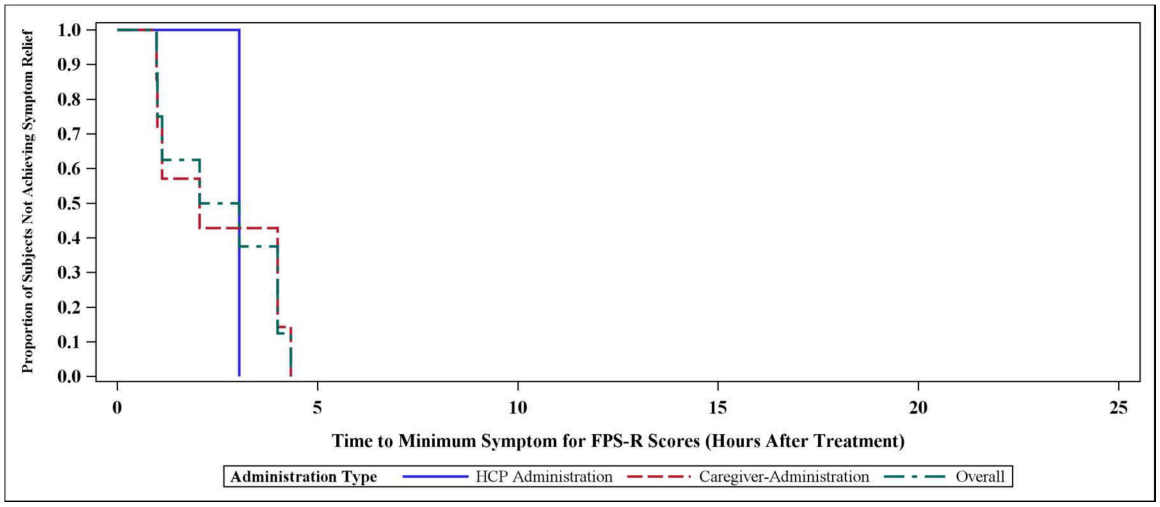
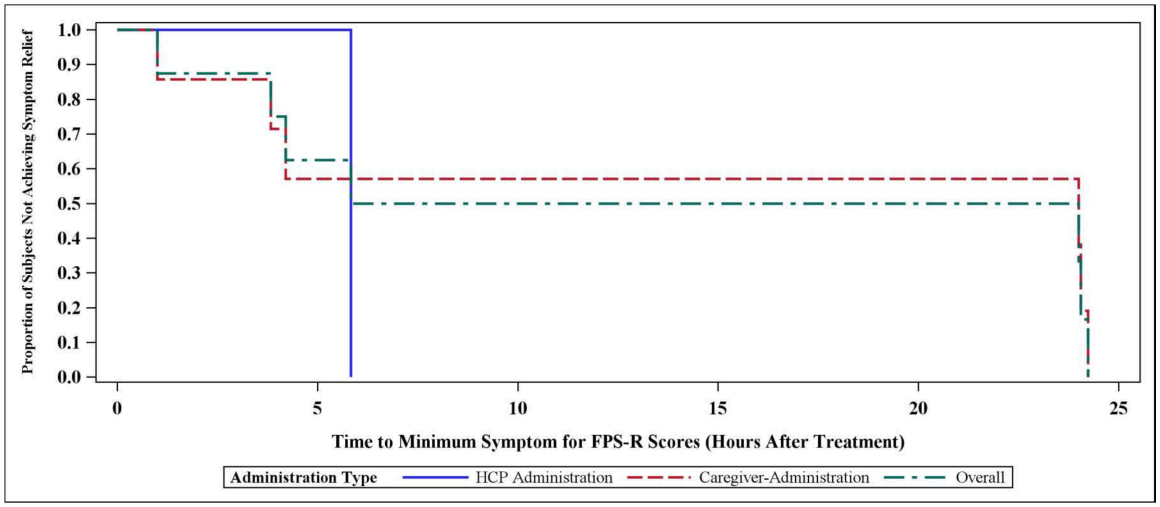


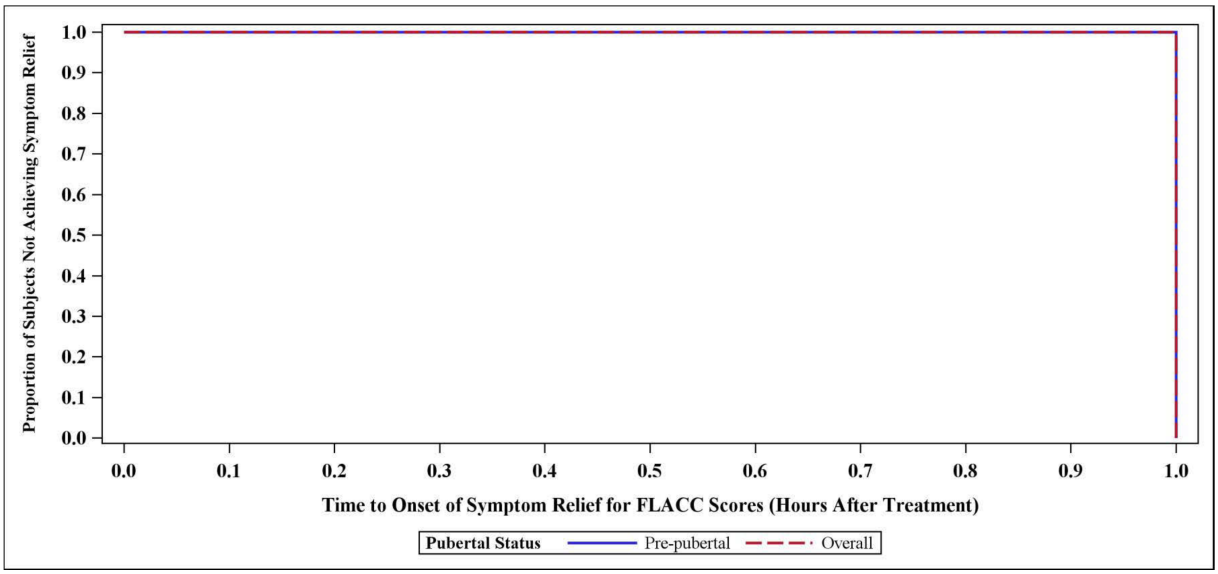
HCP Administration：治験実施医療機関での投与、Caregiver-Administration：介護者による投与、Overall：全体
総括報告書 Figure 14.2.4.4（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.7-付録-9　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（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）



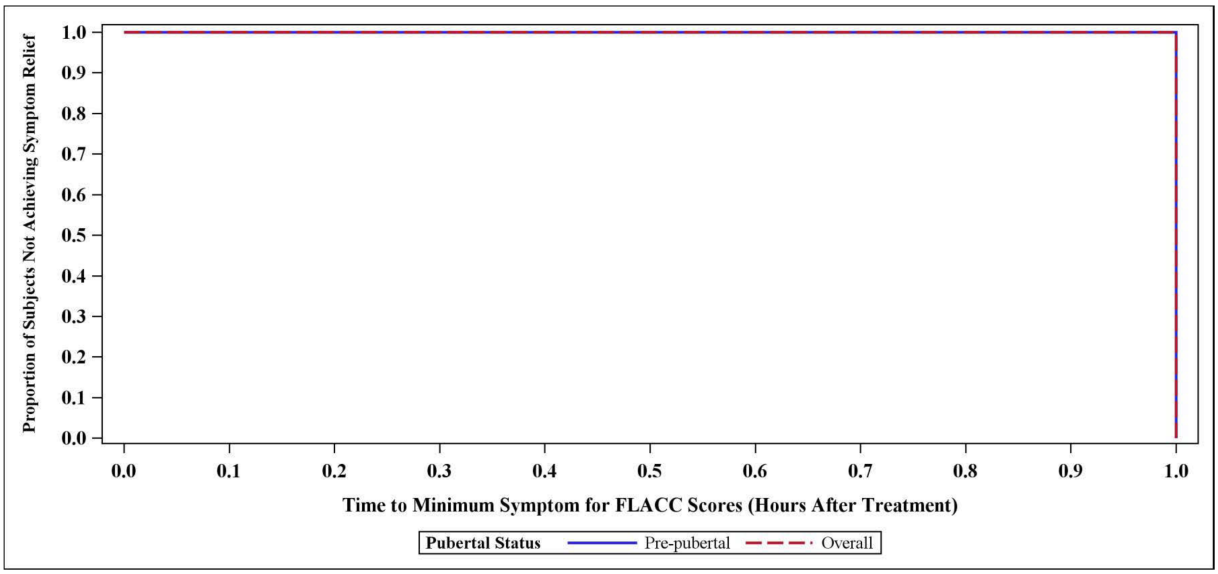
HCP Administration：治験実施医療機関での投与、Caregiver-Administration：介護者による投与、Overall：全体
総括報告書 Figure 14.2.4.4（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.7-付録-10　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（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）



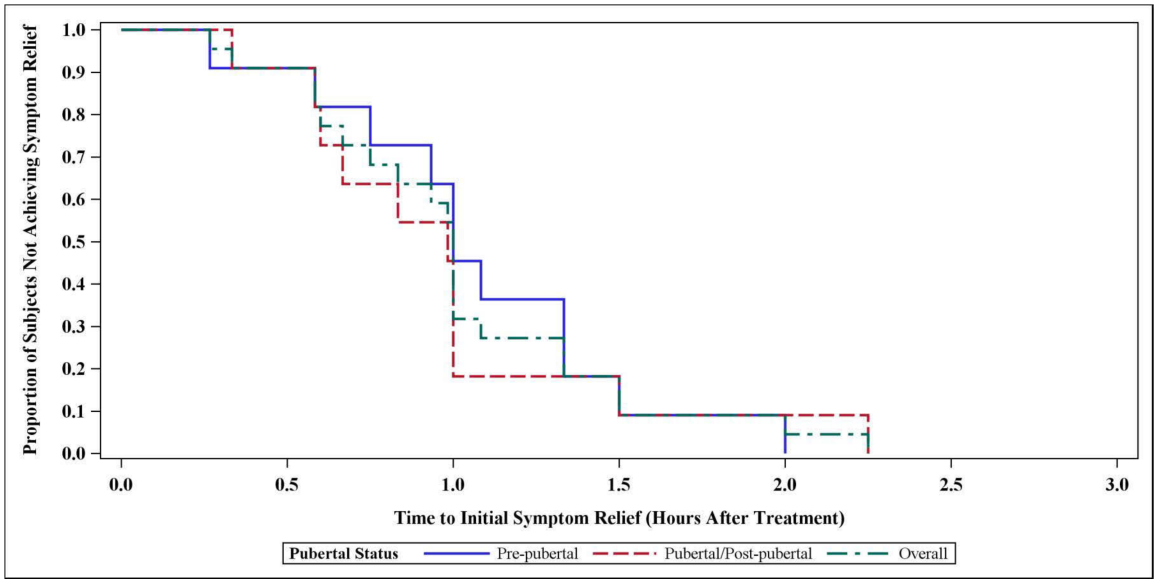
Pre-purbertal：思春期前、Overall：全体
総括報告書 Figure 14.2.5.1（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.7-付録-11　FLACC を用いた発作症状緩和までの時間の Kaplan-Meier プロット（初回投与）（FLACC の評価が可能な有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）



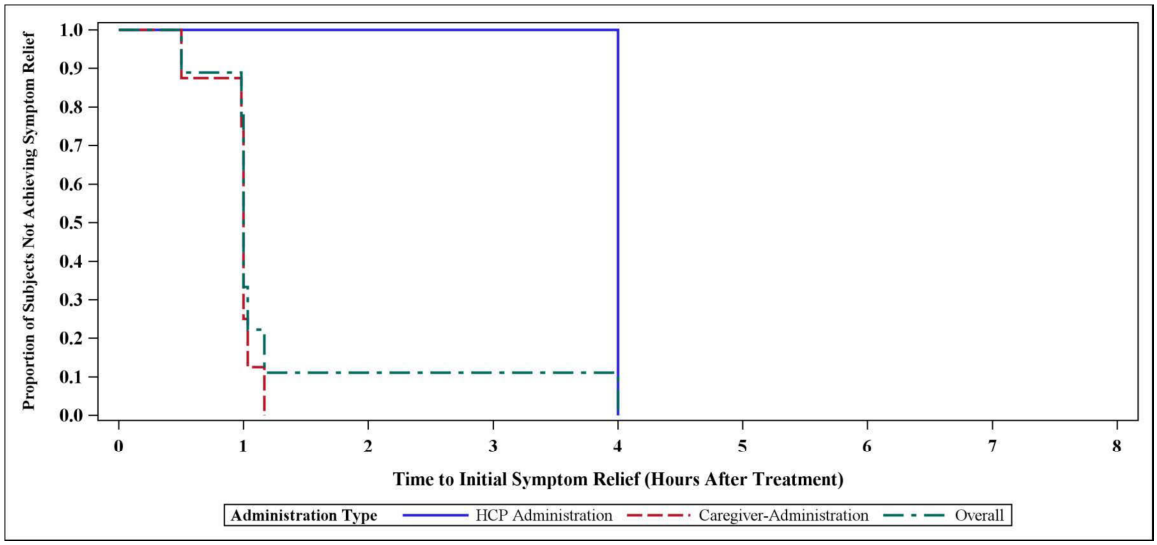
Pre-purbertal：思春期前、Overall：全体
総括報告書 Figure 14.2.5.2（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.7-付録-12　FLACC 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）（FLACC の評価が可能な有効性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）



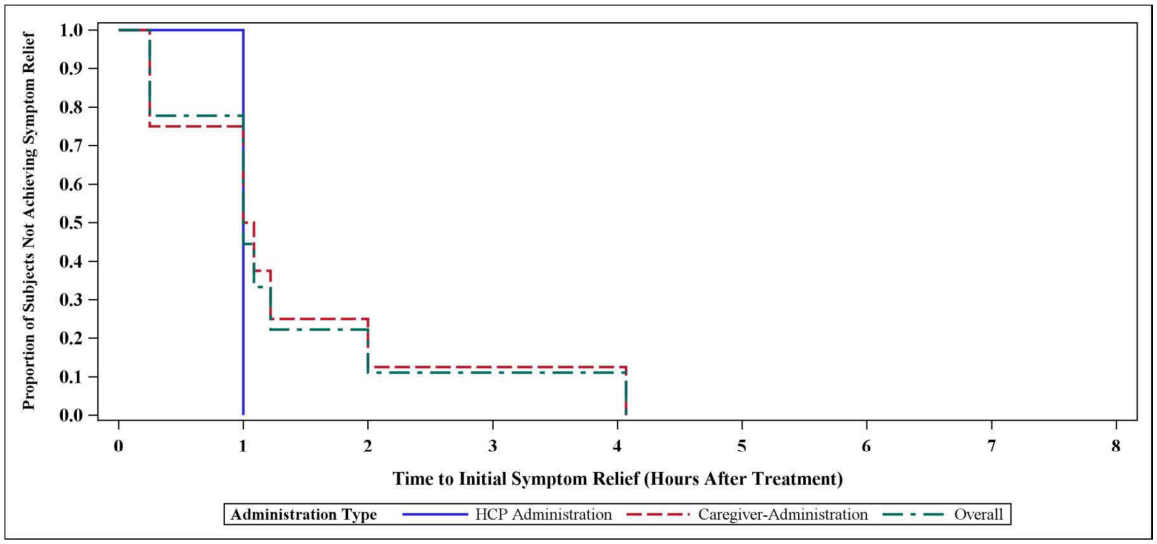
Pre-purbertal：思春期前、Pubertal/Postpubertal：思春期／思春期後、Overall：全体
総括報告書 Figure 14.2.6.1（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.7-付録-13　最初の発作症状改善までの時間の 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）



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 14.2.6.2（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.7-付録-14　最初の発作症状改善までの時間の 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 14.2.6.2（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.7-付録-15　最初の発作症状改善までの時間の 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）

目次

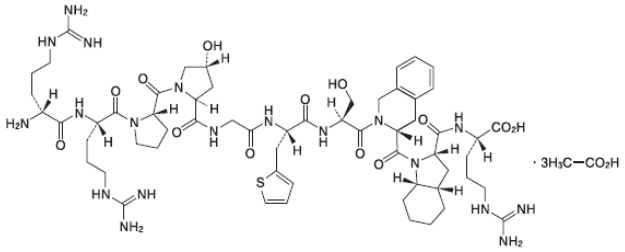
略号一覧表 3
2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.2 有害事象 13
2.7.4.2.1 有害事象の解析 13
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 22
2.7.4.3 臨床検査値の評価 22
2.7.4.3.1 血液学的検査 22
2.7.4.3.2 血液生化学検査 22
2.7.4.3.3 尿検査 22
2.7.4.4 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目 23
2.7.4.4.1 バイタルサイン 23
2.7.4.4.2 心電図 23
2.7.4.4.3 免疫原性 23
2.7.4.4.4 生殖ホルモン 24
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 25
2.7.4.5.1 内因性要因 25
2.7.4.5.2 外因性要因 25
2.7.4.5.3 薬物相互作用 25
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 25
2.7.4.5.5 過量投与 25
2.7.4.5.6 薬物乱用 26
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 26
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 26
2.7.4.6 市販後データ 26
2.7.4.7 参考文献 27
2.7.4.8 付録 28

