

タクザイロ皮下注 300mg シリンジ

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2 疾患の病態及び治療.....	2
1.5.3 開発の経緯	2
1.5.3.1 品質	2
1.5.3.2 非臨床試験	3
1.5.3.2.1 薬理試験.....	3
1.5.3.2.2 薬物動態試験	4
1.5.3.2.3 毒性試験.....	5
1.5.3.3 臨床試験.....	6
1.5.3.3.1 海外第 1 相試験（DX-2930-01 試験）	6
1.5.3.3.2 海外第 2 相試験（DX-2930-02 試験）	6
1.5.3.3.3 海外第 1 相試験（SHP643-101 試験）	7
1.5.3.3.4 海外第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）	7
1.5.3.3.5 海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）	7
1.5.3.3.6 国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）	8
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量.....	11
1.5.5 治験相談等の経緯	11
1.5.6 本剤の特徴及び有用性	11
1.5.7 申請製剤、申請効能以外の開発状況	12
1.5.8 参考文献.....	13

表

表 1.5.3-1 開発の経緯（品質、非臨床試験）	9
表 1.5.3-2 開発の経緯（臨床試験）	10
表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量.....	11

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ラナデルマブ (TAK-743、DX-2930 及び SHP643。以下、本剤) は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される、血漿カリクレインを標的とする遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体である。本剤は、マウス、ラット、カンクイザル及びヒトの活性型血漿カリクレインの蛋白分解活性を強力かつ特異的に阻害する。

血漿カリクレインが遺伝性血管性浮腫 (HAE) の薬物療法の重要な標的であることは、HAE 患者で検証されている。ラナデルマブは、循環血中で認められる不活性前駆体であるプレカリクレインに結合することなく、活性型血漿カリクレインの蛋白質分解活性を阻害する。その結果、ラナデルマブは血漿カリクレイン活性を持続的に制御することにより、C1 インヒビター (C1-INH) 欠損に起因する HAE 患者におけるブラジキニン産生を抑制し、HAE 発作の発現抑制及び症状のコントロールに寄与することが期待される。

1.5.2 疾患の病態及び治療

血管性浮腫発作の誘発因子については十分に解明されていないが、血管性浮腫発作における血漿カリクレイン・キニン系が重要な役割を果たしていると考えられている。

海外では、HAE の発作発現を抑制することを目的とした長期予防的治療 (LTP) として血漿由来 C1-INH、減弱化アンドロゲン及び抗線溶薬が用いられていたが、2018 年に本剤が欧米で承認されて以降、米国及びカナダのガイドラインでは本剤は C1-INH とともに長期予防の第一選択薬として推奨されている[1][2]。

国内では、これまで HAE 患者における血管性浮腫発作の LTP として承認された薬剤はなかったが、2021 年 1 月に経口血漿カリクレイン阻害剤であるベロトラルスタットが HAE 患者の発作抑制に対して承認された。今後、HAE 発作抑制に対するニーズは高まっていくものと考えられるが、一方で、既知の臨床試験結果によると、ベロトラルスタットの臨床用量

(150 mg) を投与したときの HAE 発作の発現低下率は、プラセボと比較して 44%~49% の低下であり[3]、発作抑制に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する薬剤は、新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 品質

本剤の規格及び試験方法は、物理的・化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来製品) の規格及び試験方法の設定について」(平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 571 号) に基づき設定した。また、設定した試験方法につき分析法バリデーションを実施し、設定した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。試験方法は特に規定しない場合は日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

本剤の安定性試験は、「生物薬品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) の安定性試験について」(平成 10 年 1 月 6 日付医薬審第 6 号) 及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」(平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号) に基づき実施した。長期保存試験では現在までに得られている測定結果はいずれも規格の範囲内であった。現在までに得

られている長期保存試験結果より、本剤の保存温度 2～8℃ での有効期間を 24 箇月と設定した。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理試験

ラナデルマブは、血漿カリクレインを標的とする遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン G (IgG) 1κ 軽鎖モノクローナル抗体 (mAb) であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ラナデルマブは、マウス、ラット、カンクイザル及びヒトの活性型血漿カリクレインの蛋白分解活性を強力かつ特異的に阻害する。

C1-INH は、血漿カリクレイン活性の他、C1r、C1s、活性型第 XI 因子及び活性型第 XII 因子などのさまざまなプロテアーゼを制御する[4]。HAE は、C1-INH 遺伝子の変異によって引き起こされる重篤な生命を脅かす疾患であり、重度の衰弱をもたらす。HAE の臨床症状は、顔面、上気道（喉頭）、消化管、四肢及び／又は生殖器の予測できない間欠性の皮下浮腫又は粘膜下浮腫発作として発現する[5][6]。

HAE では、C1-INH 蛋白質の欠失（I 型 HAE）又は機能不全（II 型 HAE）が認められ[6]、カリクレイン・キニン系の調節不全に至る。その結果として生じる血漿カリクレイン産生の制御不全は、HAE 患者の血管性浮腫発作を起こす重要な病態生理学的異常であると考えられている[7]。

カリクレイン・キニン系（又は接触相）は、凝固第 XII 因子、プレカリクレイン及び高分子キニノーゲン（HMWK）の 3 つの必須蛋白質で構成される。プレカリクレインから血漿カリクレインの生成に至るカスケードは、第 XII 因子の自己活性化により開始される。血漿カリクレインは HMWK に作用して血管拡張作用を有するブラジキニンを産生し、同時に切断型高分子キニノーゲン（cHMWK）を産生する。ブラジキニンは内皮細胞上のブラジキニン B2 受容体に結合し、血管透過性を更新させることにより、組織の浮腫（腫脹）を引き起こす[8]。

血漿中 cHMWK は、HAE の重要な病理学的マーカーとして、HAE 患者におけるカリクレイン・キニン系活性化のバイオマーカーとなることが報告されている[9]。cHMWK は、血漿カリクレインの蛋白分解活性により分解される HMWK からブラジキニンと同時に産生される。HAE 患者の血漿中 cHMWK 値は健康人に比べ上昇しており、HAE 患者ではカリクレイン・キニン系が慢性的に活性化していることが示されている[10]。

ラナデルマブは、内因性の C1-INH とは異なり、活性化血漿カリクレインによる蛋白分解活性を強力かつ特異的に阻害する。また、抗体特有の薬物動態（PK）を有しており、その血漿中からの消失は緩やかである。したがって、ラナデルマブは、強力かつ特異的な血漿カリクレインの蛋白分解活性の阻害を介してカリクレイン・キニン系の活性化を抑制することにより、HAE 発作の発現を長期的に抑制することが期待される。

ラナデルマブの薬理作用に関して、*in vitro* では精製血漿カリクレインを用い、*ex vivo* では特定の接触相活性化物質を添加した血漿を用いて K_i 値を測定し、*in vivo* ではラットを用いたカラゲニン誘発足蹠浮腫モデルを用いて評価した。ラナデルマブはラット、カンクイザル及びヒトの血漿カリクレインをナノモル未満の K_i 値（それぞれ 0.17、0.069 及び 0.125 nM）で阻害した。接触相を活性化物質で処理した血漿中に産生される血漿カリクレイン活性のバイ

オマーカーである cHMWK の阻害を検出するウェスタンブロット法により、ラナデルマブを投与したヒト、ラット及びカニクイザルの血漿を用いた *ex vivo* 試験において、ラナデルマブは生物活性を示した。ラナデルマブはラットカラゲニン誘発足踵浮腫モデルで浮腫を抑制した。ラットカラゲニン誘発足踵浮腫モデルにおけるブラジキニンの役割は、ブラジキニン B2 受容体拮抗薬であるイカチバントの薬理活性により実証されている[11]。カラゲニン誘発足踵浮腫は HAE の非臨床モデルではないが、本モデルで認められる浮腫の軽減は、*in vivo* でのラナデルマブによる血漿カリクレインの阻害を介したブラジキニンの産生抑制を反映している。また、ラット及びカニクイザルを用いた 4 週間反復皮下 (SC) 投与毒性試験では、ラナデルマブの薬理作用として、投与した動物の血漿を用いたウェスタンブロット法により、血漿カリクレイン阻害による cHMWK 産生の用量依存的な低下が認められた。

ラット及びカニクイザルを用いた 4 週間 SC 投与毒性試験並びにカニクイザルを用いた 4 週間静脈内 (IV) 投与及び 6 ヶ月間 SC 投与毒性試験に安全性薬理評価項目 (中枢神経系、心血管系及び呼吸系) を組み入れた。ラット及びカニクイザルにラナデルマブを最大 50 mg/kg の用量で週 1 回 4 週間 SC 投与した試験において、ラットの中枢神経系又はカニクイザルの血圧及び呼吸系に対する作用は認められなかった。サルでは、4 週間反復 SC 投与試験において、50 mg/kg 投与群の雄で心拍数の減少及びそれに伴う RR 間隔の延長が認められ、これらはラナデルマブに関連する可能性があると判断された。この作用は軽微であり、他の心電図パラメータに変化が認められないこと、また心拍数の値は試験実施施設で過去に実施した試験の背景データベースライン値の 2 標準偏差以内であったことから、有害ではないと判断された。カニクイザルにおける 4 週間 IV 及び 6 ヶ月間 SC 投与試験では、評価した心血管系パラメータに対する作用は 50 mg/kg まで認められなかった。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

ラット及びカニクイザルにラナデルマブを単回 SC 投与した場合の PK プロファイルは、一般的な IgG mAb の PK プロファイルと同様の特徴を示した[12]。ラットでは投与後 1～4 日、カニクイザルでは投与後 2～3 日で C_{max} に達した。両動物種とも、 C_{max} 及び血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は、用量の増加に伴って増加した。見かけの消失半減期は、ラットで 2～4 日、カニクイザルで 6～13 日であった。カニクイザルに SC 投与した場合のラナデルマブのバイオアベイラビリティは約 66%であった。

ラットではラナデルマブの免疫原性が高く、抗薬物抗体 (ADA) 発現率は投与前が 4%であったのに対し、Day 29 では 79%であった。また、ラナデルマブの用量が高いほど ADA の発現率が高く、また抗体価も高い傾向が認められた。反復投与後の全身曝露量は、ADA の発現と相関し大幅に減少した。5 mg/kg 投与群の雌を除き、Day 21 の曝露量は Day 0 に比べて顕著に低かった。ADA の発現率が高いこと及び ADA がラナデルマブの曝露量に及ぼす影響を考慮して、6 ヶ月間毒性試験ではカニクイザルを使用した〔医薬品規制調和国際会議 (ICH) ガイダンス S6 (R1) に準拠〕。ラットとは異なり、カニクイザルにおけるラナデルマブの ADA 発現率は概して低く、ADA の発現及び抗体価に明確な用量依存性は認められなかった。週 1 回の SC 投与を最長 6 ヶ月間行った場合、ADA 反応を持続的に発現した動物の割合は 9%～14%であった。IV 投与は SC 投与に比べて免疫原性が低く、4 週間の IV 投与後の ADA の

発現率は約 5%であった。カニクイザルでは ADA を発現した場合もラナデルマブの曝露量に対する影響は認められなかった。

カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生 (ePPND) 試験では、IgG1 の挙動と一致して、ラナデルマブの乳汁移行性は低く、母動物血漿からのラナデルマブの乳汁移行は約 0.20%であった。出生仔におけるラナデルマブの曝露量を、生後 7、21 及び 90 日に測定した。出生仔における曝露量は、母動物へ投与した用量に比例して増加し、生後 7 日に最大となった。母動物対出生仔の曝露比は 1~2.4 であった。カニクイザルの出生仔における ADA 発現率は 11%であり、母動物で認められた ADA 発現率 (14%) と同程度であった。出生仔の ADA は生後 7 日という早期に検出され、母動物及びその出生仔の間で ADA の発現に関して相関性が認められたことから、母動物から出生仔への ADA の胎盤移行が示唆された。

全般的に、ラナデルマブは IgG1 mAb から予想される典型的な PK プロファイルを示した。すなわち、ラット及びカニクイザルでは低クリアランスかつ低分布容積で長い消失半減期を示し、カニクイザルでの SC 投与時のバイオアベイラビリティは良好 (約 66%) であった。カニクイザルにおけるラナデルマブの乳汁移行は低かった (0.20%)。ヒトにおいて代謝やトランスポーターを介したラナデルマブの薬物動態学的薬物相互作用のリスクは低いと考えられる。

1.5.3.2.3 毒性試験

ラナデルマブの非臨床安全性及び忍容性プロファイルを単回投与、反復投与及び生殖発生毒性試験により評価した。ラットでは ADA の発現率が高く、薬物曝露量が減少したこと、及びラットとカニクイザルの毒性プロファイルが類似していることから、ピボタルな 6 ヶ月間毒性試験に使用する動物種としてカニクイザル 1 種を選択した。ICH ガイダンス S6 (R1) に従い、遺伝毒性試験は実施しなかった。また、ラットでの反復投与による薬物曝露量の顕著な減少を考慮し、がん原性試験は実施しなかった。

ラットにラナデルマブを 4 週間 SC 投与した場合、投与した最高用量である 50 mg/kg (無毒性量) でも忍容性は良好であった。また、カニクイザルを用いた 4 週間及び 6 ヶ月間反復投与試験でラナデルマブを最大 50 mg/kg (無毒性量) の用量で SC 又は IV 投与した場合も忍容性は良好であった。ラナデルマブを 4 週間 SC 投与したラットにおいて統計学的に有意な活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長 (対照群に比べて最大 18.3%) が認められたが、毒性ではないと考えられた。接触相活性化物質を介した内因系凝固経路の活性化には血漿カリクレイン活性が必要であるため[13]、APTT の延長は血漿カリクレイン阻害の間接的な薬理作用と考えられる[14]。APTT アッセイでは血漿カリクレイン誘発性のフィブリン形成が重要であるが、ラット及びカニクイザルの血液凝固系パラメータに対してラナデルマブは毒性学的に意義のある作用を示さなかった。また、ヒトでは、第 XII 因子やプレカリクレインの欠損が特発性出血や外科手術中の異常出血と関連していないことが明らかになっている[15]。さらに、血漿カリクレイン活性の低下による APTT の延長は有害な止血とは関連していないことが報告されている[14]。

ラナデルマブは完全ヒト型免疫グロブリン分子であり、その薬理学的作用機序から発がん性のリスクを増大させることはなく、またいずれの非臨床試験においても過形成、前がん病変又は腫瘍性病変を示すデータは認められず、ヒトにおける発がん性のリスクは低いと考えられる。

性成熟した雌雄のカニクイザルを用いた受胎能試験及び妊娠カニクイザルを用いた ePPND 試験において、ラナデルマブの生殖発生毒性は認められなかった。

反復 SC 投与毒性試験における注射部位の所見は、投与期間終了時に溶媒対照群とラナデルマブ投与群の両群で認められた出血や炎症性細胞浸潤等の病理組織学的所見のみであり、これらの所見は回復期間中に消失した。

組織交差反応性試験において、内皮細胞及び神経組織におけるラナデルマブに特異的な染色は、文献で報告されている染色パターンと一致する[16][17][18]。プレカリクレイン mRNA 及び血漿カリクレイン蛋白質は、ヒトの脳（神経細胞体、上皮細胞及び下垂体の分泌細胞など）で観察されている[17]。血漿カリクレインは、主に不活性型チモゲンであるプレカリクレインとして存在するが、プレカリクレインはラナデルマブに結合しない[19]。これまでの研究から、免疫組織化学処理により ex vivo で接触相が活性化され、血漿カリクレインが生成されることが示唆されている[18]。したがって、この in vitro 解析結果はラナデルマブの in vivo における組織交差反応性を正確に反映するものではないと考えられる。

1.5.3.3 臨床試験

本申請では、海外の承認申請に使用された健康被験者を対象とした海外第 1 相試験（DX-2930-01 試験）、成人 HAE 患者を対象とした海外第 1b 相試験（DX-2930-02 試験）、12 歳以上の HAE 患者を対象とした海外第 3 相二重盲検プラセボ対照ピボタル試験（DX-2930-03 試験）及び 12 歳以上の HAE 患者を対象とした海外第 3 相非盲検継続投与試験（DX-2930-04 試験）で本剤の有効性及び安全性を評価した。また、海外第 1 相試験（SHP643-101 試験）で日本人及び非ヒスパニック系白人健康被験者を対象として日本人と白人の安全性を比較し、国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）で 12 歳以上の日本人 HAE 患者における本剤の有効性及び安全性を評価した。臨床試験の概要を以下に示す。

1.5.3.3.1 海外第 1 相試験（DX-2930-01 試験）

DX-2930-01 試験は、健康成人被験者を対象に本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。被験者に本剤（0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg）又はプラセボを単回投与した。健康被験者に本剤を単回投与したとき、本剤は典型的なモノクローナル抗体の薬物動態パラメータを示すことを確認した。また、曝露量は用量依存性を示し、健康被験者への単回投与後の半減期は用量に関わらず同程度であった。さらに、本剤は血漿カリクレイン活性を用量及び時間依存的に顕著に抑制すること、並びに、本剤単回投与の安全性及び忍容性を確認した。

1.5.3.3.2 海外第 2 相試験（DX-2930-02 試験）

DX-2930-02 試験は、HAE 患者に本剤を反復皮下投与する、第 1b 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験である。被験者に本剤（30、100、300 又は 400 mg）又はプラセボを 14 日間隔で 2 回投与した。HAE 患者に本剤を投与したときの薬物動態パラメータは健康被験者の結果と一致しており、ヒトモノクローナル抗体に典型的な特性を示した。また、本剤は用量依存的に血漿カリクレイン活性を抑制した。本剤 300 mg 又は 400 mg 投与により HAE 被験者の cHMWK 濃度を健康被験者のレベルまで統計学的に有意に低下さ

せたことから、薬力学 (PD) 活性が示された。本剤の投与により HAE 発作の発現率は有意に低下し、曝露量と HAE 発作の発現抑制との間に相関関係があることが示された。HAE 被験者に本剤最大 400 mg を 14 日間隔で 2 回投与したときの忍容性は良好であり、用量制限毒性は観察されず、副作用も認められなかった。

1.5.3.3.3 海外第 1 相試験 (SHP643-101 試験)

SHP643-101 試験は、日本人健康成人被験者及び特徴を一致させた非ヒスパニック系白人健康成人被験者に、本剤を投与したときの PK、安全性及び忍容性、並びに PD を評価する第 1 相、単一施設、非盲検、特徴を一致させた対照を用いた、単回投与試験である。本剤 300 mg 単回皮下投与後の薬物動態は、日本人被験者と白人被験者で同様であった。また、本剤 300 mg 単回皮下投与後の血漿カリクレイン活性及び cHMWK 値は、日本人被験者及び白人被験者で同程度の抑制が認められた。有害事象の発現状況は日本人被験者と白人被験者で類似しており、全体として、民族間で臨床的に重要な差はみられなかった。

1.5.3.3.4 海外第 3 相ピボタル試験 (DX-2930-03 試験)

海外第 3 相ピボタル試験 (DX-2930-03 試験) は、HAE I 型及び II 型患者の血管性浮腫発作抑制における本剤の有効性及び安全性を検討する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。被験者を二重盲検下で 2 : 1 の割合で本剤投与群又はプラセボ投与群のいずれかに割付けた。また、本剤投与群に割付けた被験者を、3 つの用法・用量 [150 mg の 4 週に 1 回投与 (本剤 150 mg q4wks 投与群)、300 mg の 4 週に 1 回投与 (本剤 300 mg q4wks 投与群) 又は 300 mg の 2 週に 1 回投与 (本剤 300 mg q2wks 投与群)] に 1 : 1 : 1 で割付けた。主要評価項目及び全ての副次評価項目において、26 週間の投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現率は、本剤の全ての投与群で、プラセボ投与群に比べて統計学的かつ臨床的に有意な低下を示し、その効果は本剤 300 mg q2wks 投与群で最大であった。その他の有効性評価項目及び部分集団解析においても、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与では、他のレジメンと比較して一貫して高い治療効果が認められた。本剤は HAE 患者の健康関連 quality of life (QOL) を有意に改善したことから、本剤の有効性が裏付けられた。DX-2930-03 試験で確認された PK、PD プロファイルはこれまでの臨床試験で確認されたものと一致しており、血漿カリクレインの抑制の程度は、血中ラナデルマブ濃度が高くなるほど高くなり、HAE 発作の発現回数は低下した。以上から、主要有効性解析の結果が更に裏づけられた。本剤を 26 週間投与したときの忍容性は良好であり、治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象及び死亡は報告されなかった。また、因果関係が否定できない有害事象に用量反応関係、用量依存性又は用量制限毒性は認められなかった。

1.5.3.3.5 海外第 3 相継続投与試験 (DX-2930-04 試験)

DX-2930-04 試験は、海外第 3 相ピボタル試験 (DX-2930-03 試験) の継続投与試験として計画された、HAE I 型及び II 型患者を対象に本剤 300 mg を 2 週に 1 回、最長 924 日間 (最大 66 回) 投与したときの長期の有効性及び安全性を評価する第 3 相、非盲検試験である。有効性評価項目の結果は DX-2930-03 試験の結果と一致しており、DX-2930-03 試験の有効性結果が裏付けられた。また、本剤を長期間投与したとき、HAE 発作発現抑制は持続又は更に低

下することが示された。本剤を長期間投与したときの安全性も概ね良好であり忍容性が確認された。ADA 又は中和抗体の出現は、PK、PD、有効性又は安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった。以上から、HAE 患者に本剤を長期投与したときの本剤の安全性及び忍容性が示された。

1.5.3.3.6 国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）

SHP 643-302 試験は、日本人 HAE 患者を対象に本剤 300 mg を皮下投与したときの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する第 3 相、多施設共同、非盲検、反復投与試験である。投与期間 A（26 週間）では本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与し、その後の投与期間 B（26 週間）では同様に本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与とするが、コントロールが良好であった被験者は本剤 300 mg を 4 週に 1 回投与に変更できることとした。

最終解析時点で、12 例全例が投与期間 A 及び投与期間 B ともに完了した。12 例中 4 例は、投与期間中に 26 週間連続してコントロール良好（無発作）であったことから、治験責任医師の判断に基づき、4 週に 1 回投与へ変更した。そのうち 1 例は HAE 発作発現により再度 2 週に 1 回投与に変更した。

有効性評価期間（Day 0～182）に治験責任医師が確認した HAE 発作を発現しなかった（無発作）被験者の割合は全体 12 例のうち 5 例（41.7%）であった。また、DX-2930-03 試験で主要評価項目としていた投与期間中（Day 0～182）に治験責任医師が確認した HAE 発作の平均発現回数は、SHP643-302 試験では 1.173 回／月（ベースラインから 77.10%低下）であり、海外 HAE 被験者と同様に発作回数が減少した。また、有効性評価期間（Day 0～364）における HAE 発作発現回数は 1.208 回／月（ベースラインからの 73.97%低下）と投与期間中その効果が持続することが認められた。その他の評価項目でも一貫して HAE 発作発現の抑制効果が認められた。

また、日本人 HAE 被験者に本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの本剤の安全性及び忍容性が確認された。日本人 HAE 被験者に本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの本剤の安全性プロファイル（有害事象の種類、発現頻度及び重症度）は、海外第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）及び海外継続投与試験（DX-2930-04 試験）でみられたものと同様であり、新たな（日本人に特有の）安全性の事象はみられなかった。

表 1.5.3-1 開発の経緯（品質、非臨床試験）

試験項目		
品質	製造	原薬
		製剤
	管理 （又は規格及び試験 方法）	原薬
		製剤
	安定性試験 （現在実施中）	原薬
		製剤
薬理	効力を裏付ける試験	
	副次的薬理試験	
	安全性薬理試験	
動態	薬物動態試験	
毒性	単回投与毒性試験	
	反復投与毒性試験	
	がん原性試験(a)	
	生殖発生毒性試験	
	局所刺激性試験	
	その他の毒性試験	

(a): がん原性試験は実施しなかったが、がん原性に関する Risk Assessment 報告書を作成した。

表 1.5.3-2 開発の経緯（臨床試験）

試験	資料区分	実施期間	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
海外第1相試験 (DX-2930-01 試験)	参考	2013年8月～ 2014年1月	■								
海外第1b相試験 (DX-2930-02 試験)	参考	2014年5月～ 2015年5月		■	■						
海外第1相試験 (SHP643-101 試験)	評価	2018年1月～ 2018年5月						■			
海外第3相ピボタル試験 (DX-2930-03 試験)	評価	2016年3月～ 2017年4月				■	■				
海外第3相継続投与試験 (DX-2930-04 試験)	評価	2016年5月～ 2019年10月				■	■	■	■		
国内第3相試験 (SHP643-302 試験)	評価	2019年12月～ 2021年8月								■	■

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験により、本剤の有効性・安全性が確認されたことから、表 1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量

販売名	タクザイロ皮下注 300 mg シリンジ
申請区分	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
適応症 (効能又は効果)	遺伝性血管性浮腫の発作抑制
用法及び用量	通常、12 歳以上の患者には、ラナデルマブ (遺伝子組換え) として 2 週間に 1 回 300 mg を皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず症状が安定している場合には、4 週間に 1 回 300 mg を皮下注射することもできる。

1.5.5 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、対面助言として、医薬品■■■■■■■■■■相談 (20■■年■■月■■日 : 受付番号#■■■■号) 及び医薬品■■■■■■■■■■相談 (20■■年■■月■■日伝達 : 受付番号#■■■■号) を行った。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与は、HAE 患者において好ましいベネフィット・リスクバランスを実証した。現在、HAE 患者の発作抑制に関しては治療の選択肢が限られているが、本剤はプラセボと比較して統計学的及び臨床的に有意な HAE 発作の発現抑制作用を示し、HAE 発作の症状コントロールも示唆された。また、健康関連 QOL の改善も認められた。長期間投与した場合、HAE 発作の発現抑制効果は維持又は更に HAE 発作発現は低下し、効果の減弱は認められなかった。さらに、用量制限毒性は認められず、投与中止に至った有害事象は少ないことから、本剤投与の忍容性は概して良好であり、長期にわたって継続的に投与し、発作をコントロールすることが可能である。

HAE の病態は、日本人と日本人以外で大きな差はないと考えられている。また、HAE の診断にも国内外で共通の基準が汎用されている。

本剤の薬物動態の評価から、日本人と非日本人の曝露量は同様であることが示された。日本人 HAE 患者でも本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの HAE 発作の発現抑制が認められ、日本人以外の集団と同様の傾向が示された。また、忍容性も良好であり、日本人に特有の有害事象や安全性の傾向は認められなかった。このように、日本人の HAE 患者においても、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与のベネフィット・リスクバランスは良好であると判断された。

海外第 3 相臨床試験では、12 歳以上の HAE 患者に本剤の 3 つの用法・用量を投与したときの本剤の有効性、安全性、健康関連 QOL、薬物動態／薬力学－曝露量－反応関係が確認された。本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与では、最大の有効性がみられ、安全性にも大きな懸念がなかったことに加え、日本人の HAE 患者に対する有効性及び安全性も確認されていることから、推奨用量は本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与とする。また、本剤 300 mg の 4 週に 1 回投与でも本剤の有効性は認められたことを踏まえ、HAE は多様で複雑な疾患であり、HAE 発

作を抑制し症状をコントロールするためには治療を個別化することから、継続的に発作が観察されず症状が安定している場合には本剤 300 mg の 4 週に 1 回投与も考慮すべきと考えた。

本剤の製剤設計は HAE 患者の利便性につながっている。本剤は、消失半減期が約 14 日間と長いため、2 mL という少量を 2～4 週に 1 回という少ない投与頻度で皮下投与することで治療効果が得られる。また、本剤は自己投与が可能であり、その投与方法及び投与部位は有効性、安全性及び PK に影響しないことが確認されている。

HAE は長期に渡る消耗性かつ生命を脅かす疾患である。また、HAE 発作が慢性かつ再発性であること、窒息による死亡のリスクが絶えず存在すること、発作発現の予測が困難であることから、身体的リスクのみならず患者の QOL にも大きな影響を及ぼす(2.5.1.3.1)。診断が確定した全ての HAE 患者には、在宅療法及び自己投与を行うことを考慮すべきである[20]。発作のたびに医療機関を受診しなければならない状況は、要時（オンデマンド）治療を遅らせ、不適切な治療が行われる可能性がある。また、自己投与は、HAE 患者のコンプライアンスを向上し、自立を支援すると考えられている[21][22][23]。本剤の自己投与による在宅治療は、HAE 発作の重症度や持続期間を軽減し、病的状態や身体障害を軽減し、QOL や生産性を改善し得る。

本剤が海外で承認されるまで、海外で発作発現を抑制することを目的とした LTP として用いられていた薬剤には、いずれも有効性、安全性及び／又は投与に関する課題が存在している。本剤は、適切に管理された二重盲検ピボタル試験及びその結果を支持する複数の臨床試験結果から良好なベネフィット・リスクバランスが示されたことから、欧米では、HAE 患者の LTP の第一選択薬の一つとされている。

また、投与頻度は 2 週に 1 回と低頻度であること、自己投与が可能であることは、患者の利便性や投与のコンプライアンスにもつながるものと考ええる。

このように、本剤は活性血漿カリクレインの阻害剤で、2～4 週に 1 回の皮下投与が可能な薬剤であり、海外では HAE 患者における LTP の第一選択薬とされている。本剤の非臨床及び臨床試験の結果から得られた特徴、すなわち、特異的な作用機序、標的の特異的選択性、長い半減期による低頻度の投与、良好な安全性プロファイル、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある HAE 発作の発現抑制効果及び健康関連 QOL の改善により、日本国内でも HAE で苦しむ患者に対してより効果的で簡便な治療選択肢が提供できる可能性がある。本剤は、このような良好なベネフィット・リスクバランスから日本国内でも HAE 発作の発現抑制を目的とした LTP の第一選択薬となりうると考え、本申請を行うものである。

1.5.7 申請製剤、申請効能以外の開発状況

国内外において C1-INH 値正常の非ヒスタミン作動性血管性浮腫を対象とした国際共同第 3 相臨床試験及び長期投与試験を実施中である。また、海外では、12 歳未満の小児 HAE 患者を対象にした第 3 相臨床試験を実施中である。

1.5.8 参考文献

- [1] Betschel S, Badlou J, Blinkler K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The international/Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15(72): <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0376-8>.
- [2] Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 (in press)
- [3] ベロトラルスタット 審査報告書
https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20201124005/252211000_30300AMX00031_A100_1.pdf (添付なし)
- [4] Caliezi C, Wullemmin WA, Zeerleder S, Redondo M, Eisele B, Hack CE. C1-Esterase inhibitor: An anti-inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema. *Pharmacol Rev*. 2000;52(1):91-112.
- [5] Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1027-36.
- [6] Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM. A focused parameter update: Hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1491-3.
- [7] Zuraw BL, Christiansen SC. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2016;51:216-29.
- [8] Leeb-Lundberg LMF, Marceau F, Muller-Esterl, Pettibone DJ, Zuraw BL. International Union of Pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev*. 2005;57(1):27-77.
- [9] Suffritti C, Zanichelli A, Maggioni L, Bonanni E, Cugno M, Cicardi M. High-molecular-weight kininogen cleavage correlates with disease states in the bradykinin-mediated angioedema due to hereditary C1-inhibitor deficiency. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:1503-14.
- [10] Konings J, Cugno M, Suffritti C, Cate HT, Cicardi M, Govers-Riemslog JWP. Ongoing contact activation in patients with hereditary angioedema. *PLoS ONE*. 2013;8(8):1-9.
- [11] Wirth KJ, Alpermann HG, Satoh R, Inazu M. The bradykinin antagonist hoe 140 inhibits carrageenan- and thermically induced paw oedema in rats. *Agents Actions Suppl*. 1992;38(3):428-31.
- [12] Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci*. 2004;93(11):2645-68.
- [13] Renne T, Gruber A. Plasma kallikrein: novel functions for an old protease. *Thromb Haemost*. 2012;107:1012-13.
- [14] Schmaier AH. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *J Thromb Haemost*. 2016;14:28-39.
- [15] Renne T. The procoagulant and proinflammatory plasma contact system. *Semin Immunopathol*. 2012;34:31-41.
- [16] Cerf M, Raidoo D, Fink E, Fritz H, Bhoola K. Plasma kallikrein localisation in human blood vessels. *Immunopharmacology*. 1999;44:75-80.

- [17] Cerf ME, Raidoo DM. Immunolocalization of plasma kallikrein in human brain. *Metab Brain Dis.* 2000;15(4):315-23.
- [18] Fink E, Bhoola KD, Snyman C, Neth P, Figueroa CD. Cellular expression of plasma prekallikrein in human tissues. *Biol Chem.* 2007;388:957-63.
- [19] Kenniston JA, Faucette RR, Martik D, Comeau SR, Lindberg AP, Kopacz KJ, et al. Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific, active site blocking antibody. *J Biol Chem.* 2014;289(34):23596-608.
- [20] Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et.al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J.* 2018;11(5).
- [21] Boccon-Gibod I, Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. *Clinical and experimental immunology.* 2012;168:303-7.
- [22] Richardson SJ, Brooks HL, Bramley G, Coleman JJ. Evaluating the effectiveness of self-administration of medication (SAM) schemes in the hospital setting: a systematic review of the literature. *PloS One.* 2014;9:e113912.
- [23] Wang A, Fouche A, Craig T. Patients perception of self-administrated medication in the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:120-5.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料	2
-----------------------------	---

表

表 1.6-1 米国／欧州におけるタクザイロ皮下注 300mg シリンジの承認取得状況	2
---	---

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国での許可及び使用状況

タクザイロ皮下注 300 mg シリンジは 2018 年 8 月に米国で承認されて以降、米国及び欧州を含む世界 50 以上の国又は地域で承認され、既に販売されている（2021 年 8 月現在）。

米国／欧州におけるタクザイロ皮下注 300 mg シリンジの承認取得状況を表 1.6-1 に示す。

また、米国／欧州の labeling（及び企業中核シート）を次頁以降に添付した。

表 1.6-1 米国／欧州におけるタクザイロ皮下注 300mg シリンジの承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤型	含量	効能・効果 用法・用量
米国	TAKHZYRO™	2018 年 8 月 23 日	注射剤	300 mg/2 mL (150 mg/mL)	【効能・効果】 12 歳以上の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者の発作抑制 【用法・用量】 通常、開始用量として 300 mg を 2 週に 1 回投与する。なお、患者の状態に応じて、6 ヶ月以上にわたりコントロール良好（無発作など）である場合には 300 mg を 4 週に 1 回投与としてもよい。
欧州	TAKHZYRO	2018 年 11 月 22 日	注射剤 プレフィル ドシリンジ 入り注射剤	300 mg/2 mL (150 mg/mL)	【効能・効果】 12 歳以上の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者における再発性発作の日常的な抑制 【用法・用量】 推奨開始用量はラナデルマブ 300 mg の 2 週に 1 回の投与である。投与中に病態が安定して無発作状態である患者では、特に低体重の患者においては、ラナデルマブ 300 mg を 4 週に 1 回の投与へ減量を検討してもよい。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TAKHZYRO™ safely and effectively. See full prescribing information for TAKHZYRO™.

TAKHZYRO™ (lanadelumab-flyo) injection, for subcutaneous use.
Initial U.S. Approval: 2018.

INDICATIONS AND USAGE

TAKHZYRO is a plasma kallikrein inhibitor (monoclonal antibody) indicated for prophylaxis to prevent attacks of hereditary angioedema (HAE) in patients 12 years and older. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For subcutaneous use only

- Administer 300 mg every 2 weeks. Dosing every 4 weeks may be considered in some patients (2.1)
- Patients may self-administer. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 300 mg/2 mL (150 mg/mL) solution in a single-dose vial. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Hypersensitivity reactions have been observed. In case of a severe hypersensitivity reaction, discontinue TAKHZYRO administration and institute appropriate treatment. (5.1)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions are injection site reactions, upper respiratory infections, headache, rash, myalgia, dizziness, and diarrhea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Dyax Corp. (a wholly-owned, indirect subsidiary of Shire plc) at 1-800-828-2088 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

No dedicated drug interaction studies have been conducted. (7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage

2.2 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drug-Laboratory Test Interactions

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

TAKHZYRO™ is indicated for prophylaxis to prevent attacks of hereditary angioedema (HAE) in patients 12 years and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage

The recommended starting dose is 300 mg every 2 weeks. A dosing interval of 300 mg every 4 weeks is also effective and may be considered if the patient is well-controlled (e.g., attack free) for more than 6 months.

2.2 Administration

TAKHZYRO is administered subcutaneously only.

TAKHZYRO is provided as a ready-to-use solution in a single-dose vial that does not require additional reconstitution or dilution for administration. TAKHZYRO is supplied as a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution. Do not use the vial if it appears discolored or contains visible particles. Avoid vigorous agitation of the vial.

TAKHZYRO is intended for self-administration or administration by a caregiver. The patient or caregiver should be trained by a healthcare professional.

Take the TAKHZYRO vial out of the refrigerator 15 minutes before injecting to allow it to equilibrate to room temperature.

Using aseptic technique, withdraw the prescribed dose of TAKHZYRO from the vial using an 18-gauge needle. Change the needle on the syringe to a 27-gauge, ½-inch needle or other needle suitable for subcutaneous injection. Inject TAKHZYRO subcutaneously into the abdomen, thigh, or upper arm. Patients should inject the complete dose as prescribed by their physician. In clinical studies, the majority of patients self-administered TAKHZYRO over 10 to 60 seconds.

TAKHZYRO should be administered within 2 hours of preparing the dosing syringe. After the dosing syringe is prepared, it can be refrigerated at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) and must be used within 8 hours.

Discard any unused portions of drug remaining in the vial and syringe.

For detailed instructions on the preparation and administration of TAKHZYRO see Instructions for Use.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

TAKHZYRO is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution in a single-dose glass vial.

Injection: 300 mg/2 mL (150 mg/mL) solution

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions have been observed. In case of a severe hypersensitivity reaction, discontinue TAKHZYRO administration and institute appropriate treatment.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of TAKHZYRO is primarily based on a 26-week, randomized, double-blind, parallel-group and placebo-controlled study (Trial 1) in 125 patients with Type I or II HAE. Eligible patients were also able to participate in an open-label extension study (Trial 2) up to 130 weeks. In Trial 1, a total of 84 patients with HAE aged 12 years and older received at least one dose of TAKHZYRO. Overall, 70% of patients were female and 90% of patients were Caucasian with a mean age of 41 years. The proportion of patients who discontinued study drug prematurely due to adverse events was 1.2% for TAKHZYRO-treated patients and 4.9% for placebo-treated patients. No deaths occurred in the trial.

The safety profile of TAKHZYRO was generally similar across all subgroups of patients, including analysis by age, sex, and geographic region.

Table 1 shows adverse reactions occurring in $\geq 10\%$ of patients in any TAKHZYRO treatment group that also occurred at a higher rate than in the placebo treatment group in Trial 1.

