目次

略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤設計 4
2.7.1.1.2 生体試料分析法 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.1.4 参考文献 9

表

表 2.7.1.1-1 ラナデルマブ（原薬）の一般的特性 4
表 2.7.1.1-2 生体試料分析法の概要 5

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
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero 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
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）
C_{max}	maximum observed plasma drug concentration	最高血漿中濃度
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	サンドイッチ酵素免疫測定法
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HMWK	high molecular weight kininogen	高分子キニノーゲン
HRP	horseradish peroxidase	ホースラディッシュペルオキシダーゼ
IgG	immunoglobin G	免疫グロブリン G
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MSD	Meso Scale Discovery	－
pKal	plasma kallikrein	血漿カリクレイン
RLU	relative light unit	相対発光量
SCAT	Sample Collection Anticoagulant Tubes	－
SPEAD	solid-phase extraction with acid dissociation	酸解離による固相抽出

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

ラナデルマブ（TAK-743、DX-2930、SHP643。以下、本剤）は、活性型血漿カリクレイン（pKal）に対する強力かつ特異的な阻害剤である。遺伝性血管性浮腫（HAE）の患者における血管性浮腫発作抑制を適応として欧米を含む 50 ヵ国以上で承認され、国内においても現在開発中である。

本剤は、皮下注射用の溶液製剤であり、通常 2 週間に 1 回皮下投与し、継続的に発作が観察されず症状が安定している場合には、4 週間に 1 回皮下投与することもできる。製剤は、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。製造過程で希釈及び賦形剤の添加は行わない。

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）並びに日本人及び外国人健康成人を対象として実施した海外第 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。

カニクイザルを用いた非臨床試験では、[redacted]社（100 mg/mL 溶液）及び[redacted]社／[redacted]社（150 mg/mL 溶液）の製剤の忍容性及びトキシコキネティクスプロファイルを評価した〔2.6.4.3.1.2（3）〕。各製剤 20 mg/kg をカニクイザルに単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。また、[redacted]社製剤及び[redacted]社／[redacted]社製剤を投与後の 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（$AUC_{0\text{-last}}$）はそれぞれ 64,180 μg·hr/mL 及び 58,440 μg·hr /mL、最高血漿中濃度（C_{max}）はそれぞれ 150.5 μg/mL 及び 175.6 μg/mL と同程度であった。

海外及び国内で実施した各臨床試験及び市販を予定する原薬及び製剤を分析した結果、各原薬、製剤に相違は認められなかった（2.3.S.2、2.3.P.2）。

本剤の生物学的利用率及び生物学的同等性を検討する試験は実施しなかった。

2.7.1.1.1 製剤設計

2.7.1.1.1.1 原薬

ラナデルマブは、pKal を標的とする遺伝子組み換え完全ヒト免疫グロブリン G（IgG）サブクラス 1κ モノクローナル抗体（mAb）である。

ラナデルマブは軽鎖及び重鎖によって構成された IgG のアミノ酸配列を有し、分子量は 145,716 ダルトンである。ラナデルマブの一般的特性を表 2.7.1.1-1 に示す。原薬の一般的特性は 2.3.S.1 に示す。

表 2.7.1.1-1　ラナデルマブ（原薬）の一般的特性

特性	結果
外観	澄明又は僅かに乳白光を呈する無色から微黄色の液
質量	[redacted] Da
タンパク質濃度	150 mg/mL
吸光係数	[redacted] $mL \cdot mg^{-1} \cdot cm^{-1}$
等電点	[redacted]
グリコシル化	ラナデルマブの重鎖の定常領域にはアスパラギン残基（N302）の N-グリコシル化の予測部位を含む。

2.7.1.1.1.2 製剤

製剤は、ラナデルマブを 1 mL 中に 150 mg 含む、澄明又は僅かに乳白光を呈する無色から微黄色の無菌溶液（抗菌剤を含まない）をプレフィルドシリンジに充てんした皮下投与用の注射剤である。添加物としてリン酸水素二ナトリウム二水和物、クエン酸一水和物、L-ヒスチジン、塩化ナトリウム及びポリソルベート 80 を含有する。ラナデルマブの製剤組成の詳細は 2.3.P.1 に示す。

2.7.1.1.2 生体試料分析法

臨床試験で用いた生体試料分析法の概要を表 2.7.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1-2　生体試料分析法の概要

	Pharmacokinetic Assays		ADA Assay and Detection of Neutralizing ADA		Pharmacodynamic Markers	
	Lanadelumab (ng/mL)		ADA	Neutralization of ADA lanadelumab activity by ADA	% Inhibition of plasma kallikrein activity	% cHMWK
Contract Research Organization	[redacted]	[redacted] (now [redacted])	[redacted] (now [redacted])	[redacted] (now [redacted])	Dyax Corp.(now Takeda)	[redacted] (now [redacted])
Matrix	SCAT152 plasma	SCAT169 plasma	SCAT169 plasma	SCAT169 plasma	SCAT169 plasma Citrated plasma	SCAT169 plasma
Extraction Method	NA	NA	SPEAD	SPEAD	NA	NA
Instrumentation	Absorbance plate reader	Absorbance plate reader	Absorbance plate reader	Absorbance plate reader	Fluorescent plate reader	Infrared image scanner
Calibration Range	100-20,000 ng/mL	3.1-400 ng/mL	NA	NA	NA	NA
Sensitivity	100 ng/mL	3.13 ng/mL	36.45 ng/mL(a) 14.77 ng/mL(b)	46.32 ng/mL	NA	NA
Studies Supported	DX-2930-01	DX-2930-02 DX-2930-03 DX-2930-04 SHP643-101 SHP643-302	DX-2930-01 DX-2930-02 DX-2930-03 DX-2930-04 SHP643-101 SHP643-302	DX-2930-02 DX-2930-03 DX-2930-04 SHP643-101 SHP643-302	DX-2930-01 DX-2930-02 SHP643-101	DX-2930-01 DX-2930-02 DX-2930-03 DX-2930-04 SHP643-101 SHP643-302
Validation Reports ：添付資料番号（区分）	A8025M-SHP643 ：5.3.1.4-1（参考）	A8527B-SHP643 ：5.3.1.4-3（評価）	A8017M-SHP643 ：5.3.1.4-8（評価） A8645M-SHP643 ：5.3.1.4-11（評価）	A8019M-SHP643 ：5.3.1.4-14（評価） A8020M-SHP643 ：5.3.1.4-26（評価）	A8021M-SHP643 ：5.3.1.4-16（参考） A10333M-SHP643 ：5.3.1.4-27(評価)	A8197M-SHP643 ：5.3.1.4-19（評価） A8022M-SHP643 ：5.3.1.4-20（評価）

ADA：抗薬物抗体、cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、NA：該当せず、SCAT：specialized collection and assay tubes、SPEAD：酸解離による固相抽出

(a) DX-2930-01 試験及び DX-2930-02 試験

(b) DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験、SHP643-101 試験及び SHP643-302 試験

表 2.7.1.1-2　生体試料分析法の概要（続き）

	Pharmacokinetic Assays		ADA Assay and Detection of Neutralizing ADA		Pharmacodynamic Markers	
	Lanadelumab (ng/mL)		ADA	Neutralization of ADA lanadelumab activity by ADA	% Inhibition of plasma kallikrein activity	% cHMWK
Contract Research Organization	[redacted]	[redacted] (now [redacted])	[redacted] (now [redacted])	[redacted] (now [redacted])	Dyax Corp. (now Takeda)	[redacted] (now [redacted])
Bioanalytical Reports :添付資料番号（区分）	A8030M-SHP643 : 5.3.1.4-2（参考）	A8035M-SHP643 : 5.3.1.4-4（参考） A8969M-SHP643 : 5.3.1.4-6（評価） A9354M-SHP643 : 5.3.1.4-7（評価） A9354-B2-SHP643 : 5.3.1.4-32（評価) A10653B-SHP643 : 5.3.1.4-28（評価） A11554Ma-SHP643 : 5.3.1.4-34（評価） A11554Mc-SHP643 : 5.3.1.4-36（評価）	A8026M-SHP643 : 5.3.1.4-9（参考） A8018M-SHP643 : 5.3.1.4-10（参考） A8712M-SHP643 : 5.3.1.4-12（評価） A8770M-SHP643 : 5.3.1.4-13（評価） A10710M-SHP643 : 5.3.1.4-31（評価） A11560M-SHP643 : 5.3.1.4-38（評価）	A8031M-SHP643 : 5.3.1.4-15（参考） A8712M-SHP643 : 5.3.1.4-12（評価） A8770M-SHP643 : 5.3.1.4-13（評価） A10710M-SHP643 : 5.3.1.4-31（評価） A11560M-SHP643 : 5.3.1.4-38（評価）	A8027M-SHP643 : 5.3.1.4-17（参考） A8032M-SHP643 : 5.3.1.4-18（参考） A10654M-SHP643 : 5.3.1.4-30（評価）	A8028M-SHP643 : 5.3.1.4-21（参考） A8029M-SHP643 : 5.3.1.4-22（参考） A8033M-SHP643 : 5.3.1.4-23（参考） A8034M-SHP643 : 5.3.1.4-24（参考） A8969B1-SHP643 : 5.3.1.4-5（評価） A9354B-SHP643 : 5.3.1.4-25（評価） A9354B3-SHP643 : 5.3.1.4-33（評価） A10653B1-SHP643 : 5.3.1.4-29（評価） A11554Mb-SHP643 : 5.3.1.4-35（評価） A11554Md-SHP643 : 5.3.1.4-37（評価）

ADA：抗薬物抗体、cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、NA：該当せず、SCAT：specialized coagulation and assay tubes、SPEAD：酸解離による固相抽出
(a) DX-2930-01 試験及び DX-2930-02 試験
(b) DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験、SHP643-101 試験及び SHP643-302 試験

2.7.1.1.2.1 電気化学発光測定法を用いたクエン酸ナトリウム添加ヒト血漿中のラナデルマブの測定法

：添付資料番号 5.3.1.4-1（参考）

バリデート済みの電気化学発光（ECL）測定法を用いて、クエン酸添加ヒト血漿中のラナデルマブ濃度を測定した。本測定法により、DX-2930-01 試験の試料を測定した（5.3.1.4-2）。

本法ではクエン酸添加ヒト血漿試料中に存在するラナデルマブをビオチン化した pKal で捕捉し、ルテニウム標識した検出抗体で検出した。ビオチン化した pKal をストレプトアビジンでコーティングした Meso Scale Discovery（MSD）プレートに結合させた後、血漿試料を添加し、その後ルテニウム標識検出抗体を添加した。MSD リード緩衝液を添加し、MSD プレートリーダーで ECL により結合した複合体を検出した。本法における定量範囲は 100～20,000 ng/mL であった。

