目次

略号一覧表 ..... 2
2.5 臨床に関する概括評価 ..... 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 ..... 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 ..... 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 ..... 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 ..... 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 ..... 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 ..... 2.5.7-1

## 略号一覧表

| 略号 | 略していない表現又は説明 | |
|---|---|---|
| ADA | anti-drug antibody | 抗薬物抗体 |
| AE-QoL | Angioedema Quality of Life | 血管性浮腫に伴う QOL |
| AESI | adverse events of special interest | 特に注目すべき有害事象 |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニン・アミノトランスフェラーゼ |
| ANOVA | analysis of variance | 分散分析 |
| aPPT | activated partial thromboplastin time | 活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ | AUC from time 0 to infinity | 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-last}}$ | AUC from time 0 to the last measurable concentration | 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-4weeks,ss}}$ | AUC over 4 weeks at steady state | 定常状態における 4 週間のラナデルマブ曝露量 |
| $AUC_{0\text{-HAE}}$ | AUC from the first open-label dose to the time of first HAE attack in rollover subjects | 非盲検期初回投与から HAE 発作の初回発現までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{tau,ss}$ | AUC over the dosing interval at steady state | 定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BMI | body mass index | 体格指数 |
| C1-INH | C1 inhibitor | C1 インヒビター |
| $C_{ave,ss}$ | average concentration at steady state | 定常状態における平均血漿中濃度 |
| cHMWK | cleaved high molecular weight kininogen (also known as 2-chain HMWK) | 切断型高分子キニノーゲン（2 本鎖高分子キニノーゲン） |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CL/F | apparent total plasma clearance after extravascular administration | 見かけの全身クリアランス |
| $C_{max}$ | maximum observed plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| $EAUC_{50\ (80,\ 90)}$ | effective area under the curve associated with 50% (80%, 90%) of the maximum effect | 最大抑制効果又は最大無発作期間の 50%（80%、90%）を示すときの血漿中濃度－時間曲線下面積（曝露量） |
| EDC | electronic data capture | － |
| eGFR | estimated glomelular filtration rate | 推算腎糸球体ろ過量 |
| $E_{max}$ | maximum effect | 最大抑制効果又は最大無発作期間 |
| EQ-5D-5L | EuroQoL 5-Dimensions 5-level | － |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| HAARP | HAE attack assessment reporting procedure | HAE 発作評価・報告手順 |
| HAE | hereditary angioedema | 遺伝性血管性浮腫 |
| hERG | human ether-a-go-go related gene | － |
| HMWK | high molecular weight kininogen | 高分子キニノーゲン |
| IgG | immunoglobulin G | 免疫グロブリン G |
| $IC_{50}$ | 50% inhibotory concentration | 50%阻害濃度 |

略号一覧表（続き）

| 略号 | 略していない表現又は説明 | |
|---|---|---|
| ICH | The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |
| $I_{max}$ | maximal inhibition | 最大阻害 |
| ITT | intent-to-treat | － |
| INR | international normalized ratio | 国際標準比 |
| $K_{in}$ | production of cHMWK | cHMWK 生成（速度） |
| LLN | lower limit of normal | 基準値下限 |
| LTP | long-term prophylactic (therapy) | 長期予防的治療 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| NIH | National Institute of Health | 米国国立衛生研究所 |
| PD | pharmacodynamic(s) | 薬力学（的） |
| PK | pharmacokinetic(s) | 薬物動態（学的） |
| PT | preferred term | 基本語 |
| q2wks, Q2W | every 2 weeks | 2 週に 1 回投与 |
| q4wks, Q4W | every 4 weeks | 4 週に 1 回投与 |
| QoL（QOL） | quality of life | － |
| QTcB | QT interval, corrected for heart rate according to Bazett's formula | Bazett 式による心拍数で補正した QT 間隔 |
| QTcF | QT interval, corrected for heart rate according to Fridericia’s formula | Fridericia 式による心拍数で補正した QT 間隔 |
| RFU | relative fluorescence unit | － |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SOC | system-organ-class | 器官別大分類 |
| SMQ | Standardised MedDRA Queries | MedDRA 標準検索式 |
| TEAE | treatment-emergent adverse event | 治療下で発現した有害事象 |
| $T_{max}$ | time to reach $C_{max}$ | 最高血漿中濃度到達時間 |
| ULN | upper limit of normal | 基準値上限 |
| VAS | visual analogue scale | － |
| Vc/F | apparent volume of distribution | 見かけの分布容積 |

# 2.5 臨床に関する概括評価

## 2.5.1 製品開発の根拠

### 2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

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、遺伝性血管性浮腫（HAE）における血管性浮腫発作の抑制薬として開発中であり、臨床予定投与経路は皮下投与である。

### 2.5.1.2 目標適応症の臨床的／病理生理学的側面

#### 2.5.1.2.1 遺伝性血管性浮腫の疫学・病態

遺伝性血管性浮腫は、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希少な常染色体優性疾患である[1][2][3]。血管性浮腫発作の重症度は様々であるが、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[2][4]。HAE 患者の血管性浮腫発作は、心的外傷やストレスにより誘発されることが知られている。特に、歯科手術は気道周辺の腫脹発現に関与する。また、これらの要因がなくても発作を発現することもある[5]。発作の発現は予測不可能であり[6][7]、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。

遺伝性血管性浮腫は希少疾患であり正確な有病率は不明であるが、現在の有病率は 10,000～50,000 人に 1 人と推定されている[8][9][10][11][12][13]。HAE はあらゆる民族集団に認められ、年齢（成人と小児）、性別（男女）を問わずみられる[14]。小児期に発症することが多く、通常は思春期に悪化する。

HAE の主要な型である I 型及び II 型は、それぞれ遺伝子変異による C1 インヒビター（C1-INH）の欠損や機能障害に起因する[7]。患者の約 85%は HAE I 型であり、機能的に正常な C1-INH タンパク質の産生量が極めて少ないことを特徴とする。一方、患者の約 15%は HAE II 型であり、機能的に障害された C1-INH を正常量又は多量に産生する[6]。大部分の患者では、C1-INH の量及び機能の異常に加えて血液の血漿中 C4 濃度も常に著しく低下している。

HAE（I 型及び II 型）は C1-INH の遺伝子をコードしている *SERPING1* 遺伝子の 450 以上もある様々な変異のひとつによって生じる[15]。約 20%～25%の症例では、*SERPING1* に新たに生じた変異（de novo mutation）が疾患の原因である[16][17][18]。

ブラジキニンが HAE（I 型及び II 型）における浮腫を起こす基本的メディエーターであることは明らかである。ナノペプチドであるブラジキニンは、活性化した血漿カリクレインが高分子キニノーゲンを開裂することにより産生される。ブラジキニンは、正常なホメオスタシス、正常な免疫反応、炎症、血管の緊張、血管透過性など、生体における多数の重要な働きがある。血管性浮腫におけるブラジキニンの血管透過性亢進作用は、主にブラジキニン B2 受容体を介する[19]。通常、C1-INH が血漿カリクレイン及び第 XII 因子を抑制しており、

C1-INH の欠損又は機能障害に伴う血漿カリクレインの調節不全は、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[20]。

日本人遺伝性血管性浮腫患者の疫学・病態

日本で確認された HAE 患者数は、50～350 例程度と報告されている[21][22][23][24]。日本では、HAE の疾患特性が医療界で認識されず、症状が類似しているその他のより一般的な血管性浮腫と誤診され、歴史的に HAE が過少報告されてきた可能性がある。しかし、2010 年に日本の HAE に関するガイドラインが公表され[25]、教育的介入がなされたことにより、HAE の診断数は近年増加している。

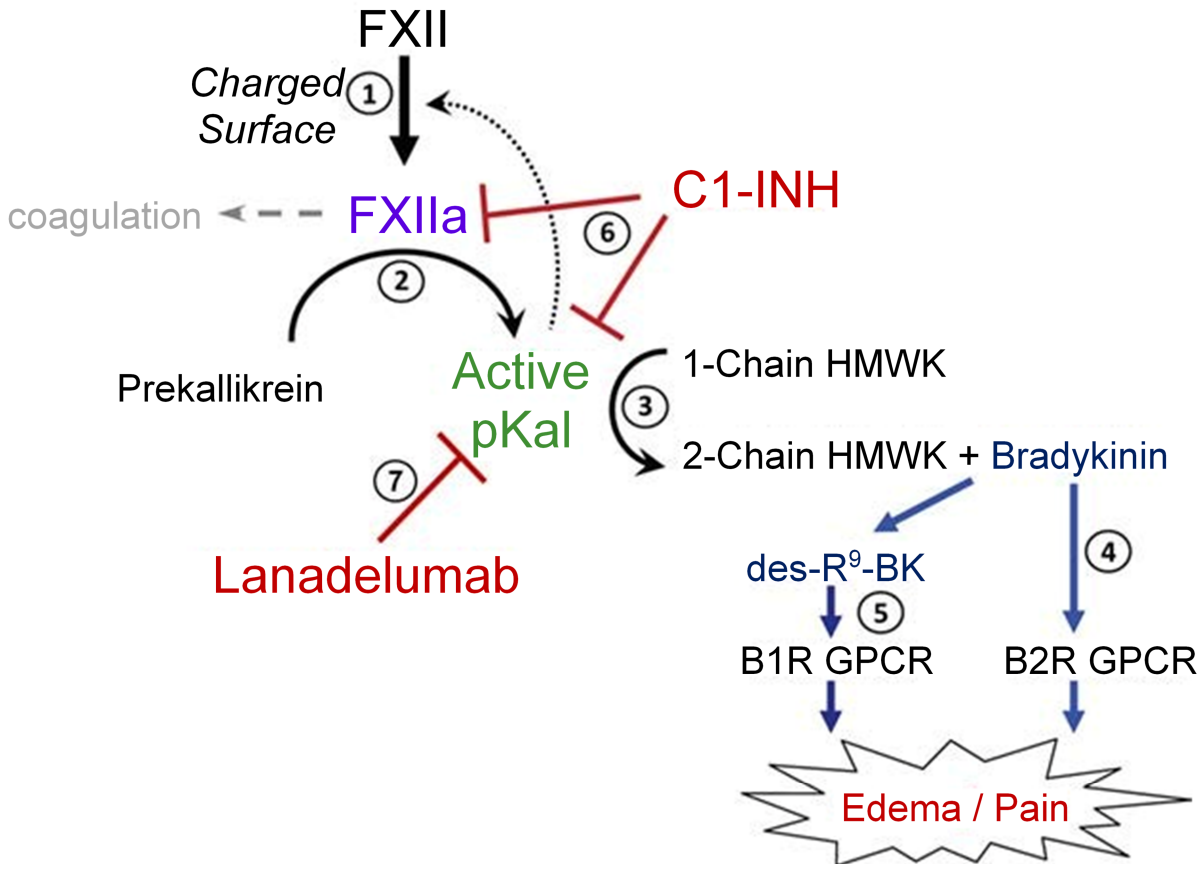
日本人 HAE 患者の遺伝特性、病態生理及び臨床症状は、海外の HAE 患者集団と類似していると考えられる。世界中で 400 種以上の *SERPING1* 遺伝子変異が特定されているが、日本人 HAE 患者を対象とした 2 試験では、これら遺伝子変異が C1-IHN 遺伝子全体にわたって広く分布していることが示され、日本人 HAE 患者の遺伝特性は欧米の患者集団における遺伝特性と同様である可能性が高いと結論付けられている[22]。また、HAE の病態生理で重要な役割を果たしていると考えられている血漿カリクレイン・キニン系に民族間の差は認められていない。血漿プレカリクレイン及び高分子キニノーゲン（HMWK）の濃度は東洋人と白人の健康被験者で同程度であると報告されており[26]、低分子血漿カリクレイン阻害剤の第 1 相試験では、日本人健康被験者と非日本人健康被験者のカリクレイン活性プロファイルは同様であることが示された[27]。本剤の第 1 相試験（SHP643-101 試験）でも同様の結果が得られている。日本人 HAE 患者でみられる臨床症状も海外の患者集団における臨床症状と同様である。日本の HAE の状況に関する最大規模の調査において、日本では欧米諸国と比較して HAE の発症が遅いことが報告されている（それぞれ 24 歳及び 10～15 歳）[23]が、その報告は、若年 HAE 患者の調査が十分でなく（20 歳未満：8%、小児：5%）上記の知見が確認されにくいこと、日本の医師の間で HAE の認知度が低いため最終的に診断の遅れが生じていることを示唆している。また、スペインの報告（2%）に比べて日本人被験者で緊急の挿管や気管切開が必要な気道閉塞が起こる喉頭浮腫の発現率が高かった（10%）のは、日本では HAE に特化した予防薬がないこと、また、HAE の症状を適時に認識していないため発作の悪化を防止する急性期治療を早期に実施できないことに起因する可能性があると推察した。

### 2.5.1.2.2 血漿カリクレイン・キニン系

C1-INH の欠損又は機能障害による血漿カリクレイン活性の調節不全は、HAE 患者の血管性浮腫発作の発症に関与する主要な病態生理学的な要因であると考えられている[20][28]。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[20]。

血漿カリクレインは、主として可溶性酵素前駆体（プレカリクレイン）として血漿中を循環し、血漿カリクレイン・キニン系の活性化により内皮細胞と可逆的に結合するセリンプロテアーゼである。血漿カリクレイン・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 HMWK の 3 つの必須タンパク質で構成される。第 XII 因子の自己活性化により、プレカリクレインから血漿カリクレインの生成に至る一連の事象のカスケードが開始される。一方、血漿カリクレインは、HMWK に作用して切断型 HMWK（cHMWK）を発生させ、強

力な血管拡張作用を有するブラジキニンを放出させる。ブラジキニンは内皮細胞の B2 受容体に結合し、血管透過性を亢進させることにより、腫脹と認識される組織の浮腫を引き起こす[19]。正常濃度の C1-INH は、血漿カリクレイン活性の他、C1r、C1s、第 XIa 因子、第 XIIa 因子など他の様々なプロテアーゼを制御する。HAE I 型又は II 型患者では、C1-INH 濃度が不十分で血漿カリクレイン活性を制御できないため、ブラジキニン濃度が異常に上昇し[29][30]、ブラジキニンが内皮細胞及び平滑筋細胞の表面の B2 受容体へ結合することにより血管性浮腫が発現する[29]。




出典：Kenniston JA et al. J Biol Chem, 2014;289:23596[31]を改変
BK：ブラジキニン、B1R：ブラジキニン B1 受容体、B2R：ブラジキニン B2 受容体、C1-INH：C1 インヒビター、FXII：第 XII 因子、GPCR：G 蛋白質共役受容体、HAE：遺伝性血管性浮腫、HMWK：高分子キニノーゲン、pKal：血漿カリクレイン、R：アルギニン
備考：血漿カリクレイン・キニン系（又は接触相）の反応は、（1）負に荷電した表面と接触する。（2）酵素前駆体である FXII の自己活性化で開始され、プレカリクレインが活性型 pKal に変換される。（3）この活性型 pKal により HWMK が切断され、切断型 HMWK（2 本鎖 HMWK）及びブラジキニンが産成される。また、pKal は更に FXII を活性化し（点線矢印）、活性型 FXII は内因系経路を介して凝固反応を惹起する（破線矢印）。（4）ブラジキニンは B2R に結合して活性化する。（5）続いて血漿エキソプロテアーゼによる B1R の des-$R^9$-ブラジキニンが生成される。（6）活性型 pKal 及び活性型 FXII の内因性阻害因子である C1-INH が欠損した HAE 患者では、カリクレイン・キニン系の調節不全がみられる。(7) Lanadelumab は、プレカリクレインには結合せず、C1-INH の活性低下による HAE における pKal 制御を正常に回復させるように設計された、強力かつ特異的に pKal を阻害する完全ヒト型抗体であり、可逆的な阻害を受ける前に pKal の活性レベルを低下させると考えられる。

図 2.5.1.2-1　血漿カリクレイン・キニン系

### 2.5.1.2.3 遺伝性血管性浮腫の治療

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、複数の標的治療戦略が進められている[20]。血漿由来又は遺伝子組み換えの C1-INH は、欠損又は機能障害を起こしている C1-INH を補うことにより、HAE（I 型及び II 型）の原因となる状況を解消する。カリクレイン阻害剤は、高分子キニノーゲンの開裂によるブラジキニンの生成を阻害するとともに、第 XII 因子の活性化に伴うカリクレイン生成の正のフィードバックメカニズムを抑制する。その結果、HAE（I 型及び II 型）発作での浮腫への進行を抑制するとされている。ブラジキニン受容体拮抗薬は、B2 受容体に特異的に拮抗し、ブラジキニンの結合を阻害する。

HAE の治療には、要時（オンデマンド）治療、術前などの短期的な予防及び長期予防的治療（LTP）がある。要時（オンデマンド）治療は、急性発作の症状を軽快させるには有効であるが発作を予防することはできないため、患者が消耗性かつ生命を脅かすおそれのある発作を発症するリスクは依然として残る。発作発現を抑制することを目的とした LTP として用いられる薬剤として、血漿由来 C1-INH、血漿カリクレイン阻害剤（本剤）、減弱化アンドロゲン及び抗線溶薬がある。

国際的な HAE 治療ガイドラインでは、HAE の予防的治療は、全ての重症 HAE 患者に対して実施すべきであり、浮腫（発作）の重症度、頻度、患者の quality of life（QOL）、嗜好などを考慮して治療法を選択することとされている[32][33]。米国及びカナダで発表された最新のガイドライン[34][35]では、長期予防の第一選択薬として本剤（ラナデルマブ）及び C1-INH、第二選択薬としてアンドロゲンが推奨されている。

C1-INH は、半減期を考慮して週に 2 回の投与が必要である。また、最善の効果を得るために用量及び頻度は調整する必要がある。皮下投与は静脈内投与と比較して、より簡便な投与法でかつ血漿中濃度を改善された定常状態に維持することができる。C1-INH による定期的な予防投与は安全かつ有効であることが示されており、比較的発作の発現頻度が高い患者では、発作のたびに急性発作治療を行うより QOL も改善する。C1-INH 濃縮製剤による血栓塞栓症はまれであり、血栓塞栓症を起こす患者は中心静脈カテーテル留置などのリスク因子を有することが多い。C1-INH と他の薬剤との相互作用は知られておらず、タキフィラキシス（連用による効果減弱）はまれであるが、発作予防のために定期的に C1-INH を使用している場合に、発作予防に必要な用量が増加した症例が報告されている。

アンドロゲン誘導体は有効でかつ経口投与が可能であるが、そのアンドロゲン作用と蛋白同化作用、禁忌や多くの薬剤との相互作用に留意し、慎重に使用及び観察する必要がある。また、アンドロゲンによる LTP を中止する場合に時間をかけて徐々に投与を減らしていくべきかは不明である。

抗線溶薬は、長期予防における有効性が認められていないため LTP として推奨されていない[16]。

LTP は、HAE の疾患負荷を最小化するために、用量及び又は投与頻度を調節して適応することが推奨される。

成人と同様、全ての小児 HAE 患者にも要時（オンデマンド）治療とともに予防的治療計画が必要である[16]。小児の HAE 発作に対する要時（オンデマンド）治療薬として、血漿由来 C1-INH は多くの国で、遺伝子組み換え C1-INH 及び血漿カリクレイン阻害剤であるエカランチドは米国を含むいくつかの国で、ブラジキニン受容体拮抗薬であるイカチバントは欧州で承認されている[36][37][38]。また、推奨される長期予防的治療は血漿由来 C1-INH であり、多くの国で青年期の定期的 LTP として承認されている。C1-INH が利用できない場合は抗線溶薬であるトラネキサム酸も青年期の LTP として推奨されるが、その有効性に関するデータが十分ではない。また、タナー段階 V に達していない小児には弱毒化アンドロゲンは LTP として推奨されない[16]。

日本国内の HAE 治療

日本で承認されている HAE 治療薬は、急性発作の治療及び短期の急性発作予防を適応としたヒト血漿由来 C1-INH 濃縮製剤（乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター）と、2018 年 9 月に承認された急性発作の治療を適応とするブラジキニン B2 受容体拮抗薬イカチバントのみであった。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。日本の遺伝性血管性浮腫診療ガイドライン改訂 2019 年版[39]では、喉頭浮腫の既往及び／又は高頻度の発作（すなわち、1 ヵ月に 1 回以上及び／又は 1 ヵ月あたり 5 日以上の発作発現）を有する患者に対して長期予防が推奨されている。これまで国内では HAE 患者の血管性浮腫発作の LTP に対する既承認薬が存在しなかったため、長期予防として弱毒化アンドロゲンであるダナゾール及び抗線溶薬であるトラネキサム酸の適応外使用が検討されていた。

### 2.5.1.3 本剤の開発を支持する科学的背景

#### 2.5.1.3.1 遺伝性血管性浮腫におけるアンメットニーズ

前述のとおり、HAE は長期に亘る消耗性かつ生命を脅かす疾患である。特に、上気道（喉頭）の浮腫は気道を閉塞させる可能性があり、窒息により死亡の原因となるおそれがある[4]。全 HAE 患者の約 50%が生涯のうちに喉頭浮腫発作を経験するが、喉頭浮腫発作のリスクがある患者を予測又は特定する方法はない[3]。未治療の喉頭浮腫発作による死亡の発現率は 30%～40%であり、未診断の患者の死亡のリスクは診断を受けた患者の約 3～9 倍である[4]。また、HAE 発作の発現は予測困難であり、社会生活に支障をきたし仕事や学習の成績が著しく低下する[40]。このように、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[40][41][42][43]。

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[16]。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。しかし、在宅治療により 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。さらに、在宅治療や自己投与により医療費の削減も期待できる。

血漿カリクレイン・キニン系を標的とした複数の要時（オンデマンド）治療が開発、承認されている。しかし、要時（オンデマンド）治療は、急性発作の症状を軽快させるには有効であるが発作を予防することはできないため、患者が消耗性かつ生命を脅かすおそれのある発作を発症するリスクは依然として残る。LTP としては血漿由来 C1-INH が海外の複数の国で承認されている。血漿由来 C1-INH は従来の静脈内投与に加えて皮下投与でかつ自己投与や在宅治療が可能となり、長期にわたる治療法としての利便性は向上したものの、半減期が短いため週 2～3 回の投与が必要である。

国内では、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。ベロトラルスタットの海外第 3 相試験（APeX-2 試験）では、12 歳以上の HAE 患者にベロトラルスタット 150 mg（臨床用量）を 24 週間投与したとき、医師が確認した HAE 発作回数はプラセボ（2.35 回／月）と比較して有意に低下し、1.31 回／月（プラセボと比較して発作発現率は 44.2%低下）であった。同様に、国内第 3 相試験（APeX-J 試験）では、ベロトラルスタット 150 mg（臨床用量）を 24 週間投与したとき、医師が確認した HAE 発作回数はプラセボ（2.73 回／月）と比較して有意に低下し、1.09 回／月（プラセボと比較して発作発現率は 49.1%低下）であった。主な有害事象は胃腸障害（腹痛、嘔吐、下痢など）であり、概して軽度かつ一過性であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は発現しなかった[44][45]。

### 2.5.1.3.2 ラナデルマブ

本剤は、血漿カリクレインの蛋白質分解活性に対する強力かつ特異的な阻害薬であり、HAE 患者における消失半減期は約 14 日間と長く、血漿カリクレインの抑制が長期にわたることから、HAE 患者における血管性浮腫発作の抑制が期待されている。

本剤は、ヒト血漿を用いた in vitro 試験において、血漿カリクレインに対して高い特異性を示し、血漿中プレカリクレイン濃度（約 500 nM）[46]をはるかに下回る濃度で血漿カリクレイン活性を阻害して、HAE 発作を抑制することが期待される。また、本剤は、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。また、C1-INH とは異なり、フリーの血漿カリクレインと同様に内皮細胞に結合した HMWK と血漿カリクレインの結合体にも結合することで、効果的に標的として認識することが報告されている[31]。このように、ラナデルマブは血漿カリクレイン活性を持続的に阻害することにより、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する。

血漿カリクレイン阻害剤により病的なブラジキニン産生を抑制することは、HAE 患者の血管性浮腫発作を抑制するための確立された治療戦略である[20][47][48]。HAE の要時（オンデマンド）治療として承認されている血漿カリクレイン阻害剤（エカランチド）、C1-INH 補充療法（Cinryze など）、ブラジキニン受容体拮抗薬（イカチバント）で、HAE 発作に対するブラジキニンの制御が HAE の治療として有効であることが確認されている。

本剤は、海外 HAE 患者で HAE 発作抑制における有効性が示されており、海外 HAE 患者と日本人 HAE 患者の間で遺伝特性、病態生理及び臨床症状が類似していることから、本剤は日本人 HAE 患者に対しても大きな利益をもたらす可能性がある。

海外 HAE 患者における推奨開始用量は 300 mg の 2 週に 1 回投与であり、コントロール良好又は状態が安定（例：6 ヵ月超）して無発作であった 12 歳以上の HAE 患者では 300 mg の 4 週に 1 回投与を可能としている。この投与頻度が少ない簡便な投与スケジュールは、患者の負担軽減や QOL 改善につながる。国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）でも、日本人 HAE 患者に対して同様に簡便な投与間隔（2 週に 1 回投与又は 4 週に 1 回投与）を検討している。また、本剤の投与経路は皮下投与であり、他の注射よりも安全かつ簡便であること及び自己投与を可能とすることから QOL の向上が期待される。

以上から、本剤は日本人 HAE 患者における血管浮腫発作を抑制する効果が高く、ベネフィット - リスクプロファイルが良好であり、更に低頻度の皮下投与を自己投与で可能とする利便性に優れた新たな予防的治療として、アンメット・メディカル・ニーズを満たすことが期待される。