Table 1 Adverse Reactions Observed in $\geq 10\%$ of Patients Treated with TAKHZYRO in Trial 1					
Adverse Reaction	Placebo (N=41)	TAKHZYRO			
		150 mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=27)	Total (N=84)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Injection site reactions ^a	14 (34)	16 (57)	13 (45)	15 (56)	44 (52)
Upper respiratory infection ^b	13 (32)	3 (11)	9 (31)	12 (44)	24 (29)
Headache ^c	9 (22)	3 (11)	6 (21)	9 (33)	18 (21)
Rash ^d	2 (5)	2 (7)	3 (10)	1 (4)	6 (7)
Myalgia	0	1 (4)	0	3 (11)	4 (5)
Dizziness	0	1 (4)	3 (10)	1 (4)	5 (6)
Diarrhea	2 (5)	3 (11)	0	1 (4)	4 (5)

N= number of patients; n=number of patients experiencing the event; q2wks = every 2 weeks; q4wks = every 4 weeks

^a Injection site reactions include: pain, erythema, bruising, hematoma, hemorrhage, pruritus, swelling, induration, paraesthesia, reaction, warmth, edema and rash.

^b Includes upper respiratory infection, viral upper respiratory infection

^c Includes headache, tension headache, sinus headache

^d Includes rash, rash maculopapular, rash erythematous

Injection site reactions primarily consisted mainly of pain, erythema, and bruising at the injection site. There was no meaningful difference in injection site reactions with self-administration.

Less Common Adverse Reactions

Other adverse reactions that occurred at a higher incidence in TAKHZYRO-treated patients compared to placebo include hypersensitivity (1% vs 0%), increased aspartate transaminase (2% vs 0%), and increased alanine transaminase (2% vs 0%).

Safety data from the ongoing open-label extension study, consisting of 109 rollover patients from Trial 1 and 103 non-rollover HAE patients, is consistent with controlled safety data from Trial 1.

Laboratory Abnormalities

Transaminase elevations

During the placebo-controlled treatment period in Trial 1, the number of TAKHZYRO-treated patients with maximum transaminase (ALT or AST) levels >8 , >5 , or >3 times the upper limit of normal (ULN) was 1 (1.2%), 0 (0%), or 3 (3.6%) respectively, compared to 0 in the placebo-treated patients. These transaminase elevations were asymptomatic and transient. No patients had elevated total bilirubin >2 x ULN. One TAKHZYRO-treated patient permanently discontinued treatment due to elevated transaminases (4.1x ULN AST). None of the patients were reported to have serious adverse reactions of elevated transaminases.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to lanadelumab-flyo in the study described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

In Trial 1, 10 (12%) lanadelumab-flyo-treated and 2 (5%) placebo-treated patients had at least 1 anti-drug antibody (ADA)-positive sample during the treatment period; antibody titers were low (range: 20 to 1280). The ADA response observed was transient in 2/10 lanadelumab-flyo and 1/2 placebo-treated patients. Pre-existing low titer antibodies were observed in 3 lanadelumab-flyo-treated patients and 1 placebo-treated patient with ADAs. Two patients receiving 150 mg q4wks had low titer antibodies classified as neutralizing.

The development of ADA including neutralizing antibodies against lanadelumab-flyo did not appear to adversely affect pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), safety or clinical response.

7 DRUG INTERACTIONS

No dedicated drug interaction studies have been conducted [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.1 Drug-Laboratory Test Interactions

Coagulation tests

TAKHZYRO can increase activated partial thromboplastin time (aPTT) due to an interaction of TAKHZYRO with the aPTT assay. The reagents used in the aPTT laboratory test initiate intrinsic coagulation through the activation of plasma kallikrein in the contact system. Inhibition of plasma kallikrein by TAKHZYRO can increase aPTT in this assay. In Trial 1, prolongation of aPTT (>1 x ULN) was observed at one or more time points in 3, 9, and 11 patients treated with TAKHZYRO 150 mg q4 wks, 300 mg q4 wks, and 300 mg q2 wks, respectively, compared to 5 placebo-treated patients. Only one patient in the 300 mg q2 wks treatment group experienced transient aPTT prolongation ≥ 1.5 x ULN which was confounded by ongoing heparin therapy. None of the increases in aPTT in patients treated with TAKHZYRO were associated with abnormal bleeding adverse events. There were no differences in INR values between treatment groups.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on TAKHZYRO use in pregnant women to inform any drug associated risks. Monoclonal antibodies such as lanadelumab-flyo are transported across the placenta during the third trimester of pregnancy; therefore, potential effects on a fetus are likely to be greater during the third trimester of pregnancy. An enhanced pre- and postnatal development (ePPND) study conducted in pregnant monkeys at doses resulting in exposures of up to 33 times the exposure achieved (on an AUC basis) at the maximum recommended human dose (MRHD) revealed no evidence of harm to the developing fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In the ePPND study, pregnant cynomolgus monkeys were administered lanadelumab-flyo once weekly at subcutaneous doses resulting in up to 33 times the exposure at the MRHD (on an AUC basis with maternal subcutaneous doses up to 50 mg/kg/week) from gestation day 20, at the beginning of organogenesis, through to parturition. There were no lanadelumab-flyo-related effects on maintenance of pregnancy or parturition. Maternal lanadelumab-flyo treatment had no effects on embryo-fetal development, survival, growth, or postnatal development of offspring through 3 months of age. Lanadelumab-flyo crossed the placenta in monkeys. Offspring were exposed to lanadelumab-flyo at approximately 50% of the maternal plasma concentration out to postnatal day 21 (PND 21). Lanadelumab-flyo concentrations were approximately equivalent in maternal and offspring plasma at PND 90.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of lanadelumab-flyo in human milk, its effects on the breastfed infant, or its effects on milk production. Lanadelumab-flyo was detected in the milk of lactating cynomolgus monkeys at approximately 0.2% of the maternal plasma concentration. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TAKHZYRO and any potential adverse effects on the breastfed infant from TAKHZYRO or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data

Available pharmacokinetic data in cynomolgus monkeys have shown excretion of lanadelumab-flyo in milk at approximately 0.2% of the maternal plasma level.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of TAKHZYRO were evaluated in a subgroup of patients (N=10) aged 12 to <18 years in Trial 1. Results of the subgroup analysis by age were consistent with overall study results [*see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)*]. An additional 13 adolescent patients aged 12 to <18 years were enrolled in the open-label extension study.

The safety and efficacy of TAKHZYRO in pediatric patients < 12 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

The safety and efficacy of TAKHZYRO were evaluated in a subgroup of patients (N=5) aged ≥65 years in Trial 1. Results of the subgroup analysis by age were consistent with overall study results [*see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)*].

10 OVERDOSAGE

There is no clinical experience with overdosage of TAKHZYRO.

11 DESCRIPTION

Lanadelumab-flyo is non-plasma derived, recombinant, fully human, monoclonal antibody (IgG1/κ-light chain) produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells. Based on the amino acid sequence, the molecular weight of the non-glycosylated lanadelumab-flyo is 146 kDa. The calculated molecular mass of the fully reduced light chain is 23 kDa. The calculated molecular mass of the fully reduced and non-glycosylated heavy chain is 49 kDa.

TAKHZYRO (lanadelumab-flyo) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution for subcutaneous use.

Each mL of ready-to-use TAKHZYRO solution contains lanadelumab-flyo 150 mg, citric acid monohydrate (4.1 mg), L-histidine (7.8 mg), polysorbate 80 (0.1 mg), sodium chloride (5.3 mg), sodium phosphate dibasic dihydrate (5.3 mg), and Water for Injection, USP. The solution has a pH of approximately 6.0 and an osmolality of approximately 300 mOsm/kg.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Lanadelumab-flyo is a fully human monoclonal antibody (IgG1/ κ -light chain) that binds plasma kallikrein and inhibits its proteolytic activity. Plasma kallikrein is a protease that cleaves high-molecular-weight-kininogen (HMWK) to generate cleaved HMWK (cHMWK) and bradykinin, a potent vasodilator that increases vascular permeability resulting in swelling and pain associated with HAE. In patients with HAE due to C1-inhibitor (C1-INH) deficiency or dysfunction, normal regulation of plasma kallikrein activity is not present, which leads to uncontrolled increases in plasma kallikrein activity and results in angioedema attacks. Lanadelumab-flyo decreases plasma kallikrein activity to control excess bradykinin generation in patients with HAE.

12.2 Pharmacodynamics

Concentration-dependent inhibition of plasma kallikrein, measured as reduction of cHMWK levels, was demonstrated after subcutaneous administration of TAKHZYRO 150 mg q4wks, 300 mg q4wks or 300 mg q2wks in patients with HAE.

TAKHZYRO did not prolong the QT/QTc interval.

12.3 Pharmacokinetics

Following subcutaneous administration, the pharmacokinetics of lanadelumab-flyo was approximately dose-proportional in the therapeutic dose range in patients with HAE (Table 2). The pharmacokinetic properties and exposure (steady state) of lanadelumab-flyo in HAE patients, following subcutaneous administration of 150 mg q4wks, 300 mg q4wks and 300 mg q2wks, are provided in **Table 2**. Following subcutaneous administration of TAKHZYRO, peak plasma concentrations are reached within 5 days, and terminal elimination half-life is ~2 weeks. The anticipated time to reach steady state concentration was approximately 70 days. At steady-state, the mean accumulation ratio is approximately 1.44, 1.42, and 2.43 for dosing regimen of 150 mg q4wks, 300 mg q4wks and 300 mg q2wks, respectively.

Table 2 Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters of Lanadelumab-flyo Following Subcutaneous Administration (Trial 1)			
Pharmacokinetic Parameters	Lanadelumab-flyo		
	150 mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=27)
CL/F (L/day)	0.667 (0.162)	0.742 (0.239)	0.809 (0.370)
Vc/F (L)	14.1 (2.93)	14.9 (4.45)	16.6 (4.79)
AUC_{tau,ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	233 (56.6)	441(137)	408 (138)

Table 2 Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters of Lanadelumab-flyo Following Subcutaneous Administration (Trial 1)

Pharmacokinetic Parameters	Lanadelumab-flyo		
	150 mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=27)
C_{max,ss} (µg/mL)	12.0 (3.01)	23.3 (7.94)	34.4 (11.2)
C_{min,ss} (µg/mL)	4.81 (1.40)	8.77 (2.80)	25.4 (9.18)
t_{max} (day)	5.17 (1.09)	5.17 (1.12)	4.11 (0.377)
t_{1/2} (day)	14.9 (2.00)	14.2 (1.89)	15.0 (2.48)

CL/F: apparent clearance; V_c/F: apparent volume of distribution; AUC_{tau,ss}: area under the curve over the dosing interval at steady-state; C_{max,ss}: maximum concentration at steady-state; C_{min,ss}: minimum concentration at steady state; T_{max}: time to maximum concentration; t_{1/2}: terminal elimination half-life.

Specific Populations

Population pharmacokinetic analyses showed that age, gender and race did not meaningfully influence the pharmacokinetics of lanadelumab-flyo after correcting for body weight. Body weight was identified as an important covariate describing the variability of clearance and volume of distribution, resulting in higher exposure (AUC and C_{max}) in lighter patients. However, this difference is not considered to be clinically relevant and no dose adjustments are recommended for any of these demographics.

Pediatric Population

Based on population pharmacokinetics (PK) analyses, the mean lanadelumab-flyo (±SD) AUC_{ss} was 629 (204) µg*day/mL following SC administration of TAKHZYRO 300 mg every 2 weeks in pediatric patients 12 to less than 18 years of age. This is approximately 37% higher than the mean AUC_{ss} in adult patients (460 µg*day/mL) under the same dosing regimen, due to lower body weight in pediatric patients.

Renal Impairment

No dedicated studies have been conducted to evaluate the PK of lanadelumab-flyo in renal impairment patients. Based on population pharmacokinetic analysis, renal impairment (estimated GFR: 60 to 89 mL/min/1.73m², [mild, N=98] and 30 to 59 mL/min/1.73m², [moderate, N=9]) had no effect on the clearance or volume of distribution of lanadelumab-flyo.

Concomitant medications

The use of analgesic, antibacterial, antihistamine, anti-inflammatory and anti-rheumatic medications had no effect on clearance and volume of distribution of lanadelumab-flyo.

For breakthrough HAE attacks, use of rescue medications such as plasma-derived and recombinant C1-INH, icatibant or ecallantide had no effects on clearance and volume of distribution of lanadelumab-flyo.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of lanadelumab-flyo. Published literature supports bradykinin, which is elevated in HAE, as a pro-tumorigenic molecule. However, the

malignancy risk in humans from an antibody that inhibits plasma kallikrein activity, such as lanadelumab-flyo, which lowers bradykinin levels, is currently unknown.

Male and female fertility were unaffected based upon no observed adverse histopathological findings in the reproductive organs from sexually mature cynomolgus monkeys that received lanadelumab-flyo for 13 weeks at subcutaneous doses up to 50 mg/kg/week (resulting in approximately 22 times the exposure at the MRHD on an AUC basis).

14 CLINICAL STUDIES

Trial 1 (NCT02586805)

The efficacy of TAKHZYRO for the prevention of angioedema attacks in patients 12 years of age and older with Type I or II HAE was demonstrated in a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study (Trial 1).

The study included 125 adult and adolescent patients with Type I or II HAE who experienced at least one investigator-confirmed attack per 4 weeks during the run-in period. Patients were randomized into 1 of 4 parallel treatment arms, stratified by baseline attack rate, in a 3:2:2:2 ratio (placebo, lanadelumab-flyo 150 mg q4wks, lanadelumab-flyo 300 mg q4wks, or lanadelumab-flyo 300 mg q2wks by subcutaneous injection) for the 26-week treatment period. Patients ≥ 18 years of age were required to discontinue other prophylactic HAE medications prior to entering the study; however, all patients were allowed to use rescue medications for treatment of breakthrough HAE attacks.

Overall, 90% of patients had Type I HAE. A history of laryngeal angioedema attacks was reported in 65% of patients and 56% were on prior long-term prophylaxis. During the study run-in period, attack rates of ≥ 3 attacks/month were observed in 52% of patients overall.

All TAKHZYRO treatment arms produced clinically meaningful and statistically significant reductions in the mean HAE attack rate compared to placebo across all primary and secondary endpoints in the Intent-to-Treat population (ITT) as shown in **Table 3**.

Table 3 Results of Primary and Secondary Efficacy Measures-ITT Population				
Endpoint Statistics	Placebo (N=41)	TAKHZYRO		
		150 mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=27)
Number of HAE Attacks from Day 0 to 182 ^a				
LS Mean (95% CI) monthly attack rate ^b	1.97 (1.64, 2.36)	0.48 (0.31, 0.73)	0.53 (0.36, 0.77)	0.26 (0.14, 0.46)
% Reduction relative to placebo (95% CI) ^c		76 (61, 85)	73 (59, 82)	87 (76, 93)
Adjusted p-values ^d		<0.001	<0.001	<0.001
Number of HAE Attacks Requiring Acute Treatment from Day 0 to 182				
LS Mean (95% CI) monthly attack rate ^b	1.64 (1.34, 2.00)	0.31 (0.18, 0.53)	0.42 (0.28, 0.65)	0.21 (0.11, 0.40)

Table 3 Results of Primary and Secondary Efficacy Measures-ITT Population

Endpoint Statistics	Placebo (N=41)	TAKHZYRO		
		150 mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=27)
% Reduction relative to placebo (95% CI) ^c		81 (66, 89)	74 (59, 84)	87 (75, 93)
Adjusted p-values ^d		<0.001	<0.001	<0.001
Number of Moderate or Severe HAE Attacks from Day 0 to 182				
LS Mean (95% CI) monthly attack rate ^b	1.22 (0.97, 1.52)	0.36 (0.22, 0.58)	0.32 (0.20, 0.53)	0.20 (0.11, 0.39)
% Reduction relative to placebo (95% CI) ^c		70 (50, 83)	73 (54, 84)	83 (67, 92)
Adjusted p-values ^d		<0.001	<0.001	<0.001

CI=confidence interval; SD=standard deviation; LS=least squares.

Note: Results are from a Poisson regression model accounting for over dispersion with fixed effects for treatment group (categorical) and normalized baseline attack rate (continuous), and the logarithm of time in days each patient was observed during the treatment period as an offset variable in the model.

^aPrimary efficacy endpoint.

^bModel-based treatment period HAE attack rate (attacks/4 weeks).

^cCalculated as the ratio of the model-based treatment period HAE attack rates (lanadelumab/placebo) minus 1 multiplied by 100.

^dAdjusted p-values for multiple testing.

The mean reduction in HAE attack rate was consistently higher across the TAKHZYRO treatment arms compared to placebo regardless of the baseline history of prior long-term prophylaxis, laryngeal attacks, or attack rate during the run-in period.

Additional pre-defined exploratory endpoints included the percentage of patients who were attack free for the entire 26-week treatment period and the percentage of patients achieving threshold ($\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$) reductions in HAE attack rates compared to run-in during the 26-week treatment period. A $\geq 50\%$ reduction in HAE attack rate was observed in 100% of patients on 300 mg q2wks or q4wks and 89% on 150 mg q4wks compared to 32% of placebo patients. A $\geq 70\%$ reduction in HAE attack rates was observed in 89%, 76%, and 79% of patients on 300 mg q2wks, 300 mg q4wks, and 150 mg q4wks, respectively, compared to 10% of placebo patients. A $\geq 90\%$ reduction in HAE attack rates was observed 67%, 55%, and 64% of patients on 300 mg q2wks, 300 mg q4wks, and 150 mg q4wks, respectively, compared to 5% of placebo patients.

The percentage of attack-free patients for the entire 26-week treatment period was 44%, 31%, and 39% in the TAKHZYRO 300 mg q2wks, 300 mg q4wks, and 150 mg q4wks groups respectively, compared to 2% of placebo patients.

Trial 2 (NCT02741596)

Patients who completed Trial 1 were eligible to rollover into an open-label extension study. Rollover patients, regardless of randomization group in Trial 1, received a single dose of TAKHZYRO 300 mg at study entry and were followed until the first HAE attack occurred. All efficacy endpoints were exploratory in this uncontrolled, unblinded study. At week 4 post-dose, approximately 80% of patients who had been in the 300 mg q2wks

treatment group (N=25) in Trial 1 remained attack-free. After the first HAE attack, all patients received open-label treatment with TAKHZYRO 300 mg q2wks.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

- TAKHZYRO (lanadelumab-flyo) injection is a ready-to-use, clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution supplied in a carton containing one single-dose glass vial with chlorobutyl rubber stopper, aluminum crimp seal and polypropylene flip-off cap.
- NDC 47783-644-01: 300 mg/2 mL (150 mg/mL) vial.

Storage and handling

- Store vials refrigerated at 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Do not freeze. Do not shake.
- Keep the vial in the original carton in order to protect the vial from light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use). Inform patients of the risks and benefits of TAKHZYRO before prescribing or administering to the patient.

Hypersensitivity

Advise patients to seek immediate medical attention if they experience any symptoms of serious hypersensitivity reactions [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Self-administration:

- Ensure that the patient/caregiver receives clear instructions and training on subcutaneous administration and has demonstrated the ability to perform a subcutaneous injection.
- Instruct patients or caregivers in the technique of proper syringe and needle disposal, and advise them not to reuse these items. Instruct patients to dispose needles and syringes in a puncture-resistant container.

For more information, visit www.TAKHZYRO.com

Manufactured by:

Dyax Corp.
300 Shire Way
Lexington, MA 02421

U.S. License No. 1789

TAKHZYRO™ is a trademark or registered trademark of Dyax Corp., a wholly-owned, indirect subsidiary of Shire plc. SHIRE and the Shire Logo are trademarks or registered trademarks of Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited or its affiliates.

©2018 Shire. All rights reserved.

添付文書の主要項目

本主要項目は、TAKHZYRO™を安全かつ有効に使用するために必要な情報のすべてが記載されたものではない。
TAKHZYRO™の添付文書全文を参照すること。

TAKHZYRO™（ラナデルマブ）注射剤、皮下投与用
米国での初回承認：2018年

-----効能・効果-----

TAKHZYRO は、血漿カリクレイン阻害剤（モノクローナル抗体）であり、12歳以上の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者の発作抑制を適応とする。（1.0）

-----用法・用量-----

皮下投与専用

- 300 mg を2週に1回投与する。一部の患者では、4週に1回の投与を検討してもよい。（2.1）
- 患者は自己投与してもよい。（2.2）

-----剤形・含量-----

注射液: 1回投与分のバイアルに 300 mg/2 mL (150 mg/mL) 含有。（3.0）

-----禁忌-----

なし。（4.0）

-----警告及び使用上の注意-----

過敏症があらわれることがある。重篤な過敏症が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（5.1）

-----副作用-----

最も多くみられた副作用は、注射部位反応、上気道感染、頭痛、発疹、筋肉痛、浮動性めまい及び下痢である。（6.1）

副作用の発現が疑われる場合は、Dyax Corp.（Shire plc の完全間接子会社）（1-800-828-2088）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

-----薬物相互作用-----

薬物相互作用試験は実施していない。（7.0）

患者カウンセリング情報及び FDA が承認した患者用ラベルについては 17.0 項を参照すること。

改訂：2018年11月

添付文書全文：目次*

1.0 効能・効果

2.0 用法・用量

2.1 投与量

2.2 投与方法

3.0 剤形・含量

4.0 禁忌

5.0 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症

6.0 副作用

6.1 臨床試験での使用経験

6.2 免疫原性

7.0 薬物相互作用

7.1 薬物-臨床検査相互作用

8.0 特別な患者集団における使用

8.1 妊娠

8.2 授乳

8.4 小児への投与

8.5 高齢者への投与

10.0 過量投与

11.0 組成・性状

12.0 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

13.0 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

14.0 臨床試験

16.0 包装／保管及び取扱い上の注意

17.0 患者への説明

No table of contents entries found.* 添付文書全文で省略された項目及び小項目は記載していない。

1.0 効能・効果

TAKHZYRO™は、12 歳以上の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者の発作抑制を適応とする。

2.0 用法・用量

2.1 投与量

通常、開始用量として 300 mg を 2 週に 1 回投与する。なお、患者の状態に応じて、6 ヶ月以上にわたりコントロール良好（無発作など）である場合には 300 mg を 4 週に 1 回投与としてもよい。

2.2 投与方法

TAKHZYRO は皮下投与のみとする。

TAKHZYRO は、投与のための追加の再調整及び希釈を必要としない、1 回投与分バイアル入りの調製済み溶液として提供される。TAKHZYRO は澄明からわずかに乳白色であり、無色から淡黄色の溶液として供給される。溶液の変色又は粒子が目視で確認できる場合は使用しないこと。バイアルを激しく振らないこと。

TAKHZYRO は、自己投与又は介護者による投与を目的としている。患者又は介護者は、医療専門家による研修を受ける必要がある。

注射の 15 分前に TAKHZYRO バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温に戻す。

無菌操作によって、18 ゲージ針のシリンジを用いて TAKHZYRO の処方用量をバイアルから吸引する。針を 27 ゲージ×針長 1/2 インチの針又は皮下注射に適したその他の針に交換する。

TAKHZYRO を腹部、大腿部、上腕部のいずれかに皮下注射する。患者は医師の処方に従い、処方用量を全量注射する。臨床試験では、患者の大半が TAKHZYRO を 10～60 秒かけて自己投与した。

TAKHZYRO は保存剤を含有していないため、投与シリンジの準備後 2 時間以内に投与すること。速やかに使用できない場合は、凍結を避け、36°F～46°F（2°C～8°C）で冷蔵保存し、8 時間以内に使用すること。

バイアル及びシリンジに残った未使用の溶液は廃棄すること。

TAKHZYRO の用法・用量に関連する詳細は、使用方法を参照。

3.0 剤形・含量

TAKHZYRO は澄明からわずかに乳白色であり、1 回投与分のガラスバイアル入りの、保存剤を含まない無色から淡黄色の無菌溶液である。

注射液：300 mg/2 mL（150 mg/mL）溶液

4.0 禁忌

なし。

5.0 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症

本剤投与により過敏症が発現した。重篤な過敏症が認められた場合、本剤の投与は中止し、適切な治療を開始すること。

6.0 副作用

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での副作用発現率と直接比較することはできず、また実際の副作用発現率を反映していないことがある。

TAKHZYRO の安全性は、主に I 型又は II 型 HAE 患者 125 例を対象とした 26 週間の無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験（試験 1）に基づいている。適格と判断された患者は、最長 130 週間の非盲検継続投与試験（試験 2）に参加することが可能であった。試験 1 では、12 歳以上の HAE 患者 84 例が TAKHZYRO の投与を 1 回以上受けた。全体では、患者の 70% が女性、90% が白人であり、平均年齢は 41 歳であった。有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合は、TAKHZYRO 投与群が 1.2%、プラセボ投与群が 4.9% であった。本試験で死亡例はなかった。

TAKHZYRO の安全性プロファイルは、年齢、性別及び地域別の解析を含め、すべてのサブグループで概ね同様であった。

試験 1 において、TAKHZYRO のいずれかの投与群で 10% 以上に発現し、かつプラセボ投与群よりも発現率が高かった副作用を表 1 に示す。

表 1 試験 1 で TAKHZYRO 投与群の 10% 以上に認められた副作用

副作用	プラセボ (N=41)	TAKHZYRO			
		150 mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=27)	合計 (N=84)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
注射部位反応 ^a	14 (34)	16 (57)	13 (45)	15 (56)	44 (52)
上気道感染 ^b	13 (32)	3 (11)	9 (31)	12 (44)	24 (29)
頭痛 ^c	9 (22)	3 (11)	6 (21)	9 (33)	18 (21)
発疹 ^d	2 (5)	2 (7)	3 (10)	1 (4)	6 (7)
筋肉痛	0	1 (4)	0	3 (11)	4 (5)
浮動性めまい	0	1 (4)	3 (10)	1 (4)	5 (6)
下痢	2 (5)	3 (11)	0	1 (4)	4 (5)

N：患者数、q2wks：2 週に 1 回、q4wks：4 週に 1 回

a 注射部位反応には、疼痛、紅斑、内出血、血腫、出血、そう痒感、腫脹、硬結、知覚異常、反応、熱感、浮腫及び発疹が含まれる。

b 上気道感染及びウイルス性上気道感染を含む。

c 頭痛、緊張性頭痛及び副鼻腔炎に伴う頭痛を含む。

d 発疹、斑状丘疹状皮疹及び紅斑性皮疹を含む。

主な注射部位反応は、注射部位の疼痛、紅斑及び内出血であった。注射部位反応において、自己投与による有意な差は認められなかった。

頻度の低い副作用

プラセボ投与群と比較して TAKHZYRO 投与群で発現率が高かったその他の副作用は、過敏症（TAKHZYRO 投与群 1% vs プラセボ投与群 0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（TAKHZYRO 投与群 2% vs プラセボ投与群 0%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（TAKHZYRO 投与群 2% vs プラセボ投与群 0%）であった。

進行中の非盲検継続投与試験は、試験 1 からロールオーバーした HAE 患者 109 例及び非ロールオーバーの HAE 患者 103 例を対象としており、その安全性データは試験 1 で得られた比較対照での安全性データと一致している。

臨床検査値異常

トランスアミナーゼ上昇

試験 1 のプラセボ対照での投与期間中、トランスアミナーゼ（ALT 又は AST）の最高値が正常値上限（ULN）の 8 倍、5 倍又は 3 倍超であった TAKHZYRO 投与群の患者数は、プラセボ投与群の 0 例に対し、それぞれ 1 例（1.2%）、0 例（0%）及び 3 例（3.6%）であった。これらのトランスアミナーゼ上昇は無症候性及び一過性であった。ULN の 2 倍を超える総ビリルビン増加が認められた患者はいなかった。TAKHZYRO 投与群の 1 例がトランスアミナーゼ上昇（AST の ULN の 4.1 倍）により投与を中止した。トランスアミナーゼ上昇の重篤な副作用は認められなかった。

6.2 免疫原性

すべての治療用蛋白質と同様に、免疫原性が生じる可能性がある。抗体形成の検出は、分析の感度及び特異度への依存度が高い。さらに、分析で認められた抗体（中和抗体を含む）陽性の発現率は、分析方法、検体の取扱い、検体採取時期、併用薬及び基礎疾患など、複数の因子の影響を受ける可能性がある。これらの理由により、下記の試験におけるラナデルマブに対する抗体の発現率と、他試験又は他の製剤に対する抗体発現率との比較は、誤解を招くおそれがある。

試験 1 では、本剤投与群の 10 例（12%）及びプラセボ投与群の 2 例（5%）で、投与期間中に 1 回以上の抗薬物抗体（ADA）陽性結果を示した。抗体価は低値であった（範囲：20～1280）。ADA 陽性反応を示した被験者のうち、本剤投与群の 2 例及びプラセボ投与群の 1 例は一過性であった。

本剤投与群の 3 例及びプラセボ投与群の 1 例に、投与前から存在していた低抗体価の抗体が認められた。150 mg を 4 週に 1 回（q4wks）投与群の 2 例で低抗体価の抗体が認められ、中和抗体に分類された。

本剤に対する中和抗体を含む ADA の発生は、薬物動態（PK）、薬力学（PD）、安全性及び臨床効果に悪影響を及ぼさないと考えられた。

7.0 薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施していない [臨床薬理 (12.3) 参照]。

7.1 薬物-臨床検査相互作用

凝固検査

TAKHZYRO は、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) アッセイとの相互作用により、aPTT を延長する可能性がある。aPTT 検査に使用される試薬は、接触相での血漿カリクレインの活性化によって、内因性凝固を開始する。このため、TAKHZYRO による血漿カリクレインの阻害によって、このアッセイでは aPTT が延長するおそれがある。試験 1 では、aPTT の延長 (ULN の 1 倍超) が TAKHZYRO 150 mg q4wks 投与群の 3 例、300 mg q4wks 投与群の 9 例及び 300 mg を 2 週に 1 回 (q2wks) 投与群の 11 例に 1 回又は複数回観察されたのに対して、プラセボ投与群では 5 例に観察された。300 mg q2wks 投与群の 1 例にのみ ULN の 1.5 倍以上の一過性の aPTT 延長が発現したが、交絡因子として継続中のヘパリン療法があった。TAKHZYRO 投与患者に発現した aPTT 延長はいずれも、異常出血の有害事象を伴わなかった。投与群間に国際標準比 (INR) の差もなかった。

8.0 特別な患者集団における使用

8.1 妊娠

リスクの概要

TAKHZYRO の妊婦への使用について、薬剤に関連するリスクを示すデータは得られていない。ラナデルマブなどのモノクローナル抗体は、妊娠後期に胎盤を通過して移行する。したがって、胎児への潜在的な影響は、妊娠後期においてより大きくなると考えられる。妊娠サルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験 (ePPND) において、ヒトの最大推奨用量 (MRHD) での曝露量の最大 33 倍の曝露量 (AUC 換算) が得られる用量を投与したところ、発育中の胎児に有害な所見は認められなかった。

適応となる集団の重度の先天異常及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に認められた妊娠に対する重度の先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%~4% 及び 15%~20% である。

データ

動物データ

ePPND 試験では、妊娠カニクイザルにラナデルマブを週 1 回皮下投与した。その結果、器官形成期初期の妊娠 20 日目から分娩まで、MRHD (母動物への 50 mg/kg/週までの皮下投与による AUC に基づく) の最大 33 倍の曝露量が得られた。妊娠維持又は分娩に対するラナデルマブの投与に関連した影響は認められなかった。母体へのラナデルマブ投与による胚・胎児発生、生存、成長及び生後 3 ヶ月までの出生児の出生後の発達への影響は認められなかった。ラナデルマブはサルの胎盤を通過した。出生児は出生後 21 日目 (PND 21) まで母体血漿中濃度の約 50% でラナデルマブに曝露された。PND 90 の母体及び出生仔の血漿中のラナデルマブ濃度はほぼ同程度であった。

8.2 授乳

リスクの概要

ラナデルマブのヒト乳汁中への移行、乳児への影響及び乳汁産生に対する影響に関するデータはない。授乳中のカニクイザルの乳汁中に、母体血漿中濃度の約 0.2% のラナデルマブが検出された。

発育及び健康面での授乳の有益性は、母親における TAKHZYRO 治療の臨床上の必要性及び TAKHZYRO 又は母親の基礎疾患による授乳児に対する潜在的な有害作用と併せて考慮すること。

データ

動物データ

カニクイザルで得られた薬物動態データから、ラナデルマブの乳汁中への分泌は母体血漿中濃度の約 0.2%であることが示された。

8.4 小児への投与

試験 1 において、12 歳以上 18 歳未満の患者サブグループ (N=10) を対象に TAKHZYRO の安全性及び有効性を評価した。年齢別のサブグループ解析の結果は、試験全体の結果と一致していた [副作用 (6.1)、臨床薬理 (12.3) 及び臨床試験 (14.0) 参照]。さらに、12 歳以上 18 歳未満の青少年期患者 13 例が非盲検継続投与試験に登録された。

12 歳未満の小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

試験 1 において、65 歳以上の患者サブグループ (N=5) を対象に TAKHZYRO の安全性及び有効性を評価した。年齢別のサブグループ解析の結果は、試験全体の結果と一致していた [副作用 (6.1)、臨床薬理 (12.3) 及び臨床試験 (14.0) 参照]。

10.0 過量投与

TAKHZYRO を過量投与した症例はなかった。

11.0 組成・性状

ラナデルマブは、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で産生させた非血漿由来の遺伝子組換え完全ヒトモノクローナル抗体 (IgG1/κ 軽鎖) である。アミノ酸配列に基づくと、非グリコシル化ラナデルマブの分子量は 146 kDa である。完全に還元された軽鎖の算出分子量は 23 kDa である。完全還元及び非グリコシル化重鎖の算出分子量は 49 kDa である。

TAKHZYRO (ラナデルマブ) 注射剤は澄明からわずかに乳白色で、保存剤を含まない無色から淡黄色の皮下投与用無菌溶液である。

調製済みの TAKHZYRO 溶液 1 mL 中に、ラナデルマブ 150 mg、クエン酸一水和物 (4.1 mg)、L-ヒスチジン (7.8 mg)、ポリソルベート 80 (0.1 mg)、塩化ナトリウム (5.3 mg)、リン酸水素二ナトリウム二水和物 (5.3 mg) 及び注射用水 (米国薬局方) を含有する。溶液の pH は約 6.0、浸透圧は約 300 mOsm/kg である。

12.0 臨床薬理

12.1 作用機序

ラナデルマブは、血漿カリクレインに結合し、蛋白質分解活性を阻害する完全ヒトモノクローナル抗体 (IgG1/κ 軽鎖) である。血漿カリクレインは、高分子キニノーゲン (HMWK) を切断し、切断型 HMWK (cHMWK) 及びブラジキニンを生成するプロテアーゼである。ブラジキニンは血管透過性を亢進させる強力な血管拡張剤であり、HAE に伴う腫脹及び疼痛を引き起こす。C1 インヒビター (C1-INH) 欠損又は機能障害による HAE 患者では、血漿カリクレイン活性の正常な調節が行われず、その結果、血漿カリクレイン活性のコントロール不能な上昇が生じ、血管性浮腫発作が発現する。ラナデルマブは、HAE 患者において血漿カリクレイン活性を低下させ、過剰なブラジキニン産生を抑制する。

12.2 薬力学

HAE 患者に TAKHZYRO を 150 mg q4wks、300 mg q4wks 又は 300 mg q2wks で皮下投与したとき、cHMWK 濃度の低下として測定される血漿カリクレインの濃度依存的な阻害が認められた。

TAKHZYRO は QT/QTc 間隔の延長作用を示さなかった。

12.3 薬物動態

皮下投与後のラナデルマブの薬物動態は、HAE 患者における治療用量の範囲ではほぼ用量比例性を示した (表 2)。HAE 患者に 150 mg q4wks、300 mg q4wks 又は 300 mg q2wks で皮下投与したときのラナデルマブの薬物動態特性及び曝露量 (定常状態) を表 2 に示す。TAKHZYRO の皮下投与後、5 日以内に最高血漿中濃度に達し、終末相消失半減期は約 2 週間である。定常状態濃度への推定到達時間は約 70 日であった。

定常状態での平均蓄積率は、150 mg q4wks、300 mg q4wks 又は 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ約 1.44、1.42 及び 2.43 であった。

表 2 皮下投与後のラナデルマブの薬物動態パラメータの平均値 (SD) (試験 1)

薬物動態パラメータ	ラナデルマブ		
	150 mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=27)
CL/F (L/day)	0.667 (0.162)	0.742 (0.239)	0.809 (0.370)
Vc/F (L)	14.1 (2.93)	14.9 (4.45)	16.6 (4.79)
AUC _{tau,ss} (µg*day/mL)	233 (56.6)	441 (137)	408 (138)
C _{max,ss} (µg/mL)	12.0 (3.01)	23.3 (7.94)	34.4 (11.2)
C _{min,ss} (µg/mL)	4.81 (1.40)	8.77 (2.80)	25.4 (9.18)
t _{max} (day)	5.17 (1.09)	5.17 (1.12)	4.11 (0.377)
t _{1/2} (day)	14.9 (2.00)	14.2 (1.89)	15.0 (2.48)

CL/F: 見かけのクリアランス、Vc/F: 見かけの分布容積、AUC_{tau,ss}: 定常状態での 1 投与間隔における AUC、C_{max,ss}: 定常状態における最高血漿中濃度、C_{min,ss}: 定常状態における最低血漿中濃度、SD: 標準偏差、t_{max}: 最高濃度到達時間、t_{1/2}: 終末相消失半減期。

特別な患者集団

母集団薬物動態解析の結果、年齢、性別及び人種は体重で補正後のラナデルマブの薬物動態に意義のある影響を及ぼさないことが示された。体重はクリアランス及び分布容積の変動を説明する重要な共変量であることが確認されており、体重の軽い患者で曝露量（AUC 及び C_{max} ）が高くなった。しかし、この差は臨床的に重要であるとは考えられず、これらの人口統計学的特性のいずれに対しても用量調節は推奨されない。

小児集団

母集団薬物動態（PK）解析に基づき、12 歳以上 18 歳未満の小児患者に TAKHZYRO 300 mg を 2 週に 1 回皮下投与したときのラナデルマブの AUC_{ss} の平均値（ $\pm SD$ ）は 629（204） $\mu g \cdot day/mL$ であった。この結果は、同じ投与レジメンでの成人患者の AUC_{ss} の平均値（460 $\mu g \cdot day/mL$ ）よりも約 37%高いが、小児患者では体重が少ないためである。

腎機能障害

腎機能障害患者におけるラナデルマブの PK を評価することを目的とした試験は実施していない。母集団薬物動態解析に基づき、腎機能障害〔推定 GFR：60～89 mL/min/1.73 m²（軽度、N=98）及び 30～59 mL/min/1.73 m²（中等度、N=9）〕は、ラナデルマブのクリアランス及び分布容積に影響を及ぼさなかった。

併用薬

鎮痛薬、抗菌薬、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬及び抗リウマチ薬の使用は、ラナデルマブのクリアランス及び分布容積に影響を及ぼさなかった。

