セベトラルスタット
（エクテリー錠 300mg）

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容についての責任は KalVista Pharmaceuticals Ltd.にあります。

当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

KalVista Pharmaceuticals Ltd.

（選任医薬品製造販売業者）

KalVista Pharmaceuticals Japan 株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

遺伝性血管性浮腫（以下「HAE」という）は、カリクレインキニン系を制御する C1 エステラーゼ阻害剤の活性が不十分なために自発的に活性化し、過剰な血漿カリクレイン（PKa）活性、高分子キニノーゲン（HK）の分解、ブラジキニン（BK）の産生増加を引き起こす、まれで衰弱性があり、生命を脅かす可能性のある疾患である。血管透過性と浮腫の増加により、組織が繰り返し、予測できないほど腫れるのが特徴である。

セベトラルスタット錠 300mg（以下、「本剤」という）の有効成分であるセベトラルスタット（以下、「本薬」）は英国 KalVista Pharmaceuticals Ltd.（以下、「KalVista 社」）で創製した遺伝性血管性浮腫の急性発作治療薬である。

本薬は、血漿カリクレインの競合的かつ可逆的な阻害剤である。PKa は、HK を分解して BK を放出するセリンプロテアーゼである。BK は、BK 受容体を活性化して血管透過性を高め、浮腫を引き起こす。本薬は、HAE 急性発作の治療用に設計されており、経口投与後速やかに吸収され、PKa をほぼ完全に阻害し、BK 産生を抑制し、HAE 発作を停止させる。本薬は、PKa によるカリクレインキニン系の正のフィードバック機構も阻害し、XIIa 因子と更なる PKa 生成を抑制する。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質に関する試験の概略

本薬は白色の固体であり、[redacted]。本薬の規格試験方法としては性状、確認試験、多形、水分、粒子径、類縁物質、残留溶媒、元素不純物、強熱残分、定量及び微生物限度試験を設定した。本薬の化学構造は、質量分析、^{1}H NMR、^{13}C NMR、元素分析、赤外分光法、示差走査熱量測定、X 線回折及び重量蒸気吸着により決定した。本薬は、3 つの出発材料[redacted]製造される。長期保存安定性試験（20℃/60%RH）で [redacted] 箇月間安定であることを確認している。

本剤は黄色の楕円錠である。製造方法は[redacted]、打錠及びフィルムコートすることで製造する。規格及び試験方法としては、性状、確認試験、類縁物質試験、溶出試験、製剤均一性試験、水分、定量法及び微生物限度試験を設定した。長期保存安全性試験（25℃/60% RH）試験において、[redacted]であり、申請時には 48 箇月の保存期間を設定した。

1.5.2.2 非臨床試験の概略

薬理試験

単離酵素及び血漿を用いた測定法を使用して、本薬の PKa 酵素活性の阻害、BK 生成の代替マーカーとしての内因性 PKa 基質、HK の切断及び血漿プレカリクレインの PKa へのチモーゲン活性化を評価するための主要な薬理試験を in vitro で実施した。

自発性 HAE 発作を再現する非臨床疾患モデルは確立されていないため、HAE 発作における組織腫脹の代替として、カラギーナン誘発性足浮腫モデルで本薬の in vivo 試験を行った。セリンプロテアーゼ酵素パネルを含む市販の受容体、トランスポーター、イオンチャネル、酵素パネルを用いてオフターゲット活性の可能性を評価するための副次的薬理試験を実施した。中枢神経系および末梢神経

系（8348817）、呼吸器（8348816）及び心血管機能（A1498、A1711、8362593）を評価するための安全性薬理試験を実施した。

詳細についてはモジュール 2.4 に示す。

薬物動態試験

本薬 3 日間のヒト Caco-2 細胞の透過性を評価した（051_KV123900_PK_2016）。

マウス、ラット、イヌ、カニクイザルに静脈内投与及び経口投与した後の薬物動態が調査した（068_KV123900_PK_2017、067_KV123900_PK_2017、069_KV123900_PK_2017、070_KV123900_PK_2017、086_KV123900_PK_2018）。また、カニクイザルとウサギにおいて異なる製剤を使用した薬物動態も実施した（VNG6181_ZNA73779、112_KV123900_PK_2018、108_KV123900_PK_2018）。

［^{14}C］セベトラルスタット（181649、182658）を経口投与した後、ラットとカニクイザルにおける吸収、分布、代謝および排泄を検討した。

血漿中のタンパク質結合は in vitro で測定した（049_KV123900_PK_2016）。本薬の血液と血漿の比率は in vitro で測定した（YDS/060）。本薬のメラニンへの in vitro 結合を評価した（053_KV123900_PK_2016）。

［^{14}C］セベトラルスタットを経口投与した妊娠ラットにおける総放射能の胎盤移行を調査した。この試験では授乳中のラットの乳汁中への総放射能の排泄も調査した（187593）。

本薬の固有クリアランスは、肝ミクロソーム（048_KV123900_PK_2016）および肝細胞（2015_09_15_Kalvista_WO）で検討した。本薬のミクロソームへの結合を調査した（050_KV123900_PK_2016）。CYP アイソフォームが本薬を代謝する可能性を調査した（YDS058、181764）。

肝細胞（ADM-16-1410 および ADM 17 1731）において、2 つの種間で in vitro 代謝物プロファイリングを検討した。LC-MS/MS によりヒト、ラット、サルの血漿の代謝物をスクリーニングし、代謝物量を種間で半定量的に比較した（YDS/082）。

代謝物 M19（KV124020）の定量はラットおよびサルの血漿（8457943、8463718、8457942、8463724）で行った。研究 KVD900-103（8419854）では、健康な男性被験者に［^{14}C］セベトラルスタットを経口投与した後、代謝物のプロファイリングと特性評価を行った。

ラットの静脈内投与後、未変化体のセベトラルスタットの排泄を胆汁及び尿中で評価した（8358340）。

20 日間培養した Caco-2 細胞における本薬の透過性を評価し、本薬が P- gp 及び BCRP の基質であるかどうかを判断するための試験を行った。この研究では、本薬が P -gp、BCRP、7 つの主要な CYP アイソフォーム及び 6 つの主要な UGT アイソフォーム（CYP0603_R7）に対する阻害能も調査した。時間依存的阻害の評価を含む本薬が CYP アイソフォームを阻害する可能性に関するさらなる検討を行った（182574）。CYP アイソフォームの誘導を評価する試験を行った（181759）。

最適化を実施した（KVS/REP/19）。本薬は、取り込みトランスポーターの阻害剤又は基質（KVS/REP/20、KVS/REP/21）であるか、排出トランスポーターの阻害剤または基質（KVS/REP/22、KVS/REP/23）であるかを評価した。

GLP 準拠の毒性試験及び安全性薬理試験における本薬の薬物動態は、検証済みの生体分析法を用いて行った。

以上の吸収、分布、代謝、排泄試験の結果に基づき、臨床試験を開始し、製造販売承認申請を行った。問題となる結果は確認されなかった。

詳細についてはモジュール 2.4 に示した。

毒性試験

単回投与毒性試験は実施していない。反復投与毒性は、げっ歯類（ラット）と非げっ歯類（カニクイザル）で評価した。適切なげっ歯類種としてラットを用いた理由は、ラットとヒトの PKa 配列相同性（約 75%）、ラットとヒトでの in vitro での薬剤による PKa 阻害の類似性及び代謝物の定性的に類似性である。イヌは胃腸への影響により本薬の投与に耐えられず、薬剤の高用量毒性を評価するのに不適切であると考えられたため、サルを非げっ歯類種として選択した（8338854、8348814）。サルの選択は、ヒトとサルの間で PKa 配列相同性が 90% 以上であること及び in vitro でヒトとサルの間で本薬の代謝プロファイルが質的に類似していることから正当化できる。

本薬の連日反復経口投与は、ラットで最長 26 週間（8336506、8391045、8348815、8401650、8418576）、サルで最長 13 週間間（8359719、8391044、8365930、8382423）まで行った。サルでは、35 日間及び 13 週間の反復投与試験で、連日反復投与した場合の無有害作用量（NOAEL）は 50 mg/kg/日であった。連日投与試験で高用量において有害作用が認められたため、その後の 13 週間及び 26 週間の研究では、週 2 回の投与法を採用した（8420897、20286942）。間欠投与は臨床投与計画をより適切に反映するだけでなく、連日投与する場合と比較してより高い投与量（最大 300 mg/kg）の投与も可能にした。より高投与量で間欠的に投与すると、セベトラルスタットに対する週ごとの曝露曲線下面積（AUC）が毎日投与試験の NOAEL と同等に維持され、急性曝露（最大血漿濃度（Cmax））が増加した。

遺伝毒性は in vitro 及び in vivo で評価し（8336497、8348812、8348813、8348815）、発がん性は 104 週のラット（JAM0043、JAM0025）及び 26 週のトランスジェニックマウス（20196412、20235986）で評価した。

生殖毒性は、ラット（生殖能力及び初期胚発育、出生前及び出生後試験；JAM0012、JAM0060）、妊娠ラットの胚胎児発育；JAM0005、JAM0013）及びウサギ（JAM0003、JAM0011、JAM0004、JAM0014）で評価した。

幼若ラットにおける毒性試験を実施した（JAM0010）。

光毒性は、活性酸素種と細胞を用いた in vitro 測定法（Memo C16-008、CYP0603_R15、CYP0603_R21、20276285）を用いて評価した。

上記の毒性試験の結果に基づき、安全性プロファイルに関して重大な懸念となる所見は観察されなかった。

詳細についてはモジュール 2.4 に示した。

1.5.2.3 臨床試験成績の概略

本薬の臨床開発は以下の試験で構成されている。

- 健康被験者を対象にした第 1 相試験（KVD900-101～KVD900-113）を実施
- 初めて HAE 患者を対象にした第 2 相試験（KVD900-201）を実施
- 有効性と安全性を検証する第 3 相試験（KVD900-301）と長期投与時の安全性と有効性を検討する第 3 相試験（KVD900-302、継続中）

全ての第 1 相試験は海外で実施し、食事の影響を伴う単回漸増用量漸増試験（KVD900-101）、2 つの薬物動態及び循環器への影響試験（KVD900-102、KVD900-109）、放射性標識物質マスランス試験（KVD900-103）、肝機能試験（KVD900-104）、異なる製剤を比較する 3 つの比較バイオアベイラビリティ試験（KVD900-107、KVD900-108、KVD900-113）及び白人、中国人、日本人の被験者で薬物動態と薬力学を評価する民族ブリッジング試験を含む。

第 3 相試験は、KVD900-301 及び KVD900-302 にできるだけ多くの日本人患者を組み入れるよう PMDA から助言を得た。

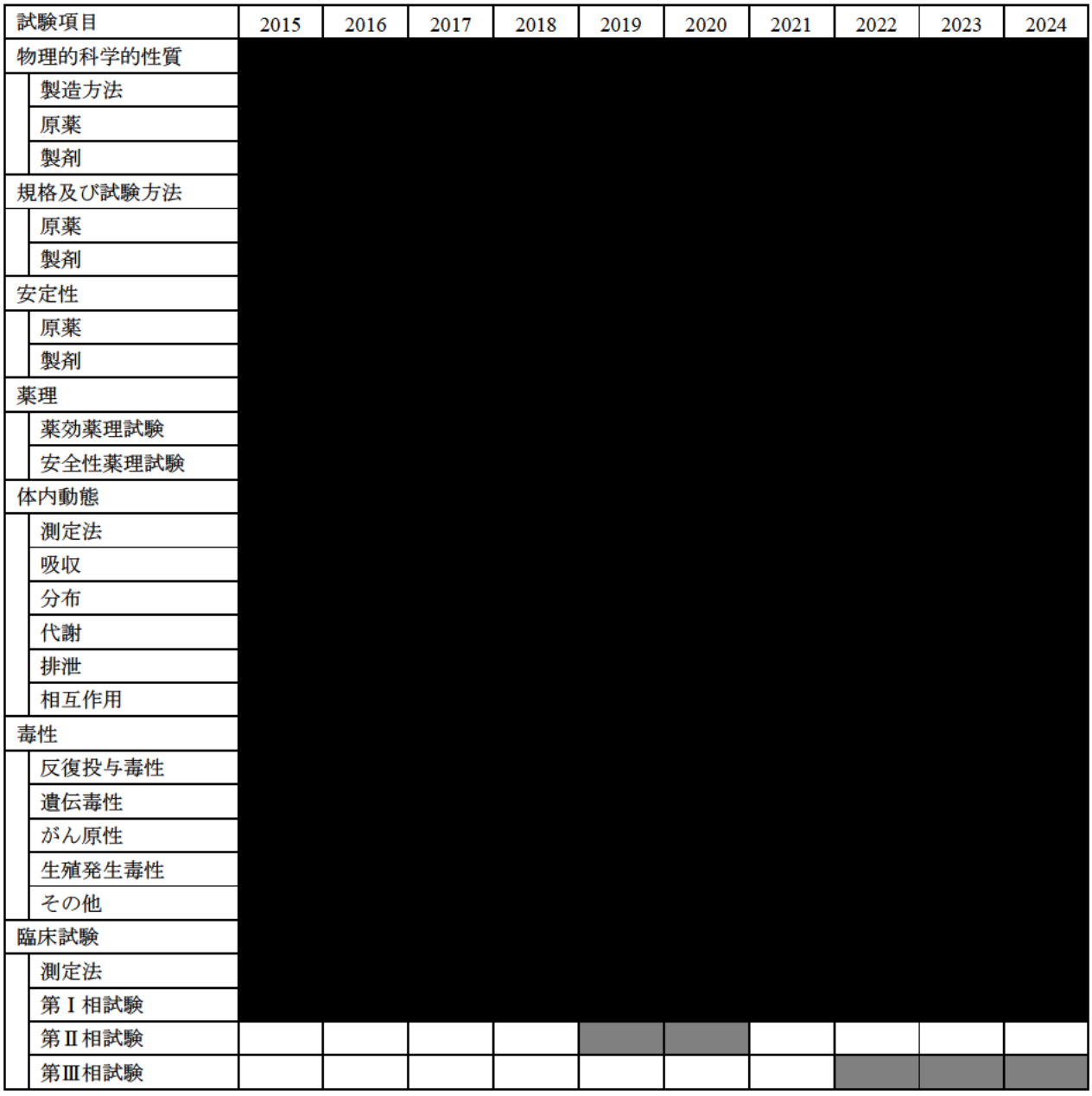
主要な第 3 相試験（KVD900-301）は HAE 患者を対象に実施し、300 mg 及び 600 mg の用量を用いた。この試験には日本人患者も含まれる。301 試験の患者と新規患者は、長期安全性試験（KVD900-302）に登録した。この試験は現在も継続中で、日本人患者も含まれている。

上記の試験により有効性と安全性が確認され、製造販売承認に十分であると考えられた。臨床試験の詳細については、モジュール 2.5 に示した。

1.5.3 開発の経緯（図）

本申請における開発の経緯を図 1 に示す。

図 1　　開発の経緯図



1.5.4　　実施中の試験

1.5.4.1　　小児開発

現在、海外及び日本において小児（2 歳から 12 歳）を対象とした国際共同治験（KVD900-303 試験）が実施中であり、[redacted]。

1.5.5 アンメットメディカルニーズ

HAE の罹患率は世界的に 5 万人に 1 人という報告が多く、人種差はないと考えられている（HAE 診療ガイドライン, 2023）。わが国では約 2,500 人の患者がいる計算となるが、本邦において HAE と診断された患者数は 2019 年の堀内らによると 400 人（Horiuchi, 2019）、2024 年の本田らの報告によると 450 人（Honda 2024）と報告されており、これらの患者が本剤の投与対象となり得る HAE 患者数（投与適格患者）と考える。本邦における HAE 治療ガイドラインが「すべての発作について治療を考慮すること（CQ4)」、「HAE の浮腫発作は可能な限り早急に治療すること(CQ3)」を推奨していることから、理論上、これら投与適格患者 450 人が実際に本剤の投与が行われる患者数と考えられる。

遺伝性血管性浮腫の管理に関する現在の世界的な治療ガイドラインは、「The international World Allergy Organization (WAO)/ European Academy of Allergy & Clinical Immunology (EAACI) guideline for the management of hereditary angioedema – the 2021 revision and update」（Maurer 2022）である。これは、HAE の主要な臨床専門家、患者擁護団体によって世界中で支持されており、日本からは日本皮膚科学会（JDA）を代表して秀道弘医師が参加した。HAE の管理には、適切な患者に対するオンデマンド治療と長期予防（LTP）という 2 つの補完的な治療戦略が含まれる。オンデマンド治療はすべての患者に必要であり、異常な生化学的シグナル伝達カスケードの進行と増幅を止めるために発作時に投与される。HAE の罹患率を下げる要因は、症状の負担を最小限に抑え、患者の生活に支障をきたさないように、発症後できるだけ早く腫れの進行を止めることにある（Busse 2021）。早期のオンデマンド治療は、遅い治療よりも治療反応が良いことが実証されており、ガイドラインでは HAE 発作は認識後できるだけ早く治療することを推奨している。発作を早期に治療することで、重症度に関係なく、症状の解消までの時間が短くなり、発作の総持続期間も短くなる（Maurer 2013）。

HAE 発作は進行や発症部位の移行に関して変動性があり予測不可能であるため、最初の発症部位や重症度に関係なく、すべての発作を治療対象とすることも推奨されている。また発作の進行と移行に関する予測可能性がないことを考慮して、ガイドラインでは、すべての患者が少なくとも 2 回の発作の治療のために適切なオンデマンド治療を常に持ち歩くことを推奨している。

これらの推奨事項は、致命的となる可能性のある喉頭発作で最も重要になる。喉頭発作による窒息で死亡した 70 人の HAE 患者を対象とした観察研究では、症状の発現から死亡までの合計時間は、最短 10 分から最長 15 時間であった。詳細情報が得られた 36 人の患者のうち、自宅で 20 人、病院で 8 人、屋外で 3 人、救急車で 2 人、一般開業医の診療所待合室と治療室で 1 人、店舗 1 人が死亡した。喉頭発作はいつでもどこでも発生する可能性があり、効果的なオンデマンド治療にすぐにアクセスできることが医療上の緊急課題である（Bork 2012）。

疾患活動性が著しく、生活の質が低く、オンデマンド治療で十分な制御が達成できない患者の場合、疾患を完全に制御し、発作を起こさないようにすることを目的として LTP が行われる（Maurer 2022）。LTP は HAE 発作の頻度を減らすことが示されていますが、第 3 相試験では、16 週目に週 2 回皮下投与した血漿由来 C1INH 60 IU/kg の無発作率は 40%、6 か月目に隔週投与したラナデルマブ 300 mg の無発作率は 44%（定常状態（70～182 日目）では 77%）であった。24 週目にはベロトラルスタット 150 mg とプラセボの無発作率に差はなかった。観察研究及び介入研究において、LTP 薬剤の投与にかかわらず、喉頭発作は全発作の 2%～7%を占めた。オンデマンド療法は、LTP

の存在下で発生した発作の 49%～94%で使用された。したがって、オンデマンド療法へのアクセスは、HAE-C1INH のすべての患者にとって依然として不可欠である（Longhurst 2024）。

2013 年以降に発表されたすべての主要な治療ガイドライン（Maurer 2022、Busse 2021）では、1）早期のオンデマンド治療、2）重症度や場所にかかわらずすべての発作の治療の検討、3）オンデマンド治療への容易なアクセスを推奨しているにもかかわらず、実際のエビデンスでは、利用可能で注射可能なオンデマンド薬によって課せられた障壁により、これらの推奨事項の遵守率が低いことが示されている。これらのガイドラインに従わないと、発作の負荷（重症度と持続時間）が増加し、生活の質が低下し、最悪の場合喉頭発作の状況で死亡率の上昇につながる可能性がある。

(1) 治療の遅れ、理由、影響

イカチバントの発売により、日本での早期治療の実現が進んだが、イカチバントを処方された患者は、一般的にすぐに投与することができないと報告されている（Honda 2021）。