### 2.5.1.4 臨床開発計画

#### 2.5.1.4.1 ラナデルマブの臨床開発の経緯

国内外のラナデルマブの臨床開発の経緯を図 2.5.1.4-1 に示した。

本剤の臨床試験は海外で先行して開始され、第 1 相試験 2 試験（DX-2930-01 試験及び DX-2930-02 試験）及び第 3 相試験 2 試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）の計 4 試験が実施された。これらの試験から得られた成績は、薬物動態（PK）／薬力学（PD）、安全性、忍容性及び有効性が期待できる結果であり、本剤はこれらの試験結果を踏まえて、12 歳以上の HAE 患者の HAE 発作発現の抑制を適応として世界各国で承認されている。

本剤の海外臨床試験は Dyax Corp.社が開始し、2016 年 1 月に Shire plc.社が Dyax Corp.社を買収して本剤の開発を継続した。

2013 年 8 月に開始した健康成人被験者を対象とした海外第 1 相試験（DX-2930-01 試験）において、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。

その後、2014 年 5 月に海外第 1b 相試験（DX-2930-02 試験）を開始し、HAE 患者を対象に本剤を 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。

海外第 1 相試験で確認された本剤の PK、PD、有効性及び安全性結果を踏まえて、2016 年 3 月から HAE I 型及び II 型患者を対象とした海外第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）を開始した。

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った。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 QOL を有意に改善したことからも、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。

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、HAE I 型及び II 型患者に本剤 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した。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。

これらの海外 4 試験に加えて、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価するために、Shire plc.社が海外第 1 相試験（SHP643-101 試験）及び国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）を実施した。

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 を評価した。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。これらの結果か

ら海外臨床試験の結果の外挿可能性が示唆されたことから、日本人 HAE 患者を対象として本剤の有効性及び安全性を評価する国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）を計画した。

SHP643-302 試験では、日本人 HAE 患者を対象に、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、登録された 12 例全例が投与及び治験を完了していた。被験者 12 例のうち 5 例（41.7%）で有効性評価期間（Day 0～182）に無発作状態が持続されていた。また、DX-2930-03 試験の主要評価項目としていた投与期間中（Day 0～182 及び Day 0～364）に治験責任医師が確認した HAE 発作の平均発現回数は、それぞれ 1.173 回／月（ベースラインから 77.10%低下）及び 1.208 回／月（ベースラインから 73.97%低下）であり、海外 HAE 被験者と同様に発作回数が減少した。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 回投与したときに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）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。

本申請に含めた全ての臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従い、医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、適用される規制要件を遵守し、それぞれの治験実施計画書に従って実施及び報告された。

| 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<br>（DX-2930-01 試験） | 参考 | 2013 年 8 月～<br>2014 年 1 月 | ▬ | | | | | | | | |
| 海外第 1b 相試験<br>（DX-2930-02 試験） | 参考 | 2014 年 5 月～<br>2015 年 5 月 | | ▬ | ▬ | | | | | | |
| 海外第 1 相試験<br>（SHP643-101 試験） | 評価 | 2018 年 1 月～<br>2018 年 5 月 | | | | | | ▬ | | | |
| 海外第 3 相ピボタル試験<br>（DX-2930-03 試験） | 評価 | 2016 年 3 月～<br>2017 年 4 月 | | | | ▬ | ▬ | | | | |
| 海外第 3 相継続投与試験<br>（DX-2930-04 試験） | 評価 | 2016 年 5 月～<br>2019 年 10 月 | | | | ▬ | ▬ | ▬ | ▬ | | |
| 国内第 3 相試験<br>（SHP643-302 試験） | 評価 | 2019 年 12 月～<br>2021 年 8 月 | | | | | | | ▬ | ▬ | ▬ |

図 2.5.1.4-1　本剤の臨床データパッケージに含まれる臨床試験の開発の経緯

### 2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 に示した。

本申請の評価資料は、日本人 HAE 患者を対象とした国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）に加え、海外で実施した第 1 相試験（SHP643-101 試験）及び第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）の計 4 試験とした。また、参考資料は、本剤の薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性を検討するための海外第 1 相試験（DX-2930-01 試験及び DX-2930-02 試験）とした。

なお、本品目の対面助言として、医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：受付番号#[redacted]）及び医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日伝達：受付番号#[redacted] 号）を実施した。

表 2.5.1.4-1　本剤の臨床データパッケージ

| 試験番号<br>（添付資料番号）<br>相（区分）<br>海外／国内<br>完了／進行中 | 試験の目的 | 対象 | 試験デザイン | 用法・用量 | 症例数 |
|---|---|---|---|---|---|
| DX-2930-01<br>（5.3.3.1-1）<br>第 1 相（参考）<br>海外<br>完了 | 安全性、忍容性、PK | 健康成人男女<br>（18 歳以上 55 歳以下） | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増 | 本剤：0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1.0 mg/kg、3.0 mg/kg<br>プラセボ<br><br>単回<br>腹部皮下投与 | 本剤：24 例<br>0.1 mg/kg 6 例、0.3 mg/kg 6 例、1.0 mg/kg 6 例、3.0 mg/kg 6 例<br>プラセボ：8 例 |
| DX-2930-02<br>（5.3.3.2-1）<br>第 1b 相（参考）<br>海外<br>完了 | 安全性、忍容性、PK、免疫原性、PD | HAE（I 型又は II 型）患者<br>（18 歳以上の男女） | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、用量漸増 | 本剤：30 mg、100 mg、300 mg、400 mg<br>プラセボ<br><br>反復（2 回）<br>上腕皮下投与 | 本剤：24 例<br>30 mg 4 例、100 mg 4 例、300 mg 5 例、400 mg 11 例(a)<br>プラセボ：13 例 |
| SHP643-101<br>（5.3.3.3-1）<br>第 1 相（評価）<br>海外<br>完了 | 安全性、忍容性、PK、PD | 健康成人男女<br>（18 歳以上 55 歳以下の日本人及び白人） | 非盲検、マッチング対照、単回投与 | 本剤：300 mg<br><br>単回<br>腹部皮下投与 | 日本人：16 例<br>白人：16 例 |
| DX-2930-03<br>（5.3.5.1-1）<br>第 3 相（評価）<br>海外<br>完了 | 有効性、安全性、PK、PD、免疫原性、QOL | HAE（I 型又は II 型）患者<br>（12 歳以上の男女） | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照 | 本剤：150 mg q4wks、300 mg q2wks、300 mg q4wks、<br>プラセボ<br><br>反復（13 回）<br>上腕皮下投与 | 本剤：84 例<br>150 mg q4wks 28 例、300 mg q2wks 27 例、<br>300 mg q4wks 29 例<br>プラセボ：41 例 |
| DX-2930-04<br>（5.3.5.2-1）<br>第 3 相（評価）<br>海外<br>完了 | 長期投与時の安全性、有効性、PK、PD、免疫原性、QOL、自己投与 | HAE（I 型又は II 型）患者<br>（12 歳以上の男女） | 非盲検、反復投与 | 本剤 300 mg q2wks(b)<br><br>反復（最大 66 回）<br>腹部／大腿部／上腕皮下投与 | ロールオーバー：109 例<br>非ロールオーバー：103 例 |

表 2.5.1.4-1　本剤の臨床データパッケージ（続き）

| 試験番号<br>（添付資料番号）<br>相（区分）<br>海外／国内<br>完了／進行中 | 試験の目的 | 対象 | 試験デザイン | 用法・用量 | 症例数 |
|---|---|---|---|---|---|
| SHP643-302<br>（5.3.5.2-4）<br>第 3 相（評価）<br>国内<br>完了 | 有効性、安全性、PK、PD、免疫原性、QOL | HAE（I 型又は II 型）患者（12 歳以上の男女） | 非盲検、反復投与 | 投与期間 A<br>本剤 300 mg q2wks(c)<br>投与期間 B<br>本剤 300 mg q2wks 又は本剤 300 mg q4wks（コントロール良好の場合）<br><br>反復（最大 27 回）<br>腹部／大腿部／上腕皮下投与 | 12 例 |

HAE：遺伝性血管性浮腫、HMWK：高分子カリクレイン、PD：薬力学的作用、PK：薬物動態、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、QOL：quality of life

(a) 2 回目の投与ができずその後追跡不能となった 1 例を含む。

(b) ロールオーバー被験者（DX-2930-03 試験から移行した被験者）は、Day 0 に非盲検下で最初の本剤投与を受け、その後最初の HAE 発作が発現した時点で 2 回目の投与を受けた。その後は 2 週に 1 回本剤の投与を受けた。非ロールオーバー被験者（DX-2930-03 試験に参画していない被験者）は 2 週に 1 回本剤の投与を受けた。

(c) 投与期間 B では投与期間 A と同じ 2 週に 1 回の用法で投与したが、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、4 週に 1 回投与へ変更可能とした。

### 2.5.1.4.3 海外における申請及び承認状況

本剤は、50 以上の国又は地域で、12 歳以上の 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。

米国では、本剤は、2013 年 11 月に米国食品医薬品局（FDA）より HAE 治療薬として希少疾病用医薬品に指定され（13-3972）、2015 年 3 月に優先承認審査（Fast Track）に、2015 年 7 月に画期的治療薬（Breakthrough Therapy）に指定された。その後、2018 年 8 月に「12 歳以上の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者の発作抑制」を適応として承認された。

また、欧州では、2015 年 10 月に HAE 治療薬として希少疾病医薬品の指定（EU/3/15/1551）を受け、2018 年 11 月に「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」を適応として承認された。

### 2.5.1.5 参考文献

[1] 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;131:1491-3.

[2] MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(5):420-7.

[3] Bork K, Meng G., Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med, 2006;119(3):267-74.

[4] Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:692-7.

[5] Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP, Maryland B. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. Ann Intern Med. 1976;84:580-93.

[6] Zuraw BL. Hereditary angioedema. N Engl J Med. 2008;359:1027-36.

[7] Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton, M, et al. US hereditary angioedema association medical advisory board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract, 2013;1:458-67.

[8] Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. Br J Dermatol. 2009;161:1153-8.

[9] Göring HD, Bork K, Späth, PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H, et al. Hereditary angioedema in the German-speaking region. Hautarzt. 1998;49:114-22.

[10] Lei WT, Shyur SD, Huang LH, Kao YH, Lo CY. 2011. Type I hereditary angioedema in Taiwan - clinical, biological features and genetic study. Asian Pac J Allergy Immunol. 2011;29:327-31.

[11] Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. Am J Manag Care. 2013;19:s103-10.

[12] Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Bjorkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. Allergy Asthma Proc. 2014;35:185-90.

[13] Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, Lopez-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94:498-503.

[14] Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. Arch Intern Med. 2001;161(20):2417-29.

[15] Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;51(2):170–82.

[16] 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).

[17] Lopez-Lera A, Garrido S, Roche O, Lopez-Trascasa M. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. Mol Immunol. 2011;49(1–2):18–27.

[18] Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostini A.et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2000;106(6):1147–54.

[19] Leeb-Lundberg LMF, Marceau F, Müller-Esterl W, 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.

[20] Zuraw BL, Christiansen SC. HAE Pathophysiology and underlying mechanisms. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;51:216-29.

[21] Iwamoto K, Tanaka A, Hiragun M, Kawai M, Mihara S, Takenaka M, et al. Novel and recurrent C1 inhibitor gene mutations in nine Japanese patients with hereditary angioedema. J Dermatol Sci. 2012;68:68-70.

[22] Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara, H, Yoshizawa, S, Maehara, J, Shono, E, et al. Hereditary angioedema in Japan: genetic analysis of 13 unrelated cases. Am J Med Sci. 2012;343:210-4.

[23] Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, Hisada A, Shimamoto M, Inoshita H et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;114(6):492-8.

[24] Ohi, H, Itabashi, T, Shinohara, N. Educational Activities Significantly Improved Diagnosis of the Rare Disease Hereditary Angioedema. The Journal of Angioedema. 2017; 2: 18-20.

[25] Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, et al. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. Allergo Int. 2012;61:559-62.

[26] Gordon EM, Donaldson VH, Saito H, Su E, Ratnoff OD. Reduced titers of Hageman factor (factor XII) in Orientals. Ann Intern Med. 1981;95:697-700.

[27] Cornpropst M, Dobo S, Collier J, Rose A, Wilson R, Babu YS, et al. 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. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:AB401.

[28] Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Schmalbach T. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: A clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. J Allergy Clin Immunol.2007;120:416-22.

[29] Davis AE. The pathophysiology of hereditary angioedema. Clinical Immunol. 2005;114:3-9.

[30] Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. J Clin Investig. 2002;109:1057-63.

[31] 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;289:23596-608.

[32] Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. Allergy. 2012;67:147-57.

[33] Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, Grumach A, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. World Allergy Organ J. 2012;5:182-99.

[34] Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Adovisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 (in press)

[35] 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.

[36] CINRYZE® (C1 Esterase Inhibitor [Human]) [US package insert]. Shire ViroPharma Incorporated. Accessed from: http://pi.shirecontent.com/PI/PDFs/Cinryze_USA_ENG.pdf（添付なし）

[37] KALBITOR® (ecallantide) [US package insert]. Dyax Corp. Accessed from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125277s071lbl.pdf（添付なし）

[38] Firazyr (icatibant) [EU SmPC]. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited. Accessed from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/firazyr-epar-product-information_en.pdf（添付なし）

[39] 堀内孝彦、大澤勲、今井優樹、大谷克城、関根英治、塚本浩ら．遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema：HAE）診療ガイドライン　改訂 2019 年版. 補体. 2020;57(1):1-20.

[40] Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the burden of illness study in Europe. Allergy Asthma Proc.2014;35:47-53.

[41] Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. Allergy Asthma Proc. 2010;31:407-14.

[42] Fouche A, Saunders E, Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;112:371-5.

[43] Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. Allergy asthma proc.2014;35:371-6.

[44] Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. J Allergy Clin Immunol. 2020; S0091-6749(20): 31484-6.

[45] 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）

[46] Silverberg M, Reddigali SR, Kaplan AP. The contact system and its disorders. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP (eds). Blood: Principles and Practice of Hematology. Philadelphia: JB Lippincott Company. 1995. 1127-50.

[47] Kaplan AP. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:918-25.

[48] Kaplan AP, Joseph K. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: Dysregulation of an innate inflammatory pathway. Adv Immunol. 2014;121,41-89.

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ラナデルマブ（TAK-743、DX-2930 及び SHP643）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 G1 モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。市販予定製剤は、皮下注射用の溶液製剤であり、原薬を滅菌濾過してシリンジに充てんされ、プレフィルドシリンジ製剤として供給される。

本剤の開発過程で、原薬及び製剤の供給元は以下のとおり変更された。

- 海外第 1 相臨床試験（DX-2930-01 試験及び DX-2930-02 試験）では、[redacted]（旧社名：[redacted]、米国[redacted]。以下、[redacted]社）が原薬及び製剤を供給した。治験薬は 100 mg/mL の溶液が充てんされたガラスバイアルとして供給された。
- 海外第 3 相臨床試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）及び海外第 1 相臨床試験（SHP643-101 試験）では、[redacted]（ドイツ・[redacted]。以下、[redacted]社）が原薬を、[redacted]（旧社名：[redacted]、米国[redacted]。以下、[redacted]社）が製剤を供給した。治験薬は 150 mg/mL の溶液が充てんされたガラスバイアルとして供給された。
- 国内第 3 相臨床試験（SHP643-302 試験）では、[redacted]社が原薬を供給した。[redacted]社がガラスバイアル製剤を、[redacted]（ドイツ・[redacted]。以下、[redacted]社）がプレフィルドシリンジ製剤を供給した。治験薬は 150 mg/mL の溶液として供給された。
- 申請予定製剤は、[redacted]社及び Shire Human Genetic Therapeuties, Inc.（米国マサチューセッツ州レキシントン）が原薬を、[redacted]社が製剤を供給する予定であり、国内第 3 相臨床試験で用いられたプレフィルドシリンジ製剤と同一である。

海外及び国内で実施した各臨床試験及び市販予定の原薬及び製剤を分析した結果、各原薬及び製剤に相違は認められなかった（2.3.S.2、2.3.P.2）ことから、製剤間の相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検討する試験は実施しなかった。

### 2.5.2.1 参考文献

該当せず

## 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ラナデルマブの臨床薬理学的特性は、健康成人被験者にラナデルマブを単回漸増皮下投与した第 1 相試験（海外）、日本人及び被験者背景を一致させた白人の健康成人被験者を対象とした第 1 相試験（海外）、遺伝性血管性浮腫（HAE）被験者を対象として反復漸増投与した第 1b 相試験（海外）、二重盲検下で反復皮下投与した第 3 相試験（海外）及び第 3 相試験の継続投与試験として実施した第 3 相非盲検長期投与試験（海外）並びに非盲検下で反復皮下投与した第 3 相試験（国内）のデータに基づき評価された。

### 2.5.3.1 薬物動態

#### 2.5.3.1.1 健康被験者

##### 2.5.3.1.1.1 海外第 1 相試験（DX-2930-01 試験）

健康成人被験者に本剤 0.1、0.3、1.0 若しくは 3.0 mg/kg 又はプラセボのいずれかを腹部に皮下注射し、投与前及び投与後経時的に血液を採取し、血漿中のラナデルマブ濃度を測定した。本剤 0.1 mg/kg を皮下投与後の血漿中ラナデルマブ濃度は、投与後約 6 日で最高血漿中濃度（$C_{max}$）555.0 ng/mL に達した後、消失半減期 20.6 日で緩やかに消失した。$C_{max}$ 及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は用量に比例して増加した。血漿中からのラナデルマブの消失はいずれの用量でもほぼ同様で、16.8～21.2 日の消失半減期で低下した。これらの薬物動態（PK）特性はモノクローナル抗体で一般的に得られている知見と一致するものであった[1]〔2.7.2.2.1（5）〕。

##### 2.5.3.1.1.2 海外第 1 相試験（SHP643-101 試験）

日本人健康成人被験者及び被験者背景を一致させた白人健康成人被験者に本剤 300 mg を単回皮下投与したときの最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）の中央値及び $C_{max}$ の幾何平均値は、それぞれ日本人では約 5.7 日及び 21.9 µg/mL、白人では約 5.0 日及び 21.4 µg/mL であった。消失半減期の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 15.5 日及び 15.8 日であった。分散分析（ANOVA）を用いて $C_{max}$、0 時間から最終定量可能時点までの AUC（$AUC_{0\text{-}last}$）及び 0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}inf}$）について群間比較を行った結果、日本人と白人との間で統計学的に有意な差は認められず、本剤 300 mg 単回皮下投与したときの薬物動態は、日本人と白人で同様であった〔2.7.2.2.2（5）〕。

#### 2.5.3.1.2 HAE 被験者

##### 2.5.3.1.2.1 海外第 1b 相試験（DX-2930-02 試験）

HAE 患者に本剤 30、100 若しくは 300 mg 又はプラセボのいずれかを 14 日間の間隔をあけて、上腕に 2 回皮下注射し、投与前及び投与後の血漿中のラナデルマブ濃度を測定した。本剤投与後の血漿中ラナデルマブ濃度は用量依存的に上昇した。本剤の PK プロファイルはヒトモノクローナル抗体で報告されている PK プロファイル[1]と一致した。$C_{max}$ は用量の増加に伴い上昇した。また、すべてのコホートで Day 120 まで薬物濃度が定量可能であったことから、ラナデルマブの曝露持続期間が長いことが示された。$T_{max}$ は約 18 日（Day 15 の 2 回目投与後約 3～4 日）、消失半減期は約 14 日であった。これらの PK パラメータは、DX-2930-01 試

験の結果と同様であった。本剤を 400 mg までの用量で皮下投与した場合の曝露量は用量に比例して増加し、高用量群で血漿カリクレイン阻害が最大となることが示された〔2.7.2.2.3(5)〕。

#### 2.5.3.1.2.2 海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験）

HAE 被験者に本剤 150 mg 又は 300 mg を 4 週に 1 回（q4wks）又は 300 mg を 2 週に 1 回（q2wks）26 週間にわたり皮下投与し、Day 0、56、98、140 及び 182 に血液を採取し、血漿中ラナデルマブ濃度を測定した。

血漿中ラナデルマブ濃度は、本剤 150 mg q4wks 投与群（最小用量）から、本剤 300 mg q2wks 投与群（最大用量）へと用量の増加とともに上昇した（表 2.7.2.2-6）。本剤 300 mg q2wks 投与群のトラフ濃度の推移から、ラナデルマブの血漿中濃度は遅くとも 7 回（Day 98）の投与までに定常状態に達すると考えられた。健康被験者又は HAE 被験者を対象とした第 1 相試験で得られた本剤の PK 特性より予測された定常状態が、HAE 被験者を対象とした試験においても確認された。抗薬物抗体（ADA）又は中和抗体の発現は本剤の曝露量又は切断型高分子キニノーゲン（cHMWK）値に影響を及ぼすことはなく、また HAE 発作の抑制にも影響を及ぼさなかった〔2.7.2.2.4（5）〕。

#### 2.5.3.1.2.3 海外第 3 相試験（DX-2930-04 試験）

DX-2930-03 試験の継続投与試験として実施した第 3 相試験において、HAE 被験者に本剤 300 mg を 2 週に 1 回、長期投与した。本試験には、DX-2930-03 試験に参加したロールオーバー被験者に加え、DX-2930-03 試験に参加していない被験者を非ロールオーバー被験者として組み入れ、Day 0、98、182、238、574 及び 910 に血液を採取し、血漿中ラナデルマブ濃度を測定した。ロールオーバー被験者については本剤の 2 回目の投与前にも血漿中ラナデルマブ濃度を測定した。

血漿中ラナデルマブ濃度は、2 回目の投与から Day 98 までの期間が 70 日未満であったロールオーバー被験者を除き、大部分のロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者で Day 98 には定常状態に達することが示唆された〔（2.7.2.2.5（5）〕。

#### 2.5.3.1.2.4 国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）

日本人の HAE 被験者に本剤 300 mg を 52 週間にわたり皮下投与し、Day 0、56、98、140、182、266、350、364 及び治験終了時に血液を採取し、血漿中ラナデルマブ濃度を測定した。

本剤 300 mg を皮下投与した被験者の血漿中ラナデルマブ濃度は、Day 56 以降ほぼ一定の濃度で推移した。また、本試験で得られた血漿中ラナデルマブ濃度推移は DX-2930-03 試験の本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの非日本人 HAE 被験者における血漿中ラナデルマブ濃度推移とほぼ同様であった〔2.7.2.2.6（5）〕。

### 2.5.3.2 薬力学

血漿カリクレイン・キニン系の活性化及び同時に生じる血漿カリクレイン介在性のブラジキニン産生は、C1 インヒビター（C1-INH）の欠損又は機能低下を伴う HAE 患者の病態に関与することが報告されている[2][3][4]。ブラジキニンは in vivo では半減期が短く、生体試料中での検出が困難であることから、接触相活性化のバイオマーカーとしては、血漿カリクレ

イン活性により産生される cHMWK が HAE 発作リスクの増加を予測する有用なマーカーとして認識されている[3][4][5]（2.6.2.1）。

### 2.5.3.2.1 健康被験者

#### 2.5.3.2.1.1 海外第 1 相試験（DX-2930-01 試験）

蛍光性ペプチド合成基質を用いた血漿カリクレイン活性の測定（蛍光法）及び血漿カリクレインの基質である高分子キニノーゲン（HMWK）の分解を測定するウェスタンブロット法により、健康成人被験者に本剤を皮下投与後の薬力学的作用（血漿カリクレイン阻害能）を評価した。

蛍光法により測定した本剤 1.0 mg/kg 又は 3.0 mg/kg 投与後の血漿カリクレイン活性の最大阻害率は、それぞれ約 19%及び約 36%であった。阻害作用の持続はラナデルマブの血漿中濃度プロファイルとよく相関した。本剤 0.1 mg/kg 投与群及び 0.3 mg/kg 投与群の被験者では、血漿カリクレイン阻害作用は極めて小さかった（図 2.7.2.2-2）。

本剤投与前、Day 5 及び Day 28 に採取した血漿検体を用いてウェスタンブロット法による血漿カリクレインの HMWK 分解抑制効果を測定した。その結果、投与前と Day 5 との比較では、プラセボ投与群並びに本剤 0.1 mg/kg 投与群及び 0.3 mg/kg 投与群では cHMWK 値に臨床的に意味のある差は認められず、本剤 1.0 mg/kg 投与群では HMWK の分解抑制が示唆されたものの統計学的有意差は認められなかった。本剤 3.0 mg/kg 投与群では、Day 5 及び Day 28 では投与前と比較して統計学的に有意な HMWK 分解抑制効果が認められた〔それぞれ p=0.001 及び p=0.003、2.7.2.2.1（5）〕。

#### 2.5.3.2.1.2 海外第 1 相試験（SHP643-101 試験）

本剤 300 mg 単回皮下投与後の血漿カリクレイン活性の実測値及び平均抑制率は、日本人被験者及び白人被験者間で概ね同程度であった。日本人被験者では本剤投与後 144 時間に血漿カリクレイン活性の最小実測値 2.49 RFU/s に、血漿カリクレイン活性の最大抑制率 43.9%に達し、白人被験者では本剤投与後 312 時間で、それぞれ 2.10 RFU/s 及び 55.7%に達した。血漿カリクレイン活性の全体的な時間プロファイルは日本人被験者及び白人被験者で同様であった。また、cHMWK 値は、日本人及び白人被験者のいずれも本剤投与後約 144 時間で最小値に達し、ベースラインで調整した cHMWK 変化率はそれぞれ-23.4%及び-24.8%とほぼ同様であった〔2.7.2.2.2（5）〕。

