

## 審議結果報告書

令和7年12月3日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] エクテリー錠300mg  
[一般名] セベトラルスタット  
[申請者名] KalVista Pharmaceuticals Ltd.  
[申請年月日] 令和7年1月15日

### [審議結果]

令和7年11月27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、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体は劇薬に該当し、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。

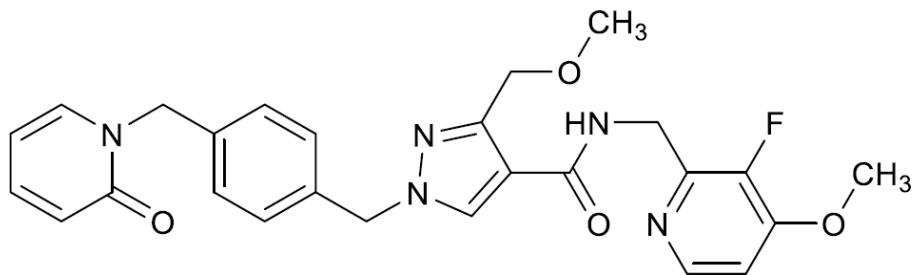
## 審査報告書

令和7年11月11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] エクテリー錠 300 mg  
[一般名] セプトラルスタット  
[申請者] KalVista Pharmaceuticals Ltd.  
[申請年月日] 令和7年1月15日  
[剤形・含量] 1錠中にセプトラルスタット 300 mg を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式： C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

分子量： 491.51

化学名：

(日本名) *N*-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-({4-[(2-オキソピリジン-1(2*H*)-イル)メチル]フェニル}メチル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキシアミド

(英名) *N*-[(3-fluoro-4-methoxypyridin-2-yl)methyl]-3-(methoxymethyl)-1-({4-[(2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)methyl]phenyl}methyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (R6 薬) 第 654 号、令和 6 年 12 月 25 日付け医薬薬審発 1225 第 6 号)  
[審査担当部] 新薬審査第四部

#### [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、以下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。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、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。

なお、使用実態下での本剤の安全性等について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

#### [効能又は効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作

#### [用法及び用量]

通常、成人及び12歳以上の小児にはセベトラルスタットとして1回300 mgを経口投与する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、2時間以上の間隔をおいて1回300 mgを追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は2回までとする。

#### [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7年10月17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] エクテリー錠 300 mg  
[一般名] セベトラルスタット  
[申請者] KalVista Pharmaceuticals Ltd.  
[申請年月日] 令和7年1月15日  
[剤形・含量] 1錠中にセベトラルスタット 300 mg を含有する錠剤

## [申請時の効能・効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作

## [申請時の用法・用量]

通常、成人及び12歳以上の小児にはセベトラルスタットとして1回300 mgを発作発生時、速やかに経口投与する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、必要に応じ追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は2回までとする。

## [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 .....	4
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 .....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	12
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 .....	21
7. 臨床の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 .....	28
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 .....	48
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	49
10. その他 .....	49

## [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

エクテリー錠 300 mg（本剤）の有効成分であるセプトラルスタット（本薬）は、申請者が創製した低分子の血漿カリクレイン（PKa）阻害薬である。

遺伝性血管性浮腫（HAE）は、指定難病「原発性免疫不全症候群」（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）の一つであり、皮膚、喉頭、消化管等の様々な部位に突発性の血管性浮腫発作（HAE 発作）を繰り返す先天性疾患である。HAE は、補体 C1-インヒビター（C1-INH）の遺伝子異常に起因し、C1-INH の欠乏又は機能不全を伴う HAE 1 型及び HAE 2 型（HAE-C1-INH）と、C1-INH の血中濃度及び機能は正常で C1-INH に異常を認めない HAE 3 型（HAE<sub>n</sub>CI）に分類され、HAE 3 型（HAE<sub>n</sub>CI）では C1-INH 以外の遺伝子変異（血液凝固第 XII 因子（FXII）、プラスミノゲン遺伝子（PLG）等）が複数同定されている。HAE 1 型及び 2 型（HAE-C1-INH）の有病率は 5 万人に 1 人とされ、このうち HAE 1 型が約 85%、HAE 2 型が約 15%を占める（国内ガイドライン）。一方、HAE 3 型（HAE<sub>n</sub>CI）の有病率は不明とされている（Allergy Asthma Proc 2024; 45: 147-57）。

HAE 発作を引き起こす主たる炎症性メディエーターはブラジキニンと考えられている。HAE 1 型及び 2 型（HAE-C1-INH）では、C1-INH の欠損又は機能障害により、カリクレイン-キニン経路が過剰に活性化し、産生されたブラジキニンが血管透過性の亢進を引き起こすことで、臨床症状として血管性浮腫を生じる。HAE 3 型（HAE<sub>n</sub>CI）における病態生理に関する情報は限られているが、一部の遺伝子変異ではブラジキニンを介して血管性浮腫に至ることを示唆する報告がなされている（国内ガイドライン）。

HAE は身体機能、精神的健康等へ有害な影響を与え、特に喉頭に浮腫が生じた場合は窒息により死に至ることもあり、生命予後に関わることから適切な治療が必要である（国内ガイドライン）。HAE の治療は、発作発現時の治療と発作の発症抑制の大きく二つに分けられる。本邦において、HAE 発作発現時の治療薬としてブラジキニン B2 受容体拮抗薬であるイカチバント製剤が、HAE 発作発現時の治療薬及び侵襲を伴う処置時の短期的な HAE 発作の発症抑制薬としてヒト血漿由来の人 C1-インアクチベーター製剤（静注用）が、また、長期的な HAE 発作の発症抑制薬として PKa 阻害薬であるペロトラルスタット製剤及びラナデルマブ製剤、人 C1-インアクチベーター製剤（皮下注用）並びに活性型血液凝固第 XII 因子阻害薬であるガラダシマブ製剤がそれぞれ承認されている。

本薬は PKa 阻害作用により、PKa が高分子キニノーゲン（HK）を切断することで生じるブラジキニンの産生を阻害することから、本薬による HAE 発作に対する治療効果が期待される。既承認の HAE 発作発現時の治療薬はいずれも注射剤であるのに対し、本剤は経口投与可能な薬剤として開発が進められた。

本剤の HAE の急性発作に対する臨床開発は 2019 年 7 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。海外においては、HAE の急性発作に係る効能・効果で米国では 2025 年 7 月に、欧州では 2025 年 9 月にそれぞれ承認されている。

なお、本薬は、2024 年 12 月に「遺伝性血管性浮腫の急性発作」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R6 薬）第 654 号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色の固体であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、酸解離定数、分配係数について検討されている。原薬には、溶媒和物を含め、少なくとも 6 種類の結晶形（フォーム 1～6）が認められているが、

実生産における製造方法ではフォーム 1（無水物）のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、質量分析、元素分析、NMR（<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR）、IR、DSC 及び XRPD により確認されている。

### 2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

重要工程として、[REDACTED] 工程、[REDACTED] 工程、[REDACTED] 工程及び [REDACTED] 工程が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が管理されている。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC）、結晶多形（XRPD、DSC）、純度試験（類縁物質（HPLC、GC）、元素不純物（ICP-MS）、残留溶媒（GC））、水分、強熱残分、微生物限度、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	25°C	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）	[REDACTED] カ月
加速試験	実生産スケール 3 ロット	40°C	75%RH	+ 高密度ポリエチレン容器	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン容器に入れて遮光し室温保存するとき、[REDACTED] カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 300 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、[REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、[REDACTED]、[REDACTED]、打錠、フィルムコーティング、試験、包装及び表示・保管からなる工程により製造される。なお、[REDACTED] 及び [REDACTED] が重要工程とされ、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント

表2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
定量法	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
██████	規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、UV/VIS）、純度試験（類縁物質（HPLC））、水分、製剤均一性（質量偏差試験）、微生物限度、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表3のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール2ロット	25°C	60%RH	アルミニウム ブリスター包装	24 カ月
	実生産スケール1ロット				36 カ月
加速試験	実生産スケール3ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号）に基づき、アルミニウムブリスター（ポリアミドナイロン、アルミニウム及びポリ塩化ビニルからなる3層の容器フィルム／アルミニウム箔の蓋）に包装し、紙箱に入れて室温保存するとき36カ月と設定された。なお、長期保存試験は██████カ月まで継続予定である。

## 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、原薬及び製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

効力を裏付ける試験として、PKa阻害作用及びカラゲニン誘発足浮腫モデルに対する作用を検討した試験の成績等が提出された。副次的薬理試験として、各種酵素及び受容体等に対する作用を検討した試験の成績、安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対する本薬の影響を検討した試験の成績が提出された。薬力学的相互作用試験は実施されなかった。

なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは算術平均値±標準偏差で示す。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 ヒト PKa に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-5、4.2.1.1-10~13)

*In vitro* におけるヒト PKa に対する本薬の阻害作用が、ヒト血漿から調製された PKa を用いた蛍光アッセイにより検討され、本薬の Ki は  $3.02 \pm 0.33$  nmol/L であった。また、デキストラン硫酸でカリクレイン-キニン経路を活性化した未希釈ヒト血漿を用いた蛍光アッセイによる検討において、本薬の IC<sub>50</sub> は  $54.0 \pm 19.6$  nmol/L であった。

デキストラン硫酸でカリクレイン-キニン経路を活性化した健康成人及び HAE 患者の未希釈血漿を用いて、ヒト PKa による HK 切断に対する本薬<sup>2)</sup>の阻害作用がウェスタンブロット法により検討された。それぞれ 200 nmol/L 以上及び 100 nmol/L 以上の濃度において、本薬は HK 切断を阻害した。

さらに、本薬 (600 mg) 経口投与前後の健康成人の未希釈血漿をデキストラン硫酸で活性化し、免疫測定法により血漿中のタンパク濃度 (HK、cHK、血漿プレカリクレイン、FXII 及び FXIIa) が測定された。その結果、血漿プレカリクレイン及び FXII の濃度が減少しないことが示され、本薬が PKa による FXII の FXIIa への変換を抑制すること、及び FXII の FXIIa への変換が抑制されることで血漿プレカリクレインから PKa への変換が抑制されることが示唆された。

#### 3.1.2 各種動物由来 PKa に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-14~19)

組換え PKa (マウス、ウサギ)、又はデキストラン硫酸でカリクレイン-キニン経路を活性化した各種動物 (ラット、イヌ、ブタ、カニクイザル) の希釈血漿を用いて、PKa に対する本薬の阻害作用が蛍光アッセイにより検討された。マウス及びラット PKa に対する本薬の Ki はそれぞれ 6.94 及び 37.15 nmol/L であり、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ブタ及びカニクイザル PKa に対する本薬の IC<sub>50</sub> はそれぞれ 13.91、69.76、>40,000、8,670、>40,000 及び 5.07 nmol/L であった。また、エラグ酸でカリクレイン-キニン経路を活性化したラット及びカニクイザルの希釈血漿を用いて、PKa に対する本薬の阻害作用が蛍光アッセイにより検討され、IC<sub>50</sub> はそれぞれ  $68.4 \pm 23.6$  及び  $9.46 \pm 17.5$  nmol/L であった。

#### 3.1.3 ラットカラゲニン誘発足浮腫モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1-22)

SD ラットに対して、本薬 30、100、300 mg/kg 又は溶媒 (TPGS) を経口投与し、その 1 時間後に 1% カラゲニン溶液 0.1 mL を右後肢の足底部に皮下投与することで浮腫を誘発させた。本薬 300 mg/kg 投与群ではカラゲニン投与の 2、4、6 時間後において、本薬 30 mg/kg 投与群ではカラゲニン投与の 2、4 時間後において、本薬 100 mg/kg 投与群ではカラゲニン投与の 4 時間後において、溶媒投与群と比較して右後肢容量の増加が抑制された。

### 3.2 副次的薬理試験 (4.2.1.2-1~2)

セリンプロテアーゼ<sup>3)</sup>に対する本薬の阻害活性が蛍光アッセイにより検討され、主要なイオンチャネル、受容体、トランスポーター及び酵素<sup>4)</sup>に対する本薬の阻害活性が放射性リガンド結合アッセイ等により検討された。検討された標的のうち、本薬 (10 µmol/L) により 50%以上の阻害が認められたものはなかった。

<sup>1)</sup> 蛍光発生基質として、D-prolyl-phenylalanyl-arginine aminotrifluoro methyl coumarin が用いられた。

<sup>2)</sup> 健康成人：50~1,000 nmol/L、HAE 患者：50~300 nmol/L

<sup>3)</sup> 組織カリクレイン I、プラスミン、トロンピン、トリプシン、FXIIa、FXIa

<sup>4)</sup> プロテアーゼ (トロンピン、FXa、FVIIa、βセクレターゼ I、カテプシン D、カテプシン G、レニン、組織プラスミノゲン活性化因子、トリプターゼ) を含む 124 種類のタンパク質



### 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表4のとおりであった。hERG試験において、30 µmol/Lで最大8.33%の阻害活性が認められた。また、カニクイザルを用いた心電図評価において、最高用量（300 mg/kg）投与時の最大血中濃度（5,920 ng/mL）では、QT間隔の延長は認められなかった。

表4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量	投与経路	所見	CTD
心血管系	hERG導入 HEK293細胞	hERG電流	3、30 µmol/L	<i>in vitro</i>	30 : 8.33%阻害	4.2.1.3-2
	カニクイザル (雄4例)	血圧、心拍数、心電図、 体温、活動量	30、100、 300 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-3
中枢神経系	Wistar (Han)ラット (雄各群6例)	Irwin変法、体温	100、350、 1,000 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-4
呼吸器系		呼吸数、1回換気量、分時換気量、 ピーク吸気/呼気流量、 吸気/呼気時間、気道収縮指標	100、350、 1,000 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-5

### 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本薬のPKa阻害作用は示されており、ヒトにおけるブラジキニンを介したHAE発作に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

### 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

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いた経口及び静脈内投与時の試験成績が提出された。血漿中本薬濃度はLC-MS/MS法(定量下限:1.0~10 ng/mL)により、試料中の放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィ及び液体シンチレーションカウンター法により測定された。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-2~3、4.2.2.2-6~7)

マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬を単回経口又は静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表5のとおりであった。検討された用量範囲で、マウスにおける曝露量(AUC)は概ね用量に比例した増加を示したが、ラットにおける曝露量(AUC)は30~300 mg/kgにおいて用量比を上回る増加を示した。

表5 本薬単回投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	CL (mL/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	F (%)
マウス	静脈内	1	雄 3 <sup>a)</sup>	—	0.60	0.60	—	23.9	0.725	0.33	—
		10		1.7	1.7	1.7	0.25	—	—	—	28.7
	25	6.6		4.4	4.4	0.083	—	—	—	—	27.0
ラット	静脈内	1	雄 3	—	1.6±0.36	1.6±0.36	—	11.7±2.8	0.51±0.15	1.03±0.02	—
		10		1.9±0.56	7.4±1.0	7.4±1.0	1.0 [0.5, 2.0]	—	—	—	49.5±6.4
	30	4.5±1.9		14.5±7.2	14.6±7.2	1.0 [1.0, 1.0]	—	—	—	29.8±14.7	
	100	21.5±11.8		100.2±74.6	100.4±74.6	2.0 [1.0, 2.0]	—	—	—	66.5±49.3	
	300	61.8±21.3		619.8±314.9	620.3±315.1	6.0 [4.0, 6.0]	—	—	—	129.7±65.0	
イヌ	静脈内	1	雄 2	—	2.1, 2.1	2.1, 2.1	—	8.6, 8.8	0.62, 0.69	0.80, 1.3	—
	経口	1		0.23, 0.34	0.55, 0.77	0.57, 0.77	0.5, 1.0	—	—	—	27.4, 40.3
サル	静脈内	1	雄 3	—	0.58±0.12	0.59±0.12	—	32.7±6.9	1.5±0.22	0.98±0.14	—
		1 <sup>b)</sup>		0.12±0.05	0.15±0.04	0.15±0.04	0.5 [0.5, 0.5]	—	—	—	29.5±12.6
	10 <sup>b)</sup>	2.2±1.3		2.4±0.41	2.42±0.40	0.25 [0.25, 1.0]	—	—	—	49.2±3.7	
	2.4 <sup>c)</sup>	0.167±0.11		0.28±0.11	0.30±0.11	1.0 [1.0, 1.0]	—	—	—	23.7±5.8	
	25 <sup>c)</sup>	1.28±0.23		2.7±0.50	2.8±0.43	1.0 [1.0, 1.0]	—	—	—	21.7±1.6	

平均値又は平均値±標準偏差、2例以下の場合は個別値、t<sub>max</sub>：中央値又は中央値 [最小値, 最大値]、—：該当なし又は算出なし

a) 測定時点当たりの例数、b) 液剤 (溶媒：10% DMSO 水溶液)、c) カプセル粉末製剤

#### 4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-5、4.2.3.2-13)

ラット及びサルに本薬を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表6のとおりであった。本薬の反復投与時の曝露量について、ラット及びサルにおいて明らかな性差は認められなかった。ラットでは反復投与による蓄積性が認められ、雌と比較して雄においてより大きい傾向があった。サルでは反復投与による蓄積は認められなかった。ラットにおいて、30～100 mg/kg/日ではC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は用量比を上回る増加、100～300 mg/kg/日ではC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は用量比を下回る増加を示した。サルにおいて、用量の増加に伴いC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>が増加傾向を示した。

表6 本薬反復経口投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与期間 (投与間隔)	測定時点	投与量 (mg/kg/日)	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)		AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)		t <sub>max</sub> (h)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
					ラット	26週間 (1回/日)	1日目	30	雌雄各3 <sup>a)</sup>	4.1
		100	11.1	29.6	50.6	182.0	0.5	0.5		
		300	23.4	54.4	168.0	547.0	4	0.5		
		177日目	30	10.1	16.4	24.8	48.3	0.5		0.5
			100	78.6	78.7	427.0	386.0	2		2
			300	94.2	106.0	942.0	1,030.0	4		1
サル	26週間 (2回/週)	1日目	15	雌雄各4	0.78±0.17	1.7±1.3	1.3±0.31	2.3±1.1	0.5 [0.5, 0.5]	0.5 [0.5, 1]
			50	雌雄各4	2.8±1.3	1.8±0.72	7.2±3.7	6.1±1.8	0.5 [0.5, 1]	0.5 [0.5, 1]
			150	雌雄各6	3.2±2.7	2.9±1.5	17.6±15.0	10.3±3.5	2 [2, 4]	2 [1, 2]
			300	雌雄各6	7.4±3.8	7.5±2.6	36.6±18.4	32.8±17.2	2 [0.5, 4]	2 [2, 2]
		176日目	15	雌雄各4	0.22±0.09 <sup>b)</sup>	1.7±0.09 <sup>b)</sup>	0.87±0.33 <sup>b)</sup>	2.5±0.44 <sup>b)</sup>	1 [0.5, 1] <sup>b)</sup>	1 [0.5, 1] <sup>b)</sup>
			50	雌雄各4	1.4±0.53	3.5±0.62	5.6±1.8	7.5±3.5	1 [1, 2]	0.75 [0.5, 2]
			150	雌雄各6	5.3±2.6	2.7±1.3 <sup>c)</sup>	31.7±11.5	13.0±2.9 <sup>c)</sup>	3 [1, 6]	2 [2, 2] <sup>c)</sup>
			300	雌雄各6	11.0±6.1	8.4±3.4	48.6±16.8	36.2±21.5	3 [2, 6]	2 [2, 2]

平均値 (ラット)、平均値±標準偏差又は中央値 [範囲] (t<sub>max</sub>) (サル)

a) 測定時点当たりの例数、b) 3例、c) 5例

#### 4.1.3 In vitro における膜透過性 (CTD 4.2.2.6-1)

Caco-2細胞を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 10～50 μmol/L の P<sub>app A→B</sub> 及び P<sub>app B→A</sub> はそれぞれ 1.51～3.75×10<sup>-6</sup> cm/s 及び 30.3～46.1×10<sup>-6</sup> cm/s であり、P-gp 及び BCRP 阻害剤 (エラクリダール) 存在下では、13.9～15.3×10<sup>-6</sup> cm/s 及び 12.2～13.3×10<sup>-6</sup> cm/s であった。低膜透過性の対照化合物 (アテノロール) 及び高膜透過性の対照化合物 (プロプラノロール) の P<sub>app A→B</sub> は、それぞれ

0.179~0.268×10<sup>-6</sup> cm/s 及び 10.0~31.0×10<sup>-6</sup> cm/s であった<sup>5)</sup>ことを考慮すると、本薬の膜透過性は中程度であることが示唆された。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.2-4)

雄性アルビノ Wistar (Han)ラット及び雄性有色 Lister Hooded ラットに本薬 <sup>14</sup>C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布<sup>6)</sup>が検討された。

雄性アルビノ Wistar (Han)ラットでは、標識体は投与後速やかに全身組織に分布し、大部分の組織で投与 0.5~1 時間後に放射能濃度が最高となった一方で、脳及び脊髄にはほとんど分布しなかった。肝臓、腎臓及び副腎を除く組織で放射能濃度は投与後 72 時間までに定量下限未満に低下した。

雄性有色 Lister Hooded ラットでは、投与後 24 時間（初回検体採取時）の大部分の組織で放射能は検出されず、測定可能であったぶどう膜、眼、肝臓、腎臓、非色素性皮膚、色素性皮膚及び小腸壁における放射能濃度も 336 時間後には減少した。

有色ラットの色素性皮膚及びぶどう膜等のメラニン含有組織における放射能濃度はアルビノラットと比較して高かったことから、本薬のメラニンへの結合性が示唆されたものの、有色ラットのメラニン含有組織における放射能濃度は時間の経過とともに減少したことから、本薬のメラニンへの結合は可逆的と考えられると申請者は説明している。

### 4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3-1~2)

各種動物における本薬の血漿タンパク結合率（平衡透析法、検討濃度 5 µmol/L）及び血液／血漿中濃度比（検討濃度 1 µmol/L）は、表 7 のとおりであった。

表 7 本薬の血漿タンパク結合率及び血液／血漿中濃度比

動物種	マウス	ラット	ウサギ	ブタ	イヌ	サル	ヒト
血漿タンパク結合率	94.1%	96.1%	87.5%		65.9%	62.4%	76.8%
血液／血漿中濃度比	0.60	0.56		0.93	0.80	0.90	0.80

### 4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-4)

妊娠ラットに本薬 <sup>14</sup>C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1 時間における母動物の血液中及び血漿中放射能濃度はそれぞれ 17.77 µg equiv/g 及び 29.44 µg equiv/g、胎児中放射能濃度は 1.46 µg equiv/g であった。

## 4.3 代謝

### 4.3.1 *In vitro* 試験 (CTD 4.2.2.4-5~7)

本薬（1 又は 5 µmol/L）をマウス、ラット、ウサギ、ブタ、イヌ、サル又はヒトの肝細胞とインキュベートしたときの本薬の主要な代謝経路はピリドン環の酸化であり、O-脱メチル化、N-脱アルキル化等により生じた様々な代謝物が検出された（図 1）。ヒト特有の代謝物は認められなかった。

<sup>5)</sup> P-gp 又は BCRP 阻害剤非存在下及び存在下での測定結果を含む。

<sup>6)</sup> 副腎、副腎皮質、副腎髄質、血液、骨髄、脳（全体）、褐色脂肪、精巣上体、涙腺、眼、ハーダー腺、腎臓、腎臓皮質、腎臓髄質、腎臓錐体、大腸壁、眼水晶体、肝臓、肺、リンパ節、心筋、骨格筋、膵臓、非色素性皮膚、色素性皮膚、松果体、脳下垂体、包皮腺、前立腺、唾液腺、精囊、直腸壁、小腸壁、脊髄、脾臓、胃壁（腺）、胃壁（腺以外）、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱壁、ぶどう膜及び白色脂肪について検討された。