表

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧 6
表 2.7.4.1-2　Takeda Medically Significant AE List（TAK-667-3001） 9
表 2.7.4.1-3　有害事象との因果関係の判定基準 10

表 2.7.4.1-4　人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 12
表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 14
表 2.7.4.2-2　すべての有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 15
表 2.7.4.2-3　初回投与における有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 16
表 2.7.4.2-4　2 回目投与における有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 17
表 2.7.4.2-5　3 回目投与における有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 18
表 2.7.4.2-6　初回投与における注射部位反応（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 20
表 2.7.4.2-7　2 回目投与における注射部位反応（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 20
表 2.7.4.2-8　3 回目投与における注射部位反応（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086） 21
表 2.7.4.5-1　国内の使用成績調査における小児患者の安全性 26

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
AE	adverse event（有害事象）
ARDS	acute respiratory distress syndrome（急性呼吸窮迫症候群）
BMI	body mass index（体格指数）
COVID-19	coronavirus disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
FSH	follicle stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
HAE	hereditary angioedema（遺伝性血管性浮腫）
LH	luteinizing hormone（黄体形成ホルモン）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

イカチバント酢酸塩（以下、本剤）の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

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

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

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

地域	相	試験の種類 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	対象	用法・用量	安全性の解析対象集団例数	治験期間 施設数
国内	第 3 相	非盲検試験 TAK-667-3001 ［評価資料］ ［5.3.5.2-1］	皮膚、腹部又は喉頭浮腫の急性発作を発現した HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 2 歳以上 18 歳未満の日本人患者	HAE 急性発作に対し、以下の体重区分別投与量（最大 30 mg）を腹部に単回皮下投与。 体重 12～25 kg：10 mg 体重 26～40 kg：15 mg 体重 41～50 kg：20 mg 体重 51～65 kg：25 mg 体重 65 kg を超える：30 mg 症状の緩和が十分に認められない又は症状が悪化した場合は、初回投与から 48 時間以内に、少なくとも 6 時間以上の間隔をあけて最大 2 回まで追加投与が可能。 最大 3 回までの発作に対し、本剤を初回投与と同じ用量で追加投与。 初回発作では治験実施医療機関で医療従事者の監督下で介護者又は被験者が自己投与。2 回目以降の発作では、治験実施医療機関で可能な限り医療従事者の監督下で介護者又は被験者が自己投与。	2 例	2021 年 1 月～ 2021 年 7 月 3 施設
海外	第 3 相	非盲検試験 HGT-FIR-086 ［評価資料］ ［5.3.5.2-2］	HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 2 歳以上 18 歳未満の患者	HAE の急性発作を発現した被験者又は HAE の急性発作を発現していない思春期／思春期後の被験者に対し、本剤 0.4 mg/kg（最大用量 30 mg）を単回皮下投与。本剤の初回投与後に HAE の急性発作を発現した思春期／思春期後の被験者に対しては、最大 3 回の発作まで追加投与。 初回発作では治験実施医療機関で医療従事者が投与。2 回目以降の発作では、治験実施医療機関で医療従事者が投与又は自宅で介護者若しくは被験者が自己投与。	32 例 （思春期前 11 例、思春期／思春期後 21 例）	2012 年 1 月～ 2018 年 3 月 27 施設

6

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

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

7

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

HAE I 型又は II 型の確定診断を有し、皮膚、腹部又は喉頭浮腫の HAE 急性発作を発現した 2 歳以上 18 歳未満の被験者を対象に 5 段階の体重群で設定した体重区分別投与量〔最大用量 30 mg（12～25 kg : 10 mg、26～40 kg : 15 mg、41～50 kg : 20 mg、51～65 kg : 25 mg、65 kg 超 : 30 mg）〕で本剤を皮下投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を非盲検試験により検討した。

HAE の急性発作（皮膚、腹部又は喉頭浮腫、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。

（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。

2.7.4.1.1.2 安全性データの評価方法

TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086 の安全性の解析対象集団は、「安全性データの解析対象集団」とした。「安全性データの解析対象集団」は治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者と定義した。

安全性の評価項目として、治験の一般的な評価項目である有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図に加えて、免疫原性を評価した。また、本剤の重要な特定されたリスクである注射部位反応を評価した。さらに、小児患者を対象としていることから生殖ホルモンへの影響を評価した。

各安全性評価項目の評価方法を以下に示した。

（1）有害事象

有害事象は、治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、治験薬との因果関係は問わない。なお、本項では、有害事象とは特に記載のない限り治験薬投与後、各治験実施計画書に定めた最終評価時点までに発現した有害事象を指す。

重篤な有害事象は、治験薬が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、①死に至るもの、②生命を脅かすもの、③入院又は入院期間の延長が必要となるもの、④永続的又は顕著な障害若しくは機能不全に陥るもの、⑤先天異常をきたすもの、⑥その他の医学的に重大な状態（TAK-667-3001 試験のみ）として定義した。

なお、TAK-667-3001 試験の⑥に含まれるものとして表 2.7.4.1-2 に示す事象を定義した。

表 2.7.4.1-2　Takeda Medically Significant AE List（TAK-667-3001）

急性呼吸不全／急性呼吸窮迫症候群（ARDS）	急性肝不全
トルサード　ド　ポアン／心室細動／心室性頻脈	アナフィラキシーショック
悪性高血圧	急性腎不全
痙攣性発作（痙攣、てんかんを含む）	肺高血圧症
無顆粒球症	肺線維症（間質性肺炎を含む）
再生不良性貧血	エンドトキシンショック又はその疑い
中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）	薬剤を介した感染症の伝播又は伝播の疑い
	悪性症候群／悪性高熱
肝壊死	自然流産／死産及び胎児死亡
	COVID-19 関連疾患
	COVID-19 肺炎

いずれの試験も有害事象の程度は 3 段階（軽度、中等度及び高度）で判定した。

治験薬との因果関係の判定基準を表 2.7.4.1-3 に示した。治験薬との因果関係が「関連なし」と判定されなかった有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」とした。

表 2.7.4.1-3　有害事象との因果関係の判定基準

試験	因果関係区分	判定基準
TAK-667-3001	関連あり	時間的な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、当該被験薬（対照薬）による少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない有害事象
	関連なし	当該被験薬（対照薬）と時間的な相関関係がない、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象
HGT-FIR-086	明らかに関連あり	時間的に合理的な相関関係があり、治験薬に対して既知の又は疑われる反応パターンを示し、投与中止により改善が確認され、再投与により再度発現した場合
	おそらく関連あり	時間的に合理的な相関関係がある臨床的事象又は臨床検査値異常で、合併症、他の薬剤又は化学物質に起因する可能性が低く、投与中止により合理的な反応が得られた場合。少なくとも理論的根拠に基づき、臨床的事象又は臨床検査値異常と生物学的にある程度の妥当性を有している場合
	関連あるかもしれない	時間的に合理的な相関関係がある臨床的事象又は臨床検査値異常で、合併症、他の薬剤又は化学物質により説明可能な場合
	関連なし	治験薬と関連なし

有害事象の解析では、有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて読み替えた。HGT-FIR-086 試験の MedDRA バージョンは、Ver.16.0 であった。器官別大分類及び基本語で要約し、有害事象の頻度集計を行った。同一の被験者で、同一の器官別大分類の事象又は同一の基本語の事象が複数回発現した場合、その器官別大分類又は基本語それぞれに 1 例として計上した。程度別頻度集計では、同一の被験者で、同一の器官別大分類の事象又は同一の基本語の事象が複数回発現した場合、器官別大分類又は基本語それぞれの最も程度の高いカテゴリに 1 例として計上した。

（2）注射部位反応

注射部位反応（紅斑、腫脹、皮膚の疼痛、熱感、そう痒及び温感）は、有害事象とは別に評価した。注射部位反応の程度は 3 段階（軽度、中等度及び重度）で判定した。

（3）臨床検査、バイタルサイン及び心電図

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及びバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）について、評価時点別の検査値及びベースラインからの変化量を評価した。心電図について、心電図判定（正常、臨床的に問題ではない異常、臨床的に問題と考えられる異常）で判定し評価した。また、TAK-667-3001 試験では、心電図パラメータのベースラインからの変化量を評価した。

（4）免疫原性

抗イカチバント抗体の有無を測定し評価した。

（5）生殖ホルモン

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

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

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

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

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

初回投与では、思春期前 11 例及び思春期／思春期後 21 例の計 32 例に治験薬が治験実施医療機関で投与された。思春期／思春期後 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／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、1 例が治験実施医療機関で投与され、8 例が介護者又は被験者により投与された。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

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

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

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

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

安全性データの解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.1-4 に示した。各投与における安全性データの解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.8-付録-1～表 2.7.4.8-付録-3 に示した。

思春期前では、年齢（平均値）はスクリーニング時が 7.45 歳、初回投与時が 8.60 歳であった。6 歳未満は 2 例（18.2%）、6～11 歳は 5 例（45.5%）、11 歳超の被験者は 4 例（36.4%）であった。被験者はすべて白人で、男性が半数をわずかに超えていた（54.5%）。体重（平

均値）は 35.96 kg、体重のパーセンタイル（平均値）は 67.48 であった。身長（平均値）は 132.09 cm、身長のパーセンタイル（平均値）は 61.36 であった。BMI（平均値）は 19.51 kg/m^2、BMI のパーセンタイル（平均値）は 65.46 であった。

思春期／思春期後では、年齢（平均値）はスクリーニング時が 13.10 歳、初回投与時が 14.27 歳であった。ほとんどの被験者は 11 歳超（95.2%）、男性（61.9%）、白人（95.2%）であった。体重（平均値）は 60.15 kg、体重のパーセンタイル（平均値）は 69.48 であった。身長（平均値）は 163.23 cm、身長のパーセンタイル（平均値）は 53.39 であった。BMI（平均値）は 22.39 kg/m^2、BMI のパーセンタイル（平均値）は 70.36 であった。

初回投与では、全体の結果と同様であった。

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

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

表 2.7.4.1-4　人口統計学的特性及びベースライン特性（安全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=21)	全体 (n=32)
スクリーニング時の年齢（歳）	7.45 (3.142)	13.10 (1.578)	11.16 (3.493)
初回投与時の年齢（歳）	8.60 (2.969)	14.27 (1.664)	12.32 (3.482)
（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 (6.3)
6～11 歳	5 (45.5)	1 (4.8)	6 (18.8)
11 歳超	4 (36.4)	20 (95.2)	24 (75.0)
性別			
男性	6 (54.5)	13 (61.9)	19 (59.4)
女性	5 (45.5)	8 (38.1)	13 (40.6)
人種			
白人	11 (100.0)	20 (95.2)	31 (96.9)
その他	0	1 (4.8)	1 (3.1)
体重（kg）	35.96 (14.746)	60.15 (14.050)	51.83 (18.270)
（最小値-最大値）	(12.3-63.0)	(33.4-81.6)	(12.3-81.6)
体重パーセンタイル	67.48 (35.126)	69.48 (29.219)	68.79 (30.818)
（最小値-最大値）	(1.3-98.5)	(4.9-99.6)	(1.3-99.6)
身長（cm）	132.09 (18.668)	163.23 (13.171)	152.53 (21.217)
身長パーセンタイル	61.36 (27.317)	53.39 (33.196)	56.13 (31.088)
BMI（kg/m^2）	19.51 (4.329)	22.39 (3.969)	21.40 (4.259)
BMI パーセンタイル	65.46 (38.826)	70.36 (27.000)	68.68 (31.019)

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 14.1.2.4（5.3.5.2-2）から引用

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

注射部位反応は有害事象とは別に評価し、2.7.4.2.1.7（1）に示した。特に記載のない限り、有害事象は注射部位反応以外の有害事象について記載した。

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

有害事象はみられなかった。

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

有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示した。

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

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

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

重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡はみられなかった。

初回投与における有害事象の発現頻度は、思春期前、思春期／思春期後及び全体で、それぞれ 18.2%（2/11 例）、38.1%（8/21 例）及び 31.3%（10/32 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、思春期／思春期後 1 例にみられた。高度の有害事象はみられなかった。

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

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

表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

すべての有害事象	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
有害事象	2 (18.2)	11 (52.4)	13 (40.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	0	1 (4.8)	1 (3.1)
高度の有害事象	0	2 (9.5)	2 (6.3)
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0
初回投与	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
有害事象	2 (18.2)	8 (38.1)	10 (31.3)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	0	1 (4.8)	1 (3.1)
高度の有害事象	0	0	0
2 回目投与		思春期／思春期後	
	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)
有害事象	1 (100.0)	3 (37.5)	4 (44.4)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	0	0	0
高度の有害事象	0	0	0
3 回目投与		思春期／思春期後	
	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)
すべての有害事象	1 (100.0)	4 (50.0)	5 (55.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	0	0	0
高度の有害事象	0	2 (25.0)	2 (22.2)

例数（%）
総括報告書 Table 14.3.1.1、14.3.1.2、14.3.1.3（5.3.5.2-2）から引用

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

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

有害事象はみられなかった。

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

すべての有害事象及び各投与における有害事象を表 2.7.4.2-2～表 2.7.4.2-5 に示した。程度別のすべての有害事象及び各投与における程度別有害事象を表 2.7.4.8-付録-4～表 2.7.4.8-付録-7 に示した。

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

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

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

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

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

表 2.7.4.2-2　すべての有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

器官別大分類 基本語	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
全体	2 (18.2)	11 (52.4)	13 (40.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (4.8)	1 (3.1)
遺伝性血管浮腫	0	1 (4.8)	1 (3.1)
耳および迷路障害	0	1 (4.8)	1 (3.1)
耳痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
眼障害	0	3 (14.3)	3 (9.4)
アレルギー性結膜炎	0	2 (9.5)	2 (6.3)
結膜炎	0	2 (9.5)	2 (6.3)
胃腸障害	0	4 (19.0)	4 (12.5)
歯痛	0	2 (9.5)	2 (6.3)
嘔吐	0	1 (4.8)	1 (3.1)
下痢	0	1 (4.8)	1 (3.1)
腹痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
上腹部痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
口内乾燥	0	1 (4.8)	1 (3.1)
嚥下痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (19.0)	4 (12.5)
発熱	0	2 (9.5)	2 (6.3)
無力症	0	1 (4.8)	1 (3.1)
疲労	0	1 (4.8)	1 (3.1)
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	6 (28.6)	7 (21.9)
鼻咽頭炎	0	3 (14.3)	3 (9.4)
上気道感染	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
胃腸炎	0	1 (4.8)	1 (3.1)
毛包炎	0	1 (4.8)	1 (3.1)
インフルエンザ	0	1 (4.8)	1 (3.1)
咽頭炎	0	1 (4.8)	1 (3.1)
細菌性膣炎	0	1 (4.8)	1 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
歯牙損傷	0	1 (4.8)	1 (3.1)
骨端骨折	1 (9.1)	0	1 (3.1)
靭帯捻挫	0	1 (4.8)	1 (3.1)
熱傷	1 (9.1)	0	1 (3.1)
臨床検査	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
尿中亜硝酸塩陽性	1 (9.1)	0	1 (3.1)
尿中蛋白陽性	0	1 (4.8)	1 (3.1)

表 2.7.4.2-2　すべての有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）（続き）

器官別大分類 基本語	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
関節痛	1 (9.1)	0	1 (3.1)
背部痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
神経系障害	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
頭痛	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
浮動性めまい	0	1 (4.8)	1 (3.1)
腎および尿路障害	0	1 (4.8)	1 (3.1)
急性腎不全	0	1 (4.8)	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
口腔咽頭痛	0	2 (9.5)	2 (6.3)
気管支痙攣	1 (9.1)	0	1 (3.1)
呼吸時疼痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.8)	1 (3.1)
丘疹	0	1 (4.8)	1 (3.1)

例数（%）
MedDRA/J Ver.16.0
総括報告書 Table 14.3.2.1（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.4.2-3　初回投与における有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