### 2.5.3.2.2 HAE 被験者

#### 2.5.3.2.2.1 海外第 1b 相試験（DX-2930-02 試験）

HAE 被験者に本剤 30 mg、100 mg、300 mg、400 mg を 14 日間の間隔をあけて 2 回皮下投与し、経時的に採取した血漿検体を用いて本剤の血漿カリクレイン阻害作用を蛍光法により測定した。その結果、本剤 100 mg 投与群、300 mg 投与群及び 400 mg 投与群の 2 回目投与後の最大阻害率はそれぞれ約 30%、約 60%及び約 70%といずれも有意な阻害が認められた。血漿カリクレイン阻害作用は時間依存的で血漿中ラナデルマブ濃度と関連しており、本剤の曝露量と阻害作用の相関が示唆された。本剤 300 mg 投与群及び 400 mg 投与群では、2 回目投与後の血漿カ

リクレイン阻害の程度は、エカランチド（HAE に起因する急性血管性浮腫発作治療薬として米国で承認されている血漿カリクレイン阻害剤）を ex vivo 血漿に添加したときと同程度であった。

本剤投与前に採取した血漿における cHMWK 値は、DX-2930-01 試験の健康被験者では約 8%であったのに対し、本試験の HAE 被験者 34 例〔薬力学（PD）解析対象集団〕では約 52%であったことから、HAE 患者では、血漿中 cHMWK 値が健康被験者より高いことが明らかとなった。血漿中 cHMWK 値の評価では、本剤 30 mg 投与群及び 100 mg 投与群では投与前値に比べて統計学的に有意な差は認められなかったが、本剤 300 mg 投与群及び 400 mg 投与群では、Day 8 及び Day 22 において投与前値と比べて統計学的に有意な低下（$p<0.05$）が認められた。cHMWK 値の低下は本剤 2 回目の投与後の $T_{max}$ 付近である Day 22 で最大となった。さらに、本剤 300 mg 投与群及び 400 mg 投与群では cHMWK 値が健康被験者での測定値に近づいたことから、HAE 被験者の血漿中 cHMWK 値を効果的に正常値に戻す、本剤の PD 作用が確認された〔2.7.2.2.3（5）〕。

以上の結果より、蛍光法及びウェスタンブロット法の 2 種の測定法により、本剤 300 mg 及び 400 mg を HAE 患者に投与した場合、血漿カリクレイン活性を抑制することが示された。また、本剤 300 mg 及び 400 mg 投与群において投与後 14 日間の HAE 発作がそれぞれ 100%及び 88%抑制されたことから、本剤の治療コンセプト（血漿カリクレイン阻害による HAE 発作抑制）が確認された（2.7.3.2.3.1）。

### 2.5.3.2.2.2 海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験）

HAE 被験者に本剤 150 mg 又は 300 mg を 4 週に 1 回又は 300 mg を 2 週に 1 回皮下投与し、Day 0、56、98、140 及び 182 にウェスタンブロット法により測定した cHMWK 値は、Day 182 までのすべての来院時で Day 0 の値よりも有意に低下し、本剤 300 mg q2wks 投与群では Day 56 に投与前値より約 50%低下し、投与期間を通じて持続した（図 2.7.2.2-8）。投与期間中に急性発作治療として C1-INH を使用した被験者の割合は、プラセボ投与群で 65.9%であったのに対し、本剤 150 mg q4wks 投与群では 25.0%、300 mg q4wks 投与群では 13.8%、300 mg q2wks 投与群では 22.2%であった〔2.7.2.2.4（5）〕。HAE 発作の発現率はラナデルマブの血漿中濃度の上昇に伴って低下し（図 2.7.2.2-10）、また cHMWK 値の低下に伴って低下した（図 2.7.2.2-11）。以上の結果から、本剤の曝露量、cHMWK 値及び HAE 発作抑制との間に相関が認められ、主要有効性解析の結果が更に裏付けられた。

### 2.5.3.2.2.3 海外第 3 相試験（DX-2930-04 試験）

HAE 被験者に本剤 300 mg を 2 週に 1 回、長期投与時の cHMWK 値をウェスタンブロット法により測定した結果、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、本剤の曝露により cHMWK 値がベースラインに比べ約 50%低下した〔2.7.2.2.5（5）〕。DX-2930-03 試験でプラセボ投与群であったロールオーバー被験者では、本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したとき cHMWK 値の低下が認められた。

#### 2.5.3.2.2.4 国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）

日本人の HAE 被験者に本剤 300 mg を投与したときの cHMWK 値は、本剤の曝露により減少し、Day 56 には約 50%低下し、その後投与期間中持続した。cHMWK 値の低下及び推移は DX-2930-03 試験において非日本人で得られた結果とほぼ同様であった〔2.7.2.2.6（5）〕。

### 2.5.3.3 母集団薬物動態、薬物動態／薬力学及び曝露－反応解析

海外で実施された臨床試験で得られたデータを用いて実施した母集団薬物動態、PK/PD 及び曝露－反応解析の詳細は母集団解析報告書パート 1、パート 2、パート 3 及びパート 4 に示す（5.3.3.5-1、5.3.3.5-2、5.3.3.5-3 及び 5.3.3.5-4）。

#### 2.5.3.3.1 薬物動態

HAE 被験者におけるラナデルマブの PK を、非日本人被験者を対象として実施した臨床試験結果を用い母集団 PK モデリング&シミュレーションアプローチによって検討した。その結果、体重を除くすべての内因性及び外因性共変量は、ラナデルマブの PK に影響を与えないことが示された。健康被験者の見かけの全身クリアランス（CL/F）は、HAE 被験者と比較して約 13%減少すると予想された。これは、HAE 被験者における活性化血漿カリクレインレベルの違いに起因すると考えられた。ラナデルマブの PK 特性は、400 mg までの範囲で線形性を示し、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 モデルに基づくと、消失半減期の母集団平均値は 14.8 日、吸収半減期は 1.63 日であった。本剤を皮下投与したときの CL/F（0.598 L/day）及び見かけの分布容積（Vc/F、12.8 L）はどちらも体重に依存することが示された。母集団解析結果から本剤の投与開始後約 70 日（範囲：42～140 日）で本剤の PK は定常状態に到達すると考えられた。本剤 150 mg の 2 週に 1 回投与は検討していないが、他の投与レジメンと同様に効果的な曝露が達成されると予測された。これらの PK 特性はすべて、本剤を定期的に投与することにより、HAE 発作の発現を抑制するとともに症状を制御することを支持するものである〔2.7.2.3.1.2（2）1）〕。

日本人被験者を対象として実施した臨床試験結果を含めた解析により得られた母集団 PK パラメータは、非日本人で得られた値と概ね同様であった。人種及び疾患状態は CL/F に対して統計学的に有意な共変量であったが、日本人 HAE 被験者の体重が非日本人 HAE 被験者の体重と比較して低かったことから、CL/F における人種差の影響は、体重の影響により相殺されると考えられた。なお、CL/F に対する人種（日本人／非日本人）の影響の原因については日本人の被験者が少数であったことから不明であるが、日本人の HAE 被験者と非日本人の HAE 被験者との差は 27%程度であったことから、臨床的な影響は小さいものと考えられた〔2.7.2.3.1.2（2）2）〕。

#### 2.5.3.3.2 薬物動態／薬力学

非日本人 HAE 被験者に本剤 150 mg を 4 週に 1 回、本剤 300 mg を 4 週に 1 回又は本剤 300 mg を 2 週に 1 回皮下投与した後、濃度依存的な血漿カリクレインの阻害（cHMWK 値の低下）が示された。ラナデルマブの血漿中濃度と cHMWK の PK-PD 関係は、間接反応 $I_{max}$ モデルによって説明されることが示された。cHMWK 生成率は本剤の投与により最大で 53.7%減少し、$IC_{50}$ は 5,705 ng/mL であった。本剤 150 mg を 4 週に 1 回、本剤 300 mg を 4 週に 1 回又は本

剤 300 mg を 2 週に 1 回投与後、cHMWK 値がベースラインの 5%以内に戻る時間は、それぞれ約 139、154 及び 163 日と推定された。このシミュレーション結果は DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験の結果とよく一致したことから、cHMWK の抑制を指標とする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〔2.7.2.3.1.3 (2)〕。

日本人及び非日本人の cHMWK 値（%）に関する PK/PD 解析を実施した結果、cHMWK の生成（$K_{in}$）に対する共変量として人種及び疾患状態が統計学的に有意な共変量であったが、cHMWK の母集団パラメータは非日本人で得られた値と概ね同様であった。

### 2.5.3.3.3 探索的曝露－反応解析（有効性）

探索的曝露－反応解析（有効性）の結果、以下の曝露－反応（有効性）関係が示された。

(1) 本剤の定常状態におけるラナデルマブの曝露量の四分位群と HAE 発作の初回発現までの期間との関係：定常状態における平均血漿中濃度（$C_{ave,ss}$）が第 4 四分位群（22,400～47,600 ng/mL）に位置する場合に、HAE 発作の初回発現までの期間が最長（14.3 週間）となると推定された。

(2) DX-2930-04 試験での非盲検期初回投与から HAE 発作の初回発現までの AUC（$AUC_{0\text{-}HAE}$）値と無発作期間との関係：プラセボ効果を含む最大無発作期間（$E_{max}$）は 118 日、$E_{max}$ の 50%を示すときの曝露量（$EAUC_{50}$）は 562.1 μg day/mL と推定された。

(3) 1 ヵ月あたりの HAE 発作回数と投与期間及びラナデルマブ曝露量との関係：本剤の発作回数の最大抑制効果（$E_{max}$）は 3.74 回／月であり、$EAUC_{50}$ は 113 μg·day/mL と推定された。本剤 150 mg q4wks 投与群、300 mg q4wks 投与群及び 300 mg q2wks 投与群における定常状態における 4 週間のラナデルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$）は $EAUC_{50}$ のそれぞれ 2.1、3.9 及び 7.2 倍であった。また、本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの $AUC_{0\text{-}4weeks,ss}$ 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。

これらの結果より、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与は他の用法・用量より優れるが、150 mg 又は 300 mg の 4 週に 1 回投与も有効であることが示された。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〔2.7.2.3.1.4（2）〕。

### 2.5.3.3.4 探索的曝露－反応解析（安全性）

ラナデルマブの曝露量と、以下の安全性評価項目の間に統計学的に有意な関係は観察されなかった： AST、ALT、ビリルビン、活性化部分トロンボプラスチン時間、赤血球数、白血球数、血小板数、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、QT 間隔、Fridericia 式による心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）及び Bazett 式による心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）〔2.7.2.3.1.5（2）〕。

### 2.5.3.3.5 投与方法及び投与部位の影響

本剤の PK に対する注射部位（上腕、大腿部又は腹部）の影響は認められず、また自己投与の割合が 80%以上の被験者と 80%未満の被験者における PK はほぼ同様であった

（2.7.2.3.1.8）。以上の結果並びに有効性及び安全性の成績より、HAE 被験者の自己投与による長期予防的療法が支持された。

### 2.5.3.3.6 内因性要因の影響

#### （1）性別

母集団 PK 解析により本剤投与後の男女別の PK パラメータを比較した結果、性別は体重補正後の CL/F 及び Vc/F に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.2.1）。

#### （2）高齢者

母集団解析により高齢被験者（65 歳超）と成人被験者（18～65 歳）の PK パラメータを比較した結果、PK 特性及び曝露量に差はないことが示唆されたことから、高齢 HAE 患者に対する用法・用量の調節は不要であると考えられる（2.7.2.3.2.2）。

#### （3）小児

小児（12～17 歳）被験者の CL/F は成人被験者に比べ 24%低かったが、体重補正後の CL/F に差が認められなかったことから、CL/F の差は体重の差に起因するものと考えられる。また、小児被験者の定常状態における投与間隔内の AUC（$AUC_{tau,ss}$）は成人被験者よりも約 37%高かったが、PK、有効性及び安全性を総合的に勘案すると、12～17 歳の小児 HAE 患者に対する用法・用量の調節は不要であると考えられる（2.7.2.3.2.3）。

#### （4）人種

本剤の CL/F 及び Vc/F に対する人種（白人及び黒人又はアフリカ系米国人）の影響は認められなかった。日本人と非日本人を比較した母集団 PK 解析の結果、人種は CL/F に対して統計学的に有意な共変量であったが、体重も CL/F に対して有意な共変量であったこと及び日本人の HAE 被験者の体重が非日本人 HAE 被験者の体重と比較して低かったことから、日本人と非日本人におけるラナデルマブの曝露量は概ね同程度と推察された〔2.7.2.3.2.4〕。

本剤 300 mg 2 週に 1 回投与時の日本人 HAE 患者におけるラナデルマブの血漿中濃度推移（SHP643-302 試験）は非日本人（DX-2930-03 試験）と同様であった。cHMWK のベースラインからの変化率も日本人 HAE 患者（SHP643-302 試験）と非日本人（DX-2930-03 試験）は同様の推移であった〔2.7.2.3.2.4〕。

日本人 HAE 患者（SHP643-302 試験）及び非日本人 HAE 患者（DX-2930-03 試験）における本剤投与後のラナデルマブの平均血漿中濃度と発作発現率（1 ヵ月あたりの平均回数）との関係及び cHMWK 値と発作発現率との関係はともに日本人と非日本人とで類似していた〔2.7.2.3.2.4〕。

また、日本人健康成人被験者及び被験者背景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、本剤投与後の曝露量（$C_{max}$、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）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阻害作用及びベースラインで調整した血漿 cHMWK の分解抑制率は日本人被験者及び白人被験者で同程度であった〔（2.7.2.2.2（5））〕。

（5）腎機能及び肝機能障害

肝機能マーカー（ALT、AST 及び／又はビリルビン）は、本剤の PK に影響を及ぼさないことが示された。また、腎機能障害〔推算腎糸球体ろ過量（eGFR）：60～89 mL/min/1.73 $m^2$（軽度）及び 30～59 mL/min/1.73 $m^2$（中等度）〕は CL/F 及び Vc/F に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.2.5）。ラナデルマブは IgG1 モノクローナル抗体であるため、他の内因性抗体と同様、肝及び網内系による蛋白分解、標的介在性の消失、非特異的エンドサイトーシスなどを介して代謝されるものと考えられる[6]。

2.5.3.3.7 外因性要因の影響

（1）薬物間相互作用

HAE の治療に使用される併用薬（鎮痛薬、抗菌薬、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬／抗リウマチ薬及び急性発作治療薬）は、CL/F 及び Vc/F に影響を与えなかった。さらに、本剤の投与は、鎮痛薬又は抗炎症薬／抗リウマチ薬、及び C1-INH、イカチバント、エカランチドなどの急性発作治療薬の併用の減少との関連性が認められたが、これらは本剤の投与による HAE 発作回数の減少が疼痛、炎症又は非特異的不快感の減少と関連していることを示唆している（2.7.2.3.1.7）。

2.5.3.3.8 QTc に及ぼす影響

QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用の可能性に関する詳細な検討を目的とした試験は実施していない。本剤はモノクローナル抗体であるが、モノクローナル抗体が間接的な機序を介して QT に作用する可能性はごくわずかである。最大曝露時の心電図を精査した臨床試験全体の所見、申請適応症に対する作用機序及び適応患者集団を踏まえると、本剤は QT/QTc 間隔を延長させないと考えられる（2.7.4.4.3）。

2.5.3.3.9 免疫原性に関する評価

第 3 相試験（DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験）において、中和抗体を含む ADA の発現が PK、PD、有効性及び安全性に及ぼす影響を評価した。

DX-2930-03 試験の本剤投与群 11.9%（10/84 例）及びプラセボ投与群 4.9%（2/41 例）において、治験薬投与期間中に ADA 陽性が 1 回以上認められたが、抗体価はいずれも低値であった。本剤投与群のうち、150 mg q4wks 投与群の 2 例で中和抗体が検出されたが、抗体価は低かった〔2.7.2.2.4（5）3）〕。ADA 又は中和抗体の発現の有無によりラナデルマブ曝露量及び cHMWK 値に差は認められなかった〔2.7.2.2.4（5）4）〕。中和抗体が認められた被験者に、ADA の発現と関連する可能性のある過敏症関連事象及びその他の有害事象は認められなかった〔2.7.4.4.4（1）〕。

DX-2930-04 試験で本剤投与を受けた被験者全体における ADA の発現率は 10.8%（23/212 例）であり、ロールオーバー被験者群では 11.9%（13/109 例）、非ロールオーバー被験者群では 9.7%（10/103 例）であった。また、被験者全体における中和抗体の発現率は 2.8%（6/212 例）であり、ロールオーバー被験者群では 2.8%（3/109 例）、非ロールオーバー被験者群では 2.9%（3/103 例）であった〔2.7.2.2.5（5）3）〕。

日本人 HAE 患者に本剤 300 mg を 52 週間にわたり投与したとき、ADA 又は中和抗体の発現は認められなかった〔2.7.4.4.4（3）〕。

以上の結果から、本剤投与による ADA 又は中和抗体の発現は、HAE 発作の抑制に加えて PK、PD 及び安全性のいずれにも影響を及ぼさないことが示唆された。

### 2.5.3.4 参考文献

[1] Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-58.

[2] Berrettini M, Lämmle B, White T, Heeb MJ, Schwarz HP, Zuraw B, et al. Detection of in vitro and in vivo cleavage of high molecular weight kininogen in human plasma by immunoblotting with monoclonal antibodies. Blood. 1986;68(2):455-62.

[3] Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci PM, et al. Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. Blood. 1997;89(9):3213-8.

[4] Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. Lancet. 1998;351:1693-7.

[5] 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.

[6] Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet, 2010;49(8):493-507.

## 2.5.4 有効性の概括評価

本剤の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者における HAE 発作の抑制に関する有効性は、成人 HAE 患者を対象にした海外第 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）、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）で評価した。また、日本人 HAE 患者における有効性は 12 歳以上の HAE 患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP643-302 試験）において評価した。本剤の有効性評価に使用した臨床試験の概要及び有効性データの詳細は 2.7.3 に示した。

これらの臨床試験結果から、12 歳以上の HAE 患者における HAE 発作の発現抑制及び症状のコントロールを目的とした本剤の有効性が裏付けられた。

### 2.5.4.1 試験対象集団（被験者の内訳、人口統計学的特性及び疾患特性）

当該申請の有効性評価に使用した臨床試験 4 試験全体では、延べ 245 例の HAE 患者に本剤を投与した（2.7.4.1.1）。海外第 3 相二重盲検ピボタル試験（DX-2930-03 試験）では 84 例（2.7.3.2.1）、海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）では 212 例（ロールオーバー被験者 109 例及び非ロールオーバー被験者 103 例）（2.7.3.2.2）、海外第 1b 相試験（DX-2930-02 試験）では 24 例（2.7.3.2.3）、国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では日本人 HAE 被験者 12 例（2.7.3.2.4）に本剤を投与した。

また、DX-2930-03 試験では小児被験者（12～18 歳未満）10 例中 6 例に本剤が投与され、DX-2930-04 試験では小児被験者 21 例（ロールオーバー被験者 8 例を含む）、国内試験である SHP643-302 試験では小児被験者 1 例に本剤が投与された（2.7.4.1.1）。

成人と同様に、小児の HAE 患者は反復性の衰弱性発作に苦しむことがある。症状は小児期のごく早期に現れることがあり[1]、一般的に思春期後に悪化する[2][3]。成人及び小児における HAE の病態生理学及び臨床症状は類似しており（2.5.1.2.1）、成人、小児にかかわらず、HAE の治療目標は、HAE 発作の発現抑制及び HAE 症状をコントロールすることによるブレークスルー発作の迅速な消失である（2.5.1.3.1）。非臨床試験及び臨床試験で安全性シグナル（安全性の懸念）は認められていないことから、小児（12 歳以上）の被験者をこれらの臨床試験に含めることは妥当と考えられた。また、本剤の安全性リスクが小児で上昇すると考える生物学的な理由はなく、臨床的にも、先天性プレカリクレイン欠損症は明らかな毒性と関連していない[4]。

当該申請の有効性評価に使用した各臨床試験で治験薬（プラセボ又は本剤）を投与した被験者の人口統計学的特性を 2.7.3.3.1.2 に要約した。有効性評価に使用した海外 3 試験（DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）で本剤又はプラセボを投与した HAE 患者の年齢の平均値は 39.9～40.7 歳であった。これら試験の被験者は女性の方が多く（範囲：62.2%～70.4%）、大多数が白人であった（範囲：90.4%～100%）。DX-2930-02 試験及び DX-2930-03 試験では、人口統計学的特性は本剤投与群とプラセボ投与群との間で概ね同様であった（表 2.7.3.3-3）。国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、日本人のみが登録されたが年齢（平均値 41.9 歳）及び性別（女性 75.0%）は、海外 3 試験と同様であった。体重の平均値は 61.24 kg、中央値（範囲）は 62.00 kg（42.0～74.3 kg）、被験者全体の 83.3%が体重 50

～75 kg であり、成人被験者の過半数（全被験者の 58.3%）の体格指数（BMI）は 18.5～25.0 kg/m$^2$ 未満（正常）に分類された（2.7.3.3.1.2、表 2.7.3.3-3）。

小児被験者（12～18 歳未満）は、DX-2930-03 試験では 10 例、DX-2930-04 試験では 21 例であった〔ロールオーバー被験者 8 例及び非ロールオーバー被験者 13 例〕。高齢被験者（65 歳以上）は、DX-2930-03 試験では 5 例、DX-2930-04 試験では 11 例であった。DX-2930-02 試験では、小児被験者は含まれず、高齢被験者は 2 例であった。国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、小児被験者は 1 例登録され、高齢被験者は登録されなかった。

DX-2930-03 試験では、投与群間で体重及び BMI にわずかな差が認められたが、臨床的な意義はないと考えられた。

当該申請の有効性評価に使用した各臨床試験で治験薬（プラセボ又は本剤）を投与した被験者のベースラインにおける HAE 発作の疾患特性を 2.7.3.3.1.3 に要約した。海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）の被験者の大多数（83.8%～90.4%）は HAE I 型であり、一般的な HAE 患者集団と一致していた。海外第 3 相試験では、被験者の大多数（61.3%～64.8%）で喉頭発作の病歴が報告されたが、DX-2930-02 試験ではその割合は低かった（45.9%）。海外第 3 相試験では、ベースラインの HAE 発作発現率の平均値（SD）は 3.05（2.657）～3.66（2.611）回／月、発作発現率が 3 回以上／月であった被験者は 39.2%～52.0%であった。また、試験開始前に長期予防的療法（LTP）使用歴のある被験者が大多数で、C1 インヒビター（C1-INH）のみを使用した被験者が 48.0%～50.0%であった。国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、被験者の 41.7%が HAE I 型であり、半数（50.0%）は特定不能であった。HAE の初回発現時の年齢は平均値及び中央値共に 21.5 歳であり、海外試験の被験者（12.6～15.6 歳）よりやや遅かった。被験者の過半数（58.3%）で喉頭発作の病歴があり、ベースラインの HAE 発作発現率の平均値は 3.808 回／月、発作発現率が 3 回以上／月であった被験者は 66.7%であった（2.7.3.2.4）。

### 2.5.4.2 有効性の結果

#### 2.5.4.2.1 主要な有効性の結果（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）で得られた有効性の結果は、12 歳以上の HAE 患者の発作発現を抑制し、HAE の症状をコントロールするための本剤の使用を支持するものであった（2.7.3.2.1）。DX-2930-03 試験では、全ての評価項目、投与群、サブグループで一貫した結果が得られた。3 つの本剤投与レジメンは全て非常に有効であったが、治療効果は常に本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与で最大であった。

DX-2930-03 試験は、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り、12 歳以上の HAE 患者を対象に、本剤の血管浮腫発作の抑制における有効性及び安全性を検討した（2.7.3.1.3.1）。主目的は、HAE 発作の抑制における本剤の有効性を評価することであり、有効性の主な指標は、HAE 発作評価・報告手順（HAARP）に従って評価された治験責任医師が確認した HAE 発作であった。また、副目的は本剤の安全性を、その他の目的は本剤の薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性を評価し、本剤の健康関連の quality of life（QOL）に対する影響を検討することであった。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、更に本剤投与群に組み入れられた被験者は、

本剤 150 mg 4 週に 1 回投与（本剤 150 mg q4wks 投与群、本剤 300 mg 4 週に 1 回投与（本剤 300 mg q4wks 投与群）、本剤 300 mg 2 週に 1 回投与（本剤 400 mg q2wks 投与群）に 1：1：1 で割付けられた。各投与群に対する割付けは、導入期間中のベースライン発作発現率に基づいて層別化された。DX-2930-03 試験では全ての被験者に急性発作治療を許可していた。

無作為化した 126 例のうち 125 例に治験薬を 1 回以上投与した。Intent-to-treat（ITT）集団全体の年齢の中央値（範囲）は 42.4 歳（12～73 歳）であり、125 例中 88 例（70.4%）が女性であった（2.7.3.2.1）。血管性浮腫喉頭発作の病歴（既往）は、被験者の 64.8%（81/125 例）で報告された。前治療として LTP を使用していた被験者は 56.0%（79/125 例）であった。試験の導入期間の HAE 発作発現率が 3 回以上／月の被験者は、プラセボ投与群で 51.2%（21/41 例）、本剤投与群で 52.4%（44/84 例）であった。

海外第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）で得られた有効性の結果を表 2.5.4.2-1、表 2.5.4.2-2 及び表 2.5.4.2-3 に示す。

