

審議結果報告書

令和 4 年 8 月 1 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] フィラジル皮下注30mgシリンジ
[一 般 名] イカチバント酢酸塩
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 3 年12月10日

[審 議 結 果]

令和 4 年 7 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（令和 10 年 9 月 20 日まで）とされた。

[承 認 条 件]

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

審査報告書

令和4年7月8日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] フィラジル皮下注 30 mg シリンジ
[一般名] イカチバント酢酸塩
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年12月10日
[剤形・含量] 1シリンジ(3 mL)中にイカチバント酢酸塩 34.14 mg (イカチバントとして 30.00 mg)を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品(6)新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品(指定番号:(26薬)第338号、平成26年6月11日付け薬食審査発0611第1号)
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児における遺伝性血管性浮腫の急性発作に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作

(変更なし)

[用法及び用量]

通常、成人にはイカチバントとして1回 30 mg を皮下注射する。

通常、2歳以上の小児には体重に応じてイカチバントとして1回 10~30 mg を皮下注射する。

効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔において同用量 1回 30 mgを追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回までとする。

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

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

審査報告 (1)

令和4年6月15日

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

申請品目

[販売名] フィラジル皮下注 30 mg シリンジ
[一般名] イカチバント酢酸塩
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年12月10日
[剤形・含量] 1シリンジ (3 mL) 中にイカチバント酢酸塩 34.14 mg (イカチバントとして 30.00 mg) を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

<18歳以上の患者>

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

<2歳以上18歳未満の患者>

通常、体重 12 kg~25 kg の患者にはイカチバントとして1回 10 mg、26 kg~40 kg の患者にはイカチバントとして1回 15 mg、41 kg~50 kg の患者にはイカチバントとして1回 20 mg、51 kg~65 kg の患者にはイカチバントとして1回 25 mg、65 kg を超える患者にはイカチバントとして1回 30 mg を皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔をおいて、1回 10 mg、15 mg、20 mg、25 mg 又は 30 mg をそれぞれの体重区分に応じて追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回までとする。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	19
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	19
10. その他	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「フィラジル皮下注 30 mg シリンジ」の有効成分であるイカチバント酢酸塩は、■■■■年に Hoechst 社（現 Sanofi 社）により創製された、5つの非タンパク質性アミノ酸残基を含む合成デカペプチドであり、ブラジキニン B2 受容体の競合的拮抗作用を有する。本邦において、本剤は 2018 年 9 月に遺伝性血管性浮腫の急性発作を効能・効果として承認されている。

遺伝性血管性浮腫（HAE）は、指定難病「原発性免疫不全症候群」¹⁾（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号 指定番号 65）の先天性補体欠損症の 1 つである。主に補体 C1-インヒビター（C1-INH）の量的又は機能的な低下により、皮膚、消化管、上気道等の複数の部位に発現する、痛みを伴う非搔痒性腫脹を特徴とする常染色体優性遺伝疾患²⁾である（J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 1491-3、Pediatr Allergy Immunol 2014; 25: 420-7 等）。HAE は、通常、小児期／青年期に発症するとされており（Allergy Asthma Clin Immunol 2010; 6: 18）、生涯にわたって、皮膚、消化管、上気道等の様々な部位に血管性浮腫発作（HAE 発作）が繰り返し生じる。

小児 HAE 患者における急性発作の治療について、本邦では小児患者に対する用法・用量が設定された治療薬はないことから、成人に対する用法・用量が設定された本剤及び C1-INH 製剤が、個々の医師の判断により使用されており、小児 HAE 患者に対する発作治療薬の開発が期待されている。

本邦において、小児における HAE の急性発作に対する本剤の臨床開発は 2021 年 1 月より開始され、今般、国内外の臨床試験成績に基づき用法・用量の変更に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。海外では、本剤は 2 歳以上の小児における HAE の急性発作に対して 2017 年 10 月に欧州で承認されたほか、2022 年 5 月現在、51 の国又は地域で承認されている。

なお、本剤は 2014 年 6 月に、「遺伝性血管性浮腫の急性発作」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている〔指定番号：（26 薬）第 338 号〕。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ 先天的に免疫系に欠陥がある疾患の総称であり、主に、複合免疫不全症、免疫不全を伴う特徴的な症候群、液性免疫不全を主とする疾患、免疫調節障害、原発性食細胞機能不全症及び欠損症、自然免疫異常並びに先天性補体欠損症に分けられる。なお、令和 2 年度における原発性免疫不全症候群の特定医療費受給者証の交付件数は 1,943 人である（令和 2 年度衛生行政報告例 厚生労働省 2022; 第 10 章 1 第 1 表）。

²⁾ 「優性遺伝」については、令和 4 年 1 月 24 日付「優性遺伝と劣性遺伝に代わる推奨用語について（結果報告）」（日本医学会、日本医学会医学用語管理委員会）において、5 年の経過措置期間を目安に「顕性遺伝」との表記に移行することとされている。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は幼若動物を用いた毒性試験も含めて初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

機構は、初回承認時の毒性に関する資料の審査結果（フィラジル初回審査報告書参照）を踏まえると、2歳以上の小児における安全性の懸念は低いと考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により測定された（定量下限：1.00 ng/mL）。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、小児 HAE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（TAK-667-3001 試験 [CTD 5.3.5.2-1]）、海外第Ⅲ相試験（HGT-FIR-086 試験 [CTD 5.3.5.2-2]）、母集団薬物動態解析の成績等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載する。

6.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：TAK-667-3001 試験 [2021年1月～2021年7月]）

2歳以上18歳未満の日本人小児 HAE 患者（2例）を対象とした国内第Ⅲ相試験（7.1 参照）において、体重区分別投与量³⁾（12～25 kg：10 mg、26～40 kg：15 mg、41～50 kg：20 mg、51～65 kg：25 mg、65 kg 超：30 mg）で本剤を単回皮下投与したときの血漿中本薬濃度推移は、表 1 のとおりであった。いずれの被験者においても ADA は検出されなかった。

表 1 本剤単回皮下投与時の日本人小児 HAE 患者の血漿中本薬濃度推移（ng/mL）

年齢	性別	体重 (kg)	投与量 (mg)	投与後 0.5 時間	投与後 1 時間	投与後 2 時間	投与後 4 時間
1 歳	女	5.6	25	962	856	401	68.9
1 歳	男	2.8	15	978	882	410	38.8

6.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-2：HGT-FIR-086 試験 [2012年1月～2018年3月]）

2歳以上18歳未満の外国人小児 HAE 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（7.2 参照）において、本剤 0.4 mg/kg（最大用量 30 mg）を単回皮下投与したときの血漿中本薬濃度推移及び薬物動態パラメータは、表 2 及び表 3 のとおりであった。いずれの被験者においても ADA は検出されなかった。

表 2 本剤単回皮下投与時の外国人小児 HAE 患者の血漿中本薬濃度推移（ng/mL）

例数	体重 (kg)	投与量 (mg/kg)	投与後 0.5 時間	投与後 1 時間	投与後 2 時間	投与後 4 時間
31	52.4±18.2	0.4	739±148	597±127	285±88.3	60.9±54.2

平均値±標準偏差

³⁾ 欧州等で承認された体重区分別の投与量に基づき設定された（7.R.1 参照）。

表3 本剤単回皮下投与時の外国人小児 HAE 患者における薬物動態パラメータ

対象患者	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
全体	30	746±147	0.5 [0.23,1.00]	1,497±437 ^{a)}	1.06±0.647 ^{a)}	14.9±5.42 ^{a)}	21.8±11.5 ^{a)}
思春期前	9	659±158	0.5 [0.25,0.50]	1,243±244 ^{b)}	0.80±0.04 ^{b)}	10.8±4.63 ^{b)}	12.5±5.28 ^{b)}
発作を発現した思春期／思春期後	11	805±125	0.5 [0.25,1.00]	1,710±569	1.34±0.96	13.1±3.42	23.5±13.9
発作を発現していない思春期／思春期後	10	761±133	0.5 [0.23,0.75]	1,416±229	0.90±0.10	19.3±4.84	25.4±8.87