器官別大分類 基本語	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
全体	2 (18.2)	8 (38.1)	10 (31.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (4.8)	1 (3.1)
遺伝性血管浮腫	0	1 (4.8)	1 (3.1)
眼障害	0	2 (9.5)	2 (6.3)
アレルギー性結膜炎	0	1 (4.8)	1 (3.1)
結膜炎	0	2 (9.5)	2 (6.3)
胃腸障害	0	3 (14.3)	3 (9.4)
歯痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
嘔吐	0	1 (4.8)	1 (3.1)
下痢	0	1 (4.8)	1 (3.1)
腹痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
上腹部痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
口内乾燥	0	1 (4.8)	1 (3.1)
嚥下痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (9.5)	2 (6.3)
無力症	0	1 (4.8)	1 (3.1)
疲労	0	1 (4.8)	1 (3.1)
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	3 (14.3)	4 (12.5)
鼻咽頭炎	0	2 (9.5)	2 (6.3)
上気道感染	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
胃腸炎	0	1 (4.8)	1 (3.1)
咽頭炎	0	1 (4.8)	1 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
歯牙損傷	0	1 (4.8)	1 (3.1)
骨端骨折	1 (9.1)	0	1 (3.1)
靭帯捻挫	0	1 (4.8)	1 (3.1)
熱傷	1 (9.1)	0	1 (3.1)
臨床検査	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
尿中亜硝酸塩陽性	1 (9.1)	0	1 (3.1)
尿中蛋白陽性	0	1 (4.8)	1 (3.1)

表 2.7.4.2-3　初回投与における有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）（続き）

器官別大分類 基本語	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
関節痛	1 (9.1)	0	1 (3.1)
背部痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
神経系障害	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
頭痛	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
浮動性めまい	0	1 (4.8)	1 (3.1)
腎および尿路障害	0	1 (4.8)	1 (3.1)
急性腎不全	0	1 (4.8)	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
口腔咽頭痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
気管支痙攣	1 (9.1)	0	1 (3.1)
呼吸時疼痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)

例数（%）
MedDRA/J Ver.16.0
総括報告書 Table 14.3.2.2（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.4.2-4　2 回目投与における有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

器官別大分類 基本語	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)
全体	1 (100.0)	3 (37.5)	4 (44.4)
眼障害	0	1 (12.5)	1 (11.1)
アレルギー性結膜炎	0	1 (12.5)	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	1 (100.0)	2 (25.0)	3 (33.3)
鼻咽頭炎	0	1 (12.5)	1 (11.1)
インフルエンザ	1 (100.0)	0	1 (11.1)
細菌性膣炎	0	1 (12.5)	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (100.0)	0	1 (11.1)
丘疹	1 (100.0)	0	1 (11.1)

例数（%）
MedDRA/J Ver.16.0
総括報告書 Table 14.3.2.3（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.4.2-5　3 回目投与における有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

器官別大分類 基本語	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)
全体	1 (100.0)	4 (50.0)	5 (55.6)
耳および迷路障害	0	1 (12.5)	1 (11.1)
耳痛	0	1 (12.5)	1 (11.1)
胃腸障害	1 (100.0)	1 (12.5)	2 (22.2)
歯痛	0	1 (12.5)	1 (11.1)
嘔吐	1 (100.0)	0	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (25.0)	2 (22.2)
発熱	0	2 (25.0)	2 (22.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (12.5)	1 (11.1)
毛包炎	0	1 (12.5)	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (12.5)	1 (11.1)
口腔咽頭痛	0	1 (12.5)	1 (11.1)

例数（%）
MedDRA/J Ver.16.0
総括報告書 Table 14.3.2.3（5.3.5.2-2）から引用

（3）全試験を通しての結果の比較

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

2.7.4.2.1.3 死亡

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

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

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

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

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

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

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

有害事象はみられなかった。

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

全体で発現頻度が 10%以上の器官別大分類別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」（21.9%）並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「胃腸障害」（各 12.5%）で

あった（表 2.7.4.2-2）。初回投与では、「感染症および寄生虫症」（12.5%）であった（表 2.7.4.2-3）。2 回目投与では、「感染症および寄生虫症」（33.3%）、「眼障害」及び「皮膚および皮下組織障害」(11.1%) であった (表 2.7.4.2-4)。3 回目投与では、「胃腸障害」(22.2%)、「耳および迷路障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（11.1%）であった（表 2.7.4.2-5）。基本語別では、いずれの投与でも特定の有害事象の発現頻度が高くなる傾向はみられなかった。

（3）全試験を通しての結果の比較

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

2.7.4.2.1.7 特に注目すべき有害事象

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

（1）過敏症及び注射部位反応

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

2 例で、いずれも軽度又は中等度の注射部位反応がみられた。

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

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

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

各投与における注射部位反応を表 2.7.4.2-6～表 2.7.4.2-8 に示した。

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

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

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

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

表 2.7.4.2-6　初回投与における注射部位反応（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

注射部位反応	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
すべての注射部位反応	9 (81.8)	20 (95.2)	29 (90.6)
紅斑	9 (81.8)	18 (85.7)	27 (84.4)
腫脹	7 (63.6)	15 (71.4)	22 (68.8)
熱感	1 (9.1)	9 (42.9)	10 (31.3)
温感	4 (36.4)	6 (28.6)	10 (31.3)
皮膚の疼痛	3 (27.3)	4 (19.0)	7 (21.9)
そう痒	1 (9.1)	3 (14.3)	4 (12.5)
重度の注射部位反応	0	2 (9.5)	2 (6.3)
紅斑	0	2 (9.5)	2 (6.3)
腫脹	0	1 (4.8)	1 (3.1)
熱感	0	1 (4.8)	1 (3.1)
温感	0	1 (4.8)	1 (3.1)
皮膚の疼痛	0	0	0
そう痒	0	0	0

例数（%）
総括報告書 Table 14.3.6.1（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.4.2-7　2 回目投与における注射部位反応（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

注射部位反応	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)
すべての注射部位反応	1 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)
紅斑	1 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)
腫脹	1 (100.0)	6 (75.0)	7 (77.8)
熱感	0	5 (50.0)	4 (44.4)
温感	0	3 (37.5)	3 (33.3)
皮膚の疼痛	1 (100.0)	5 (62.5)	6 (66.7)
そう痒	0	5 (62.5)	5 (55.6)
重度の注射部位反応	0	3 (37.5)	3 (33.3)
紅斑	0	1(12.5)	1 (11.1)
腫脹	0	0	0
熱感	0	0	0
温感	0	0	0
皮膚の疼痛	0	2 (25.0)	2 (22.2)
そう痒	0	0	0

例数（%）
総括報告書 Table 14.3.6.2（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.4.2-8　3 回目投与における注射部位反応（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

注射部位反応	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)
すべての注射部位反応	1 (100.0)	7 (87.5)	8 (88.9)
紅斑	1 (100.0)	7 (87.5)	8 (88.9)
腫脹	1 (100.0)	6 (75.0)	7 (77.8)
熱感	0	2 (25.0)	2 (22.2)
温感	1 (100.0)	2 (25.0)	3 (33.3)
皮膚の疼痛	1 (100.0)	2 (25.0)	3 (33.3)
そう痒	0	3 (37.5)	3 (33.3)
重度の注射部位反応	0	1(12.5)	1 (11.1)
紅斑	0	0	0
腫脹	0	1(12.5)	1 (11.1)
熱感	0	0	0
温感	0	0	0
皮膚の疼痛	0	1(12.5)	1 (11.1)
そう痒	0	1(12.5)	1 (11.1)

例数（%）
総括報告書 Table 14.3.6.2（5.3.5.2-2）から引用

3）全試験を通しての結果の比較

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

（2）免疫原性

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

（3）血圧低下

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

（4）心機能悪化

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

（5）自己投与時の安全性

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

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

いずれの試験においても、安全性上の懸念はなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

小児 HAE 患者の安全性を評価した主な臨床試験（TAK-667-3001 及び HGT-FIR-086）では、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象はみられなかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

（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）

各評価時点における血液学的検査の検査値を、TAK-667-3001 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）Appendix 16.2.8 に示した。

血液学的検査について、投与期間中に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

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

初回投与及び 2 回目投与以降の各評価時点における血液学的検査の検査値及びベースラインからの変化量（平均値）を、それぞれ HGT-FIR-086 試験　総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.9.1 及び 14.3.9.2 に、投与後に異常値と判断された被験者の割合を、それぞれ Table 14.3.9.3 及び 14.3.9.4 に示した。

投与後に臨床検査値が異常となった被験者が数例みられたが、全体として投与期間中に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

（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）

各評価時点における血液生化学検査の検査値を、TAK-667-3001 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）Appendix 16.2.8 に示した。

血液生化学検査について、投与期間中に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

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

初回投与及び 2 回目投与以降の各評価時点における血液生化学検査の検査値及びベースラインからの変化量（平均値）を、それぞれ HGT-FIR-086 試験　総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.8.1 及び 14.3.8.2 に、投与後に異常値と判断された被験者の割合を、それぞれ Table 14.3.8.3 及び 14.3.8.4 に示した。

投与後に検査値が異常となった被験者が数例みられたが、全体として投与期間中に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2.7.4.3.3 尿検査

（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）

各評価時点における尿検査の検査値を、TAK-667-3001 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）Appendix 16.2.8 に示した。

尿検査について、投与期間中に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

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

初回投与及び 2 回目投与以降の各評価時点における尿検査の検査値及びベースラインからの変化量（平均値）を、それぞれ HGT-FIR-086 試験　総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.10.1 及び 14.3.10.2 に示した。

投与後に検査値が異常となった被験者が数例みられたが、全体として投与期間中に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

尿検査に関連する有害事象（器官別大分類が臨床検査の有害事象）として、初回投与で尿中亜硝酸塩陽性及び尿中蛋白陽性各 1 例がみられたが、いずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.4 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

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

各評価時点におけるバイタルサインの検査値を、TAK-667-3001 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）Appendix 16.2.8 に示した。

バイタルサインについて、投与期間中に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

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

初回投与及び 2 回目投与以降の各評価時点におけるバイタルサイン（体温、呼吸数、収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の検査値及びベースラインからの変化量（平均値）を、それぞれ HGT-FIR-086 試験　総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.12.1 及び 14.3.12.2 に示した。

バイタルサインについて、投与期間中に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2.7.4.4.2 心電図

（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）

各評価時点における心電図の判定結果及び心電図パラメータの検査値を、TAK-667-3001 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）Appendix 16.2.8 に示した。

心電図について、投与期間中に臨床的に問題となる異常はみられなかった。

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

初回投与及び 2 回目投与以降の各評価時点における心電図の判定結果を、それぞれ HGT-FIR-086 試験　総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.11.1 及び 14.3.11.2 に示した。

心電図について、投与期間中に臨床的に問題となる異常はみられなかった。

2.7.4.4.3 免疫原性

（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）

評価時点における免疫原性（抗イチカバント抗体の有無）の結果を、TAK-667-3001 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）Appendix 16.2.8 に示した。

免疫原性について、本剤投与後のいずれの時点においても抗体反応が陽性の被験者はみられなかった。

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

初回投与及び 2 回目投与以降の各評価時点における免疫原性（抗イチカバント抗体の有無）の結果を、それぞれ HGT-FIR-086 試験　総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.7.1 及び 14.3.7.2 に示した。

免疫原性について、本剤投与後のいずれの時点においても抗体反応が陽性の被験者はみられなかった。

2.7.4.4.4 生殖ホルモン

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

各評価時点における生殖ホルモン（男性：テストステロン、FSH 及び LH、女性：エストラジオール、FSH、LH 及びプロゲステロン）の検査値及び基準値により分類した生殖ホルモンの結果を、TAK-667-3001 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）Appendix 16.2.8 に示した。

生殖ホルモンについて、投与期間中に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

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

1）男性

初回投与及び 2 回目投与以降の各評価時点における生殖ホルモン（テストステロン、FSH 及び LH）の検査値及びベースラインからの変化量（平均値）を、それぞれ HGT-FIR-086 試験　総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.13.1 及び 14.3.13.2 に、基準値により分類した生殖ホルモンの結果を Table 14.3.13.3 及び 14.3.13.4 に示した。

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

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

2）女性

初回投与及び 2 回目投与以降の各評価時点における生殖ホルモン（エストラジオール、FSH、LH 及びプロゲステロン）の検査値及びベースラインからの変化量（平均値）を、それぞれ HGT-FIR-086 試験　総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.13.5 及び 14.3.13.6 に、基準値により分類した生殖ホルモンの結果を Table 14.3.13.7 及び 14.3.13.8 に示した。

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

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

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

（1）思春期分類

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

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

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

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

（2）その他

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

2.7.4.5.2 外因性要因

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

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本申請で新たな検討は実施していない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本申請で新たな検討は実施していない。

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

2.7.4.5.5 過量投与

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

なお、国内の製造販売後では、日常診療下で本剤が投与されたすべての HAE 患者を対象に、使用実態下での安全性及び有効性を検討する使用成績調査を 2018 年 11 月 [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、うち 3 例についてデータ固定されている。

国内の使用成績調査における小児患者の安全性について表 2.7.4.5-1 に示した。

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

表 2.7.4.5-1　国内の使用成績調査における小児患者の安全性

被験者 No.	性別	年齢（歳）	体重（kg）	発作 No.	本剤投与量	発症部位／重症度	有害事象
[redacted]	男性	1[redacted]	未測定	1	30 mg	腹部／中等度	なし
				2	30 mg	腹部／重度	
[redacted]	女性	1[redacted]	3[redacted].6	1	30 mg	皮膚／中等度	なし
				2	30 mg	皮膚／中等度	
				3	30 mg	皮膚／中等度	
[redacted]	女性	[redacted]	1[redacted]	1	-(a)	-(a)	発熱
[redacted]	女性	1[redacted]	未測定	1	30 mg(b)	腹部／中等度	なし(c)
[redacted]	不明	[redacted]	2[redacted]	1	15 mg	腹部／中等度	なし
[redacted]	女性	1[redacted]	5[redacted]	1	-(d)	腹部／重度	なし

(a)　本剤の投与があったと考えられるが、投与量及び急性発作の状況の情報が入手できていない。
(b)　同一発作に対して本剤 30 mg が 1 回追加投与された。
(c)　再調査中
(d)　本剤の投与があったと考えらえるが、投与量の情報が入手できていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本申請で新たな検討は実施していない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本申請で新たな検討は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本申請で新たな検討は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

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

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

2.7.4.7 参考文献

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

2.7.4.8 付録

2.7.4.8 付録

表 2.7.4.8-付録-1　初回投与における人口統計学的特性及びベースライン特性（安全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=21）	全体 （n=32）
スクリーニング時の年齢（歳）	7.45 (3.142)	13.10 (1.578)	11.16 (3.493)
初回投与時の年齢（歳）	8.60 (2.969)	14.27 (1.664)	12.32 (3.482)
（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 (6.3)
6～11 歳	5 (45.5)	1 (4.8)	6 (18.8)
11 歳超	4 (36.4)	20 (95.2)	24 (75.0)
性別			
男性	6 (54.5)	13 (61.9)	19 (59.4)
女性	5 (45.5)	8 (38.1)	13 (40.6)
人種			
白人	11 (100.0)	20 (95.2)	31 (96.9)
その他	0	1 (4.8)	1 (3.1)
体重（kg）	35.96 (14.746)	60.15 (14.050)	51.83 (18.270)
（最小値-最大値）	(12.3-63.0)	(33.4-81.6)	(12.3-81.6)
体重パーセンタイル	67.48 (35.126)	69.48 (29.219)	68.79 (30.818)
（最小値-最大値）	(1.3-98.5)	(4.9-99.6)	(1.3-99.6)
身長（cm）	132.09 (18.668)	163.23 (13.171)	152.53 (21.217)
身長パーセンタイル	61.36 (27.317)	53.39 (33.196)	56.13 (31.088)
BMI（kg/m^2）	19.51 (4.329)	22.39 (3.969)	21.40 (4.259)
BMI パーセンタイル	65.46 (38.826)	70.36 (27.000)	68.68 (31.019)

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 14.1.2.5（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.4.8-付録-2　2 回目投与における人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

特性	思春期／思春期後		
	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].0 (-)	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			
6 歳未満	0	0	0
6～11 歳	0	0	0
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 (-56)	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 14.1.2.6（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.4.8-付録-3　3 回目投与における人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

特性	思春期／思春期後		
	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].0 (-)	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			
6 歳未満	0	0	0
6～11 歳	0	0	0
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)	65.95 (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 14.1.2.6（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.4.8-付録-4　程度別のすべての有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）

器官別大分類		思春期前	思春期／思春期後	全体
基本語	程度	(n=11)	(n=21)	(n=32)
全体	全体	2 (18.2)	11 (52.4)	13 (40.6)
	軽度	1 (9.1)	7 (33.3)	8 (25.0)
	中等度	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
	高度	0	2 (9.5)	2 (6.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
遺伝性血管浮腫	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
耳および迷路障害	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
耳痛	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
眼障害	全体	0	3 (14.3)	3 (9.4)
	軽度	0	3 (14.3)	3 (9.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
アレルギー性結膜炎	全体	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	軽度	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
結膜炎	全体	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	軽度	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃腸障害	全体	0	4 (19.0)	4 (12.5)
	軽度	0	4 (19.0)	4 (12.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
歯痛	全体	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	軽度	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
嘔吐	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
下痢	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腹痛	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-4　程度別のすべての有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）
（続き）