イカチバント（フィラジル、n=481）の実際の使用を追跡した大規模な国際的前向き観察研究であるイカチバントアウトカムサーベイ（IOS）では、発作の発症から治療薬の投与までの間にしばしば大きな遅延があることが判明した。自己投与しなかった患者では遅延はかなり長く、発作の発症から 10～14 時間後に治療された患者もいた。自己投与の場合、遅延ははるかに短くなりましたが、5 時間にも及ぶことも報告されている（Caballero 2017）。

同じ研究の結果では、図 2 に示すように、治療を遅らせると発作の持続期間が長くなることが指摘されている（Maurer 2013）。この研究の追跡分析でドイツの患者と他の国の患者を比較したところ、症状の最初の兆候で発作を治療したドイツの患者は、後で治療した他の国の患者よりも重度/非常に重度の発作が有意に少なかった（38.7% vs 57.5%、p<0.001）（Maurer 2019）。

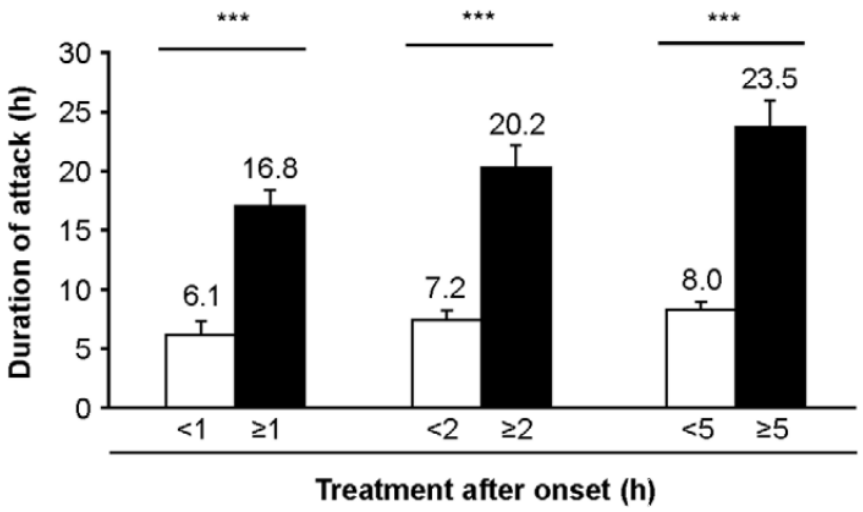


Figure 2. Early treatment reduced mean attack duration. Figure demonstrates the mean duration (time from the start of the attack to the complete resolution of symptoms) of attacks treated before and after each timepoint. n = 207 attacks (<1 hour, n = 80; ≥1 hour, n = 127; <2 hours, n = 120; ≥2 hours, n = 87; <5 hours, n = 145; ≥5 hours, n = 62); all attacks are included at each timepoint; ***$p<0.001$.
doi:10.1371/journal.pone.0053773.g002

図 2　　イカチバントアウトカムサーベイ（IOS） - 治療開始時点までの発作持続時間（n-207 発作）（Maurer 2013 より）

同様の状況は、Federici ら（2018）も報告しており、ほとんどの場合に自己投与されるオンデマンド療法（血漿由来 C1-INH またはイカチバント）を使用したイタリアの HAE 患者は、症状の発現から治療を平均 4 時間遅らせた。IOS 研究と同様に、治療までの時間が短いほど、発作の解消率に有意なプラスの効果があることも判明した（Federici 2018）。

非経口療法の観察研究でも、治療の投与が大幅に遅れることが報告されている（Hernández Fernandez de Rojas 2015、Zanichelli 2018、Lumry 2024）。治療が遅れる原因は、注射薬（特に点滴を必要とするもの）を準備するのに必要な時間、治療を行うために目立たず衛生的な場所を見つける必要があること、注射や点滴に関連する予想される痛みやその他の副作用に関する躊躇などにある（Cohn 2023）。

申請者、HAE の専門家、米国遺伝性血管性浮腫協会の共同調査では、過去 3 か月間に 1 回以上の発作を治療した米国の患者のコホートを募集し、回答者には 80 人の成人と 14 人の青年が含まれ、そのうち 54%が最新の治療された発作の時点で予防治療を受けていた。患者の最後の治療された発作では、発作の発症からオンデマンド治療までの平均報告時間は 3.8 時間で、1 時間未満で治療したのはわずか 19%であった。治療の遅延が最も長かったのは青年で、平均 7.7 時間であった。喉頭発作の治療までの平均時間は 2.5 時間であった（Christiansen 2024）。早期治療の最も一般的な障壁は、発作が本物かどうかの不確実（53%）、発作が軽度のままで終わるだろうという確信（39%）、重度の発作のためにオンデマンド治療を取っておきたいという希望（32%）、オンデマンド治療を受けられな

いこと（20%）、注射の痛み/刺すような痛み／灼熱感を避けたいという希望（19%）であった。治療が遅れた人の方が治療管理に関連する障壁を報告した割合が高く、1 時間未満で治療した人の 22%に対し、1 時間から 8 時間未満で治療した患者は 39～57% であった。治療までの時間が長くなるにつれて、平均発作持続時間は 1 時間未満で治療した患者の 0.7 日から、8 時間以上で治療した患者の 2.7 日に増加した。1 時間未満で治療を受けた患者のうち、50%が治療時に軽度の発作を起こしたのに対し、5 時間以上 8 時間未満で治療を受けた患者のうち、治療時に軽度の発作を起こした患者はわずか 11%であった。治療時に軽度の発作を起こした患者のうち、1 時間未満で治療を受けた患者では 33%、1 時間以上で治療を受けた患者では 67%で、それぞれ発作の重症度が増した（Christiansen 2024）。発作の早期治療（1 時間未満）は、エネルギー、睡眠、活動及び社会的成果への悪影響が少ないことに関連していました（Busse 2024）。EQ-5D-5L インデックス スコアと EQ-5D-5L VAS（全般的な健康状態）は、一般的に治療の遅れが長くなるにつれて悪化した（Christiansen 2024）。

青少年の半数と成人の 3 分の 1 は、前回の HAE 発作時にオンデマンド療法を注射することに非常に不安を感じたと報告している。不安レベルと治療までの時間には直接的な関係があり、30%が不安を感じていないと回答し 1 時間未満で治療したのに対し、12.1%が極度に不安を感じていると回答した。不安を感じていない回答者の平均治療時間は 2.4 時間であったのに対し、極度に不安を感じた回答者の平均治療時間は 5.4 時間であった（Christiansen 2024）。

米国の調査に続いて行われた欧州の調査でも同様の結果が得られた。HAE と診断された回答者は、2023 年から 2024 年にかけてイタリアと英国で募集された。各患者は、過去 3 か月以内に承認されたオンデマンド療法を使用して少なくとも 1 回の HAE 発作を治療している必要があった。調査は各国で層別化され、オンデマンド治療のみを使用している回答者と長期予防を受けている回答者がほぼ同数含まれていた。この調査では、参加資格のある合計 147 人の回答者（イタリアから 101 人、英国から 46 人）が募集された。

イタリアのコホートでは、最後の発作の治療に要した平均時間は約 3 時間で、患者の 16%が 5 時間以上要した。治療を受けるまでに、大部分の発作（82%）は中等度（64%）、重度（15%）)、または非常に重度（3%）に進行し、治療を受けるまでにすべての発作の 93%が軽度発作から重度に進行した。英国では、回答者は発作の発症後、治療まで平均 4.6 時間要したと報告している。

米国と EU の両方の調査で、回答者はオンデマンド治療に伴う灼熱感、刺すような痛み及び痛みに関する不安を指摘した。米国の青少年の場合、不安の主な理由は、静脈内投与のための静脈を見つけること（58.5%）に関連しており、次いで「注射による灼熱感や痛みを予想する」が 25%、「注射による副作用を予想する」が 25%であった（Christiansen 2024）。

非経口治療は、かなりの数の負担となる投与部位反応と関連している。Tachdjian（2023）は、自発的なリアルワールド報告に基づく食品医薬品局（FDA）の有害事象（AE）報告システムのデータを用いて、患者は非経口オンデマンド療法で、特に投与部位の痛み、部位の紅斑、部位の腫れなどの投与部位の薬物有害反応に関して、かなりの負担を経験していることを見出した。このような治療を制限する有害反応は、治療不安につながる可能性があり、それが治療の遅延や発作の未治療につながる可能性がある。

オンデマンド静脈内治療の場合、ラインの確保は、それを介して適用される薬剤に関係なく、医学的合併症の重大な可能性を伴う可能性がある。これらの医学的合併症には、手順の失敗、動脈又は神経の損傷、挿入部位の血腫又は出血、静注液の周辺組織への浸潤、静脈炎、局所感染、膿瘍、蜂窩織炎、皮膚壊死、血栓症、吐き気、嘔吐、血管迷走神経性失神などの全身合併症が含まれる（Beecham 2023、Chaudhary 2020）。まれに、カテーテルの一部がずれ、手術による回収が必要にな

る場合がある（Singh 2015）。正常に行われた静脈ラインの最大 50%は、取り外す前に何らかの障害を起こす可能性がある（Helm 2015）。これらの結果の可能性を軽減するために、注射による治療は使用前に無菌環境で準備する必要がある。患者が自己投与するには、医療従事者による訓練が必要であり、特に静脈内投与の場合、患者は定期的に技術の見直しと再訓練を受ける必要がある。訓練を受けても、約 3 分の 2 の患者は、静脈内投与の準備と投与に介助を必要とする（Riedl 2017）。

日本では、すべての医療機関に医薬品が備えられているわけではなく、患者を長距離搬送せざるを得ないケースも報告されている（Honda 2018）。さらに、強度の発作のため、患者による注射手順が困難であったことから救急外来に搬送されることもある。さらに、患者が訓練不足または知識不足のためにイカチバントを投与できなかったことも確認された（担当医からの情報）。

注射による治療は早期治療を妨げるため、患者は発作のたびに、治療のメリットと注射部位に関連する副作用のバランスを取りながら難しい決断を下す必要がある。治療を行うために目立たず衛生的な場所を見つけることや、かさばる皮下または静脈内器具を常に持ち歩くことに加え、不安に関連するためらいが、望ましくない遅延や悪い結果につながることがある。

（2）治療拒否の理由と影響

観察研究によると、発作の約 3 分の 1 は治療されてない（Zanichelli 2015、Federici 2018、Squeglia 2016、Mendivil 2021）。治療を差し控える理由と未治療の発作の結果を理解するために、申請者と米国 HAEA は共同で、20 分間のオンライン自己申告患者調査を実施した。治療しない理由は、注射による治療を遅らせる理由と類似しており、重度の発作のために治療を残しておきたい（25%）、発作が軽度のままであると推測する（20%）、発作が本物かどうかわからない（20%）、針の痛みを避けたい（15%）、注射の焼けるような痛みや刺すような痛みを避けたい（15%）、オンデマンド治療を受けられない（5%）であった（Radojicic 2024）。未治療の発作のうち、45% (20 例中 9 例) で重症度が進行し、25%（20 例中 5 例）では喉頭 1 例、顔面 1 例を含む他の部位に転移した。これらの患者により、HAE 発作を注射によるオンデマンド療法で治療するかどうか患者が決定する際に経験するリスクとベネフィットの等式を浮き彫りにした。

Honda らはまた、12 人の HAE 患者の HAE 急性発症発作では、イカチバントが処方された後でも救急外来受診回数に変化はなく、120 回の発作中イカチバントの自己注射はわずか 15 回であったと報告している。イカチバントの処方前後で発作頻度（回数）に変化がなかったことから、患者にイカチバントの注射器が処方され保管されていたにもかかわらず、イカチバントの投与が行われていなかったと推定される（Honda 2021）。さらに、治療された 15 回の発作のうち 12 回は重度（喉頭浮腫または重度の腹痛を伴う）であり、イカチバントが適切に反応しなかったか、早期に投与されなかった可能性があることを示唆しており、より早期に投与できる薬剤または新しい作用機序を持つ薬剤の必要性を示していた（Honda 2021）。

おそらくもっと厄介だったのは、ハンガリー血管性浮腫リファレンスセンター長であり、ハンガリーのブダペストにあるセンメルワイス大学のアレルギー学および臨床免疫学の教授であるヘンリエッテ・ファルカス博士が報告した未治療の症例である。HAE を患う 32 歳の女性が顔と唇の発作を経験した。彼女は自宅でオンデマンド治療（血漿由来 C1INH）を受けることができたが、発作の治療を希望しなかった。夫の報告によると、彼女は「リラックス」しようとお風呂に入ることにし、30 分後に意識不明の彼女を発見した。救急車は 10 分以内に到着したが、蘇生できなかった。症状発現から死亡までの時間は約 1 時間半であった。死後 8 時間以内に完全な検死が行われ、喉頭浮腫による窒息が認められた。

(3) 治療薬を携帯していない
申請者と HAEA が米国の患者 107 名を対象に HAE 発作の進行状況を評価するため実施した別の調査では、治療ガイドラインにもかかわらず、ほとんどの患者が日常外出する際に治療薬を携帯していないことが示された。43%の患者が治療薬を 50%以下の頻度で携帯していた。40 歳未満の患者は、40 歳以上の患者（71%）よりもオンデマンド治療薬を携帯する頻度が低い（57%）ことを報告しており、24 歳以下の患者でオンデマンド治療薬を常に携帯している患者はいなかった（Lumry 2024）。治療薬を常に携帯していないと、患者はすべての発作の治療や早期治療を行うことができない。

文献やオンライン調査での報告に加えて、申請者はさまざまなアプローチにより、患者とその介護者からのフィードバックも受けた。

独立して実施された患者フォーラム（KalVista 国際患者諮問委員会、2024 年 10 月 17 日）の一環として患者に実施したフォローアップ アンケートでは、ガイドラインに従えば発作の負担が軽減し、臨床結果が改善されるとわかっていたにもかかわらず、なぜ従わなかったのかと尋ねたところ、以前の観察研究や調査の結果を裏付けるフィードバックが得られた。

「以前は、腹部発作については HAE 発作かどうかわからなかったため、投与を遅らせていた。HAE 発作であることは理解したが、非常に痛いため、イカチバントの投与も遅らせていました。イカチバントは非常に痛いため、軽い腹部発作であることを願っていた。イカチバント注射よりも腹部発作のほうがましである。」（[redacted]、[redacted]）。

「[redacted]で会議中に腹部発作が起こり始めた。帰宅途中、公共交通機関にトラブルがあり、早く帰ることができなかった。自宅で治療を受けることができたとき、私は非常に悪い状況であった。何が起こるか分からないので、帰国したときには治療薬を持っていくべきだったと思った。」（[redacted]、[redacted]）

「数年前、入院中に発作を起こした。彼ら（病院の医師）は治療方法がわからなかった。病院には C1 インヒビターがあったが、入手が難しく、診断が正しいことを確認する必要があったため、再度検査する必要があった。また、経験のある医師を探す必要もあった。そして、治療が遅れるほど、症状は悪化していった。」（[redacted]、[redacted]）

「発作が始まってから治療が始まるまでの間、治療薬を持っていない場合は、家に帰らなければならず、それによってさらに遅れが生じる可能性がある。」（[redacted]、[redacted]）。

最近、申請者は第三者を通じて患者と介護者へのインタビューを実施し、セベトラルスタットの費用対効果モデルの関連効用値を推定した。これには、[redacted]または[redacted]に拠点を置く 25 名（HAE の成人 7 名、HAE の青年 5 名、HAE 患者介護者 5 名、成人 HAE の（HAE ではない）介護者 4 名、小児 HAE の（HAE ではない）の介護者 4 名）が含まれ、1 時間のインタビューに参加した。主なフィードバックには次のものであった：

「…自分で注射するのが嫌いで、それが…注射をためらう主な理由である…注射を延期する唯一の理由である。」[redacted]_APT02-成人 HAE

「ベリナートは、正直言って少し面倒である。先ほども言ったように、病院に行かなければならず、救急外来に行かなければならず、通常は真夜中になる。」[redacted]_APT01-成人 HAE

「好きではない。とても、とても痛い。その後、注射を打つ代わりに、「飛び跳ねよう」と思ったりする。ひどいので。」[redacted]_TPT05-青年 HAE

「…母が働いているので、すぐに注射を打ってくれるとは限らないのも理由の1つである。通常は、もっといいタイミングになるまで、または上司が早めに帰らせてくれるか、仕事が終わって家に帰れるまで待たなければならない。」[redacted]_TPT05-青年 HAE

「一番大変なのは、注射を持っていなくて、急いで家に帰って注射を打たなければならないときである。」[redacted]_ACG01-成人 HAE の介護者

「早く打てば打つほど効果がある。再発や発作も起こりにくくなり、痛みが始まったときにも、注射を遅らせすぎて、痛みが治まらなくなる可能性も低くなる。注射をしていて痛みが来て、本当にひどいので、自分で注射をしようとして、かなりひどい痛みに耐えますが、「これをしないともっとひどくなる」と思うので、とにかく耐えるしかない。」[redacted]_APT02-成人 HAE

「プレフィルド シリンジには彼女の用量が準備されていない。ご存知のとおり、これは、すでにストレスの多い環境や状況では、一種のストレス源になる。」[redacted]_CCG_03-子供 HAE の介護者

「…水に溶けて完全に混ざるまで待たなければならない。おそらく 30 分ほど要する…すぐに投与したいが、完全に溶けて混ざるまで待つ必要がある。」[redacted]_PCG01-患者介護者

「自己注射できるものがあれば、その晩は寝ることができるが、病院にいて子供を迎えに来る人がいない場合は、学校を休んだり…仕事をキャンセルしたり、やっていたことを何でもキャンセルしなくてはならない」[redacted]_PCG03、患者介護者

「言葉では言い表せない。耐え難いほどの痛みとしか言いようがない。」[redacted]_PCG04-患者介護者

「…チクチクするし、焼けるような感じがする。注射針自体はそれほど気にならないが、薬を注射するときにチクチクする感じがある。その部分が本当に赤くなり、腫れることもある。」[redacted]_PCG02-患者介護者

「…注射の痛みのせいで、書くことや学校の勉強の邪魔になる。唇に発作が行った場合、話したり食事の邪魔になったりしたら、たいてい注射を打つことになる。」[redacted]_TPT05-青年 HAE

「注射から回復する時間を確保する必要がある。注射すると予約に遅れるかもしれないし、家族のイベントや仕事に遅れる可能性もある。」[redacted]_PCG04-患者介護者

「注射後の最初の 24 時間は、でこぼこしていて、痛みを感じるような感じがする。発作よりもひどい痛みを感じることもある。」[redacted]_APT03-HAE の成人

患者から直接寄せられたフィードバックから、非経口オンデマンド治療にいくつかの有用性はあるものの、HAE 発作に対する経口オンデマンド治療によって患者ケアに大きく貢献できる可能性が大いにあり、患者が国際 HAE 治療ガイドラインに沿って発作の管理を改善できることが明確である。

2024 年 6 月に開催された日本皮膚科学会総会において、患者会（NPO 法人遺伝性血管性浮腫患者会）代表の松山氏による講演でも、現状の治療におけるアンメットニーズが存在することが報告されている 。これらは、患者の QOL 向上を求めているものである。講演内容から関連部分の内容を以下に示した。

「遺伝病という表現のイメージが悪い、周囲に知られたくない、家族の恥のように思ってしまう、就職・結婚の不安」「HAE という病気を持っているだけで QOL はマイナス、それを普通にゼロに戻したい、というだけではなく、一度きりの人生なのだから、望む生活（プラス状態）を送りたい。」「発作が出たら、薬があればいい、というものではない。様々な調整や負担、我慢、逃がしたチャ

ンスも多くある。病気があっても、“普通に暮らせる”だけではなく、挑戦したい、勉強したい、もっと楽しみたい。」

現在日本で承認されているオンデマンド療法は、国内外のガイドラインで推奨されている早期治療開始と症状緩和を達成できていないため、HAE 急性発作の治療には満たされていない医療ニーズがまだ存在している。患者がどこにでも持ち運び、周囲の環境に左右されずに発作が始まったらいつでも治療できる、追加のオンデマンド治療オプションが強く求められている。

