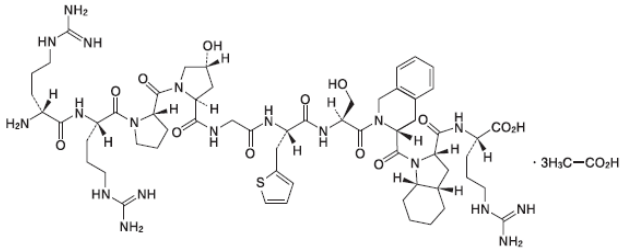
目次

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	一般名（略称）	化学構造式	由来
本剤	イカチバント酢酸塩		原薬
M1	-	H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-OH	代謝物
M2	-	H-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH	代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
AUC	area under the concentration-time curve（血中濃度－時間曲線下面積）
AUC_6	area under the concentration-time curve from time 0 to time 6（0 から 6 時間までの血中濃度－時間曲線下面積）
BMI	body mass index（体格指数）
C1-INH	complement 1 esterase inhibitor（C1 エステラーゼインヒビター）
CI	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	maximum observed concentration〔最高血中濃度（実測値）〕
FSH	follicle stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
FLACC	Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability
FPS-R	Faces Pain Scale-Revised
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施に関する基準）
HAE	hereditary angioedema（遺伝性血管性浮腫）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
ITT	Intent-to-treat
LH	luteinizing hormone（黄体形成ホルモン）
M&S	Modeling and Simulation（モデリング&シミュレーション）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
NPO	Nonprofit Organization（非営利団体）
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
QOL	quality of life（生活の質）
VAS	Visual Analogue Scale
WAO/EAACI	World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology

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

イカチバント酢酸塩（以下、本剤）は、[redacted]年に Hoechst 社（現：Sanofi 社）により創製された合成デカペプチドであり、ブラジキニン B2 受容体に対する強力かつ特異的な競合的拮抗作用により、遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の症状を緩和する。

本剤は、2008 年 7 月に欧州、2011 年 8 月に米国で承認され、2022 年 5 月現在、56 ヵ国で承認されている。また、2017 年 10 月に欧州で 2 歳以上の小児の HAE 急性発作に係る適応が承認され、2022 年 5 月現在、51 ヵ国で承認されている。

国内では、本剤を 30 mg 含有する海外と同一の製剤である「フィラジル皮下注 30 mg シリンジ」について、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で 2017 年 7 月に製造販売承認申請（以下、初回申請）し、2018 年 9 月に製造販売承認を取得している。

効能・効果：遺伝性血管性浮腫の急性発作

用法・用量：通常、成人にはイカチバントとして 1 回 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。

薬効分類は、「その他のアレルギー用薬（薬効分類番号：449）」である。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

HAE は、主に、C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）遺伝子の変異により生じる C1-INH の量的欠損（I 型）及び／又は機能的欠損（II 型）に起因する稀な遺伝性疾患であり、通常小児期／青年期から発症し、生涯にわたって発作が繰り返される、消耗性かつ生命を脅かす疾患である。皮膚の血管浮腫は主に顔や四肢等に現れ、外観を著しく損ない、手足の機能障害を起こすこともあり、また、消化管浮腫は激烈な腹痛や激しい嘔吐、下痢等を伴う。なかでも、喉頭浮腫は窒息に至るリスクがあり、重篤な転帰をもたらしうるが、約半数の患者が生涯のうちに咽頭浮腫を経験しており[1]、適切に治療されなかった場合の致死率は 30%とされている[2]。これらの臨床症状は小児でも同様であり、特に小児では成人と比較して気道径が小さいため、喉頭発作による窒息のリスクがより高く[3]、頻度は低いものの、生後まもなくから数年で咽頭浮腫を発現する患者[1][4]もおり、喉頭発作による死亡例も報告されている[4][5]。

このように、HAE は小児期／青年期から発症する重篤かつ生命を脅かす疾患であるが、その発作が突発的かつ予測不能に発現することが、疾患の全般的な複雑さを更に増加させている。患者は、発作がいつ、どのようなきっかけで起きるか分からず、不安と恐怖の中での生活を余儀なくされ、生活の質（QOL）が著しく低下し、さらに社会参画の大きな障壁となることもある[6]。国内の HAE 患者を対象に行った実態調査によると、60%の患者が日常生活に何らかの支障を来しており、29%の患者が就学困難、40%の患者が旅行困難となり、40%の患者が発作のために 10 日間以上学校又は会社を休むことを余儀なくされている[7]。特に発作を経験した小児患者は不安と恐怖を抱え、通常の日常生活や就学が困難となりやすく、

不安が更なる発作を誘発することもある[8]。また、健康小児に比べて小児患者はストレスを抱く機会が非常に多く、感情表現や感情覚知が広く欠落していることも示唆されている[9]。

これらの点は国内患者団体へ行った意見聴取からも確認されており、小児 HAE では、急性発作時に患者本人又は家族等の介護者による投与が可能な治療薬がないことの身体的及び精神的な負担が大きく、患者本人に加えてその家族等の介護者の日常生活及びその後の将来に大きな影響を及ぼしている現状が明らかとなった。具体的には、小児患者及び家族等の介護者は、発作症状による苦しみ、喉頭発作をはじめとした発作がいつ起こるか分からない恐怖を抱えており、さらに、発作により学校などの集団生活や就学が大きく制限された結果、社会生活において孤立し、小児患者の将来の社会性など人格形成にも大きな影響を与えることが少なくないとのことであった。

以上のとおり、小児 HAE は疾患に伴う諸症状や喉頭発作などの致死性発作のリスクに加え、小児患者及び家族等の介護者の日常生活、成長過程における人格形成や社会性に著しい影響を及ぼす重大な疾患である。

2.5.1.3 HAE に対する本剤開発の科学的背景・根拠

（1）小児 HAE の現状と問題点

国内においては、HAE の診断／治療が可能な専門の小児科医が在籍する医療機関は非常に限られているのが現状である。また、遺伝性疾患である HAE は、診断された患者の約 75%に家族歴があるものの[10]、現時点で有用な治療薬がないこと等から、HAE の診断がその後の生活のハードルになることを懸念し、親が検査を受けさせず、確定診断が得られていない患者も一定数存在する。この状況は、小児患者が HAE の発作に対して適切な治療を受けられないだけではなく、誤った診断や不要な治療に曝されるリスクを孕んでいる。例えば、腸の粘膜下浮腫の関連症状（腹痛、嘔吐等）は小児期によくみられる腹部症状であり、急性虫垂炎や腸捻転など広範囲の鑑別が必要となるが、適切な鑑別診断がなされず、時には不必要な手術を受けることがある[11][12]。また、皮膚の血管浮腫による手足の機能障害、消化管浮腫による激烈な腹痛、喉頭浮腫による窒息などのリスクは、早期に治療することで最小限に抑えることが可能となるため、在宅での治療及び自己投与が推奨されているが[3]、現時点で小児患者に対して在宅での治療及び自己投与を可能とする治療薬がない。

小児 HAE 発作時の適切な治療オプションが提供されることは、親の心理的ハードルを下げ、適切な診断／治療を積極的に受けることにつながり、ひいては疾患認知度の向上や治療環境の改善につながるものと考えられる。

C1-INH の量的欠損／機能異常による HAE の有病率は、人種にかかわらず 5 万人に 1 人と推定されている[13]。推定有病率及び国内の人口に基づくと、国内の HAE 患者数は約 2,500 人と推定される。しかしながら、実際に報告されている HAE 患者数はさらに少なく[10][14]、診断／治療されている患者数は約 450 人と推定されている。その理由として、HAE が他の一般的な血管性浮腫と症状が類似していることによる誤診や、疾患の特性が十分に認知されていないことで診断に至らない患者が存在する可能性が考えられる。

国内の小児患者数については、現在までに正確な報告はないが、2020 年人口推計（2 歳以上 18 歳未満の割合：13.2%）及び最新の国内 HAE 調査で確認された日本人 HAE 患者 171 例

における小児（0～19 歳）の割合（8.2%、14 例）を踏まえると[10]、30～60 人程度と推定され、その患者数は成人と比較しても極めて少ない。

（2）開発意義及び臨床的位置づけ

1）治療選択肢

欧米では、小児治療薬に対するニーズに応えるべくこれまでに複数の小児治療薬が開発されている（表 2.5.1.3-1）。その中で本剤は、海外の臨床試験成績及び市販後における使用実態から、小児の急性発作に対する有用性が示され、World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology（WAO/EAACI）の最新の HAE 治療ガイドラインでは、本剤を小児の急性発作に対する治療選択肢の 1 つに位置付けている[15]。

しかしながら、国内では未だ小児に対する適応を有する治療薬はなく、個々の医師の判断による適応外使用として例外的に使用されているのが現状である。そのため、本剤も含め、HAE の急性発作に対する小児治療薬の開発は喫緊の課題であると考えられる。

表 2.5.1.3-1　国内外での小児の HAE 急性発作に対する治療選択肢

治療薬	海外（欧州及び／又は米国）		日本	
	小児	青年	小児	青年
CINRYZE〔C1 エステラーゼインヒビター(ヒト)〕	○（2～11 歳）	○(12～17 歳)	治療の選択肢なし	
RUCONEST（コネスタットアルファ）〔C1 エステラーゼインヒビター（組換え）〕	－	○(13～17 歳)		
ベリナート〔C1 エステラーゼインヒビター(ヒト)〕	○[(a)]	○[(a)]		
KALBITOR（エカランチド）（血漿カリクレイン阻害薬）	－	○(12～17 歳)		
フィラジル（イカチバント酢酸塩）（ブラジキニン受容体拮抗薬）	○（2～11 歳）	○(12～17 歳)		

(a)　添付文書に特定の年齢範囲の記載なし

一方、国内では、HAE 急性発作の発症抑制を効能効果として、ベリナート P 静注用 500（乾燥濃縮人 C1 インアクチベーター製剤）が成人に対する短期予防（侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制）の適応を有しており[16]、オラデオカプセル 150 mg（ベロトラルスタット塩酸塩）及びタクザイロ皮下注 300 mg シリンジ〔ラナデルマブ（遺伝子組換え）〕が成人及び 12 歳以上の小児に対する長期予防の適応を有している[17][18]。これらの予防薬の投与により、急性発作発現を一定の割合で抑制することは可能と考えられるものの、致死的な転帰となる喉頭浮腫を含む急性発作が発現する可能性は依然残っていることから、WAO/EAACI 及び国内のガイドラインでは、急性発作発現時のオンデマンド治療が可能な状態を維持する必要があるとされている[2][15]。

2）患者団体への意見聴取の結果

国内にある 2 つの HAE 患者団体である、[redacted] 及び [redacted] に対し、小児 HAE 治療薬に対するニーズを調査した。

その結果、小児 HAE 治療薬に対するニーズは極めて高く、特に急性発作時に患者本人又は家族等の介護者による投与が可能な小児治療薬がないことの身体的及び精神的な負担は大きく、患者及び家族等の介護者の日常生活及びその後の将来に大きな影響を及ぼしている現状が確認された。実際に、小児患者及びその家族が発作症状による苦しみ、いつ起こるか分からない恐怖を抱えている現況、また、発作により学校生活及び就学が大きく制限され、集団行動が重視される日本の社会において孤立し、小児患者の人格形成や将来の社会性に大きな影響を与えることも少なくないことが確認された。

一方、小児治療薬としての本剤への期待は高く、本剤は患者本人又は家族等の介護者による投与により、タイミングを逸することなく急性発作を速やかに緩和させることが可能な薬剤であり、患者及び家族等の介護者の生活を一変させる Game Changer になり得ることが期待され、患者団体より一刻も早く本剤を医療現場に提供することを要望された。

患者団体において確認された小児患者数は [redacted]～[redacted] 名であり、有病率及び人口統計から推定した患者数と類似していた。多くは遺伝子解析などの検査によって診断を得た患者であり、実際に発作を確認している患者は数名であった。一方で、HAE の診断／治療が可能な専門の小児科医が在籍する医療機関は非常に限られ、さらに生活のハードル（就学、結婚などでの差別）になることを懸念し、親があえて検査を受けさせない場合も多いことが確認され、診断を受けていない潜在的な患者が存在すると推察される。また、前述の小児患者 [redacted]～[redacted] 名の多くは 12 歳以下であり、発作を発症していない患者が多数であったが、発作は一般に 10 歳前後までは成人と比較して頻度が低く、思春期を過ぎてからは成人と同程度になるため、多くの患者で近い将来、急性発作の治療薬が必要となると考えられる。さらに、未発症の患者であっても、発作がいつ起こるか、不安を抱えながら生活を送っており、小児治療薬があることが患者及び家族等の介護者の心理的負担の軽減につながることが確認された。

以上のとおり、小児 HAE 患者数は限られるが、国内における小児 HAE に対する治療薬の医療上の必要性は極めて高い。特に本剤は患者本人又は家族等の介護者による投与により、タイミングを逸することなく急性発作を速やかに緩和させることが可能な薬剤であり、患者及び家族等の介護者の生活を一変させる治療オプションになり得ることが期待され、患者団体からも一刻も早く本剤を医療現場に提供することを要望されている。これらを踏まえ、HAE 急性発作で苦しむ国内の小児患者に一刻も早く本剤を提供することの意義は極めて高いと考える。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 臨床開発の経緯

本剤の開発経緯を表 2.5.1.4-1 に示した。

前述のとおり、本剤は、2008 年 7 月に欧州、2011 年 8 月に米国で承認され、2022 年 5 月現在、56 ヵ国で承認されている。また、2017 年 10 月に欧州で 2 歳以上の小児の HAE 急性発作に係る適応が承認され、2022 年 5 月現在、51 ヵ国で承認されている。

国内では、2015 年 3 月から臨床開発を開始し、2017 年 7 月に「フィラジル皮下注 30 mg シリンジ」として初回申請し、成人における遺伝性血管性浮腫の急性発作の効能又は効果で 2018 年 9 月に製造販売承認を取得した。

日本人小児患者に対する用法及び用量の検討については、[redacted]のための[redacted]相談（[redacted]）（平成2[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）を経て、「小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について」[19]において「小児用医薬品開発最適化へのアプローチ」[redacted]、「[redacted]」に基づき、既存の国内外臨床試験成績〔[redacted]試験（[redacted]）、[redacted]試験（[redacted]）及び[redacted]試験（[redacted]）〕を用いることにより、[redacted]と考え、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議した。[redacted]、[redacted]、[redacted]との PMDA からの助言を踏まえ、[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）（以下、本相談）を実施した（いずれもシャイアー・ジャパン株式会社として実施）。

本相談を踏まえ、日本人小児患者に予定する用法及び用量を投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的として、計画被験者数を 3 例とし、日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）を実施した。併せて、前述のとおり、「[redacted]」をすることを前提として、本剤に関する既存のエビデンスを最大限活用し、日本人小児患者に対する用法及び用量を検討することとした。

今般、これらの試験成績に基づき、日本人の 2 歳以上 18 歳未満の HAE 患者に対する本剤の有効性及び安全性を確認したことから、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）を行った。

表 2.5.1.4-1　国内及び海外の臨床開発の経緯

地域	相	治験相談又は試験（試験番号）	資料区分	実施時期	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
		[redacted]相談（[redacted]）	―	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]												
海外	3	成人患者を対象とした二重盲検対照試験（HGT-FIR-054）	参考	2009 年 7 月～2012 年 7 月	―	―	―	―									
	3	小児患者を対象とした非盲検試験（HGT-FIR-086）	評価	2012 年 1 月～2018 年 3 月				―	―	―	―	―	―	―			
国内	3	成人患者を対象とした非盲検試験（SHP-FIR-301）	参考	2015 年 3 月～2016 年 2 月							―	―					
	3	小児患者を対象とした非盲検試験（TAK-667-3001）	評価	2021 年 1 月～2021 年 7 月													―

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

本申請の臨床試験データパッケージを表 2.5.1.4-2 に示した。

日本人小児患者に対する用法及び用量の承認を取得するにあたり、今回新たに実施した日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）に加え、外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）を評価資料とした。

また、初回申請で評価資料とした日本人成人患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP-FIR-301）及び外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）を参考資料とした。

なお、本申請資料に用いたすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のもとに実施した。

表 2.5.1.4-2　臨床試験データパッケージ

試験番号	相	地域	試験	資料区分 添付資料番号
TAK-667-3001	3	国内	日本人の小児及び青年の HAE 患者を対象に、本剤を皮下投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討する多施設共同、非盲検、非無作為化試験	評価 5.3.5.2-1
HGT-FIR-086	3	海外	小児及び青年の HAE 患者を対象に、本剤を皮下投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討する多施設共同、非盲検、非無作為化試験	評価 5.3.5.2-2
SHP-FIR-301	3	国内	日本人の HAE 患者を対象に、本剤を皮下投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討する多施設共同、非盲検試験	参考 5.3.5.2-3
HGT-FIR-054	3	海外	成人の HAE 患者を対象に、本剤を皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験	参考 5.3.5.1-1

2.5.1.4.3 治験相談

初回申請前に実施した[redacted]相談（[redacted]）（平成 2[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、受付番号：[redacted]）及びその後実施した事前面談等を踏まえ、[redacted]相談（[redacted]）（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、受付番号：[redacted]）を実施した。

本相談において、日本人小児患者を対象とした国内第 3 相試験について、「[redacted]」との助言を得た。また、「[redacted]」、「[redacted]」との助言を得た。さらに、「[redacted]」との助言を得た。

これらの PMDA の助言を踏まえ、日本人小児患者を対象とした国内第 3 相試験を実施した。

2.5.1.5 参考文献

[1] Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. Transfus Apher Sci. 2003 Dec;29(3):235-8.