器官別大分類 基本語	程度	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
上腹部痛	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口内乾燥	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
嚥下痛	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	4 (19.0)	4 (12.5)
	軽度	0	3 (14.3)	3 (9.4)
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
発熱	全体	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
無力症	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
疲労	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
感染症および寄生虫症	全体	1 (9.1)	6 (28.6)	7 (21.9)
	軽度	0	3 (14.3)	3 (9.4)
	中等度	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
	高度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
鼻咽頭炎	全体	0	3 (14.3)	3 (9.4)
	軽度	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
上気道感染	全体	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	高度	0	0	0
胃腸炎	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
毛包炎	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
インフルエンザ	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-4　程度別のすべての有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）
（続き）

器官別大分類 基本語	程度	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
咽頭炎	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
細菌性膣炎	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	全体	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	高度	0	0	0
歯牙損傷	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
骨端骨折	全体	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	高度	0	0	0
靭帯捻挫	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
熱傷	全体	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
臨床検査	全体	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	軽度	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿中亜硝酸塩陽性	全体	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿中蛋白陽性	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	軽度	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
関節痛	全体	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
背部痛	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-4　程度別のすべての有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）
（続き）

器官別大分類 基本語	程度	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
神経系障害	全体	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
	軽度	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頭痛	全体	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	軽度	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
浮動性めまい	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腎および尿路障害	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
急性腎不全	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	高度	0	0	0
口腔咽頭痛	全体	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
気管支痙攣	全体	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	高度	0	0	0
呼吸時疼痛	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
丘疹	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.16.0
総括報告書 Table 14.3.2.1、14.3.3.1（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.4.8-付録-5　初回投与における程度別の有害事象（安全性データの解析対象集団）
（HGT-FIR-086）

器官別大分類 基本語	程度	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
全体	全体	2 (18.2)	8 (38.1)	10 (31.3)
	軽度	1 (9.1)	5 (23.8)	6 (18.8)
	中等度	1 (9.1)	3 (14.3)	4 (12.5)
	高度	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
遺伝性血管浮腫	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
眼障害	全体	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	軽度	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
アレルギー性結膜炎	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
結膜炎	全体	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	軽度	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃腸障害	全体	0	3 (14.3)	3 (9.4)
	軽度	0	3 (14.3)	3 (9.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
歯痛	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
嘔吐	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
下痢	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腹痛	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
上腹部痛	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口内乾燥	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-5　初回投与における程度別の有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
嚥下痛	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	軽度	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
無力症	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
疲労	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
感染症および寄生虫症	全体	1 (9.1)	3 (14.3)	4 (12.5)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
	高度	0	0	0
鼻咽頭炎	全体	0	2 (9.5)	2 (6.3)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
上気道感染	全体	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	高度	0	0	0
胃腸炎	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
咽頭炎	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	全体	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	高度	0	0	0
歯牙損傷	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
骨端骨折	全体	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	高度	0	0	0
靭帯捻挫	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-5　初回投与における程度別の有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
熱傷	全体	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
臨床検査	全体	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	軽度	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿中亜硝酸塩陽性	全体	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿中蛋白陽性	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	軽度	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
関節痛	全体	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
背部痛	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
神経系障害	全体	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
	軽度	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頭痛	全体	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	軽度	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
浮動性めまい	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腎および尿路障害	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
急性腎不全	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-5　初回投与における程度別の有害事象（安全性データの解析対象集団）（HGT-FIR-086）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
口腔咽頭痛	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	高度	0	0	0
気管支痙攣	全体	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (9.1)	0	1 (3.1)
	高度	0	0	0
呼吸時疼痛	全体	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	軽度	0	1 (4.8)	1 (3.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.16.0
総括報告書 Table 14.3.2.2、14.3.3.2（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.4.8-付録-6　2 回目投与における程度別の有害事象（安全性データの解析対象集団）
（HGT-FIR-086）

器官別大分類 基本語	程度	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)
全体	全体	1 (100.0)	3 (37.5)	4 (44.4)
	軽度	1 (100.0)	2 (25.0)	3 (33.3)
	中等度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	高度	0	0	0
眼障害	全体	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	軽度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
アレルギー性結膜炎	全体	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	軽度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
感染症および寄生虫症	全体	1 (100.0)	2 (25.0)	3 (33.3)
	軽度	1 (100.0)	1 (12.5)	2 (22.2)
	中等度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	高度	0	0	0
鼻咽頭炎	全体	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	軽度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
インフルエンザ	全体	1 (100.0)	0	1 (11.1)
	軽度	1 (100.0)	0	1 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
細菌性膣炎	全体	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	高度	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (100.0)	0	1 (11.1)
	軽度	1 (100.0)	0	1 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
丘疹	全体	1 (100.0)	0	1 (11.1)
	軽度	1 (100.0)	0	1 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.16.0
総括報告書 Table 14.3.2.3、14.3.3.3（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.4.8-付録-7　3 回目投与における程度別の有害事象（安全性データの解析対象集団）
（HGT-FIR-086）

器官別大分類 基本語	程度	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)
全体	全体	1 (100.0)	4 (50.0)	5 (55.6)
	軽度	1 (100.0)	2 (25.0)	3 (33.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	2 (25.0)	2 (22.2)
耳および迷路障害	全体	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
耳痛	全体	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
胃腸障害	全体	1 (100.0)	1 (12.5)	2 (22.2)
	軽度	1 (100.0)	1 (12.5)	2 (22.2)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
歯痛	全体	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	軽度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
嘔吐	全体	1 (100.0)	0	1 (11.1)
	軽度	1 (100.0)	0	1 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	2 (25.0)	2 (22.2)
	軽度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	中等度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	高度	0	0	0
発熱	全体	0	2 (25.0)	2 (22.2)
	軽度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	中等度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	高度	0	0	0
感染症および寄生虫症	全体	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
毛包炎	全体	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	軽度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口腔咽頭痛	全体	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	軽度	0	1 (12.5)	1 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.16.0
総括報告書 Table 14.3.2.3、14.3.3.3（5.3.5.2-2）から引用

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献 2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献 2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

2.7.1.4 参考文献に記載

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.5 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

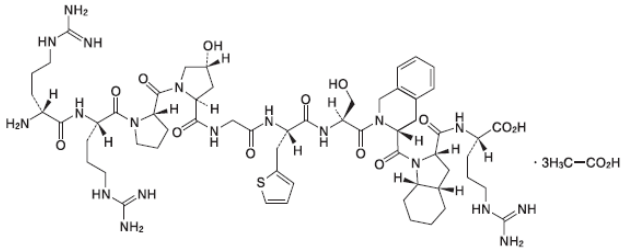
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 参考文献に記載

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 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 試験） 2.7.6.1-1
2.7.6.2 日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001 試験） . 2.7.6.2-1
2.7.6.3 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） ... 2.7.6.3-1
2.7.6.4 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 試験） ... 2.7.6.4-1

略号一覧表

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

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ACE	angiotensin converting enzyme（アンジオテンシン変換酵素）
AUC_{∞}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（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_4	area under the concentration-time curve from time 0 to time 4（0 から 4 時間までの血中濃度－時間曲線下面積）
AUC_t	area under the concentration-time curve from time 0 to time t（0 から t 時間までの血中濃度－時間曲線下面積）
BMI	body mass index（体格指数）
C1-INH	complement 1 esterase inhibitor（C1 エステラーゼインヒビター）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL/F	apparent clearance after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（血管外投与したときの見かけの全身クリアランス）
C_{max}	maximum observed concentration〔最高血中濃度（実測値）〕
DSMB	Data and Safety Monitoring Board（データ安全性モニタリング委員会）
FFP	fresh frozen plasma（新鮮凍結血漿）
FSH	follicle stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
FLACC	Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability
FPS-R	Faces Pain Scale-Revised
HAE	hereditary angioedema（遺伝性血管性浮腫）
LH	luteinizing hormone（黄体形成ホルモン）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
NYHA	New York Heart Association（ニューヨーク心臓協会）
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life（見かけの終末消失相の消失半減期）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血中濃度到達時間）
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal disposition phase after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（終末消失相における見かけの分布容積）

2.7.6 個々の試験のまとめ

実施地域	相	試験番号（評価・参考）	対象	試験デザイン	用法・用量及び投与期間	症例数	施設数	試験期間（年･月）	添付資料番号
海外	3	HGT-FIR-054（参考）	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	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。	88 例	67 施設	2009 年 7 月～2012 年 7 月	5.3.5.1-1
国内	3	TAK-667-3001（評価）	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	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	3 施設	2021 年 1 月～2021 年 7 月	5.3.5.2-1
海外	3	HGT-FIR-086（評価）	HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 2 歳以上 18 歳未満の患者	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。	32 例	27 施設	2012 年 1 月～2018 年 3 月	5.3.5.2-2

4

実施地域	相	試験番号（評価・参考）	対象	試験デザイン	用法・用量及び投与期間	症例数	施設数	試験期間（年･月）	添付資料番号
国内	3	SHP-FIR-301（参考）	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	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	8施設	2015年3月～2016年2月	5.3.5.2-3

5

2.7.6.1 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 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（参考）

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ　資料概要 CTD 2.7.6（1.13.1-23）参照

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

2.7.6.2.1 試験方法

2.7.6.2.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	遺伝性血管性浮腫の急性発作を発現した日本人小児及び青年患者を対象にイカチバントを皮下投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討する第 3 相多施設共同非盲検非無作為化試験
治験の目的	I 型又は II 型の急性発作を発現した日本人小児及び青年遺伝性血管性浮腫（HAE）患者を対象に、イカチバント（以下、本剤）の安全性、有効性及び薬物動態を検討する。
治験デザイン	本試験は、HAE の急性発作を発現した 2 歳以上 18 歳未満の日本人小児及び青年を対象に、本剤を皮下投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討する第 3 相多施設共同、非盲検、非無作為化試験である。 同意取得及びスクリーニングで適格と判定された被験者に、皮膚、腹部又は喉頭浮腫の急性発作の発現後、本剤を投与した。発作の部位及び重症度は治験担当医師の評価に基づき決定した。 本剤投与前の診察・検査にて適格と判定された被験者に、1 回の HAE の急性発作に対し、発作発現から 12 時間以内に本剤を体重区分別の投与量で単回皮下投与した。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 時間以内において少なくとも 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。 本剤投与後少なくとも 8 時間は治験実施医療機関にて被験者を観察し、安全性、有効性及び薬物動態評価のための診察・検査を実施した。被験者は臨床状態が安定し、HAE 発作症状が消失したと治験担当医師が判断した時点で退院した。 退院後、投与 2 日目（本剤最終投与 24～48 時間後）に治験担当医師が被験者の状態を確認するための問診を電話で実施し、投与 8 日目（本剤初回投与 7 日後）に治験実施医療機関で安全性の追跡調査を行った。 本剤初回投与後、同一被験者において新規に急性発作が発現した場合、被験者及び両親／法的保護者の同意が得られた場合において、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た。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。発作ごとに、薬物動態評価を除きすべての評価項目を初回発作時と同様に評価した。

項　　目	内　　容
対象	1. 対象：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 2. 選択基準 (1) 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 (2) 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。 (3) 日本に居住する日本人患者* *日本人とは、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者と定義する。 (4) 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 (5) 今回の HAE 発作発現時の体重が 12 kg 以上である者 (6) 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 エステラーゼインヒビター（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。 (7) 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。 (8) 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。 (9) 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 (10)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

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>除外基準
(1) 今回の発作のため気道確保の処置（気管内挿管、気管切開、輪状甲状靭帯切開など）を必要とする者
(2) 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
(3) HAE 以外の血管性浮腫と診断された者
(4) 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
(5) 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
(6) 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、FFP）を受けた者
(7) 本剤投与前 7 日以内に ACE 阻害薬を使用した者
(8) 本剤投与前 90 日以内にホルモン避妊薬を使用した者
(9) 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
(10)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
(11)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
(12)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
(13)本剤に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者
(14)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</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>3 例*
*エントリー期間終了まで組み入れを継続し、3 例を超える可能性がある。</td></tr>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間</td><td>5 段階の体重区分別投与量（最大 30 mg）を原則として腹部に皮下投与。
ただし、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 時間以内において少なくとも 6 時間以上の間隔をあけて最大 2 回の追加投与が可能とした。体重区分別投与量はベースライン時に測定した体重に基づいて選択した。
前回の発作症状が回復した後、同一被験者において新規に発現した 2 回目以降の発作（初回発作と合わせて計 3 回の発作）に対して、被験者及び両親／法的保護者の了承が得られた場合、本剤を追加投与した。ただし、前回の発作に対する本剤の初回投与から少なくとも 7 日間以上経過している場合とした。当該発作に対する投与量及び投与方法は初回発作時と同様とした。
初回発作の場合、治験実施医療機関で治験担当医師の指示のもと、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本剤を投与した。医療従事者以外による投与においては、被験者及び両親／法的保護者の了承が得られ、治験担当医師等が投与者に対して教育訓練を行ったうえで適切と判断した場合に、被験者又はその家族等の介護者が医療従事者の監督下で投与した。特に 2 回目以降の発作に対する投与は、可能な限り、治験実施医療機関で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。
<table>
<tr><th>体重*</th><th>本剤投与量</th></tr>
<tr><td>12～25 kg</td><td>10 mg (1.0 mL)</td></tr>
<tr><td>26～40 kg</td><td>15 mg (1.5 mL)</td></tr>
<tr><td>41～50 kg</td><td>20 mg (2.0 mL)</td></tr>
<tr><td>51～65 kg</td><td>25 mg (2.5 mL)</td></tr>
<tr><td>65 kg を越える</td><td>30 mg (3.0 mL)</td></tr>
</table>
*各体重間は、小数点 1 位を四捨五入し計算する。</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
評価項目及び その評価基準	主要評価項目 1. 安全性 · 注射部位反応を含む、有害事象の頻度及び程度（重症度） 副次評価項目 1. 安全性 · 安静時 12 誘導心電図パラメータのベースラインとの比較 · バイタルサイン測定値のベースラインとの比較 · 臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）のベースラインとの比較 · 生殖ホルモン濃度のベースラインとの比較 · 免疫原性（抗イカチバント抗体の有無）のベースラインとの比較 2. 有効性 (1) 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 · 全被験者（2 歳以上 18 歳未満）：皮膚、腹部及び喉頭に生じた 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 · 4 歳以上 18 歳未満の被験者：痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者の評価によるスコア · 2 歳以上 4 歳未満の被験者：痛みの評価尺度（FLACC）を用いた治験担当医師の評価によるスコア (2) 救済治療の実施状況 (3) 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 (4) 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 3. 薬物動態 本剤を投与した初回発作に対する本剤の初回皮下投与後 0.5、1.0、2.0 及び 4.0 時間におけるイカチバント及び主要代謝物（M1 及び M2）の血漿中濃度

項　　目	内　　容
解析方法	被験者数が 2 例以下の場合は一部を除き一覧表のみ示すこととした。 1. 安全性 「安全性データの解析対象集団」は、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者と定義した。 各発作に対する本剤投与開始から追跡調査終了（投与 8 日目）までに発現した有害事象について解析した。 有害事象は、MedDRA で読み替え、器官別大分類及び基本語を、本剤を投与した発作ごと及び全体で要約した。注射部位反応は、本剤を投与した発作ごと、全体及び重症度で要約した。 治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 関連あり 時間的な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、当該被験薬（対照薬）による少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない場合 関連なし 当該被験薬（対照薬）と時間的な相関関係がない、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる場合 臨床検査値、バイタルサイン及びその他の安全性パラメータの計量値については、評価時点及び本剤を投与した発作ごとに、測定値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を示した。計数値については、投与前後のシフトテーブルを作成した。 2. 有効性 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。症例数が少ないため、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、本剤の皮下投与後 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、かつ本剤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。 3. 薬物動態 各評価時点におけるイカチバント、M1 及び M2 の血漿中薬物濃度について、要約統計量を算出した。
施設数	3 施設（国内）
試験期間	2021 年 1 月 15 日～2021 年 7 月 26 日

2.7.6.2.1.2 試験スケジュール

本剤を投与した初回発作及び本剤を投与した 2 回目以降の発作の試験スケジュールを表 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-3 に示した。

