

審議結果報告書

令和 2 年 11 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] オラデオカプセル 150 mg
[一 般 名] ベロトラルスタット塩酸塩
[申 請 者 名] 株式会社オーファンパシフィック
[申請年月日] 令和 2 年 1 月 31 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 10 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

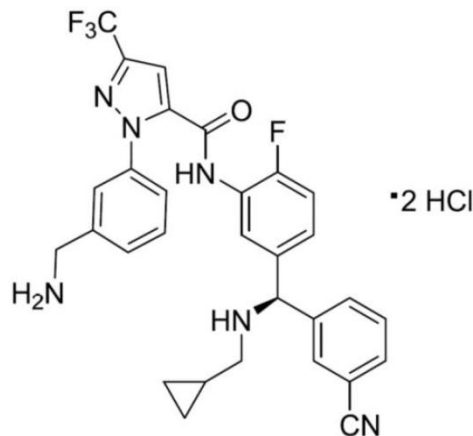
令和 2 年 10 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] オラデオカプセル 150 mg
[一 般 名] ベロトラルスタット塩酸塩
[申 請 者] 株式会社オーファンパシフィック
[申請年月日] 令和 2 年 1 月 31 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にベロトラルスタット塩酸塩 172.5 mg（ベロトラルスタットとして 150 mg）を含有する硬カプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{30}H_{26}F_4N_6O \cdot 2HCl$

分子量： 635.48

化学名：

- （日 本 名） 1-[3-(アミノメチル)フェニル]-N-(5-{(1R)-(3-シアノフェニル)[(シクロプロピルメチル)アミノ]メチル}-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド 二塩酸塩
- （英 名） 1-[3-(Aminomethyl)phenyl]-N-(5-{(1R)-(3-cyanophenyl)[(cyclopropylmethyl)amino]methyl}-2-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide dihydrochloride

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(30 薬) 第 425 号、令和 2 年 1 月 15 日付け薬生審査発 0115 第 3 号)

先駆け審査指定医薬品（指定番号：先駆け審査（27 薬）第 4 号、平成 27 年 10 月 27 日付け薬生審査発 1027 第 1 号）

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、肝機能障害及び QT 間隔延長について、製造販売後においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

[用法及び用量]

通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ベロトラルスタットとして 150 mg（1 カプセル）を 1 日 1 回経口投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和 2 年 10 月 7 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	オラデオカプセル 150 mg
〔一 般 名〕	ベロトラルスタット塩酸塩水和物
〔申 請 者〕	株式会社オーファンパシフィック
〔申請年月日〕	令和 2 年 1 月 31 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中にベロトラルスタット塩酸塩水和物 172.5 mg（ベロトラルスタットとして 150 mg）を含有する硬カプセル剤
〔申請時の効能・効果〕	遺伝性血管性浮腫の発作抑制
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ベロトラルスタットとして 150 mg（1 カプセル）を 1 日 1 回経口投与する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	27
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	35
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	56
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	57
10. その他	57

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

オラデオカプセル 150 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるペロトラルスタット塩酸塩¹⁾（以下、「本薬」）は、米 BioCryst Pharmaceuticals 社（以下、「BioCryst 社」）が創製した低分子の血漿カリクレイン阻害薬である。

遺伝性血管性浮腫（以下、「HAE」）は、外傷、医学的処置又は歯科処置、精神的ストレス、ホルモン変化等の要因により、皮膚、咽頭、喉頭、消化管等の様々な部位に血管性浮腫発作（HAE 発作）を繰り返す常染色体優性遺伝性疾患である（N Engl J Med 1996; 334: 1666-7）。HAE 発作は通常 1～5 日間持続し、激しい痛みや身体障害を引き起こし、外見を損なう可能性がある（Lancet 2012; 379: 474-81）。口腔咽頭や喉頭の発作に処置を施さない場合には、浮腫が進行し、窒息により死に至る場合もある（J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 692-7）。HAE 患者では、血漿カリクレイン（pKal）を不活性化させ、ブラジキニン産生制御に寄与している補体 C1 エステラーゼ阻害因子（C1-INH）が、遺伝子 SERPING-1 の変異により量的又は機能的に低下しており、過剰産生したブラジキニンにより、過度の血管拡張、血管透過性亢進及び平滑筋収縮が引き起こされ、臨床症状としての血管性浮腫が生じる。

本邦では、ヒト血液 C1-INH を有効成分とする乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤やブラジキニン B2 受容体拮抗作用を有する合成ペプチドを有効成分とするイカチバント酢酸塩製剤が、急性の HAE 発作に対する治療薬として承認されているが、HAE 発作の発症抑制に対する医薬品は承認されておらず、新たな治療薬の開発が望まれている。本薬は pKal 阻害作用を有することから、本剤の HAE 発作の発症抑制を期待した開発が進められ、今般、国内第Ⅲ相試験（301 試験）の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。

本剤の HAE に対する臨床開発は 2015 年 5 月より開始され、海外では米国、カナダ、チェコ等で実施された第Ⅲ相試験（302 試験）を主要な試験成績として、米国で 2019 年 12 月、欧州で 2020 年 3 月に承認申請が行われ、2020 年 9 月現在、審査中である。

本剤は、「遺伝性血管性浮腫の発作抑制」を予定される効能・効果として、平成 27 年 10 月 27 日付けで先駆け審査指定制度の対象品目（指定番号：先駆け審査（27 薬）第 4 号）に、平成 30 年 12 月 27 日付けで希少疾病用医薬品（指定番号：（30 薬）第 425 号）に指定されている。なお、以下の対応により審査スケジュールが遅延することとなった。

- ① 先駆け審査指定制度の対象品目では、申請から承認までの期間を短縮させるために先駆け総合評価相談を原則利用することとされており、本剤についても当該評価相談が 2019 年 12 月 11 日に申し込まれ、非臨床に関する資料が同年 12 月 18 日、品質に関する資料が 2020 年 1 月 15 日、臨床に関する資料が 2020 年 1 月 16 日にそれぞれ提出された。しかしながら、当該相談資料の提出から間もない、2020 年 1 月 31 日に本剤の承認申請が行われたため、申請前における本剤の品質、有効性及び安全性に係る問題点の抽出、課題の整理が十分にできなかった。
- ② 日本人 HAE 患者を対象とした唯一の臨床試験（301 試験）における本剤長期投与時の臨床試験成績は、被験者の組入れ状況を踏まえ、最速で 2020 年 7 月に提出予定と説明されていた。本剤が HAE 発作の発症抑制を目的とする医薬品であることから、当該試験成績を踏まえた日本人 HAE 患者に対する本剤長期投与時の安全性及び有効性に関する評価が必要と機構は考えていた。しかしながら、前述のとおり、本邦での承認申請が 2020 年 1 月末になされたことから、先駆け審査指定品目の総審査期間の目標とされる 6 カ月の期間中に当該臨床試験成績の確認が困難であった。

¹⁾ 承認申請時の一般的名称は「ペロトラルスタット塩酸塩水和物」とされていたが、「医薬品の一般的名称について」（令和 2 年 4 月 14 日付け薬生薬審発 0414 第 3 号）にて「ペロトラルスタット塩酸塩」に変更された

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP（ポリ塩化ビニル及びポリクロロトリフルオロエチレンから成るフィルム／アルミ箔）に包装し、室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 6 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、pKal 活性及びブラジキニン産生に対する阻害作用を検討した成績が提出された。副次的薬理試験として、凝固系に対する影響を検討した試験の成績が提出された。安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸系及び心血管系に対する影響が検討され、心血管系に対する影響についてはフォローアップ試験の成績も提出された。なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ヒト pKal に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1 及び 4.2.1.1-2）

ヒト pKal に対する本薬の阻害作用が発色基質アッセイにより検討され、IC₅₀ は 0.88 nmol/L、K_i は 0.44 nmol/L であった。また、pKal 及び 9 種類のセリンプロテアーゼに対する本薬の IC₅₀ は表 5 のとおりであった。

表 5 pKal 及び他のセリンプロテアーゼに対する本薬の阻害活性

セリンプロテアーゼ	IC ₅₀ (nmol/L)
pKal	0.88
組織カリクレイン	>30,000
プラスミン	3,967
トリプシン	11,000
トロンビン	>50,000
組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA)	>50,000
活性化タンパク質 C (APC)	>30,000
補体 C1s	>50,000
活性化第 X 因子 (FXa)	>50,000
活性化第 XII 因子 (FXIIa)	>50,000

3.1.2 pKal 依存性ブラジキニン産生に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-3）

高分子キニノーゲンを共培養したヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて、pKal による高分子キニノーゲン切断に伴うブラジキニン産生に対する本薬の阻害作用が検討された。ELISA 法により培養液中

のブラジキニン遊離濃度を測定した結果、本薬の濃度依存的にブラジキニン遊離濃度は低下し、EC₅₀は5.56 nmol/Lであった。

3.1.3 健康被験者及びHAE患者のpKal活性に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-4 及び 4.2.1.1-5）

蛍光アッセイ法により、健康被験者及びHAE患者のpKal活性に対する本薬の阻害作用が検討された。健康被験者及びHAE患者のpKal活性に対する本薬のEC₅₀は、それぞれ5.4 nmol/L 及び15.9 nmol/Lであった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 凝固系に対する作用（CTD 4.2.1.2-1 及び 4.2.1.2-2）

pKalは内因系凝固経路の上流調節因子であるため、ヒト血漿を用いて血液凝固系に対する本薬の作用が検討された。本薬はPT及びAPTTを濃度依存的に延長し、ヒト血漿のPT及びAPTTを2倍延長させる本薬濃度はそれぞれ100 µmol/L 超（推定値）及び73.4 µmol/Lであった。また、本薬10 µmol/LではPTに影響を及ぼさず、本薬6 µmol/LではAPTTに影響を及ぼさなかった。当該濃度は本剤をヒトに臨床推奨用量（150 mg/日）で反復経口投与したときのC_{max}（平均値）である163 ng/mL（289 nmol/L、6.2.4 参照）のそれぞれ35倍及び21倍である。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に対する影響（CTD 4.2.1.3-1）

Wistar ラット（雄各群10例）に本薬25、100又は450 mg/kgを単回経口投与したときの中枢神経系に対する影響が機能観察総合評価（FOB）法により検討され、いずれの投与群においても、死亡並びに一般状態及び神経行動測定値に対する影響は認められなかった。

3.3.2 呼吸系に対する影響（CTD 4.2.1.3-2）

Wistar ラット（雄各群8例）に本薬25、100又は450 mg/kgを単回経口投与したときの呼吸系に対する影響が検討され、いずれの投与群においても、死亡並びに一般状態及び呼吸機能（呼吸数、1回換気量及び分時換気量）に対する影響は認められなかった。

3.3.3 心血管系に対する影響

3.3.3.1 *in vitro* 試験

3.3.3.1.1 心筋イオンチャネルに対する影響（CTD 4.2.1.3-9～12）

ヒト由来の各種心筋イオンチャネルを強制発現させた細胞を用いて、パッチクランプ法により本薬の各イオンチャネル電流に対する影響が検討された。本薬は、評価したすべてのイオンチャネルを濃度依存的に阻害し、IC₅₀は表6のとおりであった。

表 6 心筋イオンチャネルに対する本薬の影響

心筋イオンチャネル	試験系	IC ₅₀ (μmol/L)	添付資料 CTD
hERG (hERG カリウム電流)	hERG カリウムチャネル発現 HEK293 細胞	0.2	4.2.1.3-11
hNav1.5 (ピークナトリウム電流)	hNav1.5 発現 HEK293 細胞	2.4	4.2.1.3-12
hNav1.5 (遅延性ナトリウム電流)	hNav1.5 発現 HEK293 細胞	0.1	4.2.1.3-9
hCav1.2 (L 型カルシウム電流)	hCav1.2 発現 CHO 細胞	2.8	4.2.1.3-10

3.3.3.1.2 ウサギ摘出心筋プルキンエ線維における活動電位に対する影響 (CTD 4.2.1.3-5)

ウサギ摘出心筋プルキンエ線維を用いて、活動電位に対する本薬の影響が検討された。検討した 0.9 μmol/L～93.7 μmol/L の本薬濃度において、心電図上の QT 間隔の代用値とされる活動電位持続時間 (APD) の延長は認められなかった。なお、その他の活動電位上の変化として、活動電位振幅及び瞬間的電圧変化速度の低下が認められ、9.4 μmol/L 以上の本薬濃度では静止膜電位の脱分極が認められた。

3.3.3.1.3 ヒト iPS 細胞由来心筋細胞における電気生理学的変化に対する影響 (CTD 4.2.1.3-7)

自律拍動するヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いて、心筋細胞の細胞外電位に対する本薬の影響が検討された。本薬濃度 0.3 μmol/L において、心電図上の QT 間隔の代用値とされる細胞外電位持続時間 (FPD) 及び補正細胞外電位持続時間 (FPD_c) の延長が認められた。

3.3.3.1.4 各種受容体に対する作用 (CTD 4.2.1.3-8)

103 種類の受容体に対する本薬の作用が、放射性リガンド結合法により検討された。検討した最高濃度である 3 μmol/L より K_i が低値となった受容体は、カンナビノイド CB1 受容体、メラノコルチン MC5 受容体及びソマトスタチン SST1 受容体のみであり、K_i はそれぞれ 1.56、1.92 及び 2.09 μmol/L であった。

申請者は、カンナビノイド CB1 受容体、メラノコルチン MC5 受容体及びソマトスタチン SST1 受容体に対する本薬の作用について、ヒトに本剤を臨床推奨用量 (150 mg/日) で反復経口投与したときの血漿中遊離薬物濃度の推定値²⁾ (約 3.8 nmol/L) における各受容体の占有率³⁾ (約 0.002%) を踏まえて、明らかな影響はないと説明している。

3.3.3.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.1.3-4)

覚醒下無拘束のカニクイザル (雌 4 例) に本薬 0 (溶媒: 水)、15、50 及び 150 mg/kg を単回経口投与したときの体温、血圧、心拍数及び心電図に対する影響が検討された。50 mg/kg 投与時に、心電図上の PR、QT/QTc 間隔及び QRS 幅の延長が認められ、150 mg/kg 投与時に血圧及び心拍数の低下並びに心電図上の RR、PR、QT/QTc 間隔及び QRS 幅の延長が認められた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の HAE 発作の発症抑制作用の機序について

申請者は、HAE の発作に対する本薬の発症抑制作用の機序について、以下のように説明している。

²⁾ 本剤をヒトに臨床推奨用量 (150 mg/日) で反復経口投与したときの本薬の曝露量 (平均値) (C_{max}: 163 ng/mL [289 nmol/L]、6.2.4 参照) 及び本薬の血漿タンパク質結合率 (約 98.7%、4.2.2 参照) から算出した推定値

³⁾ 受容体占有率 (%) = (本薬濃度 / (本薬濃度 + K_i)) × 100

HAE 患者では、pKal の不活性化等の機能を有する C1-INH の量的又は機能的な欠損により、pKal が関与するキニン-カリクレイン経路が亢進している (J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 918-25)。キニン-カリクレイン経路において、pKal は高分子キノーゲンを切断することによりブラジキニンを遊離させ、遊離したブラジキニンが血管拡張、血管透過性亢進及び平滑筋収縮等を引き起こし、血管性浮腫等の HAE の発作時の臨床症状を惹起する (J Surg Res 2011; 167: 70-7、Mol Immunol 2010; 47: 2161-9 等)。

本薬の薬理試験成績により、本薬の pKal 阻害作用、*ex vivo* における健康被験者及び HAE 患者の pKal 活性に対する阻害作用、並びに内皮細胞におけるブラジキニン産生の阻害作用が認められたことから、本薬が pKal を阻害することにより、HAE 患者における血管性浮腫の急性発作の抑制が期待できると考える。

機構は、提出された資料より本薬の pKal 阻害作用は示されており、ヒトにおける HAE 発作の発症抑制効果は期待できると判断した。

3.R.2 心血管系に対する本薬の影響について

申請者は、心血管系に対する本薬の影響について、本薬と同様にマルチイオンチャネル阻害活性を示すことが知られているベラパミル等では Torsades de Pointes を誘発する傾向はないこと (Cardiovasc Res 2003; 58: 32-45、Am Heart J Circulation 2004: 110: 904-910) 等から、ヒトにおける催不整脈リスクは低いと説明している。

機構は、本薬がマルチイオンチャネル阻害活性を示すことをもって、ベラパミル等と同様に催不整脈リスクが低いと結論付けることは困難と考える。また、ウサギ摘出心筋プルキンエ線維を用いた評価では QT 間隔延長を示唆する結果は認められなかった (3.3.3.1.2 参照) もの、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた細胞外電位に対する影響に関する評価で QT 間隔延長を示唆する所見が認められていること (3.3.3.1.3 参照)、さらにカニクイザルを用いた心電図評価で QT/QTc 間隔延長傾向が認められていること (3.3.3.2 参照) を踏まえると、本薬の QT 間隔延長の潜在的リスクを否定することは困難と考える。したがって、ヒトにおける本薬の催不整脈リスクは、Thorough QT/QTc 試験成績や HAE 患者を対象とした臨床試験における心血管系有害事象の発現状況を踏まえて、統合的に評価する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝、排泄及び薬物間相互作用に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ及びサルを用いた経口及び静脈内投与時の試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬又は 2 種類の本薬 ^{14}C 標識体 (A 若しくは B) ⁴⁾ が用いられ、血漿中本薬濃度は LC-MS/MS (定量下限: マウス及びウサギ 1 ng/mL、ラット 1 又は 5 ng/mL、サル 5 ng/mL) により、試料中の放射能濃度は液体シンチレーションカウンター又は定量的オートラジオグラフィ法により測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示し、投与量は遊離塩基換算量で記載した。

⁴⁾ 本薬 ^{14}C 標識体 A は、 ^{14}C が [] に導入されており、本薬 ^{14}C 標識体 B は、 ^{14}C が [] に導入されている。本薬 ^{14}C 標識体 A 投与後の放射能は、未変化体及びその関連代謝物に由来し、本薬 ^{14}C 標識体 B 投与後の放射能は、未変化体、[] 及びその関連代謝物に由来すると考えられる

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1~2)

ラット又はサルに本薬を絶食下で単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。本薬経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、ラット及びサルでそれぞれ 33 及び 45%であった。

表 7 本薬単回投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₉₆ (ng·h/mL)	T _{max} (h)	CL (mL/min/kg)	t _{1/2} (h)
ラット	静脈内	3	雄 6	773±87	1,858±221	—	27±3.0	10.1±0.5
	経口	30	雄 6	475±125	6,179±498	2.0±0.0	81±6.7	18.5±3.4
サル	静脈内	2.5	雄 3 ^{a)}	673±164	1,407±180	—	30±4.4	18.3±3.8
	経口	25	雄 3 ^{a)}	342±207	6,358±2,762	4.7±2.3	73±26	22.7±6.4

平均値±標準偏差、—：該当なし

a) 2 週間の休薬期間を挟むクロスオーバー投与

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-3、4.2.3.2-5、4.2.3.2-7~8、4.2.3.4.1-1~2、4.2.3.4.2-1)

マウス、ラット又はサルに本薬を反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。本薬の曝露量は、マウス及びサルでは概ね用量に比例して増加し、ラットでは用量比を上回る増加を示した。また、マウスでは雄よりも雌で曝露量が高い傾向が認められたが、ラット及びサルでは一貫した性差は認められなかった。マウスでは明らかな蓄積は認められなかったが、ラット及びサルの高用量 (55 mg/kg 以上) では蓄積傾向が認められた。

表 8 本薬反復経口投与時の薬物動態パラメータ

動物種	例数	測定時点	投与量 (mg/kg/日)	C _{max} (ng/mL)		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)		T _{max} (h)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	雌雄 3 /時点	1 日目	8	231	433	2,100	3,280	1	2
			20	678	714	5,670	7,000	2	1
			50	1,880	2,430	16,100	19,000	2	1
		182 日目	8	164	535	2,280	4,690	1	2
			20	647	1,120	8,090	14,100	4	2
			50	2,280	2,970	23,100	31,800	1	1
ラット	雌雄 3 /時点	1 日目	1	—	1.81	—	5.44	—	4
			2.5	6.68	16.7	68.4	133	4	2
			7.5	86.7	76.3	717	854	4	2
			20	312	289	2,990	3,390	2	2
		182 日目	1	4.44	4.65	52.3	61.5	4	2
			2.5	28.5	29.8	270	325	2	2
			7.5	182	158	2,020	2,030	1	2
			20	831	584	10,500	9,030	2	1
			50	2,280	2,970	23,100	31,800	1	1
サル	雌雄 7	1 日目	30	531±167	464±130	7,980±1,870	7,420±1,780	8 [2, 8]	4 [4, 8]
	雌雄 7		55	485±243	426±176	8,180±3,960	6,510±3,500	8 [1, 24]	8 [2, 8]
	雌雄 9		80	620±175	592±221	10,600±2,980	9,930±4,480	8 [4, 8]	4 [2, 8]
	雌雄 7	90 日目	30	410±108	427±115	7,380±1,370	7,930±2,090	8 [1, 8]	8 [4, 8]
	雌 6 雄 7		55	624±254	508±173	12,500±4,950	10,100±3,370	8 [2, 8]	8 [1, 8]
	雌 9 雄 8		80	948±419	1,030±366	19,400±9,180	20,600±7,220	8 [4, 8]	8 [1, 8]
	雌雄 4	270 日目	30	222±65.8	333±311	4,100±1,150	3,810±1,470	8 [8, 8]	8 [4, 8]
	雌雄 4		55	395±141	344±131	8,300±2,880	7,260±2,670	8 [4, 8]	—
	雌雄 6		80	622±226	761±252	11,900±4,220	15,100±5,230	4 [2, 8]	4 [2, 8]
	雌雄 6		80	622±226	761±252	11,900±4,220	15,100±5,230	4 [2, 8]	4 [2, 8]

平均値又は平均値±標準偏差、T_{max} は中央値又は中央値 [範囲]、—：該当なし

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.2-3、4.2.2.2-5)