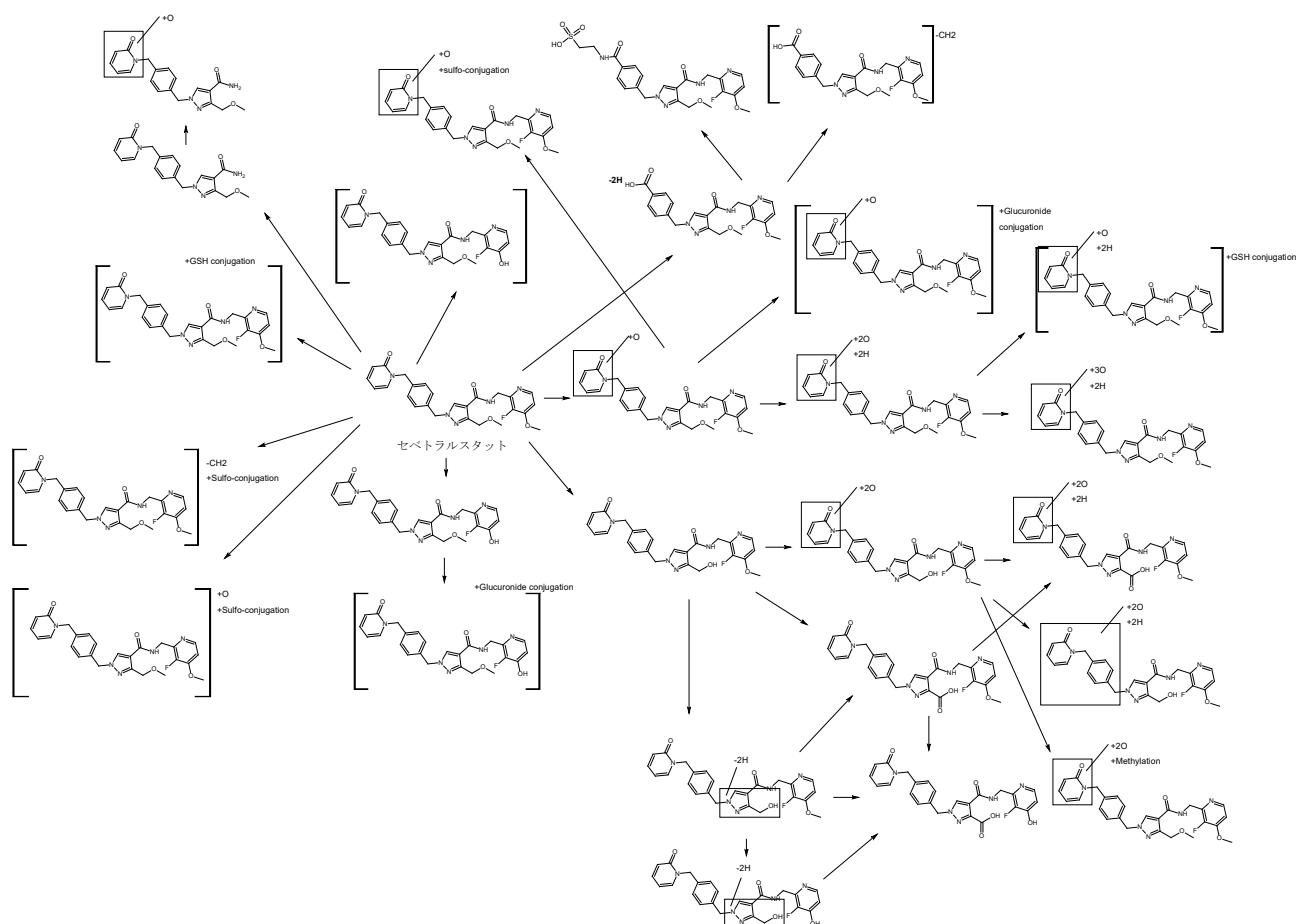


図1 本薬の推定代謝経路

ヒト肝ミクロソーム及び CYP 分子種選択的阻害剤<sup>7)</sup>を用いた検討の結果、本薬の代謝には、主に CYP3A4、部分的に CYP2C8 (代謝寄与率  $f_m$  はそれぞれ 59%及び 21%) が関与していることが示唆された。

#### 4.3.2 *In vivo* 試験 (CTD 4.2.2.2-4、4.2.2.2-13)

ラット及びサルに本薬を単回経口投与したときの各試料中の代謝物は、表 8 のとおりであった。マスバランス試験 (6.2.1.2 項参照) の結果、ヒト特有の代謝物は認められなかった。

<sup>7)</sup> 各分子種の阻害剤として用いられた化合物は以下のとおり。

CYP1A2 :  $\alpha$ -naphthoflavone、CYP2A6 : 8-methoxypsoralen、CYP2B6 : thio-TEPA、CYP2C8 : quercetin、CYP2C9 : sulfaphenazole、CYP2C19 : tranlylcypromine、CYP2D6 : quinidine、CYP2E1 : diethyldithiocarbamate、CYP3A4/5 : ketoconazole

表 8 各種動物における代謝物プロファイル

動物種	用量	血漿中	糞中	胆汁中 <sup>a)</sup>	尿中	添付資料 CTD
ラット <sup>b)</sup>	30 mg/kg	投与 24 時間まで 未変化体、M10、m/z 508	投与 48 時間まで 未変化体、M10、m/z 508、 M3 <sup>c)</sup> 、M6 <sup>c)</sup> 、M22 <sup>c)</sup>	投与 24 時間まで 未変化体、M10、m/z 508、 M3、M6、M19、M20、M21、 m/z 815、m/z 526、m/z 588	投与 24 時間まで 未変化体、M10、m/z 508、 M3、M6、M19、M20	4.2.2.2-4
サル <sup>d)</sup>	10 mg/kg	投与 8 時間まで 未変化体、M3、M19、M6、 M10、M23、M24、M29	雄：投与 72 時間まで 雌：投与 120 時間まで 未変化体、M3、M19、M6、 M10、M27、M23、M24、 M28		投与 24 時間まで 未変化体、M3、M19、M6、 M10、M23、M24、M25 <sup>e)</sup> 、 M26、M29	4.2.2.2-13

- a) 雄のみ  
 b) 未変化体、M10 及び m/z 508 は共溶出した。  
 c) 雌でのみ検出された。  
 d) M3 及び M19、並びに M6、M10 及び M27 はそれぞれ共溶出した。

以上の代謝試験成績の検討から、本薬のヒトにおける代謝経路は図 2 のとおり推定されている。

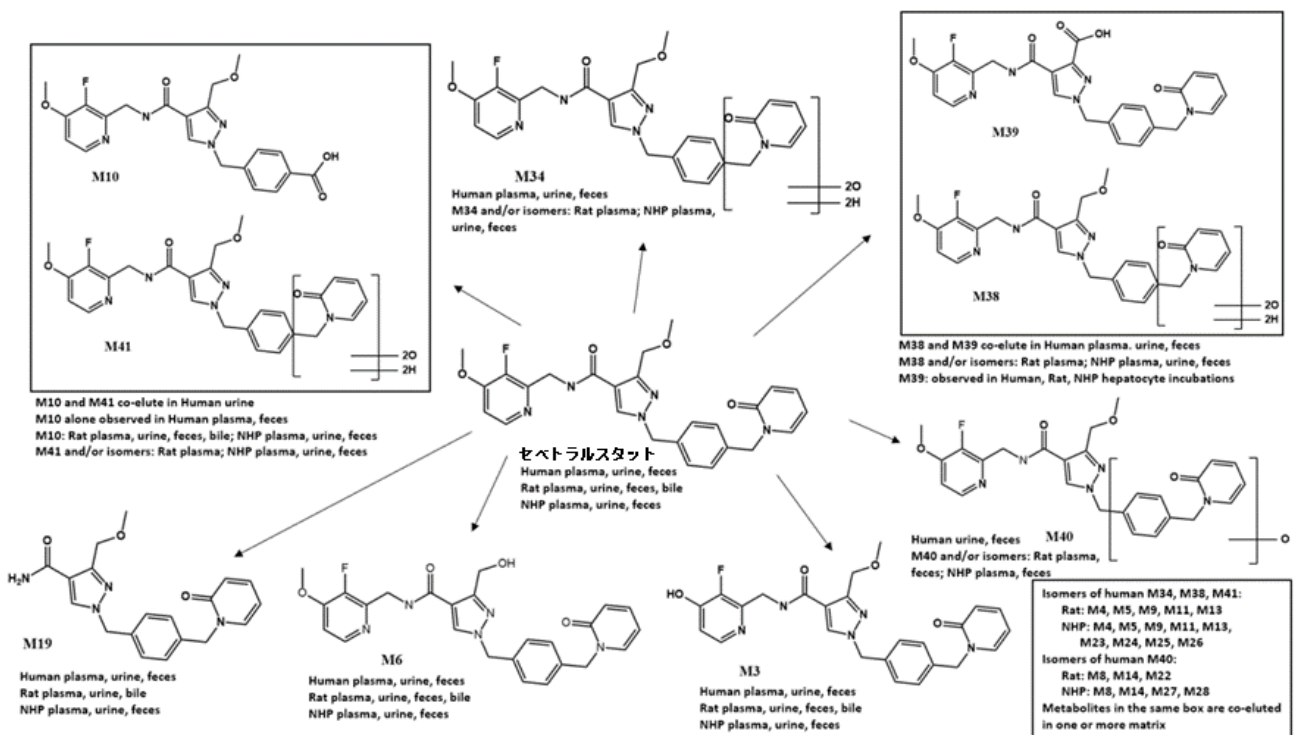


図 2 本薬のヒトにおける推定代謝経路

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-4、4.2.2.2-13)

ラットに本薬 <sup>14</sup>C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能は投与 168 時間までに雄では尿中に 6.5%、糞中に 91.0%、雌では尿中に 7.3%、糞中に 91.2%が排泄された。また、胆管カニューレを挿入した雄ラットでは、投与 48 時間までに胆汁中に 55.1%が排泄された。

サルに本薬 <sup>14</sup>C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能は投与 168 時間までに雄では尿中に 10.8%、糞中に 84.5%、雌では尿中に 9.8%、糞中に 78.7%が排泄された。

#### 4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-4)

授乳中の雌ラットに本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 100 mg/kg を単回経口投与したときの血漿及び乳汁中放射能濃度は表 9 のとおりであり、本薬の乳汁中への移行が認められた。

表 9 授乳中の雌ラットに本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 100 mg/kg を単回経口投与したときの血漿及び乳汁中放射能濃度 ( $\mu\text{g equiv/mL}$ )

測定対象	例数	投与後時間 (h)		
		1	8	24
血漿	3	28.17±10.33	4.18±1.79	0.37±0.28
乳汁	3	22.03, 29.70	5.02±2.61	0.36±0.39

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個別値

#### 4.5 薬物動態学的相互作用

##### 4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6-1~3)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する本薬の阻害作用が検討された<sup>8)</sup>。本薬は CYP3A4 及び CYP2C9 に対して可逆的阻害作用を示した ( $\text{IC}_{50}$  はそれぞれ 120~121 及び 30.1  $\mu\text{mol/L}$ ) が、その他の分子種に対する本薬の  $\text{IC}_{50}$  は  $>200 \mu\text{mol/L}$  であった。また、本薬はいずれの分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さなかった。

ヒト肝 UGT (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9 又は 2B7) を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームを用いて、UGT 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された<sup>9)</sup>。本薬は UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4 及び UGT1A9 に対して弱い阻害作用を示した ( $\text{IC}_{50}$  はそれぞれ 87.9、90.1、57.5 及び 31.3  $\mu\text{mol/L}$ )。UGT1A6 及び UGT2B7 に対する本薬の  $\text{IC}_{50}$  は  $>100 \mu\text{mol/L}$  であった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬 (1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 の誘導作用が検討された。本薬 1~100  $\mu\text{mol/L}$  において CYP2C9 及び CYP2C19、本薬 10~100  $\mu\text{mol/L}$  において CYP3A4 並びに本薬 100  $\mu\text{mol/L}$  において CYP2B6 及び CYP2C8 の mRNA 発現量の増加がそれぞれ認められた。

##### 4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6-7~8)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK 細胞を用いた検討<sup>10)</sup>の結果、本薬は P-gp 及び BCRP の基質である可能性が示唆された。

ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 若しくは MATE1 を発現させた HEK293 細胞又は MATE2-K を発現させた MDCK 細胞を用いた検討<sup>11)</sup>の結果、本薬が MATE2-K 以外の基質となる可能性は低いことが示唆された。MATE2-K の基質としての臨床評価について、マスバランス試験 (6.2.1.2 項参照) の結果、ヒトにおける本薬の腎クリアランスは全身クリアランスの 10%未満であったことから実施不要と判断したと申請者は説明している。

<sup>8)</sup> 各分子種の基質として用いられた化合物は以下のとおり。

CYP1A2 : phenacetin、CYP2B6 : bupropion、CYP2C8 : paclitaxel、CYP2C9 : tolbutamide、CYP2C19 : S-mephenytoin、CYP2D6 : bufuralol、CYP3A4 : testosterone 及び midazolam

<sup>9)</sup> 各分子種の基質として用いられた化合物は以下のとおり。

UGT1A1 : estradiol、UGT1A3 : sulindac sulfone、UGT1A4 : trifluoperazine、UGT1A6 : naphthol、UGT1A9 : propofol、UGT2B7 : naloxone

<sup>10)</sup> 各トランスポーターに対する阻害薬は以下のとおり。

P-gp : cyclosporin A、valsopodar 及び verapamil、BCRP : cyclosporin A、elacridar 及び Ko143

<sup>11)</sup> 各トランスポーターに対する阻害薬は以下のとおり。

OATP1B1 及び OATP1B3 : cyclosporin A、OAT1 及び OAT3 : probenecid、OCT2 : quinidine、MATE1 : cimetidine、MATE2-K : pyrimethamine

### 4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6-5~6)

ヒト P-gp、BCRP 若しくは MATE2-K を発現させた MDCK 細胞又はヒト BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 若しくは MATE1 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬による薬物トランスポーターの阻害作用が検討<sup>12)</sup>された。その結果は表 10 のとおりであり、本薬による BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用が認められた。

表 10 本薬の薬物トランスポーター阻害作用

トランスポーター	検討濃度 (µmol/L)	IC <sub>50</sub> (µmol/L) (最大阻害率)	トランスポーター	検討濃度 (µmol/L)	IC <sub>50</sub> (µmol/L) (最大阻害率)
P-gp	0.1~100	>100 (6.47%)	OAT1	0.1~100	>100 (14.4%)
BCRP	0.1~100	82.3 (50%)	OAT3	0.1~100	19.2 (74.6%)
BSEP	0.01~100	76.9 (45.3%)	OCT2	0.1~100	5.29 (97.1%)
OATP1B1	0.1~100	95.4 (53.1%) / 86.3 (44.4%) <sup>a)</sup>	MATE1	0.1~100	8.05 (115%)
OATP1B3	0.1~100	60.1 (54.9%) / 51.3 (64.1%) <sup>a)</sup>	MATE2-K	0.1~100	7.76 (90.2%)

a) 30 分間のプレインキュベーションによる時間依存的阻害作用の検討結果

## 4.R 機構における審査の概略

本薬は、*in vitro* での検討において、CYP 分子種の阻害及び誘導作用、UGT 分子種の阻害作用、薬物トランスポーターの阻害作用が示唆されていることについて、申請者は以下のように説明している。

本剤は HAE 発作が生じた際に使用される治療薬であり、長期にわたり連用される薬剤ではない。本剤投与後、血漿中濃度が急速に低下することから、臨床薬物相互作用試験は実施していないものの、代謝酵素又はトランスポーターを介して他の薬剤の薬物動態に対し影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以上の説明を了承した。また、提出された試験成績から本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。なお、本薬が臨床使用時において問題となる薬物動態学的相互作用を受ける可能性については臨床試験成績 (6.2.3 項参照) も踏まえて検討する必要があると考える。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物を用いた試験及びその他の毒性試験 (光毒性試験、不純物に関する試験) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、溶媒として 20% TPGS 溶液又は 0.5% HPMC 溶液<sup>13)</sup>が用いられた。

### 5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。本薬のマウス、ラット、イヌ及びカニクイザルを用いた反復経口投与毒性試験 (5.2 項並びに CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-6、4.2.3.2-8 及び 4.2.3.4.1-1) の初回投与時において、急性症状及び死亡は認められず、経口投与時の概略の致死量はマウスで >1,500 mg/kg、その他の動物種では >1,000 mg/kg とされた。

<sup>12)</sup> 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は以下のとおり。

P-gp : vinblastine, BCRP : prazosin, BSEP : <sup>3</sup>H-taurocholate, OATP1B1 : <sup>3</sup>H-estradiol-β-glucuronide, OATP1B3 : <sup>3</sup>H-cholecystokinin-8, OAT1 : <sup>3</sup>H-p-aminohippuric acid, OAT3 : <sup>3</sup>H-estrone-3-sulphate, OCT2, MATE1 及び MATE2-K : <sup>14</sup>C-metformin

<sup>13)</sup> 開発初期の毒性試験には 20% TPGS 溶液が媒体に使用されたが、その後、0.5% HPMC 溶液に変更された。

## 5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 28 日間、13 週間及び 26 週間、マウスを用いた 28 日間<sup>14)</sup>、イヌを用いた 4 週間並びにカンクイザルを用いた 35 日間、13 週間及び 26 週間反復経口投与毒性試験が実施された (表 11 及び表 12)。本薬による異常所見は主に肝臓で認められ、マウス、ラット又はカンクイザルで肝細胞の肥大性変化、肝細胞の変性及び壊死、炎症細胞浸潤、褐色色素沈着、胆管過形成等が認められた。ラットでは、本薬投与に関連すると考えられる酵素誘導及びホルモン変動に伴うと考えられる変化が甲状腺 (甲状腺重量増加及び濾胞上皮細胞肥大)、顎下腺 (脱顆粒)、腎臓 (硝子滴減少)、副腎 (皮質肥大)、卵巣 (間質細胞の空胞化を伴う黄体肥大) 及び膣 (異常発情に関連する膣粘液産生亢進) に認められ、そのほかに血液 (貧血様変化) にも変化が認められた。なお、各種反復投与毒性試験を通じ、300 mg/kg/日以下で認められた変化は軽微で、適応性変化であるか、細胞損傷や機能的障害が認められなかったことから、いずれも毒性学的意義は低いと判断された。ラット 26 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量は 300 mg/kg/日 (雌雄) と判断され、当該用量を反復投与したとき、投与 177 日目における本薬の C<sub>max</sub> は 96,400 ng/mL、AUC<sub>0-24h</sub> は 983,000 ng・h/mL (雌雄平均) であり、それぞれヒトにおける臨床曝露量<sup>15)</sup> の約 17 倍及び約 50 倍であった。

表 11 マウス及びラット反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄野生型マウス (CB6F1-Tg rasH2)	強制経口	10 日間 (1 回/日)	0、100、300、1,000、1,500	【10 日間投与】 ≥300：肝細胞肥大 (雌雄) ≥1,000：肝臓重量高値、肝細胞単細胞壊死 (雌雄)、体重低値 (雄)	評価されず	4.2.3.4.1-1
		28 日間 (1 回/日)	雄：0、300、600、1,000 雌：0、300、750、1,500	【28 日間投与】 ≥300 <sup>a)</sup> ：肝臓重量高値、肝細胞肥大、肝臓混合細胞性炎症、肝細胞単細胞壊死 (雌雄)、体重増加量低値 (雄) ≥600/750：血中 ALT・AST 高値 (雌雄)、体重低値、フィブリノゲン高値、単球数高値 (雄)、体重増加量低値、血中コレステロール高値 (雌) 1,000/1,500：脱水、血小板数高値、血中 ALP 高値、血中総ビリルビン・グルコース低値 (雌雄)、単球数高値、好中球数低値、血中クレアチニンキナーゼ・コレステロール・クレアチン高値 (雄)、体重低値、呼吸変化、円背位、被毛粗剛、冷触感、活動性低下、白血球数・リンパ球数・好酸球数低値、フィブリノゲン高値、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 (雌)	300	
雌雄ラット (Wistar (Han))	強制経口	28 日間 (1 回/日) + 回復 4 週間	0、30、100、300、1,000	≥30：口を擦る動作 (雌雄)、尿量高値 (雄)、流涎 (雌) ≥100：流涎 (雄)、尿量高値、肝臓重量高値、小葉中心性肝細胞肥大、脾臓髓外造血 (雌) ≥300：ヘモグロビン分布高値、血中コレステロール高値、血中カリウム低値、副腎皮質肥大、副腎炎症細胞集 (雌雄)、体重増加量低値、副腎重量高値、乳腺小葉萎縮、腎尿細管硝子滴減少 (雄)、体重増加量高値、飲水量高値、網状赤血球数・赤血球分布幅高値、血中総タンパク・アルブミン低値、腎臓・脾臓重量高値、腎尿細管肥大 (雌) 1,000：白血球数・リンパ球数・単球数・フィブリノゲン高値、ヘモグロビン・赤血球数・赤血球容積低値、血中リン酸高値、血中アルブミン・カルシウム低値、心臓重量高値、肝臓門脈周囲肝細胞空胞化、甲状腺濾胞上皮細胞肥大 (雌雄)、飲水量高値、網状赤血球数・赤血球分布幅高値、血中総タンパク・グロブリン低値、肝臓・腎臓・脾臓重量高値、小葉中心性肝細胞肥大、腎尿細管肥大、顎下腺脱顆粒、脾臓髓外造血 (雄)、甲状腺/副甲状腺・副腎・卵巣重量高値、肝細胞有糸分裂像増加、卵巣黄体肥大、卵巣間質細胞空胞化、膣粘液産生亢進、子宮発情休止期異常 (雌)  回復性あり	300	4.2.3.2-3

<sup>14)</sup> 本薬の反復投与毒性は主にラット及びカンクイザルに基づき評価された。マウスについては、がん原性試験の用量設定を目的とした、短期の反復投与毒性試験が実施された。

<sup>15)</sup> C<sub>max</sub>：5,640 ng/mL、AUC<sub>inf</sub>：19,500 ng・h/mL (海外第 I 相試験 (KVD900-108 試験) において健康成人に本剤 600 mg (白色フィルムコーティング錠 300 mg×2) を単回投与したときの臨床曝露量 (算術平均値) )



雌雄 ラット (Wistar (Han))	強制 経口	13 週間 (1 回/日) + 回復 4 週間	0、30、100、 300	<p>≥30：流涎、口を擦る動作（雌雄）、体重増加量低値、血中カルシウム低値、 バタつき、血中総タンパク低値、血中アルブミン低値（雌）</p> <p>≥100：尿量高値（雌雄）、バタつき、立毛、白血球数・リンパ球数高値、プ ロトロンビン時間短縮、副腎重量高値、副腎皮質空胞化（雄）、網赤血球高 値、平均赤血球ヘモグロビン濃度低値（雌）</p> <p>300：血中コレステロール高値、血中カリウム低値（雌雄）、網赤血球・単球 数高値、血中ナトリウム・リン酸塩高値、血中グロブリン低値、甲状腺/副 甲状腺重量高値、腎臓硝子滴減少（雄）、赤血球分布高値、肝臓重量高値、 肝臓小葉中心性肝細胞肥大、副腎皮質空胞化、卵巣間質細胞空胞化（雌）</p> <p>回復性あり</p>	300	4.2.3.2-4
雌雄 ラット (Wistar (Han))	強制 経口	26 週間 (1 回/日) + 回復 4 週間	0、30、100、 300	<p>≥30：流涎（雄）、血中リン酸塩高値、腎臓重量高値（雌）</p> <p>≥100：血中 A/G 比高値、副腎皮質空胞化、甲状腺濾胞上皮細胞肥大（雌 雄）、白血球数高値、血中リン酸塩高値、血中グロブリン低値（雄）、流涎、 尿量高値、肝臓重量高値、肝臓小葉中心性肝細胞肥大（雌）</p> <p>300：網赤血球数高値、リンパ球数高値、血中コレステロール高値、血中カ リウム低値（雌雄）、体重増加量低値、単球数高値、血中尿素高値、血中総 タンパク・グルコース低値、尿量高値、尿比重低値、甲状腺/副甲状腺・副 腎重量高値、腎臓硝子滴減少（雄）、赤血球分布幅・白血球数・フィブリノ ゲン高値、血中クレアチニン低値、卵巣間質細胞空胞化、腎尿管細胞肥大 （雌）</p> <p>回復性あり</p>	300	4.2.3.2-5

a) 発現頻度及び程度、肝酵素の変化の状況（統計学的に有意差なし）等に鑑み、認められた病理組織学的所見は毒性とは判断されなかつた。体重の変化は増加量低値のみであり、平均体重に影響は認められなかつた。