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

タナー分類1度が思春期前、タナー分類2～5度が思春期／思春期後とされた。

a) 例数 27、b) 例数 6

6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

健康被験者及び HAE 患者のデータから構築された既存の母集団薬物動態モデル⁴⁾ (フィラジル初回審査報告書参照) に日本人小児 HAE 患者を対象とした TAK-667-3001 試験 (7.1 参照) から得られた血漿中本薬濃度のデータ (2 例、8 測定点) を追加し (合計 206 例、2,603 測定点)、既存モデルの母集団パラメータの更新が行われた (NONMEM version 7.3)。

日本人小児 HAE 患者と外国人小児 HAE 患者の薬物動態に明らかな違いは認められず、母集団パラメータ更新後のモデルにより推定された、TAK-667-3001 試験に組み入れられた日本人小児 HAE 患者における本剤の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表 4 本剤単回皮下投与時の日本人小児 HAE 患者の薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析に基づく推定値)

被験者	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{6h} (ng·h/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
#1	15.0	996	0.6	1,640	1,660	2.88	9.05	7.94
#2	25.0	957	0.6	1,720	1,750	2.67	14.3	16.1

日本人小児の標準成長曲線の体重に関する情報 (Clin Pediatr Endocrinol 2016; 25: 71-6) を利用して発生させた仮想小児 HAE 患者集団における、TAK-667-3001 試験で設定した体重区分別の投与量で本剤を単回皮下投与したときの本剤の推定 C_{max} 及び AUC_{6h} は表 5 のとおりであり、いずれの体重区分においても成人に対する承認用量である 30 mg を外国人成人 HAE 患者、日本人健康成人及び外国人健康成人に単回皮下投与したときと比較してやや低く、日本人成人 HAE 患者に単回皮下投与したときと比較して高い傾向が認められた⁵⁾。なお、外国人成人 HAE 患者、日本人健康成人及び外国人健康成人と比較して日本人成人 HAE 患者における曝露量が低値となった原因は明らかにされていない (フィラジル初回審査報告書参照)。

⁴⁾ 健康成人を対象とした第 I 相試験 (HGT-FIR-061、HGT-FIR-065、JE049-1102、JE049-1103、SHP-FIR-101 試験: 157 例)、外国人成人 HAE 患者を対象とした第 II 相試験 (JE049-2101 試験: 8 例)、外国人小児 HAE 患者を対象とした第 III 相試験 (HGT-FIR-086 試験: 31 例) 及び日本人成人 HAE 患者を対象とした国内臨床試験 (SHP-FIR-301 試験: 8 例) の血漿中本薬濃度データ (204 例、2,595 測定点) を用いて構築された。1 次吸収及び吸収ラグタイムを伴う 2-コンパートメントモデルに、共変量として見かけのクリアランス (CL/F)、コンパートメント間の見かけのクリアランス (CL_p/F)、末梢コンパートメントの見かけの分布容積 (V_p/F) 及び中央コンパートメントの見かけの分布容積 (V_c/F) に対して体重が、吸収速度定数及び相対的バイオアベイラビリティに対して SHP-FIR-301 試験の有無が、CL/F に対して年齢及び性別が、V_d/F に対して性別、人種 (黒人、非黒人) 及び HAE 発作の有無が組み込まれたモデル。

⁵⁾ 本剤 30 mg 単回皮下投与時の曝露量の中央値は、日本人健康成人 (12 例) では C_{max} 1,110 ng/mL 及び AUC_{6h} 2,171 ng·h/mL、外国人健康成人 (131 例) では C_{max} 949 ng/mL 及び AUC_{6h} 2,093 ng·h/mL、日本人成人 HAE 患者 (8 例) では C_{max} 367 ng/mL 及び AUC_{6h} 1,499 ng·h/mL、外国人成人 HAE 患者 (5 例) では C_{max} 1,168 ng/mL 及び AUC_{6h} 2,762 ng·h/mL であった。

表5 仮想小児 HAE 患者集団における本剤単回皮下投与時の薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析に基づく推定値)

体重 (kg)	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{6h} (ng・h/mL)
12~25	10	778 [476, 1,270]	1,236 [818, 1,876]
26~40	15	776 [471, 1,217]	1,385 [925, 2,010]
41~50	20	856 [543, 1,287]	1,632 [1,117, 2,372]
51~65	25	873 [557, 1,448]	1,734 [1,169, 2,590]
65 超	30	907 [594, 1,385]	1,841 [1,274, 2,635]

中央値 [5 パーセンタイル, 95 パーセンタイル]

6.2.4 曝露-反応解析 (CTD 5.3.3.5.1)

外国人小児 HAE 患者 (21 例) を対象とした HGT-FIR-086 試験 (7.2 参照) から得られた有効性に係る成績及び母集団薬物動態モデル (6.2.3 参照) に基づく AUC_{6h} の個別推定値 (範囲: 744~2,160 ng・h/mL) を用いて、有効性に関する曝露-反応解析が実施された。曝露量 (AUC_{6h}) を三分位数で群分けし、治験担当医師の評価による症状スコアを用いた発作症状緩和までの時間 (定義は 10 項参照) を Kaplan-Meier 法で評価した結果は図 1 のとおりであり、いずれの群においても本剤投与から 4 時間以内にすべての被験者で発作症状の緩和が認められた。また、曝露量の指標として C_{max} (範囲: 547~962 ng/mL) を用いた場合も同様の結果であった。

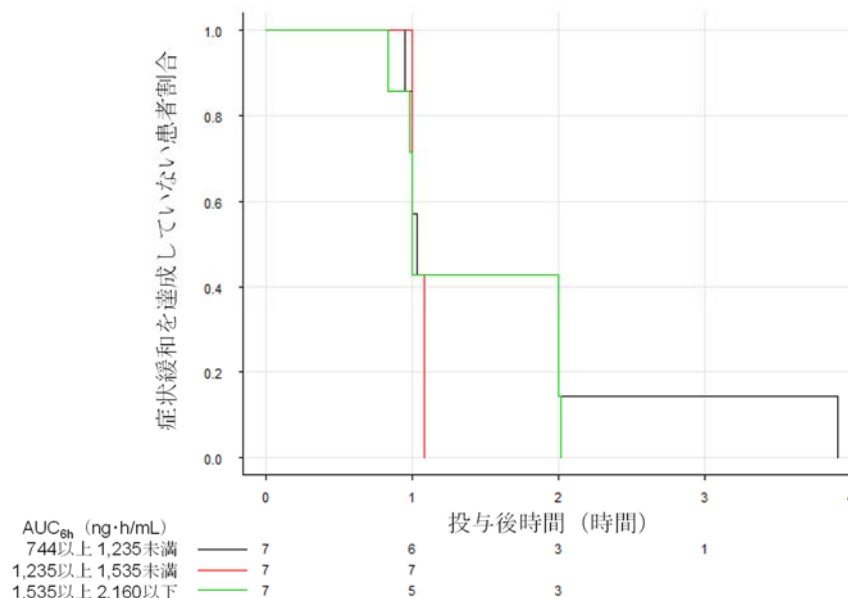


図1 外国人小児 HAE 患者における曝露量 (AUC_{6h}) の三分位数で分類した治験担当医師の評価による症状スコアを用いた発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット

また、TAK-667-3001 試験に組み入れられた日本人小児 HAE 患者 2 例 (AUC_{6h}: 1,640 及び 1,720 ng・h/mL、C_{max}: 996 及び 957 ng/mL) における、治験担当医師の評価による症状スコアを用いた発作症状の緩和までの時間はそれぞれ 1.0 及び 0.9 時間であった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料、6.2.1 及び 6.2.2 の成績から、外国人小児 HAE 患者及び成人 HAE 患者を対象とした臨床試験成績も含めて日本人小児 HAE 患者における有効性及び安全性の評価を行う上で、本薬の薬物動態に関する特段の問題は認められていないことを確認した (日本人小児 HAE 患者に対する開発計画については 7.R.1 参照)。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 6 に示す 2 試験が提出された。