表 2.7.6.2-2　試験スケジュール（本剤を投与した初回発作）

	スクリーニング(f)	投与前（ベースライン）(f)	治験薬投与	治験薬投与後(g)										追跡調査(g)
試験日		1 日目	1 日目	1 日目									2 日目(b)	8 日目
場所	医療機関	医療機関	医療機関	医療機関									自宅	医療機関
投与後の時間（時間）			0	0.5	0.75	1	2	3	4	5	6	8(a)	24～48	
同意取得／アセント取得	X													
選択基準／除外基準の評価	X	X												
人口統計学的データ	X													
既往歴	X	X												
HAE の発作歴／今回の HAE 発作	X	X												X
思春期の状態の判定	X	X(i)												
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
診察	X	X										X		X
バイタルサイン	X	X		X		X						X		X
安静時 12 誘導心電図	X	X			X							X		X
身長・体重	X	X												
症状スコアを用いた治験担当医師の評価		X(c)				X(e)	X	X(e)	X	X(e)	X	X		
小児を対象とした痛みの評価尺度（FPS-R）の評価（4 歳以上）		X(c)				X	X	X	X	X	X	X		
小児を対象とした痛みの評価尺度（FLACC）の評価（4 歳未満）		X(c)				X	X	X	X	X	X	X		
最初の発作症状改善（治験担当医師）			X											
最初の発作症状改善（被験者）			X											
臨床検査（血液生化学／血液学的／尿／血液凝固系検査）		X										X		X
生殖ホルモン評価		X										X		X
月経周期の評価（思春期／思春期後の女性）		X												X
免疫原性評価		X												X
尿妊娠検査（妊娠する可能性のある女性）	X	X												X
自己投与のトレーニング	X	X												
治験薬投与			X(d)											
注射部位反応						X			X			X	X	X
自己投与についての評価												X		

表 2.7.6.2-2　試験スケジュール（本剤を投与した初回発作）（続き）

	スクリーニング(f)	投与前（ベースライン）(f)	治験薬投与	治験薬投与後(g)										追跡調査(g)
試験日		1 日目	1 日目	1 日目									2 日目(b)	8 日目
場所	医療機関	医療機関	医療機関	医療機関									自宅	医療機関
投与後の時間（時間）			0	0.5	0.75	1	2	3	4	5	6	8(a)	24～48	
薬物動態評価		X		X		X	X		X					
有害事象の評価(h)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

(a) 被験者は少なくとも 8 時間、治験担当医師が、臨床状態が安定し、HAE の発作症状が消失したと判断するまで入院することとした。この場合、原則として 2 時間ごとに有効性評価（症状スコアを用いた治験担当医師の評価、FPS-R の評価、FLACC の評価）及び注射部位反応の評価を退院まで行った。併用薬、最初の発作症状改善（治験担当医師及び被験者）及び有害事象の評価を継続して退院まで行い、診察、バイタルサイン、安静時 12 誘導心電図、臨床検査及び生殖ホルモンの評価は退院時にのみ実施した。

(b) 最終投与から 24～48 時間後に電話により連絡した。最終投与時点から 48 時間後も入院が継続している場合は医療機関で評価した。

(c) 投与前 1 時間以内に「症状スコアを用いた治験担当医師の評価」、「FPS-R の評価」、「FLACC の評価」を実施した。その他の評価は、投与 3 時間前までの許容範囲内で実施した。

(d) 本剤を単回皮下投与した。ただし、初回投与後に発作症状の緩和が十分に認められない、若しくは発作症状が悪化した場合は、初回投与から 48 時間以内において少なくとも 6 時間以上の間隔をあけて、初回投与を含めて 1 回の発作に対して最大 3 回まで投与することができることとした。

(e) 嘔吐と下痢の評価は 2 時間ごとに行うため、これらの時点で実施する「症状スコアを用いた治験担当医師の評価」の評価からは除いた。

(f) スクリーニング検査と投与前（ベースライン）の検査の時期が同日の場合、検査項目が重複する場合は、検査は 1 回のみ実施した。

(g) 治験薬投与開始後、入院期間中に試験を中止した場合は投与 8 時間後の検査・観察・評価、退院後に試験を中止した場合は追跡調査（投与 8 日目）の検査・観察・評価を実施した。さらに、有害事象、注射部位反応及び併用薬の観察・評価については、本剤の初回投与から 7 日後に電話により確認した。

(h) 有害事象の収集は、被験者の同意取得時より開始した。

(i) スクリーニングで思春期前と判断された被験者のみ実施した。

表 2.7.6.2-3　試験スケジュール（本剤を投与した 2 回目以降の発作）

	投与前（ベースライン）(f)	治験薬投与	治験薬投与後(g)						追跡調査 (g)
試験日	1 日目	1 日目	1 日目					2 日目(b)	8 日目
場所	医療機関	医療機関	医療機関					自宅	医療機関
投与後の時点（時間）		0	1	2	4	6	8(a)	24-48 時間	
選択基準／除外基準の評価	X								
HAE の発作歴／今回の HAE 発作	X								X
思春期の状態の判定	X(h)								
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X
診察	X						X		X
バイタルサイン	X		X				X		X
安静時 12 誘導心電図	X		X				X		X
身長・体重	X								
症状スコアを用いた治験担当医師の評価	X(c)		X(e)	X	X	X	X		
小児を対象とした痛みの評価尺度（FPS-R）の評価（4 歳以上）	X(c)		X	X	X	X	X		
小児を対象とした痛みの評価尺度（FLACC）の評価（4 歳未満）	X(c)		X	X	X	X	X		
最初の発作症状改善（治験担当医師）		X							
最初の発作症状改善（被験者）		X							
臨床検査（血液生化学/血液学的/尿/血液凝固系検査）	X						X		X
生殖ホルモン評価	X						X		X
月経周期の評価（思春期／思春期後の女性）	X								X
免疫原性評価	X								X
尿妊娠検査（妊娠する可能性のある女性)	X								X
自己投与のトレーニング	X								
治験薬投与		X(d)							
注射部位反応			X		X		X	X	X
自己投与についての評価							X		
有害事象の評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X

(a)　被験者は少なくとも 8 時間、治験担当医師が、臨床状態が安定し、HAE の発作症状が消失したと判断するまで入院することとした。この場合、原則として 2 時間ごとに有効性評価（症状スコアを用いた治験担当医師の評価、FPS-R の評価、FLACC の評価）及び注射部位反応の評価を退院まで行った。併用薬、最初の発作症状改善（治験担当医師及び被験者）及び有害事象の評価を継続して退院まで行い、診察、バイタルサイン、安静時 12 誘導心電図、臨床検査及び生殖ホルモンの評価は退院時にのみ実施した。

(b)　最終投与から 24～48 時間後に電話により連絡した。最終投与時点から 48 時間後も入院が継続している場合は医療機関で評価した。

(c)　投与前 1 時間以内に「症状スコアを用いた治験担当医師の評価」、「FPS-R の評価」、「FLACC の評価」を実施した。その他の評価は、投与 3 時間前までの許容範囲内で実施した。

(d) 本剤を単回皮下投与した。ただし、初回投与後に発作症状の緩和が十分に認められない、若しくは発作症状が悪化した場合は、初回投与から 48 時間以内において少なくとも 6 時間以上の間隔をあけて、初回投与を含めて 1 回の発作に対して最大 3 回まで投与することができることとした。

(e) 嘔吐と下痢の評価は 2 時間ごとに行うため、これらの時点で実施する「症状スコアを用いた治験担当医師の評価」の評価からは除いた。

(f) 前回の発作に対する初回投与から少なくとも 7 日間以上経過した後に発現した追加発作について、前回の発作に対する追跡調査（投与 8 日目）及びその評価許容範囲に含まれる投与 8 日目の翌日に発現した場合は、2 回目以降の新規の発作に対する投与前の検査・診察と前回発作の追跡調査（投与 8 日目）を併せて実施することも可能とした。

(g) 治験薬投与開始後、入院期間中に試験を中止した場合は投与 8 時間後の検査・観察・評価、退院後に試験を中止した場合は追跡調査（投与 8 日目）の検査・観察・評価を実施した。さらに、有害事象、注射部位反応及び併用薬の観察・評価については、本剤の初回投与から 7 日後に電話により確認した。

(h) 以前の治験薬投与時に思春期前と判断された被験者のみ実施した。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

6 例の両親又は法的保護者から、同意（該当する場合は被験者本人からのアセント）を取得した。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 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 回目の発作に対して治験薬が追加投与された。1 回の発作に対して最大 2 回の追加投与が可能であったが、すべての発作に対して本剤は 1 回のみ投与された。

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被験者の家族が治験薬を投与した。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

1）人口統計学的特性

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 15.8kg/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）HAE の発作歴

思春期前 1 例は、初回投与時点で、HAE の診断からの期間は 5 年、最初に HAE の症状が発現してからの期間は 6 年、前回の発作からの期間は 3 ヵ月であった。前回の発作の部位は腹部であった。同意取得から 1 ヵ月後及び 3 ヵ月後の 2 回、発作が発現したが、これらの発作に本剤は投与されなかった。HAE タイプ（I、II 型）は I 型であった。HAE の家族歴及び試験参加前の本剤の投与歴はいずれも有りであった。

思春期／思春期後 1 例は、初回投与時点で、HAE の診断からの期間は 8 年、最初に HAE の症状が発現してからの期間は 11 年、前回の発作からの期間は 2 ヵ月であった。前回の発作の部位は皮膚及び腹部であった。HAE タイプ（I、II 型）は未分類であった。HAE の家族歴は有り、試験参加前の本剤の投与歴はなかった。

2.7.6.2.2.2 有効性の評価

（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 2.7.6.2-4 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 2.7.6.2-4　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緩和までの時間（最大の解析対象集団）

	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 2.7.6.2-5 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 2.7.6.2-5　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）

	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 2.7.6.2-6 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 2.7.6.2-6　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）

	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 2.7.6.2-7 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 2.7.6.2-7　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）

	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）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

治験担当医師の評価による最初の発作症状改善までの時間を表 2.7.6.2-8 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。

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。

表 2.7.6.2-8　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）

	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

（5）被験者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最初の発作症状改善までの時間を表 2.7.6.2-9 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。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。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 2.7.6.2-9　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）

	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

（6）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。

（7）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

1）初回投与

2 例で、いずれも本剤の皮下投与 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は悪化しなかった。

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、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は悪化しなかった。

（8）個々の症状スコア

思春期／思春期後 1 例の腹部圧痛を除いて、いずれの症状スコアも時間の経過とともに改善した。

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）　Appendix16.2.6.4）。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。

（9）自己投与時についての評価

2 例はいずれも、医療従事者の監督下で家族等の介護者によって本剤を自己投与された。

思春期前 1 例は、初回投与では、自己投与のトレーニングは十分で、自己注射にそれほどストレスを感じず、注射部位の準備、目盛付きシリンジ及びコネクタを用いての用量調節、シリンジの組み立て及び実際の自己注射は容易だと回答した。2 回目及び 3 回目の発作に対する投与では、自己投与のトレーニングは極めて十分で、自己注射にそれほどストレスを感じず、注射部位の準備、目盛付きシリンジ及びコネクタを用いての用量調節、シリンジの組み立て及び実際の自己注射は容易だと回答した。

思春期／思春期後 1 例は、自己投与のトレーニングは極めて十分で、自己注射に全くストレスを感じず、注射部位の準備は非常に容易で、目盛付きシリンジ及びコネクタを用いての用量調節及びシリンジの組み立て難しくもなく容易でもなく、実際の自己注射は非常に容易だと回答した。

2.7.6.2.2.3 薬物動態の解析

思春期前 1 例には本剤 15 mg が投与された。初回投与後 0.5、1.0、2.0 及び 4.0 時間のイカチバントの血漿中薬物濃度は、それぞれ 978、882、410 及び 38.8 µg/L であった。代謝物 M1 の血漿中薬物濃度は、それぞれ 103、223、247 及び 124 µg/L であり、代謝物 M2 の血漿中薬物濃度は、それぞれ 116、216、276 及び 147 µg/L であった。

思春期／思春期後 1 例には本剤 25 mg が投与された。初回投与後 0.5、1.0、2.0 及び 4.0 時間のイカチバントの血漿中薬物濃度は、それぞれ 962、856、401 及び 68.9 µg/L であった。代謝物 M1 の血漿中薬物濃度は、それぞれ 106、187、220 及び 137 µg/L であり、代謝物 M2 の血漿中薬物濃度は、それぞれ 103、184、227 及び 151 µg/L であった。

データは限られていたものの、日本人の小児被験者に本剤を体重区分別投与量で投与したところ、本剤の全身曝露が認められた。

2.7.6.2.2.4 安全性の評価

（1）有害事象

注射部位反応以外の有害事象はみられなかった。注射部位反応は、2.7.6.2.2.4（2）3）②に示した。

（2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

死亡例はみられなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象はみられなかった。

3）他の重要な有害事象

① 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

② 注射部位反応

2 例で、いずれも軽度又は中等度の注射部位反応がみられた。

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

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

（3）生殖ホルモン

生殖ホルモンについて、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

（4）免疫原性

免疫原性について、本剤投与後のいずれの時点でも本剤の抗体反応が陽性の被験者はみられなかった。

（5）臨床検査値

臨床検査値について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

（6）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2.7.6.2.3 結論

本試験では、思春期前及び思春期／思春期後各 1 例に本剤を投与した。HAE 発作の部位は腹部及び皮膚であった。思春期前の被験者には、試験期間中に合計 3 回の発作に対して本剤を投与した。2 例の被験者の合計 4 回の発作に対して、体重区分別の投与量で家族等の介護者により本剤が自己投与された。本剤を投与した日本人の HAE の小児被験者において、安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。生殖ホルモンについて臨床的に問題となる変化はみられなかった。

有効性について、本剤を投与した結果、発作症状は速やかに消失した。治験担当医師及び被験者のいずれの評価においても、初回投与及び 2 回目以降の投与時の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に臨床的に意味のある効果が認められた。日本人の HAE の小児被験者の本剤に対する治療反応は、日本人及び海外の成人並びに海外の小児での治療反応と一致していた。

薬物動態については、データは限られていたものの、日本人の小児被験者に本剤を体重区分別投与量で投与した結果、本剤の全身曝露が一貫して認められた。

2.7.6.3 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）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

2.7.6.3.1 試験方法

2.7.6.3.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	小児及び青年の遺伝性血管性浮腫患者を対象とし、イカチバントを単回皮下投与したときの薬物動態、忍容性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、非無作為化試験
治験の目的	〔主目的〕 · 遺伝性血管性浮腫（HAE）の小児及び青年被験者にイカチバント（以下、本剤）を皮下投与したときの薬物動態、忍容性及び安全性を検討する。 · HAE の小児及び青年被験者に本剤を皮下投与したときの有効性を評価する。 · HAE の小児及び青年被験者に本剤を皮下投与したときの生殖ホルモン濃度に及ぼす影響を評価する。 〔その他の目的〕 · 思春期／思春期後の被験者に皮下投与したときの本剤の持続的な安全性を評価する。 · 思春期／思春期後の被験者に HAE の急性発作の治療として本剤を皮下投与したときの有効性を評価する。 · 思春期／思春期後の被験者に皮下投与したときの生殖ホルモン濃度に及ぼす影響を評価する。
治験デザイン	本試験は、HAE の小児被験者に本剤を皮下投与したときの薬物動態、安全性／忍容性（生殖ホルモンに及ぼす影響を含む）を評価する第 3 相多施設共同、非盲検、非無作為化、単群試験である。 2 歳以上 18 歳未満の思春期前（Tanner ステージ I）及び思春期／思春期後（Tanner ステージ II-V）の被験者を 2 つの集団（思春期前又は思春期／思春期後）に分けて組み入れた。思春期前又は思春期／思春期後の分類はスクリーニング時に判断したが、スクリーニング時に思春期／思春期後に分類された被験者については、以降の試験期間中に思春期の状態についての再評価を必要としなかったが、スクリーニング時に思春期前に分類された被験者については、本剤の投与対象となった初回発作の来院時の治験薬投与前に思春期の状態を再評価した。 適格性を判断するためのスクリーニング期が終了した後、HAE の急性発作（皮膚、腹部又は喉頭浮腫に分類、以下同様）を発現した被験者（思春期前又は思春期／思春期後）を対象に、本剤を皮下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。 また、スクリーニング基準を満たしたが、HAE の急性発作を発現していない状態の思春期／思春期後の被験者に本剤を投与し、薬物動態及び安全性／忍容性を評価した。 思春期／思春期後の被験者の組入れと本剤投与は思春期前の被験者に先立って実施した。思春期／思春期後の最初の 4 例（発作の発現の有無を問わない）に本剤を投与し、薬物動態、安全性／忍容性及び有効性（該当する場合）についてデータ安全性モニタリング委員会（DSMB）で評価した。 DSMB による最初の 4 例の評価が終了した後、思春期／思春期後の被験者の組入れを継続、思春期／思春期後の被験者の 2 回目及び 3 回目の HAE の発作に対する治療を行うとともに、思春期前の被験者の組入れを開始した。 投与 1 日目に本剤を皮下投与し、投与後 6 から 8 時間以上治験実施医療機関で注意深く観察し、薬物動態及び安全性を評価した。有効性の評価は、HAE の急性発作を発現し、本剤を投与した被験者で実施した。すべての被験者を対象に、血清中生殖ホルモンを測定した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
治験デザイン（続き）	投与 6 時間後の評価終了後、HAE の発作症状が回復（治験担当医師の評価に基づく症状スコアが、症状がないことを意味する 0 となった場合）しており、かつ医学的に安定していると治験担当医師が臨床的に判断した場合、被験者は退院しても良いこととした。投与 6 時間後に HAE の発作症状が完全に回復していない場合（治験担当医師の評価に基づく症状スコアが 0 でない）は、当該被験者を投与後 8 時間以上治験実施医療機関に留め、評価を継続した。治験担当医師は、投与 24 時間後及び 48 時間後に電話による追跡調査を実施した。 さらに被験者は、規定評価日の投与 8 日目と追跡調査日の投与 90 日目に治験実施医療機関に来院した。 治験担当医師は、本剤投与の対象となった発作ごとに、投与約 6 ヵ月後に電話連絡日を設定し、思春期の状態の変化を確認した。 思春期／思春期後の被験者（発作の発現の有無を問わない）に本剤を初回投与後、本剤投与の対象となる HAE の急性発作を発現した被験者には、最大 3 回まで本剤を投与することを可能とした。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。 2 回目以降の投与では、被験者は投与 8 日目及び投与 90 日目に治験実施医療機関に来院した。 安全性及び有効性の評価（抗イカチバント抗体及び生殖ホルモンを含む）は、本剤投与後に実施した。なお、HAE の急性発作を発現していない状態で本剤を初回投与され、被験者が 2 回目以降の投与に至った場合、（初回投与時には HAE の発作症状を有しないことから、）HAE の初回発作の情報は 2 回目の投与で示される。
対象	1. 対象：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 2. 選択基準 (1) 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 (2) 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 エステラーゼインヒビター（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。 (3) 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） 3. 除外基準 (1) HAE 以外の血管性浮腫と診断された者 (2) 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 (3) 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 (4) 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 (5) 本剤投与前 7 日以内にアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬を使用した者 (6) 本剤投与前 90 日以内にホルモン避妊薬を使用した者 (7) 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 (8) 妊娠中又は授乳中の者 (9) 思春期の状態の判定を妨げる健康状態の者
計画被験者数	思春期前の被験者 10 例以上及び思春期／思春期後の被験者 20 例以上