（4）小児患者に対する治療
本邦における 12 歳以上の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者の診療は、12 歳から 18 歳までは基本的に小児科で行われ、18 歳以上の成人は皮膚科、アレルギー科、腎臓内科、消化器内科、耳鼻科、血液内科、救急科で主に診療される。遺伝性疾患に対する専門的な医療は、関連する専門知識を有する医師がいる大学病院や専門病院で提供されている診断は臨床症状の評価と血液検査による C1-INH の欠損や機能低下の確認が行われる。
本剤の適正な使用に際しては、経口投与による自己投与が可能な患者対して適切な使用を推奨し、急性発作時の速やかな投与が重要であることを患者に理解してもらうための教育が行われる。特に喉頭浮腫が生じた場合には、速やかに本剤を投与し、状況に応じて来院による治療を行うことが重要である。
製造販売後の安全対策としては、通常のリスク最小化活動として添付文書及びくすりのしおり等による情報提供活動を行う。また、通常の医薬品安全性監視活動として医薬情報担当者等による定期的な医療機関等へのフォローアップや安全管理統括部門による文献・学会情報のスクリーニングを通じて安全性情報のモニタリングを行い、入手した情報を踏まえ、必要に応じて適正使用ガイドや添付文書等の改訂、追加の情報提供資料の作成および情報提供活動を行う。また、患者教育プログラムを通じて HAE の急性発作に対する自己管理能力を向上させる取り組みを行う。日本皮膚科学会、日本アレルギー学会、日本補体学会と協力し、安全対策に関するガイドラインの策定や情報共有を行い、医療従事者への教育や患者への情報提供を強化する。学会との定期的な会議を通じて、最新の研究成果や臨床データを共有し、安全対策の改善に努め、医療現場での適切な使用を支援する体制を整備する。このような取り組みにより、本剤の安全で適正な使用を推進し、HAE 患者の治療に貢献することを目指す予定である。
なお、11 歳以下の小児患者を対象とした治験を別途実施中であり、[redacted]である。

1.5.6 本剤の治療上の位置づけ

HAE は長期予防薬によってある程度発作抑制はできるが、完全に抑え込むことはできず、多くの患者は急性発作を経験する疾患である（Iwamoto 2021）。HAE の新たな経口治療法を検討する際に、患者は以下のようなことを望んでいることを報告した（Valerieva 2024）。

- 76%が発作を早期に治療したい
- 極度の不安を抱える患者の 80%は不安が軽減される
- 89%が急性発作を治療したい
- 95% がオンデマンド治療を常に携帯する

本薬は、患者が発作を早期に治療することを可能にすることが示されている。本薬の第 2 相及び第 3 相臨床試験では、発作の発症から薬剤投与までの平均時間は、第 2 相試験（KVD900-201）

では 30 分、第 3 相試験（KVD900-301）では 41 分であった。現在進行中の非盲検継続投与試験（KVD900-302）では、発作の発症から薬剤投与までの平均時間はわずか 9 分で、特に青年が治療した発作ではわずか 3 分、喉頭発作では 8 分であった。更に、本薬の薬物動態プロファイルは、投与後 15 分以内に急速に吸収され、血漿カリクレインを効果的に阻害するため、発作から投与までの時間が極めて短く、初期症状の解消までの時間と総発作期間が、現在の注射治療と比較してこれまで以上に短縮される。

早期治療の障壁を取り除くことで、本薬による治療までの時間は、前述のイカチバントの投与にかかるはるかに長い時間と比較して大幅に短縮される。本薬の治験参加者は、痛みや注射部位反応などの治療を制限する副作用の可能性により、投与を躊躇したり、発作が重症になるまで治療を遅らせたりすることはなかった。

また、患者はガイドラインに従ってすべての発作を治療する可能性が高いことも示した。KVD900-302 試験では、総発作の 85%以上が治療された。これは、イカチバントの観察研究で観察される割合（通常は 40～60% の範囲）よりもはるかに高い割合である。

経口製剤である本剤は、患者はいつでも目立たないように持ち運べ、トレーニングを必要とせず、迅速かつ簡単に投与できる製剤を提供するように設計されている。KVD900-302 試験の治療までの時間が非常に短いのは、治療を行うために目立たない場所や衛生的な場所を必要とせず、非常に持ち運びやすい製剤を反映している。さらに、冷蔵保存が必要なイカチバントとは異なり、本剤は室温で保管できるため、患者が薬を保冷バッグに入れて持ち運ぶ必要もない。

HAE 浮腫は、血管透過性の増加による血漿の漏出によって発生する。本薬は血漿カリクレイン阻害剤であり、C1-INH（補完的 C1 阻害薬）やイカチバント（ブラジキニン B2 受容体拮抗薬）などの承認済みのオンデマンド治療薬とは作用機序が異なる。承認されたオンデマンド治療はどちらも、漏出した血漿を回収するのではなく、血管透過性を低下させて浮腫を治療する。一度漏出した血漿は、末梢血管やリンパなどからしか回収できず、完全に治療するまでに数日を要する。HAE 浮腫のこのメカニズムは、血管透過性の増加を早く止めれば止めるほど、浮腫の症状が早く緩和することを示唆している。

本剤が承認されれば、オンデマンドで使用できる初の血漿カリクレイン阻害剤となる。前述の PKa の迅速な吸収と効果的な阻害、初期症状解消までの時間、経口製剤の携帯性などと相まって、本薬は患者が発作を早期に治療し、症状の緩和と解消を早め、1.5.5 で説明したアンメットメディカルニーズに対応することで QOL の向上につながる。

なお、本邦での治験に参加した治験医から、本剤を用いた多くの患者から、今後も注射剤に戻ることなく、本剤を使い続けたい、早期の承認を希望する、との要望がある、と報告を受けている。

1.5.7 他剤との併用及び HAE3 型に対する治療について

薬理活性試験成績より、ベロトラルスタット、ラナデルマブなどの血漿カリクレイン阻害剤の LTP 薬を含め、あらゆる LTP 薬と本剤の併用は妥当と考える。LTP を受けている患者はブレイクスルー発作を継続的に発症するため、HAE 発作に至らしめる誘発因子の存在下で薬剤濃度が最小阻害濃度を下回る場合には、継続的な PKa 阻害にもかかわらず、これらの LTP 薬による予

防が不十分となり得ることが示されている。したがって、HAE 発作の治療には、更なる PKa 阻害が必要である。
臨床試験の結果は、LTP-Ka 阻害薬を併用している患者において、本剤で治療した発作に有効であることを示した。PKa 阻害薬であるベロトラルスタットやラナデルマブを含め、いずれの LTP が使用されているかにかかわらず、HAE 発作のオンデマンド治療として本剤を使用することは適切であり、有効であると考える。

正常 C1 インヒビター型遺伝性血管性浮腫（HAE-nC1-INH）は遺伝的に非常に多様性が高く、これまでに 7 つの原因遺伝子変異（F12、ANGPT1、PLG、KNG1、MYOF、HS3ST6、CPN）が特定されている。しかし、これらの患者の大部分（約 60%以上）の遺伝的基盤は未だ不明である（Bouillet et al., 2017）。このような遺伝的多様性にもかかわらず、最終的には、すべてのサブタイプがブラジキニン（BK）の過剰産生に繋がっている。
本邦の HAE 診療ガイドラインは、BK を介した病態生理がすべてのサブタイプに共通であることを認識しており、HAE-nC1-INH に対する HAE 治療薬の使用を明示的に言及している（エビデンスレベル D、推奨強度 2）（HAE 診療ガイドライン改訂 2023 年版）。ガイドラインでは、特に窒息のリスクを伴う治療抵抗性の喉頭浮腫発作の場合には、イカチバントや凍結乾燥ヒト C1 インヒビター濃縮物が HAE-nC1-INH に使用可能であることを強調している（CQ5）。これは、イカチバントで治療された HAE-nC1-INH 患者の症状緩和までの中央値が 1.0 時間であるという成績および症例ベースの証拠によって支持されている。
迂回メカニズムを示唆するデータがあるにもかかわらず、臨床的証拠は、HAE-PLG および HAE-KNG1 を含む HAE-nC1-INH のサブタイプ全体において、PKa 阻害が治療アプローチとして有効であることを支持している。HAE-PLG および HAE-KNG1 の病態生理において、カリクレインはプラスミノーゲンからプラスミンへの経路を活性化する生理学的役割を果たしている。したがって、PKa 阻害剤はプラスミンを介したメカニズムによって、これらの患者に有効である可能性がある（Ichinose et al., 1986; HAE 診療ガイドライン改訂 2023 年版 図 3）。したがって、PKa 阻害剤はその主要なメカニズムを通じてプラスミン活性を抑制することで有効である。迂回メカニズムが存在するものの、利用可能な臨床データは HAE-PLG および HAE-KNG1 の治療における PKa 阻害の有効性を支持している。以上のことから、本剤は HAE-nC1-INH（正常 C1 インヒビター型遺伝性血管性浮腫、HAE3 型）の患者にも使用可能であると判断した。

引用文献

Beecham GB, Tackling G. Peripheral Line Placement. (2023). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30969617

Bo**rk** K, et al. (2012). Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012 Sep;130(3):692-7.

Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA et al. (2021). US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract, 9(1):132-150.e3.

Caballero T, Aberer W, Longhurst H et al. (2017). The Icatibant Outcome Survey: Experience of Hereditary Angioedema Management from Six European Countries. JEADV, 31: 1214-1222.

Chaudhary MK, Dhakaita SK, Ray R, Baruah TD. (2020). Local complications of intravenous access - an often underestimated entity. J Family Med Prim Care. 2020 Dec 31;9(12):6073-6077.

Christiansen S, et al. (2024). Delayed On-demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks: Patient Perceptions and Associated Barriers. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 153, Issue 2, AB89).

Cohn, D. M et al. (2023). Evaluation of patient-reported outcome measures for on-demand treatment of hereditary angioedema attacks and design of KONFIDENT, a phase 3 trial of sebetralstat. Clinical and translational allergy, 13(9), e12288.

Federici C, Perego, F, Borsoi L et al. (2018). Costs and Effects of On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema in Italy: A Prospective Cohort Study of 167 Patients. BMJ Open, 8: e022291.

Helm RE, Klausner JD, Klemperer JD, Flint LM, Huang E. (2015). Accepted but unacceptable: peripheral IV catheter failure. J Infus Nurs. 38(3):189-203**.**

Hernández Fernandez de Rojas D, Ibañez E, Longhurst H, Maurer M, Fabien V, Aberer W, Bouillet L, Zanichelli A, Caballero T, & IOS Study Group (2015). Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals. International archives of allergy and immunology, 167(1), 21–28.

Honda, D., Ohsawa, I., Shimizu, Y., Maiguma, M., Hidaka, T., Suzuki, H.,…Suzuki, Y. (2018). Suffocation due to Acute Airway Edema in a Patient with Hereditary Angioedema Highlighted the Need for Urgent Improvements in Treatment Availability in Japan. Intern Med, 57(21), 3193-3197.

Honda, D., Ohsawa, I., Mano, S., Rinno, H., Tomino, Y., & Suzuki, Y. (2021). Icatibant promotes patients' behavior modification associated with emergency room visits during an acute attack of hereditary angioedema. Intractable Rare Dis Res, 10(2), 142-145.

Iwamoto, K., Yamamoto, B., Ohsawa, I., Honda, D., Horiuchi, T., Tanaka, A., Hide, M. (2021). The diagnosis and treatment of hereditary angioedema patients in Japan: A patient reported outcome survey. Allergology International, 70(2), 235-243.

Longhurst HJ, Cancian M, Grivcheva-Panovska V, et al. (2024). Hereditary Angioedema Attacks in Patients Receiving Long-Term Prophylaxis: A Systematic Review. Clin Rev Allergy Immunol. Published online.

Lumry WR et al. (2024). Management of hereditary angioedema attacks by patients on long-term prophylaxis versus on-demand therapy only. Allergy and Asthma Proceedings. In print.

Maurer M, Bork K, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Botha J, Andresen I, & Magerl M. (2019). Management of patients with hereditary angioedema in Germany: comparison with other countries in the Icatibant Outcome Survey. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, 33(1), 163–169.

Maurer, M., Aberer, W., Bouillet, L., Caballero, T., Fabien, V., Kanny, G., Investigators, I. O. S. (2013). Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. PLoS One, 8(2), e53773.

Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E et al. (2022). The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jul;77(7):1961-1990.

Mendivil J, Murphy R, et al. (2021). Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. Orphanet J Rare Dis. Feb 18;16(1):94.

Radojicic C, Busse P, O'Connor M, et. al. (2024). Hereditary Angioedema (HAE) Patients Answer: Why Do Attacks Go Untreated? Poster presented at European Academy of Allergy & Clinical Immunology Conference, May 31-June 3; Valencia, Spain.

Riedl M, Banerji A, Busse P et al. (2017). Patient satisfaction and experience with intravenously administered C1-inhibitor concentrates in the United States. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 119(1): 59-64.

Singh A, Kaur A, Singh M, Kaur S. (2015). CT Guided Removal of Iatrogenic Foreign Body: A Broken Intravenous Cannula. J Clin Diagn Res. Sep;9(9):PD28-9.

Squeglia V, et.al. (2016). High attack frequency in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency is a major determinant in switching to home therapy: a real-life observational study. Orphanet J Rare Dis. Sep 29;11(1):133.

Tachdjian R, Kaplan AP. (2023). A Comprehensive Management Approach in Pediatric and Adolescent Patients With Hereditary Angioedema. Clin Pediatr (Phila). 2023 Oct;62(9):973-980.

Valerieva A, Jones D, van Kooten S, Malloy N, Heckmann M, Betschel S. (2024). Treatment of HAE attacks with anticipated future oral on-demand therapies as reported by patients. Abstract presented at: EAACI Annual Meeting; May 31-June 3, 2024; Valencia, Spain.

Zanichelli A, Arcoleo F, Pina Barca M, Borrelli P, Bova M, Cancian M, et al. (2015). A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. Orphanet Journal of Rare Diseases, 10(11): 1-6.

Zanichelli A, et al. (2018). Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. Orphanet J Rare Dis. 2018 Apr 10;13(1):51. doi: 10.1186/s13023-018-0797-3.

*非公表のため18～245頁を削除

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

米国及び欧州（中央審査方式）においては、2024年6月及び2024年8月にそれぞれ遺伝性血管性浮腫の急性発作治療薬としての承認申請を行い、米国では2025年7月3日承認され、欧州では2025年9月17日に承認された。

また、英国、スイス、オーストラリア、シンガポールにおいて2024年9月に申請を行い、英国及びスイスでは2025年7月15日及び9月17日に承認された。
米国および欧州での承認された効能・効果および用法・用量は以下のとおりである。

米国（承認内容）
EKTERLYは、成人及び12歳以上の小児における遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の治療に適応する。
EKTERLYの推奨用量は、急性HAE発作を認識したら直ちに1回600 mg（2錠）を経口投与することである。
・効果が不十分な場合又は症状が悪化若しくは再発した場合は、1回目の投与の3時間以上後に600 mg（2錠）を追加投与してもよい。
・最大推奨用量は24時間あたり1,200 mg（4錠）である。

欧州（承認内容）
12 歳以上の成人および青年における遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の対症療法
Ekterlyの推奨用量は、発作の早い段階で300 mg錠　1錠を服用する。効果が不十分な場合、または症状が悪化もしくは再発した場合は、初回服用から3時間後に2回目の服用を行う。24時間以内に2回を超えて服用しない。

1.6.2 外国における添付文書

米国における添付文書及びEUにおけるSmPCを添付した。

1.6.3 企業中核データシート

企業中核データシートを添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use EKTERLY safely and effectively. See full prescribing information for EKTERLY.

EKTERLY (sebetralstat) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2025

INDICATIONS AND USAGE

EKTERLY® is a plasma kallikrein inhibitor indicated for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adult and pediatric patients aged 12 years and older. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Recommended Dosage: one dose of 600 mg (2 tablets) taken orally at the earliest recognition of an HAE attack. (2.1)

- A second dose of 600 mg (2 tablets) may be taken 3 hours after the first dose if response is inadequate, or if symptoms worsen or recur. (2.1)
- Maximum Recommended Dosage: 1,200 mg in any 24-hour period. (2.1)
- See full prescribing information for dosage modification for concomitant use with CYP3A4 inhibitors and inducers. (2.2)
- See full prescribing information for recommended dosage for patients with hepatic impairment. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 300 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

None (4)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reaction (incidence ≥2%) is headache. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact KalVista Pharmaceuticals, Inc. at 1-855-258-4782 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

DRUG INTERACTIONS

- Strong and Moderate CYP3A4 Inhibitors: Avoid use with strong CYP3A4 inhibitors. In patients taking moderate CYP3A4 inhibitors, take one dose of 300 mg. A second dose of 300 mg may be taken at least 3 hours after the first dose if response is inadequate, or if symptoms worsen or recur. (2.2, 7.1, 12.3)
- CYP3A4 Inducers: Avoid use with moderate or strong CYP3A4 inducers. (2.2, 7.1, 12.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Hepatic Impairment: Avoid use of EKTERLY in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). In patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) take one dose of 300 mg. A second dose of 300 mg may be taken at least 3 hours after the first dose if response is inadequate, or if symptoms worsen or recur. (2.3, 8.6, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 07/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Dosage Modification for CYP3A4 Inhibitors and Inducers
2.3 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on EKTERLY
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

***Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

EKTERLY® is indicated for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adult and pediatric patients aged 12 years and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of EKTERLY is one dose of 600 mg (two tablets) orally at the earliest recognition of an acute HAE attack.

- A second dose of 600 mg (two tablets) may be taken at least 3 hours after the first dose if response is inadequate, or if symptoms worsen or recur.
- Maximum recommended dosage is 1,200 mg (four tablets) in any 24-hour period.

2.2 Dosage Modification for CYP3A4 Inhibitors and Inducers

Refer to Table 1 for dosage modification of EKTERLY when used concomitantly with CYP3A4 inhibitors and inducers.

Table 1: Dosage Modification of EKTERLY for Concomitant use with CYP3A4 Inhibitors and Inducers

Dosage Modification for Concomitant use of EKTERLY with CYP3A4 Inhibitors	
Strong CYP3A4 Inhibitors	Avoid concomitant use with EKTERLY.
Moderate CYP3A4 Inhibitors	Reduce EKTERLY dosage to 300 mg (one tablet) orally at earliest recognition of an acute HAE attack. A second dose of 300 mg (one tablet) may be taken at least 3 hours after first dose if response is inadequate or if symptoms worsen or recur *[see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Weak CYP3A4 Inhibitors	No dosage modification of EKTERLY *[see Dosage and Administration (2.1)]*.
Dosage Modification for Concomitant use of EKTERLY with CYP3A4 Inducers	
Strong and Moderate CYP3A4 Inducers	Avoid concomitant use with EKTERLY.
Weak CYP3A4 Inducers	No dosage modification of EKTERLY *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

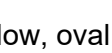
2.3 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment

Refer to Table 2 for recommended dosage of EKTERLY in patients with hepatic impairment.

Table 2: Recommended Dosage of EKTERLY in Patients with Hepatic Impairment

Recommended Dosage of EKTERLY in Patients with Hepatic Impairment	
Severe Hepatic Impairment (Child-Pugh Class C)	Avoid use of EKTERLY *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)].*
Moderate Hepatic Impairment (Child-Pugh Class B)	Recommended dosage of EKTERLY is one dose of 300 mg (one tablet) orally at the earliest recognition of an acute HAE attack. A second dose of 300 mg (one tablet) may be taken at least 3 hours after the first dose if response is inadequate, or if symptoms worsen or recur *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)].*
Mild Hepatic Impairment (Child-Pugh Class A)	Recommended dosage is the same as the recommended dosage in patients with normal hepatic function *[see Dosage and Administration (2.1)].*

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 300 mg, yellow, oval, biconvex, film-coated tablets debossed with  on one side and "300" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of EKTERLY is based on data from a double-blind, randomized, placebo-controlled, three-way, crossover clinical trial (KONFIDENT) *[see Clinical Studies (14)]*. In KONFIDENT, a total of 110 patients aged 12 years and older with HAE treated 264 attacks. In the safety population, 93 patients received EKTERLY 600 mg, 86 patients received EKTERLY 300 mg, and 83 patients received placebo. While EKTERLY 300 mg was included in KONFIDENT, the safety data is based on the recommended dosage of EKTERLY 600 mg.