開発初期には非げっ歯類としてイヌが選択されたが、本薬投与により消化管に対する影響が認められ、忍容性が低かつたことから、本薬の評価を行うための非げっ歯類の動物種としては適当ではないと判断され、カニクイザルに変更された。カニクイザルでは 300 mg/kg/日以上を 1 日 1 回 5 週間反復投与したとき肝臓への影響が認められ、より高用量である 500 mg/kg/日では肝毒性に起因した瀕死例の発現も認められた。なお、300 mg/kg/回の週 2 回の間歇投与では肝毒性は認められなかつた。カニクイザルに本薬を週 2 回 26 週間反復経口投与したときの無毒性量は雌雄ともに 300 mg/kg/回と判断され、当該用量を反復投与したとき投与 176 日目における本薬の  $C_{max}$  は 9,710 ng/mL（雌雄平均）、 $AUC_{0-24h}$  は 42,400 ng・h/mL（雌雄平均）であり、ヒトにおける臨床曝露量<sup>15)</sup>の約 1.7 倍及び約 2.2 倍であった。なお、カニクイザルに本薬を連日で 5 週間反復経口投与した時の無毒性量は雌雄ともに 50 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与したときの投与 35 日目における本薬の  $C_{max}$  は 2,795 ng/mL（雌雄平均）、 $AUC_{0-24h}$  は 8,155 ng・h/mL（雌雄平均）であり、ヒトにおける臨床曝露量<sup>15)</sup>の約 0.5 倍及び約 0.4 倍であった。

表 12 イヌ及びカニクイザル反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与 期間	用量 (mg/kg/日 又は mg/kg/回)	主な所見 <sup>a)</sup>	無毒性量 (mg/kg/日 又は mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄 イヌ (ビー グル)	強制 経口	4 週間(1 回/日) + 回復 4 週間	0、25、50、 100	<p>【早期剖検例】<sup>b)</sup></p> <p>100：3/5 例（雄）、3/5 例（雌）</p> <p>一般状態悪化、振戦、体重・摂餌量低値、網赤血球数低値、プロトロン ビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間延長、白血球数高値、 血中尿素・クレアチニン高値、胃・小腸・大腸赤化・暗色化<sup>c)</sup>等</p> <p>【生存例】</p> <p>≥50<sup>d)</sup>：網赤血球数低値、フィブリノゲン高値</p> <p>100：活性化部分トロンボプラスチン時間延長、好中球数・リンパ球 数・単球数・血小板数・白血球数・平均血小板容積高値、血中尿素・ クレアチニン高値、胃・小腸・大腸赤化・暗色化<sup>e)</sup></p> <p>回復性あり</p>	50	4.2.3.2-7

雌雄 カニク イザル	強制 経口	5 週間(1 回/日) + 回復 4 週間	0、50、100、 300、 500/300 <sup>e)</sup>	【早期剖検例】 <sup>d)</sup> 300 : 1/3 例 (雄) 500/300 : 1/5 例 (雄)、1/5 例 (雌) 一般状態悪化、体重減少、脱水症状、皮膚の蒼白化、口腔粘膜・皮膚 黄色化・淡色化、血中総ビリルビン・ALT・AST・γ-GT・GLDH 高値、 副腎・肝臓重量高値、肝細胞肥大・空胞化・単細胞壊死・炎症細胞浸 潤・色素沈着、胆管過形成、胸腺委縮、腎臓炎症細胞浸潤・好塩基性 尿細管等 【生存例】 ≥50 <sup>e)</sup> : 血中 ALT・GLDH 高値 ≥100 : 嘔吐、軟便・液状便、体重・摂餌量低値 300・500/300 : 活性化部分トロンビン時間・プロトロンビン時間延長、 血中 AST・γ-GT・クレアチニン・無機リン酸高値、アルブミン・コレ ステロール・トリグリセリド・グルコース・ナトリウム・クロライド・ カリウム低値、肝臓・副腎重量高値、肝細胞肥大、肝細胞空胞化、肝 細胞単細胞壊死、炎症細胞浸潤、肝臓色素沈着、胆管過形成、副腎皮 質肥大、腎臓塩基性尿細管、胸腺委縮、不規則な月経周期  回復性あり	50	4.2.3.2- 10
雌雄 カニク イザル	強制 経口	13 週間(1 回/日) + 回復 4 週間	0、10、25、 50	10 <sup>b)</sup> : 肝臓単核細胞浸潤、血中 ALT 高値 25 <sup>b)</sup> : 血中 GLDH 高値 50 <sup>b)</sup> : 血中 AST 高値、肝細胞変性、肝細胞壊死	50	4.2.3.2-11
雌雄 カニク イザル	強制 経口	13 週間(2 回/週) + 回復 4 週間	0、50、100、 200、300	≥50 <sup>d)</sup> : 肝細胞変性、肝細胞空胞化、肝臓色素沈着、炎症細胞浸潤	300	4.2.3.2- 12
雌雄 カニク イザル	強制 経口	26 週間(2 回/週) + 回復 8 週間	0、15、50、 150、300	【早期剖検例】 15 : 1/4 例 (雄)、1/4 例 (雌) 100 <sup>d)</sup> : 1/6 例 (雌) 体重低値、脱水、液状便 【生存例】 影響なし	300	4.2.3.2- 13

- a) 発現状況に鑑み、雌雄別の記載は行っていない。
- b) 100 mg/kg/日群の雄 1 例、雌 1 例が状態悪化（瀕死）のため、投与 16 日及び 14 日に早期剖検された。同群の他の動物は、投与期間を 16 日間とし、回復試験に割り当てられた動物を除く動物では一般状態悪化、体重及び摂餌量低値が認められたため、投与 17 日目に途中剖検された。
- c) 病理組織学的にうっ血又は出血部位として観察された。これら消化管の病理解剖学的及び病理組織学的な変化は 100 mg/kg/日群の動物の多くで認められたが、対照群及び他の本薬投与群の一部の動物にも観察された。
- d) 認められた変化の程度及び他検査の成績も踏まえ、毒性とは判断されなかった。
- e) 忍容性の欠如のため（注釈 f 参照）、投与 16 日目までは 500 mg/kg/日、投与 17 日以降は 300 mg/kg/日に減量し投与された。
- f) 500 mg/kg/日群の雄 1 例が状態悪化により瀕死に至り投与 16 日に早期剖検された。投与 17 日以降の同群の投与量を 300 mg/kg/日に減量するとともに（500/300 mg/kg/日群）、500/300 mg/kg/日群に雌雄各 2 例を追加した上で、投与が継続された。その後、300 mg/kg/日群の雄 1 例、500/300 mg/kg/日群の雌 1 例が状態悪化により瀕死に至り投与 29 日目に早期剖検された。同群の他の動物にも一般状態の悪化が認められたことから、同群のすべての動物は、投与期間を 29 日間とし、回復試験に割り当てられた動物を除き投与 29 日目に途中剖検された。
- g) 50 mg/kg/日群で認められた一過性の ALT 及び GLDH の高値は病理組織学的変化を伴わなかったこと、投与期間終了前に投与前値又は背景値に近い値に回復したことから、毒性学的意義はないと判断された。
- h) 独立した病理ワーキンググループにより、認められた病理組織学的変化は、軽微から軽度で用量依存性がなく、背景病変が増悪した変化と判断され、毒性学的意義はないと判断された。血液生化学的検査値の変動については、病理組織学的検査結果を踏まえ、毒性とは判断されなかった。
- i) 認められた変化は、対照群との間に頻度及び重症度に差がない変化、又は投与量に応じた増悪がない変化であった。なお、対照群を含め散発的に用量依存性がない肝酵素の顕著な高値が認められたことから、肝炎ウイルスの有無について調査した結果、肝炎ウイルス A 型陽性の個体が散見されたことから、肝酵素の増加は肝ウイルス感染によるものであり、本薬投与の影響ではないと判断された。
- j) 300 mg/kg/回群での成績も踏まえ、認められた所見はストレスによるものであり、本薬投与との関連はないと判断された。

### 5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びラットを用いた骨髓小核試験が実施され、いずれも陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を有しないと判断された（表 13）。

表 13 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌:TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA102	S9-/+	0 <sup>a)</sup> 、5、16、50、160、500、1,600、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-2
	遺伝子 突然変異 試験	マウスリンフオーマ L5178Y/TK <sup>+/+</sup> 細胞	S9- (24 時間)	0 <sup>a)</sup> 、50、100、150、200、250、300、 350、400、450 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-3
			S9- (3 時間)	0 <sup>a)</sup> 、50、100、200、300、400、 450 µg/mL	陰性	
			S9+ (3 時間)	0 <sup>a)</sup> 、50、100、200、300、400、450、 492 µg/mL	陰性	
in vivo	ラット 小核試験 <sup>b)</sup>	雌雄ラット (Wistar (Han)) 骨髄		0、30、100、300、1,000 mg/kg/日 (経口、28 日間反復)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 溶媒 : DMSO、b) ラット 28 日間経口反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3) の評価の一部として実施された。

## 5.4 がん原性試験

Tg rasH2 ヘミ接合体 (Tg rasH2) マウスを用いた 6 カ月間がん原性試験が実施され、本薬投与に関連する腫瘍の発生率の増加は認められなかった (表 14)。Tg rasH2 マウスを用いた 6 カ月がん原性試験の非発がん量は雄マウスで 200 mg/kg/日、雌マウスで 300 mg/kg/日と判断された。当該用量を反復投与したときの投与 180 日目における本薬の AUC<sub>last</sub> は雄マウスで 25,500 ng・h/mL、雌マウスで 48,800 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量 (AUC<sub>inf</sub>)<sup>15)</sup> のそれぞれ約 1.3 倍及び約 2.5 倍であった。

表 14 Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与 期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					雄 0	雄 20	雄 65	雄 200		
					雌 0	雌 30	雌 100	雌 300		
雌雄マウス (CB6F1-Tg rasH2)	経口	26 週間	腫瘍性病変	例数	各 25	各 25	各 25	各 25	200 (雄) 300 (雌)	4.2.3.4.1-2
			非腫瘍性病変	特記すべき腫瘍の発現なし 200/300 : 小葉中心性肝細胞肥大、類洞マクロ ファージ内黄褐色色素沈着、肝細胞単細胞壊 死、混合細胞性炎症 (雌雄)						

Wistar (Han)ラットを用いた 2 年間がん原性試験が実施された (表 15)。Wistar (Han)ラットでは、肝細胞腺腫 (雌の 300 mg/kg 群)、下垂体腺腫 (雄の 300 mg/kg 群) 及び精巣間細胞腫 (雄の 100 mg/kg 以上の群) の発生率の増加が認められた。そのほかに、背景値を超える甲状腺濾胞上皮細胞腺腫 (雄の 300 mg/kg 群) 及び卵巣顆粒膜細胞腫 (雌の 300 mg/kg 群) の発生率の増加が認められたが、統計学的に有意ではなかった。卵巣で悪性顆粒膜細胞腫 (雌の 300 mg/kg 群 1 例) が認められたが、背景値 (0~3.3%) の範囲内であり、良性腫瘍との合算の評価でも統計学的有意差は認められなかった。非発がん量は雄ラットで 30 mg/kg/日、雌ラットで 100 mg/kg/日と判断された。当該用量を反復投与したときの投与 178 日目における本薬の AUC<sub>0-24h</sub> は雄ラットで 74,200 ng・h/mL、雌ラットで 413,000 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量<sup>15)</sup> のそれぞれ約 3.8 倍及び約 21 倍であった。申請者は、これら腫瘍は、本薬投与に関連した肝臓における酵素誘導及びそれに引き続き生じる甲状腺ホルモンの代謝亢進並びに視床下部-下垂体-性腺軸の乱れに伴う適応性変化が要因と考えられると説明している (5.R.2 項参照)。

表 15 ラットを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					溶媒	本薬				
					0	30	100	300		
雌雄ラット (Wistar (Han))	強制経口	104週間	腫瘍性病変						30 (雄) 100 (雌)	4.2.3.4.1-4
			肝臓/肝細胞腺腫	雄	0	0	3	2		
				雌	2	2	2	9*		
			下垂体/腺腫	雄	11	16	12	24*		
				雌	19	19	22	20		
			精巣/間細胞腫	雄	1	1	4*	8*		
			甲状腺/濾胞上皮細胞腺腫	雄	11	5	8	15		
				雌	2	1	6	3		
			卵巣/顆粒膜細胞腫 (良性)	雌	0	2	3	4		
			卵巣/顆粒膜細胞腫 (悪性)	雌	0	0	0	1		
			卵巣/顆粒膜細胞腫 (合算)	雌	0	2	3	5		
			非腫瘍性病変							
≥30：下垂体前葉限局性肥大・空胞化 (雄)、子宮限局性腺過形成 (雌) ≥100：胃腺拡張 (雌雄)、唾液腺顆粒管分泌液減少 (雄)、肝臓小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺限局性濾胞細胞過形成、卵巣間質細胞過形成 (雌) 300：副腎皮質囊胞状変性、副腎限局性炎症細胞浸潤、副腎球状帯限局性皮質肥大 <sup>15)</sup> の発現頻度減少 (雌雄)、肝臓小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺限局性濾胞細胞過形成 (雄)										

\* 統計学的有意差あり (p<0.01)

## 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が実施された (表 16)。雌雄の授胎能に対する無毒性量は 600 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 12 日目における本薬の C<sub>max</sub> は 133,000 ng/mL、AUC<sub>0-24h</sub> は 1,170,000 ng・h/mL (雄の授胎能)、C<sub>max</sub> は 129,000 ng/mL、AUC<sub>0-24h</sub> は 1,400,000 ng・h/mL (雌の授胎能及び初期胚発生) であり、ヒトにおける臨床曝露量<sup>15)</sup>のそれぞれ約 24 倍及び約 60 倍 (雄の授胎能) 並びに約 23 倍及び約 72 倍 (雌の授胎能及び初期胚発生) であった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 16)。主な毒性所見として、ラット胎児で外表及び内臓異常 (奇形) が認められた。ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 300 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際のラット (妊娠 16 日時) における本薬の C<sub>max</sub> は 43,200 ng/mL、AUC<sub>0-24h</sub> は 510,000 ng・h/mL、ウサギ (妊娠 16 日時) における本薬の C<sub>max</sub> は 62,300 ng/mL、AUC<sub>0-24h</sub> は 359,000 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量<sup>15)</sup>のそれぞれ約 7.7 倍及び約 26 倍 (ラット) 並びに約 11 倍及び約 18 倍 (ウサギ) であった。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 16)。出生児の発生に対する無毒性量は 450 mg/kg/日と判断された。当該毒性試験では血中本薬濃度は評価されず、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-2) の 300 mg/kg/日投与時の本薬の全身曝露量 (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub>)<sup>16)</sup>を参考値としてヒトにおける臨床曝露量<sup>15)</sup>と比較され、申請者は、450 mg/kg/日投与時にはそれぞれ約 7.7 倍及び約 26 倍と同等以上の安全域が確保されると説明している。

<sup>16)</sup> C<sub>max</sub> : 43,200 ng/mL、AUC<sub>0-24h</sub> : 510,000 ng・h/mL

表 16 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (Wistar (Han))	強制経口	雄： 交配前 14 日～ 剖検日 (1 回/日) 雌： 交配 14 日前～ 妊娠 6 日 (1 回/日)	0、100、300、600	親動物 なし 授受胎能・初期胚発生 なし	親動物：600 授受胎能・初期胚発生：600	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット (Wistar (Han))	強制経口	妊娠 6 日～ 妊娠 17 日 (1 回/日)	0、100、300、600	母動物 ≥300：摂餌量低値 <sup>a)</sup> 600：体重増加減少、早期・後期子宮内胎児死亡数高値、着床後胚損失率増加、平均生存胎児数低値傾向 胚・胎児発生 ≥300：変異（未骨化・不完全骨化） <sup>b)</sup> 、異常（肝副葉） <sup>b)</sup> 600：胎児体重低値、異常（浮腫、長骨湾曲、口蓋裂、不完全心室中隔、骨格全体の骨化遅延、全身浮腫、片側・両側の無眼球症、眼窩腔の縮小（片側・両側）、仙骨前椎数（24 個以下）、胸椎の重度癒合、肋骨の重度癒合、大動脈弓の弁不整）	母動物：300 胚・胎児発生：300	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	強制経口	妊娠 6 日～ 妊娠 18 日 (1 回/日)	0、30、100、300	母動物 300：体重増加量低値、摂餌量低値 胚・胎児発生 30：異常（椎体重癒合、神経弓重度癒合、肋骨重度癒合、不完全な心室中隔） <sup>b)</sup> 100：異常（肺弓から発生した鎖骨下動脈、横隔膜ヘルニア） <sup>b)</sup> 300：胎児体重低値 <sup>a)</sup> 、異常（頂骨・胸骨・中手骨の骨化不全・未骨化、過剰神経弓骨化、過剰椎体骨化、半椎体欠損、神経弓欠損・重度癒合、肋骨欠損・重度癒合） <sup>b)</sup>	母動物：100 胚・胎児発生：300	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (Wistar (Han))	強制経口	妊娠 6 日～ 授乳 20 日 (1 回/日)	0、100、200、450	母動物 ≥100：妊娠期間の延長 <sup>a)</sup> 450：腎盂拡張 <sup>a)</sup> 、胃赤色化 <sup>a)</sup> F <sub>1</sub> 出生児 450：出生児体重低値（雌雄） <sup>a)</sup> 、生後 21 日時の体重増加量低値（雄） <sup>a)</sup>	母動物：450 出生児発生：450	4.2.3.5.3-1

a) 無毒性量以下の用量で認められた変化については、変化の程度が軽微であること等から、毒性とは判断されなかった。

b) 背景値の範囲内であることから、毒性とは判断されなかった。

c) 発現例数はそれぞれ 2/22 例と少なく、本薬投与の影響とは判断されなかった。

## 5.6 幼若動物を用いた試験

幼若ラットの反復投与毒性試験（用量設定試験）が実施された（表 17）。1,000 mg/kg/日群の雄で最大 19%の体重低値が認められたが、忍容性は良好であった。1,000 mg/kg/日を反復投与した際の投与 21 日目における本薬の AUC<sub>0-24h</sub> は 1,895,000 ng・h/mL（雌雄平均）であった。

表 17 幼若動物を用いた反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	強制経口	21 日間 (1 回/日) (投与開始時 22 日齢)	0、100、300、1,000	≥100：脾臓髓外造血（雌） 1,000：体重低値（雄）	4.2.3.5.4-1 参考資料

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 光毒性試験

本薬は 290～700 nm の範囲で光吸収性（極大吸収波長：303 nm）を示したことから（CTD 4.2.3.7.7-1）、*in vitro* 光反応性試験（ROS アッセイ）が実施された（CTD 4.2.3.7.7-2 及び 4.2.3.7.7-3）。当該試験系では、一部の濃度において照射後の反応液で沈殿が認められ、光毒性に対する確定的な結論は得られなかったことから、マウス 3T3 線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され、光毒性はないと判断された（表 18）。

表 18 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	本薬 0 <sup>a)</sup> 、0.0316、0.100、0.316、1.00、3.16、10.0、31.6、100 µg/mL UV-A (5 J/cm <sup>2</sup> ) 及び UV-B (低光量) を 19 分間照射	PIF：－ <sup>b)</sup> 光毒性なし	4.2.3.7.7-4

a) 溶媒：DMSO

b) 細胞毒性が認められず、本薬の IC<sub>50</sub> 値を求めることができなかったことから、算出されなかった。

### 5.7.2 不純物の毒性評価

原薬及び製剤中に存在する不純物である PPP7584 及び PPP758 デスフルオロについて、Ames 試験及び *in vitro* 小核試験が実施され、変異原性及び染色体異常誘発性は陰性と判断された（CTD 4.2.3.7.6-1～4）。また、PPP7584 及び PPP758 デスフルオロ等の不純物を含む本薬を用いた反復投与毒性試験が実施され（5.2 項参照）、当該不純物の規格値上限において安全性上の懸念はないと判断された。

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 肝臓への影響について

機構は、本薬の肝臓への影響について、以下のように考える。

本薬の反復経口投与毒性試験における異常所見は主に肝臓で認められ、マウス、ラット又はカニクイザルで肝細胞の肥大性変化、肝細胞の変性及び壊死、炎症細胞浸潤、褐色色素沈着、胆管過形成等が認められている。特に、カニクイザルでは本薬の連日（5 週間）の反復投与により、300 mg/kg/日以上で肝毒性が認められ、500 mg/kg/日では瀕死の原因となる重度の肝毒性が認められている。一方、300 mg/kg/回を週 2 回 26 週間間歇反復投与したときには肝毒性は認められていないことから、本薬の肝毒性の発現には本薬の用法及び全身曝露の持続時間が関係しているものと考えられる。なお、本薬をカニクイザルに 5 週間連日投与したときの肝毒性の非発現用量（50 mg/kg/日）及び週 2 回 26 週間間歇反復投与したときの肝毒性の非発現用量（300 mg/kg/回）における AUC<sub>0-24h</sub> と比較し、安全域はヒトの臨床曝露量<sup>15)</sup>のそれぞれ約 0.4 倍及び約 2.2 倍（5.2 項参照）であり、間歇投与時の安全域も十分ではない。

以上を踏まえると、ヒトにおける HAE 発作の治療時の肝毒性の発現リスク及び安全性については、臨床試験成績を踏まえた議論が必要と考える（7.R.3.4 項参照）。

### 5.R.2 がん原性について

申請者は、本薬のラットを用いたがん原性試験で認められた肝細胞腺腫（雌の 300 mg/kg/日群）、下垂体腺腫（雄の 300 mg/kg/日群）及び精巣間細胞腫（雄の 100 mg/kg/日以上群）の発生率の増加、並びに統計学的有意差はないが背景値を超える甲状腺濾胞上皮細胞腺腫（雄の 300 mg/kg/日群）及び卵巣顆粒膜細胞腫（雌の 300 mg/kg/日群）の発生率の増加について、以下のように説明している。

- 本薬の遺伝毒性はいずれの試験でも陰性であったことから、ラットで認められた腫瘍性病変の発生率の増加には非遺伝毒性の機序が関与すると考える。
- 肝臓では、本薬の反復投与により肝臓重量の高値及び小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、小葉中心性肝細胞肥大は肝細胞腺腫の発生に随伴することが多く、酵素誘導に関連した適応性変化と考えられており、酵素誘導に伴う非遺伝毒性発現機序による肝細胞腺腫の誘発は一般的にヒトへの外挿性は低いと考えられている (Regul Toxicol Pharmacol 2018; 92: 1-7、Crit Rev Toxicol 2021; 51: 373-94)。なお、本薬はヒト肝細胞を用いた検討において CYP3A4 を誘導することが明らかになっている (4.5.1 項参照)。肝臓での酵素誘導は、甲状腺ホルモンの代謝及び排泄の亢進を惹起し、視床下部一下垂体-甲状腺軸の活性化を介して甲状腺刺激ホルモンを代償性に増加させ、甲状腺濾胞上皮細胞肥大及び過形成に引き続き、甲状腺濾胞上皮細胞腺腫を発生させることが知られており、当該発現機序による甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の誘発はげっ歯類に特異性が高く、ヒトへの外挿性は低いと考えられている (Arch Toxicol 2021; 95: 807-36、Biochim Biophys Acta 1991; 1097: 19-22)。以上より、本薬投与で認められた肝細胞腺腫及び甲状腺濾胞上皮細胞腺腫のヒトへの外挿性は低いと考える。
- 下垂体腺腫及び精巣間細胞腫はラットで一般的に認められる自然発生性腫瘍であり、下垂体腺腫の発現は循環血中のエストロゲン濃度の変化等の視床下部一下垂体-性腺軸の乱れとの関連が報告されている (Environ Pollut 2023; 318: 120843、Histopathology of Preclinical Toxicity Studies Fourth edition. Elsevier Academic Press; 2012: 725-97)。精巣間細胞腫は循環血中の LH の増加を引き起こす外因性物質によりしばしば誘発されるが、ラットの LH 受容体数はヒトより多く、LH に対する感受性に種差が存在する (Reprod Toxicol 1997; 11: 107-21、Crit Rev Toxicol 1999; 29: 169-261)。卵巣顆粒膜細胞腫は老齢 Wistar ラットで最大 5%の発現が認められる自然発生性腫瘍であり (J Toxicol Pathol 2020; 33: 189-96)、循環血中のゴナドトロピンの増加による持続的な刺激により細胞増殖が生じることで腫瘍発生率が増加する可能性が報告されているが (Toxicol Pathol 2001; 29: 403-10)、ヒトでは循環血中のゴナドトロピン濃度の増加と卵巣腫瘍の発生率増加との間で関連性は示唆されていない (Maturitas 1996; 23: 235-9)。本薬投与時に誘発されるこれら腫瘍の発現機序は明らかでないが、本薬の反復投与毒性試験で各種臓器にホルモンの影響を示唆する変化が認められていることから (5.2 項参照)、本薬が視床下部一下垂体-性腺系ホルモンの恒常性に影響を及ぼしホルモン変動の乱れが生じた結果、当該腫瘍の発生率を増加させたものと考え。なお、下垂体腺腫 (雄)、精巣間細胞腫 (雄) 及び卵巣顆粒膜細胞腫 (雌) の非発がん量 (それぞれ 100 mg/kg/日、30 mg/kg/日、100 mg/kg/日) を投与したときの AUC<sub>0-24h</sub> と比較し、安全域はヒトにおける臨床曝露量<sup>15)</sup>のそれぞれ約 14 倍、約 3.8 倍、約 21 倍であった。

