目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 2
2.7.1.1 背景及び概観 2
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 2
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 2
2.7.1.4 参考文献 2
2.7.1.5 付録 2

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

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。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当せず。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず。

2.7.1.4 参考文献

該当せず。

2.7.1.5 付録

該当せず。

目次

略号一覧表 3
2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 初回申請時に提出した薬物動態試験のまとめ 5
2.7.2.1.2 本申請にあたり薬物動態を検討した臨床薬理試験の概要 6
2.7.2.1.3 生体試料分析法 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 7
2.7.2.2.2 薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験 8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析 9
2.7.2.3.2 日本人成人 HAE 患者と日本人小児 HAE 患者の比較 18
2.7.2.3.3 外国人小児 HAE 患者と日本人小児 HAE 患者の比較 19
2.7.2.3.4 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 19
2.7.2.4 用量設定の根拠 22
2.7.2.5 参考文献 23

表

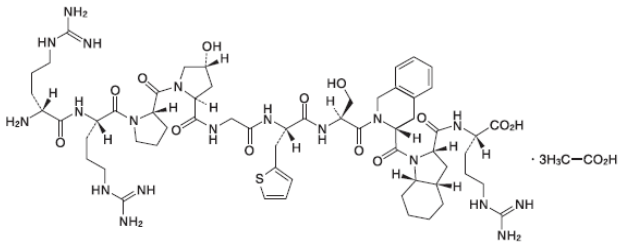
表 2.7.2.1-1　薬物動態を検討した臨床試験 7
表 2.7.2.1-2　生体試料分析法に関する要約 7
表 2.7.2.2-1　日本人小児 HAE 患者に本剤を単回皮下投与したときのイカチバント及び代謝物の血漿中濃度の個別値（TAK-667-3001 試験） 8
表 2.7.2.2-2　外国人小児 HAE 患者に本剤を単回皮下投与したときのイカチバント及び代謝物の血漿中濃度の個別値（HGT-FIR-086） 9
表 2.7.2.3-1　母集団薬物動態解析における対象集団の被験者背景（連続変数） 10
表 2.7.2.3-2　母集団薬物動態解析における対象集団の被験者背景（カテゴリカル変数） 11
表 2.7.2.3-3　最終モデルにおけるイカチバントの母集団薬物動態パラメータの推定値 12
表 2.7.2.3-4　本剤を単回皮下投与したときのイカチバントの薬物動態パラメータ（最終モデルを用いた母集団薬物動態解析に基づく推定値） 14
表 2.7.2.3-5　日本人成人 HAE 患者及び日本人小児 HAE 患者に 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（ng/mL） 18
表 2.7.2.3-6　外国人及び日本人の小児 HAE 患者に本剤皮下投与したときの 血漿中イカチバント濃度（ng/mL） 19
表 2.7.2.3-7　小児患者における体重区分別推奨投与量 20
表 2.7.2.3-8　日本人小児患者の仮想集団におけるイカチバントの推定曝露量 20

表 2.7.2.3-9　日本人小児患者の仮想集団（体重区分別用量）及び日本人成人患者（30 mg）に本剤を単回皮下投与した時のイカチバントの曝露量の比較（C_{max} 及び AUC_6） 21
表 2.7.2.3-10　日本人小児患者及び外国人小児患者の仮想集団に本剤を体重区分別用量で皮下投与した時のイカチバントの曝露量の比較（C_{max} 及び AUC_6） 21

図

図 2.7.2.3-1　最終モデルの診断プロット 13
図 2.7.2.3-2　日本人成人 HAE 患者における、 C_{max} の三分位数で分類した症状緩和が得られない確率（SHP-FIR-301 試験） 15
図 2.7.2.3-3　日本人成人 HAE 患者における、 AUC_6 の三分位数で分類した症状緩和が得られない確率（SHP-FIR-301 試験） 16
図 2.7.2.3-4　外国人小児 HAE 患者における、 C_{max} の三分位数で分類した症状緩和が得られない確率（HGT-FIR-086 試験） 17
図 2.7.2.3-5　外国人小児 HAE 患者における、 AUC_6 の三分位数で分類した症状緩和が得られない確率（HGT-FIR-086 試験） 17

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-667	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_{∞}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity（0 時間から無限大時間までの血中濃度―時間曲線下面積）
AUC_{6}	area under the concentration-time curve from time 0 to6 hours（0 時間から 6 時間までの血中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度－時間曲線下面積）
CL/F	apparent clearance after extravascular administration（見かけの全身クリアランス）
CLp/F	Apparent inter-compartmental clearance after extravascular administration（見かけのコンパートメント間クリアランス）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
HAE	hereditary angioedema（遺伝性血管性浮腫）
Vc/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）
Vp/F	Apparent volume of distribution for the peripheral compartment（見かけの末梢コンパートメントの分布容積）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

イカチバント酢酸塩（以下、本剤）は 2018 年 9 月に国内で成人を対象とした初回の製造販売承認を取得している。本申請は、同効能・効果の 2 歳以上 18 歳未満の小児遺伝性血管性浮腫（以下、HAE）患者に対する用法及び用量の追加を目的とした申請である。

「フィラジル皮下注 30 mg シリンジ」の製造販売承認申請（以下、初回申請）時には、日本人成人、並びに外国人成人及び小児の試験成績を含めた資料を提出しており、本項では初回申請に提出した薬物動態試験のまとめを述べたうえで、本申請にあたり新たに実施した臨床薬理試験について概説する。なお、本申請にあたり、ヒト生体試料を用いた試験は新たに実施していない。

日本人小児 HAE 患者に対する用量については、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することとし、その妥当性を検討した（2.7.2.4）。

2.7.2.1.1 初回申請時に提出した薬物動態試験のまとめ

2.7.2.1.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

本剤を投与した被験者の血漿中には、イカチバントの他に不活性代謝物 M1 及び M2 が認められた。ヒト肝ミクロソーム及び S9 画分を用いてイカチバントの代謝反応を検討した結果、イカチバントから M1 及び M2 への代謝は CYP 酵素を介したものではなく、NADPH 非依存的なタンパク分解酵素によるものと推測された。

ヒト血清におけるイカチバントのタンパク結合率は、0.01～10 μg/mL の範囲で濃度に依存せず 44%（平均値）であった。また、ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対するイカチバントの阻害作用を検討した結果、イカチバントに CYP 阻害作用はほとんどないと考えられた。さらに、ヒト肝細胞を用いた試験において、イカチバントは CYP1A2 及び CYP3A4 誘導作用を示さなかった。以上より、本剤による薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。[1]

2.7.2.1.1.2 ヒトにおける薬物動態

日本人健康成人に本剤 30 mg を単回皮下投与したときの t_{max} は 0.6 時間（中央値）、C_{max} 及び AUC_{∞}の平均値はそれぞれ 1190 ng/mL 及び 2320 h·ng/mL であった（SHP-FIR-101[2]）。

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本剤投与後 0.75 時間及び 2 時間の血漿中イカチバント濃度の平均値はそれぞれ 352 及び 366 ng/mL であった。

外国人健康成人に本剤の 30 mg と 90 mg 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）は概ね用量比に応じて増加した（HGT-FIR-061[3]）。また、本剤 30 mg を 6 時間間隔で 3 回反復皮下投与したとき、本剤の初回投与後と 3 回投与後の曝露量に大きな違いはなく、反復投与による明らかな蓄積はみられなかった（HGT-FIR-065 試験[4]）。

本剤の薬物動態に与える可能性がある内因性要因として、年齢、性別、肝機能障害及び腎機能障害の影響が検討された。このうち、肝機能障害及び腎機能障害は本剤の薬物動態に大きな影響を与えないと考えられた（JE049-2001[5]及び JE049-2002[6]）。一方、男性と比較し

て女性、非高齢者と比較して高齢者において本剤投与後のイカチバントの曝露が高くなる傾向が認められた（JE049-1103[7]）。

日本人健康成人と外国人健康成人（HGT-FIR-061）の間で本剤の薬物動態に大きな違いはみられなかった。

2 歳以上 18 歳未満の外国人小児 HAE 患者を対象として本剤 0.4 mg/kg（最大 30 mg）を単回皮下投与したときの C_{max} の平均値は、発作を発現した思春期前の被験者、発作を発現した思春期／思春期後の被験者及び発作を発現していない思春期／思春期後の被験者で、それぞれ 659、805 及び 761 ng/mL であり、AUC_{last} の平均値は、それぞれ 1289、1573 及び 1398 h·ng/mL であった。思春期前後及び発作の有無によらず曝露量に大きな違いはみられなかった（HGT-FIR-086）。

日本人及び外国人健康成人を対象とした第 1 相臨床試験（HGT-FIR-061、HGT-FIR-065、JE049-1102、JE049-1103 及び SHP-FIR-101）、日本人及び外国人成人 HAE 患者を対象とした第 3 相臨床試験（SHP-FIR-301）及び第 2 相臨床試験（JE049-2101）、並びに外国人小児 HAE 患者を対象とした第 3 相臨床試験（HGT-FIR-086）のデータに基づく母集団薬物動態解析（SHIR-PCS-111[8]）において、日本人健康成人と外国人健康成人との間で曝露量に大きな違いはみられなかった。また、外国人の健康成人と成人 HAE 患者との間及び日本人の健康成人と成人 HAE 患者との間では曝露量に大きな違いはみられなかった。一方、日本人 HAE 患者では、外国人 HAE 患者と比較して曝露量が低くなることが推定された。日本人 HAE 患者で外国人 HAE 患者より曝露量が低かった理由は不明であるものの、日本人 HAE 患者においてもすべての被験者で本剤投与後早期からの HAE 発作の症状緩和が認められていることから、日本人 HAE 患者で認められた曝露量の差は臨床的に影響を及ぼす程度ではないと考えられた。

2.7.2.1.2 本申請にあたり薬物動態を検討した臨床薬理試験の概要

本申請にあたり新たな臨床薬理試験は実施していないが、日本人の小児 HAE 患者を対象とした国内第 3 相臨床試験（TAK-667-3001）において、本剤を単回皮下投与したときの血漿中薬物濃度を評価した。

母集団薬物動態解析は、これまでに、既存の外国人試験成績を用いた母集団薬物動態解析（SHIR-RAS-003）に基づき、外国人小児 HAE 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 HAE 患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP-FIR-301）を含めた母集団薬物動態解析（SHIR-PCS-111）を実施している。さらに今回、TAK-667-3001 試験を新たに実施したことにより、SHIR-PCS-111 で構築した母集団薬物動態モデルを基に、TAK-667-3001 試験で得られた情報を追加し、薬物動態パラメータの再推定を行った（TGRD-PMX-ICATI-2567）。

これにより得られた最終モデルを用いて、TAK-667-3001 試験における被験者ごとの曝露量を推定するとともに、外国人小児 HAE 患者及び日本人成人 HAE 患者、並びに日本人小児 HAE 患者におけるイカチバントの曝露量及び曝露－反応関係を比較した。

薬物動態を検討した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1　薬物動態を検討した臨床試験

試験番号 （実施地域） 添付資料番号	試験の種類	対象	用法及び用量	資料区分
TAK-667-3001 （国内） 5.3.5.2-1	日本人小児 HAE 患者を対象とした第 3 相非盲検試験	皮膚、腹部又は喉頭浮腫の HAE 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）で本剤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	評価資料
HGT-FIR-086 （海外） 5.3.5.2-2	外国人小児 HAE 患者を対象とした第 3 相非盲検試験	HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 2 歳以上 18 歳未満の外国人患者	本剤 0.4 mg/kg（最大用量 30 mg）を単回皮下投与。	評価資料
SHP-FIR-301 （国内） 5.3.5.2-3	日本人成人 HAE 患者を対象とした第 3 相非盲検試験	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。	参考資料

2.7.2.1.3 生体試料分析法

：**添付資料番号 5.3.1.4.-1、-2（評価）**

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）において、ヒト血漿中のイカチバント及び主要代謝物（M1 及び M2）を [redacted]（以下、[redacted]）にて液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いて測定した。イカチバント、M1 及び M2 の定量下限はいずれも 1.00 ng/mL であった。また、外国人小児 HAE 患者を対象とした第 3 相臨床試験（HGT-FIR-086）において、ヒト血漿中のイカチバント及び主要代謝物（M1 及び M2）を [redacted]（以下、[redacted]）にて液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いて測定した。イカチバント、M1 及び M2 の定量下限はいずれも 1.00 ng/mL であった。

生体試料分析法に関する要約を表 2.7.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.1-2　生体試料分析法に関する要約

臨床試験番号	測定施設	試料	測定対象化合物	定量下限（ng/mL）	検量線範囲	バリデーション報告書
TAK-667-3001	[redacted]	血漿	イカチバント	1.00	1.00-1000 ng/mL	5.3.1.4.-2
			M1			
			M2			
HGT-FIR-086	[redacted]	血漿	イカチバント	1.00	1.00-1000 ng/mL	5.3.1.4.-1
			M1			
			M2			

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

該当資料なし

2.7.2.2.2 薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験

（1）日本人小児 HAE 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 歳未満の日本人被験者を対象に、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。本試験において、発作症状発現から 12 時間以内に投与開始することとし、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。イカチバントの薬物動態を検討するために、本剤の初回投与後 0.5、1、2、4 時間に採血を行った。

日本人小児 HAE 患者 2 例の体重はそれぞれ 5[redacted].6 kg 及び 2[redacted].8 kg であり、投与量はそれぞれ 25 mg 及び 15 mg であった。

日本人小児 HAE 患者 2 例に本剤を単回皮下投与したときのイカチバントの血漿中濃度の個別値を表 2.7.2.2-1 に示す。また、免疫原性の評価のため抗イカチバント抗体の有無を評価したが、本剤を投与されたいずれの被験者においても抗イカチバント抗体の抗体反応は陰性であった。

表 2.7.2.2-1　日本人小児 HAE 患者に本剤を単回皮下投与したときのイカチバント及び代謝物の血漿中濃度の個別値（TAK-667-3001 試験）

	年齢 (歳)	体重 (kg)	性別	測定対象	血漿中濃度(ng/mL)			
					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
思春期／思春期後の 1 例	1[redacted]	5[redacted].6	女	TAK-667	962	856	401	68.9
				M1	106	187	220	137
				M2	103	184	227	151
思春期前の 1 例	[redacted]	2[redacted].8	男	TAK-667	978	882	410	38.8
				M1	103	223	247	124
				M2	116	216	276	147

TAK-667-3001 試験　総括報告書　11.4.2.1 より引用。

（2）外国人小児 HAE 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 歳未満の外国人被験者を対象に、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。本試験において、イカチバントの薬物動態を検討するために、本剤の初回投与後 0.25、0.5、0.75、1、2、4、6 時間に採血を行った。

外国人小児 HAE 患者に本剤を単回皮下投与したときのイカチバント及び代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す。また、免疫原性の評価のため抗イカチバント抗体の有無を評価したが、本剤を投与されたいずれの被験者においても抗イカチバント抗体の抗体反応は陰性であった。

表 2.7.2.2-2　外国人小児 HAE 患者に本剤を単回皮下投与したときのイカチバント及び代謝物の血漿中濃度の個別値（HGT-FIR-086）

	n	対象	C_{max}	t_{max} [1)]	AUC_{last}	AUC_{∞}	$t_{1/2z}$	CL/F	Vz/F
思春期前	9	TAK-667	659 (158)	0.50 (0.25, 0.50)	1289 (325)	1243[2)] (244)	0.80[2)] (0.04)	10.8[2)] (4.63)	12.5[2)] (5.28)
		M1	158 (62.4)	2.00 (0.50, 3.92)	605 (249)	NC[3)]	NC[3)]	NA	NA
		M2	213 (76.9)	2.00 (0.50, 4.00)	816 (274)	NC[3)]	NC[3)]	NA	NA
発作を発現した思春期／思春期後	11	TAK-667	805 (125)	0.50 (0.25, 1.00)	1573 (372)	1710 (569)	1.34 (0.96)	13.1 (3.42)	23.5 (13.9)
		M1	218 (28.2)	2.00 (0.75, 2.02)	896 (180)	1052[4)] (493)	2.18[4)] (0.79)	NA	NA
		M2	281 (64.1)	2.00 (1.00, 6.00)	1128 (283)	883[5)] (NC)	1.89[5)] (NC)	NA	NA
発作を発現していない状態で投与した思春期／思春期後	10	TAK-667	761 (133)	0.50 (0.23, 0.75)	1398 (225)	1416 (229)	0.90 (0.10)	19.3 (4.84)	25.4 (8.87)
		M1	237 (26.9)	2.00 (1.00, 2.00)	922 (91)	1323[5)] (NC)	2.91[5)] (NC)	NA	NA
		M2	276 (33.5)	2.00 (1.00, 2.00)	1089 (135)	1417[5)] (NC)	2.84[5)] (NC)	NA	NA
全体	30	TAK-667	746 (147)	0.50 (0.23, 1.00)	1429 (327)	1497[6)] (437)	1.06[6)] (0.647)	14.9[6)] (5.42)	21.8[6)] (11.5)
		M1	206 (51.7)	2.00 (0.50, 3.92)	817 (226)	1160[7)] (379)	2.47[7)] (0.686)	NA	NA
		M2	259 (65.8)	2.00 (0.50, 6.00)	1021 (270)	1150[8)] (375)	2.37[8)] (0.595)	NA	NA

平均値（標準偏差）。NC：not calculated。NA：not appricable。
中央値（最小値、最大値）。2) n=6。3) n=0。4) n=3。5) n=2。6) n=27。7) n=5。8) n=4。
HGT-FIR-086 試験　総括報告書　Table 16.2.5.4.1、Table 16.2.5.4.2、Table 16.2.5.4.3、Table 16.2.5.4.5、Table 16.2.5.5.1、Table 16.2.5.5.2、Table 16.2.5.5.3、Table 16.2.5.5.5、Table 16.2.5.6.1、Table 16.2.5.6.2、Table 16.2.5.6.3、Table 16.2.5.6.5 より引用。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析

2.7.2.3.1.1 母集団薬物動態解析

本剤投与後の薬物動態を検討するために、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 相臨床試験（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）、日本人成人 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）に組み入れられた合計 206 例の被験者（外国人成人 153 例、外国人小児 31 例、日本人成人 20 例及び日本人小児 2 例）から得られた合計 2603 検体の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た。

母集団薬物動態解析は NONMEM® （Version 7.3）を用いて実施した。解析方法としては、条件付一次近似法（FOCE-Interaction 法）を用い、個体間変動及び残差変動は比例誤差モデルを用いた。

母集団薬物動態解析に用いた被験者背景を表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2 に示した。

表 2.7.2.3-1　母集団薬物動態解析における対象集団の被験者背景（連続変数）

	被験者数 (%)									
	外国人健康成人被験者				日本人健康成人被験者	外国人成人 HAE 患者	日本人成人 HAE 患者	外国人小児 HAE 患者	日本人小児 HAE 患者	全被験者
	HGT-FIR-061 n = 76	HGT-FIR-065 n = 21	JE049-1102 n = 24	JE049-1103 n = 24	SHP-FIR-101 n = 12	JE049-2101 n = 8	SHP-FIR-301 n = 8	HGT-FIR-086 n = 31	TAK-667-3001 n = 2	合計 n = 206
年齢										
平均値（標準偏差）	27.6 (8.34)	31.1 (7.87)	33.4 (7.59)	49.4 (23.2)	30.7 (8.08)	39.6 (9.96)	45.5 (16.9)	12.3 (3.54)	10.0 (2.83)	30.1 (15.1)
中央値［最小値, 最大値］	24.5 [18.0, 50.0]	28.0 [19.0, 43.0]	32.5 [20.0, 50.0]	51.0 [19.0, 82.0]	27.5 [23.0, 45.0]	41.0 [22.0, 54.0]	40.0 [28.3, 78.0]	13.3 [3.42, 17.4]	10.0 [[redacted].00, 1[redacted].0]	27.0 [3.42, 82.0]
体重										
平均値（CV%）	71.0 (11.5)	74.9 (14.3)	77.9 (6.97)	69.6 (11.4)	60.8 (8.91)	81.3 (10.3)	72.0 (20.3)	52.4 (18.2)	40.2 (19.0)	68.8 (15.3)
中央値［最小値, 最大値］	69.2 [46.6, 98.4]	69.7 [54.2, 102]	76.2 [66.4, 90.9]	69.9 [52.8, 96.1]	59.8 [47.2, 80.7]	83.0 [65.0, 98.5]	66.8 [47.3, 108]	55.4 [12.3, 81.6]	40.2 [2[redacted].8, 5[redacted].6]	69.0 [12.3, 108]

略語：HAE＝遺伝性血管性浮腫，n＝ 被験者数

TGRD-PMX-ICATI-2567 Table 2 より引用

表 2.7.2.3-2　母集団薬物動態解析における対象集団の被験者背景（カテゴリカル変数）

	被験者数 (%)									
	外国人健康成人被験者				日本人健康成人被験者	外国人成人 HAE 患者	日本人成人 HAE 患者	外国人小児 HAE 患者	日本人小児 HAE 患者	全被験者
	HGT-FIR-061 n = 76	HGT-FIR-065 n = 21	JE049-1102 n = 24	JE049-1103 n = 24	SHP-FIR-101 n = 12	JE049-2101 n = 8	SHP-FIR-301 n = 8	HGT-FIR-086 n = 31	TAK-667-3001 n = 2	合計 n = 206
性別，n (%)										
男性	38 (50.0)	11 (52.4)	24 (100.0)	12 (50.0)	6 (50.0)	4 (50.0)	3 (37.5)	18 (58.1)	1 (50.0)	117 (56.8)
女性	38 (50.0)	10 (47.6)	0 (0.0)	12 (50.0)	6 (50.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	13 (41.9)	1 (50.0)	89 (43.2)
人種，n (%)										
黒人/アフリカ系アメリカ人	32 (42.1)	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (17.5)
白人	42 (55.3)	16 (76.2)	24 (100.0)	24 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	30 (96.8)	0 (0.0)	144 (69.9)
日本人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	22 (10.7)
その他	2 (2.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.9)
年齢群，n (%)										
小児（2 歳以上 18 歳未満）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (100.0)	2 (100.0)	33 (16.0)
成人（18 歳以上 65 歳未満）	76 (100.0)	21 (100.0)	24 (100.0)	12 (50.0)	12 (100.0)	8 (100.0)	7 (87.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	160 (77.7)
高齢者（65 歳以上）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (6.3)
疾患状況, n (%)										
健康成人	76 (100.0)	21 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	157 (76.2)
HAE 患者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	31 (100.0)	2 (100.0)	49 (23.8)

略語：HAE＝遺伝性血管性浮腫，n＝ 被験者数

TGRD-PMX-ICATI-2567 Table 2 より引用

本母集団薬物動態解析では、初回申請時に実施した母集団薬物動態解析における薬物動態モデルを基にモデル更新を行った。初回申請時のモデルでは、ラグタイムを含む一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルを構造モデルとし、構造モデルにおける見かけの全身クリアランス（CL/F）に対して体重、年齢及び性別、見かけの中央コンパートメントの分布容積（Vc/F）に対して体重、性別、人種（黒人又は非黒人）及び HAE 発作の有無、見かけのコンパートメント間クリアランス（CLp/F）及び見かけの末梢コンパートメントの分布容積（Vp/F）に対して体重、並びに、吸収速度定数（ka）及び相対的バイオアベイラビリティに対して SHP-FIR-301 試験が共変量としてモデルに組み込まれた。