Table 3 displays adverse reaction(s) with an incidence of ≥2% in the EKTERLY 600 mg treated patients and more common than placebo.

Table 3: Adverse Reaction(s) with EKTERLY with Incidence ≥2% and More Common than Placebo in Patients with Hereditary Angioedema (KONFIDENT)

Adverse Reaction	EKTERLY 600 mg (N = 93)	Placebo (N = 83)[a]
	n (%)	n (%)
Headache	3 (3.2)	1 (1.2)

[a]One (1) patient assigned to administer placebo actually received EKTERLY 600 mg. Safety results are presented by actual treatment received.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on EKTERLY

Strong CYP3A4 Inhibitors

- Avoid use of EKTERLY with strong CYP3A4 inhibitors *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Sebetralstat is a substrate of CYP3A4. Concomitant use of sebetralstat with a strong CYP3A4 inhibitor increases sebetralstat exposure, which may increase the risk of sebetralstat adverse reactions.

Moderate and Weak CYP3A4 Inhibitors

- Reduce dose of EKTERLY to one dose of 300 mg (one tablet) orally at the earliest recognition of an HAE attack when used concomitantly with moderate CYP3A4 inhibitors. A second dose of 300 mg (one tablet) may be taken at least 3 hours after the first dose if response is inadequate, or if symptoms worsen or recur *[see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Sebetralstat is a substrate of CYP3A4. Concomitant use of sebetralstat with a moderate CYP3A4 inhibitor increases sebetralstat exposure, which may increase the risk of sebetralstat adverse reactions.

- No dose modification is recommended when EKTERLY is used concomitantly with a weak CYP3A4 inhibitor *[see Dosage and Administration (2.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Strong and Moderate CYP3A4 Inducers

- Use of EKTERLY with strong or moderate CYP3A4 inducers is not recommended.

Sebetralstat is a substrate of CYP3A4. Concomitant use of sebetralstat with a strong or moderate CYP3A4 inducer decreases sebetralstat exposure, which may decrease efficacy.

Weak CYP3A4 Inducers

No dose modification is recommended when EKTERLY is used concomitantly with weak CYP3A4 inducers *[see Clinical Pharmacology (12.3)].*

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on EKTERLY in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, oral administration of sebetralstat to pregnant rats and rabbits during organogenesis produced no evidence of fetal harm with dose exposures up to approximately 15 and 11 times, respectively, the human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of up to 1,200 mg (on an area under the curve [AUC] basis). Sebetralstat produced an increase in embryofetal losses and fetal malformations in rats at an exposure that was 60 times the MRHD *(see Data)*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryofetal development study with pregnant rats dosed by the oral route during the period of organogenesis from gestation days 6 to 17, sebetralstat caused a dose-related increase in the incidence of external and visceral malformations, described as cleft palates and ventricular septal defects and an increase in embryofetal losses (early and late fetal deaths, mean number of live fetuses, and post-implantation loss at an exposure that was 60 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal dose of 600 mg/kg/day)). Maternal toxicity, as evidenced by decreased body weight gains, was observed at exposures 60 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 600 mg/kg/day). No fetal or maternal toxicities were observed at exposures up to 15 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 300 mg/kg/day).

In an embryofetal development study with pregnant rabbits dosed by the oral route during the period of organogenesis from gestation days 6 to 18, maternal toxicity was evidenced by a decrease in body weight gain at an exposure that was 11 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal dose of 300 mg/kg/day). No adverse effects on maternal toxicity were observed at an exposure that was 2 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal dose of 100 mg/kg/day). No adverse effects on fetal toxicity were observed at an exposure that was 11 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 300 mg/kg/day).

In a prenatal and postnatal development study with pregnant rats dosed by the oral route during the periods of gestation and lactation from gestation day 6 to lactation day 20, sebetralstat had no effects on the growth and development of offspring at an exposure that was 40 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 450 mg/kg/day).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of sebetralstat or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Radioactivity is present in animal milk after dosing with radiolabeled sebetralstat. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Data in the rat have shown excretion of sebetralstat and/or its metabolites in milk *(see Data)*. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EKTERLY and any potential adverse effects on the breastfed child from EKTERLY or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data

In a single dose placental transfer and milk secretion study in lactating rats dosed with radiolabeled sebetralstat by the oral route, total radioactivity was detected in fetal plasma at 1 hour post dose. Similar concentrations of total radioactivity were observed in the milk and plasma of lactating females, with the maximum radioactive concentration observed at 1 hour post dose that returned to background levels by 24 hours post dose. The concentration of total radioactivity in animal milk does not necessarily predict the concentration of drug in human milk.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of EKTERLY for treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) have been established in pediatric patients aged 12 years and older. Use of EKTERLY for this indication is supported by evidence from an adequate and well-controlled study (KONFIDENT) in adults and pediatric patients aged 12 years and older with additional population pharmacokinetic (PK) analysis from adults and pediatric patients aged 12 years and older, which showed no clinically significant differences in PK based on body weight or age. Results of the subgroup analysis for pediatric patients aged 12 years and older were consistent with study results for adult patients *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)]*.

The safety and effectiveness of EKTERLY in pediatric patients aged <12 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of EKTERLY did not include sufficient numbers of patients 65 years of age and older to determine whether they respond differently from younger adult patients.

8.6 Hepatic Impairment

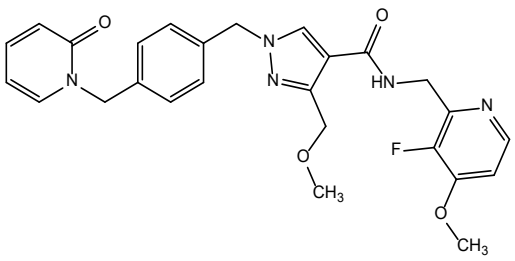
No dose adjustment of EKTERLY is recommended for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A). For patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B), the recommended dose of EKTERLY is one dose of 300 mg (one tablet) orally at the earliest recognition of an HAE attack. A second dose of 300 mg (one tablet) may be taken at least 3 hours after the first dose if response is inadequate, or if symptoms worsen or recur. Avoid use of EKTERLY in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

Consider contacting the poison control help line (1-800-222-1222) or medical toxicologist for overdose management recommendations.

11 DESCRIPTION

The active ingredient of EKTERLY is sebetralstat, a plasma kallikrein inhibitor. The chemical name of sebetralstat is N-[(3-fluoro-4-methoxypyridin-2-yl) methyl]-3-(methoxymethyl)-1-({4-[(2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl) methyl]phenyl}methyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide. The chemical structure of sebetralstat is:



The molecular formula is $C_{26}H_{26}FN_5O_4$ and molecular weight is 491.5. Sebetralstat is a white to off-white crystalline powder. It is slightly soluble in ethanol, acetone and isopropanol, and practically insoluble in water.

EKTERLY is supplied as 300 mg film-coated tablets for oral administration. Each tablet contains the active ingredient sebetralstat. The inactive ingredients include croscarmellose sodium, glycerol mono and dicaprylocaprate, guar gum/guar galactomannan, hypromellose, iron oxide black, iron oxide yellow, macrogol polyvinyl alcohol graft copolymer, magnesium stearate, maltodextrin, medium chain triglycerides, microcrystalline cellulose, polyvinyl alcohol, povidone, talc and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sebetralstat is a competitive, reversible inhibitor of plasma kallikrein. Plasma kallikrein is a serine protease that cleaves high molecular weight kininogen (HK) releasing bradykinin which increases vascular permeability through activation of bradykinin receptors causing edema. Sebetralstat inhibits the cleavage of HK and reduces production of bradykinin, thereby treating the clinical symptoms of an acute, episodic attack of HAE. Sebetralstat also inhibits the positive feedback mechanism of the kallikrein kinin system by plasma kallikrein, thereby reducing factor XIIa and additional plasma kallikrein generation.

12.2 Pharmacodynamics

Concentration-dependent inhibition of plasma kallikrein, measured as a reduction from baseline of specific enzyme activity, was observed in exploratory assays. Following administration of a single oral dose of 600 mg sebetralstat to healthy subjects, greater than 90% mean inhibition of plasma kallikrein activity was observed beginning at 30 minutes after dosing and maintained through about 6 hours post-dose.

Cardiac Electrophysiology

The largest mean increase in QTc interval was 10.4 msec (upper confidence interval = 15.3 msec) after administration of sebetralstat (2.5 times the maximum recommended dose) in healthy subjects. The increase in the QTc interval was concentration dependent.

12.3 Pharmacokinetics

Following a single oral dose of 600 mg sebetralstat in subjects with HAE, the geometric mean (CV%) C_{max} is 6,080 ng/mL (40%) and $AUC_{0\text{-}inf}$ is 17,600 ng•h/mL (36%). Following administration of a second oral dose of 600 mg sebetralstat 3 hours after the first dose, C_{max} increases 10% and $AUC_{0\text{-}inf}$ increases 90% when compared to those observed following a single dose.

No clinically relevant differences in sebetralstat pharmacokinetics were observed between healthy subjects and patients with HAE.

Absorption

After a single oral dose of 600 mg sebetralstat, the median time to peak plasma concentration is approximately 1 hour.

Effect of Food

No clinically relevant differences in sebetralstat pharmacokinetics were observed following administration of a high-fat meal (900-1,000 calories in total – 500-600, 250 and 150 calories from fat, carbohydrate and protein respectively).

Distribution

The estimated typical apparent volume of distribution (Vz/F) for sebetralstat is 70.1 L (95% CI: 64.8, 75.4). Sebetralstat plasma protein binding is 77% *in vitro*.

Elimination

Following administration of a single oral dose of 600 mg sebetralstat, the mean (SD) elimination half-life of sebetralstat ranged from 5.3 (2.3) to 8.9 (5.1) hours. The estimated typical apparent clearance (CL/F) is 30.7 L/h (95% CI: 29.1, 32.2).

Metabolism

Sebetralstat is primarily metabolized by CYP3A4 and to a lesser extent by CYP2C8.

Excretion

Following administration of a single oral dose of 600 mg radiolabeled sebetralstat to healthy male subjects, approximately 63% of the dose was recovered in feces (12.5% as unchanged sebetralstat) and 32% in urine (8.7% as unchanged sebetralstat).

Specific Populations

No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of sebetralstat were observed based on body weight (45-135 kg), age (19-68 years), sex, race (71% White, 17% Black, 11% Asian), and mild renal impairment (eGFR 60-89 mL/min/1.73 m^2). The effect of moderate and severe renal impairment (eGFR <60 mL/min/1.73 m^2) on sebetralstat pharmacokinetics is unknown.

Patients with Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of sebetralstat were evaluated in subjects with mild (Child-Pugh Class A) and moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment following administration of a single 600 mg dose. In subjects with mild hepatic impairment C_{max} was increased by 7% and AUC increased by 16% compared to subjects with normal hepatic function. In subjects with moderate hepatic impairment C_{max} was increased by 63% and AUC was increased by 100% compared to subjects with normal hepatic function. The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) on sebetralstat pharmacokinetics is unknown *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Strong CYP3A4 Inhibitors: Sebetralstat C_{max} increased 2.4-fold and $AUC_{0\text{-}inf}$ increased 5.2-fold following concomitant administration with itraconazole (a strong CYP3A4 inhibitor) 200 mg once daily for 6 days *[see Drug Interactions (7.1)].*

Moderate CYP3A4 Inhibitors: Sebetralstat C_{max} increased 1.8-fold and $AUC_{0\text{-}inf}$ increased 2-fold following concomitant administration with verapamil (a moderate CYP3A4 inhibitor) 240 mg once daily for 6 days *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Strong CYP3A4 Inducers: Sebetralstat C_{max} decreased by 66% and $AUC_{0\text{-}inf}$ decreased by 83% following concomitant administration with phenytoin (a strong CYP3A4 inducer) 100 mg three times daily for 15 days *[see Drug Interactions (7.1)].*

Moderate CYP3A4 Inducers: Sebetralstat C_{max} decreased by 63% and $AUC_{0\text{-}inf}$ decreased by 79% following concomitant administration with efavirenz (a moderate CYP3A4 inducer) 600 mg once daily for 14 days *[see Drug Interactions (7.1)].*

Acid-Reducing Agents: Sebetralstat C_{max} is estimated to decrease by up to 56% and $AUC_{0\text{-}inf}$ is estimated to decrease by up to 30% at pH 6 relative to pH 0.5.

Other Drugs: No clinically significant differences in sebetralstat pharmacokinetics were observed when administered concomitantly with quinidine (P-gp inhibitor), eltrombopag (BCRP inhibitor), cimetidine (evaluated as a weak CYP3A4 inhibitor), or modafinil (weak CYP3A4 inducer).

In Vitro Studies

CYP450 Enzymes: Sebetralstat is a substrate of CYP3A4 and CYP2C8, and is not a substrate of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP2E1. Sebetralstat is an inhibitor of CYP2C9 and CYP3A4. Sebetralstat did not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, or CYP2D6.

Transporter Systems: Sebetralstat is a substrate of P-gp and BCRP, and is not a substrate of OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, or MATE1. Sebetralstat is an inhibitor of BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, and BSEP. Sebetralstat did not inhibit P-gp or OAT1.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

A 6-month carcinogenicity study in rasH2-Tg transgenic mice was conducted to assess the carcinogenic potential of sebetralstat. Sebetralstat demonstrated no tumorigenic potential in a study with male and female mice that received oral doses up to 200 mg/kg/day and 300 mg/kg/day, respectively.

Mutagenesis

Sebetralstat was not mutagenic or clastogenic in the following assays: *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) test, *in vitro* chromosomal aberration assay in human peripheral blood lymphocytes, and *in vivo* rat micronucleus assay.

Impairment of Fertility

Fertility and reproductive performance were unaffected in male or female rats that received sebetralstat by the oral route at dose levels up to 600 mg/kg/day (approximately 38 times the MRHD in adults on an AUC basis).

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of EKTERLY for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adult and pediatric patients aged 12 years and older was evaluated in a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter crossover clinical trial (KONFIDENT [NCT05259917]). KONFIDENT employed a 3-way, complete crossover design comparing EKTERLY 600 mg and EKTERLY 300 mg to placebo. If needed (as determined by the patient) a second dose could be

administered after 3 hours. Patients were required to treat an eligible HAE attack prior to crossover to the next treatment period. Severe laryngeal attacks were not treated in KONFIDENT. The duration of trial participation was approximately 25 weeks. Although evaluated in KONFIDENT, EKTERLY 300 mg is not a recommended dose for treatment of acute HAE attacks.

The demographics and baseline characteristics of patients in KONFIDENT are provided in Table 4.

Table 4: Demographics and Baseline Characteristics of Patients in KONFIDENT Trial

	KONFIDENT (N=110)
Female, n (%)	66 (60)
Mean age, years (SD)	38 (15)
12 to <18 years, n (%)	13 (12)
≥18 years, n (%)	97 (88)
Race, n (%)	
Asian	10 (9)
Black or African American	1 (1)
White	92 (84)
Other	1 (1)
Not reported	6 (5)
Hispanic or Latino, n (%)	7 (6)
HAE Type I, n (%)	101 (92)
Background HAE prophylaxis, n (%)	24 (22)

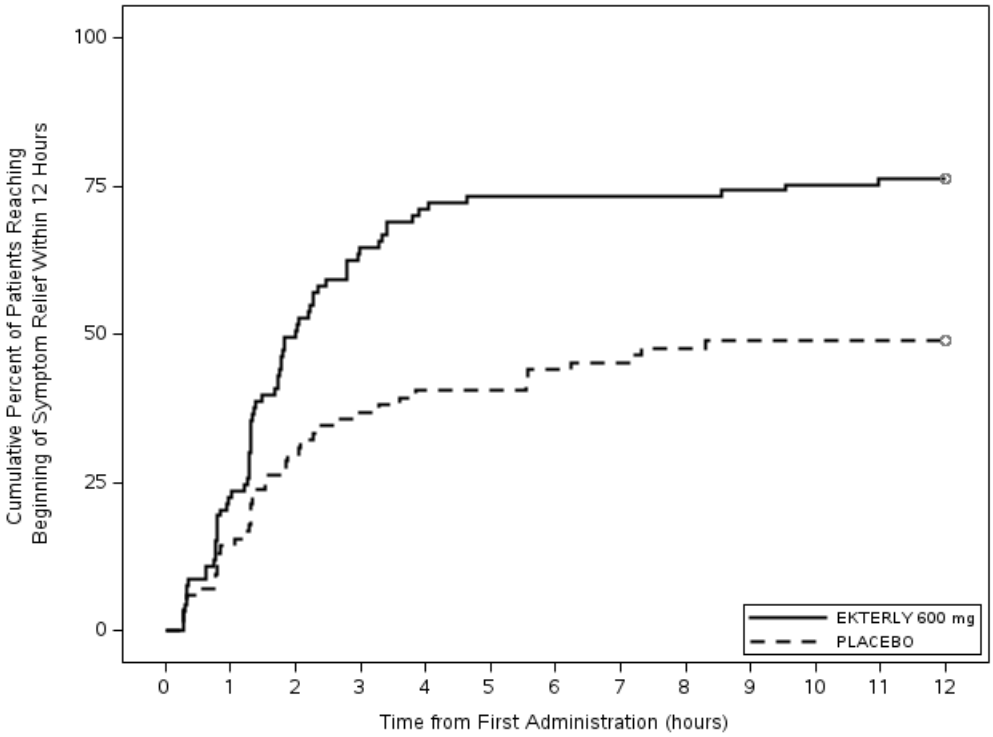
A total of 110 patients were randomized and experienced at least one HAE attack. Of the 264 treated HAE attacks, 142 (54%) had peripheral symptoms only, 85 (32%) had abdominal symptoms only, 27 (10%) had abdominal and peripheral symptoms, 8 (3%) had mild to moderate laryngeal symptoms, and 2 (1%) had missing attack location.

The primary endpoint for KONFIDENT was the ‘time to beginning of symptom relief’ defined as at least “a little better” at two consecutive time points within 12 hours of first dose administration, assessed using a seven-point scale Patient Reported Global Impression of Change (PGI-C) ranging from “much worse” to “much better”.

As shown in Figure 1, there was a statistically significant faster time to the beginning of symptom relief for EKTERLY 600 mg compared to placebo. A total of 71 out of 93 (76%) patients administered EKTERLY 600 mg and 41 out of 84 (49%) patients administered placebo achieved

the primary endpoint. The median time to beginning of symptom relief within 12 hours of first dose was 2.0 hours (95% CI: 1.5, 2.8) in patients administered EKTERLY 600 mg.

Figure 1: Kaplan-Meier for Time to Beginning of Symptom Relief Within 12 Hours of First Dose Administration with EKTERLY in KONFIDENT



Note: In the EKTERLY 600 mg group, 38% of patients administered a second dose within 12 hours.

Less than 50% of placebo patients reached beginning of symptom relief within 12 hours; therefore, the median time could not be estimated.