白色ラット及び有色ラット（各雄 1 例/時点⁵⁾）に本薬 ^{14}C 標識体 A を 30 mg/kg 単回経口投与したときの放射能の組織分布が、定量的オートラジオグラフィ法により検討され、放射能濃度は多くの組織で投与 8 時間後に最高濃度を示した。投与 8 時間後に高い放射能濃度が検出された組織は、白色ラットでは肝臓、腎髄質、脾臓、副腎、腎臓、肺、下垂体及び腎皮質、有色ラットでは肝臓、脾臓、副腎、腎髄質、肺、腎皮質、下垂体及び腎臓の順であった。また、有色ラットでは、検討した投与 1,440 時間後までに大半の組織から放射能は消失し、最も残存放射能濃度が高かったのはぶどう膜であった。ぶどう膜から検出された放射能濃度は投与 72 時間後に最高濃度を示し、以降は経時的に低下しているため、本薬は可逆的なメラニン結合性を持つと考えられた。なお、光毒性試験においても光毒性の可能性は低いと判断されている（5.6.1 参照）。

白色ラット及び有色ラット（各雄 1 例/時点⁶⁾）に本薬 ^{14}C 標識体 B を 30 mg/kg 単回経口投与したときの放射能の組織分布が、定量的オートラジオグラフィ法により検討された。組織中の放射能濃度は、有色ラットでは脳、褐色脂肪、眼球、脂肪及びぶどう膜で投与 48 時間後に最高濃度を示したが、有色ラットの上記組織以外及び白色ラットでは、投与 8 時間後に大部分の組織で最高濃度を示した。また、投与 48 時間後の組織中放射能濃度は、大半の組織で血液中より高値を示したことから、本薬は組織中へ広範に分布すると考えられた。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-2)

平衡透析法により、マウス、ラット、ウサギ⁷⁾、サル⁷⁾及びヒト血漿に本薬 3 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの血漿タンパク結合率はそれぞれ 99.4 ± 0.03 、 98.9 ± 0.01 、 81.9 ± 0.37 、 74.1 ± 0.87 及び $98.7 \pm 0.06\%$ であった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-1)

マウス、ラット、ウサギ⁷⁾、サル⁷⁾及びヒト全血に本薬 3 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、赤血球／血漿中濃度比はそれぞれ 0.40、1.08、1.34、0.33 及び 1.74 であった。

4.2.4 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.2-3、4.2.3.5.2-5)

妊娠ラット（8 例/群）に、本薬 10、25、75 mg/kg/日を妊娠 6 日～17 日に反復経口投与したときの母体及び胎児における血漿中薬物濃度が測定された。妊娠 17 日目の母体における C_{max} は、本薬 10、25 及び 75 mg/kg/日投与群でそれぞれ 191、653 及び 1,440 ng/mL であり、妊娠 17 日目の母体への本薬投与 4 時間後の胎児における血漿中本薬濃度は、それぞれ 7.22、46.3 及び 73.7 ng/mL であった。

妊娠ウサギ（3 例/群）に、本薬 20、50、100 mg/kg/日を妊娠 7 日～20 日に反復経口投与したときの母体及び胎児における血漿中薬物濃度が測定された。妊娠 19 日目の母体における C_{max} は、本薬 20、50 及び 100 mg/kg/日投与群でそれぞれ 83.3、266 及び 367 ng/mL であり、妊娠 20 日目の母体への本薬投与 3 時間後の胎児における血漿中本薬濃度は、それぞれ 5.81、30.4 及び 40.7 ng/mL であった。

⁵⁾ 白色ラットでは 1、4、8 及び 24 時間、有色ラットでは 1、4、8、24、48、72、96、168、336、672、1,080 及び 1,440 時間で測定された

⁶⁾ 白色ラットでは 1、4、8、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間、有色ラットでは 4、8、24、48 及び 96 時間で測定された

⁷⁾ ウサギ及びサル血漿中では、本薬が不安定な可能性があるため、結果の解釈には注意を要する

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験 (CTD 4.2.2.4-1、4.2.2.4-3、4.2.2.4-4、4.2.2.4-7、4.2.2.4-8、4.2.2.4-9)

遺伝子組換えヒト CYP (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) 並びに本薬 (2.7 µmol/L) を NADPH 存在下又は非存在下で 1 時間インキュベートしたとき、本薬の消失率は NADPH 存在下の CYP2D6 及び CYP3A4 ではそれぞれ 15.0 及び 22.4% であり、その他の CYP 並びに NADPH 非存在下の CYP2D6 及び CYP3A4 では 10% 未満であったことから、CYP2D6 及び CYP3A4 が本薬の代謝に主に関与することが示唆された。

遺伝子組換えヒト CYP (CYP2D6 及び CYP3A4) 並びに本薬 (10 µmol/L) をインキュベートしたとき、未変化体の他に M3、M7 及び M9 を含む 9 種類の代謝物が検出された。

ヒト肝細胞に本薬 (0.3 µmol/L) を添加し、CYP の阻害剤である 1-アミノベンゾトリアゾールの存在下又は非存在下で本薬の代謝について検討したところ、本薬の内因性クリアランスはそれぞれ 24.7 又は 17.9 mL/min/kg であり、CYP により代謝された本薬の割合は 0.275 であった。代謝物として、M3 及び M7 が検出された。

ヒト肝ミクロソームに本薬 (0.89～89 µmol/L) を添加し、ウリジン二リン酸グルクロン酸 (UDPGA) 8 mmol/L 存在下で 2 時間インキュベートしたとき本薬は安定であったことから、本薬はグルクロニド抱合を受けないことが示唆された。

ラット又はヒト肝細胞に本薬 (3 µmol/L) 及び CPCA (3 µmol/L) を添加し、24 時間インキュベートしたとき、CPCA のカルチニン及びグリシン抱合体の生成が認められた。ラット肝細胞において本薬は 82.0% 残存し、主な代謝物として M2、M3、M9 及び M10 がそれぞれ 3.76、4.56、2.63 及び 3.23% 認められた。また、ヒト肝細胞において本薬は 92.3% 残存し、主な代謝物として M2、M3、M9 及び M10 がそれぞれ 2.18、0.52、0.02 及び 2.35% 認められた。

4.3.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.2.2-3～6、4.2.2.4-5、4.2.2.4-10)

マウス、ラット又はサルに本薬又は本薬 ¹⁴C 標識体 A 若しくは B を単回又は反復経口投与したときの各試料中の代謝物は表 9 のとおりであった。なお、ヒトにおけるマスバランス試験の結果、ヒトで特異的な代謝物は認められていない (6.2.1.2 参照)。

表 9 各種動物における代謝物プロファイル

動物種	用法・用量	被験物質	例数	血漿中	胆汁中	糞中	尿中	添付資料 CTD
マウス	20 mg/kg/日 反復経口	本薬	雄 3	投与 24 時間後 未変化体、M3、M7、M9、 M11、M12				4.2.2.4-10
ラット	30 mg/kg 単回経口	¹⁴ C-A	雄 3 /時点	投与 48 時間まで 未変化体 (60.9% ^{b)})、 M3、M9、M10		投与 120 時間まで 未変化体 (20.7% ^{b)})、 M3、M5、M7、M8、M9、 M10、M23、M42 及び構 造未同定の代謝物	投与 72 時間まで 未変化体 (0.53% ^{b)})、 M3、M5、M11、M12 及 び構造未同定の代謝物	4.2.2.2-5
			雄 3 ^{a)} /時点		投与 96 時間まで 未変化体 (<0.3%)、 M3、M5、M7、M9、M23、 M27、M29、M33 及び構 造未同定の代謝物	投与 120 時間まで 未変化体 (16.8% ^{b)})、M3、 M5、M7、M8、M9、M10、 M23、M42 及び構造未 同定の代謝物	投与 72 時間まで 未変化体 (1.33% ^{b)})、 M3、M5、M11、M12、 M23、M27 及び構造未 同定の代謝物	
	30 mg/kg 単回経口	¹⁴ C-B	雄 3~5 /時点	投与 8 時間まで 未変化体 (10.8%)、M1、 M2	投与 72 時間まで 未変化体 (1.3%)、M7、 M10 及び構造未同定の 代謝物	投与 48 時間まで 未変化体 (18.1%)、M7、 M8 及び構造未同定の 代謝物	投与 48 時間まで 未変化体 (0.1%)、M1	4.2.2.2-3
	20 mg/kg 反復経口	本薬	雌雄 3	投与 8 及び 48 時間後 未変化体、M2、M3、M7、 M8、M9、M10		反復投与翌日 未変化体、M3、M4、M5、 M6、M7、M8、M9、M10	投与 12 時間まで 未変化体、M1、M2、M3、 M5 ^{c)} 、M6、M7、M8、M9、 M10	4.2.2.4-5
サル	30 mg/kg 単回経口	¹⁴ C-A	雄 3	投与 96 時間まで 未変化体、M5、M7、M8、 M9、M10、M64 及び構 造未同定の代謝物		投与 168 時間まで 未変化体 (17.3%)、M3、 M5、M6、M7、M8、M9、 M10、M61、M64、M65、 M67 及び構造未同定の 代謝物	投与 120 時間まで 未変化体 (0.52%)、M3、 M5、M6、M7、M9、M10、 M64 及び構造未同定の 代謝物	4.2.2.2-6
	30 mg/kg 単回経口	¹⁴ C-B	雄 3 /時点	投与 12 時間まで 未変化体 (7.2%)、M1、 M2、M7		投与 72 時間まで 未変化体 (15.6%)、M7、 M8、M9、M10	投与 72 時間まで 未変化体 (<0.05%)、 M1、M2、M7	4.2.2.2-4
	20 mg/kg/日 反復経口	本薬	雌雄 6	投与 4 時間まで 未変化体、M2、M3、M5、 M7、M8、M9、M10		反復投与翌日 未変化体、M3、M4、M5、 M6、M7、M8、M9、M10	反復投与翌日 未変化体、M1、M2、M3、 M5、M6、M7、M8、M9、 M10	4.2.2.4-5

a) 胆管カニューレ挿入ラット、b) 測定終了時点までの検体中の総放射能に占める未変化体由来の放射能の割合、c) 雌のみで検出された

以上の検討より、本薬の代謝経路は図 1 のとおり推定されている。

カニクイザル（雄 3 例）に本薬 ^{14}C 標識体 A を 30 mg/kg 経口投与したとき、投与 336 時間後までの放射能の平均総回収率は 91.2%であり、尿中及び糞中に 4.23 及び 85.3%が排泄された。各試料中に主に認められた成分（総投与放射能に占める割合）は、投与 120 時間後までの尿中で M5 (1.37%)、M3 (0.702%) 及び未変化体 (0.515%)、投与 168 時間後までの糞中で未変化体 (17.3%)、M5 (10.5%) 及び M7 (10.2%) であった。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3-1)

授乳中のラット（4 例/群）に、本薬 10、25、45 mg/kg/日を妊娠 6 日後から出産 14 日後まで反復経口投与したとき、出産 14 日後における出生仔の平均血漿中本薬濃度は、本薬 10、25 及び 45 mg/kg/日の各用量で、雄仔ではそれぞれ 1.11、8.53 及び 29.5 ng/mL、雌仔ではそれぞれ 1.50、9.98 及び 30.0 ng/mL であり、乳汁への移行が示唆された。なお、出産 14 日後の本薬投与 4 時間後における母体の血漿中本薬濃度は、63.8、360.3 及び 688.3 ng/mL であった。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6-1～4)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) に対する本薬の阻害作用が検討された⁸⁾。各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) における IC_{50} は、それぞれ 27、14、13、18、0.24、0.36、2.3、100 超及び 2.5/2.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、時間依存的阻害作用は CYP3A4/5 に対してのみ認められた。

ヒト肝細胞を用いて、本薬 0.886 及び 2.66 $\mu\text{mol/L}$ による各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、3A4/5) の酵素活性及び mRNA 発現量に対する誘導作用が検討され、本薬非添加時と比較した各 CYP 分子種の酵素活性及び mRNA 発現量は、CYP1A2 ではそれぞれ 2.15～2.62 倍及び 1.27～2.63 倍、CYP2B6 ではそれぞれ 1.61～2.92 倍及び 1.77～2.93 倍、並びに CYP3A4/5 ではそれぞれ 0.85～1.37 倍及び 6.04～40.6 倍⁹⁾ であった。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6-5)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞を用いた検討¹⁰⁾の結果、本薬は P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。

ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いた検討¹¹⁾の結果、本薬はこれらトランスポーターの基質ではないことが示唆された。

⁸⁾ 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2：フェナセチン、CYP2A6：クマリン、CYP2B6：プロピオン、CYP2C8：アモジアキン、CYP2C9：ジクロフェナク、CYP2C19：S-メフェニトイン、CYP2D6：ブフラロール、CYP2E1：クロルゾキサゾン、CYP3A4/5：ミダゾラム、テストステロン

⁹⁾ CYP3A4 の mRNA 発現量

¹⁰⁾ 各トランスポーターに対する阻害薬として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp：バルスボダール及び BCRP：Ko143

¹¹⁾ 各トランスポーターに対する阻害薬として用いられた化合物は次のとおりである。OATP1B1/3：リファンピシン又はシクロスポリン、OAT1：プロベネシド又は Novobiocin、OAT3：プロベネシド又はイブプロフェン、OCT2：キニジン又はシメチジン、MATE1 及び MATE2-K：シメチジン

4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用（CTD 4.2.2.6-5～7）

各種トランスポーターを発現させた細胞を用いて、基質¹²⁾に対する本薬の阻害作用が検討され、結果は表 10 のとおりであった。本薬 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの C_{max} が 0.281 $\mu\text{mol/L}$ であったことを踏まえると、臨床推奨用量において、本薬は、P-gp を阻害する可能性がある」と申請者は説明している。

表 10 本薬の薬物トランスポーター阻害作用

細胞	トランス ポーター	本薬検討濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	IC ₅₀ 値 ($\mu\text{mol/L}$)	細胞	トランス ポーター	本薬検討濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	IC ₅₀ 値 ($\mu\text{mol/L}$)
Caco-2	P-gp	0.27 - 44	0.492	HEK293	OAT3	0.089 - 8.9	>8.9
MDCKII	BCRP	0.27 - 44	12.0			0.1 - 100	>30 ^{a)}
HEK293	OATP1B1	0.089 - 8.9	>8.9		OCT2	0.089 - 8.9	>8.9
		0.1 - 100	13.2			0.1 - 100	13.3
	OATP1B3	0.089 - 8.9	>8.9		MATE1	0.089 - 8.9	3.53
		0.1 - 100	>30 ^{a)}		MATE2-K	0.089 - 8.9	4.60
	OATP2B1	0.1 - 100	>30 ^{a)}		MRP2	0.1 - 100	>100
	OAT1	0.089 - 8.9	>8.9	小胞			
		0.1 - 100	>30 ^{a)}	卵母細胞	OATP1A2	0.1 - 100	11.3
				SP9	BSEP	0.01 - 10	>10

a) HEK293 細胞では、本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ 以上で細胞毒性を示したことから、最高濃度を 30 $\mu\text{mol/L}$ とした

4.R 機構における審査の概略

機構は提出された試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。なお、本剤の臨床使用において問題となる薬物動態学的相互作用が惹起される可能性については、臨床試験成績も踏まえ検討する必要がある（6.2.5 参照）。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、並びにその他の毒性試験として光毒性試験及び不純物に関する試験が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬のラット及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 11）。ラットを用いた試験では 750 mg/kg 投与後に死亡又は瀕死例が認められ、概略の致死量は 750 mg/kg と判断されている。主な急性症状として、カニクイザルで嘔吐／吐物が認められた。

¹²⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp：ジゴキシニン、BCRP：プラゾシン、OATP1B1、OATP1B3、MRP2：エストラジオール-17 β グルクロニド、OATP1A2、OATP2B1、OAT3：エストロン-3-硫酸塩、OAT1：*p*-アミノ馬尿酸、OCT2、MATE1、MATE2-K：メトホルミン、BSEP：タウロコール

表 11 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wister)	強制経口	単回	150、250、450、750	750：死亡及び瀕死例（雌）、盲腸拡張・液体貯留、四肢体毛薄化、脾臓小型化、腺胃粘膜赤色化（雌剖検例） ≥450：瞳孔反射消失（雄） 750：体重・体重増加量・摂餌量低値（雌雄）、活動性低下、瞳孔反射消失、発声、円背位、立毛、皮膚冷感（雌） 450：活動性低下（雄） 250：体重・体重増加量低値（雌）	750	4.2.3.2-1
雌雄カニクイザル	強制経口	単回	75、150、300、500、700	≥150：嘔吐／吐物（雌） 500：血圧低値（投与後 4 時間まで、雌雄） 300：嘔吐／吐物（雄）	—	4.2.3.2-2

5.2 反復投与毒性試験

本薬の経口経路におけるラットを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 12）。ラット 26 週間反復投与毒性試験における無毒性量は、20 mg/kg と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 26 週時における AUC_{0-24} は 9,710 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量¹³⁾（ AUC_{tau} ：2,850 ng・h/mL）の約 3.4 倍であった。

主な全身毒性又は異常所見として、肝単細胞壊死及び胆管変性、血中 AST・ALT 活性の上昇、胆管過形成・拡張、腎臓尿細管変性・再生性変化、骨格筋及び心筋壊死、血中アミラーゼ・リパーゼの上昇並びに尿／血中 BMP 上昇が認められた。また、リン脂質症に関連した変化として尿中 BMP 上昇、肝臓・胆管及び全身のマクロファージ／組織球系細胞に空胞変性・有色色素沈着が認められた。回復期間終了時においても、リン脂質症に関連したマクロファージ／組織球系細胞に空胞変性等が認められた。各試験における無毒性量投与時に認められた異常値又は異常所見について、関連する異常の有無、発生頻度及び所見の程度から毒性学的意義は低いと判断されている。

¹³⁾ 本剤をヒトに臨床推奨用量（150 mg/日）で反復経口投与した時の本薬の曝露量（平均値）（106 試験）

表 12 ラット反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付 資料 CTD
雌雄 ラット (Wister)	強制経口	7 日間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、15、50、 150	≧50：流涎、可聴呼吸、投与中のもがき、血中フィブリノーゲン高値（雌雄）、血中アルブミン低値、血中グロブリン高値（雌） 150：死亡例（雌）、活動性低下、円背位、体重・体重増加量・摂餌量低値、白血球・好中球・単球数高値、網状赤血球数低値、血中 AST・ALT・アミラーゼ・リパーゼ高値、前胃表面不規則化・結節、脾臓・胸腺重量低値、肝臓胆管過形成・胆管炎症・肝細胞小葉中心性空胞化、前胃びらん／潰瘍・扁平上皮過形成・亜急性／慢性炎症、副腎皮質空胞化、脾臓リンパ球枯渇、マクロファージ空胞化、胸腺リンパ球枯渇（雌雄）、血中アルブミン低値、血中グロブリン高値（雄）、立毛、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット高値、血中コレステロール高値、前胃褐色巣、肝臓重量高値、甲状腺重量低値、肝臓肝細胞壊死・小葉辺縁部空胞化（雌）	50	参考 4.2.3.2 -1
雌雄 ラット (Wister)	強制経口	4 週間 (1 回/日) +回復 2 週間	0 ^{a)} 、5、10、 25、75	死亡例 75：5 例（雄）、1 例（雌）、可聴呼吸、浅呼吸、呼吸困難、鼻周囲赤色物質、円背位、体重低値、白血球・好中球・単球・血小板数高値、好中球分葉核球・好塩基性好中球出現、血中フィブリノーゲン・グロブリン高値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、血中ナトリウム・無機リン・尿素窒素・トリグリセリド高値、血中アルブミン低値、リンパ球数低値、血中 APTT・AST・ALT 高値、呼吸器系組織炎症性変化、肝臓肝細胞・骨格筋壊死、胸腺リンパ濾胞萎縮 生存例 ≧5：肺マクロファージ空胞化（雌雄）、肝臓胆管肥大（雌） ≧10：肝臓胆管肥大（雄）、全身硬直、肝臓マクロファージ空胞化（雌） ≧25：肝臓胆管変性／壊死、小腸（空腸／回腸）マクロファージ空胞化（雌雄）、肝臓マクロファージ空胞化（雄）、網状赤血球数高値、副腎皮質空胞化、肝臓胆管炎症性変化、肝臓クッパー細胞肥大・空胞化、下垂体空胞化、十二指腸マクロファージ空胞化、胸腺リンパ球枯渇（雌） 75：可聴呼吸、立毛、呼吸困難、浅呼吸、鼻周囲赤色物質、体重・体重増加量・摂餌量低値、MCV 低値、血小板数高値、好中球・単球数高値、血中フィブリノーゲン・血中リパーゼ高値、血中アルブミン低値、肝臓重量高値、胸腺重量低値、脳脈絡叢空胞化、腎臓尿管再生性変化・空胞化、大腸マクロファージ空胞化、喉頭筋組織変性／壊死・再生性変化、下顎・腸間膜リンパ節マクロファージ空胞化、肝臓肝細胞空胞化、膵臓腺房細胞空胞化、唾液腺／耳下腺細胞空胞化、骨格筋組織変性／壊死、脾臓マクロファージ空胞化、胃腺部びらん／潰瘍、喉頭扁平上皮・呼吸上皮びらん／壊死、喉頭・気管呼吸上皮びらん／壊死・変性／再生性変化・亜急性／慢性炎症性反応、肺亜急性／慢性炎症性変化、小腸好中球浸潤（雌雄）、硬直、網状赤血球数高値、副腎皮質空胞化、肝臓胆管炎症性変化、肝臓クッパー細胞肥大・空胞化、肺急性炎症反応、下垂体空胞化、骨格筋組織再生性変化、十二指腸マクロファージ空胞化、脾臓リンパ球枯渇、胸腺リンパ球枯渇（雄）、MCH 低値、血中 AST・ALT 高値、副腎重量高値、食道筋組織変性／壊死・再生性変化、心臓心筋変性／壊死、肝臓胆管過形成、卵巣マクロファージ空胞化、肝臓単細胞壊死、胃腺部マクロファージ空胞化、舌筋組織壊死（雌） 回復性：有り	10	4.2.3.2 -3
雌雄 ラット (Wister)	強制経口	13 週間 (1 回/日) +回復 6 週間	0 ^{a)} 、2.5、 7.5、20	≧7.5：尿中 BMP 高値、胆管上皮肥大（雌雄） 20：胆管マクロファージ空胞化、クッパー細胞ミエリノソーム¹⁾（雌雄）、肝臓重量高値、胆管過形成（雌）	20	4.2.3.2 -5
雌雄 ラット (Wister)	強制経口	26 週間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、1、 2.5、7.5、 20	≧2.5：下顎／口腔周囲被毛湿潤²⁾（雄） 20：流涎³⁾（雌雄）、下顎／口腔周囲被毛湿潤²⁾（雌）	20	4.2.3.2 -7