[2] 一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会. 遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン 改訂 2014 年版. 2014 Dec.（添付なし）

[3] Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. World Allergy Organ J. 2012 Dec;5(12):182-99.

[4] Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. Mayo Clin Proc. 2000 Apr;75(4):349-54.

[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 Sep;130(3):692-7.

[6] 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 Sep-Oct;31(5):407-14.

[7] Yamamoto B, Ohsawa I, Honda D, Iwamoto K, Hide M. The quality of life of Hereditary Angioedema patients in Japan : A patient reported outcome survey. Japanese Journal of Allergology. 68(4/5): 428, 2019.

[8] Kessel A, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, Kőhalmi KV, Engel-Yeger B. The relationship between anxiety and quality of life in children with hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol. 2017 Nov;28(7):692-8.

[9] Freda MF, Savarese L, Bova M, Galante A, De Falco R, De Luca Picione R, et al. Stress and psychological factors in the variable clinical phenotype of hereditary angioedema in children: a pilot study. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2016;29:6-12.

[10] 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 Jun;114(6):492-8.

[11] Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010 Jul 28;6(1):18.

[12] Janardhanan D, Nair S, Subramanian TS. Recurrent abdominal pain due to hereditary angioedema. Indian J Pediatr. 2007 Jan;74(1):83-4.

[13] Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med, 2008 Sep 4;359(10):1027-36.

[14] 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 Mar; 343(3):210-14.

[15] 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. Allergy. 2018;73:1575–96.

[16] ベリナート P 静注用 500 添付文書　CSL ベーリング株式会社　2019 年 10 月. （添付なし）
[17] オラデオカプセル 150 mg 添付文書　株式会社オーファンパシフィック　2021 年 1 月. （添付なし）
[18] タクザイロ皮下注 300 mg シリンジ添付文書　武田薬品工業株式会社　2022 年 3 月. （添付なし）
[19] 小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について（平成 29 年 12 月 27 日付薬生薬審発 1227 第 5 号）（添付なし）

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）では、国内で市販しているフィラジル皮下注 30 mg シリンジと同一の製剤を使用した。

本申請にあたり、新たな生物薬剤学試験は実施していない。

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

2 歳以上 18 歳未満の日本人小児 HAE 患者を対象とした国内第 3 相臨床試験（TAK-677-3001）において、5 段階の体重群で設定した体重区分別投与量〔最大用量 30 mg（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）〕で本剤を皮下投与したときの薬物動態を評価した。

さらに、外国人健康成人被験者を対象とした海外第 1 相臨床試験 4 試験（HGT-FIR-061、HGT-FIR-065、JE049-1102 及び JE049-1103）、日本人健康成人を対象とした海外第 1 相試験（SHP-FIR-101）、外国人成人 HAE 患者を対象とした海外第 2 相臨床試験（JE049-2101）、日本人 HAE 患者を対象とした国内第 3 相臨床試験（SHP-FIR-301）、外国人小児 HAE 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験（HGT-FIR-086）並びに日本人小児 HAE 患者を対象とした国内第 3 相臨床試験（TAK-667-3001）で得られた血漿中薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析を実施し、日本人小児 HAE 患者の曝露量の推定、曝露－反応関係の評価、日本人小児 HAE 患者と日本人成人 HAE 患者及び外国人小児 HAE 患者との薬物動態及び曝露－反応関係についての比較、並びに、シミュレーションによる推奨用量における日本人小児 HAE 患者の曝露量予測を行った上で、日本人小児患者における本剤の用量の妥当性を評価した。

2.5.3.1 日本人小児 HAE 患者におけるイカチバントの薬物動態

TAK-667-3001 試験において 2 例の日本人小児 HAE 患者に本剤を皮下投与した。2 例の被験者の年齢及び体重は、それぞれ 1[redacted] 歳及び 5[redacted].6 kg 並びに [redacted] 歳及び 2[redacted].8 kg であり、本剤の投与量はそれぞれ 25 mg 及び 15 mg であった。この時、投与後 0.5 時間の血漿中イカチバント濃度は 2 例の被験者においてそれぞれ 962 及び 978 ng/mL であり、その後経時的に低下し投与後 4 時間においてはそれぞれ 68.9 ng/mL 及び 38.8 ng/mL であった〔2.7.2.2.2（1）〕。また、母集団薬物動態モデルを用いて推定したこれら 2 例の C_{max} 及び AUC_6 はそれぞれ 957 及び 996 ng/mL 並びに 1720 及び 1640 h·ng/mL であり〔2.7.2.3.1.1〕、この時、早期（投与後 0.9 及び 1 時間）から症状緩和作用がみられた。

2.5.3.2 日本人成人 HAE 患者と日本人小児 HAE 患者の比較

日本人成人 HAE 患者に本剤 30 mg を単回皮下投与したときの血漿中イカチバント濃度と、日本人小児 HAE 患者に体重区分別の用量で本剤を単回皮下投与したときの血漿中イカチバント濃度を比較したところ、投与後 0.5～1 時間においては、日本人小児 HAE 患者のイカチバント濃度は日本人成人 HAE 患者に比べて高く推移したものの、投与後 2 時間においては同程度であった。また、母集団薬物動態解析により推定された曝露量及び曝露－反応関係についても比較を行ったところ、日本人成人 HAE 患者に本剤 30 mg を単回皮下投与した場合と比べて、日本人小児 HAE 患者に体重区分別の用量で本剤を単回皮下投与した際の C_{max} が高くなる傾向は認められたものの AUC_6 に大きな違いはなく、曝露－反応関係についても大きな違いはないと考えられた（2.7.2.3.2）。

2.5.3.3 外国人小児 HAE 患者と日本人小児 HAE 患者の比較

外国人の小児 HAE 患者に本剤 0.4 mg/kg（最大 30 mg）を単回皮下投与したときの血漿中イカチバント濃度と、日本人の小児 HAE 患者に体重区分別の用量で本剤を単回皮下投与し

たときの血漿中イカチバント濃度を比較したところ、投与後 0.5～4 時間後の日本人小児 HAE 患者の血漿中イカチバント濃度は外国人小児 HAE 患者よりやや高く推移したものの大きな差はなかった。また、母集団薬物動態解析により推定された曝露量及び曝露－反応関係についても比較を行ったところ、外国人小児 HAE 患者に 0.4 mg/kg（最大 30 mg）で単回皮下投与した場合と比べて、日本人小児 HAE 患者に体重区分別の用量で本剤を単回皮下投与した際のイカチバントの曝露量に大きな違いはなく、また、曝露－反応関係についても大きな違いはないと考えられた（2.7.2.3.3）。

2.5.3.4 推奨用量における日本人の小児 HAE 患者の曝露量予測と反応性検討

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションにより、2 歳以上 18 歳未満の日本人小児に体重区分別の投与量で本剤を単回皮下投与したときのイカチバントの曝露量（C_{max} 及び AUC_6）を予測した。その結果、イカチバントの曝露量は年齢層間で大きな差はなく、C_{max} 及び AUC_6 の中央値はそれぞれ 748～849 ng/mL 及び 1284～1651 h·ng/mL、5 パーセンタイル値はそれぞれ 461～525 ng/mL 及び 825～1072 h·ng/mL、95 パーセンタイル値はそれぞれ 1191～1351 ng/mL 及び 1950～2520 h·ng/mL の範囲と予測された。この結果と日本人成人 HAE 患者に本剤の 30 mg を単回皮下投与したときの曝露量を比較すると、AUC_6 は同程度であったものの、C_{max} は日本人成人 HAE 患者より高かった。日本人成人 HAE 患者の曝露量は日本人健康成人、外国人健康成人及び外国人成人 HAE 患者との比較でも低い傾向を示しており[1]、理由は不明なものの、日本人小児 HAE 患者と日本人成人 HAE 患者との比較においても同様の傾向を示したと考えられた。一方、外国人小児 HAE 患者についても日本人小児 HAE 患者と同様のシミュレーションを実施し、日本人小児 HAE 患者と外国人小児 HAE 患者に体重区分別の投与量で本剤を単回皮下投与したときのイカチバントの曝露量について比較したところ、AUC_6 と C_{max} ともに同程度であると考えられた。このように、母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションにおいて、外国人小児 HAE 患者と日本人小児 HAE 患者とで曝露量の分布に違いがなかったことから、日本人小児 HAE 患者においても、外国人小児 HAE 患者と同様の有効性及び安全性が期待できると考えた（2.7.2.3.4）。

2.5.3.5 用量設定の根拠

日本人小児 HAE 患者を対象とした用量設定については、海外で既に承認されている小児用の体重区分別の投与量を日本人小児に適用した。

TAK-667-3001 試験において、日本人小児 HAE 患者を対象に海外で既に承認されている体重区分別の投与量を用いて試験を実施した結果、有効性が確認され、安全性に問題はみられなかった。母集団薬物動態モデルに基づき得られた日本人小児 HAE 患者の薬物動態パラメータは海外小児 HAE 患者の薬物動態パラメータと類似していた。さらに、母集団薬物動態モデルを用いて、日本人小児および外国人小児の仮想集団を対象に 5 区分からなる体重区分別の投与量を投与したときのシミュレーションを実施したところ、予測される曝露量に大きな違いはなく、望ましい有効性及び安全性が期待できる範囲であった。

以上より、日本人小児における用法及び用量は実際の医療現場における使用状況を考慮し、「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。」

としたうえで、海外で既に承認されている体重区分別の用量を目安として用いることは妥当であると考えられた（2.7.2.4）。

2.5.3.6 参考文献

[1] 「フィラジル皮下注30 mgシリンジ」製造販売承認申請時添付資料（eCTD受付番号：290525002）CTD 2.7.2.3（添付なし）

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価計画

本剤の日本人小児患者に対する有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。

本剤の日本人小児患者に対する有効性は、今回得られた日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）の試験成績に加え、外国人の成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）、小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）及び日本人成人患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP-FIR-301）の試験成績を外挿することにより評価した。なお、外挿のアプローチに先立ち、日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）と海外の成人患者及び小児患者、並びに国内の成人患者を対象とした臨床試験の成績を比較することにより、外挿の許容可能性を判断した。

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（評価資料及び参考資料）

地域	相 試験の種類 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	対象	主な有効性評価項目	試験デザイン	用法・用量及び投与期間	有効性の解析 対象集団例数	試験期間 施設数
国内	第 3 相 非盲検試験 TAK-667-3001 ［評価資料］ ［5.3.5.2-1］	皮膚、腹部又は喉頭浮腫の急性発作を発現した HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 2 歳以上 18 歳未満の日本人患者	・症状スコアを用いた治験担当医師の評価に基づく発作症状緩和までの時間 ・症状スコアを用いた治験担当医師の評価に基づく発作症状が最小になるまでの時間 ・本剤投与 2 時間後から 4 時間後に HAE の発作症状の重症度が悪化した被験者数 ・痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者の評価（4 歳以上）／痛みの評価尺度（FLACC）を用いた治験担当医師の評価（4 歳未満）に基づく発作症状緩和までの時間 ・痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者の評価（4 歳以上）／痛みの評価尺度（FLACC）を用いた治験担当医師の評価（4 歳未満）に基づく発作症状が最小になるまでの時間 ・最初の発作症状改善までの時間 ・救済治療の実施状況	非盲検	HAE 急性発作に対し、以下の体重区分別投与量（最大 30 mg）を腹部に単回皮下投与。 体重 12～25 kg：10 mg 体重 26～40 kg：15 mg 体重 41～50 kg：20 mg 体重 51～65 kg：25 mg 体重 65 kg を超える：30 mg 症状の緩和が十分に認められない又は症状が悪化した場合は、初回投与から 48 時間以内に、少なくとも 6 時間以上の間隔をあけて最大 2 回まで追加投与が可能。 最大 3 回までの発作に対し、本剤を初回投与と同じ用量で追加投与。 初回発作では治験実施医療機関で医療従事者の監督下で介護者又は被験者が自己投与。2 回目以降の発作では、治験実施医療機関で可能な限り医療従事者の監督下で介護者又は被験者が自己投与。	2 例	2021 年 1 月～ 2021 年 7 月 3 施設

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（評価資料及び参考資料）（続き）

地域	相 試験の種類 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	対象	主な有効性評価項目	試験デザイン	用法・用量及び投与期間	有効性の解析 対象集団例数	試験期間 施設数
海外	第 3 相 非盲検試験 HGT-FIR-086 ［評価資料］ ［5.3.5.2-2］	HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 2 歳以上 18 歳未満の患者	・症状スコアを用いた治験担当医師の評価に基づく発作症状緩和までの時間 ・症状スコアを用いた治験担当医師の評価に基づく発作症状が最小になるまでの時間 ・本剤投与 2 時間後から 4 時間後に HAE の発作症状の重症度が悪化した被験者数 ・痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者の評価（4 歳以上）／痛みの評価尺度（FLACC）を用いた治験担当医師の評価（4 歳未満）に基づく痛みの緩和までの時間 ・痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者の評価（4 歳以上）／痛みの評価尺度（FLACC）を用いた治験担当医師の評価（4 歳未満）に基づく発作症状が最小になるまでの時間 ・最初の発作症状改善までの時間 ・救済治療の実施状況	非盲検	HAE の急性発作を発現した被験者又は HAE の急性発作を発現していない思春期／思春期後の被験者に対し、本剤 0.4 mg/kg（最大用量 30 mg）を単回皮下投与。本剤の初回投与後に HAE の急性発作を発現した思春期／思春期後の被験者に対しては、最大 3 回の発作まで追加投与。 初回発作では治験実施医療機関で医療従事者が投与。2 回目以降の発作では、治験実施医療機関で医療従事者が投与又は自宅で介護者若しくは被験者が自己投与。	25 例（思春期前 11 例、思春期／思春期後 14 例）	2012 年 1 月～ 2018 年 3 月 27 施設

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（評価資料及び参考資料）（続き）

地域	相 試験の種類 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	対象	主な有効性評価項目	試験デザイン	用法・用量及び投与期間	有効性の解析 対象集団例数	試験期間 施設数
海外	第 3 相 比較対照試験 HGT-FIR-054 ［参考資料］ ［5.3.5.1-1］	皮膚、腹部又は喉頭浮腫の急性発作を発現した HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 18 歳以上の患者	· 被験者の VAS スコアに基づく発作症状緩和までの時間 · 被験者の VAS スコアに基づく主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間 · 被験者の VAS スコアに基づくほぼ完全な発作症状消失までの時間 · 被験者及び治験担当医師の評価による最初の発作症状改善までの時間 · 複合 VAS スコアの治験薬投与前からの変化量及び AUC · 個々の発作症状の VAS スコアの治験薬投与前からの変化量及び AUC · 被験者及び治験担当医師の評価による複合症状スコアの治験薬投与前からの変化量及び AUC · 治験担当医師による包括的評価	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	二重盲検期 HAE の急性発作に対し、本剤 30 mg 又はプラセボを単回皮下投与。 非盲検継続投与期 HAE の急性発作に対し、本剤 30 mg を単回皮下投与。当該発作に対する初回投与から 48 時間以内に症状が悪化した場合、初回投与から 6 時間以上の間隔で最大 2 回まで追加投与が可能。 2 回目以降の発作に対し本剤を追加投与（4 週間で最大 8 回まで投与可能）。 治験実施医療機関で投与。	二重盲検期 喉頭浮腫以外の ITT 集団：本剤群 43 例、プラセボ群 45 例 喉頭浮腫の集団：本剤群 3 例、プラセボ群 2 例、非盲検下本剤投与 5 例 治療集団 88 例 喉頭浮腫の治療集団 27 例	2009 年 7 月～ 2012 年 7 月 67 施設

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（評価資料及び参考資料）（続き）

地域	相 試験の種類 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	対象	主な有効性評価項目	試験デザイン	用法・用量及び投与期間	有効性の解析 対象集団例数	試験期間 施設数
国内	第 3 相 非盲検試験 SHP-FIR-301 ［参考資料］ ［5.3.5.2-3］	皮膚、腹部又は喉頭浮腫の急性発作を発現した HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 18 歳以上の日本人患者	・被験者の VAS スコアに基づく発作症状緩和までの時間 ・被験者の VAS スコアに基づく主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間 ・被験者の VAS スコアに基づくほぼ完全な発作症状消失までの時間 ・被験者及び治験担当医師の評価による最初の発作症状改善までの時間 ・被験者の評価による個々の発作症状の緩和までの時間 ・複合 VAS スコアの治験薬投与前からの変化量 ・個々の発作症状の VAS スコアの治験薬投与前からの変化量 ・被験者及び治験担当医師の評価による複合症状スコアの治験薬投与前からの変化量 ・・被験者及び治験担当医師の評価による個々の発作症状の重症度スコア ・治験担当医師による包括的評価	非盲検	HAE の急性発作に対し、本剤 30 mg を単回皮下投与。初回投与から 48 時間以内に症状が悪化した場合又は症状が持続しており更に治療が必要であると判断された場合は、初回投与から 6 時間以上の間隔で最大 2 回までの追加投与が可能。 治験実施医療機関で医療従事者が投与又は医療従事者の監督下で被験者が自己投与。	8 例	2015 年 3 月～ 2016 年 2 月 8 施設

2.5.4.2 有効性評価の概略

2.5.4.2.1 試験デザイン

（1）日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

HAE I 型又は II 型の確定診断を有し、皮膚、腹部又は喉頭浮腫の HAE 急性発作を発現した 2 歳以上 18 歳未満の被験者を対象に、5 段階の体重群で設定した体重区分別投与量〔最大用量 30 mg（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）〕で本剤を皮下投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を非盲検試験により検討した。