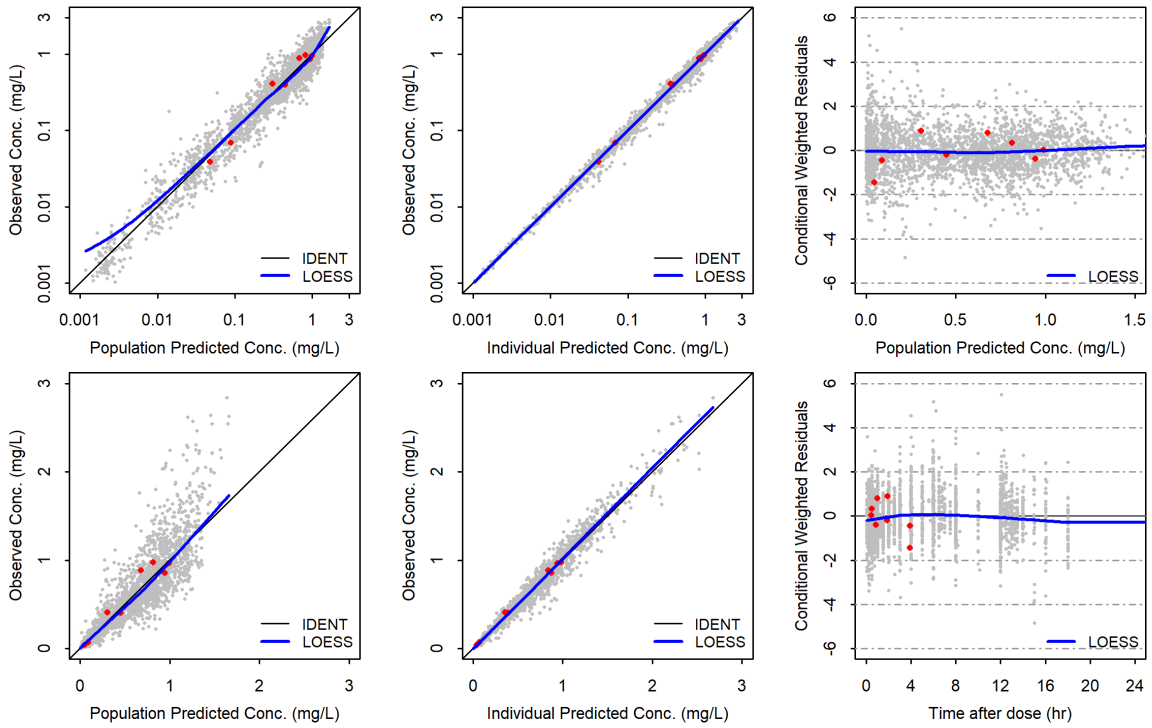
本母集団薬物動態解析に用いたデータは、初回申請時の解析に用いたデータに TAK-667-3001 試験の 2 例のデータを追加したのみであることから、母集団薬物動態モデルに与える影響は限定的と考え、本解析においては共変量探索は行わず、母集団パラメータの再推定のみを行い最終モデルとした。

最終モデルから推定した薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-3 に、診断プロットを図 2.7.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.3-3　最終モデルにおけるイカチバントの母集団薬物動態パラメータの推定値

パラメータ	母集団パラメータの推定値	個体間変動 (%)
吸収速度定数 (Ka) (h^{-1}) SHP-FIR-301 試験の場合	3.27 ×0.184	38.5
吸収のラグタイム (Tlag) (h)	0.0407	44.7
見かけの全身クリアランス (CL/F) (L/h) 体重の影響 年齢の影響 性別の影響（女性の場合）	14.9 ×(体重/70)$^{0.517}$ ×(1+(-0.00858×(年齢-27))) ×0.868	22.6
見かけの中央コンパートメントの分布容積 (Vc/F) (L) 体重の影響 性別の影響（女性の場合） 人種の影響（黒人の場合） HAE 発作の影響(12 時間以内に発作があった場合)	20.0 ×(体重/70)$^{0.729}$ ×0.845 ×1.14 ×1.09	26.1
見かけのコンパートメント間クリアランス (CLp/F) (L/h) 体重の影響	0.475 ×(体重/70)$^{0.517}$	63.5
見かけの末梢コンパートメントの分布容積 (Vp/F) (L) 体重の影響	1.81 ×(体重/70)$^{0.729}$	30.5
相対的バイオアベイラビリティ SHP-FIR-301 試験の場合	1 ×0.661	NA

TGRD-PMX-ICATI-2567 Appendix 13.8 より引用



Conc. = concentration; IDENT = identity; LOESS = locally weighted scatterplot smoothing; PK = pharmacokinetic
Grey symbols = values from all studies except Study TAK-667-3001; Red symbols = Japanese pediatric values (TAK-667-3001)
TGRD-PMX-ICATI-2567 Figure 3 より引用。

図 2.7.2.3-1　最終モデルの診断プロット

診断プロットにおいて、母集団推定値と実測値は identity line に対して概ね均等に分布しており、重み付き残差はいずれも 0 に対して概ね均等に分布していることから、本モデルはデータをよく記述できていると考えられた。

TAK-667-3001 試験で得られた日本人小児 HAE 患者から得られた薬物濃度データ（赤点）の分布についても偏りはみられず、新たな共変量をモデルに組み込まずとも本モデルを用いて日本人小児 HAE 患者の薬物動態をよく記述できたことから、外国人小児患者と日本人小児患者の曝露量に民族差はないことが示唆された。

本剤を単回皮下投与したときのイカチバントの薬物動態パラメータの最終モデルを用いた母集団薬物動態解析に基づく推定値を表 2.7.2.3-4 に示す。

表 2.7.2.3-4　本剤を単回皮下投与したときのイカチバントの薬物動態パラメータ（最終モデルを用いた母集団薬物動態解析に基づく推定値）

	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [2)] (h)	AUC_6 (h·ng/mL)	AUC_{24} (h·ng/mL)	$t_{1/2\beta}$ (h)	CL/F (L/h)	Vc/F (L)
日本人小児 HAE 患者 [1)]	2	957, 996	0.600, 0.600	1640, 1720	1660, 1750	2.67, 2.88	9.05, 14.3	7.94, 16.1
外国人小児 HAE 患者	31	738 (15.1%) [516, 962]	0.600 [0.400, 0.800]	1360 (22.8%) [744, 2160]	1410 (26.7%) [752, 2680]	3.42 (94.9%) [1.41, 19.6]	15.1 (35.0%) [5.63, 32.2]	17.8 (38.3%) [4.66, 35.6]
日本人成人 HAE 患者	8	405 (47.9%) [177, 688]	1.90 [1.20, 2.60]	1510 (33.8%) [828, 2340]	1820 (26.1%) [1240, 2670]	2.86 (6.0%) [2.59, 3.10]	11.6 (25.0%) [7.42, 16.0]	20.8 (38.7%) [12.3, 38.3]
外国人成人 HAE 患者	8	1690 (31.0%) [1060, 2400]	0.700 [0.500, 0.900]	4060 (40.4%) [1740, 6500]	4330 (42.6%) [1770, 7170]	4.41 (69.7%) [2.91, 12.0]	9.65 (33.9%) [6.27, 17.0]	14.9 (13.6%) [12.7, 17.8]
日本人健康成人	12	1120 (17.7%) [866, 1610]	0.650 [0.400, 0.800]	2260 (16.9%) [1800, 3320]	2330 (17.0%) [1850, 3420]	2.70 (19.3%) [1.92, 3.88]	13.2 (14.2%) [8.77, 16.2]	17.2 (17.4%) [11.3, 21.7]
外国人健康成人	145	1050 (34.3%) [523, 2520]	0.600 [0.300, 1.20]	2270 (32.7%) [1120, 5840]	2380 (34.0%) [1130, 6330]	3.03 (40.1%) [1.16, 8.75]	13.9 (28.1%) [4.73, 26.5]	20.3 (30.2%) [8.98, 40.4]

平均値（変動係数）［最大値、最小値］。

1) 個別値。　2) 中央値［最大値、最小値］。

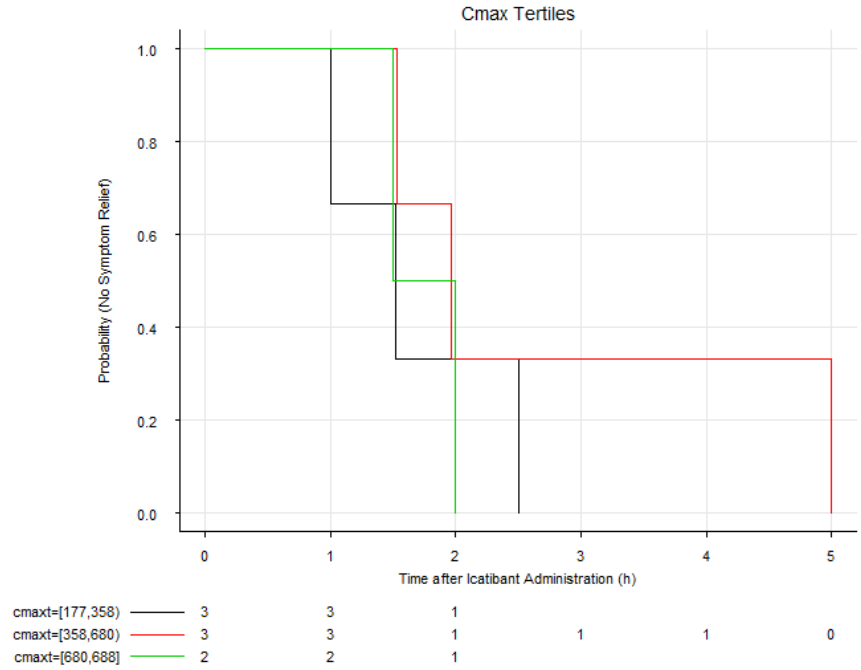
TGRD-PMX-ICATI-2567 Table 3 及び Appendix 13.9 より引用。

2.7.2.3.1.2 曝露－反応関係解析

（1）日本人成人 HAE 患者における曝露－反応関係

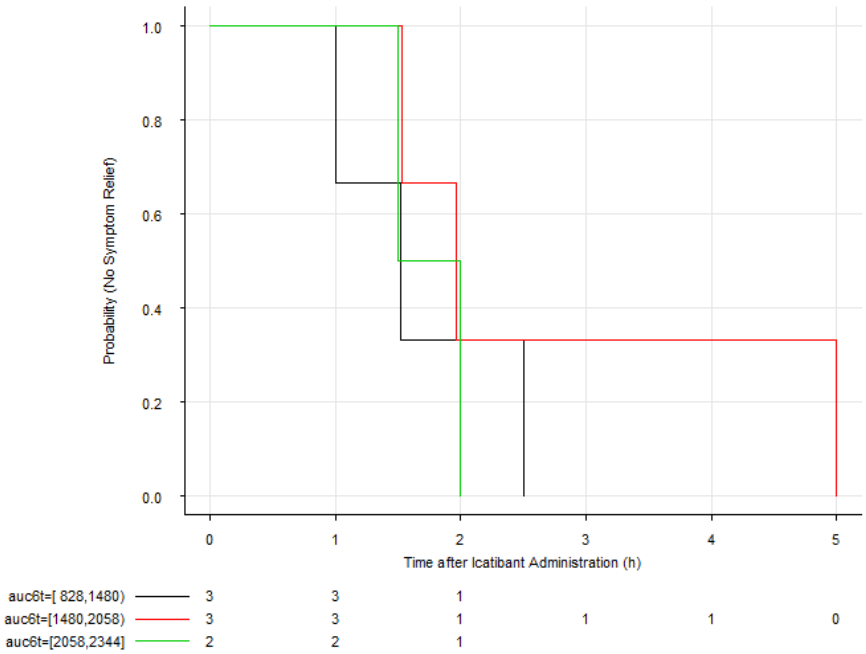
日本人成人 HAE 患者における本剤の曝露－反応関係について、母集団薬物動態解析モデルを用いて推定したイカチバントの曝露量（C_{max} 及び AUC_6）の三分位数で群分けし、症状緩和までの時間を Kaplan-Meier 法で評価した。

日本人成人 HAE 患者における C_{max} は 177～688 ng/mL、AUC_6 は 828～2344 h·ng/mL であった。症状緩和までの時間については、本剤投与後早期から症状緩和作用が認められ、5 時間以内にはすべての患者で急性発作症状の緩和が認められた（図 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-3）。



cmaxt = 三分位数で分類した C_{max}（ng/mL）
備考：三分位数ごとの C_{max}（ng/mL）を、症状緩和が得られなかった被験者数（時間軸の下に記載）と共に表示した。
TGRD-PMX-ICATI-2567 Appendix 14.2 より引用。

図 2.7.2.3-2　日本人成人 HAE 患者における、
C_{max} の三分位数で分類した症状緩和が得られない確率（SHP-FIR-301 試験）



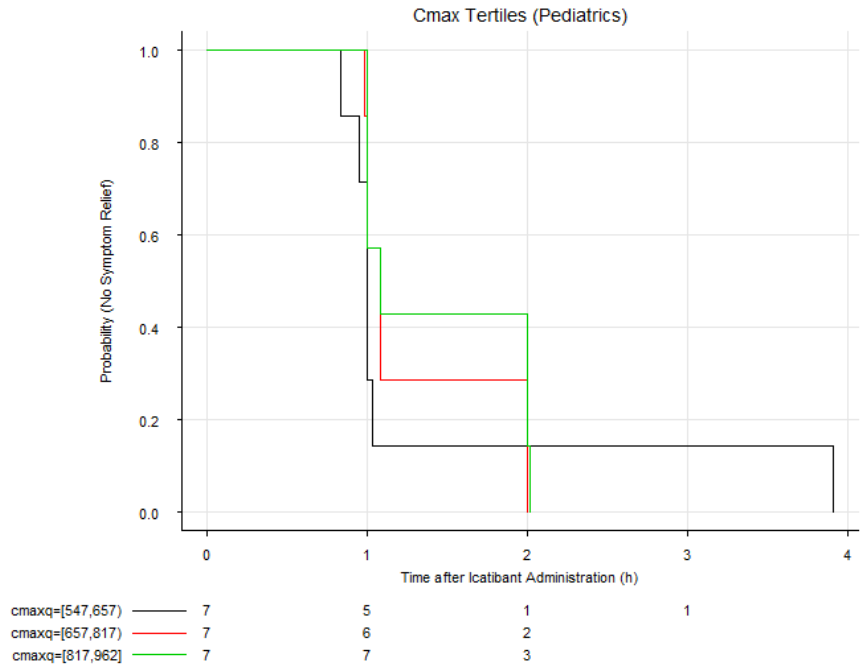
auc6t = 三分位数で分類した AUC_6（h·ng/mL）
備考：三分位数ごとの AUC_6（h·ng/mL）を、症状緩和が得られなかった被験者数（時間軸の下に記載）と共に表示した。
TGRD-PMX-ICATI-2567 Figure 5 より引用。

図 2.7.2.3-3　日本人成人 HAE 患者における、
AUC_6 の三分位数で分類した症状緩和が得られない確率（SHP-FIR-301 試験）

（2）外国人小児 HAE 患者における曝露－反応関係

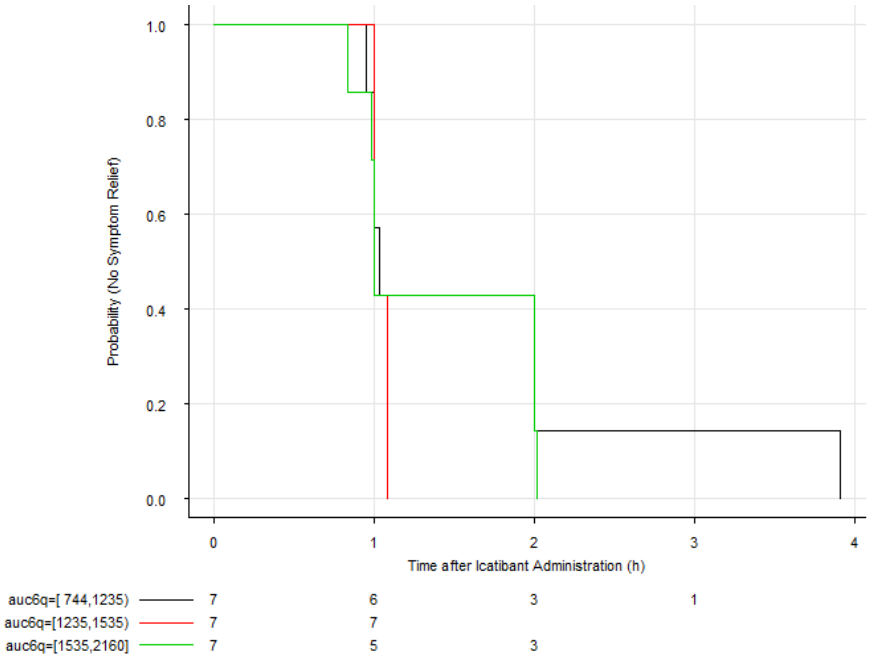
外国人小児 HAE 患者における本剤の曝露－反応関係について、母集団薬物動態解析モデルを用いて推定したイカチバントの曝露量（C_{max} 及び AUC_6）の三分位数で群分けし症状緩和までの時間を Kaplan-Meier 法で評価した。

外国人小児 HAE 患者における C_{max} は 547～962 ng/mL、AUC_6 は 744～2160 h·ng/mL であった。症状緩和までの時間については、本剤投与後早期から症状緩和作用が認められ、4 時間以内にはすべての患者において急性発作症状の緩和が認められた（図 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-5）。



cmaxq = 三分位数で分類した C_{max}（ng/mL）
備考：三分位数ごとの C_{max}（ng/mL）を、症状緩和が得られなかった被験者数と共に表示した。
TGRD-PMX-ICATI-2567 Appendix 14.1 より引用。

図 2.7.2.3-4　外国人小児 HAE 患者における、
C_{max} の三分位数で分類した症状緩和が得られない確率（HGT-FIR-086 試験）



auc6q = 三分位数で分類した AUC_6（h·ng/mL）
備考：三分位数ごとの AUC_6（h·ng/mL）を、症状緩和が得られなかった被験者数と共に表示した。
TGRD-PMX-ICATI-2567 Figure 4 より引用。

図 2.7.2.3-5　外国人小児 HAE 患者における、
AUC_6 の三分位数で分類した症状緩和が得られない確率（HGT-FIR-086 試験）

（3）日本人小児 HAE 患者における曝露－反応関係

日本人小児 HAE 患者 2 例の C_{max} の個別値はそれぞれ 957 及び 996 ng/mL、AUC_6 の個別値はそれぞれ 1720 及び 1640 h·ng/mL であり、症状緩和までの時間については、いずれの患者においても本剤投与後早期（投与後 0.9 及び 1 時間）からの症状緩和作用が認められた。

2.7.2.3.2 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 8 例を対象とした国内第 3 相臨床試験（SHP-FIR-301）において、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 2 例を対象とした国内第 3 相臨床試験（TAK-667-3001）において、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表 2.7.2.3-5 に示す。

表 2.7.2.3-5　日本人成人 HAE 患者及び日本人小児 HAE 患者に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（ng/mL）

	投与後 0.5 時間	投与後 0.75 時間	投与後 1 時間	投与後 2 時間	投与後 4 時間
日本人成人 HAE 患者 [1)]	－[3)]	352 ± 265	－[3)]	366 ± 131	－[3)]
日本人小児 HAE 患者 [2)]	962, 978	－[3)]	856, 882	401, 410	68.9, 38.8

1)　平均値 ± 標準偏差。SHP-FIR-301 試験　総括報告書　Table 9-9 より引用。
2)　個別値。TAK-667-3001 試験　総括報告書　11.4.2.1 より引用。
3)　－：データなし。

本剤投与後 0.5～1 時間の日本人小児 HAE 患者の血漿中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 時間では同程度であった。

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。SHP-FIR-301 試験において日本人成人 HAE 患者に本剤 30 mg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び AUC_6 の平均値（最小、最大）はそれぞれ 405 (177、688) ng/mL 及び 1510 (828、2340) h·ng/mL であった。一方、TAK-667-3001 試験において日本人小児 HAE 患者に本剤を体重区分別で単回皮下投与したときの C_{max} 及び AUC_6 の推定値の個別値はそれぞれ 957 及び 996 ng/mL 並びに 1720 及び 1640 h·ng/mL であり、日本人成人 HAE 患者と比較して C_{max} は高かったものの、AUC_6 に大きな違いはみられなかった（2.7.2.3.1.1）。これは、初回申請時の薬物動態比較において、外国人健康成人、外国人成人 HAE 患者及び日本人健康成人と比較して、日本人成人 HAE 患者の C_{max} は低くなることが推定されており（初回申請資料 CTD 2.7.2.3）、本申請で実施した母集団薬物動態解析においても、日本人成人 HAE 患者の C_{max} が低かったことが影響したものと考える。

曝露－反応関係については、日本人成人 HAE 患者において C_{max} が 177～688 ng/mL、AUC_6 が 828～2344 h·ng/mL であり、この時、本剤投与後早期から症状緩和作用が認められた。一方、日本人小児 HAE 患者の C_{max} 及び AUC_6 の推定値の個別値は、日本人成人 HAE 患者と比較して C_{max} は高かったものの、AUC_6 は日本人成人 HAE 患者の範囲内であり、いずれの患者においても本剤投与後早期から症状の緩和作用が認められたことから、曝露－反応関係について日本人成人 HAE 患者と日本人小児 HAE 患者との間で大きな違いはないと考えられた。

以上より、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薬物動態及び治療反応性は、日本人の成人 HAE 患者に本剤 30 mg を単回皮下投与した際と比べて

C_{max} が高かったものの、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。

2.7.2.3.3 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 31 例を対象とした海外第 3 相臨床試験（SHP-FIR-086）において、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 2 例を対象とした国内第 3 相臨床試験（TAK-667-3001）において、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表 2.7.2.3-6 に示す。

表 2.7.2.3-6　外国人及び日本人の小児 HAE 患者に本剤皮下投与したときの血漿中イカチバント濃度（ng/mL）

	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
外国人小児 HAE 患者 [1)]	739 ± 148	597 ± 127	285 ± 88.3	60.9 ± 54.2
日本人小児 HAE 患者 [2)]	962, 978	856, 882	401, 410	68.9, 38.8

1)　平均値 ± 標準偏差。HGT-FIR-086 試験　総括報告書　Table 16.2.5.1.5 より引用。
2)　個別値。TAK-667-3001 試験　総括報告書　11.4.2.1 より引用。

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違いはみられなかった。

母集団薬物動態解析により推定された曝露量についても比較を行った。SHP-FIR-086 試験において外国人小児 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 C_{max} 及び AUC_6 の平均値（最小、最大）はそれぞれ 738 (516、962) ng/mL 及び 1360 (744、2160) h·ng/mL であった。一方、TAK-667-3001 試験における C_{max} の個別値は 957 及び 996 ng/mL、AUC_6 の個別値は 1720 及び 1640 h·ng/mL と外国人小児 HAE 患者とほぼ同程度であった（2.7.2.3.1.1）。

曝露－反応関係については、外国人小児 HAE 患者では、C_{max} が 547～962 ng/mL、AUC_6 が 744～2160 h·ng/mL であり、この時、本剤投与後早期からの症状緩和作用が認められた。一方、日本人の小児 HAE 患者の C_{max} 及び AUC は外国人小児 HAE 患者の範囲内に概ね含まれており、外国人小児患者と同様に早期から症状の緩和作用が認められたことから、曝露－反応関係について外国人小児患者と日本人小児患者で大きな違いはないと考えられた。

以上より、外国人の小児 HAE 患者に 0.4 mg/kg（最大 30 mg）で皮下投与したときと比較して、日本人の小児 HAE 患者に本剤を体重区分別の用量で単回皮下投与したときのイカチバントの曝露量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。

2.7.2.3.4 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

TAK-667-3001 試験において日本人小児 HAE 患者における本剤の有効性、安全性及び薬物動態が評価されたものの、組み入れられたのは 2 例のみであり、得られた結果のみによる評価には限界があると考えられた。一方、新たな共変量をモデルに組み込まずとも更新した母集団薬物動態モデルを用いて日本人小児 HAE 患者の薬物動態をよく記述できたこと（2.7.2.3.1.1）から、広範な年齢層の小児 HAE 患者に体重区分別の推奨用量で本剤を投与したときの薬物動態について母集団薬物動態モデルを用いてシミュレーションを行い、各年齢