表 2.5.4.2-1　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)<br>%Change (95% CI)<br>（表 2.7.3.2-1） | -75.609<br>(-84.650, -61.243) | -73.271<br>(-82.379, -59.456) | -86.921<br>(-92.828, -76.150) |
| Number of investigator-confirmed HAE attacks during the estimated steady state period, Day 70 through Day 182.<br>%Change (95% CI)<br>（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） | -77.614<br>(-86.702, -62.314) | -80.587<br>(-88.466, -67.326) | -91.457<br>(-96.132, -81.129) |
| Negative Binomial GLM Analysis (sensitivity analysis) of number of investigator-confirmed HAE attacks during the treatment period.<br>%Change (95% CI)<br>（事後感度分析、DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 18） | -74.161<br>(-83.946, -58.412) | -75.130<br>(-84.385, -60.392) | -86.780<br>(-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 2.5.4.2-2　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 |
| 1st rank order: Number of investigator-confirmed HAE attacks requiring **acute treatment** during the treatment period (Day 0 through Day 182)<br>(95% CI)<br>（表 2.7.3.2-1） | -80.842<br>(-89.169, -66.114) | -74.169<br>(-83.733, -58.983) | -87.299<br>(-93.494, -75.204) |
| 2nd rank order: Number of **moderate and severe** investigator-confirmed HAE attacks during the treatment period (Day 0 through Day 182)<br>(95% CI)<br>（表 2.7.3.2-1） | -70.497<br>(-82.696, -49.699) | -73.285<br>(-84.316, -54.496) | -83.394<br>(-91.618, -67.099) |
| 3rd rank order: Number of investigator-confirmed HAE attacks occurring on Day 14 after administration of study drug through Day 182<br>(95% CI)<br>（表 2.7.3.2-1） | -77.622<br>(-86.253, -63.572) | -75.377<br>(-84.115, -61.833) | -89.008<br>(-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 2.5.4.2-3　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<br>% Change(b) (95% CI)<br>（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Figure 13 及び Table 14.2.7.1） | -79.151<br>(-94.210, -24.930) | -86.320<br>(-96.769, -42.072) | -84.712<br>(-96.398, -35.106) |

| 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)<br>（図 2.7.3.2-7） | 2.4% | 39.3% | 31.0% | 44.4% |
| Percentage of attack-free subjects during Day 70 through Day 182<br>（図 2.7.3.2-8） | 2.7% | 53.6% | 44.8% | 76.9% |
| Percentage of attack-free subjects at:<br>1 month<br>3 months<br>6 months<br>（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 15） | <br>12.2%<br>7.3%<br>2.4% | <br>46.4%<br>39.3%<br>39.3% | <br>48.3%<br>34.5%<br>31.0% | <br>66.7%<br>48.1%<br>44.4% |
| Percentage of subjects who had <1 HAE attack per 4 weeks<br>（DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table r2599.1） | 20% | 82% | 83% | 89% |
| Percentage of subjects with severe attacks (Maximum HAE attack severity during the treatment period (Day 0 through Day 182)<br>（図 2.7.3.2-7） | 34.1%<br>(14 of 41 subjects) | 17.9%<br>(5 of 28 subjects) | 13.8%<br>(4 of 29 subjects) | 7.4%<br>(2 of 27 subjects) |

表 2.5.4.2-3　探索的評価項目の結果（DX-2930-03 試験）（続き）

| Efficacy Endpoints | Efficacy Results by Treatment Arm | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Lanadelumab | | |
| | | 150 mg q4wks | 300 mg q4wks | 300 mg q2wks |
| 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）

有効性の主要評価項目及び副次評価項目

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（本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 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）（2.7.3.2.1.1、表 2.5.4.2-1）。治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率は、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 使用状況に関係なく、プラセボ投与群と比較して低下した。

事前に規定した感度解析及び追加の事後感度解析はすべて、主要な有効性解析と一致した。本剤投与群は全て有効であり、その治療効果は本剤 300 mg q2wks 投与群で最大であった（2.7.3.2.1.1、表 2.5.4.2-1）。

本剤の半減期は約 14 日であり、DX-2930-03 試験の試験対象集団では Day 70 頃に定常状態の濃度に達するとみられた〔2.7.2.3.1.2 (2) 1）〕。定常状態期間（Day 70～182、16 週間）における治験責任医師が確認した HAE 発作の解析では、治験責任医師が確認した HAE 発作発現率の平均値は、プラセボ投与群と比較して本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 77.6%、80.6%及び 91.4%低く、全ての本剤投与群で統計学的に有意な低下が認められた（全て未調整 p<0.001）（図 2.7.3.2-2）。定常状態期間（Day 70～182）の低下率は、Day 0～182 又は Day 14～182 の低下率より大きかった（2.7.3.2.1.1）。

HAE 発作発現率のサブグループ解析を実施した（2.7.3.2.1.1、図 2.7.3.2-3）。体重 100 kg 以上の被験者（21 例）では、HAE 発作発現率の最小二乗平均値は、プラセボ投与群と比較して 3 つの本剤投与群全てで低下が認められた。本剤 300 mg q2wks 投与群では体重 100 kg 以上のカテゴリーの被験者数が最も多く（9 例、33.3%）、プラセボ投与群（6 例、14.6%）と比較して群間の比の信頼区間が 1 を下回っていたことから、体重 100 kg 以上の患者に本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与する妥当性が裏付けられた。

また、12～18 歳未満の被験者は 10 例であった。いずれの本剤投与群でも 12～18 歳未満の被験者数は非常に少なかったものの（各投与群 1～3 例）、投与期間中（Day 0～182）の HAE 発作発現率の平均値（SD）は、プラセボ投与群〔0.917（0.992）回〕より本剤投与群全体〔0.254（0.284）回〕の方が低く、この結果は 18～40 歳未満及び 40～65 歳未満の結果と一致していた〔2.7.3.3.3.1 (1)〕。

その他の有効性評価項目

6 ヵ月間の投与期間中に無発作であった被験者の割合は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 39.3%、本剤 300 mg q4wks 投与群で 31.0%、本剤 300 mg q2wks 投与群で 44.4%であるのに対し、プラセボ投与群では 2.4%であった（2.7.3.2.1.2）。また、定常状態期間（Day 70～182）では無発作であった被験者の割合から見た治療効果の大きさはさらに大きく、本剤投与群では 44.8%～76.9%、プラセボ投与群では 2.7%であった。被験者の導入期間の平均発作発現率が 3.22～4.02 回／月（表 2.7.3.3-7）であることを考慮すると、これらの無発作であった被験者の割合は、臨床的に意義があると考えられた。

レスポンダー解析を実施した（2.7.3.2.1.2）。導入期間と比較して 26 週間の投与期間に発作発現率が 50%以上低下した被験者の割合は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 89.3%、本剤 300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群で 100%、プラセボ投与群で 31.7%であった。また、導入期間と比較して治験責任医師が確認した HAE 発作発現率が 90%以上低下した被験者の割合も、本剤 150 mg q4wks 投与群で 64.3%、本剤 300 mg q4wks 投与群で 55.2%、本剤 300 mg q2wks 投与群で 66.7%、プラセボ投与群で 4.9%であり、本剤投与群で高かった（表 2.5.4.2-3）。

また、事後解析の結果、投与期間中の 4 週間あたりの HAE 発作発現が 1 回未満であった被験者の割合は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 82%、本剤 300 mg q4wks 投与群で 83%、本剤 300 mg q2wks 投与群で 89%、プラセボ投与群で 20%であった（表 2.5.4.2-3）。

重度の HAE 発作を発現した被験者の割合は、プラセボ投与群（34.1%）と比較して、3 つの本剤投与群（7.4%～17.9%）で小さく、重度の HAE 発作を発現した被験者は本剤 300 mg q2wks 投与群で最も少なかった（図 2.7.3.2-7）。同様に、定常状態期間（Day 70～182）でも、重度の HAE 発作を発現した被験者の割合は、プラセボ投与群（27%）より 3 つの本剤投与群（3.6%～6.9%）全てで小さかった（図 2.7.3.2-8）。本剤は重度の発作発現を抑制することで、HAE の症状をコントロールし、疾患の負担を軽減すると考えられた。

DX-2930-03 試験では、本剤の投与により著しい病的状態を伴う HAE 発作が減少した（2.7.3.2.1.2）。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 mmHg 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。投与期間中の治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作発現率は、プラセボ投与群と比較して、本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 79.2%、86.3%及び 84.7%低く、3 つの本剤投与群で統計学的に有意な低下がみられた（図 2.7.3.2-6）。また、事後解析として検討した定常状態期間（Day 70～182）における著しい病的状態を伴う発作の発現率の平均値も、プラセボ投与群と比較して本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 89.7%、90.6%及び 90.6%低く、3 つの本剤投与群で統計学的に有意な低下がみられた（表 2.7.3.2-2）。各投与群における定常状態期間の著しい病的状態を伴う発作の発現回数の低下率は、投与期間全体（Day 0～182）の低下率より大きかった。

当該試験の被験者の 64.8%が咽頭発作の既往を有していたことから、生命を脅かすような著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現が減少したことは臨床的に意義がある。投与期間中の喉頭 HAE 発作の発現率も、プラセボ投与群と比較して本剤投与群各群で 59.5%～81.6%低かった。同様に、Day 70～182 に治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作の発現率も本剤投与群各群で 54.5%～84.1%低かった。咽頭 HAE 発作の減少は、一貫して本剤の投与を支持している。

HAE 発作の急性発作治療を頻用することは、本剤の発作抑制効果の評価に影響を与える可能性がある。しかし、順位付けした副次評価項目（順位 1 位）である投与期間中（Day 0～182）に治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現回数は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 80.8%、本剤 300 mg q4wks 投与群で 74.2%、本剤 300 mg q2wks 投与群で 87.3%

減少した（2.7.3.2.1.2）。導入期間に最も多く使用された急性発作治療は、全ての投与群でイカチバントとナノフィルター処理血漿由来 C1-INH であった。投与期間中、C1-INH は、急性発作治療としての使用は可としたが、LTP としての使用は不可とした。C1-INH 等による急性発作治療を使用した場合、急性発作治療（特に C1-INH）の有効性が持続している間は被験者に発作発現のリスクはなかったと考えられるが、主解析では急性発作治療後の期間を有リスク期間から除外しなかった。したがって、本試験では急性 HAE 発作の発現時には、治験責任医師が医学的に妥当と判断した急性発作治療の使用を含め、治験責任医師の通常診療と同様の方法で治療したことを認識したうえで、結果を解釈した。

DX-2930-03 試験では全被験者が急性発作治療の使用を認められていたことから、予防的治療及び急性発作治療の併用（本剤投与群）と急性発作治療のみ（プラセボ投与群）の比較が可能であった。血漿由来 C1-INH やイカチバントによる急性発作治療は、プラセボ投与群では投与期間中も多数の被験者で使用されたが、本剤投与群各群では少なかった。また、4 週間あたりの C1-INH の使用回数が 2 回を上回った被験者は、プラセボ投与群では 13 例であったのに対し、本剤 300 mg q2wks 投与群では 2 例、その他の 2 つの本剤投与群では 0 例であった。4 週間あたりの C1-INH の使用回数が 5 回を上回った被験者は、プラセボ投与群では 6 例であったのに対し、本剤投与群ではいずれも 0 例であった（表 2.7.3.2-5）。

### 2.5.4.2.2 主要な有効性結果を支持する試験

海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）及び海外第 1b 相試験（DX-2930-02 試験）では、海外第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）で確認された本剤の有効性を支持する所見が得られている。

#### 2.5.4.2.2.1 DX-2930-04 試験

海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）では、被験者 212 例（ロールオーバー被験者 109 例、非ロールオーバー被験者 103 例）に本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与した（2.7.3.1.3.2）。ベースラインの発作発現率の平均値（SD）は、ロールオーバー被験者〔3.52（2.483）回／月〕の方が非ロールオーバー被験者〔2.55（2.754）回／月〕より高かった。また、ベースラインの発作発現率が 3 回以上／月であった被験者の割合は、ロールオーバー被験者では 50.5%、非ロールオーバー被験者では 27.2%であった。組入れ基準は異なっていたが、ベースラインの発作発現率の範囲はロールオーバー対象者（1.0～14.0 回／月）及び非ロールオーバー対象者（0.0～15.4 回／月）で同様であった（2.7.3.2.2）。

ロールオーバー被験者の「投与－待機」期における治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間（本剤投与開始から治験責任医師が確認した HAE 発作の初回発現までの期間）

DX-2930-03 試験のプラセボ投与群からのロールオーバー被験者では、DX-2930-04 試験における初回投与が本剤の初めての投与となった。したがって、プラセボ投与群からのロールオーバー被験者における本剤 300 mg 単回投与後の HAE 発作の初回発作までの期間は、本剤 300 mg 単回投与の有効性を示すものであり、最長投与間隔の指標となり得る。

HAE 発作の初回発現までの期間のデータから、本剤 300 mg 単回投与は HAE 発作を抑制するが、投与間隔は 4 週間に 1 回より長くすべきではないことが示され、2 週に 1 回投与では更なるベネフィットをもたらす可能性が示された。DX-2930-03 試験の本剤 300 mg q2wks 投与群からのロールオーバー被験者では、本剤 150 mg q4wks 又は 300 mg q4wks 投与群からのロールオーバー被験者と比較して、無発作期間の平均値がより長かった。投与 4 週間後の時点で HAE 発作の初回発現を報告していた被験者は、本剤 300 mg q2wks 投与群からのロールオーバー被験者では 20.0%のみであったのに対し、本剤 150 mg q4wks 又は 300 mg q4wks 投与群からのロールオーバー被験者では約 50%であった（2.7.3.2.2.1、表 2.7.3.2-7）。

投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数

発作発現率の中央値は、DX-2930-03 試験の投与群（ロールオーバー被験者）や LTP 使用歴（非ロールオーバー被験者）に関わらず、0.00～0.15 回／月であった（2.7.3.2.2.1、表 2.7.3.2-8）。被験者全体では、ベースラインから中央値で 97.663%、平均値で 87.374%低下した。DX-2930-03 試験のプラセボ投与群からのロールオーバー被験者では、他の 3 つの本剤投与群各群からのロールオーバー被験者と比較して、DX-2930-04 試験における発作発現率は DX-2930-03 試験の終了時から大きく低下した（中央値で 1.46 回／月、平均値で 2.05 回／月低下）。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 試験の投与期間終了時点にみられた低い発作発現率は維持され、投与の長期化に伴い発作発現率は持続的に低下した。非ロールオーバー被験者のベースライン及び投与期間中の発作発現率は LTP 使用歴にかかわらず同様であった。被験者全体の発作発現率の低下は投与開始から 33 ヵ月まで維持された。HAE 発作の発現は予測不可能とされているが、本剤投与後の毎月の HAE 発作率の変動は小さく、本剤の持続的な治療効果が示唆された。

定常状態期間の治験責任医師が確認した HAE 発作の発現回数

定常状態期間（Day 70～投与期間終了／定期投与期間終了）の発作発現率の平均値（SD）は 0.22（0.498）回／月、中央値は 0.04 回／月（範囲：0.0～4.1 回／月）であった（2.7.3.2.2.1、表 2.7.3.2-9）。この結果は、投与期間／定期投与期間の結果（表 2.7.3.2-8）と同様であり、非ロールオーバー被験者及びロールオーバー被験者で差はなかった。被験者 83 例（40.9%）では定常状態期間中に無発作であった。

HAE 発作発現率の持続的な低下は、その他の有効性評価項目である急性発作治療を必要とした HAE 発作、中等度及び重度の HAE 発作、著しい病的状態を伴う HAE 発作でもみられた（2.7.3.2.2.1、表 2.7.3.2-10、表 2.7.3.2-11 及び表 2.7.3.2-12）。また、被験者は投与期間の大半を無発作で過ごした〔平均値（SD）97.65（6.009）%、中央値 99.67%（範囲：51.6%～100.0%）〕。被験者全体（N=209）における最大無発作期間の平均値（SD）は 543.09 日（312.207）であった。全体として、被験者の 81.8%（171/209 例）で最大無発作期間は 6 ヵ月超であり、68.9%（144/209 例）で 12 ヵ月超であった。また、被験者の 37.3%（78/209 例）では試験期間を通じて無発作であった（表 2.7.3.2-14）。

効果の持続

海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）では、投与期間は初回投与（Day 0）から最大 924 日間（最大 66 回投与）であった（2.7.3.1.3.2）。曝露期間の平均値は 29.57 ヵ月であり、被験者の 92.5%（196/212 例）が 12 ヵ月以上、81.6%（173/212 例）が 30 ヵ月以上本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与を受けた。このうち、DX-2930-03 試験の本剤投与群から移行したロールオーバー被験者 76 例は、DX-2930-04 試験の登録前に更に 26 週間の本剤投与を受けていた（2.7.3.5）。

DX-2930-04 試験では、HAE 発作の発現率は本剤投与後に速やかに低下し、投与期間中その低下した発現率は持続した（2.7.3.2.1.1）。被験者全体のベースラインの発作発現率の平均値（SD）は 3.05 回／月（2.657）であり、投与開始から 1 ヵ月間で 0.37（0.871）回／月まで低下した。投与開始から 4 ヵ月間の発作発現率の平均値（SD）は 0.26 回／月（0.744）であり、投与開始から 33 ヵ月までこの発現率の低下が維持された。

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 試験の投与期間終了時点の発作発現率に対する治療効果は維持され、投与の長期化に伴い発作発現率は持続的に低下した。発作発現率は DX-2930-03 試験で大きく低下しており、DX-2930-04 試験でさらに低下する可能性は限定的であったが、発作発現率の中央値は維持又は更に低下し、DX-2930-04 試験の投与期間全体で 0.03～0.07 回／月となった。これらの発現率は、発作の発現回数が、DX-2930-03 試験の投与期間終了時点から更に 0.00～0.11 回／月減少したことを示している（表 2.7.3.2-8）。

その他の有効性評価項目である急性発作治療を必要とした HAE 発作、中等度及び重度の HAE 発作、著しい病的状態を伴う HAE 発作も持続的に減少した（2.7.3.2.1.1、表 2.7.3.2-10、表 2.7.3.2-11 及び表 2.7.3.2-12）。

このように、DX-2930-04 試験の結果から、本剤を長期間投与したときの 12 歳以上の患者で HAE 発作発現を抑制し症状をコントロールする本剤の治療効果の持続性が裏付けられた。

海外第 3 相試験間の有効性の被験者内比較

DX-2930-03 試験では、26 週間にわたる本剤の治療効果（有効性）が検証、確立された。また、DX-2930-04 試験では、本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与により DX-2930-03 試験でみられた本剤の治療効果が再現され、更に 33 ヵ月にわたる本剤の有効性の持続が支持された。特に、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 試験の投与期間終了時点の発作発現率に対する治療効果は維持され、投与の長期化に伴い発作発現率は持続的に低下した。また、本剤投与中の被験者では切断型高分子キニノーゲン（2 本鎖高分子キニノーゲン）（cHMWK）濃度は低値で維持され、PD の観点からも本剤投与中の有効性の持続性が裏付けられた（2.7.2.3）。

本剤投与による抗薬物抗体（ADA）の発現率は DX-2930-03 試験では 11.9%、DX-2930-04 試験では 10.8%であり、中和抗体は DX-2930-03 試験では 2.4%、DX-2930-04 試験では 2.8%に認められた。ADA や中和抗体が検出されても、本剤の PK、PD 及び有効性（HAE 発作の発現抑制）に悪影響はみられなかった（2.7.3.3.3.5）。

このように、DX-2930-04 試験の結果は、12 歳以上の HAE 患者における HAE 発作の発現抑制と HAE 症状のコントロールに対する本剤の治療効果の持続性を示している。

自己投与

DX-2930-04 試験では、被験者は、最初の 2 回の投与は治験実施施設で治験薬の投与を受けるが、その後は治験実施施設での医療従事者による投与のほかに、適切な訓練を受けたうえで自宅又は治験実施施設での自己投与を選択することができた（2.7.3.1.3.2）。

本剤の HAE 発作の発現抑制効果に対して自己投与の影響は認められなかった（2.7.3.2.2.2、表 2.7.3.2-15）。投与期間中、80%以上の投与で自己投与した被験者（119 例）の HAE 発作の発現率はベースラインから 2.96 回／月低下し、80%以上の投与で治験スタッフから投与を受けた被験者（54 例）の HAE 発作の発現率の低下（ベースラインから 2.17 回／月低下）と同様であった。ロールオーバー被験者及び非ロールオーバーともに、HAE 発作の平均発現率は自己投与による影響を受けなかった。

投与方法を問わず、全体として最も多かった投与部位は、腹部（8,094 回）であり、次いで腕（3,168 回）、大腿（634 回）の順であった（2.7.3.3.3.3）。

### 2.5.4.2.2.2 DX-2930-02 試験

本治験では、38 例が無作為に割り付けられ、37 例が治験薬の投与を受けた（本剤投与：24 例、プラセボ投与：13 例）（2.7.3.2.3）。

Day 8～50 の HAE 発作発現率（ベースラインの発作発現率で調整後）は、プラセボ投与群で 0.371 回／週であったのに対し、本剤 300 mg 投与群で 0 回／週、本剤 400 mg 投与群で 0.045 回／週であった。この結果、プラセボと比較したときの減少率は、本剤 300 mg 投与群で 100%（p<0.0001）、本剤 400 mg 投与群で 87.8%（p=0.005）となった（2.7.3.2.3.1、表 2.7.3.2-18）。

また、有効性の主要評価期間中に無発作であった被験者は、プラセボ投与群で 27%であったのに対し、本剤 300 mg 投与群で 100%（p=0.0256）、本剤 400 mg 投与群で 82%（p=0.0300）であった（2.7.3.2.3.1、表 2.7.3.2-19）。

これらの結果は、海外第 3 相ピボタル臨床試験（DX-2930-03 試験）の結果を支持するものであった。

### 2.5.4.2.3 健康関連 QOL

HAE は長期に渡る消耗性かつ生命を脅かす疾患である（2.5.1.3.1）。特に、上気道（喉頭）の浮腫は気道を閉塞させる可能性があり、窒息により死亡の原因となるおそれがある[5]。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 quality of life（QOL）にも大きな影響を及ぼす[6][7][8][9]。

HAE 患者では、教育及びキャリア機会の喪失、仕事の生産性への影響及び治療費の経済的負担など、その疾患の負担は相当なものである[5][7][10][11]。HAE は、発作による短期的な障害を引き起こすだけでなく、患者は日常生活、情緒的健康、家族生活に対する長期的な影響に耐え、介護者の QOL にも影響を及ぼす可能性がある[12]。その結果、一般的に受け入れられている治療目標は、HAE 発作の発現を抑制すること、又は、発作の持続時間と重症度を軽減することである。治療の最適化を含む HAE の効果的管理は、HAE 患者とその家族の臨床的負荷を低減し、健康関連 QOL に全体的に良好な影響を与える[6][13]。

米国食品医薬品局（FDA）が 2017 年 9 月 25 日に開催した HAE 患者に焦点を当てた薬剤開発のための公開会議[14]では、患者が生活の様々な側面から HAE の影響について議論した。その中で、患者及び介護者は、健康関連 QOL に対する HAE の影響について主張した。

2 つの海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）では、血管性浮腫に伴う QOL（AE-QoL）質問票を用いて健康関連 QOL データを収集した（2.7.3.1.3.1、2.7.3.1.3.2）。AE-QoL 質問票は、過去 4 週間の QoL を評価する血管性浮腫に特化した自己記入式の質問票であり、妥当性が検証されている[9]。17 項目のそれぞれを 1（まったくなし）～5（非常に多い）の 5 段階で評価する。質問票のスコアをマニュアル[9]に従い集計し、総スコアと 4 つの領域スコア（機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養）を求めた。最終的なスコアは 0 から 100 となり、スコアが低いほど QoL は良好であることを示す。

DX-2930-03 試験の本剤投与群では、AE-QoL の総合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）が低下（改善）した（2.7.3.2.1.3）。特に、機能スコアが低下し、機能面の改善を示した（表 2.7.3.2-6）。AE-QoL の総スコア及び機能スコアは、プラセボ投与群と比較して、本剤投与群各群及び本剤投与群全体で、統計学的に有意かつ臨床的に有意に（臨床的に意味のある差が 6 ポイント以上）改善した（図 2.7.3.2-11）。AE-QoL の総スコアが臨床的に有意な改善を示すオッズは、プラセボ投与群より本剤投与群で高かった。AE-QoL の機能、疲労／気分、恐怖／羞恥及び栄養の全ての領域スコアで同様の傾向がみられた。

DX-2930-04 試験では、DX-2930-03 試験の結果と一致して、ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者共に本剤投与後の 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）は臨床的に有意に（AE-QoL 総スコアが 6 点以上）低下（改善）した（2.7.3.2.2.3）。ロールオーバー被験者では、恐怖／羞恥スコアが最も大きく低下（改善）し、最終来院時点でベースラインから平均値（SD）で 12.87（19.20）低下した。他の全ての領域スコア及び総スコアも改善を示した。DX-2930-03 試験のプラセボ投与群からのロールオーバー被験者では、最終来院時点で、AE-QoL の総スコア及び全ての領域スコアの平均値が他の投与群と比較して大幅に低下（改善）した（表 2.7.3.2-16）。非ロールオーバー被験者では、機能スコアが最も大きく低下（改善）し、投与期間中にベースラインから平均値（SD）で 26.16（27.71）低下した。他の全ての領域スコア及び総スコアも改善を示した（表 2.7.3.2-17）。

また、DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験では、EuroQoL 5-Dimension 5-Level (Descriptive System)（EQ-5D-5L）質問票を用いた評価も実施した（2.7.3.1.3.1、2.7.3.1.3.2）。EQ-5D-5L は、特定の日の健康状態を評価する一般的なツールである。両試験共に、EQ-5D-5L 指標スコア及び visual analogue scale（VAS）スコアはベースラインの時点で高く、試験期間中にスコアの低下（健康状態の変化）はみられなかった（2.7.3.2.1.3）。EQ-5D-5L 質問票への記入は被験者の来院中に実施したため、来院日に発作が発現していない限り、血管性浮腫発作の被験者の健康状態への影響を把握することはできなかった可能性がある。

### 2.5.4.3 PK、PD と治験責任医師が確認した HAE 発作の発現率の関係

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〔2.7.2.3.1.2 (2) 1）〕。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。以上の PK 特性は、HAE の発作抑制及び症状コントロールを目的とした LTP としての本剤の適応を支持するものである。

