目次

2.2 緒言 ..... 2

## 2.2 緒言

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。本剤は、海外約 40 ヵ国以上の国々で、12 歳以上の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者における血管性浮腫発作発現の抑制薬として、300 mg を 2 週に 1 回皮下投与（無発作など病態が安定／良好に管理された患者では 4 週に 1 回皮下投与も可能）で承認されている。

HAE は長期に渡る消耗性かつ生命を脅かす疾患である。その症状は、主に皮膚、消化管及び上気道の複数の部位に発現する痛みを伴う非掻痒性腫脹を特徴とする。血管性浮腫発作の重症度はさまざまであるが、上気道（咽頭）の発作は致命的な窒息を引き起こす可能性があり、特に未診断の患者では致死率が高くなる。また、発作の発現は予測不可能であり、発作の再発頻度は患者間及び患者内で変動が認められる。日本人 HAE 患者の遺伝特性、病態生理及び臨床症状は、海外の HAE 患者集団と類似していると考えられる。

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おり、米国及びカナダのガイドラインでは、本剤は C1 インヒビター（C1-INH）とともに HAE 発作の長期予防の第一選択薬として推奨されている。国内では、これまで HAE I 型又は II 型患者における血管性浮腫発作の長期予防的療法（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。

本剤は、海外第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）により、HAE の発作発現抑制効果が検証された。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 の 2 週に 1 回投与で最大であった。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。本剤の有効性は、健康関連 quality of life（QOL）の有意な改善、薬物動態（PK）及び薬力学的（PD）プロファイル並びに曝露－反応（有効性）関係からも裏づけられた。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。DX-2930-03 試験でみられた本剤の有効性及び安全性は、海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）の結果からも支持され、更に長期間投与したときの本剤の有効性及び安全性も確認された。

海外第 1 相試験（SHP643-101 試験）の結果、本剤の PK 及び PD 並びに有害事象プロファイルにおいて民族間で臨床的に重要な差はみられず、海外臨床試験の結果の外挿可能性が示唆された。日本人 HAE 患者を対象とした国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）の結果、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。

今般、これら国内外の臨床試験成績を踏まえて、以下の内容で本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

| | |
|---|---|
| 販売名 | タクザイロ皮下注 300 mg シリンジ |
| 原薬の一般名 | ラナデルマブ（遺伝子組換え） |
| 企業名 | 武田薬品工業株式会社 |
| 剤形 | 注射剤（プレフィルドシリンジ） |
| 含量（力価） | 1 シリンジ（2 mL）中ラナデルマブ（遺伝子組換え）300 mg |
| 投与経路 | 皮下注射 |
| 申請区分 | 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品 |
| 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。 |