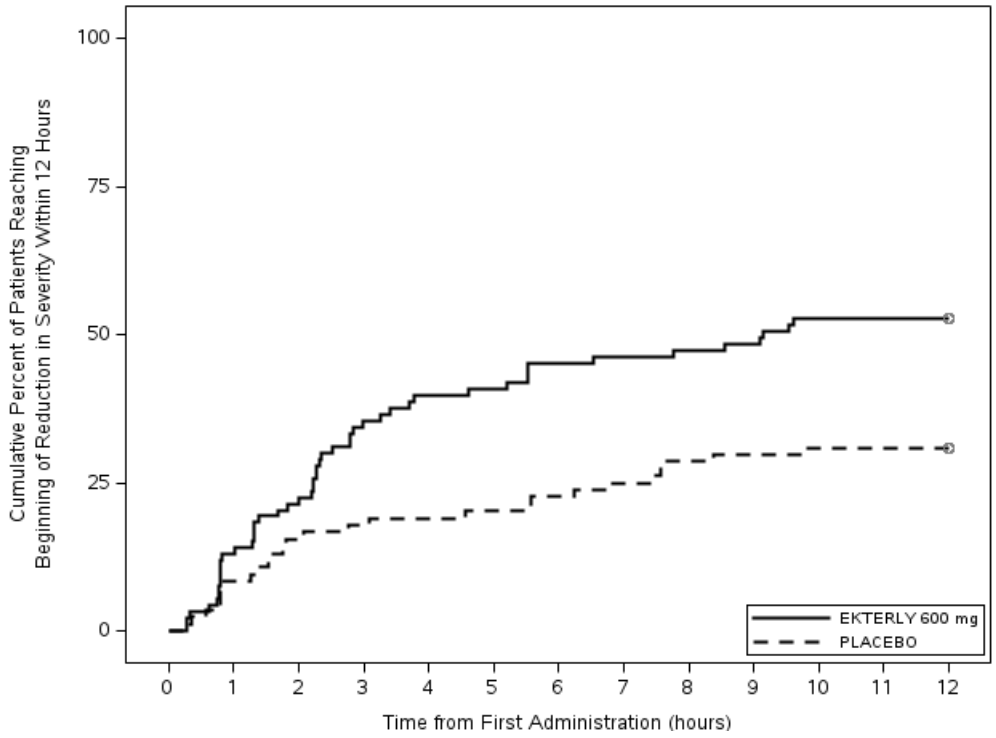
Patients who did not achieve the endpoint, received alternate on-demand therapy, or lacked at least 2 consecutive post-baseline assessments were right-censored at 12 hours.

Secondary Endpoints

The first key secondary endpoint was the 'time to first incidence of reduction in severity' at two consecutive time points within 12 hours of first dose administration, assessed using a five-point scale Patient Global Impression of Severity (PGI-S) ranging from "none" to "severe".

The 'time to first incidence of reduction in severity' (Figure 2) was statistically significantly faster for EKTERLY 600 mg compared to placebo. A total of 49 out of 93 (53%) patients administered EKTERLY 600 mg and 26 out of 84 (31%) patients administered placebo achieved reduction in severity within 12 hours. The median time to achieve this endpoint was 9.1 hours (95% CI: 3.8, not reached) in patients administered EKTERLY 600 mg.

Figure 2: Kaplan-Meier for Time to First Incidence of Reduction in Severity Within 12 Hours of First Dose Administration with EKTERLY in KONFIDENT



Note: In the EKTERLY 600 mg group, 38% of patients administered a second dose within 12 hours.

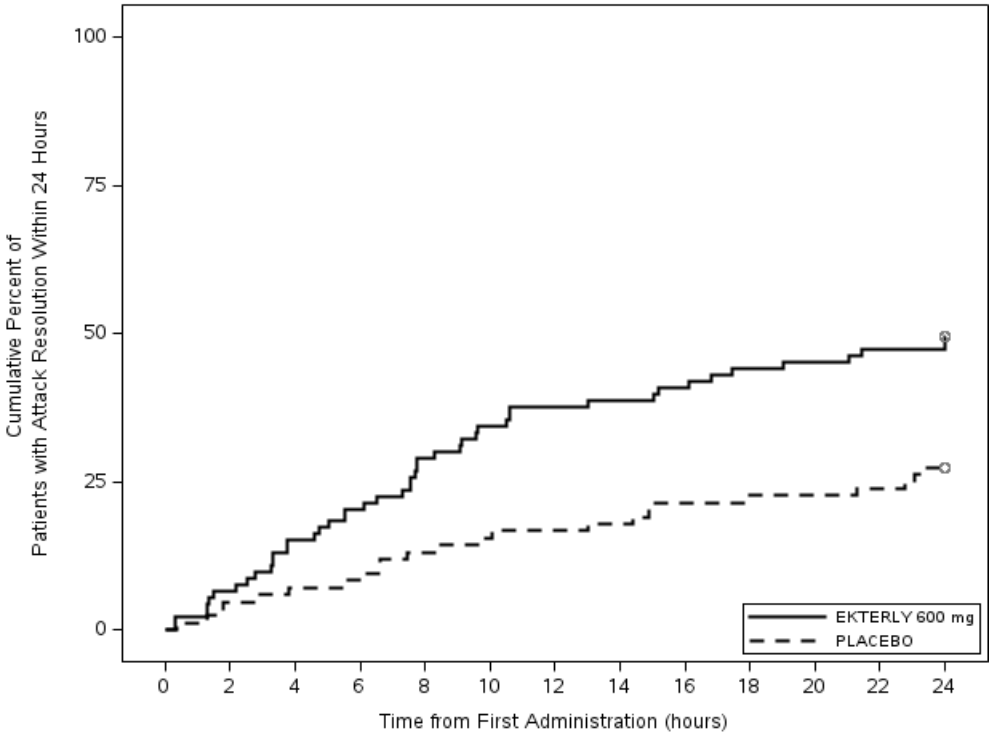
Less than 50% of placebo patients reached beginning of reduction in severity within 12 hours; therefore, the median time could not be estimated.

Patients who did not achieve the endpoint, received alternate on-demand therapy, or lacked at least 2 consecutive post-baseline assessments were right-censored at 12 hours.

The second key secondary endpoint was ‘time to attack resolution’ defined as PGI-S of “none” within 24 hours of first dose administration.

The ‘time to attack resolution’ (Figure 3) was statistically significantly faster for EKTERLY 600 mg compared to placebo. A total of 46 out of 93 (49%) patients administered EKTERLY 600 mg and 23 out of 84 (27%) patients administered placebo achieved attack resolution within 24 hours.

Figure 3: Kaplan-Meier for Time to Attack Resolution Within 24 Hours of First Dose Administration with EKTERLY in KONFIDENT



Note: In the EKTERLY 600 mg group, 39% of patients administered a second dose within 24 hours.

Less than 50% of EKTERLY 600 mg and placebo patients had attack resolution within 24 hours; therefore, the median time could not be estimated.

Patients who did not achieve the endpoint, received alternate on-demand therapy, or lacked post-baseline assessments were right-censored at 24 hours.

Other Endpoints

The time to beginning of at least “better” at two consecutive time points on the PGI-C within 12 hours of the first dose administration was assessed. A total of 54 out of 93 (58%) patients administered EKTERLY 600 mg and 21 out of 84 (25%) patients administered placebo achieved this endpoint. The median time was 4.6 hours (95% CI: 3.3, 9.5) in patients administered EKTERLY 600 mg.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

EKTERLY (sebetralstat) tablets: 300 mg, yellow, oval, biconvex, film-coated tablets debossed with K on one side and “300” on the other side.

- EKTERLY is supplied in a carton containing four child-resistant blister cards. Each child-resistant blister card contains 1 x 300 mg tablet (NDC 82928-300-04).
- Each carton contains a tamper evident seal. Do not use if tamper evident seal is broken or missing.

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F). Excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F to 86°F) *[see USP Controlled Room Temperature]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Dosage Modification for Strong and Moderate CYP3A4 Inhibitors

Advise patients not to use EKTERLY with strong CYP3A4 inhibitors *[see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. When used concomitantly with moderate CYP3A4 inhibitors, advise patients to reduce dose to one tablet of 300 mg (total dose 300 mg) at the earliest recognition of an HAE attack. A second dose of 300 mg (one tablet) may be taken at least 3 hours after the first dose if response is inadequate, or if symptoms worsen or recur *[see Dosage and Administration (2.2), Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment

Advise patients with severe hepatic impairment to avoid use of EKTERLY. In patients with moderate hepatic impairment, advise patients to take one tablet of 300 mg (total dose 300 mg) at earliest recognition of an HAE attack. A second dose of 300 mg (one tablet) may be taken at least 3 hours after the first dose if response is inadequate, or if symptoms worsen or recur *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

For more information, visit www.EKTERLY.com

EKTERLY® is a registered trademark of KalVista Pharmaceuticals Limited.

Distributed by:

KalVista Pharmaceuticals, Inc.

55 Cambridge Parkway Suite 901E

Cambridge, MA 02142

PATIENT INFORMATION
EKTERLY (ek-TURR-lee)
(sebetralstat)
tablets, for oral use

What is EKTERLY?

- EKTERLY is a prescription medicine used to treat sudden (acute) attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults and children aged 12 years of age and older.
- It is not known if EKTERLY is safe and effective in children under 12 years of age.

Before you take EKTERLY, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if EKTERLY can harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if EKTERLY passes into your breastmilk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby while taking EKTERLY.
- have liver problems.

Tell your healthcare provider about all of the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

- Taking EKTERLY with certain other medicines can cause side effects or affect how well EKTERLY or the other medicines work.

Especially tell your healthcare provider if you take any of the following, as their use with EKTERLY is not recommended:

- itraconazole
- phenytoin
- efavirenz

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider or pharmacist when you get a new medicine.

How should I take EKTERLY?

- Take EKTERLY exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take 2 tablets, by mouth, at the earliest sign of an acute attack of hereditary angioedema. If you do not feel better or if your symptoms worsen or come back, take another dose (2 tablets) at least 3 hours after the first dose.
- Your healthcare provider may change how much EKTERLY you receive if you take certain medicines or if you have liver problems:
    - Take 1 tablet, by mouth, at the earliest sign of an acute attack of hereditary angioedema. If you do not feel better or if your symptoms worsen or come back take another dose (1 tablet) at least 3 hours after the first dose.
- If you take too much EKTERLY, call your healthcare provider or Poison Help line at 1-800-222-1222 or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of EKTERLY?

The most common side effects of EKTERLY include:

- headache

For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store EKTERLY?

- Store EKTERLY in the blister package that it comes in.
- Store EKTERLY at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep EKTERLY and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of EKTERLY

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use EKTERLY for a condition for which it was not prescribed. Do not give EKTERLY to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about EKTERLY that is written for health professionals.

What are the ingredients in EKTERLY?

Active ingredient: sebetralstat

Inactive ingredients: croscarmellose sodium, glycerol mono and dicaprylocaprate, guar gum/guar galactomannan, hypromellose, iron oxide black, iron oxide yellow, macrogol polyvinyl alcohol graft copolymer, magnesium stearate, maltodextrin, medium chain triglycerides, microcrystalline cellulose, polyvinyl alcohol, povidone, talc and titanium dioxide.
Distributed by KalVista Pharmaceuticals, Inc. 55 Cambridge Parkway, Suite 901E, Cambridge, MA 02142 EKTERLY is a registered trademark of KalVista Pharmaceuticals Limited ©2025 KalVista Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. For more information, visit www.EKTERLY.com or call 1-855-258-4782.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Issued:07/2025

添付文書の概要

本概要には、EKTERLY の安全かつ有効な使用に必要なすべての情報が含まれているわけではない。EKTERLY の添付文書全文を参照すること。

EKTERLY（セベトラルスタット）錠、経口投与用

米国での初回承認：2025 年

効能又は効果

EKTERLY®は血漿カリクレイン阻害剤であり、成人及び 12 歳以上の小児における遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の治療に適応する。（1）

用法及び用量

推奨用量：HAE 発作を認識したら直ちに 1 回 600 mg（2 錠）を経口投与する。（2.1）

- 効果が不十分な場合又は症状が悪化若しくは再発した場合は、1 回目の投与の 3 時間後に 600 mg（2 錠）を追加投与してもよい。（2.1）
- 最大推奨用量：24 時間あたり 1,200 mg（2.1）
- CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を併用する場合の用量調節については添付文書全文を参照。（2.2）
- 肝機能障害患者に対する推奨用量については添付文書全文を参照。（2.3）

剤形及び含量

錠剤：300 mg（3）

禁忌

なし（4）

副作用

最も高頻度に発現した副作用（発現率 2%以上）は頭痛である。（6.1）

副作用が疑われた場合の報告については、KalVista Pharmaceuticals, Inc.（1-855-258-4782）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は *www.fda.gov/medwatch*）に連絡すること。

薬物相互作用

- 強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤：強い CYP3A4 阻害剤との併用は避けること。中程度の CYP3A4 阻害剤を併用する患者には 1 回投与量を 300 mg とする。効果が不十分な場合又は症状が悪化若しくは再発した場合は、1 回目の投与の 3 時間以上後に 300

mg を追加投与してもよい。（2.2、7.1、12.3）

- CYP3A4 誘導剤：中程度又は強い CYP3A4 誘導剤との併用は避けること。（2.2、7.1、12.3）

特別な集団における使用

肝機能障害：重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者では EKTERLY の使用を避けること。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者には 1 回投与量を 300 mg とする。効果が不十分な場合又は症状が悪化若しくは再発した場合は、1 回目の投与の 3 時間以上後に 300 mg を追加投与してもよい。（2.3、8.6、12.3）

患者カウンセリング情報と FDA が承認した患者用添付文書については 17 項を参照。

改訂：2025 年 7 月

添付文書全文：目次*

1 効能又は効果

2 用法及び用量

2.1 推奨用量

2.2 CYP3A4 阻害剤及び誘導剤を併用する場合の用量調節

2.3 肝機能障害患者に対する推奨用量

3 剤形及び含量

4 禁忌

6 副作用

6.1 臨床試験での使用経験

7 薬物相互作用

7.1 他剤が EKTERLY に及ぼす影響

8 特別な集団における使用

8.1 妊婦

8.2 授乳婦

8.4 小児

8.5 高齢者

8.6 肝機能障害患者

10 過量投与

11 性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

13　非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

14　臨床試験

16　供給方法／保存及び取扱い

17　患者カウンセリング情報

***添付文書全文から省かれた項及び下位項は示さない。**

添付文書全文

1　　効能又は効果

EKTERLY®は、成人及び 12 歳以上の小児における遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の治療に適応する。

2　　用法及び用量

2.1　　推奨用量

EKTERLY の推奨用量は、急性 HAE 発作を認識したら直ちに 1 回 600 mg（2 錠）を経口投与することである。

- 効果が不十分な場合又は症状が悪化若しくは再発した場合は、1 回目の投与の 3 時間以上後に 600 mg（2 錠）を追加投与してもよい。
- 最大推奨用量は 24 時間あたり 1,200 mg（4 錠）である。

2.2　　CYP3A4 阻害剤及び誘導剤を併用する場合の用量調節

CYP3A4 阻害剤及び誘導剤を併用する場合の EKTERLY の用量調節については表 1 を参照。

表 1：CYP3A4 阻害剤及び誘導剤を併用する場合の EKTERLY の用量調節

CYP3A4 阻害剤と EKTERLY を併用する場合の用量調節	
強い CYP3A4 阻害剤	EKTERLY との併用を避けること。
中程度の CYP3A4 阻害剤	EKTERLY の用量を減量し、急性 HAE 発作を認識したら直ちに 1 回 300 mg（1 錠）を経口投与する。 効果が不十分な場合又は症状が悪化若しくは再発した場合は、初回投与の 3 時間以上後に 300 mg（1 錠）を追加投与してもよい［薬物相互作用（7.1）及び臨床薬理（12.3）を参照］。
弱い CYP3A4 阻害剤	EKTERLY の用量調節は実施しない*［用法及び用量（2.1）を参照］*。
CYP3A4 誘導剤と EKTERLY を併用する場合の用量調節	
強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤	EKTERLY との併用を避けること。
弱い CYP3A4 誘導剤	EKTERLY の用量調節は実施しない*［用法及び用量（2.1）を参照］*

2.3　　肝機能障害患者に対する推奨用量

肝機能障害患者に対する EKTERLY の推奨用量については表 2 を参照。

表 2：肝機能障害患者に対する EKTERLY の推奨用量

肝機能障害患者に対する EKTERLY の推奨用量	
重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）	EKTERLY の使用を避けること *［特別な集団における使用（8.6）及び臨床薬理（12.3）を参照］*。
中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）	EKTERLY の推奨用量は、急性 HAE 発作を認識したら直ちに 1 回 300 mg（1 錠）を経口投与することである。効果が不十分な場合又は症状が悪化若しくは再発した場合は、初回投与の 3 時間以上後に 300 mg（1 錠）を追加投与してもよい *［特別な集団における使用（8.6）及び臨床薬理（12.3）を参照］*。
軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）	推奨用量は、肝機能が正常な患者に対する推奨用量と同じである *［用法及び用量（2.1）を参照］*。

3　剤形及び含量

錠剤：300 mg、黄色、楕円形、両凸のフィルムコーティング錠で、片面に 、もう片面に「300」と刻印されている。

4　禁忌

なし。

6　副作用

6.1　臨床試験での使用経験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率を、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできない。また、実際の診療で認められる発現率を反映しない可能性がある。

EKTERLY の安全性は、無作為化二重盲検プラセボ対照 3 期クロスオーバー試験 試験（KONFIDENT）のデータに基づいている *［臨床試験（14）を参照］*。KONFIDENT 試験では、12 歳以上の HAE 患者合計 110 例を対象に 264 件の発作を治療した。安全性解析対象集団のうち、93 例に EKTERLY 600 mg、86 例に EKTERLY 300 mg、83 例にプラセボを投与した。KONFIDENT 試験では EKTERLY 300 mg も投与したが、安全性データは EKTERLY の推奨用量 600 mg に基づいている。

EKTERLY 600 mg を投与した患者における発現率が 2%以上で、かつプラセボよりも高かった副作用を表 3 に示す。

表 3：遺伝性血管性浮腫患者における EKTERLY 投与時の発現率が 2%以上で、かつプラセボ投与時よりも高かった副作用（KONFIDENT 試験）

副作用	EKTERLY 600 mg （N = 93）	プラセボ （N = 83）a
	n(%)	n(%)
頭痛	3（3.2）	1（1.2）

[a] プラセボ投与に割り付けられた 1 例に対して実際には EKTERLY 600 mg が投与された。安全性の結果は、実際に投与された治療に基づいて提示する。

7 薬物相互作用

7.1 他剤が EKTERLY に及ぼす影響

強い CYP3A4 阻害剤

- EKTERLY と強い CYP3A4 阻害剤との併用は避けること*［臨床薬理（12.3）を参照］*。

セベトラルスタットは CYP3A4 の基質である。セベトラルスタットを強い CYP3A4 阻害剤と併用するとセベトラルスタットの曝露量が増加するため、セベトラルスタットの副作用が発現するリスクが上昇する可能性がある。

中程度又は弱い CYP3A4 阻害剤

- 中程度の CYP3A4 阻害剤と併用する場合は EKTERLY の用量を減量し、HAE 発作を認識したら直ちに 1 回 300 mg（1 錠）を経口投与する。効果が不十分な場合又は症状が悪化若しくは再発した場合は、1 回目の投与の 3 時間以上後に 300 mg（1 錠）を追加投与してもよい*［用法及び用量（2.2）及び臨床薬理（12.3）を参照］*。

セベトラルスタットは CYP3A4 の基質である。セベトラルスタットを中程度の CYP3A4 阻害剤と併用するとセベトラルスタットの曝露量が増加するため、セベトラルスタットの副作用が発現するリスクが上昇する可能性がある。

- 弱い CYP3A4 阻害剤と併用する場合、EKTERLY の用量調節は推奨されない*［用法及び用量（2.1）及び臨床薬理（12.3）を参照］*。

強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤

- EKTERLY と強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤との併用は推奨されない。

セベトラルスタットは CYP3A4 の基質である。セベトラルスタットを強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤と併用するとセベトラルスタットの曝露量が減少するため、有効性が低下する可能性がある。

弱い CYP3A4 誘導剤

- 弱い CYP3A4 誘導剤と併用する場合、EKTERLY の用量調節は推奨されない*［臨床薬*

理（12.3）を参照]。

8 特別な集団における使用

8.1 妊婦

リスクの要約

EKTERLY について、妊婦を対象に重大な先天異常、流産、その他の母体又は胎児の有害転帰が発生する薬剤性リスクを評価したデータは得られていない。動物を用いた生殖試験では、器官形成期の妊娠ラット及びウサギにセベトラルスタットを経口投与した場合、臨床最大用量 （MRHD）である最高 1,200 mg をヒトに投与した場合の曝露量［曲線下面積（AUC）に基づく］のそれぞれ約 15 倍及び 11 倍までの曝露量で胎児に有害所見は認められなかった。ラットにセベトラルスタットを MRHD の 60 倍の曝露量で投与したところ、胚・胎児損失と胎児の形態異常が増加した（*データを参照*）。