ブレイクスルーHAE 発作のための血漿由来及び遺伝子組換え C1-INH、イカチバント及びエカランチドによる急性発作治療は、ラナデルマブのクリアランス及び分布容積に影響を及ぼさなかった。

13.0 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

ラナデルマブのがん原性を評価することを目的とした動物試験は実施していない。公表文献によって、HAEにおいて増加するブラジキニンが腫瘍形成促進分子であることが裏付けられている。しかし、ブラジキニン濃度を低下させるラナデルマブのように、血漿カリクレイン活性を阻害する抗体によるヒトにおける悪性腫瘍のリスクは、現在のところ不明である。

性成熟したカニクイザルにラナデルマブを最大 50 mg/kg/週（AUC 換算で MRHD での曝露量の約 22 倍）の用量で 13 週間皮下投与したとき、生殖器官に有害な病理組織学的所見は認められず、雌雄の受胎能への影響はみられなかった。

14.0 臨床試験

試験 1（NCT02586805）

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（試験 1）において、12 歳以上の I 型又は II 型 HAE 患者における血管性浮腫発作の抑制に対する TAKHZYRO の有効性が示された。

本試験には、導入期間中に 4 週間当たり 1 回以上の発作の発現を治験責任医師が確認した成人及び青少年期の I 型又は II 型 HAE 患者 125 例を組み入れた。患者は、26 週間の投与期間中、ベースラインの発作発現率で層別化した 4 つの並行投与群のうちの 1 つに、3 : 2 : 2 : 2 の比率で無作為に割り付けられた（プラセボ、**TAKHZYRO**150 mg q4wks、**TAKHZYRO** 300 mg q4wks 又は **TAKHZYRO**300 mg q2wks の皮下投与）。18 歳以上の患者は、試験参加前に他の HAE 抑制薬の使用を中止することが求められた。ただし、すべての被験者に対して、ブレイクスルー HAE 発作に対する急性発作治療を許可した。

全体では、患者の 90%が I 型 HAE であった。喉頭血管性浮腫発作の既往歴が患者の 65%で報告され、56%は過去に長期抑制を受けていた。試験の導入期間中、発作発現率が 3 回以上／月であったのは、患者全体の 52%であった。

表 3 に示すとおり、全 **TAKHZYRO** 投与群で、Intent-to-Treat 集団（ITT）のすべての主要評価項目及び副次的評価項目において、プラセボと比較して平均 HAE 発作発現率に臨床的に意味があり統計学的に有意な低下が認められた。

表 3 主要及び副次有効性評価項目の結果-ITT 解析対象集団

評価項目の統計量	プラセボ (N=41)	TAKHZYRO		
		150 mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=27)
0 日目から 182 日目までの HAE 発作の発現回数 ^a				
月当たりの発作発現率の LS 平均 (95% CI) ^b	1.97 (1.64, 2.36)	0.48 (0.31, 0.73)	0.53 (0.36, 0.77)	0.26 (0.14, 0.46)
プラセボと比較した減少率 (%) (95% CI) ^c		76 (61, 85)	73 (59, 82)	87 (76, 93)
調整済み p 値 ^d		<0.001	<0.001	<0.001
0 日目から 182 日目までの急性発作治療を要した HAE 発作の発現回数				
月当たりの発作発現率の LS 平均 (95% CI) ^b	1.64 (1.34, 2.00)	0.31 (0.18, 0.53)	0.42 (0.28, 0.65)	0.21 (0.11, 0.40)
プラセボと比較した減少率 (%) (95% CI) ^c		81 (66, 89)	74 (59, 84)	87 (75, 93)
調整済み p 値 ^d		<0.001	<0.001	<0.001
0 日目から 182 日目までの中等度又は重度の HAE 発作の発現回数				
月当たりの発作発現率の LS 平均 (95% CI) ^b	1.22 (0.97, 1.52)	0.36 (0.22, 0.58)	0.32 (0.20, 0.53)	0.20 (0.11, 0.39)
プラセボと比較した減少率 (%) (95% CI) ^c		70 (50, 83)	73 (54, 84)	83 (67, 92)
調整済み p 値 ^d		<0.001	<0.001	<0.001

CI：信頼区間、LS：最小二乗

注記：結果は過分散を説明するためのポアソン回帰モデルから得たものであり、投与群（カテゴリーカル）及び標準化したベースラインの発作発現率（連続）の固定効果及び投与期間中に各患者が観察された時間の対数（日）を本モデルではオフセット変数とした。

a 主要有効性評価項目

b モデルに基づく投与期間の HAE 発作発現率（発作／4 週）

c モデルに基づく投与期間の HAE 発作発現率の比（ラナデルマブ／プラセボ）から 1 を減じて 100 を乗じて算出した。

d 多重検定の調整済み p 値

HAE 発作発現率の平均減少率は、ベースラインの長期抑制歴、喉頭発作の病歴又は導入期間の発作発現率にかかわらず、一貫してプラセボに比べ TAKHZYRO 投与群全体で高かった。

事前に定義した追加の探索的評価項目は、26 週間の投与期間全体で無発作の患者の割合及び 26 週間の投与期間に、導入期と比較して HAE 発作発現率が低下の閾値（50%以上、70%以上、90%以上）に達した患者の割合とした。HAE 発作発現率に 50%以上の低下が認められたのは、プラセボ群では 32%であったのに対し、300 mg q2wks 投与群及び q4wks 投与群では 100%、150 mg q4wks 群では 89%であった。HAE 発作発現率の 70%以上の低下は、プラセボ投与群では 10%であったのに対し、300 mg q2wks 投与群では 89%、300 mg q4wks 投与群では 76%及び 150 mg q4wks 投与群では 79%にみられた。HAE 発作発現率に 90%以上の低下が認められたのは、プラセボ投与群では 5%であったのに対し、300 mg q2wks 投与群では 67%、300 mg q4wks 投与群では 55%及び 150 mg q4wks 投与群では 64%であった。

26 週間の投与期間全体で無発作の患者の割合は、プラセボ投与群が 2%であったのに対して、TAKHZYRO 300 mg q2wks 投与群が 44%、300 mg q4wks 投与群が 31%及び 150 mg q4wks 投与群が 39%であった。

試験 2 (NCT02741596)

試験 1 を完了した患者は、非盲検継続投与試験へのロールオーバーに適格とした。試験 1 の無作為割付け群にかかわらず、ロールオーバー患者には試験登録時に TAKHZYRO 300 mg を単回投与し、HAE 発作の初回発現まで追跡した。この非対照非盲検試験では、すべての有効性評価項目を探索の評価項目とした。試験 1 の 300 mg q2wks 投与群 (N=25) では、投与後 4 週時において約 80%の患者が無発作を維持していた。初回 HAE 発作発現後、すべての患者に TAKHZYRO 300 mg q2wks の非盲検投与を行った。

16.0 包装／保管及び取扱い上の注意

包装

- TAKHZYRO (ラナデルマブ) 注射剤は、澄明からわずかに乳白色で、調製済みの無色から淡黄色の溶液であり、クロロブチルゴム栓、アルミニウム製の圧着シール及びポリプロピレン製フリップオフキャップの付いた 1 回投与分のガラスバイアル 1 本が入ったカートンに入れて供給される。
- NDC 47783-644-01 : 300 mg/2 mL (150 mg/mL) バイアル

貯法及び取扱い

- バイアルは 36°F～46°F (2°C～8°C) で冷蔵保存すること。
- 凍結させないこと。振盪しないこと。
- 遮光のため、バイアルは包装箱に入れて保存すること。

17.0 患者への説明

FDA 承認済みの患者用ラベル (患者向け情報及び使用方法) を読むよう患者に指導すること。TAKHZYRO のリスクとベネフィットを患者に説明した上で、処方又は投与すること。

過敏症

重篤な過敏症の症状が発現した場合は、直ちに診察を受けるよう患者を指導すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

自己投与:

- 患者／介護者が皮下投与に関する明確な指示及び研修を受け、皮下注射を実施する能力があることを確認すること。
- 患者又は介護者に適切なシリンジ及び針の廃棄方法を指導し、再使用しないよう指導すること。針及びシリンジは、耐穿刺性の容器に廃棄するよう患者に指導すること。

詳細については、www.TAKHZYRO.com を参照すること。

製造業者:

Dyax Corp.

300 Shire Way

Lexington, MA 02421

米国特許 No. 1789

TAKHZYROTMは、Shire plc の完全間接子会社である Dyax Corp.の商標又は登録商標である。SHIRE 及び Shire ロゴは Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited 又はその関連会社の商標又は登録商標である。

©2018 Shire. 無断転載を禁ず。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TAKHZYRO 300 mg solution for injection

TAKHZYRO 300 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One unit (vial or pre-filled syringe) contains 300 mg of lanadelumab* in 2 mL solution.

*Lanadelumab is produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection

Solution for injection in pre-filled syringe.

The solution is colourless to slightly yellow, appearing either clear or slightly opalescent.

The solution has a pH of approximately 6.0 and an osmolality of approximately 300 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

TAKHZYRO is indicated for routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE) in patients aged 12 years and older.

4.2 Posology and method of administration

This medicinal product should be initiated under the supervision of a physician experienced in the management of patients with hereditary angioedema (HAE).

Posology

The recommended starting dose is 300 mg lanadelumab every 2 weeks. In patients who are stably attack free on treatment, a dose reduction of 300 mg lanadelumab every 4 weeks may be considered, especially in patients with low weight.

TAKHZYRO is not intended for treatment of acute HAE attacks (see section 4.4)

Missed doses

If a dose of TAKHZYRO is missed, the patient should be instructed to administer the dose as soon as possible ensuring at least 10 days between doses.

Special populations

Elderly

Age is not expected to affect exposure to lanadelumab. No dose adjustment is required for patients above 65 years of age (see section 5.2).

Hepatic impairment

No studies have been conducted in patients with hepatic impairment. Hepatic impairment is not expected to affect exposure to lanadelumab. No dose adjustment is required in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Renal impairment

No studies have been conducted in patients with severe renal impairment. Renal impairment is not expected to affect exposure to lanadelumab or the safety profile. No dose adjustment is required in patients with renal impairment. (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of TAKHZYRO in children aged less than 12 years have not been established. No data are available.

Method of administration

TAKHZYRO is intended for subcutaneous (SC) administration only.

Each TAKHZYRO unit (vial or pre-filled syringe) is intended for single use only (see section 6.6).

The injection should be restricted to the recommended injection sites: the abdomen, the thighs, and the upper outer arms (see section 5.2). Rotation of the injection site is recommended.

TAKHZYRO may be self-administered or administered by a caregiver only after training on SC injection technique by a healthcare professional.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions have been observed. In case of a severe hypersensitivity reaction, administration of TAKHZYRO must be stopped immediately and appropriate treatment must be initiated.

General

TAKHZYRO is not intended for treatment of acute HAE attacks. In case of a breakthrough HAE attack, individualized treatment should be initiated with an approved rescue medication.

There are no available clinical data on the use of lanadelumab in HAE patients with normal C1-INH activity.

Interference with coagulation test

Lanadelumab can increase activated partial thromboplastin time (aPTT) due to an interaction of lanadelumab with the aPTT assay. The reagents used in the aPTT laboratory test initiate intrinsic coagulation through the activation of plasma kallikrein in the contact system. Inhibition of plasma kallikrein by lanadelumab can increase aPTT in this assay. None of the increases in aPTT in patients treated with TAKHZYRO were associated with abnormal bleeding adverse events. There were no differences in international normalised ratio (INR) between treatment groups.

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per vial, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No dedicated drug-drug interaction studies have been conducted. Based on the characteristics of lanadelumab, no pharmacokinetic interactions with co-administered medicinal products is expected.

As expected, concomitant use of the rescue medication C1 esterase inhibitor results in an additive effect on lanadelumab-cHMWK response based on the mechanism of action (MOA) of lanadelumab and C1 esterase inhibitor (see section 5.1).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited data from the use of lanadelumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive or developmental toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of lanadelumab during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether lanadelumab is excreted in human milk. Human IgGs are known to be excreted in breast milk during the first few days after birth, which is decreasing to low concentrations soon afterwards; consequently, a risk to the breast-fed child cannot be excluded during this short period. Afterwards, lanadelumab could be used during breast-feeding if clinically needed.

Fertility

Lanadelumab's effect on fertility has not been evaluated in humans. Lanadelumab had no effect on male or female fertility in cynomolgus monkeys (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

TAKHZYRO has negligible influence on the ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly (52.4%) observed adverse reaction associated with TAKHZYRO was injection site reactions (ISR) including injection site pain, injection site erythema and injection site bruising. Of these ISRs, 97% were of mild intensity, 90% resolved within 1 day after onset with a median duration of 6 minutes.

Hypersensitivity reaction (mild and moderate pruritus, discomfort and tingling of tongue) was observed (1.2%), see section 4.4.

Tabulated list of adverse reactions

Table 1 summarises adverse reactions observed in the HELP study that included 84 subjects with HAE, who received at least one dose of TAKHZYRO.

The frequency of adverse reactions listed in Table 1 is defined using the following convention: Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

Table 1: Adverse reactions reported with lanadelumab

System organ class	Adverse drug reaction	Frequency
Immune system disorders	Hypersensitivity*	Common
Nervous system disorders	Dizziness	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash maculo-papular	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	Common
General disorders and administration site conditions	Injection site reactions**	Very common
Investigations	Alanine aminotransferase increased	Common
	Aspartate aminotransferase increased	Common

*Hypersensitivity includes: pruritus, discomfort and tingling of tongue.

**Injection site reactions include: pain, erythema, bruising, discomfort, haematoma, haemorrhage, pruritus, swelling, induration, paraesthesia, reaction, warmth, oedema and rash.

Safety data available from the HELP study extension are consistent with the safety data from the HELP study (described in Table 1).

Paediatric population

The safety of TAKHZYRO was evaluated in a subgroup of 23 subjects aged 12 to <18 years old. Results of the subgroup analysis were consistent with overall study results for all subjects.

Immunogenicity

Treatment with lanadelumab has been associated with development of treatment emergent anti-drug antibodies (ADA) in 11.9% (10/84) of subjects. All antibody titres were low. The ADA response was transient in 20% (2/10) of ADA positive subjects. 2.4% (2/84) of lanadelumab-treated subjects tested positive for neutralising antibodies.

The development of ADA including neutralising antibodies against TAKHZYRO did not appear to adversely affect the pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamics (PD) profiles or clinical response.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported. There is no available information to identify potential signs and symptoms of overdose. If symptoms should occur, symptomatic treatment is recommended. There is no antidote available.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other haematological agents, drugs used in hereditary angioedema, ATC code: B06AC05

Mechanism of action

Lanadelumab is a fully human, monoclonal antibody (IgG1/ κ -light chain). Lanadelumab inhibits active plasma kallikrein proteolytic activity. Increased plasma kallikrein activity leads to angioedema attacks in patients with HAE through the proteolysis of high-molecular-weight-kininogen (HMWK) to generate cleaved HMWK (cHMWK) and bradykinin. Lanadelumab provides sustained control of plasma kallikrein activity and thereby limits bradykinin generation in patients with HAE.

Pharmacodynamic effects

Concentration-dependent inhibition of plasma kallikrein, measured as reduction of cHMWK levels, was demonstrated after SC administration of TAKHZYRO 150 mg every 4 weeks, 300 mg every 4 weeks or 300 mg every 2 weeks in subjects with HAE.

The PK-PD relationship between TAKHZYRO and cHMWK is described by an indirect exposure-response pharmacological model. The cHMWK formation rate was maximally reduced by 53.7% with an IC_{50} of 5705 ng/ml.

Clinical efficacy and safety

HELP study

The HELP study was a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel-group study in 125 (115 adults and 10 adolescents) subjects with symptomatic type I or II HAE. Subjects were randomised into 1 of 4 parallel treatment arms, stratified by baseline attack rate, in a 3:2:2:2 ratio (placebo, lanadelumab 150 mg every 4 weeks [q4wks], lanadelumab 300 mg every 4 weeks [q4wks], or lanadelumab 300 mg every 2 weeks [q2wks] by SC injection) for the 26-week treatment period.

The median (range) age of the study population was 42 (12 to 73) years with 88 female subjects (70%). A history of laryngeal angioedema attacks was reported in 65% (81/125) of subjects and 56% (70/125) were on prior long-term prophylaxis (LTP). During the study run-in period, the mean attack rate was 3.7 attacks/month with 52% (65/125) of subjects experiencing ≥ 3 attacks/month.

All TAKHZYRO treatment arms produced statistically significant reductions in the mean HAE attack rate compared to placebo across all primary and secondary endpoints in the Intent-to-Treat population (ITT) (Table 2).

Table 2. Results of primary and secondary efficacy measures-ITT population

Endpoint statistics ^a	Placebo (N=41)	Lanadelumab		
		150mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=27)
Primary endpoint - Number of HAE attacks from Day 0 to 182				
LS Mean (95% CI) monthly attack rate ^b	1.97 (1.64, 2.36)	0.48 (0.31, 0.73)	0.53 (0.36, 0.77)	0.26 (0.14, 0.46)
% Reduction relative to placebo (95% CI) ^c		76 (61, 85)	73 (59, 82)	87 (76, 93)
Adjusted p-values ^d		<0.001	<0.001	<0.001
Secondary endpoint - Number of HAE attacks requiring acute treatment from Day 0 to 182				
LS Mean (95% CI) monthly attack rate ^b	1.64 (1.34, 2.00)	0.31 (0.18, 0.53)	0.42 (0.28, 0.65)	0.21 (0.11, 0.40)
% Reduction relative to placebo (95% CI) ^c		81 (66, 89)	74 (59, 84)	87 (75, 93)
Adjusted p-values ^d		<0.001	<0.001	<0.001
Secondary endpoint - Number of moderate or severe HAE attacks from Day 0 to 182				
LS Mean (95% CI) monthly attack rate ^b	1.22 (0.97, 1.52)	0.36 (0.22, 0.58)	0.32 (0.20, 0.53)	0.20 (0.11, 0.39)
% Reduction relative to placebo (95% CI) ^c		70 (50, 83)	73 (54, 84)	83 (67, 92)
Adjusted p-values ^d		<0.001	<0.001	<0.001

Note: CI=confidence interval; LS=least squares.

^a Results are from a Poisson regression model accounting for over dispersion with fixed effects for treatment group (categorical) and normalized baseline attack rate (continuous), and the logarithm of time in days each subject was observed during the treatment period as an offset variable in the model.

^b Model-based treatment period HAE attack rate (attacks/4 weeks).

^c % reduction relative to placebo corresponds to $100\% * (1 - \text{rate ratio})$. The rate ratio is ratio of the model-based treatment period HAE attack rates.

^d Adjusted p-values for multiple testing.

The mean reduction in HAE attack rate was consistently higher across the TAKHZYRO treatment arms compared to placebo regardless of the baseline history of LTP, laryngeal attacks, or attack rate during the run-in period. The percentage of subjects who were attack free is provided in Table 3.

Table 3. Percentage of subjects who were attack free through treatment

Criteria	Placebo	Lanadelumab		
		150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks
Treatment period (Day 0 to Day 182, 26 weeks)				
N	41	28	29	27
Attack free	2%	39%	31%	44%

The percentage of patients who were attack free for the last 16-weeks (Day 70 to Day 182) of the study was 77% in the 300 mg q2wks group, compared to 3% of patients in the placebo group.

100% of the subjects on 300 mg q2wks or q4wks and 89% on 150 mg q4wks achieved at least a 50% reduction in HAE attack rate compared to the run-in period.

Health related Quality of Life

All TAKHZYRO treatment groups observed an improvement in Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) total and domain (functioning, fatigue/mood, fear/shame, and nutrition) scores compared to the placebo group; the largest improvement was observed in the functioning score as shown in Table 4. A reduction of 6 points is considered a clinically meaningful improvement. The percentage of patients who achieved a clinically meaningful improvement in AE-QoL total score was 65% (Odds ratio vs placebo, [95% CI]= 3.2 [1.1, 9.2]), 63% (2.9 [1.1, 8.1]), and 81% (7.2 [2.2, 23.4]), in TAKHZYRO 150 mg q4 wks, 300 mg q4 wks, and 300 mg q2 wks groups, respectively, compared to 37% of patients in the placebo group.

Table 4 Change in AE-QoL score^a - placebo vs TAKHZYRO at week 26 in HELP study

LS mean change (SD) from baseline at week 26	Placebo	TAKHZYRO total
AE-QoL Total score	-4.7 (18.8)	-19.5 (18.6)
Functioning score	-5.4 (22.7)	-29.3 (22.9)
Fatigue/Mood score	-1.8 (23.3)	-13.0 (23.1)
Fear/Shame score	-9.0 (24.0)	-18.8 (23.7)
Nutrition score	0.5 (22.5)	-17.0 (22.3)

Note: AE-QoL= Angioedema Quality of Life; LS=least squares; SD=standard deviation.

^a Lower scores indicate lower impairment (or better health-related quality of life).

HELP study extension

Long-term safety and efficacy, pharmacokinetics (PK), and impact on health-related quality of life (HRQoL) of TAKHZYRO for prophylaxis to prevent HAE attacks were evaluated in an open-label uncontrolled HELP study extension.

A total of 212 adult and adolescent (≥ 12 years) subjects with symptomatic type I or II HAE received at least one dose of lanadelumab 300 mg q2wks in this study, including 109 subjects who entered as

rollover subjects from the HELP study. Rollover subjects, regardless of randomisation group in the HELP Study, received a single dose of lanadelumab 300 mg at study entry and did not receive additional treatment until the occurrence of an HAE attack. After the first HAE attack, all subjects received open-label treatment with lanadelumab 300 mg q2wks. The study also included 103 new or non-rollover subjects (including 19 subjects from Phase1b study) who had a historical baseline attack rate of ≥ 1 attack per 12 weeks. The non-rollover subjects received lanadelumab 300 mg q2wks at study entry. Subjects were allowed to initiate self-administration after receiving the first 2 doses from a health care professional in clinic and completing appropriate training.

The majority of subjects (173/212; 81.6%) who were treated in this study completed at least 30 months of treatment (either as a rollover or non-rollover subjects). The mean (SD) time in the HELP study extension was 29.6 (8.20) months. The majority of subjects self-administered lanadelumab (60.6% of 8,018 injections).

There was a sustained reduction in attack rates compared to baseline during the HELP study extension, with a similar response to TAKHZYRO observed in both rollover (92.4%) and non-rollover groups (82.0%) and an overall reduction rate of 87.4%. Though the magnitude of the attack rate reduction in the HELP study limited the potential for further reductions in the HELP extension study, mean attack rates for the rollover subjects decreased further at the time of the final analysis and ranged from 0.08 to 0.26 attacks per month. In addition, the mean (SD) percentage of attack-free days was 97.7 (6.0)% and the mean (SD) duration of the attack-free period was 415.0 (346.1) days. The proportion of patients with a maximum attack-free period of 6 months or more or 12 months or more was 81.8% and 68.9%, respectively.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with TAKHZYRO in one or more subsets of the paediatric population in the prevention of hereditary angioedema attacks.

5.2 Pharmacokinetic properties

The single and multiple dose pharmacokinetics of lanadelumab have been studied in patients with HAE. Pharmacokinetics of lanadelumab showed linear dose-exposure response with doses up to 400 mg and reproducible exposure following subcutaneous administration up to 12 months. The absolute bioavailability of lanadelumab after subcutaneous administration has not been determined. In the HELP study, patients treated with 300 mg q2 wks presented mean (SD) area under the curve over the dosing interval at steady-state ($AUC_{tau,ss}$), maximum concentration at steady-state ($C_{max,ss}$) and minimum concentration at steady-state ($C_{min,ss}$) of 408 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{ml}$ (138), 34.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (11.2), and 25.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (9.18), respectively. The anticipated time to reach steady state concentration was approximately 70 days.

Absorption

Following SC administration, the time to maximum concentration is approximately 5 days. The site of SC injection (thigh, arm, or abdomen) and self-administration did not affect the absorption of lanadelumab.

Distribution

The mean (SD) volume of distribution of lanadelumab in patients with HAE is 14.5 litres (4.53). Lanadelumab is a therapeutic monoclonal antibody and is not expected to bind to plasma proteins.

Elimination

Lanadelumab has a mean (SD) total body clearance of 0.0297 L/h (0.0124) and a terminal elimination half-life of approximately 14 days.

Special populations

No dedicated studies have been conducted to evaluate the pharmacokinetics of lanadelumab in special patient populations including gender, age, pregnant women or the presence of renal or hepatic impairment.

In a population pharmacokinetic analysis, after correcting for body weight, no influence of gender or age (12 to 75 years) was apparent on the clearance or volume of distribution of lanadelumab.

Although body weight was identified as an important covariate describing the variability of clearance, a 300 mg q2wks dose regimen provided sufficient exposure for the indication (see section 5.1).

Renal and hepatic impairment

As IgG monoclonal antibodies are mainly eliminated via intracellular catabolism, renal impairment or hepatic impairment is not expected to influence clearance of lanadelumab.

Accordingly, in a population pharmacokinetic analysis, renal impairment (estimated GFR: 60 to 89 ml/min/1.73 m² [mild, N=98] and 30 to 59 ml/min/1.73m² [moderate, N=9]) had no effect on the clearance or volume of distribution of lanadelumab.

5.3 Preclinical safety data

In repeat-dose studies evaluating once weekly SC injection in both rats (up to 28 days) and cynomolgus monkeys (up to 6 months) lanadelumab was well-tolerated at doses of up to and including 50 mg/kg (highest dose tested) with no organs of toxicity identified. Exposures in cynomolgus monkeys following 6 months of administration were approximately 23-fold greater than that noted at 300 mg q2 wks based on AUC.

Lanadelumab is not expected to interact directly with DNA or other chromosomal material, as it is made up entirely of naturally occurring amino acids and contains no inorganic or synthetic linkers or other nonprotein portions; therefore no genotoxicity evaluation has been conducted. Carcinogenicity has not been evaluated in animals as based on the weight of evidence approach, lanadelumab is considered to have a low risk for carcinogenicity.

The effects of lanadelumab on fertility were evaluated in sexually mature cynomolgus monkeys. In a 13-week study, once weekly SC administration of lanadelumab had no effects on male or female fertility at doses of 10 or 50 mg/kg (highest dose tested). Exposures in sexually mature cynomolgus monkeys in the fertility study were approximately 20-and 22-fold greater than that noted at 300 mg q2 wks based on C_{max} and AUC, respectively.

In the ePPND study in pregnant cynomolgus monkeys administered once weekly doses of 10 or 50 mg/kg (highest dose tested), there were no lanadelumab-related effects on pregnancy and parturition, embryo-foetal development, survival, growth, and/or postnatal development of offspring. Exposures in the ePPND study were approximately 32-fold greater than that noted at 300 mg q2 wks based on AUC.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Disodium phosphate dihydrate
Citric acid monohydrate
Histidine
Sodium chloride
Polysorbate 80

Water for injections

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

TAKHZYRO 300 mg solution for injection in vial
2 years

The injection should be administered within 2 hours of preparing the dosing syringe. If not administered immediately after preparation, the syringe may be stored in the refrigerator (2°C to 8°C), protected from light and administered within 8 hours.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 2 hours at 25°C and for 8 hours at 2°C to 8°C. From a microbiological point of view, unless the method of preparation precludes the risks of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

TAKHZYRO 300 mg solution for injection in pre-filled syringe
2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Do not freeze.

Keep the solution (vial or pre-filled syringe) in the outer carton in order to protect from light.

The solution (vial or pre-filled syringe) may be stored below 25°C for a single period of 14 days, but not beyond the expiry date. Do not return TAKHZYRO to refrigerated storage after storage at room temperature.

When one pre-filled syringe from a multi-pack is removed from refrigeration, return the remaining pre-filled syringes to the refrigerator until future use when needed.

For storage conditions after first opening of the product in vial, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

TAKHZYRO 300 mg solution for injection in vial
2 ml of solution in a vial (type I glass) with a coated butyl rubber stopper and an aluminium seal with violet flip-off cap. TAKHZYRO is available as a single pack containing one 2 ml vial and in multipacks comprising 2 or 6 cartons, each carton containing 1 vial.

Each pack also contains the following items:

- Empty 3 ml syringe
- 18G vial access needle
- 27G x 13 mm injection needle

TAKHZYRO 300 mg solution for injection in pre-filled syringe
2 ml of solution in pre-filled syringe with a bromobutyl stopper, 27G x 13 mm staked needle and rigid needle cap. TAKHZYRO is available as unit packs containing 1 or 2 pre-filled syringes and in multipacks containing 6 (3 packs of 2) pre-filled syringes.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Lanadelumab is provided in single use vials and pre-filled syringes.

Before use, TAKHZYRO solution should be visually inspected for appearance. The solution should be clear or slightly yellow. Solutions that are discoloured or contain particles should not be used.

Avoid vigorous agitation.

Administration steps

TAKHZYRO 300 mg solution for injection in vial

Using aseptic technique, withdraw the prescribed dose of TAKHZYRO from the vial into the syringe using an 18 gauge needle.

Change the needle on the syringe to a 27 gauge needle or other needle suitable for SC injection. Inject TAKHZYRO subcutaneously into the abdomen, thigh, or upper arm (see section 4.2).

Discard the vial with any unused contents.

TAKHZYRO 300 mg solution for injection in pre-filled syringe

After removing the pre-filled syringe from the refrigerator, wait 15-30 minutes before injecting to allow the solution to reach room temperature. Inject TAKHZYRO subcutaneously into the abdomen, thigh, or upper arm (see section 4.2).

Each pre-filled syringe is for single use only. Discard the pre-filled syringe after injection is completed.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

All needles and syringes should be disposed of in a sharps container.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland
Tel: +80066838470
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1340/001
EU/1/18/1340/002
EU/1/18/1340/003
EU/1/18/1340/004
EU/1/18/1340/005
EU/1/18/1340/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 22 November 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE
SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURERS
RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING
SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF
THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD
TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE
MEDICINAL PRODUCT**

**A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND
MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturers of the biological active substance(s)

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
D-88471 Laupheim
GERMANY

Shire Human Genetic Therapies Inc.
400 Shire Way
Lexington, MA 02421
USA

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Blocks 2 and 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
IRELAND

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c (7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities

and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**VIAL - UNIT PACK CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

TAKHZYRO 300 mg solution for injection
lanadelumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 300 mg lanadelumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Disodium phosphate, dihydrate
Citric acid monohydrate
Histidine
Sodium chloride
Polysorbate 80
Water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 vial of 2 ml

This pack also contains:
3 ml syringe
18 gauge access needle
Injection needle

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
Read the package leaflet before use
For single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1340/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

TAKHZYRO 300 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**VIAL - MULTIPACK INNER CARTON (NO BLUE-BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

TAKHZYRO 300 mg solution for injection
lanadelumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 300 mg lanadelumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Disodium phosphate, dihydrate
Citric acid monohydrate
Histidine
Sodium chloride
Polysorbate 80
Water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 vial of 2 ml component of a multipack, can't be sold separately.

This pack also contains:
3 ml syringe
18 gauge access needle
Injection needle

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
Read the package leaflet before use
For single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Do not freeze.

Keep in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1340/002

EU/1/18/1340/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

TAKHZYRO 300 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**VIAL - MULTIPACK OUTER CARTON (INCLUDING BLUE-BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

TAKHZYRO 300 mg solution for injection
lanadelumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 300 mg lanadelumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Disodium phosphate, dihydrate
Citric acid monohydrate
Histidine
Sodium chloride
Polysorbate 80
Water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

Multipack: 2 vials (2 packs of 1 vial) of 2 ml.

Multipack: 6 vials (6 packs of 1 vial) of 2 ml.

Each Single pack also contains:

3 ml syringe
18 gauge access needle
Injection needle

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
Read the package leaflet before use
For single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Do not freeze.

Keep in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1340/002

EU/1/18/1340/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

TAKHZYRO 300 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS VIAL LABEL
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

TAKHZYRO 300 mg solution for injection
lanadelumab
Subcutaneous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

2 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**PRE-FILLED SYRINGE- UNIT PACK CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

TAKHZYRO 300 mg solution for injection in pre-filled syringe
lanadelumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains 300 mg lanadelumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Disodium phosphate, dihydrate
Citric acid monohydrate
Histidine
Sodium chloride
Polysorbate 80
Water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 pre-filled syringe of 2 ml
2 pre-filled syringes of 2 ml

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
Read the package leaflet before use
For single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1340/004
EU/1/18/1340/005

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

TAKHZYRO 300 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**PRE-FILLED SYRINGE MULTIPACK INNER CARTON (NO BLUE-BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

TAKHZYRO 300 mg solution for injection in pre-filled syringe
lanadelumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains 300 mg lanadelumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Disodium phosphate, dihydrate
Citric acid monohydrate
Histidine
Sodium chloride
Polysorbate 80
Water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 unit pack of 2 pre-filled syringes (2 ml each), can't be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
Read the package leaflet before use
For single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1340/006

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

TAKHZYRO 300 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

PRE-FILLED SYRINGE MULTIPACK OUTER CARTON (INCLUDING BLUE-BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TAKHZYRO 300 mg solution for injection in pre-filled syringe
lanadelumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains 300 mg lanadelumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Disodium phosphate, dihydrate
Citric acid monohydrate
Histidine
Sodium chloride
Polysorbate 80
Water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection Multipack of 6: 3 unit packs of 2 pre-filled syringes (2 ml each)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
Read the package leaflet before use
For single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1340/006

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

TAKHZYRO 300 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS PRE-FILLED SYRINGE LABEL
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

TAKHZYRO 300 mg solution for injection
lanadelumab
s.c.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

2 ml

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

TAKHZYRO 300 mg solution for injection in vial

lanadelumab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What TAKHZYRO is and what it is used for
2. What you need to know before you use TAKHZYRO
3. How to use TAKHZYRO
4. Possible side effects
5. How to store TAKHZYRO
6. Contents of the pack and other information
7. Instructions for use

1. What TAKHZYRO is and what it is used for

TAKHZYRO contains the active substance lanadelumab.

What TAKHZYRO is used for

TAKHZYRO is a medicine used in adults, and adolescents aged 12 years and older to prevent angioedema attacks, in patients with HAE.

What hereditary angioedema (HAE) is

HAE is a condition which runs in families. With this condition your blood does not have enough of a protein called 'C1 inhibitor', or C1 inhibitor does not work properly. This leads to too much 'plasma kallikrein', which in turn produces higher levels of 'bradykinin' in your bloodstream. Too much bradykinin leads to symptoms of HAE like swelling and pain on the,

- hands and feet
- face, eyelids, lips or tongue
- voice-box (larynx), which may make breathing difficult
- genitals

How TAKHZYRO works

TAKHZYRO is a type of protein that blocks the activity of plasma kallikrein. This helps to reduce the amount of bradykinin in your bloodstream and prevents symptoms of HAE.

2. What you need to know before you use TAKHZYRO

Do not use TAKHZYRO:

If you are allergic to lanadelumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

- Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using TAKHZYRO.
- If you have a severe allergic reaction to TAKHZYRO with symptoms such as a rash, a tight chest, wheezing, or a fast heart beat, tell your doctor, pharmacist or nurse **immediately**.

Keeping a record

It is strongly recommended that every time you have a dose of TAKHZYRO, you write down the name and batch number of the medicine. This is so that you keep a record of the batches used.

Laboratory tests

Tell your doctor if you are using TAKHZYRO before you have laboratory tests to measure how well your blood is clotting. This is because TAKHZYRO in the blood may interfere with some laboratory tests, leading to inaccurate results

Children and adolescents

TAKHZYRO is not recommended for use in children under 12 years of age. This is because it has not been studied in this age group.

Other medicines and TAKHZYRO

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

TAKHZYRO is not known to affect other medicines or be affected by other medicines.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before starting to use TAKHZYRO. There is limited information on the safety of TAKHZYRO use during pregnancy and breast-feeding. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of lanadelumab during pregnancy and breast-feeding. Your doctor will discuss with you the risks and benefits of taking this medicine.

Driving and using machines

This medicine has negligible influence on the ability to drive or use machines.

TAKHZYRO contains sodium

The medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per ml of solution, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to use TAKHZYRO

TAKHZYRO is provided in single-use vials as ready-to-use solution. Your treatment will be started and managed under the supervision of a doctor experienced in the care of patients with HAE.

Always use this medicine exactly as described in this leaflet or as your doctor, pharmacist or nurse has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure or have any further questions on the use of this medicine.

How much TAKHZYRO to use

The recommended starting dose is 300 mg every 2 weeks. If you have not had an attack for a long period, your doctor may change the dose to 300 mg every 4 weeks, especially if you have a low body weight.

How to inject TAKHZYRO

If you inject TAKHZYRO yourself or if your caregiver injects it, you or your caregiver must carefully read and follow the instructions in section 7, “Instructions for use”.

- TAKHZYRO is for injection under the skin (‘subcutaneous injection’).
- The injection can be given either by yourself or a caregiver.
- A doctor, pharmacist or nurse should show you how to prepare and inject TAKHZYRO properly before you use it for the first time. Do not inject yourself or someone else until you have been trained to inject the medicine.
- Insert the needle into the fatty tissue in the tummy (abdomen), thigh or upper arm.
- Inject the medicine in a different place each time.
- Use each vial of TAKHZYRO only once.

If you use more TAKHZYRO than you should

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you take too much TAKHZYRO.

If you forget to use TAKHZYRO

If you miss a dose of TAKHZYRO, inject your dose as soon as possible but there must be at least 10 days between each dose. If you are not sure when to inject TAKHZYRO after a missed dose, ask your doctor, pharmacist or nurse.

If you stop using TAKHZYRO

It is important that you keep injecting TAKHZYRO as instructed by your doctor even if you feel better.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

If you have a severe allergic reaction to TAKHZYRO with symptoms such as a rash, tight chest, wheezing, or a fast heart beat, tell your doctor, pharmacist or nurse **immediately**.

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you notice any of the following side effects.

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- Reactions where the injection is given – symptoms include pain, skin redness, bruising, discomfort, swelling, bleeding, itching, hardening of skin, tingling, warmth and rash.

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Allergic reactions including itching, discomfort and tingling of the tongue
- Dizziness, feeling faint
- Raised skin rash
- Muscle pain
- Blood tests showing liver changes

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via **the national reporting system** listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store TAKHZYRO

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C-8°C). Do not freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Vials may be stored below 25°C for a single period of 14 days, but not beyond the expiry date. Do not return TAKHZYRO to refrigerated storage after storage at room temperature.

Do not use this medicine if you notice signs of deterioration such as particles in the vial or changed colour of the injection solution.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information**What TAKHZYRO contains**

- The active substance is lanadelumab. Each vial contains 300 mg of lanadelumab in 2mL solution.
- The other ingredients are disodium phosphate dihydrate, citric acid monohydrate, histidine, sodium chloride, polysorbate 80 and water for injections – see section 2 “TAKHZYRO contains sodium”

What TAKHZYRO looks like and contents of the pack

TAKHZYRO is presented as a clear, colourless to slightly yellow solution for injection in a glass vial.