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付 資料 CTD
		+回復 13 週間		投与 13 週終了時 ≥1：リンパ球細胞質空胞化 ^{b)} (雌) ≥2.5：リンパ球細胞質空胞化 (雄) ≥7.5：尿中 BMP 高値 (雌雄) 20：単球数高値 (雌雄)、好中球数高値、尿量高値、尿比重 低値 (雄) 投与 26 週終了時 ≥2.5：肝臓胆管空胞化 (雌) ≥7.5：尿中 BMP 高値、肝臓門脈域組織球泡沫状／色素沈 着、胆管粘膜空胞化 (雌雄)、肝臓胆管空胞化・胆管過形成 (雄)、胆管・脾臓・腸間膜リンパ節組織球泡沫状／色素沈 着 (雌) 20：リンパ球細胞質空胞化、胆管拡張・肥厚、小腸組織球 泡沫状／色素沈着、鼻腔嗅上皮変性 (雌雄)、好中球数高値、 尿量高値、胆管・脾臓・腸間膜リンパ節組織球泡沫状／色 素沈着、鼻腔鼻咽頭変性／再生性変化、鼻腔内腔浸出液 (雄)、肝臓胆管過形成、十二指腸組織球泡沫状／色素沈着 (雌) 回復性：有り		

a) 溶媒：脱イオン水、b) 2.5 mg/kg 群除く

- 1) 電子顕微鏡検査による所見、0 及び 20 mg/kg のみ実施
- 2) 申請者は 20 mg/kg 雄のみを毒性変化と判断
- 3) 胃からの逆流した低 pH の投与液の刺激性に伴う所見と判断

本薬の経口経路におけるカニクイザルを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 13)。カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験における無毒性量は 30 mg/kg と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 39 週時における AUC₀₋₂₄ は 3,950 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量¹³⁾ (AUC_{tau}: 2,850 ng・h/mL) の約 1.4 倍であった。

主な全身毒性又は異常所見として、肝単細胞壊死、血中 AST・ALT 活性の上昇、腎臓尿細管変性・過形成、骨格筋組織壊死、血中リパーゼ活性の上昇及び心電図異常 (RR・QTc・QR 間隔延長) が認められた。また、リン脂質症に関連した変化として尿中 BMP 上昇、肝臓・胆管及び全身のマクロファージ／組織球系細胞に空胞変性・有色色素沈着が認められた。回復期間終了時においても、リン脂質症に関連したマクロファージ／組織球系細胞に空胞変性等が認められた。各試験における無毒性量投与時に認められた異常値又は異常所見について、関連する異常の有無、発生頻度及び所見の程度から毒性学的意義は低いと判断されている。

表 13 カニクイザル反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付 資料 CTD
雌雄 カニクイ ザル	強制 経口	7 日間	0 ^{a)} 、10、75、 200	≥10：血中アルブミン低値 (雌雄) ≥75：嘔吐、血中 AST・ALT・アミラーゼ・リパーゼ高値 (雌雄)、胸腺リンパ球枯渇 (雌) 200：血中電解質低値・総ビリルビン・フィブリノーゲン高 値、胸腺重量低値 (雌雄)、食欲不振、肝臓小葉中心性肝細 胞空胞化、胸腺リンパ球枯渇 (雄)、血中コレステロール低 値 (雌)	75	参考 4.2.3.2 -2
雌雄 カニクイ ザル	強制 経口	4 週間 (1 回/日) +回復 3 週間	0 ^{a)} 、10、30、 100	≥10：肝臓橢円形細胞過形成、腎臓単核細胞浸潤、骨格筋 組織再生性変化 ^{o)} 、舌筋組織変性／再生性変化 ^{o)} (雄)、肝 臓肝細胞グリコーゲン増加、骨髄リンパ球集簇、腸間膜リン パ節濾胞リンパ球過形成、脾臓濾胞リンパ球過形成 (雌) ≥30：水様／軟便、血中リパーゼ高値、小腸 (空腸／回腸) 組織球浸潤 (雌雄)、嘔吐／吐物 ¹⁾ 、腎臓尿細管変性／再生	10	4.2.3.2 -4

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
				性変化、肝臓亜急性／慢性炎症、脾臓濾胞リンパ球過形成、 胸腺皮質萎縮（雄）、血中 ALT 高値、腎臓単核細胞浸潤（雌） 100：血中 AST・グロブリン高値・アルブミン・A/G 比低値、 腎臓・肝臓重量高値、腸間膜リンパ節組織球症、十二指腸 組織球浸潤（雌雄）、血中 ALT 高値、尿グルコース高値、 骨髄リンパ球集簇、喉頭筋組織変性／再生、肝臓びまん性 脂肪変性・クッパー細胞肥大／過形成、下顎リンパ節・腸 間膜リンパ節びまん性過形成（雄）心拍数減少、RR・QT・ QTc・QRS 間隔延長、血中無機リン低値、腎臓尿細管好塩 基性変化・円柱、骨格筋組織再生性変化、胸腺皮質萎縮（雌） 30：肝臓単細胞壊死・クッパー細胞色素沈着（雄） 回復性：有り		
雌雄 カニクイ ザル	強制 経口	13 週間 (1 回/日) +回復 6 週間	0 ^{a)} 、2.5、 7.5、20	≥2.5：尿中 BMP 高値（雌） ≥7.5：尿中 BMP 高値（雄） 20：血中 ALT 高値（雌雄） 回復性：有り	20	4.2.3.2 -6
雌雄 カニクイ ザル	強制 経口	39 週間 (1 回/日) +回復 13 週間	0 ^{b)} 、1、2.5、 7.5、20	≥2.5：尿中 BMP 高値（雌雄） ≥7.5：流涎（雌雄） 20：血中 ALT 高値（雌雄）、軟便（雄）、肝臓肝単細胞壊死 （雌） 回復性：有り	20	4.2.3.2 -9
雌雄 カニクイ ザル	強制 経口	39 週間 (1 回/日) +回復 13 週間	0 ^{a)} 、30、55、 80	≥55：吐物 ^リ （雌雄） 80：水様／軟便発生頻度増加、痩せ（雌雄）、体重・体重増 加量低値（雄）、食欲不振（雌） <u>投与 13 週終了時</u> ≥30：血中 ALT 高値、尿中 BMP 高値（雌雄）、肝臓重量高 値、腎臓尿細管過形成、肝臓肝細胞肥大（雌） ≥55：血中フィブリノーゲン・アルブミン低値・AST 高値、 腎臓重量高値、腎臓尿細管変性 ^{d)} ・単核細胞浸潤、腸間膜リ ンパ節・小腸（空腸／回腸）泡沫状マクロファージ、胸腺 皮質リンパ球枯渇（雌雄）、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマ トクリット低値、赤血球分布幅高値、単球数高値、肝臓重 量高値、胸腺重量低値、腎臓・肝臓褐色、腎臓尿細管過形 成、肝臓肝細胞肥大（雄）、子宮重量低値（雌） 80：血中無機リン低値、腎臓尿細管空胞化（雌雄）、血小板 数高値（雄）赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低 値、赤血球分布幅高値、単球数高値、胸腺重量低値、腎臓・ 肝臓褐色、子宮萎縮（雌） <u>投与 39 週終了時</u> ≥30：血中 ALT 高値、尿中 BMP 高値、副腎細胞質空胞化、 腸間膜リンパ節・小腸（空腸／回腸）泡沫状マクロファ ージ色素沈着（雌雄）、肝臓・脾臓重量高値、腎臓尿細管単核 球浸潤（雄）、腎臓重量高値・尿細管変性、腸間膜リンパ節 茶色化、骨髄濾胞性リンパ球過形成（雌） ≥55：血中フィブリノーゲン・アルブミン低値・AST ⁹⁾ 高値、 腎臓褐色／変色・尿細管過形成、肝臓肝細胞びまん性肥大・ クッパー細胞増加・色素沈着（雌雄）、単球数・白血球そ の他細胞数高値、腎臓重量高値、腎臓肥大・尿細管変性、腸 間膜リンパ節茶色化（雄）、肝臓・脾臓重量高値、肝臓褐色 ／変色、腎臓尿細管単核球浸潤（雌） 80：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、血小 板数高値（雌雄）、血中無機リン低値、胸腺重量低値、肝臓 褐色／変色、肺泡沫状マクロファージ色素沈着（雄）、赤血 球分布幅高値、単球数・白血球その他細胞数高値、脾臓限 局性リンパ球過形成（雌） 回復性：有り	30	4.2.3.2 -10

溶媒：a) 脱イオン水、b) 超純水、

c) 30 mg/kg 群除く、d) 80 mg/kg 雄除く、e) 55 mg/kg 群雌除く

1) 投与液の低 pH 及び苦みに伴う変化と判断

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髄小核試験が実施され（表 14）、本薬の遺伝毒性は陰性と判断されている。

表 14 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝 活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付 資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9－/＋	0 ^{a)} 、5.0、15、50、150、500、1,500 µg/plate	陰性	4.2.3.3. 1-1
	ヒト末梢血リンパ球染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9－ (20 時間)	0 ^{b)} 、2.5、6、12 µg/mL	陰性	4.2.3.3. 1-2
			S9－ (4 時間)	0 ^{b)} 、7.5、25、32.5 µg/mL		
			S9＋ (4 時間)	0 ^{b)} 、15、27.5、35 µg/mL		
<i>in vivo</i>	ラット 小核試験	雄ラット (SD) 骨髄		0 ^{a)} 、125、250、500 mg/kg/日 (経口、単回)	陰性	4.2.3.3. 2-1

溶媒：a) DMSO、b) 滅菌蒸留水、c) 脱イオン水

5.4 がん原性試験

5.4.1 Tg rasH2 トランスジェニックマウスがん原性試験

本薬の CByB6F1/Tg rasH2 (Tg rasH2) トランスジェニックマウスを用いた経口経路による 26 週間がん原性試験が実施された。本薬投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった（表 15）。

非発がん量 (50 mg/kg) における AUC₀₋₂₄ (投与 182 日目) は 27,450 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量¹³⁾ (AUC_{tau} : 2,850 ng・h/mL) の約 9.6 倍であった。

表 15 Tg rasH2 トランスジェニックマウスがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD
					溶媒	本薬				
						0	8	20		
				匹	雌雄各 25	雌雄各 25	雌雄各 25	雌雄各 25		
雌雄マウス (Tg rasH2)	強制経口	26週間	腫瘍性病変						50	4.2.3.4.1-2
			悪性リンパ腫	雄	0	1	0	0		
				雌	0	0	0	0		
			全身 ^{a)} ／血管肉腫	雄	2	2	1	2		
				雌	0	3	0	3		
			肺／細気管支肺胞腺腫・がん	雄	1	1	2	0		
				雌	3	1	2	2		
			胃／扁平上皮乳頭腫・がん	雄	1	1	0	1		
				雌	0	0	0	0		
			皮膚／扁平上皮乳頭腫・がん	雄	0	0	0	1		
				雌	1	1	0	0		
			その他所見							
			生存率 (%)	雄	96	96	96	88		
				雌	100	96	88	92		
			≥8：鼻腔好中球性炎症（雌雄） ≥20：体重・体重増加量・摂餌量低値（雌雄） 50：鼻腔上皮：びらん・潰瘍（雄）							

溶媒：逆浸透性脱イオン水

a) 全身の各器官・組織で発生の認められた個体数を合算

5.4.2 ラットがん原性試験

本薬の経口経路におけるラットを用いた 104 週間がん原性試験が実施された。本薬投与に関連する主な腫瘍性病変として、承認申請時に提出された試験成績では、20 mg/kg 群の雄で腸間膜リンパ節を主体とした血管肉腫の発生頻度の有意な上昇が認められた（表 16）。

表 16 ラットがん原性試験における承認申請時の血管肉腫・血管腫・血管系増殖性病変発生頻度

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD
					溶媒	本薬					
				0	3	8	20	60/40 ^{b)}			
				匹	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60		
雌雄 ラット (Wister)	強制 経口	104 週間	腫瘍性病変							8	4.2.3.4.1-1
			全身 ^{a)} ／血管肉腫	雄	2	2	4	9*	-		
				雌	4	2	1	9	-		
			全身 ^{a)} ／血管腫	雄	1	0	0	0	-		
				雌	0	0	0	0	-		
			血管系増殖性病変							—	
			腸間膜リンパ節／血管腫様過形成	雄	0	0	0	0	-		
				雌	0	0	0	0	-		

溶媒：脱イオン水、* 本薬投与の影響と判断

a) 全身の各器官・組織で発生の認められた所見を合算

b) 投与 1～17 週目まで 60 mg/kg、投与 18～28 週目まで 40 mg/kg を投与。28 週目（191 日目）で投与中止

承認申請後、血管肉腫所見に関する病理ピアレビューの再実施及び最終報告書の修正が行われ、血管肉腫は血管腫又は血管腫様過形成に再分類された（表 17）。申請者は、当該再評価結果を踏まえ、本薬の投与が血管肉腫の発生に影響を与える可能性は低く、血管腫及び血管腫様過形成の発生頻度の上昇傾向についても、本薬投与との関連性は低く、偶発的な変化と説明している。

表 17 ラットがん原性試験の承認申請後における病理再評価後の血管肉腫・血管腫・血管系増殖性病変発生頻度

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性 匹	用量 (mg/kg/日)					非発がん 量 (mg/kg)	添付資料 CTD	
					溶媒	本薬						
					0	3	8	20	60/40 ^{b)}			
					雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60			
雌雄 ラット (Wister)	強制 経口	104 週間	腫瘍性病変							20	4.2.3.4.1-1	
			全身 ^{a)} ／血管肉腫	雄	1	1	0	0	-			
				雌	0	1	0	2	-			
			全身 ^{a)} ／血管腫	雄	1	0	1	5	-			
				雌	1	0	0	1	-			
			血管系増殖性病変							—		
			腸間膜リンパ節／血 管腫様過形成	雄	1	2	2	4	-			
				雌	2	1	1	6	-			

溶媒：脱イオン水

a) 全身の各器官・組織で発生の認められた所見を合算

b) 投与 1～17 週目まで 60 mg/kg、投与 18～28 週目まで 40 mg/kg を投与。28 週目（191 日目）で投与中止

血管肉腫以外の異常所見は表 18 のとおりであり、20 mg/kg の雌雄で、溶媒群及び背景値に認められない鼻腔の扁平上皮がんが認められた。その他、溶媒群に認められない又は本剤群で発生の増加傾向が認められた腫瘍性病変として、子宮/子宮内膜間質肉腫、皮膚未分化肉腫、全身性悪性神経鞘腫及び副腎/褐色細胞腺腫・悪性褐色細胞腫が認められたが、使用したラット系統の背景値及び用量関係等から投与との関連性は低いと判断されている。

主な増殖性病変として、副腎皮質及び肝臓胆管の過形成の発生頻度上昇並びに腸間膜リンパ節に組織球増加が認められ、また、主な全身への毒性又は異常所見として、肝臓に肝細胞壊死及び胆管拡張、骨

格筋壊死並びに全身のマクロファージ／組織球系細胞にリン脂質症に関連した空胞変性が認められた。また、鼻腔粘膜への傷害性変化とそれに伴う呼吸障害が認められ、60/40 mg/kg 群の主な死亡原因と判断されている。なお、鼻腔粘膜の傷害性については、強制経口投与時の低 pH の投与液の逆流が原因であると申請者は説明している（Toxicol. Sci. 2011; 39:337-347、J. Appl. Toxicol. 2011; 31:342-354）。

以上より、非発がん量は 20 mg/kg と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 52 週時における AUC₀₋₂₄ は 11,500 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量¹³⁾（AUC_{tau}：2,850 ng・h/mL）の約 4.0 倍であった。

表 18 血管系病理組織所見を除くラットがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性 匹	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD	
					溶媒	本薬						
						0	3	8	20			60/40 ^{b)}
						雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60			雌雄 各 60
雌雄 ラット (Wister)	強制 経口	104 週間	腫瘍性病変						20	4.2.3.4.1-1		
			鼻腔／扁平上皮がん	雄	0	0	0	1*			-	
			雌	0	0	0	1*	-				
			子宮／子宮内膜間質肉腫	雄	-	-	-	-			-	
			雌	0	0	2	3	-				
			皮膚／未分化肉腫	雄	0	1	2	3			-	
			雌	1	1	0	0	-				
			全身 ^{a)} ／悪性神経鞘腫	雄	2	3	1	5			-	
			雌	4	0	4	1	-				
			副腎／褐色細胞腺腫・悪性褐色細胞腫	雄	2	3	5	1			-	
			雌	0	0	1	1	-				
			乳腺／線維腺腫	雄	0	0	2	0			-	
			雌	13	17	10	4*	-				
			乳腺／腺がん	雄	0	0	0	0			-	
			雌	4	6	5	1*	-				
			増殖性病変								—	
			副腎／皮質限局性過形成	雄	5	12	5	14*	-			
			雌	12	13	10	19	-				
			肝臓／胆管過形成	雄	17	15	15	47*	-			
			雌	25	24	27	55*	-				
			腸間膜リンパ節／組織球増加	雄	1	10*	35*	59*	-			
			雌	8	14	38*	58*	-				
			生存率									
			生存率 (%)	雄	72	65	70	55	85 ^{c)}			
			雌	58	60	62	47	68 ^{c)}				
			主な病変									
			肝臓肝細胞壊死	雄	1	0	0	0	0			
			雌	0	1	0	2	4*				
			肝臓肝細胞限局性壊死	雄	3	1	4	10*	1			
			雌	0	2	0	4*	1				
			肝臓小葉中心性肝細胞壊死	雄	0	0	1	1	0			
			雌	0	0	1	0	0				
			肝臓門脈周囲肝細胞壊死	雄	0	0	0	0	1			
			雌	0	0	0	0	4				
			肝臓混合性炎症	雄	1	0	5*	8*	3			
			雌	0	0	1	18*	16*				
			骨格筋変性・壊死	雄	0	2	4	21*	5*			
			雌	1	0	0	5*	6*				
			≧8：副腎泡沫状マクロファージ色素沈着、肝臓胆管肥大、鼻腔内腔浸出液（雌雄）、肝外胆管拡張 ^{d)} ・泡沫状マクロファージ、肝臓マクロファージ空胞化、鼻腔上皮変性・壊死、気管壊死（雄）、腎臓慢性腎症悪化（雌） ≧20：流涎、可聴呼吸、体重・摂餌量低値、副腎皮質空胞化増加、腎臓尿細管空胞化、鼻腔骨増殖、咽頭筋組織変性・壊死、肺肺泡マクロファージ浸潤 ^{d)} 、十二指腸・小腸（空腸・回腸）泡沫状マクロファージ、脾臓マクロファージ空胞化、舌筋組織変性・壊死（雌雄）、痩せ、大脳脈絡叢空胞化（雄）、流涎、肝外胆管拡張 ^{d)} ・泡沫状マクロファージ、肝臓胆汁性嚢胞・マクロファージ空胞化（雌）									

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性 匹	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD	
					溶媒	本薬						
						0	3	8	20			60/40 ^{b)}
						雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60			雌雄 各 60
			60／40：流涎、可聴呼吸（雌雄）、肺浸出液・壊死（雄）、痩せ、咽頭内腔浸出液、大脳脈絡叢空胞化、食道筋組織壊死、鼻腔上皮変性・壊死、気管壊死（雌） 20：扁平上皮がんが認められた個体の鼻腔で真菌／酵母感染、亜急性／慢性炎症									

溶媒：脱イオン水、* 本薬投与の影響と判断

a) 全身の器官・組織で発生の認められた所見を合算

b) 投与 1～17 週目まで 60 mg/kg、投与 18～28 週目まで 40 mg/kg を投与。28 週目（191 日目）で投与中止。

c) 191 日目の生存率。溶媒群の同時期と比較して有意な低下

d) 60/40 mg/kg 群除く

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の経口経路における雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が実施された（表 19）。本薬の授受胎能への影響は認められなかった。ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験から推定した雌雄の生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量（45 mg/kg）における AUC₀₋₂₄ は、雄 14,805 ng・h/mL、雌 20,115 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量¹³⁾（AUC_{tau}：2,850 ng・h/mL）の約 5.2 倍（雄）及び約 7.1 倍（雌）であった。

表 19 授受胎能・初期胚発生試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能 及び着 床まで の初期 胚発生 試験	雌雄 ラット (SD)	強制 経口	雌：交配 14 日 前～妊娠 7 日 (1 回/日) 雄：交配 28 日 前～交配後 63 日(1 回/日)	0、10、 25、45	親動物 雄 ≥10：流涎 ¹⁾ ≥25：可聴呼吸 ²⁾ 45：呼吸困難、体重・体重増加量・摂餌量低値 雌 ≥25：可聴呼吸 ²⁾ 25：流涎 ¹⁾ <u>初期胚発生</u> なし	親動物（一般 毒性）：25 親動物（生殖 能）：45 初期胚発生：45	4.2.3.5. 1-1

溶媒：脱イオン水

1) 投与液の苦み及び低 pH による刺激性に関連し、全身性の毒性と判断せず

2) 散発的な変化であり毒性と判断せず

本薬の経口経路におけるラット及びニュージーランド白色（NZW）ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 20）。ラット及びウサギへの胚・胎児発生への影響は認められなかった。胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット 75 mg/kg/日、ウサギ 100 mg/kg/日）における本薬の AUC₀₋₂₄ は、ラット 24,600 ng・h/mL、ウサギ 4,410 ng・h/mL であり、ヒトの臨床曝露量¹³⁾（AUC_{tau}：2,850 ng・h/mL）の約 8.6 倍（ラット）及び約 1.5 倍（ウサギ）であった。

表 20 胚・胎児発生試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
胚・胎 児発生 試験	雌 ラット (SD)	強制 経口	妊娠 6～17 日(1 回/日) 帝王切開： 妊娠 21 日	0、10、 25、75	母動物 ≥25：摂餌量低値 ¹⁾ 75：流涎、下顎被毛湿潤、呼吸音異常、 体重・体重増加量低値 <u>胚・胎児発生</u> なし	母動物（一般毒性）：25 胚・胎児発生：75	4.2.3.5. 2-3

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
	雌ウサギ (NZW)	強制経口	妊娠 7～19 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0、20、50、100	母動物 100：一般状態の悪化、体重増加量・摂餌量低値、摂餌量低値に伴う流産 <u>胚・胎児発生</u> なし	母動物（一般毒性）：50 胚・胎児発生：100	4.2.3.5. 2-5