表 6 有効性及び安全性に関する評価資料

実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	TAK-667-3001	Ⅲ	2 歳以上 18 歳未満の I 型又は II 型 HAE 患者	2 例	体重に応じて本剤 10～30 mg を皮下投与 発作症状の緩和が十分に認められない又は発作 症状が悪化した場合は、初回投与 48 時間以内 において 6 時間以上の間隔をあけて最大 2 回追加 投与可能。	安全性、 有効性、 薬物動態
海外	HGT-FIR-086	Ⅲ	2 歳以上 18 歳未満の I 型又は II 型 HAE 患者	32 例	本剤 0.4 mg/kg (最大用量 30 mg) 皮下投与	安全性、 有効性、 薬物動態

7.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : TAK-667-3001 試験 [2021 年 1 月～2021 年 7 月])

HAE の急性発作を発現した 2 歳以上 18 歳未満の I 型又は II 型の日本人 HAE 患者 (目標例数 3 例) を対象に、本剤の安全性、有効性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験の主な選択・除外基準は、表 7 のとおりであった。

表 7 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> HAE 発作発現時の体重が 12 kg 以上である者 以下の基準を用い、病歴に基づいて I 型又は II 型の HAE の確定診断を受けていることが記録により確認できる者。 <ul style="list-style-type: none"> HAE の家族歴がある。 特徴的な発作の発現、発作の再発が認められる。 機能的 C1-INH 欠損症である。 血管性浮腫の家族歴がない場合、医学的判断 (併用薬、抗ヒスタミン薬又は糖質コルチコイドに対する反応、遺伝子変異の有無等) に基づき、その他の血管性浮腫 (ACE 阻害薬による血管性浮腫、アレルギー性の血管性浮腫等) が除外される。 I 型又は II 型の HAE の確定診断を受けていることが記録により確認できない者については、以下の C1-INH 検査を実施し、HAE の確定診断を行う。 <ul style="list-style-type: none"> I 型 HAE : C1-INH タンパク質量低値、C1-INH 活性低値 II 型 HAE : C1-INH タンパク質量正常又は上昇、C1-INH 活性低値 皮膚、腹部又は喉頭 (喉頭と咽頭を含む) の HAE 発作を発現した者 (重症度は問わない) 本剤投与開始までの期間が HAE 発作発現から 12 時間以内である者 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 発作発現後、何らかの鎮痛剤による治療を受けた者 HAE 発作発現前 5 日以内に補充療法 (C1-INH 製剤等) を受けた者 HAE 発作発現前 7 日以内に ACE 阻害薬を使用した者
--

用法・用量は、本剤を表 8 に示す 5 段階の体重区分別投与量 (最大 30 mg) を単回皮下投与⁶⁾することとされ、発作症状の緩和が十分に認められない又は発作症状が悪化した場合は、初回投与から 48 時間以内において 6 時間以上の間隔をあけて最大 2 回の追加投与が可能とされた。前回の発作に対する初回投与から 7 日間以上経過した後、新たに発現した HAE 発作は独立した発作として扱われ、最大 3 回の発作に対して本剤を投与可能とされた。また、治験担当医師が HAE 発作による急性症状の緩和のため必要と判断した場合、救済治療として C1-INH 製剤等の HAE 発作治療薬の使用、血管性浮腫の症状の改善が目的の対症療法等が可能とされた。

⁶⁾ 治験実施施設で医療従事者又は医療従事者の監督の下で患者若しくはその家族等の介護者により投与することとされた。

表 8 本剤の体重区分別投与量

体重 ^{a)}	本剤投与量
12～25 kg	10 mg (1.0 mL)
26～40 kg	15 mg (1.5 mL)
41～50 kg	20 mg (2.0 mL)
51～65 kg	25 mg (2.5 mL)
65 kg 超	30 mg (3.0 mL)

a) 小数点第 1 位を四捨五入する。

本剤が投与された 2 例（思春期前及び思春期／思春期後⁷⁾各 1 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

試験期間中に思春期前 1 例には 3 回の HAE 発作が、思春期／思春期後 1 例には 1 回の HAE 発作が発現し、それぞれの発作に対して本剤が投与された。2 例で発現した計 4 回の発作すべてにおいて、本剤の投与は治験実施医療機関で医療従事者の監督下で被験者の家族により実施され、追加投与は行われなかった。中止例は認められなかった。

有効性の評価項目として、治験担当医師の評価による症状スコアを用いた発作症状緩和までの時間、発作症状が最小になるまでの時間（定義は 10 項参照）等が設定された。

各症例における本剤の有効性及び安全性の概要は表 9 のとおりであった。

安全性⁸⁾について、注射部位反応は表 9 のとおりであり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。注射部位反応を除く有害事象及び死亡は認められなかった。

表 9 各症例における本剤の有効性及び安全性の概要

被験者	年齢（歳） （性成熟度）	HAE 病型	体重 （kg）	発作 回数	発作 部位	重症度	投与量	発作症状緩和 までの時間 ^{a)}	発作症状が最小に なるまでの時間 ^{a)}	注射部位反応
#1	1 （思春期前）	I 型	28.8	1 回目	腹部	中等度	15 mg	1.0 時間	1.0 時間	紅斑
			28.8	2 回目	皮膚	軽度 ^{b)}	15 mg	1.0 時間	1.0 時間 ^{c)}	紅斑／腫脹
			22.2	3 回目	腹部	軽度	15 mg	1.0 時間		なし
#2	1 （思春期／ 思春期後）	未分類	56.6	1 回目	皮膚 及び腹部	中等度 ^{d)}	25 mg	0.9 時間	0.9 時間	紅斑／腫脹／ 熱感

a) 症状スコアを用いた治験担当医師の評価

b) 中等度の皮膚症状が認められたが、治験担当医師の包括的評価により軽度と判定された。

c) 中等度の皮膚症状が最小になるまでの時間

d) 重度の腹部症状が認められたが、気道症状はなく、治験担当医師の包括的評価により中等度と判定された。

7.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-2：HGT-FIR-086 試験〔2012 年 1 月～2018 年 3 月〕）

2 歳以上 18 歳未満の I 型又は II 型の HAE 患者（目標例数：思春期前 10 例以上及び思春期／思春期後⁷⁾20 例以上）を対象に、本剤の安全性、有効性等を検討するため、非盲検非対照試験が米国、イスラエル、ハンガリー等の 11 の国又は地域で実施された。

本試験の主な選択・除外基準は、表 10 のとおりであった。

⁷⁾ タナー分類 1 度が思春期前、タナー分類 2～5 度が思春期／思春期後とされた。

⁸⁾ 有害事象の収集期間は、同意取得時点（初回投与）又は治験薬投与時点（2 回目以降）から投与 7 日後までとされた。ただし、各治験薬投与後の追跡調査終了時（投与 7 日後）から 2 回目以降の治験薬を投与する HAE 発作発現までの期間は、原則有害事象の収集期間から除き（2 回目以降の治験薬を投与する HAE 発作発現時点で継続している有害事象は収集）、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象のみ収集することとされた。

表 10 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <p>1. 以下の基準を用い、病歴に基づいて I 型又は II 型の HAE の確定診断を受けていることが記録により確認できる者。</p> <ul style="list-style-type: none"> • HAE の家族歴がある。 • 特徴的な発作の発現、発作の再発が認められる。 • C1-INH 欠損症である。 • その他の血管性浮腫が除外される。 <p>上記のすべての基準に基づいて確定診断された場合は、病歴のみに基づいて参加を可能とするが、本剤投与前までに C1-INH 検査を実施し、C1-INH タンパク質レベルが正常値の下限以下又は機能的レベルが正常値の 50%未満を確認する。</p> <p><主な除外基準></p> <p>1. HAE 発作発現前 7 日以内に ACE 阻害薬を使用した者。</p>
--

