

審議結果報告書

令和4年9月1日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ベリナート皮下注用2000
[一般名] 人C1-インアクチベーター
[申請者名] CSLベーリング株式会社
[申請年月日] 令和4年1月14日

[審議結果]

令和4年8月29日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は特定生物由来製品に該当し、再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

令和4年9月7日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販売名] ベリナート皮下注用 2000
[一般名] 人 C1-インアクチベーター
[申請者] CSL ベーリング株式会社
[申請年月日] 令和4年1月14日

令和4年8月9日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
7	9 表 8	C4 タンパク量 (mg/dL)	C4 タンパク量 (mg/mL)
7	16 表 9	C4 タンパク量 (mg/dL)	C4 タンパク量 (mg/mL)
8	1 表 10	C4 タンパク量 (mg/dL)	C4 タンパク量 (mg/mL)
8	10 表 11	C4 タンパク量 (mg/dL)	C4 タンパク量 (mg/mL)

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和4年8月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ベリナート皮下注用 2000
[一般名] 人 C1-インアクチベーター
[申請者] CSL ベーリング株式会社
[申請年月日] 令和4年1月14日
[剤形・含量] 1 バイアル中に人 C1-インアクチベーター2000 国際単位を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2 薬) 第 477 号、令和2年8月17日付け薬生薬審発 0817 第5号)
[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

[用法及び用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。

通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和4年7月8日

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

申請品目

- [販売名] ベリナート皮下注用 2000
[一般名] 人 C1-インアクチベーター
[申請者] CSL ベーリング株式会社
[申請年月日] 令和4年1月14日
[剤形・含量] 1バイアル中に人 C1-インアクチベーター2000 国際単位を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

[申請時の用法・用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。
通常、1回体重1kg 当たり 60 国際単位を週2回投与する。

[目次]

1.起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2.品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3.非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4.非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5.毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6.生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7.臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8.機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	29
9.審査報告(1)作成時における総合評価	29

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

人 C1-インアクチベーター (C1-INH) は、セリンプロテアーゼを不活化することで補体活性や凝固系を阻害するセリンプロテアーゼインヒビター (セルピン) である。遺伝性血管性浮腫 (HAE) は、C1-INH の量的低下 (1 型) 又は質的異常 (2 型) によるブラジキニンや補体の産生亢進等により、臨床症状として顔面や四肢の皮膚、消化管や喉頭などに血管性浮腫発作 (HAE 発作) が起こる先天性疾患であり (国内ガイドライン)、指定難病「原発性免疫不全症候群」に分類される (平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号 指定番号 65)。

HAE 発作の起こる部位や重症度は症例によってある程度の傾向はあるものの、軽度の発作を繰り返していた症例が突然重篤な発作を起こすことも知られており、なかでも喉頭での発作は生命予後にかかわるので適切な治療が必須である。治療法は、HAE 発作発現時の治療と、HAE 発作の予防 (発症抑制) に大別される。HAE 発作の予防 (発症抑制) は、歯科治療や侵襲を伴う手術等の機械的な刺激により処置部位付近で生じる発作を予防する短期予防と、発作頻度が高い場合に考慮される長期予防に分かれる (国内ガイドライン)。

本邦では、ブラジキニン B2 受容体拮抗薬であるイカチバント酢酸塩が HAE 発作発現時の治療薬として、ヒト血漿由来 C1-INH が発作発現時の治療薬及び短期予防薬として承認されている。また、血漿カリクレイン阻害薬であるベロトラルスタット塩酸塩及びラナデルマブ (遺伝子組換え) が長期予防薬として承認されている。

本剤は、既承認の C1-INH 製剤であるベリナート P 静注用 500 (IV 製剤) と同一の有効成分を含有し、HAE の急性発作の発症抑制に対して開発された皮下注用製剤である。今般、HAE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (3003 試験) の成績等が得られたことから、新投与経路医薬品として本剤の製造販売承認申請が行われた。なお、本剤は 2021 年 8 月時点で米国 (2017 年 6 月承認)、欧州等 34 の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、米国及びドイツにおいて IV 製剤と同一の管理下で採取されたヒト血漿を原料とし、原薬 (中間体 (C1-INH)) の製造方法の一部 (■■■■の■■■■、製造スケール、製造施設等) を除き、IV 製剤と基本的に同一の製造方法で製造された皮下注用製剤である。本申請においては、製剤に係る資料のほか、原薬 (中間体 (C1-INH)) の製造方法に係る資料も提出された。なお、原薬 (中間体 (C1-INH)) は保管・貯蔵されることはなく、また保管のための管理基準も設定されていない。

2.1 原薬 (中間体)

2.1.1 製造工程の開発の経緯

中間体 (C1-INH) の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである。

- IV 製剤用製法から治験薬用製法 1 : ■■■■の■■■■
- 治験薬用製法 1 から治験薬用製法 2 (申請製法) : ■■■■及び■■■■の変更

なお、本剤の臨床試験では治験薬用製法 1 及び治験薬用製法 2 (申請製法) による中間体 (C1-INH) を用いた製剤が使用された。製法変更に伴い、製法変更前後の品質特性に関する同等性/同質性が確認されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアルあたり、有効成分である C1-INH を 2000 IU 含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、グリシン、塩化ナトリウム及びクエン酸ナトリウム水和物が添加剤として含まれる。また、添付溶解液としてガラスバイアルに充填された日局注射用水（4 mL）が添付される。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、充填、凍結乾燥、打栓、巻き締め、包装及び保管工程からなる。重要工程は、■■■■及び■■■■工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は、■■■■の変更である。なお、本剤の臨床試験では製法変更前後の製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（SDS-PAGE）、pH 試験、タンパク質含量試験、活性化凝固因子否定試験、純度試験、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、グリシン、比活性及び定量法（C1-INH 活性）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 1 のとおりである。

表 1 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	30±2℃、75±5% RH	12 カ月 ^{a)}	プロモブチルゴム製ゴム栓 及びガラスバイアル
光安定性試験 ^{b)}	1	可視光：120 万 lux・hr 以上 総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m ² 以上	1 週間	

a) 36 カ月まで実施予定

b) 二次包装（紙箱）あり及びなしの条件で実施

長期保存試験及び光安定性試験において、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。以上より、製剤の有効期間は、プロモブチルゴム製ゴム栓及びガラスバイアルを用いて凍結を避け 30℃以下で保存するとき、12 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

C1-INH の「非臨床薬理試験に関する資料」については、IV 製剤の承認時に評価済みとされたが、効力を裏付ける試験成績が追加で提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 ヒト及びラット血漿中の補体活性の阻害 (CTD4.2.1.1)

C1-INH のヒト及びラットの血漿中の補体活性への影響を、ヒツジ赤血球を用いて評価したところ、補体活性の阻害が確認された。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、C1-INH の補体活性の阻害が示されており、遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制における効果が期待できるものとする。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

薬物動態に関する資料として、ラット及びウサギを用いた試験成績が提出された。血漿検体中の C1-INH 活性及び C1-INH 抗原濃度は、それぞれ発色法及び ELISA 法により測定された。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示している。

4.1 吸収

C1-INH の吸収に関して、ラット及びウサギを用いた試験成績が提出された。主な試験成績を以下に示す。

4.1.1 ラット単回投与試験 (CTD4.2.2.2.1)

Wistar 系ラット（雌雄各 1 匹/群）に C1-INH（50 IU/mL）が 61.5 IU/kg 又は 123 IU/kg でそれぞれ単回静脈内投与された。試験は 3 回実施され、表 2 に示す時点で血漿中 C1-INH 活性が測定された。血漿中 C1-INH 活性は、投与前の 15～19% から表 2 に示す C_{max} まで上昇し、約 72 時間後に投与前の状態まで低下した。

表 2 C1-INH (50 IU/mL) を単回静脈内投与した時の C_{max} (%)

	1 回目	2 回目	3 回目
測定時点	投与前、投与 0.08、0.16、0.5、1、2、3、4、5 時間後	投与前、投与 1、5、8、24、30 時間後	投与前、投与 6、24、48、72、96 時間後
61.5 IU/kg	89	216.5	202.5
123 IU/kg	188	216	208

%：ヒト標準血漿に対する C1-INH 活性の割合、1 群 2 匹の平均値

4.1.2 ウサギ単回投与試験 (CTD4.2.2.2.2)

ウサギ（雌雄各 5 匹/群）に C1-INH（50 IU/mL）が 200 IU/kg で単回静脈内投与又は単回皮下投与された。血漿中 C1-INH 活性が投与後 21 日目まで測定され、PK パラメータは表 3 のとおりであった。また、静脈内投与と比較した皮下投与のバイオアベイラビリティは 76% であった。

表 3 C1-INH (50 IU/mL) を単回静脈内投与又は単回皮下投与した時の PK パラメータ

投与経路	AUC _{0-21d} (IU・d/mL)	C _{max} (IU/mL)	初期相 t _{1/2} (d)	最終相 t _{1/2} (d)	Vd (mL/kg)	CL (mL/kg・d)
静脈内	6.18±0.79	7.53±0.87	0.16±0.03	1.41±0.22	61.0±10.3	38.9±4.3
皮下	4.68±0.51	1.70±0.15	—	0.90±0.15	69.8±12.7	54.1±5.6

4.1.3 ウサギ単回投与試験 (CTD4.2.2.2.5)

ウサギ (雌 10 匹/群) に C1-INH (50 IU/mL) 及び C1-INH (500 IU/mL、申請製法) がそれぞれ 200 IU/kg で単回静脈内投与された。血漿中 C1-INH 抗原濃度が投与後 5 分から 96 時間の計 9 時点で測定され、PK パラメータ (幾何平均値) は表 4 のとおりであった。申請者は、C1-INH (50 IU/mL) に対する C1-INH (500 IU/mL) の AUC₀₋₉₆ の幾何平均値の比は 109% (両側 90%CI : 100%, 118%) であったことから、両者の生物学的同等性が示されたと説明している。

表 4 C1-INH (50 IU/mL) 及び C1-INH (500 IU/mL) を単回静脈内投与した時の PK パラメータ

C1-INH 濃度	AUC ₀₋₉₆ (IU・h/L)	C _{max,obs} (IU/mL)	t _{1/2} (h)	Vd (mL/kg)	CL (mL/kg・h)
50 IU/mL	75.1	4.07	17.6	64	2.60
500 IU/mL	81.7	4.55	17.8	57	2.39

4.2 分布

本剤を使用した非臨床組織分布を評価する動物試験は実施されていない。申請者は、ヒトにおける血漿中 C1-INH の薬物動態学的な組織分布特性は既知であると説明している。

4.3 代謝及び排泄

C1-INH はヒト血漿由来タンパク質であることから、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本剤 (C1-INH (500 IU/mL)) と IV 製剤 (C1-INH (50 IU/mL)) の PK パラメータは類似していること等から、本剤の薬物動態評価に特段の問題はないものとする。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性に関する資料として、反復投与毒性試験、局所刺激性試験等の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本剤の単回投与毒性は、IV 製剤の製造販売承認申請時に評価された C1-INH のマウス及びラットにおける単回静脈内投与毒性試験成績から説明され、6000 IU/kg 群 (マウス) 及び 3000 IU/kg 群 (ラット) において死亡及び一般状態の変化は認められていない。

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された (表 5)。C1-INH の反復投与による毒性学的意義のある変化はないと説明されている。

表 5 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (IU/kg)	主な所見	無毒性量 (IU/kg)	CTD
反復 雌雄ラット (Wistar)	静脈内	2 週間 (1 回/1 日)	20、60、200 ^{a)} 又は 生理食塩液	なし	200	4.2.3.2.1

a) 溶媒：滅菌水

5.3 生殖発生毒性試験

本剤の有効成分はヒト血漿由来の C1-INH であること、またその生物学的特性及び作用機序を踏まえ

ると、本剤がヒトの受胎能、生殖能、催奇形性、及び出生後の発生に影響を与えるとは考えられないことから、IV 製剤と同様に、本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.4 局所刺激性試験

ウサギを用いた局所刺激性試験が実施された（表 6）。本剤の皮下、静脈内、動脈内又は筋肉内投与による局所忍容性は良好と説明されている。

表 6 局所刺激性試験

試験系	適用経路	試験方法	主な所見	CTD
ウサギ (NZW)	皮下、静脈内、 動脈内、又は筋肉内	本剤 ^{a、b)} 又は生理食塩液を単回投与後、4日間観察	皮下：紅斑、浮腫 筋肉内：軽度な単細胞壊死	4.2.3.6.2
	皮下	本剤 ^{a、b)} 又は生理食塩液を単回投与後、4日間観察	なし	4.2.3.6.3

a) 溶媒：滅菌水

b) 投与量：皮下、静脈内又は動脈内：1617 IU/3 mL/site、筋肉内（背部）：269.5 IU/0.5 mL/site

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から本剤の非臨床安全性について特段の懸念はないと判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中 C1-INH 活性は発色基質法、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量は免疫比ろう法（ネフェロメトリー法）、抗 C1-INH 抗体は ELISA 法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する評価資料として、海外第 I 相試験（CTD5.3.3.1.1：1001 試験）、海外第 I / II 相試験（CTD5.3.3.2.1：2001 試験）、海外第 III 相試験 2 試験（CTD5.3.5.1.1：3001 試験及び CTD5.3.5.2.1：3002 試験）及び国内第 III 相試験（CTD5.3.5.2.2：3003 試験）の成績、PPK 解析結果等が提出された。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示している。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.1.1：1001 試験、実施期間：2012 年 12 月～2013 年 3 月）