別の曝露量を予測した。さらに、日本人成人 HAE 患者及び外国人小児 HAE 患者における曝露－反応関係から、日本人小児 HAE 患者における治療効果についても考察を行った。

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションでは、Isojima らによる日本人小児の標準成長曲線の体重に関する情報[9]に基づき、合計 6,000 例（2～5 歳、6～11 歳及び 12～17 歳の男女各 1000 例）の年齢 2 歳以上 18 歳未満の仮想小児集団を発生させ、体重区分別の投与量（表 2.7.2.3-7）で本剤を日本人小児に対し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。

表 2.7.2.3-7　小児患者における体重区分別推奨投与量

体重区分	投与容量	用量
12 kg～25 kg	1.0 mL	10 mg
26 kg～40 kg	1.5 mL	15 mg
41 kg～50 kg	2.0 mL	20 mg
51 kg～65 kg	2.5 mL	25 mg
>65 kg	3.0 mL	30 mg

TGRD-PMX-ICATI-2567 Table 1 より引用。

得られた結果を 2～5 歳、6～11 歳及び 12～17 歳に層別し、層別化した年齢別及び全体の中央値と 5～95 パーセンタイル値を表 2.7.2.3-8 に示す。

本剤単回皮下投与後の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。

表 2.7.2.3-8　日本人小児患者の仮想集団におけるイカチバントの推定曝露量

PK パラメータ	年齢（歳）	中央値 [5%, 95%] 体重区分別用量 [10 mg (12-25 kg), 15 mg (26-40 kg), 20 mg (41-50 kg), 25 mg (51-65 kg), 30 mg (>65 kg)]
C_{max} (ng/mL)	2～5	821 [507, 1345]
	6～11	748 [461, 1191]
	12～17	849 [525, 1351]
	2～17	805 [493, 1298]
AUC_6 (h·ng/mL)	2～5	1300 [857, 1950]
	6～11	1284 [825, 1959]
	12～17	1651 [1072, 2520]
	2～17	1400 [883, 2242]

TGRD-PMX-ICATI-2567 Table 5 より引用。

日本人小児 HAE 患者に体重区分別で本剤を単回皮下投与したときの推定曝露量と、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（SHP-FIR-301 の成績に基づく）を比較した（表 2.7.2.3-9）。また、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、日本人小児患者と外国人小児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（表 2.7.2.3-10）。

日本人小児 HAE 患者における C_{max} は日本人成人 HAE 患者の概ね 2 倍であったものの、AUC_6 は日本人成人 HAE 患者と同程度であった。日本人成人 HAE 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 HAE 患者）との比較でも低く、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が認められた。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。

表 2.7.2.3-9　日本人小児患者の仮想集団（体重区分別用量）及び日本人成人患者（30 mg）に本剤を単回皮下投与した時のイカチバントの曝露量の比較（C_{max} 及び AUC_6）

PK パラメータ	体重（kg）	日本人仮想小児患者の中央値 [5%, 95%] 体重区分別用量 [10 mg (12-25 kg), 15 mg (26-40 kg), 20 mg (41-50 kg), 25 mg (51-65 kg), 30 mg (>65 kg)]	曝露量比 [日本人仮想小児患者/日本人成人患者]*
C_{max} (ng/mL)	12～25	778 [476, 1270]	2.120
	26～40	776 [471, 1217]	2.114
	41～50	856 [543, 1287]	2.332
	51～65	873 [557, 1448]	2.379
	>65	907 [594, 1385]	2.471
AUC_6 (h·ng/mL)	12～25	1236 [818, 1876]	0.825
	26～40	1385 [925, 2010]	0.924
	41～50	1632 [1117, 2372]	1.089
	51～65	1734 [1169, 2590]	1.157
	>65	1841 [1274, 2635]	1.228

*曝露量比は日本人成人患者と日本人小児患者の曝露量の中央値の比を算出。日本人成人患者の C_{max} 及び AUC_6 の中央値はそれぞれ 367 ng/mL 及び 1499 h·ng/mL を用いた。
TGRD-PMX-ICATI-2567 Appendix 15.5 より引用。

表 2.7.2.3-10　日本人小児患者及び外国人小児患者の仮想集団に本剤を体重区分別用量で皮下投与した時のイカチバントの曝露量の比較（C_{max} 及び AUC_6）

PK パラメータ	年齢（歳）	中央値 [5%, 95%] 体重区分別用量 [10 mg (12-25 kg), 15 mg (26-40 kg), 20 mg (41-50 kg), 25 mg (51-65 kg), 30 mg (>65 kg)]		曝露量比 [日本人仮想小児患者/外国人仮想小児患者]*
		日本人	外国人	
C_{max} (ng/mL)	2～5	821 [507, 1345]	845 [517, 1354]	0.972
	6～11	748 [461, 1191]	746 [449, 1175]	1.003
	12～17	849 [525, 1351]	848 [524, 1340]	1.001
	2～17	805 [493, 1298]	807 [490, 1299]	0.998
AUC_6 (h·ng/mL)	2～5	1300 [857, 1950]	1300 [863, 1970]	1.000
	6～11	1284 [825, 1959]	1280 [813, 1987]	1.003
	12～17	1651 [1072, 2520]	1634 [1066, 2490]	1.010
	2～17	1400 [883, 2242]	1395 [880, 2200]	1.004

*曝露量比は外国人仮想小児患者と日本人仮想小児患者の曝露量の中央値の比を算出。
TGRD-PMX-ICATI-2567 Table 5 より引用。

本剤の曝露－反応関係について、C_{max} が 177～688 ng/mL、AUC_6 が 828～2344 h·ng/mL であった日本人の成人 HAE 患者では、早期からの症状緩和作用が認められた［2.7.2.3.1.2 (1)］。日本人小児 HAE 患者に体重区分別の推奨用量で本剤を投与したときの曝露量は日本人成人 HAE 患者における曝露量と同程度又は高くなると予測できることから、日本人の小児 HAE 患者においても日本人成人 HAE 患者と少なくとも同様の有効性が期待できるものと考えら

れた。また、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が期待できるものと考えられた。

日本人小児 HAE 患者の曝露量は外国人小児 HAE 患者の曝露量と同程度であり、外国人成人 HAE 患者の曝露量より低いことから、曝露に伴う安全性への影響もないと考えられる。

以上より、TAK-667-3001 試験で用いた体重区分別の投与量での本剤の投与によって、日本人小児 HAE 患者の治療に際し、有効性及び安全性が期待できると考えた。

2.7.2.4 用量設定の根拠

日本人小児 HAE 患者に対する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。以下に海外での用量設定の経緯と外国人小児の用量設定を日本人小児に適用する妥当性を示す。

海外での用量設定の経緯

SHP-FIR-086 試験においては、成人での臨床用量 30 mg に対し、成人の体重を 75 kg として、2 歳以上 18 歳未満の外国人小児 HAE 患者に本剤 0.4 mg/kg（最大 30 mg）を単回皮下投与し、薬物動態及び安全性／忍容性を検討した。その結果、外国人小児 HAE 患者に本剤を 0.4 mg/kg（最大 30 mg）を単回皮下投与したときの曝露量は、外国人成人 HAE 患者に本剤の 30 mg を単回皮下投与したときの曝露量よりやや低かったものの、臨床的に意味のある効果がみられた。その後、小児 HAE 患者の急性発作に伴う医療上の緊急時に、医療従事者や介護者が安全かつ簡便に投与できることを目的として、5 区分からなる体重区分別の投与量を提案した。この体重区分別の投与量で小児に単回皮下投与したときの曝露量は 0.4 mg/kg（最大 30 mg）で単回皮下投与したときの曝露量と大きく異ならず、外国人成人に本剤の 30 mg を単回皮下投与したときの曝露量を上回ることはないと推察された。

これらの結果を踏まえ、5 区分からなる体重区分別の投与量を申請し承認された。

外国人小児の用量設定を日本人小児に適用する妥当性

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（表 2.7.2.3-4）。さらに、母集団薬物動態モデルを用いて、日本人小児及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（表 2.7.2.3-10、図 2.7.2.3-2、図 2.7.2.3-3、図 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-5）。

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。

2.7.2.5 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）2.6.4（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）2.7.6.11（添付なし）

[3] 「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）M2.7.6.12（添付なし）

[4] 「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）2.7.6.10（添付なし）

[5] 「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）2.7.6.8（添付なし）

[6] 「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）M2.7.6.9（添付なし）

[7] 「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）2.7.6.7（添付なし）

[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）M5.3.3.5（添付なし）

[9] Isojima T, Kato N, Ito Y, Kanzaki S, Murata M. Growth standard charts for Japanese children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey. Clin Pediatr Endocrinol. 2016 Apr;25(2):71-6. （添付なし）

目次

略号一覧表 4
2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 有効性の評価計画 6
2.7.3.1.2 試験デザイン 11
2.7.3.1.3 有効性の評価項目 13
2.7.3.1.4 統計手法 15
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.3.2.1 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） 18
2.7.3.2.2 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） 21
2.7.3.2.3 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） 27
2.7.3.2.4 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） 35
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 39
2.7.3.3.1 試験対象集団 39
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 58
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 64
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 65
2.7.3.4.1 用法・用量 65
2.7.3.4.2 用法の設定根拠 65
2.7.3.4.3 用量の設定根拠 66
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 67
2.7.3.6 参考文献 67
2.7.3.7 付録 68

表

表 2.7.3.1-1　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） 7
表 2.7.3.1-2　個々の試験の有効性評価項目 14
表 2.7.3.2-1　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（最大の解析対象集団）（TAK-667-3001） 18
表 2.7.3.2-2　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（最大の解析対象集団）（TAK-667-3001） 19
表 2.7.3.2-3　痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者（4 歳以上）の評価による痛みの緩和までの時間（最大の解析対象集団）（TAK-667-3001） 19
表 2.7.3.2-4　痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者（4 歳以上）の評価による発作症状が最小になるまでの時間（最大の解析対象集団）（TAK-667-3001） 20

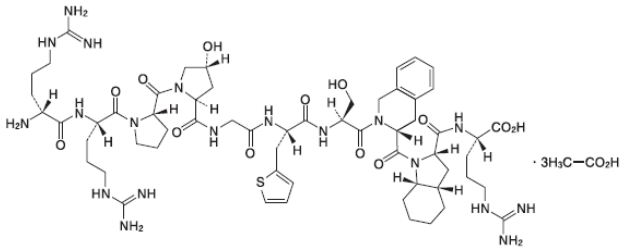
表 2.7.3.2-5 治験担当医師の評価による最初の発作症状改善までの時間（最大の解析対象集団）（TAK-667-3001） 21
表 2.7.3.2-6 被験者の評価による最初の発作症状改善までの時間（最大の解析対象集団）（TAK-667-3001） 21
表 2.7.3.2-7 症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状緩和までの時間（初回投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 22
表 2.7.3.2-8 症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状が最小になるまでの時間（初回投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 24
表 2.7.3.2-9 発作症状緩和までの時間（喉頭浮腫以外の ITT 集団）（HGT-FIR-054） 27
表 2.7.3.2-10 発作症状緩和までの時間（治療集団）（HGT-FIR-054） 29
表 2.7.3.2-11 発作症状緩和までの時間（喉頭浮腫の治療集団）（HGT-FIR-054） 30
表 2.7.3.2-12 主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間（喉頭浮腫以外の ITT 集団）（HGT-FIR-054） 31
表 2.7.3.2-13 主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間（治療集団）（HGT-FIR-054） 32
表 2.7.3.2-14 主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間（喉頭浮腫の治療集団）（HGT-FIR-054） 33
表 2.7.3.2-15 発作症状緩和までの時間（治療集団）（SHP-FIR-301） 35
表 2.7.3.2-16 主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間（治療集団）（SHP-FIR-301） 36
表 2.7.3.3-1 選択・除外基準（有効性を評価した試験） 40
表 2.7.3.3-2 思春期の分類別の被験者の内訳（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 45
表 2.7.3.3-3 対象集団及び投与群別の被験者の内訳（二重盲検期）（HGT-FIR-054） 47
表 2.7.3.3-4 投与群別の投与 14 日目までの評価完了被験者及び未完了被験者の内訳（喉頭浮腫以外の ITT 集団）（HGT-FIR-054） 48
表 2.7.3.3-5 投与群別及び発作回別の被験者の内訳（治療集団）（HGT-FIR-054） 49
表 2.7.3.3-6 投与群別の被験者の内訳（喉頭浮腫の治療集団）（HGT-FIR-054） 50
表 2.7.3.3-7 被験者の内訳（全被験者）（SHP-FIR-301） 50
表 2.7.3.3-8 人口統計学的特性及びベースライン特性（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 51
表 2.7.3.3-9 試験期間中の HAE 発作（初回投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 52
表 2.7.3.3-10 投与群別の主な人口統計学的及びベースライン特性（喉頭浮腫以外の ITT 集団）（HGT-FIR-054） 53
表 2.7.3.3-11 投与群別の試験期間中の HAE 発作（喉頭浮腫以外の ITT 集団）（HGT-FIR-054） 53
表 2.7.3.3-12 投与群別の主な人口統計学的及びベースライン特性（喉頭浮腫の集団）（HGT-FIR-054） 54
表 2.7.3.3-13 発作回別の主な人口統計学的及びベースライン特性（治療集団）（HGT-FIR-054） 55

表 2.7.3.3-14　主な人口統計学的及びベースライン特性（喉頭浮腫の治療集団）（HGT-FIR-054） 56
表 2.7.3.3-15　人口統計学的特性及びベースライン特性（治療集団）（SHP-FIR-301） 57
表 2.7.3.3-16　試験期間中の HAE 発作（治療集団）（SHP-FIR-301） 57
表 2.7.3.3-17　症状スコアを用いた治験担当医師の評価（初回投与(a)） 59
表 2.7.3.3-18　その他の有効性評価（初回投与(a)） 60

図

図 2.7.3.2-1　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の Kaplan-Meier プロット（初回投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 23
図 2.7.3.2-2　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の Kaplan-Meier プロット（初回投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 24
図 2.7.3.2-3　発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット（喉頭浮腫以外の ITT 集団）（HGT-FIR-054） 28
図 2.7.3.2-4　発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット（治療集団）（HGT-FIR-054） 29
図 2.7.3.2-5　主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット（喉頭浮腫以外の ITT 集団）（HGT-FIR-054） 31
図 2.7.3.2-6　主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット（治療集団）（HGT-FIR-054） 32
図 2.7.3.2-7　発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット（治療集団）（SHP-FIR-301） 36
図 2.7.3.2-8　主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の Kapran-Meier プロット（治療集団）（SHP-FIR-301） 37
図 2.7.3.3-1　被験者の内訳（HGT-FIR-054） 46
図 2.7.3.3-2　治験担当医師の評価による症状スコア（平均値）の推移 62

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

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ACE	angiotensin converting enzyme（アンジオテンシン変換酵素）
AUC	area under the concentration-time curve（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）
C1q	complement component 1q
C4	complement component 4
CI	confidence interval（信頼区間）
FLACC	Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability
FPS-R	Faces Pain Scale-Revised
HAE	hereditary angioedema（遺伝性血管性浮腫）
ITT	Intent-to-treat
NYHA	New York Heart Association（ニューヨーク心臓協会）
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）
VAS	Visual Analogue Scale

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価計画

イカチバント酢酸塩（以下、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 2.7.3.1-1 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試験（HGT-FIR-054、HGT-FIR-086 及び SHP-FIR-301）の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 2.7.3.1-1　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

7

表 2.7.3.1-1　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

8

表 2.7.3.1-1　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

9

表 2.7.3.1-1　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

10

2.7.3.1.2 試験デザイン

2.7.3.1.2.1 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）

遺伝性血管性浮腫（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、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。

2.7.3.1.2.2 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。

2.7.3.1.2.3 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。

2.7.3.1.2.4 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。

2.7.3.1.3 有効性の評価項目

個々の試験の主な有効性評価項目を表 2.7.3.1-2 に示した。

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。

表 2.7.3.1-2　個々の試験の有効性評価項目

評価項目	評価資料		参考資料	
	国内／小児	海外／小児	海外／成人	国内／成人
	TAK-667-3001	HGT-FIR-086	HGT-FIR-054	SHP-FIR-301
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	○	△		
救済治療の実施状況	○	△		
被験者の複合 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	○	△	○	○
被験者の VAS スコアに基づく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及び AUC			○	○（AUC 除く）
個々の発作症状における VAS スコアの治験薬投与前からの変化量及び AUC			○	○（AUC 除く）
被験者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			○	○（AUC 除く）
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			○	○（AUC 除く）
被験者の評価による個々の症状スコア及び AUC			○	○（AUC 除く）
治験担当医師の評価による個々の症状スコア及び AUC			○	○（AUC 除く）
治験担当医師による包括的評価			○	○
治験担当医師の評価による臨床症状の包括的評価／改善度			○	
喉頭発作において、被験者の評価による喉頭症状スコアが治験薬投与後最初に低下するまでの時間			○	
喉頭発作において、治験担当医師の評価による喉頭症状スコアが治験薬投与後最初に低下するまでの時間			○	

◎主要評価項目、○：副次評価項目、△：その他の評価項目

14

2.7.3.1.4 統計手法

2.7.3.1.4.1 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）

治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者を対象として、本剤を投与した発作ごとに、有効性の評価項目を要約し、一覧表を作成した。例数が少ないため、統計学的推測（統計的検定や信頼区間の算出）は実施しなかった。

有効性の副次評価項目は、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、FPS-R を用いた被験者の評価によるスコア（4 歳以上 18 歳未満の被験者のみ）、FLACC を用いた治験担当医師の評価によるスコア（2 歳以上 4 歳未満の被験者のみ）、救済治療の実施状況、治験薬の皮下投与後 2 時間から 4 時間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数の割合、並びに治験担当医師及び被験者の評価に基づく最初の症状改善までの時間とした。発作症状緩和までの時間は、各症状のスコアがいずれも悪化することなく、かつ治験薬投与後の複合症状スコア（平均値）が 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、治験薬投与後、すべての症状が軽度になった又は消失した最初の時点までの時間と定義した。FPS-R を用いた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。FPS-R を用いた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 まで改善した最初の時点までの時間と定義した。FLACC を用いた痛みの緩和までの時間は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。FLACC を用いた発作症状が最小になるまでの時間は治験薬投与から総スコアが 0 まで改善した最初の時点までの時間と定義した。

2.7.3.1.4.2 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）

有効性の解析は、初回の発作及び 2 回目以降の発作に治験薬を投与された被験者と定義される「有効性データの解析対象集団」を対象として実施した。

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。発作症状緩和までの時間は、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。この時間の中央値と 95%信頼区間（CI）を Kaplan-Meier 法で算出した。

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とした。発作症状が最小になるまでの時間は、治験薬投与からすべての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。この時間の中央値と 95%CI を Kaplan-Meier 法で算出した。

4 歳以上の被験者では、被験者による FPS-R を用いた HAE の発作に関連する痛みを評価した。FPS-R を用いた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。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。これらの時間の中央値と 95%CI を Kaplan-Meier 法で算出した。

4 歳未満の被験者では、治験担当医師による FLACC を用いた HAE の発作に関連する痛みを評価した。FLACC を用い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。これらの時間の中央値と 95%CI を Kaplan-Meier 法で算出した。

発作症状緩和以前に救済治療を使用した被験者数及び割合を算出した。発作症状緩和以前に救済治療を使用した被験者が 5 例以上であった場合、最初の救済治療使用までの期間を Kaplan-Meier 法で算出することとした。

また、必要に応じて、投与前値からの変化量等の有効性評価項目を記述的に要約した。

2.7.3.1.4.3 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）

有効性の主解析は、皮膚又は腹部の初回発作を発現した無作為化された被験者と定義される「喉頭浮腫以外の Intent-to-treat（ITT）集団」を対象として実施した。喉頭浮腫の初回発作を発現した被験者と定義される「喉頭浮腫の集団」を対象として喉頭浮腫の発作に対する本剤の有効性を検討した。本剤を投与された被験者と定義される「治療集団」を対象として本剤を反復投与した際の有効性を検討した。喉頭浮腫の発作を発現し本剤を投与された被験者と定義される「喉頭浮腫の治療集団」を対象として喉頭浮腫の発作に対する本剤の有効性（本剤の投与歴は問わない）を検討した。

有効性の主要評価項目は、被験者の複合 VAS スコアに基づく発作症状緩和までの時間とした。発作症状緩和は、欠測を含まない 3 回の連続した測定時点のすべてで複合 VAS スコアが 50%低下した状態と定義した。複合 VAS スコアとは、喉頭浮腫以外の発作については 3 症状（皮膚の腫脹、皮膚の疼痛及び腹痛）、喉頭浮腫の発作については 5 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 スコアの平均値と定義した。発作症状緩和までの時間は、Kaplan-Meier 法を用いて要約し、Peto-Peto Wilcoxon test を用いて分析した。

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。主要な 1 症状の発作症状緩和は、欠測を含まない 3 回の連続した測定時点のすべてで主要な 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。主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間は、Kaplan-Meier 法を用いて要約し、Peto-Peto Wilcoxon test を用いて分析した。

その他の副次評価項目は、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、治験薬投与 2、4 及び 8 時間後の複合 VAS スコアの治験薬投与前からの変化量及び AUC、治験薬投与 2、4 及び 8 時間後の個々の発作症状の VAS スコアの治験薬投与前からの変化量及び AUC、治験薬投与 2、4 及び 8 時間後の被験者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、治験薬投与 2、4 及び 8 時間後の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、治験薬投与 2、4 及び 8 時間後の被験者の評価による個々の症状スコア及び AUC、治験薬投与 2、4 及び 8 時間後の治験担当医師の評価による個々の症状スコア及び AUC、治験薬投与 2、4 及び 8 時

間後の治験担当医師による包括的評価、治験薬投与 4 及び 8 時間後の治験担当医師の評価による臨床症状の包括的評価／改善度、喉頭発作において、被験者の評価による喉頭症状スコアが治験薬投与後最初に低下するまでの時間、並びに喉頭発作において、治験担当医師の評価による喉頭症状スコアが治験薬投与後最初に低下するまでの時間とした。ほぼ完全な発作症状消失とは、すべての VAS スコアが 10 mm 未満になった場合と定義した。イベント発現までの時間に関する副次評価項目は、Kaplan-Meier 法を用いて要約し、Peto-Peto Wilcoxon test を用いて分析した。個々の発作症状の VAS スコア、複合 VAS スコア及び複合症状スコアの評価については、治験薬投与 2、4 及び 8 時間後における治験薬投与前からの変化並びに AUC を、共変量の調整なしにノンパラメトリックなウィルコクソンの順位和検定を用いて分析した。包括的評価及び個々の発作症状の評価については、フィッシャーの正確検定を適用した。

2.7.3.1.4.4 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）

有効性の解析は、本剤を投与された被験者と定義される「治療集団」を対象として実施した。

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。発作症状緩和の開始は、欠測を含まない 3 回の連続した測定時点のすべてで複合 VAS スコアが治験薬投与前から 50%以上低下した状態が認められた最初の時点と定義した。複合 VAS スコアとは、喉頭浮腫以外の発作については 3 症状（皮膚の腫脹、皮膚の疼痛及び腹痛）、喉頭浮腫の発作については 5 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 スコアの平均値と定義した。被験者の VAS スコアに基づく発作症状緩和までの時間は、Kaplan-Meier 法を用いて要約した。

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。主要な 1 症状の発作症状緩和の開始は、欠測を含まない 3 回の連続した測定時点のすべてで主要な 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）した状態が認められた最初の時点と定義した。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は、Kaplan-Meier 法を用いて要約した。