用法・用量は、本剤 0.4 mg/kg (最大 30 mg) を単回皮下投与⁹⁾することとされた。本剤の初回投与後に HAE 発作が新たに発現し、前回の投与から 3 日以上経過している場合、思春期／思春期後の被験者のみ、初回投与後最大 2 回の発作に対し本剤を投与可能とされた。また、治験担当医師が HAE 発作による急性症状の緩和のため必要と判断した場合、救済治療として C1-INH 製剤等の HAE 発作治療薬、血管性浮腫の症状の改善が目的の対症療法等の使用が可能とされたが、本剤の追加投与は許容されなかった。

本剤が投与された 32 例 (思春期前 11 例、思春期／思春期後¹⁰⁾ 21 例) が安全性解析対象集団とされた。このうち、思春期前 11 例、HAE 発作を発現し本剤が初回投与された思春期／思春期後 11 例、HAE 発作なしで本剤が初回投与された 10 例中、HAE 発作を発現し 2 回目以降の投与がされた 3 例からなる 25 例が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、思春期／思春期後の被験者のうち 57.1% (12/21 例) であり、中止理由は同意の撤回 9 例等であった。

有効性について、主な評価項目である、治験担当医師の評価による症状スコアを用いた発作症状緩和までの時間は表 11 及び図 2 のとおりであった。

表 11 治験担当医師の評価による症状スコアを用いた発作症状緩和までの時間 (有効性解析対象集団)

	思春期前	思春期／思春期後	全体
初回投与			
発作症状の緩和が認められた被験者の割合 ^{a)}	100 (11/11)	100 (11/11)	100 (22/22)
発作症状緩和までの時間 (時間) ^{b)}	1.0 [1.0, 2.0]	1.0 [1.0, 2.0]	1.0 [1.0, 1.1]
2 回目投与			
発作症状の緩和が認められた被験者の割合 ^{a)}		100 (9/9)	100 (9/9)
発作症状緩和までの時間 (時間) ^{b)}		1.0 [1.0, 2.3]	1.0 [1.0, 2.3]
3 回目投与			
発作症状の緩和が認められた被験者の割合 ^{a)}		100 (8/8)	100 (8/8)
発作症状緩和までの時間 (時間) ^{b)}		1.1 [1.0, 3.0]	1.1 [1.0, 3.0]

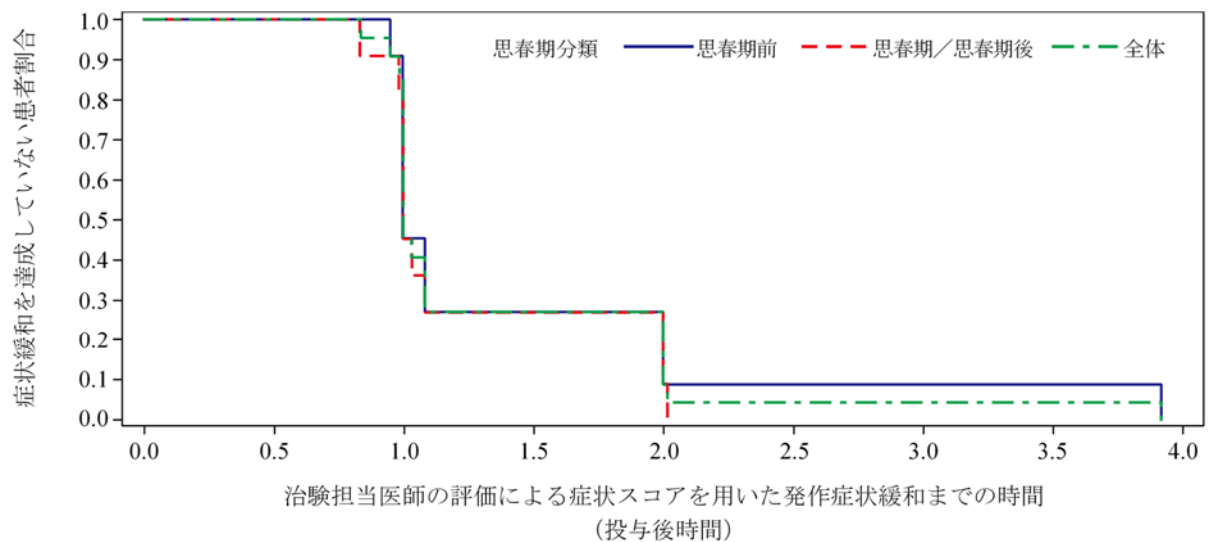
思春期／思春期後の被験者のうち、HAE 発作を発現し本剤が初回投与された 11 例中 6 例と、HAE 発作なしで本剤が初回投与された 10 例中 3 例の 9 例が、本剤の 2 回目及び 3 回目の投与を受けた。なお、3 回目投与について、HAE 発作を発現し本剤が初回投与された 1 例のベースライン時の評価が欠測していたため、評価症例から除外されている。

a) % (例数)

b) Kaplan-Meier 推定法による中央値 [95%CI]

⁹⁾ 初回投与は治験実施施設で医療従事者により、2 回目以降の投与は治験実施医療機関で医療従事者又は自宅で患者、その家族等の介護者若しくは在宅医療提供者により投与することとされた。

¹⁰⁾ 本剤の薬物動態の評価のため、HAE 発作を発現していない状態で、本剤投与対象となる思春期／思春期後の被験者が試験に組み入れられた。



思春期前	11	10	3	3	1	1	1	0
思春期/思春期後	11	9	3	3	0	0	0	0
全体	22	19	6	6	1	1	1	0

図2 治験担当医師の評価による症状スコアを用いた発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット (初回投与)

安全性¹¹⁾について、注射部位反応は、初回投与時 90.6% (29/32 例)、2 回目投与時 100% (9/9 例) 及び 3 回目投与時 88.9% (8/9 例) に認められ、ほとんどの注射部位反応の重症度は軽度又は中等度であった。

注射部位反応を除く有害事象は、全体で 40.6% (13/32 例)、思春期前 18.2% (2/11 例)、思春期/思春期後 52.4% (11/21 例) に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

注射部位反応を除く副作用は、口内乾燥/疲労が思春期/思春期後の被験者 1 例における初回投与時に認められた。

表 12 2 例以上に発現した注射部位反応を除く有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	思春期前 (11例)	思春期/思春期後 (21例)	全体 (32例)
鼻咽頭炎	0	3 (14.3)	3 (9.4)
上気道感染	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
アレルギー性結膜炎	0	2 (9.5)	2 (6.3)
結膜炎	0	2 (9.5)	2 (6.3)
歯痛	0	2 (9.5)	2 (6.3)
発熱	0	2 (9.5)	2 (6.3)
口腔咽頭痛	0	2 (9.5)	2 (6.3)
頭痛	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の小児 HAE 患者に対する開発計画について、以下のように説明している。

HAE は主に C1-INH の量的又は機能的な低下を伴う稀な遺伝疾患であり、遺伝特性、病態生理、自然経過及び疾患経過について、国内外及び成人と小児で明らかな違いは認められていない (J Dermatol Sci 2012; 68: 68-70、Am J Med Sci 2012; 343: 210-4)。成人 HAE 患者に対する開発において、外国人成人 HAE 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験である HGT-FIR-054 試験、日本人成人

¹¹⁾ 有害事象の収集期間は、治験薬の初回投与時点から最終投与後 90 (±7) 日目までとされた。

HAE 患者を対象とした非盲検非対照試験である SHP-FIR-301 試験等を実施し、成人 HAE 患者に対する本剤の有効性及び安全性に日本人と外国人で明らかな差異はないことが確認されており（フィラジル初回審査報告書参照）、本剤は国内外において成人 HAE 患者に対する発作治療薬として承認されている。