TAKHZYRO is available as a single pack containing one 2 ml vial and in multipacks comprising 2 or 6 cartons, each carton containing 1 vial.

Not all pack sizes may be marketed.

Each pack also contains the following items:

- Empty 3 ml syringe
- 18 gauge blunt tip vial access needle
- 27 gauge x 13 mm pointed tip administration (injection) needle.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland
Tel: +800 66838470
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Manufacturer

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Blocks 2 & 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

This leaflet was last revised in.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<https://www.ema.europa.eu/> There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

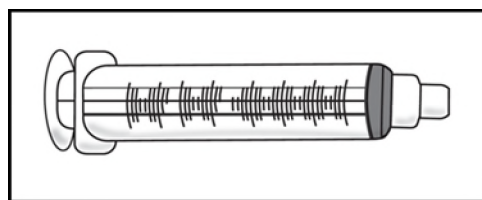
This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

7. Instructions for use

Be sure that you read, understand and follow the step-by-step instructions for injecting TAKHZYRO.
Contact your doctor, pharmacist or nurse if you have any questions.

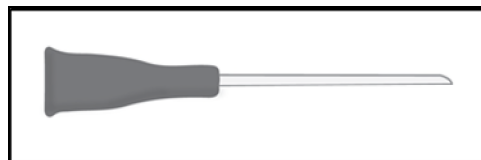
In addition to the vial, each TAKHZYRO pack also contains:

- One empty 3 ml syringe.

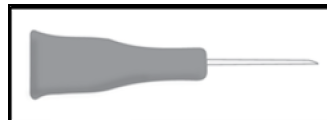


- One 18 gauge blunt tip vial access needle.
Used to draw medicinal solution from the vial into the

syringe.



- One 27 gauge x 13 mm pointed tip injection needle. Used for injection under the skin (subcutaneous).



Only use the syringes, blunt-tip vial access needles and pointed-tip injection needles in this pack or which your doctor has prescribed.

Only use the syringes, blunt-tip vial access needles and pointed-tip injection needles one time. Place all used syringes and needles in the sharps container.

Do not use any syringes, blunt-tip vial access needles and pointed-tip injection needles that appear damaged.

You will also need:

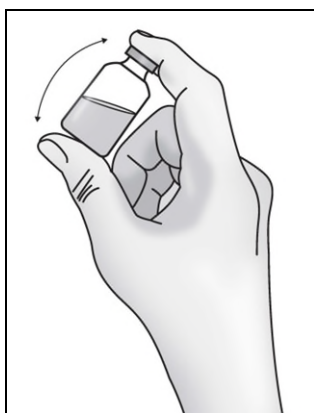
- Alcohol wipes
- A sharps container for used vials, needles and syringes

You can get supplies from your doctor, pharmacist or nurse.

The injection of TAKHZYRO can be summarised in 5 steps:

- 1. Prepare the vial of TAKHZYRO**
- 2. Attach blunt tip vial access needle to syringe**
- 3. Transfer TAKHZYRO into syringe and switch to the pointed-tip injection needle**
- 4. Select and prepare injection site**
- 5. Inject TAKHZYRO**

Step 1: Prepare the vial of TAKHZYRO



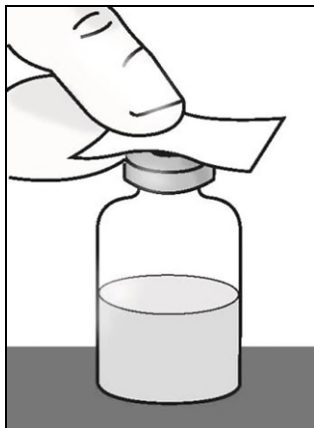
- a) Take the vial out of the refrigerator 15 minutes before use to allow it to reach room temperature (15°C to 25°C) before preparing an injection.
- b) Clean your work area and wash your hands before preparing your dose. Do not touch any surface or your body, especially your face, after washing your hands before injection.
- c) Gather your TAKHZYRO and supplies and place them on your well-lit work surface.
- d) Remove the vial from the packaging. Do not use the vial if the cap covering the stopper is missing.

- e) **Gently invert the vial 3 to 5 times to ensure the solution is mixed. Do not shake the vial as this can cause foaming.**
- f) Check the solution in the vial for particles or a change in the colour (normally it is colourless to slightly yellow). Do not use if you see particles or a change in colour.

Important: Do not shake.

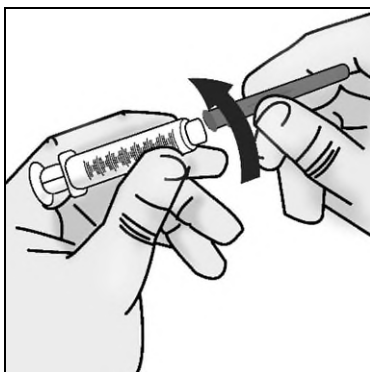


- g) Remove the plastic cap from the vial. Do not remove the vial rubber stopper.



- h) Place the vial on a flat surface. Clean the vial rubber stopper with an alcohol wipe and allow it to dry.

Step 2: Attach blunt tip vial access needle to syringe

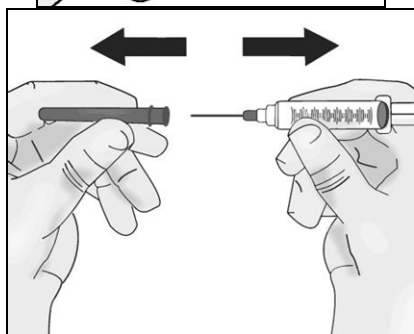


- a) Screw the 18 gauge blunt tip vial access needle to the 3 ml syringe.

Important: Do not remove the needle cap from the needle when attaching to the syringe.

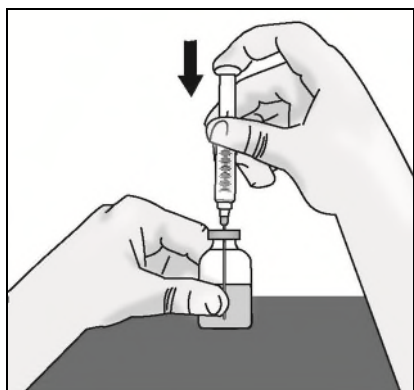


- b) Pull back the plunger to fill the syringe with air equal to the amount of solution in the vial.

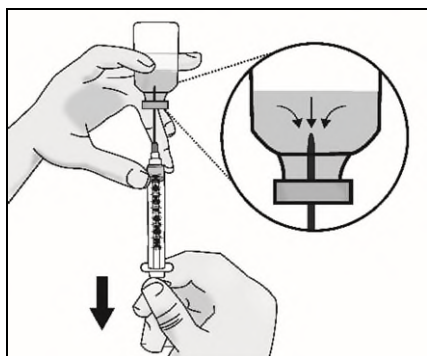


- c) Pull off the needle cap straight away from the syringe without touching the needle. Do not pull on the plunger.

Step 3: Transfer TAKHZYRO into syringe and switch to the pointed-tip injection needle

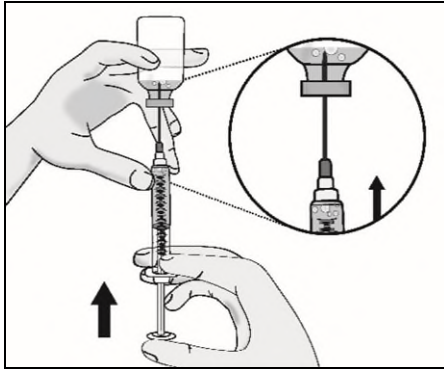


- a) Insert the needle into the centre of the rubber stopper.
- b) Push the plunger down to inject air into the vial and hold the plunger down.



- c) Slowly turn the vial upside down with needle and syringe attached. Pull back on the plunger to **withdraw the full dose** in the vial.

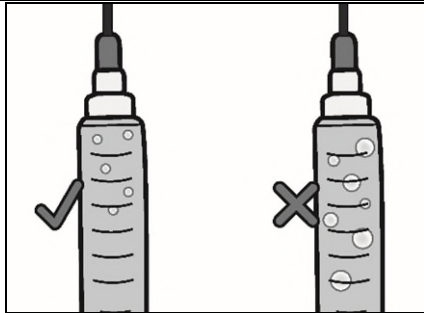
Important: Be sure to keep the tip of the needle in the liquid to avoid drawing air in as you pull back the plunger.



- d)** Remove large air bubbles by gently tapping on the syringe with your fingers until the bubbles rise to the top of the syringe.

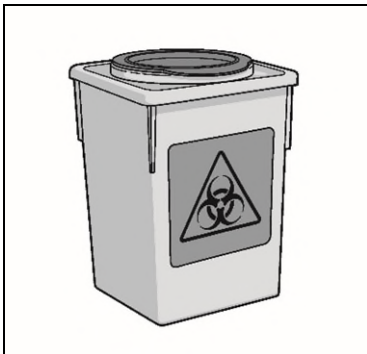
Slowly push the plunger, allowing air to go back into the vial, until the solution reaches the top of the syringe.

Repeat these steps until large air bubbles are removed.

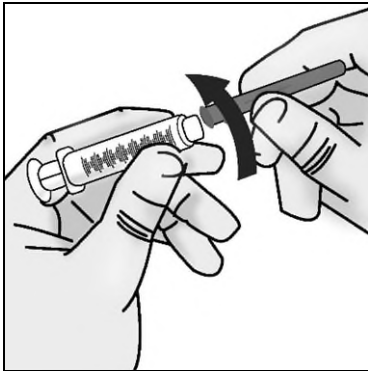


- e)** Without removing the needle from the vial, unscrew the syringe by holding the top of the needle and turning the syringe counter clockwise.

Return the syringe to an upright position.



- f)** Place the 18 gauge blunt-tip vial access needle and the vial in a sharps container.



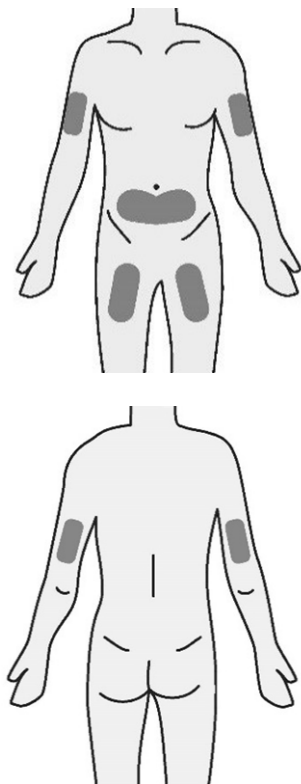
- g) Screw the 27 gauge x 13 mm pointed-tip injection needle to the syringe.

Important: Do not remove the needle cap from the needle when attaching to the syringe.

Do not use the blunt tip vial access needle to inject TAKHZYRO as this may cause pain and bleeding.

Step 4: Select and prepare injection site

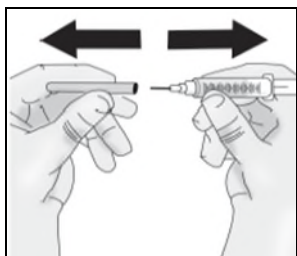
- a) Choose an injection site on your stomach (abdomen), thigh, or upper arm. The injection should be given subcutaneously.
- b) Clean your injection site with an alcohol wipe and allow the skin to dry completely.



Important:

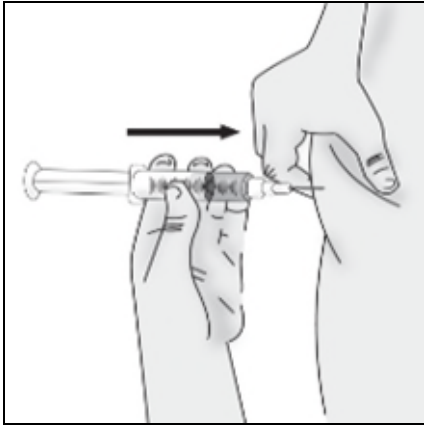
- It is important to use different injection sites to keep skin healthy.
- The area you choose for injection should be at least 5 cm away from any scars or your belly button (navel). Do not choose an area that is bruised, swollen, or painful.
- The outer area of the upper arm is not recommended if you are injecting yourself.

Step 5: Inject TAKHZYRO



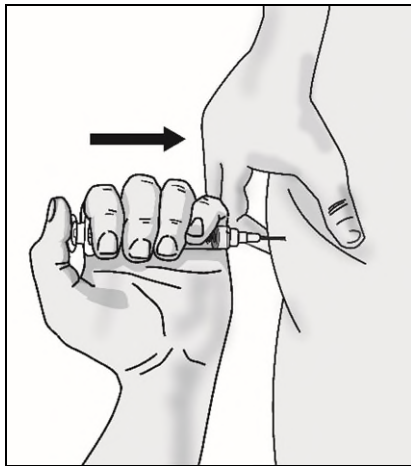
- c) Pull off the needle cap straight from the syringe without touching the needle. Do not pull on the plunger. Do not touch the needle tip or allow it to touch any other surface.

Important: Inject TAKHZYRO within 2 hours of preparing the dosing syringe at room temperature. Alternatively, you can place the dosing syringe in a refrigerator at 2°C to 8°C and you must use it within 8 hours.

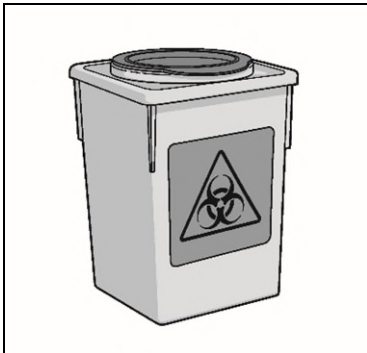


- d) Gently pinch about 3 cm of skin at your cleaned injection site and insert the needle.

Important: Be sure to inject into a subcutaneous space which is not too shallow (skin layer) or too deep (muscle).



- e) Push the plunger slowly until all the medicine has been injected. Release the skin fold and gently remove the needle. Do not recap the needle.



- f) Place the 27 gauge x 13 mm pointed-tip injection needle and the syringe in a sharps container.

Package leaflet: Information for the user

TAKHZYRO 300 mg solution for injection in pre-filled syringe

lanadelumab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What TAKHZYRO is and what it is used for
2. What you need to know before you use TAKHZYRO
3. How to use TAKHZYRO
4. Possible side effects
5. How to store TAKHZYRO
6. Contents of the pack and other information
7. Instructions for use

1. What TAKHZYRO is and what it is used for

TAKHZYRO contains the active substance lanadelumab.

What TAKHZYRO is used for

TAKHZYRO is a medicine used in adults, and adolescents aged 12 years and older to prevent angioedema attacks, in patients with HAE.

What hereditary angioedema (HAE) is

HAE is a condition which runs in families. With this condition your blood does not have enough of a protein called 'C1 inhibitor', or C1 inhibitor does not work properly. This leads to too much 'plasma kallikrein', which in turn produces higher levels of 'bradykinin' in your bloodstream. Too much bradykinin leads to symptoms of HAE like swelling and pain on the,

- hands and feet
- face, eyelids, lips or tongue
- voice-box (larynx), which may make breathing difficult
- genitals

How TAKHZYRO works

TAKHZYRO is a type of protein that blocks the activity of plasma kallikrein. This helps to reduce the amount of bradykinin in your bloodstream and prevents symptoms of HAE.

2. What you need to know before you use TAKHZYRO

Do not use TAKHZYRO:

If you are allergic to lanadelumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

- Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using TAKHZYRO.
- If you have a severe allergic reaction to TAKHZYRO with symptoms such as a rash, a tight chest, wheezing, or a fast heart beat, tell your doctor, pharmacist or nurse **immediately**.

Keeping a record

It is strongly recommended that every time you have a dose of TAKHZYRO, you write down the name and batch number of the medicine. This is so that you keep a record of the batches used.

Laboratory tests

Tell your doctor if you are using TAKHZYRO before you have laboratory tests to measure how well your blood is clotting. This is because TAKHZYRO in the blood may interfere with some laboratory tests, leading to inaccurate results

Children and adolescents

TAKHZYRO is not recommended for use in children under 12 years of age. This is because it has not been studied in this age group.

Other medicines and TAKHZYRO

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

TAKHZYRO is not known to affect other medicines or be affected by other medicines.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before starting to use TAKHZYRO. There is limited information on the safety of TAKHZYRO use during pregnancy and breast-feeding. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of lanadelumab during pregnancy and breast-feeding. Your doctor will discuss with you the risks and benefits of taking this medicine.

Driving and using machines

This medicine has negligible influence on the ability to drive or use machines.

TAKHZYRO contains sodium

The medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per ml of solution, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to use TAKHZYRO

TAKHZYRO is provided in single-use pre-filled syringes as ready-to-use solution. Your treatment will be started and managed under the supervision of a doctor experienced in the care of patients with HAE.

Always use this medicine exactly as described in this leaflet or as your doctor, pharmacist or nurse has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure or have any further questions on the use of this medicine.

How much TAKHZYRO to use

The recommended starting dose is 300 mg every 2 weeks. If you have not had an attack for a long period, your doctor may change the dose to 300 mg every 4 weeks, especially if you have a low body weight.

How to inject TAKHZYRO

If you inject TAKHZYRO yourself or if your caregiver injects it, you or your caregiver must carefully read and follow the instructions in section 7, “Instructions for use”.

- TAKHZYRO is for injection under the skin (‘subcutaneous injection’).
- The injection can be given either by yourself or a caregiver.
- A doctor, pharmacist or nurse should show you how to prepare and inject TAKHZYRO properly before you use it for the first time. Do not inject yourself or someone else until you have been trained to inject the medicine.
- Insert the needle into the fatty tissue in the tummy (abdomen), thigh or upper arm.
- Inject the medicine in a different place each time.
- Use each pre-filled syringe of TAKHZYRO only once.

If you use more TAKHZYRO than you should

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you take too much TAKHZYRO.

If you forget to use TAKHZYRO

If you miss a dose of TAKHZYRO, inject your dose as soon as possible but there must be at least 10 days between each dose. If you are not sure when to inject TAKHZYRO after a missed dose, ask your doctor, pharmacist or nurse.

If you stop using TAKHZYRO

It is important that you keep injecting TAKHZYRO as instructed by your doctor even if you feel better. If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

If you have a severe allergic reaction to TAKHZYRO with symptoms such as a rash, tight chest, wheezing, or a fast heart beat, tell your doctor, pharmacist or nurse **immediately**.

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you notice any of the following side effects.

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- Reactions where the injection is given – symptoms include pain, skin redness, bruising, discomfort, swelling, bleeding, itching, hardening of skin, tingling, warmth and rash.

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Allergic reactions including itching, discomfort and tingling of the tongue
- Dizziness, feeling faint
- Raised skin rash
- Muscle pain
- Blood tests showing liver changes

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store TAKHZYRO

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

TAKHZYRO 300 mg solution for injection in pre-filled syringe

Store in a refrigerator (2°C-8°C). Do not freeze. Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

Pre-filled syringes may be stored below 25°C for a single period of 14 days, but not beyond the expiry date.

Do not return TAKHZYRO to refrigerated storage after storage at room temperature.

When one pre-filled syringe from a multi-pack is removed from refrigeration, return the remaining pre-filled syringes to the refrigerator until future use when needed.

Do not use this medicine if you notice signs of deterioration such as particles in the pre-filled syringe or changed colour of the injection solution.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information**What TAKHZYRO contains**

- The active substance is lanadelumab. Each pre-filled syringe contains 300 mg of lanadelumab in 2mL solution.
- The other ingredients are disodium phosphate dihydrate, citric acid monohydrate, histidine, sodium chloride, polysorbate 80 and water for injections – see section 2 “TAKHZYRO contains sodium”

What TAKHZYRO looks like and contents of the pack

TAKHZYRO is presented as a clear, colourless to slightly yellow solution for injection in a pre-filled syringe.

TAKHZYRO is available as:

- a single pack containing one 2 ml pre-filled syringe in a carton
- a single pack containing two 2 ml pre-filled syringes in a carton
- in multipacks comprising 3 cartons, each carton containing two 2 ml pre-filled syringes.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland
Tel: +800 66838470
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Manufacturer

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Blocks 2 & 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

This leaflet was last revised in.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: <https://www.ema.europa.eu/>. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

7 Instructions for use

Be sure that you read, understand, and follow the Instructions for Use before injecting TAKHZYRO. Contact your healthcare provider if you have any questions.

Intended use

The TAKHZYRO pre-filled syringe is a fixed dose (300 mg/2 mL), ready-to-use, disposable, needle-based injection device intended for subcutaneous administration of the drug product by healthcare providers, caregivers, or by self-administration.

Storing TAKHZYRO

- Store TAKHZYRO in the refrigerator at 2°C to 8°C. **Do not** freeze.
- Pre-filled syringe removed from refrigeration should be stored below 25°C and used within 14 days. Do not return TAKHZYRO to refrigerated storage after storage at room temperature.
- When one pre-filled syringe from a multi-pack is removed from refrigeration, return the remaining pre-filled syringes to the refrigerator until future use when needed.
- Store TAKHZYRO in the original carton to protect the pre-filled syringe from light.
- **Do not** shake TAKHZYRO.
- **Keep TAKHZYRO and all medicines out of the reach of children.**

Parts of Your TAKHZYRO Pre-filled Syringe Before Use (Figure A).

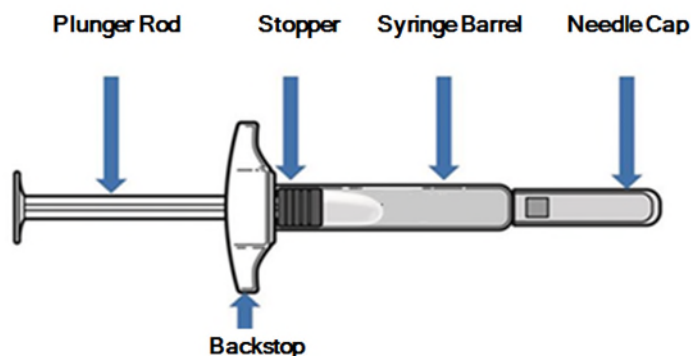


Figure A

STEP 1: Prepare for your injection

- a. Gather an alcohol swab, cotton ball/gauze pad, adhesive bandage and a sharps disposal container (**Figure B**) and place on a clean, flat, surface in a well-lit area. These supplies are not included in the TAKHZYRO packaging.

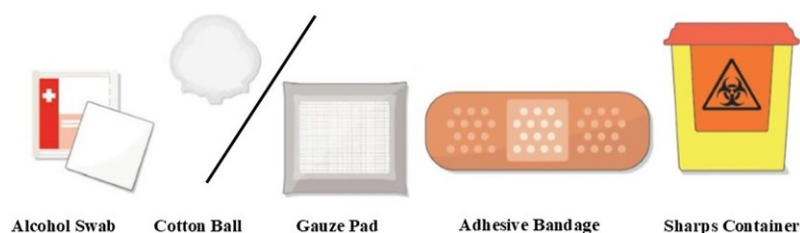


Figure B

- b. Remove TAKHZYRO from refrigerator, open the carton box and remove the TAKHZYRO pre-filled syringe from the tray.
- **Do not** use the TAKHZYRO pre-filled syringe if the tamper evident seal is open or broken.
 - **Before you prepare your injection, allow the pre-filled syringe to reach room temperature for at least 15 to 30 minutes.**
 - Your medicine is sensitive to warm temperatures. **Do not** use external heat sources such as hot water to warm your TAKHZYRO pre-filled syringe.
 - **Do not** remove the needle cap until you are ready to inject.
- c. Wash your hands with soap and water. Dry your hands completely (**Figure C**).



Figure C

d. **Check the expiration date on the label (Figure D).**

- **Do not** use TAKHZYRO pre-filled syringe if the expiration date has passed.

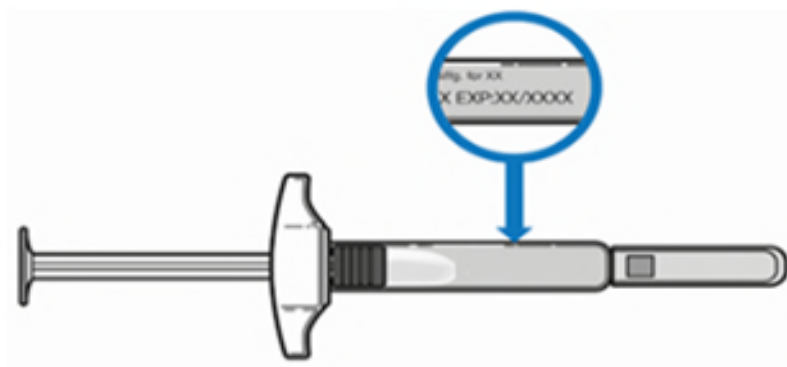


Figure D

e. **Visually inspect** the TAKHZYRO pre-filled syringe for any damage and make sure the medicine is colourless to slightly yellow.

- **Do not** use product if syringe is damaged – e.g., cracked syringe.
- **Do not** administer if the medicine is discoloured, cloudy or has flakes or particles in it and call your Healthcare Provider.
- You might see air bubbles in the TAKHZYRO pre-filled syringe. This is normal and will not affect your dose.

STEP 2: Select and prepare your injection site

a. The TAKHZYRO pre-filled syringe should be injected into your stomach (abdomen), thigh, or the back of the upper arm (the outer area of the upper arm is not recommended if you are injecting yourself) (**Figure E**).

- It is important to rotate injection sites to keep skin healthy. Each new injection should be given at least 3 cm from the last site you used.
- **Do not** inject into an area of your body where the skin is irritated, reddened, bruised, or infected.
- The area you choose for injection should be at least 5 cm away from any scars or your belly button (navel).

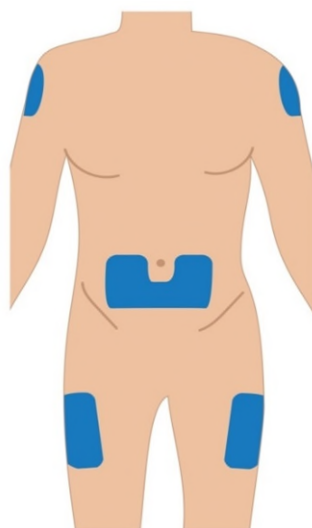


Figure E

- b. Clean the injection site with an alcohol swab and allow it to dry.
 - **Do not** fan or blow on the clean site.
 - **Do not** touch this area again before giving your injection.
- c. Remove needle cap from the TAKHZYRO pre-filled syringe. Gently pull the needle cap straight off with one hand and firmly hold the middle of the TAKHZYRO pre-filled syringe with the other hand. Throw away the needle cap (**Figure F**).
 - **Do not** recap your TAKHZYRO pre-filled syringe.
 - **Do not** use the TAKHZYRO pre-filled syringe if it has been dropped without the needle cap on or if the needle looks damaged or bent.
 - **Do not** touch the needle or allow the needle to touch anything.

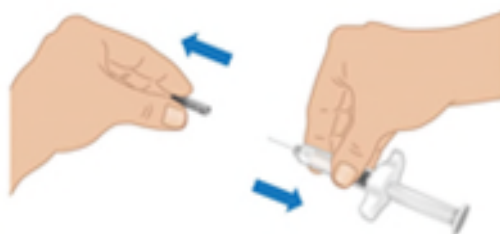


Figure F

STEP 3: Inject TAKHZYRO

- a. Grip the TAKHZYRO pre-filled syringe in one hand like a pencil. Avoid touching the needle or pushing on the plunger (**Figure G**).



Figure G

- b. With your other hand, gently pinch about 3 cm fold of skin at the cleaned injection site.

- c. With one quick, short motion, push needle all the way into skin. Make sure to keep the needle in place (**Figure H**).

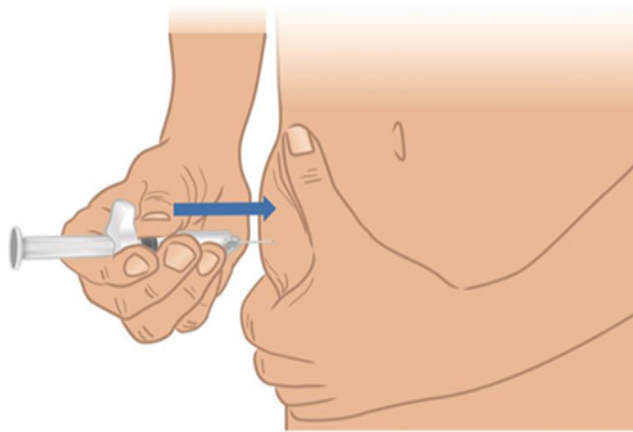


Figure H

- d. **Slowly push** the plunger until all of the liquid is injected and the syringe is empty, then gently let go of your skin.
- e. Slowly withdraw needle while maintaining the syringe at the same angle (**Figure I**).

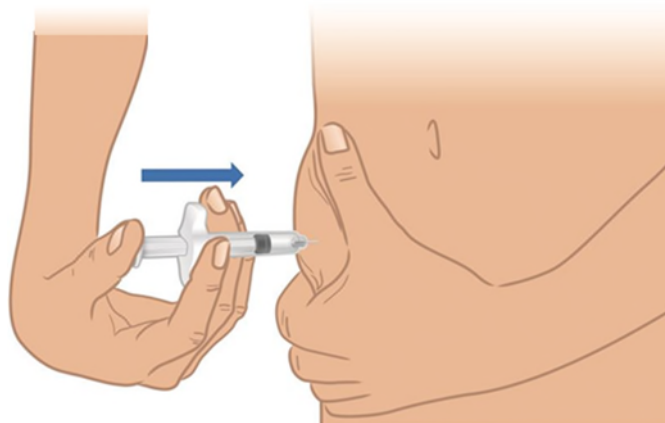


Figure I

- f. Press cotton ball or gauze pad over injection site if needed and hold for 10 seconds.
- **Do not** rub the injection site. You may have a minor bleeding. This is normal.
 - Cover injection site with an adhesive bandage if needed.
- g. Throw away your used TAKHZYRO pre-filled syringe.
- **Do not** touch the needle.
 - To avoid a needle-stick injury, **do not** recap the needle.
 - Put your used TAKHZYRO pre-filled syringes in a sharps disposal container right away after use.
 - **Do not** reuse the TAKHZYRO pre-filled syringe and any of your injection supplies.

Important: Always keep the sharps disposal container out of the reach of children.

▼ 本医薬品は追加観察の対象である。これにより、新たな安全性情報の迅速な特定が可能となる。医療専門家は、副作用の疑いをすべて報告すること。副作用の報告方法については [4.8](#) 項を参照のこと。

1.0 医薬品の名称

TAKHZYRO 300 mg 注射液

TAKHZYRO 300 mg 注射液プレフィルドシリンジ

2.0 組成・性状

1 単位（バイアル又はプレフィルドシリンジ）中、2 mL の溶液にラナデルマブ* 300 mg を含有する。

* ラナデルマブは、組換え DNA 技術によりチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で産生される。

添加物の一覧については [6.1](#) 項を参照。

3.0 剤形

注射剤

プレフィルドシリンジ入り注射液。

溶液は無色から淡黄色で、外観は澄明又はわずかに乳白色である。

溶液の pH は約 6.0、浸透圧は約 300 mOsm/kg である。

4.0 適応症

4.1 効能・効果

TAKHZYRO は、12 歳以上の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者における再発性発作の日常的な抑制を適応とする。

4.2 用法・用量

本剤の投与は、遺伝性血管性浮腫（HAE）患者の治療経験を有する医師の監督下で開始すること。

用量

推奨開始用量はラナデルマブ 300 mg の 2 週に 1 回の投与である。投与中に病態が安定して無発作状態である患者では、特に低体重の患者においては、ラナデルマブ 300 mg を 4 週に 1 回の投与へ減量を検討してもよい。

TAKHZYRO は、急性 HAE 発作の治療を目的としていない（[4.4](#) 項参照）

投与忘れ

TAKHZYRO の投与を忘れた場合には、前回の投与からの間隔が最低 10 日となるようにしたうえで、速やかに投与するよう患者に指導すること。

特別な集団

高齢者

年齢によるラナデルマブの曝露への影響はないと考えられる。65 歳超の患者に対して用量調節の必要はない（5.2 項参照）。

肝機能障害

肝機能障害を有する患者を対象とした試験は実施していない。肝機能障害によるラナデルマブの曝露への影響はないと考えられる。肝機能障害を有する患者に対して用量調節の必要はない（5.2 項参照）。

腎機能障害

重度の腎機能障害を有する患者を対象とした試験は実施していない。腎機能障害によるラナデルマブの曝露及び安全性プロファイルへの影響はないと考えられる。腎機能障害を有する患者に対して用量調節の必要はない。（5.2 項参照）。

小児

12 歳未満の小児に対する TAKHZYRO の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータは得られていない。

投与方法

TAKHZYRO は皮下（SC）投与のみとする。

TAKHZYRO 1 単位（バイアル又はプレフィルドシリンジ）は 1 回投与分である（6.6 項参照）。

推奨される注射部位（腹部、大腿部及び上腕外側）に限定して注射すること（5.2 項参照）。注射部位のローテーションを推奨する。

TAKHZYRO は、医療専門家による皮下注射手技の研修後に限り、自己投与又は介護者による投与が可能である。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加物のいずれかに対する過敏症を有する患者。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物医薬品のトレーサビリティを改善するために、投与した製品の名称及びバッチ番号を明確に記録すること。

過敏症

本剤投与により過敏症が発現した。重篤な過敏症が認められた場合、本剤の投与は直ちに中止し、適切な処置を開始すること。

一般

TAKHZYRO は、急性 HAE 発作の治療を目的としていない。ブレイクスルーHAE 発作が発現した場合、承認済みの急性発作治療薬を用いて個々に応じた治療を開始すること。

C1-INH 活性が正常な HAE 患者におけるラナデルマブの使用に関する臨床データは得られていない。

凝固検査への干渉

ラナデルマブは、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）アッセイとの相互作用により、その aPTT を延長する可能性がある。aPTT 検査に使用される試薬は、接触相での血漿カリクレインの活性化によって、内因性凝固を開始する。このため、ラナデルマブによる血漿カリクレインの阻害によって、このアッセイでは aPTT が延長するおそれがある。TAKHZYRO 投与患者に発現した aPTT 延長はいずれも、異常出血の有害事象を伴わなかった。投与群間に国際標準比（INR）の差もなかった。

ナトリウム含量

本剤のナトリウム含量は 1 バイアル当たり 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムを含まない」と言える。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬物相互作用試験は実施していない。ラナデルマブの特性に基づき、併用薬との薬物動態学的相互作用は予想されない。

ラナデルマブ及び C1 エステラーゼインヒビターの作用機序に基づき、急性発作治療薬である C1 エステラーゼ阻害薬を併用すると、ラナデルマブ-cHMWK 反応に対して相加効果が生じる（[5.1 項参照](#)）。

4.6 妊孕性、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦におけるラナデルマブの使用に関するデータはないか、あっても限られている。動物試験では、生殖及び発生毒性に関して、直接的又は間接的な悪影響は示されていない（[5.3 項参照](#)）。予防措置として、妊娠中はラナデルマブの使用を避けることが望ましい。

授乳

ラナデルマブのヒト乳汁中への移行は不明である。ヒト IgG は、出産後最初の数日間は母乳中に分泌されることが知られており、その後まもなく減少し低濃度となる。よって、この短期間については乳児に対するリスクを除外することはできない。以後、臨床的に必要であれば、授乳中にラナデルマブを使用することができる。

妊孕性

生殖能に対するラナデルマブの影響は、ヒトでは評価されていない。ラナデルマブはカニクイザルの雌雄受胎能に影響を及ぼさなかった（5.3 項参照）。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

TAKHZYRO は自動車運転及び機械操作にほとんど影響を及ぼさない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

TAKHZYRO に関連して最も多く認められた副作用（52.4%）は、注射部位疼痛、注射部位紅斑及び注射部位内出血などの注射部位反応（ISR）であった。これらの ISR のうち、97%は軽度であり、90%は発現後 1 日以内に消失し、持続時間の中央値は 6 分であった。

過敏症反応（軽度及び中等度の舌のそう痒症、不快感及びピリピリ感）が認められた（1.2%）（4.4 項参照）。

副作用一覧表

TAKHZYRO の投与を 1 回以上受けた HAE 患者 84 例を対象とした HELP 試験で認められた副作用を、表 1 に示す。

表 1 に記載する副作用の頻度は、以下の基準によって定義される。

極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、極めてまれ（1/10,000 未満）。

表 1 ラナデルマブの投与によって報告された副作用

器官別大分類	副作用	頻度
免疫系障害	過敏症*	高頻度
神経系障害	浮動性めまい	高頻度
皮膚および皮下組織障害	斑状丘疹状皮疹	高頻度
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応**	極めて高頻度
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	高頻度
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	高頻度

* 過敏症には、舌のそう痒症、不快感及びピリピリ感を含める。

** 注射部位反応は、疼痛、紅斑、内出血、不快感、血腫、出血、そう痒感、腫脹、硬結、知覚異常、反応、熱感、浮腫及び発疹を含む。

HELP 試験の継続投与試験で得られた安全性データは、HELP 試験の結果と同様であった(表 1)。

小児

12 歳以上 18 歳未満の被験者サブグループ 23 例を対象に、TAKHZYRO の安全性を検討した。サブグループ解析の結果は、全被験者の試験結果全体と一致していた。

免疫原性

ラナデルマブの投与により、11.9% (10/84 例) の被験者で投与中に抗薬物抗体 (ADA) が発現した。抗体価はすべて低かった。ADA 反応は ADA 陽性被験者の 20% (2/10 例) で一過性であった。ラナデルマブを投与した被験者の 2.4% (2/84 例) が中和抗体陽性であった。

TAKHZYRO に対する中和抗体を含む ADA の発現は、薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) プロファイル並びに臨床反応に悪影響を及ぼさないと考えられた。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療専門家は、付録 V に記載されている国内報告システムを通じて、副作用が疑われる事象をすべて報告することが求められる。

4.9 過量投与

本剤を過量投与した症例はなかった。過量投与の潜在的な徴候及び症状を特定する情報は得られていない。症状が発現した場合、対症療法が推奨される。過量投与に対する治療薬はない。

5.0 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物治療薬群：その他の血液作用薬、遺伝性血管性浮腫に使用される薬剤、ATC コード：B06AC05

作用機序

ラナデルマブは完全ヒトモノクローナル抗体（IgG1/κ 軽鎖）であり、活性化された血漿カリクレインの蛋白質分解活性を阻害する。血漿カリクレイン活性が亢進すると、高分子キニノーゲン（HMWK）の蛋白分解により切断型 HMWK（cHMWK）及びブラジキニンが産生され、HAE 患者で血管性浮腫発作が発現する。ラナデルマブは血漿カリクレイン活性を持続的にコントロールすることにより、HAE 患者におけるブラジキニン産生を抑制する。

薬力学的作用

HAE 患者に TAKHZYRO 150 mg を 4 週に 1 回（q4wks）、300 mg を q4wks 又は 300 mg を 2 週に 1 回（q2wks）SC 投与した後、cHMWK 濃度の低下として測定される血漿カリクレインの濃度依存的な阻害が認められた。

