投与		非盲検下イカチバント投与 n (%)
	イカチバント群 n (%)	プラセボ群 n (%)	
喉頭浮腫以外の ITT 集団			
被験者数	43 (48.9)	45 (51.1)	
試験終了時の状況			
試験完了	43 (48.9)	43 (48.9)	
試験中止			
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)	
喉頭浮腫の集団			
被験者数	3 (30.0)	2 (20.0)	5 (50.0)
試験終了時の状況			
試験完了	3 (30.0)	2 (20.0)	4 (40.0)
試験中止			
同意撤回	0	0	0
医学的事象	0	0	0
追跡調査不能	0	0	1 (10.0)
死亡	0	0	0
安全性解析集団			
被験者数	46 (46.9)	46 (46.9)	6 (6.1)
試験終了時の状況			
試験完了	46 (46.9)	44 (44.9)	5 (5.1)
試験中止			
同意撤回	0	0	0
医学的事象	0	1 (1.0)	0
追跡調査不能	0	0	1 (1.0)
死亡	0	1 (1.0)	0

%は，該当する集団の総被験者数に対する割合である。
出典：CSR HGT-FIR-054；Table 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 2.7.6.16-4 に示す。

表 2.7.6.16-4　　投与群別の評価完了被験者及び未完了被験者の内訳 – 喉頭浮腫以外の ITT 集団

喉頭浮腫以外の ITT 集団	盲検下投与	
	イカチバント群 n (%)	プラセボ群 n (%)
総被験者数	43	45
投与 14 日目までの評価を完了した被験者	35 (39.8)	39 (44.3)
投与 14 日目までの評価を完了しなかった被験者	8 (9.1)	6 (6.8)
投与 14 日目までの評価を完了しなかった理由の内訳		
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

%は，該当する集団の総被験者数に対する割合である。
出典：CSR HGT-FIR-054；Table 10.1.2.2

イカチバント群 43 例中 8 例，及びプラセボ群の 45 例中 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）。評価を完了できなかったその他の被験者は，イカチバント群では，予定の来院日に来院しなかった 1 例（「その他」に分類），及び投与 14 日目の評価が欠測であった 1 例（「欠測」に分類）であり，プラセボ群では，致死的心筋梗塞を発現した 1 例（「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を発現した 1 例（「医学的事象」に分類：被験者番号 054-[redacted]）であった。

治療集団（非盲検継続投与期含む）

治療集団における被験者の内訳を投与群別及び発作回別に表 2.7.6.16-5 に示す。

治療集団には，喉頭浮腫以外又は喉頭浮腫の初回発作に対してイカチバントを投与した 88 例が含まれた。このうち 46 例は二重盲検期に初回発作を発現して盲検下でイカチバントを投与した被験者であった（喉頭浮腫以外 43 例，喉頭浮腫 3 例）。その他の 42 例の内訳は，二重盲検期に初回発作として喉頭浮腫を発現して非盲検下でイカチバントを投与した 5 例，プラセボ群に無作為割付けされたがプラセボ投与前に症状が重度に達したため非盲検下でイカチバントを投与した 1 例（被験者番号 054-[redacted]），プラセボ群に無作為割付けされプラセボ投与後に救済治療として非盲検下でイカチバントを投与した 2 例（被験者番号 054-[redacted] 及び 054-[redacted]），及びプラセボ群に無作為割付けされプラセボ投与後に非盲検継続投与期に移行し初めてイカチバントを投与した 34 例（試験期間中の 2 回目の発作を，イカチバントを投与した初回発作として計数）であ

った。また，イカチバントを投与した 2 回目，3 回目，4 回目，及び 5 回目の発作を発現した被験者はそれぞれ 70 例，55 例，37 例，及び 31 例であった。

表 2.7.6.16-5　　投与群別及び発作回別の被験者の内訳 – 治療集団

イカチバントを投与した治療集団		盲検下投与 イカチバント群 n (%)	非盲検下 イカチバント投与 n (%)
1 回目の発作	被験者数	46 (52.3)	42 (47.7)
	試験終了時の状況		
	試験完了	46 (52.3)	41 (46.6)
	試験中止		
	同意撤回	0	0
	医学的事象	0	0
	追跡調査不能	0	1 (1.1)
	死亡	0	0
2 回目の発作	被験者数	0	70 (100.0)
	試験終了時の状況		
	試験完了	0	70 (100.0)
	試験中止		
	同意撤回	0	0
	医学的事象	0	0
	追跡調査不能	0	0
	死亡	0	0
3 回目の発作	被験者数	0	55 (100.0)
	試験終了時の状況		
	試験完了	0	55 (100.0)
	試験中止		
	同意撤回	0	0
	医学的事象	0	0
	追跡調査不能	0	0
	死亡	0	0
4 回目の発作	被験者数	0	37 (100.0)
	試験終了時の状況		
	試験完了	0	37 (100.0)
	試験中止		
	同意撤回	0	0
	医学的事象	0	0
	追跡調査不能	0	0
	死亡	0	0
5 回目の発作	被験者数	0	31 (100.0)
	試験終了時の状況		
	試験完了	0	31 (100.0)
	試験中止		
	同意撤回	0	0
	医学的事象	0	0
	追跡調査不能	0	0
	死亡	0	0

%は，該当する集団の総被験者数に対する割合である。
出典：CSR HGT-FIR-054；Table 10.1.2.1

喉頭浮腫の治療集団

喉頭浮腫の治療集団における被験者の内訳を投与群別に表 2.7.6.16-6 に示す。

喉頭浮腫の治療集団は，イカチバント投与歴の有無にかかわらず，喉頭浮腫の発作治療にイカチバントを投与したときの有効性を探索するために使用した。喉頭浮腫の治療集団には，喉頭浮腫の発作に対しイカチバントを投与した 27 例が含まれた。喉頭浮腫の治療集団を対象にして実施した事後解析は，喉頭浮腫の初回発作に係わるデータのみを用いて行った。

表 2.7.6.16-6　　投与群別の被験者の内訳 – 喉頭浮腫の治療集団

喉頭浮腫の治療集団	盲検下投与 イカチバント群 n (%)	非盲検下 イカチバント投与 n (%)
被験者数	3 (11.1)	24 (88.9)
試験終了時の状況		
試験完了	3 (11.1)	23 (85.2)
試験中止		
同意撤回	0	0
医学的事象	0	0
追跡調査不能	0	1 (3.7)
死亡	0	0

%は，該当する集団の総被験者数に対する割合である。
出典：CSR HGT-FIR-054；Table 10.1.2.1

2.7.6.16.4 人口統計学的特性

二重盲検期

喉頭浮腫以外の ITT 集団

主な人口統計学的及びベースライン特性を投与群別に表 2.7.6.16-7 に示す。

表 2.7.6.16-7　　投与群別の主な人口統計学的及びベースライン特性 – 喉頭浮腫以外の ITT 集団

特性	盲検下投与		合計 (N = 88)
	イカチバント群 (N = 43)	プラセボ群 (N = 45)	
年齢（歳）			
n	43	45	88
平均値 (SD)	36.1 (13.69)	36.6 (11.18)	36.4 (12.40)
中央値	36.0	36.0	36.0

特性	盲検下投与		合計 (N = 88)
	イカチバント群 (N = 43)	プラセボ群 (N = 45)	
最低値–最高値	19–83	18–66	18–83
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)
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 (SD)	81.73 (25.069)	80.66 (20.871)	81.18 (22.890)
中央値	78.00	78.50	78.25
最低値–最高値	41.7–157.1	41.5–130.0	41.5–157.1
体重群 [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)
C1-INH 製剤の使用歴			
有	16 (37.2)	14 (31.1)	30 (34.1)
無	27 (62.8)	31 (68.9)	58 (65.9)
今回の発作発現前 5 日以内の C1-INH 製剤の使用歴 [n (%)]			
有	1 (2.3)	1 (2.2)	2 (2.3)
無	41 (95.3)	41 (91.1)	82 (93.2)
国名 [n (%)]			
オーストラリア	2 (4.7)	3 (6.7)	5 (5.7)
カナダ	1 (2.3)	0	1 (1.1)
ハンガリー	3 (7.0)	1 (2.2)	4 (4.5)
イスラエル	4 (9.3)	5 (11.1)	9 (10.2)
ルーマニア	3 (7.0)	1 (2.2)	4 (4.5)
ロシア	2 (4.7)	1 (2.2)	3 (3.4)
南アフリカ	2 (4.7)	1 (2.2)	3 (3.4)

特性	盲検下投与		合計 (N = 88)
	イカチバント群 (N = 43)	プラセボ群 (N = 45)	
ウクライナ	0	1 (2.2)	1 (1.1)
米国	26 (60.5)	32 (71.1)	58 (65.9)

出典：CSR HGT-FIR-054；Table 10.1.4.1

喉頭浮腫の集団

主な人口統計学的及びベースライン特性を投与群別に表 2.7.6.16-8 に示す。

表 2.7.6.16-8　投与群別の主な人口統計学的及びベースライン特性 – 喉頭浮腫の集団

特性	盲検下投与		非盲検下イカチバント投与 (N = 5)	合計 (N = 10)
	イカチバント群 (N = 3)	プラセボ群 (N = 2)		
年齢（歳）				
N	3	2	5	10
平均値 (SD)	40.3 (6.66)	50.0 (22.63)	41.6 (11.78)	42.9 (11.95)
中央値	37.0	50.0	39.0	38.0
最低値–最高値	36–48	34–66	29–59	29–66
年齢群 [n (%)]				
≤65 歳	3 (100.0)	1 (50.0)	5 (100.0)	9 (90.0)
>65 歳	0	1 (50.0)	0	1 (10.0)
性別 [n (%)]				
男性	1 (33.3)	1 (50.0)	3 (60.0)	5 (50.0)
女性	2 (66.7)	1 (50.0)	2 (40.0)	5 (50.0)
人種 [n (%)]				
アジア人	0	0	0	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	0	0
白人	3 (100.0)	2 (100.0)	4 (80.0)	9 (90.0)
その他	0	0	1 (20.0)	1 (10.0)
体重 (kg)				
N	3	2	5	10
平均値 (SD)	86.58 (33.375)	70.30 (4.950)	96.92 (14.730)	88.49 (21.468)
中央値	83.25	70.30	91.80	85.14
最低値–最高値	55.0–121.5	66.8–73.8	84.8–120.0	55.0–121.5
体重群 [n (%)]				
≤50 kg	0	0	0	0
>50–75 kg	1 (33.3)	2 (100.0)	0	3 (30.0)
>75–100 kg	1 (33.3)	0	3 (60.0)	4 (40.0)

特性	盲検下投与		非盲検下イカチバント投与 (N = 5)	合計 (N = 10)
	イカチバント群 (N = 3)	プラセボ群 (N = 2)		
>100 kg	1 (33.3)	0	2 (40.0)	3 (30.0)
今回の発作発現前 5 日以内の C1-INH 製剤の使用歴 [n (%)]				
有	1 (33.3)	0	0	1 (10.0)
無	2 (66.7)	2 (100.0)	5 (100.0)	9 (90.0)

略語：C1-INH＝C1 エステラーゼインヒビター，SD＝標準偏差
出典：CSR HGT-FIR-054；Table 10.1.4.4

安全性解析集団

主な人口統計学的及びベースライン特性を投与群別に表 2.7.6.16-9 に示す。

表 2.7.6.16-9　投与群別の主な人口統計学的及びベースライン特性 – 安全性解析集団

特性	盲検下投与		非盲検下イカチバント投与 (n = 6)	合計 (N = 98)
	イカチバント群 (N = 46)	プラセボ群 (n = 46)		
年齢（歳）				
N	46	46	6	98
平均値 (SD)	36.4 (13.34)	36.5 (11.06)	45.7 (14.50)	37.0 (12.46)
中央値	36.0	36.0	43.0	36.0
最低値–最高値	19–83	18–66	29–66	18–83
年齢群 [n (%)]				
≤65 歳	45 (97.8)	45 (97.8)	5 (83.3)	95 (96.9)
>65 歳	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (16.7)	3 (3.1)
性別 [n (%)]				
男性	17 (37.0)	16 (34.8)	4 (66.7)	37 (37.8)
女性	29 (63.0)	30 (65.2)	2 (33.3)	61 (62.2)
人種 [n (%)]				
アジア人	0	0	0	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (6.5)	0	0	3 (3.1)
白人	41 (89.1)	41 (89.1)	5 (83.3)	87 (88.8)
その他	2 (4.3)	5 (10.9)	1 (16.7)	8 (8.2)
体重 (kg)				
N	46	46	6	98
平均値 (SD)	82.05 (25.249)	80.36 (20.738)	93.06 (16.206)	81.93 (22.752)
中央値	78.50	76.75	88.65	79.50
最低値–最高値	41.7–157.1	41.5–130.0	73.8–120.0	41.5–157.1

特性	盲検下投与		非盲検下イカチバント投与 (n = 6)	合計 (N = 98)
	イカチバント群 (N = 46)	プラセボ群 (n = 46)		
体重群 [n (%)]				
≤50 kg	4 (8.7)	2 (4.3)	0	6 (6.1)
>50–75 kg	17 (37.0)	21 (45.7)	1 (16.7)	39 (39.8)
>75–100 kg	15 (32.6)	13 (28.3)	3 (50.0)	31 (31.6)
>100 kg	10 (21.7)	10 (21.7)	2 (33.3)	22 (22.4)
今回の発作発現前 5 日以内の C1-INH 製剤の使用歴 [n (%)]				
有	2 (4.3)	1 (2.2)	0	3 (3.1)
無	43 (93.5)	42 (91.3)	6 (100.0)	91 (92.9)

略語：C1-INH＝C1 エステラーゼインヒビター，SD＝標準偏差
出典：CSR HGT-FIR-054；Table 10.1.4.5

治療集団（非盲検継続投与期含む）

主な人口統計学的及びベースライン特性を発作回別に表 2.7.6.16-10 に示す。

表 2.7.6.16-10　発作回別の主な人口統計学的及びベースライン特性 – 治療集団

特性	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)
年齢（歳）					
N	88	70	55	37	31
平均値 (SD)	37.1 (12.64)	37.1 (13.28)	36.7 (13.40)	39.6 (13.60)	39.7 (14.13)
中央値	36.0	36.5	36.0	38.0	38.0
最低値–最高値	18–83	18–83	18–83	19–83	19–83
年齢群 [n (%)]					
≤65 歳	85 (96.6)	67 (95.7)	53 (96.4)	35 (94.6)	29 (93.5)
>65 歳	3 (3.4)	3 (4.3)	2 (3.6)	2 (5.4)	2 (6.5)
性別 [n (%)]					
男性	30 (34.1)	23 (32.9)	19 (34.5)	12 (32.4)	9 (29.0)
女性	58 (65.9)	47 (67.1)	36 (65.5)	25 (67.6)	22 (71.0)
人種 [n (%)]					
アジア人	0	0	0	0	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (3.4)	2 (2.9)	2 (3.6)	2 (5.4)	2 (6.5)
白人	78 (88.6)	62 (88.6)	47 (85.5)	31 (83.8)	25 (80.6)
その他	7 (8.0)	6 (8.6)	6 (10.9)	4 (10.8)	4 (12.9)

特性	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)**
体重 (kg)					
N	88	70	55	37	31
平均値 (SD)	81.75 (22.718)	79.99 (23.945)	79.89 (24.583)	80.78 (26.507)	80.01 (27.522)
中央値	78.25	74.40	77.80	78.00	78.00
最低値–最高値	41.5–157.1	41.5–157.1	41.7–157.1	41.7–157.1	41.7–157.1
体重群 [n (%)]					
≤50 kg	5 (5.7)	5 (7.1)	4 (7.3)	4 (10.8)	4 (12.9)
>50–75 kg	37 (42.0)	31 (44.3)	23 (41.8)	13 (35.1)	11 (35.5)
>75–100 kg	26 (29.5)	19 (27.1)	16 (29.1)	11 (29.7)	9 (29.0)
>100 kg	20 (22.7)	15 (21.4)	12 (21.8)	9 (24.3)	7 (22.6)
今回の発作発現前 5 日以内の C1-INH 製剤の使用歴 [n (%)]					
有	3 (3.4)	2 (2.9)	2 (3.6)	2 (5.4)	1 (3.2)
無	82 (93.2)	66 (94.3)	51 (92.7)	35 (94.6)	30 (96.8)

略語：C1-INH＝C1 エステラーゼインヒビター，SD＝標準偏差
出典：CSR HGT-FIR-054；Table 10.1.4.6

喉頭浮腫の治療集団

主な人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.16-11 に示す。

表 2.7.6.16-11　主な人口統計学的及びベースライン特性 – 喉頭浮腫の治療集団

特性	イカチバント投与 (n = 27)
年齢（歳）	
N	27
平均値 (SD)	38.0 (10.28)
中央値	37.0
最低値–最高値	21–66
年齢群 [n (%)]	
≤65 歳	26 (96.3)
>65 歳	1 (3.7)
性別 [n (%)]	
男性	12 (44.4)
女性	15 (55.6)
人種 [n (%)]	
アジア人	0

特性	イカチバント投与 (n = 27)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (7.4)
白人	21 (77.8)
その他	4 (14.8)
体重 (kg)	
N	27
平均値 (SD)	89.38 (27.636)
中央値	88.20
最低値–最高値	41.5–157.1
体重群 [n (%)]	
≤50 kg	2 (7.4)
50–75 kg	8 (29.6)
75–100 kg	5 (18.5)
>100 kg	12 (44.4)
今回の発作発現前 5 日以内の C1-INH 製剤の使用歴 [n (%)]	
有	2 (7.4)
無	25 (92.6)

略語：C1-INH＝C1 エステラーゼインヒビター，SD＝標準偏差
出典：CSR HGT-FIR-054；Table 10.1.4.7

2.7.6.16.5 試験結果

有効性の結果：

二重盲検期

二重盲検期の結果から，イカチバント 30 mg の皮下投与は HAE の急性発作治療に有効であり，頑健な有効性プロファイルを有することが示された。イカチバントは複数の被験者集団及び部分集団において広範な評価項目に渡って一貫した有効性を示した。イカチバントの有効性は，主要評価項目である 3 症状の複合 VAS スコアに基づく症状緩和までの時間（TOSR），主な副次評価項目である 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），及びその他の副次評価項目（VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失までの時間［TACSR］，治験担当医師及び被験者の評価による最初の症状改善までの時間［TISI］，及び救済治療薬の使用など）について明確に示された。治験担当医師の評価による有効性評価項目と被験者の評価による有効性評価項目の間にも一貫した有効性が認められた。イカチバントは，発作部位，年齢，性別あるいは体重を問わず，HAE の急性発作に対して有効であった。

喉頭浮腫以外の ITT 集団

喉頭浮腫以外の ITT 集団におけるイカチバントの有効性評価項目の要約を表 2.7.6.16-12 に示す。

喉頭浮腫以外（皮膚及び腹部）の発作の解析では，TOSR 及び TOSR-P について，イカチバント群とプラセボ群間に統計学的に有意でかつ臨床的に意味のある差が認められた。これらの評価項目は，一般的に受け入れられている方法で妥当性が確認されている評価項目である。

TOSR の中央値は，プラセボ群（19.8 時間）と比べてイカチバント群（2.0 時間）で有意に短かった（$p < 0.001$）。また，TOSR-P の中央値も，プラセボ群（18.5 時間）と比べてイカチバント群（1.5 時間）で有意に短かった（$p < 0.001$）。更に，イカチバント群における TOSR 及び TOSR-P は，過去に実施された比較対照第 III 相試験（JE049-2102 及び JE049-2103）のイカチバント群で認められた結果と一貫していた。

二重盲検期の別の解析でも，主要評価項目及び主な副次評価項目の結果が裏付けられた。主要評価項目の累積分布関数を用いた解析を実施したところ，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認められたのに対し，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。

治験担当医師及び被験者の評価による TISI の中央値は，プラセボ群（それぞれ 3.4 時間，3.5 時間）と比べてイカチバント群（ともに 0.8 時間）で有意に短く（ともに $p < 0.001$），プラセボ群と比べてイカチバント群で症状が早く消失し始めることが示された。効果が早期に認められることは，被験者と治療を行う医療従事者の双方に意義がある。

TACSR の中央値は，プラセボ群（36.0 時間）と比べてイカチバント群（8.0 時間）で有意に短く（$p = 0.012$），ほぼ寛解に近い発作の改善がイカチバント投与により早く得られ，衰弱を伴う HAE の発作症状の持続時間を減少させることが示された。

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必要と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に最初に救済治療薬を使用した時点までの時間の中央値は，プラセボ群で 21.3 時間であり，投与群間における最初の救済治療薬を使用するまでの時間は統計学的に有意な差であった（$p = 0.006$）。このような差が認められたことから，イカチバントの臨床的有効性及び効果の持続性が更に裏付けられた。

表 2.7.6.16-12　イカチバントの有効性評価項目の要約 – 喉頭浮腫以外の ITT 集団

評価項目	盲検下投与		p 値
	イカチバント群 (N = 43)	プラセボ群 (N = 45)	
VAS スコアに基づく評価項目			
症状緩和までの時間（TOSR）の中央値[a]（時間）	2.0	19.8	<0.00[b]
主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）の中央値[c]（時間）	1.5	18.5	<0.00[b]
個々の症状の VAS スコアに基づく症状緩和までの時間の中央値[d]（時間）			
皮膚の腫脹	3.0	22.3	<0.00[b]
皮膚の疼痛	2.0	8.0	0.013[b]
腹痛	1.8	3.5	0.007[b]

評価項目	盲検下投与		p 値
	イカチバント群 (N = 43)	プラセボ群 (N = 45)	
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[e]
2 時間後	–19.74	–7.49	<0.001[e]
8 時間後	–33.25	–12.42	<0.001[e]
12 時間後	–31.53	–2.48	0.041[e]
ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）の中央値[f]（時間）	8.0	36.0	0.012[b]
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[g]（時間）［被験者］	2.0	8.0	<0.001[b]
複合症状スコアに基づく症状緩和までの時間の中央値[g]（時間）［治験担当医師］	1.6	---	<0.001[b]
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[e]
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[e]
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[h]（時間）［被験者］	0.8	3.5	<0.001[b]
最初の症状改善までの時間（TISI）の中央値[h]（時間）［治験担当医師］	0.8	3.4	<0.001[b]
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[i]
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[b]
治験薬投与 2 時間後の包括的評価[j]［治験担当医師］			0.003[i]
N	35	37	
症状なし - n (%)	5 (14.3)	12 (32.4)	
軽度 - n (%)	19 (54.3)	5 (13.5)	
中等度 - n (%)	9 (25.7)	14 (37.8)	
重度 - n (%)	2 (5.7)	5 (13.5)	
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[i]
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[i]
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)	

評価項目	盲検下投与		p 値
	イカチバント群 (N = 43)	プラセボ群 (N = 45)	
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：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から規定の値まで低下した状態（治験薬投与前の VAS スコア（X）が 30 mm 以上の場合，治験薬投与後の VAS スコアが 6/7 X – 16 未満まで低下，30 mm 未満の場合 68%低下）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：CSR HGT-FIR-054；Table 10.2.1.1.1，Table 10.2.1.1.2，Table 10.2.2.1.1，Table 10.2.3.1，Table 10.2.4.1，Table 10.2.6.1，Table 10.2.12.1，Table 10.2.17.1，Table 10.2.8.1，Table 10.2.10.1，Table 10.2.15.1，Table 10.2.13.1，Table 10.2.22.1，及び Table 10.2.21.1，10.2.24.1

喉頭浮腫の集団

喉頭浮腫の集団では，3 例がイカチバント群，2 例がプラセボ群に無作為割付けされた。しかし，プラセボ群に無作為割付けされた 2 例のうち 1 例（被験者番号 054-[redacted]）は，プラセボを投与する前に喉頭浮腫の症状が重度に達したため，治験担当医師の判断により，プラセボは 1 回も投与せずに非盲検下でイカチバントを投与した。他の 1 例（被験者番号 054-[redacted]）は，プラセボを投与した 3.4 時間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。結果的に 5 例全例で症状緩和が得られた。症状緩和までの時間の中央値は，イカチバント群 2.5 時間，プラセボ群 3.2 時間であった。

<u>治療集団（非盲検継続投与期含む）</u>

イカチバントを反復投与したときの結果は，HAE の初回発作に対してイカチバントを単回投与したときの結果と一貫していたことから，イカチバントの投与は 5 回目までの発作に対して有効であることが裏付けられた。

イカチバントを投与した 5 回目までの発作を通して TOSR の中央値（範囲 : 1.9–2.1 時間）及び TOSR-P の中央値（範囲 : 1.5–2.0 時間）は同程度であったことから，複数回の HAE 発作に対してイカチバントを反復投与した場合においても，有効性は低下しないこと，また症状緩和までの時間は 1 回目から 5 回目までの発作の間で有意差がないことが示された。

非盲検継続投与期では，HAE 発作を医学的に対処するために，必要に応じて，発作 1 回につき 6 時間以上の間隔で最大 3 回までイカチバントを投与することができるとしたが，ほとんどの発作はイカチバントの単回皮下投与で治療可能であった。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，このうち 2 回のイカチバント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。この結果は，二重盲検期において，イカチバント群で救済治療薬の必要頻度が極めて少なかったこと，また過去に実施された比較対照第 III 相試験の非盲検継続投与期におけるイカチバント追加投与の頻度が少なかったことと一貫していた。HGT-FIR-054 試験においてイカチバントの 3 回投与を必要とした 1 例は，顔面浮腫の HAE 発作を長期に発現したため入院した。

喉頭浮腫の治療集団

喉頭浮腫の治療集団におけるイカチバントの有効性評価項目の要約を表 2.7.6.16-13 に示す。

喉頭浮腫は HAE 発作の中で最も重篤であり，診断及び/又は治療せずに放置した場合，上気道が閉塞して窒息することにより死に至ることもある。既報のデータでは，咽喉浮腫の持続時間は，無治療の場合，平均で 100 時間を超えると報告されている。咽喉浮腫は緊急治療が必要な症状であり，迅速かつ有効な治療により命を救うことができる。

予測したとおり，本試験の二重盲検期には，喉頭浮腫の HAE 発作は稀にしか発現しなかった。喉頭浮腫の急性発作を発現した計 10 例（イカチバント群 3 例 ; プラセボ群 2 例 ; イカチバントを非盲検下で投与した 5 例）に治験薬を投与した。被験者数が少なかったこと，またプラセボ群へ無作為割付けされた 2 例では，実際には非盲検下でイカチバントを投与していたことから勘案し，イカチバント群とプラセボ群間で比較を行っても有用性は限られると判断された。しかし，喉頭発作に対してイカチバントを盲検下及び非盲検下で投与したときの症状緩和までの時間は，それぞれ 2.5 時間及び 2.3 時間であり , 喉頭浮腫以外の発作にイカチバントを投与したときの症状緩和までの時間と類似していた。

二重盲検期及び非盲検継続投与期に発現した計 27 件の喉頭浮腫の発作に対するイカチバントの有効性に関する事後解析結果から，喉頭浮腫の発作の治療薬としてのイカチバントの有効性が更に裏付けられた。

主要評価項目である TOSR 及び主な副次評価項目である TOSR-P の中央値はいずれも 2.0 時間であった。また，他の有効性評価項目である TACSR の中央値は 6.0 時間，被験者及び治験担当医師の評価による TISI は，それぞれ 0.7 時間及び 0.8 時間であった。イカチバントによる治療効果は，喉頭浮腫の発作と喉頭浮腫以外の発作で極めて類似していた。

表 2.7.6.16-13　イカチバントの有効性評価項目の要約 – 喉頭浮腫の治療集団

評価項目	イカチバント投与 (N = 27)
VAS スコアに基づく評価項目	
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. 症状緩和とは，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 症状の症状緩和とは，主要な 1 症状の VAS スコアが治験薬投与前から規定の値まで低下した状態（治験薬投与前の VAS スコア（X）が 30 mm 以上の場合，治験薬投与後の VAS スコアが 6/7 X – 16 未満まで低下，30 mm 未満の場合 68%低下）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：CSR HGT-FIR-054；Table 10.2.1.6，Table 10.2.2.6，Table 10.2.3.3，Table 10.2.4.3，Table 10.2.10.3，Table 10.2.12.3，Table 10.2.17.3，Table 10.2.21.3，and Table 10.2.22.3

安全性の結果：

二重盲検期 – 安全性解析集団

二重盲検期の安全性の検討は，HAE の初回発作に対してイカチバントを単回皮下投与したときのデータが得られた安全性解析集団を用いて実施した。

安全性解析集団には，喉頭浮腫以外及び喉頭浮腫の初回発作を発現した全 98 例（盲検下イカチバント群 46 例，盲検下プラセボ群 46 例，非盲検下イカチバント群 6 例）が含まれた。

有害事象

安全性解析集団で報告された治療下で発現した有害事象（TEAE）について，器官別大分類，基本語及び投与群別の被験者数（%）を表 2.7.6.16-14 に示した。TEAE は安全性解析集団のイカチバント又はプラセボに無作為割付けされた被験者に認められ，初回発作に対して非盲検下でイカチバントを投与した 6 例では認められなかった。安全性解析集団で報告された TEAE について，治験薬との因果関係別の TEAE を表 2.7.6.16-15 及び表 2.7.6.16-16 に示す。

全 98 例中 44 例（44.9%）で有害事象が報告された。全体的な有害事象の発現率は，プラセボ群（46 例中 25 例［54.3%］）に比べてイカチバント群（46 例中 19 例［41.3%］）の方が低かった。イカチバントと関連ありと判定された有害事象は 46 例中 5 例（10.9%）であり，頭痛（2 例に 3 件），悪心（1 例に 1 件），消化不良（1 例に 1 件），下痢（1 例に 1 件），アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇（1 例に 1 件），注射部位の紅斑（1 例に 1 件）が含まれた。このうち重篤な有害事象はなかった。また，重度の有害事象の発現率は，プラセボ群（23.9%）に比べてイカチバント群（4.3%）で統計学的に有意に低かった（p = 0.014）。

イカチバント群に最も頻繁にみられた有害事象は HAE の悪化又は再発であった。しかし，本事象の発現率は，プラセボ群に比べてイカチバント群で低かった（イカチバント群 :10.9%，プラセボ群 :23.9%）。更に，HAE の悪化又は再発の事象の重症度については，プラセボ群では 11 例中 9 例が重度であったが，イカチバント群では 5 例中 5 例が軽度又は中等度であった。HAE の悪化又は再発以外でイカチバント群の 5%以上の被験者で報告された有害事象は頭痛（6.5%）のみであった。

HAE の軽度から中等度の悪化又は再発が認められたイカチバント群の 5 例中 3 例が救済治療薬を使用した。このうち 2 例にはイカチバント投与約 8 時間及び 30 時間後に C1-INH 製剤を投与した。一方，HAE の重度の悪化又は再発が認められたプラセボ群では 9 例中 6 例が救済治療薬を使用した。救済治療薬を使用した時期は全体的にイカチバント群に比べてプラセボ群の方が早く，6 例中 3 例ではプラセボ投与後約 4 から 8 時間以内に C1-INH 製剤を投与し，1 例ではプラセボ投与約 3 時間後に非盲検下でイカチバントを投与した。また，プラセボ群の 1 例は救済治療薬として新鮮凍結血漿の投与が必要であった。イカチバント群で新鮮凍結血漿を投与した被験者はいなかった。これらのデータを総合すると，イカチバント投与により持続的な効果が得られることが裏付けられた。

表 2.7.6.16-14　器官別大分類，基本語及び投与群別の TEAE を発現した被験者数（%）– 安全性解析集団

器官別大分類 基本語	盲検下投与		合計
	イカチバント群 (N = 46)	プラセボ群 (N = 46)	N = 98
有害事象	19 (41.3)	25 (54.3)	44 (44.9)
先天性，家族性および遺伝性障害	5 (10.9)	11 (23.9)	16 (16.3)
遺伝性血管性浮腫	5 (10.9)	11 (23.9)	16 (16.3)
感染症および寄生虫症	6 (13.0)	5 (10.9)	11 (11.2)
副鼻腔炎	2 (4.3)	1 (2.2)	3 (3.1)
尿路感染	2 (4.3)	1 (2.2)	3 (3.1)
鼻咽頭炎	2 (4.3)	0	2 (2.0)
胃腸炎	0	1 (2.2)	1 (1.0)
単純ヘルペス	0	1 (2.2)	1 (1.0)
咽頭炎	0	1 (2.2)	1 (1.0)
胃腸障害	6 (13.0)	3 (6.5)	9 (9.2)
腹部膨満	2 (4.3)	0	2 (2.0)
腹痛	2 (4.3)	0	2 (2.0)
下痢	2 (4.3)	0	2 (2.0)
悪心	2 (4.3)	0	2 (2.0)
便秘	0	1 (2.2)	1 (1.0)
消化不良	1 (2.2)	0	1 (1.0)
嚥下障害	0	1 (2.2)	1 (1.0)
胃不快感	0	1 (2.2)	1 (1.0)
嘔吐	1 (2.2)	0	1 (1.0)
神経系障害	4 (8.7)	4 (8.7)	8 (8.2)
頭痛	3 (6.5)	3 (6.5)	6 (6.1)
失声症	0	1 (2.2)	1 (1.0)
浮動性めまい	1 (2.2)	0	1 (1.0)
感覚鈍麻	0	1 (2.2)	1 (1.0)
全身障害および投与局所様態	4 (8.7)	2 (4.3)	6 (6.1)
発熱	2 (4.3)	0	2 (2.0)
悪寒	1 (2.2)	0	1 (1.0)

器官別大分類 基本語	盲検下投与		合計 N = 98
	イカチバント群 (N = 46)	プラセボ群 (N = 46)	
嚢胞	0	1 (2.2)	1 (1.0)
注入部位紅斑	0	1 (2.2)	1 (1.0)
注射部位紅斑	1 (2.2)	0	1 (1.0)
注射部位そう痒感	0	1 (2.2)	1 (1.0)
注射部位腫脹	0	1 (2.2)	1 (1.0)
浮腫	1 (2.2)	0	1 (1.0)
臨床検査	1 (2.2)	2 (4.3)	3 (3.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	0	1 (1.0)
血中カルシウム増加	0	1 (2.2)	1 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.2)	1 (1.0)
赤血球数減少	0	1 (2.2)	1 (1.0)
心臓障害	0	2 (4.3)	2 (2.0)
心筋梗塞	0	1 (2.2)	1 (1.0)
動悸	0	1 (2.2)	1 (1.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (4.3)	2 (2.0)
発声障害	0	1 (2.2)	1 (1.0)
副鼻腔うっ血	0	1 (2.2)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (4.3)	2 (2.0)
そう痒症	0	1 (2.2)	1 (1.0)
全身発疹	0	1 (2.2)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.2)	1 (1.0)
貧血	0	1 (2.2)	1 (1.0)
肝胆道系障害	0	1 (2.2)	1 (1.0)
胆石症	0	1 (2.2)	1 (1.0)
免疫系障害	0	1 (2.2)	1 (1.0)
過敏症	0	1 (2.2)	1 (1.0)
精神障害	0	1 (2.2)	1 (1.0)
不眠症	0	1 (2.2)	1 (1.0)
腎および尿路障害	1 (2.2)	0	1 (1.0)
排尿困難	1 (2.2)	0	1 (1.0)
外科および内科処置	0	1 (2.2)	1 (1.0)
気管切開	0	1 (2.2)	1 (1.0)

MedDRA/ver 8.1

備考：治験薬投与後 16 日以内に発現した有害事象のみを解析の対象とした。発現割合は，各投与群又は全投与群の安全性解析集団の被験者数を分母として計数した。特定の器官別大分類又は基本語の事象が 1 例に 2 件以上発現した場合，当該器官別大分類又は基本語について 1 回のみ計上した。