HAE の急性発作（皮膚、腹部又は喉頭浮腫に、以下同様）を発現した被験者を対象に、本剤を投与した。本剤の投与には、海外で使用しているものと同一の小児用投与セットを用いた。発作症状発現から 12 時間以内に投与開始することとした。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、少なくとも 6 時間以上の間隔をあけて最大 2 回の追加投与を可能とした。ただし、初回投与後 48 時間を超えて発作症状が悪化又は再発した場合は、その発作を新規の発作とみなした。本剤は、治験実施医療機関で医療従事者、又は医療従事者の監督下で被験者本人若しくは家族等の介護者が自己投与した。投与 8 日目に安全性の追跡調査を実施した。

本剤初回投与後、同一被験者に新規に急性発作が発現し、被験者及び両親／法的保護者の同意が得られた場合、初回発作と合わせて計 3 回の発作に対して、本剤を追加投与した。ただし、前回の発作に対する本剤初回投与から少なくとも 7 日間以上経過した後に皮膚、腹部又は喉頭浮腫の急性発作が発現した場合とし、前回の発作に対する本剤初回投与から 7 日未満で発現した新規の発作に対しては本剤を投与せず、HAE の標準治療に従って治療した。

試験参加期間は追加投与の回数によって異なり、最大で約 25 日間であった。

本試験では、安全性の評価を主目的とし、有効性については「治験担当医師又は被験者の評価に基づく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」、「救済治療の実施状況」、「本剤の皮下投与 2 時間後から 4 時間後に、治験担当医師の評価による症状スコアに基づく発作症状の重症度が悪化した被験者の割合」及び「治験担当医師及び被験者の評価に基づく最初の発作症状改善までの時間」を副次評価項目とした。

（2）外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 2 歳以上 18 歳未満の被験者を対象に、本剤 0.4 mg/kg（最大用量 30 mg）を皮下投与したときの薬物動態、安全性／忍容性を非盲検試験により検討した。

HAE の急性発作を発現した被験者〔思春期前（Tanner ステージ I）又は思春期／思春期後（Tanner ステージ II-V）〕を対象に、本剤を投与したときの薬物動態、安全性／忍容性及び有効性を評価した。発作症状発現から 12 時間以内に投与開始することとした。本剤投与の条件として発作の重症度の基準は定めず、軽度、中等度又は重度と判断された発作を発現したすべての被験者を本剤投与の対象とした。

HAE の急性発作を発現していない状態の思春期／思春期後の被験者を対象に、本剤を投与したときの薬物動態及び安全性／忍容性を評価した。

本剤の初回投与後に HAE の急性発作を発現した思春期／思春期後の被験者には、最大 3 回の発作まで本剤の投与を継続した。なお、本剤の投与は、前回投与から 3 日後以降に皮膚、腹部又は喉頭の急性発作があることを要件とした。

初回投与は治験実施医療機関で医療従事者が投与した。2 回目以降の投与は、治験実施医療機関での医療従事者による投与、又は自宅での在宅医療提供者、両親／法的保護者／介護者若しくは被験者による自己投与を選択することを可能とした。

被験者の実質的な試験参加期間は、投与日を 1 日目として、追跡調査期間が終了するまでの最短 90 日間であった。実質的な参加に含めないスクリーニング期間は被験者により異なり、スクリーニングで適格性が確認され試験に組み入れてから、被験者が HAE の急性発作を発現し本剤を投与した日までとなる。なお、HAE の急性発作を発現していない状態で治験薬を投与した思春期／思春期後の被験者については、スクリーニング時に適格性を確認して組み入れた後、直ちに本剤を皮下投与し（投与 1 日目）、90 日目に追跡調査を実施した。

本試験の有効性の主要評価項目は「症状スコアを用いた治験担当医師の評価に基づく発作症状緩和までの時間」とした。その他の有効性評価項目は「症状スコアを用いた治験担当医師の評価に基づく発作症状が最小になるまでの時間」、「本剤投与 2 時間後から 4 時間後に HAE の発作症状の重症度が悪化した被験者数」、「痛みの評価尺度〔Faces Pain Scale-Revised（FPS-R）〕を用いた被験者の評価（4 歳以上）」、「痛みの評価尺度〔Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability（FLACC）〕を用いた治験担当医師の評価（4 歳未満）」、「最初の発作症状改善までの時間」及び「最初の救済治療使用までの時間」とした。

（3）外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（参考）

HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 18 歳以上の被験者を対象に、本剤 30 mg を皮下投与したときの有効性及び安全性／忍容性を二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験により検討した。

HAE の中等度から極めて重度の皮膚及び／又は腹部の初回の急性発作を発現した被験者を、本剤群又はプラセボ群に 1 : 1 の割合で無作為に割付け、二重盲検下で単回投与した。なお、治験実施計画書の改訂 1 に従い、初回発作として軽度から中等度の喉頭浮腫の急性発作を発現した被験者も本剤群又はプラセボ群に無作為に割付けし、二重盲検下で単回投与した（これらの被験者は、治験実施計画書の改訂 1 以前には、本剤を非盲検下で投与する群に割付けられていた）。喉頭浮腫の発作を発現した被験者は、皮膚及び／又は腹部の発作を発現し無作為割付けされた被験者とは別の追加の被験者とみなした。初回発作として重度の喉頭浮腫の発作を発現した被験者には本剤を非盲検下で単回投与した。

有効性及び安全性の評価は治験薬投与後 5 日間行い、安全性の最終評価は治験薬投与 14 日後に実施した（新規の発作が発現しない場合）。初回発作後に発現する新規の発作の治療に対し、治験依頼者が治験を終了するまで、又は治験薬が市販されるまで、非盲検下で本剤の投与を継続可能であった。

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、少なくとも 6 時間以上の間隔をあけて最大 2 回の追加投与を可能とした。ただし、初回投与後 48 時間を超えて発作症状が悪化又は再発した場合は、その発作を新規の発作とみなし、4 週間で 8 回まで投与可能であった。

本試験の有効性の主要評価項目は「被験者の Visual Analogue Scale（VAS）スコアに基づく発作症状緩和までの時間」とした。有効性の主な副次評価項目は「被験者の VAS スコアに基づく主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間」とした。その他の有効性の副次評価項目は「被験者の VAS スコアに基づくほぼ完全な発作症状消失までの時間」、「被験者の評価による最初の発作症状改善までの時間」、「治験担当医師の評価による最初の発作症状改善までの時間」等とした。

（4）日本人成人患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP-FIR-301）

：添付資料番号 5.3.5.2-3（参考）

HAE I 型又は II 型の確定診断を有し、HAE の急性発作を発現した 18 歳以上の被験者を対象に、本剤 30 mg を皮下投与したときの有効性、薬物動態及び安全性を非盲検試験により検討した。

HAE の急性発作を発現した被験者を対象に、本剤を投与した。発作の程度が中等度から重度（皮膚及び／又は腹部）、又は軽度から中等度（喉頭浮腫）に達してから 6 時間以内（発作の発現から 12 時間以内）に投与した。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、少なくとも 6 時間以上の間隔をあけて最大 2 回の追加投与を可能とした。ただし、初回投与後 48 時間を超えて発作症状が悪化又は再発した場合は、その発作を新規の発作とみなした。治験実施医療機関で医療従事者、又は医療従事者の監督下で被験者が投与した。

投与 7 日目に安全性の追跡調査を実施した。

本試験の有効性の主要評価項目は「被験者の VAS スコアに基づく発作症状緩和までの時間」とした。有効性の副次評価項目は「被験者の VAS スコアに基づく主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間」、「治験薬投与 2、4 及び 8 時間後の 3 症状又は 5 症状の複合 VAS スコアの治験薬投与前からの変化量」、「被験者及び治験担当医師の評価による個々の症状の重症度スコア」、「治験薬投与 2、4 及び 8 時間後の腹部、皮膚及び喉頭症状の治験担当医師による包括的評価」、「被験者及び治験担当医師の評価による最初の発作症状改善までの時間」及び「被験者の VAS スコアに基づくほぼ完全な発作症状消失までの時間」とした。

2.5.4.2.2 対象集団

小児患者を対象とした試験ではいずれも 2 歳以上 18 歳未満の患者を対象とし、HAE 発作の重症度は不問であった。成人患者を対象とした試験ではいずれも 18 歳以上の患者を対象とし、喉頭浮腫の HAE 発作の重症度は不問であったが、喉頭浮腫以外の HAE 発作については重症度が中等度以上の患者を対象とした。

その他の選択・除外基準には、試験間で部分的な違いがあるものの、いずれも被験者の安全性の確保又は有効性評価の精確性を確保する目的で設定された項目であり、各試験間で対象となった患者層に大きな違いはないと考えられた。

2.5.4.2.3 有効性評価項目

いずれの試験も、発作症状緩和までの時間を評価した。また、小児を対象とした試験（TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086）では発作症状が最小になるまでの時間、成人を対象とした試験（HGT-FIR-054 及び SHP-FIR-301）では主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間及びほぼ完全な発作症状消失までの時間等も評価した。これらの評価項目について、成人を対象とした試験では被験者による評価を主要評価項目と位置づけ、治験担当医師による評価は副次評価項目に含めたが、小児を対象とした試験では主に治験担当医師が評価し、可能な場合は被験者も評価した。

2.5.4.2.4 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性評価に用いた試験の主な人口統計学的及び他の基準値特性を以下に示した。

（1）日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）

思春期前 1 例では、スクリーニング時及び初回投与時の年齢は [redacted] 歳 1 ヵ月であった。初回投与時の体重は 2[redacted].8 kg、体重パーセンタイルは 50 以上 75 未満、BMI は 15.8 kg/m^2、BMI パーセンタイルは 25 以上 50 未満、身長は 13[redacted].4 cm、身長パーセンタイルは 75 以上 90 未満、HAE 発作の部位は腹部、HAE 発作の重症度は中等度であった。2 回目及び 3 回目発作時の年齢はそれぞれ [redacted] 歳 3 ヵ月及び [redacted] 歳 5 ヵ月、体重はそれぞれ 2[redacted].8 kg 及び 2[redacted].2 kg、身長はそれぞれ 13[redacted].2 cm 及び 13[redacted].5 cm、HAE 発作の部位は 2 回目の発作時は皮膚、3 回目の発作時は腹部、HAE 発作の重症度はいずれも軽度であった。

思春期／思春期後 1 例では、スクリーニング時及び初回投与時の年齢は、それぞれ 1[redacted] 歳 6 ヵ月及び 1[redacted] 歳 0 ヵ月であった。初回投与時の体重は 5[redacted].6 kg、体重パーセンタイルは 75 以上 90 未満、BMI は 18.6 kg/m^2、BMI パーセンタイルは 25 以上 50 未満、身長は 16[redacted].8 cm、身長パーセンタイルは 97 以上、HAE 発作の部位は皮膚及び腹部、HAE 発作の重症度は中等度であった。

（2）外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）

思春期前では、年齢（平均値）はスクリーニング時が 7.45 歳、初回投与時が 8.60 歳であった。6 歳未満は 2 例（18.2%）、6～11 歳は 5 例（45.5%）、11 歳超の被験者は 4 例（36.4%）であった。被験者はすべて白人で、男性が半数をわずかに超えていた（54.5%）。体重（平均値）は 35.96 kg、体重のパーセンタイル（平均値）は 67.48 であった。身長（平均値）は 132.09 cm、身長のパーセンタイル（平均値）は 61.36 であった。BMI（平均値）は 19.51 kg/m^2、BMI のパーセンタイル（平均値）は 65.46 であった。

思春期／思春期後では、年齢（平均値）はスクリーニング時が 13.14 歳、初回投与時が 14.27 歳であった。ほとんどの被験者は 11 歳超（92.9%）、男性（57.1%）、白人（92.9%）であった。体重（平均値）は 57.28 kg、体重のパーセンタイル（平均値）は 64.27 であった。身長（平均値）は 163.21 cm、身長のパーセンタイル（平均値）は 52.81 であった。BMI（平均値）は 21.22 kg/m^2、BMI のパーセンタイル（平均値）は 62.98 であった。

2 回目投与及び 3 回目投与の有効性データの解析対象集団も同様であった。

本剤を投与した1回目の試験期間中のHAE発作の種類は、16例（72.7%）が皮膚、5例（22.7%）が腹部、1例（4.5%）が皮膚及び腹部の浮腫発作であった。発作の発現から治験薬投与までの時間の平均値は、6.10時間であった。

（3）外国人成人患者を対象とした海外第3相比較対照試験（HGT-FIR-054）

二重盲検期

喉頭浮腫以外のIntent-to-treat（ITT）集団では、年齢（平均値）は本剤群36.1歳、プラセボ群36.6歳であった。65歳以下は本剤群42例（97.7%）、プラセボ群44例（97.8%）、65歳超は本剤群1例（2.3%）、プラセボ群1例（2.2%）であった。被験者のほとんどが白人で、女性が多かった（本剤群62.8%、プラセボ群64.4%）。体重（平均値）は本剤群81.73 kg、プラセボ群80.66 kgであった。BMI（平均値）は本剤群28.24 kg/m^2、プラセボ群28.29 kg/m^{2}であった。

喉頭浮腫以外のITT集団の投与群別の試験期間中のHAE発作の種類は、皮膚の発作が、本剤群26例（60.5%）及びプラセボ群26例（57.8%）であり、腹部の発作が、本剤群17例（39.5%）及びプラセボ群19例（42.2%）であった。発作の発現から治験薬投与までの時間の平均値は、本剤群で7.07時間、プラセボ群で6.18時間であった。

喉頭浮腫の集団では、年齢（平均値）は本剤群40.3歳、プラセボ群50.0歳、非盲検下本剤投与41.6歳であった。65歳以下は本剤群3例（100.0%）、プラセボ群1例（50.0%）であった。65歳超はプラセボ群1例（50.0%）であり、本剤群ではいなかった。被験者のほとんどが白人で、男性及び女性の割合は同程度であった。体重（平均値）は本剤群86.58 kg、プラセボ群70.30 kg、非盲検下本剤投与96.92 kgであった。BMI（平均値）は本剤群30.63 kg/m^2、プラセボ群24.02 kg/m^2、非盲検下本剤投与31.47 kg/m^{2}であった。

治療集団（非盲検継続投与期含む）

1回目の発作～5回目の発作では、年齢（平均値）は36.7～39.7歳であった。被験者のほとんどが65歳以下であった。被験者のほとんどが白人で、女性が多かった。体重（平均値）は79.89～81.75 kgであった。BMI（平均値）は27.77～28.50 kg/m^{2}であった。

喉頭浮腫の治療集団

年齢（平均値）は38.0歳であった。65歳以下は26例（96.3%）、65歳超は1例（3.7%）であった。被験者のほとんどが白人で、女性が半数をわずかに超えていた（55.6%）。体重（平均値）は89.38 kgであった。BMI（平均値）は30.42 kg/m^{2}であった。

（4）日本人成人患者を対象とした国内第3相非盲検試験（SHP-FIR-301）

年齢（平均値）は45.49歳であった。65歳以下は7例（87.5%）、65歳超は1例（12.5%）であった。被験者はすべて日本人で、女性が多かった（62.5%）。体重（平均値）は72.00 kgであった。身長（平均値）は161.95 cm、BMI（平均値）は27.43 kg/m^{2}であった。

試験期間中のHAE発作の種類は、4例（50.0%）が皮膚、3例（37.5%）が腹部、1例（12.5%）が喉頭の浮腫発作であった。発作の重症度は、軽度の喉頭浮腫発作が1例（12.5%）、重度の腹部発作が1例（12.5%）で、残りの6例は中等度の発作であった。発作の発現から治験薬投与までの時間の平均値は、6.50時間であった。

（5）試験間の比較

TAK-667-3001 試験に組み入れられた被験者は 2 例であったが、人種を除いて HGT-FIR-086 試験に登録された被験者の人口統計学的特性の範囲内にあった。有効性評価に用いたその他の試験（HGT-FIR-054 及び SHP-FIR-301）も含めて、被験者の人種（日本人及び外国人）、年齢（小児及び成人）及び体格を除き、試験デザイン及び主な人口統計学的特性に大きな違いはなかった。

試験期間中の HAE 発作の種類は試験間で大きな違いはなかったが、HAE 発作の重症度は小児患者を対象とした試験（TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086）では不問であったのに対し、成人患者を対象とした試験（HGT-FIR-054 及び SHP-FIR-301）では中等度以上の患者（喉頭浮腫以外の発作の場合）を対象としていたため、小児患者を対象とした試験では成人患者を対象とした試験と比較してベースライン時の症状スコア（平均値）が低い傾向が認められた。

（6）試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）及び外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）では、HAE I 型又は II 型の確定診断を有する被験者を対象とし、「遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン（改訂 2019 年版）」[1]及び「The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update」[2]の診断基準を参考に選択基準を設定した。また、これらのガイドラインでは、発作は可能な限り早期に治療することが推奨されているため、いずれの試験でも発作発現から 12 時間以内に本剤を投与することとしていた。

TAK-667-3001 試験に組み入れられた被験者は 2 例であったが、いずれの被験者も本試験への組入れ基準を満たしており、特異的な患者はいなかった。

以上より、TAK-667-3001 試験及び HGT-FIR-086 試験で対象となった被験者集団は、市販後に使用が予想される患者集団と概ね一致していると考えられた。

なお、国内の製造販売後に日常診療下で本剤が投与されたすべての HAE 患者を対象に、使用実態下での安全性及び有効性を検討する使用成績調査を 2018 年 11 月 [redacted] 日に開始し、実施中である。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、適応外使用例として小児患者 6 例が登録されており、性別は男性 1 例、女性 4 例及び不明 1 例、年齢は 7～17 歳、HAE の診断は I 型 2 例、I/II 型 1 例、III 型 1 例及び病型不明 1 例であった。