その他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、及び個々の発作症状の緩和までの時間とし、Kaplan-Meier 法を用いて要約した。ほぼ完全な発作症状消失とは、すべての VAS スコアが 10 mm 未満になった場合と定義した。最初の発作症状改善までの時間は、被験者及び治験担当医師が最初の発作症状改善を認めた時間に基づいて算出した。個々の発作症状の改善は、個々の発作症状の VAS スコアが投与前から 50%以上低下した場合と定義した。

上記以外の有効性の副次評価項目は、治験薬投与前からの変化量も含め、記述的に要約した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 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

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を表 2.7.3.2-1 に示した。

① 初回投与

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。

② 追加投与

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。

表 2.7.3.2-1　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（最大の解析対象集団）（TAK-667-3001）

	本剤を投与した発作	発作症状緩和までの時間（時間）
思春期／思春期後の 1 例	1 回目	0.9
思春期前の 1 例	1 回目	1.0
	2 回目	1.0
	3 回目	1.0

総括報告書 Appendix 16.2.6.6.1（5.3.5.2-1）から引用

2）発作症状が最小になるまでの時間

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を表 2.7.3.2-2 に示した。

① 初回投与

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。

② 追加投与

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。

表 2.7.3.2-2　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（最大の解析対象集団）（TAK-667-3001）

	本剤を投与した発作	発作症状が最小になるまでの時間（時間）
思春期／思春期後の 1 例	1 回目	0.9
思春期前の 1 例	1 回目	1.0
	2 回目	1.0
	3 回目	1.0

総括報告書 Appendix 16.2.6.6.2（5.3.5.2-1）から引用

（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

痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者（4 歳以上）の評価による痛みの緩和までの時間を表 2.7.3.2-3 に示した。

① 初回投与

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。

② 追加投与

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。

表 2.7.3.2-3　痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者（4 歳以上）の評価による痛みの緩和までの時間（最大の解析対象集団）（TAK-667-3001）

	本剤を投与した発作	痛みの緩和までの時間（時間）
思春期／思春期後の 1 例	1 回目	0.9
思春期前の 1 例	1 回目	1.0
	2 回目	1.0
	3 回目	1.0

総括報告書 Appendix 16.2.6.6.3（5.3.5.2-1）から引用

2）発作症状が最小になるまでの時間

痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者（4 歳以上）の評価による発作症状が最小になるまでの時間を表 2.7.3.2-4 に示した。

① 初回投与

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。

② 追加投与

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。

表 2.7.3.2-4　痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者（4 歳以上）の評価による発作症状が最小になるまでの時間（最大の解析対象集団）（TAK-667-3001）

	本剤を投与した発作	発作症状が最小になるまでの時間（時間）
思春期／思春期後の 1 例	1 回目	0.9
思春期前の 1 例	1 回目	1.0
	2 回目	1.0
	3 回目	1.0

総括報告書 Appendix 16.2.6.6.4（5.3.5.2-1）から引用

（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

治験担当医師及び被験者の評価による最初の発作症状改善までの時間をそれぞれ表 2.7.3.2-5 及び表 2.7.3.2-6 に示した。

1）初回投与

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。

2）追加投与

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。

表 2.7.3.2-5　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（最大の解析対象集団）（TAK-667-3001）

	本剤を投与した発作	最初の発作症状改善までの時間（時間）
思春期／思春期後の 1 例	1 回目	0.3
思春期前の 1 例	1 回目	1.0
	2 回目	1.0
	3 回目	1.0

総括報告書 Appendix 16.2.6.6.5（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.3.2-6　被験者の評価による最初の発作症状改善までの時間（最大の解析対象集団）（TAK-667-3001）

	本剤を投与した発作	最初の発作症状改善までの時間（時間）
思春期／思春期後の 1 例	1 回目	0.3
思春期前の 1 例	1 回目	1.0
	2 回目	1.0
	3 回目	1.0

総括報告書 Appendix 16.2.6.6.6（5.3.5.2-1）から引用

（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 例は試験期間中、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。

2.7.3.2.2 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。

初回投与におけ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を表 2.7.3.2-7 に示した。

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%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。

初回投与におけ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の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2-1 に示した。

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。

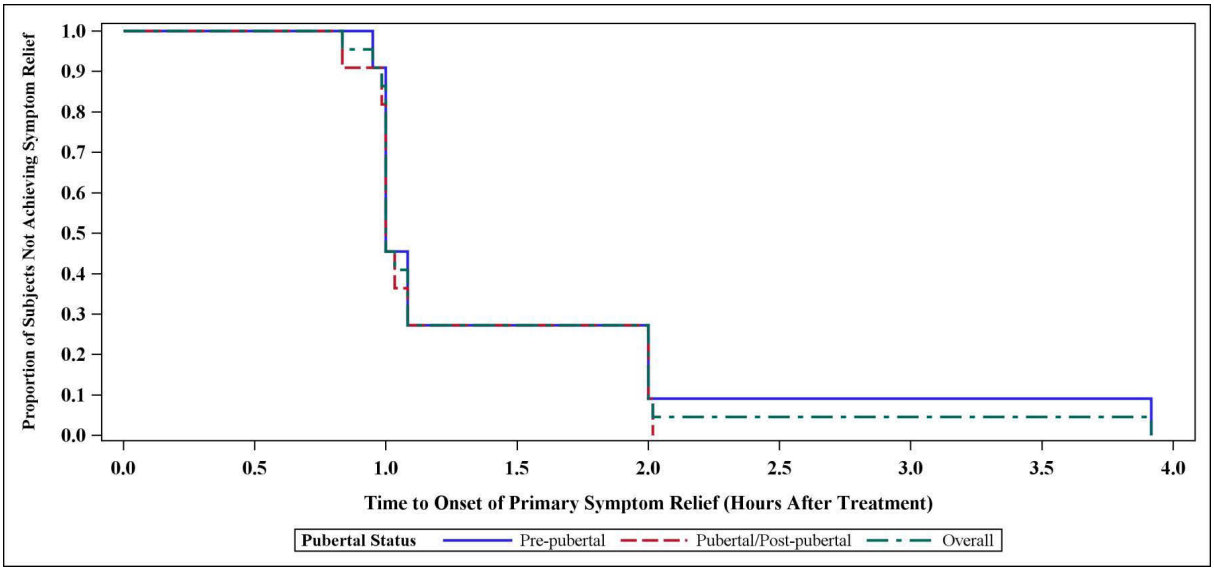
表 2.7.3.2-7　症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状緩和までの時間（初回投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

	思春期前 （n=11）	思春期／思春期後 （n=11）	全体 （n=22）
n	11	11	22
発作症状の緩和が認められた被験者数	11	11	22
発作症状の緩和が認められた被験者の割合	100.0	100.0	100.0
打ち切り例数(a)	0	0	0
Kaplan-Meier 推定値			
発作症状緩和までの時間の中央値（時間）	1.0	1.0	1.0
中央値の 95%信頼区間（時間）	1.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 1.1
発作症状緩和までの時間（時間）の Q1	1.0	1.0	1.0
発作症状緩和までの時間（時間）の Q3	2.0	2.0	2.0

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数

(a)　観察期間内に発作症状の緩和が認められなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。

総括報告書 Table 14.2.1.1（5.3.5.2-2）から引用



Pre-purbertal：思春期前、Pubertal/Postpubertal：思春期／思春期後、Overall：全体
総括報告書 Figure 14.2.1.1（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.2-1　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の Kaplan-Meier プロット（初回投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

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（表 2.7.3.7-付録-1 及び図 2.7.3.7-付録-1）。

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（表 2.7.3.7-付録-1 及び図 2.7.3.7-付録-2）。

（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。

初回投与におけ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を表 2.7.3.2-8 に示した。

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。

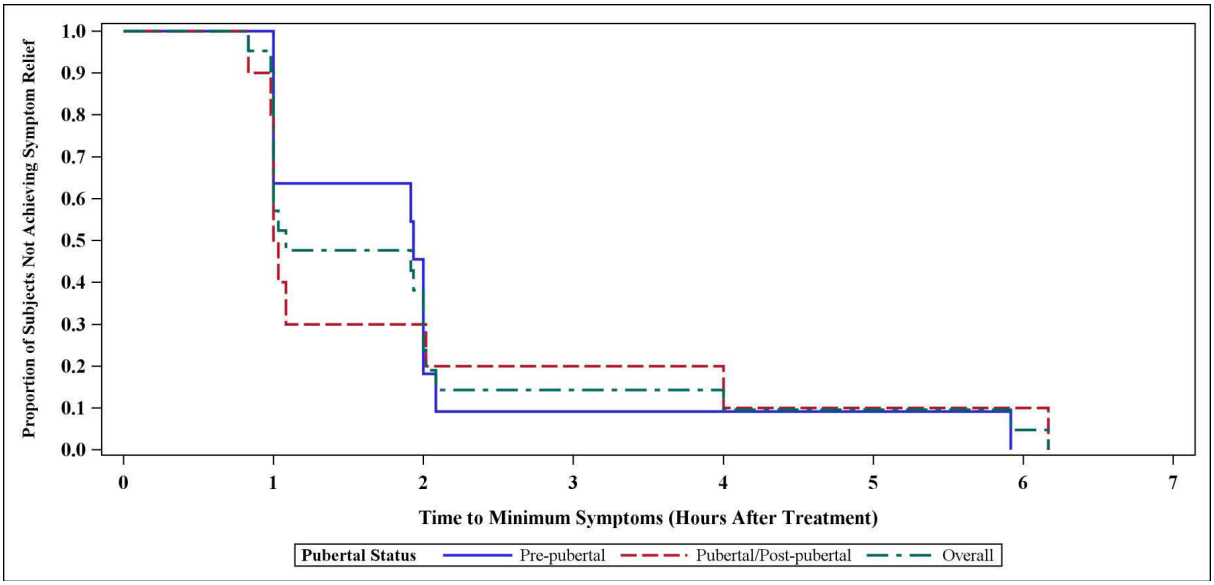
症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状が最小になるまでの時間のKaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2-2 に示した。

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。

表 2.7.3.2-8　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（初回投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=11)	全体 (n=22)
n	11	10	21
発作症状が最小になった被験者数	11	10	21
発作症状が最小になった被験者の割合	100.0	100.0	100.0
打ち切り例数(a)	0	0	0
Kaplan-Meier 推定値			
発作症状が最小になるまでの時間の中央値（時間）	1.9	1.0	1.1
中央値の 95%信頼区間（時間）	1.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 2.0
発作症状が最小になるまでの時間（時間）の Q1	1.0	1.0	1.0
発作症状が最小になるまでの時間（時間）の Q3	2.0	2.0	2.0

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数
(a)　観察期間内に発作症状が最小にならなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。
総括報告書 Table 14.2.2.1（5.3.5.2-2）から引用



Pre-purbertal：思春期前、Pubertal/Postpubertal：思春期／思春期後、Overall：全体
総括報告書 Figure 14.2.2.1（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.2-2　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の Kaplan-Meier プロット（初回投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

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（表 2.7.3.7-付録-2 及び図 2.7.3.7-付録-3）。

3 回目投与では、試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（表 2.7.3.7-付録-2 及び図 2.7.3.7-付録-4）。

（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（表 2.7.3.7-付録-3 及び図 2.7.3.7-付録-5）。

2 回目以降の投与でも同様の結果がみられた（表 2.7.3.7-付録-4、図 2.7.3.7-付録-6 及び図 2.7.3.7-付録-7）。

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（表 2.7.3.7-付録-5 及び図 2.7.3.7-付録-8）。

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（表 2.7.3.7-付録-6 及び図 2.7.3.7-付録-9）。

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（表 2.7.3.7-付録-6 及び図 2.7.3.7-付録-10）。

（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（表 2.7.3.7-付録-7、表 2.7.3.7-付録-8、図 2.7.3.7-付録-11 及び図 2.7.3.7-付録-12）。

（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（表 2.7.3.7-付録-9 及び図 2.7.3.7-付録-13）。

2 回目以降の投与でも同様の結果がみられた（表 2.7.3.7-付録-10、図 2.7.3.7-付録-14 及び図 2.7.3.7-付録-15）。

（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 エステラーゼインヒビター（C1-INH）を発作症状緩和以後の投与 19 時間後に使用した。

2.7.3.2.3 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

発作症状緩和までの時間を表 2.7.3.2-9 に示した。

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）。

発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2-3 に示した。

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。

表 2.7.3.2-9　発作症状緩和までの時間（喉頭浮腫以外の ITT 集団）（HGT-FIR-054）

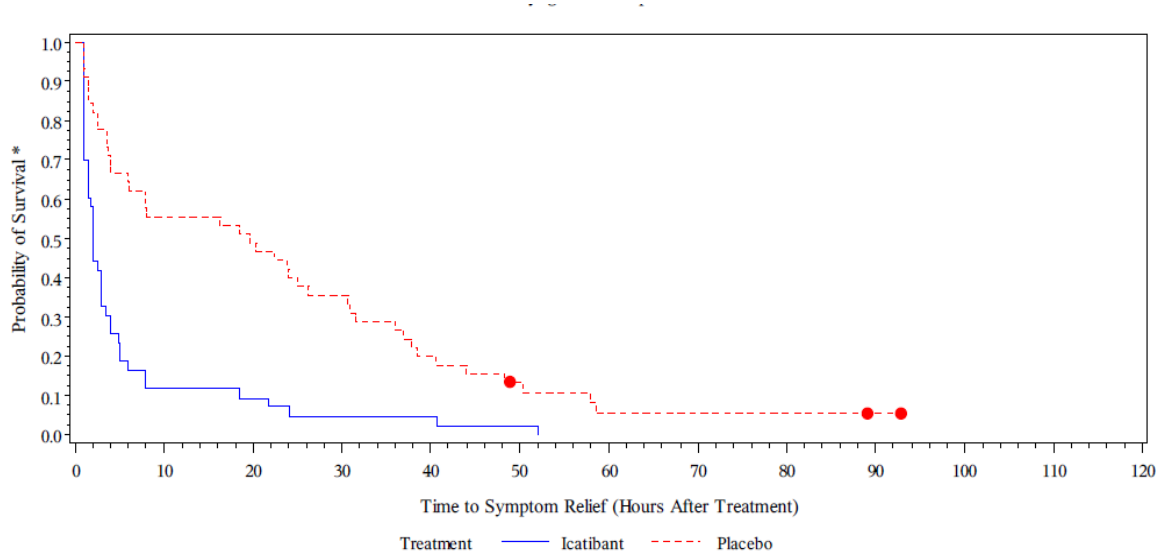
	本剤群（n=43）	プラセボ群（n=45）	p 値（Peto-Peto Wilcoxon test）
発作症状緩和が認められた被験者数	43	42	
発作症状緩和が認められた被験者の割合	100.0	93.3	
打ち切り例数(a)	0	3	
Kaplan-Meier 推定値			
発作症状緩和までの時間の中央値（時間）	2.0	19.8	<0.001
中央値の 95%信頼区間（時間）	1.5, 3.0	6.1, 26.3	
発作症状緩和までの時間（時間）の Q1	1.0	3.5	
発作症状緩和までの時間（時間）の Q3	5.0	37.0	

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数

(a)　観察期間内に発作症状の緩和が認められなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。

総括報告書 Table 10.2.1.1.1（5.3.5.1-1）から引用

27



*症状緩和が認められていない被験者の割合。
総括報告書 Figure 10.2.1.1.1（5.3.5.1-1）から引用

図 2.7.3.2-3　発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット（喉頭浮腫以外の ITT 集団）（HGT-FIR-054）

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（HGT-FIR-054 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）　Table 10.2.1.4 及び Figure 10.2.1.4）。

2）反復投与した集団

発作症状緩和までの時間を表 2.7.3.2-10 に示した。

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（表 2.7.3.2-9）とも一致していた。

発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2-4 に示した。

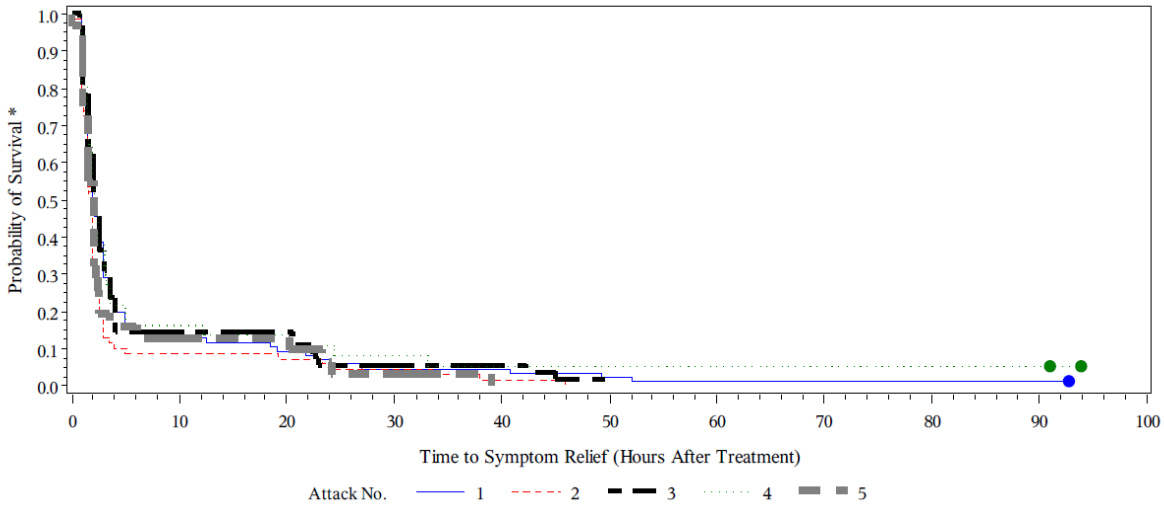
表 2.7.3.2-10　発作症状緩和までの時間（治療集団）（HGT-FIR-054）

	本剤を投与した初回発作（n=88）	本剤を投与した 2 回目の発作（n=70）	本剤を投与した 3 回目の発作（n=55）	本剤を投与した 4 回目の発作（n=37）	本剤を投与した 5 回目の発作（n=31）
発作症状緩和が認められた被験者数	85	69	55	35	31
発作症状緩和が認められた被験者の割合	98.8	100.0	100.0	94.6	100.0
打ち切り例数(a)	1	0	0	2	0
Kaplan-Meier 推定値					
発作症状緩和までの時間の中央値（時間）	2.0	1.9	2.0	2.1	2.0
中央値の 95%信頼区間（時間）	1.5, 2.5	1.5, 2.0	2.0, 2.5	1.6, 3.0	1.5, 2.0
発作症状緩和までの時間（時間）の Q1	1.5	1.0	1.5	1.5	1.1
発作症状緩和までの時間（時間）の Q3	3.5	2.5	3.5	3.5	2.5

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数

(a)　観察期間内に発作症状の緩和が認められなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。

総括報告書 Table 10.2.1.5（5.3.5.1-1）から引用



*症状緩和が認められていない被験者の割合。

総括報告書 Figure 10.2.1.5（5.3.5.1-1）から引用

図 2.7.3.2-4　発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット（治療集団）（HGT-FIR-054）

3）喉頭浮腫の治療集団

発作症状緩和までの時間を表 2.7.3.2-11 に示した。

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。

29

表 2.7.3.2-11　発作症状緩和までの時間（喉頭浮腫の治療集団）（HGT-FIR-054）

	本剤を投与した被験者（n=27）
発作症状緩和が認められた被験者数	25
発作症状緩和が認められた被験者の割合	100.0
打ち切り例数(a)	0
Kaplan-Meier 推定値	
発作症状緩和までの時間の中央値（時間）	2.0
中央値の 95%信頼区間（時間）	1.5, 3.5
発作症状緩和までの時間（時間）の Q1	1.3
発作症状緩和までの時間（時間）の Q3	3.5

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数
(a)　観察期間内に発作症状の緩和が認められなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。
総括報告書 Table 10.2.1.6（5.3.5.1-1）から引用

（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

主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間を表 2.7.3.2-12 に示した。

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（$p<0.001$）。

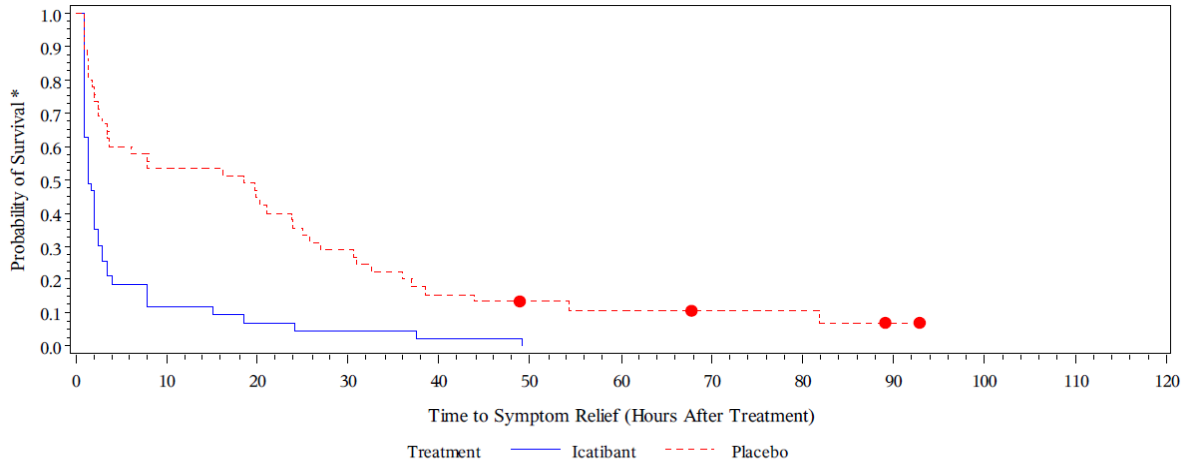
主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2-5 に示した。

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。

表 2.7.3.2-12　主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間（喉頭浮腫以外の ITT 集団）（HGT-FIR-054）

	本剤群（n=43）	プラセボ群（n=45）	p 値（Peto-Peto Wilcoxon test）
主要な 1 症状の発作症状緩和が認められた被験者数	43	41	
主要な 1 症状の発作症状緩和が認められた被験者の割合	100.0	91.1	
打ち切り例数(a)	0	4	
Kaplan-Meier 推定値			
主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の中央値(時間)	1.5	18.5	<0.001
中央値の 95%信頼区間（時間）	1.0, 2.0	3.6, 23.9	
主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間（時間）の Q1	1.0	2.0	
主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間（時間）の Q3	3.5	30.9	

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数
(a)　観察期間内に主要な 1 症状の発作症状の緩和が認められなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。
総括報告書 Table 10.2.2.1.1（5.3.5.1-1）から引用



*症状緩和が認められていない被験者の割合。
総括報告書 Figure 10.2.2.1.1（5.3.5.1-1）から引用

図 2.7.3.2-5　主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット（喉頭浮腫以外の ITT 集団）（HGT-FIR-054）

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（HGT-FIR-054 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）　Table 10.2.2.4 及び Figure 10.2.2.4）。