溶媒：超純水

1) 25 mg/kg 群について体重低値が認められず有害性は低いと判断

本薬の経口経路におけるラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 21）。ラットを用いた胚・胎児試験から推定した、F₁ 出生児に対する無毒性量（45 mg/kg/日投与時の母動物における本薬の AUC₀₋₂₄ は 22,320 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量¹³⁾ (AUC_{tau}：2,850 ng・h/mL) の約 7.8 倍であった。主な毒性所見として、母動物体重低値等による栄養不良に伴う出生児の体重低値が認められた。

表 21 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	強制経口	母動物：妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0、10、25、45	母動物 ≥25：可聴呼吸 ¹⁾ 、摂餌量低値 ²⁾ 45：体重低値 <u>F₁ 出生児</u> 45：体重低値（出生後 14～28 日） <u>F₂ 出生児</u> なし	母動物：25 F ₁ 出生児：45	4.2.3.5. 3-1

溶媒：脱イオン水

1) 散発的な変化であり毒性と判断せず

2) 25 mg/kg 群について、体重低値が認められず有害性は低いと判断

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

本薬は波長 290～700 nm で光吸収性を示すことから（CTD 3.2.S.3.1）、マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み試験が実施され、本薬は光毒性を有する可能性は低いと判断されている（表 22）。

表 22 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 (BALB/c 3T3)	0、1.00、1.78、3.16、5.62、10.0、17.8、31.6、56.2 µg/mL UVA 5 J/cm ² 、UVB 21～22 mJ/cm ² 照射	光毒性なし アッセイ 1：光毒性係数：1.176、平均光作用：0.006 アッセイ 2：光毒性係数：>1.165、平均光作用：-0.030	4.2.3.7. 7-1

溶媒：1%DMSO 含む PBS 溶液

5.6.2 不純物の毒性評価

原薬中の不純物 不純物 C*、不純物 A* 及び 不純物 D* について Ames 試験が実施された（CTD 4.2.3.3～5）。不純物 C* 及び 不純物 A* は陰性、不純物 D* は陽性と判断されている。不純物 D* は、製造工程の管理により、ヒトへの曝露量が潜在的な変異原性不純物に対する毒性学的閾値（TTC）未満で管理されることから、安全性上の懸念は低いと判断されている。

原薬中の不純物のうち、不純物E*、不純物F*及び不純物B*について、Derek Nexus 及び Sarah Nexus を用いた評価から、非変異原性不純物と判断されている。また、原薬中のこれらの不純物の規格値として安全性確認の必要な閾値 (0.15%) ¹⁴⁾を超えた値を設定することについて、当該不純物を含む原薬を用いたカニクイザル 13 週間反復投与毒性試験の試験成績から安全性上の懸念は低いと判断されている。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 全身毒性

5.R.1.1 肝臓への影響について

申請者は、本薬投与時にラット及びカニクイザルに血中肝逸脱酵素活性の上昇が認められていることについて、肝臓において組織傷害性が観察されない場合には、代謝亢進による適応性変化と考えられるため (Toxicol Pathol 2012; 40: 971-94)、有害性は低いと説明している。

機構は、本薬の肝臓への影響について、以下のように考える。

本薬は、ラット及びカニクイザルへの反復投与の条件下において、肝細胞に壊死性の変化を生じることから組織傷害性を有すると考える。また、ヒトにおける臨床曝露量 ¹³⁾と同程度の曝露量で生じたカニクイザルにおける血中 ALT 活性の上昇については、正常値上限の 2 倍を超える上昇が認められたことに加え、血中 ALT 活性の上昇をもたらす CYP 等の代謝酵素に対する本薬の誘導能が低いこと (4.5.1 参照) を踏まえると、肝細胞の傷害に由来する可能性も考えられる (Toxicol Pathol 2012; 40: 971-94)。したがって、ヒトにおける本薬の肝臓への影響に関する安全性については、臨床試験における肝傷害に関わる血液生化学検査に関する異常の有無も踏まえ、慎重な議論が必要である (7.R.3.1 参照)。

5.R.1.2 腎臓及び膵臓への影響について

申請者は、本薬投与時のラット及びカニクイザルで認められた尿細管変性等の異常所見並びにカニクイザルで認められた血中リパーゼ活性の上昇について、尿細管変性に関連した検査値の異常及びリパーゼ上昇に関連した膵臓の組織変化が認められないことから有害性は低いと説明している。

機構は、本薬の腎臓及び膵臓への影響について、以下のように考える。

カニクイザルの尿細管変性及びリパーゼ活性の上昇については、ヒトにおける臨床曝露量 ¹³⁾に近似した曝露量で観察されている。ヒトの腎尿細管及び膵臓外分泌腺に対する安全性については、臨床試験における有害事象の発現状況等も踏まえて、慎重に検討する必要がある (7.R.3 参照)。

5.R.1.3 心筋及び骨格筋への影響について

申請者は、本薬の反復投与において認められたラットの骨格筋及び心筋、カニクイザルの骨格筋に対する組織傷害性について、一般状態観察及びその他検査項目において関連する異常所見又は異常値は認められなかったことから、運動及び組織・器官機能へ悪影響を与える可能性は低いと説明している。

機構は、本薬の心筋及び骨格筋への影響について、以下のように考える。

¹⁴⁾ 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について (平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号) (ICH Q3A ガイドライン)

本薬は心筋及び骨格筋に対して組織傷害性を有し、骨格筋への毒性は、ラット及びカニクイザルのいずれにおいてもヒトにおける臨床曝露量¹³⁾を下回る曝露量で観察されている。したがって、ヒトの骨格筋及び心筋に対する安全性については、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえて慎重に検討する必要がある（7.R.3 参照）。

5.R.1.4 リン脂質症について

申請者は、ラット及びカニクイザルへの長期反復投与時に認められた全身の器官・組織におけるマクロファージ及び組織球系細胞の空胞化／泡沫状の変化について、ヒトでの安全性を以下のように説明している。

- ラット及びカニクイザルの全身の器官・組織で認められたマクロファージ及び組織球系細胞の空胞／泡沫状変化について、尿中 BMP 濃度の上昇及びラットクッパー細胞の電子顕微鏡検査で観察されたミエリノソームは、リン脂質症に関連した変化と考える。
- 本薬の毒性試験で認められたリン脂質症に関連した所見については、器官・組織に関連する毒性所見が認められた場合のみ有害と判断し、それ以外については薬物に対する適応性変化と考えていることから、上記以外のリン脂質症に関連した所見は毒性と判断しない。

機構は、以下のように考える。

本薬を投与した毒性試験でのリン脂質症に関連した変化において、安全性上の懸念となる機能障害や異常所見は認められていないとの説明は理解できるが、反復投与毒性試験成績を踏まえれば、本薬で認められたリン脂質症に関連した生体内変化の完全な回復には、長期間の休薬が必要と考えられることも考慮し、本薬投与によるリン脂質症の発現リスクについて添付文書で情報提供する必要があると考える。

5.R.2 がん原性について

5.R.2.1 血管肉腫発生への影響について

承認申請時に提出された資料では、本薬のラットを用いたがん原性試験において、本薬投与群の雄で血管肉腫の有意な発生頻度上昇が認められると評価されていた。また、当該試験での非発がん量（8 mg/kg）における曝露量とヒト臨床曝露量¹³⁾が近似していることから、その発生機序及びヒトへの外挿性に関して照会したところ、申請者は、審査中に、第三者による病理組織学的所見の病理ピアレビュー評価を再度実施し、以下の理由から本薬が血管肉腫の発生に関与する可能性は低いとの判断に変更すると説明した。

- 承認申請時に血管肉腫と判断していた組織所見の多くは、病理ピアレビューの再実施により血管腫又は血管腫様過形成に再分類された。再分類後の血管肉腫の発生頻度は、溶媒群と本薬群で差は認められなかった。
- 血管肉腫の自然発生能の高い Tg rasH2 トランスジェニックマウスを用いたがん原性試験においては、ヒトにおける臨床曝露量¹³⁾の約 10 倍に相当する本薬曝露条件下において、血管肉腫の発生は認められていない。

また、再評価後の最終報告書において、本薬 20 mg/kg 群の雄で血管腫の発生頻度、雌雄で血管腫様過形成の発生頻度の上昇傾向が認められていることについて、申請者は、以下の理由から本薬投与との関連性は低く、偶発的な変化であると説明した。

- 本薬 20 mg/kg 群の雄における血管腫の発生頻度は、統計学的な評価において有意差を認めず、また使用したラット系統で報告されている自然発生率の範囲内（Charles River 2011; 61 社内資料、Regul Toxicol Pharmacol 2012; 64: 435-41）であった。
- pKal は生体内のブラジキニン生成に関与し、ブラジキニンは、血管新生促進因子（VEGF、FGF-2）の産生を促進し、腫瘍細胞の増殖・転移に関与する炎症性メディエーターの一つである（Biochem Pharmacol 2014; 87: 243-53、Curr Pharm Des 2006; 12: 2599-607）。しかしながら、本薬は pKal を阻害し、血中ブラジキニン濃度を低下させることから、ブラジキニンの作用を介して血管内皮の増殖に関与する可能性は低いと考える。また、現在までに、pKal 阻害と血管内皮細胞増殖との関連性に関する研究報告はない。
- 血管肉腫の自然発生能の高い Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験において、本薬投与群で血管系の増殖性病変は認められていない。

機構は、再評価された病理組織所見の科学的妥当性について再検討を行い、病理組織所見の変更は、適切に実施されたものと判断できることから、以上の申請者の説明は受入れ可能であり、血管腫及び血管腫様過形成の発生頻度の高値傾向を偶発的な変化と判断することは可能と判断した。

5.R.2.2 鼻腔扁平上皮がんへの影響について

申請者は、本薬のラットがん原性試験の高用量投与群（雌雄）において、鼻腔に使用系統の背景データでは認められない扁平上皮がんが発生した原因について、以下のように説明している。

扁平上皮がんが認められた鼻腔では、真菌／酵母の感染及び亜急性／慢性の炎症性変化が観察されていること、異物等により惹起される鼻腔内の慢性炎症は扁平上皮がんの発生を誘導することが報告されている（Lab Anim 1989; 23: 241-7）ことから、本薬のラットがん原性試験における扁平上皮がんの発生については、鼻腔内の真菌／酵母菌の感染が原因と考えられた。したがって、本薬の全身曝露を介した扁平上皮がんの発生の可能性は低いと判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験として、相対的バイオアベイラビリティ試験等が提出された。

本臨床開発では主に 2 種類の製剤（製剤 1〔原薬のみを 5～100 mg 含有するカプセル剤〕及び製剤 2〔原薬と添加剤の組成比を一定とし、原薬 50～150 mg を含有するように充てんしたカプセル剤〕）が用いられた¹⁵⁾。製剤 1 及び 2 の相対的バイオアベイラビリティは 103 試験により評価され、*in vitro* 溶出試験の結果、両者の溶出挙動は同等であった。また、原薬 75 mg を含む製剤 2 が第Ⅲ相試験用製剤とされ、原薬 150 mg を含む製剤 2 が市販用製剤とされた。第Ⅲ相試験用製剤と市販用製剤の *in vitro* 溶出試験の結果、両者の溶出挙動は同等であった。

¹⁵⁾ 各製剤を用いた臨床試験は次のとおり。製剤 1：第Ⅰ相試験（101、102、103、105 及び 109 試験）並びに第Ⅱ相試験（203 試験）、製剤 2：第Ⅰ相試験（106、107、108、112 及び 113 試験）、第Ⅲ相試験（301 及び 302 試験）並びに長期投与試験（204 試験）

血漿中及び尿中本薬濃度は LC-MS/MS（定量下限：血漿中 1.0 及び 0.2 ng/mL、尿中 5.0 ng/mL）により測定された。なお、特に記載のない限り、測定値及び薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示し、製剤の用量は遊離塩基換算量¹⁶⁾で記載した。

6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験（CTD 5.3.1.2-1：103 試験〔2017 年 2 月～2017 年 5 月〕）

外国人健康成人 24 例を対象とした無作為化非盲検 3 処置 3 期クロスオーバー試験により、空腹時に製剤 1 を 300 mg 又は製剤 2 を 300 mg を単回経口投与したときの相対バイオアベイラビリティ及び製剤 2 を 300 mg 単回経口投与したときの食事の影響¹⁷⁾が検討され、薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。

表 23 本薬 300 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

製剤 (投与条件)	例 数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]		
							C _{max}	AUC _{0-last}	AUC _{0-inf}
製剤 1 (空腹時)	23	124±34.4	2,380±617	3,240±899	3.00 [1.00, 6.00]	42.2±10.9	製剤 1 (空腹時) 投与に対する比		
製剤 2 (空腹時)	22	133±40.7	2,450±690	3,390±1,160	2.00 [1.00, 6.00]	42.6±10.9			
							1.07 [0.99, 1.17]	1.05 [0.98, 1.13]	1.05 [0.97, 1.15]
							製剤 2 (空腹時) 投与に対する比		
製剤 2 (食後)	22	148±54.7	2,560±788	3,430±1,060	5.00 [1.00, 8.00]	42.5±18.1	1.12 [1.03, 1.22]	1.03 [0.95, 1.11]	1.02 [0.93, 1.11]

平均値±標準偏差、T_{max}：中央値〔最小値、最大値〕

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、健康成人、HAE 患者、肝機能又は腎機能障害を有する被験者を対象とした試験及び薬物動態相互作用試験の成績並びに母集団薬物動態解析等の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、測定値及び薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示し、製剤の用量は遊離塩基換算量¹⁶⁾として記載した。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：101 試験〔2015 年 5 月～2015 年 12 月〕）

健康成人（日本人各群 6 例、外国人各群 4～6 例）に本薬 26、87、218、436、871 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 24 のとおりであった。本薬 26～871 mg の範囲において、C_{max} 及び AUC は、用量比を上回る増加を示した。また、血漿中本薬濃度推移において 2 峰性の挙動が認められたことから、腸肝循環の可能性が示唆された。

¹⁶⁾ 遊離塩基換算量 26 mg、55 mg、87 mg、110 mg、150 mg、200 mg、218 mg、300 mg、436 mg 及び 871 mg は二塩酸塩換算量約 30 mg、62.5 mg、100 mg、125 mg、175 mg、230 mg、250 mg、350 mg、500 mg 及び 1,000 mg に相当する

¹⁷⁾ 食事の影響は、高脂肪食（882 kcal：総カロリーに対する脂質の占める割合約 50%）を用いて検討された

表 24 本薬単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)		例 数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)	CLr (L/h)
26	外国人	4	3.82±0.84	19.3±2.64	25.1±3.66	2.00 [1.00, 3.00]	2.91±1.25	1,210±175	4,910±1,490	4.83±1.20
87	外国人	6	24.4±8.22	375±127	411±181	5.00 [5.00, 5.00]	45.14±3.67	269±118	17,800±9,130	2.18±0.73
	日本人	6	38.7±8.49	565±125	734±150	4.99 [2.00, 5.00]	57.11±15.17	142±32.4	11,600±3,570	2.51±0.28
218	外国人	6	107±26.6	1,580±331	1,950±321	2.00 [2.00, 5.00]	53.68±17.09	131±19.7	10,200±3,640	2.30±0.62
436	外国人	6	277±155	4,800±1,610	6,120±1,980	2.50 [2.00, 5.00]	54.17±9.30	90.4±34.2	7,090±2,960	2.66±0.75
	日本人	6	319±80.5	5,900±1,660	7,170±2,150	4.99 [2.00, 5.18]	46.18±6.50	74.1±17.5	4,900±1,120	2.84±0.59
871	外国人	6	690±120	13,300±1,090	16,900±2,230	5.00 [3.00, 6.00]	47.48±9.03	60.1±7.49	4,070±661	2.13±0.68

平均値±標準偏差、T_{max}：中央値 [最小値、最大値]

また、健康成人（日本人 10 例、外国人各群 10 例）に本薬 110、218、300、436 mg を 1 日 1 回 7 又は 14 日間反復経口投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。本薬では、反復投与による蓄積が認められ、6～12 日までの間に定常状態に達すると考えられた。

表 25 本薬反復投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量 (mg)		例 数	測定日	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	T _{max} (h)	CLr (L/h)
110	外国人	10	1 日目	37.5±15.7	346±161	4.00 [1.00, 5.00]	1.75±0.60
			7 日目	104±47.5	1,740±897	5.00 [2.00, 8.07]	2.77±0.93
218	外国人	10	1 日目	79.3±18.1	767±173	2.00 [1.00, 6.02]	2.38±0.74
			7 日目	222±49.8	3,790±822	6.00 [3.00, 12.00]	3.25±1.31
	日本人	10	1 日目	117±24.1	1,080±245	5.00 [1.00, 6.00]	2.71±0.57
			7 日目	265±49.0	4,250±786	5.99 [2.00, 6.00]	3.84±0.78
300	外国人	10	1 日目	164±64.3	1,700±687	5.00 [1.00, 6.02]	2.21±0.73
			14 日目	384±145	5,990±1,800	4.00 [1.00, 8.02]	3.85±1.45
436	外国人	10	1 日目	256±84.4	2,740±736	2.00 [1.00, 6.50]	2.25±0.57
			7 日目	547±193	8,620±2,810	2.00 [1.00, 8.05]	2.30±0.70

平均値±標準偏差、T_{max}：中央値 [最小値、最大値]

6.2.1.2 マスバランス試験（CTD 5.3.3.1-3：104 試験 [2017 年 9 月～2017 年 11 月]）

外国人健康成人 7 例に本薬 ¹⁴C 標識体 A を 300 mg 単回経口投与したときの血漿中放射能及び血漿中本薬濃度の t_{1/2} はそれぞれ 101 及び 91.1 時間であり、C_{max} は 406 ng・eq/mL 及び 189 ng/mL であった。投与 24 時間後までの総放射能の全血中／血漿中比は 0.96～1.03 の範囲で推移し¹⁸⁾、総放射能は血液細胞ではなく、主に血漿中に存在することが示唆された。投与 1,176 時間後までの放射能の総回収率は 85.5 ± 5.9% であり、尿中に 8.1 ± 1.2%、糞中に 77.4 ± 4.9% が排泄された。血漿中、糞中及び尿中の代謝物プロファイルは表 26 のとおりであり、総放射能の曝露量に占める割合が 10% を超える代謝物は認められなかった。

表 26 血漿中、糞中及び尿中における代謝物プロファイル

血漿中	糞中	尿中
投与 24 時間まで 未変化体 (34%)、M3、M5、M6、M7、M8 及び構造未同定の代謝物	投与 120 時間まで 未変化体 (17.2%)、M3、M5、M6、M7、M8、M9、M10、M42、M82 及び構造未同定の代謝物	投与 120 時間まで 未変化体 (2.79%)、M3、M5、M6、M42 及び構造未同定の代謝物

¹⁸⁾ 投与 24 時間後までの測定時点は、投与 1、2、4、6、8、12、16 及び 24 時間後であった

6.2.2 HAE 患者における検討

6.2.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 203 試験 [2016 年 8 月～2017 年 8 月])

外国人 HAE 患者に本薬 55、110、218、300 mg を 1 日 1 回、28 日間反復経口投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 27 のとおりであった。

表 27 本薬反復投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例 数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
55	7	33.7±15.0	532±329	3.8 [2.0, 7.9]	26.1±8.58 ^{a)}	182±98.4 ^{a)}	6,330±2,840 ^{a)}
110	14	92.4±42.0	1,420±487	3.0 [1.1, 6.0]	27.8±11.0 ^{b)}	97.4±31.2	3,970±1,870 ^{b)}
218	14	283±133	4,180±1,180	3.0 [1.9, 6.0]	27.5±14.6	63.2±14.5	2,370±855
300	16	389±184	5,980±2,080	4.0 [2.0, 8.0]	28.0±8.35 ^{c)}	67.3±28.0	2,480±1,100 ^{c)}

平均値±標準偏差、T_{max}：中央値 [最小値、最大値]

a) 6 例、b) 12 例、c) 13 例

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 肝機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3-2 : 108 試験 [2018 年 10 月～2019 年 2 月])

肝機能障害を有する外国人被験者 (Child-Pugh A、B、C 各 6 例) 及び正常な肝機能を有する外国人被験者 (6 例) に本薬 150 mg を単回経口投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 28 のとおりであった。なお、投与 6 時間後の各群の血漿中本薬非結合分画の割合は、正常な肝機能の患者で 1.10%、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ 1.24、1.57 及び 2.38%であった。

表 28 本薬 150 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害 の程度	例 数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害／正常肝機能)	
					C _{max}	AUC _{0-last}
正常	6	55.1±35	858±428	96.3±41.9		
軽度	6	56.3±37.6	878±367	102±49.1	1.01 [0.54, 1.88]	1.04 [0.62, 1.77]
中等度	6	90.1±45	1,320±442	125±15.6	1.77 [0.95, 3.29]	1.70 [1.00, 2.87]
重度	6	64.5±36.3	730±261	125±41.8	1.27 [0.68, 2.37]	0.95 [0.56, 1.61]

平均値±標準偏差

6.2.3.2 腎機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3-1 : 107 試験 [2017 年 10 月～2018 年 9 月])

重度腎機能障害 (eGFR<30 mL/min/1.73 m²) を有する外国人被験者 (7 例) 及び正常な腎機能 (CL_{CR}≥90 mL/min) を有する外国人被験者 (7 例) に本薬 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 29 のとおりであった。

表 29 本薬 200 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

腎機能障害 の程度	例 数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (重度腎機能障害／正常腎機能)	
					C _{max}	AUC _{0-last}
正常	7	95.2±44.5	1,730±758	68.1±18.2		
重度	7	144±96.7	1,970±1,030	59.6±7.29	1.39 [0.87, 2.20]	1.09 [0.69, 1.71]

平均値±標準偏差

6.2.4 Thorough QT/QTc 試験 (CTD 5.3.4.1-1 : 106 試験 [2019 年 3 月～2019 年 4 月])

外国人健康成人 (40 例) を対象にプラセボ又は本薬 150 若しくは 436 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの QT 間隔に対する影響が検討された。投与 1 日目及び投与 14 日目のデータを併合し、線形混合効果モデルの回帰式を用いて血漿中本薬濃度に伴う Fridericia 式による補正 QT 間隔 (QTcF) について

曝露－反応解析を行ったところ、投与 14 日目の $C_{\max}$ （幾何平均値）及びこのときの QTcF のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の本薬群とプラセボ群との差（ $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ）[90%CI] は、本薬 150 mg 群で 158 ng/mL 及び 3.4 [0.0, 6.8] msec、本薬 436 mg 群で 577 ng/mL 及び 21.9 [14.4, 29.4] msec であった。