TAKHZYRO と cHMWK の間の PK-PD 関係は、間接的な薬理学的曝露－反応モデルによって表される。cHMWK 生成速度は最大で 53.7%低下し、IC₅₀ は 5705 ng/mL であった。

臨床的有効性及び安全性

HELP 試験

HELP 試験は、症候性 I 型又は II 型 HAE 患者 125 例（成人 115 例、青少年 10 例）を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。被験者は、26 週間の投与期間中、ベースラインの発作発現率で層別化した 4 つの並行投与群のうちの 1 つに、3 : 2 : 2 : 2 の比率で無作為に割り付けられた〔プラセボ、ラナデルマブ 150 mg q4wks、ラナデルマブ 300 mg q4wks 又はラナデルマブ 300 mg q2wks、SC 投与〕。

試験対象集団の年齢の中央値（範囲）は 42（12～73）歳であり、88 名（70%）が女性であった。喉頭血管性浮腫発作の既往歴が被験者の 65%（81/125 例）で報告され、56%（70/125 例）は過去に長期抑制（LTP）を受けていた。試験の導入期間中、平均発作発現率は 3.7 回／月であり、被験者の 52%（65/125 例）が 3 回以上／月の発作を発現した。

全 TAKHZYRO 投与群で、Intent-to-Treat 集団（ITT）のすべての主要評価項目及び副次的評価項目において、プラセボと比較して平均 HAE 発作発現率に統計学的に有意な低下が認められた（表 2）。

表 2 主要及び副次有効性評価項目の結果－ITT 解析対象集団

評価項目の統計量 ^a	プラセボ (N=41)	ラナデルマブ		
		150 mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=27)
主要評価項目 - 0 日目から 182 日目までの HAE 発作の発現回数				
月当たりの発作発現率の LS 平均 (95% CI) ^b	1.97 (1.64, 2.36)	0.48 (0.31, 0.73)	0.53 (0.36, 0.77)	0.26 (0.14, 0.46)
プラセボと比較した減少率 (%) (95% CI) ^c		76 (61, 85)	73 (59, 82)	87 (76, 93)
調整済み p 値 ^d		<0.001	<0.001	<0.001
副次的評価項目 - 0 日目から 182 日目までの急性発作治療を要した HAE 発作の発現回数				
月当たりの発作発現率の LS 平均 (95% CI) ^b	1.64 (1.34, 2.00)	0.31 (0.18, 0.53)	0.42 (0.28, 0.65)	0.21 (0.11, 0.40)
プラセボと比較した減少率 (%) (95% CI) ^c		81 (66, 89)	74 (59, 84)	87 (75, 93)
調整済み p 値 ^d		<0.001	<0.001	<0.001
副次的評価項目 - 0 日目から 182 日目までの中等度又は重度の HAE 発作の発現回数				
月当たりの発作発現率の LS 平均 (95% CI) ^b	1.22 (0.97, 1.52)	0.36 (0.22, 0.58)	0.32 (0.20, 0.53)	0.20 (0.11, 0.39)
プラセボと比較した減少率 (%) (95% CI) ^c		70 (50, 83)	73 (54, 84)	83 (67, 92)
調整済み p 値 ^d		<0.001	<0.001	<0.001

注記：CI：信頼区間、LS：最小二乗

a 結果は過分散を説明するためのポアソン回帰モデルから得たものであり、投与群（カテゴリーカル）及び標準化したベースラインの発作発現率（連続）の固定効果、及び投与期間中に各被験者が観察された時間の対数（日）を本モデルではオフセット変数とした。

b モデルに基づく投与期間の HAE 発作発現率（発作／4 週）

c プラセボと比較した減少率 (%) は 100%* (1-率比) に相当する。率比とは、モデルに基づいた投与期間の HAE 発作発現率の比率である。

d 多重検定の調整済み p 値

HAE 発作発現率の平均減少率は、ベースラインの LTP 歴、喉頭発作の病歴又は導入期間の発作発現率にかかわらず、一貫してプラセボ投与群に比べ TAKHZYRO 投与群全体で高かった。無発作であった被験者の割合を表 3 に示す。

表 3 投与期間を通じて無発作であった被験者の割合

基準	プラセボ	ラナデルマブ		
		150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks
投与期間（0 日目から 182 日目まで、26 週間）				
N	41	28	29	27
無発作	2%	39%	31%	44%

試験の最後の 16 週間（70 日目から 182 日目まで）無発作であった患者の割合は、プラセボ投与群 3%に対して、300 mg q2wks 投与群では 77%であった。

導入期間と比較して、300 mg q2wks 又は q4wks 投与群の被験者の 100%及び 150 mg q4wks 投与群の被験者の 89%が HAE 発作発現率について 50%以上の低下を達成した。

健康関連の生活の質

TAKHZYRO のすべての投与群で、プラセボ投与群と比較して、血管性浮腫患者の生活の質（AE-QoL）に関する質問票の総スコア及びドメインスコア（機能、疲労／気分、恐怖心／羞恥心及び栄養）に改善が認められた。表 4 に示すように、機能スコアに最大の改善が認められた。6 ポイントの低下は臨床的に意味のある改善と判断される。AE-QoL 総スコアで臨床的に意味のある改善が認められた患者の割合は、プラセボ投与群で 37%であったのに対して、TAKHZYRO 150 mg q4wks 投与群では 65%〔プラセボと比較したオッズ比（95% CI）=3.2（1.1, 9.2）〕、300 mg q4wks 投与群では 63%〔2.9（1.1, 8.1）〕及び 300 mg q2wks 投与群では 81%〔7.2（2.2, 23.4）〕であった。

表 4 HELP 試験における 26 週目の AE-QoL スコア^aの変化 - プラセボと TAKHZYRO の比較

26 週目のベースラインからの変化の LS 平均 (SD)	プラセボ	TAKHZYRO 合計
AE-QoL 総スコア	-4.7 (18.8)	-19.5 (18.6)
機能スコア	-5.4 (22.7)	-29.3 (22.9)
疲労／気分スコア	-1.8 (23.3)	-13.0 (23.1)
恐怖心／羞恥心スコア	-9.0 (24.0)	-18.8 (23.7)
栄養スコア	0.5 (22.5)	-17.0 (22.3)

注記：AE-QoL：血管性浮腫患者の生活の質、LS：最小二乗、SD：標準偏差

a スコアが低いほど障害の程度が低い（又は健康関連の生活の質が高い）ことを示す。

HELP 試験の継続投与試験

HAE 発作抑制における TAKHZYRO の長期投与における安全性、有効性、薬物動態及び健康関連 QoL に対する影響を、HELP 試験の継続投与試験（非盲検、非対照）で評価した。

本試験では、HELP 試験のロールオーバー被験者 109 例を含む 212 例の成人及び青少年（12 歳以上）の症候性 I 型又は II 型 HAE 被験者がラナデルマブ 300 mg q2wks の投与を 1 回以上受けた。

ロールオーバー被験者は、HELP 試験の投与群に関わらず試験開始時にラナデルマブ 300 mg の単回投与を受け、HAE 発作が発現するまで追加の投与を受けなかった。すべての被験者は最初の HAE 発作発現後に、非盲検下でラナデルマブ 300 mg q2wks の投与を受けた。また、本試験にはベースラインの発作発現率が 12 週間当たり 1 回以上であった新規又は非ロールオーバー被験者 103 例（第 1b 相試験に参加した 19 例を含む）が含まれた。非ロールオーバー被験者は、試験開始時よりラナデルマブ 300 mg q2wks の投与を受けた。被験者は、診療所で医療専門家による最初の 2 回の投与を受け、適切な研修を受けた後に自己投与を開始することができた。

本試験でラナデルマブを投与された被験者の大多数（173/212 例、81.6%）は、ロールオーバー又は非ロールオーバー被験者のいずれかとして、30 ヶ月以上の投与を完了した。HELP 試験の継続

投与試験の平均期間〔標準偏差 (SD) 〕は 29.6 (8.20) ヲ月であった。被験者の大多数はラナデルマブを自己投与した (8,018 回の投与の 60.6%) 。

HELP 試験の継続投与試験の期間中、ベースラインと比較した HAE 発作発現率は持続的に低下し、ロールオーバー群の低下率は 92.4%、非ロールオーバー群の低下率は 82.0%と同様であり、全体の低下率は 87.4%であった。ロールオーバー被験者の発作発現率は HELP 試験で大きく低下しており、更に低下する可能性は限定的であったが、継続投与試験でも更に低下し最終解析時点の発作発現率は 0.08~0.26 回/月であった。また、無発作期間の割合の平均値 (SD) は 97.7 (6.0) %であり、無発作期間の平均値 (SD) は 415.0 (346.1) 日であった。最大無発作期間が 6 ヲ月以上の被験者の割合は 81.8%、12 ヲ月以上の被験者の割合は 68.9%であった。

小児

欧州医薬品庁は、遺伝性血管性浮腫発作の抑制における、1 つ以上の小児のサブセットを対象とした TAKHZYRO の試験結果の提出義務を延期した。

5.2 薬物動態学的特性

HAE 患者を対象に、ラナデルマブを単回及び反復投与したときの薬物動態を検討した。ラナデルマブの薬物動態は、400 mg までの用量で線形性の用量-曝露反応を示し、最長 12 ヲ月間に渡り皮下投与後の曝露に再現性が認められることが明らかになった。皮下投与後のラナデルマブの絶対的バイオアベイラビリティは測定されていない。HELP 試験において、300 mg q2wks 投与群の患者の定常状態における投与間隔の AUC ($AUC_{tau,ss}$)、定常状態における最高血漿中濃度 ($C_{max,ss}$)、及び定常状態における最低血漿中濃度 ($C_{min,ss}$) の平均値 (SD) は、それぞれ 408 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ (138)、34.4 $\mu\text{g/mL}$ (11.2)、及び 25.4 $\mu\text{g/mL}$ (9.18) であった。定常状態への推定到達時間は約 70 日であった。

吸収

SC 投与後の最高濃度到達時間は約 5 日である。SC 投与部位 (大腿部、腕又は腹部) 及び自己投与は、ラナデルマブの吸収に影響を及ぼさなかった。

分布

HAE 患者におけるラナデルマブの分布容積の平均値 (SD) は 14.5 L (4.53) であった。ラナデルマブは治療用モノクローナル抗体であり、血漿蛋白質には結合しないと考えられる。

排泄

ラナデルマブの全身クリアランスの平均値 (SD) は 0.0297 L/h (0.0124) であり、終末相の消失半減期は約 14 日間であった。

特別な集団

性別、年齢、妊婦及び腎機能又は肝機能障害の有無など、特別な患者集団を対象に、ラナデルマブの薬物動態を評価することを目的とした試験は実施していない。

母集団薬物動態解析では、体重で補正後、ラナデルマブのクリアランス及び分布容積に対する性別及び年齢 (12~75 歳) の影響は認められなかった。

体重はクリアランスの変動を説明する重要な共変量であることが確認されたが、300 mg q2wks の投与レジメンにより適応症に対して十分な曝露量が得られた（5.1 項参照）。

腎機能障害及び肝機能障害

IgG モノクローナル抗体は主に細胞内異化により消失するため、腎機能障害及び肝機能障害はラナデルマブのクリアランスに影響を及ぼさないと考えられる。

したがって、母集団薬物動態解析では、腎機能障害〔GFR 推定値：60～89 mL/min/1.73 m²（軽度、N=98）及び 30～59 mL/min/1.73 m²（中等度、N=9）〕は、ラナデルマブのクリアランス及び分布容積に影響を及ぼさなかった。

5.3 非臨床安全性データ

ラット（最長 28 日間）及びカンクイザル（最長 6 ヶ月間）に週 1 回皮下投与した反復投与試験において、ラナデルマブは 50 mg/kg（検討した最高用量）までの用量で良好な忍容性を示し、毒性を発現した器官は確認されなかった。カンクイザルに 6 ヶ月間投与したときの AUC は 300 mg q2wks 投与時の約 23 倍であった。

ラナデルマブは完全に天然のアミノ酸で構成されており、無機、合成リンカー又はその他の非蛋白質部分を含まないため、DNA 又はその他の染色体物質と直接相互作用することはないと考えられる。したがって、遺伝毒性の評価は実施していない。エビデンスの重み付け手法に基づき、ラナデルマブの発がん性リスクは低いと考えられるため、動物を用いたがん原性試験は実施していない。

性成熟したカンクイザルを用いて受胎能に対するラナデルマブの影響を評価した。ラナデルマブを 10 又は 50 mg/kg（検討した最高用量）の用量で週 1 回 13 週間 SC 投与したとき、雌雄の受胎能に対する影響は認められなかった。性成熟したカンクイザルを用いた受胎能試験における C_{max} 及び AUC は、300 mg q2wks 投与時のそれぞれ約 20 倍及び 22 倍であった。

妊娠カンクイザルに 10 又は 50 mg/kg（検討した最高用量）を週 1 回投与した ePPND 試験において、出生児の妊娠及び分娩、胚・胎児発生、生存、成長及び／又は出生後の発達に対するラナデルマブの投与に関連した影響は認められなかった。この ePPND 試験における AUC は 300 mg q2wks 投与時の約 32 倍であった。

6.0 製剤学的特徴

6.1 添加剤一覧

リン酸水素二ナトリウム二水和物

クエン酸一水和物

ヒスチジン

塩化ナトリウム

ポリソルベート 80

注射用水

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

TAKHZYRO 300 mg バイアル注射液

2 年間

注射は、投与シリンジの準備後 2 時間以内に投与すること。遮光して冷蔵庫（2°C～8°C）に保存する場合は、準備後 8 時間以内に投与すること。

使用時の化学的及び物理的安定性は、25°C で 2 時間、2°C～8°C で 8 時間と実証されている。微生物学的観点から、準備方法によって微生物汚染のリスクが排除されない限り、本剤は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合、使用時の保管期間及び保管条件は使用者の責任とする。

TAKHZYRO 300 mg 注射液プレフィルドシリンジ

2 年間

6.4 保管上の特別な注意

冷蔵保存すること（2°C～8°C）。

凍結させないこと。

遮光のため、溶液（バイアル又はプレフィルドシリンジ）は外箱に入れて保存すること。

溶液（バイアル又はプレフィルドシリンジ）は、25°C 未満で 14 日間は保管できるが、有効期限を超えてはならない。TAKHZYRO を室温で保存した後は、冷蔵保存に戻さないこと。

冷蔵庫内のマルチパックから使用分のプレフィルドシリンジを取り出したら、残りのプレフィルドシリンジは次の使用に備え冷蔵庫に戻すこと。

本剤バイアル開封後の保存条件については、6.3 項を参照のこと。

6.5 容器の種類及び内容

TAKHZYRO 300 mg バイアル注射液

コーティングされたブチルゴム栓及び紫色のフリップオフキャップ付きアルミニウムシールの付いたバイアル（タイプ I ガラス）中の 2 mL 溶液。TAKHZYRO は、2 mL バイアル 1 本入りの 1 個パック、及びカートン 2 個又は 6 個（各カートンにバイアルが 1 本入る）のマルチパックとして提供される。

各パックには以下の品目も含まれる。

- 空の 3 mL シリンジ
- 18 G バイアルアクセス針
- 27 G×13 mm 注射針

TAKHZYRO 300 mg 注射液プレフィルドシリンジ

ブロモブチル栓、27G×13 mm 固定針及び硬質針キャップ付きプレフィルドシリンジ中の溶液 2 mL。TAKHZYRO は、プレフィルドシリンジ 1 本又は 2 本入りのユニットパック及びプレフィルドシリンジ 6 本入り（2 本入りの 3 パック）のマルチパックとして提供される。

すべてのパックサイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

ラナデルマブは 1 回使用分のバイアル及びプレフィルドシリンジで提供される。

使用前に、TAKHZYRO 溶液の外観を目視で確認すること。溶液は澄明又は淡黄色である。変色した溶液や粒子を含む溶液は使用しないこと。

激しく攪拌しないこと。

管理手順

TAKHZYRO 300 mg バイアル注射液

無菌操作によって、18 ゲージ針を用いて TAKHZYRO の処方量をバイアルからシリンジに吸引する。

シリンジの針を 27 ゲージの針又は SC 注射に適したその他の針に交換する。TAKHZYRO を腹部、大腿部、上腕部のいずれかに皮下注射する（4.2 項参照）。

未使用の内容物が入ったバイアルは廃棄すること。

TAKHZYRO 300 mg 注射液プレフィルドシリンジ

プレフィルドシリンジを冷蔵庫から取り出した後、溶液が室温になるまで 15～30 分待ってから注射する。TAKHZYRO を腹部、大腿部、上腕部のいずれかに皮下注射する（4.2 項参照）。

プレフィルドシリンジは 1 回限りの使用とする。投与が完了したプレフィルドシリンジは廃棄すること。

未使用の薬剤又は廃棄物は、地域の規定に従って廃棄すること。

針及びシリンジはすべて鋭利物廃棄容器に入れて廃棄すること。

7.0 製造販売業者

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 3 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Ireland

Tel: +80066838470

E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

8.0 製造販売承認番号

EU/1/18/1340/001

EU/1/18/1340/002

EU/1/18/1340/003

EU/1/18/1340/004

EU/1/18/1340/005

EU/1/18/1340/006

9.0 初回承認取得日／承認更新日

初回承認日：2018 年 11 月 22 日

10.0 本文書の改訂日

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> 上で閲覧可能である。



Company Core Data Sheet (CCDS)	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



Lanadelumab
COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

[REDACTED]

[REDACTED]

目次

1.7 同種同効品一覧表	2
--------------------	---

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表	2
------------------------	---

最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	タクザイロ皮下注 300mg シリンジ	オラデオカプセル 150mg	フィラジル皮下注 30mg シリンジ	ベリナート P 静注用 500
一般名	ラナデルマブ（遺伝子組み換え）	ベロトラルスタット塩酸塩	イカチバント酢酸塩	乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター
会社名	武田薬品工業株式会社	株式会社オーファンパシフィック	武田薬品工業株式会社	CSL ベーリング株式会社
効能又は効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	遺伝性血管性浮腫の急性発作	○遺伝性血管性浮腫の急性発作 ○侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制
添付文書改訂日	—	2021 年 4 月改訂	2020 年 10 月改訂	2019 年 10 月改訂

*2021年4月改訂（第2版）
2021年1月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87449

貯 法：室温保存
有効期間：36箇月

遺伝性血管性浮腫発作抑制用 血漿カリクレイン阻害剤
ペロトラルスタット塩酸塩カプセル

承認番号	30300AMX00031000
販売開始	2021年4月

処方箋医薬品^注

オラデオカプセル150mg

ORLADEYO Capsules 150mg

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オラデオカプセル150mg
有効成分	1カプセル中 ペロトラルスタット塩酸塩172.5mg (ペロトラルスタットとして150mg)
添加剤	部分アルファー化デンプン、クロスボビ ドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マ グネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、 青色2号

3.2 製剤の性状

販売名	オラデオカプセル150mg	
剤形	硬カプセル	
色	キャップ：青 ボディ：白	
外形・ 大きさ	表面 	号数：1号 総重量：約322 mg 内容物：約246 mg
識別コード	BCX150	

4. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

8. 重要な基本的注意

8.1 患者又はその家族に以下の内容を十分に説明し、理解を得た上で使用すること。

- 急性発作の治療を目的に本剤を服用しないこと。
- 本剤にはQT延長を含めた安全性の懸念があること。

8.2 QT延長があらわれるおそれがあるので、本剤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。また、QT延長を起こしやすい患者や、本剤の血中濃度が上昇する可能性のある患者では、QT延長等の副作用があらわれやすくなるので特に注意すること。 [9.1.1、9.3.1、10.2、16.6.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT延長又はその既往歴のある患者、QT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）

QT延長が悪化する又はあらわれるおそれがある。[8.2、10.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B、C）のある患者

本剤の血中濃度が上昇し、QT延長があらわれやすくなるおそれがある。[8.2、10.2、11.1.2、16.6.2、17.3.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ラット及びウサギで胎盤を通過することが確認されている。ラットの胚・胎児発生に関する試験で妊娠6～17日に本剤の臨床曝露量（150mgを1日1回投与）の8.6倍の曝露がみられた用量を投与したとき、妊娠の維持や分娩、胚・胎児発生、生存又は成長には影響を及ぼさなかった。ウサギの胚・胎児発生に関する試験で妊娠7～19日に本剤の臨床曝露量（150mgを1日1回投与）の1.5倍の曝露がみられた用量を投与したとき、胚・胎児発生、生存、成長には影響を及ぼさなかった¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

授乳14日目の仔ラットの血漿中にペロトラルスタットが母体血漿中の約5%の濃度で検出された²⁾。

9.7 小児等

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

10. 相互作用

本剤は主にCYP2D6及びCYP3A4で代謝される（*in vitro*）。
[16.4参照]

また、本剤はP-糖蛋白質及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であり、P-糖蛋白質、CYP2D6及びCYP3A4の阻害作用を有する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン [16.7.1参照]	シクロスポリンの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	シクロスポリンがP-糖蛋白質、BCRP、及びCYP3A4を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
CYP3A4で代謝される薬剤 ミダゾラム、 アムロジピン 等 [16.7.2、 16.7.3参照]	本剤の併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤はCYP3A4を中程度に阻害するため、これらの薬剤の代謝を抑制し、血中濃度を上昇させると考えられる。
CYP2D6で代謝される薬剤 デキストロメ トルファン等 [16.7.4参照]	本剤の併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤はCYP2D6を阻害するため、これらの薬剤の代謝を抑制し、血中濃度が上昇すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシシン [16.7.5参照]	本剤の併用により、ジゴキシシンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤はP-糖蛋白質を阻害するため、P-糖蛋白質を介したジゴキシシンの輸送が阻害されることにより、ジゴキシシンの血中濃度が上昇すると考えられる。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈薬等 [8.2、9.1.1、9.3.1参照]	QT延長があらわれおそれがある。	併用によりQT延長作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（3.8%）

11.1.2 QT延長（頻度不明） [9.3.1、16.6.2、17.3.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上10%未満	1%以上5%未満
消化器	腹痛、下痢、鼓腸	上腹部痛、胃食道逆流性疾患、嘔吐
皮膚および皮下組織障害		発疹
肝臓		ALT上昇、AST上昇、 γ -GTP上昇

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外臨床試験において、アンドロゲン製剤の投与歴のある患者に基準範囲上限の3倍を超えるALTの上昇が認められている³⁾。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬理試験において、Kチャネル遮断作用、Naチャネル遮断作用及びCaチャネル遮断作用が認められた⁴⁾。

15.2.2 ラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験において、本剤投与後に、複数の器官・組織にリン脂質症に関連する所見（マクロファージ及び組織球系細胞の空胞化／泡沫化）が認められた⁵⁾。

16. 薬物動態

* 16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人6例に本剤87mg^{注3)}を単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁶⁾。

単回投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{注1)} (時間)	AUC _{0-96h} (ng・h/mL)	T _{1/2} (時間)
幾何平均値 (変動係数%) ^a	37.9 (24)	4.99 (2.00-5.00)	553 (23)	55.6 (26)

注1) T_{max}は中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

外国人健康成人14例に本剤150mgを14日間反復投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁷⁾（外国人データ）。

反復投与時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{注2)} (時間)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	T _{1/2} (時間)
幾何平均値 (変動係数%) ^a	158 (24.4)	2.50 (1.0-8.1)	2770 (24.0)	40 (32)

注2) T_{max}は中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人22例を対象に、高脂肪食摂取後に本剤300mg^{注3)}を投与したとき、空腹時と比較してT_{max}（中央値）は空腹時が2時間であったのに対し、食後に5時間となり、3時間の遅延がみられたが、C_{max}及びAUCに変化はみられなかった⁸⁾（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人に本剤150mgを経口投与したときの本剤の血漿蛋白結合率は99%であった⁹⁾（平衡透析法及びLC-MS/MS、外国人データ）。

16.4 代謝

本剤は主にCYP2D6及びCYP3A4で代謝される（*in vitro*）。[10.参照]

16.5 排泄

本剤300mg^{注3)}を単回投与したとき、投与1,176時間までに尿中に8.1%、糞便中に77.4%排泄された。投与120時間までの検体で代謝物の検討が行われ、主な成分は未変化体であった（尿中に4.1%排泄されたうち未変化体は2.79%、糞便中に45.5%排泄されたうち未変化体は17.2%）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min未満）を有する被験者を対象に、本剤200mg^{注3)}を単回投与したときの薬物動態を検討した。腎機能が正常（eGFR 80mL/min超）の被験者と比較して、C_{max}が39%増加したが、AUC_{0-120h}には差はみられなかった¹⁰⁾（外国人データ）。血液透析を必要とする末期腎不全患者での薬物動態は検討されていない。

* 16.6.2 肝機能障害患者

軽度、中等度、重度の肝機能障害（それぞれChild-Pugh分類A、B、C）を有する被験者に本剤150mgを単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、投与6時間後の各群の血漿中本薬非結合分率は、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1.24、1.57及び2.38%であった⁹⁾（外国人データ）。[9.3.1、11.1.2、17.3.1参照]

本剤150mg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 _{0-240h} (ng・h/mL)	T _{1/2} (時間)
正常	6	55.1±35	858±428	96.3±41.9
軽度	6	56.3±37.6	878±367	102±49.1
中等度	6	90.1±45	1,320±442	125±15.6
重度	6	64.5±36.3	730±261	125±41.8

平均値±標準偏差

本剤150mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ（続き）

肝機能障害の程度	例数	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 _{0-240h}
正常	6		
軽度	6	1.01 [0.54, 1.88]	1.04 [0.62, 1.77]
中等度	6	1.77 [0.95, 3.29]	1.70 [1.00, 2.87]
重度	6	1.27 [0.68, 2.37]	0.95 [0.56, 1.61]

16.6.3 低体重の患者

ベロトラルスタットの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、低体重の患者ではベロトラルスタットの血中濃度が上昇することが示唆された。[8.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シクロスポリン

健康成人17例にシクロスポリン600mgを投与し、1時間後に本剤300mg^{注3)}（臨床用量の約2倍）を投与したところ、非併用時と比較してベロトラルスタットのC_{max}が25%、AUC_{0-72h}が55%上昇した¹¹⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 ミダゾラム

健康成人21例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3A4基質）4mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してミダゾラムのC_{max}が45%、AUC_{0-48h}が124%上昇した¹²⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 アムロジピン

健康成人13例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回12日間反復経口投与し、アムロジピン（CYP3A基質）5mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してアムロジピンのC_{max}が45%、AUC_{0-14h}が77%上昇した¹³⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 デキストロメトルフアン

健康成人21例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、デキストロメトルフアン（CYP2D6基質）30mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してデキストロメトルフアンのC_{max}が196%、AUC_{0-48h}が178%上昇した¹²⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.5 ジゴキシシン

健康成人17例に本剤300mg^{注3)}（臨床用量の約2倍）を定常状態になるまで1日1回8日間投与し、本剤300mg^{注3)}投与1時間後にジゴキシシン0.25mgを投与したところ、ジゴキシシンのC_{max}が58%、AUC_{0-72h}が48%上昇した¹¹⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.6 トルブタミド

健康成人21例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、トルブタミド（CYP2C9基質）500mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してトルブタミドのC_{max}が19%、AUC_{0-48h}が73%上昇した¹²⁾（外国人データ）。

注3) 本剤の承認された用法用量は「ベロトラルスタットとして150mgを1日1回経口投与する」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第3相試験（APeX-J試験）

12歳以上のI型又はII型遺伝性血管性浮腫（HAE）患者19例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（本剤110mg^{注3)}、150mg、又はプラセボを1日1回経口投与）において、主要評価項目である投与24週時におけるHAE発作の頻度（28日あたりの発作回数）は、本剤150mg投与群で1.11回、プラセボ群で2.18回であり、本剤150mg群でプラセボ群と比較して49%減少した（p=0.003）。

副作用は、本剤150mg投与群の33.3%（3/9例）に認められ、発現した副作用は上腹部痛、胃炎、傾眠、発熱、肝酵素上昇が各1例であった¹⁴⁾。

17.1.2 海外第3相試験（APeX-2試験）

12歳以上のI型又はII型遺伝性血管性浮腫（HAE）患者121例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（本剤110mg^{注3)}、150mg、又はプラセボを1日1回経口投与）において、主要評価項目である投与24週時におけるHAE発作の頻度（28日あたりの発作回数）は、本剤150mg投与群で1.31回、プラセボ群で2.35回であり、本剤150mg投与群でプラセボ群と比較して44%減少した（p<0.001）。

副作用は、本剤150mg投与群の37.5%（15/40例）に認められ、主な副作用は、下痢（4例、10%）、消化不良（3例、7.5%）、鼓腸（3例、7.5%）、腹痛（2例、5.0%）、上腹部痛（2例、5.0%）であった¹⁵⁾（外国人データ）。

17.3 その他

17.3.1 Thorough QT試験

健康被験者40例を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験において、本剤治療用量（150mg、n=14）、高用量（450mg^{注3)}、n=14）、又はプラセボ（n=12）を14日間投与した際の最高血中濃度（C_{max}）及びプラセボ補正したQTcF（Fridericia法）は、本剤150mgを投与したとき158ng/mL及び3.4msec（両側90%信頼区間：0.0, 6.8msec）であり、本剤450mg^{注3)}を投与したとき577ng/mL及び21.9msec（両側90%信頼区間：14.4, 29.4msec）であった⁷⁾（外国人データ）。[9.3.1、11.1.2、16.6.2参照]

注) 本剤の承認された用法用量は「ベロトラルスタットとして150mgを1日1回経口投与する」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベロトラルスタットは経口投与可能な血漿カリクレイン阻害剤である。血漿カリクレインは、高分子量キニノーゲンを切断するセリンプロテアーゼであり、血管透過性を亢進させる強力な血管拡張物質であるブラジキニンを放出する。ベロトラルスタットは血漿カリクレイン活性を低下させ、遺伝性血管性浮腫患者における過剰なブラジキニン生成を制御する。

18.2 血漿カリクレイン選択的阻害作用

ベロトラルスタットの血漿カリクレインに対するIC₅₀は0.88 nmol/Lであった（*in vitro*）¹⁶⁾。

18.3 カリクレイン依存性ブラジキニン産生阻害作用

ベロトラルスタットはヒト臍帯静脈内皮細胞におけるカリクレイン依存性ブラジキニンの産生を阻害した〔EC₅₀：5.56 nmol/L（平均）〕（*in vitro*）¹⁶⁾。

18.4 ヒト血漿中のカリクレイン活性阻害作用

正常ヒト血漿中の血漿カリクレイン活性に対するベロトラルスタットの平均EC₅₀は5.4 nmol/Lであり、遺伝性血管性浮腫患者から採取した血漿では15.9 nmol/L（平均）であった（*ex vivo*）¹⁶⁾。

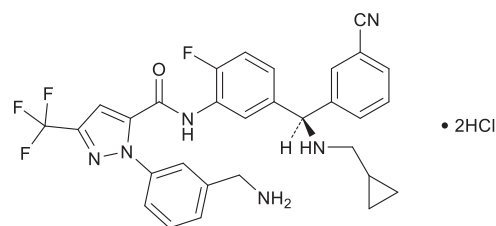
* 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベロトラルスタット塩酸塩

（Berotralstat Hydrochloride）（JAN）

化学名：1-[3-(Aminomethyl)phenyl]-N-(5-((1R)-(3-cyanophenyl)((cyclopropylmethyl)amino)methyl)-2-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide dihydrochloride

構造式：



分子式：C₃₀H₂₆F₄N₆O•2HCl

分子量：635.48

性状：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

PTP：（7カプセル×1）

***23. 主要文献**

- 1) 社内資料：妊娠ラット・ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.6.1）
- 2) 社内資料：授乳中ラットにおけるトキシコキネティクス試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.4.3.2.4）
- 3) 社内資料：アンドロゲン使用歴（2021年1月22日承認、CTD 2.7.4.5.1.3）
- 4) 社内資料：*In vitro*安全性薬理試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.2.4.1）
- 5) 社内資料：反復投与毒性試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.3）
- 6) 社内資料：薬物動態試験（101試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.3）
- 7) 社内資料：海外第1相試験（106試験，Thorough QT/QTc試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.11）
- 8) 社内資料：薬物動態試験（103試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.1）
- 9) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験（108試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.6）
- 10) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験（107試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.5）
- 11) 社内資料：薬物相互作用試験（105試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.8）
- 12) 社内資料：薬物相互作用試験（115試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.10）
- 13) 社内資料：薬物相互作用試験（112試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.9）
- 14) 社内資料：国内第3相試験（301試験，APeX-J試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.15）
- 15) 社内資料：海外第3相試験（302試験，APeX-2試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.16）
- 16) 社内資料：薬理試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1
TEL 0120-316-834
FAX 03-3231-6890

***25. 保険給付上の注意**

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付、平成18年厚生労働省告示第107号一部改正）に基づき、2022年4月末日までは、投薬は1回14分を限度とされています。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社 オーフアンパシフィック

東京都港区芝浦1-1-1

26.2 販売元



鳥居薬品株式会社

東京都中央区日本橋本町3-4-1

**2020年10月改訂（第4版）
*2018年11月改訂

日本標準商品分類番号
87449

遺伝性血管性浮腫(HAE)治療用 選択的ブラジキニンB2受容体ブロッカー

処方箋医薬品^(注)

フィラジル[®]皮下注 30mgシリンジ

FIRAZYR[®] subcutaneous injection 30mg syringe

イカチバント製剤

承認番号	23000AMX00825000
* 薬価収載	2018年11月
* 販売開始	2018年11月
国際誕生	2008年 7月

貯 法：2～25℃で保存すること

使用期限：包装に表示されている期限内に使用すること

^(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症のある患者

【組成・性状】

1シリンジ中 (3.0mL)	成分	含量
有効成分	イカチバント酢酸塩（イカチバントとして）	34.14 (30.00) mg
添 加 物	氷酢酸	3.96mg
	水酸化ナトリウム	1.92mg
	塩化ナトリウム	22.35mg
	注射用水	適量
剤 形	注射剤（プレフィルドシリンジ）	
性 状	無色～淡黄色澄明の液	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比	0.9～1.2	

【効能・効果】

遺伝性血管性浮腫の急性発作

【用法・用量】

通常、成人にはイカチバントとして1回30mgを皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔において1回30mgを追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回までとする。

*【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 急性虚血性心疾患及び不安定狭心症の患者〔虚血状態下ではブラジキニンB2受容体拮抗作用により、心機能低下と冠血流量減少が生じる可能性がある〕
- (2) 脳卒中後数週間以内の患者〔本剤がブラジキニンの後期神経保護作用を弱める可能性がある〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- (2) シリンジの安全な廃棄方法について指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。
- (3) 本剤の自己投与の適用が可能と判断された患者に対しては、

遺伝性血管性浮腫の発作が喉頭に発現した場合、本剤の投与を行った後、直ちに医療機関に受診するよう患者に指導すること。

3. 副作用

国内臨床試験において、総投与例8例中、7例（87.5％）に注射部位反応が認められた。本剤に起因すると思われる臨床検査値異常は認められなかった。

HAE患者を対象とした海外第Ⅲ相比較臨床試験において、総投与例113例中、110例（97.3％）に注射部位反応が認められた。

(1) 重大な副作用

重篤な過敏症（頻度不明^(注)）：アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注：海外の市販後の使用経験により報告されている副作用のため、頻度不明。

** (2) その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
消化器		悪心	
皮膚		発疹、紅斑、そう痒症	蕁麻疹
精神神経系		浮動性めまい、頭痛	
全身障害		発熱	
臨床検査		トランスアミナーゼ上昇	
投与部位	注射部位反応（内出血、血腫、灼熱感、紅斑、知覚低下、刺激感、しびれ感、浮腫、疼痛、不快感、そう痒感、腫脹、蕁麻疹及び熱感）（96.7％）		

4. 高齢者への投与

高齢患者（65歳以上）では、非高齢患者（18～45歳）と比較して本剤の全身曝露量が増加する可能性があるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験では、着床前死亡率、着床後死亡率及び胚・胎児死亡率の上昇、出産遅延が認められた〕
- (2) 本剤投与中の授乳婦は授乳を避けること。〔ヒト母乳中への移行は明らかではないが、3H-イカチバント酢酸塩を用いた動物試験（ラット）で、放射能の乳汁中への移行が確認されている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。幼若ラットにイカチバントを連日投与した試

2. 国内臨床試験（SHP-FIR-301試験）

18歳以上の遺伝性血管性浮腫患者（8例）を対象に、遺伝性血管性浮腫の急性発作に対する本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が実施された。主要評価項目である、TOSRの中央値〔95%信頼区間〕は、1.75時間〔1.00, 2.50〕であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

遺伝性血管性浮腫では、C1エステラーゼインヒビター（C1-INH）の欠損や機能低下によりブラジキニンの濃度が上昇する。ブラジキニンはブラジキニン2（B2）受容体と結合し、血管拡張や血管透過性の亢進を引き起こし、血管性浮腫が発症すると考えられている。本剤はB2受容体に対する選択的な競合的拮抗薬であり、そのB2受容体親和性（ $K_i=2\text{nM}$ ）はブラジキニン1（B1）受容体に対する親和性（ $K_i=1.2\mu\text{M}$ ）の600倍である¹⁰⁾。

2. 薬理作用

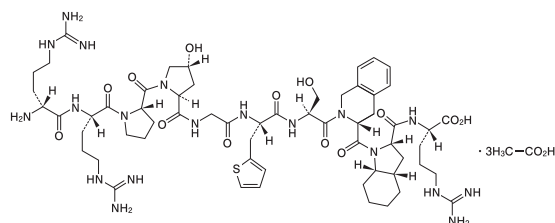
- (1) 本剤の静脈内投与により、C1-INH欠損マウスにおいて亢進した血管透過性は抑制された¹¹⁾。
- (2) 本剤の静脈内投与により、ブラジキニンを負荷投与した健康成人において認められた、血圧低下、血管拡張及び反射性頻脈は阻害された（海外データ）¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イカチバント酢酸塩（Icatibant Acetate）（JAN）

化学名：D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-(R)-4-hydroxy-L-prolylglycyl-3-(thiophen-2-yl)-L-alanyl-L-seryl-(R)-[(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)carbonyl]-(2S,3aS,7aS)-[(hexahydroindolin-2-yl)carbonyl]-L-arginine triacetate

構造式：



分子式： $\text{C}_{59}\text{H}_{89}\text{N}_{19}\text{O}_{13}\text{S} \cdot 3\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

分子量：1,484.68

性 状：本品は白色の粉末である。

*【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. 遺伝性血管性浮腫の急性発作について、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。

【包装】

フィラジル皮下注30mgシリンジ：3.0mL×1シリンジ、3.0mL×3シリンジ

【主要文献】

- 1) SHP-FIR-101試験（社内資料）
- 2) JE049-1102試験（社内資料）
- 3) HGT-FIR-065試験（社内資料）
- 4) JE049-0310試験（社内資料）
- 5) JE049-9103試験（社内資料）
- 6) JE049-0331試験（社内資料）
- 7) JE049-2001試験（社内資料）
- 8) William R. Lumry et al. : Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, Vol. 107 : 529-537
- 9) 秀道広 他：アレルギー, 67(2), 139-147, 2018
- 10) 非臨床試験報告書（社内資料）
- 11) E. D. Han Lee et al. : Immunology Letters, 2003, Vol. 89 : 155-160.
- 12) JE049-1001試験（社内資料）