2.7.1.1.2.2 酵素免疫測定法を用いたクエン酸ナトリウム添加ヒト血漿中のラナデルマブの測定法

：添付資料番号 5.3.1.4-3（評価）

捕捉試薬としてラナデルマブに対する抗イディオタイプ mAb を用いるサンドイッチ酵素免疫測定法（ELISA）をバリデートし、ヒト血漿中ラナデルマブ濃度を測定した。本測定法により DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験、SHP643-101 試験及び SHP643-302 試験の試料を測定した。

本法ではラナデルマブに対する抗イディオタイプ mAb をマイクロプレートに固相化した後、血漿試料を加え、さらに二次抗体としてビオチン標識した抗イディオタイプ mAb をラナデルマブに結合させ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）標識ストレプトアビジンを用いて比色分析した。本法における定量範囲は 31.1～4,000 ng/mL であった。

2.7.1.1.2.3 電気化学発光測定法を用いたクエン酸ナトリウム添加ヒト血漿中の抗薬物抗体の定性的測定法

：添付資料番号 5.3.1.4-8（評価）

クエン酸ナトリウム添加ヒト血漿中の抗薬物抗体（ADA）の測定を目的として、ECL 法を用いた測定法を開発し、バリデーションを実施した。本測定法を用いて、DX-2930-01 試験及び DX-2930-02 試験の試料を分析した。

本測定法では、酸解離による固相抽出（SPEAD）法により試料の前処理を行い、その後 ECL 法で分析を行った。試料にビオチン標識したラナデルマブを加え、ADA との複合体を形成させた。この複合体をストレプトアビジンプレートで捕捉し、酸で処理して ADA を遊離させ、塩基で中和した後に ECL 法で分析した。ECL 法では、ラナデルマブに対する ADA を MSD プレートにコーティングし、ルテニウム標識ラナデルマブを ECL シグナル生成の二次検出試薬として添加した。MSD リード緩衝液を添加し、MSD プレートリーダーで ECL により結合した複合体を検出した。

バリデーションでは、抗イディオタイプヒト IgG mAb を 5,000、1,000 及び 250 ng/mL の濃度で含有する陽性対照を使用し、30 例の陰性対照の相対発光量（RLU）を用いて決定されたカットポイント係数と陰性対照への非特異的結合からプレートカットポイントを決定した。

2.7.1.1.2.4 電気化学発光測定法を用いたクエン酸ナトリウム添加ヒト血漿中の抗薬物抗体の定性的測定法

：添付資料番号 5.3.1.4-11（評価）

クエン酸ナトリウム添加ヒト血漿中の ADA の測定を目的として、ECL 法を用いた測定法を開発し、バリデーションを実施した。本測定法により、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験、SHP643-101 試験及び SHP643-302 試験の試料を分析した。

本測定法では、SPEAD 法により試料の前処理を行い、その後 ECL 法で分析を行った。試料にビオチン標識したラナデルマブを加え、ADA との複合体を形成させた。この複合体をストレプトアビジンプレートで捕捉し、酸で処理して ADA を遊離させ、塩基で中和した後に ECL 法で分析した。ECL 法では、ラナデルマブに対する ADA を MSD プレートにコーティングし、ルテニウム標識ラナデルマブを ECL シグナル生成の二次検出試薬として添加した。MSD リード緩衝液を添加し、MSD プレートリーダーで ECL により結合した複合体を検出した。本測定法では、最初のインキュベーション工程に ecallantide（Kalbitor）を添加して、ラナデルマブとカリクレインの結合を抑制することにより、SPEAD 工程におけるカリクレインの carryover を防止した。

バリデーションでは、抗イディオタイプヒト IgG mAb を 5,000、1,000 及び 250 ng/mL の濃度で含有する陽性対照を使用し、40 例の陰性対照の RLU を用いて決定されたカットポイント係数と陰性対照への非特異的結合からプレートカットポイントを決定した。

2.7.1.1.2.5 電気化学発光測定法によるクエン酸ナトリウム添加ヒト血漿中の中和抗体の測定法

：添付資料番号 5.3.1.4-14（評価）及び-26（評価）

中和抗体の測定は SPEAD-ECL 法を用い、薬剤未投与の HAE 患者血漿を用いてバリデートした。陽性対照には、中和 IgG mAb をそれぞれ 5,000 ng/mL 及び 250 ng/mL 添加したヒト血漿を使用した。DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-101 試験のスクリーニングアッセイでは、さらに 62.5 ng/mL の試料を追加した。

中和抗体の測定は ADA 測定と同様の SPEAD-ECL 法で行った。中和した ADA を MSD プレートに捕捉した後、ルテニウム標識ラナデルマブを添加し、放射光強度を測定した。カットポイントは、HAE 患者から抗凝固剤及びプロテアーゼ阻害物資を含む血液試料回収チューブ SCAT169 で採取した血漿を用いて設定した。

DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験、SHP643-101 試験及び SHP643-302 試験では、スクリーニングアッセイで陽性と判定された試料を中和抗体アッセイで分析し、中和率（%）がカットポイント抑制率（%）以上であった試料を陽性とした。

2.7.1.1.2.6 蛍光法による血漿カリクレイン活性の測定

：添付資料番号 5.3.1.4-16（参考）及び-27（評価）

蛍光法によりクエン酸添加血漿中におけるラナデルマブの ex vivo 阻害活性の測定法を開発した。血漿試料を緩衝液で 1：40 に希釈し、活性型第 XII 因子（10 nM）を室温で添加し、希釈血漿中の pKal キニン経路を活性化し、コーントリプシン阻害剤 100 nM を添加した。さらに、試料を 1：10 に希釈し、蛍光ペプチド基質（PFR-AMC）10 μM を添加して、励起波長

360 nm、蛍光波長 480 nm で蛍光強度を測定し、pKal の蛋白質分解活性を評価した。得られた値から、各血漿試料の pKal 活性率を算出し、各個体の投与前値と比較し抑制率（%）を求めた。本測定法を用いて、DX-2930-01 試験、DX-2930-02 試験及び SHP643-101 試験の試料を測定した。

2.7.1.1.2.7 ウェスタンブロット法による血漿カリクレイン活性の測定

：添付資料番号 5.3.1.4-19（評価）及び-20（評価）

ウェスタンブロット法を用いて、被験者より採取したクエン酸添加 SCAT169 血漿中の高分子キニノーゲン（HMWK）及び切断型高分子キニノーゲン（cHMWK）を測定した。試料を約 5%血漿となるよう希釈し、還元条件下で分析した。膜を 0.2% Tween-20 含有の Odyssey ブロッキング緩衝液でブロックし、Odyssey ブロッキング緩衝液中で 1 µg/mL に希釈したマウス抗 HMWK mAb を用いて室温でインキュベートした。1 : 15,000 に希釈したヤギ抗マウス IRDye680 を調製し、膜を室温でインキュベートした。リン酸緩衝生理食塩水で洗浄後、LI-COR Odyssey で膜上に認められる HMWK と cHMWK のバンドを定量化した。結果は、試料中の HMWK 全体に対する cHMWK の割合として算出した。なお、DX-2930-01 試験及び DX-2930-02 試験の試料は、血漿中のプレカリクレインを活性型 pKal に変換するために活性型第 XII 因子 2.5 nM で処理した検体に加え、未処理の検体についても測定を行った。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

生物学的利用率又は生物学的同等性試験に該当する試験は実施しなかったため、該当しない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

生物学的利用率又は生物学的同等性を評価する試験は実施しなかったため、該当しない。

2.7.1.4 参考文献

該当せず

目次

略号一覧表 5
2.7.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.1.1 作用機序 8
2.7.2.1.2 臨床薬理に関する概括評価 9
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.2.2.1 海外第 1 相試験（DX-2930-01 試験） 12
2.7.2.2.2 海外第 1 相試験（SHP643-101 試験） 16
2.7.2.2.3 海外第 1b 相試験（DX-2930-02 試験） 19
2.7.2.2.4 DX-2930-03 試験 24
2.7.2.2.5 DX-2930-04 試験 30
2.7.2.2.6 SHP643-302 試験 38
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 43
2.7.2.3.1 母集団解析及び探索的曝露－反応解析 43
2.7.2.3.2 特殊な集団 63
2.7.2.4 特別な試験 76
2.7.2.4.1 QTc への影響 76
2.7.2.4.2 免疫原性 76
2.7.2.5 結論 76
2.7.2.6 参考文献 78
2.7.2.7 付録 79

表

表 2.7.2.1-1　本剤の PK 及び PD データが得られた臨床試験の概要 10
表 2.7.2.2-1　健康成人被験者におけるラナデルマブの PK パラメータ　（DX-2930-01 試験、PK 解析対象集団） 14
表 2.7.2.2-2　ラナデルマブの PK パラメータの要約（SHP643-101 試験、PK 解析対象集団） 18
表 2.7.2.2-3　ANOVA を用いた PK パラメータの統計学的解析　（SHP643-101 試験、PK 解析対象集団） 18
表 2.7.2.2-4　試験スケジュール（DX-2930-02 試験） 19
表 2.7.2.2-5　HAE 被験者におけるラナデルマブの PK パラメータ　：コンパートメントモデル（DX-2930-02 試験、PK 解析対象集団） 21
表 2.7.2.2-6　ラナデルマブの血漿中トラフ濃度（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 26

表 2.7.2.2-7　ラナデルマブの血漿中トラフ濃度 （SHP643-302 試験、薬物動態解析対象集団） 40
表 2.7.2.2-8　本剤 300 mg を 2 週に 1 回、治験実施施設の治験スタッフによる投与 （投与期間 A）又は自己投与（投与期間 B）したときのラナデルマブの血漿中濃度 41
表 2.7.2.2-9　HAE 被験者の cHMWK 値（SHP643-302 試験、薬物動態解析対象集団） 42
表 2.7.2.3-1　ラナデルマブの PK パラメータ（DX-2930-03 試験） 46
表 2.7.2.3-2　ロールオーバー被験者における非盲検下での初回投与（300 mg）から HAE 発作の初回発現時までのラナデルマブの曝露量（DX-2930-04 試験） 47
表 2.7.2.3-3　ロールオーバー及び非ロールオーバー被験者に本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与後の PK パラメータ（DX-2930-04 試験） 47
表 2.7.2.3-4　2 回目及び 4 回目の解析における最終モデルの母集団 PK パラメータの推定値 48
表 2.7.2.3-5　cHMWK 値の PK/PD 解析：2 回目の解析における最終推定値 50
表 2.7.2.3-6　cHMWK 値の PK/PD 解析：4 回目の解析における最終推定値 52
表 2.7.2.3-7　$AUC_{0\text{-}HAE}$ と初回投与後の無発作期間の E_{max} モデル （曝露－反応モデル解析） 53
表 2.7.2.3-8　長期曝露反応モデル－パラメータの推定 55
表 2.7.2.3-9　投与部位別（腹部、上腕、大腿部）の PK パラメータ （事後解析、DX-2930-04 試験、300 mg 2 週に 1 回投与） 60
表 2.7.2.3-10　自己投与の有無別の PK パラメータ （事後解析、DX-2930-04 試験及び DX-2930-03 試験、300 mg 2 週に 1 回投与） 62
表 2.7.2.3-11　ラナデルマブの男女別の PK パラメータ（事後解析、DX-2930-04 試験、300 mg 2 週に 1 回投与） 64
表 2.7.2.3-12　ラナデルマブの高齢被験者（65 歳超）及び成人被験者（18～65 歳）の PK パラメータ （事後解析、DX-2930-04 試験、300 mg 2 週に 1 回投与） 66
表 2.7.2.3-13　ラナデルマブの小児被験者（12～17 歳）及び成人被験者（18～65 歳）の PK パラメータ （事後解析、DX-2930-04 試験、300 mg 2 週に 1 回投与） 68
表 2.7.2.3-14　ラナデルマブの人種別（白人及び黒人又はアフリカ系アメリカ人）の PK パラメータ （事後解析、DX-2930-04 試験、300 mg 2 週に 1 回投与） 73
表 2.7.2.3-15　ラナデルマブの腎機能別（正常、軽度腎障害及び中等度腎障害）の PK パラメータ （事後解析、DX-2930-04 試験、300 mg 2 週に 1 回投与） 75