適応患者集団における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天異常、流産又はその他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に認識された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクはそれぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

データ

動物データ

妊娠ラットを用いた胚・胎児発育試験で器官形成期の妊娠 6～17 日目にセベトラルスタットを経口投与した結果、外表及び内臓の形態異常（口蓋裂及び心室中隔欠損）の発現率が用量依存的に上昇し、胚・胎児の喪失［MRHD の 60 倍の曝露量（母動物に 600 mg/kg/日を投与した場合の AUC に基づく）における早期及び後期胎児死亡、平均生存胎児数、及び着床後胚損失］が増加した。MRHD の 60 倍の曝露量（母動物に 600 mg/kg/日を経口投与した場合の AUC に基づく）で母動物毒性（体重増加抑制）が認められた。MRHD の 15 倍までの曝露量（母動物に 300 mg/kg/日を経口投与した場合の AUC に基づく）で胎児毒性及び母動物毒性は認められなかった。

妊娠ウサギを用いた胚・胎児発育試験で器官形成期の妊娠 6～18 日目にセベトラルスタットを経口投与した結果、MRHD の 11 倍の曝露量（母動物に 300 mg/kg/日を投与した場合の AUC に基づく）で母動物毒性（体重増加抑制）が認められた。MRHD の 2 倍の曝露量（母動物に 100 mg/kg/日を投与した場合の AUC に基づく）で母動物毒性に対する有害作用は認められなかった。MRHD の 11 倍の曝露量（母動物に 300 mg/kg/日を経口投与した場合の AUC に基づく）で胎児毒性に対する有害作用は認められなかった。

妊娠ラットを用いた出生前及び出生後の発育に関する試験で妊娠期間及び授乳期間（妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで）にセベトラルスタットを経口投与した結果、MRHD の 40 倍の曝露量（母動物に 450 mg/kg/日を経口投与した場合の AUC に基づく）で出生児の成長及

び発達に対する影響は認められなかった。

8.2 授乳婦

リスクの要約

セベトラルスタット及びその代謝物のヒト乳汁中への排泄、乳児への影響、及び乳汁分泌への影響に関するデータはない。放射標識したセベトラルスタットを動物に投与した後、乳汁中から放射能が検出された。動物の乳汁中から薬物が検出される場合は、ヒト乳汁中に薬物が存在する可能性が高い。ラットを用いたデータから、セベトラルスタット及び／又はその代謝物の乳汁中への排泄が示されている（*データを参照*）。授乳が発達及び健康に与えるベネフィットは、母親に対する EKTERLY の臨床的必要性や EKTERLY 又は母親の基礎疾患が乳児に及ぼす可能性のある有害作用と合わせて検討すべきである。

データ

動物データ

授乳ラットを用いた単回投与による胎盤通過性及び乳汁分泌試験で放射標識したセベトラルスタットを経口投与したところ、投与 1 時間後に胎児血漿中で総放射能が検出された。同程度の濃度の総放射能が授乳ラットの乳汁中及び血漿中で認められ、放射能の最高濃度は投与 1 時間後に認められた。放射能濃度は投与 24 時間後までに背景値に戻った。動物の乳汁中の総放射能濃度は、必ずしもヒト乳汁中の薬物濃度を予測するものではない。

8.4 小児

遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の治療としての EKTERLY の安全性及び有効性は、12 歳以上の小児患者で確立している。この適応症に対する EKTERLY の使用は、成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした適切な対照を置きよく管理された試験（KONFIDENT 試験）と成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした母集団薬物動態（PK）解析から得られたエビデンスによって裏付けられており、母集団 PK 解析では体重及び年齢による PK の臨床的に重要な差は認められなかった。12 歳以上の小児患者を対象としたサブグループ解析の結果は、成人患者を対象とした試験結果と一致していた*［副作用（6.1）、臨床薬理（12.3）、及び臨床試験（14）を参照］*。

12 歳未満の小児患者に対する EKTERLY の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者

EKTERLY の臨床試験に参加した 65 歳以上の患者の数は、65 歳以上の患者の反応が 65 歳未満の成人患者の反応と異なるか否かを判断するのに十分ではなかった。

8.6 肝機能障害患者

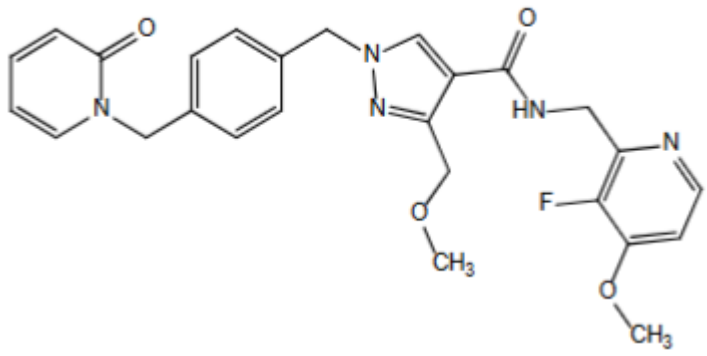
軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）のある患者に対して EKTERLY の用量調節は推奨されない。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者に対する EKTERLY の推奨用量は、HAE 発作を認識したら直ちに 1 回 300 mg（1 錠）を経口投与することである。効果が不十分な場合又は症状が悪化若しくは再発した場合は、1 回目の投与の 3 時間以上後に 300 mg（1 錠）を追加投与してもよい。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者では EKTERLY の使用を避けること*［用法及び用量（2.3）及び臨床薬理（12.3）を参照］*。

10　過量投与

中毒管理ヘルプライン（1-800-222-1222）又は中毒専門医に連絡し、過量投与の管理に関して助言を求めることを検討する。

11　性状

EKTERLY の有効成分であるセベトラルスタットは、血漿カリクレイン阻害剤である。セベトラルスタットの化学名は N-[(3-fluoro-4-methoxypyridin-2-yl) methyl]-3-(methoxymethyl)-1-({4-[(2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl) methyl]phenyl}methyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide である。セベトラルスタットの化学構造を以下に示す：



分子式は $C_{26}H_{26}FN_5O_4$、分子量は 491.5 である。セベトラルスタットは白色から灰白色の結晶性粉末である。エタノール、アセトン、及びイソプロパノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

EKTERLY は経口投与用の 300 mg フィルムコーティング錠として提供される。各錠剤は有効成分であるセベトラルスタットを含有する。添加剤はクロスカルメロースナトリウム、モノ及びジ・カプリル酸／カプリン酸グリセロール、グアーガム／グアーガラクトマンナン、ヒプロメロース、黒酸化鉄、黄酸化鉄、マクロゴール・ポリビニルアルコール・グラフトコポリマー、ステアリン酸マグネシウム、マルトデキストリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、タルク、及び二酸化チタンである。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

セベトラルスタットは、血漿カリクレインの競合的かつ可逆的な阻害剤である。血漿カリクレインは高分子キニノーゲン（HK）を切断するセリンプロテアーゼであり、HK の切断によってブラジキニンが放出される。ブラジキニンは、ブラジキニン受容体の活性化を介して血管透過性を亢進することで浮腫を引き起こす。セベトラルスタットは HK の切断を阻害し、ブラジキニンの産生を抑制することによって、HAE の急性かつ突発的な発作の臨床症状を治療する。また、セベトラルスタットは、血漿カリクレインによるカリクレイン・キニン系のポジティブフィードバック機構を阻害することで、第 XIIa 因子とさらなる血漿カリクレイン生成を抑制する。

12.2　薬力学

探索的試験で特異的酵素活性のベースラインからの減少として測定したところ、血漿カリクレインの阻害は濃度依存的であった。健康被験者にセベトラルスタット 600 mg を単回経口投与した場合、投与 30 分後から血漿カリクレイン活性の平均阻害率が 90%を超え、投与の約 6 時間後まで持続した。

<u>心臓電気生理学的検査</u>

健康被験者にセベトラルスタット（最大推奨用量の 2.5 倍）を投与した後、QTc 間隔の平均延長は最大 10.4 msec であった（信頼区間の上限：15.3 msec）。QTc 間隔の延長は濃度依存的であった。

12.3　薬物動態

HAE 患者にセベトラルスタット 600 mg を単回経口投与した後、C_{max} の幾何平均値（CV%）は 6,080 ng/mL（40%）、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 17,600 ng•h/mL（36%）であった。1 回目の投与の 3 時間後にセベトラルスタット 600 mg を追加で経口投与した後、単回投与後と比較して C_{max} では 10%、$AUC_{0\text{-}inf}$ では 90%の増加が認められた。

セベトラルスタットの薬物動態に関して、健康被験者と HAE 患者で臨床的に重要な差は認められなかった。

<u>吸収</u>

セベトラルスタット 600 mg を単回経口投与した後、最高血漿中濃度到達時間の中央値は約 1 時間である。

食事の影響

高脂肪食（合計 900～1,000 カロリー；脂肪 500～600 カロリー、炭水化物 250 カロリー、

タンパク質 150 カロリー）の摂取後、セベトラルスタットの薬物動態の臨床的に重要な差は認められなかった。

分布

セベトラルスタットの典型的な見かけの分布容積（Vz/F）の推定値は 70.1 L（95%信頼区間：64.8、75.4）である。セベトラルスタットの血漿タンパク質結合率は *in vitro* で 77%である。

消失

セベトラルスタット 600 mg を単回経口投与した後、セベトラルスタットの消失半減期の平均値（標準偏差）は 5.3（2.3）～8.9（5.1）時間であった。典型的な見かけのクリアランス（CL/F）の推定値は 30.7 L/h（95%信頼区間：29.1、32.2）である。

代謝

セベトラルスタットは主に CYP3A4 により代謝され、これよりも少ないが CYP2C8 によっても代謝される。

排泄

健康男性被験者に放射標識したセベトラルスタット 600 mg を単回経口投与した後、糞中から投与量の約 63%（未変化体として 12.5%）、尿中から投与量の約 32%（未変化体として 8.7%）が回収された。

特別な集団

体重（45～135 kg）、年齢（19～68 歳）、性別、人種（白人 71%、黒人 17%、アジア人 11%）、及び軽度腎機能障害（eGFR 60～89 mL/min/1.73 m^2）によって、セベトラルスタットの薬物動態の臨床的に重要な差は認められなかった。中等度及び重度の腎機能障害（eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2）がセベトラルスタットの薬物動態に及ぼす影響は不明である。

肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害のある被験者にセベトラルスタット 600 mg を単回投与して薬物動態を評価した。軽度の肝機能障害のある被験者では、肝機能が正常な被験者と比較して C_{max} で 7%、AUC で 16%の増加が認められた。中等度の肝機能障害のある被験者では、肝機能が正常な被験者と比較して C_{max} で 63%、AUC で 100%の増加が認められた。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）がセベトラルスタットの薬物動態に及ぼす影響は不明である*［特別な集団における使用（8.6）を参照］*。

薬物相互作用試験

臨床試験及びモデルインフォームドアプローチ

*強い CYP3A4 阻害剤：*イトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤）200 mg 1 日 1 回 6 日間投与との併用により、セベトラルスタットの C_{max} は 2.4 倍、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 5.2 倍増加した*［薬物相互作用（7.1）を参照］*。

*中程度の CYP3A4 阻害剤：*ベラパミル（中程度の CYP3A4 阻害剤）240 mg 1 日 1 回 6 日間投与との併用により、セベトラルスタットの C_{max} は 1.8 倍、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 2 倍増加した*［薬物相互作用（7.1）を参照］*。

*強い CYP3A4 誘導剤：*フェニトイン（強い CYP3A4 誘導剤）100 mg 1 日 3 回 15 日間投与との併用により、セベトラルスタットの C_{max} は 66%、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 83%減少した*［薬物相互作用（7.1）を参照］*。

*中程度の CYP3A4 誘導剤：*エファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤）600 mg 1 日 1 回 14 日間投与との併用により、セベトラルスタットの C_{max} は 63%、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 79%減少した*［薬物相互作用（7.1）を参照］*。

*制酸剤：*pH 0.5 と比較して、pH 6 ではセベトラルスタットの C_{max} が最大 56%、$AUC_{0\text{-}inf}$ が最大 30%減少すると推定される。

*その他の薬剤：*キニジン（P-gp 阻害剤）、エルトロンボパグ（BCRP 阻害剤）、シメチジン（弱い CYP3A4 阻害剤として評価）、及びモダフィニル（弱い CYP3A4 誘導剤）と併用投与した場合、セベトラルスタットの薬物動態の臨床的に重要な差は認められなかった。

In vitro 試験

*CYP450 酵素：*セベトラルスタットは CYP3A4 及び CYP2C8 の基質であり、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP2E1 の基質ではない。セベトラルスタットは CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害剤である。セベトラルスタットは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、及び CYP2D6 を阻害しなかった。

*トランスポーター系：*セベトラルスタットは P-gp 及び BCRP の基質であるが、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、及び MATE1 の基質ではない。セベトラルスタットは BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、及び BSEP の阻害剤である。セベトラルスタットは P-gp 及び OAT1 を阻害しなかった。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性

rasH2-Tg トランスジェニックマウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験を実施して、セベトラルスタットのがん原性を評価した。雄に 200 mg/kg/日まで、雌に 300 mg/kg/日までの用量でマウスに経口投与した場合、造腫瘍性は認められなかった。

変異原性

細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異（Ames）試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 染色体異常試験、及び *in vivo* ラット小核試験で、セベトラルスタットの変異原性及び染色体異常誘発性は認められなかった。

受胎能障害

雌雄ラットにセベトラルスタットを 600 mg/kg/日（AUC に基づき、成人における MRHD の約 38 倍）までの用量で経口投与した場合、受胎能及び生殖能への影響は認められなかった。

14 臨床試験

成人患者及び 12 歳以上の小児患者における遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の治療としての EKTERLY の有効性を、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験 ［KONFIDENT（NCT05259917）］で評価した。KONFIDENT 試験では、完全な 3 期クロスオーバーデザインを用いて EKTERLY 600 mg 及び 300 mg をプラセボと比較した。必要な場合（患者が判断した）は 3 時間後に追加投与が可能であった。患者は次の投与期間に移行する前に、適格な HAE 発作を治療する必要があった。KONFIDENT 試験で、重度の喉頭発作の治療は行わなかった。治験参加期間は約 25 週間であった。
KONFIDENT 試験では EKTERLY 300 mg の評価を実施したが、急性 HAE 発作の治療に対する推奨用量ではない。
KONFIDENT 試験における患者の人口統計学的及び基準値の特性を表 4 に示す。

表 4：患者の人口統計学的及び基準値の特性（KONFIDENT 試験）

	KONFIDENT （N = 110）
女性、n（%）	66(60)
平均年齢、歳（SD）	38(15)
12 歳以上 18 歳未満、n（%）	13(12)
18 歳以上、n（%）	97(88)
人種、n（%）	
アジア人	10(9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1(1)
白人	92(84)
その他	1(1)
報告なし	6(5)
ヒスパニック系又はラテン系、n（%）	7(6)

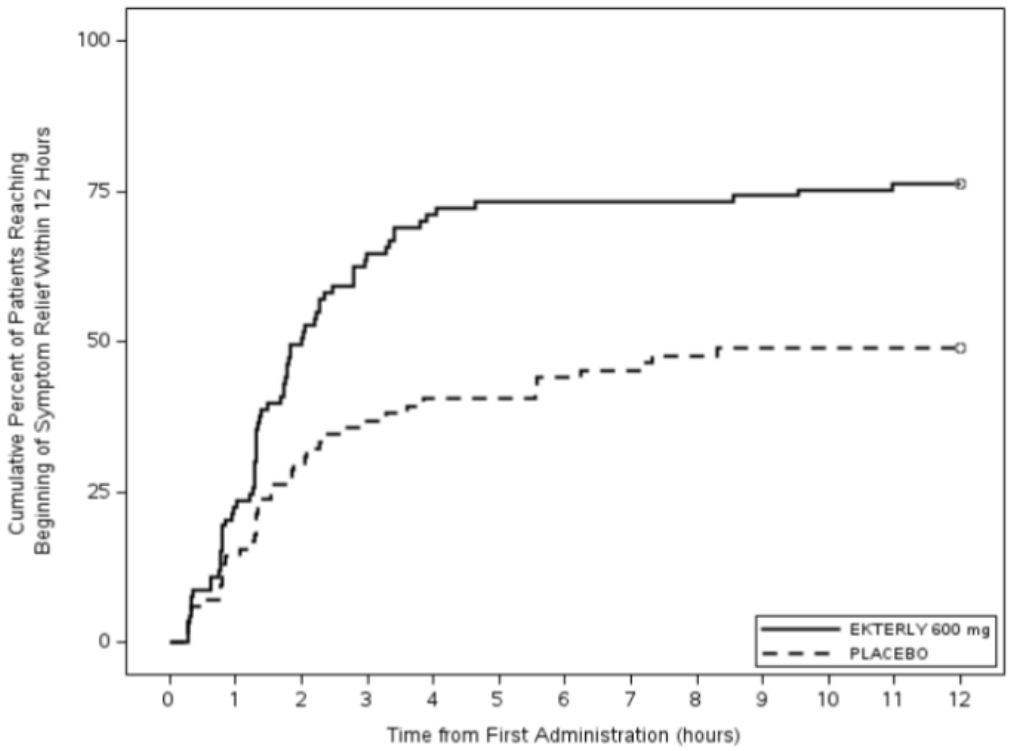
HAE I 型、n（%）	101(92)
長期の HAE 予防治療、n（%）	24(22)

合計 110 例を無作為に割り付け、各患者に HAE 発作が少なくとも 1 件発現した。治療した 264 件の HAE 発作のうち、142 件（54%）は末梢症状のみ、85 件（32%）は腹部症状のみ、27 件（10%）は腹部及び末梢症状、8 件（3%）は軽度～中等度の喉頭症状、2 件（1%）は発作部位不明であった。

KONFIDENT 試験の主要評価項目は「症状緩和の開始までの時間」である。症状緩和の開始は、7 段階評価尺度（「非常に悪化した」～「非常に改善した」）である Patient Reported Global Impression of Change（PGI-C；患者による全般的印象度評価－変化）で、1 回目の投与後 12 時間以内の連続した 2 回の時点に「やや改善した」以上の評価となった場合と定義した。

図 1 に示すように、EKTERLY 600 mg を投与した場合、症状緩和の開始までの時間はプラセボと比較して統計学的に有意に短縮した。EKTERLY 600 mg を投与した 93 例中 71 例（76%）、プラセボを投与した 84 例中 41 例（49%）の患者が主要評価項目を達成した。1 回目の投与後 12 時間以内における症状緩和の開始までの時間の中央値は、EKTERLY 600 mg を投与した患者で 2.0 時間（95%信頼区間：1.5、2.8）であった。