また、本剤の投与により 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、cHMWK の抑制を指標とする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。本剤と cHMWK との間の PK-PD 関係は、間接的な曝露－反応薬理モデルによって説明され、cHMWK 生成抑制率は最大 53.7%、$IC_{50}$ 値は 5,705 ng/mL であった。

探索的な曝露－反応解析（有効性）から、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。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。

### 2.5.4.4 中和抗体が PK、PD 又は有効性に与える影響

ADA 又は中和抗体が PK、PD 又は有効性に与えた影響については、2.7.3.2.1.5、2.7.3.2.2.5 及び 2.7.3.3.3.5 に記載した。

ADA 又は中和抗体が陽性又は陰性の HAE 被験者間で、ラナデルマブの曝露量及び cHMWK 値に差は認められなかったことから、ADA 又は中和抗体の産生は HAE 発作の発現抑制に加えて PK 及び PD のいずれにも影響を及ぼさないことが示唆された（2.7.2.3.1.6）。

DX-2930-03 試験では、本剤投与群の 11.9%（10/84 例）で投与期間中に ADA が検出された。また、DX-2930-04 試験では 10.8%（23/212 例）で ADA が検出された（2.7.4.4.4）。PK、PD 及び有効性のプロファイルについて、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者との間に明らかな違いはみられなかった。

DX-2930-03 試験では、本剤投与群の 2.4%（2/84 例）で投与期間中に中和抗体が認められた〔2.7.4.4.4 (1)〕。また、DX-2930-04 試験では 2.8%（6/212 例）に中和抗体が認められた。このうち 3 例は DX-2930-03 試験の本剤投与群から DX-2930-04 試験に移行した被験者であり、3 例は DX-2930-04 試験の非ロールオーバー被験者であった。DX-2930-03 試験で中和抗体が検出された 2 例のうち 1 例では、DX-2930-04 試験でも低抗体価で中和抗体が検出された。2 つの海外第 3 相試験の最大曝露量である本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与された被験者では、中和抗体は検出されなかった。中和抗体が検出されても、本剤の PK、PD 及び有効性に悪影響はみられなかった。

### 2.5.4.5 日本人における有効性

日本人 HAE 患者を対象とした国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）の最終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）。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）は日本人 HAE 患者に、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。HAE 患者 12 例が登録され本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与を受けた。最終解析時点で、全例が投与及び治験を完了した。

被験者の人口統計学的特性は概ね海外第 3 相試験と同様であったが、人種（すべて日本人）及び体重並びに BMI の分布〔被験者全体の 83.3%が体重 50～75 kg、成人被験者の 58.3%が BMI 18.5～25.0 kg/$m^2$ 未満（正常）〕が異なっていた（2.5.4.1）。

最終解析時点の結果を 2.7.3.2.4.1 に示した。

最終解析時点で、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）被験者は全体 12 例のうち 5 例（41.7%）であった。

SHP643-302 試験の被験者 12 例のベースラインの発作発現率の平均値（SD）は 3.808（2.4108）回／月、中央値は 3.000 回／月（範囲：1.00～10.08 回／月）であった。有効性評価期間（Day 0～182）中、発作発現率の平均値（SD）は 1.173（2.4982）回／月、中央値は 0.383 回／月（範囲：0.00～8.87 回／月）であった。ベースラインからの平均減少率は 77.10%であった。また、有効性評価期間（Day 0～364）中、発作発現率の平均値（SD）は 1.208（2.5969）回／月、中央値は 0.230 回／月（範囲：0.00～9.28 回／月）であった。ベースラインからの平均減少率（SD）は 73.97（35.390）%であった。推定定常状態期間（Day 70~182 及び Day 70~364）の発作発現率も同様であり、ベースラインからの平均減少率（SD）はそれぞれ 80.29（26.200）%及び 74.40（34.624）%であった（表 2.7.3.2-21）。

有効性評価期間（Day 0～182）の治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現率（平均値で 75.17%低下、中央値で 89.34%低下）、治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現率（平均値で 74.62%低下、中央値で 100.0%低下）及び治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現率（中央値、平均値共に 82.92%低下）も低下がみられた。同様に、有効性評価期間（Day 0～364）の治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現率（平均値で 68.40%低下、中央値で 88.47%低下）、治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作の発現率（平均値で 68.41%低下、中央値で 96.16%低下）及び治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現率（中央値、平均値共に 72.26%低下）も低下がみられた。最大重症度が重度であった被験者は 1 例（8.3%）であった。推定定常状態期間（Day 70～182 及び Day 70～364）の急性発作治療を必要とした HAE 発作、中等度又は重度の HAE 発作及び治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現回数も有効性評価期間（Day 0～182 及び Day 0～364）と同様であった。

有効性評価期間（Day 0～182 及び Day 0～364）における 4 週間あたりの正規化した発作回数（NNA）は、被験者 12 例のうち 10 例（83.3%）で導入期間の NNA と比較して 50%以上減少した。また、8 例（66.7%）で 70%以上、6 例（50.0%）で 90%以上の減少が認められた。有効性評価期間（Day 0～182 及び Day 0～364）の 4 週間あたりの NNA が 1.0 未満の被験者はいずれも 9 例（75.0%）、0.75 未満の被験者はそれぞれ 9 例（75.0%）及び 8 例（66.7%）、0.5 未満の被験者はそれぞれ 6 例（50.0%）及び 7 例（58.3%）、0.25 未満の被験者はいずれ

も 6 例（50.0%）であった。推定定常状態期間（Day 70～182 及び Day 70～364）の NNA 及びその減少は、有効性評価期間（Day 0～182 及び Day 0～364）と同様であった。

被験者は投与期間の大半を無発作で過ごした〔無発作日数の割合：平均値 81.42%、中央値 97.05%〕。7 例（58.3%）は投与後 1 ヵ月間、6 例（50.0%）は投与後 5 ヵ月間無発作であった（表 2.7.3.2-28）。投与期間 A の推定定常状態期間（Day 70～182）に発作を発現しなかった被験者は 4 例（33.3%）であった。また、有効性評価項目（Day 0～364）及びその推定定常状態期間（Day 70～364）に発作を発現しなかった被験者は 2 例（16.7%）であった。

健康関連 QOL の指標である AE-QoL の評価では、全ての領域スコア及び総スコアで改善が示された（2.7.3.2.4.2）。

このように、日本人 HAE 患者に本剤を投与したときの治療効果は、海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）の有効性の結果と同様であり、本剤は日本人の HAE 患者に対しても HAE 発作の抑制及び症状コントロール作用を示すことが示唆された。

### 2.5.4.6 参考文献

[1] Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Arch Intern Med. 2003;163:1229-35.

[2] Bennett G, Craig T. Hereditary angioedema with a focus on the child. Allergy Asthma Proc. 2015;36:70-3.

[3] Zuraw BL. Hereditary angioedema. N Engl J Med. 2008;359:1027-36.

[4] Girolami A, Scarparo P, Candeo N, Lombardi AM. Congenital prekallikrein deficiency. Expert Rev Hematol. 2010;3:685-95.

[5] Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:692-7.

[6] Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the burden of illness study in Europe. Allergy Asthma Proc.2014;35:47-53.

[7] Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. Allergy Asthma Proc. 2010;31:407-14.

[8] Fouche A, Saunders E, Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;112:371-5.

[9] Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. Allergy asthma proc.2014;35:371-6.

[10] Aygoren-Pursun E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:99.

[11] Longhurst H, Bygum A. The Humanistic, Societal, and Pharmaco-economic Burden of Angioedema. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;51:230-9.

[12] Bygum A, Aygoren-Pursun E, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al. Burden of Illness in Hereditary Angioedema: A Conceptual Model. Acta Derm Venereol, 2015;95:706-10.

[13] Banerji A. The burden of illness in patients with hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;111:329-36.

[14] Patient-Focused Drug Development for Hereditary Angioedema; Public Meeting; Request for Comments. A Notice by the Food and Drug Administration on 07/20/2017 https://www.federalregister.gov/documents/2017/07/20/2017-15202/patient-focused-drug-development-for-hereditary-angioedema-public-meeting-requestfor-comments（添付せず）

## 2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性は、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）、成人遺伝性血管性浮腫（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）で評価した。また、海外第 3 相試験 2 試験の安全性データの併合解析により、HAE 患者を代表する集団における本剤の長期安全性プロファイルの全体像を評価した。さらに、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安全性を評価した。

本剤の安全性評価に使用した臨床試験 6 試験の概要及び安全性データの詳細は 2.7.4 に示した。これらの臨床試験結果から、本剤の忍容性は概ね良好であり、12 歳以上の HAE 患者に本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの本剤の安全性が裏付けられた。

本剤の臨床試験における有害事象データの収集の詳細は 2.7.4.1.1.1 に詳述した。

海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）及び国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、血管性浮腫発作も有害事象として報告することとした。これら試験の有効性評価項目は血管性浮腫発作と関連していたため、本剤の有効性が有害事象の投与群間の発現率の差に影響を与える可能性があり、安全性の解釈に混乱が生じると考えられた。そのため、電子データキャプチャ（EDC）に被験者報告の HAE 発作として記録されていたかどうかに基づき、2 つの有害事象サブグループ〔非 HAE 発作として報告された（被験者報告の HAE 発作を除く）有害事象／HAE 発作として報告された有害事象〕に分けて解析した。有効性の観点からの HAE 発作の報告及び評価については、2.7.3 に詳述する。

海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）及び国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、特に注目すべき有害事象（AESI）を過敏症（アナフィラキシー又はアナフィラキシー様事象などのモノクローナル抗体に関連した理論上予測されるリスク）及び凝固異常（血漿カリクレイン阻害の止血に対する急性又は慢性作用に基づき理論上予測されるリスク）とした。治験責任医師が AESI として報告した事象に加えて、AESI の各クラスに対して ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）を用いて事象を抽出し、HAE 発作として報告された全ての有害事象を除外した（2.7.4.1.1.1、表 2.7.4.1-2）。

海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）及び国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、「注射部位」、「適用部位」又は「投与部位」で始まる基本語を注射部位反応関連事象として特定することとした。なお、治験責任医師が過敏症によるものであると考えた注射部位反応関連事象は、治験実施計画書に従って電子症例報告書の AESI ページにて報告することとした。

本剤の安全性評価では、海外第 3 相二重盲検ピボタル試験（DX-2930-03 試験）の解析により本剤〔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 150 mg q4wks 投与群）300 mg の 2 週に 1 回投与（本剤 300 mg q2wks 投与群）〕の安全性をプラセボと比較して直接評価した。DX-2930-04 試験では、本剤の長期投与時の安全性評価に加

え、投与方法別の有害事象も検討した。また、併合解析の本剤投与集団を用いた解析により、各サブグループにおける本剤の長期投与に伴う新たな安全性シグナルの有無を探索した。国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、日本人 HAE 患者に本剤を投与したときの安全性プロファイルを確認した。

併合解析では、DX-2930-03 試験の安全性解析対象集団（125 例）及び DX-2930-04 試験の安全性解析対象集団（212 例）に加え、安全性併合解析対象集団（228 例）、本剤投与集団（220 例）、プラセボ投与集団（41 例）、プラセボロールオーバー集団（33 例）を用いて評価した（2.7.4.1.1.2）。特に、本剤投与集団（220 例）には DX-2930-03 試験又は DX-2930-04 試験で治験薬の投与を受けた全被験者が含まれており、本剤投与による安全性の総合的評価に用いた。DX-2930-03 試験から DX-2930-04 試験に移行したロールオーバー被験者は、最初に DX-2930-03 試験で無作為割付けされ投与を受けた本剤の投与群別に解析した。DX-2930-03 試験でプラセボ投与群に無作為割付けされたロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者は、まとめて解析した。プラセボロールオーバー集団の被験者はプラセボ（DX-2930-03 試験）と本剤（DX-2930-04 試験）両方の投与を受けたため、これらをそれぞれ「プラセボ投与期間」「本剤投与期間」として評価し、特定の安全性事象（注射部位反応関連事象など）の傾向を探索した。

### 2.5.5.1 本剤の薬理学的クラスの安全性プロファイル

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 κ 軽鎖モノクローナル抗体である。

モノクローナル抗体は強力で特異的な治療薬であり、一般に患者の忍容性が良好であることが明らかにされている。しかしながら、モノクローナル抗体投与に関連する潜在的なリスクとして、免疫反応及び／又は標的生物学的活性の可能性があり、標的に依存して感染症、癌、自己免疫疾患及び心臓毒性[1]などの臓器特異的な有害事象につながる可能性がある。モノクローナル抗体と関連する可能性のある免疫反応には、アナフィラキシー、血清病、腫瘍崩壊症候群、サイトカイン放出症候群及び免疫原性などがあり、これらは治療効果を中和しうる。臨床症状は、注射部位の局所皮膚反応、発熱及びインフルエンザ様症候群から、致死的となりうる急性アナフィラキシー及び全身性炎症反応症候群まで様々である。最近では、完全ヒトモノクローナル抗体の開発により、免疫反応の発生率は低下している。

本剤は、血漿カリクレインに対して高い特異性を示し、血漿中プレカリクレイン濃度（約 500 nM）をはるかに下回る濃度で血漿カリクレイン活性を阻害する。また、本剤は活性化した血漿カリクレインを特異的に阻害することにより、血漿カリクレイン活性レベルを健康被験者と同様にする可能性を示している。

ヒトの生体内におけるカリクレイン阻害の影響は大きくないと考えられた。血漿カリクレイン活性レベルが低い先天的なプレカリクレイン欠損者では、無症候性かつ年齢が同等の被験者と同様の予後を示すことが報告されている。また、一般に活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長がみられるが、凝血開始前に健康被験者の血漿又は血清を添加することで正常化することが知られている[2]。

血漿カリクレインはセリンプロテアーゼの 1 つであるため、本剤が多数存在する血漿カリクレイン以外のセリンプロテアーゼを阻害するかどうかを検討することは重要であった。上述のとおり、ラナデルマブは、患者の血漿中で予想される最大濃度を超える 1 μM でも、検討した 20 のセリンプロテアーゼのいずれも阻害しなかった（2.4.2.2）。特に、血漿カリクレイン及びその触媒ドメインと非常に類似したアミノ酸配列を有する第 XIa 因子や、血漿カリクレインとは異なるキニノゲナーゼである組織カリクレインも阻害しなかった[3]。

### 2.5.5.2 主な安全性評価結果

#### 2.5.5.2.1 全般的な曝露状況

本剤の曝露状況を 2.7.4.1.2 に要約した。

臨床開発プログラムの 6 試験全体で、322 例が治験薬（プラセボ又は本剤）の投与を 1 回以上受けた（2.7.4.1.2、表 2.7.4.1-4）。このうち 301 例が本剤の投与を受けた（HAE 患者 245 例、健康被験者 56 例）。

DX-2930-01 試験及び SHP643-101 試験では、健康被験者 56 例に本剤（0.1～3.0 mg/kg 又は 300 mg）を計 56 回投与した。DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験では、HAE 患者 269 例に本剤（30～400 mg）を計 12,703 回投与した。投与された本剤の用量は大部分（98.0%）が 300 mg であった。SHP643-302 試験では、最終解析時点で、HAE 患者 12 例に本剤 300 mg を計 299 回投与した。このうち 59 回は自己投与であった。

6 試験全体で本剤の投与を受けた被験者の大半（88.7%）は 18 歳以上 65 歳未満であった。海外試験では、23 例の小児被験者（12 歳以上 18 歳未満）が計 1,426 回の本剤投与を受けた（150 又は 300 mg）。また、10 例の高齢被験者（65 歳以上）が計 591 回の本剤投与を受けた（150～400 mg）。国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、最終解析時点で、小児被験者 1 例が 20 回の本剤の投与を受け、高齢被験者は登録されなかった。

DX-2930-03 試験では､本剤投与群全体の総投与量の中央値は 2,100 mg（範囲：600～3,900 mg）であった。本剤投与群全体の試験参加期間の中央値は 6.54 ヵ月であり、本剤の曝露が 6 ヵ月以上であった被験者は 95.2%（80/84 例）であった。

DX-2930-04 試験では、総投与量の中央値は 19,200.0 mg（範囲：300～19,800 mg）であった。全体として、投与中断を除く曝露期間の中央値は 33.00 ヵ月であり、本剤投与期間は、被験者の 95.3%（202/212 例）が 6 ヵ月以上、92.5%（196/212 例）が 12 ヵ月以上、81.6%（173/212 例）が 30 ヵ月以上であった。

第 3 相試験では、試験デザイン上、本剤投与の中断、本剤の投与レジメンの変更、急性発作治療の併用などが発生した。第 3 相試験の被験者は、有害事象により、又は、DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者の場合は「投与－待機」期間中に本剤の投与を中断した可能性があるが、これらの被験者は本剤への継続的な曝露を受けたとみなした〔2.7.4.1.2.2 (4)〕。

併合解析の本剤投与集団として計 220 例が海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）のいずれか又は両方で本剤の投与を受けた（用量／投与方法を問わない）。本剤の総投与回数は計 12,958 回であり、被験者あたりの平均投与回数は 58.9 回であった）。海外第 3 相試験全体での本剤の総投与回数（12,958 回）のうち、62.1%は自己投与であった（2.7.4.1.2.3）。

### 2.5.5.2.2 有害事象

#### 2.5.5.2.2.1 有害事象（HAE 発作を除く）の発現頻度

海外第 3 相試験で最もよく見られた有害事象は HAE 発作であった（2.5.5.2.4.2）。本項では、特に断りのない限り HAE 発作関連事象を除く有害事象について記載する。各試験の有害事象の概要の詳細は 2.7.4.2.1 に示した。

**（1）海外第 3 相試験**

DX-2930-03 試験で認められた有害事象（HAE 発作関連事象を除く）の概要を表 2.5.5.2-1 に示す。HAE 被験者に本剤を 26 週間投与したときの忍容性は概ね良好であることが示された。

有害事象は、本剤投与群全体では被験者の 90.5%（76/84 例）に計 685 件、プラセボ投与群では被験者の 75.6%（31/41 例）に計 231 件の有害事象が報告された。本剤投与群全体の被験者 59.5%（50/84 例）で、治験薬と関連のある有害事象（419 件）が報告された。因果関係が否定できない有害事象に、用量反応性や用量依存的毒性又は用量制限毒性は認められなかった。

本剤投与群の 4 例（4.8%）に 4 件の重篤な有害事象が発現した。報告された重篤な有害事象のうち、本剤の投与と関連ありと判断されたものはなかった。プラセボ投与群では重篤な有害事象は報告されなかった。本剤投与群全体とプラセボ投与群の間で重篤な有害事象のリスク差は 4.76 であり、対応する正確な 95%信頼区間（CI）は 95% CI の推定値の範囲内（[-14.20, 23.47]）であった。

重度の有害事象（10 件）は、本剤投与群の 9.5%（8/84 例）及びプラセボ投与群の 9.8%（4/41 例）で報告され、発現頻度は同程度であった。

本剤投与例全体で 5 例に治験責任医師報告による AESI が認められた。

本試験では有害事象による死亡例はなかった。本剤投与群の 1 例及びプラセボ投与群の 1 例が有害事象により投与を中止した。

年齢別、性別及び導入期間の HAE 発作発現率別の有害事象発現率の傾向は、一部のサブグループでは被験者数が少なく評価に限界があるものの、被験者全体で認められた傾向と概ね類似していた。

表 2.5.5.2-1　投与期間中（Day 0～182）に発現した有害事象の概要
（HAE 発作関連事象を除く）（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団）

| | Placebo | Lanadelumab | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 150 mg q4wks | 300 mg q4wks | 300 mg q2wks | Overall |
| | N=41 | N=28 | N=29 | N=27 | N=84 |
| Category | n (%) m | n (%) m | n (%) m | n (%) m | n (%) m |
| Any TEAE | 31 (75.6) 231 | 25 (89.3) 268 | 25 (86.2) 182 | 26 (96.3) 235 | 76 (90.5) 685 |
| Any Related TEAE | 14 (34.1) 85 | 17 (60.7) 167 | 14 (48.3) 121 | 19 (70.4) 131 | 50 (59.5) 419 |
| Any Serious TEAE | 0 | 0 | 3 (10.3) 3 | 1 (3.7) 1 | 4 (4.8) 4 |
| Risk Difference | | 0 | 10.34 | 3.70 | 4.76 |
| (95% CI of Risk Difference) | | NE | (-13.36, 33.42) | (-20.34, 27.39) | (-14.20, 23.47) |
| Any Related Serious TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any Severe TEAE | 4 (9.8) 7 | 2 (7.1) 2 | 4 (13.8) 6 | 2 (7.4) 2 | 8 (9.5) 10 |
| Any Related Severe TEAE | 1 (2.4) 4 | 0 | 1 (3.4) 2 | 0 | 1 (1.2) 2 |
| Any Investigator-reported AESI | 0 | 1 (3.6) 2 | 1 (3.4) 2 | 3 (11.1) 4 | 5 (6.0) 8 |
| Risk Difference | | 3.57 | 3.45 | 11.11 | 5.95 |
| (95% CI of Risk Difference) | | (-20.32, 26.96) | (-20.22, 26.91) | (-13.17, 34.31) | (-13.03, 24.62) |
| Deaths due to TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hospitalizations due to TEAE(a) | 0 | 0 | 3 (10.3) 3 | 1 (3.7) 1 | 4 (4.8) 4 |
| Discontinuation due to TEAE | 1 (2.4) - | 0 | 1 (3.4) - | 0 | 1 (1.2) - |

出典：DX-2930-03 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1.1
AESI：特に注目すべき有害事象、HAE：遺伝性血管性浮腫、n：有害事象を発現した被験者数、m：事象件数、NE：推定不能、TEAE：治療下で発現した有害事象、q4wks：4 週に 1 回投与、q2wks：2 週に 1 回投与、CI：信頼区間
割合は、安全性解析対象集団の被験者数をもとに算出した。被験者数は治療群、カテゴリーごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。
重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。
有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、電子データキャプチャ（EDC）で報告された HAE 発作として特定されなかった HAE 発作も含まれる。相対リスクの 95% CI は正確法を用いて算出した。
投与群で事象が発現しなかった場合は、相対リスクを算出するために 0.5 を加算した。
(a)　重篤な有害事象のための入院

DX-2930-04 試験では、安全性解析対象集団の 97.2%（206/212 例）に計 4,390 件の有害事象が報告された〔2.7.4.2.1(1)、表 2.7.4.2-2〕。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は安全性解析対象集団の 54.7%（116/212 例）に計 2,120 件報告された。21 例（9.9%）に 31 件の重篤な有害事象が発現したが、いずれも本剤投与とは関連なしと判断された。重度の有害事象（69 件）は安全性解析対象集団の 17.9%（38/212 例）に報告された。6 例（2.8%）が有害事象により投与を中止した。

13 例に 26 件の治験責任医師報告による AESI が発現した。本試験で死亡は認められなかった。全体として、DX-2930-04 試験でみられた安全性プロファイルは DX-2930-03 試験と一致していた。

併合解析では、本剤投与集団全体の 98.2%（216/220 例）に 522.3 人年あたり 5,080 件の有害事象が報告された〔2.7.4.2.1(1)、表 2.7.4.2-3〕。これは人年あたり 9.73 件に相当する。本剤投与集団の 63.6%（140/220 例）に発現した 2,541 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。重度の有害事象は本剤投与集団の 20.0%（44/220 例）で計 79 件報告され、治験薬と関連ありと判断された重度の有害事象は 1.8%（4/220 例）で報告された。

本剤投与集団全体の 10.9%（24/220 例）に 35 件の重篤な有害事象が報告された。治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されなかった。治験責任医師により 34 件の事象が AESI として報告され、本剤投与集団の 7.7%（17/220 例）に認められた。安全性併合解析対象集団内で死亡は報告されなかった。本剤投与集団の 7 例（3.2%）が有害事象により投与を中止した。

ほとんどの被験者が 30 ヵ月以上の本剤投与を受けたロールオーバー被験者の安全性プロファイルは、第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）の 6 ヵ月間の投与期間中に認められたプロファイルと比較して重度の有害事象の発現頻度が高いものの、その他は概ね一致していた。

プラセボロールオーバー集団（33 例）におけるプラセボ投与期間（16.6 人年）及び本剤投与期間（79.5 人年）の有害事象の発現率はそれぞれ 78.8%及び 97.0%、治験薬と関連のある有害事象はそれぞれ 30.3%及び 39.4%、重度の有害事象はそれぞれ 12.1%及び 21.2%であった。プラセボ投与期間中の 1 例に治験薬の因果関係が否定できない重度の有害事象が発現した。本剤投与期間中、5 例（15.2%）に重篤な有害事象が 8 件報告され、5 例（15.2%）に治験責任医師報告による AESI が 13 件認められた。

本剤投与集団を対象に有害事象の概要についてサブグループ解析を実施した（2.7.4.1.1.2）。各サブグループで認められた有害事象発現率の傾向は、一部のサブグループは被験者数が少なく評価に限界があるものの、本剤投与集団全体で認められた傾向と概ね類似していた。

器官別大分類（SOC）「臨床検査」に分類される有害事象を報告した被験者の割合は、本剤投与集団全体（20.9%）と比較して体重 100 kg 以上の被験者（48.8%）及び体格指数（BMI）30 $kg/m^2$ 以上の被験者（42.2%）で顕著に高かった。SOC「臨床検査」において高頻度で発現した有害事象は、ALT 増加、AST 増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。これら肝機能関連の生化学検査値異常を報告した被験者の大多数は、ベースラインの肝機能関連の生化学検査値が高値であり、脂肪肝、代謝症候群、肥満などの広範な併存疾患（既往歴を含む）を有していた〔2.7.4.3 (1)〕。有害事象報告の差は本剤投与を反映したものではなく、これらの被験者の併存疾患が寄与している可能性がある。