外国人健康成人（PK 評価例数：15 例）を対象に、本剤及び IV 製剤を 2 つの投与順序（本剤投与後 IV 製剤を投与又は IV 製剤投与後本剤を投与）のいずれかで 1500 IU 単回静脈内投与した際の血漿中 C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性の PK パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 外国人健康被験者に本剤及び IV 製剤を投与した際の C1-INH タンパク量（未補正）及び C1-INH 活性（未補正）の PK パラメータ

	例数	C1-INH タンパク量		C1-INH 活性	
		C _{max} (mg/mL)	AUC _{0-last} (mg·h/mL)	C _{max} (%)	AUC _{0-last} (%·h)
本剤	15	0.319±0.0230	57.824±4.9247	171±38.4	29116±6181
IV 製剤	15	0.313±0.0198	56.499±4.2488	168±25.9	27423±3762

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 海外第 I/II 相試験 (CTD5.3.3.2.1 : 2001 試験、実施期間 : 2012 年 4 月～2012 年 12 月)

外国人 HAE 患者 (1 型又は 2 型) 18 例を対象に、IV 製剤 20 IU/kg の単回静脈内投与 2～7 日後に、本剤 3 用量 (1500 IU、3000 IU、6000 IU) のうち 2 用量を 6 通りの投与順序 (7.2.1 表 15 参照) のいずれかで投与期 1 及び 2 に各週 2 回 4 週間皮下投与した際の血漿中 C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量のトラフ値は表 8 のとおりであった。また、本剤投与期の 1 週目から 3 週目までの時点では C1-INH 活性のみが測定された。

表 8 外国人 HAE 被験者の血漿中 C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量のトラフ値

	C1-INH タンパク量 (mg/mL)			C1-INH 活性 (%)			C4 タンパク量 (mg/mL)		
	1500 IU	3000 IU	6000 IU	1500 IU	3000 IU	6000 IU	1500 IU	3000 IU	6000 IU
ベースライン時	0.04±0.01	0.10±0.14	0.10±0.13	15.4±8.02	11.0±7.37	17.1±8.05	6.79±3.10	8.58±11.9	9.23±11.4
4 週目	0.06±0.02	0.15±0.13	0.23±0.16	31.7±9.97	44.3±17.7	80.5±24.9	11.1±4.45	14.1±5.28	18.4±6.55

6.2.2.2 海外第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.1 : 3001 試験、実施期間 : 2013 年 12 月～2015 年 10 月)

外国人 HAE 患者 (1 型又は 2 型) 90 例を対象に、本剤 2 用量 (40 IU/kg、60 IU/kg) 及びプラセボを 4 通りの投与順序 (7.3.1 表 17 参照) のいずれかで週 2 回 16 週間皮下投与した際の血漿中 C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量のトラフ値は表 9 のとおりであった。

表 9 外国人 HAE 被験者の血漿中 C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量のトラフ値

	C1-INH タンパク量 (mg/mL)		C1-INH 活性 (%)		C4 タンパク量 (mg/mL)	
	40 IU/kg	60 IU/kg	40 IU/kg	60 IU/kg	40 IU/kg	60 IU/kg
ベースライン時	0.09±0.10	0.08±0.08	29.8±15.2	28.3±10.9	10.0±7.04	8.88±4.80
3 週目	0.13±0.09	0.17±0.08	45.4±17.5	66.0±20.6	13.5±5.41	18.0±5.70
5 週目	0.14±0.10	0.18±0.09	49.1±15.2	69.0±20.1	14.4±5.55	18.7±5.16
8 週目	0.13±0.07	0.17±0.09	47.1±14.1	63.4±18.6	14.8±4.90	18.3±5.70
11 週目	0.12±0.08	0.17±0.08	45.8±15.3	66.7±19.1	14.0±5.29	17.9±4.99
14 週目	0.12±0.07	0.17±0.10	44.7±14.1	63.7±22.8	14.1±5.14	17.8±5.64
試験終了来院時	0.10±0.07	0.13±0.08	38.7±10.9	49.3±18.6	11.7±4.56	14.1±5.22

6.2.2.3 海外第 III 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : 3002 試験、実施期間 : 2014 年 12 月～2017 年 9 月)

外国人 HAE 患者 (1 型又は 2 型) 126 例を対象に、本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg を治療期 1 (固定用量期 : 24 週間)、治療期 2 (用量調節期 : 28 週間)、継続投与期 (米国の被験者のみ : 最長 88 週間) 週 2 回最長 140 週間皮下投与した際の血漿中 C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量のトラフ値は表 10 のとおりであった。

表 10 外国人 HAE 被験者の血漿中 C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量のトラフ値

	C1-INH タンパク量 (mg/mL)		C1-INH 活性 (%)		C4 タンパク量 (mg/mL)	
	40 IU/kg	60 IU/kg	40 IU/kg	60 IU/kg	40 IU/kg	60 IU/kg
ベースライン時	0.09±0.08	0.10±0.11	30.4±14.6	28.3±7.98	10.5±5.43	9.06±4.98
9 週目	0.15±0.08	0.20±0.12	52.8±16.0	66.2±20.7	16.3±6.05	18.8±6.12
25 週目	0.15±0.10	0.25±0.34	52.6±16.3	69.3±22.5	15.9±5.41	18.9±6.36
29 週目	0.15±0.10	0.20±0.11	54.3±17.0	67.5±24.2	16.2±5.54	18.5±6.48
37 週目	0.15±0.09	0.21±0.16	52.0±17.9	69.2±23.0	15.4±5.63	18.6±6.31
53 週目	0.15±0.09	0.19±0.13	51.2±17.0	63.8±29.6	15.6±5.96	17.3±6.08
12 週目 ^{a)}	0.11±0.05	0.20±0.11	43.2±18.0	63.9±26.3	15.5±6.65	17.1±5.51
36 週目 ^{a)}	0.14±0.06	0.22±0.12	52.5±22.7	69.7±26.3	14.8±6.29	16.2±4.71
60 週目 ^{a)}	0.12±0.05	0.22±0.15	48.3±18.8	77.5±66.7	15.0±5.63	16.4±5.82
88 週目 ^{a)}	0.12±0.04	0.22±0.14	56.1±17.5	77.2±36.1	14.8±6.01	15.0±5.28
試験終了来院時	0.15±0.09	0.19±0.12	52.0±17.2	66.6±34.9	14.8±5.90	16.3±6.60
53 週目/88 週目 ^{a)}						

a) 継続投与期

6.2.2.4 国内第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2.2 : 3003 試験、実施期間 : 2020 年 6 月～2021 年 2 月)

HAE 患者 (1 型又は 2 型) 9 例を対象に、本剤 60 IU/kg を週 2 回最長 16 週間皮下投与した際の血漿中 C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量のトラフ値は表 11 のとおりであった。また、16 週目における最終投与後の C1-INH 活性の AUC_{0-τ}、AUC_{0-last}、t_{1/2} は、それぞれ 5,317%・h、13,091%・h、約 9 日 (225 時間、範囲 : 167～297 時間) であった。

表 11 日本人 HAE 被験者の血漿中 C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量のトラフ値

	C1-INH タンパク量 (mg/mL)	C1-INH 活性 (%)	C4 タンパク量 (mg/mL)
ベースライン時	0.09±0.15	26.1±5.81	5.87±4.00
3 週目	0.21±0.14	74.4±12.7	17.7±6.29
7 週目	0.20±0.16	66.3±21.6	16.3±6.85
11 週目	0.21±0.19	67.0±18.5	18.0±6.32
16 週目	0.19±0.15	59.8±19.5	15.7±7.60
16 週目 (投与終了後 3 日目)	0.21±0.14	66.9±14.3	16.6±7.05
16 週目 (投与終了後 5 日目)	0.17±0.14	47.7±11.8	15.8±6.28
17 週目 (投与終了後 8 日目)	0.16±0.18	36.4±8.97	14.7±5.27
試験終了来院時	0.12±0.15	27.6±4.92	10.8±3.88

6.2.3 PPK 解析及び曝露－反応解析

6.2.3.1 PPK 解析 (CTD5.3.3.5.2、5.3.3.5.4、5.3.3.5.5)

海外第 I 相試験 (1001 試験)、海外第 I/II 相試験 (2001 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (3001 試験) で得られた計 124 例 (2103 測定点) の血漿中 C1-INH 活性を用いて、NONMEM (version 7.2) による PPK 解析が実施された。一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルで検討され、本剤の薬物動態プロファイルに対する共変量を評価した結果、体重及び CL を最終モデルに組み入れた。

当該モデルを用いて、本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg を週 2 回皮下投与した際の血漿中 C1-INH 活性についてシミュレーションを行った結果、PK パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12 定常状態における C1-INH 活性の PK パラメータ [95%CI] (シミュレーション)

用量	C _{max} (%)	T _{max} (h)	AUC _{0-τ} ^{a)} (%・h)	C _{trough} (%)	t _{1/2} (h)
40 IU/kg	48.7 [26.9, 96.2]	58.7 [23, 134]	1700 [558, 5110]	40.2 [22.2, 77.9]	68.7 [24.0, 250]
60 IU/kg	60.7 [31.8, 128]	58.7 [23, 134]	2540 [837, 7670]	48.0 [25.1, 102]	68.7 [24.0, 251]

a) 定常状態における AUC_{0-τ}

海外第Ⅲ相試験（3002 試験）及び国内第Ⅲ相試験（3003 試験）の血漿中 C1-INH 活性については、海外第Ⅰ相試験（1001 試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（3001 試験）で構築した PPK モデルを用いて、体重分布に基づくシミュレーションを行った結果、それぞれの試験で得られた実測値と一致していた。また、3002 試験の薬物動態は 3001 試験の薬物動態と、3003 試験の薬物動態は海外試験（1001 試験、2001 試験、3001 試験、3002 試験）と一致していた。

6.2.3.2 曝露－反応解析（CTD5.3.3.5.3）

HAE 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（3001 試験）で得られたデータに基づき、繰り返し発作イベントのための time-to-event モデルを用いて血漿中 C1-INH 活性と HAE 発作の発現リスクの関係性が検討された。その結果、血漿中 C1-INH 活性の上昇に伴い、HAE 発作のリスク低下が認められた。血漿中 C1-INH 活性と HAE 発作の相対リスクの関係のシミュレーション結果と PPK 解析（表 13）の C_{trough} を図 1 に示す。

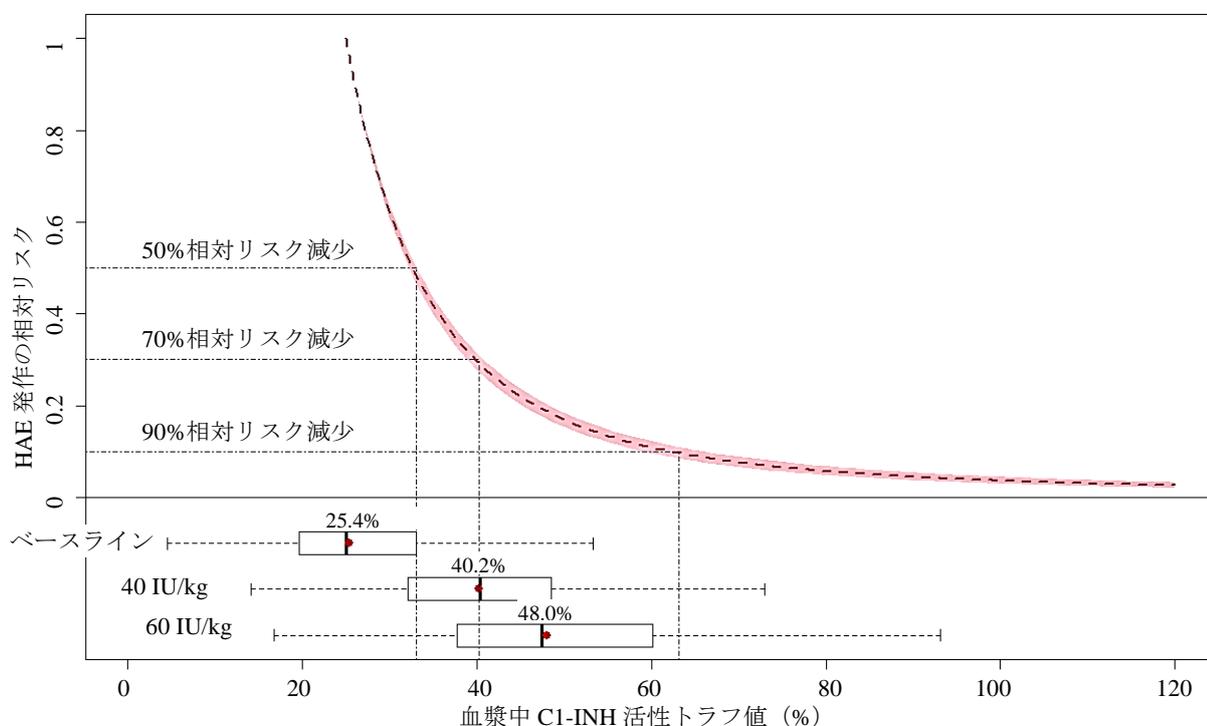


図 1 HAE 発作の相対リスクと血漿中 C1-INH 活性トラフ値の関連性（シミュレーション）

破線：シミュレーションによる HAE 発作相対リスクと血漿中 C1-INH 活性トラフ値の関連性

ボックスプロット：黒縦線が中央値、赤丸が幾何平均値。ベースラインは 3001 試験の実測値、40 IU/kg と 60 IU/kg は母集団薬物動態モデルによる本剤投与時の予測値