備考：TEAE は安全性解析集団のイカチバント又はプラセボに無作為割付けされた被験者に認められ，初回発作に対して非盲検下でイカチバントを投与した 6 例では認められなかった。

出典：CSR HGT-FIR-054；Table 8-6，Table 10.3.2.1

表 2.7.6.16-15　器官別大分類，基本語及び治験薬との因果関係別の TEAE を発現した被験者数（%）– 安全性解析集団（イカチバント群）

器官別大分類 基本語	イカチバント群 (N = 46)			
	関連なし	関連あるかもしれない	おそらく関連あり	明らかに関連あり
有害事象	14 (30.4)	4 (8.7)	0	1 (2.2)
胃腸障害	4 (8.7)	2 (4.3)	0	0
下痢	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
悪心	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
消化不良	0	1 (2.2)	0	0
神経系障害	2 (4.3)	2 (4.3)	0	0
頭痛	1 (2.2)	2 (4.3)	0	0
全身障害および投与局所様態	3 (6.5)	0	0	1 (2.2)
注射部位紅斑	0	0	0	1 (2.2)
臨床検査	0	1 (2.2)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2)	0	0

MedDRA/ver 8.1

備考：治験薬投与後 16 日以内に発現した有害事象のみを解析の対象とした。発現割合は，各投与群又は全投与群の安全性解析集団の被験者数を分母として計数した。特定の器官別大分類又は基本語の事象が 1 例に 2 件以上発現した場合，当該器官別大分類又は基本語について重症度の最も高い 1 回のみを計上した。

出典：CSR HGT-FIR-054；Table 8-6，Table 10.3.4.1

表 2.7.6.16-16：　器官別大分類，基本語及び治験薬との因果関係別の TEAE を発現した被験者数（%）– 安全性解析集団（プラセボ群）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 46)			
	関連なし	関連あるかもしれない	おそらく関連あり	明らかに関連あり
有害事象	22 (47.8)	3 (6.5)	0	0
神経系障害	2 (4.3)	2 (4.3)	0	0
頭痛	1 (2.2)	2 (4.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
そう痒症	0	1 (2.2)	0	0
精神障害	0	1 (2.2)	0	0
不眠症	0	1 (2.2)	0	0

MedDRA/ver 8.1

備考：治験薬投与後 16 日以内に発現した有害事象のみを解析の対象とした。発現割合は，各投与群又は全投与群の安全性解析集団の被験者数を分母として計数した。特定の器官別大分類又は基本語の事象が 1 例に 2 件以上発現した場合，当該器官別大分類又は基本語について重症度の最も高い 1 回のみを計上した。

出典：CSR HGT-FIR-054；Table 10.3.4.1

死亡及びその他の重篤な有害事象

安全性解析集団における死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表2.7.6.16-17 に，個別の詳細を以下に記載する。

死亡及びその他の重篤な有害事象はイカチバント群では報告されず，プラセボ群では 6 例で報告された。

表 2.7.6.16-17　死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧表 – 安全性解析集団

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢(歳)	有害事象 [基本語]	発現日	持続期間 (日：時間：分)	因果関係*	重症度	事象発現後の措置	転帰
プラセボ	054-[redacted]	白人	男性	[redacted]	心筋梗塞	[redacted]	0:00:00	関連なし	重度	投与中止	死亡
	054-[redacted]	白人	女性	[redacted]	遺伝性血管性浮腫	[redacted]	0:02:25	関連なし	重度	変更せず	後遺症なく寛解
	054-[redacted]	ヒスパニック	女性	[redacted]	気管切開 心筋梗塞	[redacted]	0 (日) 6 (日)	関連なし 関連なし	重度 重度	変更せず 変更せず	後遺症なく寛解 現時点で不明
	054-[redacted]	白人/アジア人	女性	[redacted]	遺伝性血管性浮腫	[redacted]	1:08:35	関連なし	重度	変更せず	後遺症なく寛解
	054-[redacted]	白人	女性	[redacted]	憩室炎	[redacted]	6:09:00	関連なし	重度	変更せず	後遺症なく寛解
	054-[redacted]	白人	男性	[redacted]	胃腸炎	[redacted]	1:20:25	関連なし	中等度	変更せず	後遺症なく寛解

MedDRA/ver 8.1

*　因果関係を否定できない（治験薬と関連あり）には，「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」のいずれかが含まれる。

出典：CSR HGT-FIR-054；Appendix 12.2.7.3，Appendix 12.2.4.1.1

死亡及びその他の重篤な有害事象の個別の詳細

［プラセボ投与群］

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = 心筋梗塞）；［製薬会社管理番号：SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054 試験に参加した HAE I 型の[redacted]歳白人男性。HAE の家族歴あり。診断時年齢は[redacted]歳。本試験参加前 6 カ月間に，腹部と皮膚の発作を各 1 回発現。

重要な既往歴・合併症：一過性脳虚血発作（[redacted]年[redacted]月），高血圧及び鬱病。

併用薬：アセチルサリチル酸（325 mg，1 日 1 回，経口），オルメサルタンメドキソミル（10 mg，1 日 1 回，経口），ダナゾール（200 mg，1 日 1 回，経口），アミトリプチリン塩酸塩（50 mg，頓服，経口）及びヒドロクロロチアジド（10 mg，1 日 1 回，経口）。

本被験者は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に HAE 発作を発現し，同日に盲検下でプラセボ投与を受けた。アゼラスチン（137 µg，1 日 1 回，投与経路不明）及びシクレソニド（50 µg，1 日 1 回，投与経路不明）も併用処方された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（盲検下でのプラセボ投与 11 日後）に，致死性心筋梗塞を発現した。治験薬投与時点あるいはその直後に心疾患に関与する可能性のある有害事象は認められなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与 1 日目）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（死亡日）までの間に心臓に係わる症状は認められなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した心電図検査で，第 1 度房室（以下 AV）ブロックと非特異的 T 波異常を伴う洞調律であることが示されたが，臨床的に意義のある異常ではないと判断された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日の心電図検査でも第 1 度 AV ブロックが認められた。臨床検査値は，ヘマトクリット及び二酸化炭素を除いてすべて正常であった。ヘマトクリットは 50.6%（基準値：36–50），二酸化炭素は 18 mEq/L（基準値：20–32）であったが，いずれも臨床的に意義のある異常とは判断されなかった。脂質検査では，総コレステロール 254 mg/dL（基準値:125–200），トリグリセライド 172 mg/dL（基準値:<150），HDL 36 mg/dL（基準値:<40）及び LDL 184 mg/dL（<130）であった。剖検は実施しなかった。

治験担当医師の報告では，死亡原因となった心筋梗塞の重症度は重度，治験薬との因果関係は関連なしであった。

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = HAE 発作の悪化）；［製薬会社管理番号：SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054 試験に参加した HAE I 型の[redacted]歳白人女性。HAE の家族歴あり。診断時年齢は約[redacted]歳。本試験参加前 6 カ月間に，腹部の発作を 1 回発現。

合併症：サルファ剤アレルギー，鬱病，乳糖不耐症，片頭痛，不眠及び注意欠陥障害。

当該事象発現時の併用薬：デキサアンフェタミン，フルオキセチン塩酸塩，エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤，ゾルピデム。

本被験者は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日 11：45 に HAE 発作を発現し，13：38 に盲検下でプラセボの単回皮下投与を受けたところ，HAE 発作が悪化した。当該事象は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日 14 :10 に後遺症もなく寛解した。当該事象の持続時間は約 2.5 時間であった。

治験担当医師により，HAE 発作の悪化の事象の重症度は重度，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = 気管虜孔形成術［気管虜孔形成術］;心筋梗塞［心臓発作］）；［製薬会社管理番号：SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054 試験に参加した HAE I 型の[redacted]歳ヒスパニック系女性。HAE の家族歴なし。診断時年齢は約[redacted]歳。本試験参加前 6 カ月間に，腹部の発作を 2 回，皮膚の発作を 1 回，皮膚と腹部の発作を 1 回，喉頭の発作を 1 回発現。

臨床上意義のある合併症：冠動脈疾患，脂質異常症，糖尿病，胃食道逆流症，高血圧，貧血，アスピリン不耐症，鬱病，環境アレルギー及び頭痛。

併用薬：フェキソフェナジン塩酸塩（180 mg，1 日 1 回，経口），ラニチジン塩酸塩（300 mg 1 日 1 回，経口），オキサンドロロン（10 mg/7.5 mg，1 日おき，経口），メトホルミン（1000 mg，1 日 1 回，経口），グリメピリド（2 mg，1 日 1 回，経口），トラマドール（100 mg，必要に応じ随時，経口），テルミサルタン（80/12.5 mg，1 錠，経口），セルトラリン塩酸塩（100 mg，頓服，経口）及びオキシブチニン（投与量不明，経口）。

本被験者は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に HAE 発作を発現し，盲検下でプラセボの皮下投与を受けた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（プラセボ投与後 8 日目）の朝に，舌浮腫を発現し，喉頭浮腫の HAE 発作と診断された。直ちに気管挿管による気道確保を行い，ICU に入院させた。治療薬は，ジフェンヒドラミン塩酸塩（50 mg，1 日 4 回，静注），血漿分画製剤（必要に応じて，静注），メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（100 mg，1 日 4 回，静注），ファモチジン（20 mg，1 日 2 回，経口），パントプラゾール（40 mg，1 日 1 回，静注）及びヘパリン画分ナトリウム塩（40 mg，1 日 1 回，経口）であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で，被験者は ICU に継続入院し，気管挿管チューブの留置を継続しており，気管虜孔形成術が実施された。治験担当医師の評価では，HAE 発作は生命を脅かすものであり，被験者の既往歴が原因となって疾患の経過として生じたと判定された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，胸痛が発現し始めたが，被験者は当該症状が最近実施した気管虜孔形成術の結果であると考えたことから，直ちに受診しなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（盲検下でのプラセボ投与後 27 日目）に胸痛が増大したため，来院して気管虜孔形成術の検査を受けた。この時点の ECG で，下壁及び後壁誘導にて ST 上昇が認められた。治療薬は，アセチルサリチル酸（325 mg，1 日 1 回，経口），ジピリダモール（75 mg，1 日 3 回，経口），リシノプリル（2.5 mg，1 日 1 回，

経口），メトホルミン（500 mg，1 日 1 回，経口），アトルバスタチン（80 mg，1 日 1 回，経口），ロザゼパム（0.5 mg，必要に応じて随時，経口），メトプロロール酒石酸塩（12.5 mg，1 日 1 回，経口），ヘパリン（40 mg，1 日 1 回，皮下投与），インスリングラルギン（15 単位，1 日 1 回，皮下投与），オーグメンチン（500 mg，1 日 2 回，経口），アチバン（0.5 mg，必要に応じて随時，経口），プロトニックス（100 mg，1 日 1 回，経口）及びリン酸コデイン･パラセタモール配合剤（300/30 mg，1 日 4 回，経口）であった。急性心筋梗塞と確定診断されたため，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に最初のステント留置術を受けたところ，症状は改善し，安定した。最近発症した心筋梗塞は，未診断の冠動脈疾患の長期既往歴に関連すると判断された。本被験者に関しては，投与中止が予定された。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に退院したが，追加の追跡調査が計画された。治験実施医療機関により，被験者との最終連絡時に当該事象は未だ寛解していないことが確認されたが，その後に追跡調査不能となった。治験担当医師の報告では，気管廔孔形成術及び急性心筋梗塞は，いずれも重症度が重度，治験薬との因果関係は関連なしであった。心臓発作の原因は，基礎にある冠動脈疾患と脂質異常症に因る急性心筋梗塞と報告された。

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = HAE の喉頭発作［HAE］）；［製薬会社管理番号：SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054 試験に参加した HAE I 型の [redacted] 歳白人とアジア人混血女性。HAE の家族歴あり。診断時年齢は約 [redacted] 歳。本試験参加前 6 カ月間に，腹部の発作を 1 回，皮膚の発作を 10 回発現。

既往歴：良性甲状腺嚢胞のため甲状腺部分切除術（1997 年）。当該事象発現時の併用薬なし。

本被験者は，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日夜に HAE 発作（顔面の軽度腫脹）を発現し，翌朝（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），盲検下でプラセボの皮下投与を受けた。腫脹は顔面全体に広がり，咽喉，頸部及び胸郭上部も軽度に腫脹した。呼吸困難が悪化し，会話困難となった。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の夕方に救急科を受診し，入院した。喉頭の HAE 発作と診断された。当該発作は，最初に治療を受けた発作が悪化したものと判断された。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に投与された治療薬は，ヒト由来血漿分画製剤（4 単位，静注）及びダナゾール（200 mg，1 日 4 回，経口）であった。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日には，アセチルサリチル酸･カフェイン･パラセタモール配合剤（2 錠, 1 日 1 回, 経口）及びパラセタモール（650 mg，1 日 1 回，経口）の投与を受けた。治験薬は変更せず。入院時の関連検査及び臨床試験データから，平熱，血圧 115/69 mmHg，脈拍 86 拍/分であることが判明した。

口唇及び顔面全体の腫脹が認められた。身体検査では，その他に特記すべき所見なし。臨床検査結果では異常は認められなかった。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，当該事象は，後遺症もなく寛解したと判断された。

治験担当医師により，HAE の喉頭発作の重症度は重度，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = 新たに発症した憩室炎［憩室炎］）；［製薬会社管理番号：SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054 試験に参加した HAE I 型の [redacted] 歳白人女性。HAE の家族歴あり。診断時年齢は約 [redacted] 歳。本試験参加前 6 カ月間に，腹部の発作を 3 回，腹部と皮膚の発作を 36 回発現。

合併症：酒さ，子宮摘出術，喘息，胃食道逆流症，高血圧，高コレステロール血症，鬱病，2 型糖尿病，線維筋痛，季節性アレルギー性鼻炎及び慢性尿路感染症。

当該事象発現時の併用薬:シクレソニドオルベスコ吸入剤（160 mg, 必要に応じて随時, 吸入），ジフェンヒドラミン（25 mg，1 日 1 回，経口），ダナゾール（50 mg，1 日 1 回，経口），メチルプレドニゾン（4 mg，必要に応じて随時，経口），メトホルミン塩酸塩（500 mg，1 日 1 回，経口），センナ（8.6 mg，必要に応じて随時，経口），モンテルカスト（10 mg，1 日 1 回，経口），シュウ酸エスシタロプラム（10 mg，1 日 1 回，経口），プレガバリン（25 mg，1 日 1 回，経口），メペリジン塩酸塩（50 mg，必要に応じて随時，経口），メトロニダゾール（0.75%，必要に応じて随時, 局所塗布）及びフランカルボン酸モメタゾン（50 µg, 必要に応じて随時, 投与経路不明）。

本被験者は，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に発現した HAE 発作に対して盲検下にてプラセボの皮下投与を受けた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にジフェンヒドラミン塩酸塩（25 mg，2 回のみ，経口）の投与を受けた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（盲検下でプラセボ投与後 23 日目）に，悪心，嘔吐，下痢及び直腸出血を呈し入院が必要となった。治療薬として，レバキン（500 mg，1 日 1 回，静注），シプロフロキサシン（500 mg，1 日 2 回，経口），メトロニダゾール，1 日 3 回，経口），フルコナゾール（100 mg，1 日 1 回，経口），メペリジン・プロメタジン配合剤（Meprozine）（50/25 mg，必要に応じて随時，経口），輸液（1000 mL，1 日 1 回，静注）及びサルブタモール硫酸塩（90 mEq，吸入，6 時間毎，投与開始日：[redacted] 月 [redacted] 日）が投与された。新規発症の憩室炎と最終診断された。治験薬に関する事象発現時の措置は，「変更せず」であった。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，本事象は後遺症もなく回復した。

治験担当医師により，新規発症の憩室炎の重症度は重度，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = 急性胃腸炎［胃腸炎］）；［製薬会社管理番号 No.：SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054 試験に参加した HAE II 型の [redacted] 歳白人男性。HAE の家族歴あり。診断時年齢は約 [redacted] 歳。本試験参加前 6 カ月間に，腹部の発作を 4 回，皮膚の発作を 60 回，喉頭の発作を 2 回発現。

その他に臨床上意義のある既往歴はなし。

当該事象発現時の併用薬：ダナゾール（200 mg，1 日 1 回，経口）。

本被験者は HAE 発作を発現し（年月日不明），その後 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に盲検下でプラセボの皮下投与を受けた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（プラセボ初回投与後 14 日目）に，急性胃腸炎を発症し，入院が必要となった。悪心と高頻度の嘔吐（1 日に 20–30 回）を発現したと報告された。腹部及び胸部 X 線検査結果は正常であった。治療には，塩化ナトリウムによる補液（静注），メトクロ

プラミド塩酸塩（投与量不明）を用いた。2 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，当該事象は後遺症もなく回復したと報告された。

治験担当医師により，胃腸炎の重症度は中等度，治験薬との因果関係は関連なしと報告された。当該事象の原因として，ウイルス感染症が推定された。

注射部位反応

初期の臨床試験における所見と同様に，イカチバントの皮下投与を行ったすべての被験者で一過性の注射部位反応が認められた。最も頻繁に認められた注射部位反応は紅斑であった。注射部位反応の多くは重症度が軽度から中等度で，投与後 4 時間以内に自然消失した。重篤な有害事象として報告された注射部位反応はなかった。

免疫原性

初回発作に対してイカチバントを投与した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。

その他の安全性評価項目

有害事象の全般的発現率及び重症度が低かったことに加えて，バイタルサイン，臨床検査値，心電図所見等の他の評価項目に臨床的に意味のある変化は認められず，イカチバントの安全性が裏付けられた。

<u>治療集団（非盲検継続投与期含む）</u>

治療集団には，イカチバントを投与した全 88 例が含まれた。88 例中 46 例はイカチバント群に無作為割付けされ，初回発作に対してイカチバントを盲検下で投与した。42 例には非盲検下でイカチバントを投与した。その内訳は，初回発作に対してプラセボを盲検下で投与した後に非盲検継続投与期に移行し，2 回目の発作に対してイカチバントを投与した 36 例（イカチバントを投与した初回発作として計上），初回発作として喉頭浮腫を発現し非盲検下でイカチバントを投与した 5 例，及び初回発作に対してプラセボ群に無作為割付けされたが，プラセボ投与前に喉頭浮腫の症状が重度に達したため非盲検下でイカチバントを投与した 1 例（被験者番号 054-[redacted]）であった。イカチバントを投与した 2 回目，3 回目，4 回目，及び 5 回目の発作を発現した被験者はそれぞれ 70 例，55 例，37 例，及び 31 例であった。

当該治療集団において，イカチバントを投与した 5 回目までの発作を発現した被験者におけるイカチバントの反復投与の安全性を探索した。

有害事象

治療集団（非盲検継続投与期）でイカチバントを投与した 5 回目までの発作において TEAE を発現した被験者数（%）を，器官別大分類，基本語，及び発作回別に表 2.7.6.16-18 に，治験薬との因果関係を否定できない TEAE ををを発現した被験者数（%）を，器官別大分類，基本語，及び発作回別に表 2.7.6.16-19 に示す。

初回発作に対して治験薬を投与した安全性解析集団と同様に，当該治療集団において最も頻繁にみられた TEAE（基本語別に 5%以上の被験者で認められた TEAE）は, HAE の悪化又は再発で，イカチバントを投与した 1 回目の発作 88 例中 7 例（8.0%），2 回目の発作 70 例中 3 例（4.3%），3 回目の発作 55 例中 7 例（12.7%），及び 4 回目の発作 37 例中 1 例（2.7%）で認められた。

表 2.7.6.16-18　器官別大分類，基本語及び発作回別の TEAE を発現した被験者数（%）– 治療集団

器官別大分類 基本語	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)**
すべての有害事象	35 (39.8)	25 (35.7)	20 (36.4)	8 (21.6)	7 (22.6)
感染症および寄生虫症	7 (8.0)	9 (12.9)	6 (10.9)	2 (5.4)	1 (3.2)
鼻咽頭炎	2 (2.3)	4 (5.7)	0	0	0
上気道感染	0	2 (2.9)	2 (3.6)	0	0
副鼻腔炎	2 (2.3)	0	1 (1.8)	0	0
尿路感染	2 (2.3)	0	1 (1.8)	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (1.8)	0	1 (3.2)
急性副鼻腔炎	1 (1.1)	0	0	0	0
気管支炎	0	1 (1.4)	0	0	0
ウイルス性気管支炎	0	1 (1.4)	0	0	0
齲歯	0	0	0	1 (2.7)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (1.8)	0	0
肺炎	0	0	1 (1.8)	0	0
扁桃炎	0	0	0	1 (2.7)	0
ウイルス性下痢	0	0	1 (1.8)	0	0
ウイルス感染	0	1 (1.4)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (1.4)	0	0	0
神経系障害	9 (10.2)	6 (8.6)	3 (5.5)	0	1 (3.2)
頭痛	7 (8.0)	3 (4.3)	2 (3.6)	0	1 (3.2)
精神的機能障害	1 (1.1)	1 (1.4)	1 (1.8)	0	0
浮動性めまい	1 (1.1)	1 (1.4)	0	0	0
片頭痛	0	1 (1.4)	0	0	0
先天性，家族性および遺伝性障害	7 (8.0)	3 (4.3)	7 (12.7)	1 (2.7)	0
遺伝性血管浮腫	7 (8.0)	3 (4.3)	7 (12.7)	1 (2.7)	0
胃腸障害	11 (12.5)	1 (1.4)	0	2 (5.4)	0

器官別大分類 基本語	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)
腹痛	4 (4.5)	1 (1.4)	0	0	0
下痢	3 (3.4)	1 (1.4)	0	0	0
嘔吐	4 (4.5)	0	0	0	0
腹部膨満	2 (2.3)	0	0	1 (2.7)	0
悪心	3 (3.4)	0	0	0	0
便秘	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	0
消化不良	2 (2.3)	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	6 (6.8)	1 (1.4)	2 (3.6)	1 (2.7)	3 (9.7)
発熱	3 (3.4)	0	1 (1.8)	0	0
悪寒	1 (1.1)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (3.2)
注入部位紅斑	1 (1.1)	0	0	0	0
注射部位不快感	0	0	0	1 (2.7)	0
注射部位紅斑	1 (1.1)	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	1 (1.8)	0	0
倦怠感	0	0	1 (1.8)	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (3.2)
浮腫	1 (1.1)	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	1 (1.4)	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	1 (3.2)
臨床検査	2 (2.3)	3 (4.3)	0	1 (2.7)	1 (3.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1)	1 (1.4)	0	1 (2.7)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1 (1.4)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.4)	0	0	0
白血球数増加	0	1 (1.4)	0	0	0
尿中白血球	0	0	0		1 (3.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (2.3)	2 (2.9)	1 (1.8)	2 (5.4)	0
鼻閉	0	1 (1.4)	1 (1.8)	1 (2.7)	0
咳嗽	1 (1.1)	0	1 (1.8)	0	0
発声障害	1 (1.1)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (1.1)	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	1 (2.7)	0
呼吸障害	0	1 (1.4)	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (1.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.3)	1 (1.4)	1 (1.8)	1 (2.7)	1 (3.2)
背部痛	0	0	1 (1.8)	1 (2.7)	1 (3.2)
関節痛	0	1 (1.4)	0	0	0
滑液包炎	1 (1.1)	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	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)**
筋骨格系胸痛	1 (1.1)	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	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)
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.1)	1 (1.4)	0	1 (2.7)	0
節足動物咬傷	1 (1.1)	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	1 (2.7)	0
歯牙破折	0	1 (1.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.1)	1 (1.4)	0	0	1 (3.2)
食欲不振	1 (1.1)	0	0	0	0
インスリン非依存性糖尿病	0	1 (1.4)	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (3.2)
心臓障害	0	0	1 (1.8)	1 (2.7)	0
不整脈	0	0	0	1 (2.7)	0
洞性徐脈	0	0	1 (1.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (2.9)	0	0	0
ざ瘡	0	1 (1.4)	0	0	0
発疹	0	1 (1.4)	0	0	0
血管障害	0	1 (1.4)	1 (1.8)	0	0
高血圧	0	1 (1.4)	1 (1.8)	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1.8)	0	0
胆嚢炎	0	0	1 (1.8)	0	0
胆石症	0	0	1 (1.8)	0	0
免疫系障害	0	0	1 (1.8)	0	0
季節性アレルギー	0	0	1 (1.8)	0	0
腎および尿路障害	1 (1.1)	0	0	0	0
排尿困難	1 (1.1)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (3.2)
月経困難症	0	0	0	0	1 (3.2)

MedDRA/ver 8.1

備考：治験薬投与後 16 日以内に発現した有害事象のみを解析の対象とした。発現割合（%）は，各投与群又は全投与群の安全性解析集団の被験者数を分母として計数した。特定の器官別大分類又は基本語の事象が 1 例に 2 件以上発現した場合，その事象は当該器官別大分類又は基本語について 1 回のみ計上した。

出典：CSR HGT-FIR-054；Table 8.8，Table 10.3.2.2

表 2.7.6.16-19 器官別大分類，基本語及び発作回別のイカチバントとの因果関係を否定できない TEAE を発現した被験者数（%）– 治療集団

器官別大分類 基本語	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)
すべての有害事象	12 (13.6)	5 (7.1)	3 (5.5)	3 (8.1)	2 (6.5)
神経系障害	7 (8.0)	3 (4.3)	1 (1.8)	0	0
頭痛	6 (6.8)	0	0	0	0
精神的機能障害	1 (1.1)	1 (1.4)	1 (1.8)	0	0

器官別大分類 基本語	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)
浮動性めまい	0	1 (1.4)	0	0	0
片頭痛	0	1 (1.4)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (2.3)	0	1 (1.8)	1 (2.7)	2 (6.5)
注射部位不快感	0	0	0	1 (2.7)	0
注射部位紅斑	1 (1.1)	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	1 (1.8)	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (3.2)
疼痛	0	0	0	0	1 (3.2)
発熱	1 (1.1)	0	0	0	0
胃腸障害	4 (4.5)	0	0	1 (2.7)	0
下痢	2 (2.3)	0	0	0	0
悪心	2 (2.3)	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	1 (2.7)	0
腹痛	1 (1.1)	0	0	0	0
便秘	1 (1.1)	0	0	0	0
消化不良	1 (1.1)	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.1)	0	0	0	0
臨床検査	2 (2.3)	1 (1.4)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1)	1 (1.4)	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (1.8)	1 (2.7)	0
不整脈	0	0	0	1 (2.7)	0
洞性徐脈	0	0	1 (1.8)	0	0
先天性，家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (2.7)	0
遺伝性血管浮腫	0	0	0	1 (2.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.4)	0	0	0
関節痛	0	1 (1.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.4)	0	0	0
ざ瘡	0	1 (1.4)	0	0	0

MedDRA/ver 8.1

備考：治験薬投与後 16 日以内に発現した有害事象のみを解析の対象とした。発現割合は，各投与群又は全投与群の安全性解析集団の被験者数を分母として計数した。特定の器官別大分類又は基本語の事象が 1 例に 2 件以上発現した場合，その事象は当該器官別大分類又は基本語について 1 回のみ計上した。

備考：因果関係を否定できない（治験薬と関連あり）には，「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」のいずれかが含まれる。

出典：Module 5.3.5.2，Table Adhoc 1

死亡及びその他の重篤な有害事象

治療集団（非盲検継続投与期含む）における死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.6.16-20 に，個別の詳細を以下に記載する。

13 例に計 16 件の重篤な有害事象が報告された。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（4 回目の発作後に発現した不整脈［被験者番号 054-[redacted]］，及び 4 回目の発作後に発現した非心臓性胸痛［被験者番号 054-[redacted]］）であった。

表 2.7.6.16-20　死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧表 – 治療集団

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢（歳）	発作回数	有害事象［基本語］	発現日	持続期間（日：時間：分）	因果関係*	重症度	事象発現後の措置	転帰
イカチバント（非盲検）	054-[redacted]	白人	女性	[redacted]	9	骨関節炎	[redacted]	4（日）	関連なし	重度	変更せず	後遺症なく寛解
	054-[redacted]	白人	男性	[redacted]	4	肺塞栓症	[redacted]	4（日）	関連なし	中等度	変更せず	後遺症なく寛解
	054-[redacted]	白人	男性	[redacted]	2	喉頭浮腫	[redacted]	0:22:30	関連なし	重度	変更せず	後遺症なく寛解
	054-[redacted]	白人	男性	[redacted]	2	喉頭浮腫	[redacted]	0:14:00	関連なし	重度	変更せず	後遺症なく寛解
	054-[redacted]	黒人又はアフリカ系アメリカ人	男性	[redacted]	4 7	咽頭炎 遺伝性血管性浮腫 遺伝性血管性浮腫	[redacted]	2（日） 3（日） 3（日）	関連なし 関連なし 関連なし	中等度 重度 重度	変更せず 変更せず 変更せず	後遺症なく寛解 後遺症なく寛解 後遺症なく寛解
	054-[redacted]	白人	男性	[redacted]	3	遺伝性血管性浮腫	[redacted]	4:23:20	関連なし	重度	変更せず	後遺症ありで寛解
	054-[redacted]	白人	女性	[redacted]	6	非心臓性胸痛	[redacted]	0（日）	関連あるかもしれない	重度	変更せず	後遺症なく寛解
	054-[redacted]	白人	女性	[redacted]	3	胆嚢炎 肺炎	[redacted]	3（日） 3（日）	関連なし 関連なし	重度 重度	変更せず 変更せず	後遺症なく寛解 後遺症なく寛解
	054-[redacted]	白人	男性	[redacted]	4	不整脈	[redacted]	0:03:15	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	後遺症なく寛解
	054-[redacted]	白人	女性	[redacted]	2	遺伝性血管性浮腫	[redacted]	1:23:57	関連なし	重度	変更せず	後遺症なく寛解
	054-[redacted]	白人	女性	[redacted]	2	遺伝性血管性浮腫	[redacted]	0:12:15	関連なし	中等度	変更せず	後遺症なく寛解
	054-[redacted]	混血	女性	[redacted]	6	遺伝性血管性浮腫	[redacted]	0:03:00	関連なし	重度	変更せず	死亡
	054-[redacted]	白人	女性	[redacted]	4	びらん性胃炎	[redacted]	4:02:38	関連なし	中等度	変更せず	後遺症なく寛解

MedDRA/ver 8.1

***** 因果関係は，「関連なし」，「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」に分類され，因果関係を否定できない（治験薬と関連あり）には，「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」のいずれかが含まれる。

出典：CSR HGT-FIR-054；Appendix 12.2.7.3，Appendix 12.2.4.1.1

死亡及びその他の重篤な有害事象の個別の詳細

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = 骨関節炎［人工股関節置換に至った右股関節の変形性関節症の悪化］）；［製薬会社管理番号：SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054 試験に参加した HAE I 型の[redacted]歳白人女性。HAE の家族歴あり。診断時年齢は[redacted]歳頃（1945 年）。本試験参加前 6 カ月間に腹部発作 1 回，皮膚発作 3 回，皮膚及び腹部発作 4 回発現。

臨床上意味のある既往歴・手術歴：甲状腺機能低下症，関節炎，バレット食道，及び腸管壁浸漏症候群等，子宮摘出術，虫垂切除術及び乳房の腫瘤摘出術。薬物アレルギーについての報告なし。

併用薬：魚油及び甲状腺ホルモン。

本被験者は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に HAE 発作を発現し，盲検下でイカチバントの投与を受けた。その後発作が更に 10 回発現した。発現日は[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]年[redacted]月[redacted]日。

[redacted]2コ *以降からの右腰の変形性関節症の既往歴のため予定されていた人口股関節置換術を受けるため，被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に入院した。

[redacted] * に，右腰の人工股関節全置換術を受け，成功した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日，手術 2 時間前と手術 48 時間後に Cinryze（C1 エステラーゼインヒビター［ヒト］）1000 単位の投与を受けた。Cinryze 投与を要する急性 HAE は認められなかった。その他にも，サルブタモール（3 mL, [redacted]年[redacted]月[redacted]日–[redacted]日），ビサコジル（5 mg），セファゾリン（1 gm, [redacted]年[redacted]月[redacted]日–[redacted]日），セレコキシブ（400 mg 及び 200 mg, [redacted]年[redacted]月[redacted]日），ジフェンヒドラミン塩酸塩，ドクサートナトリウム，エポチンアルファ（2000 単位），ヒドロコドン/パラセタモール配合剤（10–325 mg），鉄多糖類複合体（150 mg），セチルピリジニウム（1 lozgn），メトクロプラミド（10 mg），モルヒネ（2–4 mg），オンダンセトロン塩酸塩（4 mg），トラマドール（50–100 mg）

5%ブドウ糖液に溶解したバンコマイシン（200 mL），ワルファリンナトリウム（1–5 mg），アセトアミノフェン（325 mg 及び 650 mg）の投与を受けた。

[redacted]4 * に，当該事象は後遺症もなく寛解したと判断され，被験者は退院した。治験薬に対して事象発現後の措置は取られなかった。

治験担当医師により，骨関節炎の重症度は重度，イカチバント投与との因果関係は関連なしと判定された。

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = 肺塞栓症［肺塞栓症］）；［製薬会社管理番号：SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054 に参加した HAE I 型の[redacted]歳白人男性。HAE の家族歴あり。診断時年齢は約[redacted]歳。本試験参加前 6 カ月間に HAE 発作の発現なし。

臨床上意味のある既往歴：蛋白尿，高コレステロール血症，消化不良，骨関節炎，高血圧，高脂血症及び喘息。薬物アレルギーについての報告なし。

併用薬：エソメプラゾールマグネシウム（40 mg，1 日 1 回，経口），ダナゾール（200 mg，1 日 1 回，経口），エゼチミブ（10 mg，1 日 1 回，経口），C1 エステラーゼインヒビター（3000 単位，必要に応じて随時，静注），メロキシカム（15 mg，1 日 1 回，経口），アセチルサリチル酸（81 mg，1 日 1 回，経口），サルブタモール（1 回 2 噴霧，必要に応じて随時，吸入）。

本被験者は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に左手及び両足に皮膚の HAE 発作を発現し，盲検下にてイカチバントを投与された。その後，更に 3 回発作を発現した（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日:腹部血管浮腫，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：腹部血管浮腫，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：足の皮膚血管浮腫）。当該 3 件の発作すべてに対して非盲検でイカチバントの投与を受けた。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（イカチバント初回投与 54 日後，イカチバント最終投与 10 日後）に，被験者は生命を脅かし入院を必要とする肺塞栓症を発現した。 * に，肝機能検査値上昇の診断を受け，腹部及び骨盤部の造影 CT 検査に回された。その結果，両側性肺塞栓症（肺下葉の肺塞栓の異常）であることが判明した。腹部の異常病理所見は認められなかった。無症候であったが，急性肺塞栓症の管理と評価のために入院した。そこで，ワルファリン（7.5 mg，1 日 1 回経口）とヘパリン静注投与を開始した。臨床検査のスクリーニング検査で，凝固性亢進のマーカーは正常であった。 * に実施した両側下肢静脈のドップラー血流検査も正常であったが，リアルタイム超音波検査で両下肢の血流が遅いことが認められた。当該事象は後遺症もなく回復し，被験者はワルファリン投与下で退院した（退院日不明）。

治験担当医師により，肺塞栓症の重症度は中等度，イカチバントとの因果関係は関連なしと判定された。

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = 喉頭浮腫［喉頭浮腫］）；［製薬会社管理番号：SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054 に参加した HAE I 型の [redacted] 歳白人男性。HAE の家族歴あり。診断時年齢は約 [redacted] 歳。本試験参加前 6 カ月間に腹部発作 6 回，皮膚発作 3 回，皮膚及び腹部発作 2 回発現。