図

図 2.7.2.1-1　血漿カリクレイン－キニン系 9
図 2.7.2.2-1　健康成人被験者におけるラナデルマブの血漿中濃度 （DX-2930-01 試験、PK 解析対象集団） 13
図 2.7.2.2-2　健康成人被験者におけるラナデルマブの血漿カリクレイン阻害作用（蛍光法） （DX-2930-01 試験） 15

図 2.7.2.2-3 健康成人被験者におけるラナデルマブの cHMWK 産生抑制作用（ウェスタンブロット法）（DX-2930-01 試験） 16
図 2.7.2.2-4 HAE 被験者におけるラナデルマブの血漿中濃度 （DX-2930-02 試験、PK 解析対象集団） 20
図 2.7.2.2-5 HAE 被験者におけるラナデルマブの血漿カリクレイン阻害作用（蛍光法）（DX-2930-02 試験、PD 解析対象集団） 22
図 2.7.2.2-6 HAE 被験者におけるラナデルマブの cHMWK 産生抑制作用（投与前値比）（DX-2930-02 試験、PD 解析対象集団） 23
図 2.7.2.2-7 ラナデルマブの血漿中濃度と血管性浮腫発作の関係 （DX-2930-02 試験、PD 解析対象集団） 24
図 2.7.2.2-8 投与群別の cHMWK 値（DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 27
図 2.7.2.2-9 投与群別の cHMWK 値のベースラインからの変化率 （DX-2930-03 試験、安全性解析対象集団） 27
図 2.7.2.2-10 血漿中ラナデルマブ濃度と HAE 発作発現率の推移（DX-2930-03 試験） 29
図 2.7.2.2-11 cHMWK 値（%）と HAE 発作発現率の推移（DX-2930-03 試験） 30
図 2.7.2.2-12 ロールオーバー被験者群の 2 回目投与前の血漿中ラナデルマブ濃度（DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 32
図 2.7.2.2-13 ロールオーバー被験者の血漿中ラナデルマブ濃度推移 （DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 33
図 2.7.2.2-14 非ロールオーバー被験者の血漿中ラナデルマブ濃度推移 （DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 34
図 2.7.2.2-15 ロールオーバー被験者群の 2 回目投与前の cHMWK 値 （DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 35
図 2.7.2.2-16 ロールオーバー被験者における cHMWK 値の推移 （DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 36
図 2.7.2.2-17 非ロールオーバー被験者における cHMWK 値の推移 （DX-2930-04 試験、安全性解析対象集団） 37
図 2.7.2.3-1 本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの日本人（SHP643-302 試験）又は 非日本人（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）HAE 患者におけるラナデルマブの 薬物動態パラメータの推定値 49
図 2.7.2.3-2 ラナデルマブ投与中止後 cHMWK 値（%）がベースラインに戻るまでの時間 （本剤 150 mg q4wks 投与群、300 mg q4wks 投与群及び 300 mg q2wks 投与群） 51
図 2.7.2.3-3 発作発現時のラナデルマブの血漿中濃度と無発作期間の関係 曝露－反応解析、E_{max} モデル 54
図 2.7.2.3-4 1 ヵ月あたりの HAE 発作回数に対する曝露－反応解析 55
図 2.7.2.3-5 併用薬別のラナデルマブの $AUC_{tau,ss}$ （DX-2930-04 試験：ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者の併合） 58
図 2.7.2.3-6 投与部位別及び自己投与の有無別の $AUC_{tau,ss}$ （DX-2930-04 試験：ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者の併合） 59

図 2.7.2.3-7　本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの日本人（SHP643-302 試験）又は 非日本人（DX-2930-03 試験）HAE 患者におけるラナデルマブの血漿中濃度 69
図 2.7.2.3-8　本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの日本人（SHP643-302 試験）又は 非日本人（DX-2930-03 試験）HAE 患者における cHMWK 値のベースラインからの変化率 70
図 2.7.2.3-9　日本人（SHP643-302 試験）及び非日本人（DX-2930-03 試験）HAE 患者 におけるラナデルマブの平均血漿中濃度と発作発現率の中央値の相関 71
図 2.7.2.3-10　日本人（SHP643-302 試験）及び非日本人（DX-2930-03 試験）HAE 患者における平均 cHMWK 値と発作発現率の中央値の相関 71
図 2.7.2.3-11　年齢及び腎機能別の $AUC_{tau,ss}$ （DX-2930-04 試験：ロールオーバー被験者及び非ロールオーバー被験者の併合） 74

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
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
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸･アミノトランスフェラーゼ
AUC	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
C1-INH	C1 inhibitor	C1 インヒビター
C_{ave}	average concentration	平均血漿中濃度
$C_{ave,ss}$	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）
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
$C_{max0\text{-HAE}}$	maximum concentrations from the first open-label dose to the time of first HAE attack in rollover subjects	初回投与から HAE 発作の初回発現までの最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum observed plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C_{min}	minimum observed plasma concentration	最低血漿中濃度
$C_{min0\text{-HAE}}$	minimum concentrations from the first open-label dose to the time of first HAE attack	初回投与から HAE 発作の初回発現までの最低血漿中濃度
$C_{min,ss}$	minimum observed plasma drug concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
DX-2930	lanadelumab (also known as SHP643)	ラナデルマブ（DX-2930、SHP643、TAK-743）
$EAUC_{50\ (80,\ 90)}$	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）
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算腎糸球体ろ過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	サンドイッチ酵素免疫測定
E_{max}	maximum effect	最大抑制効果又は最大無発作期間
Fc	crystallizable fragment of immunoglobulin	結晶化可能フラグメント
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HMWK	high molecular weight kininogen	高分子キニノーゲン

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明	
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
$IC_{50\ (80,\ 90)}$	50% (80%, 90%) inhibitory concentration	50%（80%、90%）阻害濃度
K_a	absorption rate constant	吸収速度定数
K_{in}	production of cHMWK	cHMWK 生成速度（定数）
K_{out}	degradation of cHMWK	cHMWK 分解速度（定数）
λ_z	terminal elimination rate constant	消失速度定数
LTP	long-term prophylactic (therapy)	長期予防的治療
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学（的）
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態（学的）
PPKPDER	population pharmacokinetics, pharmacokinetics/pharmacodynamics and exposure response	母集団薬物動態、薬物動態／薬力学及び曝露－反応
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	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
SD	standard deviation	標準偏差
T_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
Vc/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
Vd/F	apparent volume of distribution during terminal phase (after extravascular administration)	（血管外投与後の）消失相の見かけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ラナデルマブ（TAK-743、DX-2930、SHP643。以下、本剤）は、血漿カリクレインを標的とする遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン G（IgG）1κ 軽鎖モノクローナル抗体（mAb）であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。本剤は遺伝性血管性浮腫（HAE）I 型又は II 型患者における血管性浮腫の発作抑制薬として開発中である。活性型血漿カリクレインは、HAE I 型及び II 型に特徴的な血管性浮腫発作の主要なメディエーターであり、C1 インヒビター（C1-INH）活性が低下した HAE 患者では、血漿カリクレイン活性の調節不全が生じる。その結果として、HAE の特徴的な症状である局所腫脹、疼痛及び炎症の原因であるブラジキニンが過剰に放出される。

ヒト血漿を用いた in vitro 試験において、ラナデルマブ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、[1]）をはるかに下回る濃度で HAE 発作を抑制することが期待される。さらに、ラナデルマブは抗体依存性細胞傷害及び補体依存性細胞傷害を誘発せず、結晶化可能フラグメント（Fc）受容体及び補体 C1q のいずれに対しても高親和性結合がみられなかったことから、本剤はエフェクター機能を惹起しないと考えられた。以上のことから、本剤の投与により血漿カリクレインが持続的に抑制され、HAE 患者における急性血管性浮腫発作を抑制できることが期待される。非臨床試験では、ラット及びカニクイザルにラナデルマブを全身投与した場合の薬理、薬物動態（PK）及び毒性試験が実施され、50 mg/kg まで良好な忍容性を示した。ラナデルマブは注射用液剤として製剤化されており、投与経路は皮下投与である。

成人及び小児（12～17 歳）における血管性浮腫発作の抑制を適応とした本剤の臨床データパッケージには、非日本人を対象とした海外臨床試験 4 試験、日本人及び白人健康成人を対象とした海外第 1 相試験 1 試験並びに国内第 3 相試験 1 試験を含めた。海外で実施した第 1 相試験 2 試験では健康成人（DX-2930-01 試験）又は成人 HAE 患者（DX-2930-02 試験）を対象とし、第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）及び非盲検継続投与試験（DX-2930-04 試験）では 12 歳以上の HAE 患者を対象とした。海外第 1 相試験（SHP643-101 試験）では、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 PK を比較した。また、国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、日本人 HAE 患者を対象に 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの有効性、安全性及び PK を評価した。

これらの試験では、バリデートされた測定法を用いて血漿中ラナデルマブ濃度を測定した（2.7.1）。また、血漿カリクレイン活性に対する本剤の薬力学的作用（PD）を検討した。本剤の血漿カリクレイン阻害作用を、2 種類のバイオマーカーアッセイ〔血漿カリクレイン活性を蛍光性ペプチド合成基質を用いて測定する蛍光法、及び血漿カリクレイン活性（キニノーゲン分解作用）を分解生成物である切断型高分子キニノーゲン（cHMWK）値を測定して評価するウェスタンブロット法〕を用いて血漿中で評価した（2.7.1）。第 3 相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）、非盲検継続投与試験（DX-2930-04 試験）及び国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）において、PD マーカーである cHMWK を測定した。