6.2.5 薬物動態学的相互作用の検討（CTD 5.3.3.4-1：102 試験〔2016 年 3 月～2016 年 6 月〕、CTD 5.3.3.4-2：105 試験〔2017 年 2 月～2017 年 4 月〕、CTD 5.3.3.4-3：112 試験〔2018 年 4 月～2018 年 7 月〕、CTD 5.3.3.4-4：115 試験〔2019 年 2 月～2019 年 5 月〕）

本薬と他の薬剤を併用したときの薬物相互作用を検討することを目的として 4 試験が実施された。本薬又は併用薬の薬物動態パラメータの単独投与時に対する併用投与時の最小二乗幾何平均の比とその 90%CI は表 30 及び表 31 のとおりであった。

表 30 本薬の薬物動態パラメータに対する併用薬の影響

用法・用量		解析例数	最小二乗幾何平均の比 [90%CI]	
被験薬	併用薬		$C_{\max}$	$\text{AUC}_{0-\text{last}}$
本薬 300 mg 単回	シクロスポリン 600 mg 単回	17	1.25 [1.05, 1.48]	1.55 [1.40, 1.72]

表 31 併用薬の薬物動態パラメータに対する本剤の影響

用法・用量		解析例数	最小二乗幾何平均の比 [90%CI]	
被験薬（単回投与）	併用薬 本薬（1 日 1 回投与）		$C_{\max}$	$\text{AUC}_{0-\text{last}}$
ジゴキシン 0.25 mg 経口投与	300 mg	17	1.58 [1.20, 2.09]	1.48 [1.22, 1.79]
ロスバスタチン 10 mg 経口投与	300 mg	17	0.76 [0.68, 0.85]	0.80 [0.73, 0.88]
トルプタミド 500 mg 経口投与	300 mg	18	1.15 [1.10, 1.21]	1.73 [1.55, 1.94]
	150 mg	21	1.19 [1.11, 1.27]	1.73 [1.63, 1.85]
オメプラゾール 40 mg 経口投与	300 mg	18	1.78 [1.46, 2.16]	2.07 [1.84, 2.33]
	150 mg	21	1.21 [1.00, 1.47]	1.24 [1.09, 1.40]
デキストルメトर्फアン 30 mg 経口投与	300 mg	18	6.64 [5.02, 8.79]	7.52 [5.71, 9.89]
	150 mg	21	2.96 [2.48, 3.55]	2.78 [2.33, 3.33]
デシプラミン 50 mg 経口投与	150 mg	18	1.64 [1.48, 1.82]	1.87 [1.67, 2.10]
ミダゾラム 1 mg 静脈内投与	300 mg	18	1.04 [0.96, 1.13]	1.78 [1.64, 1.92]
ミダゾラム 2 mg 経口投与	300 mg	18	2.06 [1.85, 2.30]	3.54 [3.16, 3.96]
ミダゾラム 4 mg 経口投与	150 mg	21	1.45 [1.29, 1.63]	2.24 [2.05, 2.44]
アムロジピン 5 mg 経口投与	150 mg	13	1.45 [1.27, 1.64]	1.77 [1.63, 1.93]
ダナゾール ¹⁹⁾ 200 mg 経口投与	150 mg	18	0.76 [0.57, 1.01]	0.80 [0.61, 1.05]

¹⁹⁾ 欧米等において、HAE 発作の発症抑制の効能・効果で承認されているアンドロゲン製剤

6.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

健康被験者又は HAE 患者を対象とした国内外の臨床試験 13 試験²⁰⁾から得られた血漿中本薬データ (771 例 [10,437 測定点]) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.3.0) が実施された。

本薬について、吸収遅延時間と線形排泄及び一次吸収を伴う 3-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量探索の結果²¹⁾、クリアランス及び分布容積に対して体重、相対的バイオアベイラビリティに対して用量が共変量として選択され、最終モデルとされた。

最終モデルにより推定した、本薬 150 mg を 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータは、表 32 のとおりであった。

表 32 最終モデルにより推定した本薬 150 mg 投与時の本薬の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng・h/mL)
12～18 歳	153 (36.8)	2,515 (38.6)
体重 (40～60 kg)	155 (33.9)	2,574 (36.7)
体重 (60～80 kg)	129 (35.6)	2,211 (38.3)
体重 (80～100 kg)	111 (34.3)	1,951 (37.0)
体重 (100～120 kg)	101 (34.7)	1,818 (36.9)

幾何平均値 (CV%)

6.4 曝露－反応解析 (CTD 5.3.5.1-2)

203 試験で得られた *ex vivo* pKal 阻害活性と血漿中本薬濃度データを用いて、曝露－反応関係が検討された。図 2 のとおり、*ex vivo* pKal 阻害活性と血漿中本薬濃度との関連性はシグモイド E_{max} モデル ($R^2=0.75$) によって表され、pKal 阻害に対する EC₅₀ は 11 ng/mL と推定された。

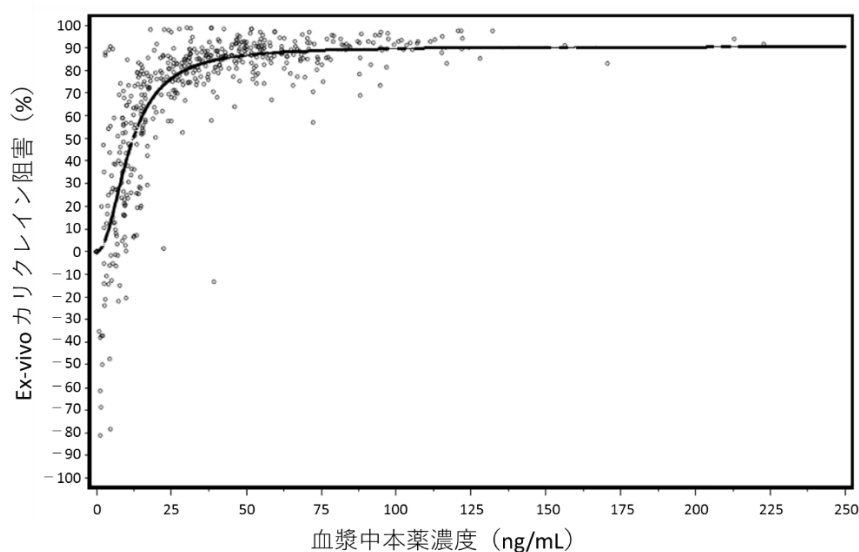


図 2 HAE 患者における pKal 阻害に関する曝露－反応関係

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

申請者は、本剤の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

²⁰⁾ 第 I 相試験 (101、102、103、105、106、107、108、112 及び 113 試験)、HAE 患者を対象とした第 II 相試験 (203 試験)、第 III 相試験 (301 及び 302 試験) 並びに長期投与試験 (204 試験)

²¹⁾ 共変量として、年齢、体重、CL_{CR}、eGFR、BMI、性別、人種、HAE 患者集団、民族、アルブミン、ビリルビン、ALT 及び AST が検討された

101 試験において、本薬 218 mg を 1 日 1 回反復投与したときの薬物動態パラメータ ($C_{\max}$ 及び AUC_{τ}) は、外国人と比較して日本人でそれぞれ約 20% 及び 12% 高値を示した (表 25)。しかし、当該試験における日本人と外国人の被験者間では体重に差 (日本人: 68.4 [61.2, 75.2] kg、外国人: 79.0 [55.6, 100] kg [いずれも平均値 [範囲]]) が認められており、母集団薬物動態解析においても、本剤の薬物動態パラメータの有意な共変量として、体重のみが選択され、人種は選択されていないことを踏まえると、日本人と外国人で認められた薬物動態の差は体重に起因するものであると考えられた。また、101 試験において日本人と外国人の安全性に顕著な違いは認められておらず、第Ⅲ相試験の安全性プロファイルについても、日本人と外国人で顕著な差は認められていない。

以上から、日本人と外国人の間で認められた薬物動態の差は、臨床的に意義のある差ではないと判断した。

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.2 本剤にかかる薬物動態学的相互作用について

申請者は、薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験における、本剤とシクロスポリン、ミダゾラム、デキストロメトルフアンとの併用時の薬物動態を踏まえ (6.2.5 参照)、P-gp、BCRP 及び CYP3A4 の阻害剤であるシクロスポリン並びに P-gp、CYP2D6 及び 3A4 の基質となる薬剤との相互作用について、添付文書等で注意喚起する旨、説明している。

機構は、以上の説明を了承し、当該注意喚起について適切と判断した。

6.R.3 本剤の催不整脈リスクについて

申請者は、本剤の催不整脈リスクについて、以下のように説明している。

106 試験において、本薬 436 mg 投与時に $\Delta\Delta QTcF$ の両側 90%CI 上限が閾値である 10 msec を超えたことから、当該試験成績を基に血漿中本薬濃度と $QTcF$ との関係に関する曝露-反応モデルを構築した。当該モデルにより $\Delta\Delta QTcF$ の両側 90%CI 上限が 10 msec になると想定される血漿中本薬濃度は 222 ng/mL と算出されたことを踏まえ、当該血漿中本薬濃度を超える可能性のある患者集団に関して、以下のとおり検討した。

① 肝機能障害患者における催不整脈リスクについて

108 試験では、重度肝機能障害を有する被験者に比べ中等度肝機能障害を有する被験者で本薬の曝露量が高値を示した。しかしながら、両群における消失半減期に差は認められなかったこと、本薬の血漿非結合分画は肝機能の悪化に伴い増加したことを踏まえると、肝機能障害の重症度間における曝露量の差を裏付ける根拠はなく、各群の被験者数が比較的少数であったことによる不規則変動に起因している可能性が高いと考え、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者の成績を合算して検討した。その結果、中等度以上の肝機能障害を有する被験者の定常状態における $C_{\max}$ は、正常な肝機能を有する被験者の 1.5 倍の約 240 ng/mL になると想定され、222 ng/mL を上回っていた。したがって、中等度以上の肝機能障害を有する患者については、添付文書において、本剤の血中濃度が上昇し、QT 間隔延長を起こすおそれがある旨を注意喚起する予定である。

② 低体重の患者における催不整脈リスクについて

母集団薬物動態解析において体重が共変量として選択されていること、また、本剤の投与対象には、一般に成人に比べて体重の低い 12 歳以上の小児が含まれることから、学校保健統計調査 (文部科学省総

合教育政策局調査企画課 2019) における 12 歳の日本人の平均体重 (男 44.0 及び女 43.7 kg) を用いて、母集団薬物動態解析で構築したモデルにより経験ベイズ推定を行った。その結果、12 歳の日本人男女の平均体重における C_{max} はそれぞれ 178.6 及び 176.1 ng/mL と算出され、222 ng/mL を下回っており、推定 QTcF 延長及び両側 90%CI の上限も 10 msec 未満となると考えられた。

また、302 試験及び 204 試験において 301 試験の日本人被験者の体重の中央値 (62.6 kg) よりも低体重であった被験者 76 例 [範囲 : 40.1~62.6 kg] の QTcF の最大値は、本剤 110 mg 群及び 150 mg 群並びにプラセボ群でそれぞれ 472、451 及び 444 msec であり、Torsades de Pointes のリスク増大と関連しているとされる閾値²²⁾ (QTcF の絶対値 500 msec) を下回っていた。

これらの結果から、12 歳以上の日本人患者で想定される体重範囲では、本剤投与により催不整脈リスクが懸念されるほどの血漿中本薬濃度を示す可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。

106 試験において、本薬 436 mg 投与時に $\Delta\Delta$ QTcF の両側 90%CI 上限が閾値である 10 msec を超えたこと、及び曝露-反応解析により本薬の曝露量の増加に伴う QT 間隔の延長が認められたことから、本薬には潜在的な催不整脈リスクがある。

特に、中等度以上の肝機能障害を有する患者では、108 試験において曝露量が増加し、催不整脈リスクの閾値濃度に達する可能性があることが示されている。また、本薬の血漿タンパク結合率が高いことを踏まえると、一般に血漿タンパクが減少するとされる中等度以上の肝機能障害を有する患者では、さらに催不整脈リスクが高まる可能性が否定できない。

また、母集団薬物動態解析より低体重の患者で曝露量が増加する傾向が認められることから、小児等の低体重である患者では本薬の催不整脈リスクが高まる可能性があり、本薬の投与に際して注意を要する。

以上より、中等度以上の肝機能障害を有する患者及び低体重である患者に対する本剤の投与の適否については、臨床試験成績も踏まえて慎重に検討する必要がある。

²²⁾ J Am Coll Cardiol 2010; 55: 934-47

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性に関する評価資料として、表 33 に示す 4 試験の成績が提出された。

表 33 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
海外	203 (APeX-1) 試験	II	I 又は II 型 HAE 患者	① 7 ② 14 ③ 15 ④ 18 ⑤ 23	1 日 1 回経口投与 ①本剤 55 mg ②本剤 110 mg ③本剤 218 mg ④本剤 300 mg ⑤プラセボ	有効性 安全性 薬物動態
海外	204 (APeX-S) 試験	II	I 又は II 型 HAE 患者	① 100 ② 127	1 日 1 回経口投与 ①本剤 110 mg ②本剤 150 mg	安全性 有効性
国内	301 (APeX-J) 試験	III	I 又は II 型 HAE 患者	① 6 ② 7 ③ 6	1 日 1 回経口投与 ①本剤 110 mg ②本剤 150 mg ③プラセボ	有効性 安全性
海外	302 (APeX-2) 試験	III	I 又は II 型 HAE 患者	① 41 ② 40 ③ 40	1 日 1 回経口投与 ①本剤 110 mg ②本剤 150 mg ③プラセボ	有効性 安全性

製剤の用量は遊離塩基換算量として記載

遊離塩基換算量 55 mg、110 mg、150 mg、218 mg 及び 300 mg は二塩酸塩換算量約 62.5 mg、125 mg、175 mg、250 mg 及び 350 mg に相当する

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 203 [APeX-1] 試験 [2016 年 8 月～2017 年 8 月])

I 型又は II 型の HAE 患者²³⁾ (全体の目標例数 70 例 [55 mg 群 6 例、110 mg 群 12 例、218 mg 群 12 例、300 mg 群 18 例、プラセボ群 22 例]、Part 1 の目標例数 36 例 [300 mg 群 18 例、プラセボ群 18 例]、Part 2 の目標例数 14 例 [110 mg 群 6 例、218 mg 群 6 例、プラセボ群 2 例]、Part 3 の目標例数 20 例 [55 mg 群 6 例、110 mg 群 6 例、218 mg 群 6 例、プラセボ群 2 例]) を対象に、本剤の用量反応性、有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がドイツ、イギリス、マケドニア等 11 の国又は地域で実施された。

本試験は 3 パートより構成され、用法・用量は、本剤 55 mg、110 mg、218 mg、300 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間経口投与することと設定された。Part 1、2、3 の順に実施され、Part 2 及び 3 は 1 つ前の Part の組入れが終了した時点から開始される計画であった。Part 1 では 36 例 (300 mg 群 18 例、プラセボ群 18 例)、Part 2 では 15 例 (110 mg 群 7 例、218 mg 群 6 例、プラセボ群 2 例)、Part 3 では 24 例 (55 mg 群 7 例、110 mg 群 7 例、218 mg 群 8 例、プラセボ群 2 例) に治験薬が投与された。

無作為化された 77 例 (55 mg 群 7 例、110 mg 群 14 例、218 mg 群 15 例、300 mg 群 18 例、プラセボ群 23 例) のうち、治験薬未投与例 2 例を除く 75 例 (55 mg 群 7 例、110 mg 群 14 例、218 mg 群 14 例、300 mg 群 18 例、プラセボ群 22 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 300 mg 群 16.7% (3/18 例) に認められ、中止理由は有害事象 (300 mg 群 3 例) であった。

有効性の主要評価項目である投与 28 日間の HAE 発作²⁴⁾の発現頻度は表 34 のとおりであった。

²³⁾ スクリーニング来院前 6 カ月以内の連続した 3 カ月間 (93 日間) に HAE 発作が 1 カ月当たり 2 回以上発現した、18 歳以上 70 歳以下の HAE 患者

²⁴⁾ 被験者が報告し、独立した臨床評価項目判定パネルにより判定された発作

表 34 投与 28 日間の HAE 発作の発現頻度 (FAS、OC)

	55 mg 群 (7 例)	110 mg 群 (14 例)	218 mg 群 (14 例)	300 mg 群 (18 例)	プラセボ群 (22 例)
HAE 発作発現頻度 (回/週)	0.93±0.49	0.29±0.28	0.47±0.43	0.50±0.51	0.90±0.57

平均値±標準偏差

有害事象は、55 mg 群 57.1% (4/7 例)、110 mg 群 50.0% (7/14 例)、218 mg 群 78.6% (11/14 例)、300 mg 群 77.8% (14/18 例)、プラセボ群 68.2% (15/22 例) に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、218 mg 群 1 例 (消化管感染) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、300 mg 群 16.7% (3/18 例) に認められた。

副作用は、55 mg 群 14.3% (1/7 例)、110 mg 群 21.4% (3/14 例)、218 mg 群 35.7% (5/14 例)、300 mg 群 50.0% (9/18 例)、プラセボ群 9.1% (2/22 例) に認められた。

表 35 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	55 mg 群 (7例)	110 mg 群 (14例)	218 mg 群 (14例)	300 mg 群 (18例)	プラセボ群 (22例)
頭痛	2 (28.6)	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (5.6)	4 (18.2)
鼻咽頭炎	2 (28.6)	0	1 (7.1)	5 (27.8)	6 (27.3)
疲労	1 (14.3)	0	0	2 (11.1)	1 (4.5)
腹痛	0	2 (14.3)	1 (7.1)	3 (16.7)	0
悪心	0	0	3 (21.4)	3 (16.7)	0
下痢	0	0	2 (14.3)	4 (22.2)	2 (9.1)
嘔吐	0	0	0	2 (11.1)	0
鼓腸	0	0	0	2 (11.1)	0
ALT 増加	0	0	0	2 (11.1)	0

例数 (%)

7.1.2 海外長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 204 [APeX-S] 試験 [2018 年 2 月～継続中 (2019 年 8 月データカットオフ)])

12 歳以上の I 型又は II 型の HAE 患者²⁵⁾ (目標例数 475 例、202 試験又は 203 試験に参加した被験者を含む) を対象に、本剤の長期投与における安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験がイスラエル、ポーランド、南アフリカ等 22 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 110 mg 又は 150 mg を 1 日 1 回経口投与することとされ、投与期間は 48 週間以上 (最長 240 週) とされた。

治験薬が投与された 227 例 (2019 年 8 月時点、110 mg 群 100 例、150 mg 群 127 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、安全性解析対象集団が有効性の解析にも用いられた。227 例のうち、103 例 (110 mg 群 30 例、150 mg 群 73 例) が 48 週の来院を完了した。中止例は、110 mg 群 26.0% (26/100 例)、150 mg 群 26.0% (33/127 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (110 mg 群 17.0% [17/100 例]、150 mg 群 8.7% [11/127 例])、有害事象 (110 mg 群 6.0% [6/100 例]、150 mg 群 10.2% [13/127 例]) 等であった。

データカットオフまでの有害事象は、110 mg 群 91.0% (91/100 例)、150 mg 群 90.6% (115/127 例) に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。

²⁵⁾ 202 試験又は 203 試験に参加しているか、これらの試験に参加していない場合は以下の①～③のいずれかの基準を満たす HAE 患者
 ① C1-INH の機能レベルが 50%未満、かつ補体第 4 成分 (C4) 値が LLN 未満である
 ② HAE 発作を発現していない期間に C4 の低値が認められない場合は、1) ～3) のいずれかを満たす。1) SERPING-1 遺伝子変異を認める。2) C1-INH 欠損症の家族歴がある。3) スクリーニング期間中の HAE 発作発現時の再検査で C4 値が LLN 未満である
 ③ C1-INH の機能レベルが 50%以上 74%未満の場合、SERPING-1 遺伝子変異が認められる又は C1-INH の機能レベルを再検し 50%未満と確認される

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、110 mg 群 18.0% (18/100 例、遺伝性血管浮腫 8 例、医学的観察 2 例、肛門膿瘍、心筋梗塞、顔面麻痺、下肢骨折、胃腸炎／肝酵素上昇、喘息／小腸炎、腹痛／遺伝性血管浮腫、ウイルス性胃腸炎／遺伝性血管浮腫各 1 例)、150 mg 群 9.4% (12/127 例、遺伝性血管浮腫／医学的観察、遺伝性血管浮腫、胸痛、急性骨髄単球性白血病、肺炎、下痢／嘔吐／不安、椎間板突出、胆道仙痛、足変形、自殺企図、肝機能検査異常、腎盂腎炎／脾過誤腫各 1 例) に認められ、そのうち、110 mg 群 2 例 (腹痛、胃腸炎／肝酵素上昇、各 1 例) 及び 150 mg 群 1 例 (肝機能検査異常) を除いて治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は 110 mg 群 6.0% (6/100 例)、150 mg 群 10.2% (13/127 例) に認められた。

副作用は、110 mg 群 56.0% (56/100 例)、150 mg 群 44.9% (57/127 例) に認められた。

表 36 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象 (データカットオフ日まで、安全性解析対象集団)

事象名	110 mg群 (100例)	150 mg群 (127例)	事象名	110 mg群 (100例)	150 mg群 (127例)
鼻咽頭炎	27 (27.0)	43 (33.9)	副鼻腔炎	6 (6.0)	6 (4.7)
頭痛	21 (21.0)	19 (15.0)	ALT 増加	5 (5.0)	9 (7.1)
腹痛	14 (14.0)	16 (12.6)	胃腸炎	5 (5.0)	7 (5.5)
下痢	12 (12.0)	18 (14.2)	AST 増加	5 (5.0)	6 (4.7)
上腹部痛	10 (10.0)	7 (5.5)	腹部不快感	5 (5.0)	5 (3.9)
遺伝性血管浮腫	10 (10.0)	2 (1.6)	インフルエンザ	4 (4.0)	9 (7.1)
悪心	8 (8.0)	10 (7.9)	口腔咽頭痛	4 (4.0)	8 (6.3)
胃食道逆流性疾患	8 (8.0)	2 (1.6)	気管支炎	4 (4.0)	7 (5.5)
便秘	7 (7.0)	4 (3.1)	嘔吐	3 (3.0)	11 (8.7)
発疹	7 (7.0)	2 (1.6)	鼓腸	2 (2.0)	8 (6.3)
上気道感染	6 (6.0)	13 (10.2)	背部痛	1 (1.0)	7 (5.5)
尿路感染	6 (6.0)	11 (8.7)	関節痛	0	12 (9.4)
腹部膨満	6 (6.0)	8 (6.3)			

例数 (%)