曝露期間別に有害事象を評価した結果、長期投与（累積曝露）に伴う用量制限毒性、反復性の事象又は遅発性の安全性の懸念（重篤な事象や AESI の増加など）を示す証拠は認められなかった〔2.7.4.2.1(1)、表 2.7.4.2-4〕。本剤投与集団では投与開始後 3 ヵ月間に、重篤な有害事象の 17.1%（6/35 件）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の 16.9%（429/2,541 件）及び重度の有害事象の 17.8%（14/79 件）が報告された。また、AESI の 38.2%（13/34 件）及び有害事象による中止の 57.1%（4/7 件）が投与開始後 3 ヵ月間に認められた。長期投与（累積曝露）に伴う用量制限毒性、反復性の事象又は遅発性の安全性の懸念（重篤な事象や AESI の増加など）を示す根拠は認められなかった。プラセボロールオーバー集団で投与開始後 3 ヵ月間に有害事象が報告された被験者の割合は、プラセボ投与期間（66.7%）と本剤投与期間（69.7%）で同程度であった。この所見は投与開始後 6 ヵ月間でも同様であり、プラセボ投与期間及び本剤投与期間ともに被験者の 78.8%に有害事象が報告された。

本剤投与後の発現時間別に有害事象を評価した〔2.7.4.2.1 (1)〕。本剤は計 12,625 回投与され、被験者あたりの平均投与回数は 57.4 回であった（表 2.7.4.2-5）。

本剤投与後 24 時間以内に報告された有害事象は、本剤投与集団全体の 81.4%（179/220 例）に計 2,874 件報告された。大部分の有害事象（86.1%、2,474/2,874 件）は器官別大分類（SOC）「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれ、主な有害事象の基本語（PT）は注射部位

反応であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤投与集団の 59.1%（130/220 例）に 2,295 件報告された。重篤な有害事象は 4 例（1.8%）に 5 件（低色素性貧血、胃腸炎、脱水、関節リウマチ及び繊維肉腫）が報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。重度の有害事象は本剤投与集団の 5.5%（12/220 例）に 14 件報告され、治験薬との因果関係が否定されなかった重度の有害事象は 1.4%（3/220 例）で報告された（ALT 増加が 1 例、AST 増加が 1 例、ALT と AST 両方の増加が 1 例）。本剤投与後 24 時間以内に、治験責任医師報告による AESI は 4 例（1.8%）に 5 件認められた。AESI として 1 例に軽度の小球性貧血が、3 例に過敏症が発現した。このうち 1 例では本剤投与後 24 時間以内に注射部位紅斑も報告された。ALT 及び／又は AST 増加が報告された 2 例（0.9%）は、本剤投与後 24 時間以内に有害事象により本剤の投与を中止した。

### （2）第 1 相試験

DX-2930-01 試験では、安全性解析対象集団の 32 例中 22 例（68.8%）に 1 件以上の有害事象が発現した〔2.7.4.2.1 (2)、表 2.7.4.2-6〕。有害事象は、本剤投与例全体の 66.7%、プラセボ投与例全体の 75.0%に報告された。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤投与例全体の 25.0%及びプラセボ投与例全体の 50.0%に認められた。重篤な有害事象、死亡及び有害事象による投与中止例は認められなかった。

DX-2930-02 試験では、安全性解析対象集団の 37 例中 24 例（64.9%）に 1 件以上の有害事象が発現した〔2.7.4.2.1 (2)、表 2.7.4.2-7〕。DX-2930-02 試験では、第 3 相試験とは異なり HAE 発作として報告された有害事象も有害事象の概要に含めた。有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、本剤投与例で 58.3%、プラセボ投与例で 76.9%であった。因果関係が否定できない有害事象及び重度の有害事象の発現率も、本剤投与群と比較してプラセボ投与群で高かった。重篤な有害事象はプラセボ投与例の 1 例で発現した。本試験期間中、死亡例及び有害事象による投与中止例は認められなかった。

SHP643-101 試験では、安全性解析対象集団の 32 例中 16 例（50.0%）に 1 件以上の有害事象が発現した〔2.7.4.2.1 (2)、表 2.7.4.2-8〕。いずれも治験薬との因果関係は否定され、重度の有害事象は認められなかった。本試験では、死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止は認められなかった。日本人被験者と白人被験者で有害事象の発現状況は類似しており、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。

### （3）国内第 3 相試験

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）で得られた日本人 HAE 被験者に本剤を投与したときの安全性プロファイルは、例数は少ないものの、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）の結果と同様であった〔2.7.4.2.1 (3)〕。

最終解析時点で、SHP643-302 試験の full analysis set（FAS）の 91.7%（11/12 例）に計 180 件の有害事象が報告された（表 2.5.5.2-2）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（103 件）は安全性解析対象集団の 66.7%（8/12 例）に報告された。重度の有害事象は 1 例に 1 件報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 2 例に 3 件報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象により投与を中止した被験者はいなかった。3 例に 10 件の治験責任医師報告による AESI が発現した。本試験で死亡は認められなかった。

表 2.5.5.2-2　有害事象の概要（HAE 発作関連事象を除く）
（SHP643-302 試験、FAS）

| Category | Lanadelumab 300 mg q2wks(c)<br>N=12<br>n (%) m |
|---|---|
| Total Subject-time (months) | 156.3 |
| Total Number of Doses(a) | 299 |
| Mean Number of Doses | 24.9 (2.64) |
| Any TEAE | 11 (91.7) 180 |
| Any Related TEAE | 8 (66.7) 103 |
| Any Serious TEAE | 2 (16.7) 3 |
| Any Related Serious TEAE | 0 |
| Any Severe TEAE | 1 (8.3) 1 |
| Any Related Severe TEAE | 0 |
| Any Investigator-reported AESI | 3 (25.0) 10 |
| Deaths due to TEAE | 0 |
| Hospitalizations due to TEAE(b) | 2 (16.7) 3 |
| Discontinuation due to TEAE | 0 |

出典：SHP643-302 試験　最終治験総括報告書　Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.12.4、Table 14.3.7.1 及び Table 14.2.2.1.1
AESI：特に注目すべき有害事象、FAS：full analysis set、HAE：遺伝性血管性浮腫、n：有害事象を発現した被験者数、m：事象件数、TEAE：治療下で発現した有害事象、NE：推定不能
割合は、FAS の被験者数をもとに算出した。被験者数は治療群、カテゴリーごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。
重度の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 3（重度）又は Grade 4（生命を脅かす）と判断された TEAE とした。
有害事象（HAE 発作関連事象を除く）には、EDC で報告された HAE 発作として特定されなかった HAE 発作も含まれる。
(a)　全ての被験者の全ての投与を合計した。
(b)　重篤な有害事象のための入院。
(c)　投与期間 B では投与期間 A と同じ 2 週に 1 回の用法で投与したが、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、4 週に 1 回投与へ変更可能とした。

### 2.5.5.2.2.2 比較的よく見られる有害事象

各試験の比較的よく見られる有害事象の概要を 2.7.4.2.1.1 に示した。

#### （1）海外第 3 相試験

DX-2930-03 試験の本剤投与群全体で被験者の 5%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛（本剤投与群 42.9%及びプラセボ投与群 29.3%、以降同順）、ウイルス性上気道感染（23.8%及び 26.8%）、頭痛（20.2%及び 19.5%）、注射部位紅斑（9.5%及び 2.4%）、注射部位内出血（7.1%及び 0%）及び浮動性めまい（6.0%及び 0%）であった〔2.7.4.2.1.1 1）、表 2.7.4.2-10〕。

本剤投与群で発現率が高かった有害事象には、注射部位反応関連事象が多かった。いずれの有害事象も、用量反応性や用量依存的毒性又は用量制限毒性は認められなかった。

割付けられた投与群にかかわらず、報告された事象の発現前に被験者が実際に受けた投与別に有害事象を検討したところ、本剤投与群で 5%以上発現した事象の投与あたりの事象発現率は、注射部位疼痛、ウイルス性上気道感染、注射部位内出血及び浮動性めまいでは投与群間で同様であった。また、頭痛（本剤全体 0.043 及びプラセボ 0.018、以降同順）及び注射部位紅斑（0.034 及び 0.016）では、本剤投与群の方が発現率が高かった。

DX-2930-04 試験の安全性解析対象集団全体で被験者の 5%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛（47.2%）、ウイルス性上気道感染（42.0%）、上気道感染（25.9%）、頭痛（24.5%）、

注射部位紅斑（17.0%）、関節痛及び注射部位内出血（各 12.3%）、背部痛（12.3%）、副鼻腔炎及び下痢（各 10.8%）、悪心、尿路感染及びインフルエンザ（各 10.4%）、四肢痛（9.9%）、疲労（9.4%）、靭帯捻挫（8.5%）、注射部位腫脹、胃腸炎及び筋骨格痛（各 8.0%）、口腔咽頭痛（7.5%）、ウイルス性胃腸炎（7.1%）、急性副鼻腔炎、咳嗽及び不安（各 6.6%）、気管支炎及び発疹（各 6.1%）、挫傷及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 5.7%）、発熱、上腹部痛、消化不良、歯痛、嘔吐及び処置による疼痛（各 5.2%）であった〔2.7.4.2.1.1 1）、表 2.7.4.2-11〕。

併合解析の本剤投与集団で 10%以上の被験者に発現した有害事象は、注射部位疼痛（53.6%）、ウイルス性上気道感染（43.2%）、頭痛（27.7%）、上気道感染（25.9%）、注射部位紅斑（18.2%）、注射部位内出血（13.6%）、関節痛（13.2%）、背部痛（12.7%）、悪心及び尿路感染（各 11.4%）、下痢及び副鼻腔炎（各 10.9%）、腹痛（10.5%）、疲労、インフルエンザ及び四肢痛（各 10.0%）であった〔2.7.4.2.1.1 1）、表 2.7.4.2-12〕。最も事象数が多く報告された有害事象は注射部位反応関連事象であった。

### （2）第 1 相試験

DX-2930-01 試験で最も多く報告された有害事象は頭痛であり、本剤投与例の 25.0%及びプラセボ投与例の 25.0%に認められた〔2.7.4.2.1.1 2）、表 2.7.4.2-13〕。全被験者で 2 例以上に認められたその他の有害事象は、高コレステロール血症（本剤投与群 8.3%及びプラセボ投与群 25.0%、以降同順）、上気道感染（12.5%及び 0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.3%及び 12.5%）、血尿（4.2%及び 25.0%）、便秘（4.2%及び 12.5%）、発熱（4.2%及び 12.5%）及び擦過傷（8.3%及び 0%）であった。いずれの被験者にも注射部位反応関連事象は報告されなかった。

DX-2930-02 試験で最も多く報告された有害事象は遺伝性血管浮腫であり、本剤投与例の 37.5%（9 例）及びプラセボ投与例の 69.2%（9 例）に認められた〔2.7.4.2.1.1 2）、表 2.7.4.2-14〕。全被験者で 5 例以上に認められたその他の有害事象は、注射部位疼痛（本剤投与群 25.0%及びプラセボ投与群 23.1%、以降同順）及び頭痛（16.7%及び 23.1%）であった。本剤投与群の主な有害事象の発現率は、用量コホート間で顕著な差は認められず、プラセボ投与群と比較して顕著に高くはなかった。

SHP643-101 試験で最も多く報告された有害事象は上気道感染 12.5%（4/32 例、日本人被験者 1 例及び白人被験者 3 例）であり、次いで頭痛 9.4%（3/32 例、日本人被験者 1 例及び白人被験者 2 例）であった〔2.7.4.2.1.1 2）、表 2.7.4.2-15〕。全被験者で 2 例に報告されたその他の有害事象は、悪心、咽頭炎、背部痛及び月経困難症（各 2 例、6.3%）であった。いずれの事象も日本人被験者で複数例に発現した事象はなく、白人被験者での発現率を上回るものはなかった。日本人投与群のみに発現した事象はいずれも重症度は軽度又は中等度であり、治験薬との関連はなく、安全性に関する重要な所見は認められなかった。

### （3）国内第 3 相試験

最終解析時点で、SHP643-302 試験の FAS で被験者の 10%以上に認められた有害事象は、注射部位反応（50.0%）、注射部位紅斑及び頭痛（各 25.0%）、嘔吐、注射部位そう痒感、発熱、

膀胱炎、上咽頭炎及び口腔咽頭痛（各 16.7%）であった。SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する有害事象が多く報告された〔2.7.4.2.1.1 3）、表 2.7.4.2-16〕。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は被験者の 66.7%（8/12 例）に計 103 件認められた。これら有害事象の多くは注射部位反応関連事象を含む SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する事象であり、被験者の 58.3%に 48 件報告された〔2.7.4.2.1.1 (1) 3）、表 2.7.4.2-22〕。

重度な有害事象は 1 例（8.3%）に不安障害が 1 件報告されたが、治験薬との因果関係は否定された〔2.7.4.2.1.1 (2) 3）〕。

### 2.5.5.2.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

#### 2.5.5.2.3.1 死亡

本剤の臨床試験実施中に死亡は報告されなかった（2.7.4.2.1.2）。

#### 2.5.5.2.3.2 その他の重篤な有害事象

各試験のその他の重篤な有害事象の概要を 2.7.4.2.1.3 に示した。

DX-2930-03 試験では、投与期間中、本剤投与群 84 例中 4 例（4.8%）に重篤な有害事象が 4 件認められたが、プラセボ投与群では認められなかった〔2.7.4.2.1.3 (1)〕。その内訳は、双極 2 型障害、腎盂腎炎、半月板損傷及びカテーテル留置部位感染がそれぞれ 1 例に報告された。重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。これらの事象にパターンはみられず異なる診断の事象であった。これらの被験者はいずれも重篤な有害事象により入院した。本剤投与群全体とプラセボ投与群の間の重篤な有害事象のリスク差は 4.76（95% CI：[-14.20, 23.47]）であった。

DX-2930-04 試験では、21 例に計 31 件の重篤な有害事象が発現した〔2.7.4.2.1.3 (1)〕。複数の被験者に発現した重篤な有害事象は胃腸炎（2 例）のみであり、その他の重篤な有害事象はいずれも 1 例のみに報告された。重篤な有害事象の多くは重度であり、ほとんどの被験者は重篤な有害事象により入院した。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定され、これらの事象にパターンはみられず異なる診断の事象であった。重篤な有害事象により試験を中止した被験者は上部消化管出血の 1 例のみであった。

併合解析の安全性併合解析対象集団では、本剤投与集団の 220 例中 24 例（10.9%）に計 35 件の重篤な有害事象（HAE 発作関連事象を除く）が報告された（表 2.5.5.2-3）。重篤な有害事象として報告された事象は、識別可能なパターンや共通性（発現率の特に高い SOC など）も認められなかった。

表 2.5.5.2-3 重篤な有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（併合解析、本剤投与集団）

| 器官別大分類<br>基本語 | System Organ Class<br>Preferred Term | 150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks<br>N=28<br>n (%) m | 300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks<br>N=29<br>n (%) m | 300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks<br>N=27<br>n (%) m | Placebo ROs and Nonrollovers<br>N=136<br>n (%) m | Lanadelumab - treated Population<br>N=220<br>n (%) m |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Serious TEAE | | 2 (7.1) 3 | 5 (17.2) 8 | 3 (11.1) 3 | 14 (10.3) 21 | 24 (10.9) 35 |
| **血液およびリンパ系障害** | **Blood and lymphatic system disorders** | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| 低色素性貧血 | Hypochromic anaemia | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| **心臓障害** | **Cardiac disorders** | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| 冠動脈狭窄 | Coronary artery stenosis | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| **胃腸障害** | **Gastrointestinal disorders** | 1 (3.6) 1 | 0 | 0 | 2 (1.5) 3 | 3 (1.4) 4 |
| 裂肛 | Anal fissure | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| 胃潰瘍 | Gastric ulcer | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| 胃腸出血 | Gastrointestinal haemorrhage | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| 上部消化管出血 | Upper gastrointestinal haemorrhage | 1 (3.6) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) 1 |
| **肝胆道系障害** | **Hepatobiliary disorders** | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| 胆石症 | Cholelithiasis | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| **感染症および寄生虫症** | **Infection and infestations** | 0 | 2 (6.9) 3 | 2 (7.4) 2 | 4 (2.9) 4 | 8 (3.6) 9 |
| 胃腸炎 | Gastroenteritis | 0 | 0 | 1 (3.7) 1 | 1 (0.7) 1 | 2 (0.9) 2 |
| 乳房膿瘍 | Breast abscess | 0 | 1 (3.4) 2 | 0 | 0 | 1 (0.5) 2 |
| カテーテル留置部位感染 | Catheter site infection | 0 | 0 | 1 (3.7) 1 | 0 | 1 (0.5) 1 |
| 限局性感染 | Localised infection | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| ウイルス性髄膜炎 | Meningitis viral | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| 腎盂腎炎 | Pyelonephritis | 0 | 1 (3.4) 1 | 0 | 0 | 1 (0.5) 1 |
| 敗血症 | Sepsis | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| **傷害、中毒および処置合併症** | **Injury, poisoning, and procedural complications** | 1 (3.6) 1 | 1 (3.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 2 | 3 (1.4) 4 |
| 偶発的製品曝露 | Accidental exposure to product | 1 (3.6) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) 1 |
| 切開部位炎症 | Incision site inflammation | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| | Meniscus injury | 0 | 1 (3.4) 1 | 0 | 0 | 1 (0.5) 1 |
| 創離開 | Wound dehiscence | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| **代謝および栄養障害** | **Metabolism and nutrition disorders** | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| 脱水 | Dehydration | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |

表 2.5.5.2-3　重篤な有害事象（HAE 発作関連事象を除く）（併合解析、本剤投与集団）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | System Organ Class<br>Preferred Term | 150 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks<br>N=28<br>n (%) m | 300 mg q4wks ↓ 300 mg q2wks<br>N=29<br>n (%) m | 300 mg q2wks ↓ 300 mg q2wks<br>N=27<br>n (%) m | Placebo ROs and Nonrollovers<br>N=136<br>n (%) m | Lanadelumab - treated Population<br>N=220<br>n (%) m |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **骨格筋系および結合組織障害** | **Musculoskeletal and connective tissue** | 0 | 1 (3.4) 1 | 1 (3.7) 1 | 2 (1.5) 2 | 4 (1.8) 4 |
| 頚部脊柱管狭窄症 | Cervical spinal stenosis | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | Lumbar spinal stenosis | 0 | 1 (3.4) 1 | 0 | 0 | 1 (0.5) 1 |
| 関節リウマチ | Rheumatoid arthritis | 0 | 0 | 1 (3.7) 1 | 0 | 1 (0.5) 1 |
| 全身性エリテマトーデス | Systemic lupus erythematosus | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| **良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む** | **Neoplasms benign, malignant and unspecified** | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| 繊維肉腫 | Fibrosarcoma | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| **神経系障害** | **Nervous system disorders** | 1 (3.6) 1 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 2 (0.9) 2 |
| 脳血管発作 | Cerebrovascular accident | 1 (3.6) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) 1 |
| 一過性脳虚血発作 | Transient ischaemic attack | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| **精神障害** | **Psychiatric disorders** | 0 | 2 (6.9) 3 | 0 | 2 (1.5) 2 | 4 (1.8) 5 |
| 不安 | Anxiety | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| 双極 2 型障害 | Bipolar II disorder | 0 | 1 (3.4) 1 | 0 | 0 | 1 (0.5) 1 |
| うつ病 | Depression | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| 大うつ病 | Major depression | 0 | 1 (3.4) 1 | 0 | 0 | 1 (0.5) 1 |
| 自殺念慮 | Suicidal ideation | 0 | 1 (3.4) 1 | 0 | 0 | 1 (0.5) 1 |
| **生殖系および乳房障害** | **Reproductive system and breast disorders** | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| 卵巣嚢胞 | Ovarian cyst | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| **血管障害** | **Vascular disorders** | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |
| リンパ浮腫 | Lymphoedema | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) 1 | 1 (0.5) 1 |

出典：ISS　Table 8.6.1
HAE：遺伝性血管性浮腫、n：有害事象を発現した被験者数、m：事象件数、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、RO：ロールオーバー（被験者）、TEAE：治療下で発現した有害事象
被験者は器官別大分類及び基本語ごとに 1 回カウントした。
TEAE は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前から発現していたが、投与開始後に重症度が悪化した又は治験薬と関連ありと判断された有害事象と定義する。
非 HAE 発作として報告された有害事象には、EDC で医師が報告した HAE 発作として特定されなかった有害事象サブセットを含めた。

DX-2930-01 試験及び SHP643-101 試験では重篤な有害事象は報告されなかった〔2.7.4.2.1.3 (2)〕。

DX-2930-02 試験では、プラセボ投与群の 1 例で重篤な肺炎が発現した〔2.7.4.2.1.3 (2)〕。本事象は治験責任医師により軽度かつ治験薬との関連なしと判断された。

SHP643-302 試験では、最終解析時点で、重篤な有害事象は 2 例（16.7%）に 3 件報告された。その内訳は、医療機器関連感染 2 件及び不安障害 1 件であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。医療機器関連感染では治験薬の投与を変更せずに回復した。不安障害を認めた被験者は治験薬投与開始前から不安障害を合併していた。投与開始後、Day 110 に重篤な不安障害を発現し、Day 112 の治験薬投与を延期した。重篤な不安障害は Day 118 に回復した〔2.7.4.2.1.3 (3)〕。

### 2.5.5.2.4 その他の重要な有害事象

#### 2.5.5.2.4.1 投与中止に至った有害事象

各試験の投与中止に至った有害事象の概要を 2.7.4.2.1.4 (1)に示した。

DX-2930-03 試験では、投与期間中に 2 例が HAE 以外の有害事象により治験薬の投与を中止した〔2.7.4.2.1.4 (1) 1）〕。その内訳は、本剤 300 mg q4wks 投与群で 1 例（ALT 増加及び AST 増加）及びプラセボ投与群で 1 例（緊張性頭痛）であった。

DX-2930-04 試験では、投与期間中に 6 例（2.8%）が HAE 以外の有害事象により治験薬の投与を中止した〔2.7.4.2.1.4 (1) 1）〕。投与中止に至った有害事象は、過敏症（3 例）、上部消化管出血及び肺炎（1 例）、ALT 増加及び AST 増加（各 2 例）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 例）であった。3 例に発現した過敏症はいずれも非重篤かつ本剤と関連ありと判断された。その他の投与中止に至った有害事象は、いずれも本剤との因果関係が否定された。

併合解析の本剤投与集団では、投与期間中に 220 例中 7 例（3.2%）が HAE 以外の有害事象により本剤の投与を中止した〔2.7.4.2.1.4 (1) 1）〕。本剤の投与中止に至った有害事象に識別可能なパターンや共通性は認められなかった。

第 1 相試験（DX-2930-01 試験、DX-2930-02 試験及び SHP643-101 試験）では、投与中止に至った有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1.4 (1) 2）〕。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、最終解析時点で投与中止に至った有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1.4 (1) 3）〕。

#### 2.5.5.2.4.2 血管性浮腫発作として報告された有害事象

各試験の HAE 発作として報告された有害事象の概要を 2.7.4.2.1.4 (2)に示した。

有害事象として報告された HAE 発作と有効性評価に用いた HAE 発作には高い一致が認められた。唯一の違いは重症度の評価方法であり、有害事象の HAE 発作は米国国立衛生研究所（NIH）国立アレルギー・感染症研究所の基準を用いて重症度を判定したが、有効性評価における HAE 発作の重症度は HAE 発作評価・報告手順（HAARP）を用いて判定した。

DX-2930-03 試験では、HAE 発作として報告された有害事象は本剤投与群の 61.9%（52/84 例）で 239 件、プラセボ投与群の 97.6%（40/41 例）で 577 件認められ、プラセボ投与群で多く報告された〔2.7.4.2.1.4 (2) 1）〕。本剤投与群では、HAE 発作として報告された有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。プラセボ投与群では、治験薬と因果関係が否定できない

HAE 発作が 41 例中 2 例(4.9%)に 19 件発現した。重度の HAE 発作は本剤投与群の 14.3%(12/84 例)で 18 件、プラセボ投与群の 26.8%(11/41 例)で 25 件認められた HAE 発作として報告された有害事象の発現率は、本剤 300 mg q2wks 投与群で最も低かった〔7.4%(2/27 例)〕。プラセボ投与群に発現した 1 件の重度の HAE 発作は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な HAE 発作は本剤投与群の 1 例(1.2%)に 1 件、プラセボ投与群の 1 例(2.4%)に 1 件発現した。重篤な HAE 発作はいずれも治験薬との因果関係が否定された。HAE 発作として報告された有害事象に起因する死亡又は入院は報告されなかったが、重篤な HAE 発作を発現した被験者は救急外来を受診した。プラセボ投与群の 1 例が HAE 発作の有害事象により投与を中止した。

DX-2930-04 試験では、投与期間中、HAE 発作として報告された有害事象は被験者の 82.5%(175/212 例)で認められた〔2.7.4.2.1.4 (2) 1)〕。ロールオーバー被験者は DX-2930-04 試験の初回投与後、HAE 発作の初回発現を確認してから定期投与期間を開始することとしていたため、投与期間中の HAE 発作の発現頻度はロールオーバー被験者の「投与－待機」期間中に発現した HAE 発作の影響を受けている。定期投与期間中に HAE 発作を発現した被験者は、ロールオーバー被験者の 71 例(65.1%)であり、非ロールオーバー被験者における定期投与期間(すなわち全投与期間)の HAE 発作の発現状況(68 例、66.0%)と同様であった。投与期間中に発現した HAE 発作はいずれも治験薬との因果関係が否定された。また、45 例(21.2%)に 135 件の重度の HAE 発作が発現した。このうち 4 件はロールオーバー被験者の「投与－待機」期間に発現した。被験者 3 例(1.4%)に 3 件の重篤な HAE 発作が発現した。入院を必要とした発作や試験中止に至った発作は報告されなかったが、重篤な HAE 発作を発現して緊急治療を必要とした被験者は救急外来を受診した。