母集団解析では、国内外で実施した 6 試験（DX-2930-01 試験、SHP643-101 試験、DX-2930-02 試験、DX-2930-03 試験、DX-2930-04 試験及び SHP643-302 試験）で収集された 301 例の被験

者の PK、PD データを使用し、本剤の臨床薬理特性を従来の解析法並びにモデリング&シミュレーションにより評価した。

2.7.2.1.1 作用機序

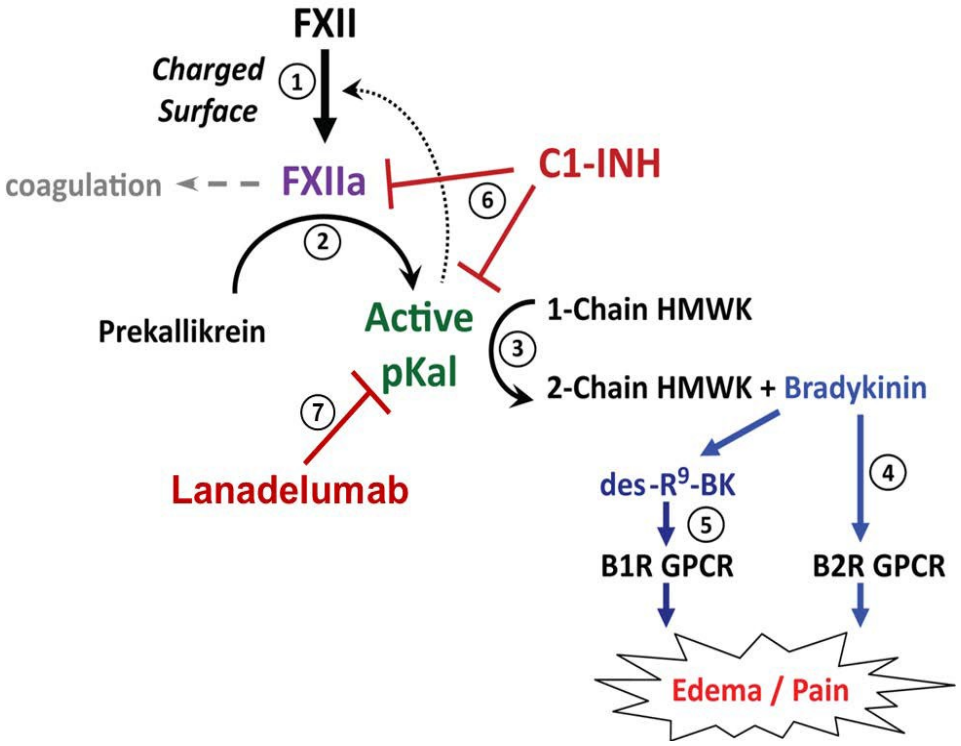
HAE は、主に皮膚、消化管及び上気道に生じる反復的な浮腫発作を特徴とする希少な常染色体優性疾患である。HAE には主要な型として C1-INH の欠損に起因する I 型、及び機能障害に起因する II 型がある。HAE 患者の急性血管性浮腫発作は疼痛を伴う非掻痒性の腫脹が特徴であり、通常、皮膚、上気道及び消化管に発現する[2][3][4]。

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、HAE 患者の血管性浮腫発作症状におけるカリクレイン・キニン系の役割を踏まえ、複数の治療戦略の開発が進められている[5]。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（図 2.7.2.1-1）。第 XII 因子の自己活性化が始まるとイベントのカスケードが起こり、プレカリクレインから血漿カリクレインが生成される。次に、血漿カリクレインは HMWK に作用して cHMWK を生成し、強力な血管拡張作用を有するブラジキニンを遊離させる[6]。

HAE I 型及び II 型患者では、C1-INH 欠損又は機能障害により血漿カリクレイン産生の調節不全が起こり、ブラジキニン濃度が病的水準まで上昇し[7]、内皮細胞及び平滑筋細胞表面の B2 受容体へ結合することにより血管透過性が亢進して腫脹が生じる[8]。

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 患者における血管性浮腫発作の抑制として確立された治療戦略である[9][10][11][12]。

ラナデルマブは、遺伝子組み換え DNA 技術により CHO で産生される完全ヒトモノクローナル抗体である。ラナデルマブは、循環血中で認められる不活性前駆体であるプレカリクレインに結合することなく、活性型血漿カリクレインの蛋白質分解活性を阻害する。ラナデルマブは血漿カリクレイン活性を持続的に制御することにより、C1-INH 欠損又は機能障害に起因する HAE 患者におけるブラジキニン産生を抑制する。



出典：Kenniston JA et al. J Biol Chem, 2014;289:23596 [6] 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 はさらに 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 2.7.2.1-1　血漿カリクレインーキニン系

2.7.2.1.2 臨床薬理に関する概括評価

12 歳以上の遺伝性血管性浮腫の発作抑制を適応とした本剤の臨床データパッケージは、本剤の PK 及び PD 作用を評価した国内外の臨床試験 6 試験によって支持されている。

これらの試験の内訳は、健康成人被験者を対象とした海外第 1 相単回投与用量漸増プラセボ対照試験（DX-2930-01 試験）、HAE 患者を対象とした海外第 1b 相反復投与用量漸増プラセボ対照試験（DX-2930-02 試験）、HAE 患者を対象とした海外第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（DX-2930-03 試験）及び HAE 患者を対象とした海外第 3 相継続投与試験（DX-2930-04 試験）に加え、日本人と非ヒスパニック系白人健康成人の PK を比較した海外第 1 相単回投与試験（SHP643-101 試験）及び日本人 HAE 患者を対象に安全性及び有効性を検討した国内第 3 相非盲検単群試験（SHP643-302 試験）である。

本剤の PK 及び PD データを評価した臨床試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1　本剤の PK 及び PD データが得られた臨床試験の概要

試験番号 （添付資料番号） 相（区分） 海外／国内	試験の目的	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数(a)	PK 評価項目	PD 評価項目
DX-2930-01 （5.3.3.1-1） 第 1 相（参考） 海外	安全性、忍容性、PK	健康成人男女（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 プラセボ 単回 腹部皮下投与	本剤：24 例 0.1 mg 6 例、0.3 mg 6 例、1.0 mg 6 例、3.0 mg 6 例 プラセボ：8 例	血漿中ラナデルマブ濃度	カリクレイン抑制作用（蛍光法） cHMWK によって測定される血漿カリクレイン活性（ウェスタンブロット法）
SHP643-101 （5.3.3.3-1） 第 1 相（評価） 海外	安全性、忍容性、PK、PD	健康成人男女（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 単回 腹部皮下投与	日本人：16 例 白人：16 例	血漿中ラナデルマブ濃度	カリクレイン抑制作用（蛍光法） cHMWK によって測定される血漿カリクレイン活性（ウェスタンブロット法）
DX-2930-02 （5.3.3.2-1） 第 1b 相（参考） 海外	安全性、忍容性、PK、免疫原性、PD、カリクレイン抑制作用、HAE 発作の特性	HAE（I 型又は II 型）患者（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 プラセボ 反復（2 回） 上腕皮下投与	本剤：24 例 30 mg 4 例、100 mg 4 例、300 mg 5 例、400 mg 11 例 プラセボ：13 例	血漿中ラナデルマブ濃度	カリクレイン抑制作用（蛍光法） cHMWK によって測定される血漿カリクレイン活性（ウェスタンブロット法）

cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、HAE：遺伝性血管性浮腫、HMWK：高分子キニノーゲン、PD：薬力学、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)　安全性解析対象集団の症例数

(b)　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。

表 2.7.2.1-1　本剤の PK 及び PD データが得られた臨床試験の概要（続き）

試験番号 （添付資料番号） 相（区分） 海外／国内	試験の目的	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数(a)	PK 評価項目	PD 評価項目
DX-2930-03 （5.3.5.1-1） 第 3 相（評価） 海外	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）	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、 プラセボ 反復（13 回） 上腕皮下投与	本剤：84 例 150 mg q4wks 28 例、 300 mg q2wks 27 例、 300 mg q4wks 29 例 プラセボ：41 例	血漿中ラナデルマブ濃度	cHMWK によって測定される血漿カリクレイン活性（ウェスタンブロット法）
DX-2930-04 （5.3.5.2-1） 第 3 相（評価） 海外	安全性、有効性、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	本剤 300 mg q2wks 反復（最大 66 回） 腹部／大腿部／上腕皮下投与	ロールオーバー：109 例 非ロールオーバー：103 例	血漿中ラナデルマブ濃度	cHMWK によって測定される血漿カリクレイン活性（ウェスタンブロット法）
SHP643-302 （5.3.5.2-4） 第 3 相（評価） 国内	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	本剤 300 mg q2wks (b) 反復（最大 27 回） 腹部／大腿部／上腕皮下投与	12 例	血漿中ラナデルマブ濃度	cHMWK によって測定される血漿カリクレイン活性（ウェスタンブロット法）

cHMWK：切断型高分子キニノーゲン、HAE：遺伝性血管性浮腫、HMWK：高分子キニノーゲン、PD：薬力学、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)　安全性解析対象集団の症例数

(b)　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。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 海外第 1 相試験（DX-2930-01 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（参考）

（1）試験デザイン

本試験は、健康成人被験者を対象に本剤を単回皮下投与する、第 1 相、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。18～55 歳の健康被験者は、4 つの用量コホート（0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg）のいずれかに無作為に組み入れられ、本剤又はプラセボの投与を受けた。本試験では、被験者の割付は 1 回のみとし、同一被験者の次用量コホートへの再組入れはしなかった。本剤及びプラセボはいずれも腹部へ皮下注射した。

（2）検体採取

血漿中ラナデルマブ濃度の測定及び血漿カリクレイン活性に対するラナデルマブの PD 作用を検討する探索的 PD マーカー評価のための血液検体を、治験薬の投与前並びに投与 8、24、48、72 及び 96 時間後に採取した。さらに、Day 7、14、21、28、42、56、84 及び 112 にも採取した。

（3）薬物動態評価

血漿中ラナデルマブ濃度は電気化学発光免疫測定法により測定した（2.7.1.1.2；5.3.1.4-2）。全ての PK パラメータは、血漿中濃度－時間データのノンコンパートメント解析により算出した（DX-2930-01 試験　治験総括報告書）。

本剤の PK パラメータの評価には、最高血漿中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（T_{max}）、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（$AUC_{0\text{-last}}$）、0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0\text{-inf}}$）、見かけの全身クリアランス（CL/F）、消失相の見かけの分布容積（Vd/F）、消失速度定数（λ_z）及び消失半減期を含めた。