また、本剤を 40 IU/kg 及び 60 IU/kg で皮下投与した際の血漿中 C1-INH 活性のトラフ値と、平均値に基づき算出した HAE 発作の相対リスクが減少する被験者の割合は、40 IU/kg 投与と比較して 60 IU/kg 投与で高値であった（表 13）。各投与量の予測トラフ値によれば、40 IU/kg 投与で 50.3%の被験者が、60IU/kg 投与で 67.4%の被験者が、HAE 発作の相対リスクを 70%減少させる C1-INH 活性トラフ値（40.3%）を超えることとなる。

表 13 本剤（40 IU/kg 及び 60 IU/kg）皮下投与した際の血漿中 C1-INH 活性のトラフ値及び平均値に基づき算出した HAE 発作の相対リスクが減少する被験者の割合（シミュレーション）

相対リスク 減少の割合	50%以上 (C1-INH 活性トラフ値：33.1%)		70%以上 (C1-INH 活性トラフ値：40.3%)		90%以上 (C1-INH 活性トラフ値：63.1%)	
	40 IU/kg	60 IU/kg	40 IU/kg	60 IU/kg	40 IU/kg	60 IU/kg
用量	40 IU/kg	60 IU/kg	40 IU/kg	60 IU/kg	40 IU/kg	60 IU/kg
C _{avg}	83.4%	94.0%	62.0%	80.5%	13.7%	32.4%
C _{trough}	72.5%	87.0%	50.3%	67.4%	7.30%	20.3%

6.2.4 ADA (CTD5.3.3.2.1、5.3.5.1.1、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2)

海外第 I / II 相試験（2001 試験）、海外第 III 相試験（3001 試験及び 3002 試験）及び国内第 III 相試験（3003 試験）に組み入れられた HAE 患者を対象に、本剤投与後の ADA の発現状況と、ADA の C1-INH 活性の中和能が評価された。その結果、いずれの試験においても C1-INH 活性中和能を有する ADA は認められなかった。また、ADA 発現は 3001 試験ベースライン時 11.2%（11/90 例）及び終了時 32.1%（26/81 例）、3002 試験ではベースライン時 23.0%（28/122 例）、治療期 2 終了（53 週）時 13.5%（15/111 例）及び継続投与終了（88 週）時 8.9%（4/45 例）に認められ、ベースライン時の本剤投与開始前から ADA は検出されており本剤投与と ADA の発現に関連性はみられなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、以下を踏まえると、HAE 患者に対する本剤の用法・用量として 60 IU/kg 週 2 回皮下投与を設定することについては、薬物動態の観点からは受入れ可能と考える。

- 提出された臨床薬理に関する資料から、臨床試験で得られた PK プロファイルの実測値と PPK 解析のシミュレーション結果は類似していることが示されたこと。
- 本剤 40 IU/kg 及び 60 IU/kg を週 2 回投与した場合、いずれの用量でも定常状態での C1-INH 活性トラフ値が HAE 発作予防の閾値と申請者が説明している 40%（Complement 1984;1: 147-59）を超えることが示されたこと。
- PPK 解析からは、C1-INH 活性は用量依存的に上昇すること、曝露反応解析から C1-INH 活性が高いほど HAE 発作リスクが低くなることが示されたこと。

なお、本剤の用法・用量の適切性は、臨床試験における有効性及び安全性の結果も含めた議論が必要であるため、7.R.5 で検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 14 に示す海外第 I 相試験（CTD5.3.3.1.1：1001 試験）、海外第 I / II 相試験（CTD5.3.3.2.1：2001 試験）、国内第 III 相試験（CTD5.3.5.2.2：3003 試験）、海外第 III 相試験 2 試験（CTD5.3.5.1.1：3001 試験、CTD5.3.5.2.1：3002 試験）の結果が提出された。

表 14 臨床試験一覧

実施地域	試験番号 (相)	対象	登録被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
海外	1001 試験 (I)	18 歳以上 45 歳以下の健康成人	16 例	本剤又は IV 製剤 1500 IU を単回静脈内投与	安全性 薬物動態
	2001 試験 (I/II)	18 歳以上の HAE 1 型又は 2 型患者	18 例	IV 製剤 20 IU/kg 静脈内投与の 2~7 日後に、本剤 3 用量 (1500 IU、3000 IU、6000 IU) のうち 2 用量を 6 通りの投与順序に割付け、各用量を週 2 回 4 週間ずつ皮下投与	薬物動態 ・薬力学 安全性
	3001 試験 (III)	12 歳以上の HAE 1 型又は 2 型患者	90 例 40 IU/kg : 45 例 60 IU/kg : 45 例	本剤 40 IU/kg とプラセボ 0.12 mL/kg、又は本剤 60 IU/kg とプラセボ 0.08 mL/kg を、治療期 1 と治療期 2 のクロスオーバー法で、週 2 回、各治療期 16 週間皮下投与	有効性 安全性
	3002 試験 (III)	6 歳以上の HAE 1 型又は 2 型患者	126 例 40 IU/kg : 63 例 60 IU/kg : 63 例	治療期 1 (24 週間) : 本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg を週 2 回皮下投与。発作の頻度 (4 週間に 12 回以上) により 20 IU/kg ずつ最大 80 IU/kg まで増量可 治療期 2 (28 週間) : 本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg を週 2 回皮下投与。8 週間に 3 回以上の発作が発現した場合、20 IU/kg ずつ最大 80 IU/kg まで漸増し用量を調節	長期安全性 有効性
国内	3003 試験 (III)	12 歳以上の HAE 1 型又は 2 型患者	9 例	導入期 (最長 8 週間) : 発作頻度を前向きに測定 (本剤投与なし) 本剤治療期 (16 週間) : 本剤 60 IU/kg を週 2 回皮下投与	有効性 薬物動態 安全性

主な臨床試験の概略を以下に示す。なお、各試験における薬物動態の検討結果については、6.2 臨床薬理試験の項に記載した。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1.1 : 1001 試験、実施期間 2012 年 12 月~2013 年 3 月)

18 歳以上 45 歳以下の健康成人 (目標症例数 : 16 例) を対象に、本剤を静脈内投与した際の安全性及び本剤と IV 製剤の薬物動態の比較検討を目的とした無作為化二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験がドイツの 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は IV 製剤 1500 IU を、クロスオーバー法によりそれぞれ単回静脈内投与とされた。また、各投与期間に 18~25 日の休薬期間が設定された。盲検性維持のため、ダブルダミー法により、本剤投与時には生理食塩水 30 mL の静注後に本剤 (溶解時濃度 500 IU/mL) 3 mL が、IV 製剤投与時には IV 製剤 (溶解時濃度 50 IU/mL) 30 mL の静注後に生理食塩水 3 mL が投与された。

無作為化された 16 例全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、投与期 1 において IV 製剤の投与後に除外基準に抵触することが判明し、試験中止となった 1 例を除く 15 例が PK 解析対象集団とされた。

主要評価項目は、本剤投与後 24 時間以内に発現した有害事象の発現割合とされたが、本剤投与後 24 時間以内の有害事象の発現は認められず、IV 製剤投与後 24 時間以内には 6.3% (1/16 例) に鼻咽頭炎 1 件の有害事象が認められた。試験期間中に 50.0% (8/16 例) に 12 件の有害事象 (本剤投与後 7 例 8 件 : 鼻咽頭炎 4 例 4 件、頭痛、インフルエンザ用疾患、血管穿刺部位疼痛、口腔咽頭痛各 1 例、IV 製剤投与後 3 例 4 件 : 鼻咽頭炎 2 例 2 件、毛包炎、錯感覚各 1 例 1 件) が発現したが、いずれも転帰は回復であった。副作用、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、死亡は認められなかった。

7.2 第 I/II 相試験

7.2.1 海外第 I/II 相試験 (CTD5.3.3.2.1 : 2001 試験、実施期間 2012 年 4 月~2012 年 12 月)

18 歳以上の HAE1 型 (C1-INH 活性が 50%未満及び C1-INH タンパク質量が基準値未満) 又は HAE2 型 (C1-INH 活性が 50%未満及び C1-INH タンパク質量が基準値以上) 患者 (目標被験者数 18 例) に本

剤を皮下投与した際の薬物動態及び安全性を検討する無作為化非盲検試験が海外 8 施設で実施された。

HAE 発作回数に関する組入れ基準は、スクリーニング来院前 3 カ月以内の HAE 発作が 5 回以下、かつスクリーニング来院前 30 日以内の HAE 発作が 1 回以下とされた。

用法・用量は、IV 製剤 20 IU/kg の単回静脈内投与の 2~7 日後に、本剤 3 用量（1500 IU、3000 IU、6000 IU）のうち 2 用量を表 15 に示す 6 通りの投与順序に 3 例ずつ割り付け、各用量を週 2 回 4 週間ずつ皮下投与とされた。

表 15 本剤の投与順序

	順序 A	順序 B	順序 C	順序 D	順序 E	順序 F
投与期 1	1500 IU	3000 IU	3000 IU	1500 IU	6000 IU	6000 IU
投与期 2	3000 IU	1500 IU	6000 IU	6000 IU	1500 IU	3000 IU

無作為化された 18 例全例に各投与期に 1 回以上本剤が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、本剤投与中の C1-INH 活性の実測値が 1 回以上得られた被験者 18 例が完全な解析対象集団とされ、4 週時点で本剤が毎回規定通りに投与され、各評価項目の実測値が 1 つ以上得られた 12 例が実測値の機能活性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、完全な解析対象集団におけるモデリング&シミュレーションに基づく各投与期の 4 週時点での C1-INH 活性トラフ値の平均値とされた。モデリング&シミュレーション及び実測値より得られた 4 週時点での定常状態の C1-INH 活性トラフ値の平均値、中央値を表 16 に示す。

表 16 各投与期における 4 週投与時点での C1-INH 活性トラフ値 (%)
(完全な解析対象集団又は実測値の機能活性解析対象集団)

	C1-INH 活性トラフ値	本剤 1500 IU (N=12)	本剤 3000 IU (N=12)	本剤 6000 IU (N=12)
モデリング& シミュレーション	n	12	12	12
	平均値±標準偏差	30.3±9.07	45.9±14.35	80.6±23.47
	中央値 (範囲)	31.0 (15.25, 45.19)	45.9 (23.55, 68.32)	77.4 (38.39, 121.09)
実測値	n	12	11 ^{a)}	12
	平均値±標準偏差	31.7±9.97	44.3±17.73	80.5±24.92
	中央値 (範囲)	33.6 (16.90, 44.95)	40.6 (12.15, 66.35)	87.5 (38.0, 117.50)

N: 被験者数、n: 解析対象被験者数

a) 1 例について薬物動態用血液検体の検査エラーのため実測値が得られなかった。

安全性について、試験期間中に 94.4% (17/18 例) に 145 件の有害事象が発現し、本剤の用量別では 1500 IU 投与で 83.3% (10/12 例) に 58 件、3000 IU 投与で 66.7% (8/12 例) に 24 件、6000 IU 投与で 75.0% (9/12 例) に 54 件の、また IV 製剤投与期で 22.2% (4/18 例) に 9 件の有害事象が発現した。副作用は、33.3% (6/18 例) に 49 件 (1500 IU: 5 例 27 件、3000 IU: 1 例 1 件、6000 IU: 2 例 21 件) 発現し、事象としては注射部位疼痛 (5 例 25 件 (1500 IU: 5 例 13 件、6000 IU: 2 例 12 件)) と注射部位紅斑 (3 例 10 件 (1500 IU: 2 例 5 件、6000 IU: 2 例 5 件)) が大部分を占めていた。注射部位反応以外の副作用として、1500 IU の潮紅 1 例 4 件及び 6000 IU の腫脹 1 例 1 件が認められた。重篤な有害事象は、IV 製剤投与期に 1 例 1 件 (失神)、6000 IU 投与で 1 例 1 件 (血液量減少性ショック) が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰はいずれも回復であった。死亡、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：3001試験、実施期間2013年12月～2015年10月）

12歳以上のC1-INH活性が50%未満かつC4タンパク質量が基準値未満のHAE1型又はHAE2型患者（無作為化される目標被験者数80例以上¹⁾）に本剤を皮下投与した際の有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験が海外38施設で実施された。