その他に臨床上意味のある既往歴はなく，当該事象発現時の併用薬はなかった。

本被験者は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に初回の HAE 発作を発現し，同日に盲検下でイカチバントの皮下投与を受けた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（イカチバント初回投与 14 日後），新たに発作を 1 回発現したため，非盲検継続投与期に組入れられた上で，イカチバントの皮下投与を受けた。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（イカチバント初回投与 75 日後で，最後の投与 61 日後）に，喉頭浮腫を呈して救急科を受診し，その治療として，エピネフリン（0.5 mg，筋注）；鼻腔カニューレによる酸素吸入 2 L/分，及び C1 インヒビター（1000 U 1 mL/分，静脈内点滴）の投与を受けた。被験者が救急科に入院している間に家族が C1-INH を持参して被験者に投与したことは留意すべきことである。被験者は病態観察のため一晩入院した。 * に，喉頭浮腫は後遺症もなく寛解したと判断された。

治験担当医師により，喉頭浮腫の重症度は重度，イカチバントとの因果関係は関連なしと判定された。

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = 喉頭浮腫［喉頭浮腫］）；［製薬会社管理番号：SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054 試験に参加した HAE I 型の [redacted] 歳白人男性。HAE の家族歴あり。診断時年齢は [redacted] 歳。本試験参加前 6 カ月間に腹部発作 6 回，皮膚発作 15 回，皮膚及び腹部発作 4 回発現。

既往歴：胃食道逆流症，不安及び鬱病。

当該事象発現時の併用薬：クロナゼパム（1–2 mg，1 日 1 回，経口），シュウ酸エスシタロプラム（10 mg，1 日 1 回，経口），酒石酸水素ヒドロコドン/パラセタモール合剤（2.5/500 mg，必要に応じて随時，経口），オキサンドロロン（2.5 mg，1 日 2 回，経口），オメプラゾール（20 mg，1 日 1 回，経口）及び，ブプロピオン塩酸塩（300 mg，1 日 1 回，経口）。

本被験者は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に初回の HAE 発作を発現し，同日に盲検下にてイカチバントの皮下投与を受けた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（イカチバント投与 5 日後），更に新たに HAE 発作を発現したため，非盲検継続投与期に組入れられた上で，イカチバントの皮下投与を受けた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（イカチバント初回投与 54 日後，イカチバント最終投与 49 日後），被験者は喉頭浮腫を呈して救急科を受診した。喉頭浮腫は生命を脅かす事象であり，医学的に重要であると判断されたため，救急科で処置を受けた後入院した。治療は輸液及び気道確保等のルーチンな支持療法であった。喉頭浮腫は，翌日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症もなく寛解した。

治験担当医師により，喉頭浮腫の重症度は生命を脅かすとして重度，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = 咽頭炎［急性咽頭炎］;HAE の発作（顔面，口唇，眼）［HAE］，HAE の発作［HAE］）；［製薬会社管理番号 No.：SPV1-[redacted]；SPV1-[redacted]；SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054 試験に参加した HAE I 型の [redacted] 歳黒人/アフリカ系アメリカ人男性。HAE の家族歴あり。診断時年齢は [redacted] 歳（[redacted] 年）。本試験参加前 6 カ月間に腹部発作 1 回，皮膚発作 25 回，皮膚及び腹部発作 26 回発現。

臨床上意味のある既往歴・手術歴：サルファ剤アレルギー，喘息，湿疹，慢性間欠性副鼻腔感染症，アレルギー性鼻炎，病的肥満等及び気管瘻孔形成術。

併用薬：サルブタモール，ダナゾール，フランカルボン酸モメタゾン，トリアムシノロン及びレボセトリジン。

本被験者は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に HAE 発作を発現し，盲検下でイカチバントの投与を受けた。その後更に 3 回の発作を発現し（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），当該 3 回の発作すべてに対して非盲検下でイカチバントの投与を受けた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後のイカチバント投与 41 日後）に，被験者は急性咽頭炎を発症し，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，咽頭痛，嚥下時の疼痛，及び会話不能を愁訴して救急科を受診した。バイタルサインは，血圧 142/72 mm Hg，体温 37.2 ° C，心拍数 70 拍/分，呼吸数 14，パルスオキシメトリ 96–99%であった。身体検査で，全身状態に軽度の異常が認められた。意識状態は清明で，十分な水分補給状態を保っており，皮膚の色は正常で温かく乾燥していた。耳鼻咽喉の検査で，頸部は柔軟で圧痛がなく，痙攣あるいは髄膜症は認められなかった。後部咽頭は発赤し炎症を起こしていたが，急性咽頭炎を示す滲出液はほとんど認められなかった。両肺野聴診清。第 1（以下 S1）及び第 2（以下 S2）心音の心雑音あるいは第 3 心音のギャロップも聴取されなかった。腹部は柔軟で圧痛がなく，聴診上振水音（+）。四肢の腫脹あるいは足の浮腫は認められなかった。 の臨床検査値は，白血球数 11.4，ヘモグロビン 14.3，ヘマトクリット 41.9%，ナトリウム 138，カリウム 3.9，クロール 105，重炭酸イオン 27，グルコース（血糖値）127 であった。迅速検査で A 群溶連菌陰性であった。被験者は耳鼻咽喉科専門医を受診し，病態観察のため入院した。推定された感染症の治療に，デキサメタゾン（投与量不明，必要に応じて随時，静注）及びイオパミドール（300 mg）が投与された。静注用造影剤を用いた頸部軟部組織の造影 CT 上，感染症を示す上気道の凹凸不整が認められた。感染又は瘢痕化に先立って喉頭蓋の軽度肥厚が発現することがあることから，臨床像と対比したところ，左梨状陥凹の消失及び，頸上膜二腹筋リンパ節の肥大が反応性のものである可能性があったが，リンパ腫あるいは転移性疾患を除外することが出来なかった。 * の臨床検査では，白血球数 10.6，赤血球数 4.63，ヘモグロビン 15.2，ヘマトクリット 43.7，MCV 94.5，MCHC 34.8，赤血球分布幅 14，血小板数 235，平均血小板容積 9.40，及び白血球中の割合：好中球 92%，リンパ球 6%，単球 0.10%，好酸球 0.10%，好塩基球 0.00%であった。 * に，被験者は観察入院から退院し，後遺症もなく回復したと報告されている。

治験担当医師により，急性咽頭炎の重症度は中等度，イカチバントとの因果関係は関連なしと判定された。

また，[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後のイカチバント投与 106 日後）に，被験者は顔面，口唇及び眼の HAE 発作を発現し入院した。新鮮凍結血漿 3 単位の投与を受けたところ， 3 * に回復し，この時点で当該事象は寛解したと判定された。当該事象の持続期間は 3 日間であった。治験薬に対する事象発現後の措置は，「変更せず」であった。

治験担当医師により，顔面の HAE 発作の重症度は重度，イカチバントとの因果関係は関連なしと判定された。

更に，[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後のイカチバント投与 157 日後）に，被験者は HAE 発作を発現し，入院が必要となった。 * に新鮮凍結血漿 7 単位， * に 0.9%塩化ナトリウム 125 mL の投与を受けた。 3 * に，当該事象は回復し，寛解したと判断された。当該事象の持続期間は 3 日間。事象発現時の治験薬に対する措置は，「変更せず」であった。

治験担当医師により，当該事象の重症度は重度，イカチバントとの因果関係は関連なしと判定された。

被験者番号054-[redacted]（重篤な有害事象 = HAE［喉頭HAE発作］）；［製薬会社管理番号No.: SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054試験に参加したHAE I型の[redacted]歳白人男性。HAEの家族歴あり。診断時年齢は約[redacted]歳。本試験参加前6カ月間に腹部発作10回，皮膚発作5回，喉頭発作1回発現。

その他に臨床上意味のある既往歴はなく，事象発現時の併用薬に関する報告もなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，被験者はHAE発作を発現し，同日に盲検下でイカチバントの投与を受けた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日に更に2回発作が発現し，両発作に対してイカチバントが投与された。

本被験者は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日（イカチバント最終投与11日後）に急速に進行する喉頭HAE発作を発現し，入院した。治療は，エピネフリン（0.3 mg，1日1回，皮下），ベリナート（C1エステラーゼインヒビター, 1500単位, 必要に応じて随時, 静注）, ジフェンヒドラミン塩酸塩（25 mg，6時間毎，静注），メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（6時間毎，静注），パントプラゾール（40 mg，1日1回，静注），サルブタモール（3 mL，必要に応じて随時，吸入），ファモチジン（20 mg，1日2回，静注），硫酸サルブタモール（1回8噴霧，4時間毎，吸入），モルヒネ（2 mg），ミダゾラム塩酸塩（2 mg），ゾフラン（オンダンセトロン，4 mg），プロメタジン（25 mg，1日1回，静注），デキサメタゾン（15 mL，6時間毎，経口），塩化カリウム（20 mEq，必要に応じて随時，静注），ノボリンR（2単位，必要に応じて随時，静注），臭化ベクロニウム（10 mg，1日1回，静注），塩化ナトリウム（0.9%，必要に応じて随時，静注），ヘパリン（250単位，必要に応じて随時，静注），アセチルサリチル酸（300 mg，1日1回，経口），酒石酸水素ノルエピネフリン（5 mg，静脈内持続点滴），プロポフォール（静脈内持続点滴），硫酸マグネシウム（2 g，必要に応じて随時，静注）の投与と，気管瘻孔形成術であった。

5 * ，当該事象は回復したが後遺症あり。同日に被験者は退院した。当該事象の持続期間は5日間であった。

治験担当医師により，喉頭浮腫の重症度は重度，イカチバントとの因果関係は関連なしと判定された。

被験者番号054-[redacted]（重篤な有害事象 = 非心臓性胸痛［急性冠動脈症候群のエビデンスを伴わない非定型胸痛］）；［製薬会社管理番号No.：SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054試験に参加したHAE I型の[redacted]歳白人女性。HAEの家族歴あり。診断時年齢は約[redacted]歳。本試験参加前6カ月間に腹部発作2回，皮膚発作2回，皮膚及び腹部発作1回発現。

既往歴：間欠的偏頭痛，頭痛，間欠性蕁麻疹，鬱病，ステロイド誘発性の前糖尿病，間欠的な不眠，喘息，下肢静止不能症候群（むずむず脚症候群），多数の心電図異常所見（[redacted]年[redacted]月[redacted]日：前壁梗塞の可能性，年齢不明；[redacted]年[redacted]月[redacted]日：洞性除脈，不完全右脚ブロック，側壁梗塞の可能性，年齢不明），胃食道逆流症，境界域高血圧，過敏性腸症候群，血管運動神経性鼻炎。

当該事象発現時の併用薬：サルブタモール，ブスピロン，クロナゼパム，イブプロフェン，シュウ酸エスシタロプラム，トラゾドン，ベラドンナアルカロイド及びエソメプラゾールマグネシウム。

本被験者は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に HAE 発作を発現し，盲検下でプラセボを皮下投与された。更に HAE 発作を 4 回発現し（[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日），それらの発作すべてに対してイカチバントの投与を受けた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（イカチバント最終投与 2 日後）に，被験者は，急性冠動脈症候群のエビデンスを伴わない非定型胸痛を発症した。胸痛を呈して救急科を受診し，胸痛の症状について，圧迫感と，右肩及び右腕に放散する灼熱感と説明した。また，その前の 2 カ月間に呼吸器感染症と気管支炎に罹患していたと述べた。バイタルサイン，身体検査，臨床検査（トロポニン測定を含む）及び心電図検査結果は正常範囲であった。治療は，ニトログリセリン（投与量不明）の投与，輸液及び遠隔モニタリングであった。胸痛は入院後急速に寛解したと報告されている。胸痛の再発あるいは急性冠動脈症候群のエビデンスは認められなかった。

当該事象は回復し，寛解したと判断され[redacted]年[redacted]月[redacted]日に被験者は退院した。

治験担当医師により，当該事象は重篤，治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判定された。

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = 胆嚢炎［胆嚢炎］及び両側胸水を伴った右下葉の肺炎［肺炎］）；［製薬会社管理番号 No.：SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054 試験に参加した HAE I 型の[redacted]歳白人女性。HAE の家族歴あり。診断時年齢は約[redacted]歳。本試験参加前 6 カ月間に腹部発作 2 回，皮膚発作 24 回，皮膚及び腹部発作 26 回発現。

既往歴：複数の薬物に対するアレルギー（ペニシリン，サルファ剤，ナイアシン，エリスロマイシン，モルヒネ，トリアムシノロン，フルチカゾン，サルメテロール及びレボフロキサシン），甲状腺機能低下症，糖尿病，鬱病，胃食道逆流症，過敏性腸症候群，睡眠時無呼吸，下肢静止不能症候群（むずむず脚症候群），線維筋痛，尋常性狼瘡（全身性紅斑性狼瘡），E. coli 慢性敗血症，うっ血性心不全，拡張機能障害，慢性の息切れ，頻脈（間欠性），高血圧，高コレステロール血症，骨粗鬆症，足首骨折に伴う二次的な間欠的疼痛，抗リン脂質症候群及び慢性尿路感染症。

当該事象発現時の併用薬：インスリンリスプロ（皮下投与，就寝前 1 回），インスリングラルギン（35 国際単位, 就寝前 1 回, 皮下），ダナゾール（200 mg, 1 日 1 回, 経口），ドキセピン（100 mg，就寝前 1 回，経口），シンバスタチン（5 mg，就寝前 1 回，経口），オメプラゾール（40 mg，1 日 2 回，経口），レボチロキシン（0.1 mg，1 日 1 回，経口），ヒドロキシクロロキン（100 mg，1 日 2 回，経口），フロセミド（40 mg，1 日 1 回，経口），塩化カリウム（30 mEq，1 日 1 回，経口），アテノロール（25 mg，1 日 1 回，経口），アトロピン・ジフェノキシラート合剤（2.5 mg，1 日 2 回，経口），セルトラリン塩酸塩（50 mg，1 日 1 回，経口），リシノプリル（5 mg，1 日 1 回，経口），ゾレドロン酸（5 mg/100 mL，年 1 回，点滴静注），プロクロルペラジン（5 mg，必要に応じて随時，経口），vicodin（5/500 mg，必要に応じて随時，経口），プラミペキソール二塩酸塩（2 mg，1 日 2 回，経口）。

本被験者は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日にHAE発作を発症し，盲検下でイカチバントの投与を受けた。その後[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に更にHAE発作が発現したため，非盲検下でイカチバント投与を受けた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（イカチバント初回投与約4ヵ月後，即ち最終投与3日後）に，被験者は腹痛を呈して救急科を受診した。それ以前の数カ月間にも被験者は腹痛を発現し，それは主として，食後に悪化する間欠的な右上腹部痛であった。心電図検査所見は正常，胆嚢の超音波検査で，胆石及び軽度の胆嚢壁肥厚が認められ，胆嚢炎の診断が下された。翌日に腹腔鏡下及び開腹胆嚢摘出術が実施された。 3 * に，被験者は後遺症もなく回復し，退院した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（イカチバント初回投与4ヵ月後，最終投与7日後）に，被験者は発熱（体温101.5 °F）及び敗血症を呈して来院した。敗血症は，胆嚢摘出後に発症した肺炎に二次的に発現したと考えられた。胸部CTで，上腹部における小型の腸管外ガス像，両肺底部の斑状無気肺，右肺の微量な胸水貯留など，胆嚢摘出術からの術後変化が認められた。胸部X線写真でも，少量の右胸水と，両肺の中葉から下葉野に無気肺または浸潤影が認められた。右胸水のため胸部の超音波検査を受け，胸腔穿刺が計画された。治療は，ニトロフラントイン（100 mg，1日1回，経口），フロセミド（投与量不明，1日1回，経口），セフトリアキソン（投与量不明）及びアルブミン静注の投与であった。

3 * に，アジスロマイシン（250 mg）1日1回5日間1クールの服薬を自宅で行うようにとの指示のもとに被験者は退院し，後遺症もなく回復した。

治験担当医師により，胆嚢炎及び両肺の胸水を伴った右下葉肺炎の重症度は共に重度，両事象共に，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = 不整脈［不整脈］）；［製薬会社管理番号 No.：SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054試験に参加したHAE I型の[redacted]歳白人男性。HAEの家族歴あり。診断時年齢は約[redacted]歳。本試験参加前6カ月間に腹部発作1回，皮膚発作1回，皮膚及び腹部発作2回発現。

その他の既往歴に関する報告なし。

当該事象発現時の併用薬：ダナゾール。

本被験者は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日にHAE発作を発現し，盲検下でイカチバントの投与を受けた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日にもHAE発作が発現し，これら3回の発作に対してもイカチバントが投与された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬最終投与1日後）に，被験者は腹部腫脹，疼痛，悪心及び嘔吐を特徴とする重度の急性HAE発作を呈して来院し，イカチバント30 mgの単回皮下投与を受けた。同時に，悪心治療のためメトクロプラミド塩酸塩（10 mg）の併用投与も受けた。投与後30分に測定したECGでは，正常洞調律，心拍数66拍/分で，正常なP軸，PR間隔，心拍数及び心調律を認め，右心房異常が認められた。治験薬投与約3.5から4時間後に，洞性不整脈と頻脈を発現した。この時点で測定したECGでは，洞性不整脈，心拍変動（77–116），心室レートの変動（平均

値 100 以上），両心房異常，ST 上昇と，おそらく正常範囲内の早期再分極パターンが認められた。治療は，心臓モニタリングと輸液であった。更に 2.5 時間モニタリングしたが，被験者はそれ以上長期入院することを拒否した。 * に，当該事象は寛解したと判断され，被験者は退院した。

その 3 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，被験者は追跡調査のために再来院し，その時点で記録した ECG は正常であった。当該事象のため，治験薬の投与が中止された。

治験担当医師により，不整脈の重症度は中等度，治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判定された。

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = HAE［HAE による経過観察入院］）；［製薬会社管理番号 No.：SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054 試験に参加した HAE I 型の[redacted]歳白人女性。HAE の家族歴あり。診断時年齢は約[redacted]歳。本試験参加前 6 カ月間に皮膚発作 10 回，皮膚及び腹部発作 10 回，喉頭発作 1 回発現。

既往歴：脂質代謝障害，肥満，重度のアレルギー性血管炎及び甲状腺機能亢進症。併用薬に関する報告なし。

本被験者は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に HAE 発作を発現し，盲検下でイカチバントの投与を受けた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，HAE 発作を発現し，イカチバントの単回投与を受けたところ（時刻 9 :25），約 40 分後に重度の舌の HAE 発作が発現したために，経過観察のため入院した。 2 * に，当該事象は後遺症もなく寛解したと判断された。治験薬に対する事象発現後の措置は，「変更せず」であった。

治験担当医師により，HAE の事象の重症度は重度，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = HAE（［血管性浮腫の発作長期化による入院］，重度の皮膚発作による入院［HAE］，妊娠検査陽性［妊娠中の母体暴露］）；［製薬会社管理番号 Nos.：SPV1-[redacted]，SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054 試験に参加した HAE I 型の[redacted]歳白人女性。HAE の家族歴あり。診断時年齢は約[redacted]歳。本試験参加前 6 カ月間に腹部発作 4 回，皮膚発作 1 回発現。

既往歴：セリアック病（小児脂肪便症）。アレルギーについての報告なし。

併用薬についての報告なし。

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中等度の顔面（眼窩周囲）の血管性浮腫を呈して救急科を受診した。血管性浮腫は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の早朝から発現し始め，救急科へ到着するまでに進行性に悪化した。救急科到着後直ちに非盲検下でイカチバントの投与を受けたところ，典型的な局所刺激が発現した。局所刺激は，その後 90 分以内に十分に改善し，4 時間後血管性浮腫は極めて軽度になったことから退院した。この時点で当該事象は寛解したと判定された。翌日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日），追跡調査の検査を実施した結果，極めて軽度の浮腫が残存していることが判明した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（初回発作から 2 日後）に，被験者は顔面，特に眼窩周囲，頬及び口周囲部の重度の血管性浮腫を呈して救急科を受診した。当該事象は，救急科到着 9 時間前から始まり，4 から 5 時間前に悪化した。イカチバントの投与を，初回の発作治療のための投与から約 46.5 時間後に行った。血管性浮腫は持続し，イカチバント投与後 6 時間に渡る症状の改善は極めて軽微で不充分であったことから，2 回目の投与を実施した。2 回目の投与から 6 時間後，症状の改善は極めて軽微であった。被験者は入院し，翌朝には症状は大幅に改善し，眼窩周囲に極めて軽度な浮腫が認められるのみとなり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に退院した。この時点で当該事象は寛解したと判断された。翌日の追跡調査の検査では，浮腫は極めて軽度であることが認められ，当該事象は後遺症もなく寛解したと判断された。

治験担当医師は，当該発作を 2 回の異なる発作と判断したが，2 回目の発作は 1 回目の 48 時間以内に発現したことから，同一例として記録された。

血管性浮腫の発作が長期化したことによる入院の事象の重症度は中等度，イカチバントとの因果関係は関連なしと判定された。

非盲検でイカチバントを投与した 2 回目の発作は，初回発作から 62 日後に発現し，1 回のイカチバント投与で治療された。3 回目の発作は，2 回目の発作から 8 日後に発現し，イカチバントの 2 回の投与（1 回目は発作発現当日，2 回目は翌日）で治療された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（イカチバントを非盲検下で投与した 3 回目の発作後 13 日目），被験者は重度の皮膚 HAE 発作を呈して入院した。臨床検査で，血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン β サブユニットが 44 mIU/mL であることが判明した。被験者は C1 エステラーゼインヒビター（1000 単位）の投与を 1 回受け，翌日退院した。退院 3 週間後の胎児超音波検査により，妊娠開始日が判明した。妊娠は 6 週目で，最終月経日は，イカチバントを投与した 3 回目の発作より 11 日前であった。

治験担当医師により，HAE の両事象は重篤（入院を要する），治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = HAE［喉頭の HAE］）；［製薬会社管理番号 No.：ALL1-[redacted]］

HGT-FIR-054 試験に参加した HAE I 型の[redacted]歳混血女性。HAE の家族歴あり。診断時年齢は約[redacted]歳。本試験参加前 6 カ月間に皮膚発作 3 回発現。

既往歴：慢性閉塞性肺疾患。アレルギーに関する報告なし。

併用薬：ダナゾール。

本被験者は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に HAE 発作を発現し，イカチバントの投与を受けた。その後更に 5 回発作が発現した（発現日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

[redacted]　*早朝に自宅にて，被験者は咽喉の血管性浮腫を発現した。被験者はチアノーゼを呈し，虚脱に陥った。被験者の娘が 6：53 に医療機関に電話連絡し，当該事象について説明した。治療のため被験者を直ちに医療機関へ連れてくるように，娘に指示した。7：40 に，娘か

ら電話で，被験者は，治療を受ける前に自宅で死亡したと連絡があった。被験者の死亡は，　　*　　に，医療機関で確認された。それ以上の情報は得られなかった。

喉頭の HAE 発作の当該事象のイカチバントとの因果関係は関連なしと判定され，被験者の基礎疾患に関連すると判定された。

被験者番号 054-[redacted]（重篤な有害事象 = びらん性胃炎［びらん性胃炎，HAE 発作による疝痛性腹痛］）；［製薬会社管理番号 No.：SPV1-[redacted]］

HGT-FIR-054 試験に参加した HAE I 型の[redacted]歳白人女性。HAE の家族歴あり。診断時年齢は約[redacted]歳。本試験参加前 6 カ月間に腹部発作 3 回，皮膚発作 2 回，皮膚及び腹部発作 3 回発現。

既往歴：脂質異常症。アレルギーに関する報告なし。

併用薬に関する報告なし。

本被験者は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に HAE 発作を発現し，盲検下にてイカチバントの投与を受けた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬最終投与 56 日後），被験者は強度の腹痛と下痢のため入院した。腹痛は疝痛性腹痛と記載されていた。腹痛に対する治療薬は，ドロタベリン塩酸塩とパントプラゾールであった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，胃カメラ検査にてびらん性前庭部胃炎と診断された。腹部超音波検査及びルーチンな臨床検査を実施した結果（年月日不明），超音波検査では，極めて少量の腹水が認められ，また臨床検査結果は正常範囲と報告された。　　*　　に，びらん性胃炎及び疝痛性腹痛は寛解した。下痢が継続していたかは，不明。

治験担当医師により，当該事象の重症度は中等度，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

免疫原性

イカチバントを投与した 5 回目までの発作において，1 例に一過性の抗イカチバント抗体陽性反応が認められた。この被験者は，イカチバントの投与した 2 回目の発作の約 5 カ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 抗体検査結果もすべての来院時で陰性であった。

治療集団において，試験期間を通して，その他に抗イカチバント IgG 又は IgE 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。

結論：

有効性の結論：

本試験において，イカチバント 30 mg の皮下投与は，HAE の急性発作の治療薬として広範な評価項目に渡って一貫した臨床的に意味がありかつ統計学的に有意な有効性を示した。

- 複合 VAS スコアに基づく症状緩和までの時間は，プラセボ群と比較してイカチバント群で有意に短かった（中央値；イカチバント群：2.0 時間，プラセボ群：19.8 時間）（$p < 0.001$）。
- VAS スコアに基づく主要な 1 症状の症状緩和までの時間は，プラセボ群と比較してイカチバント群で有意に短かった（中央値；イカチバント群：1.5 時間，プラセボ群：18.5 時間）（$p < 0.001$）。
- 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は，プラセボ群と比較してイカチバント群で有意に短かった（中央値;イカチバント群 :8.0 時間, プラセボ群 :36.0 時間）（$p = 0.012$）。
- 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（$p = 0.006$）。

HAE 発作の治療に反復投与した場合も，症状緩和までの時間及び主要な 1 症状の症状緩和までの時間で示されたとおり，イカチバントは一貫した有効性を示した。

- イカチバントを投与した 5 回目までの発作において，症状緩和までの時間の中央値は 1.9 時間から 2.1 時間の範囲であり，主要な 1 症状の症状緩和までの時間の中央値は 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を投与することができた）では，延べ 82 例の計 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。

- 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 スコアに基づく症状緩和までの時間及び VAS スコアに基づく主要な 1 症状の症状緩和までの時間の中央値はいずれも 2.0 時間であった。

- 喉頭浮腫の発作について，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）。
- 喉頭浮腫の発作について，VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失までの時間で示したとおり，イカチバント投与により発作症状は 6.0 時間以内（中央値）に寛解した。

安全性の結論：

本試験の二重盲検期において，HAE の急性発作に対してイカチバント 30 mg を皮下投与した結果，安全かつ良好な忍容性が示された。また，最高 5 回までの発作に対して反復投与しても，その安全性プロファイルに変化はみられなかった。本試験におけるイカチバントの安全性プロファイルは，過去に実施されたイカチバントの第 III 相比較対照試験の安全性データと類似していた。

- 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。イカチバントとの関連性を否定できない死亡例は認められなかった。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重篤な有害事象は 2 件（不整脈及び非心臓性胸痛）であった。
- 二重盲検期には，全 98 例中 44 例（44.9%）で有害事象が報告された。有害事象を発現した被験者は，イカチバント群 46 例中 19 例（41.3%），プラセボ群 46 例中 25 例（54.3%）であった。初回発作に対して非盲検下でイカチバントを投与した 6 例では有害事象は報告されなかった。
- イカチバントの忍容性は良好であった。二重盲検期において，イカチバント群の 5%以上の被験者で報告された有害事象は，HAE の悪化又は再発（10.9%）と頭痛（6.5%）のみであった。HAE の悪化又は再発の発現率は，プラセボ群（23.9%）ではイカチバント群に比べて 2 倍高かった。更に，HAE の悪化又は再発を発現した被験者のうち，プラセボ群では 11 例中 9 例の重症度が重度であったが，イカチバント群では 5 例中 5 例が軽度又は中等度であった。
- 重度の有害事象の発現率は，プラセボ群（23.9%）に比べてイカチバント群（4.3%）で統計学的に有意に低かった（$p = 0.014$）。
- 最高 5 回までの発作に対してイカチバントを反復投与したときの有害事象プロファイルは，初回発作に対してイカチバントを単回投与したときの有害事象プロファイルと類似していた。
- イカチバント皮下投与後，すべての被験者で一過性の注射部位反応が認められた。注射部位反応のうち最も顕著に見られた事象は紅斑であった。注射部位反応の大部分は重症度が軽度から中等度で，投与後 4 時間以内に自然寛解した。重篤な有害事象として報告された注射部位反応はなかった。
- イカチバントの免疫原性はおおむね陰性だった。1 例において，イカチバントの投与した 2 回目の発作の約 5 カ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，その前後に実施した抗イカチバント IgG 抗体検査結果はすべて陰性であり，更に抗イカチバント IgE 抗体検査結果もすべての来院時で陰性であった。試験期間を通して，その他に抗イカチバント IgG 又は IgE 抗体が陽性を示した被験者はいなかった。イカチバントが免

疫原性を有しないことは，過敏反応に関連した有害事象が認められなかったことによっても裏付けられた。

- バイタルサイン，臨床検査値，及び心電図所見にイカチバントに関連した臨床的に意味のある変化は認められなかった。

全般的結論：

イカチバントは，二重盲検期の広範な評価項目において，また複数の HAE 発作の治療に非盲検下で反復投与したときに，その有効性の再現性及び一貫性が認められたことから，皮膚，腹部及び喉頭浮腫発作を含む HAE の急性発作の治療薬として有効であることが検証された。

本試験におけるイカチバント 30 mg の皮下投与の結果は，過去に実施された比較対照第 III 相臨床試験の結果と類似してした。また，イカチバント 30 mg の皮下投与は，HAE の急性発作を発現し被験者例において，おおむね安全でかつ忍容性は良好であった。

2.7.6.17 JE049-2101 試験（参考資料，5.3.5.2-1）

2.7.6.17.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	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
治験責任者及び治験実施施設：	多施設共同試験（CSR，5 項参照）
治験期間：	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ日）から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の治験終了日）
治験のフェーズ：	第 IIa 相

目的：

主要目的：

皮膚及び/又は腹部の急性発作を発現した遺伝性血管性浮腫（HAE）の患者を対象に，選択的ブラジキニン 2 受容体拮抗薬イカチバントを各種注入速度で点滴静注又は皮下投与したときの有効性及び忍容性を評価する。

副次目的：

イカチバントの静脈内投与及び皮下投与の作用発現時間及び作用持続時間を比較検討する。最良の用量及び投与方法を選択するためのデータを得る。本集団における薬物動態を検討する。

治験方法：

本試験は，非盲検，多施設共同，逐次投与試験で，イカチバントを異なる注入速度で単回点滴静注，あるいは 2 用量にて皮下投与した。5 グループから構成され，各グループには 4 例が組込まれた。事前にスクリーニングされた被験者は，発作開始から 10 時間以内に来院することとされた。

イカチバント（JE 049）は，1 mg/mL 注射液として点滴静注，あるいは 10 mg/mL 注射液として皮下投与した。

グループ I では初回用量 0.4 mg/kg を 2 時間，グループ II では同用量を 30 分間，グループ III では 0.8 mg/kg を 30 分間で点滴静注した。グループ IV にはイカチバント 30 mg（濃度：10 mg/mL），グループ V には 45 mg（濃度：10 mg/mL）を皮下投与した。各グループの投与終了時に，臨床効果と症状を評価した上で，計画どおりに次のグループへの投与に進むか否かを決定した。

各治験実施施設では，最初の 2 例を投与終了後 20 時間，その後はすべて投与終了後 4 時間まで被験者を入院させた。ただし各被験者の症状，臨床効果，忍容性及び被験者個人の都合に基づき，

治験担当医師の判断で最長 20 時間まで入院させることとした。

治験実施計画書では当初，グループ IV の結果に応じてグループ V の投与量は，15 又は 45 mg とすることと計画されていたが，グループ IV の投与終了後にグループ V の投与量として 45 mg を選択した。

被験者数：

計画時：

各グループ 4 例から成る 5 グループで，男女の被験者最大 20 例とする計画であった。ただし，同じ被験者の複数のグループへの組入れを可能とした。

解析時：

本試験では計 39 例の被験者に対してスクリーニングを行い，このうち 15 例を組入れた。15 例全例が計画どおりに投与を受け，試験を完了した。本試験では，20 回の HAE 発作に対して治験薬を投与した（5 例が 2 つのグループに組入れられた）。

診断及び主要選択基準：

選択基準：

- HAE の確定診断を受けている被験者。
- 直近の発作頻度が 3 カ月に 1 回以上である被験者。
- 直近の発作の重症度が中等度から重度の被験者（部位は問わない）。ただし喉頭浮腫発作の場合を除く。
- スクリーニングを完了した被験者で，発作開始時から 10 時間以内に来院できる被験者。
- 男女いずれも可。
- 妊娠する可能性のある女性被験者は，投与前の尿妊娠検査結果が陰性で，本治験参加期間中は信頼性の高い避妊法を用いて避妊しなければならない。
- 18 から 65 歳の被験者。
- 文書による同意が得られている被験者。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

イカチバント酢酸塩

剤形：イカチバント（イカチバント酢酸塩として）5 mg，5 mL 注射液含有アンプル

イカチバント（イカチバント酢酸塩として）30 mg，3 mL 注射液含有アンプル

用量：グループ I：0.4 mg/kg（2 時間点滴静注）

グループ II：0.4 mg/kg（30 分点滴静注）

グループ III：0.8 mg/kg（30 分点滴静注）

グループ IV：30 mg 皮下投与

グループ V：45 mg 皮下投与

投与経路：グループ I から III：点滴静注
グループ IV 及び V：腹部に皮下投与
ロット番号：点滴静注用：[redacted]（使用期限：[redacted]年[redacted]月）
皮下投与用：[redacted]（使用期限：[redacted]年[redacted]月）

治療期間：

入院時から投与終了後 20 から 120 時間（5 日間）の追跡調査までを観察期間とした。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

該当なし。

評価項目：

薬力学：

皮膚の腫脹スコア，腹部症状スコア，治験担当医師の評価に基づく臨床症状の包括的改善度，C1q，C4，補体 1（C1）インヒビター及びブラジキニン，腫脹の写真記録（オプション），皮膚の腫脹及び腹部症状のビジュアルアナログスケール（VAS）及び患者日誌

安全性：

身体検査，体重，血液学的検査（血液凝固検査含む），血液生化学検査，尿検査，心電図（ECG），バイタルサイン，投与前の尿妊娠検査，有害事象，注射部位の忍容性，皮下投与部位の局所忍容性

薬物動態：

PK パラメータ（T_{max}，C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$ 及び λ_z）を，イカチバントとその代謝物 M2 の血漿中濃度–時間プロファイルから算出した。

統計解析法：

薬力学（有効性）：

皮膚の腫脹スコア，腹部症状スコア及び臨床症状の包括的改善度に基づいて評価した以下のパラメータを，投与群別及び被験者別に要約して示した。

- 投与開始時から症状緩和までの時間
- 投与開始時からほぼ完全な症状消失までの時間
- 投与開始時から完全な症状消失までの時間
- 4 時間後の症状改善度

被験者の評価による下記パラメータを投与群別，被験者別に要約して示した。

- 投与開始時から症状緩和までの時間
- 投与開始時からほぼ完全な症状消失までの時間
- 投与開始時から完全な症状消失までの時間

薬物動態： PK パラメータ（T_{max}，C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$ 及び λ_z）を，イカチバントとその代謝物 M2 の血漿中濃度–時間プロファイルからノンコンパートメント解析で算出した。血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて，投与群別に記述統計量を用いて作表した。血漿中濃度–時間プロファイルのグラフも適宜示した。 安全性： データを個々の被験者別に一覧表に示し，以下のパラメータについて，投与量別，被験者別及び測定時点別に記述統計を行った（必要に応じてグラフを表示）。 • バイタルサイン • 身体検査所見 • 有害事象（器官別大分類及び MedDRA®用語別に分類） • 注射部位の局所忍容性 • 臨床検査：血液生化学検査，血液学的検査，血液凝固検査及び尿検査（基準値及び投与前値との比較を含む） ECG データについては，別途統計学的評価を行った。個々の被験者の生データの平均値，中央値，SD，最低値及び最高値，並びにそれらの投与前値との差を統計学的に算出した。この評価には，各 ECG パラメータ（RR，QT 及び QTc）についての多数の補助的なグラフや，反復測定分散分析（ANOVA）表も含まれる。	
報告書の日付：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終試験報告書の日付）