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
投与方法・ 投与量及び 治療期間	本剤 0.4 mg/kg（最大用量 30 mg）を皮下投与。 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／介護者による投与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、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（発作の発現の有無を問わない）に対しては、最大 3 回の発作まで本剤の投与を継続した。
評価項目及び その評価基準	<u>有効性（HAE の初回発作に対して本剤を投与した被験者のみ）</u> 1. 治験担当医師及び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 ・2 歳以上 18 歳未満の被験者：HAE の急性発作の発作症状に対する症状スコアを用いた治験担当医師の評価 ・4 歳以上の被験者：痛みの評価尺度（FPS-R）を用いた被験者の評価 ・4 歳未満の被験者：痛みの評価尺度（FLACC）を用いた治験担当医師の評価 2. 救済治療の実施状況 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 <u>安全性</u> 安全性は、身体検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査〔血液生化学検査（肝機能検査など）、血液学的検査、尿検査〕、免疫原性（抗イカチバント抗体の有無）などの標準値、併用薬の記録及び有害事象を元に評価した。 また、その他の重要な有害事象として注射部位反応（紅斑、腫脹、皮膚の疼痛、熱感、そう痒、及び温感）を評価した。 生殖ホルモン濃度は女性被験者〔卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）、エストラジオール、プロゲステロン〕及び男性被験者（FSH、LH、テストステロン）で評価した。 <u>薬物動態</u> 推定薬物動態学的パラメータは、t_{max}、C_{max}、CL/F、AUC_4、AUC_t、AUC_∞、V_z/F 及び $t_{1/2z}$ であった。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性を要約した。 有効性 「有効性データの解析対象集団」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などの有効性評価項目を記述的に要約した。 安全性 「安全性データの解析対象集団」は、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者と定義した。 有害事象は、MedDRA Ver16.0 で読み替え、思春期の分類別に、器官別大分類及び基本語ごとに要約した。有害事象が発現した被験者数、発現頻度及び有害事象の総件数を要約した。有害事象は、程度及び治験薬投与との因果関係についても器官別大分類及び基本語ごとに要約した。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 明らかに関連あり 時間的に合理的な相関関係があり、治験薬に対して既知の又は疑われる反応パターンを示し、投与中止により改善が確認され、再投与により再度発現した場合 おそらく関連あり 時間的に合理的な相関関係がある臨床的事象又は臨床検査値異常で、合併症、他の薬剤又は化学物質に起因する可能性が低く、投与中止により合理的な反応が得られた場合。少なくとも理論的根拠に基づき、臨床的事象又は臨床検査値異常と生物学的にある程度の妥当性を有している場合 関連あるかもしれない 時間的に合理的な相関関係がある臨床的事象又は臨床検査値異常で、合併症、他の薬剤又は化学物質でも説明可能な場合 関連なし 治験薬と関連なし 「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 局所忍容性には注射部位の症状が含まれ、全般的な有害事象の報告とは別に評価した。局所忍容性は注射部位反応の種類と重症度に従って要約した。 生殖ホルモンの分泌量の投与前値からの変化量を記述的に要約した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	薬物動態 「薬物動態データの解析対象集団」は、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、薬物動態学的パラメータが算出可能な被験者と定義した。 測定時点ごとの本剤の血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータを記述的に要約した。
施設数	27 施設（海外）
治験期間	2012 年 1 月 27 日～2018 年 3 月 12 日

2.7.6.3.1.2 試験スケジュール

HAE の発作を発現していない被験者、本剤を投与した初回発作を発現した被験者及び本剤を投与した 2 回目以降の発作を発現した被験者の試験スケジュールを表 2.7.6.3-2、表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-4 に示した。

表 2.7.6.3-2　試験スケジュール（HAE の発作を発現していない被験者）

（思春期／思春期後の被験者のみ）	スクリーニング	投与前（ベースライン）	治験薬投与	治験薬投与後											追跡調査	
試験日		1 日目	1 日目	1 日目								2 日目	3 日目	8 日目（±1）	90 日目（±7）	6 ヵ月目（±7）電話連絡
投与後の時点（時間）			0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8	24	48			
同意取得／アセント取得	X															
病歴	X	X														
本剤未投与の HAE の発作の記録	X(a)														X	
思春期の状態の変化の記録																X
HAE の確定診断記録の確認（治験依頼者の中央検査機関）	X															
C1-INH 評価	X															
選択／除外基準	X	X(b)														
身体検査	X	X								X	X(c)			X	X	
思春期の状態の判定(d)	X	X														
月経周期歴（思春期／思春期後の女性）		X													X	
バイタルサイン	X	X					X			X	X(c)			X	X	
心電図	X									X	X(c)					
身長及び体重	X	X													X	
臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）		X								X				X	X	
尿妊娠検査（妊娠可能な女性）	X	X													X	
生殖ホルモンの評価（女性：FSH、LH、エストラジオール、プロゲステロン、男性：FSH、LH、テストステロン）		X								X				X	X	
治験薬投与（皮下投与）			X													
安全性追跡のための連絡												X(e)	X(e)			
注射部位反応の評価							X			X	X(c)	X(e)	X(e)	X		
薬物動態用検体の採取(f)		X		X	X	X	X	X	X	X						
免疫原性の評価		X												X	X	

表 2.7.6.3-2　試験スケジュール（HAE の発作を発現していない被験者）（続き）

（思春期／思春期後の被験者のみ）	スクリーニング	投与前（ベースライン）	治験薬投与	治験薬投与後											追跡調査	
試験日		1 日目	1 日目	1 日目								2 日目	3 日目	8 日目（±1）	90 日目（±7）	6 ヵ月目（±7）電話連絡
投与後の時点（時間）			0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8	24	48			
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X(c)	X(e)	X(e)	X	X	
有害事象			X	X	X	X	X	X	X	X	X(c)	X(e)	X(e)	X	X	

C1-INH=C1 インヒビター、FSH=卵胞刺激ホルモン、HAE=遺伝性血管性浮腫、LH=黄体形成ホルモン

(a) 6 ヵ月以上試験に組入れたままとなっているすべての被験者について、6 ヵ月ごとに電話連絡をし、本剤を投与していない HAE の発作に関する情報を収集した。

(b) 選択／除外基準は投与前の来院時に確認した。

(c) 治験薬投与 6 時間後の評価終了後、医学的に安定していると治験担当医師が臨床的に判断した場合、被験者は退院しても良いこととした。この場合、投与 8 時間後に予定されていた評価は実施しなかった。

(d) 被験者の分類（思春期前又は思春期/思春期後）は 1 日目の投与前来院時に判定した。スクリーニング時に思春期／思春期後に分類された被験者は、試験期間中に思春期の状態を再評価する必要はなかった。

(e) これらの評価は電話連絡による実施が可能であった。

(f) 提示した薬物動態用検体採取の時期は、思春期／思春期後の被験者に適用される。

表 2.7.6.3-3　試験スケジュール（本剤を投与した初回発作を発現した被験者）

すべての被験者	スクリーニング	投与前（ベースライン）	治験薬投与	治験薬投与後											追跡調査	
試験日		1 日目	1 日目	1 日目								2 日目	3 日目	8 日目（±1）	90 日目（±7）	6 ヵ月目（±7）電話連絡
投与後の時点（時間）			0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8(f)	24	48			
同意取得／アセント取得	X															
病歴	X	X														
本剤未投与の HAE の発作の記録	X(a)														X	
思春期の状態の変化の記録																X
HAE の確定診断記録の確認（治験依頼者の中央検査機関）	X															
C1-INH 評価	X															
選択／除外基準	X	X(b)														
身体検査	X	X								X(c)	X(c)			X	X	
思春期の状態の判定(d)	X	X														
月経周期歴（思春期／思春期後の女性）		X													X	
バイタルサイン	X	X					X			X(c)	X(c)			X	X	
心電図	X									X(c)	X(c)					
身長及び体重	X	X													X	
電子日誌 FPS-R を用いた HAE 関連疼痛の評価（被験者）（4 歳以上の被験者、血液検査の前）		X					X	X	X	X(e)	X(e)(f)	X	X			
HAE 発作症状の評価（治験担当医師）		X					X	X	X	X(e)	X(e)					
FLACC を用いた HAE 関連疼痛の評価（治験担当医師）（4 歳未満の被験者、血液検査の前）		X					X	X	X	X(e)	X(e)					
臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）		X								X				X	X	
尿妊娠検査（妊娠可能な女性）	X	X													X	

表 2.7.6.3-3　試験スケジュール（本剤を投与した初回発作を発現した被験者）（続き）

すべての被験者	スクリーニング	投与前（ベースライン）	治験薬投与	治験薬投与後											追跡調査	
試験日		1 日目	1 日目	1 日目								2 日目	3 日目	8 日目（±1）	90 日目（±7）	6 ヵ月目（±7）電話連絡
投与後の時点（時間）			0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8(f)	24	48			
生殖ホルモンの評価（女性：FSH、LH、エストラジオール、プロゲステロン、男性：FSH、LH、テストステロン）		X								X				X	X	
治験薬投与（皮下投与）			X													
安全性追跡のための連絡												X(g)	X(g)			
注射部位反応の評価							X			X(e)	X(e)	X(g)	X(g)	X		
薬物動態用検体の採取(h)		X		X	X	X	X	X	X	X						
免疫原性の評価		X												X	X	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X(e)	X(e)	X(g)	X(g)	X	X	
有害事象			X	X	X	X	X	X	X	X(e)	X(e)	X(g)	X(g)	X	X	

C1-INH=C1 インヒビター、FLACC=Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability、FPS-R=Faces Pain Scale-Revised、FSH=卵胞刺激ホルモン、HAE=遺伝性血管性浮腫、LH=黄体形成ホルモン

(a) 6 ヵ月以上試験に組入れたままとなっているすべての被験者について、6 ヵ月ごとに電話連絡をし、本剤を投与していない HAE の発作に関する情報を収集した。

(b) 選択／除外基準は投与前の来院時に確認した。

(c) 治験薬投与 6 時間後の時点で、HAE の発作症状が完全に回復していない場合（治験担当医師の評価に基づく症状スコアが 0 でない）及び投与 6 時間後の評価を終了後に被験者を退院させられなかった場合は、投与 6 時間後又は 8 時間後に実施した。

(d) 被験者の分類（思春期前又は思春期／思春期後）は 1 日目の投与前来院時に判定した。スクリーニング時に思春期／思春期後に分類された被験者は、試験期間中に思春期の状態を再評価する必要はなかった。

(e) 治験薬投与 6 時間後の時点で、HAE の発作症状が完全に回復していない場合（治験担当医師の評価に基づく症状スコアが 0 でない）及び投与 6 時間後の評価を終了後に被験者を退院させられなかった場合は、投与 6 時間後及び 8 時間後の両時点で実施した。

(f) 治験薬投与 6 時間後の評価終了後、HAE の発作症状が回復（治験担当医師の評価に基づく症状スコアが、症状がないことを意味する 0 となった場合）しており、かつ医学的に安定していると治験担当医師が臨床的に判断した場合、被験者は退院しても良いこととした。この場合、投与 8 時間後に予定されていた評価は、電子日誌 FPS-R を用いた被験者による HAE 関連疼痛の評価を除き実施しなかった。

(g) これらの評価は電話連絡による実施が可能であった。

(h) 提示した薬物動態用検体採取の時期は、思春期／思春期後の被験者に適用される。思春期前の被験者は 1 日目の投与前、投与 15（±5）分後、30（±5）分後、2 時間（±10 分）後、4（±0.5）時間後及び 6（±0.5）時間後に血液検体を採取した。

表 2.7.6.3-4　試験スケジュール（本剤を投与した 2 回目以降の発作を発現した被験者）

（思春期／思春期後の被験者のみ）	治験薬を投与した 2 回目以降の発作(a)（ベースライン）	ベースライン後 1 ヵ月ごと(b)	投与前	治験薬投与	治験薬投与後					追跡調査
場所	医療機関	自宅	医療機関又は自宅	医療機関又は自宅	医療機関又は自宅			自宅	医療機関	医療機関
試験日			1 日目	1 日目	1 日目			2 日目	8 日目（±1）(c)	90 日目（±7）(c)
投与後の時点（時間）				0	1	2	6～8	24		
選択／除外基準	X	X								
身体検査	X									X
月経周期歴（思春期／思春期後の女性）	X									X
本剤未投与の HAE 発作の記録	X	X								X
バイタルサイン	X								X	X
身長及び体重	X									X
臨床検査（血液生化学検査）	X									X
尿妊娠検査（妊娠可能な女性）	X		X							X
生殖ホルモンの評価（女性：FSH、LH、エストラジオール、プロゲステロン、男性：FSH、LH、テストステロン）	X								X	X
免疫原性の評価	X								X	X
イチカバント投与のトレーニング(d)	X									
HAE 発作症状、初期症状改善までの時間及び注射部位反応の評価のトレーニング(d)	X									
イチカバント 1 シリンジの調剤 [4)]	X									
治験担当医師に体重を連絡し、投与量を確認(d)		X								
HAE 発作が発現した場合は治験責任医師に連絡			X(b)							
治験薬投与（皮下投与）				X(e)						
電子日誌 FPS-R を用いた HAE 関連疼痛の評価（被験者）			X		X	X(f)	X(f)	X		

表 2.7.6.3-4　試験スケジュール（本剤を投与した 2 回目以降の発作を発現した被験者）（続き）

（思春期／思春期後の被験者のみ）	治験薬を投与した 2 回目以降の発作(a)（ベースライン）	ベースライン後 1 ヵ月ごと(b)	投与前	治験薬投与	治験薬投与後					追跡調査
場所	医療機関	自宅	医療機関又は自宅	医療機関又は自宅	医療機関又は自宅			自宅	医療機関	医療機関
試験日			1 日目	1 日目	1 日目			2 日目	8 日目（±1）(c)	90 日目（±7）(c)
投与後の時点（時間）				0	1	2	6～8	24		
HAE 発作症状の評価（治験担当医師）			X(g)		X(g)(h)	X(g)(h)	X(g)(h)			
HAE 発作症状の評価（在宅医療提供者又は両親／法的保護者／介護者）			X		X(h)	X(h)	X(h)			
注射部位反応の記録					X(b)(i)	X(b)(i)	X(b)(i)	X(e)	X	
安全性追跡調査のための連絡							X(b)			
併用薬	X	X	X(b)	X(b)	X(b)	X(b)	X(b)	X(b)	X	X
有害事象	X	X	X(b)	X(b)	X(b)	X(b)	X(b)	X(b)	X	X
治験薬の返却(d)									X	