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を表 2.7.3.2-13 に示した。

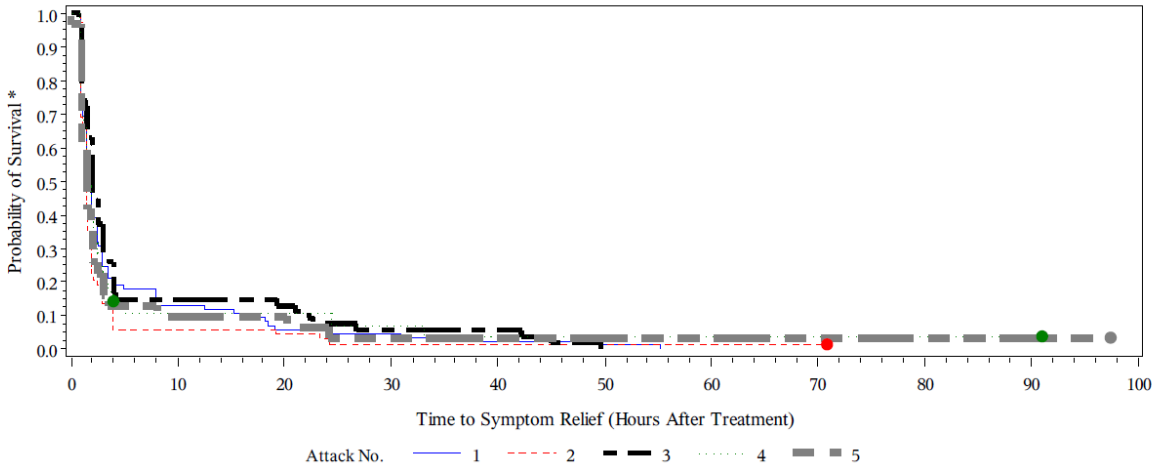
主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の中央値は 1.5～2.0 時間であり、本剤を投与した 5 回までの発作について、一貫した結果であった。これらの結果は喉頭浮腫以外の ITT 集団の本剤群の結果（表 2.7.3.2-12）とも一致していた。

主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2-6 に示した。

表 2.7.3.2-13　主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間（治療集団）（HGT-FIR-054）

	本剤を投与した初回発作（n=88）	本剤を投与した 2 回目の発作（n=70）	本剤を投与した 3 回目の発作（n=55）	本剤を投与した 4 回目の発作（n=37）	本剤を投与した 5 回目の発作（n=31）
主要な 1 症状の発作症状緩和が認められた被験者数	85	67	54	33	30
主要な 1 症状の発作症状緩和が認められた被験者の割合	100.0	98.5	100.0	94.3	96.8
打ち切り例数(a)	0	1	0	2	1
Kaplan-Meier 推定値					
主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の中央値（時間）	2.0	1.5	2.0	1.6	1.5
中央値の 95%信頼区間（時間）	1.5, 2.0	1.5, 1.6	2.0, 2.5	1.2, 2.4	1.0, 2.0
主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間（時間）の Q1	1.0	1.0	1.1	1.0	1.0
主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間（時間）の Q3	3.0	2.0	4.0	3.0	2.5

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数
(a)　観察期間内に主要な 1 症状の発作症状緩和が認められなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。
総括報告書 Table 10.2.2.5（5.3.5.1-1）から引用



*症状緩和が認められていない被験者の割合。
総括報告書 Figure 10.2.2.5（5.3.5.1-1）から引用

図 2.7.3.2-6　主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット（治療集団）（HGT-FIR-054）

3）喉頭浮腫の治療集団

主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間を表 2.7.3.2-14 に示した。

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。

表 2.7.3.2-14 主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間（喉頭浮腫の治療集団）（HGT-FIR-054）

	本剤を投与した被験者（n=27）
主要な 1 症状の発作症状緩和が認められた被験者数	24
主要な 1 症状の発作症状緩和が認められた被験者の割合	96.0
打ち切り例数(a)	1
Kaplan-Meier 推定値	
主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の中央値（時間）	2.0
中央値の 95%信頼区間（時間）	1.5, 2.5
主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間（時間）の Q1	1.3
主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間（時間）の Q3	2.5

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数
(a)　観察期間内に主要な 1 症状の発作症状緩和が認められなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。
総括報告書 Table 10.2.2.6（5.3.5.1-1）から引用

（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（HGT-FIR-054 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）　Table 10.2.3.1 及び Figure 10.2.3.1）。

（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）（HGT-FIR-054 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）　Table 10.2.4.1）。

（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（HGT-FIR-054 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）　Table 10.2.6.1 及び Figure 10.2.7.1）。

（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（HGT-FIR-054 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）　Table 10.2.8.1 並びに Figure 10.2.9.1、Figure 10.2.11.1 及び Figure 10.2.13.1）。

（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（HGT-FIR-054 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）　Table 10.2.15.1 及び Figure 10.2.21.1）。

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（HGT-FIR-054 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）　Table 10.2.10.1 及び Figure 10.2.19.1）。

（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 時間で、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）（HGT-FIR-054 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）　Table 10.2.20.1）。

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 時間で、両群間に統計学的に有意な差が認められた（p=0.006）（HGT-FIR-054 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）　Table 10.2.20.1）。

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（HGT-FIR-054 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）　Table 10.2.20.1）。

2.7.3.2.4 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。

発作症状緩和までの時間を表 2.7.3.2-15 に示した。

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。

表 2.7.3.2-15　発作症状緩和までの時間（治療集団）（SHP-FIR-301）

	全体 (n=8)
発作症状緩和が認められた被験者数	8
発作症状緩和が認められた被験者の割合	100.0
打ち切り例数(a)	0
Kaplan-Meier 推定値	
発作症状緩和までの時間の中央値（時間）	1.75
中央値の 95%信頼区間（時間）	1.00, 2.50
発作症状緩和までの時間の Q1（時間）	1.51
発作症状緩和までの時間の Q3（時間）	2.25

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数

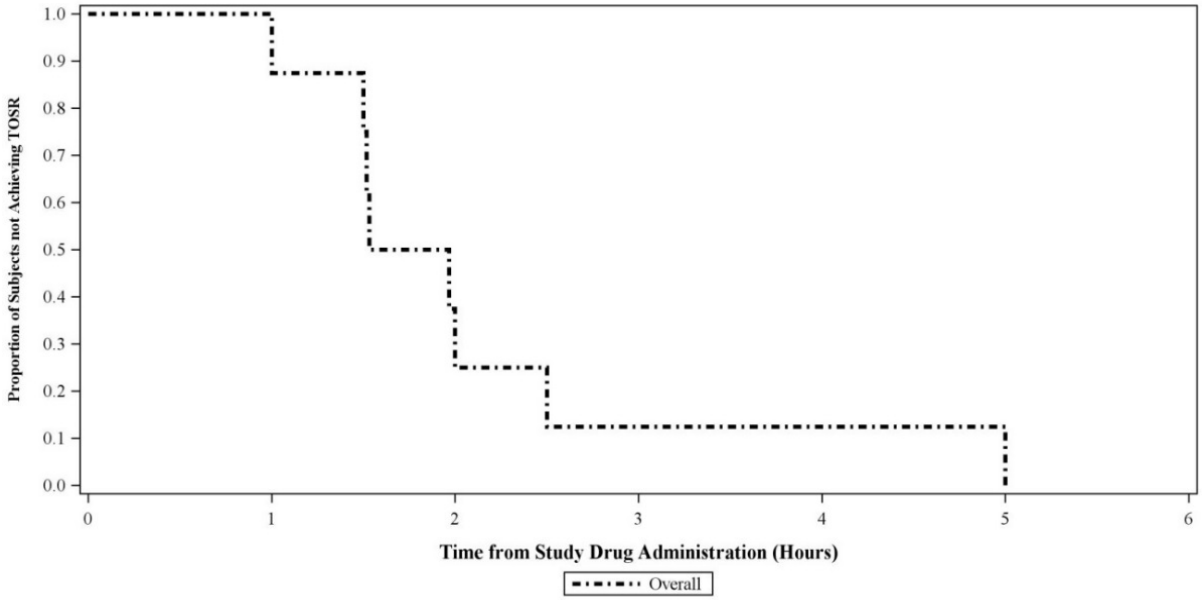
(a)　観察期間中に発作症状緩和が認められなかった被験者は最終観察時で打ち切りとした。

総括報告書 Table 14.2.1（5.3.5.2-3）より引用

35

発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2-7 に示した。

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。



TOSR：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。観察期間中に発作症状緩和が認められなかった被験者は最終観察時で打ち切りとした。
総括報告書 Figure 14.2.1.1（5.3.5.2-3）から引用

図 2.7.3.2-7　発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット（治療集団）（SHP-FIR-301）

（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。

主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間を表 2.7.3.2-16 に示した。

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。

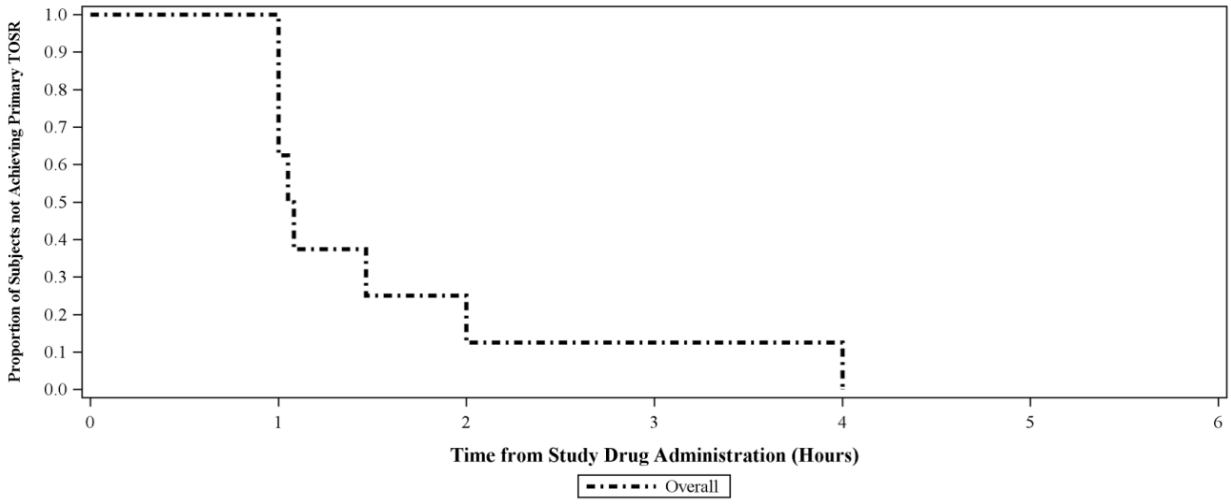
表 2.7.3.2-16　主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間（治療集団）（SHP-FIR-301）

	全体 (n=8)
主要な 1 症状の発作症状緩和が認められた被験者数	8
主要な 1 症状の発作症状緩和が認められた被験者の割合	100.0
打ち切り例数(a)	0
Kaplan-Meie 推定値	
主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の中央値（時間）	1.07
中央値の 95%信頼区間（時間）	1.00, 2.00
主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の Q1（時間）	1.00
主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の Q3（時間）	1.73

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数
(a)　観察期間中に主要な 1 症状の発作症状緩和が認められなかった被験者は最終観察時で打ち切りとした。
総括報告書 Table 14.2.2（5.3.5.2-3）より引用

主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の Kapran-Meier プロットを図 2.7.3.2-8 に示した。

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。



TOSR：発作症状緩和までの時間
総括報告書 Figure 14.2.1.2（5.3.5.2-3）から引用

図 2.7.3.2-8　主要な 1 症状の発作症状緩和までの時間の Kapran-Meier プロット（治療集団）（SHP-FIR-301）

（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（SHP-FIR-301 試験　総括報告書（5.3.5.2-3）　Figure 14.2.3.2）。

（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。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

有効性評価に用いた試験の「選択基準・除外基準」、「被験者の内訳」及び「人口統計学的及び他の基準値の特性」について検討した。

2.7.3.3.1.1 選択基準・除外基準の比較

有効性評価に用いた試験の選択・除外基準を表 2.7.3.3-1 に示した。

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。

表 2.7.3.3-1　選択・除外基準（有効性を評価した試験）

試験番号	TAK-667-3001	HGT-FIR-086	HGT-FIR-054	SHP-FIR-301
選択基準	両親又は法的保護者が試験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者	－	－	－
	試験手順が行われる前に、同意・説明文書に、両親又は法的保護者による署名及び日付記入ができる者。なお、可能な限り、被験者本人からも文書によるアセントを取得する。	同意・説明文書に、両親又は法的保護者による署名ができる者（必要に応じて、被験者本人からも文書によるアセントを取得する）	被験者に、治験審査委員会／独立倫理委員会の承認を受けた同意説明文書を用いて本試験の内容を説明した上で、試験への参加について自由意志による同意を得なければならない	治験審査委員会の承認を受けた同意説明文書による同意が得られている被験者（又は、該当する場合は被験者の親又は法的保護者） ・被験者が成人の場合、本試験の内容を説明し、試験の手順を開始する前に文書による同意を得る ・被験者が 20 歳未満の場合、親又は法的保護者に本試験の内容を説明し、試験の手順を開始する前に未成年被験者の本試験への参加について文書による同意（許可）を得る。未成年被験者からも同意（アセント）を得る。
	日本に居住する日本人患者	－	－	日本に居住する日本人被験者。日本人被験者とは、日本で生まれ、両親及び母方・父方の祖父母のいずれもが日本人である被験者と定義する。
	性別不問、同意取得時の年齢が 2 歳以上 18 歳未満（2 歳の誕生日から 18 歳の誕生日の前日まで）である者	年齢が 2 歳以上 18 歳未満（2 歳の誕生日から 18 歳の誕生日の前日まで）である者 ・本試験で本剤投与対象となる皮膚、腹部又は喉頭浮腫の HAE の急性発作を発現した思春期前及び思春期／思春期後の被験者 ・HAE の急性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 HAE の被験者	同意取得時点で 18 歳以上の被験者	同意取得時点で 18 歳以上の男女の被験者

40

表 2.7.3.3-1　選択・除外基準（有効性を評価した試験）（続き）

試験番号	TAK-667-3001	HGT-FIR-086	HGT-FIR-054	SHP-FIR-301
選択基準（続き）	今回の HAE 発作発現時の体重が 12 kg 以上である者	－	－	－
	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。以下の基準を用いて病歴に基づいて診断する。 · 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（併用薬又は抗ヒスタミン薬若しくは糖質コルチコイドに対する反応、及び遺伝子変異の有無等）に基づいて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など）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る者。以下の基準を用いて病歴に基づいて診断する。 · 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 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、免疫原性及び／又は機能的欠損（C1-INH タンパク質レベルが正常値の下限以下及び／又は機能的レベルが正常値の 50%未満）による検討を行うものとする	I 型又は II 型の HAE の確定診断を受けている被験者。診断は I 型又は II 型の HAE を示す C4 の低下及び／又は免疫原性あるいは C1-INH の機能低下（正常値の 50%未満）であること又は病歴に基づいて行った。当初は、以下のすべての基準に適合して診断が確定している場合には、病歴のみに基づいて組入れ可能とした。 · 血管性浮腫の家族歴がある · 特徴的な発作の発現、発作の再発が認められる · C1-INH の機能的欠損症（正常値の 50%未満）の既往歴がある · その他の血管性浮腫（後天性血管性浮腫など）を C1q が正常値であることにより除外できる	I 型又は II 型の HAE の確定診断を受けている被験者。以下の基準を用い、被験者の病歴に基づいて診断する。 · 血管性浮腫の家族歴がある · 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 · 血管性浮腫の家族歴がない場合、その他の血管性浮腫（後天性血管性浮腫など）が除外される
	病歴から I 型又は II 型の HAE（C1-INH 欠損症を含む）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、C1-INH 検査を実施し、本剤投与前に C1-INH の量的及び／又は機能的欠損による HAE の確定診断を行う · I 型 HAE：C1-INH タンパク量低値、C1-INH 活性低値 II 型 HAE：C1-INH タンパク量正常又は上昇、C1-INH 活性低値 · 血管性浮腫の家族歴がない場合、医学的判断（併用薬又は抗ヒスタミン薬若しくは糖質コルチコイドに対する反応、及び遺伝子変異の有無等）に基づいて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など）が除外される	－	－	病歴から I 型又は II 型の HAE（C1-INH 欠損症を含む）の確定診断を受けていることが確認できない被験者については、治験薬投与前に C1-INH 検査を実施し、C1-INH の量的及び／又は機能的欠損による HAE の確定診断を行う · I 型 HAE：C1-INH タンパク量低値、C1-INH 活性低値 II 型 HAE：C1-INH タンパク量正常又は上昇、C1-INH 活性低値 · 血管性浮腫の家族歴がない場合、その他の血管性浮腫（後天性血管性浮腫など）を C1q が正常値であることにより除外する

41

表 2.7.3.3-1　選択・除外基準（有効性を評価した試験）（続き）

試験番号	TAK-667-3001	HGT-FIR-086	HGT-FIR-054	SHP-FIR-301
選択基準（続き）	皮膚、腹部、及び／又は喉頭（喉頭と咽頭を含む）の HAE 発作を発現した者。ただし、発作の重症度は問わない。	－	皮膚、腹部、及び／又は喉頭（喉頭及び咽頭を含む）の HAE 発作である	
	－	－	治験薬投与前の治験担当医師による包括的評価により、皮膚及び／又は腹部の HAE 発作の重症度が中等度から極めて重度と判定された被験者	治験薬投与前の治験担当医師による包括的評価により、喉頭浮腫以外の発作については重症度が中等度から重度、喉頭浮腫の発作については重症度が軽度から中等度と判定された被験者
	－	－	少なくとも 1 症状の VAS スコアが 30 mm 以上である被験者	－
	本剤投与開始までの期間が今回の HAE 発作発現から 12 時間以内である者	－	被験者の発作の重症度が軽度以上（喉頭浮腫の発作の場合）又は中等度（腹部及び／又は皮膚の発作の場合）以上となってから 6 時間以内に治験薬の投与を開始する。ただし発作の開始から 12 時間を超えてはならない。	被験者の発作の重症度が軽度以上（喉頭浮腫の発作）又は中等度以上（喉頭浮腫以外の発作）となってから 6 時間以内に治験薬の投与を開始する。ただし発作の発現から 12 時間を超えてはならない。 注：来院時に症状が進行中であり、重症度が既に軽度（喉頭浮腫の発作）以上又は中等度以上（喉頭浮腫以外の発作）の被験者については、治験担当医師が軽度又は中等度に達してからの時間を被験者に質問して推定する
	避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から試験期間中を通じて、日常的に効果的な避妊の実施に同意し、かつスクリーニング時の妊娠検査が陰性である者	－	妊娠する可能性のある女性は，尿妊娠検査結果が陰性で、本試験参加期間中は，適切な避妊法を用いて避妊しなければならない	尿妊娠検査結果が陰性で妊娠する可能性が否定できない女性被験者は、本試験に参加している期間のうち、治験薬が投与された後〔急性発作治療のための本剤の投与から治験薬投与後 7 日目（+3 日）の追跡調査来院まで〕は医学的に認められている避妊法を用いて避妊しなければならない。ただし、子宮摘出術又は両側卵巣摘出術を受けている、又は閉経後 2 年以上経過している女性被験者はその対象外とする。

42

表 2.7.3.3-1　選択・除外基準（有効性を評価した試験）（続き）

試験番号	TAK-667-3001	HGT-FIR-086	HGT-FIR-054	SHP-FIR-301
除外基準	今回の発作のため気道確保の処置（気管内挿管、気管切開、輪状甲状靱帯切開など）を必要とする者	－	－	血管性浮腫の発作のため気道確保の処置を必要とする被験者（気管内挿管、気管切開、輪状甲状靱帯切開など）
	今回の発作において治験担当医師の臨床的判断で重度と考えられ、緊急処置が必要となる、及び／又は本試験の有効性の評価を妨げる可能性がある喉頭及び／又は上気道の発作が発現した者	－	－	治験担当医師の包括的評価及び臨床的判断で重度と考えられ、緊急処置が必要となる、及び／又は本試験の有効性の評価を妨げる可能性がある喉頭及び又は上気道の HAE 発作を発現した被験者
	HAE 以外の血管性浮腫と診断された者		HAE 以外の血管性浮腫（後天性血管性浮腫などの非遺伝性血管性浮腫）と診断された被験者	
	－	－	過去に本剤の投与を受けたことがある被験者。	
	スクリーニング時又は本剤投与前の病歴上、脳卒中又は冠動脈疾患（例：急性虚血性心疾患、不安定狭心症、重度の冠動脈心疾患）を有することが確認された者、及び本試験への参加が不適切と考えられるうっ血性心不全(NYHA 分類 3 又は 4）を有する者	心機能に著しく支障をきたす先天性又は後天性の心臓異常のある者	スクリーニング時の病歴上又は治験薬投与前に、冠動脈疾患（例、不安定狭心症、重度の冠動脈心疾患）を有することが確認された被験者、及び治験担当医師により本試験への参加が不適格と判断されたうっ血性心不全（NYHA 分類 3 又は 4）を有する被験者	スクリーニング時の病歴上又は治験薬投与前に、冠動脈疾患（例：不安定性狭心症、重度の冠動脈心疾患など）を有することが確認された被験者、及び本試験への参加が不適切と考えられるうっ血性心不全（NYHA 分類 3 又は 4）を有する被験者
	今回の HAE 発作発現後、何らかの鎮痛剤による治療を受けた者	－	今回の血管性浮腫の発作が発現してから何らかの鎮痛剤による治療を受けた被験者	
	今回の HAE 発作発現前 5 日（120 時間）以内に補充療法（C1-INH 製剤、新鮮凍結血漿）を受けた者	－	－	今回の血管性浮腫の発作の発現前 5 日（120 時間）以内に補充療法（C1-INH 製剤、新鮮凍結血漿）を受けた被験者
	本剤投与前 7 日以内に ACE 阻害薬を使用した者		アンジオテンシン変換酵素阻害薬による治療を受けている被験者	
	本剤投与前 90 日以内にホルモン避妊薬を使用した者		－	－
	本剤投与前 90 日以内にアンドロゲン又は作用の弱いアンドロゲン（ダナゾール、テストステロンなど）を使用した者	本剤投与前 90 日以内にアンドロゲン（スタノゾロール、ダナゾール、オキサンドロロン、メチルテストステロン、テストステロンなど）を使用した者	－	－
	スクリーニング前 30 日以内に別の治験又は製造販売後臨床試験に参加していた者	本試験への組入れ前 30 日以内又は本試験期間中に、治験薬（医薬品又は医療機器）を用いた他の治験に参加した者	本試験への登録前 30 日以内に他の治験薬を用いた治験に参加した被験者	本試験への登録前 30 日以内又は本試験期間中に、研究を伴う、又は治験薬（医薬品又は医療機器）を用いた他の試験に参加した被験者

43

表 2.7.3.3-1　選択・除外基準（有効性を評価した試験）（続き）

試験番号	TAK-667-3001	HGT-FIR-086	HGT-FIR-054	SHP-FIR-301
除外基準（続き）	本試験の内容、目的、及び起こり得る結果を本人若しくは両親／法的保護者が理解できない者、若しくは治験実施計画書で定められた評価に応じない、追跡調査のための来院ができない、又は何らかの理由により試験を完了できないと考えられる者	－	本試験の内容、目的、及び起こり得る結果を理解できない被験者、若しくは治験実施計画書で定められた評価に応じない、追跡調査のための来院ができない、又は何らかの理由により試験を完了できないと考えられる被験者	
	妊娠している又は授乳中の女性。同意取得前、本試験期間中、又は本剤最終投与後 30 日以内に妊娠を希望する女性	妊娠中又は授乳中の者	妊娠中又は授乳中の被験者	
	本剤に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者	－	－	－
	その他、重篤な既往症や基礎疾患の存在等、治験責任医師又は治験分担医師が対象として不適当と判断した者	・治療コンプライアンス、治験の実施又は結果の解釈を妨げる可能性のある要因／疾患のある者 ・思春期の状態の判定を妨げる健康状態の者	重篤な既往症や基礎疾患を有し、治験担当医師により本試験への参加に不適格と判断された被験者	

44

2.7.3.3.1.2 被験者の内訳

（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）であり、2 例はいずれも試験を完了した。思春期前 1 例は、試験期間中さらに 2 回新規の HAE 発作が発現したため、2 回目及び 3 回目の治験薬が追加投与された。