2.5.4.2.5 有効性成績

（1）日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）

試験期間中に少なくとも 1 回の治験薬を投与された被験者は 2 例（思春期前及び思春期／思春期後各 1 例）であった。

1）症状スコアを用いた治験担当医師の評価

① 発作症状緩和までの時間

初回投与では、2 例で、いずれも発作症状の緩和がみられた。症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状緩和までの時間は、思春期前 1 例で 1.0 時間、思春期／思春期後 1 例で 0.9 時間であった。

思春期前 1 例の 2 回目及び 3 回目の発作に対する投与で、発作症状の緩和がみられた。症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状緩和までの時間は、2 回目投与で 1.0 時間、3 回目投与で 1.0 時間であった。

② 発作症状が最小になるまでの時間

初回投与では、2 例で、いずれも発作症状が最小となった。症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状が最小となるまでの時間は、思春期前 1 例で 1.0 時間、思春期／思春期後 1 例で 0.9 時間であった。

思春期前 1 例の 2 回目及び 3 回目の発作に対する投与で、発作症状が最小となった。症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状が最小となるまでの時間は、2 回目投与で 1.0 時間、3 回目投与で 1.0 時間であった。

2）痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者の評価（4 歳以上）

① 痛みの緩和までの時間

初回投与では、2 例で、いずれも痛みの緩和がみられた。FPS-R を用いた被験者の評価による痛みの緩和までの時間は、思春期前 1 例で 1.0 時間、思春期／思春期後 1 例で 0.9 時間であった。

思春期前 1 例の 2 回目及び 3 回目の発作に対する投与で、痛みの緩和がみられた。FPS-R を用いた被験者の評価による痛みの緩和までの時間は、2 回目投与で 1.0 時間、3 回目投与で 1.0 時間であった。

② 発作症状が最小になるまでの時間

初回投与では、2 例で、いずれも発作症状が最小となった。FPS-R を用いた被験者の評価による発作症状が最小になるまでの時間は、思春期前 1 例で 1.0 時間、思春期／思春期後 1 例で 0.9 時間であった。

思春期前 1 例の 2 回目及び 3 回目の発作に対する投与で、発作症状が最小となった。FPS-R を用いた被験者の評価による発作症状が最小になるまでの時間は、2 回目投与で 1.0 時間、3 回目投与で 1.0 時間であった。

3）痛みの評価尺度（FLACC）を用いた治験担当医師の評価（4 歳未満）

① 痛みの緩和までの時間

本剤を投与された 4 歳未満の被験者はいなかった。

② 発作症状が最小になるまでの時間

本剤を投与された 4 歳未満の被験者はいなかった。

4）救済治療の実施状況

2 例で、いずれも救済治療は実施されなかった。

5）本剤投与後の発作症状の悪化

思春期／思春期後 1 例では、ベースライン時に腹部圧痛のスコアが重度であったが、投与 1 時間後に軽度に、投与 2 時間後になしに回復した後、退院時に軽度に悪化した（TAK-667-3001 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）　Appendix 16.2.6.4）。治験責任医師は、被験者には退院時に軽度の腹部圧痛がみられたが、ベースライン時にみられた症状は一旦完全に消失し安定しているため、被験者は退院可能であると判断した。また、退院時にみられた腹部圧痛は HAE の症状の悪化ではなく、生理的変動の範囲内のものであると判断した。退院後、腹部圧痛は消失した。

6）治験担当医師及び被験者の評価に基づく最初の発作症状改善までの時間

初回投与では、2 例で、いずれも発作症状の改善がみられた。治験担当医師の評価による最初の発作症状改善までの時間は、思春期前 1 例で 1.0 時間、思春期／思春期後 1 例で 0.3 時間であった。被験者の評価による最初の発作症状改善までの時間は、思春期前 1 例で 1.0 時間、思春期／思春期後 1 例で 0.3 時間であった。

思春期前 1 例の 2 回目及び 3 回目の発作に対する投与で、発作症状の改善がみられた。治験担当医師の評価による最初の発作症状改善までの時間は、2 回目投与で 1.0 時間、3 回目投与で 1.0 時間であった。被験者の評価による最初の発作症状改善までの時間は、2 回目投与で 1.0 時間、3 回目投与で 1.0 時間であった。

7）自己投与時の有効性

2 例で発現した計 4 回のすべての発作で、治験実施医療機関で医療従事者の監督下で介護者（被験者の家族）が小児用セットを用いて治験薬を投与した結果、本薬の有効性が確認された。

8）複数回の発作に対して本剤を投与したときの有効性

思春期前 1 例は治験期間中、1 回目の HAE 発作が発現した後、さらに 2 回新規の HAE 発作が発現したため、2 回目及び 3 回目の治験薬を追加投与されたが、1 回目の投与の結果と同様に、有効性が認められた。

（2）外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）

「有効性データの解析対象集団」を有効性の主たる解析対象集団とし、思春期前 11 例、思春期／思春期後 14 例の計 25 例を採用した。

1）HAE 急性発作に対する症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状緩和までの時間

発作症状緩和までの時間は、治験薬投与から各症状の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（平均値）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と定義した。

22 例全例で発作症状の緩和が認められた。全体における発作症状緩和までの時間の中央値〔95%信頼区間（CI）〕は 1.0 時間（[1.0, 1.1]時間）であった。思春期前では 1.0 時間（[1.0, 2.0]

時間）、思春期／思春期後では 1.0 時間（[1.0, 2.0]時間）であり、思春期前及び思春期／思春期後で同程度であった。

全体における発作症状緩和までの時間は短く、投与 1 時間後には約 60%の被験者の発作症状が緩和し、投与 2 時間後には約 95%の被験者の発作症状が緩和した。思春期前 11 例及び思春期／思春期後 11 例の結果はいずれも全体の結果と類似していた。

2 回目投与では、9 例全例で発作症状の緩和が認められた。全体における発作症状緩和までの時間の中央値（95%CI）は 1.0 時間（[1.0, 2.3]時間）であった。治験実施医療機関での投与では 4.0 時間、介護者又は被験者による投与では 1.0 時間（[1.0, 2.3]時間）であった。投与 1 時間後には約 60%の被験者の発作症状が緩和し、投与 2 時間後には約 70%の被験者の発作症状が緩和した。

3 回目投与では、8 例全例で発作症状の緩和が認められた。全体における発作症状緩和までの時間の中央値（95%CI）は 1.1 時間（[1.0, 3.0]時間）であった。治験実施医療機関での投与では 1.0 時間、介護者又は被験者による投与では 1.1 時間（[1.0, 3.0]時間）であった。投与 1 時間後には約 40%の被験者の発作症状が緩和し、投与 2 時間後には約 70%の被験者の発作症状が緩和した。

2）HAE の急性発作に対する症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状が最小になるまでの時間

発作症状が最小になるまでの時間は、治験薬投与からすべての発作症状が軽度になる、又は消失する最初の時点までと定義した。

初回投与では、投与前の時点ですべての発作症状が軽度又は症状なしであった思春期／思春期後の 1 例は本解析から除外した。本解析対象の 21 例全例で発作症状が最小になった。全体における発作症状が最小になるまでの時間の中央値（95%CI）は 1.1 時間（[1.0, 2.0]時間）であった。思春期前では 1.9 時間（[1.0, 2.0]時間）、思春期／思春期後では 1.0 時間（[1.0, 2.0]時間）であり、思春期前及び思春期／思春期後で同程度であった。

全体における発作症状が最小になるまでの時間は短く、投与 1 時間後には約 50%の被験者の発作症状が最小になり、投与 2 時間後には約 85%の被験者の発作症状が最小になった。思春期前の被験者 11 例及び思春期／思春期後の被験者 10 例の結果はいずれも全体の結果と類似していた。

2 回目投与では、7 例全例で発作症状が最小になった。全体における発作症状が最小になるまでの時間の中央値（95%CI）は 1.2 時間（[1.0, 2.0]時間）であった。投与 1 時間後には約 50%の被験者の発作症状が最小になり、投与 2 時間後には約 85%の被験者の発作症状が最小になった。いずれの被験者も介護者又は被験者による投与であった。

3 回目投与では、治験期間中に発作症状が改善しなかった 2 例を打ち切りとした。本解析対象の 7 例のうち、5 例（71.4%）で発作症状が最小になった。全体における発作症状が最小になるまでの時間の中央値（95%CI）は 2.2 時間（[1.0, -]時間）であった。投与 1 時間後には約 30%の被験者の発作症状が最小になり、投与 2 時間後には約 60%の被験者の発作症状が最小になった。いずれの被験者も介護者又は被験者による投与であった。

3）本剤投与 2 時間後から 4 時間後に HAE の発作症状の重症度が悪化した被験者数

初回投与では、HAE の発作症状のうち、最も多くみられた症状は皮膚に関連する皮膚の疼痛及び腫脹であったが、本剤投与後に悪化はみられなかった。投与 2 時間後から 4 時間後に重症度が悪化した被験者は 1 例で、腹部圧痛が投与 2 時間後から 4 時間後に無症状から軽度に悪化したが、投与 6 時間後までに消失した。

2 回目及び 3 回目投与では、HAE の発作症状のうち、最も多くみられた症状は、皮膚の疼痛及び腫脹並びに腹部圧痛であった。2 回目投与では、投与 2 時間後から 4 時間後に重症度が悪化した被験者はみられなかった。3 回目投与では、2 例に重症度の悪化が認められた。1 例で腹部圧痛が投与 2 時間後から 4 時間後に軽度から中等度に悪化したが、投与 8 時間後までに軽快した。1 例で下痢が投与 2 時間後から 4 時間後に無症状から軽度に、投与 6 時間後で中等度に悪化したが、投与 8 時間後までに消失した。

4）痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者の評価（4 歳以上）

① 痛みの緩和までの時間

痛みの緩和までの時間は、治験薬投与から FPS-R スコアが少なくとも 1 レベル改善を示した最初の時点までの時間と定義した。

初回投与では、FPS-R の評価対象となる 4 歳以上の被験者 20 例のうち、投与前の FPS-R スコアが 0（疼痛なし）又は不明の 5 例は本解析から除外した。本解析対象の 15 例全例で痛みの緩和が認められた。全体における痛みの緩和までの時間の中央値（95%CI）は 1.0 時間（[0.8, 1.0]）であった。思春期前の被験者では 0.9 時間（[0.8, 1.0]時間）、思春期／思春期後の被験者では 1.0 時間（[0.6, 1.0]時間）であり、思春期前及び思春期／思春期後で同程度であった。

2 回目以降の投与でも同様の結果がみられた。

② 発作症状が最小になるまでの時間

発作症状が最小になるまでの時間は，治験薬投与から FPS-R スコアが 0（又は疼痛なし）まで改善した最初の時点までの時間と定義した。

初回投与では、投与前の FPS-R スコアが 0 の 3 例は本解析から除外した。本解析対象の 16 例では発作症状が最小になった。投与 44 時間後までに FPS-R スコアが 0（疼痛なし）まで改善しなかった 1 例は FPS-R スコアによる評価を打ち切りとした。全体における発作症状が最小になるまでの時間の中央値（95%CI）は 3.4 時間（[1.8, 5.3]時間）であった。思春期前の被験者では 2.4 時間（[1.9, 5.3]時間）、思春期／思春期後の被験者では 3.8 時間（[1.0, 6.8]時間）であり、思春期前及び思春期／思春期後で同程度であった。

2 回目投与では、8 例全例で発作症状が最小になった。全体における発作症状が最小になるまでの時間の中央値（95%CI）は 2.5 時間（[1.0, 4.0]時間）であった。

3 回目投与では、7 例（87.5%）で発作症状が最小になった。全体における発作症状が最小になるまでの時間の中央値（95%CI）は 14.9 時間（[3.8, 24.1]時間）であった。なお、投与 6 時間後では約 50%の被験者で発作症状が最小となった。その後の追跡調査は投与 8 時間後及び 24 時間後であり、投与 24 時間後ではすべての被験者で発作症状が最小になった。

5）痛みの評価尺度（FLACC）を用いた治験担当医師の評価（4 歳未満）

FLACC の評価対象となる 4 歳未満の被験者は 2 例のうち、1 例は投与前の数値が 0 であり本解析から除外した。痛みの緩和までの時間は、治験薬投与から FLACC の総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と定義した。発作症状が最小になるまでの時間は、治験薬投与から FLACC スコアが 0（又は疼痛なし）まで改善した最初の時点までの時間と定義した。

本解析対象の 1 例における痛みの緩和までの時間は 1.0 時間であり、発作症状が最小になるまでの時間は 1.0 時間であった。

6）最初の発作症状改善までの時間

治験担当医師又は介護者（在宅投与時のみ）は、発作症状の全般的改善に最初に気付いた時間を記録した。

初回投与では、22 例全例で最初の発作症状改善が認められた。全体における最初の発作症状改善までの時間の中央値（95%CI）は 1.0 時間（[0.8, 1.1]時間）であった。思春期前の被験者では 1.0 時間（[0.8, 1.3]時間）、思春期／思春期後の被験者では 1.0 時間（[0.6, 1.0]時間）であり、思春期前及び思春期／思春期後で同程度であった。

2 回目以降の投与でも同様の結果がみられた。

7）最初の救済治療使用までの時間

発作症状緩和以前に救済治療を使用した被験者はいなかった。2 回目投与でのみ、思春期／思春期後の 1 例に、C1-INH を発作症状緩和以後の投与 19 時間後に使用した。

（3）外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）

二重盲検期の解析では、「喉頭浮腫以外の ITT 集団」を有効性の主たる解析対象集団とし、計 88 例を採用した。「喉頭浮腫の集団」を喉頭浮腫の発作に対する本剤の有効性を探索するために用い、計 10 例を採用した。

治療集団の解析では、「治療集団」を有効性の解析対象集団とし、初回発作は計 88 例、2 回目の発作は計 70 例、3 回目の発作は計 55 例、4 回目の発作は計 37 例、5 回目の発作は計 31 例を採用した。

喉頭浮腫の治療集団の解析では、「喉頭浮腫の治療集団」を喉頭浮腫の発作に対する本剤の有効性を探索するために用い、本剤の投与歴の有無に関わらず喉頭浮腫の発作に対し本剤を投与した計 27 例を採用した。

1）被験者の VAS スコアに基づく発作症状緩和までの時間

発作症状緩和は、3 症状（皮膚の腫脹、皮膚の疼痛、腹痛）の複合 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し、治験薬投与から症状緩和が認められた欠測を含まない 3 回の連続する測定時点のうち最初の時点までの時間を症状緩和までの時間とした。

① 二重盲検期

本剤群 43 例中 43 例（100%）、プラセボ群 45 例中 42 例（93.3%）で発作症状の緩和が認められた。発作症状緩和までの時間の中央値（95%CI）は本剤群 2.0 時間（[1.5, 3.0]時間）、プラセボ群 19.8 時間（[6.1, 26.3]時間）であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった（$p<0.001$）。

本剤群における発作症状緩和までの時間はプラセボ群と比較して一貫して短かった。

喉頭浮腫の集団では、3 例が本剤群、2 例がプラセボ群に無作為割付けされた。しかし、プラセボ群に無作為割付けされた 2 例のうち 1 例は、プラセボを投与する前に喉頭浮腫の発作症状が重度に達したため、治験担当医師の判断により、プラセボは 1 回も投与せずに非盲検下で本剤を投与した。他の 1 例は、プラセボを投与した 3.4 時間後に発作症状が重症化したため救済治療薬として本剤を投与した。結果的に 5 例全例で発作症状緩和が得られた。発作症状緩和までの時間の中央値は、本剤群 2.5 時間、プラセボ群 3.2 時間であった。

② 反復投与した集団

発作症状緩和までの時間の中央値は 1.9～2.1 時間であり、本剤を投与した 5 回までの発作について、一貫した結果であった。これらの結果は喉頭浮腫以外の ITT 集団の本剤群の結果とも一致していた。

③ 喉頭浮腫の治療集団

27 例中 25 例で発作症状の緩和が認められた。発作症状緩和までの時間の中央値は 2.0 時間であった。

2）被験者の VAS スコアに基づく主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間

主要な 1 症状の症状緩和は、主要な 1 症状の VAS スコアが治験薬投与前から規定の値まで低下した状態〔治験薬投与前の VAS スコア（X）が 30 mm 以上の場合、治験薬投与後の VAS スコアが 6/7X-16 未満まで低下、30 mm 未満の場合 68%低下〕と定義し、治験薬投与から主要な 1 症状の症状緩和が認められた欠測を含まない 3 回の連続する測定時点のうち最初の時点までの時間を主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間とした。

① 二重盲検期

本剤群 43 例中 43 例（100%）、プラセボ群 45 例中 41 例（91.1%）で主要な 1 症状の発作症状緩和が認められた。主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の中央値（95%CI）は本剤群 1.5 時間（[1.0, 2.0]時間）、プラセボ群 18.5 時間（[3.6, 23.9]時間）であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった（$p<0.001$）。

本剤群における主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間はプラセボ群と比較して一貫して短かった。

喉頭浮腫の集団では、3 例が本剤群、2 例がプラセボ群に無作為割付けされた。しかし、プラセボ群に無作為割付けされた 2 例のうち 1 例は、プラセボを投与する前に喉頭浮腫の発作症状が重度に達したため、治験担当医師の判断により、プラセボは 1 回も投与せずに非盲検下で本剤を投与した。他の 1 例は、プラセボを投与した 3.4 時間後に発作症状が重症化した