（4）薬力学評価

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 HMWK の分解を測定するウェスタンブロット法により、本剤の薬力学的作用（血漿カリクレイン阻害能）を評価した。これらの測定法では、ex vivo で活性型第 XII 因子を添加し、ラナデルマブの標的である血漿カリクレインを活性化させた（2.7.1.1.2；5.3.1.4-17、-21 及び-22）。

（5）結果

PK 解析対象集団は、治験薬の投与を受け、PK 解析のための十分な検体採取を行った全ての被験者とした。コホート 2 の被験者 1 例は、Day 7 以降追跡不能となったため、$AUC_{0\text{-inf}}$、CL/F、Vd/F、λ_z 及び消失半減期の解析から除外した。その他の全ての被験者を PK 解析に組み入れた。

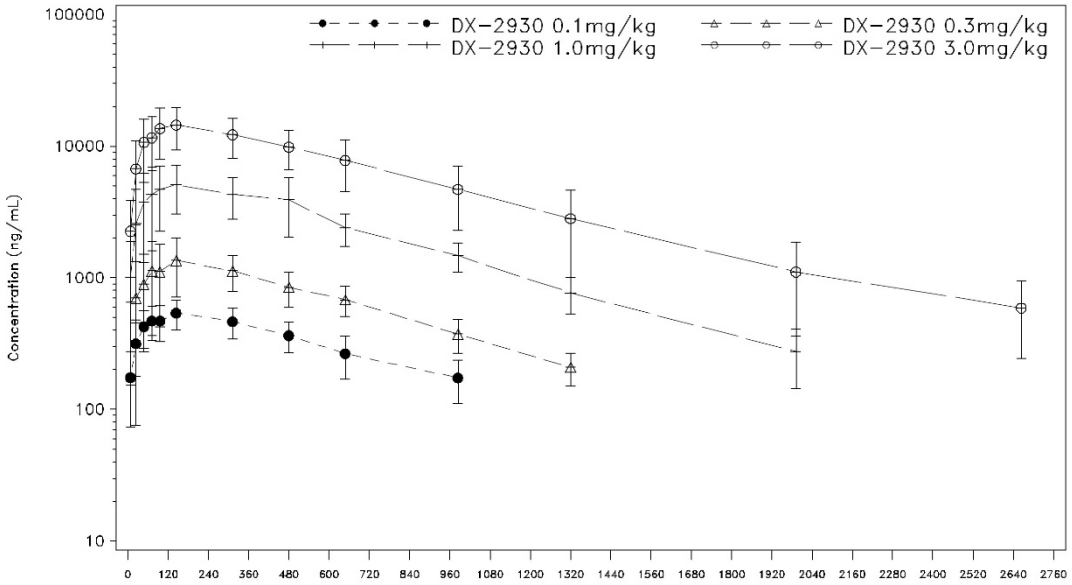
PK 解析対象集団 32 例のうち、女性が 16 例、男性が 16 例であった。平均年齢は 32.8 歳（20～52 歳）で、黒人が 59.4%であり、ヒスパニック及びラテン系は含まれなかった。

1）薬物動態

本剤 0.1～3.0 mg/kg を単回皮下投与後の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1 に、PK パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。

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 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 AUC は用量に比例して増加し、本剤 3.0 mg/kg 投与後の C_{max} は 14,548.3 ng/mL、$AUC_{0\text{-}last}$ は 12,435,165.5 ng·h/mL であった。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 日の消失半減期で消失した。

これらの薬物動態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[13]。



出典：DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Figure 14.3.9.6
DX-2930：ラナデルマブ
平均±標準誤差

図 2.7.2.2-1　健康成人被験者におけるラナデルマブの血漿中濃度
（DX-2930-01 試験、PK 解析対象集団）

表 2.7.2.2-1　健康成人被験者におけるラナデルマブの PK パラメータ
（DX-2930-01 試験、PK 解析対象集団）

Dose Group	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (day)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	CL/F (mL/h)	Vd/F (L)	$t_{1/2}$ (day)
0.1 mg/kg							
n	6	6	6	6	6	6	6
Mean	555.0	6.02	373430.3	479944.2	18.22	12.094	20.6
SD	123.85	3.851	121743.21	163272.39	8.837	3.5315	4.30
0.3 mg/kg							
n	6	6	6	5(a)	5(a)	5(a)	5(a)
Mean	1370.8	7.19	798743.7	1068787.9	25.82	14.986	16.8
SD	626.96	2.858	465168.83	356655.29	9.332	5.2931	1.87
1.0 mg/kg							
n	6	6	6	6	6	6	6
Mean	5611.7	7.55	4073423.9	4174640.2	19.55	11.958	17.6
SD	2422.30	6.265	1383502.62	1386672.49	11.022	7.9312	3.93
3.0 mg/kg							
n	6	6	6	6	6	6	6
Mean	14548.3	5.68	12435165.5	12856569.3	23.15	16.371	21.2
SD	5224.10	0.821	5068346.60	5370654.93	12.238	9.1768	5.08

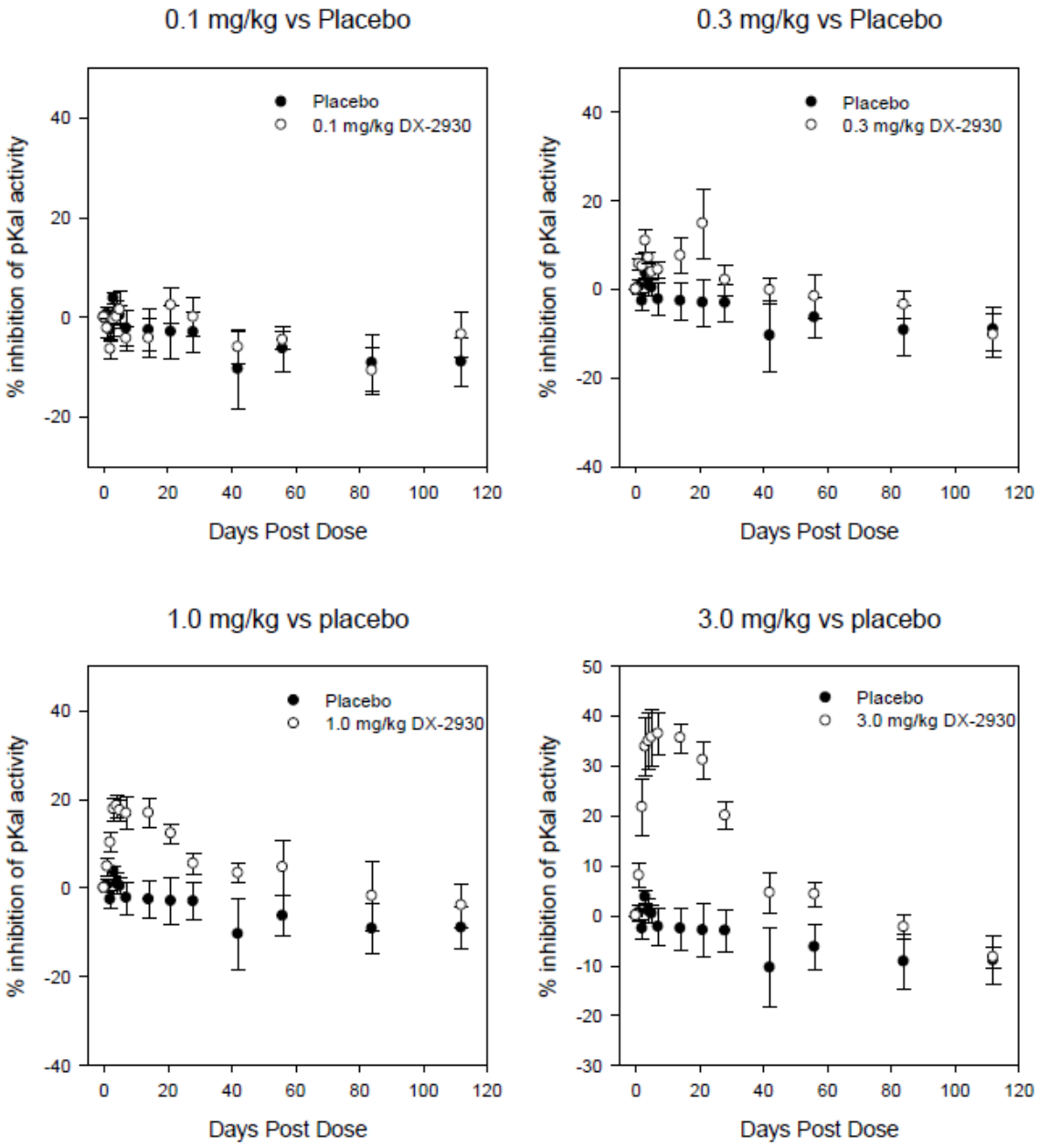
出典：DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Table 14.3.8.2

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$：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、$AUC_{0\text{-}last}$：0 時間から測定可能な最終濃度までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、SD：標準偏差、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：C_{max} 到達時間、Vd/F：消失相の見かけの分布容積

(a)　コホート 2 の 1 例は Day 7 以降の十分な検体が採取できなかったため、一部の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$、CL/F、Vd/F 及び $t_{1/2}$）の解析からは除外した。

2）薬力学

血漿カリクレイン活性を測定する蛍光法では、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（図 2.7.2.2-2）。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。

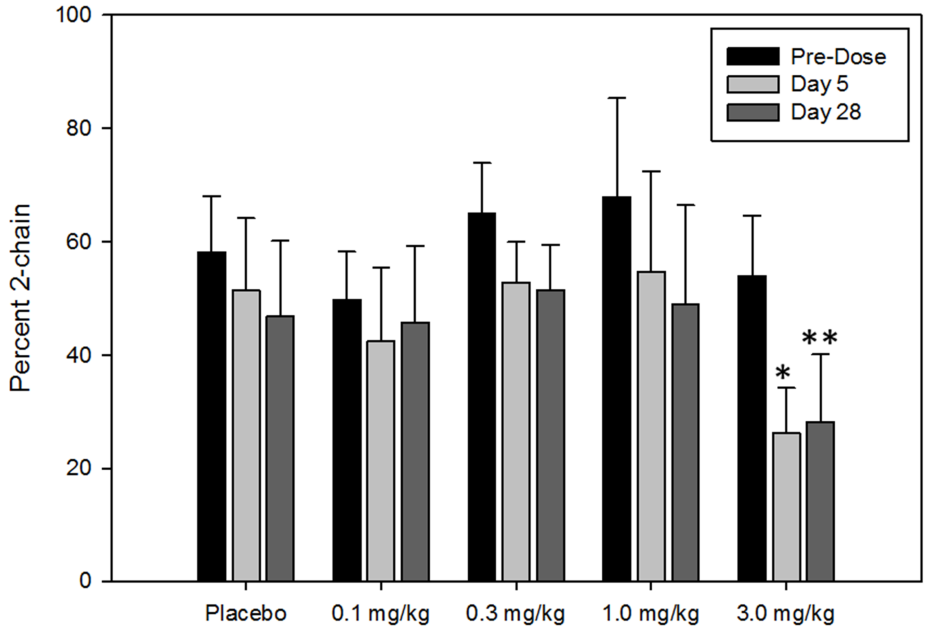


出典：DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Figure 4
DX-2930：ラナデルマブ
血漿カリクレイン活性は、被験者の血漿に活性型第 XII 因子を添加した後、蛍光性ペプチド合成基質を用いて測定した。
投与群別に投与後の抑制率の経時的推移を示す。
平均±標準誤差