併合解析でも同様の結果が認められた〔2.7.4.2.1.4 (2) 1)〕。

DX-2930-02 試験では HAE 発作が最も高頻度に報告された有害事象であり、プラセボ投与群の 69.2%(9/13 例)で 69 件、本剤投与例の 37.5%(9/24 例)で 25 件の HAE 発作が報告された〔2.7.4.2.1.4 (2) 2)〕。プラセボ投与群の 1 例に発現した HAE 発作は治験薬との因果関係が否定されなかった。重度の HAE 発作は、プラセボ投与群の 38.5%(5/13 例)及び本剤投与群の 12.5%(3/24 例)に報告された。本試験で重篤な HAE 発作は報告されなかった。

国内第 3 相試験(SHP643-302 試験)では、最終解析時点で、HAE 発作として報告された有害事象は被験者の 83.3%(10/12 例)に計 190 件認められた〔2.7.4.2.1.4 (2) 3)、表 2.7.4.2-35〕。いずれも治験薬との因果関係は否定された。重度の HAE 発作は 1 例(8.3%)に 2 件報告された。1 例(8.3%)で重篤な HAE 発作が報告された。この重篤な HAE 発作の重症度は重度であり、治験薬との因果関係は否定された。本剤の投与を変更せずに回復した。

HAE 発作として報告された有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。また、HAE 発作として報告された有害事象による死亡又は入院は報告されなかった。

### 2.5.5.2.4.3 注射部位反応

各試験の注射部位反応関連事象として報告された有害事象の概要を 2.7.4.2.1.4 (3)に示した。

海外第 3 相試験(DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験)及び国内第 3 相試験(SHP643-302 試験)では、治験実施計画書では注射部位反応の定義を規定していなかったが、「注射部位」、

「適用部位」又は「投与部位」で始まる基本語を注射部位反応関連事象として特定することとした。

DX-2930-03 試験において、注射部位反応関連事象は HAE 発作以外で最も多く報告された有害事象であった。投与期間中、本剤投与群 84 例が計 2,118 回の投与を受け、44 例（52.4%）に計 398 件の注射部位反応関連事象が認められた〔2.7.4.2.1.4 (3) 1）〕。注射部位反応関連事象のほとんど（391/398 件、98.2%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。注射部位反応関連事象のほとんどは軽度（97%）であり、中等度は 3%であった。本剤投与群に重篤又は重度の注射部位反応関連事象は認められなかった。投与中止に至った注射部位反応関連事象も報告されなかった。本剤投与群各群で注射部位反応関連事象を報告した被験者の割合は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 57.1%、本剤 300 mg q4wks 投与群で 44.8%、本剤 300 mg q2wks 投与群で 55.6%であった。また、本剤投与群各群で注射部位反応関連事象が発現した投与の割合は、本剤 150 mg q4wks 投与群で 23.3%、本剤 300 mg q4wks 投与群で 15.6%、本剤 300 mg q2wks 投与群で 17.5%であった。全体として、用量反応パターンは認められなかった。

投与期間中、プラセボ投与群 41 例が計 962 回の投与を受け、14 例（34.1%）に計 85 件の注射部位反応関連事象が認められた。注射部位反応関連事象のほとんど（77/85 件、90.6%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ投与群における注射部位反応関連事象のほとんどは軽度であったが、1 例に治験薬との因果関係が否定できない重度の注射部位反応関連事象が 4 件発現した。重篤な事象はなかった。

本剤投与群及びプラセボ投与群の両方で最も高頻度に報告された注射部位反応関連事象は、注射部位疼痛であった。

全ての注射部位反応関連事象の持続時間の中央値は、本剤投与例（範囲：0～63 時間）及びプラセボ投与例（範囲：0～2 時間）のいずれも 0.1 時間（6 分間）であった。全注射部位反応関連事象の過半数は持続時間が 0.5 時間未満であり〔本剤投与群 269/396 件（67.9%）、プラセボ投与群 79/85 件（92.9%）〕、本剤投与群及びプラセボ投与群のいずれも、全注射部位反応関連事象の 90%以上が発現後 1 日以内に回復した。本剤投与群及びプラセボ投与群における注射部位疼痛（最も高頻度の注射部位反応関連事象）の持続時間の中央値も 0.5 時間未満であった。

実薬とプラセボを交互に投与した本剤 150 mg q4wks 及び 300 mg q4wks 投与群では、投与あたりの注射部位反応関連事象の発現率はプラセボ投与時と本剤投与時で同程度であった。本剤投与群全体における注射部位反応関連事象の事象発現率は、プラセボ投与あたり 0.390、本剤投与あたり 0.369 であり、いずれも忍容性は良好で、顕著な違いはみられなかった。DX-2930-03 試験でプラセボを投与された被験者では治験責任医師報告による AESI は認められなかったが、事象発現前に実際に受けた投与別に解析したところ、プラセボ投与あたり 0.006 件、本剤投与あたり 0.004 件の AESI が認められた。このように、本剤の忍容性は良好であり、プラセボ投与後又は本剤投与後に報告された注射部位反応関連事象の発現率に顕著な差は認められなかった。

割付けられた投与群とは無関係に、事象発現前に実際に受けた投与別に関連事象の全体的な発現率を評価した。注射部位反応関連事象の事象発現率は、プラセボ投与あたり 0.264、本剤投与あたり 0.369 であり、本剤 150 mg 投与で 0.466、本剤 300 mg 投与で 0.334 であった。このように、本剤投与による注射部位反応関連事象の事象発現率は低く、用量反応パターンは認められなかった。

DX-2930-04 試験でも、DX-2930-03 試験と同様に注射部位反応関連事象は HAE 発作以外で最も多く報告された有害事象であった〔2.7.4.2.1.4 (3) 1）〕。投与期間中、212 例が計 11,899 回の投与を受け、117 例（55.2%）に計 2,287 件の注射部位反応関連事象が認められた。ロールオーバー被験者では非ロールオーバー被験者よりも注射部位反応関連事象の発現率が低かった（それぞれ 49.5%及び 61.2%）が、これはロールオーバー被験者には「投与－待機」期間があり、定期投与期間が短かったことに関係すると考えられる。

注射部位反応関連事象のほとんど（2,083/2,287 件、91.1%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。報告された注射部位反応関連事象のほとんどは軽度であり、重篤又は重度の注射部位反応関連事象は認められなかった。過敏症の AESI に分類された注射部位反応関連事象が発現した被験者は少数（3 例）であった。非ロールオーバー被験者 1 例が注射部位反応関連事象により投与を中止した。

投与期間中にいずれかの投与群で 10%以上で報告された注射部位反応関連事象は、注射部位疼痛（100 例、47.2%）であった。注射部位反応関連事象のほとんど（92.6%）は発現日のうちに回復し、70.2%は 1 時間以内に回復した。注射部位反応関連事象の持続時間の平均値は 29.8 時間であったが事象ごとのばらつきが大きく、持続時間の中央値は 0.1 時間であることから、少数の注射部位反応関連事象により平均値が高くなっていることが示された。

併合解析でも同様の結果が認められた〔2.7.4.2.1.4 (3) 1）〕。

DX-2930-01 試験ではいずれの被験者にも注射部位反応関連事象は報告されなかった〔2.7.4.2.1.4 (3) 2）〕。

DX-2930-02 試験では、注射部位疼痛が本剤投与群の 25.0%（6/24 例）及びプラセボ投与群の 23.1%（3/13 例）、注射部位紅斑が本剤投与群の 4.2%（1/24 例）及びプラセボ投与群の 15.4%（2/13 例）、注射部位浮腫が本剤投与群の 4.2%（1/24 例）に発現した（2.7.4.2.1.4 (3) 2）。全ての注射部位反応関連事象が治験薬との因果関係が否定されなかった。本剤 30 mg 用量コホートの 1 例において、治験薬との因果関係が否定できない重度の注射部位疼痛が 1 件報告された。重篤な注射部位反応関連事象は報告されなかった。

SHP643-101 試験では、注射部位紅斑が日本人被験者で 1 例（3.1%）に 1 件、注射部位疼痛が白人被験者で 1 例（3.1%）に 1 件報告された〔2.7.4.2.1.4 (3) 2）〕。いずれも軽度であり治験薬との因果関係は否定された。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）でも、海外第 3 相試験と同様の結果が得られた。最終解析時点で、12 例が計 299 回の治験薬の投与を受け、7 例（58.3%）に計 50 件の注射部位反応関連事象が認められた〔2.7.4.2.1.4 (3) 3）〕。注射部位反応関連事象を発現した全ての被験者（58.3%）で治験薬投与と関連ありと判断された。注射部位反応関連事象の最大重症度は半数の被験者（50.0%）では軽度であり、中等度の注射部位反応関連事象の有害事象が発現した被験者は 1 例のみ（8.3%）であった。重篤又は重度の注射部位反応関連事象は報告されなかった。

最終解析時点で報告された注射部位反応関連事象は、注射部位反応（50.0%）、注射部位紅斑（25.0%）、注射部位そう痒感（16.7%）、注射部位疼痛及び注射部位腫脹（各 8.3%）であった。

注射部位反応関連事象の持続時間の中央値は 26.70 時間であり、範囲は 7.5～71.0 時間であった。注射部位反応関連事象の 46.0%（23/50 件）は 1 日以内に消失した。

### 2.5.5.2.4.4 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の概要を 2.7.4.2.1.4 (4)に示した。

海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）及び国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、AESI を過敏症（アナフィラキシー又はアナフィラキシー様事象などのモノクローナル抗体に関連した理論上予測されるリスク）及び凝固異常（血漿カリクレイン阻害の止血に対する急性又は慢性作用に基づき理論上予測されるリスク）とした。AESI の報告に使用する基本語は治験責任医師が判断することとした（異なる基本語で報告されることもある）。AESI の過敏症には、「過敏症」の基本語ばかりでなく、遅延反応又はリコール反応と判断されて AESI として報告された「注射部位反応」も含めた。

上記の治験責任医師が AESI として報告した事象に加えて、AESI の各クラスに対して MedDRA SMQ を用いて事象を抽出した。

**過敏症**

DX-2930-03 試験では、AESI として報告された事象はわずかであった。本剤投与群（本剤 300 mg q2wks 群）では、AESI として報告された過敏症（PT）が 1 例に 2 件（軽度 1 件、中等度 1 件）認められた。過敏症の症状として舌のそう痒、不快感及びピリピリ感、乾性咳嗽、並びに軽度の頭痛が報告され、治験薬との因果関係は否定されなかった〔2.7.4.2.1.4 (4) 1）〕。また、本剤投与群 3 例（3.6%）に 5 件の事象が AESI として報告された。これらの事象は、注射部位反応、注射部位紅斑及び注射部位硬結であった（いずれも治験責任医師により「遅延反応又はリコール反応」と判断された）。いずれも同一施設から報告され軽度の事象であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。アナフィラキシー及びアナフィラキシー様事象は報告されなかった。これらの AESI が認められた被験者に抗薬物抗体（ADA）の発現は認められなかった。プラセボ投与群では、治験責任医師が AESI として報告した過敏症は認められなかった。

SMQ の定義による過敏症関連事象は、本剤投与群の 20 例（23.8%）に 26 件、プラセボ投与群の 6 例（14.6%）に 8 件認められた。本剤投与群の 3 例（本剤 150 mg q4wks 投与群の 2 例及び本剤 300 mg q2wks 投与群の 1 例）に発現した 4 件の事象は、本剤との因果関係が否定されなかった。プラセボ投与群では、SMQ の定義による過敏症関連事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない事象は報告されなかった。SMQ の定義による過敏症関連事象（注射部位反応関連事象を除く）は本剤投与群の 19 例（22.6%）に 25 件認められたが、プラセボ投与群では、注射部位反応関連事象は含まれておらず、治験責任医師が報告した AESI と一致した〔6 例（14.6%）に 8 件〕。

DX-2930-04 試験では、治験責任医師が AESI として報告した過敏症関連事象として、過敏症（PT）が 4 例（1.9%）に 4 件、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される注射部位反応関連事象が 4 例（1.9%）に 6 件、斑状丘疹状皮疹が 1 例（0.5%）に 1 件報告された〔2.7.4.2.1.4 (4) 1）〕。過敏症（PT）は全て治験薬との因果関係が否定されなかった。また、過敏症の AESI のうち 1 件〔報告語：過敏症（浮腫、膨疹、関節痛）〕は、原疾患である HAE 及び HAE 発作と同時に発現したため、治験薬との因果関係が否定できない重度な事象として報

告された。重篤な事象は報告されず、アナフィラキシーやアナフィラキシー様反応も認められなかった。3 例が AESI として報告された事象により治験薬の投与を中止した。これらの AESI が認められた被験者に ADA の発現は認められなかった。

SMQ の定義による過敏症関連事象は、79 例（37.3%）に 169 件認められたが、ほとんどの事象で治験薬との因果関係が否定された。治験薬との因果関係が否定できない過敏症関連事象は 13 例（6.1%）に認められた。2 例（0.9%）に発現した 2 件の過敏症関連事象は重度であった。重篤な過敏症関連事象は報告されなかった。3 例（1.4%）は過敏症関連事象により治験薬の投与を中止した。

併合解析でも同様の結果が認められた〔2.7.4.2.1.4 (4) 1）〕。本剤投与集団における過敏症の発現率は低く、アナフィラキシーは報告されなかった。これらの被験者で ADA は検出されなかった。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、最終解析時点で、SMQ の定義による過敏症関連事象は 4 例（33.3%）に 9 件報告された〔2.7.4.2.1.4 (4) 2）〕。その内訳は、化学物質アレルギー、アナフィラキシーショック、造影剤アレルギー、薬物過敏症、血管浮腫、接触皮膚炎、湿疹及びそう痒症（各 1 例に 1 件ずつ）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。いずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象は報告されなかった。

**凝固異常（出血事象及び凝固能亢進事象）**

DX-2930-03 試験の本剤 300 mg q2wks 投与群では、胃食道逆流と診断された 1 例で投与期間中に軽度の小球性貧血が 1 件認められ、治験責任医師により AESI と判断された〔2.7.4.2.1.4 (4) 1）〕。しかしスクリーニング時のヘモグロビン及びヘマトクリットは基準値下限（LLN）未満であり、出血の有害事象は報告されなかった。

SMQ の定義による出血事象は、本剤投与群の計 17 例（20.2%）に 32 件、プラセボ投与群の 6 例（14.6%）に 14 件認められ、主に注射部位に関連していた。本剤投与群の 9 例（本剤投与群各群で 3 例ずつ）に発現した 23 件の事象（注射部位内出血、注射部位出血及び注射部位血腫）及びプラセボ投与群の 2 例に発現した 8 件の事象は、本剤との因果関係が否定されなかった。投与期間中に SMQ の定義による凝固能亢進事象は認められなかった。

DX-2930-04 試験では、被験者 8 例に 16 件の AESI として凝固異常が報告された〔2.7.4.2.1.4 (4) 1）〕。重篤な凝固異常として胃腸出血、上部消化管出血、一過性脳虚血発作及び血栓症が各 1 例に 1 件報告された。その他に、非重篤な事象として歯肉出血及び直腸出血（各 1 例に 1 件）、膣出血（2 例に 2 件）、鼻出血（1 例に 6 件）が報告された。凝固異常の AESI として報告された事象はいずれも本剤との因果関係が否定された。重篤な上部消化管出血を発現した 1 例は治験薬の投与を中止した。

SMQ の定義による出血事象の解析では、重篤な事象として胃腸出血、上部消化管出血、血栓症及び一過性脳虚血発作が 1 例ずつ特定された。また、SMQ の定義による凝固能亢進事象の解析では、重篤な事象として一過性脳虚血発作（SMQ の定義による出血事象と同一事象）及び脳血管発作が 1 例ずつ特定された。

併合解析でも同様の結果が得られた〔2.7.4.2.1.4 (4) 1）〕。全体的に凝固異常の発現率は低く、凝固異常の AESI として報告された事象はいずれも本剤との因果関係が否定された。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、最終解析時点で、SMQ の定義による出血事象は 1 例（8.3%）に 2 件報告された。その内訳は、歯肉出血及び挫傷（各 1 例に 1 件ずつ）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。いずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象は報告されなかった。SMQ の定義による凝固能亢進事象は報告されなかった〔2.7.4.2.1.4 (4) 2）〕。

### 2.5.5.2.4.5 投与方法別の有害事象

DX-2930-04 試験における投与方法別の有害事象の概要を 2.7.4.2.1.4 (5) 1)に示した。

DX-2930-04 試験では、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（2.7.4.1.1）。本剤の自己投与の安全性を評価するため、有害事象（HAE 発作関連事象を除く）を直近の投与方法別（「自宅での自己投与」、「治験実施施設での自己投与」又は「治験実施施設での治験スタッフによる投与」）に評価した。

投与回数は投与方法によって異なるため（自宅での自己投与 3,762 回、治験実施施設での自己投与 4,284 回、治験実施施設での治験スタッフによる投与 3,853 回）、投与あたりの事象発現率を評価する有害事象の解析を実施した。その結果、全体的に、自己投与と治験スタッフによる投与の安全性プロファイルに明らかな差は認められず、本剤は安全に自己投与が可能であると考えられた。

全被験者における注射部位反応関連事象の発現率は、自宅での自己投与が 0.223、治験実施施設での自己投与が 0.203、治験実施施設での治験スタッフによる投与が 0.150 であった。

治験責任医師が特に注目すべき有害事象として報告した注射部位反応関連事象は、治験実施施設での自己投与及び治験実施施設での治験スタッフによる投与でそれぞれ 3 件であった。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おり、本解析の交絡因子である可能性がある。治験スタッフは本剤を上腕に投与することが多かったが、自己投与の大部分は腹部に行われた。

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。

投与方法を問わず、注射部位反応関連事象の大半は持続時間が 0.5 時間以内であり、全注射部位反応関連事象のうち持続時間が 1 日以内の事象は 3 つの投与部位全体で 90.8%～94.8%であった。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）でも投与期間 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。最終解析時点で、12 例中 7 例が投与期間 B の間に治験実施施設（24 回）又は自宅／治験実施施設以外の場所（35 回）で計 59 回自己投与した。投与期間 B（Day 183～364）のうち、自己投与期間の有害事象は 3 例（全体の 25.0%、自己投与した 7 例の 42.9%）に 11 件、治験スタッフによる投与期間の有害事象は 6 例（50.0%）に 55 件報告された。治験スタッフによる投与と比較し、自己投与に特異的な安全性上の懸念はみられなかった〔2.7.4.2.1.4 (5) 2)〕。

### 2.5.5.2.4.6 長期予防的治療の漸減期及び移行時の有害事象

DX-2930-04 試験における長期予防的治療（LTP）の漸減期及び移行時の有害事象の概要を 2.7.4.2.1.4 (6)に示した。

DX-2930-04 試験では、試験参加前に LTP を受けていた非ロールオーバー被験者は、LTP を安全に中止するために、最長 3 週間〔C1 インヒビター（C1-INH）療法は 2 週間、経口療法は更に 1 週間〕の間に LTP の使用を漸減した（漸減期）。非ロールオーバー被験者で LTP を受けていた被験者 64 例の大部分は C1-INH 単独で使用しており（53 例）、経口療法（9 例）や C1-INH 及び経口療法の併用投与（2 例）を受けていた被験者は少数であった。このうち漸減期を設けた 33 例は、この期間中に本剤 300 mg q2wks 投与と LTP を併用していた。

これら被験者を含む非ロールオーバー被験者の有害事象（HAE 発作を除く）及び HAE 発作の有害事象の発現率は、漸増期と比較して非漸減期の方が高かった。被験者は前治療の LTP から本剤へ安全に移行することができたと考えられた。

### 2.5.5.2.5 その他の安全性に関する知見

#### 2.5.5.2.5.1 臨床検査値の評価

各試験の臨床検査値の所見を 2.7.4.3 に示した。

DX-2930-03 試験では、血液学的検査、凝固検査、血液生化学検査及び尿検査において基準値から異常値への臨床的に意味のある変動に、安全性シグナルや傾向は特定されなかった〔2.7.4.3 (1)〕。

血液学的検査パラメータは、プラセボ投与群及び本剤投与群の全被験者（100%）で基準値範囲内であり、投与前値からの変動は認められなかった。

活性化部分トロンボプラスチン時間（aPPT）及びその他の凝固パラメータは、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較してわずかに増加する傾向が認められた（ただし、概ね基準値範囲内であった）。これは、本剤の活性型血漿カリクレイン阻害作用から予測されるオンターゲット作用であると考えられた。投与期間中、プラセボ投与群の 41 例中 3 例（7.3%）及び本剤投与群全体の 84 例中 5 例（6.0%）でプロトロンビン時間が基準値上限（ULN）の 1.5 倍を上回った。また、本剤 300 mg q2wks 投与群の 1 例（1.2%）では、投与前及び投与期間中の aPPT が ULN の 1.5 倍を上回った。

血液生化学検査値（血糖、カリウム、尿素窒素）は、プラセボ投与群及び本剤投与群の全被験者（100%）で基準値範囲内であった。本剤 300 mg q4wks 投与群の 29 例中 1 例（3.4%）では、クレアチニン値（mg/dL）が投与期間中に基準値範囲内から高値（ULN の 1.5 倍超）へ変動した。

一部の被験者で ULN の 3 倍を上回る無症候性で一過性の ALT 増加が認められた。ほとんどの被験者は投与を継続したが、1 例は投与を中止した。これらの被験者の臨床像は、脂肪肝又は脂肪肝と推定される疾患、代謝症候群、肥満及び／又は肝毒性を有する薬剤（ダナゾールなど）の使用などの、肝臓の既往歴を含む広範な併存疾患の一つであった。本試験では、Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。

有害事象として報告された臨床検査値の変動は、本剤投与群では AST／ALT 増加、血中クレアチニン増加、国際標準比（INR）増加及びプロトロンビン時間延長であった。また、プラセボ投与群の 1 例に中等度のプロトロンビン時間延長が認められた。

DX-2930-04 試験では、ベースラインの異常値や本剤投与後の基準値範囲内から異常値への変動が認められた〔2.7.4.3 (1)〕。全体として、血液学的検査、凝固検査、血液生化学検査及び尿

検査の基準値範囲内から異常値への臨床的に意味のある変動に、安全性シグナル又は変化の傾向は特定されなかった。

血液学的検査パラメータのうち好中球数は、被験者 212 例中 6 例（2.8%）で投与前値（LLN の 0.5 倍以上）から低下した（LLN の 0.5 倍未満）〔ロールオーバー被験者 1 例（0.9%）、非ロールオーバー被験者 5 例（4.9%）〕。また、非ロールオーバー被験者 1 例（1.0%）で好酸球数が投与前値（ULN の 4 倍以内）から ULN の 4 倍超に増加した。

凝固検査の異常値は少数の被験者で認められた。212 例中 9 例で投与後に aPTT 高値（ベースラインでは 0 例）が、4 例で投与後に INR 高値（ベースラインでは 1 例）が、9 例で投与後にプロトロンビン時間高値（ベースラインでは 4 例）がみられた。

複数の被験者で肝機能検査値の変動がみられたが、Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。11 例（ロールオーバー被験者 6 例、非ロールオーバー被験者 5 例）では、ALT の最大値が ULN の 3 倍超であったが総ビリルビンは上昇しなかった。非ロールオーバー被験者 2 例では、総ビリルビン最大値が ULN の 2 倍超であったが ALT は上昇しなかった。これらの被験者の一般的な臨床像は、脂肪肝又は脂肪肝と推定される疾患、肝腺腫切除、代謝症候群、肥満、肝毒性を有する薬剤（ダナゾールなど）の使用など、肝臓の既往歴を含む広範な併存疾患の一つであった。ベースラインのアミノトランスフェラーゼ値及びアミノトランスフェラーゼ増加の発現との相関はないと考えられたが、ベースラインのアミノトランスフェラーゼが異常値であった被験者では、投与後に一貫して増加する可能性が高かった。ビリルビン増加（主に間接型）が認められた 2 例のうち 1 例は併存症のジルベール症候群と一致していた。

SOC「臨床検査」として報告された有害事象（肝機能関連）のうち、重篤な有害事象はなかった。5 例は肝機能関連の有害事象により本剤の投与を中断又は中止した。

本剤の肝機能に対する影響を総合的に評価するため、2017 年時点の海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）の安全性データ及び被験者の叙述を用いて専門家による評価を実施した（5.3.5.4　Review of Lanadelumab (DX-2930) Hepatic Events in Phase 3 Hereditary Angioedema (HAE) Prevention Studies）。本剤の臨床試験で発現したアミノトランスフェラーゼ上昇の特徴は以下のとおりであった。

・無症候性、可逆的かつ軽度から中等度の ALT/AST 上昇が 1～6 ヵ月程度経過後に 5%未満の被験者に発現した。

· 一般に、薬剤耐性によるものと思われる経過がみられた。

· 過敏症や ADA 形成の徴候はない

· Hy’s Law に該当する症例や肝不全の症例はない

· Grade 4 の ALT/AST 上昇はない

· 本剤の投与を中断して再開した場合に再発しない

· ALT/AST 上昇はラナデルマブ血漿中濃度に関連しない

本剤の投与を継続しても肝障害は軽度かつ可逆的であること、及び、長期間休薬後に再投与しても再発はみられなかったことから、専門家は定期的な ALT のモニタリングは不要と結論付けた。

DX-2930-01 試験では、概して、血液学的検査値、血液生化学検査値、凝固検査値及び尿検査値の経時変化は軽微かつ一過性であり、投与群間で均衡が取れていた〔2.7.4.3 (2)〕。本剤 1.0 mg/kg 投与群の 1 例で、ALT/AST 上昇が認められたが、時間的経過等から本剤との因果関係は否定された。