小児 HAE 患者に対する開発において、国内外における小児 HAE 患者は非常に限られていること、HAE 発作発現の予測は困難であること等から、十分な症例を集積した比較試験の実施は困難であった。また、本邦での開発開始時点では、海外小児 HAE 患者を対象とした非盲検非対照試験である HGT-FIR-086 試験の成績に基づき欧州等において承認されていた。

以上を踏まえ、本邦では、実施可能性を考慮し、少数例の小児 HAE 患者を対象とした非盲検非対照試験（TAK-667-3001 試験）において日本人小児 HAE 患者に本剤を投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討することとし、外国人小児 HAE 患者を対象とした HGT-FIR-086 試験及び成人 HAE 患者を対象とした臨床試験から得られている有効性、安全性等とも比較して、日本人小児 HAE 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

● 1 回投与量について

HGT-FIR-086 試験では、健康成人を対象として実施した臨床薬理試験（JE049-1001 試験）の結果及び HGT-FIR-054 試験において本剤 30 mg（体重 75 kg の被験者に本剤 0.4 mg/kg で投与したことに相当）を単回皮下投与した結果、有効性が確認されたことを踏まえ、0.4 mg/kg（最大 30 mg）と設定した。欧州等では、HGT-FIR-086 試験成績に基づき、投与量の体重補正に起因する誤投与を回避する目的で、HGT-FIR-086 試験において本剤が投与された被験者の体重の最小値（12.3 kg）も考慮し、0.4 mg/kg（最大 30 mg）を概ね下回らない投与量となる表 8 の 5 段階の体重区分別の推奨投与量で承認されたことを踏まえ、TAK-667-3001 試験では、欧州等で承認された体重区分別の投与量を設定した。

● 有効性評価項目について

HAE の発作治療を目的とする本剤の有効性評価に際して、HAE 発作時に随伴する可能性のある複数の症状を包括的に評価するため、成人 HAE 患者を対象とした HGT-FIR-054 及び SHP-FIR-301 試験では、HAE 発作の主症状である皮膚腫脹、皮膚疼痛及び腹痛の 3 症状を被験者が評価する複合 VAS スコアに基づき有効性を評価することとし、症状緩和¹²⁾となるまでの時間（TOSR）を主要評価項目としていた。小児 HAE 患者を対象とした試験ではすべての被験者で主観的評価を用いることは困難と考えられたこと、HGT-FIR-054 試験等の結果から、治験担当医師の評価による症状スコアを用いた評価は、被験者自身による複合 VAS スコアを用いた評価結果と類似した結果が得られることが確認されていること等を踏まえ、HGT-FIR-086 及び TAK-667-3001 試験における主な有効性評価項目は、治験担当医師の評価による症状スコアを用いた発作症状緩和までの時間（定義は 10 項参照）とし、発作症状が最小になるまでの時間等についても評価することとした。

機構は、以下のように考える。

一定数の小児 HAE 患者を対象とした比較試験の実施が困難であったとの申請者の説明は理解でき、HAE の遺伝学的及び臨床的特性、成人 HAE 患者に対する本剤の開発経緯（フィラジル初回審査報告書参照）を踏まえると、海外小児 HAE 患者を対象とした臨床試験成績及び成人 HAE 患者を対象とした臨

¹²⁾ 複合 VAS スコアが治験薬投与前から 50%以上低下した状態と定義された。

床試験成績も含めて、小児 HAE 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。小児 HAE 患者の診断・管理に関する国際コンセンサスでは、成人と同様に、小児において無治療の場合、発作症状は 1～5 日間持続するとされていること（Allergy 2017; 72: 300-13）、本剤は成人 HAE 患者を対象とした HGT-FIR-054 及び SHP-FIR-301 試験において有効性及び安全性が確認された薬剤であることを考慮すると、非盲検非対照試験ではあるものの、HGT-FIR-054 及び SHP-FIR-301 試験において設定された主要評価項目と同様の評価項目である発作症状緩和までの時間、発作症状が最小になるまでの時間等を評価した TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086 試験の結果に基づき、日本人小児 HAE 患者に対する本剤の有効性及び安全性について一定の評価は可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、小児 HAE 患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

HAE の発作症状の持続時間について、以下の情報が得られている。

- 小児患者の診断・管理に関する国際コンセンサスでは、成人 HAE 患者と同様に、小児 HAE 患者において、無治療の場合の発作症状は 1～5 日間程度持続し、その後自然に消失するとされている（Allergy 2017; 72: 300-13）。
- TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086 試験で背景情報として収集した治験参加前の発作状況において、治療介入無の場合の発作症状の緩和までの時間¹³⁾は 24 時間以内～2 日程度、消失までの時間は 2～3 日程度であった。

TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086 試験における主要な有効性評価項目の結果は表 9 及び表 11 のとおりであり、治験担当医師の評価による症状スコアを用いた発作症状緩和までの時間は、本剤投与後 4 時間以内であった。TAK-667-3001、HGT-FIR-086、SHP-FIR-301 及び HGT-FIR-054 試験における、治験担当医師の評価による症状スコアを用いた発作症状緩和までの時間及び発作症状が最小になるまでの時間並びに複合症状スコア（定義は 10 項参照）の経時推移は表 13 のとおりであり、いずれの評価項目においても国内外の小児と成人で概ね同様の傾向が認められた。なお、治験担当医師が HAE の発作による急性症状の緩和治療に必要と判断した場合には救済治療が可能とされていたが、小児 HAE 患者を対象とした TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086 試験の本剤初回投与において、発作症状緩和以前に救済治療が施行された被験者はいなかった。

表 13 主な有効性評価項目の成績（TAK-667-3001 試験 [FAS]、HGT-FIR-086 試験 [有効性解析集団]、SHP-FIR-301 試験 [治療集団]、HGT-FIR-054 試験 [喉頭浮腫以外の ITT 集団]）

試験名 (対象患者等)	TAK-667-3001 試験 (日本人小児)	HGT-FIR-086 試験 (外国人小児)	SHP-FIR-301 試験 (日本人成人)	HGT-FIR-054 試験 (外国人成人、喉頭浮腫以外)	
投与群	本剤群	本剤群	本剤群	本剤群	プラセボ群
例数	2 例	22 例	8 例	43 例	45 例
発作症状緩和までの時間 (時間)	1.0, 0.9	1.0 [1.0, 1.1]	1.50 [0.92, 2.05]	1.1 [1.0, 1.5]	5.5 [2.5, 24.7] ^{b)}
発作症状が最小になるまでの時間 (時間)	1.0, 0.9	1.1 [1.0, 2.0] ^{a)}	1.50 [0.92, 5.00]	2.0 [1.5, 3.0]	21.8 [8.0, 26.7] ^{c)}
治験担当医師の評価による複合症状スコア					
投与前	0.5, 0.6	0.568±0.342	0.59±0.280	0.81±0.440	0.83±0.476 ^{b)}
1 時間後の投与前からの変化量	-0.3, -0.3	-0.295±0.340	0.00±0.289	-0.29±0.361	-0.17±0.453 ^{b)}
2 時間後の投与前からの変化量	-0.5, -0.5	-0.415±0.307	-0.33±0.240	-0.44±0.398	-0.19±0.516 ^{c)}
6 時間後の投与前からの変化量	未評価, -0.5	-0.511±0.355	-0.46±0.252	-0.60±0.389	-0.32±0.592 ^{d)}

TAK-667-3001 試験の結果は個別値、その他の試験の結果は Kaplan-Meier 推定法による中央値 [95%CI] 又は平均値±標準偏差
複数回の本剤投与又は発作に対する評価が行われている場合には、初回投与及び初回発作時の結果。

a) 例数 21、b) 例数 44、c) 例数 43、d) 例数 42

¹³⁾ 発作症状緩和までの時間は、治験担当医師による被験者への聞き取りにより情報収集された。

検討例数は限られるものの、TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086 試験において、発作の重症度別及び性成熟度の違いによる本剤の有効性に大きな差異は認められなかった（表 9 及び表 14）。