図 2.7.2.2-2　健康成人被験者におけるラナデルマブの血漿カリクレイン阻害作用（蛍光法）（DX-2930-01 試験）

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 分解抑制作用を測定した結果、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、投与前と比較して Day 5

及び Day 28 で著しい HMWK 分解抑制作用が認められた（それぞれ p=0.001 及び p=0.003）（図 2.7.2.2-3）。



出典：DX-2930-01 試験　治験総括報告書　Figure 6 を改変
cHMWK：切断型高分子キニノーゲン
血漿はクエン酸ナトリウムを添加した採血チューブに採取し、活性型第 XII 因子添加により活性化した。
cHMWK の産生は、ウェスタンブロット法によるバンド濃度に基づき算出した。
平均±標準偏差。*p=0.001、**p=0.003（対投与前値）

図 2.7.2.2-3　健康成人被験者におけるラナデルマブの cHMWK 産生抑制作用（ウェスタンブロット法）（DX-2930-01 試験）

2.7.2.2.2 海外第 1 相試験（SHP643-101 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-1（評価）

（1）試験デザイン

海外における本剤の有効性、安全性データの日本人 HAE 患者への外挿可能性の検討を目的として、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。

本試験では、本剤の血漿中曝露量に影響を及ぼし得る因子である年齢、性別及び体格指数（BMI）に関して、両民族間のベースラインが同等となるように特徴を一致させて群間比較を実施した。

スクリーニング評価で適格と判定された被験者は、治験薬投与前日（Day -1）に入院し、Day 1 に本剤 300 mg を腹部へ皮下注射した。

（2）検体採取

血漿中ラナデルマブ濃度の測定及び血漿カリクレイン活性に対するラナデルマブの PD 作用を検討する探索的 PD マーカー評価のための血液検体を、治験薬の投与前並びに投与 8、24、48、72 及び 96 時間後に採取した。さらに、Day 7、14、21、28、42、56、84 及び 112 に採取した。

（3）薬物動態評価

血漿中ラナデルマブ濃度は ELISA 法により測定した（2.7.1.1.2；5.3.1.4-28）。

本剤の血漿中濃度はノンコンパートメントモデルを用いて解析し、C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、λ_z、消失半減期、CL/F 及び Vd/F を算出した。また、体重で正規化した $AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}、CL/F 及び Vd/F を算出した。

PK パラメータは、Day 1 の本剤投与時点を起点とし、実際の検体採取時間を用いて推定した。PK パラメータは民族別に要約し、C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ については分散分析（ANOVA）を用いて群間比較を行った。

（4）薬力学評価

本試験では、血漿カリクレインの基質である HMWK の分解を測定するウェスタンブロット法により、本剤投与後の血漿カリクレイン活性及び cHMWK 値を測定した（2.7.1.1.2；5.3.1.4-29 及び-30）。

血漿カリクレイン活性、血漿 cHMWK 値及びそれぞれの抑制作用を、民族別及び規定時点別に要約した。血漿 cHMWK 値は Day 1 の本剤投与前の値をベースラインとし、各時点の値はベースライン値を用いて調整した。さらに、PD データを詳しく検討するために感度解析を実施した。

（5）結果

1）薬物動態

PK 解析対象集団は、本剤の投与を受け、かつ投与後の評価可能な測定値が 1 時点以上ある全ての被験者とした。治験薬の投与を受けた 32 例のうち、女性が 20 例、男性が 12 例であった。平均年齢は 43.1 歳（範囲：31～55 歳）で、白人及び日本人が各 16 例であり、ヒスパニック又はラテン系は含まれなかった。

本剤 300 mg を腹部に単回皮下投与したときの PK パラメータの要約及び統計学的解析結果を表 2.7.2.2-2 及び表 2.7.2.2-3 に示す。

日本人健康成人被験者及び特徴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 T_{max} の中央値及び C_{max} の幾何平均値は、日本人投与群では約 5.7 日及び 21.9 μg/mL、白人投与群では約 5.0 日及び 21.4 μg/mL であった。その後、本剤の血漿中濃度は一相性の消失を示し、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。

また、ANOVA を用いて C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 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 単回皮下投与後の薬物動態は、日本人投与群と白人投与群で同様であった。

表 2.7.2.2-2　ラナデルマブの PK パラメータの要約（SHP643-101 試験、PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	日本人 n=16	白人 n=16
C_{max} (µg/mL)	21.91 (38)	21.42 (25)
T_{max} (day)	5.67 (2.00, 6.11)	5.00 (3.00, 13.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·day/mL)	510.6 (30)	547.6 (20)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·day/mL)	515.0 (30)	552.7 (20)
$t_{1/2}$ (day)	15.51 (9)	15.81 (11)
CL/F (L/day)	0.5826 (30)	0.5428 (20)
Vd/F (L)	13.03 (29)	12.38 (22)

出典：SHP643-101 試験　治験総括報告書　Table 9 より一部改変
$AUC_{0\text{-}inf}$：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、$AUC_{0\text{-}last}$：0 時間から測定可能な最終濃度までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F ：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、N：安全性解析対象集団（治験薬の投与を受けた全ての被験者）のうち、投与後の評価可能な PK 濃度が 1 つ以上ある全ての被験者と定義される PK 解析対象集団の被験者数、T_{max}：C_{max} 到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期、Vd/F：消失相の見かけの分布容積
T_{max} では中央値（範囲）を示した。
T_{max} を除く全てのパラメータでは幾何平均（変動係数%）を示した。

表 2.7.2.2-3　ANOVA を用いた PK パラメータの統計学的解析
（SHP643-101 試験、PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	民族群	N	n	幾何最小二乗平均	民族群間の比較	幾何最小二乗平均比	比の 90% CI
C_{max} (µg/mL)	日本人	16	16	21.91	日本人 vs 白人	1.0229	(0.8473, 1.2349)
	白人	16	16	21.42			
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·day/mL)	日本人	16	16	510.6	日本人 vs 白人	0.9324	(0.8016, 1.0846)
	白人	16	16	547.6			
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·day/mL)	日本人	16	16	515.0	日本人 vs 白人	0.9318	(0.8005, 1.0846)
	白人	16	16	552.7			

出典：SHP643-101 試験　治験総括報告書　Table 10
ANOVA：分散分析、$AUC_{0\text{-}last}$：0 時間から測定可能な最終濃度までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$：0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：安全性解析対象集団（治験薬の投与を受けた全ての被験者）のうち、投与後の評価可能な PK 濃度が 1 つ以上ある全ての被験者と定義される PK 解析対象集団の被験者数、n：評価可能な PK パラメータ値のある被験者数
PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団（治験薬の投与を受けた全ての被験者）のうち投与後の評価可能な PK 濃度が 1 つ以上あるの全ての被験者と定義した。
注：ln 変換した PK パラメータを従属変数、民族群を固定効果の独立変数として、ANOVA に基づく解析を実施した。

本剤 300 mg の単回皮下投与後、日本人投与群及び白人投与群において、血漿カリクレイン活性及び cHMWK 値に同程度の抑制が認められた。血漿カリクレイン活性の阻害作用は、本剤の血漿中濃度の上昇に伴い増加し、いずれの投与群でも同程度の用量－反応を示した。

2）薬力学

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阻害率は、民族間で概ね同程度であった。日本人投与群では本剤投与後 144 時間に血漿カリクレイン活性の最小実測値は 2.49 RFU/s に、血漿カリクレイン活性の最大阻害率は 43.9%に達し、白人投与群では本剤投与後 312 時間で、最小実測値は 2.10 RFU/s に、最大阻害率は 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いずれの民族でも同様であった。

また、cHMWK 値は、日本人及び白人投与群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%であった。

2.7.2.2.3 海外第 1b 相試験（DX-2930-02 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（参考）

（1）試験デザイン

本試験は、HAE 患者を対象に本剤を反復皮下投与する第 1b 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、漸増投与試験であった。18 歳以上の被験者を本剤 30、100 若しくは 300 mg 又はプラセボのいずれかのコホートに無作為に割り付けた。各用量コホートでは、4 例を本剤投与群、2 例をプラセボ投与群に無作為に割り付けた。治験薬を 14 日間の間隔をあけて、上腕に 2 回皮下注射した。

（2）検体採取

血漿中ラナデルマブ濃度の測定及び探索的 PD マーカー評価用の血液検体を、表 2.7.2.2-4 の試験スケジュールに従って採取した。

表 2.7.2.2-4　試験スケジュール（DX-2930-02 試験）

Study Day	Study Drug Administration	Pharmacokinetic Collection Time Points
Day 1	Single SC dose of lanadelumab or placebo	Predose
Day 2	No dosing	Once at 24±2 hours postdose
Day 4	No dosing	Once at 72±4 hours postdose
Day 8	No dosing	Once on Day 8, 7 days ±6 hours from time of dosing on Day 1
Day 15	Single SC dose of lanadelumab or placebo	Predose
Day 16	No further dosing	Once at 24±2 hours postdose
Day 18	No further dosing	Once at 72±4 hours postdose
Day 22	No further dosing	Once on Day 22, 7 days ±6 hours from time of dosing on Day 15
Days 29-92	No further dosing	Days 29±1, 36±1, 50±2, 64±2, and 92±3
Day 120 or early termination	No further dosing	Day 120±3 or early termination visit

出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 3
SC：皮下投与

（3）薬物動態評価

血漿中ラナデルマブ濃度はサンドイッチ酵素免疫測定（ELISA）法により測定した（2.7.1.1.2；5.3.1.4-4）。PK パラメータは、血漿中濃度－時間データからノンコンパートメント解析及びコンパートメント解析により推定した。AUC は線形台形法を用いて算出した。

ノンコンパートメント解析により C_{max}、T_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ を推定し、コンパートメントモデル解析では、C_{max}、T_{max}、AUC、消失半減期、Vd/F 及び CL/F を推定した（DX-2930-02 試験　治験総括報告書）。

（4）薬力学評価

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 HMWK の分解を測定するウェスタンブロット法により、ラナデルマブの薬力学的作用（血漿カリクレイン阻害能）を評価した（2.7.1.1.2；5.3.1.4-18、-23 及び-24）。