以上の遺伝毒性試験成績、反復投与毒性試験成績、がん原性試験成績等の証拠の重み付け評価の結果を踏まえると、本薬の申請用法・用量でのオンデマンド投与により、ヒトでの発がんにつながる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与により認められた肝細胞腺腫及び甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発生率の増加について、ヒトへの外挿性は低いとの申請者の説明は受入れ可能である。一方、下垂体腺腫、精巣間細胞腫及び卵巣顆粒膜細胞腫の発生率の増加については、本薬投与によるホルモン変動がその要因になっているとの申請者の考えは理解できるものの、ホルモンに係る具体的な成績は提示されておらず、ヒトへの外挿性のな

い発現機序に基づき、腫瘍が発生しているのか否かは明確でない。しかしながら、本薬は HAE 発作時に使用され、継続的に反復投与される薬剤ではないこと、一定程度の安全域が存在すること等を踏まえると、申請用法・用量で本薬が患者にオンデマンド投与される場合においては、当該腫瘍が発現する可能性は低いと考える。ただし、発生機序に基づくヒトへの外挿性は現時点で不明であることから、非臨床におけるこれら腫瘍の発生頻度の上昇について添付文書に記載した上で、情報提供を行う必要がある。なお、今後、適応拡大により本薬が継続的に反復投与される場合には、新たな用法・用量に基づく安全性リスクやホルモンに係る具体的な知見に基づき、ヒトへの外挿性及び安全性について、改めて説明する必要がある。

### 5.R.3 胚・胎児発生への影響について

申請者は、本薬の胚・胎児発生への影響について、以下のように説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生試験において、胚・胎児毒性並びに重大な外表及び内臓奇形が観察されたことから、本薬は催奇形性を有すると考える。しかしながら、ラットを用いた胚・胎児発生試験の無毒性量投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  と比較し、安全域はヒトの臨床曝露量<sup>15)</sup>の約 7.7 倍及び約 26 倍であり (5.5 項参照)、妊婦への投与経験はないが、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本薬を投与することは許容されると考える。また、胚・胎児発生試験の結果を踏まえ、妊娠可能な女性について、投与後 24 時間は有効な避妊法を用いることを推奨する。以上より、当該内容について添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 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

生物製剤学試験として、食事の影響を検討した試験等が提出された。

本剤の臨床開発では、主に 4 種類の製剤 (カプセル剤 (本薬 5 又は 100 mg 含有)、錠剤 (本薬 100 mg 含有)、白色フィルムコーティング錠 (本薬 100 又は 300 mg 含有)、市販用黄色フィルムコーティング錠 (本薬 300 mg 含有)) が用いられた<sup>17)</sup>。白色フィルムコーティング錠と市販用黄色フィルムコーティング錠を用いた *in vitro* 溶出試験<sup>18)</sup>の結果、両製剤の溶出挙動は同様であることが確認されている。

血漿中本薬濃度は、LC-MS/MS 法 (定量下限: 1、40 又は 100 ng/mL) により測定された。

#### 6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験 (CTD 5.3.1.2-5 : KVD900-113 試験 (2024 年 1 月~2024 年 3 月))

本試験では、外国人健康成人 (36 例) を対象として、無作為化非盲検 4 群 4 期クロスオーバーデザインにより、市販用黄色フィルムコーティング錠又は口腔内崩壊錠<sup>19)</sup>を用いて、空腹時又は高脂肪食<sup>20)</sup>後

<sup>17)</sup> 各製剤を用いた臨床試験は以下のとおり。

カプセル剤: 第 I 相試験 (KVD900-101、103 試験)、錠剤: 第 I 相試験 (KVD900-101 試験)、白色フィルムコーティング錠: 第 I 相試験 (KVD900-101、102、104、106、107、108、110、112 試験)、第 II 相試験 (KVD900-201 試験)、第 III 相試験 (KVD900-301、302 試験)、市販用黄色フィルムコーティング錠: 第 I 相試験 (KVD900-109、113 試験)、第 III 相試験 (KVD900-302 試験)

<sup>18)</sup> 試験液 (日局溶出試験第 1 液、薄めた McIlvaine 緩衝液 (pH 4)、日局溶出試験第 2 液、水) を用いたパドル法 (50 回転/分、McIlvaine 緩衝液 (pH 4) については 100 回転/分の条件でも実施。各試験条件で白色フィルムコーティング錠及び市販用フィルムコーティング錠が 12 錠ずつ用いられた) により検討された。

<sup>19)</sup> 本薬 300 mg を含有する口腔内崩壊錠。本申請において提出された他の臨床試験では使用されていない。

<sup>20)</sup> 約 800~1,000 kcal かつ総エネルギーに対する脂質の占める割合約 50%



に本薬 600 mg が単回経口投与された。市販用黄色フィルムコーティング錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響が検討され、食後投与により吸収が遅延する傾向が認められ、 $C_{max}$  は低下傾向を示したものの、AUC に対する明確な影響は認められなかった（表 19）。

表 19 市販用黄色フィルムコーティング錠単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

投与条件	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	$t_{max}$ (h)	空腹時に対する最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]		
						$C_{max}$	AUC <sub>last</sub>	AUC <sub>inf</sub>
空腹時	35	5,308 (58.6)	17,100 (47.1)	17,180 (47.0)	0.76 [0.50, 3.00]			
高脂肪食後	36	4,412 (43.9)	17,780 (39.0)	17,810 (39.0)	2.50 [0.50, 6.00]	0.83 [0.73, 0.95]	1.04 [0.97, 1.11]	1.03 [0.97, 1.11]

幾何平均値（幾何 CV%）、 $t_{max}$ ：中央値 [範囲]

## 6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、健康成人、肝機能障害を有する治験参加者及び HAE 患者を対象とした臨床試験成績、母集団薬物動態解析結果等が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は、4.2 項、4.3 項及び 4.5 項に記載した。なお、特に記載のない限り、本剤の用量は本薬としての用量を記載する。

### 6.2.1 健康成人における検討

#### 6.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-6：KVD900-110 試験（2021 年 11 月～2022 年 4 月））

日本人及び外国人健康成人に本剤 300、600 又は 1,200 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。本剤 300 mg 及び 1,200 mg 単回投与において、日本人の  $C_{max}$  は白人と比較して高かったが、個々の患者のばらつきが大きく、民族間で分布は重複していた。また、AUC は日本人と白人で同程度であった。本剤 600 mg 単回投与では、 $C_{max}$  及び AUC は民族間で同程度であった。また、300 mg 及び 600 mg の用量においては用量に比例した曝露の増加が認められたが、600 mg 及び 1,200 mg の用量においては曝露の増加は用量比を下回った。

本剤 300 mg 投与時の治験参加者の血漿検体について、デキストラン硫酸でカリクレインーキニン経路を活性化したときの PKa 活性の推移を検討した結果は図 3 のとおりであり、民族間で同程度であった。

表 20 各投与時の本薬の薬物動態パラメータ

健康成人	用量 (mg)	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	$t_{max}$ (h)	CL/F (L/h)	$V_z/F$ (L)	$t_{1/2}$ (h)
白人	300	6	2,243 (53.7)	8,162 (22.3)	8,190 (22.2)	1.29 [0.95, 1.60]	37.4±8.46	233±48.3	4.42±0.965
	600	6	5,961 (41.4)	16,200 (28.2)	16,400 (31.8) <sup>a)</sup>	1.00 [0.50, 1.25]	38.0±11.4 <sup>a)</sup>	304±96.3 <sup>a)</sup>	5.65±1.49 <sup>a)</sup>
	1,200	6	5,746 (31.6)	23,690 (35.2)	24,450 (35.5)	1.02 [1.00, 1.50]	51.4±16.1	486±261	6.70±2.67
日本人	300	6	2,832 (90.4)	7,458 (51.2)	7,495 (50.4)	1.26 [0.55, 1.75]	43.9±20.7	274±285	3.75±1.75
	600	6	6,178 (51.8)	16,410 (66.8)	16,600 (64.8)	0.99 [0.50, 1.50]	41.9±25.2	438±493	6.07±3.32
	1,200	6	7,736 (111.8)	23,490 (62.8)	21,800 (39.0) <sup>b)</sup>	0.75 [0.50, 4.00]	57.9±20.3 <sup>b)</sup>	578±445 <sup>b)</sup>	6.67±4.12 <sup>b)</sup>
中国人	300	6	3,173 (20.6)	7,712 (22.7)	7,725 (22.7)	1.00 [0.62, 1.25]	39.7±9.29	200±52.4	3.49±0.37
	600	6	5,197 (92.0)	15,590 (39.3)	16,120 (42.9) <sup>a)</sup>	0.64 [0.27, 1.48]	40.2±20.0 <sup>a)</sup>	247±180 <sup>a)</sup>	4.03±0.97 <sup>a)</sup>
	1,200	6	7,645 (78.8)	30,100 (50.1)	30,530 (49.2) <sup>b)</sup>	1.16 [0.73, 3.00]	42.9±18.9	440±259	6.91±3.88

$C_{max}$ 、AUC<sub>last</sub>、AUC<sub>inf</sub>：幾何平均値（幾何 CV%）、 $t_{max}$ ：中央値 [範囲]、CL/F、 $V_z/F$ 、 $t_{1/2}$ ：平均値±標準偏差

a) 5 例、b) 4 例

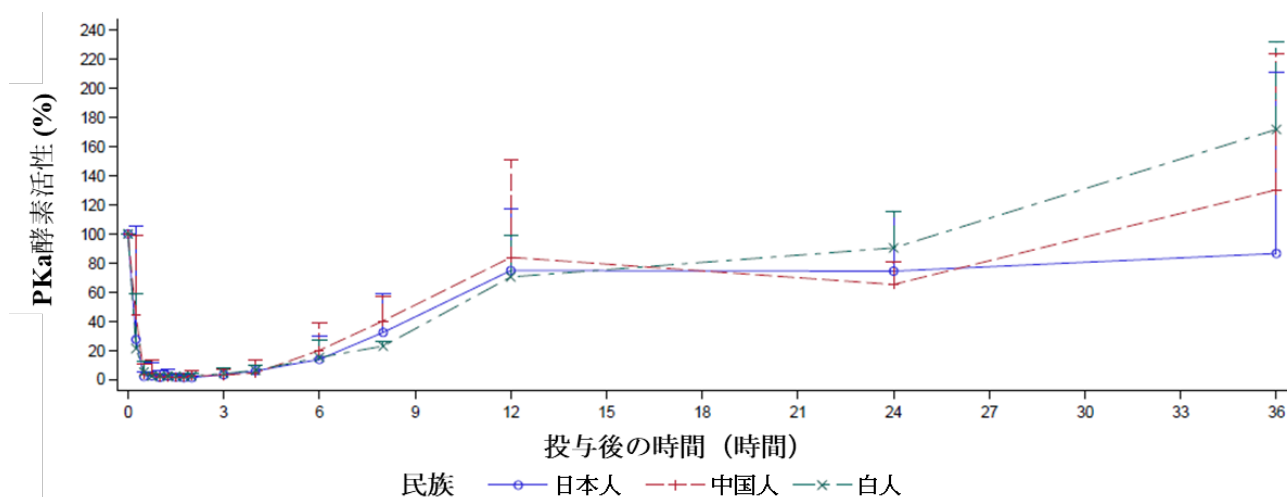


図3 本剤 300 mg 投与時の PKa 活性の推移 (幾何平均値+幾何標準偏差)

### 6.2.1.2 マスバランス試験 (CTD 5.3.3.1-11 : KVD900-103 試験 (2020年5月~2020年6月))

外国人健康成人 6 例に空腹時に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 600 mg を単回経口投与したとき、血漿中放射能及び本薬の  $t_{\max}$  (中央値 [範囲]) はそれぞれ 0.75 [0.50, 3.00] 及び 0.50 [0.50, 3.00] 時間、 $t_{1/2}$  (幾何平均値 (幾何 CV%)) はそれぞれ 5.79 (60.6) 及び 136 (120.9) 時間であった。全血中と血漿中の総放射能の  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  の幾何平均比は 0.65 であった。投与 216 時間後までの放射能の総回収率 (平均値±標準偏差) は  $95.8 \pm 5.02\%$  であり、糞中に  $63.4 \pm 3.59\%$ 、尿中に  $32.4 \pm 6.57\%$  が排泄された。血漿中、糞中及び尿中の代謝物プロファイルは表 21 のとおりであった。総血漿中放射能の  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  に占める割合が 10% を超える代謝物は認められなかった。

表 21 血漿中、糞中及び尿中における代謝物プロファイル

血漿中	糞中	尿中
投与 24 時間まで 未変化体 (64.1%)、M19 (7.10%)、M3 (4.01%)、M10 (4.00%)、M38/39 (1.79%)、M37 (1.34%)、M34 (1.06%)、M33 (1.01%)、M6 (0.765%)、M30/M31 (0.391%) 等	投与 144 時間まで 未変化体 (12.5%)、M34 (8.32%)、M3 (8.16%)、M40 (2.88%)、M38/M39 (2.68%)、M10 (1.84%)、M44 (1.48%)、M6/M35 (1.38%)、M42 (1.24%) 等	投与 48 時間まで 未変化体 (8.66%)、M10/M41 (4.88%)、M19 (4.21%)、M34 (2.95%)、M3 (2.55%)、M40 (1.24%)、M38/M39 (1.21%) 等

### 6.2.2 内因性要因の検討

#### 6.2.2.1 肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験 (CTD 5.3.3.3-1 : KVD900-104 試験 (2021年8月~2022年3月))

肝機能障害を有する外国人成人 16 例 (軽度 (Child-Pugh 分類 A) 8 例、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 8 例) 及び正常な肝機能を有する外国人成人 8 例を対象に、本剤 600 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態が検討され、本薬の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。肝機能障害の重症度が高いほど本薬の曝露量の増加が認められた。

表 22 本剤 600 mg 投与時の本薬の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	t <sub>1/2</sub> (h)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害/正常肝機能)		
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>	AUC <sub>inf</sub>
正常	8	4,800 (64.1)	17,700 (60.8)	17,800 (60.7)	37.8±17.2	12.0±4.05			
軽度	8	5,120 (35.1)	20,600 (37.1)	20,700 (37.1)	30.9±12.3	5.77±3.01	1.07 [0.682, 1.67]	1.17 [0.778, 1.75]	1.16 [0.774, 1.74]
中等度	8	7,800 (40.0)	35,400 (63.4)	35,500 (63.6)	18.4±7.05	6.85±4.12	1.63 [1.04, 2.54]	2.01 [1.34, 3.01]	2.00 [1.33, 3.00]

C<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>、AUC<sub>inf</sub>：幾何平均値（幾何 CV%）、CL/F、t<sub>1/2</sub>：平均値±標準偏差

### 6.2.3 薬物動態学的相互作用の検討（CTD 5.3.2.2-1：KVD900-106 試験（2021 年 10 月～2022 年 5 月）、CTD 5.3.2.2-3：KVD900-112 試験（2023 年 2 月～2023 年 5 月））

*In vitro* 薬物相互作用試験の結果及び本薬の代謝、排泄等の薬物動態プロファイルを踏まえ、本薬と他の薬剤を併用したときの薬物相互作用を検討することを目的として外国人健康成人を対象に 2 試験が実施され、結果は表 23 のとおりであった。

表 23 本薬の薬物動態パラメータに対する併用薬の影響

用法・用量（全て経口投与）		例数	最小二乗幾何平均値比 [90%CI]（併用/非併用）		
併用薬	本剤		C <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>	AUC <sub>inf</sub>
イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回	600 mg 単回	17 <sup>a)</sup>	2.35 [1.93, 2.87]	5.21 [4.55, 5.96]	5.20 [4.56, 5.94]
ベラパミル 240 mg 1 日 1 回		16	1.76 [1.47, 2.12]	2.04 [1.83, 2.26]	2.02 [1.83, 2.24]
シメチジン 800 mg 単回		16	0.78 [0.64, 0.96]	0.89 [0.74, 1.06]	0.88 [0.73, 1.05]
キノジン 300 mg 1 日 2 回		16 <sup>b)</sup>	1.18 [0.88, 1.57]	1.15 [0.97, 1.35]	1.14 [0.97, 1.34]
エルトロンボパグ 75 mg 1 日 1 回		16	1.12 [0.86, 1.45]	1.03 [0.88, 1.21]	1.03 [0.88, 1.19]
フェニトイン 100 mg 1 日 3 回		16	0.34 [0.25, 0.46]	0.16 [0.14, 0.20]	0.17 [0.14, 0.21]
エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回		16 <sup>b)</sup>	0.37 [0.28, 0.48]	0.21 [0.17, 0.26]	0.21 [0.17, 0.26]
モダフィニル 200 mg 1 日 1 回		16 <sup>b)</sup>	0.89 [0.64, 1.24]	0.79 [0.65, 0.96]	0.79 [0.65, 0.95]

イトラコナゾール：CYP3A4 及び P-gp 阻害剤、ベラパミル及びシメチジン：CYP3A4 阻害剤、キノジン：P-gp 阻害剤、エルトロンボパグ：BCRP 阻害剤、フェニトイン、エファビレンツ及びモダフィニル：CYP3A4 誘導剤

a) 併用 16 例、b) 併用 15 例

### 6.2.4 Thorough QT/QTc 試験（CTD 5.3.3.3-3：KVD900-109 試験（2023 年 3 月～2023 年 7 月））

外国人健康成人（30 例）を対象に、3 処置 3 期クロスオーバーデザインにより、プラセボ又は本剤 3,000 mg（0 及び 1 時間時点で 900 mg、2 時間時点で 1,200 mg）を経口投与したときの QT 間隔に対する影響が、モキシフロキサシン（400 mg 経口投与）を陽性対照として検討された。

本剤 3,000 mg を経口投与したときの C<sub>max</sub>（幾何平均値（幾何 CV%））は 18,000（44.4）ng/mL であり、QT 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与期との差（ $\Delta\Delta$ QTcF）の最小二乗平均値[90%CI]は、最大で 10.4 [5.55, 15.33] ms（投与 5 時間後）であった。なお、モキシフロキサシン投与期における  $\Delta\Delta$ QTcF [90%CI] は、最大で 13.7 [11.17, 16.16] ms（投与 2.5 時間後）であった。

事前に規定された線形混合効果モデルを用いて、血漿中本薬濃度と Fridericia 式による補正 QT 間隔のベースラインからの変化量の関係が検討され、血漿中本薬濃度が 16,900 ng/mL 以上では  $\Delta\Delta$ QTcF の 90%CI の上限が 10 ms を超えると推定された。

### 6.2.5 患者における検討

#### 6.2.5.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1：KVD900-201 試験（2019 年 7 月～2020 年 12 月））

外国人 HAE 患者に本剤 600 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表 24 のとおりであった。

表 24 本剤 600 mg 投与時の本薬の薬物動態パラメータ

例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>z</sub> /F (L)
42	6,080 (40.3)	12,900 (34.5)	17,600 (36.0) <sup>a)</sup>	1.00 [0.433, 3.00]	1.56±0.371 <sup>a)</sup>	36.6±15.4 <sup>a)</sup>	80.6±39.1 <sup>a)</sup>

C<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>、AUC<sub>inf</sub>：幾何平均値（幾何 CV%）、t<sub>max</sub>：中央値 [範囲]、t<sub>1/2</sub>、CL/F、V<sub>z</sub>/F：平均値±標準偏差

a) 30 例

また、血漿検体について、デキストラン硫酸でカリクレインーキニン経路を活性化したときの PKa 活性の推移は図 4 のとおりであり、投与後 15 分において PKa の 89%が阻害された。

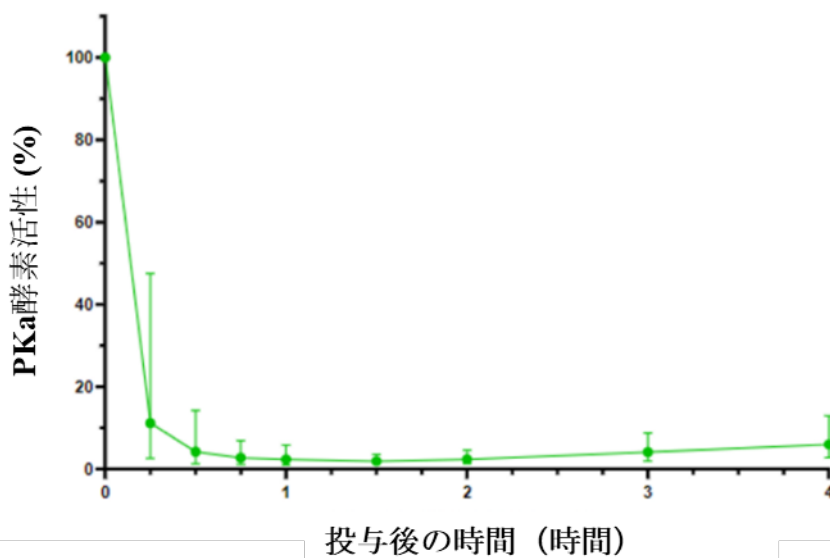


図 4 本剤 600 mg 投与時の PKa 活性の推移（幾何平均値±幾何標準偏差）

### 6.3 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-2）

健康成人及び成人 HAE 患者を対象とした臨床試験 8 試験<sup>21)</sup>から得られた血漿中本薬濃度データ（345 例（6,674 測定点））を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.4.3）が実施された。

本剤の薬物動態は、1 次及びラグ時間を有する 0 次の並列した吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述され、CL/F、Q/F、V2/F 及び V3/F に対する体重<sup>22)</sup>を考慮したモデルが基本モデルとされた。共変量探索の結果<sup>23)</sup>、CL/F に対するベースライン時のアルブミン値及び人種（アジア人）、D2 に対する食事、D2 及び F1 に対する製剤<sup>24)</sup>が共変量として選択され、最終モデルとされた。

最終モデルを用いて共変量の影響を検討した結果は表 25 のとおりであり、いずれの共変量においても本薬の曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。

また、最終モデルにより推定された、成人及び 12 歳以上の小児に本剤 300 mg 又は 600 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。

<sup>21)</sup> 健康成人を対象とした KVD900-101、102、104、106、107、108 及び 110 試験、並びに HAE 患者を対象とした KVD900-201 試験

<sup>22)</sup> 体重 70 kg を基準に CL/F 及び Q/F には 0.75、V2/F 及び V3/F には 1 を指数とするアロメトリックスケールリング