2.7.6.17.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.17-1 及び表 2.7.6.17-2 に示す。

表 2.7.6.17-1　　試験スケジュール（投与グループ I から III）

治験薬投与後の経過時間	スクリーニング	投与前	点滴中[a]（時間）		点滴静注後（時間）　（0 = 点滴終了時）											追跡調査（時間）
			–1,5	–1	0	0.5	1	2	3	4	5[b]	6[b]	8[b]	10[b]	20[b]	60–120
同意取得	X															
HAE を含む病歴	X															
身体検査	X															X
体重	X	X														
血清検査	X															
安全性評価のための臨床検査（血液，尿）	X	X								X[c]					X[d]	X
バイタルサイン（血圧，脈拍数）	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査		X														X
ECG	X	X								X[c]					X[d]	
PK のための採血[e]		X	X	X	X	X[f]	X	X	X[f]	X	X[f]	X	X[f]	X		
PD のための採血		X			X[f]					X					X[f]	
皮膚の腫脹スコア		X		X	X			X		X		X		X	X	
写真撮影		X								X					X	
治験薬投与（点滴静注）					X[g]											
腹部症状スコア		X			X			X		X			X		X	
臨床症状の包括的改善度		X								X					X	
VAS[h]		X			X			X		X			X		X	X
患者日誌の配布										X[c]					X[d]	X
併用薬	X	X								X[c]					X[d]	X
局所忍容性		X			X			X		X			X		X	
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X[d]	X

略語：BP＝血圧，ECG＝心電図，PK＝薬物動態，PD＝薬力学，VAS＝ビジュアルアナログスケール

a. グループ I のみ，2 時間かけて点滴静注

b. 点滴静注終了後 20 時間入院を持続した被験者

c. 点滴静注終了後 4 時間に退院した被験者
d. 入院期間が点滴終了後 4 時間以上 20 時間未満の場合は，退院前に実施
e. 点滴静注中：グループ II 及び III：点滴開始 15 分前に薬物動態用の採血を実施
f. 選択された時点での測定
g. 治験薬投与 : グループ I における初回投与は，0.4 mg/kg 用量を 2 時間かけて点滴静注した（点滴開始時間 : –2 時間，点滴終了時間 : 0 時間）。グループ II には同用量を 30 分かけて点滴静注した。グループ III には 0.8 mg/kg 用量を 30 分かけて点滴静注した。
h. VAS：投与前，点滴静注終了後 0，2，4 又は 8（腹部症状スコア），20，48，72，96 及び 120 時間。最終の追跡調査来院を早期（点滴終了後 60 から 120 時間）に行った被験者で，その後も臨床上意味のある症状が継続した場合には，その後に VAS を実施するように要請した。退院後に実施した VAS は，患者日誌に記録した；

出典：CSR JE049 -2101；Table 1，Appendix 16.1.1

表 2.7.6.17-2　　試験スケジュール（投与グループ IV 及び V）

治験薬投与後の経過時間	スクリーニング	投与前	皮下投与後（時間）（0 = 投与時点）											追跡調査（観察）（時間）
			0	0.5	1	2	3	4	5[a]	6[a]	8[a]	10[a]	20[a]	60–120
同意取得	X													
HAE を含む病歴	X													
身体検査	X													X
身長（スクリーニング時），体重	X	X												
血清検査	X													
安全性評価のための臨床検査(血液,尿)	X	X						X[b]					X[c]	X
バイタルサイン（血圧，脈拍数）	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査		X												X
ECG	X	X						X[b]					X[c]	
PK のための採血		X		X[d]	X	X	X[d]	X	X[d]	X	X[d]	X		
PD のための採血		X						X					X[d]	
皮膚の腫脹スコア		X		X	X	X		X		X		X	X	
写真撮影		X						X					X	
治験薬投与[e]（皮下投与）			X[e]											
腹部症状スコア		X		X	X	X		X			X		X	
臨床症状の包括的印象度		X						X					X	
VAS[f]		X		X	X	X		X			X		X	X
患者日誌の配布								X[b]					X[c]	X
併用薬	X	X						X[b]					X[c]	X
局所忍容性[g]		X		X	X	X		X			X		X	
有害事象		X		X	X	X	X	X	X	X	X		X[c]	X

略語：BP＝血圧，ECG＝心電図，PK＝薬物動態，PD＝薬力学，VAS＝ビジュアルアナログスケール

a. 投与後 20 時間入院を持続した被験者
b. 投与後 4 時間に退院した被験者
c. 入院期間が投与終了後 4 時間以上 20 時間未満の場合は，退院前に実施
d. 任意測定
e. 治験薬投与：皮下投与
f. VAS：投与前，皮下投与終了後 0.5，1，2，4 又は 8（腹部症状スコア），20，48，72，96 及び 120 時間。最終の追跡調査来院を早期（皮下投与終了後 60 から 120 時間）に行った被験者で，その後も臨床上意味のある症状が継続した場合には，その後に VAS を実施するように要請した。退院後に実施した VAS は，患者日誌に記録した。
g. 詳細については，局所忍容性評価表を参照のこと

出典：CSR JE049 -2101；Table 2，Appendix 16.1.1

2.7.6.17.3 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.17-3 に示す。

15 例が本治験に参加し，20 回の HAE 発作が報告された。10 例で，発作が 1 回発現し，これらの発作に対して治験薬を 1 回投与した。残りの 5 例では，発作が 2 回発現し，初回の発作に対しては当初割付けられた投与グループで，本試験に参加中に発現した 2 回目の発作に対しては初回発作時より高用量群での治験薬の投与を行った。複数割付けは，治験実施計画書における規定に従った。

表 2.7.6.17-3　　被験者の内訳

被験者数	グループ I 0.4 mg/kg 点滴静注 2 時間	グループ II 0.4 mg/kg 点滴静注 30 分	グループ III 0.8 mg/kg 点滴静注 30 分	グループ IV 30 mg 皮下投与	グループ V 45 mg 皮下投与	合計
組入れられた被験者 [a]	4	3	4	3	1	15
治験薬が投与された被験者	4	4 （グループ I の 1 例）	4	4 （グループ III の 1 例）	4 （グループ I の 1 例，グループ II の 1 例）	20
試験を完了した被験者	4	4	4	4	4	20

a　本試験に組入れられた被験者は 15 例であった。うち 5 例が 2 回投与を受けた。2 回目の投与を受けた被験者は，括弧内に表示した。

出典：CSR JE049 -2101；Section 15.1，Table 1.1and Table 1.3

2.7.6.17.4 人口統計学的特性

主な人口統計学的特性を表 2.7.6.17-4 に示す。

すべての投与群において，類似した人口統計学的特性が認められた。

表 2.7.6.17-4　　投与群別の主要な人口統計学的特性

表示は すべて平均値 （SD）	投与群 [a]					全投与回数： N = 20； 被験者数： N = 15
	グループ I 0.4 mg 点滴静注 2 時間 N = 4	グループ II 0.4 mg 点滴静注 30 分 N = 4	グループ III 0.8 mg 点滴静注 30 分 N = 4	グループ IV 30 mg 皮下投与 N = 4	グループ V 45 mg 皮下投与 N = 4	
年齢（歳）	44.0 (12.9)	37.0 (15.0)	46.8 (6.7)	36.3 (10.5)	43.0 (9.5)	41.1 (11.8)
身長（cm）	174.8 (5.3)	166.3 (4.3)	161.8 (5.5)	174.8 (13.7)	171.5 (12.0)	171.4 (9.7)
体重（kg）	90.1 (27.3)	64.6 (14.7)	67.0 (10.6)	79.8 (10.2)	82.9 (11.7)	78.6 (19.4)

表示は すべて平均値 （SD）		投与群 [a]					全投与回数： N = 20； 被験者数： N = 15
		グループ I 0.4 mg 点滴静注 2 時間 N = 4	グループ II 0.4 mg 点滴静注 30 分 N = 4	グループ III 0.8 mg 点滴静注 30 分 N = 4	グループ IV 30 mg 皮下投与 N = 4	グループ V 45 mg 皮下投与 N = 4	
BMI（kg/m²）		29.3 (7.9)	23.6 (6.8)	25.5 (2.9)	26.2 (2.9)	28.3 (3.9)	26.6 (5.5)
白人（n）		4	4	4	4	4	
性別	男性（n）	2	-	-	2	2	5
	女性（n）	2	4	4	2	2	10

略語：BMI＝体格指数

[a] 本試験に組入れられた被験者は 15 例であった。うち 5 例が 2 回の投与を受けた。2 回投与を受けた被験者は，組入れられた両方の投与群において計数された。

出典：CSR JE049 -2101；Section 15.1，Table 2.1–2.8

2.7.6.17.5 試験結果

有効性の結果：

皮膚の腫脹及び/又は腹部症状における被験者からの報告によるイカチバント投与開始時から症状緩和までの時間，及び VAS に基づくイカチバント投与開始時から症状緩和までの時間を表 2.7.6.17-5 に示す。

被験者からの報告によると，症状緩和までの時間の中央値は，点滴静注群では 1 時間 8 分から 1 時間 30 分（グループ I，II 及び III），皮下投与群では 27 から 35 分（グループ IV 及び V）であった。静脈内投与群と皮下投与群で，症状緩和までの時間に差があった原因として，本試験の症例数が少なかったことを排除することはできないものの，もう一つの可能性のある原因として，発作発現後の治験薬の投与時期が，皮下投与群であるグループ IV 及び V では（症状発現から投与開始までの時間の中央値が，それぞれ 7 時間 20 分と 6 時間 7 分），静脈内投与群であるグループ I，II 及び III（症状発現から投与開始までの時間の中央値は，8 時間 22 分から 9 時間 50 分）に比べて，約 2 時間早かったことが挙げられる。HAE 発作に対し早期に投与を行った場合に，浮腫の形成が抑えられたことから，早期投与により症状緩和がより早く得られることが期待される。

更に，重症度が高い症状についての症状緩和の評価には，「腹痛」及び「皮膚の腫脹」のみの VAS（被験者による評価）を用いた。症状緩和は，VAS スコアが，投与開始前が 30mm 以上で 50 mm 以下の場合には投与開始前から 20 mm 以上の絶対的低下，投与開始前が 50 mm を超える場合には投与開始前から 30 mm 以上の絶対的低下した場合と定義した。

すべての投与群において，投与開始前から投与後 4 時間までに VAS による大幅な症状の改善が示された。

ほぼ完全な症状消失までの時間は，すべての投与群において同程度であった（中央値 : 8.5 から 16.0 時間）。

表 2.7.6.17-5　　症状発現から投与開始までの時間及び VAS 評価に基づく症状緩和までの時間

投与群，投与量，投与経路	識別番号	HAE 型	HAE 発現部位	症状発現から投与開始までの時間 [a]（時間：分）	4 時間後の Δ VAS（cm）[b]	投与開始から症状緩和までの時間：被験者からの報告による（時間：分）[a]	投与開始から症状緩和までの時間：VAS に基づく（時間：分）[c]	ほぼ完全な症状消失までの時間：VAS に基づく（時間：分）[d]	完全な症状消失までの時間：VAS に基づく（時間：分）[e]
I 0.4 mg/kg 点滴静注 2 時間	[redacted]	I	腕	8:00	9.07	1:00	2:00	2:00	2:00
	[redacted]	I	左頬，腕，脚	8:45	8.25	2:00	2:00	22:00	50:00
	[redacted]	I	腹部	9:45	0.72	5:00	評価不能	10:00	50:00
	[redacted]	I	眼瞼/眼窩周囲	7:25	2.37	1:00	6:00	22:00	74:00
	中央値（範囲）			8:22 (7:25–9:45)	5.31 (0.72–9.07)	1:30 (1:00–5:00)	2:00 (2:00–6:00)	16:00 (2:00–22:00)	50:00 (2:00–74:00)
II 0.4 mg/kg 点滴静注 30 分	[redacted]	I	腹部	8:40	1.58	2:55	評価不能	8:30	72:30
	[redacted]	I	脚，腹部	9:35	1.88	1:20	評価不能	4:30	20:30
	[redacted]	II	全顔面，口周囲，腕	5:15	4.02	0:45	4:30	20:30	48:30
	[redacted]	I	脚	9:30	1.96	1:30	2:30	8:30	8:30
	中央値（範囲）			9:05 (5:15–9:35)	1.92 (1.58–4.02)	1:25 (0:45–2:55)	3:30 (2:30–4:30)	8:30 (4:30–20:30)	34:30 (8:30–72:30)
III 0.8 mg/kg 点滴静注 30 分	[redacted]	I	腹部	不明	1.72	0:45	8:30	8:30	20:30
	[redacted]	I	腕，腹部	7:10	6.88	1:30	2:30	8:30	20:30
	[redacted]	I	左足	10:20	5.86	1:30	2:30	20:30	96:30
	[redacted]	I	脚，腹部	9:50	5.36	0:35	4:30	8:30	8:30
	中央値（範囲）			9:50 (7:10–10:20)	5.61 (1.72–6.88)	1:08 (0:35–1:30)	3:30 (2:30–8:30)	8:30 (8:30–20:30)	20:30 (8:30–96:30)

投与群，投与量，投与経路	識別番号	HAE 型	HAE 発現部位	症状発現から投与開始までの時間 [a]（時間：分）	4 時間後の Δ VAS（cm）[b]	投与開始から症状緩和までの時間 : 被験者からの報告による（時間：分）[a]	投与開始から症状緩和までの時間：VAS に基づく（時間：分）[c]	ほぼ完全な症状消失までの時間：VAS に基づく（時間：分）[d]	完全な症状消失までの時間：VAS に基づく（時間：分）[e]
IV 30 mg 皮下投与	[redacted]	I	脚，腹部	8:30	4.11	1:40	2:00	4:00	48:00
	[redacted]	I	腕，脚，臀部	7:35	2.19	1:00	4:00	20:00	20:00
	[redacted]	不明	眼瞼/眼窩周囲，口周囲，腕，脚，腹部	7:05	7.29	0:10	0:30	4:00	8:00
	[redacted]	不明	腕	5:00	0.63	0:05	20:00	20:00	72:00
	中央値（範囲）			7:20 (5:00–8:30)	3.15 (0.63–7.29)	0:35 (0:05–1:40)	3:00 (0:30–20:00)	12:00 (4:00–20:00)	34:00 (8:00–72:00)
V 45 mg 皮下投与	[redacted]	II	口周囲，頸部，腕	7:30	6.18	0:10	2:00	20:00	48:00
	[redacted]	I	眼瞼/眼窩周囲，口周囲	7:05	1.36	0:40	20:00	20:00	48:00
	[redacted]	I	腕，脚，腹部	5:10	6.77	0:45	2:00	4:00	72:00
	[redacted]	I	脚，腹部	3:49	2.43	0:14	8:00	8:00	84:00
	中央値（範囲）			6:07 (3:49–7:30)	4.31 (1.36–6.77)	0:27 (0:10–0:45)	5:00 (2:00–20:00)	14:00 (4:00 – 20:00)	60:00 (48:00 – 84:00)

略語：HAE＝遺伝性血管性浮腫，VAS＝ビジュアルアナログスケール

a. 被験者からの報告に基づく ; 数の症状で異なる症状緩和までの時間が認められた場合には，重症度が最も高い症状の症状緩和を記録した。出典 : CSR JE049-2101 ; Section 15.1，Table 12.1.2.1，13.1.2.1，18.1.1，18.1.2，18.2，18.3，and 18.4，Appendix 16.2，Listing 11and Listing 12。

b. 出典：CSR JE049-2101 ; Section 15.1，Table 15.3.1

c. 出典：CSR JE049-2101 ; Section 15.1，Table 18.1.4.1，Table 18.1.4.3

d. 出典：CSR JE049-2101 ; Section 15.1，Table 18.1.5.1，Table 18.1.5.2，Appendix 16.2，Listing 25–27

e. 出典：CSR JE049-2101 ; Section 15.1，Table 18.1.6.1，Table 18.1.6.2，Appendix 16.2，Listing 25–27

薬力学の結果：

血漿 C1 インヒビター（C1-INH）濃度，血清補体 C4 濃度，血清 C1q 濃度及び血漿ブラジキニン濃度の測定結果を表 2.7.6.17-6 及び表 2.7.6.17-7 に示す

C1-INH，C1q 及び C4 濃度について，イカチバント投与開始前と投与後 4 時間の測定値間で差は認められず，また投与群間でも差は認められなかった。

ブラジキニン濃度は，発作中には基準値に比べて上昇した。投与後 4 時間には，ブラジキニン濃度は投与開始前より低下した。ブラジキニン濃度が低下した原因としては，発作中にカリクレイン・キニン系の活性化が経時的に低下したことによる可能性が最も高い。

表 2.7.6.17-6　薬力学的パラメータ（C1-INH，C1q，C4，ブラジキニン）– 投与前値及び投与後 4 時間値の基準値との比較

基準値	C1-INH（%）		C4（g/L）		C1q（mg/L）		ﾌﾞﾗｼﾞｷﾆﾝ（pmol/L）	
	70–130		0.16–0.38		118–228（男性）/244（女性）		2.2–7.1（Nussberger，1998）	
	投与前	投与後 4 時間	投与前	投与後 4 時間	投与前	投与後 4 時間	投与前	投与後 4 時間
グループ I n 平均値（SD）	4 18.25 (15.95)	4 20.00 (16.91)	4 0.175 (0.120)	4 0.125 (0.060)	4 137.5 (42.19)	4 121.0 (42.68)	4 52.75 (25.77)	4 24.00 (5.89)
グループ II n 平均値（SD）	4 33.25 (13.07)	4 32.50 (12.56)	4 0.135 (0.083)	4 0.178 (0.078)	4 136.3 (15.00)	4 131.5 (24.53)	4 69.20 (106.00)	4 39.93 (56.90)
グループ III n 平均値（SD）	4 16.75 (12.28)	3 20.67 (15.14)	4 0.163 (0.080)	4 0.135 (0.170)	4 148.3 (25.20)	4 153.80 (28.18)	4 81.50 (59.02)	4 20.70 (19.66)
グループ IV n 平均値（SD）	4 14.50 (7.05)	4 12.50 (9.00)	4 0.138 (0.067)	4 0.0875 (0.040)	4 155.80 (35.44)	4 141.5 (23.17)	4 63.25 (39.47)	4 37.93 (34.30)
グループ V n 平均値（SD）	2 5.00 (0.00)	2 12.00 (1.41)	4 0.108 (0.052)	3 0.193 (0.047)	3 169.3 (25.66)	2 125.50 (41.72)	3 82.00 (56.04)	3 70.67 (50.54)
点滴静注の全被験者 n 平均値（SD）	18 18.94 (13.69)	11 24.73 (14.73)	20 0.144 (0.078)	12 0.146 (0.11)	19 148.4 (29.44)	12 135.4 (32.88)	19 69.09 (57.48)	12 28.21 (32.78)
皮下投与の全被験者 n 平均値（SD）		6 12.33 (7.00)		7 0.133 (0.069)		6 136.2 (27.18)		7 51.96 (41.79)

略語：C1-INH＝C1 エステラーゼインヒビター，C4＝補体 4，SD＝標準偏差

出典：CSR JE049-2101；Section 15.1 Table 17.1.1–17.1.4

表 2.7.6.17-7　薬力学的パラメータ（C1-INH，C1q，C4，ブラジキニン）– 投与後 4 時間後の投与前値からの変化量（被験者数，平均値，標準偏差 [SD]）

投与群	投与後 4 時間の投与前値からの変化量（平均値［SD］）			
	C1-INH（%）	C4（g/L）	C1q（mg/L）	ブラジキニン（pmol/L）
グループ I	4 1.750 (4.65)	4 –0.050 (0.11)	4 –16.50 (24.53)	4 –28.75 (20.89)
グループ II	4 –0.750 (2.22)	4 0.0425 (0.10)	4 –4.750 (13.72)	4 –29.28 (49.27)
グループ III	3 0.000 (5.00)	4 –0.028 (0.093)	4 5.500 (3.70)	4 –60.80 (64.33)
グループ IV	4 –2.000 (14.17)	4 –0.050 (0.077)	4 –14.25 (16.50)	4 –25.33 (51.96)
グループ V	2 7.000 (1.41)	3 0.0733 (0.045)	2 –58.00 (31.11)	2 –42.50 (41.72)
点滴静注投与の全被験者	11 0.364 (3.78)	12 –0.012 (0.100)	12 –5.250 (17.53)	12 –39.61 (46.42)
皮下投与の全被験者	6 1.000 (11.93)	7 0.0029 (0.090)	6 –28.83 (29.45)	6 –31.05 (45.24)

略語：C1-INH＝C1 エステラーゼインヒビター，C4＝補体 4
出典：CSR JE049 -2101；Section 15.1 Table 17.3.1–17.3.4

血漿中薬物動態の結果：

イカチバントとその代謝物 M2 の血漿中薬物動態パラメータ（T_{max}，C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$，λ_z）を，血漿中濃度–時間プロファイルからノンコンパートメント解析により算出した。イカチバントとその代謝物 M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-8 及び表 2.7.6.17-9 に示す。

投与群あたりの症例数が少なかったことから，薬物動態データの解釈（特に終末相の消失速度定数に係わるパラメータ）は慎重に行う必要がある。

皮下投与群では，終末相における見かけの平均消失半減期が，両用量群において約 1.0 から 1.5 時間であったことにより示されるとおり，イカチバント 30 mg 及び 45 mg の皮下投与において，注射部位から速やかに吸収され，血漿中から速やかに消失した。

イカチバント 0.4 mg/kg の点滴時間を 0.5 時間から 2 時間に延長すると，平均最高暴露量は約 55% 低下したが，全身暴露量に変化は認められなかった。

0.4 mg/kg 点滴静注に比べて 0.8 mg/kg 点滴静注では（いずれも 30 分点滴），イカチバントの C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値はそれぞれ 1.9 倍及び約 1.6 倍上昇した。

30 mg 皮下投与に比べて 45 mg 皮下投与では，AUC_{0-t} がほぼ 2 倍に上昇した。

45 mg 皮下投与では，イカチバントの全身暴露量（AUC）は，0.8 mg/kg 静脈内投与の場合と同程度であったが，最高血漿中濃度は低かった。

イカチバントが最高血漿濃度に到達後短時間で代謝物 M2 は最高濃度に到達したことから，親化合物から本代謝物への生体内変換が速やかであることが示された。

表 2.7.6.17-8　イカチバントを単回皮下投与及び点滴静注後のイカチバントの薬物動態パラメータ

投与群		C_{max} (ng/mL) n = 4	AUC_{0-t} (h·ng/mL) n = 4	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL) n = 4	T_{max} [a] (h) n = 4	$t_{1/2}$ (h) n = 4
I 0.4 mg/kg 点滴静注 2 時間	平均値	1158.0	3126.6	3249.0	1.750	1.508
	SD	355.3	842.0	831.8	0.500	0.916
	CV%	30.7	26.9	25.6	2.00	60.8
	幾何平均	1113.8	3037.2	3162.1	1.00-2.00	1.346
II 0.4 mg/kg 点滴静注 30 分	平均値	2569.0	3196.2	3370.5	0.375	1.023
	SD	857.0	1110.7	1182.1	0.144	0.192
	CV%	33.4	34.8	35.1	0.37	18.8
	幾何平均	2470.5	3062.4	3222.5	0.25-0.50	1.007
III 0.8 mg/kg 点滴静注 30 分	平均値	4683.2	5011.5	5217.3	0.380	1.013
	SD	222.9	1753.1	1835.1	0.000	0.147
	CV%	4.8	35.0	35.2	0.38	14.5
	幾何平均	4679.2	4806.7	4999.5	0.38-0.38	1.005
IV 皮下投与 30 mg	平均値	1278.3	2555.1	2718.2	0.750	1.057
	SD	160.4	535.0	650.3	0.289	0.238
	CV%	12.5	20.9	23.9	0.75	22.5
	幾何平均	1271.0	2505.8	2649.2	0.50-1.00	1.037
V 皮下投与 45 mg	平均値	2229.8	4886.1	5686.6	0.875	1.317
	SD	399.9	563.3	1133.3	0.250	0.185
	CV%	17.9	11.5	19.9	1.00	14.1
	幾何平均	2201.8	4862.8	5603.3	0.50-1.00	1.307

略語：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，C_{max}＝最高血漿中濃度，CV%＝変動係数，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

[a] T_{max}：CV%及び幾何平均の代わりに，中央値及び最低値–最高値を提示した。

出典：CSR JE049 -2101；Table 26，Section 15.1，Table 19.2.1and Table 19.2.2

表 2.7.6.17-9　　イカチバントを単回皮下投与及び点滴静注後の代謝物 M2 の薬物動態パラメータ

投与群		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	T_{max} [a] (h)	$t_{1/2}$ (h)
I 0.4 mg/kg 点滴静注 2 時間	被験者数	4	4	4	4	4
	平均値	572.5	2271.8	3814.2	2.500	3.561
	SD	8.4	618.7	602.1	0.577	0.679
	CV%	1.5	22.3	15.8	2.50	19.1
	幾何平均	572.5	2719.7	3779.0	2.00–3.00	3.514
II 0.4 mg/kg 点滴静注 30 分	被験者数	4	4	3	4	3
	平均値	587.0	2032.3	4843.1	1.750	4.134
	SD	154.2	572.3	2718.8	0.500	1.896
	CV%	26.3	28.2	56.1	1.50	45.9
	幾何平均	571.6	1973.8	4377.8	1.50–2.50	3.857
III 0.8 mg/kg 点滴静注 30 分	被験者数	4	4	4	4	4
	平均値	804.7	2642.5	5172.3	1.500	3.630
	SD	174.8	604.4	2498.6	0.000	1.858
	CV%	21.7	22.9	48.3	1.50	51.2
	幾何平均	788.8	2581.7	4715.1	1.50–1.50	3.330
IV 皮下投与 30 mg	被験者数	4	4	2	4	2
	平均値	479.8	1936.3	2454.4	2.000	2.781
	SD	107.7	377.4	209.1	0.816	0.297
	CV%	22.4	19.5	8.5	2.00	10.7
	幾何平均	470.4	1905.3	2450.0	1.00–3.00	2.773
V 皮下投与 45 mg	被験者数	4	4	1	4	1
	平均値	716.0	2696.7	4562.7	2.000	2.211
	SD	160.6	1131.9	欠損	0.000	欠損
	CV%	22.4	42.0	欠損	2.00	欠損
	幾何平均	703.6	2532.5	4562.7	2.00–2.00	2.211

略語：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，C_{max}＝最高血漿中濃度，CV%＝変動係数，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

a. T_{max}：CV%及び幾何平均の替わりに，中央値，最低値及び最高値を提示した。

出典：CSR JE049 -2101；Table 27，Section 15.1，Table 19.2.1 and Table 19.2.2

安全性の結果：

有害事象

本試験を通して，11 例に 41 件の有害事象が報告された。

HAE の急性発作を発現した被験者に対してイカチバント 0.4 mg/kg を 2 時間かけて単回点滴静注，0.4 又は 0.8 mg/kg を 30 分かけて単回点滴静注，及び 30 又は 45 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。

点滴静注後の注射部位における局所刺激は報告されなかったが，皮下投与後の注射部位における短時間の掻痒感，灼熱感，紅斑，腫脹，温感，掻痒症及び疼痛などの局所反応が認められた。症状の重症度は，大部分が軽度，少数が中等度であり，重度のものはわずか 2 件（同一の被験者における灼熱感と疼痛）であったが，すべて自然寛解した。

死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.17-10 に示す。

本試験期間中に死亡例は認められなかったが，重篤な有害事象が 2 例報告された。1 例が，治験薬点滴静注後 7 日目に，基礎疾患である統合失調性感情障害の躁病発現のため入院した。この重篤な有害事象は，治験薬と関連なしと判定された。また他の 1 例では，投与 21 時間後に軽度の血管性浮腫の症状が再発し，Berinert® 500 IU の投与を受けた。当該事象は，入院期間の延長から重篤な有害事象に分類されたが，治験薬とおそらく関連なしとされ，後遺症もなく寛解した。

表 2.7.6.17-10　死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した症例一覧表

投与群	識別番号	用量及び投与経路	性別	年齢（歳）	有害事象（基本語）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤度	処置	転帰
I	[redacted]	0.4 mg/kg 点滴静注 2 時間	男	[redacted]	クレアチンキナーゼ及びクレアチンキナーゼ MB 増加	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	進行中	関連なし	重度	有	変更せず	報告時に未回復
					敵意，攻撃性	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	進行中	関連なし	重度	有	変更せず	報告時に未回復
					不快気分	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	進行中	関連なし	重度	有	変更せず	報告時に未回復
					感情不安定	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	進行中	関連なし	重度	有	変更せず	報告時に未回復
					落ち着きのなさ	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	進行中	関連なし	重度	有	変更せず	報告時に未回復
IV	[redacted]	皮下投与 30 mg	男	[redacted]	腹部痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日間	関連あるかもしれない	中等度	有	Berinert® 500 IU	後遺症もなく回復
					腹部膨満	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日間	関連あるかもしれない	中等度	有	Berinert® 500 IU	後遺症もなく回復
					左前腕及び左手の浮腫	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日間	関連あるかもしれない	中等度	有	Berinert® 500 IU	後遺症もなく回復

備考：治験薬との因果関係が，「明らかに関連あり」，「おそらく関連あり」，「関連あるかもしれない」，又は「おそらく関連なし」の場合に，投与との関連性の可能性ありと判定した。

出典：CSR JE049 -2101；Section 15.1，Table 10.10，Section 16.3.1

その他の安全性評価項目

本試験期間を通して，バイタルサイン，臨床検査値あるいは身体検査値に，臨床的に意味のある全身的な変化は認められなかった。

また，ECG パラメータに全身的な変化はみられなかった。皮下投与における用量群間あるいは静脈内投与における用量群間で統計学的有意差は認められなかった。

注射部位反応を除き，イカチバントの皮下投与の安全性は，点滴静注における安全性と同等であった。

結論：

イカチバントを投与した 20 回の発作すべてにおいて，症状緩和が速やかに得られた。静脈内投与でも皮下投与でも，類似のイカチバントの有効性が得られることが判明した。イカチバントは，HAE 患者において，安全かつ忍容性が良好であった。

2.7.6.18　JE049-3101 試験（評価資料，5.3.5.2-2）

JE049-3101C；最終治験総括報告書

2.7.6.18.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	遺伝性血管性浮腫の急性発作治療におけるイカチバント自己皮下投与の安全性，局所忍容性，利便性，及び有効性を検討する非盲検多施設共同試験
治験責任者及び治験実施施設：	多施設共同試験（CSR 付録 12.1.4 参照）
治験期間：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の治験終了日）
治験のフェーズ：	第 IIIb 相

目的：

主要目的：

HAE の急性発作治療におけるイカチバント自己皮下投与による臨床的安全性を検討する。

副次目的：

HAE 発作に対するイカチバント自己皮下投与による局所忍容性，利便性，及び臨床的有効性を評価する。

治験方法：

本試験はイカチバント 30 mg を単回投与する多施設共同非盲検試験であった。

試験期間中，全被験者は登録後の来院日に自己投与方法に関するトレーニングを受け，イカチバントの投与前後の評価を記録する被験者日誌が交付された。

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）には，HAE の急性発作 1 回に対して臨床現場以外でイカチバントを自己投与するために 1 シリンジの治験薬が交付された。

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）には，1 回の HAE の急性発作対して治験実施施設で医療従事者（HCP）がイカチバントを投与した。その後，本剤の投与の対象となる次回の発作に対して臨床現場以外でイカチバントを自己投与するために 1 シリンジの治験薬と新しい被験者日誌が交付された。

自己投与及び HCP による投与において，投与前及び投与後 48 時間まで，被験者は皮膚腫脹，皮膚の疼痛，及び腹痛のビジュアルアナログスケール（VAS）を被験者日誌に記録した。喉頭浮腫の発作，顔又は首の皮膚腫脹が発現した場合は，自己投与後直ちに治験実施施設に来院するよう

被験者を指導した。治験実施施設に来院することができない場合は，最も近くの救急医療施設に緊急治療を依頼することができた。HAE 症状が悪化又は再発した場合は，投与後 6 時間から 48 時間以内に少なくとも 6 時間の間隔をあけて，最大 2 回までイカチバントの追加投与が可能であった。この場合，被験者は治験実施施設に来院し，HCP がイカチバントを投与した。

被験者は，自己投与 48 時間後に追跡調査のため来院した。治験担当医師は症状の包括的評価，局所忍容性及びバイタルサインの評価を行った。被験者は HAE 発作の状態（発作が治まった，症状が消失した）を評価し，イカチバント自己投与の利便性及び満足度について質問票に記入した。

更に，被験者は医薬品治療満足度質問票（TSQM）に記入した。身体検査を含む治験終了手続きを追跡調査来院日又は 7 日以内に行った。

被験者数：

計画時：

HAE の急性発作の治療に対して HCP の監督下にない状況で自己投与を実施する少なくとも 25 例 25 件の評価可能な例数を得るために約 150 例の被験者を試験に組入れる。

解析時：

合計 151 例の被験者が組入れられ，イカチバントの自己投与のトレーニングを受けた。HAE の急性発作の治療にイカチバントを自己投与した 97 例の被験者について安全性及び有効性の解析を行った。

診断及び主要選択/除外基準：

選択基準：

以下の基準に該当する場合，本試験の被験者として適格であるとした。

1. 同意取得時点で 18 歳以上の男女の被験者。
2. 以下の全ての基準に基づいて I 型又は II 型 HAE の確定診断を受けている被験者。
   a. 家族歴及び/又は病歴
   b. 特徴的な発作の発現，発作の再発
   c. C1-INH が機能的又は量的に基準値の 50%以下の病歴
3. 妊娠の可能性のある女性で，本試験の期間中，パートナーの精管切除などの非常に効果的で適切な避妊法（1 年あたりの失敗率が 1%未満）を継続的に正しく使用することに同意できる被験者。なお，ホルモン避妊法については，発作の経過に影響を与えないことが治験担当医師により判断された場合は継続可能とした。
4. 精神的，身体的に投与前の評価を完了することができ，イカチバントの自己投与が可能で，その他の試験手続きに従うことができる状態にある被験者。
5. 治験について十分に説明を受け，理解した上で同意書に署名することができる被験者。

除外基準：

以下のいずれかの基準に該当する被験者は試験から除外した。

1. 過去 1 カ月以内に別の治験薬を用いた試験に参加した（以前のイカチバント試験は除く）被験者。
2. I 型又は II 型 HAE 以外の血管浮腫と診断された被験者。
3. 病歴上，症候性冠動脈疾患，特に不安定性狭心症又は重度の冠動脈疾患を有することが確認された被験者。
4. うっ血性心不全（NYHA 分類 3 又は 4）を有する被験者。
5. 過去 6 カ月以内に脳卒中を発症したことのある被験者。
6. アンジオテンシン変換酵素阻害薬による治療を受けている被験者。
7. 妊娠中及び/又は授乳中の被験者。
8. 治験担当医師が，本試験の内容，目的及び起こりうる結果を理解できない精神状態にあると考える被験者。
9. 治験担当医師が，治験実施計画書を遵守できない（たとえば非協力的な態度，追跡調査のための来院ができない，又は何らかの理由により試験を完了できない）と考える被験者。
10. 治験担当医師が，治験薬の管理ができない，又は自己投与ができないと考える被験者。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