**【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

**【製造販売元】

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

**2019年10月改訂（第22版）
*2019年8月改訂

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 4 3

血漿分画製剤(乾燥濃縮人C1-インアクチベーター製剤)

特定生物由来製品
処方箋医薬品^(注)

ベリナート® P 静注用 500

パスツリゼーション(液状加熱)——60℃、10時間処理——

Berinert® P I.V. Injection 500

承認番号	22100AMX00056
薬価収載	2009年3月
販売開始	1990年9月
再審査結果	2011年7月
効能追加	2017年3月

0719

BT615

- *貯 法：凍結を避けて30℃以下で保存
*使用期限：36箇月、使用の期限は外箱に表示
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

成 分		1バイアル中の分量 10mL	備 考
有効成分	人C1-インアクチベーター	500国際単位	ヒト血液由来成分 採血国：米国、ドイツ、 オーストリア 採血の区分 ^(注) ：非献血
添 加 物	グリシン	100mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	30mg	
	塩化ナトリウム	85mg	

本剤には溶解液として日局注射用水10mLが添付されている。
注）「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 製剤の性状

本剤は、白色ないし淡黄色の凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液（日局注射用水10mL）全量で溶解した場合、1mL中にヒトC1-インアクチベーター50国際単位を含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤となる。

pH：6.5～7.5

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

【効能又は効果】

- 遺伝性血管性浮腫の急性発作
- 侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

【用法及び用量】

本剤を添付の日局注射用水全量で徐々に溶解し、直接静注するか、点滴静注する。直接静注の場合は、緩徐に行う。

○遺伝性血管性浮腫の急性発作

通常、成人には1,000～1,500国際単位を投与する。本剤投与後、数時間以内に効果の発現が認められないか、あるいは、不十分な場合には、500～1,000国際単位を追加投与する。また、24時間後でも症状の改善が不十分な場合には、その症状に応じて繰り返し投与する。

- 侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制
通常、成人には侵襲を伴う処置前の6時間以内に1,000～1,500国際単位を投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
- (2)免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕

2. 重要な基本的注意

【患者への説明】

本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性和ともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得よう努めること。

- (1)本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV及びHAVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルスB19についてもNATによるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。

その後の製造工程である60℃、10時間液状加熱処理及びナノフィルトレーションは、HIVをはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

- (2)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (3)肝炎ウイルス等の感染症の危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行い、肝障害があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- (4)頻回輸注した場合、患者の血清中にC1-インアクチベーターに対するインヒビターの発生を完全に否定できないので、観察を十分に行うこと。
- (5)侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制を目的として本剤を投与する場合、処置中及び処置後も患者の状態を慎重に観察するとともに、発作に備え適切な対応がとれるよう体制を整えておくこと。

3. 副作用

遺伝性血管性浮腫の急性発作治療を対象とした国内での臨床試験において、総投与例7例中、本剤との因果関係が疑われる副作用は認められなかった。また、本剤に起因すると思われる臨床検査値異常も認められなかった。^{1,2)}なお、国外では過敏症が2例報告されている。（承認時）

遺伝性血管性浮腫の急性発作治療を対象とした市販後の使用成績調査において、77例中2例にALT（GPT）、ALPの上昇各2件、AST（GOT）、 γ -GTPの上昇、好酸球増多各1件が報告された。（再審査終了時）

(1)重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）…ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、頻脈、血圧上昇、血圧低下、潮紅、蕁麻疹、呼吸困難、頭痛、めまい、悪心等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、アナフィラキシーは遺伝性血管性浮腫の発作と同様の症状を示すため、観察を十分に行うこと。

(2)その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、発熱、発赤等
投与部位	注射部位反応

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

調製時：

- (1)溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。
- (2)他剤との混合注射は避けることが望ましい。
- (3)本剤は溶解後ただちに使用すること。

- (4)一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

8. その他の注意

海外において、体外循環下の心臓外科手術の前後でのCapillary Leak Syndrome（毛細血管漏出症候群）を予防又は治療するために本剤を投与した場合において、致死的な血栓症を発現したとの報告がある。（承認外用法・用量）

【薬物動態】³⁾

遺伝性血管性浮腫患者に本剤を投与したときの最高血中濃度到達時間、血中半減期、回収率、上昇率は以下のとおりである（外国人データ）。

		18歳未満（6例）	18歳以上（19例）
投与量（国際単位/kg）	平均±標準偏差	16.2±4.9	15.2±3.3
最高血中濃度到達時間（hr）	中央値（範囲）	0.6（0.1～2.0）	1.0（0.3～32.0）
血中半減期（hr）		32.9（7.3～70.5）	39.1（19.4～90.4）
回収率（%） ^{注1)}		98.2（69.2～106.8）	74.8（57.2～195.9）
上昇率（%/国際単位/kg） ^{注2)}		2.2（1.7～2.6）	2.0（1.5～5.1）

注1）理論的上昇期待値に対する実測上昇値の百分率

注2）投与後のC1-インアクチベーター活性が最高に達した時点の上昇率

【臨床成績】^{1,2)}

遺伝性血管性浮腫患者のうち急性発作を発症した患者3例に1,000～2,500国際単位を投与した臨床試験において、全症例とも有効以上であった。

【薬効薬理】^{4～6)}

C1-インアクチベーターの作用

C1-インアクチベーターは分子量105kDaの糖蛋白で、補体成分C1r及びC1sの他、血液凝固・線溶系の第XIIa因子、第XIa因子、プラスミン及びカリクレインに対して阻止作用を有する。C1-インアクチベーターは、1対1のモル比で前述の活性物質と複合体を形成することによって、その活性を阻害する。

【取扱い上の注意】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【包装】

500国際単位1バイアル

（日局注射用水 10mL×1バイアル、薬液用両刃針添付）

【主要文献】

- 1）児玉順三 他：診療と新薬，**24**(10)，2041，1987
- 2）笹田昌孝 他：産婦人科の進歩，**42**(1)，124，1990
- 3）Martinez-Saguer, I., et al. : Transfusion, **50**(2)，354，2010
- 4）Agostoni, A., et al. : J. Allergy Clin. Immunol., **114**(3)，S51，2004
- 5）Cicardi, M., et al. : Springer Semin. Immunol., **27**(3)，286，2005
- 6）Davis III, A.E., et al. : Mol. Immunol., **45**(16)，4057，2008

【 文献請求先 】

CSLベーリング株式会社

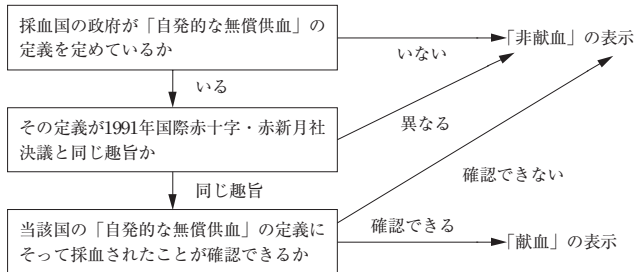
くすり相談窓口

** 〒107-0061 東京都港区北青山一丁目 2 番 3 号

☎ 0120-534-587

【 献血又は非献血の区別の考え方 】

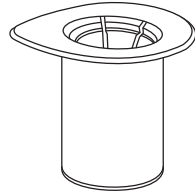
献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



[ベリナートP静注用500の使用法]

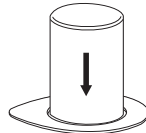
1. 薬剤バイアル及び溶解液バイアルを室温に戻す。両バイアルのプラスチックキャップをはずし、ゴム栓をアルコール綿等で消毒する。

2. 溶解器（薬液用両刃針）のシールを完全にはがして開封する。ブリスター包装から取り出さないこと。（図1）



（図1）

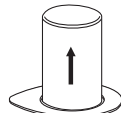
3. 溶解液バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解器をブリスター包装に入れたままの状態を取り、青色側アダプターの穿刺部を、溶解液バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺しこむ。（図2）



溶解液
バイアル

（図2）

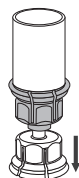
4. ブリスター包装の縁をつかみ、ブリスター包装のみを垂直に引き上げ、溶解器から慎重に取り外す。このとき、溶解器と一緒に引き上げないよう注意する。（図3）



溶解液
バイアル

（図3）

5. 薬剤バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解器を付けた溶解液バイアルを逆さまにして、バイアル全体をしっかりと握り、溶解器の透明側アダプターの穿刺部を薬剤バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺し込む。このとき溶解液が薬剤バイアル中に移行します。（図4）

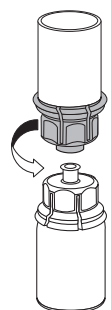


溶解液
バイアル

薬剤
バイアル

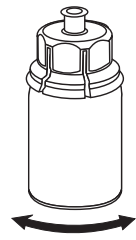
（図4）

6. 片手で青色の部分をつかみ、もう片方の手で透明な部分をつかみ、慎重に回して二つに分ける。（図5）



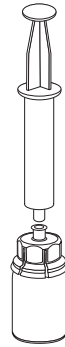
（図5）

7. 透明な部分を付けたまま、薬剤バイアルを泡立てないように緩やかに揺り動かして完全に溶解する。バイアルを振らないこと。（図6）



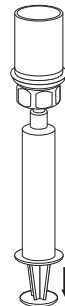
（図6）

8. 空の滅菌済注射器に空気を吸い込む。薬剤バイアルが直立した状態で、注射器を溶解器のルアーロックに接続し、薬剤バイアルの中に空気を注入する。（図7）



（図7）

9. 注射器のプランジャーを押したまま、薬剤バイアルごと全体を上下逆さまにして、プランジャーをゆっくりと引っ張りながら、薬液を注射器の中に吸引する。（図8）



（図8）

10. 薬液が注射器の中に移行したら、注射器のプランジャーを下向きにしたままの状態、溶解器を注射器から取り外す。（図9）



（図9）

**製造販売(輸入):

CSLベーリング株式会社
東京都港区北青山一丁目2番3号

目次

1.8 添付文書（案）	2
1.8.1 添付文書（案）	2
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠	7
1.8.2.1 効能・効果（案）	7
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠	7
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠	13
1.8.3.1 用法・用量（案）	13
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠	13
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	17
1.8.4.1 禁忌	17
1.8.4.2 効能又は効果に関連する注意	17
1.8.4.3 重要な基本的注意	17
1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意	19
1.8.4.5 副作用	20
1.8.4.6 適用上の注意	20
1.8.4.7 その他の注意	21

表

表 1.8.2-1 有効性主要評価項目の結果（DX-2930-03 試験）	9
表 1.8.2-2 順位付けした主要な副次評価項目の結果（DX-2930-03 試験）	10
表 1.8.2-3 探索的評価項目の結果（DX-2930-03 試験）	11

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

最新の添付文書を参照すること

202X 年 XX 月作成（部会版_2022 年 2 月 15 日）

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

貯法：2～8℃で保存

有効期間：24 ヶ月

ラナデルマブ（遺伝子組換え）皮下注

タクザイロ皮下注 300mg シリンジ

TAKHZYRO subcutaneous injection 300mg syringes

規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

87449

承認番号

販売開始

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、ラナデルマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを2週間隔で皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず、症状が安定している場合には、1回300mgを4週間隔で皮下注射することもできる。

8. 重要な基本的注意

- 急性発作の治療を目的に本剤を使用しないことを患者又はその家族に十分に説明し、理解を得た上で使用すること。
- 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、以下の点に注意すること。
 - 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその家族が理解し、患者又はその家族が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
 - 自己投与を適用する場合には、使用済みの注射針及び注射器を再使用しないように患者又はその家族に注意を促し、全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はサルにおいて胎盤通過が認められている¹⁾。ヒトにおける胎盤通過性は不

明であるが、本剤は IgG1 モノクローナル抗体であり、妊娠中に胎盤を通過すると考えられる。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	1～5%未満
投与部位	注射部位反応(疼痛、紅斑、内出血、不快感、血腫、出血、そう痒感、腫脹、硬結、異常感覚、反応、熱感、浮腫、発疹) (52.4%)		
過敏症			そう痒症、不快感、舌のピリピリ感
臨床検査			ALT 増加、AST 増加
筋・骨格系			筋肉痛
神経系		浮動性めまい	
皮膚			斑状丘疹状皮疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

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

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

14.1.3 腹部、大腿部又は上腕部に、1 回の投与でシリンジ内の全量を皮下投与すること。

14.1.4 本剤は 1 回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

患者に対し、以下の点に注意するよう指導すること。[20.2 参照]

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

抗体産生を認めた患者の例数は少なく、抗体産生による、薬物動態、薬力学、有効性及び安全性への影響は明らかではない³⁾（外国人データ）。

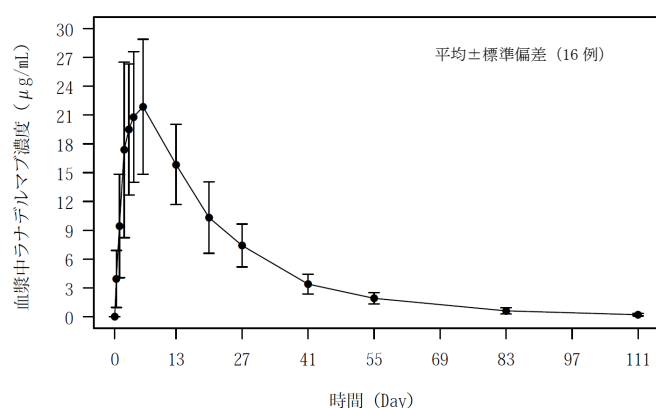
15.1.2 海外臨床試験において、本剤投与群 220 例中 10 例（4.5%）で基準値上限の 1.5 倍を上回る活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長が認められた。aPTT 延長がみられた 10 例のうち、出血に関連する有害事象は 2 例に認められた。また、基準値上限の 2 倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長は 4 例（1.8%）に認められた。プロトロンビン時間（国際標準比）の延長がみられた 4 例のうち、出血に関連する有害事象は 1 例に認められた³⁾。国内臨床試験では本剤投与群 12 例中基準値上限の 1.5 倍を上回る aPTT の延長又は基準値上限の 2 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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



日本人健康成人における本剤単回皮下投与時のラナデルマブの血漿中濃度推移

日本人健康成人における本剤単回皮下投与時のラナデルマブの薬物動態パラメータ

C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{last} (μg·day/mL)	AUC_{∞} (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (L/day)	V_z/F (L)
21.91 (38)	5.67 [2.00, 6.11]	510.6 (30)	515.0 (30)	15.51 (9)	0.5826 (30)	13.03 (29)

幾何平均（幾何 CV%）、 t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

16.1.2 反復投与

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

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

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

[算術平均値±標準偏差]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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

副作用発現頻度は、66.7%（8/12 例）であった。主な副作用は、注射部位反応 50.0%（6/12 例）であった⁴⁾。

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

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

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

HAE 発作の発現頻度（ITT 集団）

	本剤 300mg 4 週に 1 回投与群 (29 例)	本剤 300mg 2 週に 1 回投与群 (27 例)	プラセボ群 (41 例)
導入期における HAE 発作発現頻度 (回/28 日)	3.71±2.51 3.00 [1.0, 10.5]	3.52±2.33 3.11 [1.0, 9.0]	4.02±3.27 3.00 [1.0, 14.7]
治療期における HAE 発作発現頻度 (回/28 日)	0.60±0.80 0.45 [0.0, 2.9]	0.31±0.51 0.15 [0.0, 1.8]	2.46±2.08 1.69 [0.0, 8.3]
プラセボに対する HAE 発作発現頻度の変化率 (%) ^{注 1), 注 2)} [95%CI] 調整済み p 値 ^{注 3)}	-73.27 [-82.38, -59.46] <0.001	-86.92 [-92.83, -76.15] <0.001	

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値 [最小値, 最大値]

注 1) プラセボに対する HAE 発作発現頻度の変化率 (%) = [本剤各投与群とプラセボ群の発作発現頻度 (回/28 日) の比-1] × 100

注 2) 投与群及びベースライン時の発作発現率 (回/日) を固定効果とし、投与期間中に観察された各被験者の投与期の観察日数の対数をオフセット変数とした Poisson 回帰モデル

注 3) 有意水準両側 5%、Bonferroni の方法により仮説検定の多重性を調整

本剤 300mg 2 週に 1 回投与群の副作用発現頻度は、96.3% [26/27 例] であった。主な副作用は、注射部位疼痛（51.9%）、ウイルス性上気道感染（37.0%）及び頭痛（33.3%）であった。

本剤 300mg 4 週に 1 回投与群の副作用発現頻度は、86.2% [25/29 例] であった。主な副作用（20%以上）は、注射部位疼痛（31.0%）及びウイルス性上気道感染（24.1%）であった³⁾（外国人データ）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

ンの過剰な放出を抑制する⁷⁾。

18.2 薬理作用

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

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラナデルマブ（遺伝子組換え）

（Lanadelumab (Genetical Recombination)）〔JAN〕

分子式：C₆₄₆₈H₁₀₀₁₆N₁₇₂₈O₂₀₁₂S₄₈

本質：ラナデルマブは、ヒト血漿カリクレインに対する遺伝子組換え完全ヒトIgG1モノクローナル抗体であり、H鎖C末端のLysは除去されている。ラナデルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ラナデルマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本と、213個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は遮光する必要があるため、外箱に入れて保存すること。

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

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

1 シリンジ

23. 主要文献

1) ラナデルマブの非臨床薬物動態試験成績 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.6)（社内資料）

2) ラナデルマブの非臨床薬物動態試験成績 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.3)（社内資料）

3) ラナデルマブの遺伝性血管性浮腫患者を対象とした海外第 III 相試験成績 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.5.3.3、2.7.4.2、2.7.4.3、2.7.6.4)（社内資料）

4) ラナデルマブの遺伝性血管性浮腫患者を対象とした国内第 III 相試験成績 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.6)（社内資料）

5) ラナデルマブの薬物動態試験成績① (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.3)（社内資料）

6) ラナデルマブの薬物動態試験成績② (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2)（社内資料）

7) ラナデルマブの非臨床薬理試験成績 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2)（社内資料）

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目 1 番 1 号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

ラナデルマブ（TAK-743、DX-2930 及び SHP643。以下、本剤）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される、血漿カリクレインを標的とする遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体である。本剤は、マウス、ラット、カニクイザル及びヒトの活性型血漿カリクレインの蛋白分解活性を強力かつ特異的に阻害する。

血漿カリクレインが遺伝性血管性浮腫（HAE）の薬物療法の重要な標的であることは、HAE 患者で検証されている。ラナデルマブは、循環血中で認められる不活性前駆体であるプレカリクレインに結合することなく、活性型血漿カリクレインの蛋白質分解活性を阻害する。その結果、ラナデルマブは血漿カリクレイン活性を持続的に制御することにより、C1 インヒビター（C1-INH）欠損に起因する HAE 患者におけるブラジキニン産生を抑制し、HAE 発作の発現抑制及び症状のコントロールに寄与することが期待される。

本剤の HAE 発作の発現抑制効果は、海外第 3 相二重盲検プラセボ対照ピボタル試験（DX-2930-03 試験）で検証された。

DX-2930-03 試験では、主要評価項目及び全ての順位付けした副次評価項目において、投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、プラセボ投与群と比較して 3 つの本剤投与群〔150 mg の 4 週に 1 回投与群（本剤 150 mg q4wks 投与群）、300 mg の 4 週に 1 回投与群（本剤 300 mg q4wks 投与群）又は 300 mg の 2 週に 1 回投与群（本剤 300 mg q2wks 投与群）〕で統計学的に有意かつ臨床的に有意な低下を示した（調整済み $p < 0.001$ ）（表 1.8.2-1 及び表 1.8.2-2）。

全ての有効性評価項目（主解析及び重要な副次解析を含む）で、いずれの投与群でも一貫して、本剤の 3 つの用法・用量の有効性が認められた。特に、本剤 300 mg q2wks 投与群では、検討した全ての評価項目に対する効果が数値的に最も良好であった（表 1.8.2-1、表 1.8.2-2 及び表 1.8.2-3）。小児、高齢者、性別、体重、体格指数（BMI）、人種（「その他」を除く）、導入期間の HAE 発作発現率、喉頭 HAE 発作の病歴、無作為化前の長期予防的療法（LTP）使用状況等のサブグループにおける HAE 発作の発現率を検討したが、臨床的有效性に明らかな違いはみられなかった（2.7.3.2.1.1、図 2.7.3.2-1）。

また、血管性浮腫に伴う quality of life の質問票（AE-QoL）スコアから、DX-2930-03 試験の本剤投与群で健康関連 quality of life（QOL）の有意な改善が示され、26 週間の投与期間における本剤の有効性が裏付けられた。AE-QoL の総スコア及び全ての領域スコア（機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養）は、プラセボ投与群より本剤投与群の方が有意に大きく低下（改善）した。主要及び副次評価項目と同様に、本剤 300 mg q2wks 投与群でレスポnderの定義に達した被験者の割合は最も大きく（81%）、プラセボ投与群と比較したときの AE-QoL 総スコアの差が臨床的に意味のある差（6 ポイント）に達する確率も最も高かった（オッズ比 7.2、 $p < 0.01$ ）。

海外第3相継続投与試験（DX-2930-04試験）の結果は、DX-2930-03試験でみられた本剤300 mgの2週に1回投与の有効性を支持するものであり、更に1年以上の長期にわたる本剤の効果の持続性が示された。DX-2930-04試験におけるDX-2930-03試験の本剤投与群からのロールオーバー被験者では、DX-2930-03試験での投与群を問わず、本剤の有効性（無発作日数及びHAE発作発現率の平均値の低下）が維持された。プラセボ投与群からのロールオーバー被験者（33例）では、DX-2930-04試験で本剤300 mgの2週に1回投与を開始後、HAE発作の発現率は中央値で97.4%低下した。また、DX-2930-04試験に参加して本剤300 mgの2週に1回投与を開始した非ロールオーバー被験者でも、ロールオーバー被験者と同様にHAE発作の発現回数の減少がみられた。

DX-2930-03試験の結果と同様に、DX-2930-04試験のロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者ともに、本剤投与後のAE-QoLの総スコア及び各領域スコアは臨床的に有意に改善した。

本剤の臨床試験で得られた薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の特性は、12歳以上のHAE患者におけるHAEの発作抑制の適応を裏付けるものであった（2.7.3.3.3.4及び2.7.2）。ラナデルマブのPKでは400 mgまでの用量で線形性の用量－曝露反応が認められ、本剤の皮下投与後12ヵ月まで再現性のある曝露を示した。母集団PKモデルによると、典型的な消失半減期は14.8日、吸収半減期は1.63日であった。母集団で予測されるPK定常状態には約70日（範囲：42～140日）で到達する。また、本剤の投与により切断型高分子キニノーゲン（cHMWK）値の低下として測定される血漿カリクレインの濃度依存的な抑制が認められ、また、本剤による血漿カリクレインの阻害が可逆的であることが示された。

なお、本剤の臨床試験ではHAE発作の抑制が認められた本剤の3つの用法・用量の忍容性はいずれも良好であった（2.7.4）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のいずれについても、用量反応パターンも用量依存的な毒性も認められていない。

日本人HAE患者を対象とした国内第3相試験（SHP643-302試験）の1回目の中間解析における有効性の結果は、海外HAE患者を対象とした海外第3相ピボタル試験（DX-2930-03試験）の結果と同様であった（2.7.3.2.4.1）。有効性評価期間（Day 0～182）に全体12例中5例でHAE発作が発現しなかった。日本人HAE被験者に本剤300 mgを2週に1回投与したとき、HAE発作の発現率（平均値）は、26週投与時ではベースラインから77.10%低下し、52週投与時（一部4週に1回投与を含む）ではベースラインから73.97%低下した。また、本剤の投与により急性発作治療を必要としたHAE発作、中等度又は重度のHAE発作及び著しい病的状態を伴うHAE発作も減少し、日本人以外の被験者の結果と一致していた。

以上の結果を踏まえて、本剤の申請効能・効果を設定した。

表 1.8.2-1 有効性主要評価項目の結果（DX-2930-03 試験）

Efficacy Endpoints	Efficacy Results by Treatment Arm		
	Lanadelumab		
	150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks
Number of investigator-confirmed HAE attacks during the treatment period (Day 0 through Day 182)	-75.609	-73.271	-86.921
%Change (95% CI) (表 2.7.3.2-1)	(-84.650, -61.243)	(-82.379, -59.456)	(-92.828, -76.150)
Number of investigator-confirmed HAE attacks during the estimated steady state period, Day 70 through Day 182.	-77.614	-80.587	-91.457
%Change (95% CI) (事後感度分析、図 2.7.3.2-2 及び DX-2930-03 試験 治験総括報告書 Table R2576.1)	(-86.702, -62.314)	(-88.466, -67.326)	(-96.132, -81.129)
Negative Binomial GLM Analysis (sensitivity analysis) of number of investigator-confirmed HAE attacks during the treatment period.	-74.161	-75.130	-86.780
%Change (95% CI) (事後感度分析、DX-2930-03 試験 治験総括報告書 Table 18)	(-83.946, -58.412)	(-84.385, -60.392)	(-92.169, -77.683)

CI：信頼区間、GLM：一般化線形モデル、HAE：遺伝性血管性浮腫、q2wks：2週に1回投与、q4wks：4週に1回投与

注：プラセボとの比較はいずれも p 値<0.001 であった。

表 1.8.2-2 順位付けした主要な副次評価項目の結果（DX-2930-03 試験）

Key Secondary Efficacy Endpoints	Efficacy Results by Treatment Arm		
	Lanadelumab		
	150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks
1 st rank order: Number of investigator-confirmed HAE attacks requiring acute treatment during the treatment period (Day 0 through Day 182) (95% CI) (表 2.7.3.2-1)	-80.842 (-89.169, -66.114)	-74.169 (-83.733, -58.983)	-87.299 (-93.494, -75.204)
2 nd rank order: Number of moderate and severe investigator-confirmed HAE attacks during the treatment period (Day 0 through Day 182) (95% CI) (表 2.7.3.2-1)	-70.497 (-82.696, -49.699)	-73.285 (-84.316, -54.496)	-83.394 (-91.618, -67.099)
3 rd rank order: Number of investigator-confirmed HAE attacks occurring on Day 14 after administration of study drug through Day 182 (95% CI) (表 2.7.3.2-1)	-77.622 (-86.253, -63.572)	-75.377 (-84.115, -61.833)	-89.008 (-94.325, -78.707)

CI：信頼区間、HAE：遺伝性血管性浮腫、q2wks：2週に1回投与、q4wks：4週に1回投与

注：プラセボとの比較はいずれも p 値<0.001 であった。

表 1.8.2-3 探索的評価項目の結果 (DX-2930-03 試験)

Efficacy Endpoints	Efficacy Results by Treatment Arm			
	Lanadelumab			
	150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks	
Incidence of high morbidity(a) investigator-confirmed attacks during the treatment period				
% Change(b) (95% CI)	-79.151 (-94.210, -24.930)	-86.320 (-96.769, -42.072)	-84.712 (-96.398, -35.106)	
(DX-2930-03 試験 治験総括報告書 Figure 13 及び Table 14.2.7.1)				
Efficacy Endpoints	Efficacy Results by Treatment Arm			
	Placebo	Lanadelumab		
		150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks
Percentage of attack-free subjects (ie, no HAE attack) during the treatment period (Day 0 through Day 182)	2.4%	39.3%	31.0%	44.4%
(図 2.7.3.2-7)				
Percentage of attack-free subjects during Day 70 through Day 182	2.7%	53.6%	44.8%	76.9%
(図 2.7.3.2-8)				
Percentage of attack-free subjects at:				
1 month	12.2%	46.4%	48.3%	66.7%
3 months	7.3%	39.3%	34.5%	48.1%
6 months	2.4%	39.3%	31.0%	44.4%
(DX-2930-03 試験 治験総括報告書 Table 15)				
Percentage of subjects who had <1 HAE attack per 4 weeks	20%	82%	83%	89%
(DX-2930-03 試験 治験総括報告書 Table r2599.1)				
Percentage of subjects with severe attacks (Maximum HAE attack severity during the treatment period (Day 0 through Day 182)	34.1%	17.9%	13.8%	7.4%
(図 2.7.3.2-7)	(14 of 41 subjects)	(5 of 28 subjects)	(4 of 29 subjects)	(2 of 27 subjects)
Responder analysis: Reduction in the HAE attack (investigator-confirmed) rate from the run-in-period				
≥50%	31.7%	89.3%	100%	100%
≥70%	9.8%	78.6%	75.9%	88.9%
≥90%	4.9%	64.3%	55.2%	66.7%
(表 2.7.3.2-4)				

CI : 信頼区間、HAE : 遺伝性血管性浮腫、q2wks : 2 週に 1 回投与、q4wks : 4 週に 1 回投与

- (a) 著しい病的状態を伴う HAE 発作は、以下の特徴のうち少なくとも 1 項目を有する発作と定義した：重度の発作、入院を要する（24 時間未満の観察目的のための入院は除く）、血行動態的異常（収縮期血圧 90 mm Hg 未満、静注輸液を要する、失神又はそれに近い状態を伴う）又は喉頭発作
- (b) プラセボとの比較（未調整 p 値）

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

通常、成人及び12歳以上の小児には、ラナデルマブ（遺伝子組換え）として1回300 mgを2週間隔で皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず、症状が安定している場合には、1回300 mgを4週間隔で皮下注射することもできる。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

本剤の申請用法・用量は、HAE患者を対象とした海外第3相ピボタル試験（DX-2930-03試験）、海外第3相継続投与試験（DX-2930-04試験）及び国内第3相臨床試験（SHP643-302試験）の有効性及び安全性の成績を踏まえて設定した。

海外第3相ピボタル試験（DX-2930-03試験）で検討した本剤用量の設定根拠

DX-2930-03試験の本剤の用量は、海外第1相試験（DX-2930-01試験）で得られた健康被験者における本剤の安全性、PK及びPDデータに基づいて設定した。

海外第1b相試験（DX-2930-02試験）では、本剤が急性HAE発作の発現抑制に効果的であるという概念が実証された。HAE患者に最大400 mgの本剤を14日間隔で2回投与した結果、忍容性は良好であり、用量制限毒性を示すエビデンスは認められなかった。薬物曝露量は用量比例性を示し、DX-2930-01試験の健康被験者で得られた結果と一致した。PD作用の検討では、本剤が患者血漿中で血漿中カリクレイン活性に直接作用することが示され、それは臨床反応と一致していた。本剤300 mg以上を14日間隔で2回投与した結果、血漿中cHMK濃度は正常化され、HAE発作の発現率は最大で91%低下した[2.7.2.2.4 (5) 2] 及び 2.7.3.2.3.1]。

海外第3相二重盲検プラセボ対照ピボタル試験（DX-2930-03試験）では、これまでの臨床プロファイル及びPK/PDプロファイルを踏まえ、有意な臨床反応が得られるように3つの用法・用量（本剤150 mgの4週に1回投与、本剤300 mgの4週に1回投与、本剤300 mgの2週に1回投与）を設定した。

推奨用法用量を本剤300 mgの2週に1回投与とした根拠

DX-2930-03試験の結果、本剤300 mgの2週に1回投与で最大の有効性がみられた。

1.8.2.2に示したとおり、海外第3相二重盲検プラセボ対照ピボタル試験（DX-2930-03試験）では、全ての評価項目について、3つの用法・用量の全てで統計学的有意性及び臨床的有意性が認められた。また、全ての有効性評価項目（主解析及び重要な副次解析を含む）で、いずれの投与群でも一貫して、本剤の3つの用法・用量の有効性が認められたが、特に、本剤300 mg q2wks投与群では、検討した全ての評価項目に対する効果が数値的に最も良好であった（表 1.8.2-1、表 1.8.2-2 及び表 1.8.2-3）。

また、DX-2930-03試験の全ての本剤投与群でプラセボ投与群と比較して健康関連QOLの有意な改善が示され、主要及び副次評価項目と同様に、AE-QoLのレスポンスの定義に達した被験者の割合は本剤300 mg q2wks投与群で最も大きく（81%）、プラセボ投与群と比較したときのAE-QoL総スコアの差が臨床的に意味のある差（6ポイント）に達する確率も最も高かった（オッズ比7.2、 $p<0.01$ ）。

DX-2930-04 試験で 300 mg 単回投与後の HAE 発作の初回発現までの期間を検討した結果、投与間隔は 4 週間よりも長くない方が望ましく、2 週に 1 回の場合には付加的なベネフィットが得られることが示唆された。

また、探索的な曝露－反応（有効性）解析で、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与がより優れた臨床的ベネフィットをもたらすことが示唆された（2.5.3.3.3）。本剤 150 mg q4wks 投与群、300 mg q4wks 投与群及び 300 mg q2wks 投与群の定常状態における 4 週間のラナデルマブ曝露量（ $AUC_{0-4weeks,ss}$ ）は最大抑制効果の 50%を示すときの曝露量（ $EAUC_{50}$ ）のそれぞれ 2.1、3.9 及び 7.2 倍であり、本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの $AUC_{0-4weeks,ss}$ は、最大抑制効果の 90%を示すときの曝露量（ $EAUC_{90}$ ）に到達すると推定された。また、HAE の病態管理は、本剤の継続投与による個々の被験者におけるラナデルマブの曝露量、血漿カリクレインの抑制、cHMWK 及びブラジキニンレベルの低下、並びに、HAE 発作の持続的コントロールからなる「生物学的定常状態」に強く依存することが示唆された。

一方、本剤の臨床試験では本剤の 3 つの用法・用量の忍容性はいずれも良好であった（2.7.4）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のいずれについても、用量反応パターンも用量依存的な毒性も認められていない。

また、海外第 3 相試験のサブグループ解析結果からは、用量変更（調節）の判断材料となり得る特定の内因性因子又は外因性因子は得られていない。DX-2930-03 試験では、小児、高齢者、性別、体重、BMI、人種（「その他」を除く）、導入期間の HAE 発作発現率、喉頭 HAE 発作の病歴、無作為化前の LTP 使用状況等のサブグループにおける HAE 発作の発現率を検討したが、臨床的有效性に明らかな違いはみられなかった（図 2.7.3.2-3）。安全性に関しても、年齢、性別、人種又は体重のサブグループにおける本剤の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

本剤 4 週に 1 回投与の可能性

DX-2930-03 試験の結果、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与で最大の有効性がみられた。また、本剤の有効性は本剤 300 mg の 4 週に 1 回投与及び本剤 150 mg の 4 週に 1 回投与でも認められた。HAE は多様で複雑な疾患であり、HAE 発作を抑制し症状をコントロールするためには治療を個別化することから、継続的に発作が観察されず症状が安定している場合には本剤 300 mg の 4 週に 1 回投与も考慮すべきと考えた。

自己投与の可能性

本剤は自己投与が可能であると考え。DX-2930-04 試験全体で、被験者は 80.7%（171/212 例）が少なくとも 1 回自己投与を行ったが、有効性に影響はみられなかった。母集団 PK、PK/PD 及び曝露－反応解析では、皮下投与後のラナデルマブの曝露量は実施医療機関の治験スタッフによる投与と同程度であることが示されており、被験者による自己投与が支持された（2.7.2.3.1.8）。また、本剤の薬物動態は投与部位（腹部、上腕又は大腿）による差異はみられず、いずれの投与部位への投与でも HAE 発作の発現抑制に必要な曝露量が得られることが示された。

また、全体として、自己投与に伴う有害事象の発現率は低く、忍容性は良好と考えられ、治験スタッフによる投与に伴う有害事象の発現率と同程度であった。注射部位反応関連事象の発現率も、自己投与と治験スタッフによる投与で同程度であった。自己投与と治験スタッフによる投与では投与部位が異なっていたが、自己投与で最も選択された腹部投与時の注射部位反応関連事象の発現率は、自己投与と治験スタッフによる投与で同程度であった。

HAE は長期に渡る消耗性かつ生命を脅かす疾患である。また、HAE 発作が慢性かつ再発性であること、窒息による死亡のリスクが絶えず存在すること、発作発現の予測が困難であることから、身体的リスクのみならず患者の QOL にも大きな影響を及ぼす。診断が確定した全ての HAE 患者には、在宅療法及び自己投与を行うことを考慮すべきである。発作のたびに医療機関を受診しなければならない状況は、要時（オンデマンド）治療を遅らせ、不適切な治療が行われる可能性がある。また、自己投与は、HAE 患者のコンプライアンスを向上し、自立を支援すると考えられている（2.5.6.4）。

このように、投与方法及び投与部位は本剤の有効性、安全性及び PK に影響しないことが確認されている。本剤の自己投与による在宅治療は、HAE 発作の重症度や持続期間を軽減し、病的状態や身体障害を軽減し、QOL や生産性を改善し得る。

日本人 HAE 患者に対する本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与

海外第 1 相試験（SHP643-101 試験）で日本人健康成人被験者及び特徴を一致させた非ヒスパニック系白人健康成人被験者に本剤 300 mg を単回皮下投与した結果、日本人の PK 及び PD は白人と同様であることが示された。本剤投与後の曝露量（ C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$ ）は日本人被験者と白人被験者で同程度であり、民族差は認められなかった。また、本剤の血漿カリクレイン活性の抑制効果及びベースラインで調整した血漿 cHMWK の分解抑制率も日本人被験者及び白人被験者で同程度であり、血漿中濃度との用量反応性を示した。

また、国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、日本人 HAE 患者に本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与時の有効性及び安全性が確認された。日本人 HAE 患者でも本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの HAE 発作の発現抑制が認められ、日本人以外の集団と同様の傾向が示された。また、忍容性も良好であり、日本人に特有の有害事象や安全性の傾向は認められなかった。このように、日本人の HAE 患者においても、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与のベネフィット・リスクバランスは良好であると判断された。

SHP643-302 試験では、投与期間中に 26 週間連続してコントロール良好（無発作）であった被験者については、治験責任医師の判断に基づき、投与期間 B では 300 mg の 4 週に 1 回投与へ変更可能とした。4 週に 1 回投与期間の発作発現率の低下は、2 週に 1 回投与期間の発作発現率の低下と同様であった。被験者は少数であり結果の解釈には限界があるが、切り替え前後の有効性に大きな違いはないと考えられた（2.7.3.2.4.1）。また、SHP643-302 試験の投与期間 B（Day 183～364）では、適切なトレーニングを受け、手順を理解したことが確認された場合、自己投与の開始が許可された。自己投与した被験者では自己投与に特異的な安全性上の懸念はみられなかった（2.5.5.2.4.5）。

このように、海外第 3 相試験では、12 歳以上の HAE 患者に本剤の 3 つの用法・用量（本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与、本剤 300 mg の 4 週に 1 回投与、本剤 150 mg の 4 週に 1 回投