<sup>23)</sup> 共変量として、CL/F、V2/F、Ka、D2、F1 及び ALAG2 に対する年齢、性別、人種（白人、アジア人又はアフリカ系アメリカ人）、民族（ヒスパニック系又は非ヒスパニック系）、ベースライン時のクレアチニンクリアランス、ベースライン時の推定糸球体濾過量、ベースライン時の血清アルブミン、ベースライン時の ALT、ベースライン時の AST、ベースライン時の総ビリルビン、食事（空腹時、高脂肪食後又は通常食後）、投与量及び製剤（白色フィルムコーティング錠、白色フィルムコーティング錠を噛み砕いて服用、口腔内崩壊錠、カプセル剤又は素錠）の影響が評価された。

<sup>24)</sup> 白色フィルムコーティング錠を基準として、D2 に対しては、口腔内崩壊錠又はカプセル剤、F1 に対しては、白色フィルムコーティング錠を噛み砕いて服用又は口腔内崩壊錠の影響が共変量に組み込まれた。

表 25 最終モデルにおける共変量の影響<sup>a)</sup> (本薬 600 mg 単回投与時)

共変量	区分	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
	全体集団	439	5,250 [2,160, 10,400]	17,000 [8,820, 31,500]
ベースライン時のアルブミン値 (U/L) <sup>b)</sup>	2.9 以上 4.5 未満	98	5,450 [2,070, 11,900]	16,100 [8,600, 31,500]
	4.5 以上 4.8 未満	134	5,470 [2,620, 10,400]	15,900 [9,450, 29,100]
	4.8 以上	124	5,110 [2,140, 9,960]	16,100 [8,590, 26,400]
人種	非アジア人	400	5,230 [2,300, 10,400]	17,500 [9,240, 31,700]
	アジア人	39	5,770 [1,180, 10,600]	14,700 [7,960, 25,500]
食事	空腹時	415	5,370 [2,170, 10,400]	16,900 [8,810, 31,300]
	高脂肪食又は通常食後	24	4,000 [1,690, 6,070]	21,100 [9,520, 40,900]
製剤	白色フィルムコーティング錠又は素錠	321	5,200 [2,000, 10,300]	17,600 [8,990, 32,400]
	カプセル剤	56	4,920 [2,960, 9,200]	13,000 [8,220, 27,100]
	口腔内崩壊錠	36	5,990 [2,900, 10,500]	18,300 [10,100, 29,100]
	白色フィルムコーティング錠を噛み砕いて服用	26	7,300 [4,170, 10,900]	22,500 [12,800, 30,900]
体重	69 kg 未満	107	6,390 [2,140, 10,800]	18,000 [8,560, 37,900]
	69 kg 以上 78.5 kg 未満	120	5,810 [2,460, 10,400]	18,400 [10,300, 29,400]
	78.5 kg 以上 87.6 kg 未満	108	5,150 [1,800, 10,700]	15,900 [8,590, 32,200]
	87.6 kg 以上	104	4,190 [2,180, 9,090]	15,500 [9,330, 29,300]

中央値 [5 パーセンタイル値、95 パーセンタイル値]

- a) 母集団薬物動態解析に使用された健康成人及び患者における薬物動態パラメータの事後推定値に基づき、本薬 600 mg を単回投与したときのシミュレーション結果を示す。  
b) 全体集団のうち 83 例ではベースライン時のアルブミン値は欠測している。

表 26 最終モデルにより推定された本薬単回投与時の薬物動態パラメータ

用量	対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
300 mg	成人 <sup>a)</sup>	2,460 (61.1)	7,210 (27.8)
	12 歳以上の小児 <sup>b)</sup>	3,520 (51.7)	11,300 (46.2)
600 mg	成人 <sup>a)</sup>	5,260 (53.0)	18,000 (39.7)
	12 歳以上の小児 <sup>b)</sup>	7,040 (51.7)	22,500 (46.2)

幾何平均値 (幾何 CV%)

- a) 空腹時に白色フィルムコーティング錠により本薬 300 mg 又は 600 mg を単回投与した試験データ (それぞれ 18 例及び 237 例分) に基づき推定した値  
b) 仮想的な患者集団 (年齢 (12~17.9 歳)、体重 (31.0~93.3 kg) 及び性別 (男女比 1:2)) を用い、空腹時に白色フィルムコーティング錠により本薬 300 mg 又は 600 mg を単回投与したときの薬物動態をシミュレーション (600 例分) した値

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本剤の薬物動態及び薬力学における民族差について

機構は、提出された資料に基づき、本薬の薬物動態及び薬力学について日本人と外国人の間で臨床的に意義のある差は認められていないと判断した。

### 6.R.2 肝機能障害及び腎機能障害を有する患者に対する本剤投与について

申請者は、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した臨床薬理試験 (6.2.2.1 項参照) の結果、肝機能障害の重症度が高いほど本薬の曝露量の増加が認められたが、より高い曝露が認められた KVD900-102 試験<sup>25)</sup>において安全上の懸念は認められていないことから、軽度及び中等度の肝機能障害を有する成人に対する本剤の用量調節は不要である。重度の肝機能障害を有する場合の投与成績は得られておらず、曝露量の増加の程度は不明であることから、当該患者への投与を禁忌とする。

<sup>25)</sup> 健康成人を対象に、本薬 600 mg を 2 時間間隔で 3 回投与したとき、C<sub>max</sub> (幾何平均値 (幾何 CV%)) は 15,627 (32.2) ng/mL、AUC<sub>inf</sub> (幾何平均値 (幾何 CV%)) は 74,221 (40.6) ng·h/mL であった。

腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施していないが、腎排泄は本薬の主要排泄経路ではないこと（6.2.1.2 項参照）等から、本薬の曝露量に対する腎機能障害の影響は小さいと考えられる。したがって、腎機能障害患者に対する本剤の用量調節は不要である。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 6.R.3 薬物動態学的相互作用について

申請者は、非臨床薬物動態試験成績（4.5 項参照）及び薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験の結果（6.2.3 項参照）を踏まえ、本剤の臨床使用における薬物相互作用の可能性について、以下のように説明している。

CYP3A4 の強い又は中程度の誘導剤であるフェニトイン及びエファビレンツと併用したとき、非併用時と比較して本剤の曝露量（ $C_{max}$ ）が約 3 分の 1 に低下したことから、本剤を投与する場合は、CYP3A4 の強い又は中程度の誘導剤は誘導作用のない又は弱い他の類薬に変更する等を考慮するよう、注意喚起する。

また、CYP3A4 の強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾール及びベラパミル、P-gp 阻害剤及び BCRP 阻害剤と併用したとき、本剤の曝露量の増加が認められたため、添付文書等で注意喚起を行うこととする。しかしながら、当該試験及びより高い曝露量が認められた KVD900-102 試験<sup>25)</sup>において安全性の懸念は認められなかったことから、当該薬剤併用時における本剤の用量調節は不要である。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 6.R.4 QT 間隔延長リスクについて

申請者は、本剤の QT 間隔延長リスクについて、以下のように説明している。

KVD900-109 試験において、本剤 3,000 mg を経口投与したときの  $\Delta\Delta QTcF$  [90%CI] の最大値は 10.4 [5.55, 15.33] ms（6.2.4 項参照）であり、90%CI の上限が 10 ms を上回っていたため、添付文書において QT 間隔延長の可能性が認められている旨を注意喚起することが適切である。

また、 $\Delta\Delta QTcF$  の 90%CI の上限が 10 ms を超える血漿中本薬濃度は 16,900 ng/mL と推定された（6.2.4 項参照）ことから、本剤の曝露量の増加が認められている CYP3A4 阻害剤併用下及び肝機能障害患者について検討を行った（表 27）<sup>26)</sup>。強力な CYP3A4 阻害剤を併用する中等度の肝機能障害患者では、本剤 600 mg を投与したときの QT 間隔延長のリスクが否定できないため、本剤 300 mg 投与後に効果が不十分な場合等における本剤 300 mg の追加投与を避ける旨を注意喚起することが適切である。

<sup>26)</sup> 曝露量の増加の程度を評価する上で過小評価を避けるため、肝機能障害におけるクリアランス低下と CYP3A4 阻害による本薬血中濃度の増加は独立した機構とみなした。

表 27 CYP3A4 阻害剤併用下及び肝機能障害患者における本剤の曝露量の増加

併用薬の CYP3A4 阻害の程度	肝機能障害の程度	曝露量の増加	本剤単回投与時の C <sub>max</sub> (ng/mL)	
			300 mg 投与時	600 mg 投与時
—	正常/軽度	—	2,620 <sup>a)</sup>	5,260 <sup>a)</sup>
中程度	正常/軽度	1.76 倍 <sup>b)</sup>	4,611	9,258
強力	正常/軽度	2.35 倍 <sup>b)</sup>	6,157	12,361
—	中等度	1.63 倍 <sup>c)</sup>	4,271	8,574
中程度	中等度	2.87 倍 <sup>b,c)</sup>	7,516	15,090
強力	中等度	3.83 倍 <sup>b,c)</sup>	10,036	20,148

a) 空腹時に本薬 300 mg (白色フィルムコーティング錠又はカプセル剤) 又は 600 mg (白色フィルムコーティング錠) を単回投与した試験データを用いて、母集団薬物動態モデル (6.3 項参照) に基づき推定した幾何平均値

b) KVD900-106 試験 (6.2.3 項参照) で認められた CYP3A4 阻害剤併用時の C<sub>max</sub> の増加

c) KVD900-104 試験 (6.2.2.1 項参照) で認められた中等度の肝機能障害を有する場合の C<sub>max</sub> の増加

機構は、申請者の説明を了承し、中等度の肝機能障害患者が CYP3A4 阻害剤を併用している場合、QT 間隔延長のリスクがあることから併用を避け、CYP3A4 阻害作用が中程度以下の他の類薬への変更等を考慮すべきであるが、やむを得ず強力な CYP3A4 阻害剤を併用する場合は、1 回の発作に対する 1 回目の本剤投与後に、本剤を追加投与しないこととする旨を、添付文書等で注意喚起する必要があると判断した。

#### 6.R.5 12 歳以上の小児における本薬の曝露量について

申請者は、12 歳以上の小児における本薬の曝露量について、以下のように説明している。

健康成人及び成人 HAE 患者のデータを用いて構築した母集団薬物動態モデルでは、12 歳以上の小児における本薬の曝露量は、成人と比較して増加すると予測されていた (6.3 項参照)。しかしながら、KVD900-302 試験において測定された 12 歳以上の小児 HAE 患者 6 例 (15 測定点) の血漿中本薬濃度を用いて、当該母集団薬物動態モデルを更新した結果、成人及び 12 歳以上の小児に本剤 600 mg を空腹時に投与したときの曝露量 (幾何平均値 (幾何 CV%)) はそれぞれ C<sub>max</sub>: 5,260 (53.1) 及び 4,540 (23.8) ng/mL、AUC<sub>0-24h</sub>: 17,900 (39.7) 及び 20,000 (31.2) ng・h/mL と推定された。

また、成人及び 12 歳以上の小児を対象に本剤 300 mg 又は 600 mg を単回又は 2 回投与した臨床試験において、安全性上の懸念は示されていない (7.R.3 項参照)。

以上より、12 歳以上の小児における本薬の曝露量は成人と類似しており、小児 HAE 患者に対する本剤の用量調節は不要である。

機構は、申請者の説明を了解した。

#### 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

有効性及び安全性の評価資料として、表 28 に示す 3 試験の成績が提出された。

表 28 有効性及び安全性に関する評価資料

相	試験名	実施地域	対象患者	投与例数	用法・用量の概略 (経口投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅱ	KVD900-201	海外	HAE 1 型又は 2 型患者 (成人)	68 例	<パート 1 (非盲検)> 本剤 600 mg 単回投与 <パート 2 (二重盲検)> クロスオーバーデザインにより 2 回の HAE 発作に対して、本剤 600 mg 又はプラセボ単回投与	<パート 1 (非盲検)> 安全性、薬物動態、薬力学 <パート 2 (二重盲検)> 有効性、安全性 【治験薬投与から 12 時間以内に HAE 発 作発現時の従来の治療薬を使用するまで の時間】
Ⅲ	KVD900-301	国際 共同	HAE 1 型又は 2 型患者 (12 歳以上)	110 例	クロスオーバーデザインにより 3 回の HAE 発作に対して、本剤 300 mg、600 mg 及びプラセボ単回 投与 <sup>a)</sup>	有効性、安全性 【1 回目の治験薬投与から 12 時間以内の 症状緩和開始までの時間】
Ⅲ	KVD900-302	国際 共同	HAE 1 型又は 2 型患者 (12 歳以上)	134 例	HAE 発作に対して、本剤 600 mg 単回経口投与 <sup>a)</sup>	安全性、有効性

a) 各発作に対して 1 回目の治験薬投与から 3 時間以上間隔を空け 2 回目の治験薬投与が可能とされた。

## 7.1 第Ⅱ相試験

### 7.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : KVD900-201 試験 (2019 年 7 月～2020 年 12 月))

本試験は、成人 HAE 1 型又は 2 型患者 (目標症例数 60 例<sup>27)</sup>) を対象に、本剤の有効性、安全性、薬物動態等を検討するため、米国、英国、イタリア、ドイツ等の 10 の国又は地域で実施された。

本試験の主な選択・除外基準は表 29 のとおりであった<sup>28)</sup>。

表 29 主な選択・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>18 歳以上</li> <li>HAE と一致する病歴 (蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非そう痒性腫脹エピソード) が記録され、以下のいずれかを満たし、HAE 1 型又は 2 型の診断が確定している <ul style="list-style-type: none"> <li>• C1-INH 抗原又は C1-INH 機能レベルが正常レベルの 40%未満</li> <li>• C1-INH 抗原又は C1-INH 機能レベルが正常レベルの 40～50%で、C4 レベルが正常範囲未満かつ HAE 1 型又は 2 型と一致する家族歴が確認できる</li> </ul> </li> <li>過去 93 日間に HAE 発作が 3 回以上発現したことが既往歴から確認できる</li> <li>HAE 発作発現時の従来の治療薬を使用できる</li> </ol> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>他の型の慢性血管性浮腫 (後天性 C1 インヒビター欠損症、正常な C1-INH を有する HAE (HAE 3 型)、特発性血管性浮腫、蕁麻疹を伴う血管性浮腫等) の併発が診断されている</li> <li>HAE 発作の発症抑制薬 (C1-INH、アンドロゲン、ラナデルマブ、トラネキサム酸) を使用している</li> <li>治験薬初回投与前 93 日以内に、ACE 阻害薬、全身吸収を有するエストロゲン含有薬剤 (経口避妊薬、ホルモン補充療法等) を使用した</li> <li>治験薬初回投与前 30 日以内に、アンドロゲン又は抗線溶薬を使用した</li> <li>治験薬初回投与前 10 週以内に、ラナデルマブを使用した</li> <li>試験期間中に CYP3A4 又は CYP2C9 の強力な阻害剤又は誘導剤を使用する必要がある</li> </ol>
--

本試験は、非盲検下で全例に本剤が投与されたパート 1、及びパート 1 を完了した患者が無作為化され二重盲検下で 2 処置 2 期クロスオーバーデザインにより本剤又はプラセボが投与されたパート 2 から構成された。

<sup>27)</sup> 主要評価項目である、治験薬投与後 12 時間以内に HAE 発作発現時の従来の治療薬を使用する割合を本剤投与期及びプラセボ投与期でそれぞれ 10%及び 40%と仮定し、有意水準両側 5%の下、90%の検出力を確保できる患者数は 50 例と算出された。発作の頻度が低いためすべての治療期を完了しない可能性のある患者又は試験を早期に中止する患者を考慮し、目標症例数は 60 例とされた。

<sup>28)</sup> スクリーニング時及びパート 1 時の両来院時点において適格性基準を満たすことが確認された。



用法・用量について、パート1では、HAE発作非発現時に本剤600mgを単回経口投与、パート2では、基準<sup>29)</sup>を満たす各発作に対し、本剤600mg又はプラセボを単回経口投与することとされ、治験薬投与に当たっては48時間以上の間隔を設けることとされた。

試験期間を通じて、ACE阻害薬、全身吸収を有するエストロゲン含有薬剤、アンドロゲン、抗線溶薬、ラナデルマブの使用は禁止された。また、パート2において、HAE発作発現時の従来の治療薬<sup>30)</sup>について、使用前に患者は治験責任(分担)医師等に連絡し、①治験薬投与4時間以降である場合、②患者が治療を必要と判断する重症度の発作である場合、又は③基準<sup>29)</sup>を満たさない発作である場合、使用可能とされた。

パート1で治験薬が投与された68例全例が安全性解析対象集団とされた。その後、パート2において68例全例が無作為化され、そのうち本剤及びプラセボの両方を投与された53例がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

中止例は、パート2において22.1%(15/68例)に認められ、主な中止理由は有効性評価のために十分な発作数が達成されたことによる治験依頼者判断での早期中止19.1%(13/68例)であった。

パート2における有効性の主要評価項目である、治験薬投与から12時間以内にHAE発作発現時の従来の治療薬を使用するまでの時間は表30のとおりであり、本剤投与期とプラセボ投与期との比較において、統計学的に有意な差が認められた。

表30 治験薬投与から12時間以内に従来のHAE発作発現時の治療薬を使用するまでの時間(パート2、FAS)

	本剤600mg投与期	プラセボ投与期
12時間以内にHAE発作発現時の従来の治療薬を使用した患者の割合	8/53(15.1)	16/53(30.2)
HAE発作発現時の従来の治療薬を使用するまでの時間(単位:時間) <sup>a)</sup>	NE[9.5, NE]	8.0[3.8, NE]
p値 <sup>b)</sup>	0.0010	—

例数(%)

a) 第一四分位数[95%CI]、b) 両側有意水準5%、Gehanの一般化Wilcoxon検定(Stat Med 1996; 15: 953-67)

有害事象は、パート1では17.6%(12/68例)、パート2では本剤600mg投与期24.1%(14/58例)、プラセボ投与期12.7%(7/55例)に認められ、主な有害事象は表31のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は、認められなかった。

副作用は、パート1では7.4%(5/68例)、パート2では本剤600mg投与期5.2%(3/58例)、プラセボ投与期3.6%(2/55例)に認められた。

表31 いずれかの治験薬投与時に2例以上の発現が認められた有害事象(安全性解析対象集団)

事象名	パート1	パート2	
	本剤600mg投与 (68例)	本剤600mg投与期 (58例)	プラセボ投与期 (55例)
頭痛	2(2.9)	3(5.2)	3(5.5)
背部痛	2(2.9)	1(1.7)	0
上咽頭炎	2(2.9)	0	2(3.6)
尿路感染	2(2.9)	0	0
悪心	1(1.5)	2(3.4)	0
膀胱炎	0	2(3.4)	0

例数(%)

MedDRA ver.22.0

<sup>29)</sup> 治験薬投与対象の発作の基準は、患者はHAE発作発現後、治験責任(分担)医師等に連絡し、①頭頸部より下部での発作である(喉頭及び頭部の発作ではない)こと、②発作開始から1時間未満であること、③PGI-S(定義は10項参照)で重症度が「重度」未満であること、④C1-INHの最終投与から7日間、イカチバントの最終投与から3日間経過していることが確認されたこと、すべてを満たすこととされた。

<sup>30)</sup> 血漿由来C1-INH製剤、遺伝子組換えヒトC1-INH製剤及びイカチバント

## 7.2 第Ⅲ相試験

### 7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-7：KVD900-301 試験（2022年2月～2023年12月））

成人及び12歳以上の小児HAE 1型又は2型患者（目標症例数114例<sup>31)</sup>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検3処置3期クロスオーバー試験が日本、米国、英国等の20の国又は地域で実施された。

本試験の主な選択・除外基準は表32のとおりであった。

表32 主な選択・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"><li>12歳以上</li><li>HAEと一致する病歴（蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非そう痒性腫脹エピソード）が記録され、以下のいずれかを満たし、HAE 1型又は2型の診断が確定している<ul style="list-style-type: none"><li>C1-INH 抗原又はC1-INH 機能レベルが正常レベルの40%未満</li><li>C1-INH 抗原又はC1-INH 機能レベルが正常レベルの40～50%で、C4レベルが正常範囲未満</li><li>HAE 1型又は2型の既知の変異を示す遺伝学的検査結果の記録を有する</li></ul></li><li>HAE発作発現時の従来の治療薬を使用できる</li><li>治験実施計画書で許容される長期的なHAE発作の発症抑制治療を受けている場合は、スクリーニング来院前に少なくとも3か月間安定した用量及びレジメンで治療を受けており、治験期間中も安定した用量及びレジメンの治療を続ける意思がある</li><li>弱毒化アンドロゲンの最終投与が無作為化の28日以上前である</li><li>無作為化前3か月以内に、2回以上のHAE発作が記録されている</li></ol> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"><li>他の型の慢性血管性浮腫（後天性C1インヒビター欠損症、正常なC1-INHを有するHAE（HAE3型）、特発性血管性浮腫、蕁麻疹を伴う血管性浮腫等）の併発が診断されている</li><li>HAE発作に対し、ブラジキニン受容体2阻害剤、C1-INH療法、PKa阻害剤のいずれかに対して効果不十分であると治験責任（分担）医師に判断された</li><li>スクリーニング来院後又は無作為化前7日以内にACE阻害薬を使用した</li><li>スクリーニング来院前7日以内に全身吸収を有するエストロゲン含有薬剤（エチニルエストラジオールを含む経口避妊薬、ホルモン補充療法等）を使用した</li><li>KVD900-201試験に参加したことがある</li><li>試験期間中にCYP3A4の強力な阻害剤又は誘導剤を使用する必要がある</li></ol>
--

本試験は、本剤300mg、600mg又はプラセボを異なる6つの順序で投与する3処置3期クロスオーバーデザインにより実施された。

用法・用量について、基準<sup>32)</sup>を満たす各発作に対し、本剤300mg、600mg又はプラセボを単回経口投与することとされ、患者が必要と判断した場合に、初回投与から3時間以上の間隔において1回目と同じ用量を1回追加投与可能とされた。

HAE発作の発症抑制治療<sup>33)</sup>について、長期的なHAE発作の発症抑制治療は、安定した用量及びレジメンで治療を継続している場合、短期的なHAE発作の発症抑制治療は、治験薬投与までに48時間以上の間隔を設ける場合、使用が許容された。HAE発作発現時の従来の治療薬<sup>34)</sup>について、①2回目の治験薬投与から1時間以降かつ患者が必要と判断した場合、②進行性の気道病変症状を認める場合、③重度

<sup>31)</sup> KVD900-201試験の結果をもとに、主要評価項目である、1回目の治験薬投与から12時間以内の症状緩和開始までの時間を、本剤投与期及びプラセボ投与期でそれぞれ1.6時間及び9時間と仮定し、追跡不能となる患者をそれぞれ17%及び49%と仮定し、有意水準両側2.5%の下、90%の検出力を確保できる患者数は66例と算出された。12歳以上の小児に対する本剤の投与経験がないことを考慮し、試験を完了する患者数として84例が目標とされた。さらに、発作の頻度が低いために全ての治療を完了しない可能性のある患者又は試験を早期に中止する患者を考慮し、不完了率又は脱落率を約30%と仮定し、目標症例数は114例とされた。

<sup>32)</sup> 治験薬投与対象の発作の基準は、①PGI-S（定義は10項参照）で重症度が「重度」以上の喉頭発作ではないこと、②患者が発作の開始時間を特定できること、③HAE発作発現時の従来の治療薬の使用又は前回の治験薬投与から48時間以上が経過していること、④発作に対する治験薬投与後、患者が少なくとも4時間までの日誌評価ができること、⑤2回目及び3回目の発作については、前回の基準を満たす発作後の遠隔来院が完了していること、すべてを満たすこととされた。

<sup>33)</sup> 遺伝子組換えヒトC1-INH製剤、ラナデルマブ及びペロトラルスタット

<sup>34)</sup> 血漿由来C1-INH製剤、遺伝子組換えヒトC1-INH製剤、イカチバント、ecallantide等

ではない喉頭発作に対する 1 回目の治験薬投与以降、症状の悪化が認められる若しくは患者が必要と判断した場合、又は④基準<sup>32)</sup>を満たさない発作である場合、使用可能とされた。