イカチバント：30 mg 皮下投与

ロット番号：[redacted], [redacted], [redacted]

治療期間：

HAE の急性発作に対してイカチバント 30 mg の単回皮下投与を行った。症状が再発又は悪化した場合は，最初の投与後 6 時間から 48 時間以内に少なくとも 6 時間の間隔をあけて，最大 2 回までイカチバント 30 mg の追加投与が可能であった。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

該当せず。

評価項目：

有効性：

被験者の報告による有効性の評価項目

- 投与後 48 時間まで，症状の重症度について VAS を用いて皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，及び腹痛を評価し記録した。これらの VAS スコアは VAS-3（3 症状の VAS 複合スコア;3 症状の VAS スコアの平均値），個々の症状の VAS スコア，及び主要な 1 症状（投与前のスコアが最も高かった症状）の変化を評価するために用いた。
- 発作が十分回復したか，又は発作が消失したかを示す投与 48 時間後の評価。

- イカチバント自己投与の利便性及び満足度に関する 8 つの質問から成る質問票（TSQM）への回答。更に，TSQM に回答した被験者数。

治験担当医師の報告による有効性の評価項目

- 皮膚浮腫，腹部症状，及び喉頭浮腫の包括的評価（評価スケール：なし，軽度，中等度，重度，極めて重度）。
- 喉頭浮腫，若しくは顔又は首の皮膚腫脹の症状スコア。
- 喉頭浮腫，若しくは顔又は首の皮膚腫脹の臨床症状の包括的改善度。
- 症状の再発又は悪化のためイカチバントの再投与を必要とし，治験実施施設に来院した被験者数。

安全性：

イカチバントの自己皮下投与の安全性は，有害事象，身体検査，バイタルサイン，及び注射部位反応を元に評価した。

統計解析法：

本試験の初回治療期及び自己投与期に得られたデータを別々に要約した。自己投与期における既治療被験者，未治療被験者及び被験者全体のデータを一覧表とした。

有効性：

初回治療期及び自己投与期における症状緩和までの時間の中央値を Kaplan-Meier 法で算出した。症状緩和は，複合 VAS スコア（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症状緩和までの時間（TOSR）とした。主要な 1 症状（投与前に VAS スコアが最も高かった症状）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）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主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）とした。投与 48 時間後の症状の評価（発作は十分回復したか，発作は消失したか）に対する回答を投与期別に一覧表にした。利便性に関する 8 つの質問（TSQM）に対する回答を自己投与期の被験者について一覧表に示した。

要約統計量（平均，標準偏差，中央値，最小値及び最大値）を実測値，及び投与後 1，2，4，6，8，10，12，14，18，24，36 及び 48 時間の VAS スコアの投与前からの変化量により算出した。

要約統計量は投与期及びコホート別に，3 つの個々の症状（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，及び腹痛），主要な 1 症状，及び VAS-3 により被験者別に評価して示した。

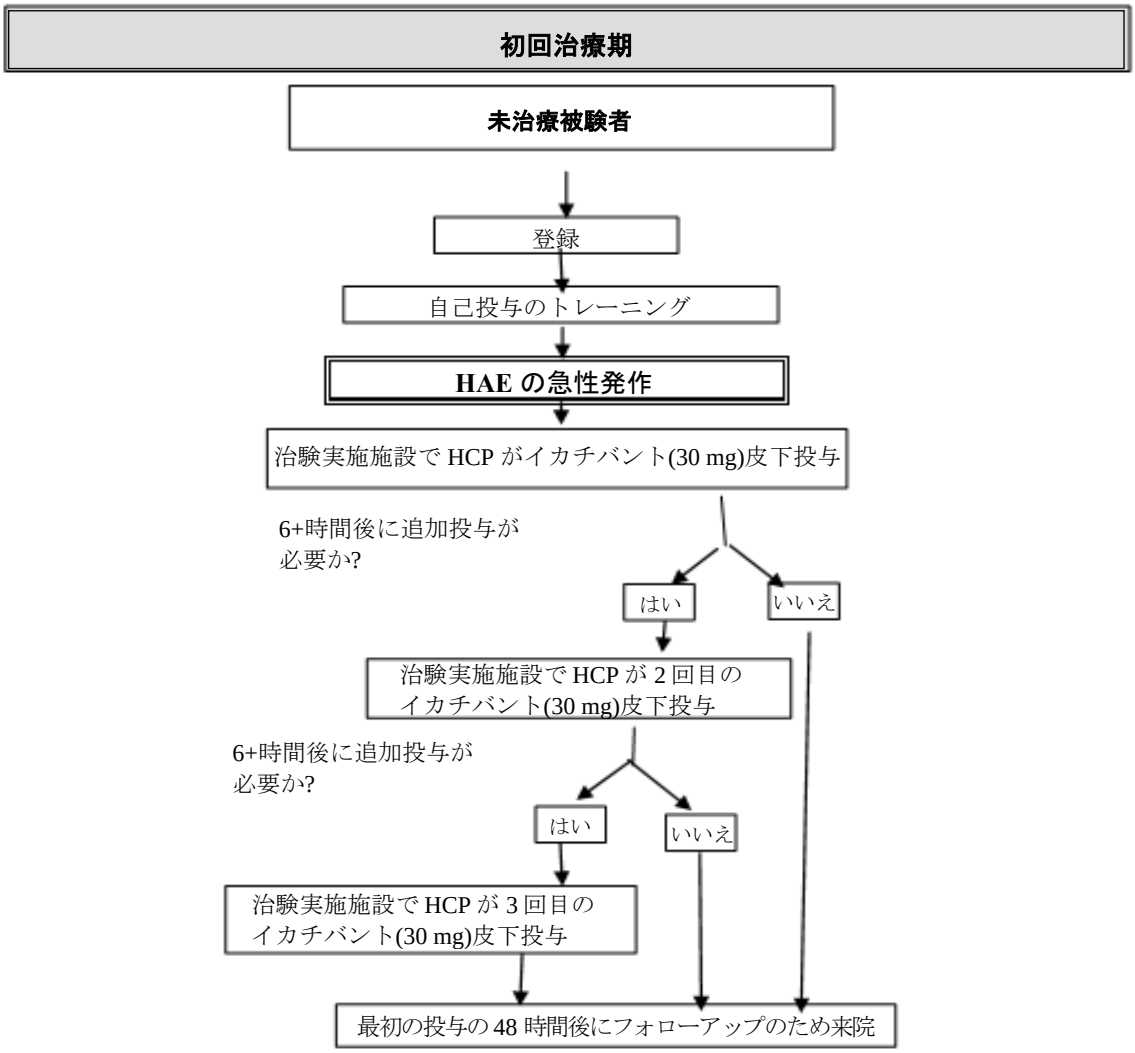
皮膚浮腫，腹部症状，及び喉頭浮腫における治験担当医師による包括的評価（5 段階評価スケール）について，自己投与期は投与 48 時間後，初回治療期は投与 1，2，4 及び 48 時間後の評価結果を一覧表に示した。喉頭浮腫，若しくは顔又は首の腫脹の症状が 5 例以上の被験者に発現した場合は，治験担当医師の評価に基づく症状スコア（5 段階評価スケール）及び臨床症状の包括的改善度（7 段階評価スケール）について，投与 1，2 及び 4 時間後の評価結果を一覧表に示した。

自己投与期の投与 48 時間以内に症状が再発又は悪化し，イカチバントの再投与のために治験実施施設を来院した被験者数及びその理由についても一覧表に示した。 安全性： 有害事象について，投与期及びコホート（既治療被験者，未治療被験者，及び全体）別に器官別大分類及び基本語により要約した。バイタルサイン及び身体検査のデータはデータリスト内の被験者ごとに提示した。 被験者は，投与 1，2，4，6，8，10，12，14，18，24，36 及び 48 時間後に注射部位反応（皮膚の発赤，腫脹，熱感，そう痒，温感，皮膚の疼痛）を評価した。被験者が報告した注射部位反応は，重症度（なし，軽度，中等度，重度）別，投与期別，及びコホート別に要約した。 治験担当医師は，初回治療期は投与 1，2，4 及び 48 時間後，自己投与期は投与 48 時間後に注射部位反応（紅斑，浮腫，熱感，そう痒，温感，皮膚の疼痛）を評価した。治験担当医師が報告した注射部位反応は，重症度（なし，軽度，中等度，重度）別，投与期別，及びコホート別に要約した。	
報告書の日付：	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Version [redacted] 最終試験報告書）

2.7.6.18.2 試験スケジュール

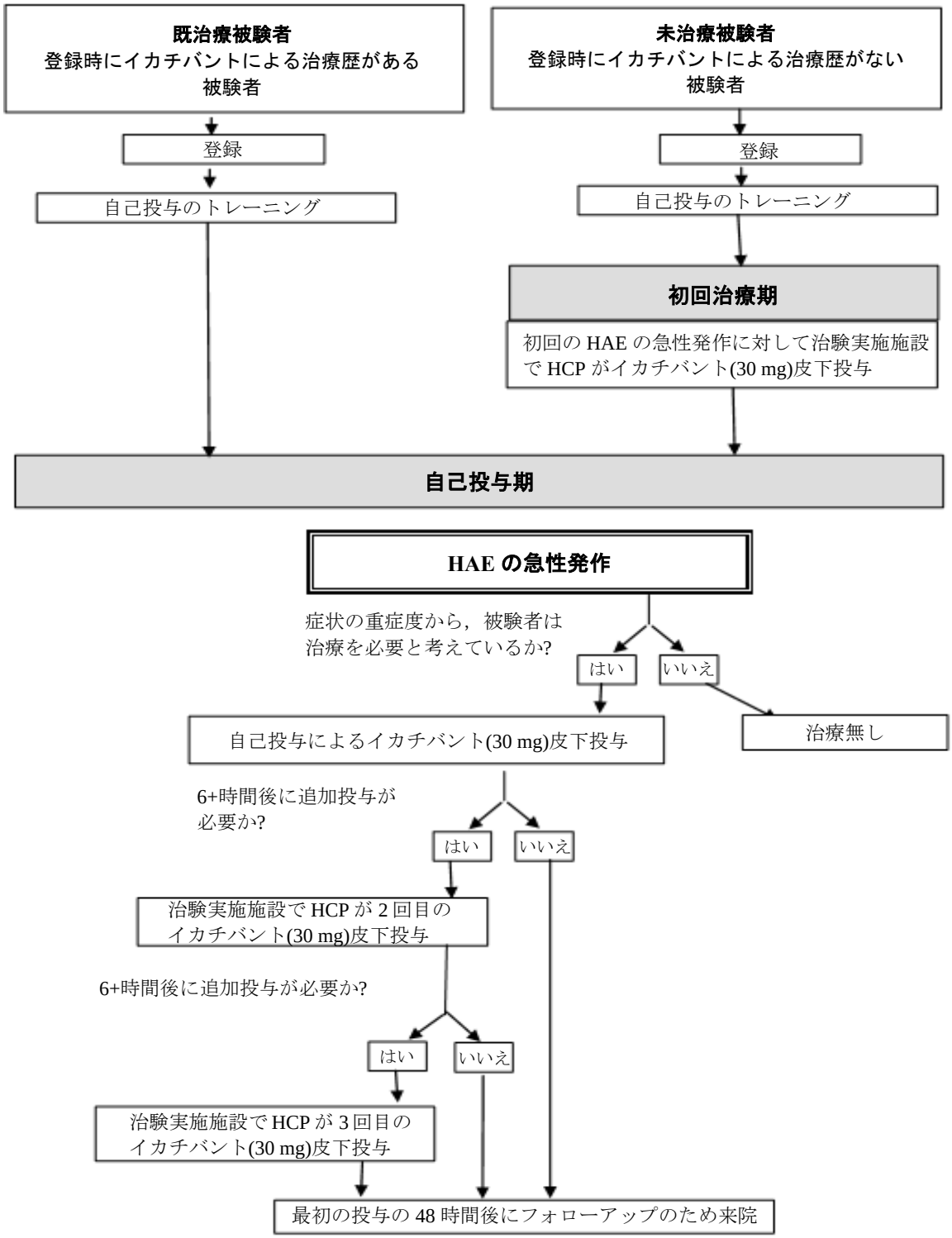
初回治療期（未治療被験者：登録時にイカチバントによる治療歴がない被験者）のフローチャート及び全体的な治験デザインを，それぞれ図 2.7.6.18-1 及び図 2.7.6.18-2 に示す。試験スケジュールを表 2.7.6.18-1 に示す。

図 2.7.6.18-1　　初回治療期のフローチャート



略語：HAE=遺伝性血管性浮腫，HCP=医療従事者
出典：CSR JE049-3101C; Figure 5-1

図 2.7.6.18-2　　治験デザイン



略語：HAE=遺伝性血管性浮腫，HCP=医療従事者
出典：CSR JE049-3101C；Figure 5-2

表 2.7.6.18-1　　試験スケジュール

来院	1 スクリーニング/登録	2A 最初の投与 未治療 被験者	2B/2C その後の 投与	3 追跡調査 48 時間 [a]	発作に対する自己投与	4A 実施施設での観察	4B/4C その後の 投与	5A 追跡調査 48 時間 [a]	5B 終了
手順									
フリップチャート及び被験者用試験ガイドの提示	X								
同意取得	X								
人口統計学的データ	X								
身体検査	X								X
病歴	X								
血管浮腫の既往	X								
選択/除外基準の確認	X	X							
本試験以前のイカチバント/Firazyr®の投与の有無の確認：既治療被験者	X								
トレーニング用資料の配布（診断，自己投与，被験者日誌）	X								
既治療被験者に被験者日誌及び TSQM の交付	X								
未治療被験者に被験者日誌を交付		X		X					
未治療被験者に TSQM を交付				X					
既治療被験者に治験薬を交付	X								
未治療被験者に治験薬を交付				X					
バイタルサイン	X	X	X	X		X	X	X	
治験薬の投与（HCP）		X	X				X		
治験薬の自己投与					X				
VAS による症状の重症度：被験者 [b]		X		X	X	X		X	
注射部位反応：被験者 [c]		X		X	X	X		X	
自己投与の利便性及び TSQM：被験者					X				
包括的評価：治験担当医師		X[d]	X[d]	X		X[d]	X[d]	X	

来院	1 スクリーニング/登録	2A 最初の投与 未治療 被験者	2B/2C その後の 投与	3 追跡調査 48 時間 [a]	発作に対する自己投与	4A 実施施設での観察	4B/4C その後の投与	5A 追跡調査 48 時間 [a]	5B 終了
症状スコア：治験担当医師		X[e]	X[e]			X[e]	X[e]		
臨床症状の包括的改善度：治験担当医師		X[e]	X[e]			X[e]	X[e]		
注射部位反応：治験担当医師		X[f]	X[f]	X		X[f]	X[f]	X	
併用薬	X[g] 継続 (被験者及び治験担当医師)								
有害事象	X[g] 継続 (被験者及び治験担当医師)								
救済治療	X[g] 継続 (被験者及び治験担当医師)								
被験者日誌の回収				X				X	
TSQM の回収								X	
最終評価									X

略語：HCP＝医療従事者，TSQM＝医薬品治療満足度質問票，VAS＝ビジュアルアナログスケール

a. 被験者が，追跡調査のため投与後 48 時間以内に来院できない場合，7 日以内に来院しなければならない。

b. VAS の評価は，投与前（0），急性 HAE 発作中の最初の投与から 1，2，4，6，8，10，12，14，18，24，36 及び 48 時間後に実施し被験者日誌に記載する。

c. 注射部位反応の評価は，急性 HAE 発作中の最初の投与から 1，2，4，6，8，10，12，14，18，24，36 及び 48 時間後に実施し被験者日誌に記載する。

d. 治験担当医師による包括的評価は，投与前（来院 4A を除く），投与 1，2 及び 4 時間後に CRF（症例報告書）に記録する。

e. 喉頭浮腫，若しくは顔又は首の腫脹の場合にのみ，治験担当医師による追加評価（症状スコア，臨床症状の包括的改善度）を投与前（来院 4A を除く），投与 1，2 及び 4 時間後に実施する。治験担当医師が医学的に必要と考えた場合，被験者は実施施設にとどまることがある。治験担当医師は，退院前に症状スコア及び臨床症状の包括的改善度の評価を行う。

f. 注射部位反応を，投与 1，2 及び 4 時間後に CRF に記録する。

g. 被験者が同意文書に署名してから治験終了まで，有害事象，併用薬，及び救済治療について記録する。

出典：CSR JE049-3101C；Table 5-2

2.7.6.18.3 被験者の内訳

自己投与被験者及び未治療被験者の内訳を表 2.7.6.18-2 及び表 2.7.6.18-3 に示す。本試験で解析したデータセットを表 2.7.6.18-4 に示す。

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，本試験期間中にイカチバントの投与の対象となる HAE の急性発作を発現し，少なくとも 1 回のイカチバントを投与した被験者は 104 例であった（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：79 例，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：25 例）であった。79 例の既治療被験者のうち 78 例は自己投与期に自己投与を行い，1 例は自己投与期に HCP が投与した。25 例の未治療被験者のうち 22 例は初回治療期に HCP がイカチバントを投与し，3 例は HCP の監督下でイカチバントの自己投与を行った。初回治療期に HCP がイカチバントを投与した 22 例のうち 17 例が自己投与期に自己投与を行い，初回治療期に HCP の監督下でイカチバントを自己投与した 3 例のうち 2 例が自己投与期に自己投与を行った。結果的に，78 例の既治療被験者及び 19 例の未治療被験者の計 97 例が自己投与期にイカチバントを自己投与し，自己投与コホートに含まれた。

1 回の HAE の急性発作に対しイカチバントを自己投与し，終了時の評価（5B）を完了した場合，被験者は本試験を完了したとした。自己投与した 97 例の被験者のうち，96 例（99.0%）が試験を完了し，残りの 1 例は追跡不能であった。初回治療期に HCP がイカチバントを投与した 22 例のうち 17 例が試験を完了し，5 例は自己投与しなかった。

表 2.7.6.18-2　　コホート別の被験者の内訳－自己投与被験者

	既治療被験者 n (%)	未治療被験者 n (%)	全体 n (%)
総被験者数	78 (100.0)	19 (100.0)	97 (100.0)
治験完了	77 (98.7)	19 (100.0)	96 (99.0)
治験中止	1 (1.3)	0	1 (1.0)
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
追跡調査不能	1 (1.3)	0	1 (1.0)
投与上の理由	0	0	0
10 カ月の参加期間中発作なし	0	0	0
死亡	0	0	0
その他	0	0	0

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
未治療被験者は，自己投与前に 1 回の HAE の急性発作に対して治験実施施設で HCP がイカチバントを投与した。
出典：CSR JE049-3101C；Table 10.1.1.1.1

表 2.7.6.18-3　　未治療被験者の内訳－未治療被験者

	未治療被験者 n (%)
総被験者数	22 (100.0)
治験完了	17 (77.3)
治験中止	5 (22.7)
中止の主な理由	
被験者が試験の終了までに自己投与を行わなかった	5 (22.7)
同意撤回	0
重大な医学的事象	0
追跡調査不能	0
投与上の理由	0
10 カ月の参加期間中発作の発現なし	0
死亡	0
その他	0

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
未治療被験者は，自己投与前に 1 回の HAE の急性発作に対して治験実施施設で HCP がイカチバントを投与した。
出典：CSR JE049-3101C；Table 10.1.1.1.2

表 2.7.6.18-4　　データセット

カテゴリー	被験者		
	合計	治療期	
		初回治療期	自己投与期
未治療被験者	25		
HCP 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
HCP 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
HCP がイカチバントを投与せず，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
イカチバントの自己投与を行わず，HCP が投与した被験者	1 [b]		0
合計	104	22	97

略語：HCP＝医療従事者
a. 未治療被験者のうち 3 例は，初回治療期に HCP の監視下でイカチバントを自己投与した。このうち 2 例はその後自己投与により自己投与を行った。
b. 既治療被験者のうち 1 例は，自己投与期に治験実施施設の職員でない HCP がイカチバントを投与した。
出典：CSR JE049-3101C；Table 7-1，Listing 12.2.5.1

2.7.6.18.4 人口統計学的特性

自己投与被験者及び未治療被験者の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.18-5 及び表 2.7.6.18-6 に示す。

自己投与期における人口統計学的特性及びベースライン特性は，既治療被験者及び未治療被験者で同様であった。

表 2.7.6.18-5　　コホート別の人口統計学的特性及びベースライン特性－自己投与被験者

特性	既治療被験者 (N=78)	未治療被験者 (N=19)	全体 (N=97)
年齢（歳）			
N	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)
人種 [n (%)]			
白人	78 (100.0)	19 (100.0)	97 (100.0)
黒人	0	0	0
アジア人/東洋人	0	0	0
その他	0	0	0
国 [n (%)]			
アルゼンチン	18 (23.1)	5 (26.3)	23 (23.7)
イスラエル	14 (17.9)	0	14 (14.4)
オーストリア	9 (11.5)	4 (21.1)	13 (13.4)
ドイツ	9 (11.5)	4 (21.1)	13 (13.4)
スペイン	9 (11.5)	2 (10.5)	11 (11.3)
イギリス	6 (7.7)	3 (15.8)	9 (9.3)
フランス	6 (7.7)	0	6 (6.2)
デンマーク	5 (6.4)	0	5 (5.2)
スイス	1 (1.3)	1 (5.3)	2 (2.1)
イタリア	1 (1.3)	0	1 (1.0)
体重 (kg)			
N	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)			
N	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
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。
未治療被験者は，自己投与前に 1 回の HAE の急性発作に対して治験実施施設で HCP がイカチバントを投与した。
備考：パーセントは各コホートの合計被験者数に基づいている。
出典：CSR JE049-3101C，Table 10.1.2.1.1

表 2.7.6.18-6　　未治療被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性－未治療被験者

特性	未治療被験者 (N = 22)
年齢（歳）	
N	22
平均値 (SD)	44.4 (16.42)
中央値	47.5
性別 [n (%)]	
男性	7 (31.8)
女性	15 (68.2)
人種 [n (%)]	
白人	22 (100.0)
黒人	0
アジア人/東洋人	0
その他	0
国名 [n (%)]	
アルゼンチン	5 (22.7)
オーストリア	5 (22.7)
イギリス	5 (22.7)
ドイツ	3 (13.6)
スペイン	2 (9.1)
イタリア	1 (4.5)
スイス	1 (4.5)
体重 (kg)	
N	22
平均値 (SD)	75.10 (19.033)
中央値	69.50
身長 (cm)	
N	22
平均値 (SD)	167.4 (8.92)
中央値	165.5

略語：SD＝標準偏差
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。
未治療被験者は，自己投与前に 1 回の HAE の急性発作に対して治験実施施設で HCP がイカチバントを投与した。
備考：パーセントは各コホートの合計被験者数に基づいている。
出典：CSR JE049-3101C，Table 10.1.2.1.2

2.7.6.18.5 試験結果

この最終試験報告書では，HAE の急性発作の治療にイカチバントを自己投与した 97 例の被験者の安全性及び有効性のデータについて示す。

本試験の主目的は，自己投与におけるイカチバントの安全性プロファイルを評価することであった。有効性，注射部位反応，及び利便性についても評価した。試験は実際の生活を想定し，被験者がイカチバントの自己投与により急性発作に対処するようにデザインされた。本試験結果から，イカチバントの自己投与は安全で，忍容性が良好，有効であり，そのプロファイルは第 III 相比較対照試験で，HCP がイカチバントを投与した際に認められた結果と類似していることが示された。

有効性の結果：

主要な有効性の結果を以下に要約する。

- イカチバントの自己投与による VAS-3 に基づく症状緩和までの時間（TOSR）の中央値は 3.8 時間（95%信頼区間［CI］；2.0，4.0）であり，評価可能な被験者の 95.6%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）あった。
- イカチバントの自己投与による 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）の中央値は 2.0 時間（95%CI : 2.0，2.0）であり，評価可能な被験者の 97.7%で主要な 1 症状の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。
- イカチバントの自己投与による 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 HCP 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施設を来院し，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。

- 喉頭浮腫においても，自己投与により症状緩和を示した。

被験者による自己投与の満足度及び利便性を以下に要約する：

- 被験者は治験薬の自己投与を無事に実施することができ，治験薬の調製と自己投与が簡単であると報告した。
  - すべての被験者が自己投与のトレーニングを完了し，プラセボを自己投与することができた。
  - 遵守データは被験者がイカチバントの自己投与を実施できたことを示していた。治験実施施設に返却されたシリンジはすべて空であったが，返却されなかったシリンジが 11 本あった。
- 被験者はイカチバントを自己投与した結果，利便性及び使い易さについて，2 つの異なる質問票において満足度が高いことを報告した。イカチバントを自己投与した被験者のほぼすべて（98%）が自己投与の利便性に関する質問票にすべて回答した。また，治験実施計画書改訂 1 後に 23 例が TSQM に回答した。
- 自己投与の利便性に関する質問の結果を以下に示す。
  - 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。満足しなかったと回答したのは 6 例（6.2%）のみであった。
  - 91.7%の被験者は，治験実施施設での投与と比べて自己投与の方が好ましい，又は非常に好ましいと回答した。特に，被験者は投与部位の準備が容易である，自己投与することにストレスを感じなかった，また治験薬の持ち運びが便利であったと回答した。
  - 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。
- TSQM の領域別のスコアの中央値は，有効性で 78.54，有害事象で 100，利便性で 72.22，及び包括的満足度で 78.57 であり，これらすべてからイカチバントの自己投与に対する高い満足度が示された。
- 日誌の質問に対し，81.4%の被験者が自己投与 48 時間後に発作が消失したと回答し，77.3%の被験者が発作は十分に回復したと回答した。

安全性の結果：

<u>有害事象</u>

安全性解析の結果から以下の結論が得られた：

- イカチバントの自己投与の忍容性は良好で，第 III 相比較対照試験で HAE の急性発作に対して HCP がイカチバントを投与した場合と同様の安全性プロファイルが得られた。HAE の急性発作に対しイカチバントを自己投与したことに関連する新たな安全性の問題は認められなかった。

主要な安全性の所見を以下に要約する。

- 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%），未治療被験者で HCP がイカチバントを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%）で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。
- 有害事象により治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性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），HCP が投与した被験者では 27.3%（未治療被験者 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。ほぼすべての事象がイカチバントの投与 48 時間後に回復した。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 が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，疼痛約（イブプロフェン，パラセタモール，sodium metamizole,，ジクロフェナク）又は胃腸症状緩和剤（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し, 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に治験実施施設を再受診）。

器官別大分類及び基本語による，自己投与期のコホート（既治療被験者及び未治療被験者）別のすべての有害事象の要約を表 2.7.6.18-7 に示す。自己投与期に発現したすべての有害事象について治験担当医師の判定による治験薬との関連性を表 2.7.6.18-8 に示す。

表 2.7.6.18-7　　器官別大分類，基本語及びコホート別の有害事象の要約－自己投与被験者

器官別大分類 基本語	被験者数 (%)		
	既治療被験者 N = 78	未治療被験者 N = 19	全体 N = 97
有害事象	27 (34.6)	6 (31.6)	33 (34.0)
先天性，家族性および遺伝性障害	19 (24.4)	3 (15.8)	22 (22.7)
遺伝性血管性浮腫	19 (24.4)	3 (15.8)	22 (22.7)
胃腸障害	4 (5.1)	0	4 (4.1)
腹痛	2 (2.6)	0	2 (2.1)
下痢	1 (1.3)	0	1 (1.0)
消化器痛	1 (1.3)	0	1 (1.0)
全身障害および投与局所様態	1 (1.3)	3 (15.8)	4 (4.1)
熱感	0	1 (5.3)	1 (1.0)
注射部位刺激感	1 (1.3)	0	1 (1.0)
局所腫脹	0	1 (5.3)	1 (1.0)
限局性浮腫	0	1 (5.3)	1 (1.0)
末梢性浮腫	0	1 (5.3)	1 (1.0)
神経系障害	3 (3.8)	1 (5.3)	4 (4.1)
頭痛	2 (2.6)	1 (5.3)	3 (3.1)
浮動性めまい	1 (1.3)	0	1 (1.0)
片頭痛	1 (1.3)	0	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.8)	1 (5.3)	4 (4.1)
紅斑	1 (1.3)	0	1 (1.0)
発疹	1 (1.3)	0	1 (1.0)
皮膚病変	0	1 (5.3)	1 (1.0)
皮膚腫脹	1 (1.3)	0	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.3)	0	1 (1.0)
鼻炎	1 (1.3)	0	1 (1.0)
臨床検査	0	1 (5.3)	1 (1.0)
血圧上昇	0	1 (5.3)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	0	1 (1.0)
背部痛	1 (1.3)	0	1 (1.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (5.3)	1 (1.0)
喉頭浮腫	0	1 (5.3)	1 (1.0)
咽頭紅斑	0	1 (5.3)	1 (1.0)

MedDRA/ver 8.1

備考：治験薬と最も関連性がある事象について，各器官別大分類及び基本語で被験者を 1 回のみカウントした。自己投与開始から 7 日以内，試験中止又は試験の終了のいずれか早い時間までに発現した有害事象についてのみ要約した。

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：CSR JE049-3101C；Table 8-2，Table 10.3.1.3.1.1

表 2.7.6.18-8 器官別大分類，基本語，コホート，及び治験薬との因果関係別の有害事象の要約－自己投与被験者

器官別大分類 基本語	被験者数 (%)							
	既治療被験者 N = 78				未治療被験者 N = 19			
	関連なし	関連あるかも知れない	おそらく関連あり	明らかに関連あり	関連なし	関連あるかも知れない	おそらく関連あり	明らかに関連あり
有害事象	21 (26.9)	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.6)	5 (26.3)	0	0	1 (5.3)
先天性，家族性および遺伝性障害	17 (21.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	3 (15.8)	0	0	0
遺伝性血管性浮腫	17 (21.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	3 (15.8)	0	0	0
胃腸障害	4 (5.1)	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	2 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
消化器痛	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	0	1 (1.3)	2 (10.5)	0	0	1 (5.3)
熱感	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)
注射部位刺激感	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
局所腫脹	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
限局性浮腫	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
神経系障害	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
頭痛	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
浮動性めまい	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.6)	0	0	1 (1.3)	1 (5.3)	0	0	0
紅斑	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
発疹	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
皮膚腫脹	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
喉頭浮腫	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
咽頭紅斑	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0

MedDRA/ver 8.1

備考：治験薬と最も関連性がある事象について，各器官別大分類及び基本語で被験者を 1 回のみカウントした。自己投与開始から 7 日以内，試験中止又は試験の終了のいずれか早い時間までに発現した有害事象についてのみ要約した。

備考：治験薬と関連ありには，「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」，「明らかに関連あり」が含まれる。
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：CSR JE049-3101C；Table 8-2，Table 10.3.1.4.1.1

死亡及びその他の重篤な有害事象

試験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

HAE の急性発作に対してイカチバント未投与の被験者 1 例（3101-[redacted]）が登録後に重篤な有害事象を発現した。

死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.18-9 に，個別の詳細を以下に示す。

表 2.7.6.18-9 死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表―イカチバント未投与被験者

投与群	被験者番号	用量	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日	持続期間（日）	因果関係	重症度	措置	転帰
イカチバント未投与	[redacted]	-	女性	[redacted]	リンパ腫	[redacted]年[redacted]月	-	関連性なし	重度	変化なし	回復せず
					肛門周囲痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	関連性なし	軽度	併用薬	回復せず

MedDRA/ver 8.1
備考：治験薬と関連ありには，「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」が含まれる。
出典：CSR JE049-3101C；Listing 12.2.7.1.9

死亡及びその他の重篤な有害事象の個別の詳細

被験者 3101-[redacted]（SPV1-[redacted]）

[redacted]歳，女性。試験参加中にリンパ腫再発の重篤な有害事象を発現した。この事象は被験者のリンパ腫の既存症と関連があると考えられた。被験者はスクリーニングを完了したが，試験中のいずれの時点においてもイカチバントの投与を受けなかった。

この被験者の既往歴及び併発症歴には[redacted]年[redacted]月[redacted]日からのリンパ腫が含まれていた。併用薬はクロラゼプ酸二カリウムが 5 mg/日，citalopram が 20 mg/日，スタノゾロールが 2 mg/日，amiloride/ヒドロクロロチアジドが 5 mg/50 mg/日，trazodone が 50 mg/日，levothyroxine が 50 μg/日，cetirizine が 10 mg/PRN 及び acenocoumarol が 4 mg/日であった。

[redacted]年[redacted]月，治験薬の投与前に被験者に重度のリンパ腫の再発がみられた。被験者はリンパ腫の治療は受けず，[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在この事象は回復していなかった。本事象は，報告されたリ

ンパ腫再発により重篤と考えられた（重大な医学的事象）。治験担当医師は，リンパ腫の再発は治験薬と関連性がないと報告した。

注射部位反応

一過性の注射部位反応がイカチバントを自己投与した 97 例中 94 例（96.9%）に発現した。

- 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（被験者による評価）。
- 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 相比較対照試験で HCP が投与した場合と同程度であった。

結論：

本試験では，自己投与によるイカチバントの良好な安全性プロファイルが確認された。治験担当医師及び被験者の評価により有効性，注射部位反応，及び利便性も確認された。被験者は HAE の急性発作に対するイカチバントの自己投与について十分理解し，実施することが可能であった。実生活において被験者が HAE の急性発作を自己投与より対処できることを示したことにより，イカチバントの自己投与は安全で，忍容性が良好，有効であり，第 III 相比較対照試験で HCP が投与した場合に観察されたプロファイルと類似していた。

2.7.6.19 HGT-FIR-086 試験（参考資料，5.3.5.2-3）

2.7.6.19.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	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評価する多施設，非盲検，非無作為化試験
治験責任者及び治験実施施設：	多施設共同試験（世界の 27 施設，31 名の治験担当医師） 治験調整医師：[redacted]
治験期間：	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ）まで
治験のフェーズ：	第 III 相

目的：

主要目的：

- 遺伝性血管性浮腫（HAE）の小児及び青年被験者に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。
- HAE の小児及び青年被験者にイカチバントを単回皮下投与したときの有効性を評価する。
- HAE の小児及び青年被験者にイカチバントを単回皮下投与した際の生殖ホルモン濃度に及ぼす影響を評価する。

その他の目的：

- 思春期/思春期後の被験者に反復投与後のイカチバントの持続的な安全性を評価する。
- 思春期/思春期後の被験者に対し HAE の急性発作の治療としてイカチバントを反復投与した際の有効性を評価する。
- 思春期/思春期後の被験者に反復投与した際の生殖ホルモン濃度に及ぼす影響を評価する。

治験方法：

本試験は，HAE の小児被験者に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（生殖ホルモンに及ぼす影響を含む）を評価する非盲検，非無作為化，単群試験であった。

本試験には，2 歳以上 18 歳未満の思春期前（Tanner ステージ I）及び思春期/思春期後（Tanner ステージ II–V）の被験者を 2 つの集団（思春期前又は思春期/思春期後）に分けて組み入れた。思春期前又は思春期/思春期後の分類はスクリーニング時に判断したが，適切と考えられる場合は，イカチバントを投与した初回発作時に判断した。スクリーニング時に思春期/思春期後と分類された被験者については，以降の試験期間中に思春期の状態についての再評価を必要となかったが，ス

クリーニング時に思春期前と分類された被験者については，イカチバントを投与した初回発作の来院時に思春期の状態を再評価した。

適格性を判断するためのスクリーニング期が終了した後，HAE の急性発作（皮膚，腹部又は喉頭浮腫）を発現した被験者（思春期前又は思春期/思春期後）を対象に，イカチバント皮下投与の薬物動態，安全性/忍容性及び有効性を評価した。イカチバントの投与は，症状発現から 12 時間以内に開始することとしていたが，投与の条件としての発作の重症度の基準は事前に定めなかった。したがって，軽度，中等度又は重度と判断された発作を発現したすべての被験者がイカチバント投与の対象となる可能性があった。