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）により治験薬が投与された。

（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）

被験者の内訳を思春期の分類別に表 2.7.3.3-2 に示した。

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、思春期前が 11 例及び思春期／思春期後が 21 例の計 32 例であった。思春期／思春期後 21 例のうち、発作なしで治験薬を投与された被験者 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 11 例であった。

思春期前 11 例すべてが試験を完了した。思春期／思春期後 21 例のうち、9 例（42.9%）が試験を完了し、12 例（57.1%）が試験を中止した。主な中止理由は、同意の撤回（9 例）及びその他（3 例）であった。

思春期／思春期後 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、8 例が介護者等又は被験者により投与された。

表 2.7.3.3-2　思春期の分類別の被験者の内訳（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

	思春期前 （n=11）	思春期／思春期後 （n=21）	全体 （n=32）
完了	11 (100.0)	9 (42.9)	20 (62.5)
中止	0	12 (57.1)	12 (37.5)
中止理由			
同意の撤回	0	9 (42.9)	9 (28.1)
その他	0	3 (14.3)	3 (9.4)

例数（%）
総括報告書 Table 14.1.1.1（5.3.5.2-2）から引用

（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）

被験者の内訳を図 2.7.3.3-1 に示した。

初回発作を発現し無作為化された被験者は、皮膚及び／又は腹部の発作 88 例及び喉頭浮腫の発作 5 例の計 93 例であった。

腹部及び／又は皮膚の発作を発現した被験者 88 例の各投与群の被験者は、本剤群 43 例及びプラセボ群 45 例あった。

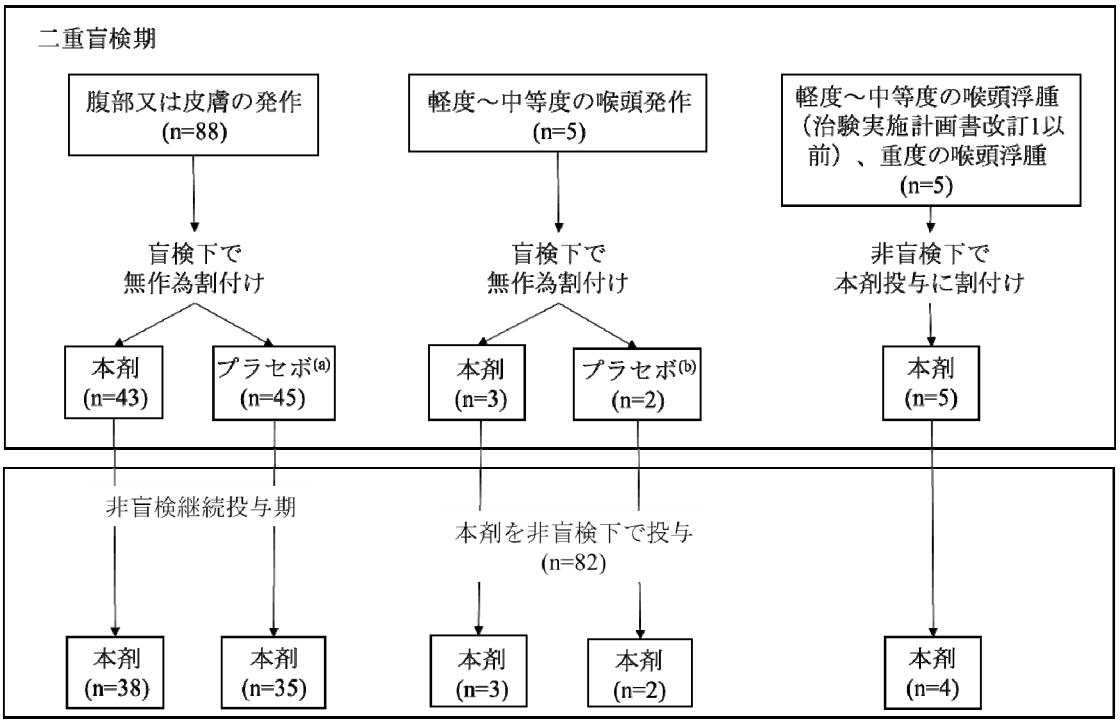
喉頭浮腫の初回発作を発現した被験者 5 例の各投与群の被験者は、本剤群 3 例及びプラセボ群 2 例であった。

なお、プラセボ群 47 例のうち 3 例には、実際には本剤が投与された。

喉頭浮腫の初回発作を発現し無作為化された 5 例以外に、喉頭浮腫の初回発作を発現し治験実施計画書の改訂 1 以前に組み入れられた被験者及び発作が重度であったために無作為化の条件を満たさず非盲検下で本剤を投与した被験者 5 例が組み入れられた。

非盲検継続投与期では、82 例の被験者に本剤を投与した。

全試験期間を通して、延べ 88 例の計 489 件の発作に対して本剤を投与した。本剤を投与した HAE の発作回数は 1 例あたり 0 回から 34 回であった。



(a)　うち 1 例はプラセボ投与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。

(b)　うち 1 例はプラセボ投与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。うち 1 例はプラセボ投与前に発作症状が重度に達したため、プラセボは 1 回も投与せず、非盲検下で本剤を投与した。

総括報告書 Figure 6-1（5.3.5.1-1）から引用

図 2.7.3.3-1　被験者の内訳（HGT-FIR-054）

二重盲検期

二重盲検期の被験者の内訳を投与群別に表 2.7.3.3-3 に示した。

喉頭浮腫以外の ITT 集団の被験者は、本剤群 43 例及びプラセボ群 45 例の計 88 例であった。本剤群 43 例すべてが試験を完了した。プラセボ群 45 例のうち、43 例が試験を完了し、2 例が試験を中止した。中止理由は医学的事象及び死亡であった。

喉頭浮腫の集団の被験者は、軽度から中等度の喉頭浮腫の初回発作を発現して無作為割付けされた 5 例（本剤群 3 例、プラセボ群 2 例）、及び治験実施計画書改訂 1 以前に組み入れられた軽度から中等度の喉頭浮腫、あるいは重度の喉頭浮腫発作を発現したために無作為割付けされず非盲検下で本剤を投与した 5 例であった。軽度から中等度の喉頭浮腫の初回発作を発現して無作為割付けされた 5 例すべてが試験を完了した。治験実施計画書改訂 1 以前に組み入れられた軽度から中等度の喉頭浮腫、あるいは重度の喉頭浮腫発作を発現したために

無作為割付けされず非盲検下で本剤を投与した 5 例のうち、4 例が試験を完了し、1 例が試験を中止した。中止理由は追跡調査不能であった。

表 2.7.3.3-3　対象集団及び投与群別の被験者の内訳（二重盲検期）（HGT-FIR-054）

対象集団	盲検下投与 本剤群	盲検下投与 プラセボ群	非盲検下本剤投与
喉頭浮腫以外の ITT 集団			
n	43	45	
完了	43 (48.9)	43 (48.9)	
中止			
中止理由			
同意撤回	0	0	
医学的事象	0	1 (1.1)	
追跡調査不能	0	0	
死亡	0	1 (1.1)	
喉頭浮腫の集団			
n	3	2	5
完了	3 (30.0)	2 (20.0)	4 (40.0)
中止			
中止理由			
同意撤回	0	0	0
医学的事象	0	0	0
追跡調査不能	0	0	1 (10.0)
死亡	0	0	0

例数（%）
%は、該当する集団の総被験者数に対する割合である。
総括報告書 Table 10.1.2.1（5.3.5.1-1）から引用

喉頭浮腫以外の ITT 集団の投与 14 日目までの評価を完了した被験者及び完了しなかった被験者の内訳を投与群別に表 2.7.3.3-4 に示した。

本剤群 43 例中 8 例、及びプラセボ群 45 例中 6 例は投与 14 日目までの評価を完了できなかった。評価を完了できなかった主な理由は新規の HAE 発作の発現であった（本剤群 6 例及びプラセボ群 4 例）。評価を完了できなかったその他の被験者は、本剤群では、予定の来院日に来院しなかった 1 例（「その他」に分類）、及び投与 14 日目の評価が欠測であった 1 例（「欠測」に分類）であり、プラセボ群では、致死的心筋梗塞を発現した 1 例（「死亡」に分類、被験薬と関連なしと判定）、及び長期の冠動脈疾患及び脂質異常症の既往歴に関連した非致死性心筋梗塞を発現した 1 例（「医学的事象」に分類）であった。

表 2.7.3.3-4　投与群別の投与 14 日目までの評価完了被験者及び未完了被験者の内訳（喉頭浮腫以外の ITT 集団）（HGT-FIR-054）

	盲検下投与	
	本剤群	プラセボ群
喉頭浮腫以外の ITT 集団	(n=43)	(n=45)
完了	35 (39.8)	39 (44.3)
未完了	8 (9.1)	6 (6.8)
未完了の理由		
同意撤回	0	0
医学的事象	0	1 (1.1)
新規の HAE 発作の発現	6 (6.8)	4 (4.5)
追跡調査不能	0	0
死亡	0	1 (1.1)
その他	1 (1.1)	0
欠測	1 (1.1)	0

例数（%）
%は、該当する集団の総被験者数に対する割合である。
総括報告書 Table 10.1.2.2（5.3.5.1-1）から引用

治療集団（非盲検継続投与期含む）

治療集団の被験者の内訳を投与群別及び発作回別に表 2.7.3.3-5 に示した。

治療集団は、二重盲検期に初回発作を発現して盲検下で本剤を投与した 46 例（喉頭浮腫以外 43 例、喉頭浮腫 3 例）及びその他の 42 例〔二重盲検期に初回発作として喉頭浮腫を発現して非盲検下で本剤を投与した 5 例、プラセボ群に無作為割付けされたがプラセボ投与前に発作症状が重度に達したため非盲検下で本剤を投与した 1 例、プラセボ群に無作為割付けされプラセボ投与後に救済治療として非盲検下で本剤を投与した 2 例、及びプラセボ群に無作為割付けされプラセボ投与後に非盲検継続投与期に移行し初めて本剤を投与した 34 例（試験期間中の 2 回目の発作を、本剤を投与した初回発作として計数）〕であった。二重盲検期に初回発作を発現して盲検下で本剤を投与した 46 例すべてが試験を完了した。その他の 42 例のうち、41 例が試験を完了し、1 例が試験を中止した。中止理由は追跡調査不能であった。また、本剤を投与した 2 回目、3 回目、4 回目、及び 5 回目の発作を発現した被験者はそれぞれ 70 例、55 例、37 例、及び 31 例であり、すべての被験者が試験を完了した。

表 2.7.3.3-5　投与群別及び発作回別の被験者の内訳（治療集団）（HGT-FIR-054）

本剤を投与した治療集団		盲検下投与本剤群	非盲検下本剤投与
1 回目の発作	n	46	42
	完了	46 (52.3)	41 (46.6)
	中止		
	中止理由		
	同意撤回	0	0
	医学的事象	0	0
	追跡調査不能	0	1 (1.1)
	死亡	0	0
2 回目の発作	n	0	70
	完了	0	70 (100.0)
	中止		
	中止理由		
	同意撤回	0	0
	医学的事象	0	0
	追跡調査不能	0	0
	死亡	0	0
3 回目の発作	n	0	55
	完了	0	55 (100.0)
	中止		
	中止理由		
	同意撤回	0	0
	医学的事象	0	0
	追跡調査不能	0	0
	死亡	0	0
4 回目の発作	n	0	37
	完了	0	37 (100.0)
	中止		
	中止理由		
	同意撤回	0	0
	医学的事象	0	0
	追跡調査不能	0	0
	死亡	0	0
5 回目の発作	n	0	31
	完了	0	31 (100.0)
	中止		
	中止理由		
	同意撤回	0	0
	医学的事象	0	0
	追跡調査不能	0	0
	死亡	0	0

例数（%）
%は、該当する集団の総被験者数に対する割合である。
総括報告書 Table 10.1.2.1（5.3.5.1-1）から引用

喉頭浮腫の治療集団

喉頭浮腫の治療集団の被験者の内訳を投与群別に表 2.7.3.3-6 に示した。

喉頭浮腫の治療集団は、喉頭浮腫の発作に対し本剤を投与した 27 例であった。27 例のうち、26 例が試験を完了し、1 例が試験を中止した。中止理由は追跡調査不能であった。

表 2.7.3.3-6　投与群別の被験者の内訳（喉頭浮腫の治療集団）（HGT-FIR-054）

喉頭浮腫の治療集団	盲検下投与本剤群(n=3)	非盲検下本剤投与(n=24)
n	3 (11.1)	24 (88.9)
完了	3 (11.1)	23 (85.2)
中止		
中止理由		
同意撤回	0	0
医学的事象	0	0
追跡調査不能	0	1 (3.7)
死亡	0	0

例数（%）
%は、該当する集団の総被験者数に対する割合である。
総括報告書 Table 10.1.2.1（5.3.5.1-1）から引用

（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）

被験者の内訳を表 2.7.3.3-7 に示した。

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計 8 例であった。

8 例すべてが試験を完了した。

8 例のうち、3 例が被験者により投与された。

表 2.7.3.3-7　被験者の内訳（全被験者）（SHP-FIR-301）

内訳	全被験者
スクリーニング実施(a)	16
治療集団	8
投与後 7 日目までの評価を完了(b)	8 (100.0)
試験完了(b)	8 (100.0)
試験中止	0

例数（%）
(a)　治験実施計画書に基づき、HAE 発作の発現及び／又は十分な数の被験者が組み入れられ、治験薬を投与する（組入れ完了）までは、被験者は待機期間におかれた。
(b)　%は、該当する集団の総被験者数に対する割合である。
総括報告書 Table 14.1.1（5.3.5.2-3）から引用

2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

（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、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）

有効性データの解析集団の人口統計学的特性及びベースライン特性の概要を表 2.7.3.3-8 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 13.14 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（表 2.7.3.7-付録-12 及び表 2.7.3.7-付録-13）。

表 2.7.3.3-8　人口統計学的特性及びベースライン特性（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

特性	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=14)	全体 (n=25)
スクリーニング時の年齢（歳）	7.45 (3.142)	13.14 (1.562)	10.64 (3.707)
初回投与時の年齢（歳） （最小値-最大値）	8.60 (2.969) (3.4-11.8)	14.27 (1.784) (10.8-17.4)	11.78 (3.697) (3.4-17.4)
初回投与時の年齢群			
6 歳未満	2 (18.2)	0	2 (8.0)
6～11 歳	5 (45.5)	1 (7.1)	6 (24.0)
11 歳超	4 (36.4)	13 (92.9)	17 (68.0)
性別			
男性	6 (54.5)	8 (57.1)	14 (56.0)
女性	5 (45.5)	6 (42.9)	11 (44.0)
人種			
白人	11 (100.0)	13 (92.9)	24 (96.0)
その他	0	1 (7.1)	1 (4.0)
体重（kg） （最小値-最大値）	35.96 (14.746) (12.3-63.0)	57.28 (14.631) (33.4-75.2)	47.90 (17.980) (12.3-75.2)
体重パーセンタイル （最小値-最大値）	67.48 (35.126) (1.3-98.5)	64.27 (33.037) (4.9-95.4)	65.68 (33.286) (1.3-98.5)
身長（cm）	132.09 (18.668)	163.21 (15.157)	149.52 (22.765)
身長パーセンタイル	61.36 (27.317)	52.81 (35.760)	56.57 (31.974)
BMI（kg/m^2）	19.51 (4.329)	21.22 (3.424)	20.47 (3.861)
BMI パーセンタイル	65.46 (38.826)	62.98 (29.748)	64.07 (33.302)

平均値（標準偏差）、初回投与時の年齢群、性別及び人種は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.2.1（5.3.5.2-2）から引用

有効性データの解析対象集団の、本剤を投与した 1 回目の試験期間中の HAE 発作の種類を表 2.7.3.3-9 に示した。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。

表 2.7.3.3-9　試験期間中の HAE 発作（初回投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

特性	全体 (n=22)
発作の種類	
皮膚	16 (72.7)
腹部	5 (22.7)
皮膚及び腹部	1 (4.5)
喉頭	0
発作の発現から治験薬投与までの時間（時間）	
平均値（標準偏差）	6.10 (3.814)

発作の種類は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.5.1（5.3.5.2-2）から引用

（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 ITT 集団の主な人口統計学的及びベースライン特性を投与群別に表 2.7.3.3-10 に示した。

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。

表 2.7.3.3-10　投与群別の主な人口統計学的及びベースライン特性（喉頭浮腫以外の ITT 集団）（HGT-FIR-054）

特性	本剤群 (n=43)	プラセボ群 (n=45)	合計 (n=88)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	36.1 (13.69)	36.6 (11.18)	36.4 (12.40)
中央値	36.0	36.0	36.0
最低値－最高値	19-83	18-66	18-83
年齢群			
65 歳以下	42 (97.7)	44 (97.8)	86 (97.7)
65 歳超	1 (2.3)	1 (2.2)	2 (2.3)
性別			
男性	16 (37.2)	16 (35.6)	32 (36.4)
女性	27 (62.8)	29 (64.4)	56 (63.6)
人種			
アジア人	0	0	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (7.0)	0	3 (3.4)
白人	38 (88.4)	40 (88.9)	78 (88.6)
その他	2 (4.7)	5 (11.1)	7 (8.0)
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	81.73 (25.069)	80.66 (20.871)	81.18 (22.890)
中央値	78.00	78.50	78.25
最低値－最高値	41.7-157.1	41.5-130.0	41.5-157.1
体重群			
50 kg 以下	4 (9.3)	2 (4.4)	6 (6.8)
50 超～75 kg	16 (37.2)	20 (44.4)	36 (40.9)
75 超～100 kg	14 (32.6)	13 (28.9)	27 (30.7)
100 kg 超	9 (20.9)	10 (22.2)	19 (21.6)
BMI（kg/m^2）			
平均値（標準偏差）	28.24 (7.498)	28.29 (6.357)	28.27 (6.898)
中央値	25.17	26.74	26.65
最低値－最高値	15.8-49.7	18.0-42.2	15.8-49.7

年齢群、性別、人種及び体重群は例数（%）
総括報告書 Table 10.1.4.1（5.3.5.1-1）から引用

喉頭浮腫以外の ITT 集団の投与群別の試験期間中の HAE 発作の種類を表 2.7.3.3-11 に示した。

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。

表 2.7.3.3-11　投与群別の試験期間中の HAE 発作（喉頭浮腫以外の ITT 集団）（HGT-FIR-054）

特性	本剤群 (n=43)	プラセボ群 (n=45)	全体 (n=88)
発作の種類			
皮膚	26 (60.5)	26 (57.8)	52 (59.1)
腹部	17 (39.5)	19 (42.2)	36 (40.9)
発作の発現から治験薬投与までの時間（時間）			
平均値（標準偏差）	7.07 (3.157)	6.18 (2.316)	6.62 (2.779)

発作の種類は例数（%）
総括報告書 Table 10.1.9.1（5.3.5.1-1）から引用

喉頭浮腫の集団の主な人口統計学的及びベースライン特性を投与群別に表 2.7.3.3-12 に示した。

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。

表 2.7.3.3-12　投与群別の主な人口統計学的及びベースライン特性（喉頭浮腫の集団）（HGT-FIR-054）

	盲検下投与		非盲検下本剤投与	合計
特性	本剤群 (n=3)	プラセボ群 (n=2)	(n=5)	(n=10)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	40.3 (6.66)	50.0 (22.63)	41.6 (11.78)	42.9 (11.95)
中央値	37.0	50.0	39.0	38.0
最低値－最高値	36-48	34-66	29-59	29-66
年齢群				
65 歳以下	3 (100.0)	1 (50.0)	5 (100.0)	9 (90.0)
65 歳超	0	1 (50.0)	0	1 (10.0)
性別				
男性	1 (33.3)	1 (50.0)	3 (60.0)	5 (50.0)
女性	2 (66.7)	1 (50.0)	2 (40.0)	5 (50.0)
人種				
アジア人	0	0	0	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	0	0
白人	3 (100.0)	2 (100.0)	4 (80.0)	9 (90.0)
その他	0	0	1 (20.0)	1 (10.0)
体重（kg）				
平均値（標準偏差）	86.58 (33.375)	70.30 (4.950)	96.92 (14.730)	88.49 (21.468)
中央値	83.25	70.30	91.80	85.14
最低値－最高値	55.0-121.5	66.8-73.8	84.8-120.0	55.0-121.5
体重群				
50 kg 以下	0	0	0	0
50 超～75 kg	1 (33.3)	2 (100.0)	0	3 (30.0)
75 超～100 kg	1 (33.3)	0	3 (60.0)	4 (40.0)
100 kg 超	1 (33.3)	0	2 (40.0)	3 (30.0)
BMI（kg/m^2）				
平均値（標準偏差）	30.63 (8.364)	24.02 (1.013)	31.47 (5.671)	29.73 (6.256)
中央値	32.51	24.02	30.17	28.61
最低値－最高値	21.5-37.9	23.3-24.7	26.7-40.6	21.5-40.6

年齢群、性別、人種及び体重群は例数（%）
総括報告書 Table 10.1.4.4（5.3.5.1-1）から引用

治療集団（非盲検継続投与期含む）

主な人口統計学的及びベースライン特性を発作回別に表 2.7.3.3-13 に示した。

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。

表 2.7.3.3-13　発作回別の主な人口統計学的及びベースライン特性（治療集団）（HGT-FIR-054）

	本剤を投与した発作				
特性	1 回目の発作 (n=88)	2 回目の発作 (n=70)	3 回目の発作 (n=55)	4 回目の発作 (n=37)	5 回目の発作 (n=31)
年齢（歳）					
平均値（標準偏差）	37.1 (12.64)	37.1 (13.28)	36.7 (13.40)	39.6 (13.60)	39.7 (14.13)
中央値	36.0	36.5	36.0	38.0	38.0
最低値－最高値	18-83	18-83	18-83	19-83	19-83
年齢群					
65 歳以下	85 (96.6)	67 (95.7)	53 (96.4)	35 (94.6)	29 (93.5)
65 歳超	3 (3.4)	3 (4.3)	2 (3.6)	2 (5.4)	2 (6.5)
性別					
男性	30 (34.1)	23 (32.9)	19 (34.5)	12 (32.4)	9 (29.0)
女性	58 (65.9)	47 (67.1)	36 (65.5)	25 (67.6)	22 (71.0)
人種					
アジア人	0	0	0	0	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (3.4)	2 (2.9)	2 (3.6)	2 (5.4)	2 (6.5)
白人	78 (88.6)	62 (88.6)	47 (85.5)	31 (83.8)	25 (80.6)
その他	7 (8.0)	6 (8.6)	6 (10.9)	4 (10.8)	4 (12.9)
体重（kg）					
平均値（標準偏差）	81.75 (22.718)	79.99 (23.945)	79.89 (24.583)	80.78 (26.507)	80.01 (27.522)
中央値	78.25	74.40	77.80	78.00	78.00
最低値－最高値	41.5-157.1	41.5-157.1	41.7-157.1	41.7-157.1	41.7-157.1
体重群					
50 kg 以下	5 (5.7)	5 (7.1)	4 (7.3)	4 (10.8)	4 (12.9)
50 超～75 kg	37 (42.0)	31 (44.3)	23 (41.8)	13 (35.1)	11 (35.5)
75 超～100 kg	26 (29.5)	19 (27.1)	16 (29.1)	11 (29.7)	9 (29.0)
100 kg 超	20 (22.7)	15 (21.4)	12 (21.8)	9 (24.3)	7 (22.6)
BMI（kg/m^2）					
平均値（標準偏差）	28.50 (6.914)	27.91 (6.932)	27.77 (6.913)	28.23 (7.595)	28.26 (8.094)
中央値	26.73	26.02	26.70	27.22	26.70
最低値－最高値	15.8-49.7	15.8-49.7	15.8-49.7	15.8-49.7	15.8-49.7