表 14 HAE 発作の重症度別及び性成熟度別の有効性（HGT-FIR-086 試験〔有効性解析対象集団〕）

重症度 ^{a)}	発作症状緩和までの時間（初回投与）			発作症状が最小になるまでの時間（初回投与）		
	思春期前	思春期／思春期後	全体	思春期前	思春期／思春期後	全体
軽度	—	1.0 (1)	1.0 (1)			
中等度	1.0 [1.0, 2.0] (8)	1.0 [1.0, 1.0] (7)	1.0 [1.0, 1.0] (15)	2.0 [1.0, 2.0] (8)	1.0 [1.0, 1.0] (7)	1.0 [1.0, 2.0] (15)
重度	1.1 [1.0, 3.9] (3)	2.0 [1.1, 2.0] (3)	1.5 [1.1, 2.0] (6)	1.9 [1.0, 5.9] (3)	4.0 [1.1, 6.2] (3)	3.0 [1.1, 5.9] (6)

Kaplan-Meier 推定法による中央値 [95%CI] (例数)、—：該当症例なし

a) HAE 発作の重症度は、本剤投与前の HAE 発作の部位の症状（腹痛、悪心、嘔吐、下痢、皮膚の疼痛、皮膚の発赤、皮膚刺激、皮膚の腫脹、嚥下障害、声の変化、呼吸困難、喘鳴、窒息）のうち最も高い重症度と定義。

TAK-667-3001 試験では、喉頭浮腫を伴う HAE 発作は認められなかったが、HGT-FIR-086 試験及び国内外の製造販売後調査で小児 HAE 患者における喉頭浮腫を伴う HAE 発作に対して本剤が投与されている。限られた投与経験ではあるものの、概ね本剤投与後速やかな症状緩和及び症状消失が確認されている（表 15）。

表 15 小児患者における喉頭浮腫を伴う HAE 発作に対する本剤の使用状況

被験者	年齢 (歳)	体重 (kg)	投与量	投与回数	発作症状緩和までの時間 (時間) ^{a)}	発作症状消失までの時間 (時間)
HGT-FIR-086 試験						
#1	1	5.0	0.4 mg/kg	1	4.0	— ^{b)}
	1	6.0	0.4 mg/kg	1	1.0	— ^{b)}
国内使用成績調査						
#1	1	5	30 mg	1	8	17
#2	1	—	15 mg	1	0.25	—
#3 ^{c)}	—	—	30 mg	1	1.7	3
海外製造販売後データ						
#1	1	6	—	2		2.0
			—	1		—
			—	1		—

—：欠測

a) 国内使用成績調査においては、医師が症状の全般的な改善を最初に認めた時間又は患者が症状が改善し始めたと感じた時間が、発作症状緩和までの時間として収集された。

b) ベースライン時点で症例スコアがいずれも軽度又は無症状であったため、発作症状が最小になるまでの時間は算出されなかった。

c) 本剤投与に加えて C1-INH 補充療法も行われた。

以上より、喉頭浮腫を伴う HAE 発作を含め、日本人小児における HAE の急性発作に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

日本人小児 HAE 患者における検討例数は限られているものの、7.R.1 における検討及び以下の点を踏まえ、日本人小児における HAE の急性発作に対する本剤の有効性は期待できると判断する。

- 本剤投与による発作症状緩和までの時間及び発作症状が最小になるまでの時間は、小児 HAE 患者と成人 HAE 患者で同様であった。
- これまでに得られている無治療の場合の発作症状に関する情報等を踏まえると、TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086 試験の結果から、本剤投与により発作症状緩和までの時間及び発作症状が最小になるまでの時間が短縮する傾向が認められている。

- 喉頭浮腫を伴う HAE 発作に対する投与経験は限られているものの、咽頭浮腫を伴う HAE 発作でも概ね本剤投与後速やかな症状緩和及び症状消失が確認されている。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、小児 HAE 患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

小児 HAE 患者を対象とした TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086 試験の併合データ（小児 HAE 患者併合集団）並びに成人 HAE 患者を対象とした第Ⅲ相試験である SHP-FIR-301、HGT-FIR-054、JE049-2102 及び JE049-2103 試験（フィラジル初回審査報告書参照）の併合データ（成人 HAE 患者併合集団）の各併合集団における本剤の安全性の概要は表 16 及び表 17 のとおりであり、成人 HAE 患者と比較して小児 HAE 患者で特徴的な有害事象は認められなかった。なお、日本人小児 HAE 患者において重度の注射部位反応は認められておらず、また、注射部位反応を除く有害事象も認められていない（7.1 参照）。

表 16 本剤の安全性の概要（注射部位反応）

例数	小児 HAE 患者併合集団 ^{a)}		成人 HAE 患者併合集団 ^{b)}	
	34		121	
発現時期	急性期 ^{c)}	観察期 ^{d)}	急性期 ^{c)}	観察期 ^{d)}
すべての注射部位反応	31 (91.2)	31 (91.2)	116 (95.9)	117 (96.7)
紅斑	29 (85.3)	29 (85.3)	115 (95.0)	115 (95.0)
腫脹	25 (73.5)	25 (73.5)	99 (81.8)	100 (82.6)
熱感	13 (38.2)	13 (38.2)	42 (34.7)	43 (35.5)
皮膚の疼痛	12 (35.3)	12 (35.3)	29 (24.0)	30 (24.8)
温感	11 (32.4)	11 (32.4)	64 (52.9)	64 (52.9)
そう痒	8 (23.5)	8 (23.5)	36 (29.8)	38 (31.4)
重度の注射部位反応	5 (14.7)	5 (14.7)	31 (25.6)	31 (25.6)
紅斑	3 (8.8)	3 (8.8)	29 (24.0)	29 (24.0)
腫脹	2 (5.9)	2 (5.9)	7 (5.8)	7 (5.8)
皮膚の疼痛	2 (5.9)	2 (5.9)	2 (1.7)	3 (1.7)
熱感	1 (2.9)	1 (2.9)	5 (4.1)	5 (4.1)
温感	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
そう痒	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (2.5)	3 (2.5)

例数 (%)

a) TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086 試験

b) HGT-FIR-054、SHP-FIR-301、JE049-2102 及び JE049-2103 試験

c) それぞれの発作について、治験薬投与後 24 時間以内、試験中止まで、新たな発作に治験薬を投与するまでに発現した有害事象

d) それぞれの発作について、治験薬投与後 14 日以内、試験中止まで、新たな発作に治験薬を投与するまでに発現した有害事象

表 17 本剤の安全性の概要（注射部位反応以外）

例数	小児 HAE 患者併合集団 ^{a)}		成人 HAE 患者併合集団 ^{b)}	
	34		121	
発現時期	急性期 ^{c)}	観察期 ^{d)}	急性期 ^{c)}	観察期 ^{d)}
有害事象 ^{c)}	7 (20.6)	11 (32.4)	33 (27.3)	51 (42.1)
重篤な有害事象 ^{c)}	0	0	0	1 (0.8)
死亡に至った有害事象 ^{c)}	0	0	0	0
中止に至った有害事象 ^{c)}	0	0	0	0
副作用 ^{c)}	1 (2.9)	1 (2.9)	11 (9.1)	14 (11.6)
注目すべき有害事象				
重篤な過敏症	0	0	0	0
過敏症	0	1 (2.9)	2 (1.7)	2 (1.7)
血圧低下	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (0.8)	2 (1.7)
心機能悪化	0	0	0	1 (0.8)
注目すべき有害事象以外の有害事象				
遺伝性血管浮腫	1 (2.9)	1 (2.9)	13 (10.7)	20 (16.5)
発熱	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (2.5)	4 (3.3)