また，スクリーニング基準を満たしたが，HAE の急性発作を発現していない状態の思春期/思春期後の被験者にイカチバントを皮下投与し，薬物動態及び安全性/忍容性を評価した。

思春期/思春期後の被験者の組入れと投与は思春期前の被験者に先立って実施した。思春期/思春期後の最初の 4 例（発作の発現の有無を問わない）にイカチバントを投与し，薬物動態，安全性/忍容性及び有効性（適切な場合）についてデータ安全性モニタリング委員会（DSMB）で評価した。DSMB による最初の 4 例の評価が終了した後，思春期/思春期後の被験者の組入れを継続し，思春期/思春期後の被験者の 2 回目及び 3 回目の HAE の発作に対する治療を行うとともに，思春期前の被験者の組入れを開始した。

投与 1 日目にイカチバントを単回皮下投与し，投与後 6 から 8 時間以上治験実施施設で注意深く観察し，薬物動態及び安全性を評価した。有効性の評価は，HAE の急性発作を発現し，イカチバントを投与した被験者で実施した。すべての被験者を対象に，血清中生殖ホルモンを測定した。

投与 6 時間後の評価終了後，HAE の発作症状が回復（治験担当医師の評価に基づく症状スコアが症状がないことを意味する 0 となった場合）しており，かつ医学的に安定していると治験担当医師が臨床的に判断した場合，被験者は退院しても良いこととした。投与 6 時間後の時点で，HAE の症状が完全に回復していない場合（治験担当医師の評価に基づく症状スコアが 0 でない）は，当該被験者を投与後 8 時間以上治験実施施設に留め，再度評価した。治験担当医師は，投与 24 時間後及び 48 時間後に電話による追跡調査を実施した。

被験者は，評価予定日の投与 8 日目と追跡調査予定日の投与 90 日目に治験実施施設に来院した。治験担当医師は，各発作について，投与約 6 カ月後に電話連絡日を設定し，思春期の状態の変化及び各指標を確認した。

思春期/思春期後の被験者（発作の発現の有無を問わない）にイカチバントを初回投与後，イカチバント投与の対象となる HAE の急性発作を発現した被験者には，発作 1 回につき最大 3 回までイカチバントを投与することができた。なお，イカチバントの投与は，前回の投与から 7 日以上経過しており，皮膚，腹部又は喉頭の急性発作があることを要件とした。

安全性及び有効性の評価（抗イカチバント抗体及び生殖ホルモンを含む）は，イカチバント投与後に実施した。HAE の急性発作を発現していない状態でイカチバントを投与し，薬物動態及び安全性/忍容性を評価した被験者については，HAE の初回発作に対するイカチバント投与が，安全性解析の目的では試験期間中の 2 回目の投与であることに注意が必要である。

（本報告書に提示したデータは，イカチバントの初回投与の結果である。イカチバントの初回投与以降に発現した発作に対する治療は継続中である）

被験者数：

計画時：

思春期前の被験者 10 例以上及び思春期/思春期後の被験者 20 例以上（HAE の急性発作に対して治験薬を投与した 10 例及び HAE の急性発作を発現していない状態で治験薬を投与した 10 例を含む）を試験に組み入れる計画であった。

解析時：

本報告書では，本試験の初回投与期に入手したデータの統計解析結果に重点を置いた。解析に用いたデータセットには 2015 年 11 月 4 日までに得られたデータが含まれる。この時点で，HAE の発作に対してイカチバントを投与した思春期前の被験者 11 例，思春期/思春期後の被験者 21 例（HAE の発作に対してイカチバントを投与した 11 例及び発作を発現していない状態でイカチバントを投与した 10 例を含む）から初回投与に関する完全なデータを入手した。

安全性解析集団には，HAE の急性発作の発現の有無を問わず，試験期間中にイカチバントを少なくとも 1 回投与した計 32 例（思春期前の被験者 11 例及び思春期/思春期後の被験者 21 例）を含めた。安全性及び忍容性の解析はこの安全性解析集団に基づいて実施した。

薬物動態解析には，イカチバントを投与し，評価可能な血漿中薬物濃度を有する安全性解析集団の被験者すべてを含めた。合計 30 例が評価可能な血漿中濃度を有していた。

有効性解析集団には，HAE の急性発作に対してイカチバントを 1 回以上投与した計 22 例（思春期前の被験者 11 例及び思春期/思春期後の被験者 11 例）を含めた。有効性解析はすべて，有効性解析集団に基づいて実施した。

診断及び主要選択基準：

HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 2 歳以上 18 歳未満の被験者。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

イカチバント：0.4 mg/kg（最大用量 30 mg）で単回皮下投与。

ロット番号：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

治療期間：

被験者の実質的な試験参加期間は最短で投与 1 日目から追跡調査期間が終了するまでの 90 日間であった。

スクリーニングで適格性が確認された時点で被験者を試験に組入れたが，被験者が HAE の急性発作を発現し治験薬を投与するまでは実質的な参加期間ではないため，その期間は被験者により異なる。発作を発現していない状態で治験薬を投与した思春期/思春期後の被験者については，スクリーニング時に適格性を確認して組み入れた後，直ちにイカチバントを投与した。組入れの時点で被験者は 90 日間（1 日目のイカチバント単回皮下投与から 90 日目の追跡調査まで）の実質的

な参加期間に入った。

イカチバントの初回投与後に HAE の急性発作を発現した思春期/思春期後の被験者（発作の発現の有無を問わない）に対しては，計 3 回の発作までイカチバントの投与を継続した。したがって，実質的な試験参加期間は，思春期前の被験者では約 90 日間であり，思春期/思春期後の被験者では最長で約 270 日間又は 360 日間（発作に対してイカチバントを投与した被験者では約 90 日間の実質期間 3 期間，発作が発現していない状態でイカチバントを投与した被験者では実質期間 4 期間）であった。思春期/思春期後の被験者で，イカチバントを投与した前回の HAE の発作から 8 日目と 90 日目の来院の間に新たに HAE の発作が発現した場合は，実質参加期間が短くなることがあった。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

該当なし。

評価項目：

有効性（HAE の初回発作に対してイカチバントを投与した被験者のみ）：

- 治験担当医師及び被験者による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
  - 2 歳以上 18 歳未満の被験者：HAE の急性発作の症状に対する症状スコアを用いた治験担当医師の評価
  - 4 歳以上の被験者：小児を対象とした痛みの評価尺度（Faces Pain Scale-Revised：FPS-R）を用いた被験者の評価
  - 4 歳未満の被験者：小児を対象とした痛みの評価尺度（Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability：FLACC）を用いた治験担当医師の評価
- 救済治療の実施状況
- イカチバント投与後 2 時間から 4 時間に HAE の発作症状の重症度が悪化した被験者数

安全性：

安全性は，身体検査，バイタルサイン，心電図（ECG），臨床検査（血液生化学検査［肝機能検査など］，血液学的検査，尿検査）及び免疫原性（抗イカチバント抗体の有無）などの標準値，併用薬の記録，及び有害事象を元に評価した。

イカチバント投与部位の注射部位反応を評価した。

生殖ホルモン濃度は女性被験者（卵胞刺激ホルモン［FSH］，黄体形成ホルモン［LH］，エストラジオール，プロゲステロン）及び男性被験者（FSH，LH，テストステロン）で評価した。

薬物動態：

推定薬物動態パラメータは，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），最高血漿中濃度（C_{max}），血漿クリアランス（CL/F），投与後 4 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{0-4}），投与後 t 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（$AUC_{0-\infty}$），分布容積（V_z/F）及び消失半減期（$t_{1/2}$）であった。

統計解析法：

被験者の内訳，人口統計学的特性及びベースライン特性を要約した。

有効性：

有効性の主要評価項目は，症状スコアを用いた治験担当医師の評価に基づく症状緩和までの時間であった。症状緩和までの時間は，各症状のスコアがいずれも悪化することなく，かつ複合症状スコア（平均値）が治験薬投与前と比べて 20%以上の改善を示した最初の時点までの時間と定義した。この時間の中央値と 95%信頼区間（CI）を Kaplan-Meier 法で算出した。

その他の有効性評価項目は，症状スコアを用いた治験担当医師の評価に基づく症状が最小になるまでの時間であった。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になる，若しくは消失する最初の時点までと定義した。この時間の中央値と 95%CI を Kaplan-Meier 法で算出した。

4 歳以上の被験者では，FPS-R を用いた HAE の発作に関連する痛みの評価を被験者が行った。FPS-R を用いた痛みの緩和までの時間は，治験薬投与から FPS-R スコアが少なくとも 1 レベル改善を示した最初の時点までの時間と定義した。この時間の中央値と 95%CI を Kaplan-Meier 法で算出した。

4歳未満の被験者では，FLACC を用いた HAE の発作に関連する痛みの評価を治験担当医師が行った。FLACC を用いた痛みの緩和までの時間は，治験薬投与から FLACC の総スコアが治験薬投与前と比べて 20%以上の改善を示した最初の時点までの時間と定義した。この時間の中央値と 95%CI を Kaplan-Meier 法で算出した。

また，必要に応じて，投与前値からの変化量などの有効性評価項目を記述的に要約した。

安全性：

治療下で発現した有害事象（TEAE）は，思春期の分類別に，器官別大分類及び基本語ごとに要約した。TEAE が発現した被験者数と発現率，及び TEAE の総件数を要約した。TEAE は，重症度及び治験薬投与との関連性についても器官別大分類及び基本語ごとに要約した。

局所忍容性には注射部位の症状が含まれ，全般的な有害事象の報告とは別に評価した。局所忍容性は注射部位反応の種類と重症度に従って要約した。

生殖ホルモンの分泌量の投与前値からの変化量を記述的に要約した。

薬物動態：

測定時点ごとのイカチバントの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを記述的に要約した。

報告書の日付：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.19.2 試験スケジュール

HAE の発作を発現していない被験者，イカチバントを投与した初回発作を発現した被験者，及びイカチバントを投与した 2 回目以降の発作を発現した被験者の試験スケジュールを表 2.7.6.19-1，表 2.7.6.19-2，及び表 2.7.6.19-3 に示す。

表 2.7.6.19-1　　試験スケジュールーHAE の発作を発現していない被験者

（思春期/思春期後の被験者のみ）	スクリーニング	投与前	治験薬投与	治験薬投与後										追跡調査	
試験日		**1 日目**	**1 日目**	**1 日目**								**2 日目**	**3 日目**	**8 日目（±1）**	**90 日目（±7）**	**6 カ月目（±7 日）電話連絡**
投与後の時点（時間）			**0**	**0.25**	**0.5**	**0.75**	**1**	**2**	**4**	**6**	**8**	**24**	**48**			
許容範囲（時間又は分）				**±5 分**	**±5 分**	**±5 分**	**±10 分**	**±10 分**	**±0.5 時間**	**±0.5 時間**	**±0.5 時間**	**±4 時間**	**±4 時間**			
同意取得	X															
病歴	X	X														
イカチバント未投与の HAE の発作の記録	X[a]														X	
思春期の状態の変化及び各指標の記録																X
HAE の確定診断記録の確認（治験依頼者の中央検査機関）	X															
C1-INH 評価	X															
選択/除外評価	X	X[b]														
身体検査	X	X								X	X[c]			X	X	
思春期の状態の判定[d]	X	X														
月経周期歴（思春期/思春期後の女性）		X												X	X	
バイタルサイン	X	X					X			X	X[c]			X	X	
ECG	X									X	X[c]					
身長及び体重	X	X													X	
臨床検査（血清生化学検査，血液学的検査，尿検査）		X								X				X	X	

（思春期/思春期後の被験者のみ）	スクリーニング	投与前	治験薬投与	治験薬投与後											追跡調査	
試験日		**1 日目**	**1 日目**	**1 日目**								**2 日目**	**3 日目**	**8 日目（±1）**	**90 日目（±7）**	**6 カ月目（±7 日）電話連絡**
投与後の時点（時間）			**0**	**0.25**	**0.5**	**0.75**	**1**	**2**	**4**	**6**	**8**	**24**	**48**			
許容範囲（時間又は分）				**±5 分**	**±5 分**	**±5 分**	**±10 分**	**±10 分**	**±0.5 時間**	**±0.5 時間**	**±0.5 時間**	**±4 時間**	**±4 時間**			
尿妊娠検査（妊娠可能な女性）	X	X													X	
生殖ホルモンの評価（女性：FSH，LH，エストラジオール，プロゲステロン，男性：FSH，LH，テストステロン）		X								X				X	X	
治験薬投与（単回皮下投与）			X													
安全性追跡調査のための連絡												X[e]	X[e]			
注射部位反応の評価							X			X	X[c]	X[e]	X[e]	X		
薬物動態用検体の採取 [f]		X		X	X	X	X	X	X	X						
免疫原性の評価		X												X	X	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[c]	X[e]	X[e]	X	X	
有害事象			X	X	X	X	X	X	X	X	X[c]	X[e]	X[e]	X	X	

略語：C1-INH=C1 インヒビター，ECG=心電図，FSH=卵胞刺激ホルモン，HAE=遺伝性血管性浮腫，LH=黄体形成ホルモン

a. 6 カ月以上試験に組入れたままとなっているすべての被験者について，6 カ月ごとに電話連絡をし，イカチバントを投与していない HAE の発作に関する情報を収集した。

b. 選択/除外基準は投与前の来院時に確認した。

c. 治験薬投与 6 時間後の評価終了後，HAE の発作症状が回復（治験担当医師の評価に基づく症状スコアが症状がないことを意味する 0 となった場合）しており，かつ医学的に安定していると治験担当医師が臨床的に判断した場合，被験者は退院しても良いこととした。この場合，投与 8 時間後に予定されていた評価は実施しなかった。

d. 被験者の分類（思春期前又は思春期/思春期後）は 1 日目の投与前来院時に判定した。スクリーニング時に思春期/思春期後に分類された被験者は，試験期間中に思春期の状態を再評価する必要はなかった。

e.　これらの評価は電話連絡による実施が可能であった。
f.　提示した薬物動態用検体採取の時期は，思春期/思春期後の被験者に適用される。
出典：CSR HGT-FIR-086；Table 5-1

表 2.7.6.19-2　　試験スケジュールーイカチバントを投与した初回発作を発現した被験者

（思春期/思春期後の被験者のみ）	スクリーニング	投与前	治験薬投与	治験薬投与後										追跡調査	
試験日		**1 日目**	**1 日目**	**1 日目**								**2 日目**	**3 日目**	**8 日目（±1）**	**90 日目（±7）**	**6 カ月目（±7 日）電話連絡**
投与後の時点（時間）			**0**	**0.25**	**0.5**	**0.75**	**1**	**2**	**4**	**6**	**8[e]**	**24**	**48**			
許容範囲（時間又は分）				**±5 分**	**±5 分**	**±5 分**	**±10 分**	**±10 分**	**±0.5 時間**	**±0.5 時間**	**±0.5 時間**	**±4 時間**	**±4 時間**			
同意取得	X															
病歴	X	X														
イカチバント未投与の HAE の発作の記録	X[a]														X	
思春期の状態の変化及び各指標の記録																X
HAE の確定診断記録の確認（治験依頼者の中央検査機関）	X															
C1-INH 評価	X															
選択/除外評価	X	X[b]														
身体検査	X	X								X[c]	X[c]			X	X	
思春期の状態の判定[d]	X	X														
月経周期歴（思春期/思春期後の女性）		X												X	X	
バイタルサイン	X	X					X			X[c]	X[c]			X	X	
ECG	X									X[c]	X[c]					
身長及び体重	X	X													X	
電子日誌 FPS-R を用いた HAE 関連疼痛の評価［被		X					X	X	X	X[e]	X[e,f]	X	X			

（思春期/思春期後の被験者のみ）	スクリーニング	投与前	治験薬投与	治験薬投与後											追跡調査	
試験日		**1 日目**	**1 日目**	**1 日目**								**2 日目**	**3 日目**	**8 日目（±1）**	**90 日目（±7）**	**6 カ月目（±7 日）電話連絡**
投与後の時点（時間）			**0**	**0.25**	**0.5**	**0.75**	**1**	**2**	**4**	**6**	**8[e]**	**24**	**48**			
許容範囲（時間又は分）				**±5 分**	**±5 分**	**±5 分**	**±10 分**	**±10 分**	**±0.5 時間**	**±0.5 時間**	**±0.5 時間**	**±4 時間**	**±4 時間**			
験者］（4歳以上の被験者，血液検査の前）																
HAE の症状の評価［治験担当医師］		X					X	X	X	X[e]	X[e]					
FLACC を用いた HAE 関連疼痛の評価[治験担当医師］（4 歳以上の被験者，血液検査の前）		X					X	X	X	X[e]	X[e]					
臨床検査（血清生化学検査，血液学的検査，尿検査）		X								X				X	X	
尿妊娠検査（妊娠可能な女性）	X	X													X	
生殖ホルモンの評価（女性：FSH，LH，エストラジオール，プロゲステロン，男性：FSH，LH，テストステロン）		X								X				X	X	
治験薬投与（単回皮下投与）			X													
安全性追跡調査のための連絡												X[g]	X[g]			
注射部位反応の評価							X			X[e]	X[e]	X[g]	X[g]	X		
薬物動態用検体の採取[h]		X		X	X	X	X	X	X	X						

（思春期/思春期後の被験者のみ）	スクリーニング	投与前	治験薬投与	治験薬投与後										追跡調査		
試験日		1 日目	1 日目	1 日目								2 日目	3 日目	8 日目（±1）	90 日目（±7）	6 カ月目（±7 日）電話連絡
投与後の時点（時間）			0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8[e]	24	48			
許容範囲（時間又は分）				±5 分	±5 分	±5 分	±10 分	±10 分	±0.5 時間	±0.5 時間	±0.5 時間	±4 時間	±4 時間			
免疫原性の評価		X												X	X	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[e]	X[e]	X[g]	X[g]	X	X	
有害事象			X	X	X	X	X	X	X	X[e]	X[e]	X[g]	X[g]	X	X	

略語：C1-INH=C1 インヒビター，ECG=心電図，FLACC=Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability，FPS-R=Faces Pain Scale-Revised，FSH=卵胞刺激ホルモン，HAE=遺伝性血管性浮腫，LH=黄体形成ホルモン

a. 6 カ月以上試験に組入れたままとなっているすべての被験者について，6 カ月ごとに電話連絡をし，イカチバントを投与していない HAE の発作に関する情報を収集した。

b. 選択/除外基準は投与前の来院時に確認した。

c. 治験薬投与 6 時間後の時点で，HAE の症状が完全に回復していない場合（治験担当医師の評価に基づく症状スコアが 0 でない），及び投与 6 時間後の評価を終了後に被験者を退院させられなかった場合は，提示した評価を投与 6 時間後及び 8 時間後の両時点で実施した。

d. 被験者の分類（思春期前又は思春期/思春期後）は 1 日目の投与前来院時に判定した。スクリーニング時に思春期/思春期後に分類された被験者は，試験期間中に思春期の状態を再評価する必要はなかった。

e. 治験薬投与 6 時間後の時点で，HAE の症状が完全に回復していない場合（治験担当医師の評価に基づく症状スコアが 0 でない），及び投与 6 時間後の評価を終了後に被験者を退院させられなかった場合は，提示した評価を投与 6 時間後及び 8 時間後の両時点で実施した。

f. 治験薬投与 6 時間後の評価終了後，HAE の発作症状が回復（治験担当医師の評価に基づく症状スコアが症状がないことを意味する 0 となった場合）しており，かつ医学的に安定していると治験担当医師が臨床的に判断した場合，被験者は退院しても良いこととした。この場合，投与 8 時間後に予定されていた評価は，電子日誌 FPS-R を用いた被験者による HAE 関連疼痛の評価を除き実施しなかった。

g. これらの評価は電話連絡による実施が可能であった。

h. 提示した薬物動態用検体採取の時期は，思春期/思春期後の被験者に適用される。思春期前の被験者は 1 日目の投与前，投与 15（±5）分後，30（±5）分後，2 時間（±10 分）後，4（±0.5）時間後及び 6（±0.5）時間後に血液検体を採取した。

出典：CSR HGT-FIR-086；Table 5-2

表 2.7.6.19-3　　試験スケジュールーイカチバントを投与した 2 回目以降の発作を発現した被験者

（思春期/思春期後の被験者のみ）	投与前 [a]	治験薬投与	治験薬投与後								追跡調査	
試験日	**1 日目**	**1 日目**	**1 日目**					**2 日目**	**3 日目**	**8 日目（±1）[b]**	**90 日目（±7）[b]**	**6 カ月目（±7 日）電話連絡**
投与後の時点（時間）		**0**	**1**	**2**	**4**	**6**	**8 [c]**	**24**	**48**			
許容範囲（時間又は分）			**±10 分**	**±10 分**	**±0.5 時間**	**±0.5 時間**	**±0.5 時間**	**±4 時間**	**±4 時間**			
選択/除外評価	X											
身体検査	X					X[d]	X[d]			X	X	
思春期の状態の判定 [e]	X											
月経周期歴（思春期/思春期後の女性）	X									X	X	
イカチバント未投与の HAE の発作の記録	X[f]										X	
思春期の状態の変化及び各指標の記録												X
バイタルサイン	X		X			X[d]	X[d]			X	X	
ECG	X					X[d]	X[d]					
身長及び体重	X										X	
電子日誌 FPS-R を用いた HAE 関連疼痛の評価［被験者］（4 歳以上の被験者，血液検査の前）	X		X	X	X	X[g]	X[c,g]	X	X			
HAE の症状の評価［治験担当医師］	X		X	X	X	X[g]	X[g]					
臨床検査（血清生化学検査，血液学的検査，尿検査）	X					X				X	X	

（思春期/思春期後の被験者のみ）	投与前[a]	治験薬投与	治験薬投与後								追跡調査	
試験日	**1 日目**	**1 日目**	**1 日目**					**2 日目**	**3 日目**	**8 日目（±1）[b]**	**90 日目（±7）[b]**	**6 カ月目（±7 日）電話連絡**
投与後の時点（時間）		**0**	**1**	**2**	**4**	**6**	**8[c]**	**24**	**48**			
許容範囲（時間又は分）			**±10 分**	**±10 分**	**±0.5 時間**	**±0.5 時間**	**±0.5 時間**	**±4 時間**	**±4 時間**			
尿妊娠検査（妊娠可能な女性）	X										X	
生殖ホルモンの評価（女性：FSH，LH，エストラジオール，プロゲステロン，男性：FSH，LH，テストステロン）	X					X				X	X	
安全性追跡調査のための連絡								X[h]	X[h]			
治験薬投与（単回皮下投与）		X										
注射部位反応の評価			X			X[g]	X[g]	X[h]	X[h]	X		
免疫原性の評価	X									X	X	
併用薬	X	X	X	X	X	X[g]	X[g]	X[h]	X[h]	X	X	
有害事象	X	X	X	X	X	X[g]	X[g]	X[h]	X[h]	X	X	

略語：ECG=心電図，FLACC=Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability，FPS-R=Faces Pain Scale-Revised，FSH=卵胞刺激ホルモン，HAE=遺伝性血管性浮腫，LH=黄体化ホルモン

a. 初回の発作で投与された思春期/思春期後の被験者で，前回の投与の 7 日以上後に引き続き急性発作が認められた場合，新規の HAE の急性発作 2 回まで，すなわち合計で 3 回までイカチバントを引き続き投与した。新規の急性発作が前回投与の 7 日以上後に認められた場合，前回の発作に関する 8 日目の評価に許容範囲±1 日を設けているため，8 日目の評価は新規の発作における投与前の評価の役割も果たした。

b. 前回の発作のための 90 日目の来院の 7 日以内に新規の発作が発現した場合は，8 日目及び 90 日目の評価を併せて行った。

c. 治験薬投与 6 時間後の評価終了後，HAE の発作症状が回復（治験担当医師の評価に基づく症状スコアが症状がないことを意味する 0 となった場合）しており，かつ医学的に安定していると治験担当医師が臨床的に判断した場合，被験者は退院しても良いこととした。この場合，投与 8 時間後に予定されていた評価は，電子日誌 FPS-R を用いた被験者による HAE 関連疼痛の評価を除き実施しなかった。

d. 治験薬投与 6 時間後の時点で，HAE の症状が完全に回復していない場合（治験担当医師の評価に基づく症状スコアが 0 でない），及び投与 6 時間後の評価を終了後に被験者を退院させられなかった場合は，提示した評価を投与 6 時間後及び 8 時間後の両時点で実施した。

e. 被験者の分類（思春期前又は思春期/思春期後）は 1 日目の投与前来院時に判定した。以前，思春期/思春期後に分類された被験者は，試験期間中に思春期の状態を再評価する必要はなかった。

f. 6 カ月以上試験に組入れたままとなっているすべての被験者について，6 カ月ごとに電話連絡をし，イカチバントを投与していない HAE の発作に関する情報を収集した。

g. 治験薬投与 6 時間後の時点で，HAE の症状が完全に回復していない場合（治験担当医師の評価に基づく症状スコアが 0 でない），及び投与 6 時間後の評価を終了後に被験者を退院させられなかった場合は，提示した評価を投与 6 時間後及び 8 時間後の両時点で実施した。

h. これらの評価は電話連絡により実施した。

出典：CSR HGT-FIR-086：Table 5-3

2.7.6.19.3 被験者の内訳

被験者は 27 の治験実施施設でスクリーニングされた。その内訳は，米国（12 施設），ドイツ（3 施設），イスラエル（3 施設），スペイン（2 施設），並びにアルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，カナダ，コロンビア，ハンガリー及びイタリアのそれぞれ 1 施設であった。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に最初の被験者から同意を取得した。解析に使用したデータは，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに得られたものである。

安全性解析集団における被験者の内訳を思春期の分類別に表 2.7.6.19-4 に示す。試験期間中に少なくとも 1 回のイカチバントを投与した被験者は計 32 例であった。内訳は，思春期前の被験者が 11 例，思春期/思春期後の被験者が 21 例であった。すべての被験者が 8 日目までの評価を完了した。思春期前の被験者 11 例のうち 8 例が本試験を完了した。残りの 3 例はデータカット時に 6 カ月目の電話による追跡調査が未完了であったため，本解析では試験継続中に分類した。思春期/思春期後の被験者 21 例のうち 3 例が同意の撤回（2 例）及びその他（1 例）の理由により早期に試験から脱落した。残りの 18 例はデータカット時に試験継続中であり，本解析では試験継続中に分類した。

表 2.7.6.19-4　思春期の分類別の被験者の内訳－安全性解析集団

パラメータ	思春期前 (N=11)	思春期/思春期後 (N=21)	全体 (N=32)
投与 8 日目までの評価完了率，n（%）	11（100.0）	21（100.0）	32（100.0）
治験完了率，n（%）	8（72.7）	0	8（25.0）
治験からの早期脱落率，n（%）	0	3（14.3）	3（9.4）
治験継続中	3（27.3）	18（85.7）	21（65.6）
早期脱落の主な理由，n（%）			
同意の撤回	0	2（9.5）	2（6.3）
その他	0	1（4.8）	1（3.1）

備考：イカチバント投与 8 日目の評価を行った被験者は，投与 8 日目までの評価完了例とみなした。
出典：CSR HGT-FIR-086；Table 8-1，Table 14.1.1

有効性解析集団における被験者の内訳を思春期の分類別に表 2.7.6.19-5 に示す。試験期間中に HAE の急性発作を発現し，少なくとも 1 回のイカチバントを投与した被験者は計 22 例であった。内訳は，思春期前の被験者が 11 例，思春期/思春期後の被験者が 11 例であった。すべての被験者が投与 8 日目までの評価を完了した。思春期前の被験者 11 例のうち 8 例が本試験を完了した。残りの 3 例はデータカット時に 6 カ月目の電話による追跡調査が未完了であったため，本解析では試験継続中に分類した。思春期/思春期後の被験者 11 例のうち 1 例が同意の撤回により早期に試験から脱落した。残りの 10 例はデータカット時に試験継続中であり，本解析では試験継続中に分類した。

表 2.7.6.19-5 思春期の分類別の被験者の内訳－有効性解析集団

パラメータ	思春期前 (N=11)	思春期/思春期後 (N=11)	全体 (N=22)
投与 8 日目までの評価完了率，n（%）	11（100.0）	11（100.0）	22（100.0）
治験完了率，n（%）	8（72.7）	0	8（36.4）
治験からの早期脱落率，n（%）	0	1（9.1）	1（4.5）
治験継続中	3（27.3）	10（90.9）	13（59.1）
早期脱落の主な理由，n（%）			
同意の撤回	0	1（9.1）	1（4.5）

備考：イカチバント投与 8 日目の評価を行った被験者は，投与 8 日目までの評価完了例とみなした。
出典：CSR HGT-FIR-086；Table 14.1.1

また，思春期/思春期後の 1 例（被験者番号 [redacted]）は，本報告の解析時点までに 2 回目の HAE 発作のためにイカチバントを投与した。

2.7.6.19.4 人口統計学的特性

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の概要を表 2.7.6.19-6 に示す。

思春期前の被験者について，平均年齢はスクリーニング時が 7.5 歳，治験薬投与時が 8.6 歳（範囲 : 3.4–11.8）であった。6 歳未満の被験者は 2 例（18.2%），6 歳から 11 歳は 5 例（45.5%），11 歳超の被験者は 4 例（36.4%）であった。被験者はすべて白人で，男性が半数をわずかに超えていた（54.5%）。多くの被験者が米国（4 例［36.4%］）又はイスラエル（3 例［27.3%］）のいずれかの治験実施施設で組入れられた。すべての被験者の体重は 75 kg 未満であった。平均体重は 36.0 kg，平均体重のパーセンタイルは 67.5 であった。平均身長は 132.1 cm，平均身長のパーセンタイルは 61.4 であった。平均体格指数（BMI）は 19.5 kg/m^2，平均 BMI のパーセンタイルは 65.5 であった。

思春期/思春期後の被験者について，平均年齢はスクリーニング時が 13.1 歳，治験薬投与時が 14.3 歳（範囲 : 10.8–17.4）であった。大部分の被験者は 11 歳超（95.2%），男性（61.9%），白人（95.2%）であった。多くの被験者が米国（6 例［28.6%］），イスラエル（4 例［19.0%］），オーストリア（3 例［14.3%］），又はハンガリー（3 例［14.3%］の被験者）のいずれかの治験実施施設で組入れられた。大部分（81.0%）の被験者の体重は 75 kg 未満であった。平均体重は 60.2 kg，平均体重のパーセンタイルは 69.5 であった。平均身長は 163.2 cm，平均身長のパーセンタイルは 53.4 であった。平均 BMI は 22.4 kg/m^2，平均 BMI のパーセンタイルは 70.4 であった。

安全性解析集団において最も頻繁に使用された（被験者全体の 10%超）併用薬は，C1 インヒビター（21.9%），トラネキサム酸（18.8%），及びイブプロフェン（12.5%）であった。

表 2.7.6.19-6　　思春期の分類別の人口統計学的特性及びベースライン特性－安全性解析集団

特性	思春期前 (N=11)	思春期/思春期後 (N=21)	全体 (N=32)
スクリーニング時の年齢（歳），平均（SD）	7.5（3.14）	13.1（1.58）	11.2（3.49）
投与時の年齢（歳），平均（SD）	8.6（2.97）	14.3（1.66）	12.3（3.48）
投与時の年齢群，n（%）			
<6 歳	2（18.2）	0	2（6.3）
6–11 歳	5（45.5）	1（4.8）	6（18.8）
>11 歳	4（36.4）	20（95.2）	24（75.0）
性別，n（%）			
男性	6（54.5）	13（61.9）	19（59.4）
女性	5（45.5）	8（38.1）	13（40.6）
人種			
白人	11（100.0）	20（95.2）	31（96.9）
その他	0	1（4.8）	1（3.1）
民族，n（%）			
ヒスパニック又はラテンアメリカ	1（9.1）	2（9.5）	3（9.4）
非ヒスパニック及び非ラテンアメリカ	10（90.9）	19（90.5）	29（90.6）
体重群，n（%）			
<75kg	11（100.0）	17（81.0）	28（87.5）
≥75kg	0	4（19.0）	4（12.5）
体重（kg），平均（SD）	36.0（14.75）	60.2（14.05）	51.8（18.27）
体重パーセンタイル，平均（SD）	67.5（35.13）	69.5（29.22）	68.8（30.82）
身長（cm），平均（SD）	132.1（18.67）	163.2（13.17）	152.5（21.22）
身長パーセンタイル，平均（SD）	61.4（27.32）	53.4（33.20）	56.1（31.09）
BMI（kg/m^2），平均（SD）	19.5（4.33）	22.4（3.97）	21.4（4.26）
BMI パーセンタイル，平均（SD）	65.5（38.83）	70.4（27.00）	68.7（31.02）
国，n（%）			
米国	4（36.4）	6（28.6）	10（31.3）
イスラエル	3（27.3）	4（19.0）	7（21.9）
ハンガリー	1（9.1）	3（14.3）	4（12.5）
オーストリア	0	3（14.3）	3（9.4）
スペイン	1（9.1）	2（9.5）	3（9.4）
ドイツ	1（9.1）	1（4.8）	2（6.3）
イタリア	0	1（4.8）	1（3.1）
オーストラリア	1（9.1）	0	1（3.1）
コロンビア	0	1（4.8）	1（3.1）

略語：BMI=体容量指数，SD=標準偏差
出典：CSR HGT-FIR-086；Table 8-2，Table 14.1.2.2

有効性解析集団の人口統計学的特性及びベースライン特性の概要を表 2.7.6.19-7 に示す。全体的に，有効性解析集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は，安全性解析集団に類似していた。

表 2.7.6.19-7　　思春期の分類別の人口統計学的特性及びベースライン特性－有効性解析集団

特性	思春期前 （N=11）	思春期/思春期後 （N=11）	全体 （N=22）
スクリーニング時の年齢（歳），平均（SD）	7.5（3.14）	12.7（1.49）	10.1（3.61）
投与時の年齢（歳），平均（SD）	8.6（2.97）	14.0（1.90）	11.3（3.67）
投与時の年齢群，n（%）			
<6 歳	2（18.2）	0	2（9.1）
6–11 歳	5（45.5）	1（9.1）	6（27.3）
>11 歳	4（36.4）	10（90.9）	14（63.6）
性別，n（%）			
男性	6（54.5）	5（45.5）	11（50.0）
女性	5（45.5）	6（54.5）	11（50.0）
人種			
白人	11（100.0）	10（90.9）	21（95.5）
その他	0	1（9.1）	1（4.5）
民族，n（%）			
ヒスパニック又はラテンアメリカ	1（9.1）	2（18.2）	3（13.6）
非ヒスパニック及び非ラテンアメリカ	10（90.9）	9（81.8）	19（86.4）
体重群，n（%）			
<75kg	11（100.0）	10（90.9）	21（95.5）
≥75kg	0	1（9.1）	1（4.5）
体重（kg），平均（SD）	36.0（14.75）	53.3（13.92）	44.6（16.56）
体重パーセンタイル，平均（SD）	67.5（35.13）	58.2（35.05）	62.8（34.57）
身長（cm），平均（SD）	132.1（18.67）	157.6（11.24）	144.8（19.89）
身長パーセンタイル，平均（SD）	61.4（27.32）	41.7（31.97）	51.5（30.72）
BMI（kg/m^2）,平均（SD）	19.5（4.33）	21.2（3.89）	20.4（4.11）
BMI パーセンタイル，平均（SD）	65.5（38.83）	62.6（33.43）	64.0（35.39）
国，n（%）			
米国	4（36.4）	2（18.2）	6（27.3）
イスラエル	3（27.3）	3（27.3）	6（27.3）
ハンガリー	1（9.1）	2（18.2）	3（13.6）
オーストリア	0	1（9.1）	1（4.5）
スペイン	1（9.1）	1（9.1）	2（9.1）
ドイツ	1（9.1）	0	1（4.5）
イタリア	0	1（9.1）	1（4.5）
オーストラリア	1（9.1）	0	1（4.5）
コロンビア	0	1（9.1）	1（4.5）