年齢群、性別、人種及び体重群は例数（%）
総括報告書 Table 10.1.4.6（5.3.5.1-1）から引用

喉頭浮腫の治療集団

主な人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.3.3-14 に示した。

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。

表 2.7.3.3-14　主な人口統計学的及びベースライン特性（喉頭浮腫の治療集団）（HGT-FIR-054）

特性	本剤投与 (n=27)
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	38.0 (10.28)
中央値	37.0
最低値－最高値	21-66
年齢群	
65 歳以下	26 (96.3)
65 歳超	1 (3.7)
性別	
男性	12 (44.4)
女性	15 (55.6)
人種	
アジア人	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (7.4)
白人	21 (77.8)
その他	4 (14.8)
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	89.38 (27.636)
中央値	88.20
最低値－最高値	41.5-157.1
体重群	
50 kg 以下	2 (7.4)
50 超～75 kg	8 (29.6)
75 超～100 kg	5 (18.5)
100 kg 超	12 (44.4)
BMI（kg/m^2）	
平均値（標準偏差）	30.42 (7.622)
中央値	30.17
最低値－最高値	18.7-49.7

年齢群、性別、人種及び体重群は例数（%）
総括報告書 Table 10.1.4.7（5.3.5.1-1）から引用

（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）

治療集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.3-15 に示した。

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。

56

表 2.7.3.3-15　人口統計学的特性及びベースライン特性（治療集団）（SHP-FIR-301）

特性	全体 (n=8)
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	45.49 (16.937)
年齢群（歳）	
65 歳以下	7 (87.5)
65 歳超	1 (12.5)
性別	
男性	3 (37.5)
女性	5 (62.5)
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	72.00 (20.264)
体重群	
50 kg 以下	1 (12.5)
50 超～75 kg	4 (50.0)
75 超～100 kg	2 (25.0)
100 kg 超	1 (12.5)
身長（cm）	
平均値（標準偏差）	161.95 (7.752)
BMI（kg/m^2）	
平均値（標準偏差）	27.43 (7.266)

年齢群、性別及び体重群は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.2（5.3.5.2-3）から引用

治療集団の試験期間中の HAE 発作の種類及び重症度を表 2.7.3.3-16 に示した。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。

表 2.7.3.3-16　試験期間中の HAE 発作（治療集団）（SHP-FIR-301）

	全体 (n=8)
発作の種類	
皮膚	4 (50.0)
腹部	3 (37.5)
喉頭	1 (12.5)
発作の重症度	
軽度	1 (12.5)
中等度	6 (75.0)
重度	1 (12.5)
発作の発現から治験薬投与までの時間（時間）	
平均値（標準偏差）	6.50 (2.367)

発作の種類及び発作の重症度は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.7（5.3.5.2-3）から引用

（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。（図 2.7.3.3-2）。

2.7.3.3.1.4 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た。確定診断の基準は「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して設定し、すべての被験者で C1-INH 欠損症であることを確認した。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 例のみであったが、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、特異的な被験者はいなかった。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 2 例及び病型不明 1 例であった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

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。

2.7.3.3.2.1 症状スコアを用いた治験担当医師の評価

各試験の症状スコアを用いた治験担当医師の評価を表 2.7.3.3-17 に示した。

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。

表 2.7.3.3-17　症状スコアを用いた治験担当医師の評価（初回投与(a)）

	TAK-667-3001(b)	HGT-FIR-086	HGT-FIR-054(c)		SHP-FIR-301(c)
	本剤群 (n=2)	本剤群 (n=22)	本剤群 (n=43)	プラセボ群 (n=45)	本剤群 (n=8)
発作症状緩和までの時間(d)の中央値（時間）（95%信頼区間）	思春期前 1 例 1.0、思春期／思春期後 1 例 0.9	1.0 (1.0, 1.1)	1.1 (1.0, 1.5)	5.5 (2.5, 24.7)(f)	1.50 (0.92, 2.05)
発作症状が最小になるまでの時間の中央値（時間）（95%信頼区間）	思春期前 1 例 1.0、思春期／思春期後 1 例 0.9	1.1 (1.0, 2.0)(e)	2.0 (1.5, 3.0)	21.8 (8.0, 26.7)(g)	1.50 (0.92, 5.00)

解析対象集団は、TAK-667-3001 試験は最大の解析対象集団、HGT-FIR-086 試験は有効性データの解析対象集団、HGT-FIR-054 試験は咽頭浮腫以外の ITT 集団、SHP-FIR-301 試験は治療集団とした。

(a)　複数回の発作に対して評価を行っている場合には、初回発作時の結果を記載した。

(b)　TAK-667-3001 試験では中央値を算出していないため、被験者ごとの数値を記載した。

(c)　HGT-FIR-054 試験及び SHP-FIR-301 試験では、TAK-667-3001 試験及び HGT-FIR-086 試験の定義を用いて評価した。

(d)　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

(e)　n=21

(f)　n=44

(g)　n=43

総括報告書 Appendix 16.2.6.6.1、16.2.6.6.2（5.3.5.2-1）、TAK-667 Integrated Summary of Efficacy-1（5.3.5.3-1）、TAK-667 Integrated Summary of Efficacy-2（5.3.5.3-2）、TAK-667 Integrated Summary of Efficacy-5（5.3.5.3-3）より引用

2.7.3.3.2.2 その他の評価

各試験間で共通するその他の有効性評価の比較を表 2.7.3.3-18 に示した。

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。

59

表 2.7.3.3-18　その他の有効性評価（初回投与(a)）

	TAK-667-3001(b)	HGT-FIR-086	HGT-FIR-054		SHP-FIR-301
	本剤群(n=2)	本剤群 (n=22)	本剤群 (n=43)	プラセボ群 (n=45)	本剤群 (n=8)
治験担当医師の評価に基づく最初の発作症状改善までの時間の中央値（時間）（95%信頼区間）	思春期前 1 例 1.0、思春期／思春期後 1 例 0.3	1.0 (0.8, 1.1)	0.8 (0.6, 1.3)	3.4 (2.6, 6.0)	0.98 (0.30, 2.00)
被験者の評価に基づく最初の発作症状改善までの時間の中央値（時間）（95%信頼区間）	思春期前 1 例 1.0、思春期／思春期後 1 例 0.3 (c)	未実施	0.8 (0.5, 1.0)	3.5 (1.9, 5.4)	1.04 (0.30, 2.05)
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（時間）（95%信頼区間）	思春期前 1 例 1.0、思春期／思春期後 1 例 0.9	1.0 (0.8, 1.0) (d)	未実施	未実施	未実施
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（時間）（95%信頼区間）	思春期前 1 例 1.0、思春期／思春期後 1 例 0.9	3.4 (1.8, 5.3) (e)	未実施	未実施	未実施
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の中央値（時間）（95%信頼区間）	未実施	1.0(f)	未実施	未実施	未実施
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の中央値（時間）（95%信頼区間）	未実施	1.0(f)	未実施	未実施	未実施

(a)　複数回の発作に対して評価を行っている場合には、初回発作時の結果を記載した。
(b)　TAK-667-3001 試験では中央値を算出していないため、被験者ごとの数値を記載した。
(c)　TAK-667-3001 試験では小児患者を対象としていたことから、被験者に加えて両親／法的保護者による評価も可とした。
(d)　n=15
(e)　n=17
(f)　n=1
総括報告書 Appendix 16.2.6.6.3、16.2.6.6.4、16.2.6.6.5、16.2.6.6.6（5.3.5.2-1）、Table 14.2.8.1、14.2.5.1、14.2.5.3、14.2.6.1、14.2.6.2（5.3.5.2-2）、Table 10.2.4.1（5.3.5.1-1）、Table 14.2.4.1、14.2.4.2（5.3.5.2-3）から引用

2.7.3.3.2.3 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。

（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

2.7.3.3.1 に示した通り、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。

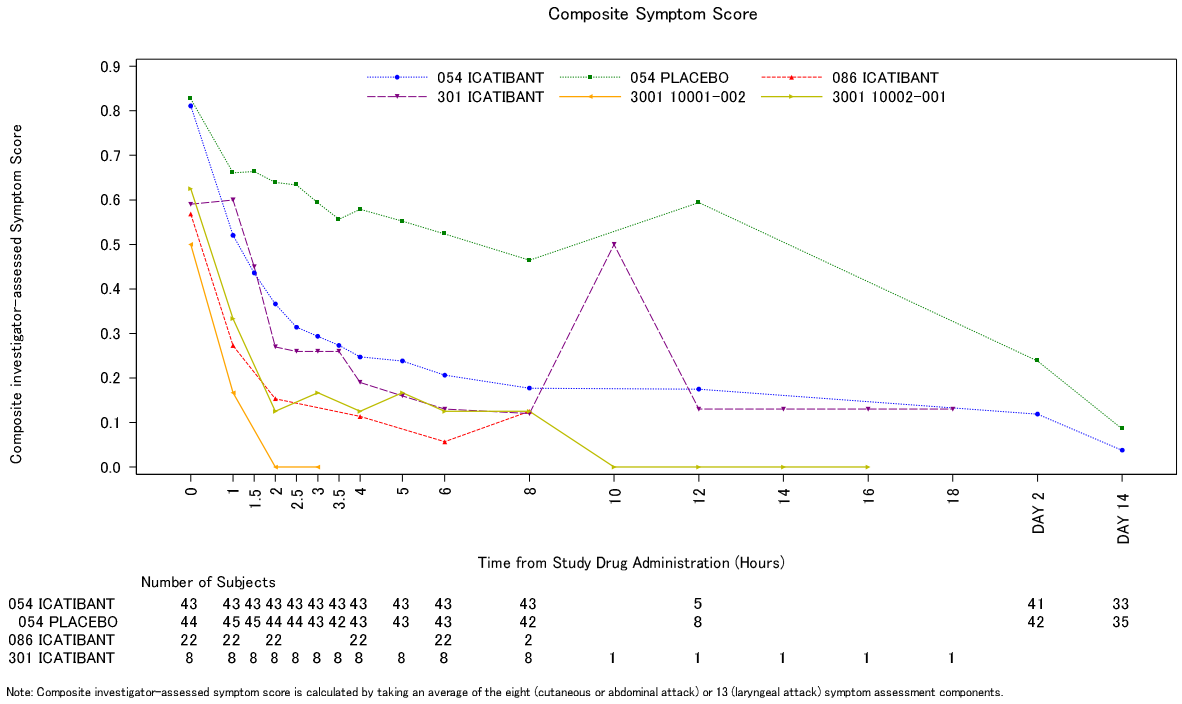
臨床症状は小児及び成人のいずれも、皮膚、喉頭及び消化管等、体の様々な部分に発現する浮腫発作を主徴とし、未治療の場合、発作症状は一般に 24 時間でピークとなり、その後数日間で消失する[4][7]。これらの発作は、外観が著しく損なわれる腫脹、消化管浮腫では急性の疝痛性腹痛や消化器症状を伴い、特に喉頭浮腫は重篤で上気道閉塞により窒息死に至るおそれがある。

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（図 2.7.3.3-2）。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。



Note: Composite investigator-assessed symptom score is calculated by taking an average of the eight (cutaneous or abdominal attack) or 13 (laryngeal attack) symptom assessment components.

HGT-FIR-054 試験は喉頭浮腫以外の ITT 集団における初回発作、HGT-FIR-086 試験は有効性データの解析対象集団における初回投与。
TAK-667 Integrated Summary of Efficacy-6（5.3.5.3-4）

図 2.7.3.3-2　治験担当医師の評価による症状スコア（平均値）の推移

（2）薬物動態の比較

「フィラジル皮下注 30 mg シリンジ」の製造販売承認申請時に、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）。

（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における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 試験で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。

（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。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 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（2.7.3.2.2（1））。

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（2.7.3.2.1（1）1））。

（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（2.7.3.2.2（2））。

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（2.7.3.2.1（1）2））。

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。

2.7.3.3.3.2 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]。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）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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 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。

2.7.3.4.2 用法の設定根拠

2.7.3.4.2.1 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。

2.7.3.4.2.2 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。

2.7.3.4.3 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（2.7.3.3.2.3）、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。

2.7.3.5 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。

2.7.3.6 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;9:4

[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）2.7.3.3.3（添付なし）

2.7.3.7 付録

表 2.7.3.7-付録-1　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（2 回目及び 3 回目投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

	治験実施医療機関での投与（n=1）	介護者又は被験者による投与（n=8）	全体（n=9）
2 回目投与			
n	1	8	9
発作症状の緩和が認められた被験者数	1	8	9
発作症状の緩和が認められた被験者の割合	100.0	100.0	100.0
打ち切り例数(a)	0	0	0
Kaplan-Meier 推定値			
発作症状緩和までの時間の中央値（時間）	4.0	1.0	1.0
中央値の 95%信頼区間（時間）	-	1.0, 2.3	1.0, 2.3
発作症状緩和までの時間（時間）の Q1	4.0	1.0	1.0
発作症状緩和までの時間（時間）の Q3	4.0	2.1	2.3
3 回目投与			
n	1	7	8
発作症状の緩和が認められた被験者数	1	7	8
発作症状の緩和が認められた被験者の割合	100.0	100.0	100.0
打ち切り例数(a)	0	0	0
Kaplan-Meier 推定値			
発作症状緩和までの時間の中央値（時間）	1.0	1.1	1.1
中央値の 95%信頼区間（時間）	-	1.0, 3.0	1.0, 3.0
発作症状緩和までの時間（時間）の Q1	1.0	1.0	1.0
発作症状緩和までの時間（時間）の Q3	1.0	3.0	2.0

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数

(a)　観察期間内に発作症状の緩和が認められなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。

総括報告書 Table 14.2.1.2（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-2　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（2 回目及び 3 回目投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

	治験実施医療機関での投与（n=1）	介護者又は被験者による投与（n=8）	全体（n=9）
2 回目投与			
n	0	7	7
発作症状が最小になった被験者数	-	7	7
発作症状が最小になった被験者の割合	-	100.0	100.0
打ち切り例数(a)	-	0	0
Kaplan-Meier 推定値			
発作症状が最小になるまでの時間の中央値（時間）	-	1.2	1.2
中央値の 95%信頼区間（時間）	-	1.0, 2.0	1.0, 2.0
発作症状が最小になるまでの時間（時間）の Q1	-	1.0	1.0
発作症状が最小になるまでの時間（時間）の Q3	-	2.0	2.0
3 回目投与			
n	0	7	7
発作症状が最小になった被験者数	-	5	5
発作症状が最小になった被験者の割合	-	71.4	71.4
打ち切り例数(a)	-	2	2
Kaplan-Meier 推定値			
発作症状が最小になるまでの時間の中央値（時間）	-	2.2	2.2
中央値の 95%信頼区間（時間）	-	1.0, -	1.0, -
発作症状が最小になるまでの時間（時間）の Q1	-	1.0	1.0
発作症状が最小になるまでの時間（時間）の Q3	-	-	-

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数

(a)　観察期間内に発作症状が最小にならなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。

総括報告書 Table 14.2.2.2（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-3　FPS-R を用いた痛みの緩和までの時間（初回投与）（FPS-R のデータがある有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

	思春期前 （n=9）	思春期／思春期後 （n=11）	全体 （n=20）
n	6	9	15
痛みの緩和が認められた被験者数	6	9	15
痛みの緩和が認められた被験者の割合	100.0	100.0	100.0
打ち切り例数(a)	0	0	0
Kaplan-Meier 推定値			
痛みの緩和までの時間の中央値（時間）	0.9	1.0	1.0
中央値の 95%信頼区間（時間）	0.8, 1.0	0.6, 1.0	0.8, 1.0
痛みの緩和までの時間（時間）の Q1	0.8	0.6	0.6
痛みの緩和までの時間（時間）の Q3	1.0	1.0	1.0

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数

(a)　観察期間内に痛みの緩和が認められなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。

総括報告書 Table 14.2.5.1（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-4　FPS-R を用いた痛みの緩和までの時間（2 回目及び 3 回目投与）（FPS-R のデータがある有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

	治験実施医療機関での投与 （n=1）	介護者又は被験者による投与 （n=8）	全体 （n=9）
2 回目投与			
n	1	7	8
痛みの緩和が認められた被験者数	1	7	8
痛みの緩和が認められた被験者の割合	100.0	100.0	100.0
打ち切り例数(a)	0	0	0
Kaplan-Meier 推定値			
痛みの緩和までの時間の中央値（時間）	3.0	1.0	1.1
中央値の 95%信頼区間（時間）	-	1.0, 1.2	1.0, 2.1
痛みの緩和までの時間（時間）の Q1	3.0	1.0	1.0
痛みの緩和までの時間（時間）の Q3	3.0	1.2	1.6
3 回目投与			
n	1	7	8
痛みの緩和が認められた被験者数	1	7	8
痛みの緩和が認められた被験者の割合	100.0	100.0	100.0
打ち切り例数(a)	0	0	0
Kaplan-Meier 推定値			
痛みの緩和までの時間の中央値（時間）	1.0	1.1	1.0
中央値の 95%信頼区間（時間）	-	1.0, 1.2	1.0, 1.2
痛みの緩和までの時間（時間）の Q1	1.0	1.0	1.0
痛みの緩和までの時間（時間）の Q3	1.0	1.2	1.2

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数

(a)　観察期間内に痛みの緩和が認められなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。

総括報告書 Table 14.2.5.2（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-5 FPS-R を用いた発作症状が最小になるまでの時間（初回投与）（FPS-R のデータがある有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

	思春期前 (n=9)	思春期／思春期後 (n=11)	全体 (n=20)
n	6	11	17
発作症状が最小になった被験者数	6	10	16
発作症状が最小になった被験者の割合	100.0	90.9	94.1
打ち切り例数(a)	0	1	1
Kaplan-Meier 推定値			
発作症状が最小になるまでの時間の中央値（時間）	2.4	3.8	3.4
中央値の 95%信頼区間（時間）	1.9, 5.3	1.0, 6.8	1.8, 5.3
発作症状が最小になるまでの時間（時間）の Q1	1.9	1.0	1.8
発作症状が最小になるまでの時間（時間）の Q3	5.3	6.8	5.3

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数

(a) 観察期間内に発作症状が最小にならなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。

総括報告書 Table 14.2.5.3（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-6 FPS-R を用いた発作症状が最小になるまでの時間(2 回目及び 3 回目投与)（FPS-R のデータがある有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

	治験実施医療機関での投与 (n=1)	介護者又は被験者による投与 (n=8)	全体 (n=9)
2 回目投与			
n	1	7	8
発作症状が最小になった被験者数	1	7	8
発作症状が最小になった被験者の割合	100.0	100.0	100.0
打ち切り例数(a)	0	0	0
Kaplan-Meier 推定値			
発作症状が最小になるまでの時間の中央値（時間）	3.0	2.1	2.5
中央値の 95%信頼区間（時間）	-	1.0, 4.0	1.0, 4.0
発作症状が最小になるまでの時間（時間）の Q1	3.0	1.0	1.1
発作症状が最小になるまでの時間（時間）の Q3	3.0	4.0	4.0
3 回目投与			
n	1	7	8
発作症状が最小になった被験者数	1	6	7
発作症状が最小になった被験者の割合	100.0	85.7	87.5
打ち切り例数(a)	0	1	1
Kaplan-Meier 推定値			
発作症状が最小になるまでの時間の中央値（時間）	5.8	24.0	14.9
中央値の 95%信頼区間（時間）	-	3.8, 24.2	3.8, 24.1
発作症状が最小になるまでの時間（時間）の Q1	5.8	3.8	4.0
発作症状が最小になるまでの時間（時間）の Q3	5.8	24.1	24.1

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数

(a) 観察期間内に発作症状が最小にならなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。

総括報告書 Table 14.2.5.4（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-7　FLACC を用いた痛みの緩和までの時間（初回投与）（FLACC のデータがある有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

	思春期前 (n=2)	思春期／思春期後 (n=0)	全体 (n=2)
n	1	0	1
痛みの緩和が認められた被験者数	1	-	1
痛みの緩和が認められた被験者の割合	100.0	-	100.0
打ち切り例数(a)	0	-	0
Kaplan-Meier 推定値			
痛みの緩和までの時間の中央値（時間）	1.0	-	1.0
中央値の 95%信頼区間（時間）	-	-	-
痛みの緩和までの時間（時間）の Q1	1.0	-	1.0
痛みの緩和までの時間（時間）の Q3	1.0	-	1.0

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数
(a)　観察期間内に痛みの緩和が認められなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。
総括報告書 Table 14.2.6.1（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-8　FLACC を用いた発作症状が最小になるまでの時間（初回投与）（FLACC のデータがある有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

	思春期前 (n=2)	思春期／思春期後 (n=0)	全体 (n=2)
n	1	0	1
発作症状が最小になった被験者数	1	-	1
発作症状が最小になった被験者の割合	100.0	-	100.0
打ち切り例数(a)	0	-	0
Kaplan-Meier 推定値			
発作症状が最小になるまでの時間の中央値（時間）	1.0	-	1.0
中央値の 95%信頼区間（時間）	-	-	-
発作症状が最小になるまでの時間（時間）の Q1	1.0	-	1.0
発作症状が最小になるまでの時間（時間）の Q3	1.0	-	1.0

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数
(a)　観察期間内に発作症状が最小にならなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。
総括報告書 Table 14.2.6.2（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-9　最初の発作症状改善までの時間（初回投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=11)	全体 (n=22)
n	11	11	22
最初の発作症状改善が認められた被験者数	11	11	22
最初の発作症状改善が認められた被験者の割合	100.0	100.0	100.0
打ち切り例数(a)	0	0	0
Kaplan-Meier 推定値			
最初の発作症状改善までの時間の中央値（時間）	1.0	1.0	1.0
中央値の 95%信頼区間（時間）	0.8, 1.3	0.6, 1.0	0.8, 1.1
最初の発作症状改善までの時間（時間）の Q1	0.8	0.6	0.7
最初の発作症状改善までの時間（時間）の Q3	1.3	1.0	1.3

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数
(a)　観察期間内に最初の発作症状改善が認められなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。
総括報告書 Table 14.2.8.1（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-10 最初の発作症状改善までの時間（2 回目及び 3 回目投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

	治験実施医療機関での投与（n=1）	介護者又は被験者による投与（n=8）	全体（n=9）
2 回目投与			
n	1	8	9
最初の発作症状改善が認められた被験者数	1	8	9
最初の発作症状改善が認められた被験者の割合	100.0	100.0	100.0
打ち切り例数(a)	0	0	0
Kaplan-Meier 推定値			
最初の発作症状改善までの時間の中央値(時間)	4.0	1.0	1.0
中央値の 95%信頼区間（時間）	-	1.0, 1.0	1.0, 1.0
最初の発作症状改善までの時間（時間）の Q1	4.0	1.0	1.0
最初の発作症状改善までの時間（時間）の Q3	4.0	1.0	1.0
3 回目投与			
n	1	8	9
最初の発作症状改善が認められた被験者数	1	8	9
最初の発作症状改善が認められた被験者の割合	100.0	100.0	100.0
打ち切り例数(a)	0	0	0
Kaplan-Meier 推定値			
最初の発作症状改善までの時間の中央値(時間)	1.0	1.0	1.0
中央値の 95%信頼区間（時間）	-	0.3, 2.0	1.0, 1.2
最初の発作症状改善までの時間（時間）の Q1	1.0	0.6	1.0
最初の発作症状改善までの時間（時間）の Q3	1.0	1.6	1.2

Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数

(a) 観察期間内に最初の発作症状改善が認められなかった被験者は最終観察時点で打ち切りとした。

総括報告書 Table 14.2.8.2（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-11　人口統計学的特性及びベースライン特性（初回投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