図 1：EKTERLY の 1 回目の投与後 12 時間以内における症状緩和の開始までの時間の Kaplan-Meier プロット（KONFIDENT 試験）



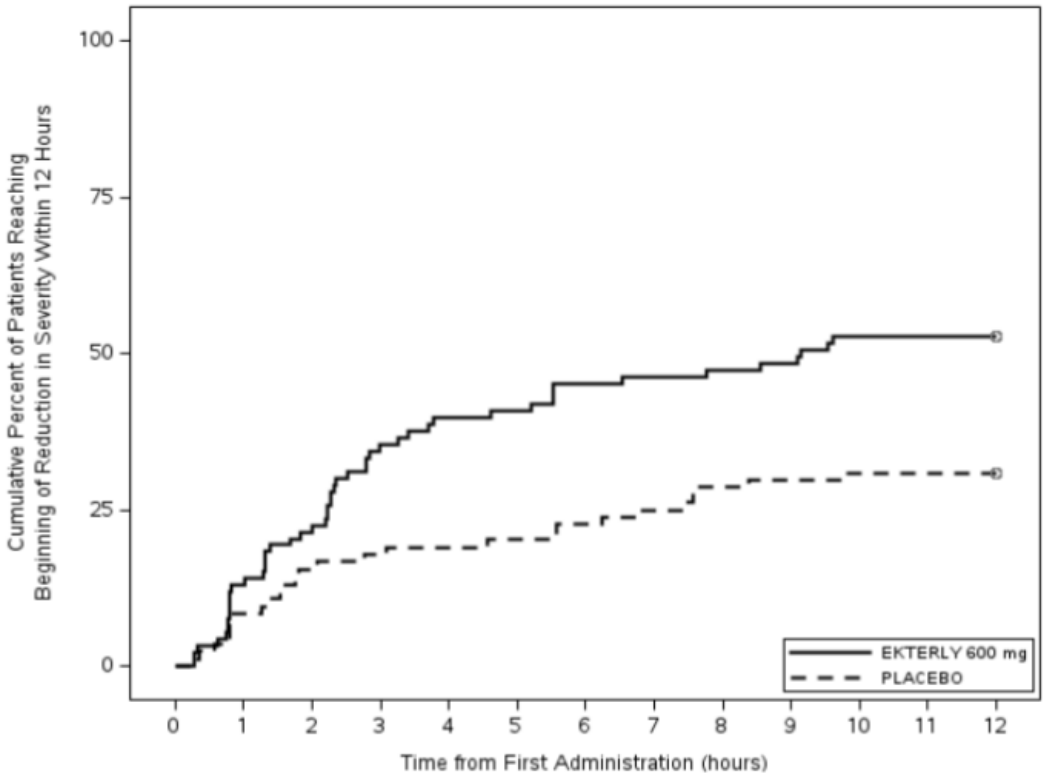
注：EKTERLY 600 mg 群では、患者の 38%が 12 時間以内に 2 回目の投与を実施した。
プラセボ群で 12 時間以内に症状緩和の開始が認められた患者は 50%未満であった。したがって、時間の中央値は推定できなかった。
評価項目が未達成であった、別のオンデマンド療法を受けた、又はベースライン後の評価が 2 回以上連続して欠測となった患者は、12 時間の時点で右側打ち切りデータとした。

副次的評価項目

1 つ目の重要な副次的評価項目は「最初の重症度軽減までの時間」である。最初の重症度軽減は、5 段階評価尺度（「なし」～「重度」）である Patient Global Impression of Severity（PGI-S；患者による全般的印象度評価－重症度）で、1 回目の投与後 12 時間以内の連続した 2 回の時点で重症度が軽減した場合と定義した。
EKTERLY 600 mg を投与した場合、「最初の重症度軽減までの時間」（図 2）はプラセボと比較して統計学的に有意に短縮した。12 時間以内に重症度軽減が認められた患者は、EKTERLY 600 mg を投与した 93 例中 49 例（53%）、プラセボを投与した 84 例中 26 例（31%）であった。本評価項目の達成までの時間の中央値は、EKTERLY 600 mg を投与した患者で 9.1 時間（95%信頼区間：3.8、未到達）であった。

図 2：EKTERLY の 1 回目の投与後 12 時間以内における最初の重症度軽減までの時間の

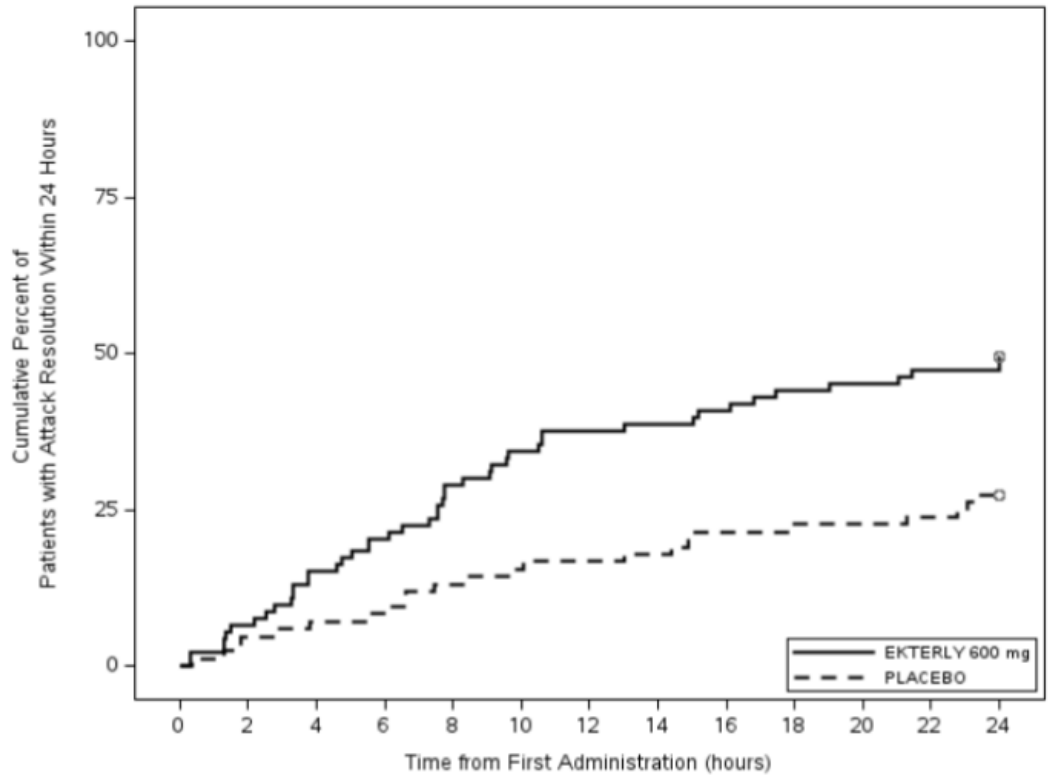
Kaplan-Meier プロット（KONFIDENT 試験



注：EKTERLY 600 mg 群では、患者の 38%が 12 時間以内に 2 回目の投与を実施した。
プラセボ群で 12 時間以内に重症度軽減の開始が認められた患者は 50%未満であった。したがって、時間の中央値は推定できなかった。
評価項目が未達成であった、別のオンデマンド療法を受けた、又はベースライン後の評価が 2 回以上連続して欠測となった患者は、12 時間の時点で右側打ち切りデータとした。

2 つ目の重要な副次的評価項目は、1 回目の投与後 24 時間以内に PGI-S で「なし」と評価された場合と定義した「発作消失までの時間」である。
EKTERLY 600 mg を投与した場合、「発作消失までの時間」（図 3）はプラセボと比較して統計学的に有意に短縮した。24 時間以内に発作消失が認められた患者は、EKTERLY 600 mg を投与した 93 例中 46 例（49%）、プラセボを投与した 84 例中 23 例（27%）であった。

図 3：



注：EKTERLY 600 mg 群では、患者の 39%が 24 時間以内に 2 回目の投与を実施した。
24 時間以内に発作が消失した患者は、EKTERLY 600 mg 及びプラセボを投与した患者の 50%未満であった。したがって、時間の中央値は推定できなかった。
評価項目が未達成であった、別のオンデマンド療法を受けた、又はベースライン後の評価が欠測となった患者は、24 時間の時点で右側打ち切りデータとした。

その他の評価項目

1 回目の投与後 12 時間以内の連続した 2 回の時点で PGI-C が「改善した」以上となるまでの時間を評価した。本評価項目を達成した患者は、EKTERLY 600 mg を投与した 93 例中 54 例（58%）、プラセボを投与した 84 例中 21 例（25%）であった。時間の中央値は、EKTERLY 600 mg を投与した患者で 4.6 時間（95%信頼区間：3.3、9.5）であった。

16　供給方法／保存及び取扱い

EKTERLY（セベトラルスタット）錠：300 mg、黄色、楕円形、両凸のフィルムコーティング錠で、片面に K-V、もう片面に「300」と刻印されている。

- EKTERLY は、小児安全包装ブリスターカード 4 枚が入った紙箱で供給される。小児安全包装ブリスターカード 1 枚に 300 mg 錠 1 個が入っている（NDC 82928-300-04）。
- 各紙箱には改ざん識別シールが付いている。改ざん識別シールが破損又は紛失してい

る場合、EKTERLY を使用しないこと。

20°C～25°C（68°F～77°F）で保存すること。許容される保存温度は 15°C～30°C（59°F～86°F）である*［米国薬局方の管理室温を参照］*。

17　　患者カウンセリング情報

患者に対し、FDA が承認した患者用添付文書（患者向け情報）を読むように指導すること。

強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤を併用する場合の用量調節

EKTERLY を強い CYP3A4 阻害剤とは併用しないよう、患者に指導する*［薬物相互作用（7.1）及び臨床薬理（12.3）を参照］*。中程度の CYP3A4 阻害剤と併用する際は、HAE 発作を認識したら直ちに 300 mg（1 錠）に減量した用量（総投与量 300 mg）を服用するよう指導する。効果が不十分な場合又は症状が悪化若しくは再発した場合は、1 回目の投与の 3 時間以上後に 300 mg（1 錠）を追加で服用してもよい*［用法及び用量（2.2）、薬物相互作用（7.1）、及び臨床薬理（12.3）を参照］*。

肝機能障害のある患者に対する推奨用量

重度の肝機能障害のある患者には EKTERLY の使用を避けるよう指導する。中等度の肝機能障害のある患者には、HAE 発作を認識したら直ちに 300 mg（1 錠）（総投与量 300 mg）を服用するよう指導する。効果が不十分な場合又は症状が悪化若しくは再発した場合は、1 回目の投与の 3 時間以上後に 300 mg（1 錠）を追加で服用してもよい*［特別な集団における使用（8.6）及び臨床薬理（12.3）を参照］*。

詳細については www.EKTERLY.com を参照のこと。

EKTERLY®は KalVista Pharmaceuticals Limited の登録商標である。

販売元：

KalVista Pharmaceuticals, Inc.

55 Cambridge Parkway Suite 901E

Cambridge, MA 02142

患者向け情報
EKTERLY（エクテリー）（セベトラルスタット）錠、経口投与用

EKTERLY について

- EKTERLY は、成人及び 12 歳以上の小児における遺伝性血管性浮腫（HAE）の突然（急性）の発作を治療するために使用する処方薬である。
- EKTERLY が 12 歳未満の小児にとって安全かつ有効であるか否かは分かっていない。

EKTERLY を服用する前に、あなたの医学的状態すべてについて担当の医療提供者に伝えること。以下の状態に当てはまる場合を含む。

- 妊娠しているか、妊娠を計画している場合。EKTERLY が胎児に有害か否かは分かっていない。
- 授乳しているか、授乳を予定している場合。EKTERLY が母乳に移行するか否かは分かっていない。EKTERLY を服用している間の最良の授乳方法について担当の医療提供者と話し合うこと。
- 肝臓の障害がある場合

服用しているすべての薬（処方薬、OTC 薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントなど）**について担当の医療提供者に伝えること。**

- 特定の他の薬と共に EKTERLY を服用すると、副作用が起こる可能性や、EKTERLY 又は他の薬の効果に影響を及ぼす可能性がある。

特に、以下の薬を服用している場合は担当の医療提供者に知らせること。これらの薬と共に使用することは推奨されない。

- イトラコナゾール
- フェニトイン
- エファビレンツ

自分が服用している薬を把握しておくこと。服用薬のリストを手元に置いておき、新たな薬をもらう場合は担当の医療提供者又は薬剤師にそのリストを提示すること。

EKTERLY の飲み方は？

- 担当の医療提供者が指示した通り正確に EKTERLY を服用すること。
- 遺伝性血管性浮腫の急性発作の徴候が認められたら直ちに、2 錠を経口で服用する。良くなったと思われない場合又は症状が悪化又は再発した場合は、1 回目の服用の 3 時間以上後にもう 1 回（2 錠を）服用する。
- あなたが特定の薬を使用している場合又は肝臓の障害がある場合は、担当の医療提供者が EKTERLY の服用量を以下のように変更することがある：

- ○ 遺伝性血管性浮腫の急性発作の徴候が認められたら直ちに、1 錠を経口で服用する。良くなったと思われない場合又は症状が悪化又は再発した場合は、1 回目の服用の 3 時間以上後にもう 1 回（1 錠を）服用する。
- EKTERLY を多く服用しすぎた場合は、担当の医療提供者又は中毒ヘルプライン（1-800-222-1222）に電話するか、直ちに最寄りの病院の救急治療室を受診すること。

EKTERLY の副作用は？

EKTERLY で最も高頻度に認められる副作用を以下に示す：

- 頭痛

詳細については担当の医療提供者又は薬剤師に尋ねること。

副作用が現れた場合は担当の医師の診察を受けること。副作用について FDA（1-800-FDA-1088）に報告することができる。

EKTERLY の保管方法は？

- 元のブリスター包装のまま EKTERLY を保管すること。
- 68°F～77°F（20°C～25°C）の室温で EKTERLY を保管すること。

EKTERLY を含むすべての薬は子供の手の届かない場所に置くこと。

安全で有効に EKTERLY を使用するための一般情報

医薬品は、患者向け情報冊子に記載されている以外の目的で処方されることがある。処方されなかった病状に対して EKTERLY を使用してはならない。たとえ自分と同じ症状であっても、他の者に EKTERLY を与えてはならない。有害となる恐れがある。医療専門家向けに書かれた EKTERLY の情報について、担当の薬剤師又は医療提供者に尋ねることができる。

EKTERLY の成分は？

有効成分：セベトラルスタット

添加剤：クロスカルメロースナトリウム、モノ及びジ・カプリル酸／カプリン酸グリセロール、グアーガム／グアーガラクトマンナン、ヒプロメロース、黒酸化鉄、黄酸化鉄、マクロゴール・ポリビニルアルコール・グラフトコポリマー、ステアリン酸マグネシウム、マルトデキストリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、タルク、及び二酸化チタン

販売元：KalVista Pharmaceuticals, Inc. 55 Cambridge Parkway, Suite 901E, Cambridge, MA 02142

EKTERLY は KalVista Pharmaceuticals Limited の登録商標である。

©2025 KalVista Pharmaceuticals, Inc.　無断複製禁止
詳細については www.EKTERLY.com を参照又は 1-855-258-4782 に連絡されたい。

この患者向け情報は米国食品医薬品局により承認されている。　発行：2025 年 7 月

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ekterly 300 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 300 mg of sebetralstat.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Yellow, oval shaped (approximately 15 mm x 9 mm), biconvex tablets debossed with KalVista logo "K" on one side and "300" on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Ekterly is indicated for symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults and adolescents aged 12 years and older.

4.2 Posology and method of administration

The decision to initiate treatment with oral sebetralstat should be made by a healthcare professional experienced in the management of patients with HAE.

Posology

Adults and adolescents aged 12 years and older
The recommended dose is one 300 mg tablet of Ekterly administered at the earliest recognition of an attack. A second dose may be taken 3 hours after the first dose if response is inadequate, or if symptoms worsen or recur. No more than two doses should be administered in a 24 hour period.

Patients with normal C1-INH HAE (nC1 INH)
Consideration should be given to discontinuing treatment in patients with normal C1-INH HAE (nC1-INH) if a clinical response is not observed (see sections 4.4 and 5.1).

Elderly
No dose adjustment is required for patients above 65 years of age (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment is required for patients with renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B).

Use in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) is not recommended (see section 5.2).

In patients with moderate hepatic impairment who are taking a strong CYP3A4 inhibitor a single dose of 300 mg is recommended when treating an HAE attack (see section 4.5).

Patients taking CYP3A4 inducers
No dose adjustment is required when taking weak CYP3A4 inducers.

In patients taking moderate or strong CYP3A4 inducers a single dose of 900 mg (3 x 300 mg tablets) is recommended when treating an HAE attack (see section 4.5).

Paediatric population

Safety and efficacy in children less than 12 years have not been established.
No data are available.

Method of administration

Ekterly is intended for oral use.

The film-coated tablets can be taken with or without food (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Laryngeal attacks

Following treatment of laryngeal attacks, patients should seek immediate medical attention. If laryngeal attack symptoms worsen after treatment, patients should be managed in an appropriate medical institution.

Normal C1 esterase inhibitor (nC1-INH)

There are no data available on the use of Ekterly in HAE patients with nC1-INH.

Some subcategories of nC1-INH HAE may not respond to treatment due to alternative pathways that do not include plasma kallikrein activation. It is recommended to perform genetic testing, if available, according to the current HAE guidelines, and to discontinue the treatment if clinical response is not observed (see sections 4.2 and 5.1).

QT prolongation

In a clinical trial dedicated to the assessment of cardiac parameters in healthy subjects, a potential of sebetralstat to extend the QT interval was detected but only at high concentrations that are not expected to be reached with the recommended dose. There are no data available for the use of sebetralstat in patients with independent risk factors for QT prolongation such as known pre-existing QT prolongation (either acquired or congenital), electrolyte disturbances, hepatic impairment, concomitant use of drugs interacting with the metabolism of sebetralstat or concomitant use of other medicinal products known to prolong the QT interval. Caution is warranted on the risk of QT prolongation in these patients, especially in patients who have more than one risk factor (see section 5.1).

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose that is to say essentially "sodium free".

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on sebetralstat

Sebetralstat is a substrate of CYP3A4

Itraconazole, a strong CYP3A4 inhibitor, increased the C_{max} of sebetralstat by 135% and the AUC by 420%. The moderate CYP3A4 inhibitor verapamil increased the C_{max} of sebetralstat by 76% and the AUC by 102%. Co-administration with the weak CYP3A4 inhibitor cimetidine caused no change in the exposure of sebetralstat. No dose adjustment is required when taking CYP3A4 inhibitors.

Phenytoin, a strong CYP3A4 inducer, reduced the C_{max} of sebetralstat by 66% and the AUC by 83%. The moderate CYP3A4 inducer efavirenz reduced the C_{max} of sebetralstat by 63% and the AUC by 79%. Co-administration with the weak CYP3A4 inducer modafinil caused no clinically relevant change in the exposure of sebetralstat. No dose adjustment is required when taking weak CYP3A4 inducers.

In patients taking strong or moderate CYP3A4 inducers (e.g. rifampicin, efavirenz, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital), it is recommended that an HAE attack is treated with a dose of 900 mg (3 x 300 mg tablets).

In patients with moderate hepatic impairment who are taking a strong CYP3A4 inhibitor (e.g. erythromycin, clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, ritonavir) a single dose of 300 mg is recommended when treating an HAE attack.

Gastric Acid Reducing Agents
No dedicated *in vivo* drug-drug interaction (DDI) study with gastric acid reducing agents was performed. Thus, the effect of gastric acid reducing agents on the pharmacokinetics of sebetralstat is unknown. Caution should be used when co-administering Ekterly with gastric pH modifying agents such as antacids, proton-pump inhibitors, and histamine 2 receptor antagonists.

Effects of sebetralstat on other medicinal products

No clinical DDI studies assessing the effect of sebetralstat on other medicinal products have been performed.

In vitro data suggest that sebetralstat may inhibit CYP2C9, UGT1A4 and UGT1A9, and transporters OCT2, OATP1B3, MATE1, and MATE2-K. The clinical relevance of these findings is currently unknown. Co-administration of sebetralstat with substrates of these enzymes and transporters which have a narrow therapeutic index (e.g., warfarin, mycophenolic acid, cyclosporine, tacrolimus) should be avoided unless clinically warranted given the risk of increased pharmacokinetic exposure of these co-administered drugs and thus of toxicity. If co-administration is unavoidable, close clinical monitoring is recommended where feasible.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment with Ekterly and for a period of 24 hours after the last dose.

Pregnancy

There are no data from the use of Ekterly in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Ekterly should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk for the fetus (e.g. for treatment of potentially life-threatening laryngeal attacks).

Breast-feeding

It is unknown whether sebetralstat or its metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of sebetralstat and/or its metabolites in milk (see section 5.3).

A risk to the suckling child cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue/abstain from Ekterly therapy, or to discontinue breast-feeding for 24 hours after taking Ekterly, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data regarding the effects of Ekterly on human fertility. No effect on fertility was observed in animal studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Ekterly has minor influence on the ability to drive and use machines.