ため救済治療薬として本剤を投与した。結果的に 5 例全例で主要な 1 症状の発作症状緩和が得られた。主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の中央値は、本剤群 2.5 時間、プラセボ群 2.7 時間であった。

② 反復投与した集団

主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の中央値は 1.5～2.0 時間であり、本剤を投与した 5 回までの発作について、一貫した結果であった。これらの結果は喉頭浮腫以外の ITT 集団の本剤群の結果とも一致していた。

③ 喉頭浮腫の治療集団

27 例中 24 例で主要な 1 症状の発作症状緩和が認められた。主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の中央値は 2.0 時間であった。

3）被験者の VAS スコアに基づくほぼ完全な発作症状消失までの時間

二重盲検期では、本剤群 43 例中 36 例（83.7%）、プラセボ群 45 例中 31 例（68.9%）でほぼ完全な発作症状消失が認められた。ほぼ完全な発作症状消失までの時間の中央値（95%CI）は本剤群 8.0 時間（[5.0, 42.5]時間）、プラセボ群 36.0 時間（[29.0, 50.9]時間）であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった（p=0.012）。

本剤群におけるほぼ完全な発作症状消失までの時間はプラセボ群と比較して一貫して短かった。

4）最初の発作症状改善までの時間

二重盲検期では、本剤群 43 例中 43 例（100%）、プラセボ群 45 例中 41 例（91.1%）で被験者の評価による発作症状改善が認められた。被験者の評価による最初の発作症状改善までの時間の中央値（95%CI）は本剤群 0.8 時間（[0.5, 1.0]時間）、プラセボ群 3.5 時間（[1.9, 5.4]時間）であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった（p<0.001）。また、本剤群 43 例中 42 例（97.7%）、プラセボ群 45 例中 44 例（97.8%）で治験担当医師の評価による発作症状改善が認められた。治験担当医師の評価による最初の発作症状改善までの時間の中央値（95%CI）は本剤群 0.8 時間（[0.6, 1.3]時間）、プラセボ群 3.4 時間（[2.6, 6.0]時間）であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった（p<0.001）。

5）複合 VAS スコア

二重盲検期の複合 VAS スコアは、喉頭浮腫以外の発作については 3 症状、喉頭浮腫の発作については 5 症状の複合 VAS スコアの平均で算出した。投与 1 時間後の複合 VAS スコアの変化量の平均値（範囲）は、本剤群-11.07（-40.7～4.7）、プラセボ群-4.64（-60.0～15.0）であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に大きかった（p=0.003）。投与後 8 時間までの各時点で、両群の間に統計学的に有意な差が認められた。

6）個々の発作症状の VAS スコア

二重盲検期の個々の発作症状（喉頭浮腫以外の発作については 3 症状、喉頭浮腫の発作については 5 症状の VAS スコア）を評価した。

個々の VAS スコアは、いずれも時間の経過とともに低下した。

7）複合症状スコア

二重盲検期では、治験担当医師及び被験者の両者が症状スコアを評価した。治験担当医師の評価による複合症状スコアは、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 症状の平均で算出した。被験者の評価による複合症状スコアは、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 10 症状の平均で算出した。

投与前の治験担当医師の評価による複合症状スコアの平均値（範囲）は、本剤群 0.81（0.3～1.8）、プラセボ群 0.83（0.3～2.1）であった。投与 1 時間後における治験担当医師の評価による複合症状スコアの変化量の平均値（範囲）は、本剤群-0.29（-1.4～0.4）、プラセボ群-0.17（-1.6～0.5）であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に大きかった（p=0.003）。投与後 8 時間までの各時点で、両群の間に統計学的に有意な差が認められた。

投与前の被験者の評価による複合症状スコアの平均値（範囲）は、本剤群 0.96（0.4～1.9）、プラセボ群 0.89（0.3～1.6）であった。投与 1 時間後における被験者の評価による複合症状スコアの変化量の平均値（範囲）は、本剤群-0.32（-1.1～0.4）、プラセボ群-0.15（-0.9～0.5）であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に大きかった（p=0.007）。投与後 8 時間までの各時点で、両群の間に統計学的に有意な差が認められた。

8）個々の症状スコア

二重盲検期では、皮膚の腫脹、皮膚の発赤、皮膚の疼痛及び腹痛について、本剤群及びプラセボ群の被験者の評価による個々の症状スコアの分布に統計的に有意な差が認められ、本剤群でより症状が改善する傾向がみられた。また、皮膚の腫脹、皮膚の発赤、皮膚の疼痛、腹痛及び腹部圧痛について、本剤群及びプラセボ群の治験担当医師の評価による個々の症状スコアの分布に統計的に有意な差が認められ、本剤群でより症状が改善する傾向がみられた。

9）包括的評価

治験担当医師が包括的評価（すべての腹部症状の併合、すべての皮膚症状の併合、及び／又はすべての喉頭症状の併合と）を実施した。5 段階の尺度を用い、0（症状なし）から 4（極めて重度）で評価した。

二重盲検期では、皮膚症状の投与前の重症度は、本剤群 43 例中 8 例（18.6%）及びプラセボ群 45 例中 14 例（31.1%）で症状なし、本剤群 43 例中 2 例（4.7%）及びプラセボ群 45 例中 2 例（4.4%）で軽度、本剤群 43 例中 21 例（48.8%）及びプラセボ群 45 例中 24 例（53.3%）で中等度、本剤群 43 例中 10 例（23.3%）及びプラセボ群 45 例中 4 例（8.9%）で重度、本剤群 43 例中 2 例（4.7%）及びプラセボ群 45 例中 1 例（2.2%）でかなり重度であった。投与 2 時間後には、本剤群 35 例中 5 例（14.3%）及びプラセボ群 37 例中 12 例（32.4%）が症状なし、本剤群 35 例中 19 例（54.3%）及びプラセボ群 37 例中 5 例（13.5%）が軽度、本剤群 35 例中 9 例(25.7%)及びプラセボ群 37 例中 14 例(37.8%)が中等度、本剤群 35 例中 2 例(5.7%)

及びプラセボ群 37 例中 5 例（13.5%）が重度となり、プラセボ群 37 例中 1 例（2.7%）ではかなり重度であったが本剤群ではかなり重度の被験者はいなかった。投与後 4 時間及び投与後 8 時間において、両群間に統計学的に有意な差が認められた（p=0.002 及び p=0.012）。

二重盲検期では、腹部症状の投与前の重症度は、本剤群 43 例中 25 例（58.1%）及びプラセボ群 45 例中 22 例（48.9%）で症状なし、本剤群 43 例中 1 例（2.3%）及びプラセボ群 45 例中 4 例（8.9%）で軽度、本剤群 43 例中 9 例（20.9%）及びプラセボ群 45 例中 7 例（15.6%）で中等度、本剤群 43 例中 6 例（14.0%）及びプラセボ群 45 例中 7 例（15.6%）で重度、本剤群 43 例中 2 例（4.7%）及びプラセボ群 45 例中 5 例（11.1%）でかなり重度であった。投与 2 時間後には、本剤群 35 例中 24 例（68.6%）及びプラセボ群 37 例中 18 例（48.6%）で症状なし、本剤群 35 例中 7 例（20.0%）及びプラセボ群 37 例中 3 例（8.1%）で軽度、本剤群 35 例中 4 例（11.4%）及びプラセボ群 37 例中 12 例（32.4%）が中等度、プラセボ群 37 例中 3 例（8.1%）で重度、プラセボ群 37 例中 1 例（2.7%）ではかなり重度であったが本剤群では重度及びかなり重度の被験者はいなかった。投与後 4 時間において、両群間に統計学的に有意な差が認められた（p=0.006）。

二重盲検期では、投与前に喉頭症状を有していた被験者はなかった。投与 2 時間後にプラセボ群 37 例中 1 例（2.7%）で軽度の喉頭症状が認められた。本剤群で喉頭症状が認められた被験者はいなかった。

（4）日本人成人患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP-FIR-301）

「治療集団」を有効性の主たる解析対象集団とし、計 8 例を採用した。

1）被験者の VAS スコアに基づく発作症状緩和までの時間

発作症状緩和は､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した。

8 例全例（100%）で発作症状の緩和が認められた。

発作症状緩和までの時間の中央値（95%CI）は 1.75 時間（[1.00，2.50]時間）であった。

全体における発作症状緩和までの時間は短く、投与 1.5 時間後には 8 例中 4 例（50%）の被験者の発作症状が緩和し、投与 2.5 時間後には 8 例中 7 例（87.5%）の被験者の発作症状が緩和した。

2）被験者の VAS スコアに基づく主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間

主要な 1 症状の発作症状緩和は、主要な 1 症状の VAS スコアが治験薬投与前（X）から 6/7X-16 未満まで低下（X が 30 mm 以上の場合）、又は 68%低下（X が 30 mm 未満の場合）した状態と定義した。

8 例全例（100%）に主要な 1 症状の発作症状緩和が認められた。主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の中央値（95%CI）は、1.07 時間（[1.00, 2.00]時間）であった。

全体における発作症状緩和までの時間は短く、投与 1.1 時間後に 8 例中 5 例（62.5%）の被験者の発作症状が緩和し、投与 2.0 時間後には 8 例中 7 例（87.5%）の被験者の発作症状が緩和した。

3）被験者の VAS スコアに基づくほぼ完全な発作症状消失までの時間

8 例全例（100%）で、ほぼ完全な発作症状消失が認められた。ほぼ完全な発作症状消失までの時間の中央値（95%CI）は 5.98 時間（[1.50, 8.00]時間）であった。

4）最初の発作症状改善までの時間

最初の発作症状改善までの時間は、治験担当医師及び被験者に発作症状が改善し始めたと感じた時間を報告するように依頼し、その時間を元に算出した。8 例全例（100%）で、最初の発作症状改善が認められた。治験担当医師の評価による最初の発作症状改善までの時間の中央値（95%CI）は 0.98 時間（[0.30, 2.00]時間）であり、被験者の評価による最初の発作症状改善までの時間の中央値（95%CI）は 1.04 時間（[0.30, 2.05]時間）であった。

5）個々の発作症状の緩和までの時間

個々の発作症状の緩和は、被験者の評価による VAS スコアに基づいた。すべての被験者で、個々の発作症状の緩和が認められた。皮膚の腫脹、皮膚の疼痛及び腹痛の発作症状緩和までの時間の中央値（95%CI）は、それぞれ 1.97 時間（[1.00, 6.00]時間）、1.97 時間（[1.00, 5.00]時間）及び 1.53 時間（[1.00, 2.00]時間）であった。喉頭発作を発現した 1 例では、声の変化の発作症状緩和までの時間は 1 時間であった。

6）複合 VAS スコア

複合 VAS スコアは、喉頭浮腫以外の発作については 3 症状、喉頭浮腫の発作については 5 症状の複合 VAS スコアの平均で算出した。複合 VAS スコアの平均値（標準偏差）は、投与前の 30.78（13.465）から、投与 8 時間後に 1.38（1.786）となり、29.40（12.998）低下した。

7）個々の発作症状の VAS スコア

個々の発作症状（皮膚の腫脹、皮膚の疼痛、腹痛、嚥下困難及び声の変化）の VAS スコアの投与前からの変化、及び投与前から 50%以上 VAS スコアが低下した被験者の数及び割合を算出した。個々の VAS スコアは、いずれも時間の経過とともに低下した。

8）複合症状スコア

症状スコアは、治験担当医師及び被験者の両者が評価した。各症状の重症度は、5 段階の尺度を用い、0（症状なし）から 4（極めて重度）で評価した。治験担当医師の評価による複合症状スコアは、喉頭浮腫以外の発作については 8 症状、喉頭浮腫の発作については 13 症状の平均で算出し、評価時点別に要約した。被験者の評価による複合症状スコアは、喉頭浮腫以外の発作については 8 症状、喉頭浮腫の発作については 10 症状の平均で算出し、評価時点別に要約した。

治験担当医師の評価による複合症状スコアの平均値（標準偏差）は、投与前の 0.59（0.280）から 8 時間後に 0.12（0.178）となり、0.48（0.276）低下した。被験者の評価による複合症状スコアの平均値（標準偏差）は、投与前の 0.68（0.414）から投与 8 時間後に 0.14（0.156）となり、0.54（0.399）低下した。

9）個々の症状スコア

症状の重症度は、5 段階の尺度を用い、0（症状なし）から 4（極めて重度）で評価した。症状スコアを評価時点別に要約した。投与前に症状が認められた個々の発作症状について、被験者及び治験担当医師の評価による症状スコアは経時的に低下し、症状の改善が示された。

10）包括的評価

発作部位及び発作の重症度は、治験担当医師による治験薬投与前の包括的評価に基づいた。治験担当医師による発作の重症度の包括的評価は、すべての腹部症状の併合、すべての皮膚症状の併合、及び／又はすべての喉頭症状の併合として行い、5 段階の尺度を用い、0（症状なし）から 4（極めて重度）で評価した。皮膚症状の投与前の重症度は、3 例（37.5%）が症状なし、4 例（50.0%）が中等度、1 例（12.5%）が重度であった。皮膚症状の重症度は経時的に改善し、投与 8 時間後には 4 例（50.0%）が症状なし、4 例（50.0%）が軽度となった。腹部症状の投与前の重症度は、4 例（50.0%）が症状なし、1 例（12.5%）が軽度、2 例（25.0%）が中等度、1 例（12.5%）が重度であった。腹部症状の重症度は経時的に改善し、投与 4 時間後には 8 例全例（100.0%）が症状なしとなった。喉頭症状の投与前の重症度は、7 例（87.5%）が症状なし、1 例（12.5%）が軽度であった。喉頭症状の重症度は経時的に改善し、投与 2 時間後には 8 例全例（100.0%）が症状なしとなった。

いずれの被験者も追加投与は必要なく本剤 30 mg 単回皮下投与のみで対処可能であった。

11）治験薬の自己投与

発作症状緩和までの時間の中央値（95%CI）は、本剤を自己投与した被験者で 1.53 時間（[1.52, 2.50]時間）、医療従事者が投与した被験者で 1.97 時間（[1.00, 5.00]時間）であり、同程度であった。その他のすべての副次評価項目についてもおおむね同様の結果であった。

2.5.4.2.6 全試験を通しての結果の比較と解析

有効性評価に用いた試験で共通した評価項目である皮膚、腹部又は喉頭浮腫の HAE 急性発作に対する症状スコアを用いた治験担当医師の評価及びその他の評価項目について比較検討した。

（1）症状スコアを用いた治験担当医師の評価

本剤群におけ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の中央値は、外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）、外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）及び日本人成人患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP-FIR-301）で 1.0～2.0 時間であり、日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）の 2 例は 1.0 時間及び 0.9 時間と類似していた。

（2）その他の評価

本剤群における最初の発作症状改善までの時間の中央値は、外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）、外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）及び日本人成人患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP-FIR-301）

で 0.8～1.04 時間であり、日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）の 2 例は 1.0 時間及び 0.3 時間と類似していた。痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者の評価（4 歳以上）に基づく痛みの緩和までの時間の中央値は、HGT-FIR-086 試験で 1.0 時間であり、TAK-667-3001 試験の 2 例は 1.0 時間及び 0.3 時間と類似していた。痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者の評価（4 歳以上）に基づく発作症状が最小になるまでの時間の中央値は、HGT-FIR-086 試験で 3.4 時間であり、TAK-667-3001 試験の 2 例は 1.0 時間及び 0.9 時間と短かった。

2.5.4.3 外挿性の評価

既存データ（外国人成人患者及び小児患者、並びに日本人成人患者を対象とした試験の試験成績）の日本人小児患者への外挿可能性は、対象集団〔日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）〕と、参照集団〔外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）、外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）及び日本人成人患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP-FIR-301）〕における内因性要因、薬物動態及び治療反応性を比較することにより検討した。

2.5.4.3.1 内因性要因

（1）試験デザイン及び人口統計学的データの比較

有効性評価に用いた試験（TAK-667-3001、HGT-FIR-086、HGT-FIR-054 及び SHP-FIR-301）間で、被験者の人種（日本人及び外国人）、年齢（小児及び成人）及び BMI を除き、試験デザイン及び主な人口統計学的特性に大きな違いはなかった。

試験期間中の HAE 発作の種類は試験間で大きな違いはなかったが、HAE 発作の重症度は小児患者を対象とした試験（TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086）では不問であったのに対し、成人患者を対象とした試験（HGT-FIR-054 及び SHP-FIR-301）では中等度以上の患者（喉頭浮腫以外の発作の場合）を対象としていたため、小児患者を対象とした試験では成人患者を対象とした試験と比較してベースライン時の症状スコア（平均値）が低い傾向が認められた。

（2）民族的要因

HAE の遺伝学的特徴については、主に欧米の患者では、C1-INH をコードする遺伝子の変異体が 250 種類以上報告されており、日本人については検討に用いられた患者数は限られているものの、日本人の C1-INH 遺伝子変異の種類及び分布に関する研究から、C1-INH 遺伝子に散在する 23 種類の変異が報告されている。これら変異は、ミスセンス、フレームシフト、ナンセンス突然変異、スプライシング欠損及び全欠失に分類され、変異のパターン及び分布は日本人と白人で類似することが示されている[3]。

臨床的特徴（自然経過及び疾患経過等）については、HAE の定義、分類及び診断等は国内外のガイドラインで共通しており、また、複数の研究からその類似性が示されている[2][4]。Yamamoto らは日本人の HAE に関する公表論文を包括的にレビューし、日本人及び白人の HAE の病型（I／II 型）及びその割合、発症年齢、家族歴の有無、臨床症状、発作の重症度等を比較し、HAE の臨床的特徴は日本人と白人で類似することを報告している[3]。