（5）結果

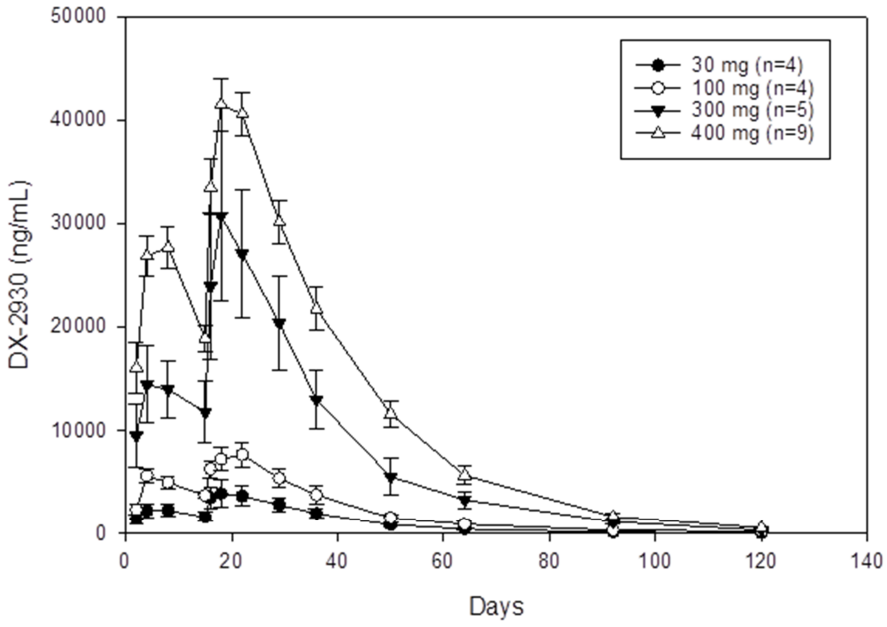
全被験者 38 例のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた 37 例を安全性解析対象集団とした。PK 解析対象集団は、本剤の投与を受け、PK 解析のための十分な検体採取を行った全ての被験者とし、本剤の投与を 1 回以上受けた 24 例から以下の 2 例を除いた 22 例とした。PK 解析対象集団から除外した 2 例はいずれも本剤 400 mg 投与群の症例であり、1 例は追跡不能の投与中止例であり PK 解析に十分な検体が採取できなかったため、別の 1 例は HAE の I 型及び II 型患者でなかったため、PK 解析対象から除外した。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 37 例のうち女性が 23 例、男性が 14 例であった。平均年齢は 39.9 歳（範囲：18～71 歳）で、全員が白人であり、うち 1 例はヒスパニック又はラテン系であった。

これらの被験者に対して、それぞれ同じ用量（30、100、300 又は 400 mg）の治験薬（本剤又はプラセボ）を 2 回投与した。

1）薬物動態

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、消失半減期は長く、これらはヒトモノクローナル抗体で報告されている PK プロファイルと一致した（図 2.7.2.2-4 及び表 2.7.2.2-5）。C_{max} は投与量の増加に伴い上昇した。また、全てのコホートで Day 120 まで薬物濃度が定量可能であり、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）であり、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（2.7.2.2.1）。



出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Figure 1
DX-2930：ラナデルマブ、HAE：遺伝性血管性浮腫
平均±標準誤差

図 2.7.2.2-4　HAE 被験者におけるラナデルマブの血漿中濃度
（DX-2930-02 試験、PK 解析対象集団）

表 2.7.2.2-5　HAE 被験者におけるラナデルマブの PK パラメータ
：コンパートメントモデル（DX-2930-02 試験、PK 解析対象集団）

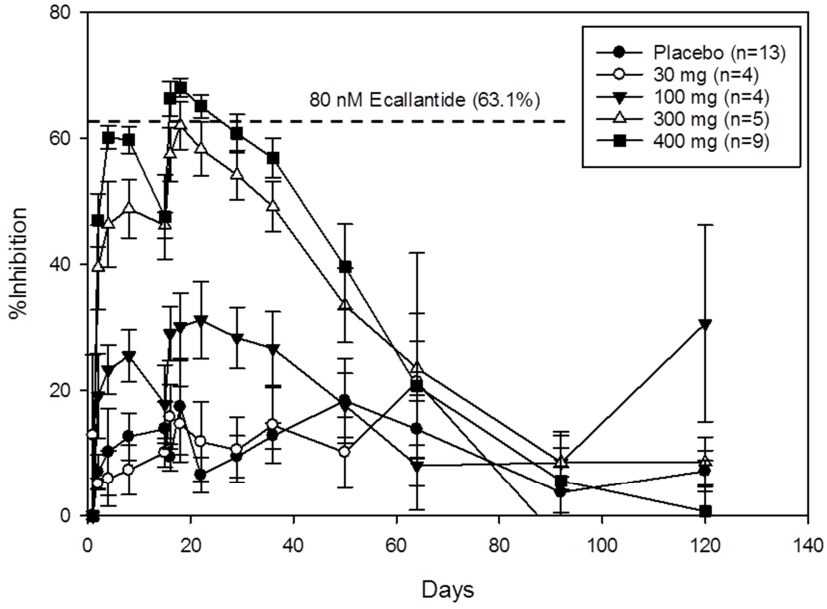
Dose Group	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (day)	AUC (ng·day/mL)	CL/F (L/day)	Vd/F (L)	$t_{1/2}$ (day)
30 mg (n=4)						
Mean	3895.0	17.9	64,100.0	0.572	11.6	14.2
SD	2159.76	1.14	34,731.16	0.2683	4.92	0.83
100 mg (n=4)						
Mean	7890.0	18.0	135,425.0	0.811	16.1	14.6
SD	2058.43	0.46	48,616.76	0.2826	2.69	3.41
300 mg (n=5)						
Mean	27,460.0	18.2	451,800.0	1.004	17.4	13.8
SD	14,542.46	1.45	226,801.01	0.9087	10.56	3.25
400 mg (n=9)						
Mean	45,322.2	17.7	762,777.8	0.551	11.7	15.0
SD	8704.56	0.98	166,713.66	0.1432	2.76	2.44

出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 10
AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、HAE：遺伝性血管性浮腫、SD：標準偏差、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：C_{max}到達時間、Vd/F：消失相の見かけの分布容積.

2）薬力学

PD 解析対象集団を対象に、本剤の血漿カリクレイン阻害作用を評価した（図 2.7.2.2-5）。

被験者より採取した血漿検体を用いて蛍光法で本剤の阻害作用を測定した結果、本剤 100 mg 投与群、300 mg 投与群及び 400 mg 投与群において、用量依存的な血漿カリクレイン阻害作用を示した。また、本剤 30 mg 投与群の血漿カリクレイン阻害作用は、プラセボ投与群と同様であった。本剤 100 mg 投与群、300 mg 投与群及び 400 mg 投与群の 2 回目の投与後の最大阻害率はそれぞれ 30%、60%及び 70%であった。血漿カリクレイン阻害作用は時間依存的で本剤の血漿中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 回目の投与後の血漿カリクレイン抑制の程度は、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ることが示された。

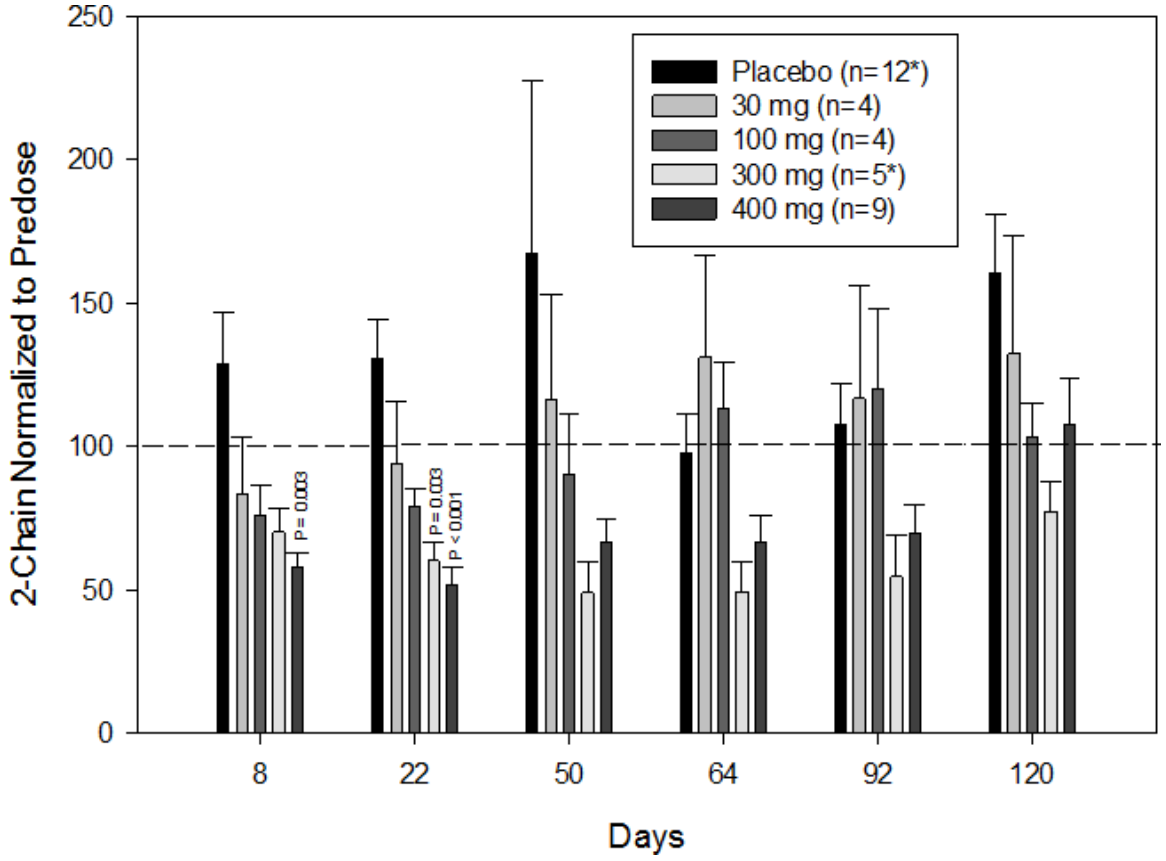


出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Figure 2
HAE：遺伝性血管性浮腫
血漿カリクレイン活性は、活性型第 XII 因子を添加した後、蛍光ペプチド合成基質を用いて測定した。
点線は､各被験者の投与前の血漿に蛍光ペプチド合成基質及びエカランチド 80 nM を添加して測定したときの阻害率を示す。
平均±標準誤差。