略語：BMI=体容量指数，SD=標準偏差
出典：CSRHGT-FIR-086；Table14.1.2.1

2.7.6.19.5 試験結果

薬物動態の結果:

体重に基づきイカチバントを単回皮下投与した（0.4 mg/kg，最大で 30 mg）。皮下投与したイカチバントの総投与量の平均 ± SD は，思春期前及び思春期/思春期後の被験者において，それぞれ 14.0 ± 5.97 mg 及び 23.8 ± 5.15 mg であった。イカチバントの総投与量が最も少なかったのは 3

歳の男児に対する 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 例の被験者に対する 30 mg であった。

イカチバントは HAE の小児被験者全体において 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/思春期後の被験者の結果に類似していた。同様に，HAE の急性発作に対してイカチバントを投与した被験者における血漿中濃度時間プロファイルは，発作を発現していない状態でイカチバントを投与した被験者における血漿中濃度時間プロファイルと類似していた。

イカチバント，M1 及び M2 の薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.6.19-8 に示す。

イカチバントは小児 HAE の被験者で急速に吸収された。0.4 mg/kg のイカチバントを単回投与後，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状態で投与した思春期/思春期後の被験者における T_{max} の平均値は，いずれも約 0.5 時間であった。C_{max} の平均値は，それぞれ 659 ng/mL，805 ng/mL，及び 761 ng/mL であった。AUC_{0-t} の平均値は，それぞれ 1289 ng·h/mL，1573 ng·h/mL，及び 1398 ng·h/mL であった。血漿クリアランスの平均値は，それぞれ 10.8 L/h，13.1 L/h 及び 19.3 L/h であり，体重で補正した血漿クリアランスの平均値は，それぞれ 0.33 L/h/kg，0.26 L/h/kg 及び 0.29 L/h/kg であった。

二つの代謝物への推定曝露量は，AUC_{0-4}，AUC_{0-t}，及び C_{max} で示されたように，イカチバントの曝露量よりも少なかった。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状態で投与した思春期/思春期後の被験者における T_{max} の平均値はいずれも約 2.0 時間であり，イカチバントと比べて M1 及び M2 の方が長かった。代謝物の未変化体に対する曝露量（AUC_{0-t}）モル比は，M1 に関してはそれぞれ，1.09，0.81 及び 0.70 であり，M2 に関してはそれぞれ，0.74，0.62 及び 0.56 であった。

表 2.7.6.19-8　　イカチバント，M1，及び M2 の薬物動態パラメータの推定値

時間	思春期前の被験者（N=10）[a]		急性発作中に投与した思春期/思春期後の被験者（N=11）		急性発作を発症していない状態で投与した思春期/思春期後の被験者（N=10）	
	n	平均値（SD）	n	平均値（SD）	n	平均値（SD）
イカチバント						
$AUC_{0\text{-}4h}$（h·ng/mL）	9	1241（319）	11	1448（304）	10	1335（211）
$AUC_{0\text{-}t}$（h·ng/mL）	9	1289（325）	11	1573（372）	10	1398（225）
$AUC_{0\text{-}inf}$（h·ng/mL）	6	1243（244）	11	1710（569）	10	1416（229）
C_{max}（ng/mL）	9	659（158）	11	805（125）	10	761（133）
T_{max}（h）	9	0.42（0.13）	11	0.55（0.19）	10	0.57（0.17）
$t_{1/2}$（h）	6	0.80（0.04）	11	1.34（0.96）	10	0.90（0.10）
CL/F（mL/min）	6	10.8（4.63）	11	13.1（3.42）	10	19.3（4.84）
CL/F/Weight（L/h/kg）	6	0.33（0.08）	11	0.26（0.08）	10	0.29（0.05）
Vz/F（L）	6	12.5（5.28）	11	23.5（13.9）	10	25.4（8.87）
Vz/F/Weight（L/kg）	6	0.39（0.11）	11	0.44（0.18）	10	0.37（0.09）
M1						
$AUC_{0\text{-}4}$（h·ng/mL）	9	446（175）	11	665（94）	10	708（80）
$AUC_{0\text{-}t}$（h·ng/mL）	9	605（249）	11	896（180）	10	922（91）
$AUC_{0\text{-}inf}$（h·ng/mL）	0	NC	3	1052（493）	2	1323（NC）
C_{max}（ng/mL）	9	158（62.4）	11	218（28.2）	10	237（26.9）
T_{max}（h）	9	2.05（0.86）	11	1.70（0.51）	10	1.80（0.42）
$t_{1/2}$（h）	0	NC	3	2.18（0.79）	2	2.91（NC）
$AUC_{0\text{-}t}$におけるイカチバントと M1 の比率	9	1.09（0.46）	11	0.81（0.13）	10	0.70（0.12）

時間	思春期前の被験者（N=10）[a]		急性発作中に投与した思春期/思春期後の被験者（N=11）		急性発作を発症していない状態で投与した思春期/思春期後の被験者（N=10）	
	n	平均値（SD）	n	平均値（SD）	n	平均値（SD）
M2						
AUC_{0-4}（h·ng/mL）	9	592（204）	11	828（186）	10	828（105）
AUC_{0-t}（h·ng/mL）	9	816（274）	11	1128（283）	10	1089（135）
AUC_{0-inf}（h·ng/mL）	0	NC	2	883（NC）	2	1417（NC）
C_{max}（ng/mL）	9	213（76.9）	11	281（64.1）	10	276（33.5）
T_{max}（h）	9	2.27（1.08）	11	2.18（1.33）	10	1.80（0.42）
$t_{1/2}$（h）	0	NC	2	1.89（NC）	2	2.84（NC）
AUC_{0-t}におけるイカチバントと M2 の比率	9	0.74（0.27）	11	0.62（0.07）	10	0.56（0.05）

略語：AUC_{0-4h}=投与後 4 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，AUC_{0-inf}=無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，AUC_{0-t}=投与後 t 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=クリアランス，NC= 算定されてない，SD=標準偏差，T_{max}=最高血漿中濃度到達時間，$t_{1/2}$=半減期，V_z/F=消失相の分布容積

[a] 被験者 [redacted] は要約統計量の算定から除外した。

出典：CSRHGT-FIR-086；Table16.2.5.4.1，Table16.2.5.4.2，Table16.2.5.4.3，Table16.2.5.5.1，Table16.2.5.5.2，Table16.2.5.5.3，Table16.2.5.6.1，Table16.2.5.6.2 及び Table16.2.5.6.3

安全性の結果：

器官別大分類，基本語及び思春期の分類別の TEAE を表 2.7.6.19-9 に示す。

TEAE は，被験者全体で 9 例（28.1%）の計 32 件に認められた。最も頻繁に発現した TEAE は胃腸障害であり，3 例（9.4%）に 9 件認められた。2 例以上被験者で認められた TEAE は頭痛のみであった。心機能低下を示唆する TEAE は認められなかった。本試験で報告された TEAE の大部分は，治験担当医師により関連なしと判定された。治験担当医師がイカチバントに関連あるかもしれないと判定した事象は，1 例の被験者で発現した口内乾燥及び疲労であった。本試験で報告された TEAE の重症度はすべて軽度又は中等度であった。

注射部位反応は，被験者全体で 29 例（90.6%）に認められた。最も頻繁に発現した注射部位反応は紅斑の 27 例（84.4%）及び浮腫の 22 例（68.8%）であった。注射部位反応の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。思春期の被験者 2 例に重度の注射部位反応が投与 1 時間後に認められたが，いずれも投与 6 時間後までに消失した。

死亡，重篤な TEAE，及び TEAE による投与中止はなかった。

生殖ホルモンについて，いずれの被験者においても臨床的に有意な変化は観察されなかった。

免疫原性について，いずれの時点でも抗体反応が陽性の被験者は確認されなかった。

臨床検査値，バイタルサイン，又は ECG について，臨床的に意味のある変化は観察されなかった。

表 2.7.6.19-9　　器官別大分類，基本語及び思春期の分類別の治療下で発現した有害事象－安全性解析集団

器官別大分類/基本語	思春期前 (N=11)		思春期/思春期後 (N=21)		全体 (N=32)	
	被験者 n（%）	件数	被験者 n（%）	件数	被験者 n（%）	件数
有害事象	2（18.2）	9	7（33.3）	23	9（28.1）	32
先天性，家族性，および遺伝性障害	0	0	1（4.8）	1	1（3.1）	1
遺伝性血管性浮腫	0	0	1（4.8）	1	1（3.1）	1
眼障害	0	0	1（4.8）	5	1（3.1）	5
アレルギー性結膜炎	0	0	1（4.8）	5	1（3.1）	5
胃腸障害	0	0	3（14.3）	9	3（9.4）	9
下痢	0	0	1（4.8）	2	1（3.1）	2
嘔吐	0	0	1（4.8）	2	1（3.1）	2
腹痛	0	0	1（4.8）	1	1（3.1）	1
上腹部痛	0	0	1（4.8）	1	1（3.1）	1
口内乾燥	0	0	1（4.8）	1	1（3.1）	1
嚥下痛	0	0	1（4.8）	1	1（3.1）	1
歯痛	0	0	1（4.8）	1	1（3.1）	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2（9.5）	2	2（6.3）	2
無力症	0	0	1（4.8）	1	1（3.1）	1
疲労	0	0	1（4.8）	1	1（3.1）	1
感染症および寄生虫症	1（9.1）	1	1（4.8）	1	2（6.3）	2
鼻咽頭炎	0	0	1（4.8）	1	1（3.1）	1
上気道感染	1（9.1）	1	0	0	1（3.1）	1
傷害，中毒および処置合併症	1（9.1）	2	0	0	1（3.1）	2
骨端骨折	1（9.1）	1	0	0	1（3.1）	1
熱傷	1（9.1）	1	0	0	1（3.1）	1
臨床検査	1（9.1）	1	1（4.8）	1	2（6.3）	2
尿中亜硝酸塩陽性	1（9.1）	1	0	0	1（3.1）	1
尿中蛋白陽性	0	0	1（4.8）	1	1（3.1）	1

器官別大分類/基本語	思春期前 (N=11)		思春期/思春期後 (N=21)		全体 (N=32)	
	被験者 n（%）	件数	被験者 n（%）	件数	被験者 n（%）	件数
筋骨格系および結合組織障害	1（9.1）	1	1（4.8）	1	2（6.3）	2
関節痛	1（9.1）	1	0	0	1（3.1）	1
背部痛	0	0	1（4.8）	1	1（3.1）	1
神経系障害	1（9.1）	2	2（9.5）	2	3（9.4）	4
頭痛	1（9.1）	2	1（4.8）	1	2（6.3）	3
浮動性めまい	0	0	1（4.8）	1	1（3.1）	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1（9.1）	2	1（4.8）	1	2（6.3）	3
気管支痙攣	1（9.1）	2	0	0	1（3.1）	2
呼吸時疼痛	0	0	1（4.8）	1	1（3.1）	1

MedDRA/Ver16.0

備考：被験者は各器官別大分類及び基本語内で 1 度だけ集計された。

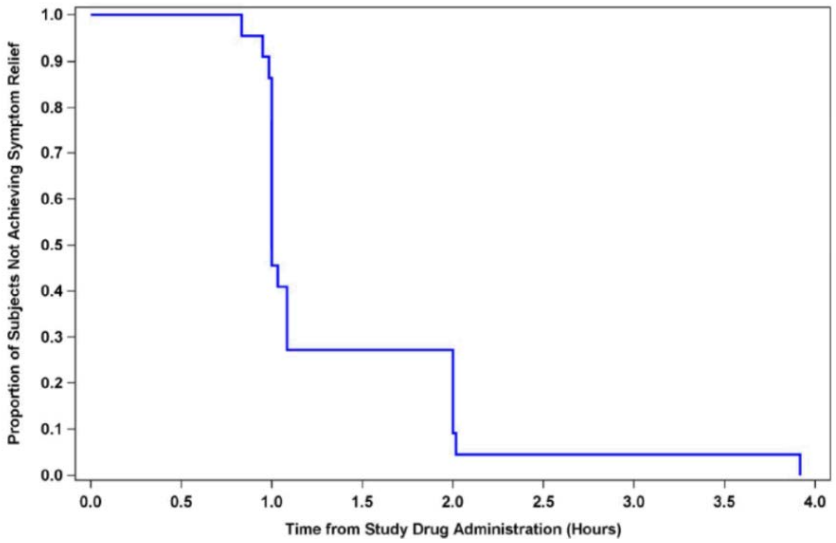
出典：CSRHGT-FIR-086；Table14.3.2

有効性の結果：

症状緩和までの時間

有効性の主要評価項目は，症状緩和までの時間であった。症状緩和までの時間は，治験薬投与から各症状のスコアがいずれも悪化することなく，かつ複合症状スコア（平均値）が治験薬投与前と比べて 20%以上の改善を示した最初の時点までの時間と定義した。有効性解析集団の 22 例全例に症状の緩和が認められた。被験者全体（思春期前及び思春期/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 1.0 時間（95%CI：1.0，1.1）であった。思春期前の被験者では 1.0 時間（95%CI：1.0，2.0），思春期/思春期後の被験者では 1.0 時間（95%CI：1.0，2.0）であり，両群で同じであった。図 2.7.6.19-1 に示すように，被験者全体における症状緩和までの時間は短かった。投与 1 時間後には約 70%の被験者の症状が緩和し，投与 2 時間後には約 90%の被験者の症状が緩和した。思春期前の被験者（11 例）及び思春期/思春期後の被験者（11 例）の結果はいずれも被験者全体の結果と類似していた。

図 2.7.6.19-1　症状スコアを用いた治験担当医師の評価による症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロットー有効性解析集団：被験者全体



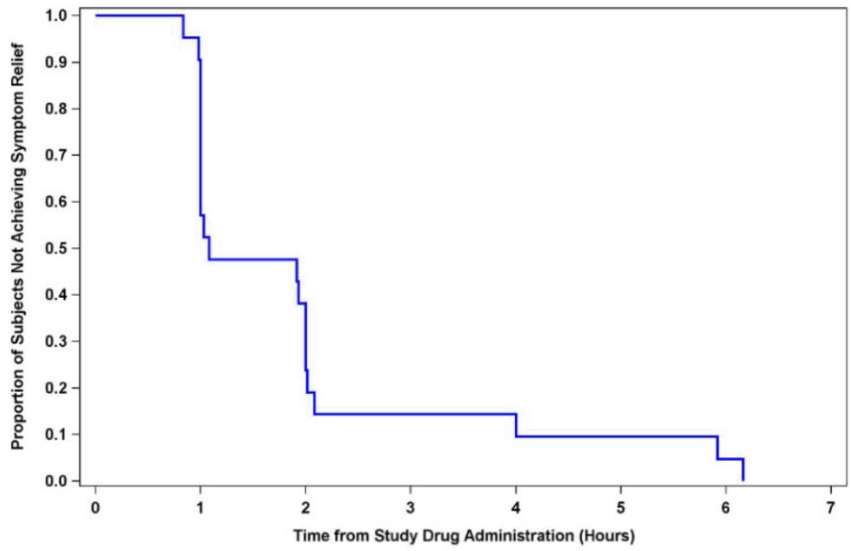
備考：症状緩和までの時間は，治験薬投与から各症状のスコアがいずれも悪化することなく，かつ複合症状スコア（平均値）が治験薬投与前と比べて 20%以上の改善を示した最初の時点までの時間と定義した。
出典：CSRHGT-FIR-086；Figure14.2.1.1

症状が最小になるまでの時間

その他の有効性評価項目は，症状が最小になるまでの時間であった。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になる，若しくは消失する最初の時点までと定義した。投与前の時点ですべての症状が軽度又は症状なしであった思春期/思春期後の 1 例は本解析から除外した。本解析対象の 21 例全例で症状が最小になった。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。思春期前の被験者では 1.9 時間

（95%CI：1.0，2.0），思春期/思春期後の被験者では 1.0 時間（95%CI：1.0，2.0）であり，両群で同程度であった。図 2.7.6.19-2 に示すように，被験者全体集団における症状が最小になるまでの時間は短かった。投与 1 時間後には約 50%の被験者の症状が最小になり，投与 2 時間後には約 80%の被験者の症状が最小になった。思春期前の被験者（11 例）及び思春期/思春期後の被験者（10 例）の結果はいずれも被験者全体の結果と類似していた。

図 2.7.6.19-2　症状スコアを用いた治験担当医師の評価による症状が最小になるまでの時間の Kaplan-Meier プロットー有効性解析集団：被験者全体



備考：症状が最小になるまでの時間は，治験薬投与から，投与後すべての症状が軽度になるか，消失する最初の時点までの時間と定義された。
出典：CSRHGT-FIR-086；Figure14.2.1.2

イカチバント投与後 2 時間から 4 時間に HAE の発作症状の重症度が悪化した被験者数

皮膚の疼痛及び浮腫を除いて，個々の症状の大部分は投与前及び投与後のいずれの時点においても認められなかった。皮膚の疼痛及び浮腫については，イカチバント投与後 2 時間から 4 時間に症状が消失した被験者数が継時的に増加し，症状の重症度が悪化した被験者は認められなかった。

被験者による痛みの評価ー痛みのスケール改訂版（Faces Pain Scale：FPS-R）用いた評価

4 歳以上の被験者では，FRS-R を用いた HAE の発作に関連する痛みの評価を被験者が行った。FPS-R を用いた痛みの緩和までの時間は，治験薬投与から FPS-R スコアが少なくとも 1 レベル改善を示した最初の時点までの時間と定義した。投与前の数値が 0 又は不明の 5 例は本解析から除外した。本解析対象の 15 例全例で痛みの緩和が認められた。被験者全体における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。思春期前の被験者では 0.9 時間

（95%CI：0.8，1.0），思春期/思春期後の被験者では 1.0 時間（95%CI：0.6，1.0）であり，両群で同程度であった。

FPS-R を用いた症状が最小になるまでの時間も解析した。FPS-R を用いた症状が最小になるまでの時間は，治験薬投与から FPS-R スコアが 0（又は疼痛なし）まで改善した最初の時点までの時間と定義した。投与前の数値が 0 の 3 例は本解析から除外した。本解析対象の 16 例では症状が最小になった。投与後 19 時間までに FPS-R スコアが 0（又は疼痛なし）まで改善しなかった 1 例（被験者番号 [redacted]）は打ち切りとした。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 3.4 時間（95%CI :1.8，5.3）であった。思春期前の被験者では 2.4 時間（95%CI :1.9，5.3），思春期/思春期後の被験者では 3.8 時間（95%CI：1.0，6.8）であり，両群で同程度であった。

治験担当医師による痛みの評価－未就学児用の痛みのスケール（Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability：FLACC）用いた評価

4 歳未満の被験者では，FLACC を用いた HAE の発作に関連する痛藻の評価を治験責任医師が行った。本治験において，FLACC による評価に適応する 4 歳未満の被験者は 2 例であった。1 例は投与前の数値が 0 であり本解析から除外した。FLACC を用いた痛みの緩和までの時間は，治験薬投与から FLACC の総スコアが治験薬投与前と比べて 20%以上の改善を示した最初の時点までの時間と定義した。本解析に利用し得る FLACC データがある 1 例における痛みの緩和までの時間は 1.0 時間であった。FLACC を用いた症状が最小になるまでの時間は，治験薬投与から FLACC スコアが 0（又は疼痛なし）まで改善した最初の時点までの時間と定義した。本解析に利用し得る FLACC データがある 1 例における症状が最小になるまでの時間は 1.0 時間であった。

最初の症状緩和までの時間

被験者の改善が最初に認められた日時は治験担当医師により記録された。22 例全例で最初の症状緩和が認められた。被験者全体における最初の症状緩和までの時間の中央値は 1.0 時間（95%CI：0.8，1.1）であった。思春期前の被験者では 1.0 時間（95%CI：0.8，1.3），思春期/思春期後の被験者では 1.0 時間（95%CI：0.6，1.0）であり，両群で同程度であった。

最初の救済治療使用までの時間

症状緩和以前に救済治療を使用した被験者はいなかった。

結論：

イカチバントの忍容性はおおむね良好で，2 歳から 18 歳未満の HAE の小児被験者において新規の安全性の問題は認められなかった。安全性プロファイルは HAE の成人被験者における過去の

イカチバントの試験結果と類似していた。生殖ホルモンについて臨床的に有意な変化は観察されなかった。

HAE の小児被験者において，イカチバント投与により症状は速やかに消失した。治験担当医師及び被験者の評価に基づく結果に示されるように，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。HAE の急性発作を起こした小児被験者のイカチバント投与による効果は，成人被験者における効果と類似していた。

HAE の小児被験者においてイカチバントの全身曝露が認められた。限られたデータではあるが，本治験の小児被験者における全身曝露量は，HAE の成人被験者に比べて低かったが，総投与量も少なかった。

結論として，本試験により，HAE の小児患者の急性発作に対する安全かつ有効な治療法としてイカチバントがアンメットメディカルニーズを満たすものであることが示された。

2.7.6.20 SHP-FIR-301 試験（評価資料，5.3.5.2-4）

2.7.6.20.1 試験方法の概略

商品名：	Firazyr®
有効成分名：	イカチバント酢酸塩
治験の課題：	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
治験責任者及び治験実施施設：	多施設共同試験（日本の 8 施設） 治験責任医師：[redacted] 医師
治験期間：	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の追跡調査来院日）まで
治験のフェーズ：	第 III 相

目的：

日本人被験者を対象に，I 型又は II 型の遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作治療におけるイカチバントの有効性，薬物動態（PK）及び安全性を評価する。

治験方法：

本第 III 相臨床試験は，日本人被験者を対象に HAE の急性発作の治療薬としてのイカチバントの有効性及び安全性を評価するための非対照，非盲検，単群，多施設共同試験であった。さらに，イカチバントの PK についても評価した。HAE を有する 18 歳以上の男女の日本人被験者を組入れた。

本試験への組入れ前のいずれの時点でも被験者のスクリーニングを行った。同意取得及びスクリーニング完了後，被験者は HAE 発作の発現まで待機期間に入った。

HAE の確定診断を含む本試験の適格性の基準に合致した被験者は，喉頭浮腫以外又は喉頭浮腫の急性発作を生じ，それらの発作の程度が中等度から重度（皮膚及び/又は腹部），軽度から中等度（喉頭浮腫）に達してから 6 時間以内（発作の発現から 12 時間以内）に初めて本試験に組入れられ，治療を受けた。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。

治験薬投与前の発作の部位及び重症度は，治験担当医師の包括的評価に基づき決定した。本試験に組入れられた被験者には，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）を単回皮下投与した。ただし，最初の投与 48 時間以内に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，6 時間以上の間隔でイカチバントを最大 3 回まで投与することができた。最初の治験薬投与後 48 時間を超えて症状が悪化又は再発した場合，その発作は新規の発作とみなした。新規の発作に対してはイカチバントを投与せず，日本で行われている HAE の標準治療に従って治療した。

治験薬は，治験実施施設において医療従事者が投与したほか，一部の被験者は医療従事者の監督下で被験者が自己投与した。また，医療従事者は治験薬投与前に被験者に対して適切な自己投与方法に関するトレーニングを行い，医療従事者の監督下での自己投与を奨励した。

被験者は，治験薬投与後入院又は 8 時間以上治験実施施設に滞在した。被験者が治験実施施設に滞在している間，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 の評価も行った。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。被験者は，退院後の治験薬投与後 5 日目まで HAE の症状を自己評価し，その結果を日誌に記録した。

また，治験薬投与後 7 日目（+3 日）の来院まで，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。被験者への電話連絡は治験薬投与 48 時間後に予定した。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，最終来院した。

被験者数：

計画時：

本試験では 8 例の被験者の組入れを計画していた。

解析時：

8 例の被験者が組入れられ，イカチバントを投与した 8 例全例が試験を完了した。

診断及び主要選択/除外基準：

本試験には，I 型又は II 型の HAE を有する 18 歳以上の日本人被験者を組入れた。中等度から重度の皮膚及び/又は腹部の HAE 発作，又は軽度から中等度の喉頭の HAE 発作を発現し，発作の発現から 12 時間以内の治験薬投与が可能な被験者を適格とした。重度の喉頭浮腫を呈した被験者は，本試験の参加から除外された。イカチバントの投与を過去に受けたことがある被験者も，本試験の参加から除外された。

選択基準：

1. 日本に居住する日本人被験者。日本人被験者とは，日本で生まれ，両親及び母方・父方の祖父母のいずれもが日本人である被験者と定義する。
2. 同意取得時点で 18 歳以上の男女の被験者。
3. I 型又は II 型の HAE の確定診断を受けている被験者。以下の基準を用い，被験者の病歴に基づいて診断する。
   a. 血管性浮腫の家族歴がある。
   b. 特徴的な発作の発現，発作の再発が認められる。
   c. C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）欠損症である。
   d. 血管性浮腫の家族歴がない場合，その他の血管性浮腫（後天性血管性浮腫など）が除外される。
4. 病歴から I 型又は II 型の HAE（C1-INH 欠損症を含む）の確定診断を受けていることが確認できない被験者については，治験薬投与前に C1-INH 検査を実施し，C1-INH の量的及び/又は

機能的欠損による HAE の確定診断を行う。

a. I 型 HAE：C1-INH タンパク量低値，C1-INH 活性低値

II 型 HAE：C1-INH タンパク量正常又は上昇，C1-INH 活性低値

b. 血管性浮腫の家族歴がない場合，その他の血管性浮腫（後天性血管性浮腫など）を C1q が正常値であることにより除外する。

5. 皮膚，腹部，及び/又は喉頭（喉頭及び咽頭を含む）の HAE 発作である。
6. 治験薬投与前の治験担当医師による包括的評価により，喉頭浮腫以外の発作については重症度が中等度から重度，喉頭浮腫の発作については重症度が軽度から中等度と判定された被験者。
7. 被験者の発作の重症度が軽度以上（喉頭浮腫の発作）又は中等度以上（喉頭浮腫以外の発作）となってから 6 時間以内に治験薬の投与を開始する。ただし発作の発現から 12 時間を超えてはならない。注：来院時に症状が進行中であり，重症度が既に軽度（喉頭浮腫の発作）以上又は中等度以上（喉頭浮腫以外の発作）の被験者については，治験担当医師が軽度又は中等度に達してからの時間を被験者に質問して推定する。
8. 治験審査委員会の承認を受けた同意説明文書による同意が得られている被験者（又は，該当する場合は被験者の親又は法的保護者）。

a. 被験者が成人の場合，本試験の内容を説明し，試験の手順を開始する前に文書による同意を得る。

b. 被験者が 20 歳未満の場合，親又は法的保護者に本試験の内容を説明し，試験の手順を開始する前に未成年被験者の本試験への参加について文書による同意（許可）を得る。未成年被験者からも同意（アセント）を得る。

9. 尿妊娠検査結果が陰性で妊娠する可能性が否定できない女性被験者は，本試験に参加している期間のうち，治験薬が投与された後（急性発作治療のためのイカチバントの投与から治験薬投与後 7 日目［+3 日］の追跡調査来院まで）は医学的に認められている避妊法を用いて避妊しなければならない。ただし，子宮摘出術又は両側卵巣摘出術を受けている，又は閉経後 2 年以上経過している女性被験者はその対象外とする。

除外基準：

1. 血管性浮腫の発作のため気道確保の処置を必要とする被験者（気管内挿管，気管切開，輪状甲状靭帯切開など）。
2. 治験担当医師の包括的評価及び臨床的判断で重度と考えられ，緊急処置が必要となる，及び又は本試験の有効性の評価を妨げる可能性がある喉頭及び又は上気道の HAE 発作を発現した被験者。
3. HAE 以外の血管性浮腫（後天性血管性浮腫などの非遺伝性血管性浮腫）と診断された被験者。
4. 過去にイカチバントの投与を受けたことがある被験者。
5. 本試験への登録前 30 日以内又は本試験期間中に，研究を伴う，又は治験薬（医薬品又は医療

機器）を用いた他の試験に参加した被験者。

6. 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被験者。
7. 今回の血管性浮腫の発作の発現前 5 日（120 時間）以内に補充療法（C1-INH 製剤，新鮮凍結血漿）を受けた被験者。
8. アンジオテンシン変換酵素阻害薬による治療を受けている被験者。
9. スクリーニング時の病歴上又は治験薬投与前に，冠動脈疾患（例：不安定性狭心症，重度の冠動脈心疾患など）を有することが確認された被験者，及び本試験への参加が不適切と考えられるうっ血性心不全（NYHA 分類 3 又は 4）を有する被験者。
10. 重篤な既往症や基礎疾患を有し，治験担当医師により本試験への参加に不適格と判断された被験者。
11. 妊娠中又は授乳中の被験者。
12. 本試験の内容，目的，及び起こり得る結果を理解できない被験者，若しくは治験実施計画書で定められた評価に応じない，追跡調査のための来院ができない，又は何らかの理由により試験を完了できないと考えられる被験者。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

イカチバント酢酸塩：

皮下投与用注射液は，イカチバント，塩化ナトリウム，酢酸，水酸化ナトリウム及び皮下注射用水を含有する滅菌済等張化酢酸緩衝液（pH 5.5 ± 0.3）であり，保存料は含まれていなかった。

イカチバント 30 mg を含有する 3 mL の注射液（1 mL あたり 10 mg のイカチバントを含有）を充填した単回使用のガラス製プレフィルドシリンジ。

用量及び投与方法：

喉頭浮腫以外又は喉頭浮腫の急性発作に対してイカチバント 30 mg を単回皮下投与した。ただし，治験薬投与から 48 時間以内に症状が悪化した場合，又は症状が持続しており更に治療が必要であると判断された場合は，最初の治験薬投与から 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 は腹部に皮下投与し，シリンジ中の全量を 30 秒以上かけて投与した。

治験薬は，治験実施施設で医療従事者が投与，又は医療従事者の監督下で被験者が自己投与した。

ロット番号：[redacted]

治療期間：

有効性及び安全性の評価を治験薬投与後 5 日間行い，安全性の最終評価を治験薬投与後 7 日目に実施した。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：

該当なし。

評価項目：

有効性：

主要評価項目

本試験の主要評価項目は，被験者の VAS スコアに基づく症状緩和までの時間（TOSR）であった。症状緩和とは，喉頭浮腫以外の発作の場合は 3 症状，喉頭浮腫の発作の場合は 5 症状の複合 VAS スコアが治療開始前のスコアから 50%以上低下した場合と定義した。

副次評価項目

- 被験者の VAS スコアに基づく主要な 1 症状の症状改善までの時間（TOSR-P）。
- 治験薬投与から 2，4 及び 8 時間後の 3 症状又は 5 症状の複合 VAS スコアの治験薬投与前からの変化量。
- 被験者及び治験担当医師の評価による個々の症状の重症度スコア。
- 治験薬投与から 2，4 及び 8 時間後の腹部，皮膚及び喉頭症状の治験担当医師による包括的評価。
- 被験者及び治験担当医師の評価による最初の症状改善までの時間（TISI）。
- 被験者の VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）。

薬物動態：

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。イカチバント及び 2 つの代謝物である M1（アミノ酸 1–5）及び M2（アミノ酸 7–10）の血漿中濃度をバリデータされた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，健康被験者及び日本人以外の HAE 患者を対象とした先行試験から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（例えば，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。

安全性：

イカチバントの安全性及び忍容性の評価は，有害事象（臨床的に明らかな HAE 発作症状の悪化を含む），注射部位反応，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，血液凝固検査，尿検査），バイタルサイン，心電図，及び身体検査の評価により行った。

統計解析法：

有効性の主要評価項目である TOSR は，治験薬投与から症状緩和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定義した。複合 VAS スコアとは，喉頭浮腫以外の発作については 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 スコアの平均値と定義した。

TOSR は，Kaplan-Meier 法を用いて要約した。

有効性の主な副次評価項目は，主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）であり，治験薬投与から主要な 1 症状の症状緩和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定義した。TOSR-P は，Kaplan-Meier 法を用いて要約した。

その他の副次評価項目である TACSR, TISI, 及び個々の症状の症状改善までの時間も Kaplan-Meier 法を用いて要約した。TASCR は治験薬投与からほぼ完全な症状消失までの時間であり，ほぼ完全な症状消失とは，すべての VAS スコアが 10 mm 未満になった場合と定義した。TISI は最初の症状改善までの時間であり，被験者及び治験担当医師が最初の症状改善を認めた時間に基づいて算出した。個々の症状の症状改善は，個々の症状の VAS スコアが投与前から 50%以上低下した場合と定義した。

上記以外の有効性の副次評価項目は，治験薬投与前からの変化も含め，記述的に要約した。

イカチバント及び 2 つの主要な代謝物（M1 及び M2）については，血漿中濃度，検体採取時間を被験者ごとに一覧に示し，血漿中濃度は要約統計量（平均，標準偏差［SD］，変動係数［CV%］，中央値，最小値及び最大値）を要約した。定量下限（LLOQ）を下回る血漿中濃度は，各採取時間の血漿中濃度に対する要約統計量の計算では「0」として扱った。

イカチバントの PK パラメータ（C_{max}，AUC）は，本試験で採取した検体を用いた 2 コンパートメントのポピュレーション PK モデリングに基づいて，算出した。イカチバントの PK に対する共変量（年齢，体重，性別，人種，病状）の影響を評価した。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）のバージョン 16.1 を用いてコード化した。治療下で発現した有害事象（TEAE）は，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）により要約した。TEAE の合計数だけでなく，TEAE を経験した被験者の数及び割合も要約した。また，SOC 別及び PT 別の TEAE は，重症度別及び治験薬との関連性別に要約した。