以上より、HAE の発症要因である遺伝学的特徴及び臨床的特徴に民族的差異はなく、日本人と外国人で同様と考えられた。

（3）年齢（小児及び成人）

前述のとおり、HAE は遺伝性疾患であり、遺伝学的特徴について年齢による違いはない。

臨床的特徴については、HAE は通常小児期に発症し、その後生涯に渡って発作が繰り返される。発作の発症年齢は 1 歳から幅広い報告がなされており、出生後のあらゆる年齢で発作が起こる可能性がある[4][5]。発作頻度や発作症状の重症度は、3～6 歳及び思春期頃に増加することが報告されているが[6]、その頻度や重症度は個体間及び個体内で大きな変動を示す[7]。発作発症の誘発因子は年齢に関わらず様々であり、一般にはストレス、感染、身体運動、月経、外傷、医療処置（歯科治療含む）、天候の変化等が知られているが、多くの場合、明確な誘発因子がなく発症し[8][9]、その発現及び重症度を事前に予測することは困難である。

臨床症状は小児及び成人のいずれも、皮膚、喉頭及び消化管等、体の様々な部分に発現する浮腫発作を主徴とし、未治療の場合、発作症状は一般に 24 時間でピークとなり、その後数日間で消失する[4][7]。これらの発作は、外観が著しく損なわれる腫脹、消化管浮腫では急性の疝痛性腹痛や消化器症状を伴い、特に喉頭浮腫は重篤で上気道閉塞により窒息死に至るおそれがある。

以上より、HAE の遺伝学的特徴及び臨床的特徴は小児及び成人で同様と考えられた。

（4）HAE 発作の重症度

小児患者を対象とした試験では成人患者を対象とした試験と比較してベースライン時の症状スコア（平均値）が低い傾向が認められたが、症状スコア（平均値）は本剤の投与後に時間の経過とともに改善し、いずれの試験でも同様の時間プロファイルパターンを示し、プラセボの投与後の推移と異なっていた。したがって、ベースライン時の HAE 発作の重症度に関わらず、治療反応性の比較が可能であると考えられた。

2.5.4.3.2 薬物動態の比較

初回申請時に、本剤の薬物動態に対する民族差の影響を母集団薬物動態解析により検討したところ、日本人健康成人と外国人健康成人で曝露量が類似していたが、日本人成人患者の曝露量が外国人成人患者より低い傾向が認められた。一方、曝露－反応解析からは、すべての日本人患者で本剤投与後 5 時間以内に急性発作症状の緩和が認められており、日本人患者における低い曝露量は本剤の有効性に影響を与えるものではないと考えられた（2.7.2.1.1.2）。

日本人小児患者に体重区分別の投与量で本剤を皮下投与したときの本剤の広範な曝露量を、母集団薬物動態解析モデルを用いた Modeling & Simulation（M&S）のアプローチを用いて推定したところ、日本人小児患者の曝露量は、日本人成人患者と比較して C_{max} は高かったものの、AUC_6 は同程度であった。日本人成人患者の C_{max} は他の集団（日本人健康成人、外国人健康成人及び外国人成人患者）との比較でも低く、日本人小児患者と日本人成人患者との比較においても同様の傾向がみられた。一方、外国人小児患者の曝露量との比較では、C_{max} 及び AUC_6 ともに同程度であった（2.7.2.3.4）。

2.5.4.3.3 治療反応性（有効性、安全性）の比較

日本人成人と外国人成人での本剤の有効性について、SHP-FIR-301 試験及び HGT-FIR-054 試験の試験成績を比較し検討した。発作症状緩和までの時間の中央値（95%CI）は、日本人成人患者で 1.75 時間（[1.00, 2.50]時間）、外国人成人患者（喉頭浮腫以外の ITT 集団）で 2.0 時間（[1.5, 3.0]時間）であり、日本人及び外国人成人患者で類似していた。また、日本人成人患者では投与 2.5 時間後までに 87.5%、外国人成人患者では投与後 2 時間以内に 88%の患者で発作症状緩和が認められた。

外国人成人と外国人小児における本剤の有効性について、HGT-FIR-054 試験及び HGT-FIR-086 試験の試験成績を比較し検討した。本剤の有効性の比較は、主に両試験に共通する有効性評価項目である、治験担当医師が評価した症状スコア（皮膚及び腹部発作に関連する 8 症状、又はこれに喉頭浮腫に関する発作症状を加えた 13 症状の重症度尺度）の複合症状スコアの投与前からの変化量を検討した。なお、HGT-FIR-086 試験には喉頭浮腫発作を発現した症例は組み入れられなかった。投与前の複合症状スコアの平均値（標準偏差）は、成人患者の本剤群で 0.81（0.440）、プラセボ群で 0.83（0.476）、小児患者で 0.568（0.342）であり、成人患者と比較して小児患者で低かった。また、投与 1 時間後の投与前からの複合症状スコアの変化量の平均値（標準偏差）は、成人患者の本剤群で-0.29（0.361）、プラセボ群で-0.17（0.453）、小児患者で-0.295（0.340）であり、投与前の発作症状の程度にかかわらず、成人及び小児患者のいずれでも投与直後から発作症状緩和が認められた。さらに、その他の時点でも、成人及び小児患者で同様の発作症状緩和が認められた。発作症状緩和までの時間〔各症状の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（平均値）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〕の中央値（両側 95%CI）は、成人患者の本剤群で 1.1 時間（[1.0, 1.5]時間）、プラセボ群で 5.5 時間（[2.5, 24.7]時間）、小児患者で 1.0 時間（[1.0, 1.1]時間）であり、成人及び小児患者で類似した早期からの発作症状緩和が認められた。

日本人小児患者を対象とした TAK-667-3001 試験の発作症状緩和までの時間は、思春期前 1 例で 1.0 時間、思春期／思春期後 1 例で 0.9 時間であり、参照集団の患者で一貫して認められた早期からの発作症状緩和が日本人小児患者（対象集団）でも同様に認められた。

安全性について、TAK-667-3001 試験、HGT-FIR-054 試験、HGT-FIR-086 試験及び SHP-FIR-301 試験のいずれにおいても、主な有害事象として注射部位反応が認められたものの、程度は軽度又は中等度で概ね一過性であり、忍容性は良好であった。本剤の安全性は対象集団と参照集団で類似していた。

2.5.4.3.4 外挿性の妥当性に関する結論

有効性評価に用いた試験（TAK-667-3001、HGT-FIR-086、HGT-FIR-054 及び SHP-FIR-301）間で、被験者の人種及び年齢を除いて試験デザイン及び主な人口統計学的特性に大きな違いはなかった。また、HAE の疾患の病態生理学、自然経過及び疾患経過は民族間及び年齢間で類似していると考えられた。

薬物動態について、日本人小児患者の曝露量は、日本人成人患者と比較して C_{max} は高かったものの、AUC_6 は同程度であった。曝露－反応解析から、本剤の有効性に影響を及ぼす曝

露量の差はないと考えられた。外国人小児患者との比較では、C_{max} 及び AUC_6 は同程度であった。

治療反応性について、本剤の有効性及び安全性は対象集団と参照集団で類似していた。

以上のことから、日本人小児患者に対する用法及び用量を検討するにあたり、HGT-FIR-054 試験、HGT-FIR-086 試験及び SHP-FIR-301 試験の成績を外挿し、TAK-667-3001 試験の試験成績と併せて日本人小児患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と考えられた。

2.5.4.4 部分集団における結果の比較

2.5.4.4.1 思春期分類

思春期分類別の有効性について、外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）及び日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）の結果を用いて検討した。

（1）HAE 急性発作に対する症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状緩和までの時間

HGT-FIR-086 試験における発作症状緩和までの時間の中央値（95%CI）は、思春期前では 1.0 時間（[1.0, 2.0]時間）、思春期／思春期後では 1.0 時間（[1.0, 2.0]時間）であり、思春期前及び思春期／思春期後で同程度であった。

TAK-667-3001 試験における発作症状緩和までの時間は、思春期前 1 例で 1.0 時間、思春期／思春期後 1 例で 0.9 時間であり、思春期前及び思春期／思春期後で同程度であった。

（2）HAE の急性発作に対する症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状が最小になるまでの時間

HGT-FIR-086 試験における発作症状が最小になるまでの時間の中央値（95%CI）は、思春期前では 1.9 時間（[1.0, 2.0]時間）、思春期／思春期後では 1.0 時間（[1.0, 2.0]時間）であり、思春期前及び思春期／思春期後で同程度であった。

TAK-667-3001 における発作症状が最小になるまでの時間は、思春期前 1 例で 1.0 時間、思春期／思春期後 1 例で 0.9 時間であり、思春期前及び思春期／思春期後で同程度であった。

以上、思春期分類別の有効性について特定の傾向はみられなかった。

2.5.4.4.2 その他

年齢、性別、体重、地理的地域、発作の部位（皮膚又は腹部）、発作の重症度及びアンドロゲン又は抗線溶薬の使用による影響を、成人患者を対象とした第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054、JE049-2102 及び JE049-2103）の部分集団解析を用いて検討した結果、いずれの項目についても特定の傾向はみられなかった[10]。日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）及び外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）では、投与者（医療従事者又は被験者本人若しくは家族等の介護者）及び独立した HAE 発作に対する投与回数（1 回目～3 回目）による特定の傾向はみられなかった。

2.5.4.5 推奨用法・用量

2.5.4.5.1 用法・用量

本剤の 2 歳以上の小児に対する用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

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 時間以上の間隔を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。

2.5.4.5.2 用法の設定根拠

（1）1 回あたりの発作に対する再投与について

2018 年 9 月に国内で承認された本剤の用法及び用量は「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。」である。本剤 30 mg の単回皮下投与による効果持続時間は約 6 時間と推定されており、6 時間の間隔で 3 回投与したときに蓄積性がみられず、安全性に特段の問題はみられなかったため、1 回の発作（初回投与後 48 時間以内の発作症状）に対して 6 時間の間隔での投与を可能とした。

TAK-667-3001 試験でも同様に、少なくとも 6 時間以上の間隔をあけ、1 回の発作に対して初回投与を含めて最大 3 回までの投与を可能としていたが、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。外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）では、本剤の単回投与で症状緩和が十分でなかった患者に、1 回の発作に対して最大 3 回までの投与を可能としていたが、ほとんどの発作は単回皮下投与で治療可能であった。外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）試験では、本剤単回皮下投与後、少なくとも 6 時間後まで有効性が持続しており、安全性に問題はみられなかった。なお、国内で実施中の使用成績調査で適応外ではあるものの登録された小児患者 1 例で、1 回の発作に対して本剤 30 mg を 2 回投与した結果、安全性に問題はみられず、追加投与により症状が消失した。

以上より、本剤の再投与により発作症状緩和が期待されることから、本剤の製造販売後においても、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追加投与することとし、24 時間あたりの投与回数は 3 回までとした。

（2）自己投与及び小児用投与セットを用いた投与について

本剤は発作時に発作症状緩和のために緊急投与される注射剤であることから、製造販売後における小児に対する投与方法は、成人と同様に、医療従事者による投与に加えて、医療従事者の管理指導の下に、患者又は介護者による投与（自己投与）も想定している。

そのため、日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）の投与方法は、「発作発現後 12 時間以内に治験実施施設で医療従事者、又は医療従事者の監督下で被験者本人若しくは家族等の介護者が投与する。」とし、治験担当医師が妥当と判断し、患者及び代諾者の了承が得られた場合は教育訓練を行ったうえで、被験者本人又はその家族等の介護者が医療従事者の監督下で投与することを可能とした。また、体重 65 kg 以下の小児患

者では用量調節が必要になることから、製造販売後では海外で使用されている小児用投与セットと同等のものを使用する予定のため、TAK-667-3001 試験では同小児用投与セットを用いて投与した。

その結果、2 例 4 件の小児用投与セットを用いた自己投与が実施され、有効性が確認でき、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。なお、自己投与実施者に対するアンケートでは、いずれの実施者からも問題なく自己投与できたとの意見が得られ、利便性及び満足度について特段の懸念はみられなかった。なお、最新の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）（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）においても、投与方法の違いによる副作用等の発現状況に関する情報は集積していない（5.3.6-1）。

以上より、本剤の製造販売後でも成人と同様に、医療従事者による投与に加えて、医療従事者の管理指導の下に、患者又は介護者による自己投与を可能とし、添付文書「8. 重要な基本的注意」に注意喚起することとした。また、小児用投与セットを用いて用量調節したうえで投与することも可能とし、添付文書「14. 適用上の注意」に注意喚起することとした。

2.5.4.5.3 用量の設定根拠

TAK-667-3001 試験では、投与量を海外で既に承認されている体重区分別の用量と同一とし、小児用投与セットを用いて用量調節したうえで本剤を投与（自己投与）した結果、有効性が確認され、安全性に問題はみられなかった。この体重区分別の用量は、HAE の発作を治療するための最小有効量である 0.4 mg/kg を投与量とした HGT-FIR-086 試験結果及び体重区分別の用量で投与した時の母集団薬物動態解析を含む臨床薬物動態評価により裏付けられている。また、各被験者の血漿中薬物濃度を用いて実施した母集団薬物動態解析では、推定した薬物動態パラメータと参照集団における薬物動態パラメータに大きな違いはなかった（2.7.2.3.2、2.7.2.3.3）。

日本人小児患者に対する用量の検討にあたり、参照集団における既存データ（外国人成人患者及び小児患者、並びに日本人成人患者を対象とした臨床試験の結果）を日本人小児患者へ外挿可能であり、TAK-667-3001 試験で既存の治療反応性と類似した結果が得られたことから（2.5.4.3）、国内小児でも海外で既に承認されている体重区分別の用量と同一の用量で有用性が認められると考えられた。

さらに、日本人小児患者に体重区分別の投与量で本剤を皮下投与したときの本剤の広範な曝露量を、母集団薬物動態解析モデルを用いた M&S のアプローチを用いて推定した結果、本剤の日本人小児患者の推定曝露量は、参照集団で症状緩和作用がみられた曝露量と大きく異ならなかった（2.7.2.3.4）。

以上より、本剤の製造販売後における用量は実際の医療現場における使用状況を考慮し、「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。」としたうえで、海外で既に承認されている体重区分別の用量を目安として用いることとした。

2.5.4.6 効果の持続、耐薬性

本剤は、HAE の急性発作に対して使用する薬剤である。急性発作の症状緩和の維持について、ほとんどの症例で本剤の 1 回の投与で十分な効果が認められた。外国人小児患者を対象

とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）で一部の症例が 2 回目及び 3 回目の治験薬を投与されたが、発作症状緩和までの時間の中央値はそれぞれ 1.0 時間（95%CI : [1.0, 2.3]）及び 1.1 時間（95%CI : [1.0, 3.0]）であり、1 回目の投与の結果〔1.0 時間（95%CI : [1.0, 1.1]）〕と同様に、有効性が認められた。日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）で 1 例が 2 回目及び 3 回目の発作に対してそれぞれ治験薬を投与されたが、発作症状緩和までの時間はそれぞれ 1.0 時間であり、1 回目の投与の結果（1.0 時間）と同様に、有効性が認められた。また、安全性についても 1 回目の投与と 2 回目及び 3 回目の投与で違いはみられず、抗イカチバント抗体の産出もなかった。

以上のことから、本剤は繰り返し引き起こされる HAE 発作に対しても有用であると考えられる。

2.5.4.7 参考文献

[1] 一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会．遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン．改訂 2019 年版．（添付なし）

[2] Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygoren-Pursun E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. Allergy. 2018;73:1575–96.

[3] 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 Mar; 343(3):210-14.

[4] 一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会．遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン．改訂 2014 年版．（添付なし）

[5] Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol. 2004 Sep;114(3 Suppl)

[6] Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010 Jul 28;6(1):18.

[7] Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. Allergy. 2017;72(2):300-13.

[8] Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Czaller I, Nébenführer Z, Temesszentandrási G, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2014 Mar 28;9:44.