本試験は、スクリーニング期（最長4週間）、導入期（最長8週間）、治療期1及び治療期2の4パートで構成された。HAE発作頻度に関する組入れ基準は、①導入期においてはスクリーニング来院前3カ月以内の連続する2カ月間のHAE発作が4回以上医療記録に記載されている被験者、②治療期においては導入期組入れ後、最初の2週間に1回以上又は導入期中の連続する4週間に2回以上のHAE発作が発現した被験者、とされた。導入期終了時に被験者を表17に示す4通りの投与順序に無作為に割り付けた。

治療期の用法・用量は、本剤40IU/kg、本剤60IU/kg又はプラセボ（本剤40IU/kg又は60IU/kgに相当する容量0.08mL/kg（プラセボ低容量）又は0.12mL/kg（プラセボ高容量））を表17に示す4通りの投与順序で、週2回、各治療期16週ずつ皮下投与された。

表17 3001試験の治験薬の投与順序と被験者数

被験者数	40 IU/kg 投与シークエンス		60 IU/kg 投与シークエンス	
	22例	23例	23例	22例
治療期1	プラセボ高容量	本剤40IU/kg (0.08 mL/kg)	プラセボ低容量	本剤60IU/kg (0.12 mL/kg)
治療期2	本剤40IU/kg (0.08 mL/kg)	プラセボ高容量	本剤60IU/kg (0.12 mL/kg)	プラセボ低容量

なお、治療期1と2の間に休薬期間を設定しなかったため、各治療期開始時の2週間は有効性評価期間に含めず、有効性の評価期間は各治療期の3週目から各治療期の終了まで（最長14週間）とされた。

導入期を終了し無作為化された90例がITT集団とされ、90例全例に1回以上本剤又はプラセボが投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。本剤40IU/kgは43例、本剤60IU/kgは43例、プラセボ高容量は44例、プラセボ低容量は42例に投与された。

治療期における治験薬への曝露期間の平均値±標準偏差（範囲）は、40IU/kg投与シークエンスでは、本剤40IU/kgは16.3±1.56（8,18）週間、プラセボ高容量は15.5±3.33（3,19）週間であり、60IU/kg投与シークエンスでは、本剤60IU/kgは16.0±2.11（6,18）週間、プラセボ低容量は15.1±3.27（5,19）週間であった。

主要評価項目は、期間あたりのHAE発作回数（発作頻度）とされた。40IU/kg投与シークエンスの45例において、本剤投与期間では26例に145回、プラセボ高容量投与期間では40例に503回のHAE発作が発現した。60IU/kg投与シークエンスの45例において、本剤投与期間では25例に71回、プラセボ低容量投与期間では42例に472回のHAE発作が発現した。HAE発作頻度（回/日）は表18のとおりで、プラセボと比較して本剤40IU/kg又は60IU/kg投与によりHAE発作頻度は有意に低下した。

¹⁾ 主要評価項目であるHAE発作頻度について、プラセボ投与時の発作頻度を0.152回/日、本剤40IU/kg投与時の発作頻度をプラセボ投与時の50%、本剤60IU/kg投与時の発作頻度をプラセボ投与時の20%、発作頻度の共通の標準偏差を0.066、有意水準両側5%と想定し、本剤60IU/kg投与時とプラセボ低容量投与時の間、及び、本剤40IU/kg投与時とプラセボ高容量投与時の間でそれぞれ発作頻度について有意差を検出するための検出力を約99%確保するためには72例必要とされた。そのため無作為化被験者数は80例以上とされた。

表 18 HAE 発作頻度 (回/日) (ITT 集団)

治験薬の用量	40 IU/kg 投与シークエンス (N=45)		60 IU/kg 投与シークエンス (N=45)	
	本剤 40 IU/kg	プラセボ高容量	本剤 60 IU/kg	プラセボ低容量
解析被験者数	43	44	43	42
平均値±標準偏差	0.04±0.076	0.12±0.069	0.02±0.025	0.13±0.076
中央値 (範囲)	0.01 (0.0, 0.4)	0.13 (0.0, 0.3)	0.01 (0.0, 0.1)	0.12 (0.0, 0.4)
最小二乗平均値 (95%CI) a)	0.04 (0.02, 0.06)	0.12 (0.10, 0.14)	0.02 (0.00, 0.03)	0.13 (0.12, 0.15)
プラセボ投与時との差 (95%CI) a)	-0.08 (-0.11, -0.05)		-0.12 (-0.14, -0.09)	
p 値 b)	<0.001		<0.001	

a) 混合効果モデル (固定効果として、時期、治験薬、投与シークエンスを、反復効果として被験者を設定したモデル)
 b) 第一種の過誤確率を制御するために、階層検定手順 (本剤 60 IU/kg とプラセボ低容量の検定において有意な差が認められた場合に限って、本剤 40 IU/kg とプラセボ高容量の検定を実施する) が設定された。

安全性について、有害事象は、本剤 40 IU/kg 投与群 67.4% (29/43 例) に 342 件、本剤 60 IU/kg 投与群 69.8% (30/43 例) に 157 件、プラセボ高容量投与群 61.4% (27/44 例) に 203 件、プラセボ低容量投与群 71.4% (30/42 例) に 141 件認められた。いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象を表 19 に示す。

表 19 いずれかの治験薬投与群で 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象 PT	本剤 40 IU/kg (N=43)		本剤 60 IU/kg (N=43)		プラセボ高容量 (N=44)		プラセボ低容量 (N=42)	
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
注射部位紅斑	7 (16.3)	86	9 (20.9)	20	6 (13.6)	36	7 (16.7)	28
鼻咽頭炎	1 (2.3)	1	8 (18.6)	9	3 (6.8)	3	3 (7.1)	3
注射部位疼痛	7 (16.3)	90	7 (16.3)	19	5 (11.4)	34	4 (9.5)	9
注射部位浮腫	5 (11.6)	60	0	0	2 (4.5)	62	1 (2.4)	1
注射部位腫脹	1 (2.3)	1	4 (9.3)	39	2 (4.5)	6	2 (4.8)	18
注射部位硬結	3 (7.0)	8	4 (9.3)	6	1 (2.3)	2	1 (2.4)	2
注射部位内出血	2 (4.7)	5	4 (9.3)	5	2 (4.5)	2	3 (7.1)	5
注射部位出血	3 (7.0)	8	1 (2.3)	1	4 (9.1)	4	0	0
浮動性めまい	4 (9.3)	5	0	0	0	0	1 (2.4)	1
上気道感染	3 (7.0)	3	3 (7.0)	3	3 (6.8)	3	3 (7.1)	3
疲労	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1	3 (6.8)	3	3 (7.1)	3
背部痛	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1	3 (6.8)	4	2 (4.8)	4

割合 (%) : n/N

N : 治験薬が投与された被験者数

n : 有害事象発現例数

副作用は、本剤 40 IU/kg 投与群 32.6% (14/43 例) に 283 件、本剤 60 IU/kg 投与群 34.9% (15/43 例) に 105 件、プラセボ高容量投与群 27.3% (12/44 例) に 152 件、プラセボ低容量投与群 23.8% (10/42 例) に 62 件認められた。副作用の大部分が注射部位反応であり、本剤 40 IU/kg 投与群 27.9% (12/43 例) に 274 件、本剤 60 IU/kg 投与群 30.2% (13/43 例) に 97 件、プラセボ高容量投与群 22.7% (10/44 例) に 149 件、プラセボ低容量投与群 23.8% (10/42 例) に 61 件認められた。注射部位反応以外の副作用は、本剤 40 IU/kg 投与群では浮動性めまい 2 例 3 件、無力症、発熱、悪心、下痢、カフェインアレルギー及び筋肉痛各 1 例 1 件、本剤 60 IU/kg 投与群では蕁麻疹 1 例 6 件、腹痛及び注射部位感染各 1 例 1 件、プラセボ高容量投与群では頭痛、フィブリン D ダイマー増加及び肺塞栓症各 1 例 1 件、プラセボ低容量投与群では疲労 1 例 1 件であった。

治験中止に至った有害事象は、3 例 3 件 (本剤 60 IU/kg 投与では蕁麻疹、プラセボ高容量投与群では肺塞栓症、プラセボ低容量投与群では肝酵素上昇、各 1 例 1 件) 認められ、蕁麻疹と肺塞栓症は治験薬との因果関係ありと報告された。転帰はいずれも回復とされた。重篤な有害事象は、3 例に 4 件 (本剤 40 IU/kg 投与群では尿路性敗血症 1 例 1 件、プラセボ低容量投与群の 1 例に遺伝性血管浮腫及び失神各

1 件、プラセボ高容量投与群では肺塞栓症 1 例 1 件) 認められ、転帰はいずれも回復とされた。プラセボ高容量投与群の肺塞栓症は治験薬との因果関係があるとされた。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2.1 : 3002 試験、実施期間 2014 年 12 月～2017 年 9 月)

6 歳以上の C1-INH 活性が 50% 未満かつ C4 タンパク質量が基準値未満の HAE1 型又は HAE2 型患者 (目標被験者数 100 例以上) に本剤を皮下投与した際の長期の安全性及び有効性を検討する無作為化非盲検並行群間比較試験が海外 32 施設で実施された。

3002 試験には、以下の被験者が組み入れられた。

- 未投与例 (62 例) : 先行する 3001 試験に未参加又は 3001 試験に参加したが試験期間中に本剤を投与されなかった被験者
- 中断例 (52 例) : 3001 試験を完了し、3002 試験の初回来院まで 1 週間超経過後に参加した被験者
- 継続例 (12 例) : 3001 試験を完了し、3001 試験の試験終了来院から 3002 試験の初回来院まで 1 週間以内に参加した被験者

3002 試験の HAE 発作頻度に関する組入れ基準は、以下のように設定された。

- 静注用 C1-INH の定期補充を行っている未投与例 : 定期補充開始及び本試験のスクリーニング来院前において、連続する 2 カ月間に HAE 発作が 4 回以上記録されていること。
- 静注用 C1-INH の定期補充を行っていない未投与例、中断例、継続例 : 3002 試験のスクリーニング来院前 3 カ月以内の連続する 2 カ月間に HAE 発作が 4 回以上記録されていること。

本試験は、スクリーニング期、治療期 1 及び治療期 2 の 3 つのパートで構成された。スクリーニング期に適格と評価された被験者は、治療期 1 の本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg のいずれかの用量に無作為に割り付けられ、治療期 1 を終了した被験者は治療期 2 に移行した。なお、米国の被験者のみ継続投与期 (最長 88 週間及びその後 2 週間の追跡調査) へ任意で移行可能とされた。

用法・用量は、治療期 1 では、本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg を週 2 回 24 週間皮下投与され、治療期 1 中の連続する 4 週間に HAE 発作が 12 回以上発現した被験者は、20 IU/kg ずつ 80 IU/kg まで漸増可能とされた。治療期 2 (用量調節期) では、治療期 1 の用量を週 2 回 28 週間皮下投与とされ、治療期 2 中の連続する 8 週間に HAE 発作が 3 回以上発現した被験者は、20 IU/kg ずつ 80 IU/kg まで漸増可能とされた。なお、有効性の評価期間は治療期 1 の 3 週目から最終来院日又は本剤最終投与後 4 日まで、用量検討のための評価期間は各用量の 3 週目から 4 週間又は 8 週間とされた。

同意が取得され無作為化された 126 例が ITT 集団及び有効性解析対象集団とされ、126 例全例に治験薬が 1 回以上投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。本剤 40 IU/kg 及び 60 IU/kg 投与にそれぞれ 63 例が割り付けられ、40 IU/kg 投与の 7 例 (1 例は治療期 1、6 例は治療期 2) が 60 IU/kg に増量した。この 7 例は、40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与の両用量の安全性解析対象集団として計上された。

治験薬への曝露期間の平均値±標準偏差 (範囲) は、本剤 40 IU/kg を投与した被験者では 67.9±40.21 (2, 137) 週間、本剤 60 IU/kg を投与した被験者では 72.3±38.50 (8, 139) 週間であった。

主要評価項目は、表 20 に示した 7 つの安全性イベントそれぞれの人年法による発現率 (PTIR) とされた。各安全性イベントの PTIR を表 20 に示す。

表 20 安全性の主要評価項目の PTIR (安全性解析対象集団)

	本剤 40 IU/kg 投与 (N=63)		本剤 60 IU/kg 投与 (N=70)	
	PTIR (件/人年)	(95%CI)	PTIR (件/人年)	(95%CI)
被験者に基づく解析 ^{a)}				
治験中止に至った有害事象	0.01	(<0.005, 0.07)	0.03	(0.01, 0.09)
血栓塞栓性事象	0.00	-	0.01	(<0.005, 0.06)
アナフィラキシー	0.00	-	0.00	-
入院を要した HAE 発作	0.00	-	0.00	-
重度の注射部位反応	0.00	-	0.00	-
上記以外の因果関係のある重篤な有害事象	0.00	-	0.00	-
抗 C1-INH 抗体	0.06	(0.02, 0.14)	0.06	(0.02, 0.14)
発現事象に基づく解析 ^{b)}				
治験中止に至った有害事象	0.01	(<0.005, 0.07)	0.03	(0.01, 0.09)
血栓塞栓性事象	0.00	-	0.01	(<0.005, 0.06)
アナフィラキシー	0.00	-	0.00	-
入院を要した HAE 発作	0.00	-	0.00	-
重度の注射部位反応	0.00	-	0.00	-
上記以外の因果関係のある重篤な有害事象	0.00	-	0.00	-
抗 C1-INH 抗体	0.06	(0.02, 0.14)	0.09	(0.04, 0.17)

a) 被験者に基づき解析したPTIR= (各用量投与中に記録された有害事象が発現した被験者数の合計) / (各被験者の投与終了日-投与開始日+1日の総和) / 365.25日。各有害事象の有無にかかわらず、個々の被験者の試験期間全体での投与日数の和とした。

b) 発現事象に基づき解析したPTIR= (各用量投与中に記録された有害事象の合計件数) / (各被験者の投与終了日-投与開始日+1日の総和) / 365.25日。各有害事象の有無にかかわらず、個々の被験者の試験期間全体での投与日数の和とした。