無作為化<sup>35)</sup>された 136 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 110 例が安全性解析対象集団とされた。基準を満たす発作に対し治験薬が 1 回以上投与された患者 110 例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、38.2% (42/110 例) に認められ、主な中止理由は、有効性の評価のために十分な発作数が達成されたことによる治験依頼者判断での早期中止 29.1% (32/110 例) 及び同意撤回 2.7% (3/110 例) であった。

有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 7 例であり、中止例は 3 例（いずれも治験依頼者判断での早期中止）に認められた。

有効性の主要評価項目である、1 回目の治験薬投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間（定義は 10 項参照）は表 33 及び図 5 のとおりであり<sup>36)</sup>、本剤 300 mg 投与期及び 600 mg 投与期とプラセボ投与期の対比較においていずれも統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 300 mg 及び 600 mg の優越性が検証された。また、日本人部分集団の成績は表 33 のとおりであった。

表 33 1 回目の治験薬投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間 (FAS)

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤 300 mg 投与期	本剤 600 mg 投与期	プラセボ 投与期	本剤 300 mg 投与期	本剤 600 mg 投与期	プラセボ 投与期
12 時間以内の症状緩和開始が認められた患者の割合	66/87 (75.9)	71/93 (76.3)	41/84 (48.8)	5/6 (83.3)	6/6 (100)	4/5 (80.0)
12時間以内の症状緩和開始までの時間 (単位: 時間) <sup>a)</sup>	1.61 [1.28, 2.27]	1.79 [1.33, 2.27]	6.72 [2.33, NE]	2.06 [0.34, NE]	1.56 [0.28, NE]	7.22 [0.28, NE]
p 値 <sup>b)</sup>	<0.0001	0.0006	—			

例数 (%)

a) 中央値 [95%CI]

b) Gehan スコア (定義は 10 項参照) を応答変数とし、順序効果、期間効果及び治療効果を固定効果、順序内にネストされた患者を变量効果とした線形混合効果モデル (Gehan score transformation test)。試験全体に対する両側有意水準は 4.5% (Gehan score transformation test は第 1 種の過誤確率が名目の有意水準よりも増大する可能性がある (Stat Med 1996; 15: 953-67) ことを踏まえて第一種の過誤確率を 5%以下に制御するため) とされ、多重性調整のため各対比較に対する初期の両側有意水準は Bonferroni 法に基づきそれぞれ 2.25%とされた。

<sup>35)</sup> 安定した用量及びレジメンでの長期的な HAE 発作の発症抑制治療の有無が層別因子とされた。

<sup>36)</sup> 12 時間以内に症状緩和開始しなかった場合又は症状緩和開始前に HAE 発作発現時の従来の治療薬が使用された場合は、12 時間で打ち切りとされた。ベースライン後に 2 回以上連続した評価が一度も実施されなかったために評価が不能であった場合は、ベースライン時点で打ち切りとされた。

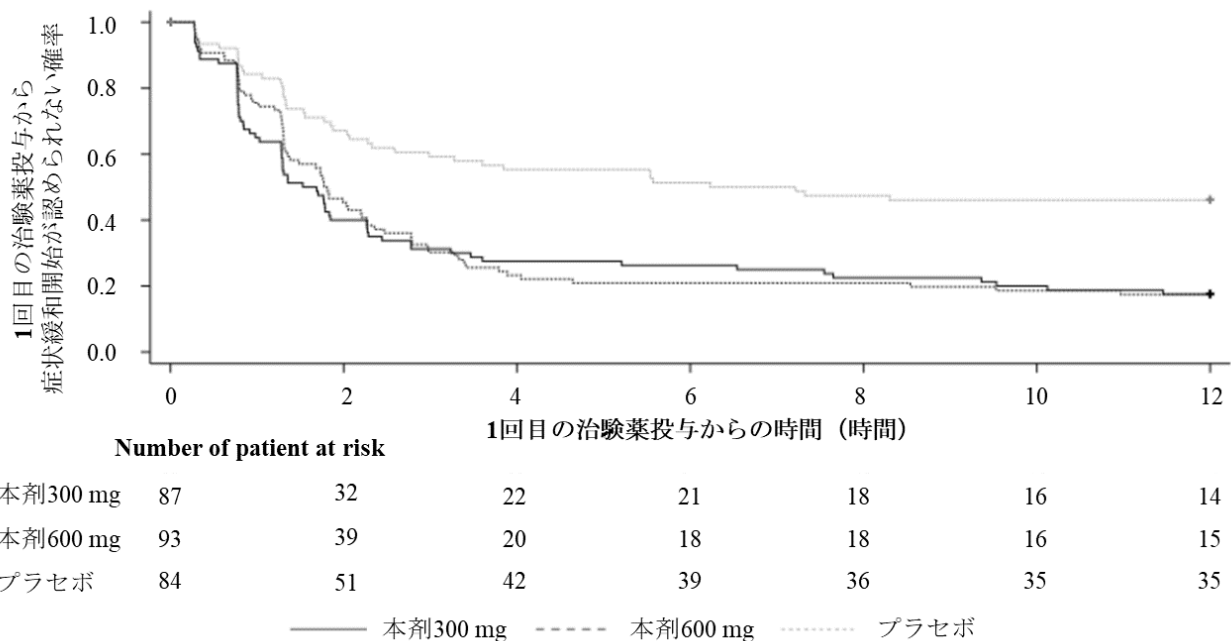


図5 1回目の治験薬投与から症状緩和開始までのKaplan-Meier曲線 (FAS)

有害事象は、本剤 300 mg 投与期 19.8% (17/86 例)、本剤 600 mg 投与期 15.1% (14/93 例)、プラセボ投与期 20.5% (17/83 例) に認められ、主な有害事象は表 34 のとおりであった。

死亡及び試験中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 300 mg 投与期 1.2% (1/86 例、椎間板突出)、本剤 600 mg 投与期 2.2% (2/93 例、瞳孔不同症、遺伝性血管性浮腫各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤 300 mg 投与期 2.3% (2/86 例)、本剤 600 mg 投与期 3.2% (3/93 例)、プラセボ投与期 4.8% (4/83 例) に認められた。

表 34 本剤投与時に 2 例以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤 300 mg 投与期 (86 例)	本剤 600 mg 投与期 (93 例)	プラセボ投与期 (83 例)
頭痛	1 (1.2)	4 (4.3)	1 (1.2)
嘔吐	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.2)
消化不良	1 (1.2)	1 (1.1)	0
COVID-19	1 (1.2)	1 (1.1)	0

例数 (%)

MedDRA ver.26.0

日本人部分集団における有害事象は、プラセボ投与期 20% (1/5 例) に認められた。

死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び副作用は、認められなかった。

## 7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : KVD900-302 試験 (2022 年 10 月～継続中 (2024 年 9 月データカットオフ)))

先行試験 (KVD900-301 試験) を完了した患者を含む、成人及び 12 歳以上の小児 HAE 1 型又は 2 型患者 (目標症例数 150 例) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が日本、米国、英国等の 23 の国又は地域で実施された。

KVD900-301 試験完了例以外の患者に対する主な選択・除外基準は表 35 のとおりであった。

表 35 主な選択・除外基準 (KVD900-301 試験完了例以外)

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 12 歳以上</li><li>2. HAE と一致する病歴 (蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非そう痒性腫脹エピソード) が記録され、以下のいずれかを満たし、HAE 1 型又は 2 型の診断が確定している<ul style="list-style-type: none"><li>• C1-INH 抗原又は C1-INH 機能レベルが正常レベルの 40%未満</li><li>• C1-INH 抗原又は C1-INH 機能レベルが正常レベルの 40~50%で、C4 レベルが正常範囲未満</li><li>• HAE 1 型又は 2 型の既知の変異を示す遺伝学的検査結果の記録を有する</li></ul></li><li>3. HAE 発作発現時の従来治療薬を使用できる</li><li>4. 治験実施計画書で許容される長期的な HAE 発作の発症抑制治療を受けている場合は、スクリーニング来院前に少なくとも 3 カ月間安定した用量及びレジメンで治療を受けており、治験期間中も安定した用量及びレジメンの治療を続ける意思がある。登録来院前にダナゾールを発作発症抑制のために使用している米国の患者は、登録来院前 6 カ月間以上、安定した用量及びレジメンの治療を受けている必要がある。</li><li>5. 登録来院前 3 カ月以内に、2 回以上の HAE 発作が記録されている</li></ol> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 他の型の慢性血管性浮腫 (後天性 C1 インヒビター欠損症、正常な C1-INH を有する HAE (HAE 3 型)、特発性血管性浮腫、蕁麻疹を伴う血管性浮腫等) の併発が診断されている</li><li>2. HAE 発作に対し、ブラジキニン受容体 2 阻害剤、C1-INH 療法、PKa 阻害剤のいずれかに対して効果不十分であると治験責任 (分担) 医師に判断された</li><li>3. 登録来院前 7 日以内に ACE 阻害薬を使用した</li><li>4. スクリーニング来院前 7 日以内に全身吸収を有するエストロゲン含有薬剤 (エチニルエストラジオールを含む経口避妊薬、ホルモン補充療法等) を使用した</li><li>5. 登録来院前 28 日以内に弱毒性アンドロゲン又は抗線溶薬を使用した</li></ol>
--

用法・用量について、各発作に対し、本剤 600 mg を単回経口投与することとされ、患者が必要と判断した場合は、3 時間以上の間隔をおいて 1 回目と同じ用量を追加投与可能とされ、24 時間あたりの投与回数は 2 回までとされた。また、外科、歯科又は内科処置を受ける前の短期的な発症抑制を目的とした本剤の使用も可能とされた<sup>37)</sup>。

HAE 発作の発症抑制治療<sup>38)</sup>について、長期的な HAE 発作の発症抑制治療は、安定した用量及びレジメンで治療を継続している場合、使用が許容された。また、短期的な HAE 発作の発症抑制治療は使用が許容された。HAE 発作発現時の従来治療薬<sup>39)</sup>は、①患者が必要と判断した場合、②喉頭発作に対する 1 回目投与以降、症状の悪化が認められる場合、又は③患者が CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を使用している場合は、使用可能とされた。

治験薬が 1 回以上投与された 134 例が安全性解析対象集団とされた。

中止例は、19.4% (26/134 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 12.7% (17/134 例)、有害事象 3.7% (5/134 例) であった。

安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 12 例であり、中止例は 8.3% (1/12 例、同意撤回) に認められた。

有害事象は、55.2% (74/134 例) に認められ、主な有害事象は表 36 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

<sup>37)</sup> 本申請は HAE 発作発現時の治療に対するものであり、HAE の短期的な発症抑制に対する本剤の有効性及び安全性は評価されていない。

処置開始 1 時間前から 24 時間以内に、本剤 600 mg を単回経口投与することとされ、各投与間隔を 6 時間以上として最大 3 回投与可能とされた。短期発作抑制のための投与は発作発症時には中止し、処置開始後 24 時間以内の発作は HAE 発作発現時の従来治療薬により治療され、24 時間よりも後の発作は本剤を使用可能とされた。11 例 (うち日本人 1 例) が短期的な発症抑制を目的とした本剤の使用を行った。

<sup>38)</sup> 遺伝子組換えヒト C1-INH 製剤、ラナデルマブ及びペロトラルスタット

<sup>39)</sup> 血漿由来 C1-INH 製剤、遺伝子組換えヒト C1-INH 製剤、イカチバント、ecallantide 等

重篤な有害事象は、6.7% (9/134 例、遺伝性血管性浮腫、裂孔ヘルニア／脱水、兎径ヘルニア、高体温症／頭痛／頭蓋内腫瘍、気管支炎、丹毒、ウイルス性髄膜炎、ワルデンストローム・マクログロブリン血症、低血圧各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

試験中止に至った有害事象は、3.7% (5/134 例) に認められた。

副作用は、9.0% (12/134 例) に認められた。

表 36 本剤投与時に 2%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤 600 mg 投与 (134 例)	事象名	本剤 600 mg 投与 (134 例)
上咽頭炎	20 (14.9)	片頭痛	5 (3.7)
頭痛	15 (11.2)	悪心	4 (3.0)
COVID-19	13 (9.7)	季節性アレルギー	4 (3.0)
上気道感染	13 (9.7)	胃食道逆流性疾患	3 (2.2)
背部痛	6 (4.5)	歯痛	3 (2.2)
アレルギー性鼻炎	6 (4.5)	気管支炎	3 (2.2)
尿路感染	6 (4.5)	レンサ球菌性咽頭炎	3 (2.2)
下痢	5 (3.7)	筋肉痛	3 (2.2)
嘔吐	5 (3.7)	咳嗽	3 (2.2)
インフルエンザ	5 (3.7)	口腔咽頭痛	3 (2.2)
ウイルス性上気道感染	5 (3.7)	蕁麻疹	3 (2.2)

例数 (%)

MedDRA ver.26.0

日本人部分集団における有害事象は、58.3% (7/12 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は上咽頭炎、アレルギー性鼻炎各 2 例であった。

死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び副作用は、認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

HAE の診断基準及び治療方法に国内外で大きな違いは認められておらず (Allergy 2022; 77: 1961-90、国内ガイドライン)、HAE は遺伝性の疾患であり、その病態生理は、成人と 12 歳以上の小児で違いはないとされる (Allergy 2017; 72: 300-13)。また、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (KVD900-110 試験) において、本剤の薬物動態及び薬力学に明らかな民族差は認められなかった (6.2.1.1 項参照)。

以上の点等から、HAE の主要な病型である HAE 1 型及び 2 型の成人及び 12 歳以上の小児患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー試験である国際共同第 III 相試験 (KVD900-301 試験) において本剤の有効性の検証及び安全性の確認を行い、当該試験成績を中心に臨床データパッケージを構築し、日本人 HAE 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

KVD900-301 試験の有効性評価項目及び用法・用量については、以下のとおり設定することとした。

- 有効性評価項目について

有効性評価指標として、患者自身が HAE 発作の全般的症状を評価する PGI-C（定義は 10 項参照）を用いることとした。本剤の KVD900-301 試験における有効性評価項目の選択のための検討を行い、第 II 相試験（KVD900-201 試験）成績<sup>40)</sup>、HAE 成人患者及び臨床専門家から聴取した意見等から、症状に対する評価が「やや改善した」場合、臨床的に意義のある改善を示すと考えられた。また、認められた症状の改善が持続していることを確認できるよう、連続した 2 時点で少なくとも「やや改善した」以上の評価を症状緩和開始と定義し、主要評価項目は、1 回目の治験薬投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間と設定した。

- 用法・用量について

外国人 HAE 患者を対象とした第 II 相試験（KVD900-201 試験）において、本剤 600 mg 投与により、プラセボを上回る有効性が示された（7.1.1 項参照）。また、外国人健康成人を対象とした用量漸増試験である KVD900-101 試験<sup>41)</sup>において、本剤 300 mg 及び 600 mg 投与後に採取した検体中の PKa 阻害率（幾何平均値）は、いずれの用量においても本剤投与後 3 時間にわたり 95%以上を示した。以上のことから、第 III 相試験における本剤の 1 回投与量は 300 mg 又は 600 mg とした。また、実臨床において HAE 発作に対する効果が不十分な場合、本剤の追加投与が想定されることを考慮し、1 回の HAE 発作に対し、少なくとも 3 時間の間隔をおいて 2 回目の治験薬投与を可能とした。

機構は、申請者の説明を了承し、KVD900-301 試験を中心とした臨床試験成績に基づき、日本人 HAE 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

## 7.R.2 有効性について

申請者は、HAE 患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

12 歳以上の HAE 1 型又は 2 型患者を対象とした KVD900-301 試験において、主要評価項目である 1 回目の治験薬投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間について、本剤 300 mg 投与期及び本剤 600 mg 投与期とプラセボ投与期との比較においていずれも統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 300 mg 及び 600 mg の優越性が検証された（表 33）。

他の主な有効性評価項目（定義は 10 項参照）の成績は表 37、図 6 及び図 7 のとおりであり<sup>42)</sup>、いずれの評価項目においても本剤 300 mg 投与期及び本剤 600 mg 投与期でプラセボ投与期を上回る改善傾向が認められた。

KVD900-301 試験の日本人部分集団における主要評価項目の結果は表 33、他の主な有効性評価項目の成績は表 37 のとおりであり、全体集団と同様に、いずれの評価項目においても本剤 300 mg 投与期及び本剤 600 mg 投与期でプラセボ投与期を上回る改善傾向が認められた。

<sup>40)</sup> KVD900-201 試験において、PGI-C で「やや改善した」以上と評価した患者と「やや改善した」未満の評価した患者において、治験薬投与後 24 時間以内に完全な発作消失が認められたのはそれぞれ 56%、3%であり、また、HAE 発作発現時の従来治療薬を使用したのは、それぞれ 16.0%、65.6%であった。また、PGI-C で「やや改善した」以上と評価した患者のうち、85.2%が治験薬投与後 48 時間以内に「改善した」以上の評価を行った。

<sup>41)</sup> 健康成人を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照第 I 相試験であり、本薬の用量漸増単回投与時（本薬 5、10、20、40、80、160、300 又は 600 mg）の安全性、薬物動態、薬力学等が検討された。

<sup>42)</sup> 症状緩和開始前に HAE 発作発現時の従来治療薬が使用された場合は、12 時間で打ち切りとされた。ただし、1 回目の治験薬投与から 24 時間以内の完全な発作消失までの時間の解析においては、24 時間で打ち切りとされた。ベースライン後に 2 回以上連続した評価が一度も実施されなかったために評価が不能であった場合は、ベースライン時点で打ち切りとされた。

表 37 主な有効性評価項目の成績 (KVD900-301 試験、FAS)

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤 300 mg 投与期	本剤 600 mg 投与期	プラセボ 投与期	本剤 300 mg 投与期	本剤 600 mg 投与期	プラセボ 投与期
1 回目の治験薬投与から 12 時間以内の重症度軽減が認められた患者の割合	44/87 (50.6)	49/93 (52.7)	26/84 (31.0)	5/6 (83.3)	3/6 (50.0)	1/5 (20.0)
1 回目の治験薬投与から 12 時間以内の重症度軽減までの時間 (単位: 時間) <sup>a)</sup>	9.27 [4.08, NE]	7.75 [3.27, NE]	NE [NE, NE]	4.91 [0.34, NE]	NE [0.28, NE]	NE [1.76, NE]
1 回目の治験薬投与から 24 時間以内の完全な発作消失が認められた患者の割合	37/87 (42.5)	46/93 (49.5)	23/84 (27.4)	4/6 (66.7)	4/6 (66.7)	2/5 (40.0)
1 回目の治験薬投与から 24 時間以内の完全な発作消失までの時間 (単位: 時間) <sup>a)</sup>	NE [16.60, NE]	24.00 [10.60, NE]	NE [NE, NE]	8.91 [0.34, NE]	16.57 [0.28, NE]	NE [1.76, NE]

例数 (%)

a) 中央値 [95%CI]

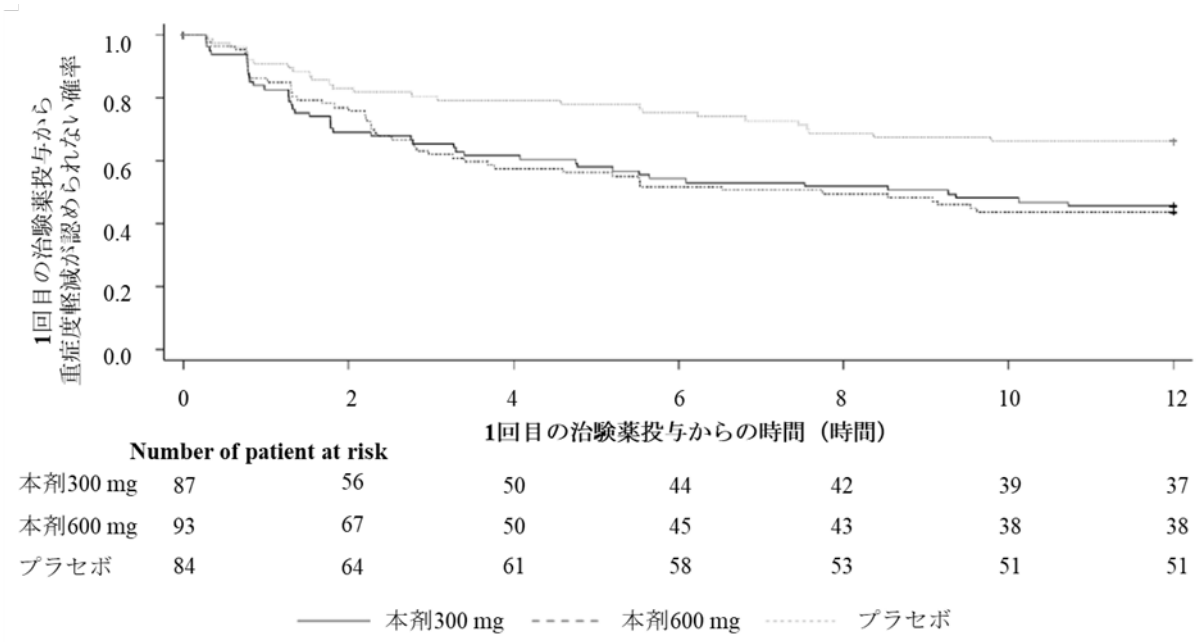


図 6 1 回目の治験薬投与から重症度軽減までの Kaplan-Meier 曲線 (FAS)

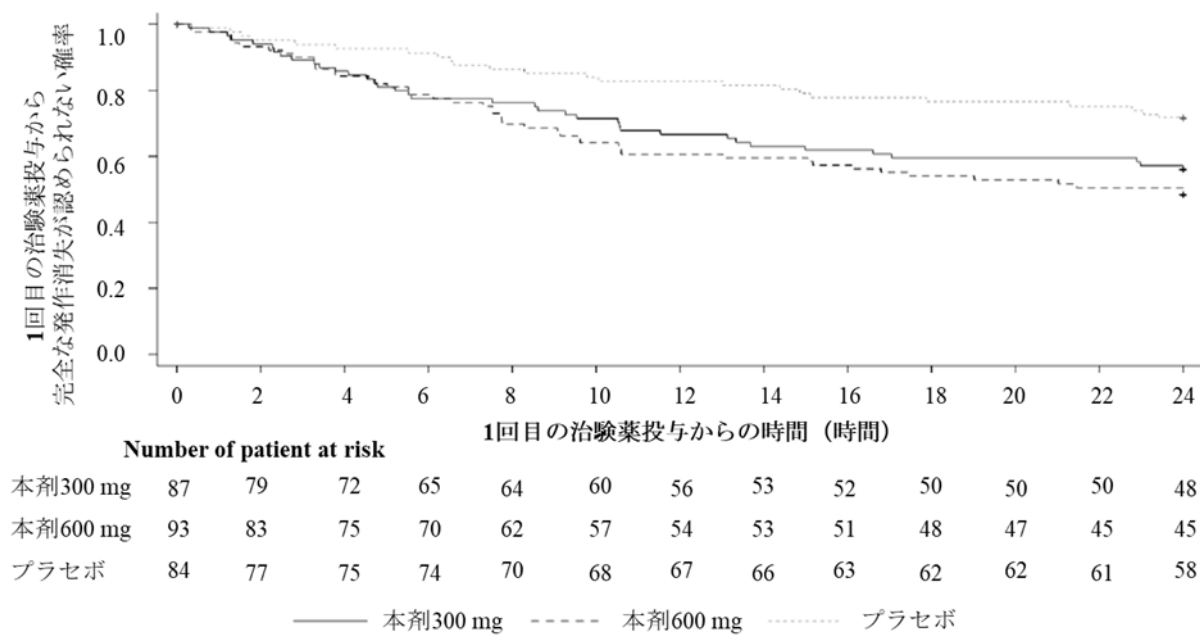


図 7 1 回目の治験薬投与から完全な発作消失までの Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



KVD900-301 試験における患者背景別の主要評価項目（1 回目の治験薬投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間）の成績は表 38 のとおりであり<sup>36)</sup>、患者数が限られる部分集団もあり一部の結果の解釈には注意を要するが、年齢別を含めて多くの部分集団で本剤 300 mg 投与期及び本剤 600 mg 投与期の有効性がプラセボ投与期を上回る傾向が認められた。