例数	小児 HAE 患者併合集団 ^{a)}		成人 HAE 患者併合集団 ^{b)}	
	34		121	
発現時期	急性期 ^{c)}	観察期 ^{d)}	急性期 ^{c)}	観察期 ^{d)}
浮動性めまい	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (0.8)	2 (1.7)
嘔吐	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
上咽頭炎	1 (2.9)	1 (2.9)	0	2 (1.7)
口内乾燥	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
疲労	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
細菌性外陰腫炎	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
頭痛	0	2 (5.9)	3 (2.5)	6 (5.0)
歯痛	0	2 (5.9)	0	0
腹痛	0	1 (2.9)	2 (1.7)	3 (2.5)
下痢	0	1 (2.9)	1 (0.8)	2 (1.7)
無力症	0	1 (2.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
背部痛	0	1 (2.9)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (2.9)	0	0
毛包炎	0	1 (2.9)	0	0
尿中亜硝酸塩陽性	0	1 (2.9)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (2.9)	0	0
注射部位疼痛	0	0	3 (2.5)	3 (2.5)
鼻閉	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
悪心	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
発疹	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
腹部膨満	0	0	1 (0.8)	2 (1.7)
尿路感染	0	0	1 (0.8)	2 (1.7)
尿中血陽性	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
悪寒	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
排尿困難	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
注射部位反応	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
白血球尿	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
肝機能検査異常	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
咽喉刺激感	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
副鼻腔炎	0	0	0	3 (2.5)
ALT 増加	0	0	0	1 (0.8)
AST 増加	0	0	0	1 (0.8)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.8)
血中 CPK 増加	0	0	0	1 (0.8)
膀胱炎	0	0	0	1 (0.8)
消化不良	0	0	0	1 (0.8)
転倒	0	0	0	1 (0.8)
単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.8)
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.8)
注射部位紅斑	0	0	0	1 (0.8)
注射部位腫脹	0	0	0	1 (0.8)
靭帯捻挫	0	0	0	1 (0.8)
腎結石症	0	0	0	1 (0.8)
浮腫	0	0	0	1 (0.8)
咽頭炎	0	0	0	1 (0.8)

例数 (%)

a) TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086 試験

b) HGT-FIR-054、SHP-FIR-301、JE049-2102 及び JE049-2103 試験

c) それぞれの発作について、治験薬投与後 24 時間以内、試験中止まで、新たな発作に治験薬を投与するまでに発現した有害事象

d) それぞれの発作について、治験薬投与後 14 日以内、試験中止まで、新たな発作に治験薬を投与するまでに発現した有害事象

e) 注射部位反応を除く。

免疫原性について、小児 HAE 患者を対象とした TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086 試験ではいずれの被験者においても ADA は検出されていない。成人 HAE 患者を対象とした試験では、HGT-FIR-054、JE049-2102 及び JE049-2103 試験で免疫原性が検討され、1 例の 1 検体 (0.49%) で ADA が検出された¹⁴⁾。

¹⁴⁾ 投与後の結果が得られた検体数は、HGT-FIR-054 試験では 34 検体、JE049-2102 及び JE049-2103 試験では 172 検体であった。ADA の検出割合は、結果が得られた検体数に基づく。

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（調査単位期間：2020年7月12日～2021年7月11日、累積推定患者曝露：約783,434人）において、成人及び小児HAE患者における新たな安全性上の懸念は認められていない。なお、国内の使用成績調査に登録された小児HAE患者6例において、報告された有害事象は軽度の発熱1例のみであり、本剤との因果関係は否定されている。

以上より、小児HAE患者における安全性について、成人HAE患者における本剤の安全性プロファイルと比較して新たな懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

日本人小児HAE患者における本剤の安全性について、成人HAE患者における本剤投与時の安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念を示唆する成績は示されていないことから、成人HAE患者に対する本剤投与時と同様の安全対策を実施することで、本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。ただし、臨床試験における日本人小児HAE患者の検討例数は限られていることから、製造販売後の調査等において、日本人小児HAE患者における本剤投与時の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

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

HAE治療薬は発作治療薬と発作抑制薬の2つに大別されるが、本邦において、小児に対する用法及び用量が設定されたHAEの発作治療薬はない。小児HAE患者における発作治療では成人に対する用法及び用量が設定されたHAEの発作治療薬である本剤及びC1-INH製剤が、個々の医師の判断により使用されている現状も勘案すると、TAK-667-3001及びHGT-FIR-086試験の結果を踏まえ、本剤を小児HAE患者における発作治療の選択肢として医療現場に提供することは意義があると考えられる。また、本剤は自己投与が可能であるため、在宅治療が適切と考えられた小児患者に在宅での治療機会を提供できる。

機構は、現在までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえ、本剤は小児HAE患者における発作治療の新たな選択肢になり得ると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量について、以下のように説明している。

1回投与量を海外で承認されている体重区分別の用量と設定して実施したTAK-667-3001試験において、本剤投与により発作症状緩和までの時間及び発作症状が最小となるまでの時間が短縮する傾向が認められ、安全性上の問題は認められなかった（7.R.2及び7.R.3参照）。また、TAK-667-3001及びHGT-FIR-086試験において、1回の発作に対して本剤を複数回投与した被験者はいなかったものの¹⁵⁾、TAK-

¹⁵⁾ HGT-FIR-086試験では、1回のHAE発作に対して本剤は1回のみ投与可能とされた（7.2参照）。

667-3001 試験の結果を含む母集団薬物動態モデル（6.2.3 参照）を用いた検討により、本剤を 6 時間の間隔において 3 回まで繰り返し投与した際に本薬の蓄積は認められないと考えられ、小児 HAE 患者に対しても、成人 HAE 患者における既承認の用法と同様に、効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6 時間以上の間隔において追加投与可能（ただし、24 時間あたりの投与回数は 3 回まで）と考える。なお、国内外の製造販売後調査では、小児 HAE 患者 5 例において 1 回の発作に対して複数回の本剤投与が行われ、安全性に問題は認められていない。

以上より、申請用法・用量は TAK-667-3001 試験で設定した用法・用量と同一とした。しかしながら、曝露－反応解析の結果（6.2.4 参照）等を踏まえると、表 8 の区分境界付近の体重の場合に、近接する 1 段階異なる区分の投与量で投与された場合でも有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられ、以下の点等を考慮し、推奨する体重区分別の目安となる投与量を添付文書の用法・用量に関連する注意の項において注意喚起した上で、用法・用量は、「通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には体重に応じてイカチバントとして 1 回 10 mg～30 mg を皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6 時間以上の間隔において、1 回 10 mg～30 mg を体重に応じて追加投与することができる。ただし、24 時間あたりの投与回数は 3 回までとする。」と設定することが適切と考える。

- 本剤は HAE 発作時に使用する自己投与が可能な薬剤であり、自己投与の場合の投与量は、来院時等に、医師により指示されることになる。
- 来院から次の来院までに体重変動の可能性がある。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明、提出された資料並びに 7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえ、申請者の提案する変更後の用法・用量を整備し、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはイカチバントとして 1 回 30 mg を皮下注射する。

通常、2 歳以上の小児には体重に応じてイカチバントとして 1 回 10～30 mg を皮下注射する。

効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6 時間以上の間隔において同用量を追加投与することができる。ただし、24 時間あたりの投与回数は 3 回までとする。

<用法・用量に関連する注意>

2 歳以上の小児に対する 1 回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。

2 歳以上の小児に対する投与量

体重区分 ^{注)}	投与量 (薬液量)
12～25 kg	10 mg (1.0 mL)
26～40 kg	15 mg (1.5 mL)
41～50 kg	20 mg (2.0 mL)
51～65 kg	25 mg (2.5 mL)
66 kg 以上	30 mg (3.0 mL)