有効性は副次評価項目とされ、レスポンドー (3002 試験参加時の組入れ基準として用いた HAE 発作頻度と比較して、本剤投与期間中の HAE 発作頻度が 50%以上減少した被験者) の割合等が評価された。ITT 集団におけるレスポンドーの割合 (Wilson 法による 95%CI) は、40 IU/kg 投与で 93.5% (58/62 例) (84.6, 97.5)、60 IU/kg 投与で 91.7% (55/60 例) (81.9, 96.4) であった。

安全性について、本剤 40IU/kg では 88.9% (56/63 例) に 948 件、本剤 60IU/kg では 82.9% (58/70 例) に 849 件の有害事象が認められた。有害事象及び副作用の発現状況と、いずれかの投与量で 5%以上に認められた有害事象を表 21 に示す。なお、副作用のほとんどが注射部位反応であった。

表 21 有害事象及び副作用の発現状況といずれかの投与で5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	40 IU/kg 投与 (N=63)				60 IU/kg 投与 (N=70)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
有害事象全体	56 (88.9)	948	36 (57.1)	697	58 (82.9)	849	32 (45.7)	556
注射部位反応全体	35 (55.6)	692	35 (55.6)	692	32 (45.7)	554	32 (45.7)	554
有害事象 (PT)								
鼻咽頭炎	12 (19.0)	23	0	0	21 (30.0)	36	0	0
注射部位疼痛	17 (27.0)	211	17 (27.0)	211	10 (14.3)	51	10 (14.3)	51
注射部位紅斑	10 (15.9)	45	10 (15.9)	45	12 (17.1)	331	12 (17.1)	331
頭痛	10 (15.9)	22	0	0	10 (14.3)	19	1 (1.4)	1
注射部位内出血	9 (14.3)	56	9 (14.3)	56	7 (10.0)	22	7 (10.0)	20
上気道感染	8 (12.7)	10	0	0	8 (11.4)	10	0	0
注射部位反応	5 (7.9)	75	5 (7.9)	75	8 (11.4)	72	8 (11.4)	72
背部痛	7 (11.1)	7	0	0	3 (4.3)	4	0	0
気管支炎	7 (11.1)	7	0	0	2 (2.9)	2	0	0
関節痛	6 (9.5)	6	0	0	5 (7.1)	5	0	0
注射部位血腫	6 (9.5)	11	6 (9.5)	11	4 (5.7)	12	4 (5.7)	12
尿路感染	3 (4.8)	4	0	0	6 (8.6)	6	0	0
悪心	5 (7.9)	10	1 (1.6)	1	4 (5.7)	14	0	0
挫傷	5 (7.9)	5	0	0	1 (1.4)	1	0	0
副鼻腔炎	4 (6.3)	4	0	0	4 (5.7)	7	0	0
注射部位硬結	4 (6.3)	19	4 (6.3)	19	3 (4.3)	4	3 (4.3)	4
注射部位腫脹	4 (6.3)	19	4 (6.3)	19	2 (2.9)	2	2 (2.9)	2
下痢	4 (6.3)	12	0	0	2 (2.9)	2	0	0
筋肉痛	4 (6.3)	6	1 (1.6)	1	1 (1.4)	6	0	0
片頭痛	4 (6.3)	8	0	0	0	0	0	0
歯痛	1 (1.6)	1	0	0	4 (5.7)	4	0	0

治験中止に至った有害事象は、4例4件（本剤40 IU/kgでは筋肉痛1例1件、本剤60 IU/kgでは急性心筋梗塞、関節痛及び頭痛各1例1件）認められ、筋肉痛と頭痛は治験薬との因果関係ありと報告された。転帰はいずれも回復とされた。重篤な有害事象は、9例12件（本剤40 IU/kgでは4例5件（1例に脱水及び低カリウム血症各1件、びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫、挫傷、気管支炎各1例1件）、本剤60 IU/kg投与では5例6件（1例に浮動性めまい及び胸痛各1件、1例に肺炎1件、急性心筋梗塞、胆石症、複視各1例1件）、本剤80 IU/kg投与では1例1件（遺伝性血管浮腫）認められた。いずれの事象も因果関係はなしとされ、転帰は、複視の1例1件の未回復を除きいずれも回復又は軽快とされた。

7.3.3 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2.2：3003試験、実施期間2020年6月～2021年2月）

12歳以上のC1-INH活性が50%未満かつC4タンパク質量が基準値未満のHAE1型又はHAE2型の日本人患者（目標被験者数10例）に本剤を皮下投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討する非無作為化非盲検非対照試験が国内10施設で実施された。

本試験は、スクリーニング期（最長4週間）、導入期（最長8週間）、本剤治療期（16週間）及びPK/PD用血液検体採取のための最終投与後の追跡調査期（2週間）の4パートで構成された。HAE発作頻度に関する組入れ基準は、①導入期においては、スクリーニング来院前3カ月のうち連続する2カ月間にHAE発作が4回以上発現した被験者、②治療期においては、導入期の最初の2週間にHAE発作が1回以上、又は導入期中の連続する4週間にHAE発作が2回以上発現した被験者、とされた。

本剤治療期の用法・用量は本剤60 IU/kgを週2回16週間腹部へ皮下投与とされた。

文書による同意が得られた10例がスクリーニングを受けて導入期へ移行し、そのうち本剤治療期に移行した9例がFASとされ、本剤が投与された9例全例が安全性解析対象集団とされた。主要な解析はFASを対象に実施された。

治験薬への曝露期間の平均値±標準偏差（範囲）は、15.683±0.1992 週（15.29, 15.86）であった。

有効性について、主要評価項目は、本剤治療期中及び導入期中の 1 カ月あたりの HAE 発作頻度とされた。有効性の評価期間は本剤治療期の 3 週目の初日（Day15）から 16 週目の受診日又は本剤最終投与後 4 日までとされ、当該期間に 3 例に 8 回の HAE 発作が発現し、6 例は HAE 発作がみられなかった。HAE 発作頻度は表 22 のとおりで、導入期と比較して本剤治療期では HAE 発作頻度が低下した。

表 22 HAE 発作頻度（回/月）（FAS）

	導入期	本剤治療期
解析被験者数	9	9
平均値±標準偏差	3.691±1.0909	0.295±0.4815
中央値（範囲）	3.581（2.03, 5.64）	0.000（0.00, 1.32）
導入期と本剤治療期の中央値の差	-3.581	

安全性について、有害事象は 77.8%（7/9 例）に 109 件認められた。有害事象及び副作用の発現状況を表 23 に示す。有害事象の大部分（101/109 件）は軽度であり、転帰は腹部膨満の 1 例 1 件の未回復を除き、回復又は軽快であった。重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

表 23 有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数
有害事象全体	7（77.8）	109	3（33.3）	62
注射部位疼痛	2（22.2）	3	1（11.1）	2
上咽頭炎	2（22.2）	2	0	0
腹部膨満	2（22.2）	2	0	0
挫傷	2（22.2）	2	0	0
紅斑	1（11.1）	30	0	0
注射部位紅斑	1（11.1）	25	1（11.1）	25
倦怠感	1（11.1）	19	1（11.1）	19
注射部位反応	1（11.1）	16	1（11.1）	16
蕁麻疹	1（11.1）	4	0	0
水疱	1（11.1）	1	0	0
発疹	1（11.1）	1	0	0
急性副鼻腔炎	1（11.1）	1	0	0
中耳炎	1（11.1）	1	0	0
上腹部痛	1（11.1）	1	0	0
背部痛	1（11.1）	1	0	0

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床試験デザイン及び臨床データパッケージについて

申請者は、本申請に係る臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

HAE の有病率は約 5 万人に 1 人と推定されており、人種による差はないと報告されている（Allergy Asthma Clin Immunol. 2010; 6: 24）。また、HAE 管理のための WAO/EAACI ガイドラインでは、発作頻度の高い患者においては長期的な発作抑制治療を考慮することを推奨しており、C1-INH が長期的な発作抑制治療として推奨されている（Allergy. 2018; 73: 1575-96）。

本邦でも、HAE の有病率は海外と同程度と考えられ、国内患者数は約 2400 人と推定されている（難病 遺伝性血管性浮腫 医薬ジャーナル社, 2016）。国内 HAE 患者数が非常に限られていること等から、国内第Ⅲ相試験（3003 試験）は非盲検とし、プラセボ又は既存薬を対照としない試験計画とした。3003 試験の組入れ基準（年齢、HAE 発作頻度等）、用法・用量及び治験薬投与期間等は海外第Ⅲ相試験（3001

試験)と同様に設定した。また、国内 3003 試験、海外 3001 試験ともに有効性の主要評価は HAE 発作頻度で行い、3001 試験ではプラセボとの比較を行った。安全性については、国内 3003 試験、海外 3001 試験に加え、本剤と IV 製剤の薬物動態を比較した海外第 I 相試験 (1001 試験)、HAE 患者における本剤の用量範囲、薬物動態及び薬力学を検討した海外第 I/II 相試験 (2001 試験)並びに本剤の長期投与時の安全性を検討した海外第 III 相試験 (3002 試験)も含めて検討した。

以上より、表 14 に示す 5 試験を評価資料として臨床データパッケージを構成した。

機構は、以下のように考える。

HAE 患者の疫学情報、急性発作時、侵襲を伴う処置による HAE の急性発作の発作抑制 (短期発作抑制)に C1-INH の静脈内投与を行う治療コンセプト等は国内外で同様であることから (国内ガイドライン)、内因性・外因性民族的要因による本剤の有効性及び安全性への影響は大きくないと考える。また、本邦の HAE 患者数は非常に限られていることから、国内 3003 試験を非盲検非対照試験とし、海外 3001 試験の成績を利用して有効性を評価する計画としたことはやむを得ないものとする。

以上より、本剤の有効性について、主に国内 3003 試験と海外 3001 試験の成績から HAE 発作頻度を評価し、海外 3002 試験の長期投与での結果も確認した。また、安全性については、評価資料として提出された全ての臨床試験及び海外の製造販売後の安全性情報も含め、有害事象の発現状況を評価した。

7.R.2 有効性について

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明している。

海外 3001 試験及び国内 3003 試験における HAE 発作頻度は、表 18 (海外 3001 試験、回/日)及び表 22 (国内 3003 試験、回/月)のとおりであった。海外 3001 試験では、60 IU/kg 投与、40 IU/kg 投与ともにプラセボとの比較において統計学的に有意な差が認められ、40 IU/kg 投与と比較して、60 IU/kg 投与でより良好な治療効果が認められた。国内 3003 試験の 60 IU/kg 投与の結果 (表 22)は、海外 3001 試験の結果 (60 IU/kg の HAE 発作頻度 (回/月): 平均値±標準偏差は 0.53 ± 0.771 、中央値 (範囲)は 0.29 (0.0, 3.1))と同様の傾向を示しており、日本人において本剤 60 IU/kg を週 2 回皮下投与した時の有効性を支持する成績であるとする。

また、両試験の副次評価項目であるレスポonder (HAE 発作頻度がプラセボ又は導入期と比較して 50%以上相対的に減少した被験者)の割合を表 24 に、HAE 発作時のレスキュー薬の使用頻度を表 25 に示す。いずれの評価項目についても、本剤の有効性を支持する結果であった。

なお、国内 3003 試験では、副次評価項目として HAE 発作の重症度が評価された (発作症状の程度に基づき治験担当医師が軽度、中等度及び重度の 3 段階評価)。中等度又は重度の HAE 発作は、導入期には 8 例 (88.9%)に 17 件 (中等度 16 件、重度 1 件)、本剤治療期には 3 例 (33.3%)に 6 件の中等度の発作が認められ、本剤治療期中の重度の発作の発現はなかった。

表 24 HAE 発作回数が対照と比較して相対的に減少した被験者の割合
(海外 3001 試験 : ITT 集団、国内 3003 試験 : FAS)