表 38 患者背景別の主要評価項目の成績 (KVD900-301 試験、FAS)

	12 時間以内の症状緩和開始が認められた患者の割合			12 時間以内の症状緩和開始までの時間 (単位: 時間) <sup>a)</sup>		
	本剤 300 mg 投与期	本剤 600 mg 投与期	プラセボ 投与期	本剤 300 mg 投与期	本剤 600 mg 投与期	プラセボ 投与期
全体集団	66/87 (75.9)	71/93 (76.3)	41/84 (48.8)	1.61 [1.28, 2.27]	1.79 [1.33, 2.27]	6.72 [2.33, NE]
年齢						
12 歳以上 18 歳未満	8/10 (80.0)	8/11 (72.7)	5/9 (55.6)	2.27 [0.28, 9.36]	2.16 [0.33, 9.53]	5.54 [0.56, NE]
18 歳以上	58/77 (75.3)	63/82 (76.8)	36/75 (48.0)	1.35 [1.03, 1.85]	1.77 [1.31, 2.27]	7.22 [2.33, NE]
18 歳以上 30 歳未満	14/19 (73.7)	12/17 (70.6)	9/18 (50.0)	1.28 [0.77, 7.65]	2.41 [0.79, 10.97]	2.33 [0.78, NE]
30 歳以上 40 歳未満	13/16 (81.3)	17/19 (89.5)	7/16 (43.8)	1.56 [0.78, 2.28]	1.38 [1.28, 1.81]	NE [2.59, NE]
40 歳以上 50 歳未満	17/22 (77.3)	17/25 (68.0)	8/22 (36.4)	1.57 [0.79, 6.54]	1.73 [1.27, 3.39]	NE [0.79, NE]
50 歳以上 60 歳未満	11/15 (73.3)	13/15 (86.7)	7/13 (53.8)	1.73 [0.78, 3.24]	1.49 [0.78, 2.97]	7.22 [0.82, NE]
60 歳以上	3/5 (60.0)	4/6 (66.7)	5/6 (83.3)	1.05 [0.79, NE]	1.83 [0.80, NE]	2.51 [1.06, NE]
性別						
男性	29/33 (87.9)	25/37 (67.6)	12/29 (41.4)	1.28 [0.78, 1.83]	1.83 [1.31, 3.28]	NE [1.34, NE]
女性	37/54 (68.5)	46/56 (82.1)	29/55 (52.7)	1.78 [1.29, 2.78]	1.77 [1.30, 2.46]	5.57 [2.28, NE]
体重						
73.3kg <sup>b)</sup> 未満	34/44 (77.3)	38/49 (77.6)	20/42 (47.6)	1.78 [1.28, 2.78]	1.76 [1.29, 2.46]	5.54 [1.78, NE]
73.3kg <sup>b)</sup> 以上	32/43 (74.4)	33/44 (75.0)	21/42 (50.0)	1.33 [0.79, 1.85]	1.99 [1.33, 2.78]	7.22 [2.28, NE]
HAE の病型						
1 型	61/79 (77.2)	67/87 (77.0)	40/79 (50.6)	1.70 [1.28, 2.27]	1.77 [1.31, 2.27]	5.90 [2.28, NE]
2 型	5/8 (62.5)	4/6 (66.7)	1/5 (20.0)	1.28 [0.34, NE]	2.80 [0.31, NE]	NE [2.99, NE]
HAE の家族歴						
あり	53/72 (73.6)	58/78 (74.4)	35/71 (49.3)	1.70 [1.28, 2.28]	1.93 [1.35, 2.78]	5.54 [2.07, NE]
なし	13/15 (86.7)	13/15 (86.7)	6/13 (46.2)	0.78 [0.34, 2.27]	1.52 [0.93, 1.99]	NE [0.56, NE]
喉頭発作の既往						
あり	3/6 (50.0)	2/4 (50.0)	2/5 (40.0)	1.77 [0.77, NE]	1.30 [0.75, NE]	NE [1.54, NE]
なし	63/81 (77.8)	69/89 (77.5)	39/79 (49.4)	1.53 [1.28, 2.27]	1.81 [1.35, 2.27]	6.23 [2.28, NE]
HAE 発作の発症抑制薬投与の有無						
なし	51/68 (75.0)	54/72 (75.0)	28/66 (42.4)	1.35 [0.98, 1.83]	1.77 [1.31, 2.27]	NE [2.04, NE]
あり	15/19 (78.9)	17/21 (81.0)	13/18 (72.2)	1.85 [0.79, 3.47]	2.03 [0.78, 3.41]	4.71 [2.28, 8.30]
ベロトラルスタット	8/10 (80.0)	7/9 (77.8)	7/10 (70.0)	2.52 [0.34, 10.12]	1.88 [0.28, 2.97]	6.39 [0.28, NE]
ラナデルマブ	2/4 (50.0)	6/7 (85.7)	4/4 (100)	NE [0.78, NE]	1.55 [0.29, NE]	3.22 [1.27, NE]
その他	5/5 (100)	4/5 (80.0)	2/4 (50.0)	1.29 [0.79, NE]	3.41 [0.62, NE]	NE [1.29, NE]
ベースライン時の発作重症度 (PGI-S) <sup>c)</sup>						
なし又は軽度	29/36 (80.6)	34/41 (82.9)	20/38 (52.6)	1.70 [0.84, 2.28]	1.82 [1.30, 2.78]	7.22 [2.59, NE]
中等度	26/35 (74.3)	22/34 (64.7)	17/33 (51.5)	1.56 [0.85, 3.60]	2.11 [1.31, 2.79]	2.07 [1.32, NE]
重度又は非常に重度	11/14 (78.6)	15/18 (83.3)	4/13 (30.8)	1.41 [0.78, 2.78]	1.51 [0.79, 2.27]	NE [0.77, NE]
ベースライン時の主要な発作部位 <sup>d)</sup>						
頭頸部	5/11 (45.5)	10/12 (83.3)	7/13 (53.8)	2.78 [0.34, NE]	1.51 [0.28, 2.03]	3.67 [0.33, NE]
腹部のみ	23/32 (71.9)	30/39 (76.9)	17/34 (50.0)	1.29 [0.78, 5.21]	1.41 [0.79, 2.27]	8.30 [1.85, NE]
その他	38/42 (90.5)	31/42 (73.8)	17/37 (45.9)	1.53 [1.28, 1.85]	2.28 [1.76, 3.33]	7.22 [2.28, NE]
発作に対する治験薬投与回数						
1 回	42/53 (79.2)	48/56 (85.7)	23/37 (62.2)	1.30 [0.81, 1.77]	1.38 [1.02, 1.81]	2.30 [1.30, 6.23]
2 回	24/34 (70.6)	23/37 (62.2)	18/47 (38.3)	2.36 [1.29, 7.55]	2.97 [1.83, 9.53]	NE [3.60, NE]
発作開始から 1 回目の治験薬投与までの時間 <sup>e)</sup>						
30 分未満	27/40 (67.5)	32/41 (78.0)	16/35 (45.7)	1.77 [0.79, 5.21]	2.46 [1.73, 3.39]	3.85 [2.04, NE]
30 分以上 60 分未満	10/13 (76.9)	7/9 (77.8)	5/9 (55.6)	1.31 [0.81, 3.24]	1.16 [0.28, 1.81]	3.80 [0.28, NE]
60 分以上	29/33 (87.9)	32/43 (74.4)	20/40 (50.0)	1.32 [0.79, 2.27]	1.49 [1.29, 2.21]	8.30 [1.85, NE]

例数 (%)

a) 中央値 [95%CI]

b) KVD900-301 試験に組み入れられた患者における中央値

c) 全体集団のうち 2 例では本剤 300 mg 投与期のベースライン時の発作重症度 (PGI-S) は欠測している。

d) 全体集団のうち 2 例では本剤 300 mg 投与期のベースライン時の主要な発作部位は欠測している。

e) 全体集団のうち 1 例では本剤 300 mg 投与期の発作開始から 1 回目の治験薬投与までの時間は欠測している。

また、申請者は、PKa 阻害作用を有する HAE 発作の発症抑制薬を使用する患者、並びに KVD900-301 試験において評価が限定的であった集団及び状況下における本剤の有効性について、以下のように説明している。

● PKa 阻害作用を有する HAE 発作の発症抑制薬を使用する患者における有効性について

作用機序が本剤と同様に PKa 阻害作用である HAE 発作の発症抑制薬（ベロトラルスタット、ラナデルマブ）使用下における本剤の有効性について、KVD900-301 試験における発作抑制薬の使用状況別の主要評価項目の成績は表 38 のとおりであった<sup>36)</sup>。患者数は限られており結果の解釈には注意が必要であるが、HAE 発作の発症抑制薬を使用していない集団及びベロトラルスタットを使用している集団では、本剤投与期がプラセボ投与期と比較し改善傾向を示した一方、ラナデルマブを使用している集団では、本剤投与期がプラセボ投与期を上回る傾向は認められなかった。より多くの発作が評価された非盲検長期投与試験（KVD900-302 試験）における HAE 発作の発症抑制薬の使用状況別の主要評価項目の成績は表 39 のとおりであり、PKa 阻害作用を有する発作抑制薬使用下においても本剤の有効性が示唆されていることから、KVD900-301 試験における結果はばらつきによるものと考ええる。なお、本剤、ベロトラルスタット及びラナデルマブはいずれも PKa の触媒活性部位に結合し、PKa を阻害することが共通しているもの（J Med Chem 2021; 64: 12453-68、J Biol Chem 2014; 289: 23596-608 等）、HAE 発作時には更なるカリクレイン-キニン経路の抑制が必要となるため、HAE 発作の発症抑制薬の使用にかかわらず、本剤を HAE 発作に対し使用することは適切と考える。

表 39 HAE 発作の発症抑制薬の使用状況別の主要評価項目の成績（KVD900-302 試験、FAS）

	HAE 発作の発症抑制薬の使用状況		
	なし	ベロトラルスタット	ラナデルマブ
発作に対し治験薬が投与され、評価された例数	99	16	13
12 時間以内の症状緩和開始が認められた発作 <sup>a)</sup>	876/1,324 (66.2)	139/178 (78.1)	61/80 (76.3)
12 時間以内の症状緩和開始までの時間 <sup>b)</sup>	2.52 [2.16, 2.58]	1.46 [1.26, 1.79]	1.47 [1.26, 2.18]

a) 発作数 (%) 発作に対し治験薬が投与され、評価された発作数を分母とする。

b) 中央値 [95%CI]

● 重度以上の喉頭発作に対する有効性について

KVD900-301 試験では、重度以上の喉頭発作は治験薬の投与対象とされなかったものの、非盲検長期投与試験（KVD900-302 試験）において、データカットオフ時点で、重度以上の発作を含む喉頭発作 32 件に対する本剤 600 mg 投与成績が得られた（表 40）<sup>36)</sup>。当該試験成績より、重度以上の喉頭発作に対する本剤の有効性が示唆された。

表 40 喉頭発作における主要評価項目の成績（KVD900-302 試験、FAS）

	すべての喉頭発作	重度以上の喉頭発作
12 時間以内の症状緩和開始が認められた発作 <sup>a)</sup>	21/32 (65.6)	6/9 (66.7)
12 時間以内の症状緩和開始までの時間 <sup>b)</sup>	1.72 [1.04, 3.18]	1.76 [0.27, 5.31]

a) 発作数 (%) 発作に対し治験薬が投与され、評価された例数を分母とする。

b) 中央値 [95%CI]

● 12 歳以上の小児又は HAE 2 型の日本人患者に対する有効性について

12 歳以上の小児日本人患者及び HAE 2 型日本人患者に本剤を投与した臨床試験成績は得られていない。しかしながら、HAE の病態生理は、成人と 12 歳以上の小児及び日本人と外国人とで差はないと考えられること、また、KVD900-301 試験において、年齢及び HAE の病型（1 型及び 2 型）によらず同様

の有効性が認められている（表 38）こと等から、12 歳以上の小児及び HAE 2 型の日本人 HAE 患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

- HAE 3 型に対する本剤の有効性について

HAE 3 型患者は本剤の臨床試験（KVD900-301 試験等）において対象とされず、本剤の有効性に係る成績は得られていないものの、カリクレインーキニン経路の阻害作用を有する他の HAE 発作発現時の治療薬や発症抑制薬が HAE 3 型に対して有効性を示すことが報告されている（Clin Rev Allergy Immunol 2025; 68: 24、Clin Exp Allergy 2022; 52: 1048-58）ことを踏まえると、本剤についても HAE 3 型患者に対する有効性が期待できると考える。なお、HAE 3 型患者に対する本剤の有効性に係る情報は今後製造販売後調査等において収集する予定である。

また、申請者は、KVD900-301 試験の計画及び結果に関して認められた統計解析上の論点について以下のように説明し、本剤の有効性評価に及ぼす影響は限定的である旨を説明している。

- 期間を通じた治療効果について

KVD900-301 試験はクロスオーバーデザインにより実施され、主要評価項目の主要解析の結果、期間効果の p 値が 0.0485 であった。また、主要評価項目である、1 回目の治験薬投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間（中央値 [95%CI]）は、本剤 300 mg、本剤 600 mg 及びプラセボにおいてそれぞれ期間 1 : 1.32 [0.79, 2.28]、1.32 [0.93, 2.78] 及び 1.96 [1.30, 6.23] に対し、期間 2 : 1.77 [1.03, 2.44]、1.76 [1.30, 2.35] 及び NE [5.57, NE]、期間 3 : 1.42 [0.81, 9.54]、2.27 [1.73, 3.79] 及び NE [0.85, NE] であった。1 回目の治験薬投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間及びその Gehan スコア<sup>43)</sup>（定義は 10 項参照）並びに Kaplan-Meier 曲線について、各期間の結果が概ね同様であったとはみなせず、特に期間 1 の結果は期間全体及びその他の期間と異なる傾向であった。しかしながら、発作間隔<sup>44)</sup>に比して本剤の半減期（6.2 項参照）が短いことを考慮すると、本剤の持ち越し効果の可能性は排除でき、また、いずれの期間においても Gehan スコアはプラセボ投与期と比較し本剤投与期において良好な結果であった<sup>43)</sup>。また、期間効果と治療効果の交互作用項を説明変数に追加したモデルにおいて、期間効果及び期間効果と治療効果の交互作用項の p 値はそれぞれ 0.0659 及び 0.4151 であり、期間によって治療効果が明確に異なるとまではいえず、さらに、いずれの期間においても Gehan スコアはプラセボと比較し本剤で良好な結果であった<sup>45)</sup>。以上より、KVD900-301 試験において、各期間及び期間全体の結果で一貫して本剤の有効性が示されている。

<sup>43)</sup> 本剤 300 mg、本剤 600 mg 及びプラセボの Gehan スコア（最小二乗平均値（標準偏差））は、期間 1 においてそれぞれ -33.97 (23.30)、-28.43 (20.34) 及び 2.33 (21.97) であったのに対し、期間 2 においてそれぞれ -30.79 (21.21)、-15.08 (22.85) 及び 98.66 (20.20)、期間 3 においてそれぞれ -24.77 (26.79)、2.50 (26.79) 及び 55.56 (34.15) であった。

<sup>44)</sup> 発作間隔の時間の中央値 [第一四分位数, 第三四分位数] は、1 回目と 2 回目の発作で 771.37 [322.98, 1655.20] 時間であり、2 回目と 3 回目の発作で 592.57 [309.79, 1061.60] 時間であった。

<sup>45)</sup> 期間効果と順序効果の交互作用を含めた場合の Gehan スコア（最小二乗平均値（標準偏差））は、本剤 300 mg、本剤 600 mg 及びプラセボにおいてそれぞれ期間 1 : -38.78 (26.91)、-16.23 (24.77) 及び -5.01 (25.57) に対し、期間 2 : -21.56 (26.92)、-27.50 (28.70) 及び 101.19 (25.84)、期間 3 : -24.42 (27.83)、2.04 (27.55) 及び 57.89 (33.66) であった。

## ● 欠測の取扱いについて

KVD900-301 試験では、ベースライン後の 2 回以上連続した評価が一度も実施されなかったために評価が不能であった場合<sup>46)</sup>はベースライン時点で打ち切りとした。これにより、主要評価項目である 1 回目の治験薬投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間は、各投与期において過小評価されている可能性があるが、最終評価時点である 12 時間時点で打ち切りとして取り扱った場合においても結果<sup>47)</sup>は主解析と一貫しており、本剤 300 mg 及び 600 mg のプラセボに対する優越性が示されている。

機構は、申請者の説明を了承し、以下のように考える。

KVD900-301 試験において、主要評価項目である 1 回目の治験薬投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間について、本剤 300 mg 投与期及び本剤 600 mg 投与期とプラセボ投与期の比較において統計学的に有意な差が認められ、その他の有効性評価項目においても本剤 300 mg 投与期及び本剤 600 mg 投与期でプラセボ投与期を上回る改善傾向が認められた。KVD900-301 試験では治験薬の投与対象外とされた重度以上の喉頭発作についても、KVD900-302 試験において一定の有効性が示唆されている。また、日本人部分集団についても全体集団と同様の傾向が認められている。

以上を踏まえ、成人及び 12 歳以上の小児の HAE 患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。HAE 3 型患者における本剤の有効性については、HAE 3 型患者に対する本剤の投与経験はないものの、類薬の情報等も踏まえると、HAE 1 型及び 2 型患者と同じ用法・用量で本剤が効果を示す可能性はあると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 7.R.3 安全性について

### 7.R.3.1 安全性の概要について

申請者は、HAE 患者における本剤の安全性について、KVD900-201 試験のパート 2（二重盲検期）及び KVD900-301 試験の併合データ（二重盲検安全性解析対象集団）、並びに非盲検長期投与試験である KVD900-302 試験を用いた解析結果（MedDRA ver.26.0）等に基づき、以下のように説明している。なお、本剤の半減期は約 3～6 時間程度であることを踏まえ、本剤の安全性の概要として、治験薬投与を起点として投与 3 日以内に発現した有害事象を示す。

二重盲検安全性解析対象集団における本剤の安全性の概要は表 41、主な有害事象の発現状況は表 42 のとおりであった。ほとんどの有害事象は投与後 2 日以内に認められた。本剤 300 mg 投与期又は本剤 600 mg 投与期における有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ投与期と比較して同程度であった。また、日本人部分集団では、有害事象は認められなかった。

KVD900-302 試験における本剤の安全性の概要は表 43、主な有害事象の発現状況は表 44 のとおりであった。重篤な有害事象は 3 例（丹毒、兎径ヘルニア、遺伝性血管性浮腫各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、日本人部分集団で認められた有害事象は上咽頭炎（1 例）

<sup>46)</sup> 当該患者は、本剤 300 mg 投与期 8.0%（7/87 例）、本剤 600 mg 投与期 7.5%（7/93 例）、プラセボ投与期 9.5%（8/84 例）に認められた。

<sup>47)</sup> 評価不能時の取扱いを最終評価時点である 12 時間時点で打ち切りとして解析した場合の 1 回目の治験薬投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間（単位：時間）の中央値 [95%CI] は、本剤 300 mg 投与期、本剤 600 mg 投与期及びプラセボ投与期においてそれぞれ 1.77 [1.29, 2.44]、1.99 [1.49, 2.78] 及び NE [3.60, NE] であり、プラセボ投与期と本剤 300 mg 投与期及び本剤 600 mg 投与期の対比較の p 値はそれぞれ < 0.0001 及び 0.0004 であった。

であった。

表 41 本剤の安全性の概要（二重盲検安全性解析対象集団）

発現時期	投与 2 日 <sup>a)</sup> 以内			投与 2 日超 3 日 <sup>a)</sup> 以内			投与 3 日 <sup>a)</sup> 以内		
	本剤 300 mg	本剤 600 mg	プラセボ	本剤 300 mg	本剤 600 mg	プラセボ	本剤 300 mg	本剤 600 mg	プラセボ
例数	86	151	138	86	151	138	86	151	138
全有害事象	5 (5.8)	14 (9.3)	13 (9.4)	0	0	3 (2.2)	5 (5.8)	14 (9.3)	16 (11.6)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	2 (2.3)	5 (3.3)	5 (3.6)	0	0	1 (0.7)	2 (2.3)	5 (3.3)	6 (4.3)

例数 (%)

a) 投与 2 日/投与 3 日又は次の HAE 発作に対する治験薬投与が行われるまでのいずれか早い方

表 42 いずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象（二重盲検安全性解析対象集団）

発現時期	投与 2 日 <sup>a)</sup> 以内			投与 2 日超 3 日 <sup>a)</sup> 以内			投与 3 日 <sup>a)</sup> 以内		
	本剤 300 mg	本剤 600 mg	プラセボ	本剤 300 mg	本剤 600 mg	プラセボ	本剤 300 mg	本剤 600 mg	プラセボ
例数	86	151	138	86	151	138	86	151	138
嘔吐	1 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.4)
頭痛	0	6 (4.0)	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	6 (4.0)	3 (2.2)
嘔気	0	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)
鼻咽頭炎	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	2 (1.4)

例数 (%)

a) 投与 2 日/投与 3 日又は次の HAE 発作に対する治験薬投与が行われるまでのいずれか早い方

表 43 本剤の安全性の概要（KVD900-302 試験）

集団	本剤 600 mg					
	全体集団			日本人部分集団		
	投与 2 日 <sup>a)</sup> 以内	投与 2 日超 3 日 <sup>a)</sup> 以内	投与 3 日 <sup>a)</sup> 以内	投与 2 日 <sup>a)</sup> 以内	投与 2 日超 3 日 <sup>a)</sup> 以内	投与 3 日 <sup>a)</sup> 以内
例数	134	134	134	12	12	12
全有害事象	39 (29.1)	12 (9.0)	41 (30.6)	1 (8.3)	0	1 (8.3)
重篤な有害事象	3 (2.2)	0	3 (2.2)	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	3 (2.2)	0	3 (2.2)	0	0	0
副作用	11 (8.2)	0	11 (8.2)	0	0	0

例数 (%)

a) 投与 2 日/投与 3 日又は次の HAE 発作に対する治験薬投与が行われるまでのいずれか早い方

表 44 2 例以上に認められた有害事象 (KVD900-302 試験)

集団	本剤 600 mg					
	全体集団			日本人部分集団		
発現時期	投与 2 日 <sup>a)</sup> 以内	投与 2 日超 3 日 <sup>a)</sup> 以内	投与 3 日 <sup>a)</sup> 以内	投与 2 日 <sup>a)</sup> 以内	投与 2 日超 3 日 <sup>a)</sup> 以内	投与 3 日 <sup>a)</sup> 以内
例数	134	134	134	12	12	12
頭痛	11 (8.2)	0	11 (8.2)	0	0	0
上咽頭炎	6 (4.5)	2 (1.5)	8 (6.0)	1 (8.3)	0	1 (8.3)
嘔吐	4 (3.0)	1 (0.7)	4 (3.0)	0	0	0
上気道感染	4 (3.0)	0	4 (3.0)	0	0	0
悪心	3 (2.2)	0	3 (2.2)	0	0	0
腹痛	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0	0	0
胃腸炎	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0	0	0
蕁麻疹	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0	0	0
気管支炎	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0	0	0
COVID-19	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0

例数 (%)

a) 投与 2 日/投与 3 日又は次の HAE 発作に対する治験薬投与が行われるまでのいずれか早い方

12 歳以上の小児における安全性について、二重盲検安全性解析対象集団において、有害事象は、本剤 600 mg 投与期 9.1% (1/11 例、嘔吐) とプラセボ投与期 11.1% (1/9 例、インフルエンザ) で認められた。死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

KVD900-302 試験において、有害事象は、30.4% (7/23 例、上咽頭炎/頭痛/骨端症、気管支炎、胃腸炎、遺伝性血管性浮腫/リンパ節症、蕁麻疹、振戦/上気道感染、アレルギー性鼻炎/蜂巣炎各 1 例) で認められた。副作用は 4.3% (1/23 例、振戦) に認められた。重篤な有害事象は 4.3% (1/23 例、遺伝性血管性浮腫) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