有効性の評価項目である投与 48 週間の HAE 発作²⁶⁾の発現頻度は表 37 のとおりであった。

表 37 投与 48 週間の HAE 発作の発現頻度 (安全性解析対象集団)

	110 mg 群 (100 例)	150 mg 群 (127 例)
HAE 発作発現頻度 (回/28 日)	1.16±1.13	1.36±1.51
部位別 HAE 発作発現頻度 (回/28 日)		
腹部症状単独	0.24±0.45	0.29±0.57
末梢症状単独	0.49±0.74	0.56±0.80
複合部位	0.44±0.67	0.51±0.91

平均値±標準偏差

²⁶⁾ ①1 つ以上の腫脹の症状を有し、②血管性浮腫発作以外に説明可能な別の要因 (アレルギー反応やウイルス性感冒等) がない、③前回の発作終了から 24 時間以上経過した後に発現した、④未治療の場合に 24 時間以上継続する、腫脹症状

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.1-5、5.3.5.1-6 : 301 [APeX-J] 試験 [2018 年 12 月～継続中 (2020 年 5 月データカットオフ)])

12 歳以上の I 型又は II 型の HAE 患者²⁷⁾ (目標例数 24 例 [各群 8 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験の投与 24 週時までの用法・用量は、本剤 110 mg、150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされた。本剤 110 mg 又は 150 mg が投与された被験者は同用量で投与 52 週まで継続投与された。プラセボ群の被験者は投与 24 週時に本剤の各用量群に再度割り付けられ、投与 52 週まで本剤 110 mg 又は 150 mg が 1 日 1 回経口投与された。投与 52 週以降は、非盲検下ですべての被験者に本剤 150 mg が 1 日 1 回経口投与された。

スクリーニング来院から 56 日間の導入期間に HAE 発作²⁸⁾が 2 回以上発現し、無作為化²⁹⁾された 19 例 (110 mg 群 6 例、150 mg 群 7 例、プラセボ群 6 例) 全例に治験薬が投与され、ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。また、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

投与 24 週までの中止例は、プラセボ群 16.7% (1/6 例) に認められ、中止理由は有害事象 (蕁麻疹) であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週間の HAE 発作³⁰⁾の発現頻度は表 38 のとおりであり、本剤 150 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。

表 38 投与 24 週間の HAE 発作の発現頻度 (ITT 集団、OC)

	110 mg 群 (6 例)	150 mg 群 (7 例)	プラセボ群 (6 例)
HAE 発作発現頻度 (回/28 日)	1.96±1.30	1.09±0.92	2.73±1.64
プラセボ群に対する割合 ^{a)} (%)	-24.6	-49.1	
[95%CI]	[-50.1, 14.0]	[-67.5, -20.4]	
p 値 ^{a), b)}	0.181	0.003	

平均値±標準偏差

a) 投与群、ベースライン時の発作頻度を共変量とし、観察期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

b) 有意水準両側 5%、Hochberg の方法により仮説検定の多重性を調整

投与 24 週までの有害事象は、110 mg 群 100% (6/6 例)、150 mg 群 100% (7/7 例)、プラセボ群 100% (6/6 例) に認められ、主な事象は表 39 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、110 mg 群 16.7% (1/6 例、肺炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象はプラセボ群 16.7% (1/6 例) に認められた。

²⁷⁾ 以下の①～③のいずれかの基準を満たす HAE 患者

① C1-INH の機能レベルが 50%未満、かつ補体第 4 成分 (C4) 値が正常基準範囲下限 (LLN) 未満である

② HAE 発作を発現していない期間に C4 の低値が認められない場合は、1) ～3) のいずれかを満たす。1) SERPING-1 遺伝子変異を認める。2) C1-INH 欠損症の家族歴がある。3) スクリーニング期間中の HAE 発作発現時の再検査で C4 値が LLN 未満である

③ C1-INH の機能レベルが 50%以上 74%未満の場合、SERPING-1 遺伝子変異が認められる

²⁸⁾ ①外見上の明らかな腫脹に加え、口腔咽頭や腹部の症状も含む腫脹の症状を呈し、②治療が行われた事象、医学的注意を要する事象又は被験者が入力した電子日誌に基づき機能障害 (日常生活の制限) を引き起こすことが記録された事象で、③前回の発作消失から 48 時間を超える時間が経過した後に発現した事象で、④治験担当医師が血管性浮腫発作であると判定したもの

²⁹⁾ スクリーニング来院から 56 日間の導入期間中の 1 カ月当たりの HAE 発作の頻度 (2 回未満/以上) で層別割付された

³⁰⁾ 被験者による電子日誌及び治験担当医師により収集された情報から、独立した専門医が判定した HAE 発作。HAE 発作は、腫脹の症状 (外見上明らかな腫脹に加えて、口腔咽頭又は腹部の症状も含む) を伴うものとされた

副作用は、110 mg 群 33.3% (2/6 例)、150 mg 群 28.6% (2/7 例)、プラセボ群 33.3% (2/6 例) に認められた。

表 39 2 例以上に発現した有害事象 (投与 24 週まで、安全性解析対象集団)

事象名	110 mg 群 (6例)	150 mg 群 (7例)	プラセボ群 (6例)
鼻咽頭炎	2 (33.3)	2 (28.6)	4 (66.7)
咳嗽	2 (33.3)	0	0
腹痛	1 (16.7)	1 (14.3)	0
下痢	1 (16.7)	1 (14.3)	0
発熱	1 (16.7)	1 (14.3)	0

例数 (%)

投与 24 週から 52 週までの有害事象は、110 mg 群 83.3% (5/6 例)、150 mg 群 42.9% (3/7 例)、プラセボ→110 mg 群 50% (1/2 例)、プラセボ→150 mg 群 100% (2/2 例) に認められ、主な事象はインフルエンザ (110 mg 群 2 例) 等であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 110 mg 群 16.7% (1/6 例、遺伝性血管浮腫) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、150 mg 群 14.3% (1/7 例) に認められた。

副作用は、150 mg 群 14.3% (1/7 例) に認められた。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-4 : 302 [APeX-2] 試験 [2018 年 3 月～継続中 (2019 年 8 月データカットオフ)])

12 歳以上の I 型又は II 型の HAE 患者³¹⁾ (目標例数 96 例 [各群 32 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がアメリカ、カナダ、チェコ等 11 の国又は地域で実施された。

本試験の投与 24 週時までの用法・用量は、本剤 110 mg、150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされた。本剤 110 mg 又は 150 mg が投与された被験者は同用量で投与 52 週まで継続投与された。プラセボ群の被験者は投与 24 週時に本剤の各用量群に再度割り付けられ、投与 52 週まで本剤 110 mg 又は 150 mg が 1 日 1 回経口投与された。投与 52 週以降は、非盲検下ですべての被験者に本剤 150 mg が 1 日 1 回経口投与された。

スクリーニング来院から 56 日間の導入期間に HAE 発作²⁶⁾が 2 回以上発現し、無作為化²⁷⁾された 121 例 (110 mg 群 41 例、150 mg 群 40 例、プラセボ群 40 例) 全例が ITT 集団とされ、治験薬が投与された 120 例 (110 mg 群 41 例、150 mg 群 40 例、プラセボ群 39 例) が安全性解析対象集団とされた。ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

投与 24 週までの中止例は、110 mg 群 9.8% (4/41 例)、150 mg 群 7.5% (3/40 例)、プラセボ群 12.5% (5/40 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (110 mg 群 7.3% [3/41 例]、150 mg 群 2.5% [1/40

³¹⁾ 以下の①～③のいずれかの基準を満たす HAE 患者

- ① C1-INH の機能レベルが 50%未満、かつ補体第 4 成分 (C4) 値が LLN 未満である
- ② HAE 発作を発現していない期間に C4 の低値が認められない場合は、1) ～3) のいずれかを満たす。1) SERPING-1 遺伝子変異を認める。2) C1-INH 欠損症の家族歴がある。3) スクリーニング期間中の HAE 発作発現時の再検査で C4 値が LLN 未満である
- ③ C1-INH の機能レベルが 50%以上 74%未満の場合、SERPING-1 遺伝子変異が認められる又は C1-INH の機能レベルを再検し 50% 未満と確認される

例)、プラセボ群 2.5% [1/40 例])、効果不十分 (110 mg 群 2.4% [1/41 例]、150 mg 群 2.5% [1/40 例]、プラセボ群 5.0% [2/40 例]) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週間の HAE 発作³²⁾の発現頻度は表 40 のとおりであり、本剤 110 mg 群及び 150 mg 群とプラセボ群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

表 40 投与 24 週間の HAE 発作の発現頻度 (ITT 集団、OC)

	110 mg 群 (41 例)	150 mg 群 (40 例)	プラセボ群 (40 例)
HAE 発作発現頻度 (回/28 日)	1.90±1.71	1.63±1.66	2.47±1.60
プラセボ群に対する割合 ^{a)} (%)	-30.0	-44.2	
[95%CI]	[-48.7, -4.6]	[-59.5, -23.0]	
p 値 ^{a), b)}	0.024	< 0.001	

平均値±標準偏差

a) 投与群、ベースライン時の発作頻度を共変量とし、観察期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

b) 有意水準両側 5%、Hochberg の方法により仮説検定の多重性を調整

投与 24 週までの有害事象は、110 mg 群 82.9% (34/41 例)、150 mg 群 85.0% (34/40 例)、プラセボ群 76.9% (30/39 例) に認められ、主な事象は表 41 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 110 mg 群 2.4% (1/41 例、形質細胞性骨髄腫)、プラセボ群 7.7% (3/39 例、子宮平滑筋腫、肺炎、出血性腸憩室／一過性脳虚血発作、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、110 mg 群 7.3% (3/41 例)、150 mg 群 2.5% (1/40 例)、プラセボ群 2.6% (1/39 例) に認められた。

副作用は、110 mg 群 41.5% (17/41 例)、150 mg 群 37.5% (15/40 例)、プラセボ群 33.3% (13/39 例) に認められた。

³²⁾ 被験者による電子日誌及び治験担当医師が収集した情報から、治験担当医師が判定した HAE 発作。HAE 発作は、腫脹の症状 (外見上明らかな腫脹に加えて、口腔咽頭又は腹部の症状も含む) を伴うものとされた

表 41 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象（投与 24 週まで、安全性解析対象集団）

事象名	110 mg 群 (41 例)	150 mg 群 (40 例)	プラセボ群 (39 例)
鼻咽頭炎	6 (14.6)	9 (22.5)	9 (23.1)
悪心	6 (14.6)	6 (15.0)	7 (17.9)
上気道感染	6 (14.6)	3 (7.5)	1 (2.6)
嘔吐	4 (9.8)	6 (15.0)	1 (2.6)
下痢	4 (9.8)	5 (12.5)	0
消化不良	4 (9.8)	3 (7.5)	3 (7.7)
胃食道逆流性疾患	4 (9.8)	2 (5.0)	0
頭痛	3 (7.3)	4 (10.0)	2 (5.1)
疲労	3 (7.3)	2 (5.0)	1 (2.6)
口腔咽頭痛	3 (7.3)	0	3 (7.7)
腹痛	2 (4.9)	4 (10.0)	2 (5.1)
鼓腸	2 (4.9)	3 (7.5)	1 (2.6)
背部痛	1 (2.4)	4 (10.0)	1 (2.6)
腹部不快感	1 (2.4)	3 (7.5)	3 (7.7)
上腹部痛	1 (2.4)	2 (5.0)	1 (2.6)
胃腸炎	0	2 (5.0)	2 (5.1)
口腔ヘルペス	0	2 (5.0)	1 (2.6)
麦粒腫	0	2 (5.0)	0
頻発月経	0	2 (5.0)	0

例数 (%)

投与 24 週から 52 週までの有害事象は、110 mg 群 59.5% (22/37 例)、150 mg 群 73.0% (27/37 例)、プラセボ→110 mg 群 76.5% (13/17 例)、プラセボ→150 mg 群 70.6% (12/17 例) に認められ、主な事象は表 42 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 150 mg 群 2.7% (1/37 例、医学的観察)、プラセボ→150 mg 群 5.9% (1/17 例、子宮平滑筋腫) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、110 mg 群 2.7% (1/37 例)、150 mg 群 5.4% (2/37 例)、プラセボ→150 mg 群 5.9% (1/17 例) に認められた。

副作用は、110 mg 群 10.8% (4/37 例)、150 mg 群 18.9% (7/37 例)、プラセボ→110 mg 群 23.5% (4/17 例)、プラセボ→150 mg 群 41.2% (7/17 例) に認められた。

表 42 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象（投与 52 週まで、安全性解析対象集団）

事象名	110 mg 群 (37 例)	150 mg 群 (37 例)	プラセボ→110 mg 群 (17 例)	プラセボ→150 mg 群 (17 例)
鼻咽頭炎	4 (10.8)	10 (27.0)	3 (17.6)	1 (5.9)
上気道感染	3 (8.1)	4 (10.8)	1 (5.9)	1 (5.9)
悪心	2 (5.4)	3 (8.1)	1 (5.9)	3 (17.6)
尿路感染	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (11.8)	0
ウイルス性胃腸炎	2 (5.4)	1 (2.7)	0	0
鉄欠乏	2 (5.4)	0	1 (5.9)	0
胸部不快感	2 (5.4)	0	0	1 (5.9)
片頭痛	2 (5.4)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (2.7)	3 (8.1)	1 (5.9)	0
腹痛	1 (2.7)	2 (5.4)	1 (5.9)	2 (11.8)
鼓腸	1 (2.7)	0	0	2 (11.8)
嘔吐	0	3 (8.1)	0	2 (11.8)
消化不良	0	2 (5.4)	1 (5.9)	2 (11.8)
腹部不快感	0	2 (5.4)	1 (5.9)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	2 (11.8)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

日本人 HAE 患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討するにあたり、同時期に計画されていた 302 試験に日本人 HAE 患者を組み入れることを検討したが、国内の治験実施体制の整備が必要であり、諸外国・地域より国内での被験者組入れ開始の遅れが見込まれたことから、別途 301 試験を実施することとした。しかしながら、本邦における HAE 患者は非常に限られており、本剤の有効性評価のために必要とされる十分な検出力を確保した症例数を組み入れたプラセボ対照並行群間比較試験を実施することは困難であった。そこで、HAE の遺伝学的及び臨床的特性は国内外で重要な差は認められていないこと並びに本剤の薬物動態に明らかな民族差は認められないこと（6.2.1.1 参照）を踏まえ、301 試験は統計学的な検証仮説に基づく症例数は設定しないものの 302 試験と概ね同様の試験デザインとし、両試験成績の比較も踏まえ、日本人 HAE 患者における有効性及び安全性を評価する計画とした。

なお、301 試験における計画段階の目標症例数は 24 例であったが、302 試験を主要な試験成績とした米国に対する本剤の承認申請が 2019 年 12 月初めに行われたため、本邦での承認申請も可能な限り早め 2020 年 2 月初めまでに行うこととしたこと、また 301 試験への被験者組入れが停滞していたこと等から、被験者組入れを 19 例で中止することとした。

● 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

301 試験及び 302 試験の用法・用量は、以下の点から本剤 110 mg 及び 150 mg の 2 用量を設定することとした。

- 海外第Ⅱ相試験（203 試験）における本剤の有効性及び安全性は 7.1.1 項のとおりであり、本剤 110 mg 群における有効性が最も高く、安全性に関する懸念は認められなかった。一方、本剤 218 mg 及び 300 mg 群では、消化器系の有害事象及び HAE 発作の発現頻度が本剤 110 mg 群に比べ高く、リスク・ベネフィットの観点から、本剤 218 mg 及び 300 mg は臨床推奨用量とはならないと判断した。
- HAE 発作抑制薬として海外で市販されているヒト血漿由来 C1-INH の皮下注射剤の投与量と HAE 発作頻度減少との関連性に関する報告（N Engl J Med 2017; 376: 1131-40）に基づき、有効性が期待できる本剤の用法・用量を検討した結果、臨床的に意義のある HAE 発作発現頻度の減少効果を示すには、カリクレイン阻害に対する EC₅₀ の 5.3～6.3 倍の曝露が必要と算出された。203 試験結果に基づく曝露－反応解析から、本薬のカリクレイン阻害に対する EC₅₀ は 11 ng/mL と推定され（6.4 参照）、203 試験の本薬 110 mg 投与群において、血漿中本薬トラフ濃度が当該 EC₅₀ 値の 4 倍を超えた割合は 64%、6 倍を超えた割合は 43%であった。また、203 試験及び 101 試験結果に基づくシミュレーションの結果、本薬 150 mg 投与時では、血漿中本薬トラフ濃度が EC₅₀ の 4 倍を超える割合が 93%、6 倍を超える割合が 80%に達すると予測されたことから、本剤 150 mg 投与によりさらなる有効性が期待できると考えた。

機構は、302 試験への本邦の参加を開発当初より綿密に計画すべきであり、また、承認申請時期を早めること等を理由に 301 試験への日本人患者の組入れを中断することなく実施すべきであったと考えるが、HAE が希少疾病であることも考慮し、301 試験に加えて海外臨床試験成績も含めて、本剤の日本人 HAE 患者における有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のとおり説明している。

301 試験及び 302 試験の主要評価項目である投与 24 週間の HAE 発作の発現頻度は表 36 及び表 38 のとおりであり、150 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。副次評価項目及びその他の有効性評価項目についても、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ (表 43)、本剤の有効性は投与期間を通じて維持された (図 3、図 4)。

表 43 有効性評価項目の成績 (301 試験及び 302 試験、投与 24 週まで、ITT 集団)

評価項目	301 試験			302 試験		
	110 mg 群 (6 例)	150 mg 群 (7 例)	プラセボ群 (6 例)	110 mg 群 (41 例)	150 mg 群 (40 例)	プラセボ群 (40 例)
HAE 症状が認められた日数 (日)	45.2±34.0	16.6±15.9	41.5±26.5	20.8±19.2	19.4±21.5	29.2±24.3
部位別 HAE 発作発現頻度 ^{a)}						
腹部症状単独	0.14±0.22	0.02±0.06	0.04±0.10	0.32±0.50	0.19±0.34	0.40±0.68
末梢症状単独	0.91±0.72	0.57±0.59	1.33±0.93	0.99±1.27	0.67±0.91	1.32±1.14
複合部位	0.91±0.58	0.50±0.52	1.34±1.79	0.59±0.66	0.77±0.98	0.75±0.94
喉頭	0.14±0.19	0.14±0.15	0.19±0.12	0.10±0.21	0.08±0.17	0.18±0.29
救済薬を要した HAE 発作発現頻度 ^{a)}	1.74±1.26	0.81±0.75	2.43±1.76	1.64±1.69	1.44±1.69	2.21±1.71
中等度又は重度の HAE 発作発現頻度 ^{a)}	0.66±0.67	0.73±0.69	0.73±0.34	1.16±1.27	0.82±0.78	1.24±1.20
ベースラインからの HAE 発作頻度減少率 (%)	23.2±36.9	52.5±25.9	-5.51±25.9	44.3±38.7	51.2±43.6	23.5±42.9
ベースラインから HAE 発作頻度減少を達成した被験者割合						
50%以上減少	33.3 (2/6)	57.1 (4/7)	0	51.2 (21/41)	57.5 (23/40)	25.0 (10/40)
70%以上減少	0	28.6 (2/7)	0	26.8 (11/41)	50.0 (20/40)	15.0 (6/40)
90%以上減少	0	0	0	9.8 (4/41)	22.5 (9/40)	7.5 (3/40)
血管性浮腫 QOL スコアのベースラインからの変化量 ^{b)}	-9.5±6.9	-15.8±6.4	3.2±6.8	-12.5±2.5	-14.6±2.6	-9.7±2.6

平均値±標準偏差又は% (例数)

a) 28 日当たりの HAE 発作回数 (301 試験は専門医、302 試験は治験担当医師により判定された HAE 発作)

b) 投与 24 週時、最小二乗平均値±標準誤差

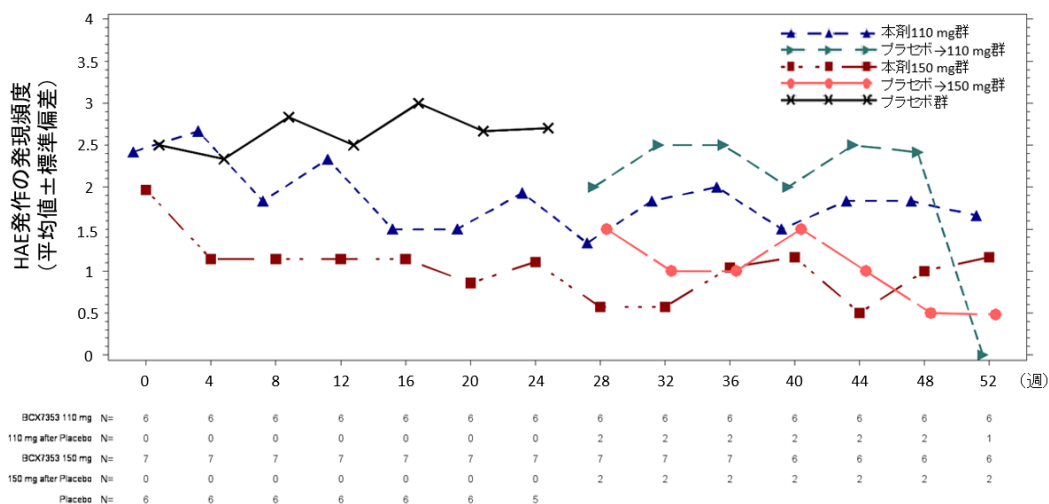


図 3 投与 52 週までの月当たりの平均 HAE 発作発現頻度 (301 試験、ITT 集団)



表 44 患者背景別の HAE 発作の発現頻度 (回/28 日) (301 試験及び 302 試験併合、投与 24 週まで、併合 ITT 集団)

平均値±標準偏差（例数）、1例の場合は実測値

オラデオカプセル 株式会社オーファンパシフィック 審査報告書

表 45 有効性評価項目の成績 (204 試験、データカットオフ時点まで、安全性解析対象集団)