与)を投与したときの本剤の有効性、安全性、健康関連 QOL、PK/PD 及び曝露－反応関係が確認された。本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与で最大の有効性がみられたことに加え、日本人の HAE 患者に対する有効性及び安全性も確認されていることから、推奨用量は本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与とする。また、本剤 300 mg の 4 週に 1 回投与でも本剤の有効性は認められたことを踏まえ、継続的に発作が観察されず症状が安定している場合には本剤 300 mg の 4 週に 1 回投与も考慮すべきと考えた。なお、添付文書の記載にしたがって、自己投与を適用することも可能と考えられた。

以上より、本剤の推奨用法・用量を上述のとおり設定することは妥当であるとする。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

安全性確保の観点から、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与すべきでないと考え設定した。

1.8.4.2 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）

5. 効能又は効果に関連する注意

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

1.8.4.2.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

遺伝性血管性浮腫（以下、HAE）患者を対象とした本剤の臨床試験は、HAEの急性発作の長期的な発症抑制に対する本剤の有効性及び安全性を確認する目的で実施されており、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する有効性及び安全性は検討していないことから設定した。

1.8.4.3 重要な基本的注意

1.8.4.3.1 重要な基本的注意（案）

8. 重要な基本的注意

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

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

8.2.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその家族が理解し、患者又はその家族が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

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

1.8.4.3.2 重要な基本的注意の設定根拠

- 8.1 HAE 患者を対象とした本剤の臨床試験は、HAE の長期の発作抑制に対する有効性及び安全性を確認する目的で実施されており、本剤の急性発作に対する治療効果は確認されていないことから設定した。
- 8.2 本剤は患者又はその家族による自己投与が行われることから、企業中核データシートに準じ、類薬の添付文書を参考に設定した。

1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.4.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

1.8.4.4.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.5 妊婦

妊婦を対象とした試験は実施されていない。

外国において妊婦への投与経験は限られており、妊婦又は胎児へのリスクは排除できない。妊婦に本剤を投与するか否かは、治療のリスク／ベネフィットを考慮して判断されるべきであることから設定した。

9.6 授乳婦

授乳婦を対象とした試験は実施されていない。

ヒトにおける本剤の乳汁中への移行は不明であり、乳幼児へのリスクは排除できない。授乳婦に本剤を投与するか否は、母親の疾患の状況（ニーズ）、母子への副作用発現のリスクと乳幼児に母乳を与える発育上及び健康上のベネフィットを考慮すべきであることから設定した。なお、カニクイザルの試験では母乳中への本剤の移行（排出）は母動物の血漿中濃度の約 0.2%と低かった。

9.7 小児等

国内臨床試験において低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討していないことから設定した。

これまでに結果が得られている国内外第 3 相試験は、12 歳以上の遺伝性血管性浮腫患者を対象に実施した。海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）の 12～18 歳未満の小児サブグループ（23 例）で本剤の有効性及び安全性を評価した結果、成人の結果と同様であった。

1.8.4.5 副作用

1.8.4.5.1 副作用（案）

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	1～5%未満
投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、内出血、不快感、血腫、出血、そう痒感、腫脹、硬結、異常感覚、反応、熱感、浮腫、発疹）（52.4%）		
過敏症			そう痒症、不快感、舌のピリピリ感
臨床検査			ALT 増加、AST 増加
筋・骨格系			筋肉痛
神経系		浮動性めまい	
皮膚			斑状丘疹状皮疹

1.8.4.5.2 副作用の設定根拠

企業中核データシートに基づき、海外第3相二重盲検ピボタル試験（DX-2930-03 試験）84 例で発現した副作用及び頻度に準じて設定した。また、海外製造販売後データも参考にした。

11.1 重大な副作用

海外臨床試験成績及び海外製造販売後データに基づき設定した。なお、アナフィラキシーに関連する副作用は、海外第3相二重盲検ピボタル試験（DX-2930-03 試験）及び国内第3相試験（SHP643-302 試験）では認められていない。しかしながら、軽度及び中等度の過敏性反応は認められており、ヒトモノクローナル抗体ではアナフィラキシーがあらわれる可能性が想定されること、及び海外製造販売後において本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシー関連事象の報告があることから頻度不明として重大な副作用に設定した。

11.2 その他の副作用

海外臨床試験成績に基づき設定した。なお、国内第3相試験（SHP643-302 試験）では、副作用は 66.7%（8/12 例）に認められた。主な副作用（20%以上）は注射部位反応 50.0%（6/12 例）であり、海外臨床試験成績と同様の傾向であった。

1.8.4.6 適用上の注意

1.8.4.6.1 適用上の注意（案）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

- 14.1.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には投与しないこと。
- 14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。
- 14.1.3 腹部、大腿部又は上腕部に、1回の投与でシリンジ内の全量を皮下投与すること。
- 14.1.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。
- 14.2 薬剤交付時の注意**
- 患者に対し、以下の点に注意するよう指導すること。〔20.2 参照〕
- ・凍結は避けて、冷蔵庫（2～8℃）で保存すること。
 - ・冷蔵庫から出した後は25℃以下で保存し14日以内に使用すること。

1.8.4.6.2 適用上の注意の設定根拠

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1～14.1.4 本剤は1回で全量を皮下投与するプレフィルドシリンジ製剤であることから、企業中核データシートに準じて設定した。

14.2 薬剤交付時の注意

企業中核データシートに準じて設定した。

1.8.4.7 その他の注意

1.8.4.7.1 その他の注意（案）

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。抗体産生を認めた患者の例数は少なく、抗体産生による、薬物動態、薬力学、有効性及び安全性への影響は明らかではない³⁾（外国人データ）。
- 15.1.2 海外臨床試験において、本剤投与群 220 例中 10 例（4.5%）で基準値上限の 1.5 倍を上回る活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長が認められた。aPTT 延長がみられた 10 例のうち、出血に関連する有害事象は 2 例に認められた。また、基準値上限の 2 倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長は 4 例（1.8%）に認められた。プロトロンビン時間（国際標準比）の延長がみられた 4 例のうち、出血に関連する有害事象は 1 例に認められた³⁾。国内臨床試験では本剤投与群 12 例中基準値上限の 1.5 倍を上回る aPTT の延長又は基準値上限の 2 倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長はいずれも認められなかった⁴⁾。

1.8.4.7.2 その他の注意の設定根拠

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 海外第 3 相二重盲検ピボタル試験（DX-2930-03 試験）において、本剤投与群 10 例（12%）及びプラセボ投与群 2 例（5%）で抗薬物抗体（以下、ADA）陽性が 1 回以上認められたことから設定したが、いずれもその抗体価は低かった（20～1,280）。そのうち本剤投与群 2 例及びプラセボ投与群 1 例の ADA 陽性は一過性であった。本剤投与群 3 例及

びプラセボ投与群 1 例では本剤投与前に低抗体価の ADA 陽性が認められた。本剤 150 mg の 4 週に 1 回投与の 2 例で認められた低抗体価の ADA は中和抗体に分類された。

- 15.1.2 本剤の活性型血漿カリクレインの蛋白分解活性の阻害作用により、aPTT 延長を促進する可能性が想定され、本剤を投与したラット及びカニクイザルでは aPTT 延長が認められていることから設定した。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、本剤投与群 12 例中基準値上限の 1.5 倍を上回る aPTT の延長又は基準値上限の 2 倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長はいずれも認められなかった。

海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）において、本剤投与群 220 例中 10 例（4.5%）で基準値上限の 1.5 倍を上回る aPTT 延長が認められた。aPTT 延長がみられた 10 例のうち、出血に関連する有害事象は 2 例（いずれも非重篤）に認められ、このうち 1 例（注射部位出血）は本剤との因果関係が否定されなかった。また、基準値上限の 2 倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長は 4 例（1.8%）に認められた。プロトロンビン時間（国際標準比）の延長がみられた 4 例のうち、出血に関連する有害事象は 1 例（非重篤）に認められたが、本剤との因果関係は否定された。

目次

1.9 一般的名称に係る文書	2
----------------------	---

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

令和2年3月10日付薬生薬審発0310第1号により以下のとおり通知された。

(日本名) ラナデルマブ (遺伝子組換え)

(英名) Lanadelumab (Genetical Recombination)

(アミノ酸配列及びジスルフィド結合)

L鎖

```
DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQSI SWLAWYQQKP GKAPKLLIYK
ASTLESGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ YNTYWTFGQG
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYF REAKVQWKVD
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLT SKADYEKHKV YACEVTHQGL
SSPVTKSFNR GEC
```