以上から、12 歳以上の小児において安全性上の特段の懸念は認められていないと考える。

また、KVD900-201、KVD900-301 及び KVD900-302 試験成績を用いて、本剤の曝露回数別の安全性プロファイルを検討した (表 45)。曝露回数ごとの有害事象の発現状況に明らかな傾向は認められなかった。

表 45 本剤の安全性の概要 (KVD900-201、KVD900-301 及び KVD900-302 試験)

発作に対する本剤 <sup>a)</sup> 曝露回数	1 回	2 回	3 回	4 回	5 回	6~10 回	10 回以上	全体
例数	249	213	121	105	100	94	57	249
全有害事象	47 (18.9) 0.297	45 (21.1) 0.300	17 (14.0) 0.215	18 (17.1) 0.286	8 (8.0) 0.210	39 (41.5) 0.199	28 (49.1) 0.142	113 (45.4) 0.203
副作用	12 (4.8) 0.060	5 (2.3) 0.028	1 (0.8) 0.017	2 (1.9) 0.019	3 (3.0) 0.040	5 (5.3) 0.021	4 (7.0) 0.013	22 (8.8) 0.023
重篤な有害事象	4 (1.6) 0.016	1 (0.5) 0.005	1 (0.8) 0.008	1 (1.0) 0.010	0	2 (2.1) 0.013	4 (7.0) 0.009	13 (5.2) 0.125
試験中止に至った 有害事象	1 (0.4) 0.004	0	1 (0.8) 0.017	0	0	2 (2.1) 0.005	1 (1.8) 0.001	5 (2.0) 0.003

上段：例数 (%)、下段：治験薬使用された発作 1 回当たりの平均発現件数

a) 1 回目：KVD900-201、KVD900-301、KVD900-302 試験における本剤 300 mg 及び本剤 600 mg 投与時の成績、2 回目：KVD900-301、KVD900-302 試験における本剤 300 mg 及び本剤 600 mg 投与時の成績、3 回目以降：KVD900-302 試験における本剤 600 mg 投与時の成績

機構は、本剤の臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、以下に示す事象について重点的に検討を行った。

### 7.R.3.2 頭痛

申請者は、本剤投与時の頭痛の発現状況について、以下のように説明している。

二重盲検安全性解析対象集団及び KVD900-302 試験において、投与 3 日以内における、最も発現割合が高い事象であった頭痛の発現状況は表 46 及び表 47 のとおりであり、本剤 600 mg 投与期で発現割合がプラセボ投与期よりも高い傾向が認められ (表 46)、用量依存性が示唆された。ただし、いずれの事象も軽度から中等度であり、試験中止には至らなかった。本剤 600 mg 最終投与から 15 日後に 1 例で重篤な事象が認められたものの、治験薬との因果関係は否定された<sup>48)</sup>。なお、日本人部分集団では頭痛は認められなかった。

また、本剤の曝露回数別の頭痛の発現状況を検討し、曝露回数ごとの頭痛の発現状況に明らかな傾向は認められず、本剤を長期間使用した場合も頭痛の発現割合が増加する可能性は示唆されていないと考える。

表 46 頭痛の発現状況 (二重盲検安全性解析対象集団、全体集団)

発現時期	投与 2 日 <sup>a)</sup> 以内			投与 2 日超 3 日 <sup>a)</sup> 以内			投与 3 日 <sup>a)</sup> 以内		
	本剤 300 mg	本剤 600 mg	プラセボ	本剤 300 mg	本剤 600 mg	プラセボ	本剤 300 mg	本剤 600 mg	プラセボ
例数	86	151	138	86	151	138	86	151	138
有害事象	0	6 (4.0)	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	6 (4.0)	3 (2.2)
副作用	0	2 (1.3)	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.4)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

a) 投与 2 日/投与 3 日又は次の HAE 発作に対する治験薬投与が行われるまでのいずれか早い方

表 47 頭痛の発現状況 (KVD900-302 試験、全体集団)

発現時期	投与 2 日 <sup>a)</sup> 以内	投与 2 日超 3 日 <sup>a)</sup> 以内	投与 3 日 <sup>a)</sup> 以内
例数	134	134	134
有害事象	11 (8.2)	0	11 (8.2)
副作用	5 (3.7)	0	5 (3.7)
重篤な有害事象	0	0	0

例数 (%)

a) 投与 2 日/投与 3 日又は次の HAE 発作に対する治験薬投与が行われるまでのいずれか早い方

機構は、以下のように考える。

本剤投与期ではプラセボ投与期と比較して頭痛の発現割合が高く、また、用量依存性が示唆されていることから、添付文書のその他の副作用の項において当該事象の発現について注意喚起する必要がある。

### 7.R.3.3 消化器症状

申請者は、本剤投与時の消化器症状<sup>49)</sup>の発現状況について、以下のように説明している。

二重盲検安全性解析対象集団及び KVD900-302 試験において、投与 3 日以内における消化器症状の発現状況は表 48 及び表 49 のとおりであり、二重盲検安全性解析対象集団における消化不良及び悪心の発現割合はプラセボ投与期と比較し本剤投与期で高い傾向が認められたが、明確な用量依存性は示されなかった。また、二重盲検安全性解析対象集団及び KVD900-302 試験において、日本人部分集団では、消化器症状は認められなかった。

<sup>48)</sup> 当該患者では頭痛のほか、高体温症、嘔吐及び頭蓋内腫瘍が認められたが、治験責任 (分担) 医師により、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<sup>49)</sup> 消化管徴候および症状 (HLGT) と定義された。

二重盲検安全性解析対象集団及び KVD900-302 試験で認められた消化器症状の重症度は、いずれも軽度から中等度であった。試験中止に至った有害事象は、KVD900-302 試験で悪心 2 例、嘔吐 1 例が認められ、いずれも治験薬との因果関係はありと判断された。また、重篤な有害事象は認められなかった。

腹部 HAE 発作において、腹痛、嘔吐、下痢等の消化器症状を呈することが知られていること (Am J Gastroenterol 2006; 101: 619-27、BMC Gastroenterol 2014; 14: 71)、及び消化器症状の多くは腹部 HAE 発作を呈した患者で報告されたことから、消化器症状は、本剤投与によるものではなく、HAE 発作による消化管粘膜障害に伴う事象である可能性が高いと考えられる。

表 48 消化器症状に関連する有害事象の発現状況 (二重盲検安全性解析対象集団、全体集団)

発現時期	投与 2 日 <sup>a)</sup> 以内			投与 2 日超 3 日 <sup>a)</sup> 以内			投与 3 日 <sup>a)</sup> 以内		
	本剤 300 mg	本剤 600 mg	プラセボ	本剤 300 mg	本剤 600 mg	プラセボ	本剤 300 mg	本剤 600 mg	プラセボ
例数	86	151	138	86	151	138	86	151	138
有害事象	2 (2.3)	5 (3.3)	5 (3.6)	0	0	0	2 (2.3)	5 (3.3)	5 (3.6)
副作用	1 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.4)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
個々の有害事象									
嘔吐	1 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.4)
消化不良	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
悪心	0	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)
上腹部痛	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
腹痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
肛門失禁	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)

例数 (%)

a) 投与 2 日/投与 3 日又は次の HAE 発作に対する治験薬投与が行われるまでのいずれか早い方

表 49 消化器症状に関連する有害事象の発現状況 (KVD900-302 試験、全体集団)

発現時期	投与 2 日 <sup>a)</sup> 以内	投与 2 日超 3 日 <sup>a)</sup> 以内	投与 3 日 <sup>a)</sup> 以内
例数	134	134	134
有害事象	8 (6.0)	1 (0.7)	8 (6.0)
副作用	3 (2.2)	0	3 (2.2)
重篤な有害事象	0	0	0
個々の有害事象			
嘔吐	4 (3.0)	1 (0.7)	4 (3.0)
悪心	3 (2.2)	0	3 (2.2)
腹痛	2 (1.5)	0	2 (1.5)

例数 (%)

a) 投与 2 日/投与 3 日又は次の HAE 発作に対する治験薬投与が行われるまでのいずれか早い方

機構は、以下のように考える。

本剤投与後に発現した消化器症状について、HAE 発作に伴う症状である可能性は否定できないが、類薬で消化器症状の発現割合が高い傾向が認められていること (令和 2 年 10 月 21 日付け審査報告書「オラデオカプセル 150 mg」) を踏まえ、添付文書のその他の副作用の項において当該事象の発現について注意喚起する必要がある。

#### 7.R.3.4 肝機能障害

申請者は、本剤投与時の肝機能障害<sup>50)</sup>の発現状況について、以下のように説明している。

二重盲検安全性解析対象集団及び KVD900-302 試験において、投与 3 日以内における肝機能障害に関連する有害事象の発現は認められなかった。また、投与 3 日を超えて発現した重篤な有害事象及び副作用は認められなかった。試験中止に至った有害事象として、中等度の ALT 上昇 (1 例、KVD900-302 試

<sup>50)</sup> 肝障害 (SMQ 狭域及び広域) と定義された。



験)が認められたが、当該事象はウイルス性髄膜炎(重篤な有害事象、治験薬との因果関係は否定された)発現後に認められ、治験薬との因果関係は否定された。以上から本剤の肝機能障害のリスクは示されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験において本薬の持続投与により肝毒性が示されたが(5.R.1項参照)、HAE発作発現時の治療薬として本剤を使用した臨床試験においては、本剤による肝機能障害のリスクは明確には示唆されていない。肝機能障害の発現状況については、製造販売後も引き続き注視し、得られた情報について医療現場に適宜提供する必要がある。

機構は、7.R.3.1~7.R.3.4項における検討より、本剤の安全性について、以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、HAE患者において、本剤投与による安全性上の重大な懸念及び日本人HAE患者で特有の事象は示唆されておらず、認められた有害事象について添付文書等により注意喚起する等の適切な安全対策の実施により管理可能である。ただし、製造販売後に新たな情報が得られた場合、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効果・効能について

申請者は、HAE治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

KVD900-301試験等から得られた本剤の有効性及び安全性に関する成績並びに本邦における治療体系(1項参照)を踏まえ、本剤は、HAEの発作部位や重症度、HAE発作の発症抑制薬の使用状況によらず、HAE発作に対して経口投与可能な新たな治療選択肢となり得ると考える。また、本剤のHAE3型患者に対する投与経験は得られていないものの、他のHAE発作発現時の治療薬や発症抑制薬での情報を踏まえると、本剤はHAEの病型によらず使用可能と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績等に基づく本剤の有効性(7.R.2項参照)及び安全性(7.R.3項参照)を踏まえると、本剤は既承認のHAE発作発現時の治療薬と同様に、HAE発作の治療薬の選択肢の一つになり得る。本剤の使用に当たっては、HAEの診断及び治療に精通した医師により使用されることが重要であり、また、本剤投与が必要な症状及び本剤投与により発作を十分に抑制できない場合の対応等について、患者及び保護者への情報提供が重要である。

なお、HAE3型の遺伝的背景や病態生理の解明は途上であり、原因遺伝子が特定されている場合においても詳細な発症メカニズムが明らかにされていない点が多いことを踏まえ、HAE3型患者に対する本剤の使用の適否については、本剤の作用機序やHAE3型に関する最新の知見等を考慮した上で慎重に判断するとともに、患者の経過を慎重に観察する必要がある。したがって、本剤の使用の適否を判断する上で有用な情報の収集を継続して行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適宜情報提供することが重要である。

以上の検討を踏まえ、本剤の効能・効果を申請のとおり「遺伝性血管性浮腫の急性発作」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

KVD900-301 試験では、症状緩和開始までの時間について、本剤 300 mg 投与期及び本剤 600 mg 投与期のいずれにおいてもプラセボ投与期と比較して統計学的に有意な短縮が認められた。本剤 300 mg 投与期と本剤 600 mg 投与期の間で、有効性及び安全性プロファイルに明確な差異は認められない（7.R.2 項及び 7.R.3 項参照）ことから、曝露を最小限とする観点から、1 回の発作に対する本剤の 1 回投与量は 300 mg とすることが適切と判断した。KVD900-301 試験において、1 回の HAE 発作に対して追加投与が行われた割合は、本剤 300 mg 投与期 39.1%（34/87 例）、本剤 600 mg 投与期 39.8%（37/93 例）、プラセボ投与期 56.0%（47/84 例）であり、投与回数別の有効性の主要評価項目の結果及び有害事象の発現状況は表 38 及び表 50 のとおりであった。投与回数によらずプラセボ投与期と比較して症状緩和開始までの時間の短縮が認められており、安全性上の懸念も認められていない。

表 50 有害事象の発現状況（KVD900-301 試験）

投与回数	1 回投与			2 回投与		
	本剤 300 mg	本剤 600 mg	プラセボ	本剤 300 mg	本剤 600 mg	プラセボ
例数	58	60	44	28	34	39
有害事象	10 (17.2)	7 (11.7)	5 (11.4)	7 (25.0)	7 (20.6)	12 (30.8)
副作用	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (6.8)	0	2 (5.9)	1 (2.6)
重篤な有害事象	0	2 (3.3)	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

各投与期の例数は実際に投与された治験薬に基づき集計された。また、2 回目の治験薬投与時刻が記録されていない場合は 1 回投与として取り扱われた。

また、本剤を追加投与する時期について、KVD900-301 試験及び KVD900-302 試験では、患者が必要と判断した場合に、初回投与から 3 時間以上の間隔で 1 回目と同じ用量を 1 回追加投与可能とされたが、この投与間隔は、本剤単回投与による有効性及び安全性を確認するための規定であった。HAE 発作は、発症部位、重症度及び進行の程度が発作ごとに異なることから、KVD900-301 試験において患者の約半数（55.2%）が本剤投与後 2 時間以内に主要評価項目を達成したこと（図 5）を考慮し、1 回の投与で効果が不十分又は症状が再発し患者が必要と判断した場合には、初回投与から 2 時間以上の間隔をあけ追加投与することができる設定とすることが適切である。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量は、申請用法・用量から変更し、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはセベトラルスタットとして 1 回 300 mg を発作発生時、速やかに経口投与する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、必要に応じ追加投与することができる。ただし、初回投与から 2 時間以上の間隔をあけるとともに、24 時間あたりの投与回数は 2 回までとする。」（下線部追加）と設定することが適切と考えている。

機構は、以下のように考える。

HAE 発作に対する本剤 1 回投与量を 300 mg と設定することは可能である。また、初回投与から 2 時間間隔で追加投与された臨床試験成績は得られていないものの、申請者の説明に加えて、本剤 300 mg を 2 時間間隔で 2 回投与した場合の曝露量を超えると想定される本剤 600 mg 投与時に特段の安全性上の懸

念は示されていないことを踏まえ、2 時間以上の間隔をあけて追加投与可能と設定することは可能と判断した。

以上から、HAE 発作に対する本剤の用法・用量について、上記の申請者案を記載整備し、以下のとおり設定することが適切と判断した。また、患者自身によって追加投与の判断が適切に行うことができるよう、追加投与が必要となる状況を医療現場に提供する必要がある。

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはセベトラルスタットとして 1 回 300 mg を発作発生時、速やかに経口投与する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、必要に応じ2 時間以上の間隔をおいて 1 回 300 mg を追加投与することができる。ただし、24 時間あたりの投与回数は 2 回までとする。  
(申請時より下線部追加、取消線部削除)

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後において、HAE 3 型を含む HAE 患者における本剤使用時の安全性及び有効性に関する情報を収集するための使用成績調査の実施を計画している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、提出された臨床試験成績を踏まえると本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、KVD900-109 試験において治療用量を超える用量 (3,000 mg) 投与時ではあるものの QT 間隔延長が認められていること (6.2.4 項及び 6.R.4 項参照) 等を踏まえ、QT 間隔延長との関連が考えられる有害事象も含め、使用実態下における本剤投与時の安全性等に係る情報を収集するために、製造販売後の調査等を実施し、得られた情報を速やかに医療現場に提供することが適切と判断した。

また、医療現場において HAE 3 型患者に対する本剤の使用の適否を判断することが可能となるよう、HAE 3 型患者の病態生理に関する最新の知見等を適切に情報提供するとともに、製造販売後においても本剤の適正使用に際して有用な情報の収集を継続して行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適宜情報提供を行い、本剤の適正使用を促す必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 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 5.3.5.1-7、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 HAE の急性発作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。また、原体は劇薬に該当し、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。本品目は、HAE の急性発作における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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。

## 10. その他

臨床試験における有効性評価項目等の定義は以下のとおりである。

項目	定義
PGI-C	HAE 発作の全般的症状の変化について、患者自身が7段階（「非常に改善した」、「改善した」、「やや改善した」、「変化なし」、「やや悪化した」、「悪化した」、「非常に悪化した」）で評価する指標。
PGI-S	HAE 発作の全般的重症度について、患者自身が5段階（「なし」、「軽度」、「中等度」、「重度」、「非常に重度」）で評価する指標。
症状緩和開始	PGI-C による評価において、連続する2回の時点で「やや改善した」以上が記録された。 評価時点は以下のとおりであった。 KVD900-301 試験：1回目の治験薬投与から0、0.5、1、1.5、2.0、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、36及び48時間時点で評価を行うこととされた。患者は1回目の治験薬投与から少なくとも4時間までは必ず評価することとされ、4時間以降は、睡眠時以外は評価を行うこととされた。また、治験薬の追加投与又は HAE 発作発現時の従来治療薬投与を行う場合は、投与前に所定の評価を完了することとされた。 KVD900-302 試験：1回目の本剤投与から0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、18及び24時間時点で評価を行うこととされた。また、本剤の追加投与又は HAE 発作発現時の従来治療薬投与を行う場合は、投与前に所定の評価を完了することとされた。
重症度軽減	PGI-S による評価において1段階以上の低下が記録された。
完全な発作消失	PGI-S による評価において「なし」と評価された。

KVD900-301 試験においては、すべての患者の各期間におけるイベント発現までの時間に係るデータは、以下の定義に基づき Gehan スコア (Biometrika 1965; 52: 203-23) に変換され、統計解析に用いられた。

- 当該データが打ち切りでない場合、試験全体のデータのうち、当該データ未満の値の打ち切りでないデータの個数から、当該データ超の値の打ち切りでないデータの個数と当該データ以上の値の打ち切りデータの個数の合計を引いたもの
- 当該データが打ち切りの場合、試験全体のデータのうち、当該データ以下の値の打ち切りでないデータの個数

以上

## 審査報告 (2)

令和 7 年 11 月 11 日

### 申請品目

[販 売 名]	エクテリー錠 300 mg
[一 般 名]	セベトラルスタット
[申 請 者]	KalVista Pharmaceuticals Ltd.
[申請年月日]	令和 7 年 1 月 15 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、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項並びに医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量並びに製造販売後の検討事項に関する機構の判断は支持されるとともに、HAE 3 型患者に対する本剤の有効性及び安全性に関しての継続的な情報収集及び医療現場への情報提供が重要である旨の意見が出された。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、以下の点に対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

- QT 間隔延長との関連が考えられる有害事象も含め、使用実態下における本剤投与時の安全性等に係る情報を収集するために、製造販売後の調査等を実施し、得られた情報を速やかに医療現場に提供すること。
- 医療現場において HAE 3 型患者に対する本剤の使用の適否を判断することが可能となるよう、HAE 3 型患者の病態生理に関する最新の知見等を適切に情報提供するとともに、製造販売後においても本剤の適正使用に際して有用な情報の収集を継続して行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適宜情報提供を行うこと。

また、機構は、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 51 に示す安全性検討事項を設定した上で、表 52 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、申請者に対し一般使用成績調査の骨子(案)を提示するよう求めた。

表 51 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
該当なし	・QT 延長	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 52 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、有効性に関する調査・試験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	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	該当なし	・市販直後調査による情報提供

申請者は、表 53 のとおり、HAE 患者を対象に一般使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討する旨を説明した。

表 53 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	HAE 患者
観察期間	本剤の処方開始から最長 1 年間
予定症例数	80 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性検討事項：QT 延長</li> <li>・患者背景（性別、生年月又は年齢、HAE 病型、既往歴・合併症等）</li> <li>・HAE 発作の状況</li> <li>・本剤の投与状況</li> <li>・併用薬</li> <li>・併用療法</li> <li>・有害事象</li> <li>・有効性</li> </ul>

機構は、提示された骨子（案）を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。また、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 年と判断する。

### [効能・効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作

（申請時より変更なし）

### [用法・用量]

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはセベトラルスタットとして 1 回 300 mg を発作発生時、速やかに経口投与する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、必要に応じて 2 時間以上の間隔をおいて 1 回 300 mg を追加投与することができる。ただし、24 時間あたりの投与回数は 2 回までとする。

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[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
ACE	Angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALAG2	Lag time of zero-order absorption	0次吸収のラグタイム
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-24h</sub>	AUC from the time of dosing to 24 hours	投与後24時間までのAUC
AUC <sub>inf</sub>	AUC extrapolated to infinity	無限大時間までのAUC
AUC <sub>last</sub>	AUC from 0 to last measurable concentration	定量可能な最終時点までのAUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C1-INH	Complement 1 esterase inhibitor	C1エステラーゼ阻害因子
Caco-2	Human colorectal adenocarcinoma	—
cHK	Cleaved high molecular weight kininogen	切断型高分子キニノーゲン
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高血中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
D2	Duration of zero-order absorption	0次吸収過程の期間
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DSC	Differential scanning calorimetry	示差走査熱量測定
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
F1	Fraction of first order absorption	1次吸収の割合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FVIIa	Activated blood coagulation factor VII	活性型血液凝固第VII因子
FXa	Activated blood coagulation factor X	活性型血液凝固第X因子
FXIa	Activated blood coagulation factor XI	活性型血液凝固第XI因子
FXII	Blood coagulation factor XII	血液凝固第XII因子
FXIIa	Activated blood coagulation factor XII	活性型血液凝固第XII因子
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GLDH	Glutamate dehydrogenase	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
γ-GT	Gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HAE-C1-INH	HAE with C1-INH deficiency	—
HAEnCI	HAE with normal C1-INH	—
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cell	—
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HK	High molecular weight kininogen	高分子キニノーゲン
HLGT	High level group terms	高位グループ語



略語	英語	日本語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IC <sub>50</sub>	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICP-MS	Inductively coupled plasma-mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析法
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K <sub>a</sub>	First-order absorption rate constant	吸収速度定数
K <sub>i</sub>	Inhibitory constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析
LH	Luteinizing hormone	黄体ホルモン
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出輸送体
MDCK 細胞	Madin-Darby canine kidney cell	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NE	Not evaluable	評価不能
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand white	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P <sub>app A→B</sub>	Apical-to-basolateral apparent permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
P <sub>app B→A</sub>	Basolateral-to-apical apparent permeability coefficient	基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PGI-C	Patient global impression of change	患者による全般的印象度評価—変化
PGI-S	Patient global impression of severity	患者による全般的印象度評価—重症度
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PIF	Photo irritation factor	光刺激係数
PKa	Plasma kallikrein	血漿カリクレイン
Q/F	Apparent intercompartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's method	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
ROS	Reactive oxygen species	活性酸素種
SD	Sprague Dawley	—
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
t <sub>1/2</sub>	Elimination half-life	消失半減期
t <sub>max</sub>	Time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TPGS	D-α-tocopherol polyethylene glycol 1,000 succinate	D-α-トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジンジニリン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
UV	Ultraviolet	紫外
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V <sub>2/F</sub>	Apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積

略語	英語	日本語
V <sub>3</sub> /F	Apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
V <sub>ss</sub>	Steady state volume of distribution	定常状態での分布容積
V <sub>z</sub> /F	Apparent volume of distribution of the drug	見かけの分布容積
XRPD	X-ray powder diffraction	粉末 X 線回折測定法
イカチバント	—	イカチバント酢酸塩
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 2023 年版 (補体 2023; 60: 103-31)
ベロトラルスタット	—	ベロトラルスタット塩酸塩
本剤	—	エクテリー錠 300 mg
本薬	—	セベトラルスタット

※生物製剤の一般名については、「(遺伝子組換え)」を省略して記載した。