	海外 3001 試験		国内 3003 試験
	40 IU/kg (N=45)	60 IU/kg (N=45)	60 IU/kg (N=9)
解析被験者数	42	40	9
≥ 50% 減少した被験者 ^{a)} の割合 (例数) (95%CI) ^{b)}	76.2% (32) (61.5, 86.5)	90.0% (36) (76.9, 96.0)	100% (9) (70.1, 100.0)
40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与の差 (95%CI) ^{b)}	13.8% (-2.8, 29.7)		
≥ 70% 減少した被験者の割合 (例数) (95%CI) ^{b)}	66.7% (28) (51.6, 79.0)	82.5% (33) (68.1, 91.3)	77.8% (7) (45.3, 93.7)
40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与の差 (95%CI) ^{b)}	15.8% (-3.2, 33.3)		
≥ 90% 減少した被験者の割合 (例数) (95%CI) ^{b)}	42.9% (18) (29.1, 57.8)	57.5% (23) (42.2, 71.5)	66.7% (6) (35.4, 87.9)
40IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与の差 (95%CI) ^{b)}	14.6% (-6.7, 34.3)		

a) ≥ 50% 減少でレスポンドと定義された。

b) 海外 3001 試験 : Wilson 法による

表 25 レスキュー薬の使用頻度 (回/月) (海外 3001 試験 : ITT 集団、国内 3003 試験 : FAS)

	海外 3001 試験				国内 3003 試験	
	40 IU/kg (N=45)		60 IU/kg (N=45)		本剤治療期 (N=9)	導入期 (N=9)
	本剤 40 IU/kg	プラセボ	本剤 60 IU/kg	プラセボ		
解析被験者数	43	44	43	42	9	9
平均値±標準偏差	1.16±2.543	5.54±10.816	0.32±0.539	3.85±2.984	0.30±0.482	4.60±3.823
中央値 (範囲)	0.29 (0.0, 13.3)	3.99 (0.0, 73.1)	0.00 (0.0, 2.8)	2.92 (0.0, 13.4)	0.00 (0.0, 1.3)	2.17 (1.8, 13.0)

国内 3003 試験は被験者数が少なく、部分集団別に意味のある評価を行うことができなかったが、海外 3001 試験の主要評価項目及び副次評価項目 (レスポンドの割合) について、地域、性別、年齢、本剤以外の予防治療の別等による部分集団解析を実施した (表 26 及び表 27)。

主要評価項目及びレスポンドの割合について、部分集団解析の結果は全体集団の解析結果と同様であった。HAE 発作頻度はプラセボ投与と比較して本剤投与で低く、また 40 IU/kg 投与と比較して 60 IU/kg 投与で低かった。レスポンドの割合は、40 IU/kg 投与と比較して 60 IU/kg 投与で高かった。

表 26 部分集団における HAE 発作頻度 (回/日) (海外 3001 試験 : ITT 集団)

	本剤				プラセボ				
	40 IU/kg (N=45)		60 IU/kg (N=45)		高容量 (N=45)		低容量 (N=45)		
	n	発現頻度	n	発現頻度	n	発現頻度	n	発現頻度	
全体	43	0.04±0.076	43	0.02±0.025	44	0.12±0.069	42	0.13±0.076	
地域	米国	27	0.03±0.038	24	0.01±0.016	28	0.11±0.071	25	0.11±0.061
	米国以外	16	0.06±0.112	19	0.02±0.033	16	0.14±0.064	17	0.16±0.090
性別	男性	17	0.04±0.063	13	0.01±0.009	17	0.10±0.056	13	0.13±0.084
	女性	26	0.04±0.084	30	0.02±0.029	27	0.13±0.075	29	0.13±0.073
年齢	12 歳以上 17 歳未満	3	0.02±0.020	3	0.01±0.012	3	0.04±0.074	3	0.12±0.099
	17 歳以上 65 歳未満	36	0.04±0.080	37	0.02±0.027	37	0.12±0.059	36	0.14±0.077
	65 歳以上	4	0.05±0.065	3	0.03±0.016	4	0.16±0.120	3	0.11±0.040
予防治療 ^{a)}	静注用 C1-INH ^{b)}	9	0.10±0.134	12	0.02±0.027	9	0.12±0.104	13	0.14±0.094
	経口薬	8	0.04±0.053	8	0.02±0.036	7	0.15±0.069	8	0.13±0.070
	なし	27	0.02±0.043	25	0.01±0.020	29	0.12±0.063	23	0.12±0.068

平均値±標準偏差

N : ITT 集団の例数

n : 解析データを有する例数

a) スクリーニング来院前 3 カ月以内に HAE の予防治療として使用

b) IV 製剤以外の他社製品を含む

表 27 部分集団におけるレスポンドーの割合 (%) (海外 3001 試験 : ITT 集団)

		40 IU/kg (N=45)			60 IU/kg (N=45)		
		n	% (例数)	95%CI ^{a)}	n	% (例数)	95%CI ^{a)}
全体		42	76.2% (32)	61.5, 86.5	40	90.0% (36)	76.9, 96.0
地域	米国	27	77.8% (21)	59.2, 89.4	23	87.0% (20)	67.9, 95.5
	米国以外	15	73.3% (11)	48.0, 89.1	17	94.1% (16)	73.0, 99.0
性別	男性	17	64.7% (11)	41.3, 82.7	13	92.3% (12)	66.7, 98.6
	女性	25	84.0% (21)	65.3, 93.6	27	88.9% (24)	71.9, 96.1
年齢	12 歳以上 17 歳未満	3	33.3% (1)	6.1, 79.2	3	66.7% (2)	20.8, 93.9
	17 歳以上 65 歳未満	35	80.0% (28)	64.1, 90.0	34	91.2% (31)	77.0, 97.0
	65 歳以上	4	75.0% (3)	30.1, 95.4	3	100.0% (3)	43.9, 100.0
予防薬 ^{b)}	静注用 C1-INH ^{c)}	9	55.6% (5)	26.7, 81.1	12	83.3% (10)	55.2, 95.3
	経口薬	7	85.7% (6)	48.7, 97.4	8	87.5% (7)	52.9, 97.8
	なし	27	81.5% (22)	63.3, 91.8	22	90.9% (20)	72.2, 97.5

N : ITT 集団の例数

n : 解析データを有する例数

a) Wilson 法による

b) スクリーニング来院前 3 カ月以内に HAE の予防治療として使用

c) IV 製剤以外の他社製品を含む

12 歳以上の HAE 患者を対象とした海外 3001 試験では、17 歳未満の小児の被験者は 6 例と少なかったが、6 歳以上の HAE 患者を対象とした海外 3002 試験では 17 歳以下の小児が 10 例組み入れられ、そのうち 12 歳未満の被験者は 3 例 (10 歳 2 例、8 歳 1 例) であった。各被験者の HAE 発作頻度減少率 (試験前対本剤投与期間中) は、10 歳 (本剤 60 IU/kg) 100%、10 歳 (本剤 40 IU/kg) 96.4%、8 歳 (本剤 40 IU/kg) 97.1% であった。副次評価項目のレスポンドーの割合と探索的評価項目の HAE 発作頻度及びレスキュー薬の使用頻度について、年齢別の部分集団解析を追加解析として実施した (表 28)。17 歳以下の小児においても、全体集団と同様の結果であった。

表 28 全体集団及び年齢別の部分集団解析の結果 (海外 3002 試験 : ITT 集団)

		40 IU/kg (N=63)			60 IU/kg (N=63)		
レスポンドーの割合 (%)							
年齢区分	n	% (例数)	95%CI ^{a)}	n	% (例数)	95%CI ^{a)}	
全体	62	93.5% (58)	84.6, 97.5	60	91.7% (55)	81.9, 96.4	
17 歳以下	5	100.0% (5)	56.6, 100.0	5	100.0% (5)	56.6, 100.0	
17 歳超	57	93.0% (53)	83.3, 97.2	55	90.9% (50)	80.4, 96.1	
HAE 発作頻度 (回/月)							
年齢区分	n	平均値 ± 標準偏差		n	平均値 ± 標準偏差		
全体	62	0.447 ± 0.7372		63	0.454 ± 0.8582		
17 歳以下	5	0.285 ± 0.3656		5	0.225 ± 0.3335		
17 歳超	57	0.461 ± 0.7615		58	0.474 ± 0.8879		
レスキュー薬使用頻度 (回/月)							
年齢区分	n	平均値 ± 標準偏差			平均値 ± 標準偏差		
全体	62	0.264 ± 0.5722		63	0.313 ± 0.8040		
17 歳以下	5	0.106 ± 0.0705		5	0.078 ± 0.1540		
17 歳超	57	0.277 ± 0.5949		58	0.333 ± 0.8344		

N : ITT 集団の例数、n : 解析データを有する例数

a) Wilson 法による

本剤の長期的な有効性について、海外 3002 試験期間中の HAE 発作頻度及び発作が発現しなかった被験者の割合を表 29 に示す。海外 3002 試験での長期の本剤の HAE 発作頻度は、海外 3001 試験及び国内 3003 試験と同様であった。また、海外 3002 試験の最長 2.5 年を超える試験期間を通じて、HAE 発作が発現しなかった被験者は、40 IU/kg 投与で 34.9% (22/63 例)、60 IU/kg 投与で 44.4% (28/63 例) であった。

表 29 試験期間中の HAE 発作頻度及び発作を認めなかった被験者割合 (海外 3002 試験 : ITT 集団)

	40 IU/kg (N=63)				60 IU/kg (N=63)			
	発作頻度 (回/月)		発作 0 の被験者		発作頻度 (回/月)		発作 0 の被験者	
試験終了日まで	n	平均値±標準偏差	n	割合 (例数)	n	平均値±標準偏差	n	割合 (例数)
第 3 週～第 6 月	62	0.574±0.9493	63	46.0% (29)	63	0.486±1.0055	63	54.0% (34)
第 7 月～第 12 月	58	0.298±0.5544	58	56.9% (33)	58	0.385±0.9163	58	69.0% (40)
第 13 月～第 18 月	22	0.227±0.4975	22	63.6% (14)	24	0.354±0.9013	24	66.7% (16)
第 19 月～第 24 月	22	0.250±0.3771	22	54.5% (12)	24	0.278±0.6804	24	66.7% (16)
第 25 月～第 30 月	21	0.190±0.4650	21	76.2% (16)	23	0.0081±0.2085	23	82.6% (19)
第 31 月～第 35 月	5	0.239±0.5351	5	80.0% (4)	5	0.000±0.000	5	100.0% (5)

N : ITT 集団の例数、n : 解析データを有する例数

以上より、HAE の長期の発作抑制を目的として日本人患者に本剤 60 IU/kg を週 2 回皮下投与した際の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

海外 3001 試験の主要評価項目である HAE 発作頻度について、プラセボ投与時と比較した場合の本剤投与時の有効性が示された。また、国内 3003 試験の被験者数は限られていたものの、本剤投与時の主要評価項目である 1 カ月あたりの HAE 発作頻度は、海外 3001 試験の本剤投与時の成績と同様であった。さらに、7.R.1 に記載のとおり、内因性・外因性民族的要因は本剤の有効性に大きく影響しないと考えられること、国内外の臨床試験における HAE 発作頻度以外の評価項目についても本剤の有効性が示唆される結果が得られていること、及び最長 35 カ月継続して本剤の定期的投与が行われた海外 3002 試験において、本剤の有効性の持続が認められたことを踏まえると、日本人患者においても本剤 60 IU/kg を週 2 回投与した際の長期の HAE 発作抑制効果は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 臨床試験における安全性について

臨床試験における本剤の安全性について、申請者は以下のように説明している。

本剤を用いた海外 2001 試験、海外 3001 試験、海外 3002 試験及び国内 3003 試験において、175 例の HAE 患者に本剤が投与された。臨床試験において重篤な有害事象は、海外 2001 試験 2 例 2 件、海外 3001 試験 3 例 4 件、海外 3002 試験 9 例 12 件に認められた。転帰は、海外 3002 試験の複視 1 例を除きいずれも回復又は軽快とされた。国内 3003 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

各試験において認められた主な有害事象は注射部位反応であった。第Ⅲ相試験における注射部位反応の発現状況を表 30 に示す。いずれの試験でも注射部位反応の大部分は治験薬との因果関係が認められた。また、一部の被験者に多くの注射部位反応が発現していた。重度の注射部位反応は、海外 3001 試験の高容量プラセボで 1 例 1 件、国内 3003 試験で 1 例 7 件認められ、それらを含め全ての注射部位反応の転帰は回復であった。注射部位反応以外の有害事象の概要を表 31 に示す。

重篤な有害事象、副作用、注射部位反応及びその他の有害事象の発現割合は試験間で異なっていたものの、臨床的に問題となる顕著な差や、長期投与に関連した安全性上の懸念は認められておらず、日本人集団と外国人集団とで本剤の安全性プロファイルに差は認められなかった。