FPS-R=Faces Pain Scale-Revised、FSH=卵胞刺激ホルモン、HAE=遺伝性血管性浮腫、LH=黄体形成ホルモン

(a) 新規の発作が 6 ヵ月以内に発現しなかった場合、すべての評価及び検体採取は投与前 6 ヵ月以内に治験実施医療機関で実施した。新規の発作がなく 2 回目のベースライン来院を実施した場合、1 ヵ月ごとの電話連絡のうち 1 回が来院と重なる可能性があった。この場合の電話連絡は不要であった。

(b) これらの評価は電話連絡による実施が可能であった。

(c) 前回の発作のための 8 日目の来院の 3 日以内に新規の発作が発現した場合は、新規の発作に対する 1 日目と前回の発作に対する 8 日目の評価を併せて行った。前回の発作のための 90 日目の来院の 7 日以内に新規の発作が発現した場合は、8 日目及び 90 日目の評価を併せて行った。

(d) 自己投与又は両親／法的保護者／介護者が自宅で治験薬を投与することに関心を示した被験者のみ実施した。

(e) 2 回目以降の発作に対しては、治験実施医療機関の医療従事者が治験実施医療機関で、又は在宅医療提供者が被験者の自宅で治験薬を投与した可能性があった。あるいは、両親／法的保護者／介護者が治験薬を投与すること、又は両親／法的保護者／介護者の監督下で被験者が治験薬を自己投与することを可能とした。喉頭発作を発現した場合は、本剤投与後速やかに適切な医療機関を受診するよう助言した。

(f) 投与 2 時間後の評価完了後に被験者に疼痛が認められなかった又は重症度が軽度であった場合、それ以降の 1 日目の評価は不要とした。投与 2 時間後で疼痛が認められた場合は、疼痛が消失するまで 2 時間ごとに評価した。

(g) 治験実施医療機関で投与された被験者のみ対象とした。

(h) 少なくとも投与後 2 時間評価した。投与 2 時間後の評価完了後に被験者に疼痛が認められなかった又は軽度であった場合、それ以降の 1 日目の評価は不要とした。投与 2 時間後の評価時に疼痛が中等度、重度または非常に重度の場合、疼痛が消失又は軽度になるまで 2 時間ごとに評価した。

(i) 注射部位反応を投与 1 時間（±10 分）後及び投与 2 時間（±30 分）後に評価した。注射部位反応が投与 2 時間後時点で軽度でない又は消失していなかった場合、軽度又は消失するまで 2 時間（±30 分）ごとに評価した。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を思春期の分類別に表 2.7.6.3-5 に示した。

27 の治験実施医療機関でスクリーニングされた。その内訳は、米国（12 施設）、ドイツ（3 施設）、イスラエル（施設 3）、スペイン（2 施設）、並びにアルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、カナダ、コロンビア、ハンガリー及びイタリアのそれぞれ 1 施設であった。

2012 年 1 月 27 日に最初の被験者から同意を取得した。最終の被験者の来院日は 2018 年 3 月 12 日であった。

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／思春期後の 21 例のうち、発作なしで治験薬を投与された被験者は 10 例及び発作の治療のために治験薬を投与された被験者は 11 例であった。

思春期前の 11 例すべてが試験を完了した。思春期／思春期後の 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／思春期後の 21 例のうち、発作なしで治験薬を投与された 3 例及び発作治療のために治験薬を投与された 6 例の計 9 例が、2 回目及び 3 回目の治験薬を投与された。

2 回目及び 3 回目の治験薬を投与された 9 例のうち、8 例が介護者等又は被験者により投与された。

安全性データの解析対象集団は、思春期前 11 例、思春期／思春期後 21 例の計 32 例であった。有効性データの解析対象集団は、思春期前 11 例、思春期／思春期後 14 例の計 25 例であった。

表 2.7.6.3-5　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）

	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

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性データの解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.3-6 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%）。多くの被験者が米国〔4 例（36.4%）〕又はイスラエル〔3 例（27.3%）〕のいずれかの治験実施医療

機関で組み入れられた。体重（平均値）は 35.96 kg、体重のパーセンタイル（平均値）は 67.48 であった。身長（平均値）は 132.09 cm、身長のパーセンタイル（平均値）は 61.36 であった。BMI（平均値）は 19.51 kg/m^2、BMI のパーセンタイル（平均値）は 65.46 であった。

思春期／思春期後では、年齢（平均値）はスクリーニング時が 13.10 歳、初回投与時が 14.27 歳であった。ほとんどの被験者は 11 歳超（95.2%）、男性（61.9%）、白人（95.2%）であった。多くの被験者が米国〔6 例（28.6%）〕、イスラエル〔4 例（19.0%）〕、オーストリア〔3 例（14.3%）〕又はハンガリー〔3 例（14.3%）〕のいずれかの治験実施医療機関で組み入れられた。体重（平均値）は 60.15 kg、体重のパーセンタイル（平均値）は 69.48 であった。身長（平均値）は 163.23 cm、身長のパーセンタイル（平均値）は 53.39 であった。BMI（平均値）は 22.39 kg/m^2、BMI のパーセンタイル（平均値）は 70.36 であった。

表 2.7.6.3-6　人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性データの解析対象集団）

特性	思春期前 （n=11）	思春期／思春期後 （n=21）	全体 （n=32）
スクリーニング時の年齢（歳）	7.45 (3.142)	13.10 (1.578)	11.16 (3.493)
初回投与時の年齢（歳）	8.60 (2.969)	14.27 (1.664)	12.32 (3.482)
（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 (6.3)
6～11 歳	5 (45.5)	1 (4.8)	6 (18.8)
11 歳超	4 (36.4)	20 (95.2)	24 (75.0)
性別			
男性	6 (54.5)	13 (61.9)	19 (59.4)
女性	5 (45.5)	8 (38.1)	13 (40.6)
人種			
白人	11 (100.0)	20 (95.2)	31 (96.9)
その他	0	1 (4.8)	1 (3.1)
民族			
ヒスパニック又はラテンアメリカ	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
非ヒスパニック及び非ラテンアメリカ	10 (90.9)	19 (90.5)	29 (90.6)
体重（kg）	35.96 (14.746)	60.15 (14.050)	51.83 (18.270)
（最小値-最大値）	(12.3-63.0)	(33.4-81.6)	(12.3-81.6)
体重パーセンタイル	67.48 (35.126)	69.48 (29.219)	68.79 (30.818)
（最小値-最大値）	(1.3-98.5)	(4.9-99.6)	(1.3-99.6)
身長（cm）	132.09 (18.668)	163.23 (13.171)	152.53 (21.217)
身長パーセンタイル	61.36 (27.317)	53.39 (33.196)	56.13 (31.088)
BMI（kg/m^2）	19.51 (4.329)	22.39 (3.969)	21.40 (4.259)
BMI パーセンタイル	65.46 (38.826)	70.36 (27.000)	68.68 (31.019)
国			
米国	4 (36.4)	6 (28.6)	10 (31.3)
イスラエル	3 (27.3)	4 (19.0)	7 (21.9)
ハンガリー	1 (9.1)	3 (14.3)	4 (12.5)
オーストリア	0	3 (14.3)	3 (9.4)
スペイン	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
ドイツ	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
イタリア	0	1 (4.8)	1 (3.1)
オーストラリア	1 (9.1)	0	1 (3.1)
コロンビア	0	1 (4.8)	1 (3.1)

平均値（標準偏差）、初回投与時の年齢群、性別、人種、民族及び国は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.2.4（5.3.5.2-2）から引用

各投与における安全性データの解析対象集団の思春期／思春期後の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.3-7 に示した。

初回投与では、全体の結果と同様であった。

2 回目投与では、年齢（平均値）はスクリーニング時が 13.89 歳、2 回目投与時が 17.41 歳であった。すべての被験者が 11 歳超であり、ほとんどの被験者が白人（88.9%）であった。性別は、男性 44.4%及び女性 55.6%であった。オーストリア及びハンガリー〔3 例（33.3%）〕並びにイスラエル〔2 例（22.2%）〕の治験実施医療機関で組み入れられた。体重（平均値）は 69.57 kg、体重のパーセンタイル（平均値）は 77.18 であった。身長（平均値）は 172.78 cm、身長のパーセンタイル（平均値）は 71.72 であった。BMI（平均値）は 23.31 kg/m^2、BMI のパーセンタイル（平均値）は 65.95 であった。

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

表 2.7.6.3-7　各投与における思春期／思春期後の人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性データの解析対象集団）

特性	初回投与（n=21）	2 回目投与（n=9）	3 回目投与（n=9）
スクリーニング時の年齢（歳）	13.10 (1.578)	13.89 (1.269)	13.89 (1.269)
投与時の年齢（歳）（最小値-最大値）	14.27 (1.664) (10.8-17.4)	17.41 (2.447) (11.6-19.4)	17.89 (1.900) (13.5-19.4)
投与時の年齢群			
6 歳未満	0	0	0
6～11 歳	1 (4.8)	0	0
11 歳超	20 (95.2)	9 (100.0)	9 (100.0)
性別			
男性	13 (61.9)	4 (44.4)	4 (44.4)
女性	8 (38.1)	5 (55.6)	5 (55.6)
人種			
白人	20 (95.2)	8 (88.9)	8 (88.9)
その他	1 (4.8)	1 (11.1)	1 (11.1)
民族			
ヒスパニック又はラテンアメリカ	2 (9.5)	1 (11.1)	1 (11.1)
非ヒスパニック及び非ラテンアメリカ	19 (90.5)	8 (88.9)	8 (88.9)
体重（kg）（最小値-最大値）	60.15 (14.050) (33.4-81.6)	69.57 (10.563) (56.0-81.5)	71.63 (10.136) (55.2-82.1)
体重パーセンタイル（最小値-最大値）	69.48 (29.219) (4.9-99.6)	77.18 (15.748) (42.4-92.9)	77.44 (17.318) (38.7-92.4)
身長（cm）	163.23 (13.171)	172.78 (15.172)	174.00 (13.811)
身長パーセンタイル	53.39 (33.196)	71.72 (29.989)	71.72 (29.610)
BMI（kg/m^2）	22.39 (3.969)	23.31 (2.257)	23.68 (2.498)
BMI パーセンタイル	70.36 (27.000)	65.95 (19.920)	65.96 (19.963)
国			
米国	6 (28.6)	0	0
イスラエル	4 (19.0)	2 (22.2)	2 (22.2)
ハンガリー	3 (14.3)	3 (33.3)	3 (33.3)
オーストリア	3 (14.3)	3 (33.3)	3 (33.3)
スペイン	2 (9.5)	0	0
ドイツ	1 (4.8)	0	0
イタリア	1 (4.8)	0	0
オーストラリア	0	0	0
コロンビア	1 (4.8)	1 (11.1)	1 (11.1)

平均値（標準偏差）、投与時の年齢群、性別、人種、民族及び国は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.2.5、14.1.2.6（5.3.5.2-2）から引用

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 2.7.6.3-8 に示した。

全体的に、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は、安全性データの解析集団に類似していた。

表 2.7.6.3-8　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）

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)
民族			
ヒスパニック又はラテンアメリカ	1 (9.1)	2 (14.3)	3 (12.0)
非ヒスパニック及び非ラテンアメリカ	10 (90.9)	12 (85.7)	22 (88.0)
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) (1.3-95.4)
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)
国			
米国	4 (36.4)	2 (14.3)	6 (24.0)
イスラエル	3 (27.3)	3 (21.4)	6 (24.0)
ハンガリー	1 (9.1)	3 (21.4)	4 (16.0)
オーストリア	0	3 (21.4)	3 (12.0)
スペイン	1 (9.1)	1 (7.1)	2 (8.0)
ドイツ	1 (9.1)	0	1 (4.0)
イタリア	0	1 (7.1)	1 (4.0)
オーストラリア	1 (9.1)	0	1 (4.0)
コロンビア	0	1 (7.1)	1 (4.0)

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

各投与における有効性データの解析対象集団の思春期／思春期後の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.3-9 に示した。

初回投与における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は、初回投与における安全性データの解析集団に類似していた。

2 回目投与及び 3 回目投与における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は、それぞれの安全性データの解析集団と同様であった。

表 2.7.6.3-9　各投与における思春期／思春期後の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）

特性	初回投与（n=11）	2 回目投与（n=9）	3 回目投与（n=9）
スクリーニング時の年齢（歳）	12.73 (1.489)	13.89 (1.269)	13.89 (1.269)
投与時の年齢（歳）（最小値-最大値）	13.97 (1.901) (10.8-17.4)	17.41 (2.447) (11.6-19.4)	17.89 (1.900) (13.5-19.4)
投与時の年齢群			
6 歳未満	0	0	0
6～11 歳	1 (9.1)	0	0
11 歳超	10 (90.9)	9 (100.0)	9 (100.0)
性別			
男性	5 (45.5)	4 (44.4)	4 (44.4)
女性	6 (54.5)	5 (55.6)	5 (55.6)
人種			
白人	10 (90.9)	8 (88.9)	8 (88.9)
その他	1 (9.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
民族			
ヒスパニック又はラテンアメリカ	2 (18.2)	1 (11.1)	1 (11.1)
非ヒスパニック及び非ラテンアメリカ	9 (81.8)	8 (88.9)	8 (88.9)
体重（kg）（最小値-最大値）	53.27 (13.921) (33.4-75.2)	69.57 (10.563) (56.0-81.5)	71.63 (10.136) (55.2-82.1)
体重パーセンタイル（最小値-最大値）	58.19 (35.045) (4.9-95.4)	77.18 (15.748) (42.4-92.9)	77.44 (17.318) (38.7-92.4)
身長（cm）	157.55 (11.237)	172.78 (15.172)	174.00 (13.811)
身長パーセンタイル	41.69 (31.974)	71.72 (29.989)	71.72 (29.610)
BMI（kg/m^2）	21.20 (3.885)	23.31 (2.257)	23.68 (2.498)
BMI パーセンタイル	62.63 (33.432)	65.95 (19.920)	65.96 (19.963)
国			
米国	2 (18.2)	0	0
イスラエル	3 (27.3)	2 (22.2)	2 (22.2)
ハンガリー	2 (18.2)	3 (33.3)	3 (33.3)
オーストリア	1 (9.1)	3 (33.3)	3 (33.3)
スペイン	1 (9.1)	0	0
ドイツ	0	0	0
イタリア	1 (9.1)	0	0
オーストラリア	0	0	0
コロンビア	1 (9.1)	1 (11.1)	1 (11.1)

平均値（標準偏差）、投与時の年齢群、性別、人種、民族及び国は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.2.2、14.1.2.3（5.3.5.2-2）から引用

2.7.6.3.2.2 有効性の評価

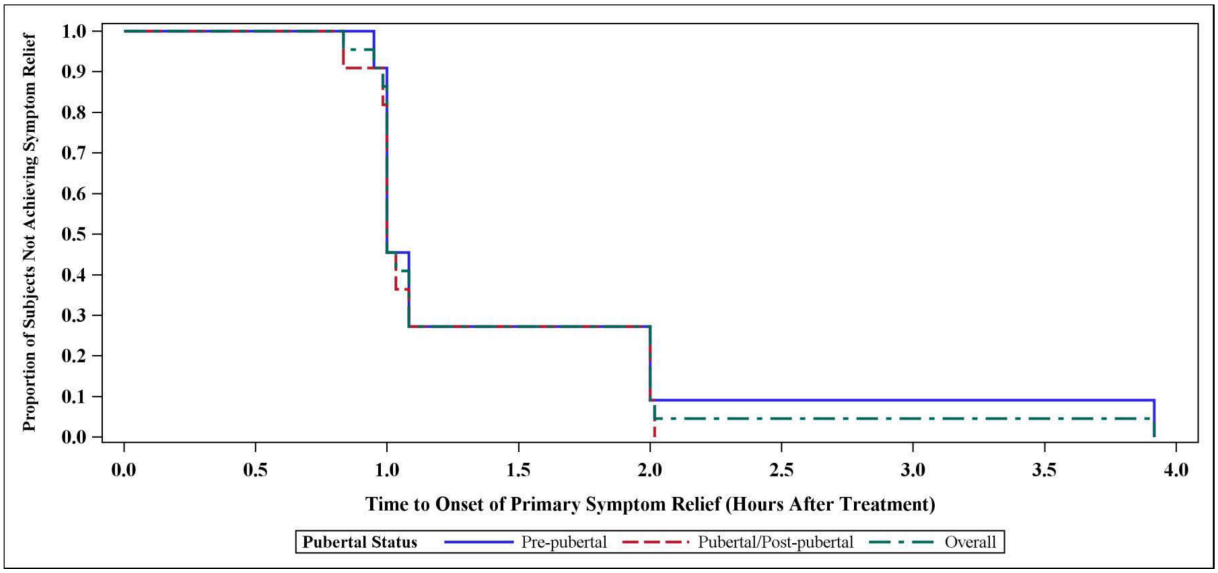
（1）有効性の主要評価項目

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。

初回投与では、本解析対象の 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は 1.0 時間（95%CI：[1.0, 1.1]）であった。思春期前では 1.0 時間（95%CI：[1.0, 2.0]）、思春期／思春期後では 1.0 時間（95%CI：[1.0, 2.0]）であり、両群