注射部位反応を呈した被験者の数及び割合を症状別及び重症度別に要約した。

注射部位反応を含む局所忍容性は，有害事象（AE）の全体的な報告とは別に評価した。

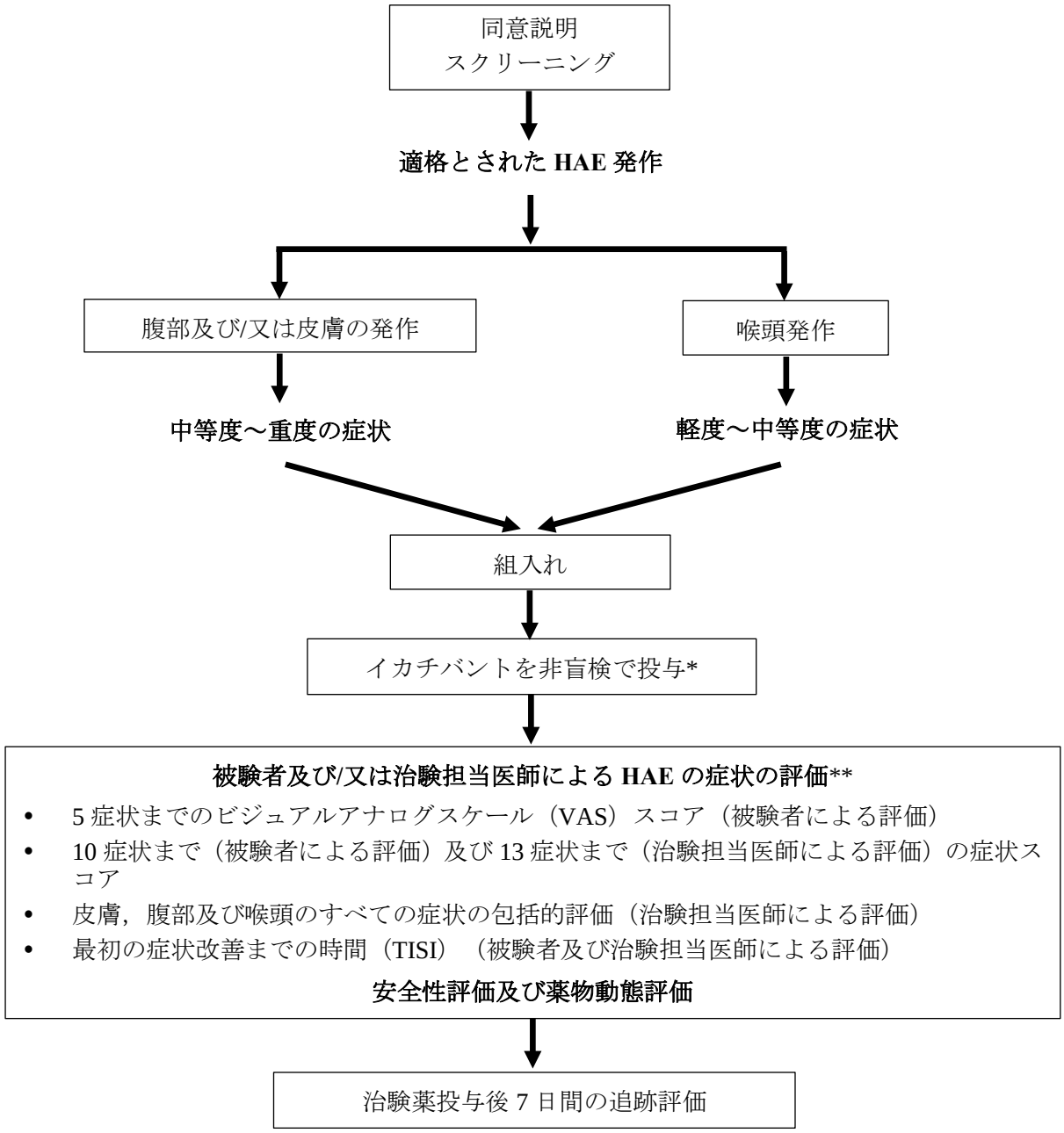
臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図の測定値及び投与前からの変化量は，測定時点ごとに要約した。

報告書の日付：	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.20.2 試験スケジュール

試験デザインを図 2.7.6.20-1 に，試験スケジュールを表 2.7.6.20-1 に示す。

図 2.7.6.20-1　　試験デザイン



略語：HAE＝遺伝性血管性浮腫

*　発作の重症度が軽度以上（喉頭浮腫の発作）又は中等度以上（喉頭浮腫以外の発作）となってから 6 時間以内。ただし，発作の開始から 12 時間を超えないこと。来院時に症状が進行中であり，重症度が既に中等度以上（喉頭浮腫以外の発作）又は軽度以上（喉頭浮腫の発作）の被験者については，中等度又は軽度に達してからの時間は治験担当医師が被験者に質問して推定した。

**　退院後，治験薬投与後 5 日目まで，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。

出典：CSR SHP-FIR-301；Figure 3-1

表 2.7.6.20-1 試験スケジュール

来院	スクリーニング	治験薬投与前	治験薬投与	治験薬投与後															追跡調査
日		1	1	1												2[a]	3–5	7 (+3 日)	
場所	治験実施施設	治験実施施設	治験実施施設	治験実施施設											自宅			治験実施施設	
時間		–3.0 時間まで[b]	0	0.5	0.75	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	5.0	6.0	8.0[c]	>8.0–24[d]	>8.0–24	>24–48	>48–120	
手順																				
同意取得	X																			
選択/除外基準の確認	X	X																		
人口統計学的データ	X																			
病歴（6 ヵ月前までの HAE の既往を含む）	X	X																		
併用薬/併用療法/治療			継続														X	X	X	X
身体検査	X	X													X	X				X
身長及び体重	X																			
バイタルサイン	X	X													X	X				X
心電図		X		X											X					X
急性発作が発現した時間の記録：被験者		X			X															
発作重症度が軽度以上（喉頭浮腫）又は中等度以上（腹部症状及び/又は皮膚浮腫）になるまでの時間：被験者及び治験担当医師		X																		
入院			被験者は 8 時間以上治験実施医療機関に滞在する																	
手順/問題点/確認事項の確認，及び日誌の回収	X[e]	X													X	X				X

来院	スクリーニング	治験薬投与前	治験薬投与	治験薬投与後															追跡調査
日		1	1	1												2[a]	3–5	7 (+3 日)	
場所	治験実施施設	治験実施施設	治験実施施設	治験実施施設											自宅			治験実施施設	
時間		–3.0 時間まで[b]	0	0.5	0.75	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	5.0	6.0	8.0[c]	>8.0–24[d]	>8.0–24	>24–48	>48–120	
VAS スコア：被験者[b]		X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[f]	X[f]	X[f]	
症状スコア：被験者[b]		X				X[g]	X[g]	X	X[g]	X[g]	X[g]	X	X[g]	X	X	X	X[f]	X[f]	X[f]	
症状スコア：治験担当医師[b]		X				X[g]	X[g]	X	X[g]	X[g]	X[g]	X	X[g]	X	X	X				
皮膚刺激及び皮膚の腫脹部位の評価：治験担当医師[b]		X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
包括的評価：治験担当医師[b]		X						X				X		X	X	X				
TISI：被験者			継続																	
TISI：治験担当医師			継続																	
治験薬投与			X[h]																	
注射部位反応				X		X		X				X		X	X					X
自己投与の評価：被験者																				X
有害事象			継続													X	X	X	X	X
追跡調査連絡																		X[a]		
血液検査																				
C1-INH[i], C1q[j]	X																			
血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学検査		X													X					X
薬物動態		X			X			X												
尿検査																				
妊娠検査		X																		X
尿検査		x													x					x

略語：C1-INH=C1 エステラーゼインヒビター，HAE＝遺伝性血管性浮腫，TISI=最初の症状改善までの時間，VAS=ビジュアルアナログスケール

a. 投与 48 時間後に電話により連絡する。

b. 被験者が評価する VAS スコア，被験者及び治験担当医師が評価する症状スコア，治験担当医師による皮膚刺激及び皮膚の腫脹部位の評価，並びに治験担当医師による包括的評価を除く。これらは治験薬投与前 1 時間以内に行わなければならない。治験薬投与前の評価は，治験薬投与前 3 時間までを許容範囲とする。

c. 被験者は少なくとも治験薬投与後 8 時間，及び治験担当医師が臨床的に安定していると判断するまで入院する。入院とは，病棟，一般的な臨床試験センター，処置室などを指す。

d. 臨床状態が安定していると治験担当医師が判断するまで入院を延長することができる。この場合，規定の評価を退院まで 2 時間ごとに行う。ただし，身体検査及びバイタルサインの評価は退院時のみ実施する。

e. スクリーニング時に，日誌を記入し完成させるよう被験者に指示する。

f. 投与後 5 日目まで，被験者は 1 日 3 回（朝，昼，夕方が望ましい），日誌を用いて HAE の症状を評価する。被験者は，投与後 7 日目の来院で日誌を返却する。治験担当医師及び/又は治験のスタッフは，日誌をいつどのように記録するかについて，被験者に詳細な指導を行う。被験者の評価による VAS スコア及び症状スコアの推奨される実施時間帯は，朝：6 時（±2 時間），昼：正午（±2 時間），夕方：6 時（±2 時間）とする。ただしこれらはあくまで目安であり，もしこの範囲内に評価できない場合にも，被験者は VAS の自己評価を 1 日 3 回行わなければならない。投与後 1 日目の午後に退院した場合，被験者は同日に自宅で日誌を用いて 1 回自己評価を行う。投与後 2 日目の朝に退院した場合，被験者は同日に自宅で，推奨される実施時間の範囲で 2 回，日誌を用いて自己評価を行う。

g. 嘔吐及び下痢の評価は 2 時間ごとに行うため，規定の時点で実施する被験者及び治験担当医師による症状スコアの評価からは除く。

h. 治療はイカチバントの皮下投与 1 回とする。ただし，最初の治験薬投与後に症状の緩和が十分に認められない，もしくは症状が悪化した場合は，最初の治験薬投与から 48 時間以内において 6 時間以上の間隔で皮下投与を最大 3 回まで行うことができる。

i. C1-INH 検査（C1-INH タンパク及び活性検査）は，検査結果が病歴で確認できない場合のみ実施する。

j. C1q 検査は，HAE の確定診断を受けておらず，血管性浮腫の家族歴がない被験者のみ実施する。

出典：CSR SHP-FIR-301；Table 5-1

2.7.6.20.3 被験者の内訳

日本の 8 治験実施施設でスクリーニングが実施された。最初の被験者の同意取得日は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日，最後の被験者の追跡調査終了日は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

すべての被験者の内訳を表 2.7.6.20-2 に示す。計 16 例のスクリーニングが実施され，8 例にイカチバントを投与した（治療集団）。8 例中 3 例（37.5%）はイカチバントを自己投与し，5 例（62.5%）には医療従事者が投与した。イカチバントを投与した 8 例全例（100.0%）が試験を完了した。

表 2.7.6.20-2　　被験者の内訳－全被験者

内訳	全被験者 n (%)
スクリーニング実施 [a]	16
治療集団	8
投与後 7 日目までの評価を完了 [b]	8 (100.0)
試験完了 [b]	8 (100.0)
試験中止	0

a. 治験実施計画書に基づき，HAE 発作の発現及び/又は十分な数の被験者が組入れられ，治験薬を投与する（組入れ完了）までは，被験者は待機期間におかれた。
b. 割合は，治療集団における被験者数に基づく。
出典：CSR SHP-FIR-301；Table 8-1, Table 14.1.1

2.7.6.20.4　人口統計学的特性

治療集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.20-3 に示す。

年齢の平均（標準偏差［SD］）は 45.5（16.9）歳（範囲：28.3–78.0 歳）であった。8 例中 7 例（87.5%）は 65 歳以下の年齢群であった。すべての被験者は日本人で，5 例は女性であった（62.5%）。体重の平均（SD）は 72.0（20.3）kg（範囲：47.3–108.0 kg）であり，4 例（50%）は 50kg から 75 kg の体重カテゴリーであった。身長の平均（SD）は 162.0（7.8）cm（範囲：150.0–176.0 cm），体格指数（BMI）の平均（SD）は 27.4（7.3）kg/m^2（範囲：19.3–36.3 kg/m^2）であった。

8 例中 4 例（50.0%）で HAE の家族歴が認められた。診断からの平均期間（SD）は，10.16（9.21）年であり，前回の発作からの平均期間（SD）は，3.98（2.61）カ月であった。

発作の発現から治験薬投与までの平均時間（SD）は，6.50（2.37）時間（範囲：3.1–10.0 時間）であった。

8 例中 6 例（75.0%）が試験期間中に併用薬を使用した。

1 例では，治験担当医師が救済治療薬を投与した。しかし，初回発作後 48 時間経過した時点で発現した新規の中等度の腹部 HAE 発作に対する投与であったため，この薬剤投与は，治験実施計画書で定められた救済治療薬の定義に該当しなかった。

表 2.7.6.20-3　人口統計学的特性及びベースライン特性－治療集団

特性	全体 (N=8)
年齢（歳），平均（SD）	45.5 (16.94)
年齢群（歳）[a]，n（%）	
≤65 歳	7 (87.5)
> 65 歳	1 (12.5)
性別，n（%）	
男性	3 (37.5)
女性	5 (62.5)
人種	
アジア人	8 (100.0)
体重（kg），平均（SD）	72.0 (20.26)
体重グループ，n（%）	
≤50 kg	1 (12.5)
>50–75 kg	4 (50.0)
>75–100 kg	2 (25.0)
>100 kg	1 (12.5)
身長（cm），平均（SD）	162.0 (7.75)
BMI（kg/m^2）[b]，平均（SD）	27.4 (7.27)

略語：BMI=体格指数，SD=標準偏差
割合は，治療集団における全被験者数に基づく。
a. 年齢は，出生日と治験薬投与日から計算した。端数は 1 の位に繰上げ。
b. 体格指数は，体重（kg）を身長の二乗（m^2）で割ることで求めた。
出典：CSR SHP-FIR-301；Table 8-2，Table 14.1.2

治療集団における試験期間中の HAE 発作の種類及び重症度を表 2.7.6.20-4 に示す。発作の種類は，4 例（50.0%）が皮膚，3 例（37.5%）が腹部，1 例（12.5%）が喉頭の浮腫発作であった。発作の重症度は，軽度の喉頭浮腫発作が 1 例（12.5%），軽度の腹部発作が 1 例（12.5%）で，残りの 6 例は中等度の発作であった。発作の発現から治験薬投与までの平均時間（SD）は，6.50（2.37）時間（範囲：3.1 から 10.0 時間）であった。

表 2.7.6.20-4　試験期間中の HAE 発作－治療集団

特性	全体 (N=8)
発作の種類，n（%）	
皮膚	4 (50.0)
腹部	3 (37.5)
喉頭	1 (12.5)

特性	全体 （N=8）
発作の重症度，n（%）*	
軽度	1 (12.5)
中等度	6 (75.0)
重度	1 (12.5)
発作の発現から治験薬投与までの時間（時間），平均（SD）	6.50 (2.37)

略語：HAE＝遺伝性血管性浮腫，SD＝標準偏差
* 1 例の軽度の発作は喉頭浮腫発作で，1 例の重度の発作は腹部発作であった。
出典：CSR SHP-FIR-301；Table 8-5，Appendix 16.2.6，Table 14.2.13；Table 14.1.7

2.7.6.20.5 試験結果

薬物動態の結果：

治験薬の単回皮下投与 0.75 及び 2 時間後の平均血漿中濃度（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。M1 とイカチバント及び M2 とイカチバントの対応するモル比は，投与後 2 時間の時点で，それぞれ約 1.90（0.698）及び 2.93（1.89）で，本試験集団では循環中の M1 及び M2 のレベルが高いことが示された（表 2.7.6.20-5）。

イカチバントの薬物動態の推定パラメータ値を表 2.7.6.20-6 に示す。

日本人 HAE 成人被験者おけるイカチバントの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 1.90 時間（最低–最高：1.2–2.6 時間）あった。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 であった。β 相の消失半減期（終末半減期［$t_{1/2\beta}$］）の平均値（SD）は 2.86（0.17）時間であった。見かけの全身クリアランスの平均値（SD）は 17.5（4.37）L/h，見かけの分布容積の平均（SD）は 31.4（12.1）L であった。

日本国内在住の日本人被験者におけるイカチバントの全身曝露量が示され，日本人 HAE 被験者におけるイカチバントの吸収が確認された。しかし，30 mg 単回皮下投与後の日本人 HAE 被験者におけるイカチバントの曝露量は，米国居住の日本人成人健康被験者及び非日本人健康被験者（主に白人健康被験者）ならびに非日本人の HAE 被験者に比べて全般的に低かった。

表 2.7.6.20-5　イカチバントの単回皮下投与から 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－薬物動態解析集団

分析物	0.75 時間	2 時間
イカチバント（ng/mL）		
N	8	8
平均（SD）	352 (265)	366 (131)
CV%	75.4	35.9
最小値	95.2	174

分析物	0.75 時間	2 時間
中央値	226	374
最大値	764	558
M1（ng/mL）		
N	8	8
平均（SD）	166 (61.6)	286 (49.1)
CV%	37.1	17.2
最小値	64.8	201
中央値	166	302
最大値	240	343
M2（ng/mL）		
N	8	8
平均（SD）	729 (563)	386 (122)
CV%	77.2	31.7
最小値	79.1	207
中央値	717	374
最大値	1350	629

略語：CV%＝変動係数，N＝被験者数，SC＝皮下投与，SD＝標準偏差
イカチバント，M1 及び M2 の分子量は，次の通り：それぞれ，1304.04，597.7 及び 571.7 g/mol
出典：CSR SHP-FIR-301；Table 9-9，SHIR-PCS-111，Appendix 1，Table 8.2

表 2.7.6.20-6　　イカチバントの薬物動態の推定パラメータの個別値及び要約

被験者番号	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	AUC_{0-2} (ng·h/mL)	AUC_{0-4} (ng·h/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V/F (L)	CL/F (L/h/kg)	V/F (L/kg)
[redacted]	461	1.30	0.99	2.88	732	1303	1517	18.3	28.0	0.226	0.346
[redacted]	688	1.20	1.36	2.94	1109	1966	2344	11.2	25.1	0.165	0.368
*[redacted]	240	2.00	1.12	2.97	336	767	1040	22.5	38.5	0.246	0.422
*[redacted]	375	2.00	1.26	2.87	528	1199	1617	14.6	28.9	0.236	0.467
*[redacted]	259	2.20	1.07	2.62	350	832	1166	18.7	30.6	0.353	0.577
[redacted]	358	1.80	0.93	2.59	523	1131	1480	16.6	23.7	0.351	0.501
[redacted]	680	1.20	0.87	2.88	1088	1821	2058	13.7	18.5	0.210	0.283
[redacted]	177	2.60	1.54	3.10	220	562	828	24.1	57.8	0.224	0.535
N	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**
Mean	**405**	**1.79**	**1.14**	**2.86**	**611**	**1198**	**1506**	**17.5**	**31.4**	**0.251**	**0.437**
SD	**194**	**0.51**	**0.23**	**0.17**	**338**	**495**	**509**	**4.37**	**12.1**	**0.0668**	**0.101**
最小値	**177**	**1.20**	**0.87**	**2.59**	**220**	**562**	**828**	**11.2**	**18.5**	**0.165**	**0.283**
中央値	**367**	**1.90**	**1.09**	**2.88**	**526**	**1165**	**1499**	**17.5**	**28.5**	**0.231**	**0.444**
最大値	**688**	**2.60**	**1.54**	**3.10**	**1109**	**1966**	**2344**	**24.1**	**57.8**	**0.353**	**0.577**

被験者番号	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	AUC_{0-2} (ng·h/mL)	AUC_{0-4} (ng·h/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V/F (L)	CL/F (L/h/kg)	V/F (L/kg)
CV%	**47.9**	**28.8**	**19.9**	**6.0**	**55.4**	**41.3**	**33.8**	**25.0**	**38.7**	**26.6**	**23.0**
Geometric Mean	**365**	**1.72**	**1.13**	**2.85**	**531**	**1108**	**1431**	**17.0**	**29.7**	**0.244**	**0.427**
CV% Geometric Mean	**51.9**	**30.3**	**19.6**	**6.1**	**62.7**	**44.9**	**35.6**	**26.0**	**35.2**	**26.1**	**24.5**

略語：AUC_{0-2}＝血漿中濃度–時間曲線下面積（イカチバント皮下投与後 0–2 時間），AUC_{0-4}＝血漿中濃度–時間曲線下面積（イカチバント皮下投与後 0–4 時間），AUC_{0-6}＝血漿中濃度–時間曲線下面積（イカチバント皮下投与後 0–6 時間），CL/F＝見かけの全身クリアランス，C_{max}＝最高血漿中濃度，CV%＝変動係数，Max＝最大，Min＝最小，N＝被験者数，PK=薬物動態，SD＝標準偏差，$t_{1/2\alpha}$＝α 相の消失半減期（分布半減期），$t_{1/2\beta}$＝β 相の消失半減期（終末半減期），T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間，V/F＝見かけの分布容積
*　治験薬を自己投与した被験者。
出典：CSR SHP-FIR-301；Table 9-10,SHIR-PCS-111，Table 6 and Table 7 and Appendix 1，Table 6-2

有効性の結果：

有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目は被験者の VAS スコアに基づく症状緩和までの時間（TOSR）であった。治療集団における TOSR を表 2.7.6.20-7 に示す。8 例全例（100%）で症状の緩和が認められた。TOSR の中央値は 1.75 時間であった（95%信頼区間：1.00，2.50）。

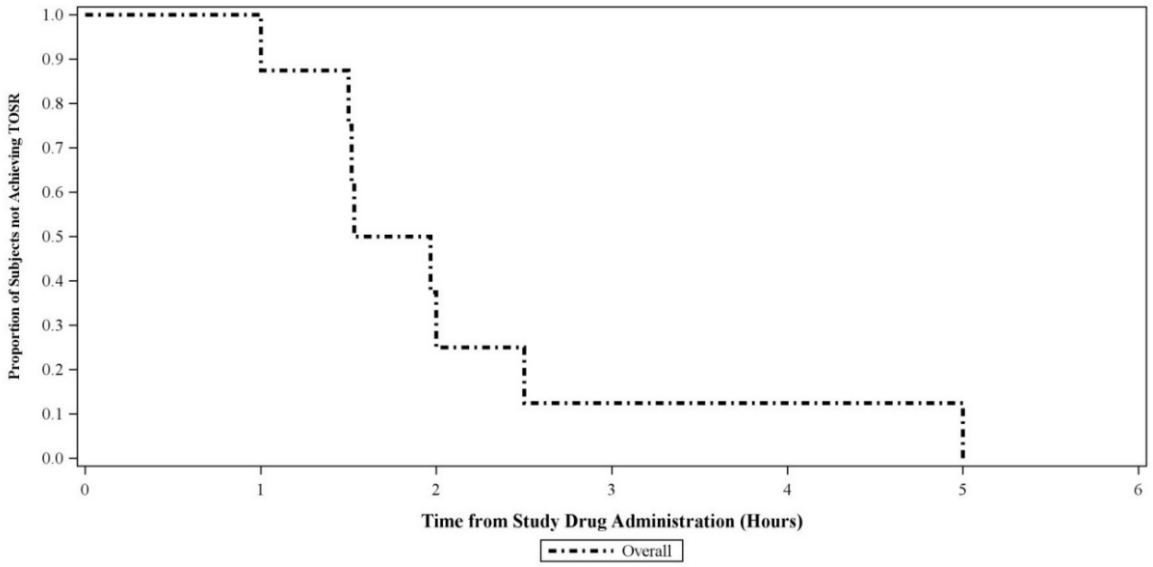
表 2.7.6.20-7　症状緩和までの時間（TOSR）－治療集団

特性	全体 (N=8)
解析対象被験者数	8
症状緩和が得られた被験者数	8
症状緩和が得られた被験者の割合	100.0
打ち切りとなった被験者数 [a]	0
Kaplan-Meier 法による推定値	
症状緩和発現までの時間中央値（時間）	1.75
時間中央値の 95%信頼区間（時間）	1.00，2.50
症状緩和発現までの時間の Q1（時間）	1.51
症状緩和発現までの時間の Q3（時間）	2.25

略語：Q1＝症状緩和が最初にみられた時間，Q3＝症状緩和が 3 番目にみられた時間
備考：症状緩和は，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た。
[a.]　観察期間中に症状緩和が認められなかった被験者は最終観察時で打ち切りとした。
出典：CSR SHP-FIR-301；Table 9-1，Table 14.2.1

図 2.7.6.20-2 に示すように，治療集団における TOSR が早期に認められた。投与 1.5 時間後に 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。

図 2.7.6.20-2　　TOSR の Kaplan-Meier プロットー治療集団



略語：TOSR＝症状緩和までの時間
備考：症状緩和は，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た。観察期間中に症状緩和が認められなかった被験者は最終観察時で打ち切りとした。
出典：CSR SHP-FIR-301；Figure 9-1, Figure 14.2.1.1

主な副次評価項目

主な副次評価項目は，被験者の VAS スコアに基づく主要な 1 症状の症状改善までの時間（TOSR-P）であった。治療集団における TOSR-P を表 2.7.6.20-8 に示す。8 例全例（100%）に主要な 1 症状の症状緩和が認められた。TOSR-P の中央値は，1.07 時間（95%信頼区間 : 1.00，2.00）であった。

表 2.7.6.20-8　　主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）ー治療集団

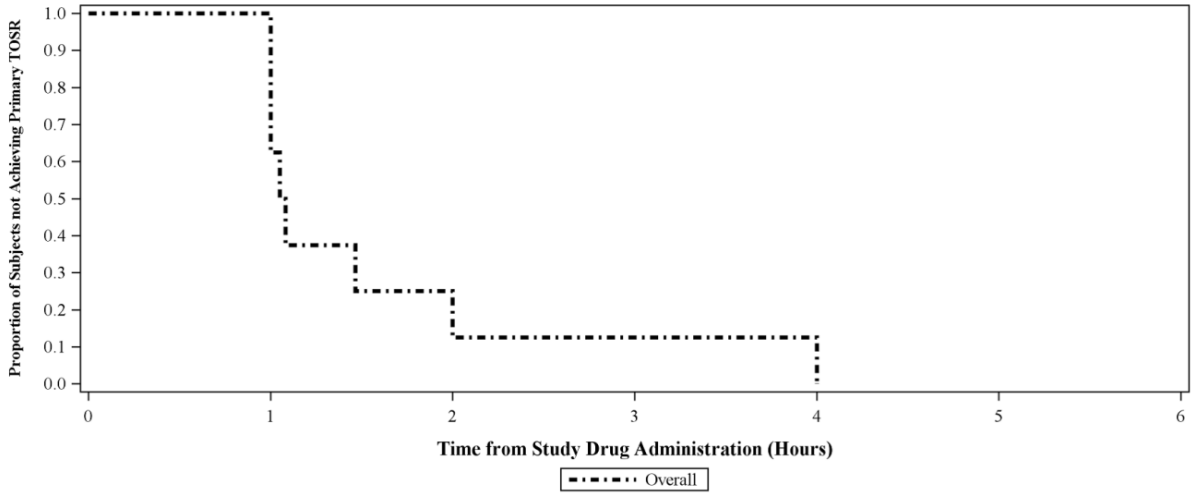
特性	全体 (N=8)
解析対象被験者数	8
主要な 1 症状の症状緩和が得られた被験者数	8
主要な 1 症状の症状緩和が得られた被験者の割合	100.0
打ち切りとなった被験者数 [a]	0
Kaplan-Meier 法による推定値	
主要な 1 症状の症状緩和発現までの時間中央値（時間）	1.07
時間中央値の 95%信頼区間（時間）	1.00，2.00
主要な 1 症状の症状緩和発現までの時間の Q1（時間）	1.00
主要な 1 症状の症状緩和発現までの時間の Q3（時間）	1.73

略語：Q1＝症状緩和が最初にみられた時間，Q3＝症状緩和が 3 回目にみられた時間

備考：主要な 1 症状の症状緩和は，主要な 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）した状態と定義した。
[a.] 観察期間中に主要な 1 症状の症状緩和が認められなかった被験者は最終観察時で打ち切りとした。
出典：CSR SHP-FIR-301；Table 9-2，Table 14.2.2

図 2.7.6.20-3 に示すように，すべての被験者で TOSR-P が早期に認められた。投与 1.1 時間後に 8 例中 5 例（62.5%），投与 2.0 時間後には 8 例中 7 例（87.5%）に症状緩和が認められた。

図 2.7.6.20-3　主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）の Kaplan-Meier プロットー治療集団



略語：TOSR-P＝主要な 1 症状の症状緩和までの時間
備考：主要な 1 症状の症状緩和は，主要な 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）した状態と定義した。
観察期間中に主要な 1 症状の症状緩和が認められなかった被験者は最終観察時で打ち切りとした。
出典：CSR SHP-FIR-301；Figure 9-2，Figure 14.2.1.2

<u>その他の副次評価項目</u>

ほぼ完全な症状消失までの時間（TACSR）：

TACSR は，被験者の VAS スコアに基づいた。8 例全例（100%）で，ほぼ完全な症状消失が認められた。TACSR の中央値は 5.98 時間（95%信頼区間：1.50，8.00）であった。

最初の症状改善までの時間（TISI）：

TISI は，治験担当医師及び被験者に症状が改善し始めたと感じた時間を報告するように依頼し，その時間を元に算出した。8 例全例（100%）で，最初の症状改善が認められた。治験担当医師の評価による TISI の中央値は 0.98 時間（95%信頼区間：0.30，2.00）であり，被験者の評価による TISI の中央値は 1.04 時間（95%信頼区間：0.30，2.05）であった。

個々の症状の症状緩和までの時間：

個々の症状の症状緩和は, 被験者の評価による VAS スコアに基づいた。すべての被験者で, 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の症状緩和までの時間の中央値は，それぞれ 1.97 時間（95%信頼区間：1.00，6.00），1.97 時間（95%信頼区間：1.00，5.00）及び 1.53 時間（95%信頼区間：1.00，2.00）であった。喉頭発作を発現した 1 例では，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 スコアは，喉頭浮腫以外の発作については 3 症状，喉頭浮腫の発作については 5 症状の複合 VAS スコアの平均で算出した。複合 VAS スコアの平均値（SD）は，投与前の 30.8（13.5）から，投与 8 時間後に 1.4（1.8）となり，29.4（13.0）低下した。

個々の症状の VAS スコア：

個々の症状（皮膚の腫脹，皮膚の疼痛，腹痛，嚥下困難，声の変化）の VAS スコアの投与前からの変化，及び投与前から 50%以上 VAS スコアが低下した被験者の数及び割合を算出した。個々の VAS スコアは，いずれも時間の経過とともに低下した。

複合症状スコア：

複合症状スコアは，治験担当医師及び被験者の両者が評価した。各症状の重症度は，5 段階の尺度を用い，0（症状なし）から 4（極めて重度）で評価した。治験担当医師の評価による複合症状スコアは，喉頭浮腫以外の発作については 8 症状，喉頭浮腫の発作については 13 症状の平均で算出し，評価時点別に要約した。被験者の評価による複合症状スコアは，喉頭浮腫以外の発作については 8 症状，喉頭浮腫の発作については 10 症状の平均で算出し，評価時点別に要約した。治験担当医師の評価による複合症状スコアの平均値（SD）は，投与前の 0.59（0.28）から 8 時間後に 0.12（0.18）となり，0.48（0.28）低下した。被験者の評価による複合症状スコアの平均値（SD）は，投与前の 0.68（0.41）から投与 8 時間後に 0.14（0.16）となり，0.54（0.40）低下した。

個々の症状スコア：

症状スコアは，治験担当医師及び被験者の両者が評価した。症状の重症度は，5 段階の尺度を用い，0（症状なし）から 4（極めて重度）で評価した。症状スコアを評価時点別に要約した。投与前に症状が認められた個々の症状について，治験担当医師及び被験者の評価による症状スコアは経時的に低下し，症状の改善が示された。

包括的評価：

発作部位及び発作の重症度は，治験担当医師による治験薬投与前の包括的評価に基づいた。治験担当医師による発作の重症度の包括的評価は，すべての腹部症状の併合，すべての皮膚症状の併合，及び/又はすべての喉頭症状の併合として行い，5 段階の尺度を用い，0（症状なし）から 4（極めて重度）で評価した。皮膚症状の投与前の重症度は, 3 例 (37.5%) が症状なし, 4 例 (50.0%) が中等度，1 例（12.5%）が重度であった。皮膚症状の重症度は経時的に改善し，投与 8 時間後には 4 例（50.0%）が症状なし，4 例（50%）が軽度となった。腹部症状の投与前の重症度は，4 例

（50.0%）が症状なし，1 例（12.5%）が軽度，2 例（25.0%）が中等度，1 例（12.5%）が重度であった。腹部症状の重症度は経時的に改善し，投与 4 時間後には 8 例全例（100.0%）が症状なしとなった。喉頭症状の投与前の重症度は，7 例（87.5%）が症状なし，1 例（12.5%）が軽度であった。喉頭症状の重症度は経時的に改善し，投与 2 時間後には 8 例全例（100.0%）が症状なしとなった。いずれの被験者も追加投与は必要なく，イカチバント 30 mg 単回皮下投与のみで対処可能であった。

有効性に関連したその他の観察事項

治験薬の自己投与：

TOSR の中央値は，イカチバントを自己投与した被験者（中央値：1.53 時間；95%信頼区間：1.52, 2.50）と医療従事者が投与した被験者（中央値：1.97 時間；95%信頼区間：1.00，5.00）で同程度であった。その他のすべての副次評価項目についてもおおむね同様の結果であった。

安全性の結果：

有害事象

すべての TEAE 及び治験薬との因果関係を否定できない TEAE を表 2.7.6.20-9 に示す。

8 例中 3 例（37.5%）で 3 件の TEAE が発現した。HAE が 2 例（25%），頭痛が 1 例（12.5%）であった。本試験で報告された 3 件の TEAE は，いずれも軽度と評価され，治験担当医師は治験薬との因果関係なしと判定した。

表 2.7.6.20-9　器官別大分類，基本語及び因果関係別の TEAE を発現した被験者数（%）－治療集団

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない イカチバント N = 8	因果関係が否定できない イカチバント N = 8
有害事象	3 (37.5)	0
先天性，家族性および遺伝性疾患	2 (25.0)	0
遺伝性血管性浮腫	2 (25.0)	0
神経系疾患	1 (12.5)	0
頭痛	1 (12.5)	0

MedDRA/ver 16.1
備考：因果関係を否定できない（治験薬と関連あり）には，「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」のいずれかが含まれる。
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：CSR SHP-FIR-301；Table 14.3.1.2，Table 14.3.1.3

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験では，死亡，重篤な有害事象，TEAE による投与中止例はなかった。心臓機能の悪化を示す事象もなかった。臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図所見において臨床的に意味のある変化は認められなかった。

注射部位反応

8 例中 7 例（87.5%）に注射部位反応が認められた。最も高頻度に認められた注射部位反応は，紅斑 7 例（87.5%），腫脹 7 例（87.5%），及び熱感 4 例（50.0%）であった。ほとんどの注射部位反応は軽度又は中等度で，投与 8 時間後には消失した。1 例（12.5%）で重度の注射部位反応（紅斑）が認められたが，投与 2 時間後には消失した。

その他の安全性評価項目

治験薬の自己投与

すべての TEAE について，被験者が自己投与した場合と医療従事者が投与した場合で差はみられなかった。注射部位反応の発現は，被験者が自己投与した場合 3 例中 2 例，医療従事者が投与した場合 5 例中 5 例に認められ，両投与方法でおおむね同様であった。重度の注射部位反応が認められたのは，医療従事者が投与した 1 例（紅斑）であった。その他のすべての安全性評価項目は，両投与方法でおおむね同様であった。

自己投与に関する質問表

本試験では 3 例の被験者が自己投与を行った。全体的に，被験者は，トレーニングは十分であったとし，自己投与に伴うストレスはなく，注射部位の準備も容易で，シリンジの組み立ても容易であり，自己投与は困難でも容易でもないと回答した。

結論：

イカチバントは，皮膚，腹部及び喉頭発作を含めた HAE の急性発作に対する効果的な治療法である。このことは，HAE の日本人成人被験者を対象としたイカチバントの非盲検試験の複数の評価項目における一貫性のある有効性及び再現性により示された。イカチバント投与により症状の改善が早期に得られ，主要評価項目及びすべての副次評価項目において，臨床的に意味のある有効性が示された。HAE の日本人成人被験者におけるイカチバント投与に対する反応は，日本人以外の被験者における反応と同様であった。

HAE の日本人成人被験者におけるイカチバントの全身暴露量を確認し，十分な臨床反応が得られることが示された。TOSR の中央値は 1.75 時間で，8 例中 7 例（87.5%）においてイカチバント投与 2.5 時間後に症状の緩和が認められ，すべての被験者で投与後 5 時間以内に症状の寛解が認められた。また，投与方法が異なる場合（自己投与及び医療従事者による投与）も有効性は同程

度であった。HAE の日本人成人被験者における曝露量は低かったが，有効性には影響を与えなかった。

イカチバントの忍容性は良好で，HAE の日本人成人被験者において安全性上問題となる新たな徴候は認められなかった。安全性プロファイルは良好で，対象疾患及び日本人以外の HAE 患者における安全性プロファイルと一貫性を示した。また，投与方法が異なる場合（自己投与及び医療従事者による投与）も安全性はおおむね同様であった。

以上のように，本試験の結果，イカチバントが日本人成人患者の HAE の急性発作に対する安全かつ効果的な治療法として，アンメットニーズを充足するものであることが示された。