注) 体重は小数点以下第一位を四捨五入し整数とする。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

TAK-667-3001 試験では、医療従事者の非監督下での自己投与経験は得られていないものの、治験担当医師より被験者及びその家族に対し、投与方法に関する説明資料及びトレーニングキットを用いた教育訓練を行った結果、すべての発作に対し問題なく本剤が自己投与され、有効性及び安全性の懸念は示唆されていない。なお、国内で実施中の使用成績調査に登録された小児 HAE 患者 6 例のうち 4 例で、計 7 回、自己投与により本剤が投与されており、本剤が自己投与されたすべての発作に対して症状の緩和が認められ、安全性上の問題は認められていない。

以上より、日本人小児 HAE 患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性に特段の問題は示されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において日本人小児 HAE 患者における本剤の自己投与の経験は限られているものの、現時点で特段の問題は示唆されていないことから、添付文書等で適切な注意喚起・情報提供を行った上で、自己投与を実施することは可能と判断する。ただし、本剤の小児用量では、多くの患者においてプレフィルドシリンジから必要量の薬液を別のシリンジに分取して投与する必要があることも踏まえ、患者及び介護者が本剤の投与手順、投与によるリスクと対処法を十分に理解し、確実に投与できると確認された場合にのみ自己注射は実施可能とすべきである。また、本剤の自己投与により HAE 発作の十分な抑制効果が得られなかったときの対応について、患者及び介護者への教育が重要である。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

申請者は、本剤の製造販売後の安全対策について、本剤を使用する小児 HAE 患者全例を対象とした特定使用成績調査を実施し、小児 HAE 患者における使用実態下での本剤の安全性及び有効性を確認することを計画している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、現時点では、小児 HAE 患者において成人 HAE 患者と比較して新たな安全性上の懸念は示唆されておらず、小児 HAE 患者における本剤の安全性は許容可能である。ただし、臨床試験における日本人小児 HAE 患者の検討例数は極めて限られることから、更なる情報を収集するために、本剤を使用する小児 HAE 患者全例を対象とした特定使用成績調査を実施することが適切である。

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

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 2 歳以上の小児 HAE 患者に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は 2 歳以上の小児 HAE 患者における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。日本人小児 HAE 患者における使用実態下での本剤の安全性等については、製造販売後の調査等において、更に検討が必要と考える。

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

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法及び評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
治験担当医師の評価による症状スコア	皮膚及び腹部発作に関連する 8 症状（腹部の圧痛、吐き気、嘔吐、下痢、皮膚痛、紅斑、皮膚刺激、皮膚の腫れ）又はこれに喉頭浮腫に関する 5 症状（声の変化、嚥下障害、呼吸困難、喘鳴、窒息）を加えた 13 症状の重症度尺度（0＝なし、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度、4＝極めて重度）
治験担当医師の評価による複合症状スコア	治験担当医師の評価による症状スコアの平均値（皮膚及び腹部の発作については 8 症状、喉頭浮腫の発作については 13 症状の平均）
治験担当医師の評価による症状スコアを用いた発作症状緩和までの時間	治験薬投与から、治験担当医師の評価による症状スコアがいずれも悪化することなく、かつ複合症状スコアが治験薬投与前と比べて 20%以上の改善を示した最初の時点までの時間
治験担当医師の評価による症状スコアを用いた発作症状が最小になるまでの時間	治験薬投与から、治験担当医師の評価による症状スコアがすべて軽度又はなしとなる最初の時点までの時間

7.R.3 に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
注射部位反応	注射部位反応（紅斑、腫脹、熱感、皮膚の疼痛、そう痒）を、有害事象とは別に、重度、中等度、軽度及びなしで評価した。注射部位反応の程度が重度、中等度又は軽度であった被験者
過敏症	MedDRA 標準検索式「過敏症」（広域）に該当する有害事象
血圧低下	MedDRA 基本語が「外来血圧低下」、「拡張期血圧低下」、「拡張期低血圧」、「起立血圧低下」、「血圧低下」、「収縮期血圧低下」、「処置後低血圧」、「処置による低血圧」、「浮動性めまい」、「体位性めまい」、「低血圧」、「起立性低血圧」、「失神寸前の状態」、「失神」、「回転性めまい」、「頭位性回転性めまい」、「意識消失」、「意識レベルの低下」、「循環虚脱」、「ショック」、「ショック症状」及び「低血圧クリーゼ」に該当する有害事象
心機能悪化	MedDRA 標準検索式「虚血性心疾患」（広域）に該当する有害事象
免疫原性	抗イカチバント抗体が陽性であった被験者

以上

審査報告 (2)

令和4年7月6日

申請品目

[販売名] フィラジル皮下注 30 mg シリンジ
[一般名] イカチバント酢酸塩
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年12月10日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、臨床的位置付け及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性及び製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の安全性及び製造販売後の検討事項に関する判断は専門委員から支持されるとともに、臨床試験で得られている日本人小児 HAE 患者における本剤の有効性及び安全性に係る情報は限られていることから、1回の発作に対する本剤の複数回投与の情報を含め、使用実態下における本剤の有効性及び安全性について製造販売後の調査等において情報収集することが適切との意見が出された。

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討、専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表18に示す安全性検討事項を引き続き設定すること、表19に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な過敏症及び重度の注射部位反応 	<ul style="list-style-type: none"> ブラジキニン拮抗作用による虚血状態での心機能悪化 血圧低下 免疫原性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

(変更なし)

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査「成人投与」(全例調査) 市販直後調査「小児投与」 特定使用成績調査「小児投与」(全例調査) 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査「小児投与」による情報提供

(下線部：今回追加)

申請者は、表 20 のとおり、小児 HAE 患者を対象に、観察期間 3 カ月、目標例数 10 例の特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性について検討する旨を説明した。

表 20 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報収集、評価
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	小児 HAE 患者
観察期間	3 カ月
予定症例数	10 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項：重篤な過敏症及び重度の注射反応部位、ブラジキニン拮抗作用による虚血状態での心機能悪化、血圧低下、免疫原性 患者背景（年齢、体重、身長、HAE タイプ、HAE 発作の病歴、既往歴、アレルギー歴、合併症、自己投与トレーニングの実施状況等） 併用薬剤、併用療法 HAE 発作の状況 本剤の投与状況 有害事象 有効性

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は希少疾病用医薬品に該当すること、本申請は小児に係る新用量医薬品としての申請であり、本邦において成人に対して一定の使用経験を有することから、本品目の再審査期間は、医薬品医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条の 4 第 1 項第 1 号イの規定に基づき、「6 年を超え 10 年を超えない範囲」として、残余期間（令和 10 年 9 月 20 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作

(申請時より変更なし)

[用法・用量]

＜18歳以上の患者＞

通常、成人にはイカチバントとして1回30 mgを皮下注射する。

通常、2歳以上の小児には体重に応じてイカチバントとして1回10～30 mgを皮下注射する。

効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔において同用量1回30 mgを追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回までとする。

＜2歳以上18歳未満の患者＞

~~通常、体重12 kg～25 kgの患者にはイカチバントとして1回10 mg、26 kg～40 kgの患者にはイカチバントとして1回15 mg、41 kg～50 kgの患者にはイカチバントとして1回20 mg、51 kg～65 kgの患者にはイカチバントとして1回25 mg、65 kgを超える患者にはイカチバントとして1回30 mgを皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔において、1回10 mg、15 mg、20 mg、25 mg又は30 mgをそれぞれの体重区分に応じて追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回までとする。~~

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
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
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 concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
C1-INH	Complement 1 esterase inhibitor	C1 エステラーゼインヒビター
CL/F	Apparent clearance after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CPK	Creatine Phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
ITT	Intent-to-treat	－
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
VAS	Visual analogue scale	－
V _c /F	Apparent volume of distribution for the central compartment	見かけの中央コンパートメントの分布容積
機構	－	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
フィラジル初回 審査報告書	－	平成 30 年 8 月 20 日付け審査報告書「フィラジル皮下注 30 mg シリンジ」
本剤	－	フィラジル皮下注 30 mg シリンジ
本薬	－	イカチバント酢酸塩