表 30 第Ⅲ相試験における注射部位反応の発現状況（安全性解析対象集団）

	海外 3001 試験								海外 3002 試験（長期投与試験）				国内 3003 試験	
	40 IU/kg (N=43)		60 IU/kg (N=43)		高容量プラセボ (N=44)		低容量プラセボ (N=42)		40 IU/kg (N=63)		60 IU/kg (N=70)		60 IU/kg (N=9)	
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
総 AE	29 (67.4)	342	30 (69.8)	157	27 (61.4)	203	30 (71.4)	141	56 (88.9)	948	58 (82.9)	849	7 (77.8)	109
ISR	12 (27.9)	274	15 (34.9)	103	10 (22.7)	149	11 (26.2)	63	35 (55.6)	692	32 (45.7)	554	3 (33.3)	44
Related	12 (27.9)	274	13 (30.2)	97	10 (22.7)	149	10 (23.8)	61	35 (55.6)	692	32 (45.7)	554	2 (22.2)	43
重度 ISR	0	0	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	7

n : 発現例数、AE : 有害事象、ISR : 注射部位反応、Related : 因果関係がある注射部位反応

表 31 第Ⅲ相試験における注射部位反応以外の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	海外 3001 試験								海外 3002 試験（長期投与試験）				国内 3003 試験	
	40 IU/kg (N=43)		60 IU/kg (N=43)		高容量プラセボ (N=44)		低容量プラセボ (N=42)		40 IU/kg (N=63)		60 IU/kg (N=70)		60 IU/kg (N=9)	
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
総 AE	29 (67.4)	342	30 (69.8)	157	27 (61.4)	203	30 (71.4)	141	56 (88.9)	948	58 (82.9)	849	7 (77.8)	109
ISR 以外 AE	23 (53.5)	68	25 (58.1)	54	21 (47.7)	54	27 (64.3)	78	50 (79.4)	256	56 (80.0)	295	6 (66.7)	65
Related	5 (11.6)	9	3 (7.0)	8	3 (6.8)	3	1 (2.4)	1	4 (6.3)	5	3 (4.3)	4	1 (11.1)	19
重度	2 (4.7)	2	2 (4.7)	3	2 (4.5)	3	3 (7.1)	5	8 (12.7)	10	7 (10.0)	8	0	0

n : 発現例数、AE : 有害事象、ISR : 注射部位反応、Related : 因果関係がある注射部位反応以外の有害事象

7.R.3.2 製造販売後の安全性情報

本剤及び IV 製剤の製造販売後の安全性情報について、申請者は最新の PSUR（調査対象期間：20 年 月 日～20 年 月 日）に基づき以下のように説明している。

本剤の開発開始（2004 年 1 月 12 日）以降、臨床試験の累積被験者数（本剤及び IV 製剤）は 例と推定される。また、本剤（国際誕生日（2017 年 6 月 22 日）以降）及び IV 製剤（パスツリゼーション製剤販売開始（1985 年）以降）は、20 年 月 日までにそれぞれ約 億 千万 IU（ 万回分、 人・年相当）及び 億 千万 IU（ 万回分、 人・年相当）が販売され、両剤合わせて 12607 件の副作用が報告され、そのうち 9260 件は重篤な副作用であった。また、最新の PSUR 調査対象期間中に、本剤は約 億 千万 IU（ 万回分、 人・年相当）、IV 製剤は約 億 千万 IU（ 万回分、 人・年相当）が販売され、両剤合わせて 5983 件の副作用が報告され、そのうち 4524 件が重篤な副作用であったが、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼし得る新たな安全性関連情報は得られていない。製造販売後に報告された主な副作用を表 32 に示す。

表 32 製造販売後に報告された主な副作用 a)

基本語 (PT)	IV 製剤	本剤
遺伝性血管浮腫	1222 (1216)	5677 (5674)
有害事象なし	204 (1)	521 (0)
薬効欠如	285 (270)	158 (158)
頭痛	62 (7)	58 (5)
注射部位疼痛	14 (1)	57 (0)
評価不能の事象	43 (29)	55 (50)
腫脹	67 (51)	36 (31)
腹部膨満	98 (67)	22 (15)
未承認適応に対する薬効欠如	81 (37)	7 (0)
妊娠時曝露	97 (3)	0 (0)

件数（重篤件数）

a) 副作用＝IV 製剤又は本剤との関連性が否定できないと評価された製造販売後のすべての報告（自発報告を含む）。

7.R.3.3 その他の注目すべき有害事象

IV 製剤の添付文書において注意喚起されている血栓塞栓性事象及びショック・アナフィラキシーについて、申請者は、以下のように説明している。

7.R.3.3.1 血栓塞栓性事象

臨床試験において発現した血栓塞栓性事象に関連する可能性のある有害事象を SMQ「塞栓および血栓」を用いて特定し医学的評価を実施した。海外第Ⅲ相試験において、血栓塞栓性事象が2例に発現した。その内訳は海外 3001 試験の肺塞栓症の1例（プラセボ投与）と海外 3002 試験の急性心筋梗塞の1例（60 IU/kg 投与）であり、いずれも重篤な有害事象であった。肺塞栓症の1例は、血栓塞栓性事象の家族歴及び大量喫煙歴があり、臨床試験での治験薬の初回投与前に症状が認められていた。急性心筋梗塞の1例は、過体重、大量喫煙、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症を有しており、心臓専門医の評価では、当該事象は「特発性冠動脈血栓症ではなく、軽度の血栓形成に関連したアテローム動脈硬化性プラーク破裂の自然発症」が原因である可能性がある」と結論づけられた。両事象とも、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。国内 3003 試験では血栓塞栓性事象は認められなかった。

製造販売後の安全情報として、最新の PSUR 調査対象期間中に22例25件（IV 製剤7例9件、本剤13例14件、IV 製剤及び本剤2例2件）の血栓塞栓性事象の報告があり、そのうち20件（IV 製剤6件、本剤12件、IV 製剤及び本剤2件）が重篤であったが、致死的な転帰は報告されていない。因果関係が否定されなかった血栓塞栓性事象は、IV 製剤の脳血管発作、心筋梗塞及び網膜血管血栓症各1件であった。以上の本剤の臨床試験及び最新の PSUR 調査対象期間中に報告された血栓塞栓性事象による、本剤及びIV 製剤の安全性プロファイルへの新たな懸念はないと考えている。

海外において、承認されていない効能・効果、用法・用量ではあるが、体外循環使用下の心臓外科手術周術期の毛細血管漏出症候群（CLS）の予防又は治療を目的にIV 製剤を投与した際に致死的な血栓症の報告があったため、本剤の添付文書においては、IV 製剤と同様に、臨床使用に基づく情報として当該報告内容に係る注意喚起を行う予定である。

7.R.3.3.2 ショック・アナフィラキシー

海外第Ⅲ相試験において認められたアナフィラキシー及び過敏症に関連する可能性のある事象を、SMQ「過敏症 [広域]」、「アナフィラキシー反応 [広域]」及び「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態 [広域]」を用いて特定し医学的評価を実施した。海外 3001 試験と海外 3002 試験の併合集団では、アナフィラキシーに関連する可能性のある事象として、本剤併合集団の24例44件及びプラセボ併合集団の3例4件が特定された。本剤併合集団で特定された主な事象は、咳嗽6例7件、そう痒症4例5件、発疹4例4件、蕁麻疹3例10件及び紅斑3例3件であった。過敏症に関連する可能性のある事象は、本剤併合集団の36例113件及びプラセボ併合集団の12例15件が特定された。本剤併合集団で特定された主な事象は、そう痒症4例5件、発疹4例4件、季節性アレルギー4例4件、蕁麻疹3例10件、紅斑3例3件及び注射部位発疹3例53件であった。なお、特定された事象には、全身性のもは含まれていない。アナフィラキシー又は過敏症に関連する可能性のある事象は、大部分が軽度で、本剤との因果関係はなしと報告され、転帰は回復であった。

国内 3003 試験においても、アナフィラキシー及び過敏症に関連する可能性のある事象を、海外第Ⅲ相試験と同一の SMQ を用いて特定したところ、紅斑、蕁麻疹、水疱及び発疹各1例1件が特定された。

全ての事象が軽度で、転帰は回復であり、本剤との因果関係はなしと報告された。なお、国内 3003 試験で特定された事象には全身性のものは含まれていない。

製造販売後の安全性情報として、最新の PSUR 調査対象期間中に 88 例 143 件（IV 製剤 16 例 40 件、本剤 63 例 92 件、IV 製剤及び本剤 8 例 10 件、その他の C1-INH 製剤 1 例 1 件）の過敏症／アナフィラキシー反応の報告があり、そのうち 55 件（IV 製剤 12 件、本剤 39 件、IV 製剤及び本剤 3 件、その他の C1-INH 製剤 1 件）が重篤であったが、致死的な転帰は報告されていない。本剤の臨床試験及び最新の PSUR 調査対象期間中に報告された過敏症／アナフィラキシー反応による本剤及び IV 製剤の安全性プロファイルへの新たな懸念はないと考えるが、本剤はタンパク質製剤であり、臨床試験及び製造販売後にも過敏症／アナフィラキシー反応に関連する事象が報告されていることから、添付文書において、IV 製剤と同様の注意喚起を行う。

機構は、申請者の説明及び 7.R.3 の検討より、本剤の安全性プロファイルは忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の臨床的位置付けについて、機構は以下のように考える。

HAE に対する治療として、国内外のガイドラインでは、発作時の治療、発作を誘発する侵襲を伴う処置により生じる発作の発症抑制（短期予防）及び定期的投与による長期的な発作の発症抑制（長期予防）が推奨され（国内ガイドライン、WAO/EAACI ガイドライン）、本邦では、長期予防についてベロトラルスタット塩酸塩とラナデルマブ（遺伝子組換え）が承認されている。約半数の HAE 患者が 12 歳までに初発の発作を経験すると報告されているが、両剤の投与対象年齢は 12 歳以上であること、またベロトラルスタット塩酸塩は、P-糖タンパク質、CYP2D6 及び CYP3A4 の阻害作用を有し併用注意となる薬剤が存在する等の課題がある。長期的な HAE 発作の発症抑制の必要性は、個々の患者の状態を考慮して検討する必要があるものの、12 歳未満の HAE 患者も対象とした第Ⅲ相試験において本剤の有効性及び安全性が確認されていること等も踏まえると、本剤は、12 歳未満の小児を含む HAE 患者において、HAE 発作の長期的な発症抑制における新たな選択肢の一つとなると判断した。

機構は、HAE 患者を対象とした国内 3003 試験、海外 3001 試験及び海外 3002 試験成績から、本剤の定期的投与による有効性は期待でき、安全性も許容可能と考える。したがって、本剤の臨床的位置付けをふまえ、本剤の効能・効果を「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」とすることは受入れ可能と判断した。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量の設定及び用量調節の必要性について

本剤の用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

海外 3001 試験における本剤の用量は、以下より 40 IU/kg 及び 60 IU/kg 週 2 回皮下投与と設定した。

- 海外 2001 試験において、4 週時点での血漿中 C1-INH 活性トラフ値の実測値とモデルから算出された値は同様であったこと（7.2.1、表 16）。
- 海外 2001 試験の被験者を対象とした探索的な母集団薬物動態解析から、3000 IU 投与（体重 75 kg 換算で 40 IU/kg）により、定常状態での C1-INH 活性トラフ値が HAE 発作予防の閾値とされる約 40%を超え、4500 IU 投与（体重 75 kg 換算で 60 IU/kg）では、定常状態での C1-INH 活性トラフ

値の平均値は正常値の約 60%を達成できると考えられたこと。

- 体重調整用量では、固定用量と比べて体重域全体において、より一貫性のある曝露量が得られたこと。

海外 3001 試験では、本剤 60 IU/kg を週 2 回投与時の定常状態において、血漿中 C1-INH タンパク質の実測値の平均値は正常範囲に近づき、C4 タンパク質の実測値の平均値は正常範囲内で安定したが、40 IU/kg 投与では同様の結果が得られなかった。また、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与でより良好な有効性が認められ、用量依存的または年齢依存的な安全性の懸念は認められなかった。さらに、海外 3002 試験においても 2 年を超える期間を一貫して、本剤の有効性及び安全性について問題は認められなかった。加えて、曝露-反応解析からは、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で HAE 発作の相対リスクが減少することが予測された (6.2.3.2 参照)。

なお、海外 3002 試験では、評価期間中の HAE 発作の回数により、20 IU/kg ずつ 80 IU/kg まで増量することが可能とされ、試験期間中に 9 例 (40 IU/kg 投与の 7 例、60 IU/kg 投与の 2 例) が増量を行った。これらの被験者における HAE 発作頻度 (回/日) を表 33 に示す。

表 33 試験期間中に用量を増量した被験者の HAE 発作頻度 (回/日) (海外 3002 試験)

被験者番号	治療期	治療前		40 IU/kg 投与		60 IU/kg 投与		80 IU/kg 投与	
		評価期間	発作頻度	評価期間	発作頻度	評価期間	発作頻度	評価期間	発作頻度
40 IU/kg 投与に割り付けられた被験者									
082-1001	1	91	0.253	45	0.267	293	0.010		
082-1003	2	91	0.308	185	0.097	152	0.092		
083-1003	2	91	0.242	182	0.126	155	0.013		
027-1001	2	91	0.165	182	0.099	98	0.061	44	0.023
228-0004	2・継続期	91	0.099	238	0.038	185	0.043	513	0.037
243-0004	2	91	0.088	238	0.025	658	0.002		
250-0001	2	91	0.264	182	0.060	626	0.005		
60 IU/kg 投与に割り付けられた被験者									
223-0002	継続期	91	0.066			549	0.091	371	0.054
228-1001	継続期	91	0.066			604	0.023	243	0.004

60 IU/kg 投与においては、40 IU/kg 投与よりも発作頻度が減少した被験者が多い一方、80 IU/kg まで増量しても発作頻度が変わらない被験者も 1 例認められた。60 IU/kg から増量を要した被験者は少数にとどまり、多くの被験者では 60 IU/kg 投与での有効性及び安全性に問題はなかった。また、HAE の一過性で多様な個々人の疾病活動性と HAE 発作の引き金となりうる既知の様々な状態及びイベント等を考慮すると、60 IU/kg 超への増量によってもすべての患者における発作の完全な発症抑制は困難と考える。