評価項目		110 mg 群	150 mg 群
血管性浮腫症状が認められた日数 (日)			
	投与開始後 1 カ月目 (1~28 日)	3.4±4.2 (100)	3.4±4.1 (127)
	投与開始後 3 カ月目 (57~84 日)	2.7±3.3 (82)	3.1±4.0 (112)
	投与開始後 6 カ月目 (141~168 日)	2.5±3.1 (78)	2.7±4.0 (105)
	投与開始後 9 カ月目 (225~252 日)	3.0±4.6 (63)	1.8±2.5 (97)
	投与開始後 12 カ月目 (309~336 日)	1.1±2.6 (47)	1.6±2.2 (83)
	投与開始後 15 カ月目 (393~420 日)	0.3±0.8 (15)	1.8±2.5 (30)
	投与開始後 18 カ月目 (477~504 日)	— (0)	0.7±1.2 (12)
HAE 発作を認めなかった被験者の割合 (%)			
	0~24 週	8.0 (8/100)	11.2 (14/125)
	0~48 週	3.6 (2/56)	5.8 (6/104)
血管性浮腫 QOL スコアのベースラインからの変化量			
	4 週	−8.9±19.0 (81)	−11.2±17.2 (114)
	48 週	−12.8±16.0 (23)	−14.7±17.8 (73)

平均値±標準偏差 (例数) 又は% (例数)、—: 該当なし

青年期 (12~17 歳) の日本人 HAE 患者における本剤の有効性について、12 歳以上の HAE 患者を対象とした 301 試験では青年被験者は組み入れられなかったものの、以下の点から、成人 HAE 患者と同様に本剤の有効性が期待できると考える。

- HAE の病態生理 (SERPING-1 遺伝子の変異により、ブラジキニンの活性化を阻害する血漿タンパク質である C1-INH の欠乏又は機能的不活性化が生じ、血管透過性及び浮腫が引き起こされる [Clin Immunol 2005; 114: 3-9]) は、青年と成人で共通であること。
- 301 試験と 302 試験の全体集団において、複数の有効性評価項目で本剤の国内外の HAE 患者に対する有効性は同様であったこと (表 38、表 40 及び表 43)。

なお、302 試験の青年被験者は限られ、また、青年被験者ではプラセボ群の HAE 発作の発現頻度が低かったため、本剤群とプラセボ群の間で HAE 発作の発現頻度に差は認められなかったが (表 44)、HAE 発作発現は、ホルモン変化や精神的ストレス等が要因とされ、また HAE 発作の発現頻度も患者によって異なるため、本剤の青年被験者に対する有効性を明確に示すことができなかったものと考ええる。

以上より、日本人 HAE 患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

301 試験に組み入れられた日本人 HAE 患者は限られていたものの、主要評価項目である投与 24 週間の HAE 発作の発現頻度について、302 試験と同様に本剤 150 mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差を認め、その他の評価項目においても本剤の有効性が示されたことから、日本人成人 HAE 患者に対する本剤の有効性は示されている。また、301 試験において青年日本人 HAE 患者への本剤の投与経験は得られておらず、302 試験においても青年患者に対する明確な有効性が示されていないものの、成人と青年患者で HAE の病態が同様であり、本剤の作用機序や薬物動態から成人と青年患者で同じ用法・用量での本剤の使用が可能と考えられることを踏まえれば、青年 HAE 患者においても成人 HAE 患者と同様に本剤の有効性が期待できると考える。本剤の有効性に関しては、青年 HAE 患者の検討結果が無いなど、301 試験における検討が限られていることから、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、日本人 HAE 患者を対象に実施された 301 試験並びに海外にて実施された長期投与試験（204 試験）及び第Ⅲ相試験（302 試験）の併合データ（以下、「海外試験併合集団」）の結果に基づき、本剤の安全性について以下のように説明している。

301 試験及び海外試験併合集団における、安全性の概要及び主な有害事象は

表 46 及び表 47 のとおりであり、国内外の臨床試験における有害事象の種類及び発現割合に明らかな差異は認められなかった。

また、毒性試験においては、本薬投与により腎臓、脾臓、心筋及び骨格筋に異常値又は異常所見が認められていたが、臨床試験において、関連する有害事象は認められなかった。

表 46 301 試験及び海外試験併合集団における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	301 試験				海外試験併合集団 (204 試験及び 302 試験併合)			
	110 mg 群 (6 例)	150 mg 群 (7 例)	全本剤 投与例 (17 例)	プラセボ群 (6 例)	110 mg 群 (141 例)	150 mg 群 (206 例)	全本剤 投与例 (381 例)	プラセボ群 (39 例)
総曝露期間 (人・年)	6.6	7.7	16.7	2.6	107.4	152.8	289.0	16.5
有害事象	6 (100.0) 1950.4	7 (100.0) 313.5	16 (94.1) 959.1	6 (100.0) 497.2	130 (92.2) 721.5	170 (82.5) 660.2	327 (85.8) 657.4	30 (76.9) 750.1
重篤な 有害事象	2 (33.3) 30.5	0	2 (11.8) 12.0	0	22 (15.6) 49.3	16 (7.8) 13.1	40 (10.5) 26.0	2 (5.1) 18.1
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った 有害事象	0	1 (14.3) 13.1	1 (5.9) 6.0	1 (16.7) 38.2	11 (7.8) 15.8	20 (9.7) 19.0	32 (8.4) 16.6	1 (2.6) 6.0
副作用	2 (33.3) 167.6	3 (42.9) 65.3	5 (29.4) 95.9	2 (33.3) 76.5	77 (54.6) 162.0	88 (42.7) 151.8	177 (46.5) 147.7	13 (33.3) 145.2

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

表 47 301 試験及び海外試験併合集団における主な有害事象（安全性解析対象集団）

	301 試験				海外試験併合集団 (204 試験及び 302 試験併合)			
	110 mg 群 (6 例)	150 mg 群 (7 例)	全本剤 投与例 (17 例)	プラセボ群 (6 例)	110 mg 群 (141 例)	150 mg 群 (206 例)	全本剤 投与例 (381 例)	プラセボ群 (39 例)
総曝露期間 (人・年)	6.6	7.7	16.7	2.6	107.4	152.8	289.0	16.5
海外試験併合集団のいずれかの群で 6%以上又は 301 試験のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象								
鼻咽頭炎	2 (33.3) 30.5	2 (28.6) 26.1	6 (35.3) 36.0	4 (66.7) 191.2	40 (28.4) 78.2	61 (29.6) 85.7	108 (28.3) 78.5	9 (23.1) 90.7
頭痛	1 (16.7) 15.2	0	1 (5.9) 6.0	1 (16.7) 38.2	26 (18.4) 47.5	29 (14.1) 26.8	55 (14.4) 31.8	2 (5.1) 12.1
下痢	1 (16.7) 121.9	1 (14.3) 13.1	2 (11.8) 54.0	0	19 (13.5) 20.5	31 (15.0) 24.2	51 (13.4) 21.1	0
腹痛	1 (16.7) 61.0	1 (14.3) 13.1	4 (23.5) 42.0	0	16 (11.3) 41.0	26 (12.6) 24.9	45 (11.8) 29.4	2 (5.1) 12.1
悪心	1 (16.7) 15.2	0	1 (5.9) 6.0	0	17 (12.1) 18.6	23 (11.2) 19.0	44 (11.5) 18.3	7 (17.9) 48.4
上気道感染	0	0	0	0	12 (8.5) 20.5	24 (11.7) 17.0	38 (10.0) 17.3	1 (2.6) 6.0
嘔吐	0	0	0	0	7 (5.0) 8.4	19 (9.2) 15.7	29 (7.6) 12.5	1 (2.6) 12.1
尿路感染	1 (16.7) 15.2	0	1 (5.9) 6.0	0	11 (7.8) 13.0	14 (6.8) 12.4	27 (7.1) 12.5	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	13 (9.2) 12.1	10 (4.9) 7.2	25 (6.6) 9.3	0
上腹部痛	0	1 (14.3) 13.1	1 (5.9) 6.0	0	11 (7.8) 13.0	12 (5.8) 12.4	24 (6.3) 11.8	1 (2.6) 6.0
鼓腸	1 (16.7) 15.2	0	1 (5.9) 6.0	0	7 (5.0) 7.4	13 (6.3) 9.2	23 (6.0) 8.7	1 (2.6) 6.0
消化不良	0	0	0	0	7 (5.0) 6.5	11 (5.3) 8.5	21 (5.5) 8.7	3 (7.7) 36.3
インフルエンザ	2 (33.3) 30.5	0	2 (11.8) 12.0	0	8 (5.7) 7.4	12 (5.8) 9.8	20 (5.2) 8.0	0
腹部不快感	1 (16.7) 15.2	0	1 (5.9) 6.0	1 (16.7) 38.2	7 (5.0) 7.4	10 (4.9) 8.5	19 (5.0) 9.3	3 (7.7) 18.1
背部痛	0	2 (28.6) 26.1	2 (11.8) 12.0	0	4 (2.8) 3.7	13 (6.3) 11.1	18 (4.7) 7.6	1 (2.6) 6.0
関節痛	0	0	0	0	1 (0.7) 0.9	15 (7.3) 9.8	18 (4.7) 6.2	1 (2.6) 6.0
便秘	0	0	0	0	9 (6.4) 10.2	6 (2.9) 3.9	15 (3.9) 5.9	1 (2.6) 6.0
遺伝性血管浮腫	1 (16.7) 15.2	0	1 (5.9) 6.0	0	12 (8.5) 34.4	2 (1.0) 1.3	14 (3.7) 13.5	0
咳嗽	2 (33.3) 30.5	0	2 (11.8) 12.0	0	5 (3.5) 4.7	5 (2.4) 3.3	11 (2.9) 3.8	0
不安	0	0	0	0	4 (2.8) 5.6	4 (1.9) 3.3	9 (2.4) 4.2	3 (7.7) 18.1
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	5 (3.5) 4.7	2 (1.0) 1.3	8 (2.1) 2.8	3 (7.7) 18.1
四肢痛	0	0	0	0	2 (1.4) 1.9	4 (1.9) 2.6	7 (1.8) 2.4	3 (7.7) 18.1
発熱	1 (16.7) 15.2	1 (14.3) 13.1	2 (11.8) 12.0	0	2 (1.4) 1.9	2 (1.0) 1.3	4 (1.0) 1.4	0
そう痒症	0	1 (14.3) 13.1	2 (11.8) 12.0	0	1 (0.7) 0.9	2 (1.0) 1.3	3 (0.8) 1.0	0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

MedDRA V19.1

301 試験及び 302 試験については投与 24 週までの投与群で事象を集計。投与 24 週以降にプラセボ群から本剤群に切り替えた被験者における投与 24 週以降の事象は全本剤投与例に含めた

国内外で実施された臨床試験において、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、301 試験の本剤投与例 11.8% (2/17 例) 及び海外試験併合集団の本剤投与例 10.5% (40/381 例) に認められ、主な事象は遺伝性血管浮腫 (301 試験 1 例、海外試験併合集団 12 例)、医学的観察 (海外試験併合集団 4 例) 等であったが、治験薬との因果関係は否定された。

また、青年期（12～17 歳）の日本人 HAE 患者における本剤の安全性について、12 歳以上の HAE 患者を対象とした 301 試験では青年被験者は組み入れられなかったものの、以下の理由から、忍容可能であると考ええる。

- 海外試験併合集団の青年被験者における有害事象は本剤群 81.3%（13/16 例）、プラセボ群 100%（2/2 例）、そのうち重篤な有害事象は本剤群 12.5%（2/16 例、顔面麻痺、遺伝性血管浮腫／医学的観察各 1 例）に認められ、中止に至った有害事象は本剤群 6.3%（1/16 例、上腹部痛）のみに認められた。組み入れられた青年被験者は限られていたが、全体集団における有害事象の種類及び発現割合と明らかな差異は認められず、青年被験者において特に懸念すべき有害事象は認められなかった。
- 表 46 及び表 47 のとおり、国内外の臨床試験における有害事象の種類及び発現割合に明らかな差異は認められず、日本人において特に懸念すべき有害事象は認められなかった。

機構は、本剤の薬理作用、HAE 患者における疾患特性等を踏まえて、以下に示す有害事象について重点的に検討を行なった。

7.R.3.1 肝機能障害

申請者は、本剤投与時の肝機能への影響について、以下のように説明している。

本剤のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験では、肝単細胞壊死及び胆管変性、並びに血中 AST・ALT 活性の上昇が認められ、ラットを用いた反復投与毒性試験では肝単細胞壊死及び胆管変性、血中 AST・ALT 活性の上昇、並びに胆管過形成・拡張が認められた（5.2 参照）。

301 試験及び海外試験併合集団における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況は表 48 のとおりであった。

表 48 301 試験及び海外試験併合集団における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	301 試験				海外試験併合集団 (204 及び 302 試験併合)			
	110 mg 群 (6 例)	150 mg 群 (7 例)	全本剤 投与例 (17 例)	プラセボ群 (6 例)	110 mg 群 (141 例)	150 mg 群 (206 例)	全本剤 投与例 (381 例)	プラセボ群 (39 例)
総曝露期間 (人・年)	6.6	7.7	16.7	2.6	107.4	152.8	289.0	16.5
肝機能障害に関連する有害事象								
有害事象	0	1 (14.3) 13.1	1 (5.9) 6.0	0	11 (7.8) 16.8	14 (6.8) 22.2	25 (6.6) 18.0	1 (2.6) 6.0
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (0.7) 0.9	1 (0.5) 0.7	2 (0.5) 0.7	0
中止に至った 有害事象	0	1 (14.3) 13.1	1 (5.9) 6.0	0	3 (2.1) 3.7	6 (2.9) 4.6	9 (2.4) 3.8	0
主な事象（基本語）								
ALT 増加	0	0	0	0	6 (4.3) 6.5	9 (4.4) 11.8	15 (3.9) 8.7	0
AST 増加	0	0	0	0	5 (3.5) 5.6	6 (2.9) 4.6	11 (2.9) 4.5	0
GGT 増加	0	0	0	0	1 (0.7) 0.9	4 (1.9) 2.6	5 (1.3) 1.7	1 (2.6) 6.0
肝酵素上昇	0	1 (14.3) 13.1	1 (5.9) 6.0	0	1 (0.7) 0.9	1 (0.5) 0.7	2 (0.5) 0.7	0
肝機能検査値の上昇								
ALT								
≥3x ULN	0	1 (14.3)	1 (5.9)	0	9 (6.4)	8 (3.9)	17 (4.5)	0
≥5x ULN	0	1 (14.3)	1 (5.9)	0	3 (2.1)	5 (2.4)	8 (2.1)	0
≥10x ULN	0	1 (14.3)	1 (5.9)	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	0
AST								
≥3x ULN	0	1 (14.3)	1 (5.9)	0	1 (0.7)	4 (1.9)	5 (1.3)	0
≥5x ULN	0	1 (14.3)	1 (5.9)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
≥10x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
総ビリルビン								
≥1.5x	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)	2 (5.1)
≥2x	0	0	0	0	0	0	0	0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

301 試験及び 302 試験については投与 24 週までの投与群で事象を集計。投与 24 週以降にプラセボ群から本剤群に切り替えた被験者における投与 24 週以降の事象は全本剤投与例に含めた

肝機能障害に関連する重篤な有害事象は、301 試験では認められなかった。海外試験併合集団では 110 mg 群 1 例（肝酵素上昇）、150 mg 群 1 例（肝機能検査異常）に認められ、いずれも因果関係は否定されなかった。転帰はいずれも回復であった。

中止に至った肝機能障害に関連する有害事象は、301 試験の 150mg 群 1 例（肝酵素上昇）に認められ、海外試験併合集団では 110 mg 群 3 例（AST 増加／ALT 増加、肝機能検査異常、肝酵素上昇各 1 例）、150 mg 群 6 例（ALT 増加、肝機能検査異常各 2 例、ALT 増加／AST 増加、肝酵素上昇各 1 例）に認められた。

本剤を投与したいずれの臨床試験においても、肝合成機能障害と定義される肝障害の発生は認めず、有害事象として報告された肝障害は、主に無症候性の肝酵素上昇であった。また、海外試験併合集団で ALT の基準範囲上限の 3 倍を超える増加が認められた被験者（17 例）全例に、欧米等で HAE 発作の発現抑制のために使用されているアンドロゲン製剤の投与歴があった。204 試験では、前治療薬としてアンドロゲン製剤を使用している場合には本薬投与の 7 日以上前に中止することと規定していたことから、ALT の基準範囲上限の 3 倍を超える増加が認められた被験者のうち 82.4%（14/17 例）が本剤投与開始前 2 週以内にアンドロゲン製剤を中止しており、臨床試験で認められた肝酵素上昇はアンドロゲン製剤投

与に関連する可能性が示唆された。この結果を受けて、301 試験及び 302 試験においては、スクリーニングの 28 日以上前にアンドロゲン製剤を中止することと規定し、204 試験の治験実施計画書も同様に改訂した結果、301 試験及び 302 試験、並びに治験実施計画書改訂後に 204 試験に登録された被験者に、ALT 増加は認められなかった。

以上より、臨床試験において認められた肝機能障害はすべて回復が認められたこと及びアンドロゲン製剤投与との関連性が示唆されたことから、本剤投与と肝機能障害のリスクとの関連は明確ではないと考える。

機構は、以下のように考える。

肝機能障害について、非臨床試験において本剤投与により動物種によらない肝単細胞及び胆管への毒性が示されており、臨床試験においても治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現している。また、本邦では HAE 発作の発症抑制に対してアンドロゲン製剤は承認を得ていないものの、国内ガイドライン（『遺伝性血管性浮腫ガイドライン改訂 2014 年版』（補体 2014; 51: 22-3））に、HAE 発作の長期予防に関する記載がなされていること、海外臨床試験においてアンドロゲン製剤及び本剤の投与と肝機能障害の関連性が示唆されていることから、添付文書において、アンドロゲン製剤の影響も含め肝機能障害の発現に関する注意喚起を行うことが必要と考える。あわせて、肝機能障害の発現状況については、海外での状況も含め、製造販売後も引き続き注視し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3.2 QT 間隔延長

申請者は、本剤の QT 間隔延長への影響について、以下のように説明している。

非臨床安全性薬理試験成績で本剤の催不整脈リスクが示唆され（3.R 参照）、Thorough QT 試験（106 試験）では、臨床用量における曝露量の 4 倍を示す本剤 436 mg 投与において QTcF の両側 90%CI の上限は 29.4 msec と推定され、正常範囲（閾値 10 msec）からの逸脱を認めた（6.2.4 参照）。

301 試験及び海外試験併合集団における QT 間隔延長の発現状況は表 49 のとおりであった。

表 49 301 試験及び海外試験併合集団における QT 間隔延長の発現状況

	301 試験				海外試験併合集団 (204 及び 302 試験併合)			
	110 mg 群 (6 例)	150 mg 群 (7 例)	全本剤 投与例 (17 例)	プラセボ群 (6 例)	110 mg 群 (141 例)	150 mg 群 (206 例)	全本剤 投与例 (381 例)	プラセボ群 (39 例)
評価件数	73	84	177	43	1,031	1,297	2,511	259
QTcF 値								
400 msec 超	5 (83.3)	7 (100.0)	16 (94.1)	6 (100.0)	140 (99.3)	184 (89.3)	358 (94.0)	39 (100.0)
450 msec 以下	61 (83.6)	84 (100.0)	165 (93.2)	41 (95.3)	1,011 (98.1)	1,256 (96.8)	2,438 (97.1)	247 (95.4)
450 msec 超	2 (33.3)	0	2 (11.8)	1 (16.7)	13 (9.2)	19 (9.2)	37 (9.7)	6 (15.4)
480 msec 以下	12 (16.4)	0	12 (6.8)	2 (4.7)	20 (1.9)	39 (3.0)	71 (2.8)	12 (4.6)
480 msec 超	0	0	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	0
500 msec 以下	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (<0.1)	0
500 msec 超	0	0	0	0	0	0	0	0
ベースラインからの変化量								
30 msec 以下	6 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)	6 (100.0)	140 (99.3)	184 (89.3)	358 (94.0)	39 (100.0)
	72 (98.6)	83 (98.8)	175 (98.9)	43 (100.0)	997 (96.7)	1,239 (95.5)	2,418 (96.3)	252 (97.3)
30 msec 超	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (11.8)	0	22 (15.6)	33 (16.0)	56 (14.7)	4 (10.3)
60 msec 以下	1 (1.4)	1 (1.2)	2 (1.1)	0	34 (3.3)	55 (4.2)	90 (3.6)	7 (2.7)
60 msec 超	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0

上段：例数 (%), 下段：件数 (%)

301 試験及び 302 試験については投与 24 週までの投与群で事象を集計。投与 24 週以降にプラセボ群から本剤群に切り替えた被験者における投与 24 週以降の事象は全本剤投与例に含めた

301 試験及び海外試験併合集団において、プラセボ群と本剤群の QT 間隔延長の発現状況に明らかな差異は認められなかった。不整脈やその他の心電図変化等の有害事象は、110 mg 群 5 例（胸部不快感 3 例、I 度房室ブロック、心筋梗塞各 1 例）、150 mg 群 8 例（胸痛 4 例、動悸、I 度房室ブロック、動悸／頻脈、胸部不快感各 1 例）に認められ、110 mg 群の I 度房室ブロック 1 例、150 mg 群の動悸／頻脈 1 例を除いて治験薬との因果関係は否定された。150 mg 群で発現した胸痛の 2 例で治験薬の投与を中断した。

以上より、301 試験及び海外臨床試験（302 試験及び 204 試験）成績からは申請用量での QT 間隔延長及び不整脈のリスクは高くはないと考えるものの、3.R.2 項及び 6.R.3 項のとおり、本剤投与により QT 間隔延長が生じる懸念はあると考えることから、QT 間隔延長を本剤の特定されたリスクに設定し、添付文書等で注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

現時点において、本剤を申請用法・用量で投与した場合に QT 間隔延長及び重篤な不整脈は認められていないものの、3.R.2 項及び 6.R.3 項での検討のとおり、本剤は QT 間隔延長の潜在的リスクを有しており、以下の検討から、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本剤の使用は、慎重に判断すべきと考える。また、6.3 項の検討から、低体重の患者では本薬の曝露量が高くなることから、国内外の第Ⅲ相試験で本薬の投与経験のない体重 40 kg 以下の患者への本剤投与にあたっては、本剤のリスクについて十分に説明し、患者の理解を得た上で投与することが必要と考える。また、製造販売後の調査等においても引き続き発現状況等の情報を収集し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要がある。

- 肝機能障害患者における本薬の曝露量の変動の要因は不明であることから、重度肝機能障害患者でも中等度肝機能障害患者と同程度（正常の肝機能を有する被験者の 1.77 倍）の曝露量に達し、催不整脈リスクの閾値濃度に達する可能性がある（6.R.3 参照）。