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緩和までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.3-1 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。



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 2.7.6.3-1　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（有効性データの解析対象集団）

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は 1.0 時間（95%CI：[1.0, 2.3]）であった。治験実施医療機関での投与では 4.0 時間、介護者等又は被験者による投与では 1.0 時間（95%CI：[1.0, 2.3]）であった。投与 1 時間後には約 60%の被験者の発作症状が緩和し、投与 2 時間後には約 70%の被験者の発作症状が緩和した。

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

（2）その他の有効性評価項目

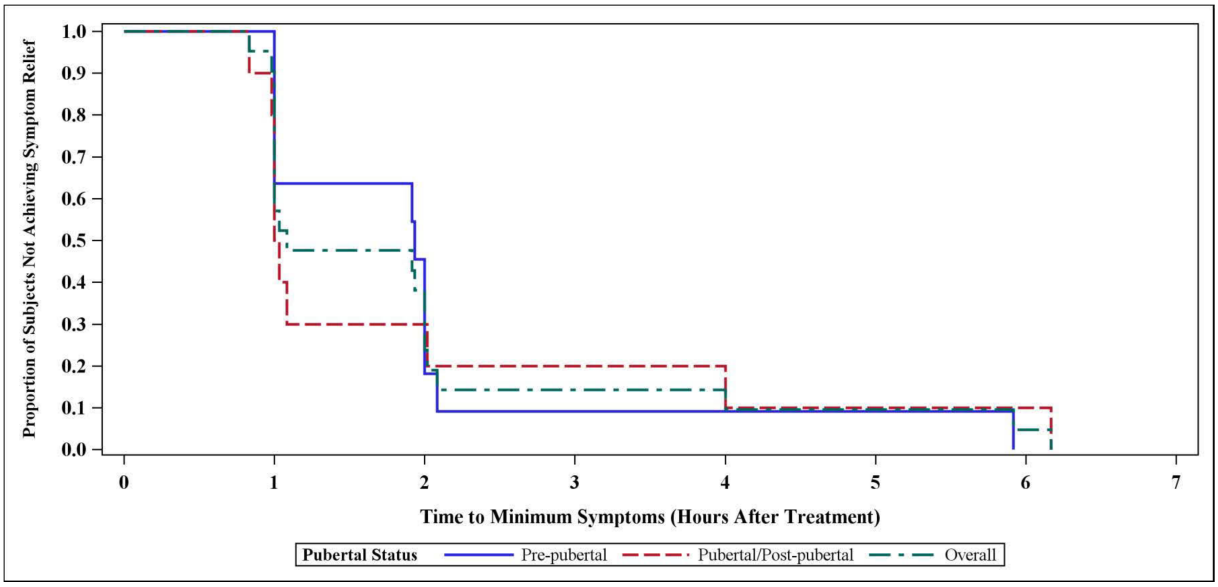
1）HAE の急性発作に対する症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状が最小になるまでの時間

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

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

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 2.7.6.3-2 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。



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 2.7.6.3-2　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（有効性データの解析対象集団）

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は 1.2 時間（95%CI：[1.0, 2.0]）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等又は被験者による投与であった。

3 回目投与では、治験期間中に発作症状が改善しなかった 2 例を打ち切りとした。本解析対象の 7 例のうち、5 例（71.4%）で発作症状が最小になった。全体における発作症状が最小になるまでの時間の中央値は 2.2 時間（95%CI：[1.0, -]）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等又は被験者による投与であった。

2）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、もっと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、もっと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。

3）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は 1.0 時間（95%CI：[0.8, 1.0]）であった。思春期前の被験者では 0.9 時間（95%CI：[0.8, 1.0]）、思春期／思春期後の被験者では 1.0 時間（95%CI：[0.6, 1.0]）であり、両群で同程度であった。

2 回目以降の投与でも同様の結果がみられた。

② 発作症状が最小になるまでの時間

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

初回投与では、投与前の FPS-R スコアが 0 の 3 例は本解析から除外した。本解析対象の 16 例では発作症状が最小になった。投与 44 時間後までに FPS-R スコアが 0（疼痛なし）まで改善しなかった 1 例（被験者番号 [redacted]）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は 3.4 時間（95%CI：[1.8, 5.3]）であった。思春期前の被験者では 2.4 時間（95%CI：[1.9, 5.3]）、思春期／思春期後の被験者では 3.8 時間（95%CI：[1.0, 6.8]）であり、両群で同程度であった。

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

3 回目投与では、7 例（87.5%）で発作症状が最小になった。全体における発作症状が最小になるまでの時間の中央値は 14.9 時間（95%CI：[3.8, 24.1]）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。

4）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 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。

5）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は 1.0 時間（95%CI：[0.8, 1.1]）であった。思春期前の被験者では 1.0 時間（95%CI：[0.8, 1.3]）、思春期／思春期後の被験者では 1.0 時間（95%CI：[0.6, 1.0]）であり、両群で同程度であった。

2 回目以降の投与でも同様の結果がみられた。

6）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 例において、C1-INH を症状緩和以後の投与 19 時間後に使用した。

2.7.6.3.2.3 薬物動態の解析

体重に基づき本剤を単回皮下投与した（0.4 mg/kg、最大で 30 mg）。皮下投与した本剤の総投与量の平均値（標準偏差）は、思春期前及び思春期／思春期後の被験者において、それぞれ 14.0（5.97） mg 及び 23.8（5.15） mg であった。本剤の総投与量が最も少なかったのは[redacted]歳の男児 1 例に対する 4.9 mg で、総投与量が最も多かったのは体重が 75 kg 以上の 4 例に対する 30 mg であった。

本剤は HAE の小児被験者全体において 1 相性の血漿中濃度－時間プロファイルを示した。思春期前の被験者の血漿中濃度－時間プロファイルは思春期／思春期後の被験者の結果に類似していた。同様に、HAE の急性発作に対して本剤を投与した被験者における血漿中濃度－時間プロファイルは、発作を発現していない状態で本剤を投与した被験者における血漿中濃度－時間プロファイルと類似していた。

イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.6.3-10 に示した。

本剤は小児 HAE の被験者で急速に吸収された。本剤 0.4 mg/kg を単回投与後、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状態で投与した思春期／思春期後の被験者における t_{max}（平均値）は、いずれも約 0.5 時間であった。C_{max}（平均値）は、それぞれ 659、805 及び 761 ng/mL であった。AUC_t（平均値）は、それぞれ 1289、1573 及び 1398 h*ng/mL であった。血漿クリアランス（平均値）は、

それぞれ 10.8、13.1 及び 19.3 L/h であり、体重で補正した血漿クリアランス（平均値）は、それぞれ 0.33、0.26 及び 0.29 L/h/kg であった。

各代謝物の推定曝露量（AUC_4、AUC_t 及び C_{max}）は、イカチバントの曝露量よりも少なかった。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状態で投与した思春期／思春期後の被験者における t_{max} の平均値はいずれも約 2.0 時間であり、イカチバントと比べて代謝物 M1 及び M2 の方が長かった。代謝物のイカチバントに対する曝露量（AUC_t）モル比は、M1 に関してはそれぞれ 1.09、0.81 及び 0.70 であり、M2 に関してはそれぞれ 0.74、0.62 及び 0.56 であった。

表 2.7.6.3-10　イカチバント、M1 及び M2 の薬物動態パラメータの推定値

時間		思春期前 (n=10)(a)		発作を発現した思春期／思春期後 (n=11)		発作を発現していない状態で投与した思春期／思春期後 (n=10)	
イカチバント	n		n		n		
AUC_4（h*ng/mL）	9	1241 (319)	11	1448 (304)	10	1335 (211)	
AUC_t（h*ng/mL）	9	1289 (325)	11	1573 (372)	10	1398 (225)	
AUC_∞（h*ng/mL）	6	1243 (244)	11	1710 (569)	10	1416 (229)	
C_{max}（ng/mL）	9	659 (158)	11	805 (125)	10	761 (133)	
t_{max}（h）	9	0.42 (0.13)	11	0.55 (0.19)	10	0.57 (0.17)	
$t_{1/2z}$（h）	6	0.80 (0.04)	11	1.34 (0.96)	10	0.90 (0.10)	
CL/F（mL/min）	6	10.8 (4.63)	11	13.1 (3.42)	10	19.3 (4.84)	
CL/F/体重（L/h/kg）	6	0.33 (0.08)	11	0.26 (0.08)	10	0.29 (0.05)	
V_z/F（L）	6	12.5 (5.28)	11	23.5 (13.9)	10	25.4 (8.87)	
V_z/F/体重（L/kg）	6	0.39 (0.11)	11	0.44 (0.18)	10	0.37 (0.09)	
M1	n		n		n		
AUC_4（h*ng/mL）	9	446 (175)	11	665 (94)	10	708 (80)	
AUC_t（h*ng/mL）	9	605 (249)	11	896 (180)	10	922 (91)	
AUC_∞（h*ng/mL）	0	NC	3	1052 (493)	2	1323 (NC)	
C_{max}（ng/mL）	9	158 (62.4)	11	218 (28.2)	10	237 (26.9)	
t_{max}（h）	9	2.05 (0.86)	11	1.70 (0.51)	10	1.80 (0.42)	
$t_{1/2z}$（h）	0	NC	3	2.18 (0.79)	2	2.91 (NC)	
AUC_tにおけるイカチバントと M1 の比率	9	1.09 (0.46)	11	0.81 (0.13)	10	0.70 (0.12)	
M2	n		n		n		
AUC_4（h*ng/mL）	9	592 (204)	11	828 (186)	10	828 (105)	
AUC_t（h*ng/mL）	9	816 (274)	11	1128 (283)	10	1089 (135)	
AUC_∞（h*ng/mL）	0	NC	2	883 (NC)	2	1417 (NC)	
C_{max}（ng/mL）	9	213 (76.9)	11	281 (64.1)	10	276 (33.5)	
t_{max}（h）	9	2.27 (1.08)	11	2.18 (1.33)	10	1.80 (0.42)	
$t_{1/2z}$（h）	0	NC	2	1.89 (NC)	2	2.84 (NC)	
AUC_tにおけるイカチバントと M2 の比率	9	0.74 (0.27)	11	0.62 (0.07)	10	0.56 (0.05)	

平均値（標準偏差）
NC=算定されてない
(a) 被験者 [redacted] は要約統計量の算定から除外した。
総括報告書 Table 18（5.3.5.2-2）から引用

2.7.6.3.2.4 安全性の評価

（1）有害事象

思春期の分類別のすべての有害事象を表 2.7.6.3-11 に示した。

有害事象は、全体で 13 例（40.6%）にみられた。最も発現頻度が高かった器官別大分類別有害事象は「感染症および寄生虫症」（21.9%）であった。2 例以上でみられた有害事象は、鼻咽頭炎及び上気道感染が各 9.4%（3/32 例）、アレルギー性結膜炎、結膜炎、歯痛、発熱、頭痛及び口腔咽頭痛が各 6.3%（2/32 例）であった。心機能低下を示唆する有害事象はみられなかった。初回投与では、有害事象は全体で 10 例（31.3%）にみられた。最も発現頻度が高かった器官別大分類別有害事象は「感染症および寄生虫症」（12.5%）であった。2 例以上でみられた有害事象は、上気道感染 9.4%（3/32 例）、結膜炎、鼻咽頭炎及び頭痛が各 6.3%（2/32 例）であった。

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

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

ほとんどの有害事象の治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、初回投与でみられた口内乾燥及び疲労 1 例（同一症例）であった。ほとんどの有害事象の程度は軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、3 回目投与でみられた耳痛及び毛包炎各 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.3-11　思春期の分類別のすべての有害事象（安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
全体	2 (18.2)	11 (52.4)	13 (40.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (4.8)	1 (3.1)
遺伝性血管浮腫	0	1 (4.8)	1 (3.1)
耳および迷路障害	0	1 (4.8)	1 (3.1)
耳痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
眼障害	0	3 (14.3)	3 (9.4)
アレルギー性結膜炎	0	2 (9.5)	2 (6.3)
結膜炎	0	2 (9.5)	2 (6.3)
胃腸障害	0	4 (19.0)	4 (12.5)
歯痛	0	2 (9.5)	2 (6.3)
嘔吐	0	1 (4.8)	1 (3.1)
下痢	0	1 (4.8)	1 (3.1)
腹痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
上腹部痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
口内乾燥	0	1 (4.8)	1 (3.1)
嚥下痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (19.0)	4 (12.5)
発熱	0	2 (9.5)	2 (6.3)
無力症	0	1 (4.8)	1 (3.1)
疲労	0	1 (4.8)	1 (3.1)
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	6 (28.6)	7 (21.9)
鼻咽頭炎	0	3 (14.3)	3 (9.4)
上気道感染	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
胃腸炎	0	1 (4.8)	1 (3.1)
毛包炎	0	1 (4.8)	1 (3.1)
インフルエンザ	0	1 (4.8)	1 (3.1)
咽頭炎	0	1 (4.8)	1 (3.1)

表 2.7.6.3-11　思春期の分類別のすべての有害事象（安全性データの解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	思春期前 (n=11)	思春期／思春期後 (n=21)	全体 (n=32)
細菌性膣炎	0	1 (4.8)	1 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
歯牙損傷	0	1 (4.8)	1 (3.1)
骨端骨折	1 (9.1)	0	1 (3.1)
靭帯捻挫	0	1 (4.8)	1 (3.1)
熱傷	1 (9.1)	0	1 (3.1)
臨床検査	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
尿中亜硝酸塩陽性	1 (9.1)	0	1 (3.1)
尿中蛋白陽性	0	1 (4.8)	1 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
関節痛	1 (9.1)	0	1 (3.1)
背部痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
神経系障害	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
頭痛	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (6.3)
浮動性めまい	0	1 (4.8)	1 (3.1)
腎および尿路障害	0	1 (4.8)	1 (3.1)
急性腎不全	0	1 (4.8)	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (9.4)
口腔咽頭痛	0	2 (9.5)	2 (6.3)
気管支痙攣	1 (9.1)	0	1 (3.1)
呼吸時疼痛	0	1 (4.8)	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.8)	1 (3.1)
丘疹	0	1 (4.8)	1 (3.1)

例数（%）
MedDRA/J Ver.16.0
総括報告書 Table 14.3.2.1（5.3.5.2-2）から引用

（2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

死亡例はみられなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象はみられなかった。

3）他の重要な有害事象

① 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

② 注射部位反応

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

2 回目投与では、注射部位反応は 9 例全例にみられた。最も発現頻度が高かった注射部位反応は紅斑（100%）及び腫脹（77.8%）であった。ほとんどの注射部位反応の重症度は、軽度又は中等度であった。重度の注射部位反応は思春期／思春期後 3 例（紅斑 1 例、皮膚の疼痛 2 例）にみられた。重度の紅斑 1 例は、投与 1 時間後にみられたが、投与 2 時間後までに消失した。重度の皮膚の疼痛 1 例は投与 1 時間後にみられたが、投与 2 時間後で消失した。重度の皮膚の疼痛 1 例は投与 6 時間後にみられたが、投与 8 時間後までに消失した。

3 回目投与では、注射部位反応は 8 例（88.9%）にみられた。最も発現頻度が高かった注射部位反応は紅斑（88.9%）及び腫脹（77.8%）であった。ほとんどの注射部位反応の重症度は、軽度又は中等度であった。重度の注射部位反応は、思春期／思春期後 1 例（皮膚の疼痛、そう痒及び腫脹）にみられた。重度の皮膚の疼痛は投与 1 時間後にみられたが、投与 4 時間後までに消失した。重度のそう痒は、投与 2 時間後にみられたが、投与 4 時間後までに消失した。重度の腫脹は投与 1 時間後及び投与 2 時間後にみられたが、投与 4 時間後に消失した。

（3）生殖ホルモン

生殖ホルモンについて、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

（4）免疫原性

免疫原性について、本剤投与後のいずれの時点でも抗体反応が陽性の被験者はみられなかった。

（5）臨床検査値

臨床検査値について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

（6）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2.7.6.3.2.5 結論

2 歳から 18 歳未満の HAE の小児被験者において、安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。生殖ホルモンについて臨床的に問題となる変化は観察されなかった。

有効性については、治験実施医療機関での医療従事者による本剤投与又は自宅での被験者若しくは介護者等による本剤投与により発作症状は速やかに消失した。治験担当医師及び被験者のいずれの評価においても、初回投与及び 2 回目以降の投与時の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に臨床的に意味のある効果が認められた。

薬物動態については、本剤の全身曝露が認められた。

本試験により、HAE の小児患者の急性発作に対する安全かつ有効な治療法として、本剤がアンメットメディカルニーズを満たすものであることが示された。

2.7.6.4 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 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-3（参考）

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ　資料概要 CTD 2.7.6（1.13.1-23）参照