特性	思春期前 （n=11）	思春期／思春期後 （n=11）	全体 （n=22）
スクリーニング時の年齢（歳）	7.45 (3.142)	12.73 (1.489)	10.09 (3.611)
初回投与時の年齢（歳）	8.60 (2.969)	13.97 (1.901)	11.28 (3.671)
（最小値-最大値）	(3.4-11.8)	(10.8-17.4)	(3.4-17.4)
初回投与時の年齢群			
6 歳未満	2 (18.2)	0	2 (9.1)
6～11 歳	5 (45.5)	1 (9.1)	6 (27.3)
11 歳超	4 (36.4)	10 (90.9)	14 (63.6)
性別			
男性	6 (54.5)	5 (45.5)	11 (50.0)
女性	5 (45.5)	6 (54.5)	11 (50.0)
人種			
白人	11 (100.0)	10 (90.9)	21 (95.5)
その他	0	1 (9.1)	1 (4.5)
体重（kg）	35.96 (14.746)	53.27 (13.921)	44.61 (16.563)
（最小値-最大値）	(12.3-63.0)	(33.4-75.2)	(12.3-75.2)
体重パーセンタイル	67.48 (35.126)	58.19 (35.045)	62.83 (34.568)
（最小値-最大値）	(1.3-98.5)	(4.9-95.4)	(1.3-98.5)
身長（cm）	132.09 (18.668)	157.55 (11.237)	144.82 (19.894)
身長パーセンタイル	61.36 (27.317)	41.69 (31.974)	51.53 (30.717)
BMI（kg/m^2）	19.51 (4.329)	21.20 (3.885)	20.36 (4.106)
BMI パーセンタイル	65.46 (38.826)	62.63 (33.432)	64.04 (35.386)

平均値（標準偏差）、初回投与時の年齢群、性別及び人種は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.2.2（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-12　人口統計学的特性及びベースライン特性（2 回目投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

特性	治験実施医療機関での投与 （n=1）	介護者又は被験者による投与 （n=8）	全体 （n=9）
スクリーニング時の年齢（歳）	1[redacted].00 (-)	14.25 (0.707)	13.89 (1.269)
投与時の年齢（歳）	1[redacted].60 (-)	18.13 (1.196)	17.41 (2.447)
（最小値-最大値）	(1[redacted].6-1[redacted].6)	(16.2-19.4)	(1[redacted].6-19.4)
投与時の年齢群			
11 歳超	1 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)
性別			
男性	0	4 (50.0)	4 (44.4)
女性	1 (100.0)	4 (50.0)	5 (55.6)
人種			
白人	0	8 (100.0)	8 (88.9)
その他	1 (100.0)	0	1 (11.1)
体重（kg）	5[redacted].00 (-)	71.26 (9.896)	69.57 (10.563)
（最小値-最大値）	(5[redacted].0-5[redacted].0)	(56.0-81.5)	(5[redacted].0-81.5)
体重パーセンタイル	92.88 (-)	75.22 (15.614)	77.18 (15.748)
（最小値-最大値）	(92.9-92.9)	(42.4-90.8)	(42.4-92.9)
身長（cm）	15[redacted].00 (-)	175.25 (14.150)	172.78 (15.172)
身長パーセンタイル	73.72 (-)	71.47 (32.050)	71.72 (29.989)
BMI（kg/m^2）	23.92 (-)	23.23 (2.400)	23.31 (2.257)
BMI パーセンタイル	93.54 (-)	62.51 (18.199)	65.95 (19.920)

平均値（標準偏差）、投与時の年齢群、性別及び人種は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.2.3（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-13　人口統計学的特性及びベースライン特性（3 回目投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

特性	治験実施医療機関での投与（n=1）	介護者又は被験者による投与（n=8）	全体（n=9）
スクリーニング時の年齢（歳）	1[redacted].00 (-)	14.25 (0.707)	13.89 (1.269)
投与時の年齢（歳）	1[redacted].51 (-)	18.44 (1.018)	17.89 (1.900)
（最小値-最大値）	(1[redacted].5-1[redacted].5)	(16.8-19.4)	(1[redacted].5-19.4)
投与時の年齢群			
11 歳超	1 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)
性別			
男性	0	4 (50.0)	4 (44.4)
女性	1 (100.0)	4 (50.0)	5 (55.6)
人種			
白人	0	8 (100.0)	8 (88.9)
その他	1 (100.0)	0	1 (11.1)
体重（kg）	6[redacted].00 (-)	72.34 (10.598)	71.63 (10.136)
（最小値-最大値）	(6[redacted].0-6[redacted].0)	(55.2-82.1)	(55.2-82.1)
体重パーセンタイル	92.38 (-)	75.58 (17.518)	77.44 (17.318)
（最小値-最大値）	(92.4-92.4)	(38.7-91.5)	(38.7-92.4)
身長（cm）	16[redacted].00 (-)	175.63 (13.814)	174.00 (13.811)
身長パーセンタイル	61.13 (-)	73.05 (31.369)	71.72 (29.610)
BMI（kg/m^2）	25.46 (-)	23.46 (2.574)	23.68 (2.498)
BMI パーセンタイル	92.90 (-)	62.59 (18.408)	65.96 (19.963)

平均値（標準偏差）、投与時の年齢群、性別及び人種は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.2.3（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-14　本剤を投与した試験期間中の HAE 発作（2 回目投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

	治験実施医療機関での投与（n=1）	介護者又は被験者による投与（n=8）	全体（n=9）
発作の種類			
皮膚	0	4 (50.0)	4 (44.4)
腹部	0	0	0
皮膚及び腹部	0	4 (50.0)	4 (44.4)
喉頭	1(100.0)	0	1 (11.1)
発作の発現から治験薬投与までの時間（時間）			
平均値（標準偏差）	3.67 (-)	2.70 (3.130)	2.81 (2.946)

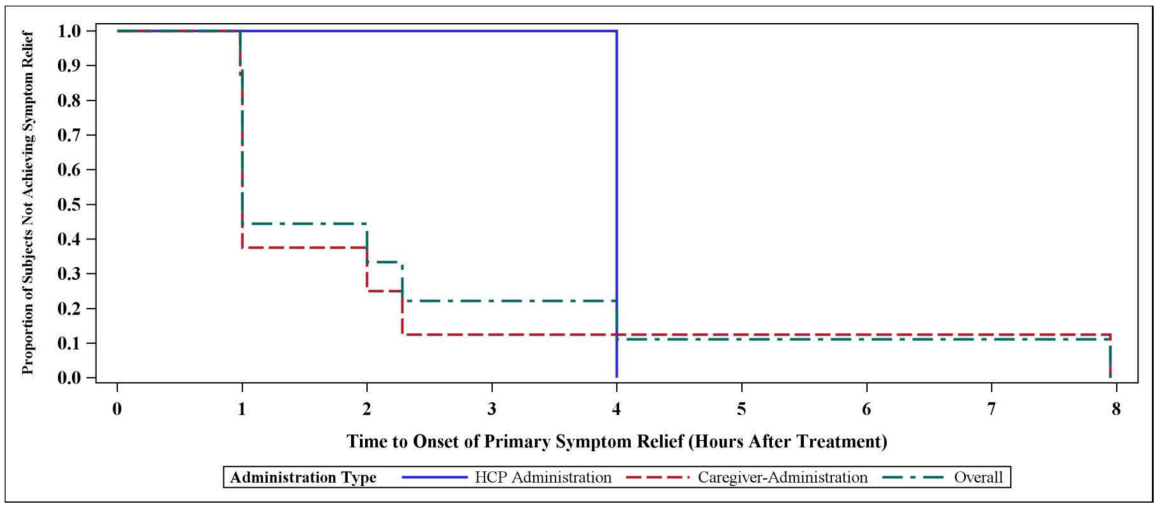
発作の種類は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.5.2（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-15　本剤を投与した試験期間中の HAE 発作（3 回目投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

	治験実施医療機関での投与（n=1）	介護者又は被験者による投与（n=8）	全体 (n=9)
発作の種類			
皮膚	0	3 (37.5)	3 (33.3)
腹部	0	2 (25.0)	2 (22.2)
皮膚及び腹部	0	3 (37.5)	3 (33.3)
喉頭	1(100.0)	0	1 (11.1)
発作の発現から治験薬投与までの時間（時間）			
平均値（標準偏差）	9.33 (-)	2.60 (3.157)	3.35 (3.709)

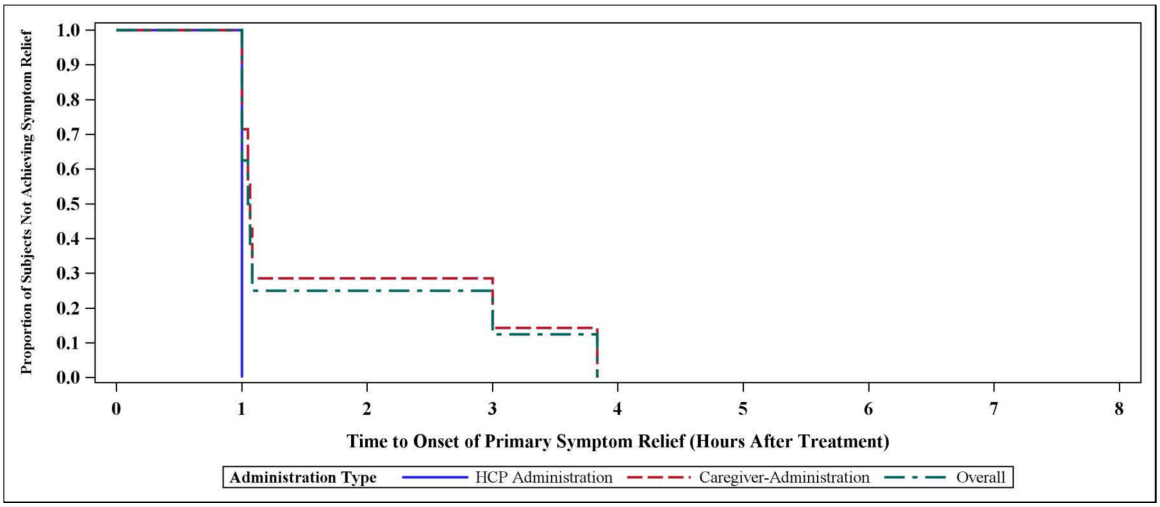
発作の種類は例数（%）

総括報告書 Table 14.1.5.2（5.3.5.2-2）から引用



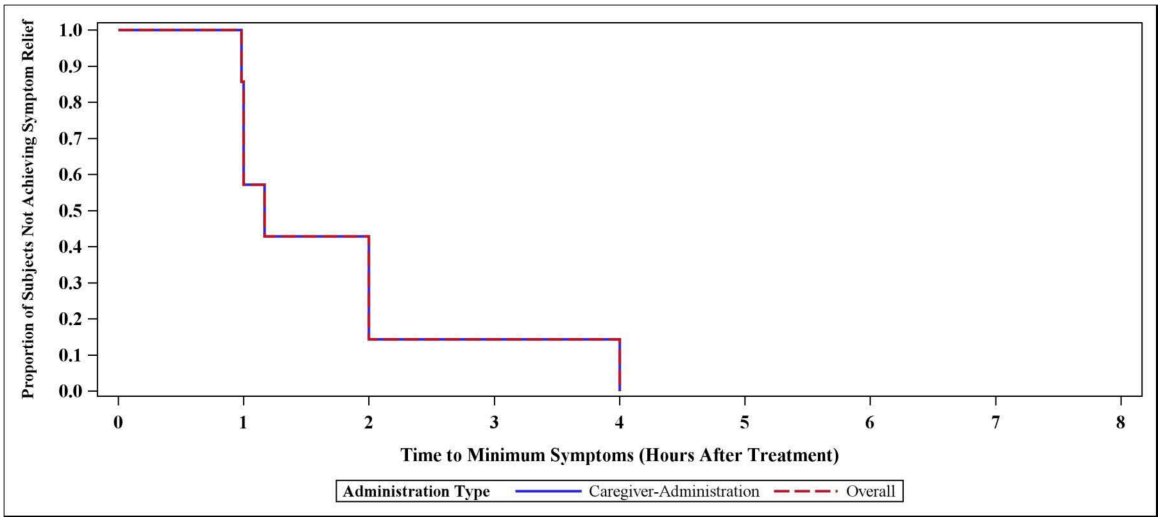
HCP Administration：治験実施医療機関での投与、Caregiver-Administration：介護者による投与、Overall：全体
総括報告書 Figure 14.2.1.2（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.7-付録-1　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の Kaplan-Meier プロット（2 回目投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）



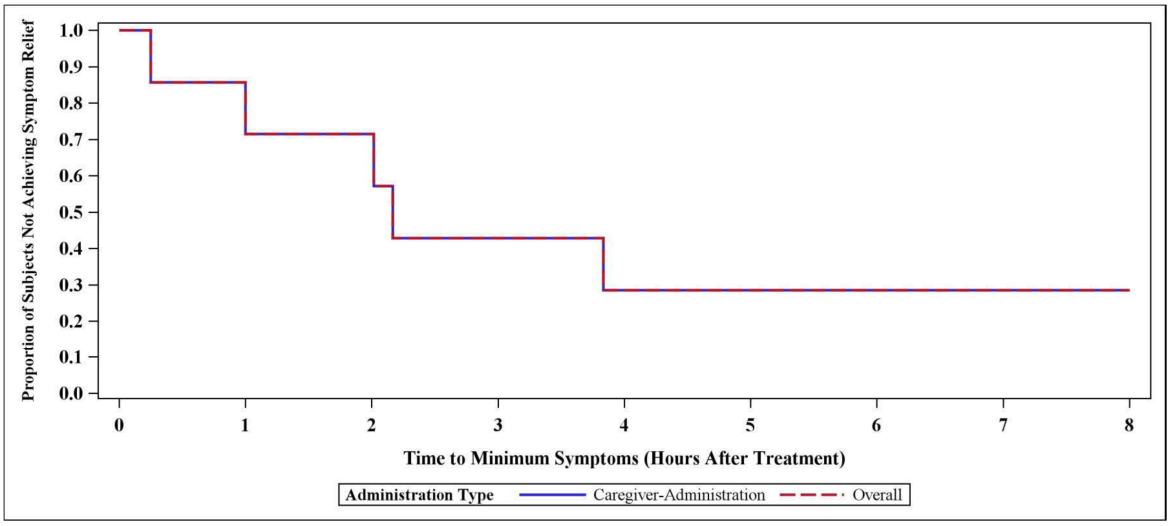
HCP Administration：治験実施医療機関での投与、Caregiver-Administration：介護者による投与、Overall：全体
総括報告書 Figure 14.2.1.2（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.7-付録-2　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の Kaplan-Meier プロット（3 回目投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）



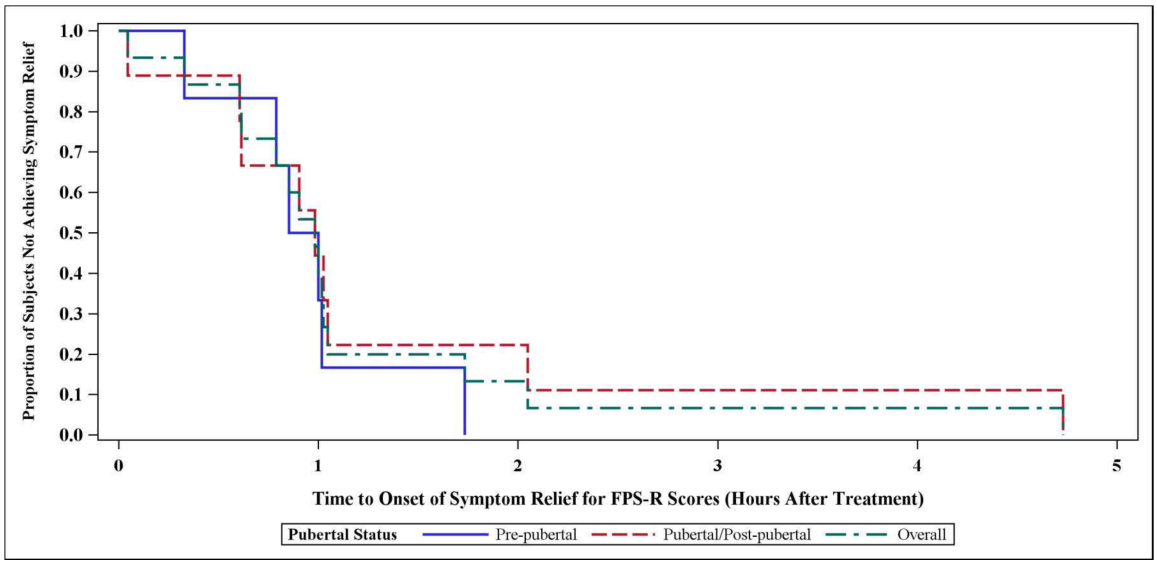
Caregiver-Administration：介護者による投与、Overall：全体
総括報告書 Figure 14.2.2.2（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.7-付録-3　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の Kaplan-Meier プロット（2 回目投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）



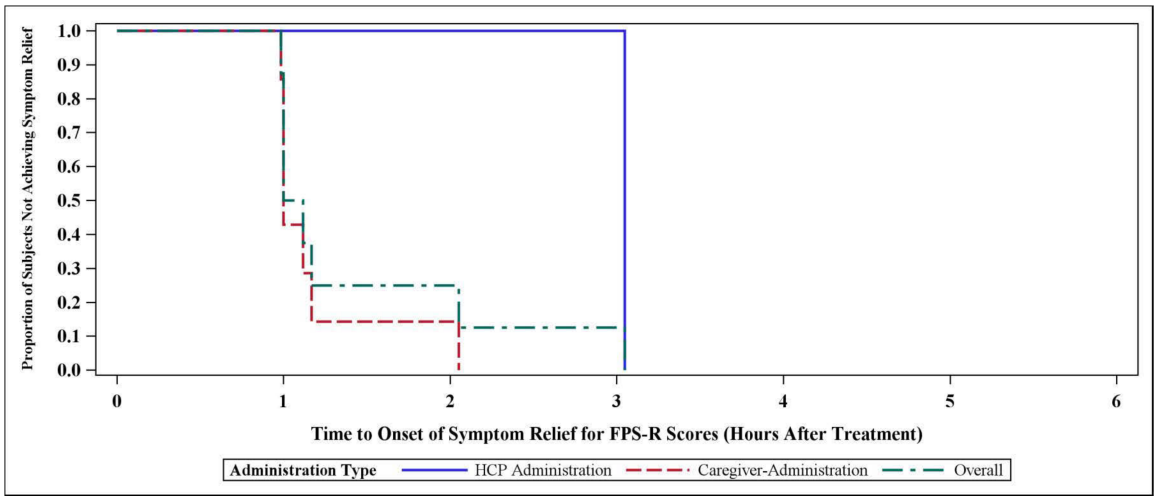
Caregiver-Administration：介護者による投与、Overall：全体
総括報告書 Figure 14.2.2.2（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.7-付録-4　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の Kaplan-Meier プロット（3 回目投与）（有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）



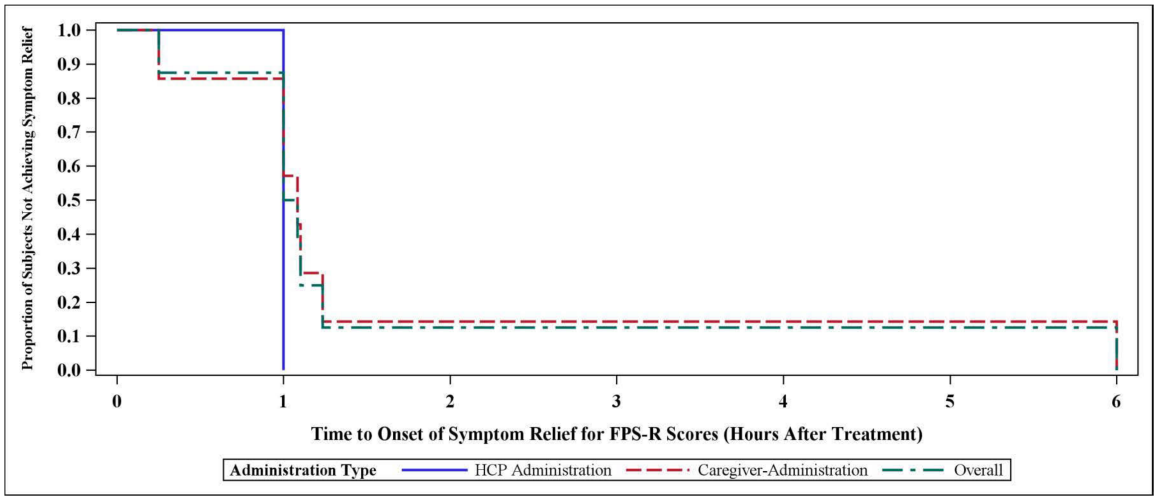
Pre-purbertal：思春期前、Pubertal/Postpubertal：思春期／思春期後、Overall：全体
総括報告書 Figure 14.2.4.1（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.7-付録-5　FPS-R を用いた痛みの緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット（初回投与）（FPS-R の評価が可能な有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）



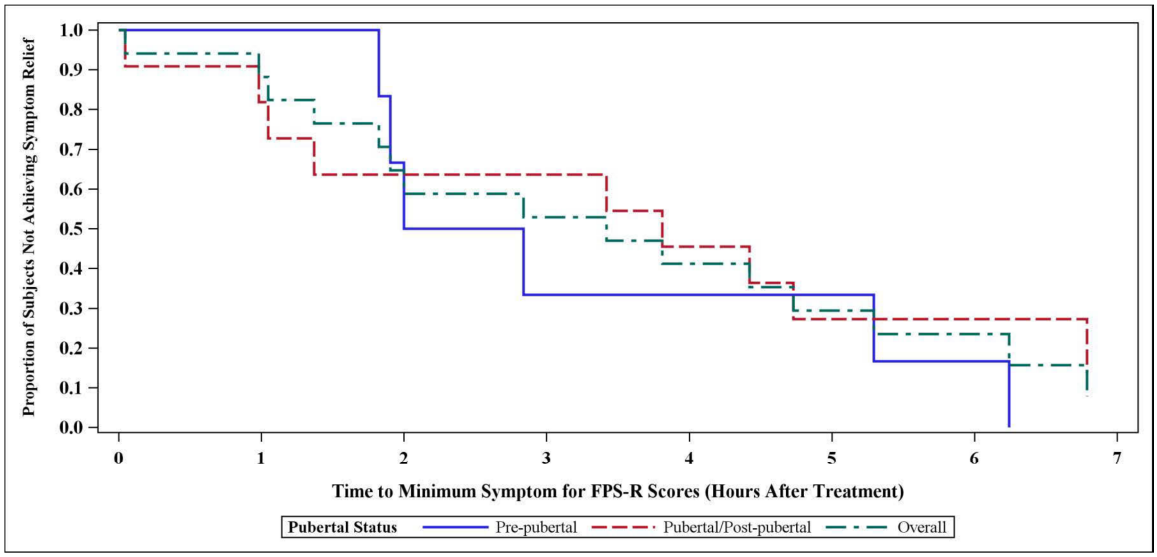
HCP Administration：治験実施医療機関での投与、Caregiver-Administration：介護者による投与、Overall：全体
総括報告書 Figure 14.2.4.2（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.7-付録-6　FPS-R を用いた痛みの緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット（2 回目投与）（FPS-R の評価が可能な有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）



HCP Administration：治験実施医療機関での投与、Caregiver-Administration：介護者による投与、Overall：全体
総括報告書 Figure 14.2.4.2（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.7-付録-7　FPS-R を用いた痛みの緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット（3 回目投与）（FPS-R の評価が可能な有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）



Pre-purbertal：思春期前、Pubertal/Postpubertal：思春期／思春期後、Overall：全体
総括報告書 Figure 14.2.4.3（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.7-付録-8　FPS-R を用いた発作症状が最小になるまでの時間の Kaplan-Meier プロット（初回投与）（FPS-R の評価が可能な有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）