図 2.7.2.2-5　HAE 被験者におけるラナデルマブの血漿カリクレイン阻害作用（蛍光法）（DX-2930-02 試験、PD 解析対象集団）

さらに、ウェスタンブロット法による測定結果から、蛍光法による結果が裏付けられた。本剤投与前に採取した活性化処理していない血漿中の cHMWK 値は、本試験の PD 解析対象集団（HAE 患者 34 例）では約 52%であり、第 1 相試験（DX-2930-01 試験）の健康被験者では約 8%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 投与群では検討した全ての時点において投与前値との統計学的有意差は認められなかったものの、本剤 300 mg 投与群及び 400 mg 投与群では、Day 8 及び Day 22 に採取した血漿検体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（図 2.7.2.2-6）。cHMWK 値の低下は T_{max} 付近の 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 値が健康被験者で測定された濃度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。Day 50、64、92 及び 120 に測定した cHMWK 値では、投与前値と比べて統計学的有意差は認められなかった。活性型第 XII 因子の添加により活性化した血漿を用いたウェスタンブロット法による定量においても、同様の結果が得られた。



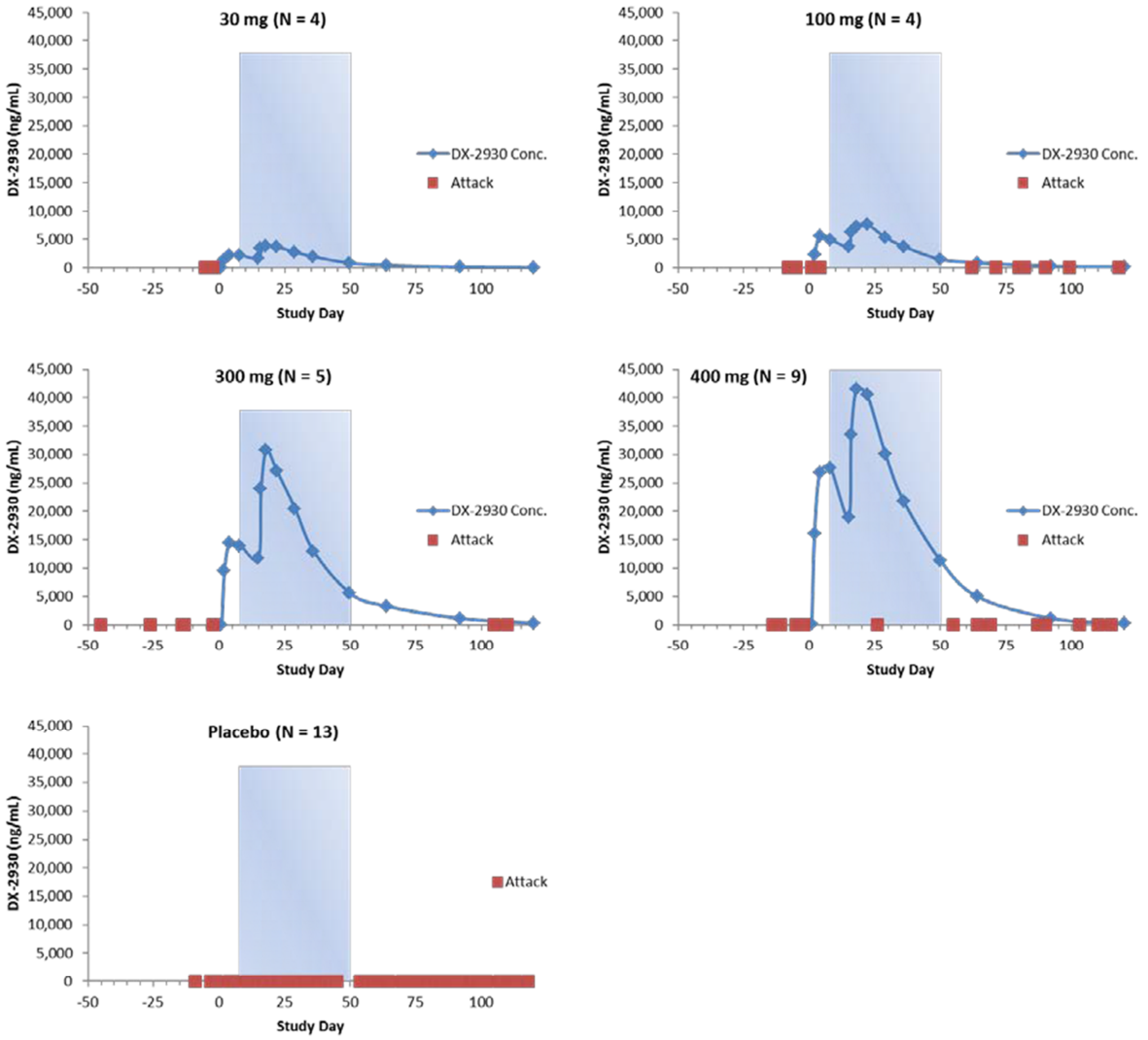
出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Figure 8
2-chain：2 本鎖（切断型）高分子キニノーゲン（cHMWK）、HAE：遺伝性血管性浮腫
*：プラセボ投与群（n=12）は、Day 8 では 1 例の検体欠損のため 11 例で検討した。本剤 300 mg 投与群（n=5）は、Day 50 では 1 例の検体欠損のため 4 例で検討した。
各測定ポイントにおける cHMWK 濃度を 1 元配置分散分析によりプラセボ投与群と比較検定し、統計学的に有意（$p<0.05$）な投与群について p 値を示した。

図 2.7.2.2-6　HAE 被験者におけるラナデルマブの cHMWK 産生抑制作用（投与前値比）（DX-2930-02 試験、PD 解析対象集団）

ラナデルマブの曝露量と本剤の有効性との関係を更に明らかにするため、PD 解析対象集団について事後解析を実施した。この解析では、血管性浮腫発作の発現率を各投与群の経時的な薬物曝露量と関連付けて評価した（図 2.7.2.2-7）。

プラセボ投与群 9 例では本剤投与期間中に血管性浮腫発作が計 65 件報告された（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.1）。プラセボ投与群におけるベースラインの平均発作発現率は、登録前 3 ヵ月間が 6.3 回、登録前 12 ヵ月間が 22.7 回であった（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Table 14.1.4）。本剤 30 mg 投与群の被験者では発作がほとんど認められなかったが、これは過去のベースラインの発作発現率が低いことと一致した（登録前 3 ヵ月間が平均 2.0 回、登録前 12 ヵ月間が平均 7.0 回）。本剤 100 mg 投与群、300 mg 投与群及び 400 mg 投与群におけるベースライン履歴の登録前 3 ヵ月間の平均発作発現率は、それぞれ 3.5 回、3.6 回及び 9.5 回であった（登録前 12 ヵ月間の平均発作発現率は、それぞれ 10.5 回、14.8 回及び 35.2 回）。これらの用量群では、ラナデルマブの初回投与前又は初回投与直後、すなわち十分な薬物濃度に達する前に血管性浮腫発作が認められた。薬物濃度が高値の場合（Day 8～50）、1 例を除く全例が無発作であった。薬物濃度の低下とともに発作が再発した。以上から、ラナデル

マブの曝露量と血管性浮腫発作の抑制との間に相関が認められ、主要有効性解析の結果が裏付けられた（DX-2930-02 試験　治験総括報告書　11.4.1.4）。



出典：DX-2930-02 試験　治験総括報告書　Figure 9
Conc：濃度、DX-2930：ラナデルマブ
◆：血漿中ラナデルマブ濃度、■：発作発現日（被験者報告）、網掛け部分：有効性評価期間（Day 8～50）
血管性浮腫発作の評価は、同意取得日から観察期間終了（Day 120）まで行った（本剤 400 mg 投与群の 2 例を除く）。1 例は 2 回目の投与を受けず、追跡不能となった。別の 1 例は I 型及び II 型 HAE と診断されなかった。

図 2.7.2.2-7　ラナデルマブの血漿中濃度と血管性浮腫発作の関係
（DX-2930-02 試験、PD 解析対象集団）

2.7.2.2.4 DX-2930-03 試験

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

（1）試験デザイン

本試験は、HAE I 型及び II 型患者の急性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。

以下の条件に適合した被験者を適格とした：（1）12 歳以上の男性及び女性、（2）導入期前の 2 週間以内に HAE 発作の長期予防的療法（LTP）を受けていない者、（3）導入期間（4 週間）に治験医師が確認した HAE 発作が 1 回以上発現した者。

被験者を無作為化し、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、反復皮下投与した。本剤投与群に組み入れられた被験者は、次の 3 つの用法・用量に 1 : 1 : 1 の割合で割付けた。

・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）

（2）検体採取

用法・用量にかかわらず、血漿中ラナデルマブ濃度の測定及びラナデルマブの PD 作用の評価を目的として、Day 0、56±3、98±3、140±3 及び 182±3 に血液検体を採取した。そのため、本剤 300 mg q2wks 投与群で採取した PK/PD 評価用検体は全てトラフ検体であり、本剤 150 mg q4wks 投与群及び 300 mg q4wks 投与群で採取した検体は、トラフ検体と投与間隔の中間で採取した検体の組み合わせとなった。継続投与試験（DX-2930-04 試験）に移行しない被験者からは、追跡期間中の Day 210±3 及び Day 238±3 に追加の検体を採取した。その他の PD マーカー（機能性 C1-INH レベル、C1q 及び C4）評価用の検体はベースライン時にのみ採取した。

（3）薬物濃度評価

血漿中ラナデルマブ濃度は ELISA 法を用いて測定した（2.7.1.1.2；5.3.1.4-6）。

（4）薬力学評価

HAE 被験者のクエン酸添加血漿中におけるラナデルマブの PD 生理活性を評価する活性マーカーとして、カリクレインの内在性基質である cHMWK をウェスタンブロット法で測定した（2.7.1.1.2；5.3.1.4-5）。

（5）結果

安全性解析対象集団を対象に PK 及び PD 解析を実施した。安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者とした。治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者 125 例のうち女性が 88 例、男性が 37 例であった。平均年齢は 40.7 歳（範囲：12～73 歳）で、白人は 113 例、ヒスパニック又はラテン系は 9 例であった。

計 84 例にラナデルマブを投与した。内訳は本剤 150 mg q4wks 投与群が 28 例、本剤 300 mg q4wks 投与群が 29 例、本剤 300 mg q2wks 投与群が 27 例であった。41 例にプラセボのみを投与した。プラセボ投与群及び本剤投与群における投与回数の中央値は、いずれも 13.0 回（範囲： 1～13 回）であった。本剤投与群の 84 例全例（100%）及びプラセボ投与群の 41 例全例（100%）が、計画された投与回数の 80%以上の投与を受けた。欠測データが有効性の結果の信頼性に及ぼす潜在的影響を測定する転換点解析（tipping point analysis）及び計画されたその他の感度解析により、主要評価項目解析の結果の頑健性が裏付けられた（2.7.3.2.1.1）。