- 母集団薬物動態解析の結果から、低体重であれば本薬の曝露量が高くなることが明らかとなっており（6.3 参照）、かつ外国人患者に比べ日本人患者は低体重の傾向がある（日本人：68.4[61.2, 75.2] kg、外国人：79.0 [55.6, 100] kg [いずれも平均値 [範囲]]）（6.R.1 参照）ことから、日本人患者では本薬の曝露量がより高くなる可能性がある。
- 国内外の第Ⅲ相試験である 301 試験及び 302 試験においては、108 試験及び 106 試験の成績を踏まえて、スクリーニング時に AST 又は ALT 値が ULN の 3 倍以上である患者及び臨床的に重要な ECG の異常³³⁾がある患者等³⁴⁾は除外されており、現時点ではこれらの背景を有する HAE 患者における本剤の使用経験は限定的である。
- 本剤は HAE 発作の発症抑制を効能・効果とする経口投与製剤として長期間にわたる投与が想定される薬剤であり、投与期間にわたって本剤の催不整脈作用をモニターし続けることは困難である。

7.R.3.3 消化器症状

申請者は、本剤投与時の消化器症状の発現状況について、以下のように説明している。

本剤の投与を受けた健康被験者及び HAE 患者のいずれにおいても、下痢、悪心、嘔吐、鼓腸及び腹痛を用量反応性に認め、事象の発現は単回投与よりも反復投与、また本薬 218 mg 又は 300 mg で高頻度であった（7.1.1 参照）。

301 試験及び海外試験併合集団における消化器症状の発現状況は表 50 のとおりであり、国内外の HAE 患者における消化器症状の発現状況に明確な違いは認められなかった。

³³⁾ 女性で QTcF が 470 msec 以上又は男性で QTcF が 450 msec 以上、かつ PR 間隔が 220 msec 以上

³⁴⁾ 臨床的に重要な狭心症、心筋梗塞、失神、不整脈、左室肥大、心筋症の病歴がある患者、若しくは管理不良の高血圧のような臨床的に重要な他の心血管系異常がある患者、又は心突然死の家族歴のある患者、又は除細動器若しくはペースメーカーの使用歴がある患者

表 50 301 試験及び海外試験併合集団における消化器症状の発現状況の概要及び主な有害事象
(海外試験併合集団で 5%以上又は 301 試験で 2 例以上に発現した有害事象) (安全性解析対象集団)

	301 試験				海外試験併合集団 (204 試験及び 302 試験併合)			
	110 mg 群 (6 例)	150 mg 群 (7 例)	全本剤 投与例 (17 例)	プラセボ群 (6 例)	110 mg 群 (141 例)	150 mg 群 (206 例)	全本剤 投与例 (381 例)	プラセボ群 (39 例)
総曝露期間 (人・年)	6.6	7.7	16.7	2.6	107.4	152.8	289.0	16.5
消化器症状 ^{a)} の発現状況								
有害事象	3 (50.0) 228.6	3 (42.9) 52.3	8 (47.1) 125.9	1 (16.7) 38.2	73 (51.8) 162.0	88 (42.7) 143.9	177 (46.5) 146.7	14 (35.9) 157.3
重篤な 有害事象	0	0	0	0	1 (0.7) 1.9	1 (0.5) 1.3	2 (0.5) 1.4	0
中止に至った 有害事象	0	0	0	0	4 (2.8) 5.6	7 (3.4) 5.9	12 (3.1) 5.9	0
主な事象 (基本語)								
下痢	1 (16.7) 121.9	1 (14.3) 13.1	2 (11.8) 54.0	0	19 (13.5) 20.5	31 (15.0) 24.2	51 (13.4) 21.1	0
腹痛	1 (16.7) 61.0	1 (14.3) 13.1	4 (23.5) 42.0	0	16 (11.3) 41.0	26 (12.6) 24.9	45 (11.8) 29.4	2 (5.1) 12.1
悪心	1 (16.7) 15.2	0	1 (5.9) 6.0	0	17 (12.1) 18.6	23 (11.2) 19.0	44 (11.5) 18.3	7 (17.9) 48.4
嘔吐	0	0	0	0	7 (5.0) 8.4	19 (9.2) 15.7	29 (7.6) 12.5	1 (2.6) 12.1
上腹部痛	0	1 (14.3) 13.1	1 (5.9) 6.0	0	11 (7.8) 13.0	12 (5.8) 12.4	24 (6.3) 11.8	1 (2.6) 6.0
鼓腸	1 (16.7) 15.2	0	1 (5.9) 6.0	0	7 (5.0) 7.4	13 (6.3) 9.2	23 (6.0) 8.7	1 (2.6) 6.0
胃食道逆流性 疾患	0	0	0	0	13 (9.2) 12.1	10 (4.9) 7.2	25 (6.6) 9.3	0
消化不良	0	0	0	0	7 (5.0) 6.5	11 (5.3) 8.5	21 (5.5) 8.7	3 (7.7) 36.3
腹部不快感	1 (16.7) 15.2	0	1 (5.9) 6.0	1 (16.7) 38.2	7 (5.0) 7.4	10 (4.9) 8.5	19 (5.0) 9.3	3 (7.7) 18.1
腹部膨満	0	0	0	0	8 (5.7) 8.4	9 (4.4) 5.9	17 (4.5) 6.2	2 (5.1) 12.1
便秘	0	0	0	0	9 (6.4) 10.2	6 (2.9) 3.9	15 (3.9) 5.9	1 (2.6) 6.0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

MedDRA V19.1

301 試験及び 302 試験については投与 24 週までの投与群で事象を集計。投与 24 週以降にプラセボ群から本剤群に切り替えた被験者における投与 24 週以降の事象は全本剤投与例に含めた

a) 消化管徴候および症状 (HLGT) 並びに消化管運動および排泄障害 (HLGT) に含まれる基本語

重篤な消化器症状は、301 試験では認められず、海外試験併合集団では 110 mg 群 1 例 (腹痛)、150 mg 群 1 例 (下痢／嘔吐) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されず、転帰はすべて回復であった。

中止に至った消化器症状は、301 試験では認められず、海外試験併合集団では 110 mg 群 4 例 (上腹部痛 2 例、悪心／嘔吐／消化不良、悪心各 1 例)、150 mg 群 8 例 (下痢、腹痛、腹痛／下痢、上腹部痛、悪心／嘔吐、嘔吐、肛門失禁、下痢／胃食道逆流性疾患各 1 例) に認められた。

なお、本剤投与に伴う消化器症状は投与初期に多く発現する傾向であった (表 51)。

表 51 消化器症状^{a)}関連事象を発現した被験者割合の経時的推移 (海外試験併合集団)

	110 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
投与 1～12 週	41.8 (66/158)	33.7 (62/184)	33.3 (13/39)
投与 13～24 週	11.3 (16/142)	12.7 (21/166)	8.1 (3/37)
投与 25～36 週	9.9 (13/131)	12.2 (19/156)	0
投与 37～48 週	3.6 (4/112)	6.5 (9/139)	0

a) 消化管徴候および症状 (HLGT) 並びに消化管運動および排泄障害 (HLGT) に含まれる基本語

以上より、下痢及び腹痛等の消化器症状の多くは軽度又は中等度であり、重篤な事象は限られていた。また、消化器症状の発現は投与初期に多く認められたが、投与期間が長期化するにつれて新たに発現する事象は減少し、多くの被験者では本剤の投与を中止することなく症状が消失したことから、臨床上大きな問題になる事象ではないと判断した。

なお、消化管は HAE の重大な病態部位であり、消化管に発現した HAE 発作により、部分的又は完全な消化管の閉塞から痙攣性腹痛、悪心、嘔吐又は下痢が生じる。主な症状は、痙攣性又は痙攣性の痛みであることが多く、重度な症状における平均腹痛持続時間は 3.3 日と報告されており (Am J Gastroenterol 2006; 101: 619-27)、HAE 発作治療薬によって持続時間の短縮が得られる。一方、本剤投与時の有害事象として、腹痛を認めることはあるものの、症状は軽度であり、悪心や下痢を発現した患者の多くで腹痛は合併せず、薬剤を使用することなく消失した。また、腹痛の持続時間については、HAE 発作の腹部症状の自然経過とは一致せず、1 日以内に消失する例や 10 日以上にわたって長期に持続する例を認めた。

機構は、以下のように考える。

重度又は重篤な事象の発現は限られていたものの、本剤投与群ではプラセボ群と比較して消化器症状の発現割合が高かったことから、添付文書において当該事象の発現について注意喚起するとともに、現時点での検討例数が限られていることを踏まえ、製造販売後の調査等で引き続き消化器症状等の発現状況等を検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

以上の 7.R.3 項に記載した機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、HAE 治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦では、HAE 治療に用いられる発作抑制薬として、歯科治療や外科手術等の侵襲的処置に伴う急性発作の発症抑制を短期的に管理することを目的とした乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤が承認されているものの、HAE 発作の発症を長期的に抑制する薬剤は承認されていない。国内ガイドライン (『遺伝性血管性浮腫ガイドライン改訂 2014 年版』(補体 2014; 51: 22-3)) では、長期予防は「1 ヶ月に 1 回以上、1 ヶ月に 5 日以上発作期間、喉頭浮腫の既往歴の場合検討する」とされ、適応外薬であるトラネキサム酸及びダナゾール¹⁹⁾について記載されている。

本剤は、302 試験において申請用法・用量である 1 日 1 回 150 mg 経口投与での有効性が検証され、安全性上の懸念は特段示されなかったこと及び 301 試験でも 302 試験と同様の成績が得られたことから、HAE の急性発作の発症抑制効果が認められた初めての薬剤として、HAE 患者の長期的な発作管理のための第一選択薬と位置付けられると考える。

なお、本邦では、HAE 発作治療薬として乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤及びイカチバント酢酸塩製剤が承認されており、301 試験において発生した急性発作に対して使用された薬剤は表 52 のとおりであった。301 試験及び 302 試験において、本剤投与下で HAE 発作治療薬を使用した際に特段の安全性上の懸念は認められなかった。

表 52 HAE 発作に対して使用された HAE 発作治療薬 (301 試験、投与 24 週まで)

	110 mg 群 (6 例)	150 mg 群 (7 例)	プラセボ群 (6 例)
HAE 総発作回数	71	46	94
乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤	42 (59.2)	34 (73.9)	80 (85.1)
イカチバント酢酸塩製剤	27 (38.0)	17 (37.0)	10 (10.6)
その他 ^{a)}	42 (59.2)	21 (45.7)	80 (85.1)

回数 (%), 1 回の HAE 発作に対して、複数薬剤の使用あり

a) 本邦で未承認の人血漿由来 C1-INH 製剤及び遺伝子組換え C1-INH 製剤、並びに新鮮凍結血漿

また、301 試験及び 302 試験では、トラネキサム酸及びアンドロゲン製剤、並びに HAE 発作の発症抑制薬とする C1-INH 製剤等と本剤が併用された経験はなく、本剤とそれらの薬剤を併用した際の安全性及び有効性は現時点で明らかになっていない。

機構は、以下のように考える。

現在までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は HAE 発作の発症抑制を目的に長期的に投与される薬剤になり得る。また、現時点において、本剤投与下で HAE 発作治療薬を使用した際に特段の安全性上の懸念は認められていないものの、日本人 HAE 患者における検討は限られていることから、製造販売後においても、本剤使用下における HAE 発作治療薬使用時の安全性を含めた本剤の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要がある。

なお、本剤投与下においても急性発作は生じうることから、急性発作に対する HAE 発作治療薬による適切な処置ができる体制を整えておくことは重要である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討より、本剤の HAE 発作の発症抑制に対する有効性は期待でき、安全性については許容可能と考えた。したがって、本剤の位置付けを踏まえ、本剤の効能・効果を「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」と記載整備し、設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、評価資料として提出された臨床試験の結果から、申請用法・用量について、以下のように説明している。

7.R.2 項とおり、第Ⅲ相試験である 301 試験及び 302 試験の両試験において、本剤 150 mg 群はプラセボ群に対して、主要評価項目である投与 24 週間の HAE 発作の発現頻度における統計学的に有意な差を認めた。また、本剤 110 mg 群は 302 試験ではプラセボ群に対して統計学的に有意な差を認めたものの、301 試験及び 302 試験の主要評価項目及びその他の評価項目において、一貫して 110 mg に比べ 150 mg で有効性が高い傾向が示された (表 43)。さらに、安全性については、7.R.3 項のとおり、現時点までに得られているデータでは、HAE 患者に本剤 150 mg を 1 日 1 回投与した際の安全性プロファイルは許容可能であり、臨床的に問題となる明らかなリスクは示唆されていない。

7.R.4 項のとおり、口腔咽頭や喉頭等に生じる HAE 発作では窒息により死に至る場合もあることを踏まえると、忍容可能な範囲で最大限 HAE 発作の発症を抑制し得る用量を選択することが望ましいことから、本剤の用法・用量は、150 mg を 1 日 1 回経口投与とすることが適切と判断した。

機構は、現時点で得られている臨床試験成績に基づき、本剤の用法・用量を、150 mg を 1 日 1 回経口投与と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、本剤を使用したすべての HAE 患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本剤の長期投与時を含めた安全性等を確認することを目的とした製造販売後の調査を実施することを計画している。また、添付文書において、肝機能障害及び QT 間隔延長に係る本剤のリスクについて注意喚起する予定である。

機構は以下のように考える。

7.R.3 の項における検討のとおり、臨床試験成績からは本剤の安全性は概ね許容可能と考えるが、日本人患者における本剤の使用経験は限られていること、非臨床試験及び臨床試験の成績から肝機能障害、QT 間隔延長等の発現の可能性も否定できないこと等から、更なる情報を収集するために、本剤を使用する全例を対象とした使用成績調査を実施し、未知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを把握するとともに、本剤の安全性等について引き続き慎重に検討する必要があると考える。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者（治験国内管理人）

- ・ 治験開始当時、治験実施計画書の作成に関する手順書を作成していなかった

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の HAE の急性発作の発症抑制に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、肝機能障害及び QT 間隔延長のリスクに関して十分な安全対策を講じる場合には安全性は許容可能と考える。本品目は HAE の急性発作の発症抑制に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。本剤の臨床試験における症例数は非常に限られていることから、製造販売後には、使用実態下での本剤の安全性等について、さらに検討する必要がある。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

臨床試験における評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
血管性浮腫 QOL スコア	被験者により評価される血管性浮腫に特化した QOL スコアで、4 つのドメイン（機能、疲労、栄養、恐れ／羞恥心）の総スコアが低値ほど、コントロールが良好であることを表す（スコア範囲は 0～100）。

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 10 月 21 日

申請品目

[販 売 名]	オラデオカプセル 150 mg
[一 般 名]	ベロトラルスタット塩酸塩
[申 請 者]	株式会社オーファンパシフィック
[申請年月日]	令和 2 年 1 月 31 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 審査報告 (1) の 7.R.3.2 項のとおり、本剤による QT 間隔延長のリスクは曝露量の上昇に伴い増大するため、急性発作の治療を目的に本剤が追加投与されないよう、注意喚起を行うことが重要である。

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の用法・用量に関する機構の判断は専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本剤には肝機能障害及び QT 間隔延長のリスクがあることから(審査報告 (1) 7.R.3 参照)、日本人では外国人に比べ本剤の曝露量が高くなること(審査報告 (1) 6.R.1 参照)を踏まえ、用法・用量は慎重に検討する必要がある。

機構は、以下のよう考える。

国内外で実施した臨床試験において、日本人と外国人に本剤 150 mg を 1 日 1 回投与した際の有害事象発現頻度に明確な差異は認められておらず、また安全性プロファイルも忍容可能と考えられることから、日本人 HAE 患者に対し本剤 150 mg の 1 日 1 回投与を用法・用量として設定することは可能である。一方、1.3 項で議論するとおり、日本人において外国人と比べて曝露量が高くなる懸念があり、本剤は曝露量の上昇により QT 間隔延長のリスクが増大する薬剤であることから、特にリスク因子を有する患者に対しては十分な注意喚起を行い、安全対策を講じた上で、本剤を使用することが重要と考える。現時

点での日本人 HAE 患者における検討は非常に限られていることから、製造販売後の調査等で引き続き本剤の有害事象の発現状況等を検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

1.3 安全性及び製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載したがん原性に係る評価を含む本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、QT 間隔延長リスクについて、以下の意見が出された。

- 心筋イオンチャネルに対する影響評価、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた試験、カニクイザルを用いた心電図評価及び Thorough QT 試験の成績は一貫しており、本薬は潜在的に催不整脈リスクを有すると考えられる。また、本剤のようなマルチチャネル阻害作用を有する薬剤は、催不整脈リスクをさらに増大させる可能性がある。
- 本剤を申請用法・用量で投与するとき、曝露量が高まる要因のない患者では QT 間隔延長のリスクは高くはないと考えられるものの、中等度及び重度の肝機能障害患者並びに低体重の患者等の曝露量が高まる患者では QT 間隔延長が生じやすくなると考えられることから、添付文書等において十分な注意喚起を行う必要がある。
- 臨床試験において、不整脈、虚血性心疾患、低カリウム血症等の QT 間隔延長を起こしやすい患者や、QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者に対する本剤の投与経験はなく、これらの患者で肝機能障害や低体重等の理由により本薬の曝露が高まる場合には、QT 間隔延長が生じる又は悪化する懸念がさらに高まることから、特に注意が必要である。
- 本剤の投与前及び投与期間中は、必要に応じて心電図検査を実施するなど、心血管系の状態に注意を払い、患者の状態を十分に観察することが重要である。
- 製造販売後にも、QT 間隔延長に関連した有害事象の発現状況について情報収集し、重篤な不整脈や著明な QT 間隔延長に関する情報が得られた場合には、臨床現場に情報提供を行うことが重要である。

機構は、審査報告（1）の 7.R.3 項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、本剤の QT 間隔延長リスクに関して、添付文書において以下の注意喚起をするとともに、製造販売後の調査等においても、引き続き使用実態下における本剤の QT 間隔延長に関連した有害事象の発現状況等を検討する必要があると判断し、申請者に使用成績調査の実施を指示した。

- QT 間隔延長又はその既往歴のある患者、QT 間隔延長を起こしやすい患者（不整脈、虚血性心疾患、低カリウム血症等の患者）では、QT 間隔延長が生じる又は悪化するおそれがあること。また、QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤は併用注意とすること。
- 中等度及び重度の肝機能障害患者並びに低体重の患者等では、本剤の血中濃度が上昇し、QT 間隔延長があらわれやすくなること。
- 本剤の投与前及び投与中は、心電図検査を行うなど患者の状態を十分に確認すること。
- QT 間隔延長リスクを含めた本剤の安全性の懸念に関して、患者又はその家族に十分説明し、理解を得た上で使用すること。

また、機構は、審査報告（1）の 7.R.7 項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 53 に示す安全性検討事項を設定

すること、並びに表 54 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 53 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・肝機能障害 ・QT 延長	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 54 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査（全例調査） ・製造販売後臨床試験 ^{a)}	該当なし	・患者向け資材の作成と提供 ・市販直後調査による情報提供

a) 本剤の承認取得後に 301 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関に本剤が納入されるまで実施。

申請者は、機構の判断を了承し、以下のとおり説明した。

添付文書において、本剤投与による QT 間隔延長のリスクについて注意喚起を行い、安全対策を講じる。また、本剤が投与された症例のデータが一定数（目標症例数：80 例）集積されるまでの間は、表 55 のとおり、投与症例全例を対象に、一般使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤の安全性について確認する。

表 55 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性データの収集
調査方法	全例調査方式
対象患者	HAE 患者
観察期間	1 年間
予定症例数	80 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	・安全性検討事項：肝機能障害、QT 延長 ・患者背景（年齢、性別、体重、罹患期間、前治療歴、合併症・既往歴等） ・本剤の投与状況 ・併用薬 ・HAE 発作イベント ・臨床検査値 ・有害事象 ・有効性

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果を以下のよう
に整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期
間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒
薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

(申請時より下線部追記)

[用法・用量]

通常、成人及び12歳以上の小児には、ベロトラルスタットとして150 mg (1 カプセル) を1日1回経口投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G 比	—	アルブミン／グロブリン比
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD	Action potential duration	活動電位持続時間
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{tau}	Area under the concentration vs. time curve from time 0 to the end of the dosing interval	0 時間から投与間隔終了時までの濃度時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	Area under the concentration vs. time curve from time 0 extrapolated to infinite time	0 時間から無限時間までの濃度時間曲線下面積
AUC _{0-last}	Area under the concentration vs. time cure from time 0 to the last measurable time point	0 時間から測定可能な最終時点までの濃度時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the concentration vs. time curve from time 0 to t hours	0 時間から t 時間までの濃度時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	Body mass index	体格指数
BMP	Di 22:6 bis(monoacylglycerol) phosphate	di 22:6 ビス (モノアシルグリセロール) リン酸
BSEP	Bile salt export pump	—
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CL _{CR}	Creatinine clearance	クレアチニククリアランス
CL _r	Renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	Maximum observed concentration	最高血中薬物濃度
CPCA	Cyclopropylcarboxylic acid	シクロプロピルカルボン酸
CYP	Cytochrome P-450	チトクロム P450
C1-INH	Complement 1 esterase inhibitor	C1 エステラーゼ阻害因子
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	Half-maximal effect dose	50%効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
ECG	Electrocardiogram	心電図
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	—
E _{max}	exposure-response	最大効果
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FGF-2	Fibroblast growth factor-2	線維芽細胞増殖因子 2
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
hCav1.2	Cloned human L-type calcium channel 1.2 expressed in CHO cells	CHO 細胞に発現させたクローン化ヒト L 型カルシウムチャネル 1.2
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HLGT	High level group terms	高レベルのグループ用語

略語	英語	日本語
hNav1.5	Cloned human sodium channel 1.5 expressed in CHO cells	CHO 細胞に発現させたクローン化ヒトナトリウムチャンネル 1.5
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
iPS	Induced pluripotent stem cell	人工多能性幹細胞
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent-to-treat	—
K _i	Inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー—タンデム質量分析
LLN	Lower limit of normal	正常下限値
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MRP	multi-drug resistance protein	多剤耐性蛋白質
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	Observed case	観察例
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
pKal	Plasma kallikrein	血漿カリクレイン
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PTP	Press Through Packaging	—
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QOL	Quality of life	生活の質
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's method	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	—
T _{max}	Time to C _{max}	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	Half-life	半減期
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
V _z /F	Apparent volume of distribution of the drug	見かけの分布容積
XXX 試験	—	BCX7353-XXX 試験
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	オラデオカプセル 150 mg
本薬	—	ベロトラルスタット塩酸塩