目次

2.2 緒言 2

2.2 緒言

HAE は遺伝性の希少疾患であり、3 つの病型が知られている。HAE 1 型及び 2 型は、補体 C1-INH の遺伝子異常に起因し、血漿中 C1-INH 濃度の低下（HAE 1 型）又は血漿中濃度は正常であるが、C1-INH の機能低下（HAE 2 型）をそれぞれ特徴とする。HAE 1 型と HAE 2 型を合わせて、C1-INH HAE と分類する。HAE の第 3 の病型である nC1-INH HAE は、C1-INH の血漿レベル及び機能は正常で、4 つの遺伝子変異に対し繰り返し報告されているが、基礎となる病態生理はほとんど理解されていない。これら 4 つの変異のうち、ブラジキニンの主要な役割を裏付ける臨床エビデンスが存在する変異は、FXII 遺伝子変異及びプラスミノーゲン遺伝子変異の 2 つである。

C1-INH はブラジキニンの生成を調節するセリンプロテアーゼ阻害剤であり、FXII 及びカリクレインを含む多数の血漿接触系プロテアーゼの主要な阻害剤である。C1-INH 異常によりこれらの系の調節障害が生じると、血管作動性ペプチド（例：ブラジキニン）の産生が制御不能となり、血管透過性の亢進及び身体組織への過剰な体液貯留により炎症が促進される。C1-INH HAE 患者における C1-INH 機能不全又は欠如は、ブラジキニンの過剰産生及び制御不能な腫脹を伴う発作をもたらす。前述のように、nC1-INH HAE の基礎となる病態生理はほとんど理解されていないものの、ブラジキニンを介した腫脹に至る血漿接触系の調節不全が示唆されている。

C1-INH HAE の推定有病率に民族的な差異はなく、一般的に約 5 万人に 1 人と報告されている。一方、nC1-INH HAE の有病率は不明である。本邦における HAE 患者数は約 2,300～3,000 人と推定されている。HAE の発作は、臨床的には局所的な皮膚の腫脹（四肢の浮腫、顔面の浮腫、陰部の浮腫)、日常生活に支障をきたす痛み（消化管)、及び潜在的に生命を脅かす喉頭の発作を特徴とする。急性腫脹を伴う発作は外傷によって誘発されることもあり、外傷は偶発的なものであれ、歯科処置、内科的介入、外科的処置後のものであれ、いずれでも起こりうる。発作は痛みを引き起こし、外観を損ない、機能障害をもたらし、ときに死に至ることもある。危険因子には、精神的及び身体的ストレス、疲労、発熱状態、急性疾患、外傷、感染、妊娠及び月経がある。

HAE 患者は重大な疾病負荷を負っている。HAE 発作の予測不能な性質と重症度は、患者の QoL に日常的に影響を及ぼす。HAE は身体機能、精神的健康（うつ病及び不安を誘発する)、仕事や学校における生産性に有害な影響を及ぼす。発作の頻度、重症度及び期間に応じて、患者は最大年間 100 日程度 HAE の症状により衰弱する可能性がある。生命を脅かす喉頭発作が発現する可能性は、HAE における最も深刻な懸念事項である。

HAE の発症年齢は様々である。多くの患者の初発は小児期又は青年期であり、発症年齢の範囲は 4.4～18 歳、初回発作時の平均年齢は 10 歳である。症状の早期発現はより重度の疾患経過を辿り、発作はより重度となり、特に女性患者では思春期に症状が悪化する。したがって、青少年及び成人患者における HAE 発作を予防する有効かつ安全な治療法が求められている。

HAE 患者に対して承認された予防治療が存在するものの、すべての HAE 発作が予防できるわけではなく、多くの患者は発作が発現している。安全性及び忍容性プロファイルが良好で、投与頻度の少ない有効かつ信頼性の高い追加の治療選択肢が、HAE 患者、特に既存治療に忍容性がない患者又は既存治療で十分な効果が得られない患者に提供されることが望ましい。

カリクレイン―キニン系阻害の新規標的を有する CSL312 は、HAE 被験者を対象とした臨床開発プログラムで得られた頑健な臨床的な根拠によって裏付けられているとおり、有効かつ忍容性が良好な新規治療法である。本申請で提示したデータから、CSL312 は青少年被験者（12 歳以上）及び高齢被験者を含む HAE 被験者に頑健な臨床的ベネフィットをもたらすことが示され、用量依存的又は年齢依存的な安全性の懸念は認められなかったことから、これらの集団で特定された医療ニーズに対応することができる。さらに、CSL312 は月 1 回皮下投与という利便性があり、HAE 発作の予防に早期に効果を発揮し、効果を持続させ、疾病負荷を軽減し、QoL を改善する。

CSL312 の臨床開発プログラムは、12 歳以上の患者において、CSL312 が HAE 発作を予防するエビデンスを提供するようデザインした。CSL312 の臨床開発プログラムは、HAE 発作の予防（月間 HAE 発作回数の減少）に関する十分な安全性及び有効性のエビデンスが得られるように計画した。また、本臨床開発計画では、HAE 患者の疾病負荷の軽減及び QoL の改善など、その他の臨床的に意義のある評価指標についても検討している。

なお、CSL312 の HAE 適応症以外における海外の開発については以下の通りである。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）（開発中止）：COVID-19 患者における呼吸不全の予防予防を目的とした第 2 相試験（CSL312 700 mg 単回静脈内投与単回投与）を実施した。本適応症における開発はこれ以上進めていない。安全性プロファイルは HAE で観察されたものと同様であった。

特発性肺線維症（IPF）（実施中）：IPF 患者における本剤の治療効果を評価することを目的とした第 2 相試験（盲検下）[初回用量として CSL312 300 mg を単回静脈内投与投与後、600 mg を 4 週に 1 回皮下投与（計 3 回）]で実施中である。これまでに安全性の懸念は確認されていない。