国内 3003 試験では、海外 3001 試験において高い有効性が示され、かつ海外の承認用量である 60 IU/kg 投与のみを検討した。日本人被験者でも、本剤 60 IU/kg の週 2 回の皮下投与による本剤の有効性及び C1-INH トラフ値は外国人被験者と同様であった。

以上より、本剤の用法・用量として、1 回 60 IU/kg の週 2 回投与を設定することが適切と考える。

機構は、国内外の臨床試験成績から、1 回 60 IU/kg の週 2 回皮下投与を本剤の用法・用量に設定することは可能と判断した。

7.R.5.2 小児における本剤の投与可能年齢下限について

申請者は、本剤の投与可能年齢の下限について以下のように説明している。

3001 試験及び 3003 試験では 12 歳以上の患者を、3002 試験では 6 歳以上の HAE 患者を含める計画と

し、3002 試験では 8 歳以上の小児が組み入れられた。なお、3002 試験の対象年齢（6 歳以上）は、一般的な年齢区分（18 歳以上の成人、12～17 歳の青少年及び 2～11 歳の小児（場合により 2～5 歳及び 6～11 歳に区分））と、HAE 小児患者数の希少さや臨床試験の実施可能性等を考慮して設定したものである。薬物動態については、2001 試験、3001 試験及び 3002 試験の被験者（8～72 歳）を対象とした母集団薬物動態解析において年齢による大きな影響は認められなかった。また、3001 試験及び 3002 試験における部分集団解析では、小児と成人の有効性は同様の傾向であった（7.R.2、表 27 及び表 28）。

HAE 患者においては、通常は学童期又は青少年期に初発の発作を経験する（WAO/EAACI ガイドライン）とされており、本邦の調査でも、発作初発年齢の平均±標準偏差は 18.0±11.9 歳、中央値（範囲）は 15（0, 60）歳であった（Allergol Int 2021;70:235-243）。しかし、HAE 発作は年齢問わず起こりうるものであり、生後 4 週の新児における発作も報告されている（Mayo Clinic Proc 2000;75:349-354）。喉頭での発作により上気道に血管性浮腫が発現した場合には、気道径が細い小児では急速に窒息状態に陥る可能性がある（Arch Intern Med 2003;163:1229-35）ことも踏まえると、すべての小児 HAE 患者においても、成人と同様の効果的な治療（発作時治療、短期予防、長期予防）を受けられるようにする必要があると考える。

本剤は、HAE 発作時治療と短期予防に用いられる IV 製剤と同一の有効成分を含有する皮下注用 C1-INH 製剤である。一般的に C1-INH 濃度は新生児では低く、生後 6 カ月から 1 歳までに正常レベル（基準値 70～130%）まで上昇する。これに対し、C1-INH が欠乏している HAE 患者に本剤（60 IU/kg）投与した際の C1-INH 活性の平均値は基準値下限（70%）程度まで上昇し、かつ基準値上限（130%）を超えなかった（6.2.2 参照）。また、3002 試験の小児被験者（12 歳未満 3 例：8 歳 1 例、10 歳 2 例）の C1-INH 活性は全体集団と同様であった。

製造販売後安全性情報（販売開始から 20 年 月 日まで）においても IV 製剤で 208 例（427 件）、皮下注用 C1-INH 製剤で 143 例（342 件）、IV 製剤及び皮下注用及び C1-INH 製剤（両剤を使用）で 11 例 69 件の小児患者での副作用報告があり、年齢別の内訳は表 34 のとおりであった。小児使用例で報告された主な事象は、IV 製剤では HAE73 件、薬効欠如 29 件、有害事象なし 17 件及び頭痛 11 件、皮下注用 C1-INH 製剤では HAE196 件、注射部位疼痛 10 件及び薬効欠如 10 件、両剤使用では HAE54 件であった。

表 34 小児 HAE 患者における C1-INH 製剤使用例数

	新生児（生後 1 カ月未満）	幼児（生後 1 カ月～2 歳未満）	小児（2 歳～6 歳未満）	小児（6 歳～12 歳未満）	青少年（12～18 歳未満）	年齢不明小児
IV 製剤 ^{a)}	12	10	15	50	103	18
皮下注用 C1-INH 製剤 ^{b)}	0	1	2	28	104	8
IV 製剤及び皮下注用 C1-INH 製剤	0	0	0	1	8	2

a) 発作時治療及び短期予防目的での使用

b) 長期予防目的での使用。本剤の他、CSL 製の皮下注用 C1-INH 製剤（Berinert 2000、Berinert 3000）を含む。

また、IV 製剤では本邦での小児用量の承認はないものの、初回承認（平成 2 年 6 月 29 日）後に実施された使用成績調査では、25 例中 2 例の 15 歳未満の小児患者（投与時年齢 9 歳、8～11 歳）において副作用は報告されていない²⁾。さらに、18 歳未満の小児 HAE 患者の前方視的調査（1986～2018 年）にお

²⁾ 平成 23 年 4 月 4 日付 再審査報告書 ベリナート P 静注用 500

いて、IV 製剤は発作時治療としては1歳から、短期予防としては3歳から、間歇的な予防投与としては6歳から投与されており、IV 製剤投与に関連した全身性のアレルギー反応、感染症伝播、抗 C1-INH 抗体の産生又は血栓塞栓症はいずれも発現しなかったことが報告されている（J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:2379-83）。なお、WAO/EAACI ガイドラインでは、12歳未満の小児における長期予防にはヒト血漿由来の C1-INH 製剤（pdC1-INH）による C1-INH の補充が推奨されている。

以上のとおり、pdC1-INH 製剤の小児への投与による C1-INH の補充について、本剤及び IV 製剤の製造販売後の安全性情報や文献情報等を検討した結果、小児特有の安全性上の懸念を示唆する情報はなく、年齢範囲を制限することなく本邦の小児患者においても本剤を使用できると考える。ただし、小児の臨床試験成績は限られていることから、添付文書において、小児の臨床試験成績が限られる旨を情報提供し、通常の安全性監視活動において、小児を含む安全性情報の収集を継続する。

機構は、以下のように考える。

本剤は、国内においても長期間の使用実績がある IV 製剤と同一の有効成分を含有する皮下注用 pdC1-INH 製剤であること、国内外の製造販売後安全性情報において小児集団特有の安全性上の懸念が示唆される情報は確認されていないこと等を考慮すると、用法・用量に年齢の下限を設定する必要はないとの申請者の説明は受入れ可能と判断する。

年齢下限の設定要否を含む用法・用量の記載については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.3 在宅自己投与について

申請者は、在宅自己投与について以下のように説明している。

臨床試験では被験者（又はその介護者）が本剤を皮下投与した。また、被験者は試験開始時に実施医療機関で治験責任医師等の監督の下で指導を受けた後に、在宅で自己投与を行った。全投与回中の在宅自己投与回数は、3001 試験（60 IU/kg 投与 43 例）で 1234/1320 回、3002 試験（60 IU/kg 投与 70 例）で 9307/9433 回、3003 試験（60 IU/kg 投与 9 例）で 259/277 回であった。以上のとおり、臨床試験はほぼ全てが在宅自己投与下で実施され、被験者及び医療機関のいずれからも注射手技等に関する問題は報告されていないことから、本剤の在宅自己投与に関する安全性は確認できたと考える。なお、在宅自己投与の妥当性の判断や患者教育に留意すべきである旨は、添付文書にて注意喚起を行う。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本剤の安全性等を確認することを目的として、HAE 急性発作の発症抑制のために本剤を投与した患者を対象に、一般使用成績調査を実施する。本調査では、安全性検討事項として設定する事象のうち、ショック・アナフィラキシーの発現状況を中心に検討する。

調査予定例数は、海外第Ⅲ相試験（3001 試験及び 3002 試験）において、ショック・アナフィラキシーは認められなかったが、当該事象に関連する主な事象である発疹及びそう痒症が各 2.7%であったことを踏まえ、当該事象を一定の確率で検出できる症例数として 50 例（観察期間完了例として）と設定した。

観察期間は、以下の理由より、国内第Ⅲ相試験（3003 試験）における観察期間と同様に 16 週間と設定した。

- 日本人患者において本剤の 16 週を超える長期投与時のデータは得られていないものの、下記の点を踏まえると、日本人患者において長期投与に際しての安全性上の懸念はないと考えること。
 - ✓ 3002 試験において、投与期間依存的に明確な増加傾向を示す有害事象は認められず、12 カ月以降の投与期間での重篤な有害事象の発現は認められなかったこと
 - ✓ 3002 試験において、発現した有害事象の種類は投与期間によらず類似していたこと
 - ✓ 国内外において本剤の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないこと

機構は、以下のように考える。

本剤の日本人患者における検討例数は限られており、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性等を確認することを目的とした使用成績調査を実施するとの申請者の見解は受入れ可能である。また、本調査の安全性検討事項、調査予定症例数については、申請者の計画した内容で差し支えないと考える。一方で、本剤は長期投与されることが想定されるものの、日本人患者における本剤の長期投与時のデータは得られていないことから、製造販売後には本剤の長期投与時の安全性情報を収集することを目的として、観察期間を 16 週間よりも長期間とすることが適当である。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は HAE 患者の長期発作抑制治療薬として新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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

以上

審査報告 (2)

令和 4 年 8 月 8 日

申請品目

[販 売 名] ベリナート皮下注用 2000
[一 般 名] 人 C1-インアクチベーター
[申 請 者] CSL ベーリング株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 1 月 14 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性、効能・効果および用法・用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

なお、専門委員からは、小児における本剤の使用について、小児期に発作を起こすことも十分あり得ること、本剤と同一の有効成分を含有する IV 製剤における小児の使用経験も踏まえると、8 歳未満の小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない旨を情報提供した上で、用法・用量に年齢下限を設定せず使用可能とすることは妥当との意見が出された。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。なお、専門委員からは、臨床試験では小児症例が少なかったことから、製造販売後における日本人小児症例の情報の収集が重要、製造販売後調査においては長期間の観察が必要との意見が出された。

機構は、申請者に小児を含む情報収集と観察期間の延長を求め、申請者は適切に対応する旨回答した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 35 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 36 及び 37 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー	・血栓塞栓症 ・原材料に由来する感染症の伝播	なし

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

表 37 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	日常診療下における本剤の安全性及び有効性を長期投与時の情報も含めて確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を投与した HAE 患者（小児患者を含む）
観察期間	本剤投与後 1 年間
予定症例数	50 例
主な調査項目	患者背景（原疾患、前治療薬、既往歴・合併症、本剤投与開始前の HAE 発作状況等）、本剤の投与状況、HAE 関連の併用薬・併用療法、HAE 発作状況、有害事象、有害事象に関連する臨床検査値

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、特定生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

[用法・用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。
通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC _{0-last}	Area under the plasma concentration or activity-time curve to the last	投与後 0 時間から最終濃度 (活性) 測定可能時間までの血漿中濃度 (活性) - 時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	Area under the plasma C1-INH functional activity-time curve to the end of the dosing interval	投与後 0 時間から投与間隔終了時点までの血漿中 C1-INH 活性 - 時間曲線下面積
C _{avg}	Average plasma activity	血漿中活性の平均値
C1-INH	Human C1-esterase inhibitor	人 C1-インアクチベーター
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration or activity	最高血漿中濃度 (活性)
C _{trough}	Minimum (trough) plasma concentration or activity	血漿中最低 (トラフ) 濃度 (活性)
FAS	Full analysis set	—
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
ITT	Intent-to-treat	—
IU	International unit	国際単位
IV 製剤	—	販売名: ベリナート P 静注用 500 (CSL ベーリング株式会社)
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PTIR	Person-time incidence rate	人年法による発現率
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウム・ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
t _{1/2}	Apparent elimination half-life	見かけの消失半減期
T _{max}	Time to reach C _{max}	C _{max} 到達時間
Vd	Volume of distribution	分布容積
WAO/EAACI ガイドライン	The international WAO/EACCI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update	世界アレルギー機構 (WAO) / 欧州アレルギー・臨床免疫学会 (EAACI) ガイドライン 2017
イカチバント酢酸塩	Icatibant acetate	販売名: フィラジル皮下注 30mg シリンジ (武田薬品工業株式会社)
完全な解析対象集団	Complete analysis set	—
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内ガイドライン	—	遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) 診療ガイドライン 改訂 2019 年版 一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会編
1001 試験	—	CSL830_1001 試験
2001 試験	—	CSL830_2001 試験

3001 試験	—	CSL830_3001 試験
3002 試験	—	CSL830_3002 試験
3003 試験	—	CSL830_3003 試験
副作用	—	治験薬との因果関係がある有害事象
ベロトラルスタット塩酸塩	Bertralstat hydrochloride	販売名：オラデオカプセル 150mg（株式会社オーファンパシフィック）
ラナデルマブ（遺伝子組換え）	Lanadelumab (Genetical recombination)	販売名：タクザイロ皮下注 300mg シリンジ（武田薬品工業株式会社）
本剤	—	ベリナート皮下注用 2000