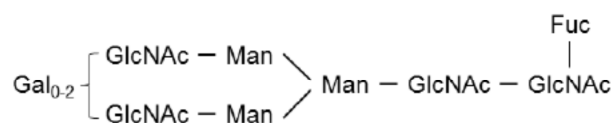
H鎖

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG
IYSSGGITVY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR
IGVPRRDEFD IWGQGTMTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKHTT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTFP
PVLDSGDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSP
G
```

H鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N302：糖鎖結合

L鎖 C213－H鎖 C225，H鎖 C231－H鎖 C231，H鎖 C234－H鎖 C234：ジスルフィド結合

(主な糖鎖の推定構造)



(分子式)

$\text{C}_{6468}\text{H}_{10016}\text{N}_{1728}\text{O}_{2012}\text{S}_{48}$ (タンパク質部分，4本鎖)

H鎖 $\text{C}_{2200}\text{H}_{3414}\text{N}_{590}\text{O}_{671}\text{S}_{18}$

L鎖 $\text{C}_{1034}\text{H}_{1598}\text{N}_{274}\text{O}_{335}\text{S}_6$

(本質)

ラナデルマブは、ヒト血漿カリクレインに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、H 鎖 C 末端の Lys は除去されている。ラナデルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。

ラナデルマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本と、213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

Lanadelumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human plasma kallikrein, whose C-terminal Lys is deleted in the H-chain. Lanadelumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Lanadelumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 213 amino acid residues each.

(2) INN

(r-INN) lanadelumab [List 76, page 507, WHO Drug Information, Vol. 30, No. 3, 2016]

薬生薬審発 0310 第 1 号
令和 2 年 3 月 10 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。なお、本年 2 月末より当該 URL を変更しており、令和 2 年 4 月初頭以降は従前 URL でのアクセスは不可となります。）

登録番号 301-4-B7

JAN（日本名）：ラナデルマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Lanadelumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQ¹Q²SIS SWLAWYQ³Q⁴KP GKAPKLLIYK
ASTLESGVPS RFSGSGSGTE FTLTIS⁵SLQ⁶P DDFATYYC⁷Q⁸Q YNTYWTFGQ⁹G
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VV¹⁰CLLNNFYP REAKVQWKVD
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSS¹¹TLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL
SSPVTKSFNR GEC

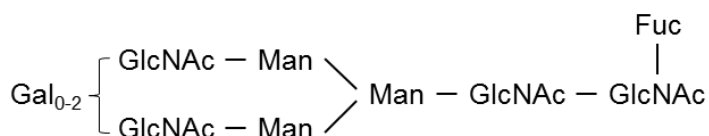
H 鎖

EVQLLES¹GGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG
IYSSGGITVY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR
IGVPRRDEFD IWGQGTMTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV V¹TVPSSSLGT
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR TPEVTC²VVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL T³CLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYK⁴TTP
PVLDS⁵DGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
G

H 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N302：糖鎖結合

L 鎖 C213－H 鎖 C225，H 鎖 C231－H 鎖 C231，H 鎖 C234－H 鎖 C234：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₆₈H₁₀₀₁₆N₁₇₂₈O₂₀₁₂S₄₈（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 C₂₂₀₀H₃₄₁₄N₅₉₀O₆₇₁S₁₈

L 鎖 C₁₀₃₄H₁₅₉₈N₂₇₄O₃₃₅S₆

ラナデルマブは、ヒト血漿カリクレインに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり，H 鎖 C 末端の Lys は除去されている．ラナデルマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ラナデルマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本と，213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Lanadelumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human plasma kallikrein, whose C-terminal Lys is deleted in the H-chain. Lanadelumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Lanadelumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 213 amino acid residues each.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2
------------------------------	---

表

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2
----------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ラナデルマブは、ヒト血漿カリクレインに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、H 鎖 C 末端の Lys は除去されている。ラナデルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。 ラナデルマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本と、213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。					
構造式	アミノ酸配列等は別紙のとおり					
効能・効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制					
用法・用量	通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ラナデルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず、症状が安定している場合には、1 回 300mg を 4 週間隔で皮下注射することもできる。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	製剤：タクザイロ皮下注 300 mg シリンジ（1 シリンジ（2 mL）にラナデルマブ（遺伝子組換え）300 mg 含有）					
毒性	急性（単回投与毒性）					
	動物種	性	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)		
	ラット	雄	皮下	>50		
		雌	皮下	>50		
	カニクイザル	雄	皮下	>50		
		雌	皮下	>50		
		雄	静脈内	>50		
		雌	静脈内	>50		
	亜急性・慢性毒性（反復投与毒性）					
	試験名	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主要所見
	1.ラット	4 週間 (1 回/週)	皮下	0, 5, 25, 50	雄：50 雌：50	≥5 mg/kg：体重低値（雌）、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 高値（雄）、肝重量高値（雄）、肝臓クッパー細胞肥大（雌雄）、投与部位の炎症性細胞浸潤（雌雄）。 ≥25 mg/kg：体重低値（雄）、APTT 高値（雌）。 50 mg/kg：摂餌量低値（雌）、アルカリフォスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの高値（雄）、肝重量高値（雌）。
	2.カニクイザル	4 週間 (1 回/週)	皮下	0, 5, 25, 50	雄：50 雌：50	50 mg/kg：心拍数減少及び RR 間隔延長（雄）。
	3.カニクイザル	6 ヶ月間 (1 回/週)	皮下	0, 5, 25, 50	雄：50 雌：50	いずれの用量においても投薬起因の変化なし。
	4.カニクイザル	4 週間 (1 回/週)	静脈内	0, 5, 25, 50	雄：50 雌：50	いずれの用量においても投薬起因の変化なし。

副作用	1. 海外臨床試験																																															
	副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 140 / 220 = 63.6% <table> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr> <tr> <td>注射部位疼痛</td><td>110</td></tr> <tr> <td>注射部位紅斑</td><td>38</td></tr> <tr> <td>注射部位内出血</td><td>24</td></tr> <tr> <td>注射部位腫脹</td><td>14</td></tr> <tr> <td>注射部位そう痒感</td><td>13</td></tr> </table> 等 <table> <tr> <th>臨床検査値異常の種類</th><th>例数</th></tr> <tr> <td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>3</td></tr> <tr> <td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>3</td></tr> <tr> <td>活性化部分トロンボプラスチン時間延長</td><td>1</td></tr> <tr> <td>血中ブドウ糖増加</td><td>1</td></tr> <tr> <td>心拍数増加</td><td>1</td></tr> </table> ※上記は、HAE 患者を対象に 3 回以上反復投与した海外試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）の併合解析により、申請用量外も含め本剤 150 mg を 4 週に 1 回投与、300 mg を 4 週に 1 回投与、300 mg を 2 週に 1 回投与した症例を集計した。 2. 国内臨床試験 副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 8 / 12 = 66.7% <table> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr> <tr> <td>注射部位反応</td><td>6</td></tr> <tr> <td>注射部位紅斑</td><td>2</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>2</td></tr> <tr> <td>注射部位疼痛</td><td>1</td></tr> <tr> <td>注射部位そう痒感</td><td>1</td></tr> <tr> <td>注射部位腫脹</td><td>1</td></tr> <tr> <td>倦怠感</td><td>1</td></tr> <tr> <td>食欲減退</td><td>1</td></tr> <tr> <td>動悸</td><td>1</td></tr> <tr> <td>回転性めまい</td><td>1</td></tr> <tr> <td>悪心</td><td>1</td></tr> </table> 臨床検査値異常の副作用は報告されていない。 ※上記は、SHP643-302 試験で本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与した症例（試験中に本剤 300 mg を 4 週に 1 回投与に投与変更した症例を含む）を集計した。	副作用の種類	例数	注射部位疼痛	110	注射部位紅斑	38	注射部位内出血	24	注射部位腫脹	14	注射部位そう痒感	13	臨床検査値異常の種類	例数	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	血中ブドウ糖増加	1	心拍数増加	1	副作用の種類	例数	注射部位反応	6	注射部位紅斑	2	頭痛	2	注射部位疼痛	1	注射部位そう痒感	1	注射部位腫脹	1	倦怠感	1	食欲減退	1	動悸	1	回転性めまい	1	悪心
副作用の種類	例数																																															
注射部位疼痛	110																																															
注射部位紅斑	38																																															
注射部位内出血	24																																															
注射部位腫脹	14																																															
注射部位そう痒感	13																																															
臨床検査値異常の種類	例数																																															
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3																																															
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3																																															
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1																																															
血中ブドウ糖増加	1																																															
心拍数増加	1																																															
副作用の種類	例数																																															
注射部位反応	6																																															
注射部位紅斑	2																																															
頭痛	2																																															
注射部位疼痛	1																																															
注射部位そう痒感	1																																															
注射部位腫脹	1																																															
倦怠感	1																																															
食欲減退	1																																															
動悸	1																																															
回転性めまい	1																																															
悪心	1																																															
会社	武田薬品工業株式会社 製剤：輸入																																															

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」参照のこと。

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	ラナデルマブ（遺伝子組換え）
販売名：	タクザイロ皮下注 300 mg シリンジ
申請者：	武田薬品工業株式会社
効能・効果：	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制
用法・用量：	通常、成人及び12歳以上の小児には、ラナデルマブ（遺伝子組換え）として1回 300mg を2週間隔で皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず、症状が安定している場合には、1回 300mg を4週間隔で皮下注射することもできる。
生物由来原料又は材料の使用の有無	☒ 使用 ☐ 不使用 使用する生物由来原料を別紙2に示す。
指定の案*	☐ 該当せず・ ☐ 生物由来製品・ ☐ 特定生物由来製品
備考欄*	

*事務局記入欄

別紙 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	チャイニーズハムスター卵巣細胞（チャイニーズハムスター卵巣由来株化細胞）
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	製造に用いる宿主細胞株はチャイニーズハムスター卵巣細胞の [] []（ [] [] ）に由来し、 [] [] [] []（ [] [] ）に由来する。 [] 株に遺伝子導入及びスクリーニングを行い、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクを作製する。各セルバンクに対し、ウイルス安全性試験を行って外来性感染性物質がないことを確認する（添付資料 1 を参照）。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。
製造工程の概要（フローチャート）	添付資料 2 を参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	本原料に対してウイルスクリアランス試験は実施していない。 製品の製造工程に対するウイルスクリアランス試験結果の概要は、添付資料 3 を参照。

添付資料 1

表 1 セルバンクの安全性試験結果

試験項目	試験方法	判定基準	結果			
			マスターセルバンク (████████)	ワーキングセルバンク (████████)	ポストプロダクシ ンセル (████)	ポストプロダクシ ンセル (████)
無菌試験	日局 無菌試験法 (直接法)	適合	適合	適合	適合	適合
マイコプラズマ否定試験	マイコプラズマ否定試験 (培養法)	検出されない	検出されなかった	検出されなかった	検出されなかった	検出されなかった
ウイルスの <i>in vitro</i> 試験	指標細胞株 (MRC-5, Vero, CHO-K1) を用いた細胞変性効果、赤血球凝集及び赤血球吸着を観察	検出されない	検出されなかった	検出されなかった	検出されなかった	検出されなかった
ウイルスの <i>in vivo</i> 試験	哺乳マウス、成熟マウス及び発育鶏卵への接種による <i>in vivo</i> 試験	検出されない	検出されなかった	実施せず ^a	検出されなかった	検出されなかった
豚ウイルスの <i>in vitro</i> 試験	PT-1 細胞に接種	検出されない	検出されなかった	実施せず ^a	検出されなかった	検出されなかった
ウシウイルスの <i>in vitro</i> 試験	BT 及び Vero 指標細胞に接種	検出されない	検出されなかった	実施せず ^a	検出されなかった	検出されなかった
ウシポリオーマウイルス検出試験	PCR 法	検出されない	検出されなかった	実施せず ^a	実施せず ^a	実施せず ^a
マウス抗体産生 (MAP) 試験	マウスへ接種した後、特定のマウスウイルスに対する抗体の血清学的スクリーニングを行う。	検出されない	検出されなかった	実施せず ^a	実施せず ^a	実施せず ^a
ハムスター抗体産生 (HAP) 試験	ハムスターへ接種した後、特定のハムスターウイルスに対する抗体の血清学的スクリーニングを行う。	検出されない	検出されなかった	実施せず ^a	実施せず ^a	実施せず ^a
マウス微小ウイルス検出試験	PCR 法	検出されない	検出されなかった	検出されなかった	検出されなかった	検出されなかった
ベシウイルス 2117 (カリシウイルス) 検出試験	PCR 法	検出されない	検出されなかった	実施せず ^a	検出されなかった	検出されなかった
逆転写酵素活性	逆転写酵素活性の測定	検出されない	検出されなかった	実施せず ^a	検出されなかった	検出されなかった
レトロウイルス感染性試験	Mus dunni 細胞との共培養後に逆転写酵素活性及び S+/L-アッセイによりレトロウイルスを検出	検出されない	検出されなかった	実施せず ^a	検出されなかった	検出されなかった
	ヒト細胞との共培養後に逆転写酵素活性を測定	検出されない	検出されなかった	実施せず ^a	検出されなかった	実施せず ^a
透過型電子顕微鏡による細胞の観察	透過型電子顕微鏡による定量分析 (200 個の細胞を観察)	判定基準なし (結果報告 ^{a)})	観察した 200 個の細胞のうち、細胞質内に A 型粒子は 8 %確認された。	実施せず ^a	観察した 200 個の細胞のうち、細胞質内に、A 型粒子は 13.5 %、C 型粒子は 0.5 %確認された。	観察した 200 個の細胞のうち、細胞質内に A 型粒子は 17.5 %確認された。

a : CHO 細胞は内在性の非感染性のレトロウイルスを含む。

TAK-743

添付資料 2

表 2 原薬製造工程

生物由来原料又は材料	工程	ウイルス等の不活化及び除去工程
CHO 細胞	マスターセルバンク作製	
	↓	
CHO 細胞	ワーキングセルバンク作製	
	↓	
CHO 細胞	培養工程	
	拡大培養	
	↓ワーキングセルバンクの解凍・播種	
	↓振とうフラスコ	
	↓揺動型バイオリアクター	
	↓バイオリアクター	
	生産培養	
	↓	
	ハーベスト	
	↓	
	精製工程	
	■ クロマトグラフィー	■ クロマトグラフィーでの除去
	↓	
	ウイルス不活化	■ ■ 下でのウイルス不活化
	↓	
	■ クロマトグラフィー	
	↓	
	限外ろ過／透析ろ過	
	↓	
	■ クロマトグラフィー	■ クロマトグラフィーでの除去
	↓	
	ウイルスろ過フィルター	ウイルスろ過フィルターでの除去
	↓	
	限外ろ過／透析ろ過	
	↓	
	充てん、保管	
	ろ過、充てん	
	↓	
	試験、保管	

添付資料 3

本品の原薬製造工程には、 処理、ウイルスろ過、 クロマトグラフィー工程及び クロマトグラフィー工程の4つのウイルスクリアランス工程がある。 処理及びウイルスろ過はウイルス不活化除去を目的とした工程であり、 クロマトグラフィー工程及び クロマトグラフィー工程は、更なるウイルス不活化除去に寄与すると考えられる工程である。これら工程のスケールダウンしたモデルを用い、本品の原薬製造工程のウイルスクリアランスを評価した。その結果を表3に示す。

異なるウイルス不活化除去工程の合計から求められる原薬製造工程全体の総クリアランス指数（対数減少値）は、異種指向性マウス白血病ウイルスで $20.3 \log_{10}$ 以上、仮性狂犬病ウイルスで $21.9 \log_{10}$ 以上、レオウイルス 3 型で $12.1 \log_{10}$ 以上、マウス微小ウイルスで $11.8 \log_{10}$ 以上を示した。

表 3 原薬製造工程のウイルスクリアランス試験

工程	メカニズム	モデルウイルスの対数減少値 ($\log_{10}$ 換算) ^{a)}			
		X-MuLV	PRV	Reo 3	MVM
 クロマトグラフィー ^{b)}	除去				
 処理 ^{c)}	不活化				
 クロマトグラフィー ^{b)}	除去				
ウイルスろ過 ^{c)}	除去				
対数減少値（累積 $\log_{10}$ 換算）		≥ 20.3	≥ 21.9	≥ 12.1	≥ 11.8

X-MuLV：異種指向性マウス白血病ウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス、Reo3：レオウイルス 3 型、MVM：マウス微小ウイルス

a：計算は小数点第 2 位で行い、結果は四捨五入し小数点第 1 位とした。

b：3 回の測定の最小値を記載した。 クロマトグラフィー工程及び クロマトグラフィー工程の 3 回目の操作は使用済み樹脂を用いた。

c： ウイルス不活化及びウイルスろ過工程の操作を 2 回実施した最小値から算出した。

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1 名称							
3.2.S.1.1-1	NOMENCLATURE (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造							
3.2.S.1.2-1	STRUCTURE (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性							
3.2.S.1.3-1	GENERAL PROPERTIES (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1 製造業者							
3.2.S.2.1-1	MANUFACTURER(S) (LANADELUMAB) - [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS - OVERVIEW (LANADELUMAB, [REDACTED])	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2-2	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS - OVERVIEW ([REDACTED])	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2-3	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS – CELL CULTURE AND HARVEST (LANADELUMAB, [REDACTED])	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2-4	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS – CELL CULTURE AND HARVEST ([REDACTED])	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2-5	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS – PURIFICATION (LANADELUMAB, [REDACTED])	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2-6	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS – PURIFICATION ([REDACTED])	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.2.2-7	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS – FILLING, STORAGE AND TRANSPORTATION (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2-8	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS – FILLING, STORAGE AND TRANSPORTATION (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	CONTROL OF MATERIALS – CELL BANKING SYSTEM, CHARACTERIZATION AND TESTING (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-2	CONTROL OF MATERIALS – CELL BANKING SYSTEM, CHARACTERIZATION AND TESTING	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-3	CONTROL OF MATERIALS – MEDIA AND BUFFER COMPOSITION (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-4	CONTROL OF MATERIALS – MEDIA AND BUFFER COMPOSITION (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-5	CONTROL OF MATERIALS – RAW MATERIALS (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-6	CONTROL OF MATERIALS – RAW MATERIALS (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-7	CONTROL OF MATERIALS - SOURCE, HISTORY, AND GENERATION OF THE CELL SUBSTRATE (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES – IN-PROCESS TEST METHODS (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES – IN-PROCESS TEST METHODS (LANADELUMAB) – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-3	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES – IN-PROCESS HOLD TIMES (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.2.4-4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES – IN-PROCESS HOLD TIMES (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-5	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES – IN-PROCESS MONITORING AND CONTROLS (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-6	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES – IN-PROCESS MONITORING AND CONTROLS (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION – CELL CULTURE AND HARVEST (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION – CELL CULTURE AND HARVEST ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-3	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION – HOLD TIMES (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION - HOLD TIMES (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION - REPROCESSING	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-6	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION – IMPURITIES (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-7	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION – IMPURITIES (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-8	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION – OVERVIEW (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-9	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION – OVERVIEW (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.2.5-10	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION – PURIFICATION (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-11	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION – PURIFICATION (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – CONTROL STRATEGY (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-2	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – CONTROL STRATEGY (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-3	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – DOWNSTREAM PROCESS DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-4	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – DOWNSTREAM PROCESS DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-5	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – ASSIGNMENT OF QUALITY ATTRIBUTES (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-6	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – COMPARABILITY (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-7	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – COMPARABILITY (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-8	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – DEVELOPMENT HISTORY (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-9	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT-HISTORICAL BATCH ANALYSES (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-10	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT-HISTORICAL BATCH ANALYSES (LANADELUMAB) - ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-11	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT-HISTORICAL REFERENCE STANDARDS (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.2.6-12	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – IMPURITY CLEARANCE (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-13	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – OVERVIEW (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-14	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – OVERVIEW (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-15	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – PROCESS CHARACTERIZATION INTRODUCTION (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-16	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – PROCESS CHARACTERIZATION INTRODUCTION (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-17	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – UPSTREAM PROCESS DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-18	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – UPSTREAM PROCESS DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION (██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物							
3.2.S.3.2-1	IMPURITIES (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1 規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	SPECIFICATION (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.S.4.2-1	ANALYTICAL PROCEDURES – KALLIKREIN ACTIVITY INHIBITION ASSAY (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.4.2-2	ANALYTICAL PROCEDURES – PEPTIDE MAPPING (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-3	ANALYTICAL PROCEDURES – BIOBURDEN (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-4	ANALYTICAL PROCEDURES – CIEX – HPLC (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-5	ANALYTICAL PROCEDURES – CLARITY (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-6	ANALYTICAL PROCEDURES – COLOR (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-7	ANALYTICAL PROCEDURES – ENDOTOXIN (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-8	ANALYTICAL PROCEDURES – HOST CELL PROTEIN ELISA (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-9	ANALYTICAL PROCEDURES – OVERVIEW (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-10	ANALYTICAL PROCEDURES – PH (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-11	ANALYTICAL PROCEDURES – PROTEIN CONCENTRATION (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-12	ANALYTICAL PROCEDURES - SDS-CGE (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-13	ANALYTICAL PROCEDURES – SE-HPLC (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – BIOBURDEN (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.4.3-2	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – CIEX-HPLC (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – PROCESS-SPECIFIC HOST CELL PROTEIN ELISA (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – [REDACTED] ASSAY (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – OVERVIEW (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-6	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – PEPTIDE MAPPING (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-7	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – PROTEIN CONCENTRATION (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-8	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – SE-HPLC (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-9	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – ENDOTOXIN (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-10	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – SDS-cGE (NON-REDUCED) (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-11	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – SDS-CGE (REDUCED) (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析							
3.2.S.4.4-1	BATCH ANALYSES (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-2	BATCH ANALYSES (LANADELUMAB) – [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS - PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF REFERENCE STANDARDS (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-2	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS - QUALIFICATION OF FUTURE REFERENCE STANDARDS (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.6-2	CONTAINER CLOSURE SYSTEM (LANADELUMAB, ██████████)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ							
3.2.S.7.3-1	STABILITY DATA – PRIMARY LONG TERM (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	STABILITY DATA - SUPPORTING (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	STABILITY DATA – PRIMARY ACCELERATED (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-4	STABILITY DATA – FREEZE/THAW (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.7.3-5	STABILITY DATA – FORCED DEGRADATION (LANADELUMAB)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1-1	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1 製剤成分							
3.2.P.2.1-1	PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT – INTRODUCTION (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.1-2	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2 製剤							
3.2.P.2.2-1	DRUG PRODUCT (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – DEVELOPMENT HISTORY (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3-2	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – COMPARABILITY (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3-3	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – LOT GENEALOGY AND USAGE (LANADELUMAB PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3-4	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – CONTROL STRATEGY (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3-5	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – HISTORICAL BATCH ANALYSES (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3-6	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT – CHARACTERIZATION STUDIES (LANADELUMAB PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.2.4 容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM – (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
3.2.P.2.6-1	COMPATIBILITY (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1 製造者							
3.2.P.3.1-1	MANUFACTURER(S) (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方							
3.2.P.3.2-1	BATCH FORMULA (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES – HOLD TIMES (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGES)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4-2	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES IN-PROCESS CONTROL (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION – ASEPTIC PROCESS VALIDATION (LANADELUMAB – PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-2	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION - FILTER VALIDATION (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.3.5-3	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION - HOLD TIMES (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-4	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION-MANUFACTURING PROCESS (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION - OVERVIEW (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1 規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	SPECIFICATIONS (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	ANALYTICAL PROCEDURES (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS (LANADELUMAB, SOLUTION FOR INJECTION) – PRE-FILLED SYRINGE	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤							
3.2.P.4.6-1	NOVEL EXCIPIENTS (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1 規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	SPECIFICATIONS (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	ANALYTICAL PROCEDURES (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	ANALYTICAL PROCEDURES – BREAK LOOSE AND GLIDE FORCE (LANADELUMAB PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-3	ANALYTICAL PROCEDURES – CONTAINER CLOSURE INTEGRITY (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-4	ANALYTICAL PROCEDURES – ENDOTOXIN (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-5	ANALYTICAL PROCEDURES – STERILITY (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - OVERVIEW (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – BREAK LOOSE GLIDE FORCE (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - CONTAINER CLOSURE INTEGRITY (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – ENDOTOXIN (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – STERILITY (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析							
3.2.P.5.4-1	BATCH ANALYSES (LANADELUMAB – PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	CHARACTERIZATION OF IMPURITIES (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7-1-1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM – ANALYTICAL PROCEDURES (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-2-1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM – PACKAGING (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-2-2	WEST GLOBAL COMPLIANCE CERTIFICATION GAMMA VALIDATION STATUS	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-2-3	WEST GLOBAL COMPLIANCE CERTIFICATION PHARMACEUTICAL WASH VALIDATION STATUS	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-2-4	VALIDATION EXECUTIVE SUMMARY REPORT	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-2-5	CONTAINER CLOSURE SYSTEM - SPECIFICATION (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-2-6	Certificate of Analysis No.00086814	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-2-7	Certificate of Analysis No.00086815	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ							
3.2.P.8.3-1	STABILITY DATA – PHOTOSTABILITY (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	STABILITY DATA – PRIMARY LONG-TERM (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	STABILITY DATA – PRIMARY ACCELERATED (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	STABILITY DATA - TEMPERATURE EXCURSIONS (LANADELUMAB, PRE-FILLED SYRINGE)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備							
3.2.A.1-1	FACILITIES AND EQUIPMENT - [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2	FACILITIES AND EQUIPMENT - [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-3	FACILITIES AND EQUIPMENT - [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-4	FACILITIES AND EQUIPMENT - Takeda Hikari	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.A.2 外來性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2-1	ADVENTITIOUS AGENTS SAFETY EVALUATION (LANADELUMAB, SOLUTION FOR INJECTION)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2-2	ADVENTITIOUS AGENTS SAFETY EVALUATION (LANADELUMAB, SOLUTION FOR INJECTION)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2-3	Certification of Analysis ([REDACTED])	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	参考

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.A.3 添加剤							
3.2.A.3-1	NOVEL EXCIPIENTS	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-2	医薬品インタビューフォーム「リン酸Na補正液0.5 mmol/mL」	—	—	—	—	—	参考
3.2.A.3-3	Glomerular calcification induced by bolus injection with dibasic sodium phosphate solution in Sprague-Dawley rats.	Tsuchiya N, Matsushima S, Takasu N, Kyokawa Y, Torii M.	—	—	—	Toxicol Pathol	参考
3.2.A.3-4	Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan.	Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A.	—	—	—	Food Chem Toxicol	参考
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
該当なし							

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Discovery and Characterization of DX-2930	████████	~20██年██月	Dyax Corp.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	In Vitro Activation of Plasma Kallikrein for the Measurement of DX-2930 Bioactivity in Rat and Cynomolgus Monkey Plasma	Dyax Corp.	—	Dyax Corp.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-3	DX-2930 Bioactivity in Rats and Cynomolgus Monkeys	████████	~20██年██月	Dyax Corp.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	Final Report: Evaluation of Dose-Response Anti-inflammatory Activity of Test Material in a Carrageenan Paw Edema (Rat) Model	████████	20██年██月~ 20██年██月	████████	海外	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	Evaluation of DX2930 Effector Function Using in vitro Assays to Measure ADCC and CDC	████████	~20██年██月	████████	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-2	Analyses of DX-2930 Interaction with C1q and Fc Receptors that Mediate ADCC and CDC Effector Functions	████████	~20██年██月	Dyax Corp.	海外	社内資料	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験							
該当なし（反復投与毒性試験で評価）							
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Quantitative Determination of DX-2930 in Rat Sodium Citrate Plasma Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	████████	~20██年██月	████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	Validation Report for the Qualitative Determination of Antibodies to DX-2930 - Reactive Immunoglobulin SPEAD Assay in Rat Sodium Citrate Plasma Using a Direct Electrochemiluminescent (ECL) Assay	████████	~20██年██月	████████	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	Quantitation of Human Antibody in Rat and Cynomolgus Monkey Serum by ELISA	Dyax Corp.	—	Dyax Corp.	海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1-4	Quantitation of Human Antibody in Rat and Cynomolgus Monkey Plasma by ELISA using LowCross Buffer	Dyax Corp.	—	Dyax Corp.	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-5	Quantitative Determination of DX-2930 in Cynomolgus Monkey Sodium Citrate Plasma Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	■■■■■	~20■■年■■月	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Procedure for the Quantification of DX-2930 in Cynomolgus Monkey Plasma	■■■■■	20■■年■■月~ 20■■年■■月 (Amendment 1, 20■■年■■月)	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	Validation of an Electrochemiluminescence Assay to Measure DX-2930 in Cynomolgus Monkey Plasma	■■■■■	20■■年■■月~ 20■■年■■月 (Addendum Number 1, 20■■ 年■■月)	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-8	Validation of an Electrochemiluminescence Assay for the Quantification of DX-2930 in Cynomolgus Monkey Milk	■■■■■	20■■年■■月~ 20■■年■■月 (Addendum Number 1, 20■■ 年■■月)	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-9	Validation Report for the Qualitative Determination of Antibodies to DX-2930 - Reactive Immunoglobulin SPEAD Assay in Cynomolgus Monkey Sodium Citrate Plasma Using a Direct Electrochemiluminescent (ECL) Assay	■■■■■	20■■年■■月	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-10	Validation of an Immunoassay Procedure for Detection of Anti-DX-2930 Antibodies in Cynomolgus Monkey Sodium Citrate Plasma	■■■■■	20■■年■■月~ 20■■年■■月 (Amendment 1, 20■■年■■月)	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	A Single-Dose Intravenous or Subcutaneous Pharmacokinetic and Tolerability Study of DX-2930 in Cynomolgus Monkeys	■■■■■	20■■年■■月~ 20■■年■■月	■■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.2.3 分布							
該当なし							

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.4 代謝							
該当なし							
4.2.2.5 排泄							
該当なし							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
該当なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	A Single-Dose Subcutaneous Injection Dose Range-Finding Study of DX-2930 in Sprague Dawley Rats with a 14-Day Recovery Period		2011年1月～ 2011年1月		海外	社内資料	参考
4.2.3.1-2	A Single-Dose Subcutaneous Injection Dose Range-Finding Study of DX-2930 in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period		2011年1月～ 2011年1月		海外	社内資料	参考
4.2.3.1-3	A Single-Dose Subcutaneous Injection Tolerability and Toxicokinetic Study of DX-2930 in Male Cynomolgus Monkeys with a 42-Day Recovery Period		2011年1月～ 2011年1月		海外	社内資料	参考
4.2.3.1-4	A Single-Dose Subcutaneous Injection Tolerability and Toxicokinetic Study of DX-2930 in Female Cynomolgus Monkeys with a 42-Day Recovery Period		2011年1月～ 2011年1月		海外	社内資料	参考
4.2.3.1-5	A Single-Dose Intravenous Infusion Dose Range-Finding Study of DX-2930 in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Observation Period		2011年1月～ 2011年1月		海外	社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	A 4-Week (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of DX-2930 in Sprague Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period		2011年1月～ 2011年1月		海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	A 4-Week (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of DX-2930 in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period		2011年1月～ 2011年1月 (Amendment 1, 2011年1月)		海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	A 6-Month (Once Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of DX-2930 in Cynomolgus Monkeys		2011年1月～ 2011年1月		海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	A 4-Week (Once-Weekly) Intravenous Infusion Toxicity Study of DX-2930 in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period		2011年1月～ 2011年1月		海外	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.3	遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1	In vitro試験						
該当なし							
4.2.3.3.2	In vivo試験						
該当なし							
4.2.3.4	がん原性試験						
4.2.3.4.1	長期がん原性試験						
該当なし							
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験						
該当なし							
4.2.3.4.3	その他の試験						
4.2.3.4.3-1	Carcinogenic Risk Assessment		20 年 月	Shire	海外	社内資料	参考
4.2.3.5	生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1-1	13-Week Repeat-Dose Fertility Study of DX-2930 in Sexually Mature Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery		20 年 月～ 20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験						
該当なし							
4.2.3.5.3	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						
4.2.3.5.3-1	Enhanced Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study with DX-2930 in Cynomolgus Monkeys		20 年 月～ 20 年 月 (Amendment 1, 20 年 月)		海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験						
該当なし							
4.2.3.6	局所刺激性試験						
該当なし (反復投与毒性試験で評価)							
4.2.3.7	その他の毒性試験						
4.2.3.7.1	抗原性試験						
該当なし							
4.2.3.7.2	免疫毒性試験						
該当なし							
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験						
該当なし							

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	Tissue Cross-Reactivity of DX-2930 with Human Tissues In Vitro		2011年 月～ 2011年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-2	Single Ascending Dose Study of DX-2930 in New Zealand White Rabbits		2011年 月～ 2011年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-3	Single Ascending Dose Study of DX-2930 in Non-Human Primates		2011年 月～ 2011年 月		海外	社内資料	参考
4.3 参考文献							
4.3-1	C1-Esterase inhibitor: An anti-inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema.	Caliezi C, Wuillemin WA, Zeerleder S, Redondo M, Eisele B, Hack CE.	—	—	—	Pharmacol Rev.	参考
4.3-2	Hereditary Angioedema.	Zuraw BL	—	—	—	N Engl J Med.	参考
4.3-3	A focused parameter update: Hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema.x	Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM.	—	—	—	J Allergy Clin Immunol.	参考
4.3-4	HAE pathophysiology and underlying mechanisms.	Zuraw BL, Christiansen SC.	—	—	—	Clinic Rev Allerg Immunol.	参考
4.3-5	International Union of Pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences.	Leeb-Lundberg LMF, Marceau F, Muller-Esterl, Pettibone DJ, Zuraw BL.	—	—	—	Pharmacol Rev.	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.3-6	High-molecular-weight kininogen cleavage correlates with disease states in the bradykinin-mediated angioedema due to hereditary C1-inhibitor deficiency	Suffritti C, Zanichelli A, Maggioni L, Bonanni E, Cugno M, Cicardi M.	—	—	—	Clin Exp Allergy.	参考
4.3-7	Ongoing contact activation in patients with hereditary angioedema.	Konings J, Cugno M, Suffritti C, Cate HT, Cicardi M, Govers-Riemslog JWP.	—	—	—	PLoS ONE.	参考
4.3-8	Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific, active site blocking antibody.	Kenniston JA, Faucette RR, Martik D, Comeau SR, Lindberg AP, Kopacz KJ, et al.	—	—	—	J Biol Chem.	参考
4.3-9	Plasma kallikrein-kinin system as a VEGF-independent mediator of diabetic macular edema.	Kita T, Cllermont AC, Murugesan N, Zhou Q, Fujisawa K, Ishibashi T, et al.	—	—	—	Diabetes.	参考
4.3-10	Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins-scientific discussion.	Rodriguez I, Erdman A, Padhi D, Garnett CE, Zhao H, Targum SL, et al.	—	—	—	Am Heart J.	参考
4.3-11	Contact system: A vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes.	Colman RW, Schmaier AH.	—	—	—	Blood.	参考
4.3-12	The plasma bradykinin-forming pathways and its interrelationships with complement.	Kaplan AP, Ghebrehiwet B.	—	—	—	Mol Immunol.	参考
4.3-13	Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: Dysregulation of an innate inflammatory pathway.	Kaplan AP, Joseph K.	—	—	—	Adv Immunol.	参考
4.3-14	Plasma bradykinin in angio-oedema.	Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A.	—	—	—	Lancet	参考
4.3-15	Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: A clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor.	Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Schmalbach T.	—	—	—	J Allergy Clin Immunol	参考
4.3-16	The contact system and its disorders.	Silverberg M, Reddigari SR, Kaplan AP.	—	—	—	Blood: Principles and Practice of Hematology.	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.3-17	Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse.	Morris CJ.	—	—	—	Methods Mol Biol.	参考
4.3-18	The bradykinin antagonist hoe 140 Inhibits carrageenan- and thermally induced paw oedema in rats.	Wirth KJ, Alpermann HG, Satoh R, Inazu M.	—	—	—	Agents Actions	参考
4.3-19	Pathophysiology of genetic deficiency in tissue kallikrein activity in mouse and man.	Waeckel L, Potier L, Richer C, Roussel R, Bouby N, Alhenc-Gelas F.	—	—	—	Thromb Haemost.	参考
4.3-20	Formation of bradykinin: A major contributor to the innate inflammatory response.	Joseph K, Kaplan AP.	—	—	—	Adv Immunol.	参考
4.3-21	Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP.	—	—	—	J Pharm Sci.	参考
4.3-22	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH.	—	—	—	Clin Pharmacokinet.	参考
4.3-23	Placental transport of immunoglobulin G.	Simister NE	—	—	—	Vaccine	参考
4.3-24	Critical review of preclinical approaches to investigate cytochrome P450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: A white paper.	Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, Fahmi OA, Kenny JR, Kraynov E, et al.	—	—	—	Drug Metab Dispos	参考
4.3-25	α 2-Macroglobulin-kallikrein complexes detect contact system activation in hereditary angioedema and human sepsis.	Kaufman N, Page JD, Pixley RA, Schein R, Schmaier AH, Colman RW	—	—	—	Blood	参考
4.3-26	Management of acute attacks of hereditary angioedema: role of ecallantide.	Duffey H, Firszt R.	—	—	—	J Blood Med	参考
4.3-27	The complement and contact activation systems: partnership in pathogenesis beyond angioedema.	Ghebrehwet B, Kaplan AP, Joseph K, Peerschke EIB.	—	—	—	Immunol Rev.	参考
4.3-28	Bradykinin induced mitogenesis of androgen independent prostate cancer cells.	Barki-Harrington L, Daaka Y.	—	—	—	J Urol	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.3-29	Bradykinin promotes vascular endothelial growth factor expression and increases angiogenesis in human prostate cancer cells.	Yu HS, Wang SW, Chang AC, Tai HC, Yeh HI, Lin YM, et al.	—	—	—	Biochem Pharmacol.	参考
4.3-30	Plasma kallikrein-dependent transforming growth factor- β activation in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer.	Teraoka R, Hara M, Kikuta K, Hirooka Y, Furutani Y, Shimosegawa T, et al.	—	—	—	Pancreas.	参考
4.3-31	Plasma kallikrein promotes epidermal growth factor receptor transactivation and signaling in vascular smooth muscle through direct activation of protease-activated receptors.	Abdallah RT, Keum JS, Lee MH, Wang B, Gooz M, Luttrell DK, et al.	—	—	—	J Biol Chem.	参考
4.3-32	The polyphosphate/factor XII pathway in cancer-associated thrombosis: novel perspectives for safe anticoagulation in patients with malignancies	Nickel KF, Labberton L, Long AT, Langer F, Fuchs TA, Stavrou EX, et al.	—	—	—	Thromb Res.	参考
4.3-33	The role of kinin receptors in cancer and therapeutic opportunities.	da Costa PLN, Sirois P, Tannock IF, Chammas R.	—	—	—	Cancer Lett.	参考
4.3-34	Congenital prekallikrein deficiency.	Girolami A, Scarpato P, Candeo N, Lombardi AM.	—	—	—	Expert Rev Hematol.	参考
4.3-35	Plasma kallikrein localisation in human blood vessels.	Cerf M, Raidoo D, Fink E, Fritz H, Bhoola K.	—	—	—	Immunopharmacology	参考
4.3-36	Immunolocalization of plasma kallikrein in human brain.	Cerf ME, Raidoo DM.	—	—	—	Metab Brain Dis.	参考
4.3-37	Cellular expression of plasma prekallikrein in human tissues.	Fink E, Bhoola KD, Snyman C, Neth P, Figueroa CD.	—	—	—	Biol Chem.	参考
4.3-38	Plasma kallikrein: novel functions for an old protease.	Renne T, Gruber A.	—	—	—	Thromb Haemost.	参考
4.3-39	The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities.	Schmaier AH.	—	—	—	J Thromb Haemost.	参考
4.3-40	The procoagulant and proinflammatory plasma contact system.	Renne T.	—	—	—	Semin Immunopathol.	参考
4.3-41	Glycosilation of Therapeutic Proteins: An effective strategy to optimize efficacy.	Solá RJ, Griebenow K.	—	—	—	BioDrugs.	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.3-42	Ecallantide for treatment of acute attacks of hereditary angioedema.	Martello JL, Woytowish MR, Chambers H.	—	—	—	Am J Health-Syst Pharm.	参考
4.3-43	The kallikrein-kinin system: Current and future pharmacological targets.	Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G, Brown NJ, Marceau F, Adam A.	—	—	—	J Pharmacol Sci	参考
4.3-44	Contact pathway of coagulation and inflammation.	Wu Y.	—	—	—	Thromb J	参考
4.3-45	Thrombotic events in asymptomatic FXII deficiency versus symptomatic FXI deficiency: Surprising observations.	Girolami A, Cosi E, Santarossa C, Ferrari S, Lombardi AM.	—	—	—	Acta Haematol.	参考
4.3-46	Comparative incidence of thrombosis in reported cases of deficiencies of factors of the contact phase of blood coagulation.	Girolami A, Candeo N, Berti DMG, Bonamigo E, Girolami B.	—	—	—	J Thromb Thrombolysis.	参考
4.3-47	Recent insights into the role of the contact pathway in thrombo-inflammatory disorders.	van Montfoort ML, Meijers JCM.	—	—	—	Hematology	参考
4.3-48	Detection of in vitro and in vivo cleavage of high molecular weight kininogen in human plasma by immunoblotting with monoclonal antibodies.	Berrettini M, Lämmle B, White T, Heeb MJ, Schwarz HP, Zuraw B, et al.	—	—	—	Blood	参考
4.3-49	Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies.	Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci PM, et al.	—	—	—	Blood	参考
4.3-50	Efficacy of treatment of non-hereditary angioedema.	van den Elzen M, Go MF, Knulst AC, Blankestijn MA, van Os-Medendorp H, Otten HG.	—	—	—	Clin Rev Allergy Immunol.	参考
4.3-51	Discovery and characterization of a fully human monoclonal antibody inhibitor of plasma kallikrein for the treatment of plasma kallikrein-mediated edema.	Kenniston JA, Sexton DJ, Martik D, Faucette RR, Viswanathan M, Kastrapeli N, et al.	—	—	—	Protein and Antibody Engineering Summit (PEGS) Meeting	参考
4.3-52	Initiation of contact system activation in plasma is dependent on factor XII autoactivation and not on enhanced susceptibility of factor XII for kallikrein cleavage.	Citarella F, Wuillemin WA, Lubbers YTP, Erik Hack C.	—	—	—	Br J Haematol.	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.3-53	Studies of the mechanisms of bradykinin generation in hereditary angioedema plasma.	Joseph K, Tuscano TB, Kaplan AP.	—	—	—	Ann Allergy Asthma Immunol.	参考
4.3-54	Cleavage of human high-molecular weight kininogen by purified kallikreins and upon contact activation of plasma.	Reddigari S, Kaplan AP.	—	—	—	Blood	参考
4.3-55	Activation of plasma kallikrein-kinin system and its significant role in pleural fluid accumulation of rat carrageenan-induced pleurisy.	Uchida Y, Tanaka K, Harada Y, Ueno A, Katori M.	—	—	—	Inflammation	参考
4.3-56	Advances in the assessment and control of the effector functions of therapeutic antibodies.	Jiang X-R, Song A, Bergelson S, Arroll T, Parekh B, May K, et al.	—	—	—	Nat Rev Drug Discov	参考
4.3-57	Assembly and activation of the plasma kallikrein/kinin system: a new interpretation.	Shariat-Madar Z, Mahdi F, Schmaier AH.	—	—	—	Int. Immunopharmacol.	参考
4.3-58	Specificity and affinity of human Fcγ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses.	Bruhns P, Iannascoli B, England P, Mancardi DA, Fernandez N, Jorieux S, et al.	—	—	—	Blood	参考
4.3-59	Engineered Fc variant antibodies with enhanced ability to recruit complement and mediate effector functions.	Moore GL, Chen H, Karki S, Lazar GA.	—	—	—	mAbs	参考
4.3-60	An Analysis of the time-relations of electrocardiograms.	Bazett HC	—	—	—	Heart	参考
4.3-61	Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products.	United States Department of Health and Human Services Guidance	—	—	—	United States Department of Health and Human Services Guidance for Industry	参考
4.3-62	Preclinical safety evaluations supporting pediatric drug development with biopharmaceuticals: strategy, challenges, current practices.	Morford LL	—	—	—	Birth Defects Res	参考
4.3-63	Note for Guidance on Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology- Derived Pharmaceuticals.	EMA CPMP	—	—	—	EMA CPMP	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.2 全臨床試験一覧表									
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書									
該当なし									
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書									
該当なし									
5.3.1.3 In vitro-In vivoの関連を検討した試験報告書									
該当なし									
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4-1	A8025M-SHP643	Validation of an Electrochemiluminescence PK Assay to Measure DX-2930 in Human Plasma		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-2	A8030M-SHP643	Analysis of Human Plasma Samples for the Quantitation of DX-2930 Using a Validated Electrochemiluminescence (ECL) Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-3	A8527B-SHP643	ELISA for the Quantitation of DX-2930 in SCAT-169 Human Plasma Samples Validation Report, Amendment 1 Final Report		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-4	A8035M-SHP643	Human SCAT 169 Plasma Sample Analysis QC-52-25: ELISA for the Quantitation of DX-2930 in Human SCAT 169 Plasma Samples Bioanalytical Analysis for Study # DX-2930-02, Phase 1b Final Report		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-5	A8969B1-SHP643	Human Sodium Citrate Plasma Sample Analysis RD-DYA-002: High Molecular Weight Kininogen (HMWK) Western Blot Biomarker Analysis R&D Analysis for Study # DX-2930-03 Final Report		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-6	A8969M-SHP643	Human SCAT 169 Plasma Sample Analysis QC-52-25: ELISA for the Quantitation of DX-2930 in SCAT-169 Human Plasma Samples Bioanalytical Sample Analysis for Study DX-2930-03		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.3.1.4-7	A9354M-SHP643	Human SCAT 169 Plasma Sample Analysis QC-52-25: ELISA for the Quantitation of DX-2930 in SCAT-169 Human Plasma Samples Bioanalytical Interim Sample Analysis for Study DX-2930-04		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-8	A8017M-SHP643	Validation of an Immunoassay Procedure for Detection of Anti-DX-2930 Antibodies in Human Sodium Citrate Plasma Collected with SCAT 152 or SCAT 169 Tubes REPORT AMENDMENT NO. 2		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-9	A8026M-SHP643	Detection of Anti-DX-2930 Antibodies in Human Sodium Citrate Plasma Collected with SCAT 152 Tubes from a Clinical Trial in Healthy Volunteers Bioanalytical Report for a Phase I, Double-Blind, Single Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics (PK) of DX-2930 in Healthy Subjects		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-10	A8018M-SHP643	Detection of Anti-DX-2930 Antibodies in Human Sodium Citrate Plasma Samples Collected with SCAT 169 Tubes from a Clinical Trial in Subjects with Hereditary Angioedema		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-11	A8645M-SHP643	Validation of an Immunoassay Procedure for the Detection of Anti-DX-2930 Antibodies in Human Sodium Citrate Plasma Collected with SCAT 169 Tubes		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-12	A8712M-SHP643	Detection of Anti-DX-2930 Antibodies in Human Plasma Samples Collected with SCAT 169 Tubes from Phase 3 Clinical Study		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-13	A8770M-SHP643	Detection of Anti-Lanadelumab Antibodies in Human Plasma Samples Collected with SCAT 169 Tubes from Phase 3 Clinical Study		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-14	A8019M-SHP643	Validation of an Immunoassay Procedure for Detection of Neutralizing Anti-DX-2930 Antibodies Using the Plasma Kallikrein Catalytic Domain in Human Sodium Citrate Plasma Collected with SCAT 169 Tubes		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-15	A8031M-SHP643	Detection of Neutralizing Anti-DX-2930 Antibodies in Human Sodium Citrate Plasma Samples Collected with SCAT 169 Tubes from a Clinical Trial in Subjects with Hereditary Angioedema		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	参考	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.3.1.4-16	A8021M-SHP643	DX-2930 Ex Vivo Bioactivity Assay in Plasma: Assay Qualification	Dyax Corp. (Shire)	～20 年 月 (報告書署名日)	Dyax Corp. (Shire)	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-17	A8027M-SHP643	Ex vivo Inhibition of pKal Activity in DX-2930 Phase 1A Study Plasma Samples	Dyax Corp. (Shire)	～20 年 月 (報告書署名日)	Dyax Corp. (Shire)	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-18	A8032M-SHP643	Ex vivo Inhibition of Plasma Kallikrein Activity in Plasma Samples from the DX-2930-02 Phase 1B Study	Dyax Corp. (Shire)	～20 年 月 (報告書署名日)	Dyax Corp. (Shire)	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-19	A8197M-SHP643	High Molecular Weight Kininogen (HMWK) Western Blot Biomarker Assay for the Measurement of Plasma Kallikrein-Mediated Contact System Activation Research and Development (R&D) Qualification Report Final Report		20 年 月～ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-20	A8022M-SHP643	High Molecular Weight Kininogen (HMWK) Western Blot Biomarker Assay for the Measurement of Plasma Kallikrein-Mediated Contact System Activation Assay Reproducibility Qualification Report Final Report		20 年 月～ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-21	A8028M-SHP643	Analysis of DX-2930 Bioactivity in Phase 1a Study Samples from the Western Blot Assay	Dyax Corp. (Shire)	～20 年 月 (報告書署名日)	Dyax Corp. (Shire)	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-22	A8029M-SHP643	Normal Human Sodium Citrated Plasma Sample Analysis RD-DYA-001: High Molecular Weight Kininogen (HMWK) Western Blot Biomarker Assay R&D Sample Analysis Final Report		20 年 月～ 20 年 月		海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-23	A8033M-SHP643	Analysis of DX-2930 Bioactivity in Phase 1b Study Samples from the Western Blot Assay	Dyax Corp. (Shire)	～20 年 月 (報告書署名日)	Dyax Corp. (Shire)	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-24	A8034M-SHP643	Human SCAT 169 and Sodium Citrate Plasma Sample Analysis RD-DYA-001: High Molecular Weight Kininogen (HMWK) Western Blot Biomarker Analysis R&D Analysis for Study# DX-2930-02, Phase 1b Final Report		20 年 月～ 20 年 月		海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-25	A9354B-SHP643	Human Sodium Citrate Plasma Sample Analysis RD-DYA-002: High Molecular Weight Kininogen (HMWK) Western Blot Biomarker Interim Sample Analysis for Study DX-2930-04 Shire Project Number: A9354B-SHP643 Final Report		20 年 月～ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.3.1.4-26	A8020M-SHP643	Validation of an Immunoassay Procedure for Detection of Neutralizing anti-DX-2930 Antibodies in Human Sodium Citrate Plasma Collected with SCAT 169 Tubes		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-27	A10333M-SHP643	Amendment 01: Method Qualification of Human Plasma Kallikrein Activity Assay to Determine Activity of DX-2930; Amendment 01 to the Biomarker Method Qualification Report Issued on 14 August 2018		~20 年 月 (報告書署名 日)		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-28	A10653B-SHP643	Human SCAT 169 Plasma Sample Analysis QC-52-25: ELISA for the Quantitation of DX-2930 in SCAT-169 Human Plasma Samples Bioanalytical Sample Analysis for Study SHP643-101 Shire Project Number: A10653B-SHP643		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-29	A10653B1-SHP643	Human Sodium Citrate Plasma Sample Analysis RD-DYA-001: High Molecular Weight Kininogen (HMWK) Western Blot Biomarker Analysis R&D Sample Analysis for Study # SHP643-101 Shire Project Number: A10653B1-SHP643 Final Report		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-30	A10654M-SHP643	Ex-vivo Inhibition of Plasma Kallikrein Activity in Sodium Citrate Plasma Samples from Study SHP643-101 Reference Number A10654M-SHP643		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-31	A10710M-SHP643	Assessment of Anti-Lanadelumab Antibodies in Human Plasma Samples Collected with SCAT 169 Tubes from a Phase 1 Open Label Study		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-32	A9354-B2-SHP643	Quantitation of DX-2930 in Human SCAT 169 Plasma Samples by ELISA for Sponsor B042 Final Sample Analysis Report for Study DX-2930-04 (Method SOP QC-52-25), SR-52-25-02 Amendment 1		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-33	A9354-B3-SHP643	High Molecular Weight Kinninogen (HMWK) Biomarker Assay without Factor XIIa Activation by Western for Sponsor B042 Final Sample Analysis Report for Study DX-2930-04(Method SOP RD-DYA-002) SR-DYA-002-01 Amendment 1		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-34	A11554Ma-SHP643	Quantitation of DX-2930 (Lanadelumab) in Human SCAT 169 Plasma Samples by ELISA for Sponsor B042 Interim Sample Analysis Report for Study SHP643-302 (Method SOP QC-52-25) SR-52-25-04		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.3.1.4-35	A11554Mb-SHP643	High Molecular Weight Kinninogen (HMWK) Biomarker Assay without Factor XIIa Activation by Western for Sponsor B042 Interim Sample Analysis Report for Study SHP643-302 (Method SOP RD-DYA-002) SR-RD-DYA-002-03		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-36	A11554Mc-SHP643	Quantitation of DX-2930 (Lanadelumab) in Human SCAT 169 Plasma Samples by ELISA for Sponsor B042 Final Sample Analysis Report for Study SHP643-302 (Method SOP QC-52-25) SR-52-25-09		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-37	A11554Md-SHP643	High Molecular Weight Kinninogen (HMWK) Biomarker Assay without Factor XIIa Activation by Western for Sponsor B042 Sample Analysis Report for Study SHP643-302 (Method SOP RD-DYA-002) SR-RD-DYA-002-07		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-38	A11560M-SHP643	Detection of Antibodies and Neutralizing Antibodies to Lanadelumab; TAK-743 (formerly SHP643, DX2930) in Human Sodium Citrate Plasma Samples from Japanese Subjects with Hereditary Angioedema Collected with SCAT 169 Tubes from a Clinical Phase 3 Study		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価	—
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
該当なし									
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
該当なし									
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
該当なし									
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1-1	DX-2930-01	A Phase 1, Double-Blind, Single Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics (PK) of DX-2930 in Healthy Subjects	Shire	2013年8月 ~ 2014年1月	Shire	海外	社内資料	参考	提出
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2-1	DX-2930-02	A Phase 1b, Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DX-2930 in Hereditary Angioedema Subjects	Shire	2014年5月 ~ 2015年5月	Shire	海外	社内資料	参考	提出
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3-1	SHP643-101	A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability, and Pharmacodynamics of a Single Dose of Lanadelumab Administered Subcutaneously in Healthy Adult Japanese Subjects and Matched Healthy Adult Caucasian Subjects	Shire	2018年1月 ~ 2018年5月	Shire	海外	社内資料	評価	提出

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5-1	—	Population PK, PK/PD and Exposure-Response Analysis of SHP643 (DX-2930) for Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema Part 1 (DX-2930-01, DX-2930-02 and DX-2930-03)		—		海外	社内資料	参考	—
5.3.3.5-2	—	Population PK, PK/PD and Exposure-Response Analysis of SHP643 (DX-2930) for Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema - Part 2		—		海外	社内資料	評価	提出
5.3.3.5-3	—	Population PK and PK /PD Analysis of Lanadelumab For Long-Term Prophylaxis in Japanese and Non-Japanese Patients with Hereditary Angioedema - Part 3		—		海外	社内資料	評価	提出
5.3.3.5-4	—	Population PK and PK /PD Analysis of Lanadelumab For Long-Term Prophylaxis in Japanese and Non-Japanese Patients with Hereditary Angioedema		—		海外	社内資料	評価	提出
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
該当なし									
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
該当なし									
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1-1	DX-2930-03	HELP Study®: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE)	Shire	2016年3月～ 2017年4月	Shire	海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2-1	DX-2930-04	HELP Study Extension™: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE)	Shire	2016年5月～ 2019年10月	Shire	海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.2-2	SHP643-302	A Phase 3 Multi-center, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lanadelumab (SHP643) in Japanese Subjects with Hereditary Angioedema - Interim 1	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2019年12月～	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価	提出
5.3.5.2-3	SHP643-302	A Phase 3 Multi-center, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lanadelumab (SHP643) in Japanese Subjects with Hereditary Angioedema - Interim 2	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2019年12月～	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価	提出

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.3.5.2-4	SHP643-302	A Phase 3 Multi-center, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lanadelumab (SHP643) in Japanese Subjects with Hereditary Angioedema - Final	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2019年12月～ 2021年8月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価	提出
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3-1	—	Evidence Supporting the Angioedema Quality of Life (AE-QoL) Questionnaire in Adults and Adolescents with Hereditary Angioedema (HAE)	■■■■■	—	■■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.3-2	—	Integrated Summary of Safety	Shire	—	Shire	海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.3-3	—	Pediatric Data	Shire	—	Shire	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.3-4	—	QT Evaluation Plan Assessment	■■■■■	—	■■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.4 その他の試験報告書									
5.3.5.4-1	—	Potential for Cardiovascular Effects of Plasma Kallikrein Inhibitors	■■■■■	—	■■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.4-2	—	Review of Lanadelumab (DX-2930) Hepatic Events in Phase 3 Hereditary Angioedema (HAE) Prevention Studies	■■■■■	—	■■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6-1	—	Periodic Safety Update Reports	Shire	—	—	—	社内資料	参考	—
5.3.6-2	—	Periodic Safety Update Reports_23 Aug 2020 to 22 Aug 2021	Shire	—	—	—	社内資料	参考	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1 症例一覧表									
5.3.7.1-1	SHP643-101	症例一覧表	Shire	—	Shire	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.1-2	DX-2930-03	症例一覧表	Shire	—	Shire	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.1-3	DX-2930-04	症例一覧表	Shire	—	Shire	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.1-4	SHP643-302	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.2 臨床検査値変動図									
5.3.7.2-1	SHP643-101	臨床検査値変動図	Shire	—	Shire	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.2-2	DX-2930-03	臨床検査値変動図	Shire	—	Shire	海外	社内資料	評価	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.3.7.2-3	DX-2930-04	臨床検査値変動図	Shire	—	Shire	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.2-4	SHP643-302	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価	—
5.4 参考文献									
5.4-1	—	A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema.	Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM.	—	—	—	J Allergy Clin Immunol	参考	—
5.4-2	—	Pediatric hereditary angioedema.	MacGinnitie AJ.	—	—	—	Pediatr Allergy Immunol	参考	—
5.4-3	—	Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course.	Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J.	—	—	—	Am J Med	参考	—
5.4-4	—	Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency.	Bork K, Hardt J, Witzke G.	—	—	—	J Allergy Clin Immunol	参考	—
5.4-5	—	Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management.	Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP, Maryland B.	—	—	—	Ann Intern Med	参考	—
5.4-6	—	Hereditary angioedema.	Zuraw BL.	—	—	—	N Engl J Med	参考	—
5.4-7	—	US hereditary angioedema association medical advisory board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency.	Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et al.	—	—	—	J Allergy Clin Immunol Pract	参考	—
5.4-8	—	Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey.	Bygum A.	—	—	—	Br J Dermatol	参考	—
5.4-9	—	Hereditary angioedema in the German-speaking region.	Göring HD, Bork K, Späth PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H, et al.	—	—	—	Hautarzt	参考	—
5.4-10	—	Type I hereditary angioedema in Taiwan - clinical, biological features and genetic study.	Lei WT, Shyur SD, Huang LH, Kao YH, Lo CY.	—	—	—	Asian Pac J Allergy Immunol	参考	—
5.4-11	—	Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema.	Lumry WR.	—	—	—	Am J Manag Care	参考	—
5.4-12	—	Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden.	Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J.	—	—	—	Allergy Asthma Proc	参考	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.4-13	—	Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain.	Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M.	—	—	—	Ann Allergy Asthma Immunol	参考	—
5.4-14	—	Hereditary angioedema, a broad review for clinicians.	Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ.	—	—	—	Arch Intern Med	参考	—
5.4-15	—	Genetics of hereditary Angioedema revisited.	Germenis AE, Speletas M.	—	—	—	Clin Rev Allergy Immunol	参考	—
5.4-16	—	The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update.	Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören Pürsün E, Betschel S, Bork K, et.al.	—	—	—	World Allergy Organ J	参考	—
5.4-17	—	SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema.	Lopez-Lera A, Garrido S, Roche O, Loopez-Trascasa M.	—	—	—	Mol Immunol	参考	—
5.4-18	—	Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema.	Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostini A, et al.	—	—	—	J Allergy Clin Immunol	参考	—
5.4-19	—	International Union of Pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences.	Leeb-Lundberg LMF, Marceau F, Müller-Esterl W, Pettibone DJ, Zuraw BL.	—	—	—	Pharmacol Rev	参考	—
5.4-20	—	HAE Pathophysiology and underlying mechanisms.	Zuraw BL, Christiansen SC.	—	—	—	Clin Rev Allergy Immunol	参考	—
5.4-21	—	Novel and recurrent C1 inhibitor gene mutations in nine Japanese patients with hereditary angioedema.	Iwamoto K, Tanaka A, Hiragun M, Kawai M, Mihara S, Takenaka M, et al.	—	—	—	J Dermatol Sci	参考	—
5.4-22	—	Hereditary angioedema in Japan: genetic analysis of 13 unrelated cases.	Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, Yoshizawa S, Maehara J, Shono E, et al.	—	—	—	Am J Med Sci	参考	—
5.4-23	—	Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan.	Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, Hisada A, Shimamoto M, Inoshita H, et al.	—	—	—	Ann Allergy Asthma Immunol	参考	—
5.4-24	—	Educational activities significantly improved diagnosis of the rare disease hereditary angioedema.	Oh H, Itabashi T, Shinohara N.	—	—	—	The Journal of Angioedema	参考	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.4-25	—	Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication.	Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, et al.	—	—	—	Allergo Int	参考	—
5.4-26	—	Reduced titers of Hageman factor (factor XII) in orientals.	Gordon E M, Donaldson VH, Saito H, Su E, Ratnoff OD.	—	—	—	Ann Intern Med	参考	—
5.4-27	—	BCX7353, a potent inhibitor of plasma kallikrein, shows sustained maximal enzyme inhibition when dosed orally once daily: results from a phase I trial in healthy subjects.	Cornpropst M, Dobo S, Collier J, Rose A, Wilson R, Babu YS, et al.	—	—	—	J Allergy Clin Immunol	参考	—
5.4-28	—	Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor.	Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Schmalbach T.	—	—	—	J Allergy Clin Immunol	参考	—
5.4-29	—	The pathophysiology of hereditary angioedema.	Davis AE.	—	—	—	Clinical Immunol	参考	—
5.4-30	—	Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor.	Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scaffidi J, Davis AE.	—	—	—	J Clin Invest	参考	—
5.4-31	—	Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific active site blocking antibody.	Kenniston JA, Faucette RR, Martik D, Comeau SR, Lindberg AP, Kopacz KJ, et al.	—	—	—	J Biol Chem	参考	—
5.4-32	—	Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group.	Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al.	—	—	—	Allergy	参考	—
5.4-33	—	WAO guideline for the management of hereditary angioedema.	Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al.	—	—	—	World Allergy Organ J	参考	—
5.4-34	—	US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema.	Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al.	—	—	—	J Allergy Clin Immunol Pract	参考	—
5.4-35	—	The international/Canadian hereditary angioedema guideline.	Betschel S, Badlou J, Blinkler K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al.	—	—	—	Allergy Asthma Clin Immunol	参考	—
5.4-36	—	遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema : HAE）診療ガイドライン 改訂2019年版.	堀内孝彦、大澤勲、今井優樹、大谷克城、関根英治、塚本浩ら.	—	—	—	補体	参考	—
5.4-37	—	The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the burden of illness study in Europe.	Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al.	—	—	—	Allergy Asthma Proc	参考	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.4-38	—	The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression.	Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT.	—	—	—	Allergy Asthma Proc	参考	—
5.4-39	—	Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema.	Fouche AS, Saunders EFH, Craig T.	—	—	—	Ann Allergy Asthma Immunol	参考	—
5.4-40	—	Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks.	Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J.	—	—	—	Allergy Asthma Proc	参考	—
5.4-41	—	Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.	Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, et al.	—	—	—	J Allergy Clin Immunol	参考	—
5.4-42	—	The contact system and its disorders.	Silverberg M, Reddigari SR, Kaplan AP.	—	—	—	Blood: Principles and Practice of Hematology	参考	—
5.4-43	—	Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy.	Kaplan AP.	—	—	—	J Allergy Clin Immunol	参考	—
5.4-44	—	Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway.	Kaplan AP, Joseph K.	—	—	—	Adv Immunol	参考	—
5.4-45	—	Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP.	—	—	—	Clin Pharmacol Ther	参考	—
5.4-46	—	Detection of in vitro and in vivo cleavage of high molecular weight kininogen in human plasma by immunoblotting with monoclonal antibodies.	Berrettini M, Lämmle B, White T, Heeb MJ, Schwarz HP, Zuraw B, et al.	—	—	—	Blood	参考	—
5.4-47	—	Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies.	Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci PM, et al.	—	—	—	Blood	参考	—
5.4-48	—	Plasma bradykinin in angio-oedema.	Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A.	—	—	—	Lancet	参考	—
5.4-49	—	High-molecular- weight kininogen cleavage correlates with disease states in the bradykinin-mediated angioedema due to hereditary C1-inhibitor deficiency.	Suffritti C, Zanichelli A, Maggioni L, Bonanni E, Cugno M, Cicardi M.	—	—	—	Clin Exp Allergy	参考	—
5.4-50	—	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH.	—	—	—	Clin Pharmacokinet	参考	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.4-51	—	Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency.	Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N.	—	—	—	Arch Intern Med	参考	—
5.4-52	—	Hereditary angioedema with a focus on the child.	Bennett G, Craig T	—	—	—	Allergy Asthma Proc	参考	—
5.4-53	—	Congenital prekallikrein deficiency.	Girolami A, Scarparo P, Candeo N, Lombardi AM.	—	—	—	Expert Rev Hematol	参考	—
5.4-54	—	Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe.	Aygoren-Pursun E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al.	—	—	—	Orphanet J Rare Dis	参考	—
5.4-55	—	The humanistic, societal, and pharmaco-economic burden of angioedema.	Longhurst H, Bygum A.	—	—	—	Clin Rev Allergy Immunol	参考	—
5.4-56	—	Burden of illness in hereditary angioedema: a conceptual model.	Bygum A, Aygoren-Pursun E, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al.	—	—	—	Acta Derm Venereol	参考	—
5.4-57	—	The burden of illness in patients with hereditary angioedema.	Banerji A.	—	—	—	Ann Allergy Asthma Immunol	参考	—
5.4-58	—	The safety and side effects of monoclonal antibodies.	Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ.	—	—	—	Nat Rev Drug Discov	参考	—
5.4-59	—	Pathophysiology of genetic deficiency in tissue kallikrein activity in mouse and man.	Waeckel L, Potier L, Richer C, Roussel R, Bouby N, Alhenc-Gelas F.	—	—	—	Thrombosis and Haemostasis	参考	—
5.4-60	—	Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema.	Boccon-Gibod I, Bouillet L	—	—	—	Clinical and experimental immunology	参考	—
5.4-61	—	Evaluating the effectiveness of self-administration of medication (SAM) schemes in the hospital setting: a systematic review of the literature.	Richardson SJ, Brooks HL, Bramley G, Coleman JJ.	—	—	—	PloS One	参考	—
5.4-62	—	Patients perception of self-administrated medication in the treatment of hereditary angioedema.	Wang A, Fouche A, Craig T.	—	—	—	Ann Allergy Asthma Immunol	参考	—
5.4-63	—	Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema.	Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al.	—	—	—	N Eng J Med	参考	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.4-64	—	EDEMA4: a phase 3. double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema.	Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, Li HH, Campion M, Horn PT, et al.	—	—	—	Ann Allergy Asthma Immunol	参考	—
5.4-65	—	An evidence based therapeutic approach to hereditary and acquired angioedema.	Bork K.	—	—	—	Curr Opin Allergy Clin Immunol.	参考	—
5.4-66	—	Diagnosing Model Diagnostics.	Karlsson MO, Savic RM.	—	—	—	Clin Pharmacol Ther	参考	—
5.4-67	—	Landmark and longitudinal exposure-response analyses in drug development.	Hu C, Zhou H, Sharma A.	—	—	—	J Pharmacokinet Pharmacodyn	参考	—
5.4-68	—	Kallikrein inhibition for hereditary angioedema.	Longhurst HJ.	—	—	—	N Engl J Med	参考	—
5.4-69	—	Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire.	Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al.	—	—	—	Allergy	参考	—
5.4-70	—	The angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference.	Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M.	—	—	—	Allergy	参考	—
5.4-71	—	Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets.	van Hout B, Janssen MF, Feng Y, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al.	—	—	—	Value Health	参考	—
5.4-72	—	Minimal clinically important differences for the EQ-5D and QWB-SA in post-traumatic stress disorder (PTSD): results from a doubly randomized preference trial (DRPT).	Le QA, Doctor JN, Zoellner LA, Feeny NC.	—	—	—	Health Quali Life Outcomes	参考	—
5.4-73	—	Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer.	Pickard AS, Neary MP, Cella D	—	—	—	Health Quali Life Outcomes	参考	—
5.4-74	—	Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis.	Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al.	—	—	—	N Engl J Med	参考	—
5.4-75	—	Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery.	Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, Peters G, Horsmans Y, Larrey D, et al.	—	—	—	Drug Saf	参考	—
5.4-76	—	Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides - harmonized terminology and tactical recommendations.	Shankar G, Arkin S, Cocca L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al.	—	—	—	AAPS Journal	参考	—