DX-2930-02 試験では、血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び尿検査の各項目に臨床的に意味のあるベースラインからの平均変化量は認められなかった〔2.7.4.3 (2)〕。臨床検査値異常は、臨床的徴候若しくは症状を伴う場合、又は医学的介入を必要とする場合を除き、通常は有害事象とはみなされなかった。血液生化学検査値異常が 3 例に、尿検査値異常が 2 例に認められ、臨床的に意味があると判断された。これらの事象はいずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。7 例の被験者で ALT の上昇がみられたが、いずれも臨床的に有意ではなく、本剤との関連も認められなかった。

SHP643-101 試験では、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の結果は、概していずれの検査ポイントでも民族間で同様であり、検査値のほとんどは正常であった〔2.7.4.3 (2)〕。治験責任医師が有害事象として報告した臨床検査値異常はなかった。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、最終解析時点で、血液学的検査及び凝固検査の各項目に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった〔2.7.4.3 (3)〕。血液生化学検査では、肝機能値の変動はわずかであり、基準値の 3 倍超の ALT 及び AST、並びに 2 倍超のビリルビン増加はみられなかった。被験者 1 例に臨床的に意味のある血糖値の高値及びナトリウムの低値、並びに、尿糖、尿中亜硝酸塩、尿蛋白の臨床的に意味のある異常値が認められた。血糖、ナトリウム、尿糖及び尿蛋白はベースラインから異常値であり、尿中亜硝酸塩陽性は一過性であった。当該被験者は、2 型糖尿病、高血圧、肥満などの複数の合併症を有していた〔2.7.4.3 (3)〕。

### 2.5.5.2.5.2 バイタルサイン

各試験のバイタルサインの所見を 2.7.4.4.1 に示した。

DX-2930-03 試験では、バイタルサインのベースラインからの平均変化量又は基準値から異常値へのカテゴリー変化に関して、重要な安全性シグナルは特定されなかった〔2.7.4.4.1 (1)〕。本剤 300 mg q4wks 投与群の 1 例及びプラセボ投与群の 1 例で基準値範囲外の体温低下が 1 回報告され、治験責任医師により臨床的に意味がある変化と判断された。また、本剤 150 mg q4wks 投与群の 1 例で血圧上昇の有害事象が 1 件報告されたが、その血圧値はベースライン値の範囲内であった。

DX-2930-04 試験では、試験期間を通じてバイタルサインの変化の平均値や基準値範囲内から異常値への変動に顕著な傾向は認められなかった〔2.7.4.4.1 (1)〕。ロールオーバー被験者 1 例で Day 14 の呼吸数（26 回／分）が臨床的に意味のある変化と判断されたが、それ以外に臨床的に意味のあるバイタルサインの変化はみられなかった。

第 1 相試験では、治験責任医師が臨床的に意味があると判断したバイタルサインの異常又は変化は報告されなかった〔2.7.4.4.1 (2)〕。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、最終解析時点で、1 例で臨床的に意味のある血圧（収縮期及び拡張期）の高値がみられたが、当該被験者は高血圧の合併症を有しており、ベースラインも高値であった〔2.7.4.4.1 (3)〕。

### 2.5.5.2.5.3 心電図所見

各試験の心電図の所見を 2.7.4.4.3 に示した。

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン G1 κ 軽鎖モノクローナル抗体である。モノクローナル抗体の分子サイズではヒト心筋細胞膜の human ether-a-go-go related gene（hERG）チャネルに入ることができないことから、これらの薬物が QT 延長を引き起こす可能性は非常に低い。専門家による心電図評価は、ICH E 14 で規定されている小さな QT への影響を除外するためではなく、QRS 幅の延長や顕著な ST-T 変化のような心筋細胞に対する直接的な毒性効果を示す可能性のある他の潜在的な心電図への影響を評価することに焦点を当てて行われた（5.3.5.3 QT 評価計画の評価）。

DX-2930-03 試験では、臨床的に意味のある心電図異常が認められた被験者はいなかった〔2.7.4.4.3 (1)〕。心臓病専門医による心電図パラメータの独立解析の結果、試験中に予想される最高血中濃度（$C_{max}$）又は定常状態における濃度では、本剤が心電図パラメータに影響を及ぼすことは示唆されなかった。

DX-2930-04 試験では、臨床的に意味のある心電図異常が認められた被験者はいなかった〔2.7.4.4.3 (1)〕。心臓病専門医による心電図パラメータの独立解析の結果、本剤は検討した心電図パラメータのいずれに対しても臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

第 1 相試験では、治験責任医師から臨床的に意味のある心電図の異常又は変化はいずれの被験者でも認められなかった〔2.7.4.4.3 (2)〕。心臓病専門医による心電図パラメータの独立解析の結果、変化量は小さく、評価した用量では心電図パラメータに対する本剤の用量依存的な影響とは一致しなかった。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、最終解析時点で治験責任医師が臨床的に意味があると判断した心電図の異常又は変化はいずれの被験者でも認められなかった〔2.7.4.4.3 (3)〕。

### 2.5.5.2.5.4 免疫原性

各試験の免疫原性の所見を 2.7.4.4.4 に示した。

DX-2930-03 試験では、本剤投与群の 11.9%（10/84 例）、プラセボ投与群の 4.9%（2/41 例）が、治験薬投与期間中に 1 回以上 ADA 陽性を示した〔2.7.4.4.4 (1)〕。本剤投与群 10 例中 2 例及びプラセボ投与群 2 例中 1 例で ADA 反応は一過性であった。保守的なカットポイントを用いた検証された高感度アッセイにより評価したところ、陽性検体はいずれも抗体価が低値であった（範囲：20～1,280）。本剤投与群 3 例及びプラセボ投与群 1 例でベースラインの ADA が低力価で認められたが、このうち本剤投与例 1 例及びプラセボ投与例 1 例は投与後に ADA 陽性はみられなかった。ベースライン時に ADA 陽性（抗体価 20）であった本剤 300 mg q4wks 投与群の 1 例では、投与後に抗体価が上昇した（最高 1,280）。ADA の発現により本剤の投与を中止した被験者はなく、大多数は DX-2930-04 試験に移行した。

本剤 150 mg q4wks 投与群の 2 例は、中和抗体に分類される低力価の抗体陽性が認められた。中和抗体が認められた被験者に、ADA の発現と関連する可能性のある過敏症関連事象及びそ

の他の有害事象は認められなかった。また、薬物動態、薬力学及び有効性プロファイル（HAE発作の発現頻度など）を評価したところ、中和抗体の発現の有無により明確な差は認められなかった。この 2 例は、DX-2930-04 試験に移行し、本剤の投与を継続した。

DX-2930-04 試験の本剤投与例における全体的な ADA 陽性率は 10.8%（23/212 例）であり、13 例はロールオーバー被験者、10 例は非ロールオーバー被験者であった〔2.7.4.4.4 (1)〕。

本試験では計 6 例（2.8%、ロールオーバー被験者 3 例、非ロールオーバー被験者 3 例）に中和抗体が発現した。中和抗体が認められた被験者に、ADA の発現と関連する可能性のある過敏症関連事象及びその他の有害事象は認められなかった。中和抗体が陽性であった 1 例で重篤な有害事象が報告されたが、既往の全身性エリテマトーデスに関連した事象であった。DX-2930-03 試験で中和抗体が陽性であった 2 例のロールオーバー被験者のうち、1 例は DX-2930-04 試験でも中和抗体陽性であったが、1 例では中和抗体は検出されなかった。

ADA 及び中和抗体の発現は、本剤の PK、PD、有効性及び安全性に影響を与えなかった。

DX-2930-01 試験では、本剤を投与されたいずれの被験者においても ADA は認められなかった〔2.7.4.4.4 (2)〕。

DX-2930-02 試験では、本剤投与例 23 例中 2 例（8.7%）で ADA 陽性が確認された〔2.7.4.4.4 (2)〕。ADA 陽性が認められたこの 2 例は、本剤 30 mg 又は 400 mg の投与を受けていた。抗 ADA 陽性検体のうち、中和抗体陽性の検体はなかった。

SHP643-101 試験では、白人被験者の 1 例で Day 112（試験終了時）に ADA 陽性がみられた〔2.7.4.4.4 (2)〕。その抗体価はいずれも低値であり（抗体価 22）、中和抗体は陰性であった。

国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、最終解析時点で ADA 及び中和抗体の発現は確認されなかった〔2.7.4.4.4 (3)〕。

本剤の投与中断又は試験間の投与休止が ADA 発現に寄与する可能性は低いと考えられた〔2.7.4.4.4 (1)〕。DX-2930-02 試験参加後に DX-2930-04 試験に非ロールオーバー被験者として参加した被験者 11 例中 10 例で DX-2930-04 試験の期間を通じて ADA 陰性であった。大部分の被験者で DX-2930-02 試験の本剤最終投与から DX-2930-04 試験の本剤初回投与までに 2 年以上が経過していた。DX-2930-02 試験でプラセボを投与された 1 例は、DX-2930-04 試験で ADA 陽性となった。また、DX-2930-02 試験で本剤 400 mg を投与された 1 例は、追跡調査時のみ ADA 陽性がみられた。ロールオーバー被験者 5 例は「投与－待機」期間後に ADA 陽性となったが、非ロールオーバー被験者 6 例も ADA 陽性であり、この 6 例は投与中断も休止もしていなかった。したがって、DX-2930-04 試験のロールオーバー被験者において、「投与－待機」期間が ADA の発現に寄与した可能性は低いと考えられた。

全体として、本剤の ADA 及び中和抗体の発現は本剤の PK、PD 又は臨床反応に有害な影響を及ぼさないと考えられた〔2.7.4.4.4 (1)〕。ADA の陽性率は本剤 300 mg q4wks 群及び 300 mg q2wks 群と比較して本剤 150 mg q4wks 群でわずかに高かったが、ADA を発現した患者において、ADA の発現と PK、PD、安全性又は有効性の低下の相関はみられなかった。

#### 2.5.5.2.6 副作用

DX-2930-03 試験の副作用を 2.7.4.2.1.5.1 に示した。

医薬品の副作用（adverse drug reaction）とは、ICH ガイドライン（E6）で定義されている医薬品との因果関係が既知又は疑われる有害事象である。海外第 3 相ピボタル二重盲検試験（DX-2930-03 試験）で報告された全ての有害事象の集計レビューから、Shire 社の医学専門家が副作用を特定した（2.7.4.1.1）。因果関係の集合的根拠の確立には、「CIOMS Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs Working Groups III and V」及び「Guidance for Industry Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products」を使用した。閾値基準には、再曝露による再発の有無、投与中止による消失の有無、報告頻度、統計的有意差（特にプラセボとの比較）、本剤の有害事象の発現率がプラセボの発現率を上回るかどうか、生物学的妥当性、有害事象が治験薬の薬理作用とどの程度一致しているか、発現した時間の妥当性、交絡因子、用量反応の程度、当該有害事象が関連薬剤によって引き起こされることが知られているかどうか（クラス効果）及び時間的関係の考察を含めた。

HAE 患者で本剤投与に伴い最も多く報告された副作用は、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位内出血などの注射部位反応関連事象であった。これらの注射部位反応関連事象のうち、90.6%（注射部位反応関連事象を発現した 139 例のうち 126 例）は軽度であり、92.2%は発現後 1 日以内に消失し、持続時間の中央値は 0.07 時間（4.2 分）であった。DX-2930-03 試験を完了後に第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）に移行した 1 例に過敏症関連事象が認められた（軽度 1 件及び中等度 1 件、症状は舌のそう痒、不快感及びピリピリ感など）。

DX-2930-04 試験で得られた安全性データは、DX-2930-03 試験の安全性データと一致していた。

### 2.5.5.3 市販後データ

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（データカットオフ日：2021 年 8 月 22 日）において、臨床試験で得られた有効性のデータ、投稿論文、臨床試験及び市販後に報告された有害事象などの安全性の累積データを評価した結果、本剤の良好なベネフィット・リスクバランスに変更はないと結論づけられた（2.7.4.6）。

### 2.5.5.4 参考文献

[1] Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:325-38.

[2] Girolami A, Scarparo P, Candeo N, Lombardi AM. Congenital prekallikrein deficiency. Expert Rev Hematol. 2010;3:685-95.

[3] Waeckel L, Potier L, Richer C, Roussel R, Bouby N, Alhenc-Gelas F. Pathophysiology of genetic deficiency in tissue kallikrein activity in mouse and man. Thrombosis and Haemostasis. 2013;110:476-83.

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 治療の背景

#### 2.5.6.1.1 疾患又は症状

遺伝性血管性浮腫（HAE）の疫学及び病態を 2.5.1.2.1 に記載した。

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[1][2]。また、発作の発現は予測不可能であり[3][4]、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。

#### 2.5.6.1.2 現行の治療

HAE の現行の治療を 2.5.1.2.3 に記載した。

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 インヒビター（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[5][6]。

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、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[7]。

### 2.5.6.2 ベネフィット

HAE 患者に対する本剤のベネフィットは、主に海外第 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。また、海外第 3 相非盲検継続投与試験（DX-2930-04 試験）では、DX-2930-03 試験でみられた本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与の有効性が支持され、さらに、長期にわたる本剤の効果の持続性が示された。日本人 HAE 患者における有効性は国内第 3 相非盲検試験（SHP643-302 試験）で確認した。

これらの臨床試験結果から、以下のとおり、12 歳以上の日本人 HAE 患者における HAE 発作の発現抑制及び症状のコントロールを目的として本剤を投与するベネフィットが裏付けられた。

- 本剤はプラセボと比較して有意に HAE 発作の発現を抑制した（2.7.3.2.1.1、2.7.3.2.1.2）。
- 海外第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）では、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（本剤

150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 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 2.5.4.2-1）。主要評価項目である投与期間中（Day 0～182）の HAE 発作発現率（平均値）は、プラセボ投与群と比較して本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群でそれぞれ 75.6%、73.3%及び 86.9%減少した。

- 投与期間中に無発作であった被験者は、プラセボ投与群（2.4%）と比較して本剤投与群（31.0%～44.4%）で多かった。また、定常状態期間（Day 70～182）では更にその治療効果は高かった（本剤投与群 44.8%～76.9%、プラセボ投与群 2.7%）（表 2.5.4.2-3）。被験者の導入期間の平均発作発現率が 3.22～4.02 回／月であることから、これらの無発作であった被験者の割合は、臨床的に意義があると考えられた。
- 全ての計画された解析、サブグループ解析、事前に規定した感度解析及び追加の事後感度解析は、主要な有効性解析の結果と一致し、主要評価項目の結果の頑健性を支持した。

- 本剤の投与により HAE の症状をコントロールし、疾患の負担を軽減すると考えられた（2.7.3.2.1.1、2.7.3.2.1.2）。
  - DX-2930-03 試験では、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 発作の減少並びに血管性浮腫に伴う QOL（AE-QoL）質問票を用いて評価した健康関連 QOL の有意な改善がみられた（表 2.5.4.2-1、表 2.5.4.2-2 及び 2.7.3.3.3.6）。
  - 重度の HAE 発作を発現した被験者は、プラセボ投与群（34.1%）と比較して本剤投与群（7.4%～17.9%）で少なく、本剤 300 mg q2wks 投与群で最も少なかった（図 2.7.3.2-7）。定常状態期間（Day 70～182）では更にその治療効果は高かった（本剤投与群 3.6%～6.9%、プラセボ投与群 27%）（図 2.7.3.2-8）。
  - 投与期間中の HAE 発作発現率が導入期間と比較して 50%以上、70%以上又は 90%以上低下した被験者の割合は、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で高かった（表 2.7.3.2-4）。
  - Day 0 又は Day 70 から HAE 発作の初回発現までの期間は、導入期の HAE 発作発現率に関わらず、プラセボ投与群と比較して本剤投与群各群で有意に長かった（本剤投与群全てで未調整 p<0.001）。

- 本剤は、300 mg の 2 週に 1 回投与により最大のベネフィットが得られた。
  - DX-2930-03 試験では、3 つの本剤投与群（本剤 150 mg q4wks、300 mg q4wks 及び 300 mg q2wks 投与群）は全て有効であり、その治療効果は本剤 300 mg q2wks 投与群で最大であった（2.7.3.2.1.1、表 2.5.4.2-1）。
  - DX-2930-04 試験では、本剤の投与間隔は 4 週に 1 回より長くすべきではないことが示され、本剤の 2 週に 1 回投与により更なるベネフィットをもたらす可能性が示された（2.7.3.2.2.1、表 2.7.3.2-7）。

- 本剤の HAE 発作の発現抑制効果は投与後速やかに認められた。

- DX-2930-03 試験では、Day 14～182 の HAE 発作発現率の低下率は Day 0～182 と同程度であったことから、本剤は投与開始日から有効であることが示唆された（2.7.3.2.1.1、表 2.7.3.2-1）。
- また、本剤 150 mg q4wks 群及び本剤 300 mg q4wks 群で投与 1 ヵ月後まで HAE 発作が発現しなかった被験者の割合は、プラセボ投与群と比較して高かった（2.7.3.2.1.1、図 2.7.3.2-9）。
- DX-2930-04 試験では、DX-2930-03 試験のプラセボ投与群からのロールオーバー被験者における本剤 300 mg の単回投与後の HAE 発作の初回発現時期が 2 週間後及び 4 週間後である被験者の推定割合は、本剤 150 mg q4wks 群及び本剤 300 mg q4wks 群からのロールオーバー被験者と同様であり、初めての本剤単回投与でも HAE 発作を抑制することが示唆された（2.7.3.2.2.1、表 2.7.3.2-7）。

- 本剤の HAE 発作発現抑制効果は長期間持続する。
  - DX-2930-04 試験では、HAE 発作の発現率は本剤投与後に速やかに低下し、投与期間中、低い発現率が持続した。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 試験の投与期間終了時点の発作発現率に対する治療効果は維持され、投与の長期化に伴い発作発現率は持続的に低下した（2.7.3.2.1.1、表 2.7.3.2-8）。

- 本剤は自己投与や様々な部位への投与が可能である。
  - DX-2930-04 試験では、本剤の HAE 発作の発現抑制効果に対して投与方法及び投与部位の影響は認められなかった（2.7.3.2.2.2）。
  - 自己投与の可能性は薬物動態（PK）の観点からも支持された。医療従事者による投与又は自己投与のいずれの場合でも皮下投与後のラナデルマブ曝露量は同程度であった。また、注射部位がラナデルマブの PK に及ぼす影響は認められず、上腕、大腿部又は腹部のいずれの部位に投与しても、目標とする曝露量が適切に得られることが裏付けられた（2.7.2.3.1.8）。

- 日本人 HAE 患者に対する本剤の治療効果が確認された（2.7.3.2.4.1）。
  - 最終解析時点で、日本人 HAE 被験者に本剤 300 mg を 2 週に 1 回 26 週間投与したとき、12 例中 5 例が無発作であった。また、投与期間（26 週間）中の HAE 発作の発現率（平均値）は、ベースラインから 77.10%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。
  - 本剤 300 mg を 2 週に 1 回（コントロールが良好であった場合は 4 週に 1 回）52 週間投与したときの HAE 発作の発現率（平均値）、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、26 週間投与したときと同様に減少した。このように、日本人 HAE 患者においても本剤による HAE 発作の抑制は、投与期間中 1 年を通じて維持された。
  - 26 週間連続してコントロール良好（無発作）であった被験者では、治験責任医師の判断に基づき、2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与に変更することができた。2 週に

1 回投与から 4 週に 1 回投与に切り替えた被験者は少数であり結果の解釈には限界があるが、4 週に 1 回投与に変更しても本剤の HAE 発作の抑制は維持された。

### 2.5.6.3 リスク

本剤の海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）では、220 例の大半（80.5%）が 30 ヵ月以上の長期投与を受けた（2.7.4.1.2.3）。以下のとおり、12 歳以上の HAE 患者に対して HAE 発作の発現抑制及び HAE 発作の症状のコントロールを目的として本剤を定期的予防投与したときの安全性及び忍容性は概ね良好であった。

- 死亡及び本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められず、有害事象により投与を中止した被験者はほとんどみられなかった〔2.7.4.2.1 (1)〕。
- 曝露期間別に有害事象を評価した結果、長期投与（累積曝露）に伴う用量制限毒性、反復性の事象又は遅発性の安全性の懸念（重篤な有害事象や特に注目すべき有害事象の増加など）を示す証拠は認められなかった〔2.7.4.2.1 (1)〕。
- 本剤投与で最も多く報告された有害事象は注射部位反応関連事象であった。注射部位反応関連事象のほとんどは軽度であり、短時間で消失した〔2.7.4.2.1.4 (3) 1）〕。
- ･特に注目すべき有害事象として過敏症及び凝固異常について評価したが、その発現率は低かった〔2.7.4.2.1.4 (4) 1）〕。
- 自己投与と治験スタッフによる投与の安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった〔2.7.4.2.1.4 (5)〕。
- 一部の被験者で基準値上限の 3 倍を上回る無症候性で一過性の ALT 増加が認められたが、これらの被験者のほとんどは肝臓に関連した広範な併存疾患を有していた。薬物性肝障害の最も特異的な指標である Hy's Law の基準に該当した被験者はみられなかった〔2.7.4.3 (1)〕。
- その他の臨床検査値の変動は小さかった。バイタルサイン、身体所見及び心電図所見にも臨床的に意味のある変化はなかった〔2.7.4.4.1 (1)、2.7.4.4.2 (1)、2.7.4.4.3 (1)〕。
- 本剤投与後に一部の被験者で抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体が検出された。ADA 及び中和抗体の発現は、本剤の PK、薬力学（PD）、有効性及び安全性に影響を与えなかった〔2.7.4.4.4 (1)〕。
- 年齢、性別、人種又は体重別の有害事象発現率の傾向に臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.4.5.1）。

最終解析時点で、日本人 HAE 患者に対する本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与の忍容性は良好であり、日本人以外の HAE 患者に投与したときと同様の安全性プロファイルが確認された〔2.7.4.2.1 (3)〕。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。また、自己投与を受けた被験者でも特徴的な安全性上の懸念はみられなかった。

本剤の臨床試験結果を踏まえて、重要な特定されたリスク及び潜在的リスクとして以下を設定する。

- 重要な特定されたリスク：過敏症

モノクローナル抗体では一般的に過敏症を引き起こすことが知られている。本剤の臨床試

験では重篤な過敏症に関連する副作用は報告されなかったが、アナフィラキシーなどの重篤な事象や、重篤ではなくても適切に管理できない場合に本剤の投与中止につながる可能性がある。

過敏症は、モノクローナル抗体に関連した理論上予測されるリスクであるが、本剤の臨床試験では、本剤投与による過敏症の発現率は低く、アナフィラキシー及びアナフィラキシー様事象は報告されなかった。

・重要な潜在的リスク：免疫原性
本剤の臨床試験では少数の被験者で ADA 及び中和抗体が検出された。しかし、ADA 及び中和抗体の発現は、本剤の PK、PD、有効性及び安全性に影響を与えなかった。

本剤の反復投与により免疫原性及び ADA が発現し、有効性が減弱したり副作用を発現する可能性がある。しかし、本剤の臨床試験では、ADA を発現した被験者において、ADA の発現と PK、PD、有害事象及び有効性の欠如などとの関連はみられなかった。また、本剤の用量変更や投与の中断が ADA 発現に寄与する可能性は低いと考えられた。

・重要な潜在的リスク：肝毒性
臨床試験の結果から、本剤の投与によりトランスアミナーゼが上昇する可能性があるが、トランスアミナーゼ上昇とビリルビン値上昇とは関連せず、Hy's law に該当する症例や急性肝不全の症例はみられなかった。

### 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

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〔2.5.3.3.6 (4)〕。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。本剤を 1 年間継続投与しても有効性は維持され、安全性上の新たな懸念はみられなかった。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。

本剤の用法・用量は、300 mg の 2 週に 1 回投与が推奨される。海外第 3 相二重盲検ピボタル試験（DX-2930-03 試験）では、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、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）で一貫して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 2.7.3.4-1、表 2.7.3.4-2 及び表 2.7.3.4-3）。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 LTP 使用状況、喉頭 HAE 発作の病歴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、臨床的有効性に明らかな違いはみられなかった（2.7.3.2.1.1、図 2.7.3.2-3）。

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ほうが望ましく、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。DX-2930-04 試験で投与期間が長くなっても、その有効性は維持又は更なる改善がみられ、持続的な有効性が示された。

これらの結果は、探索的な曝露－反応（有効性）解析でも裏付けられた。また、体重を除く全ての内因性及び外因性共変量は、本剤の PK に影響を及ぼさなかった。

3 つの用法・用量で HAE 被験者に本剤を 26 週間投与したときの忍容性は概ね良好であることが示された。因果関係が否定できない有害事象に、用量反応性や用量依存的毒性又は用量制限毒性は認められなかった。

このように、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、国内試験では例数は少ないものの本剤 300 mg の 2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与へ変更後も HAE 発作の抑制が確認された。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必要があることから、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 quality of life（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[8]。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[9][10][11]。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（2.5.1.2.3）。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。

### 2.5.6.5 補遺

該当せず

### 2.5.6.6 参考文献

[1] MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(5):420-7.

[2] Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:692-7.

[3] Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton, M, et al. US hereditary angioedema association medical advisory board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract, 2013;1:458-67.

[4] Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. Br J Dermatol. 2009;161:1153-8.

[5] 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.（添付なし）

[6] Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Adovisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 (in press)

[7] 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）

[8] 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).

[9] Boccon-Gibod I, Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. Clinical and experimental immunology. 2012;168:303-7.

[10] 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.

[11] 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.

## 2.5.7 参考文献

### 2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.5 参考文献に記載

### 2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.2.1 参考文献に記載

### 2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.4 参考文献に記載

### 2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.6 参考文献に記載

### 2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.4 参考文献に記載

### 2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載