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

[10] 「フィラジル皮下注 30 mg シリンジ」製造販売承認申請時添付資料（eCTD 受付番号：290525002）CTD 2.7.3.3.3（添付なし）

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価計画

本剤の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.5.1-1 に示した。

2.5.4.3 で示したとおり、既存のデータとの類似性が示されたことから、本剤の小児 HAE 患者に対する安全性は、今回得られた日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）の試験成績に加え、外国人の成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）、小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）及び日本人の成人患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP-FIR-301）の試験成績を外挿することにより評価することとした。

安全性評価に用いた臨床試験のうち、本項では評価資料である小児患者を対象とした 2 試験（TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086）の概要を示す。

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

地域	相	試験の種類 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	対象	用法・用量	安全性の解析対象集団例数	治験期間 施設数
国内	第 3 相	非盲検試験 TAK-667-3001 ［評価資料］ ［5.3.5.2-1］	皮膚、腹部又は喉頭浮腫の急性発作を発現した HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 2 歳以上 18 歳未満の日本人患者	HAE 急性発作に対し、以下の体重区分別投与量（最大 30 mg）を腹部に単回皮下投与。 体重 12～25 kg：10 mg 体重 26～40 kg：15 mg 体重 41～50 kg：20 mg 体重 51～65 kg：25 mg 体重 65 kg を超える：30 mg 症状の緩和が十分に認められない又は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、少なくとも 6 時間以上の間隔をあけて最大 2 回まで追加投与が可能。 最大 3 回までの発作に対し、本剤を初回投与と同じ用量で追加投与。 初回発作では治験実施医療機関で医療従事者の監督下で介護者又は被験者が自己投与。2 回目以降の発作では、治験実施医療機関で可能な限り医療従事者の監督下で介護者又は被験者が自己投与。	2 例	2021 年 1 月～ 2021 年 7 月 3 施設
海外	第 3 相	非盲検試験 HGT-FIR-086 ［評価資料］ ［5.3.5.2-2］	HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 2 歳以上 18 歳未満の患者	HAE の急性発作を発現した被験者又は HAE の急性発作を発現していない思春期／思春期後の被験者に対し、本剤 0.4 mg/kg（最大用量 30 mg）を単回皮下投与。本剤の初回投与後に HAE の急性発作を発現した思春期／思春期後の被験者に対しては、最大 3 回の発作まで追加投与。初回発作では治験実施医療機関で医療従事者が投与。2 回目以降の発作では、治験実施医療機関で医療従事者が投与又は自宅で介護者若しくは被験者が自己投与。	32 例 （思春期前 11 例、思春期／思春期後 21 例）	2012 年 1 月～ 2018 年 3 月 27 施設

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

地域	相	試験の種類 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	対象	用法・用量	安全性の解析対象集団例数	治験期間 施設数
海外	第 3 相	比較対照試験 HGT-FIR-054 ［参考資料］ ［5.3.5.1-1］	皮膚、腹部又は喉頭浮腫の急性発作を発現した HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 18 歳以上の患者	二重盲検期 HAE の急性発作に対し、本剤 30 mg 又はプラセボを単回皮下投与。 非盲検継続投与期 HAE の急性発作に対し、本剤 30 mg を単回皮下投与。当該発作に対する初回投与から 48 時間以内に症状が悪化した場合、初回投与から 6 時間以上の間隔で最大 2 回まで追加投与が可能。 2 回目以降の発作に対し本剤を追加投与（4 週間で最大 8 回まで投与可能）。 治験実施医療機関で投与。	98 例 盲検下本剤群：46 例 盲検下プラセボ群：46 例 非盲検下本剤群：6 例	2009 年 7 月～ 2012 年 7 月 67 施設
国内	第 3 相	非盲検試験 SHP-FIR-301 ［参考資料］ ［5.3.5.2-3］	皮膚、腹部又は喉頭浮腫の急性発作を発現した HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 18 歳以上の日本人患者	HAE の急性発作に対し、本剤 30 mg を単回皮下投与。初回投与から 48 時間以内に症状が悪化した場合又は症状が持続しており更に治療が必要であると判断された場合は、初回投与から 6 時間以上の間隔で最大 2 回までの追加投与が可能。 治験実施医療機関で医療従事者が投与又は医療従事者の監督下で被験者が自己投与。	8 例	2015 年 3 月～ 2016 年 2 月 8 施設

2.5.5.2 曝露状況

（1）日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）

思春期前及び思春期／思春期後各 1 例に本剤が投与された。思春期前 1 例は治験期間中さらに 2 回新規の HAE 発作が発現したため追加の HAE 発作治療のために、2 回目及び 3 回目の治験薬が投与された。2 例で発現した計 4 回のすべての発作について、治験実施医療機関で医療従事者の監督下で介護者（被験者の家族）により治験薬を投与された。

（2）外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）

初回投与では、思春期前 11 例及び思春期／思春期後 21 例の計 32 例に治験薬が治験実施医療機関で投与された。思春期／思春期後の 21 例のうち、発作なしで治験薬を投与された被験者は 10 例及び発作の治療のために治験薬を投与された被験者は 11 例であった。

思春期／思春期後の 21 例のうち、発作なしで治験薬を投与された 3 例及び発作治療のために治験薬を投与された 6 例の計 9 例が、2 回目及び 3 回目の治験薬を投与された。

2 回目及び 3 回目の治験薬を投与された 9 例のうち、1 例が治験実施医療機関で投与され、8 例が介護者又は被験者により投与された。

2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

（1）日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）

思春期前 1 例では、スクリーニング時及び初回投与時の年齢は [redacted] 歳 1 ヵ月であった。初回投与時の体重は 2[redacted].8 kg、体重パーセンタイルは 50 以上 75 未満、BMI は 15.8 kg/m^2、BMI パーセンタイルは 25 以上 50 未満、身長は 13[redacted].4 cm、身長パーセンタイルは 75 以上 90 未満であった。2 回目及び 3 回目発作時の年齢はそれぞれ [redacted] 歳 3 ヵ月及び [redacted] 歳 5 ヵ月、体重はそれぞれ 2[redacted].8 kg 及び 2[redacted].2 kg、身長はそれぞれ 13[redacted].2 cm 及び 13[redacted].5 cm であった。

思春期／思春期後 1 例では、スクリーニング時及び初回投与時の年齢は、それぞれ 1[redacted] 歳 6 ヵ月及び 1[redacted] 歳 0 ヵ月であった。初回投与時の体重は 5[redacted].6 kg、体重パーセンタイルは 75 以上 90 未満、BMI は 18.6 kg/m^2、BMI パーセンタイルは 25 以上 50 未満、身長は 16[redacted].8 cm、身長パーセンタイルは 97 以上であった。

（2）外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）

「安全性データの解析対象集団」における人口統計学的特性及びその他の特性を以下に示した。

思春期前では、年齢（平均値）はスクリーニング時が 7.45 歳、初回投与時が 8.60 歳であった。6 歳未満は 2 例（18.2%）、6～11 歳は 5 例（45.5%）、11 歳超の被験者は 4 例（36.4%）であった。被験者はすべて白人で、男性が半数をわずかに超えていた（54.5%）。体重（平均値）は 35.96 kg、体重のパーセンタイル（平均値）は 67.48 であった。身長（平均値）は 132.09 cm、身長のパーセンタイル（平均値）は 61.36 であった。BMI（平均値）は 19.51 kg/m^2、BMI のパーセンタイル（平均値）は 65.46 であった。

思春期／思春期後では、年齢（平均値）はスクリーニング時が 13.10 歳、初回投与時が 14.27 歳であった。ほとんどの被験者は 11 歳超（95.2%）、男性（61.9%）、白人（95.2%）であった。体重（平均値）は 60.15 kg、体重のパーセンタイル（平均値）は 69.48 であった。身長（平

均値）は 163.23 cm、身長のパーセンタイル（平均値）は 53.39 であった。BMI（平均値）は 22.39 kg/m^2、BMI のパーセンタイル（平均値）は 70.36 であった。

初回投与では、全体の結果と同様であった。

2 回目投与では、年齢（平均値）はスクリーニング時が 13.89 歳、2 回目投与時が 17.41 歳であった。すべての被験者は 11 歳超であり、ほとんどの被験者が白人（88.9%）であった。性別は、男性 44.4%及び女性 55.6%であった。体重（平均値）は 69.57 kg、体重のパーセンタイル（平均値）は 77.18 であった。身長（平均値）は 172.78 cm、身長のパーセンタイル（平均値）は 71.72 であった。BMI（平均値）は 23.31 kg/m^2、BMI のパーセンタイル（平均値）は 65.95 であった。

3 回目投与では、2 回目投与における安全性データの解析対象集団と同様であった。

2.5.5.4 有害事象の評価

小児 HAE 患者の安全性を評価した主な臨床試験（TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086）について、有害事象を評価した。

有害事象の解析では、有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて読み替えた。HGT-FIR-086 試験の MedDRA バージョンは、Ver.16.0 であった。有害事象の評価方法の詳細は、2.7.4.1.1.2 に示した。

注射部位反応は有害事象とは別に評価し、2.5.5.4.4（1）に示した。特に記載のない限り、有害事象は注射部位反応以外の有害事象について記載した。

2.5.5.4.1 有害事象の概要

（1）日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）

有害事象はみられなかった。

（2）外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）

有害事象の発現頻度は、思春期前、思春期／思春期後及び全体で、それぞれ 18.2%（2/11 例）、52.4%（11/21 例）及び 40.6%（13/32 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、それぞれ 0%（0/11 例）、4.8%（1/21 例）及び 3.1%（1/32 例）であった。

高度の有害事象の発現頻度は、それぞれ 0%（0/11 例）、9.5%（2/21 例）及び 6.3%（2/32 例）であった。

重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡はみられなかった。

初回投与における有害事象の発現頻度は、思春期前、思春期／思春期後及び全体で、それぞれ 18.2%（2/11 例）、38.1%（8/21 例）及び 31.3%（10/32 例）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、思春期／思春期後 1 例にみられた。高度の有害事象はみられなかった。

2 回目投与における有害事象の発現頻度は、治験実施医療機関での投与、介護者又は被験者による投与及び全体で、それぞれ 100%（1/1 例）、37.5%（3/8 例）及び 44.4%（4/9 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び高度の有害事象はみられなかった。

3 回目投与における有害事象の発現頻度は、治験実施医療機関での投与、介護者又は被験者による投与及び全体で、それぞれ 100%（1/1 例）、50.0%（4/8 例）及び 55.6%（5/9 例）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みられなかった。高度の有害事象は介護者又は被験者による投与 2 例にみられた。

2.5.5.4.2 比較的よくみられる有害事象

（1）日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）

有害事象はみられなかった。

（2）外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）

全体で 2 例以上にみられた有害事象は鼻咽頭炎及び上気道感染が各 9.4%（3/32 例）、アレルギー性結膜炎、結膜炎、歯痛、発熱、頭痛及び口腔咽頭痛が各 6.3%（2/32 例）であった。

初回投与では、有害事象は全体で 10 例（31.3%）にみられた。最も発現頻度が高かった器官別大分類別有害事象は「感染症および寄生虫症」（12.5%）であった。2 例以上でみられた有害事象は、上気道感染 9.4%（3/32 例）、結膜炎、鼻咽頭炎及び頭痛 6.3%（2/32 例）であった。

2 回目投与では、有害事象は全体で 4 例（44.4%）にみられた。最も発現頻度が高かった器官別大分類別有害事象は「感染症および寄生虫症」（33.3%）であった。有害事象は、アレルギー性結膜炎、インフルエンザ、鼻咽頭炎、細菌性膣炎及び丘疹各 1 例であった。

3 回目投与では、有害事象は全体で 5 例（55.6%）にみられた。最も発現頻度が高かった器官別大分類別有害事象は「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（各 22.2%）であった。有害事象は、発熱 2 例並びに耳痛、歯痛、嘔吐、毛包炎及び口腔咽頭痛各 1 例であった。

ほとんどの有害事象は、治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、初回投与でみられた口内乾燥及び疲労 1 例であった。ほとんどの有害事象の程度は軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、3 回目投与でみられた思春期／思春期後の耳痛及び毛包炎各 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

（3）全試験を通しての結果の比較

小児患者を対象とした国内第 3 相試験（TAK-667-3001）の有害事象の発現状況について、小児患者を対象とした海外第 3 相試験（HGT-FIR-086）、成人患者を対象とした国内第 3 相試験（SHP-FIR-301）（2.7.6.4）及び外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）（2.7.6.1）の臨床成績と比較して、特に問題となる違いはみられなかった。

2.5.5.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

小児 HAE 患者の安全性を評価した主な臨床試験（TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086）では、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

2.5.5.4.4 特に注目すべき有害事象

本剤の医薬品リスク管理計画で安全性検討事項として設定している注射部位反応、免疫原性、血圧低下及び心機能悪化に加え、在宅等の医療機関外での自己投与を想定していることから自己投与時の安全性について評価した。

（1）過敏症及び注射部位反応

1）日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）

2 例で、いずれも軽度又は中等度の注射部位反応がみられた。

思春期前 1 例では、初回投与で投与 4 時間後に軽度の紅斑がみられたが、投与 14 時間後までに消失した。2 回目投与で投与 1 時間後に軽度の紅斑及び軽度の腫脹がみられたが、投与 4 時間後までに消失した。3 回目投与では、注射部位反応はみられなかった。

思春期／思春期後 1 例で、投与 1 時間後に中等度の紅斑、中等度の腫脹及び軽度の熱感がみられたが、退院時までに消失した。

2）外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）

初回投与では、注射部位反応は 29 例（90.6%）にみられた。最も発現頻度が高かった注射部位反応は紅斑 27 例（84.4%）及び腫脹 22 例（68.8%）であった。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。重度の注射部位反応は思春期／思春期後 2 例（紅斑 1 例、紅斑、熱感、腫脹及び温感 1 例）にみられた。いずれも投与 1 時間後にみられたが、投与 6 時間後までに消失した。

2 回目投与では、注射部位反応は 9 例全例にみられた。最もよくみられた注射部位反応は紅斑（100%）及び腫脹（77.8%）であった。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。重度の注射部位反応は思春期／思春期後 3 例（紅斑 1 例、皮膚の疼痛 2 例）にみられた。重度の紅斑 1 例は、投与 1 時間後にみられたが、投与 2 時間後までに消失した。重度の皮膚の疼痛 1 例は投与 1 時間後にみられたが、投与 2 時間後で消失した。重度の皮膚の疼痛 1 例は投与 6 時間後にみられたが、投与 8 時間後までに消失した。

3 回目投与では、注射部位反応は 8 例（88.9%）にみられた。最もよくみられた注射部位反応は紅斑（88.9%）及び腫脹（77.8%）であった。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。重度の注射部位反応は、思春期／思春期後 1 例（皮膚の疼痛、そう痒及び腫脹）にみられた。重度の皮膚の疼痛は投与 1 時間後にみられたが、投与 4 時間後までに消失した。重度のそう痒は、投与 2 時間後にみられたが、投与 4 時間後までに消失した。重度の腫脹は投与 1 時間後及び投与 2 時間後にみられたが、投与 4 時間後に消失した。

また、全体として、2 回目投与及び 3 回目投与で注射部位反応の重症度が高くなる傾向はみられなかった。

3）全試験を通しての結果の比較

小児患者を対象とした国内第 3 相試験（TAK-667-3001）の注射部位反応について、小児患者を対象とした海外第 3 相試験（HGT-FIR-086）、成人患者を対象とした国内第 3 相試験（SHP-FIR-301）（2.7.6.4）及び外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照象試験（HGT-FIR-054）（2.7.6.1）の臨床成績と比較して、特に問題となる違いはみられなかった。

（2）免疫原性

小児 HAE 患者の安全性を評価した主な臨床試験（TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086）では、免疫原性の有害事象はみられなかった。

（3）血圧低下

小児 HAE 患者の安全性を評価した主な臨床試験（TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086）では、血圧低下を示す有害事象はみられなかった。

（4）心機能悪化

小児 HAE 患者の安全性を評価した主な臨床試験（TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086）では、心機能低下を示す有害事象はみられなかった。

（5）自己投与時の安全性

日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）では、被験者の安全性確保の観点から、医療機関において医療従事者の監督下で 2 例が被験者の家族により投与された。

外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）では、2 回目及び 3 回目投与において、それぞれ 8 例が介護者又は被験者により投与された。

いずれの試験においても、安全性上の懸念はなかった。

2.5.5.4.5 有害事象の評価のまとめ

小児患者を対象とした国内第 3 相試験（TAK-667-3001）について、安全性に問題はみられなかった。また、小児患者を対象とした海外第 3 相試験（HGT-FIR-086）、成人患者を対象とした国内第 3 相試験（SHP-FIR-301）（2.7.6.4）及び外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）（2.7.6.1）の試験成績と比較して、特に問題となる違いはみられなかった。

2.5.5.5 臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査について、評価時点別の検査値及びベースラインからの変化量を評価した。

小児 HAE 患者の安全性を評価した主な臨床試験（TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086）では、いずれの検査項目においても、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

尿検査に関連する有害事象（器官別大分類が臨床検査の有害事象）として、外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）では、初回投与で尿中亜硝酸塩陽性及び尿中蛋白陽性各 1 例がみられたが、いずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.6 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.6.1 バイタルサイン

バイタルサインについて、評価時点別の検査値及びベースラインからの変化量を評価した。

小児 HAE 患者の安全性を評価した主な臨床試験（TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086）では、バイタルサインについて、投与期間中に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2.5.5.6.2 心電図の評価

心電図について、心電図判定（正常、臨床的に問題ではない異常、臨床的に問題と考えられる異常）で判定し評価した。また、TAK-667-3001 試験では、心電図パラメータの評価時点別の検査値及びベースラインからの変化量を評価した。

小児 HAE 患者の安全性を評価した主な臨床試験（TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086）では、心電図について、投与期間中に臨床的に問題となる異常はみられなかった。また、心電図パラメータについて、投与期間中に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2.5.5.6.3 免疫原性の評価

免疫原性について、抗イカチバント抗体の有無を測定し評価した。

小児 HAE 患者の安全性を評価した主な臨床試験（TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086）では、本剤投与後のいずれの時点においても抗体反応が陽性の被験者はみられなかった。

2.5.5.6.4 生殖ホルモン

生殖ホルモン〔男性：テストステロン、卵胞刺激ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）、女性：エストラジオール、FSH、LH 及びプロゲステロン〕について、ベースラインからの変化量を評価した。

（1）日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）

生殖ホルモンについて、投与期間中に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

（2）外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）

1）男性

初回投与では、ほとんどの被験者がすべての時点で正常であった。2 回目投与及び 3 回目投与では、テストステロンを除き、ほとんどの被験者がいずれの時点においても正常であった。テストステロンについて、2 回目投与では 2 例（50.0%）でテストステロン低値がみられ、3 回目投与では、1 例でテストステロン低値がみられたが、いずれも有害事象として報告されなかった。

全体として、生殖ホルモンについて、投与期間中に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2）女性

初回投与では、プロゲステロンを除き、ほとんどの被験者がすべての時点で正常であった。プロゲステロンについて、思春期前 3 例（60.0%）でプロゲステロン低値がみられ、思春期前 1 例では、すべての時点でプロゲステロン高値であったが、いずれも有害事象として報告されなかった。2 回目投与及び 3 回目投与では、すべての被験者でいずれの時点においても正常であった。

全体として、生殖ホルモンについて、投与期間中に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 内因性要因

（1）思春期分類

内因性要因の影響を検討するため、思春期分類別の有害事象の発現状況について、思春期前及び思春期／思春期後の被験者に投与された外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）の初回投与における有害事象（表 2.7.4.2-5）を用いて検討した。

初回投与における有害事象の発現頻度は、思春期前、思春期／思春期後及び全体で、それぞれ 18.2%（2/11 例）、38.1%（8/21 例）及び 31.3%（10/32 例）であり、思春期前と比較して、思春期／思春期後で高かったが、器官別大分類別及び基本語別では、思春期前及び思春期／思春期後で大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、思春期／思春期後 1 例にみられた。高度の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、思春期前及び思春期／思春期後のいずれにおいてもみられなかった。

以上より、有害事象の発現状況と思春期分類との間に、特定の傾向は認められなかった。

（2）その他

その他の内因性要因として年齢、性別、人種及び体重別の有害事象の発現状況を検討した結果、特定の傾向は認められなかった[1]。

2.5.5.7.2 外因性要因

外因性の影響を検討するため、地域別の有害事象の発現状況を検討した結果、特定の傾向は認められなかった[1]。

2.5.5.7.3 薬物相互作用

本申請で新たな検討は実施していない。

2.5.5.7.4 妊娠及び授乳時の使用

本申請で新たな検討は実施していない。

また、日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）では、妊娠又は授乳婦は組み入れられておらず、治験期間中に妊娠した被験者もみられなかった。

2.5.5.7.5 過量投与

小児 HAE 患者の安全性を評価した主な臨床試験（TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086）では、過量投与はみられなかった。

なお、国内の製造販売後では、日常診療下で本剤が投与されたすべての HAE 患者を対象に、使用実態下での安全性及び有効性を検討する使用成績調査を 2018 年 11 月 ▌日に開始し、実

施中である。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、適応外使用例として小児患者 6 例が登録されており、うち 3 例についてデータ固定されている。

小児患者 6 例のうち 4 例に、急性発作に対して本剤 30 mg 又は 15 mg が投与された。有害事象は、6 例中 1 例に発熱が報告されたが、程度は軽度で、本剤との関連は否定された。

2.5.5.7.6 薬物乱用

本申請で新たな検討は実施していない。

2.5.5.7.7 離脱症状及び反跳現象

本申請で新たな検討は実施していない。

2.5.5.7.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本申請で新たな検討は実施していない。

2.5.5.8 市販後データ

本剤は 2008 年に欧州にて、2018 年に日本にて製造販売承認を取得し、2022 年 5 月現在、56 ヵ国で承認されている。最新の PBRER（調査単位期間：2020 年 7 月 12 日～2021 年 7 月 11 日）（5.3.6-1）における製造販売後の累積推定患者曝露は約 783,434 人であった。国際誕生日（2008 年 7 月 11 日）以降に収集された安全性情報を PBRER において評価及び分析した結果、本剤のベネフィット・リスクバランスは良好に保たれており、追加の安全確保措置は不要と結論付けられている。

なお、本剤の国内で実施中の使用成績調査では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 18 歳未満の小児患者 6 例が登録されており、うち 3 例についてデータが固定されている（2.7.4.5.5）。小児患者 6 例のうち 4 例に本剤が計 7 回投与（自己投与）された。投与された患者の年齢は、[redacted]歳、1[redacted]歳、1[redacted]歳及び 1[redacted]歳各 1 例であり、いずれも適応外使用にあたるものの、急性発作に対して本剤 30 mg 又は 15 mg が投与された。本剤が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た。有害事象として 6 例中 1 例に発熱が報告されたが、程度は軽度で、本剤との関連は否定された。

2.5.5.9 参考文献

[1]　「フィラジル皮下注 30 mg シリンジ」製造販売承認申請時添付資料（eCTD 受付番号：290525002）CTD 2.7.4.6（添付なし）

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

HAE は、主に、C1-INH 遺伝子の変異による C1-INH 量的欠損（I 型）／機能的欠損（II 型）により、皮膚、消化管及び喉頭等、身体の様々な部位に浮腫発作を繰り返すことを主徴とする常染色体優性の遺伝性の希少疾患である。皮膚の浮腫は主に外観が損なわれる腫脹が特徴であり、消化管浮腫は急性の疝痛性腹痛が生じ、嘔吐及び下痢等を伴う。特に、喉頭浮腫では上気道閉塞により窒息死に至るおそれがあり、重篤な転帰をもたらしうる。HAE の発作は通常、小児期／青年期から発症し、思春期頃から頻度及び重症度が増加し、患者の生涯に渡って繰り返し生じる。発作は種々の要因により誘発されるが、多くの場合、明らかな誘因を認めることなく突如発現する。そのため、患者は常に発作に対する不安や恐怖を抱えながらの生活を強いられ、QOL が著しく低下し、社会参画が困難となることもある。これは小児でも同様であり、特に発作を経験した小児患者は不安を抱えやすく日常生活や就学が困難となり、不安が更なる発作を誘発することもある。また、小児は気道径が小さいため、喉頭発作による窒息のリスクがより高くなる。

国内患者団体へ行った意見聴取からも、患者本人及びその家族は、発作症状による苦しみ、喉頭発作をはじめとした発作がいつ起こるか分からない恐怖を抱えており、さらに、発作により学校などの集団生活や就学が大きく制限された結果、社会生活において孤立し、小児患者の将来の社会性など人格形成にも大きな影響を与えることが少なくない状況であることが確認されている。また、日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）でも事例があったように、発作が起こった場合、小児患者は自身で医療機関を受診することが難しいため、その場での治療が可能な薬剤がない場合には、保護者が帰宅し通院可能となるまで痛み及び苦しみに耐えなければならないこともある。もし発作が喉頭浮腫であった場合には、早期治療が出来ないことで生命を脅かすリスクが高い。

以上のことから、小児 HAE は疾患に伴う諸症状や喉頭発作などの致死性発作のリスクに加え、患者本人及び家族等の介護者の日常生活、成長過程における人格形成や社会性に著しい影響を及ぼす重大な疾患である。

2.5.6.1.2 現行の治療

現在、国内では、ヒト血漿由来濃縮 C1-INH 製剤であるベリナート P 静注及びブラジキニン B2 受容体拮抗薬である本剤が、HAE の急性発作を効能効果として承認されている[1]。しかしながら、いずれも小児に対する適応を取得しておらず、個々の医師の判断による適応外使用として例外的に使用されているのが現状である。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 本剤の単回皮下投与（体重区分別の投与量）により、成人と同様の HAE の急性発作の症状緩和が早期に得られる。

日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）において、本剤の投与により、本剤を投与した 2 例でいずれも症状緩和が早期に認められ、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、思春期前 1 例で 1.0 時間、思春期／思春期後 1

例で 0.9 時間であり、外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）、外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）及び日本人成人患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP-FIR-301）と同様の治療反応性が確認された。HAE 発作の症状は通常 24 時間で最大となり数日で消失すると報告されている[1]ことから、本剤投与による優れた症状緩和作用が示唆される。また、本剤の投与経路は皮下投与であるため、静脈ルートを確保する必要がなく、利便性が高いと考えられる。

日本人小児患者を対象に実施した M&S では、日本人小児患者に本剤を体重区分別の投与量で皮下投与したときの曝露量は、日本人成人患者に本剤 30 mg を投与したときと比較して、C_{max} は高かったものの、AUC_6 は同程度であった。曝露－反応解析から、本剤の有効性に影響を及ぼす曝露量の差はないと考えられたことから、日本人小児患者に本剤を体重区分別の投与量で皮下投与した場合、年齢にかかわらず日本人成人患者と同様の有効性が得られると考えられる。

また、外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）、外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）及び日本人成人患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP-FIR-301）において、背景因子（性別、HAE 重症度、前治療の有無等）別の有効性を検討したところ、背景因子による有効性への影響はないと考えられたことから、日本人小児患者においても同様に患者背景の影響を受けることなく有効性を発揮するものと考えられる。

2.5.6.2.2 自己投与（患者本人又は介護者）においても医療従事者が投与した場合と同程度の有効性及び安全性を示す。また、HAE の急性発作時の対応として自己投与による治療を可能とすることで、患者本人のみならず介護者の生活の質の向上に寄与する。

通常の生活環境における自己投与の有効性は、第 3 相、非盲検、単一群、自己注射試験（JE049-3101）で検討され、第 3 相比較対照試験で医療従事者が投与した場合と同様に、症状緩和が早期に認められている[2]。日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）では、被験者の安全性確保の観点から、医療機関において医療従事者の監督下で 2 例に計 4 回自己投与されているが、医療従事者が投与したときと同様の症状緩和が早期に認められ、安全性上の懸念もなかった。本剤の使用成績調査では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で 18 歳未満の小児患者 6 例が登録されており、うち 3 例についてデータが固定されている。6 例のうち 4 例に本剤が計 7 回投与（自己投与）され、すべての発作に対して症状の緩和が認められた。有害事象として 6 例中 1 例に発熱が報告されたが、程度は軽度で、本剤との関連は否定された。

HAE では、身体の様々な部位に予測できない浮腫発作が繰り返し発現するため、患者の精神的、肉体的及び経済的負担は大きい。また、患者のみならず介護者にとっても、欠勤が必要になるなど生産性に影響を及ぼすため、負担が大きい[3]。特に喉頭浮腫の場合は、急速な上気道閉塞を招き、窒息により死に至る場合もある。しかし、治療を早期に開始することにより、他の部位への進行を抑えるのと同時に発作の重症度を軽減し、症状の持続時間を短縮できることが示唆されている。国内で承認されている HAE 治療薬のうち、本剤のみ自己投

与が可能であり、単回投与により早期に症状緩和を得ることができ、反復投与しても効果の低下がみられないことから、患者にとってのベネフィットは大きい。

The World Allergy Organization は、HAE の特徴である予測不能で、痛みを伴い、生命を脅かすこともある急性発作に対するオンデマンドの治療を推奨しており、すべての患者において、診断が確定した時点で、在宅治療及び自己投与を考慮すべきであるとされている。また、C1-INH の自己投与が患者の QOL を改善するとの報告もある[4]。海外で成人及び小児の HAE 患者を対象として実施中である製造販売後イカチバントアウトカム調査の結果によると、HAE 発作に対する本剤の投与における自己投与の割合は 20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月に登録された患者で 95%を超えていた[5]。また、20[redacted] 年 [redacted] 月時点で 18 歳未満の小児患者 8 例に本剤が投与されており、調査結果の完全なデータが得られた 6 例の合計 288 回の発作に対して、92%は家族又は介護者、4.5%は患者本人により本剤が投与されていた[6]。自己投与の割合が経時的に増加していることは、自己投与の利便性及び患者からの支持が高く、また、The World Allergy Organization の推奨にも沿っていることを示している。さらに、小児患者については、発作が致死性の喉頭浮腫である場合を想定してすべての小児患者において介護者による投与又は自己投与のトレーニングを考慮すべきであると報告されている[7]ことから、自己投与は成人患者だけではなく小児患者にとっても有効な方法であると考えられる。20[redacted] 年 [redacted] 月に国内 HAE 患者団体に小児 HAE 治療薬に対するニーズを調査した結果、本剤は患者本人又は家族等の介護者による投与によりタイミングを逸することなく急性発作を速やかに緩和させることが可能な薬剤であるため、患者本人及び家族等の介護者の生活を一変させる治療オプションになり得ると期待されていること、並びに本剤が一刻も早く医療現場に提供されるよう要望されていることを確認している。

2.5.6.2.3 安全性に問題がなく、忍容性に優れている。

日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）において、一過性の注射部位反応がみられたが、重症度は軽度又は中等度であり、重篤なものはなかった。生殖ホルモン、心機能及び血圧並びに免疫原性を含む安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）においても、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であり、国内外の小児患者を対象とした臨床試験及び製造販売後の情報を踏まえても、本剤は小児投与に際しても忍容性に優れていると考える。

2.5.6.2.4 長期間にわたり複数回の HAE 発作の治療に反復して使用した場合もイカチバントの有効性は低下しない。

初回申請時の第 3 相比較対照試験 3 試験（HGT-FIR-054、JE049-2102 及び JE049-2103）において、発現した HAE の急性発作のうち、1～5 回目までの発作に対する本剤の反復投与による症状緩和までの時間の中央値は 1.5～4.5 時間の範囲であり、いずれの発作回数でも 3 試験全体で一貫した有効性が示された。一貫した有効性は最大で 15 回目の発作まで維持され、反復して使用した場合も本剤の有効性が低下しないことが示された[8]。

外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）において、2 回目及び 3 回目の発作に対する本剤の反復投与による症状緩和までの時間の中央値はそれぞれ 1.0 時

間及び 1.1 時間であり、反復して使用した場合も本剤の有効性が低下しないことが示された（2.7.3.2.2）。また、日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）において、1 例に 2 回目及び 3 回目の本剤が投与されたが、発作症状緩和までの時間はいずれも 1.0 時間であり、反復して使用した場合も本剤の有効性が低下しないことが示された（2.7.3.2.1）。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 重要な特定されたリスク

海外第 3 相試験、国内第 3 相試験及び海外の製造販売後において、重篤な過敏反応が報告されているため、「重篤な過敏症及び重度の注射部位反応」を本剤の重要な特定されたリスクとした。

注射部位反応はイカチバントの治療を受けたほぼすべての被験者で報告されている。ほとんどの注射部位反応は一過性で、程度は軽度から中等度であり、4～8 時間以内に完全に消失した。

2.5.6.3.2 重要な潜在的リスク

本剤の薬理作用に基づいて「心機能悪化」及び「血圧低下」を、また、成人 HAE 患者を対象とした海外第 3 相試験にて抗イカチバント抗体に対する一過性の陽性反応が認められたことから「免疫原性」を本剤の重要な潜在的リスクとした。

In vitro 試験においてイカチバントはヒト肥満細胞を活性化させることが明らかになっており、イカチバントの高用量ボーラス静脈内注射試験において、血圧低下が確認されている。また、イカチバントのブラジキニン拮抗作用により、心血管系疾患を有する患者に潜在的リスクをもたらす可能性がある。これまでに実施した臨床試験では臨床的に重要な血圧低下作用及び心血管系に対する安全性の懸念は認められていない。

これまでに実施した臨床試験においてイカチバントは全体的に免疫原性を示さなかったが、イカチバントを反復投与した後、ごく少数の被験者で一過性の抗イカチバント IgG 抗体の陽性が確認された。

2.5.6.3.3 自己投与（患者本人又は介護者）時のリスク

2.5.6.2.2 項に示したとおり、これまでに実施した臨床試験及び本剤の使用成績調査において、医療機関での投与及び自己投与のいずれにおいても安全性上の懸念は認められていない。

2.5.6.3.4 生殖ホルモンレベルに対する影響

本剤の薬理作用に基づいて、欧州にて「思春期／思春期後の小児の生殖ホルモンレベルに対する影響」が重要な潜在的リスクとして特定されている。

幼若毒性試験において、ラット及びイヌ（幼若／未熟）におけるホルモン濃度、生殖器官及び性的成熟に対する影響が確認されているが、これまでに実施した小児 HAE 患者を対象とした臨床試験では臨床的に問題となる生殖ホルモン濃度の変化は認められていない。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

日本人小児 HAE 患者の急性発作の治療において、本剤を投与することにより症状緩和が早期に得られ、複数回の発作に対して反復して使用した場合にも有効性は低下しないことが示された。また、本剤は自己投与による治療が可能であり、予測不能な急性発作に対してタイミングを逸することなく速やかに投与し、症状を緩和させることが可能な薬剤である。

さらに、日本人小児に対して本剤を投与したときの安全性に特段の問題はみられず、想定されるリスクは既知の安全性プロファイルと同様であると考えられることから、添付文書等における注意喚起及び自己投与のトレーニングにより管理可能と考える。

以上より、本剤が小児 HAE の急性発作に対する有効な治療薬であることに加え、自己投与という既存の治療薬にはないベネフィットを提供できること、想定されるリスクは適切に管理することが可能と考えられたことから、本剤のベネフィットはリスクを上回っており、本剤を小児 HAE の急性発作治療の選択肢の一つとして医療現場に提供することは臨床的に意義があると考える。

2.5.6.5 参考文献

[1] 一般社団法人日本補体学会HAEガイドライン作成委員会．遺伝性血管性浮腫（HAE）診療ガイドライン．改訂2019年版．（添付なし）

[2] 「フィラジル皮下注30 mgシリンジ」製造販売承認申請時添付資料（eCTD受付番号：290525002）CTD 2.5.4.2（添付なし）

[3] Aygören-Pürsün 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. doi: 10.1186/1750-1172-9-99.

[4] Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. Eur J Dermatol. 2009;19:147-51.

[5] Maurer M, Longhurst H, Aberer W, Bouillet L, Grumach AS, Botha J, et al. Self-administration of icatibant for the treatment of angioedema attacks:findings from the Icatinant Outcome Survey. JSA/WAO Joint Congress 2020.

[6] Andresen I, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Grumach AS, et al. Icatibant Treatment of Acute Attacks in Pediatric Patients With Hereditary Angioedema: Findings From the Icatibant Outcome Survey. Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology 2019.

[7] Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. Allergy. 2017;72(2):300-13.

[8] 「フィラジル皮下注30 mgシリンジ」製造販売承認申請時添付資料（eCTD受付番号：290525002）CTD 2.5.6.1（添付なし）

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

2.5.3.6 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

2.5.4.7 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

2.5.5.9 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

2.5.6.5 参考文献に記載