Dizziness has been reported following the use of Ekterly. This symptom may also occur as a result of an attack of HAE. Patients should be advised not to drive or use machines if they feel dizzy.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Ekterly has been administered to a total of 411 healthy subjects and 239 hereditary angioedema patients. In clinical trials used for registration, 1945 HAE attacks have been treated with Ekterly.

The most common adverse reaction in HAE patients treated with Ekterly is headache (reported by 9.2% of patients). The reported events of headache were generally mild to moderate in severity, non-serious and resolved without any further intervention.

Tabulated list of adverse reactions

The frequency of all adverse reactions listed in the table below is defined using the following convention:

Very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000).

Table 1. Summary of adverse reactions by system organ class and frequency

System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency
Nervous system disorder	Headache	Common
	Dizziness	Common
Gastrointestinal disorders	Vomiting	Common
	Nausea	Common
	Abdominal pain*	Common
	Diarrhoea	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain	Common
Vascular disorders	Hot Flush	Common

* Includes events of abdominal pain and abdominal pain upper.

Paediatric population

In 32 adolescent patients aged 12 to < 18 years old, a total of 390 HAE attacks have been treated with sebetralstat. The safety profile was similar to that observed in adults.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported in clinical trials. There is no available information to identify potential signs and symptoms of overdose. If symptoms should occur, symptomatic treatment is recommended. There is no antidote available.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other haematological agents, drugs used in hereditary angioedema, ATC code: B06AC08.

Mechanism of action

Sebetralstat is a competitive, reversible inhibitor of plasma kallikrein (PKa). By inhibiting PKa, sebetralstat blocks the cleavage of high molecular weight kininogen (HK) and the subsequent generation of bradykinin (BK), thereby halting HAE attack progression which is associated with increased vascular permeability and oedema formation. Sebetralstat also suppresses the activation of positive feedback mechanism of the kallikrein-kinin system (KKS), thereby reducing factor XIIa (FXIIa) and additional PKa production.

Clinical efficacy and safety

KONFIDENT trial

The efficacy of Ekterly for the treatment of HAE attacks in adult and adolescent patients aged 12 years and older was studied in the KONFIDENT trial, a randomised, double-blind, placebo-controlled, three-way cross-over design.

A total of 110 patients treated 264 attacks. The median age of the patients was 39.5 years and ranged from 13 to 74 years. This notably included 13 [11.8%] adolescents and only 4 [3.6%] elderly patients. Patients with HAE type 1 (101 patients [91.8%]) and type 2 (9 patients [8.2%]) were represented in the trial. Patients entered the trial either taking conventional on-demand treatment (86 [78.2%]) or long-term prophylactic treatment (24 [21.8%]). The baseline characteristics of the treated attacks included all attack severities (113 [42.8%] mild, 102 [38.6%] moderate, 38 [14.4%] severe and 7 [2.7%] very severe) and all anatomic locations (142 [53.8%] subcutaneous, 120 [45.5%] mucosal (of which 8 [3%] were laryngeal)).

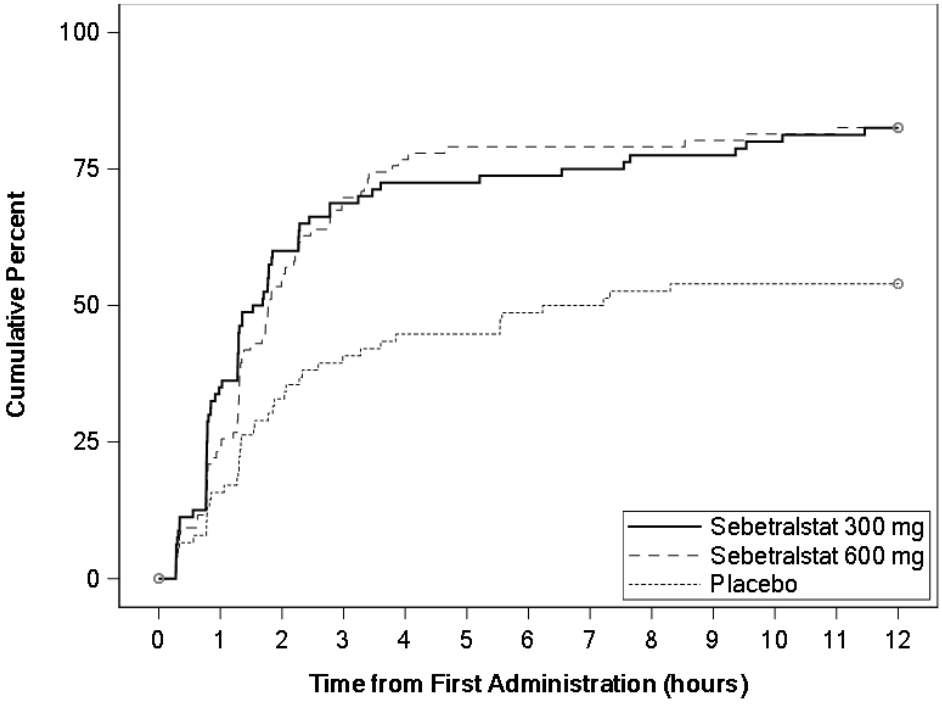
The median time to treatment (IQR) was 41 (6 to 140) minutes.

Of the 264 treated attacks, 87 were treated with 300 mg sebetralstat, 93 were treated with 600 mg sebetralstat, and 84 were treated with placebo. Following treatment of each attack, after at least 3 hours, an additional dose could be taken as determined by the patient if needed based on symptoms.

The primary efficacy endpoint was the time to beginning of symptom relief, defined as at least "a little better" (two time points in a row) within 12 hours of the first sebetralstat administration, as assessed using Patient Reported Global Impression of Change (PGI-C). The PGI-C required patients to assess their attack symptoms using a seven-point scale ("much worse" to "much better"). To achieve the primary endpoint, a patient had to report a positive and sustained response of at least "a little better" two timepoints in a row on the PGI-C within 12 hours.

There was a statistically significant faster time to the beginning of symptom relief for 300 mg sebetralstat (Bonferroni adjusted $p < 0.0001$) and 600 mg sebetralstat (Bonferroni adjusted $p < 0.0013$) compared to placebo (Figure 1).

Figure 1. KONFIDENT trial – Kaplan-Meier plot for time to beginning of symptom relief within 12 hours of dosing

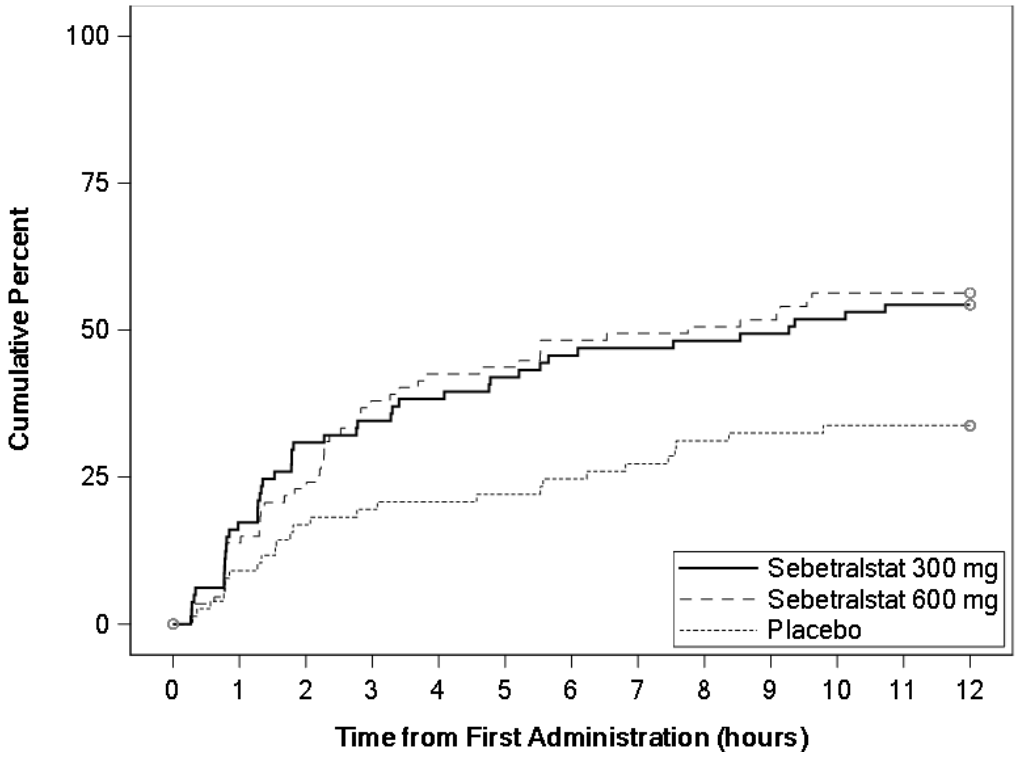


The proportions of patients who took a second dose within 12 hours were 29.9% and 37.6% for 300 mg sebetralstat and 600 mg sebetralstat respectively, which was lower than placebo, 48.8%. The proportion of patients who achieved the primary endpoint without a second administration or before a second administration of 300 mg sebetralstat or 600 mg sebetralstat was 93.9% and 95.8%, respectively.

The first key secondary endpoint was the time to first incidence of decrease in severity from baseline (two time points in a row) within 12 hours of the first sebetralstat administration on the Patient Global Impression of Severity (PGI-S). The PGI-S required patients to assess their attack symptoms using a five-point scale ("none" to "very severe"). To achieve the first key secondary endpoint, a patient had to report a positive and sustained reduction of at least one step on the PGI-S within 12 hours.

There was a statistically significant faster time to reduction in severity for 300 mg sebetralstat (Bonferroni adjusted p = 0.0036) and 600 mg sebetralstat (Bonferroni adjusted p = 0.0032) compared to placebo (Figure 2).

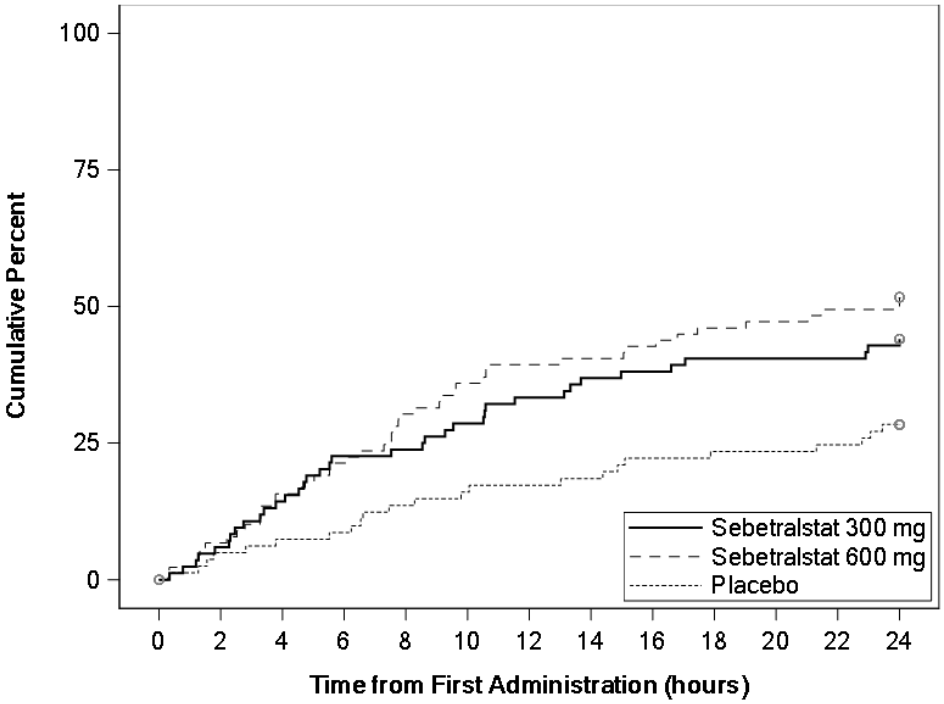
Figure 2. KONFIDENT trial - Kaplan-Meier plot for time to reduction in severity within 12 hours of dosing



The second key secondary endpoint was time to complete attack resolution defined on the PGI-S within 24 hours of dosing. To achieve the second key secondary endpoint, a patient had to report "none" on PGI-S within 24 hours.

There was a statistically significant faster time to complete attack resolution for 300 mg sebetralstat (Bonferroni adjusted p = 0.0022) and 600 mg sebetralstat (Bonferroni adjusted p < 0.0001) compared to placebo (Figure 3).

Figure 3. KONFIDENT trial - Kaplan-Meier plot for time to complete attack resolution within 24 hours of dosing



Assessment of primary and key secondary efficacy endpoint results in the KONFIDENT trial in all predefined subgroups, including use of on-demand treatment only or long-term prophylactic treatment were consistent with the results in the overall population.

KONFIDENT-S trial

In the open-label KONFIDENT-S trial, patients treated multiple attacks with 600 mg sebetralstat for up to 2 years. A total of 134 patients (including 23 adolescents) have treated 1706 attacks. The median number of attacks treated by patients was 8 and ranged from 1-61 attacks. The median number of attacks treated ranged from 0 to 2 attacks per month. The median time from onset of attack to treatment was 10 minutes. For adolescent patients the median time from onset of attack to treatment was 4 minutes. The efficacy results were consistent with the results of the KONFIDENT trial. Efficacy was maintained with repeated treatments.

Laryngeal HAE attacks

A total of 36 laryngeal attacks have been treated in clinical trials.
In the KONFIDENT trial, 4 laryngeal HAE attacks were treated (2 with 300 mg sebetralstat and 2 with 600 mg sebetralstat). In the open label KONFIDENT-S trial, 32 laryngeal attacks were treated with 600 mg sebetralstat. The results were similar to patients with non-laryngeal attacks with respect to time to onset of symptom relief. No events of difficulty swallowing Ekterly tablets were reported.

Normal C1-INH HAE population

There are no data available on the use of Ekterly in HAE patients with nC1-INH (see sections 4.2 and 4.4).

Cardiac Electrophysiology

In the clinical trial dedicated to the assessment of cardiac electrophysiology, a potential of sebetralstat to extend the QT interval was detected but only at high concentrations that are not expected to be reached with the recommended dose. The largest mean increase in QTc interval was 10.4 ms (upper confidence interval = 15.3 ms) after administration of Ekterly (5 times the maximum recommended

dose) in healthy subjects. The increase in the QTc interval was concentration dependent (see section 4.4).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Ekterly in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of hereditary angioedema (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After a dose of 300 mg, sebetralstat was rapidly absorbed with peak plasma concentrations occurring at approximately 1 hour.

Food effect

In an evaluation of food effect, no difference in the AUC of sebetralstat was observed following a dose of 600 mg with a high-fat meal. There was an approximately 29% reduction in C_{max}, and median T_{max} was delayed by 2 hours. Ekterly was administered without regard to food in clinical safety and efficacy trials, and can be taken with or without food.

Distribution

Plasma protein binding in humans is approximately 77%. After a dose of 600 mg radiolabelled sebetralstat, the blood to plasma ratio of radioactivity was approximately 0.65. The geometric mean apparent volume of distribution (Vz/F) was 208 L after a dose of 300 mg.

Elimination

After a dose of 300 mg, the geometric mean elimination half-life of sebetralstat was 3.7 hours. The geometric mean apparent clearance (CL/F) was 38.5 L/h.

Metabolism
Sebetralstat is primarily metabolised by CYP3A4 *in vitro*. Sebetralstat is an *in vitro* substrate of P-glycoprotein and BCRP. After a dose of 600 mg radiolabelled sebetralstat, sebetralstat represented 64.1% of the total plasma radioactivity AUC_{0-24}, with 11 metabolites, each accounting for between 0.39% and 7.1% of the total radioactivity AUC_{0-24}. The most prevalent plasma metabolite is not pharmacologically active.

Sebetralstat is an *in vitro* inhibitor of CYPs 3A4 and 2C9, and of the transporters OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 and OATP1B3.

Sebetralstat is an *in vitro* inducer of CYP3A4. Given its intermittent use and its rapid absorption and elimination, the risk of CYP3A4 induction is considered not to be clinically significant.

Excretion
After a dose of 600 mg radiolabelled sebetralstat to healthy male subjects, approximately 32% of radioactivity was excreted in urine and 63% was excreted in faeces. Approximately 8.7% and 12.5% of the dose was recovered in the urine and faeces, respectively, as unchanged sebetralstat. Sebetralstat is mainly eliminated by hepatic metabolism via the faeces.

Linearity/non-linearity

Across a dose range of 5 mg to 600 mg, the C_{max} of sebetralstat was proportional to dose; the AUC was greater than dose proportional, likely due to emergence of a longer terminal elimination phase at higher doses.

Special populations

Hepatic impairment
The pharmacokinetics of 600 mg sebetralstat were studied in patients with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A or B). In patients with mild hepatic impairment C_{max} was increased by 7% and AUC by 16% compared to patients with normal hepatic function. In patients with moderate hepatic impairment, C_{max} was increased by 63% and AUC was increased by 100%. In patients with moderate hepatic impairment who are taking a strong CYP3A4 inhibitor a single dose of 300 mg is recommended when treating an HAE attack (see sections 4.2 and 4.5).

Renal impairment
Sebetralstat is not primarily renally eliminated and is not administered as a chronic treatment. Sebetralstat pharmacokinetics have not been studied in patients with renal impairment (see section 4.2).

Elderly
KONFIDENT did not include sufficient numbers of patients 65 years of age and older to determine whether they respond differently from younger adult patients (see section 4.2).

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

Concentration-dependent inhibition of plasma kallikrein, measured as a reduction from baseline of specific enzyme activity, was demonstrated to be rapid, with near complete (≥ 95%) suppression of plasma kallikrein as early as 15 minutes after dosing with 300 mg Ekterly in patients with HAE.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential.

Carcinogenicity of sebetralstat was evaluated in a 26-week study in rasH2-Tg transgenic mice and a 104-week study in rats. There were no increases in malignant tumours and no evidence of carcinogenicity in either species at any dose level. Exposure at the highest doses (on an unbound plasma AUC basis) were 0.2 and 0.4 times the maximum recommended human dose (MRHD) in male and female mice respectively, and 5.7 times MRHD in rats.

In a fertility study conducted in rats, there was no effect on mating or fertility at any dose level while an increase in preimplantation loss was observed at the high dose level of 600 mg/kg/day (7.7 times human exposure at the MRHD based on unbound AUC levels). Embryofetal development studies were conducted in rats and rabbits. In rats, sebetralstat and/or its metabolites was shown to cross the placenta; malformations (cleft palate, ventricular septal defect) and embryofetal lethality were reported at 600 mg/kg/day (12 times human exposure at the MRHD based on unbound AUC levels); the no observed adverse effect level for embryofetal development was 300 mg/kg/day (3.0-times human exposure at the MRHD based on unbound AUC levels). In rabbits, no malformations or embryo-fetal lethality were observed at doses up to 300 mg/kg/day (6.8-times human exposure at the MRHD based on unbound AUC levels); potential developmental effects associated with PKa inhibition may not have been fully captured in rabbits due to interspecies difference in pharmacological activity of sebetralstat. There were no adverse developmental effects in a rat pre- and-post natal development study at doses up to 450 mg/kg/day.

Administration of a single dose of radiolabelled sebetralstat to lactating rats resulted in similar concentrations of total radioactivity in milk and plasma, with the maximum concentration observed at 1 hour post dose. By 24 hours post dose mean levels of radioactivity in both milk and plasma were close to background.

Environmental risk assessment studies have shown that sebetralstat has the potential to accumulate and may persist in some aquatic sediment systems.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium (E468)
Povidone K30 (E1201)
Magnesium stearate (E470b)

Film-coatings

Macrogol poly(vinyl alcohol) grafted copolymer (E1209)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Glycerol monocaprylocaprate (Type 1) (E471)
Poly(vinyl alcohol) (E1203)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide black (E172)
Maltodextrin (E1400)
Guar galactomannan (E412)
Hypromellose (E464)
Triglycerides, medium-chain

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

oPA/Al/PVC with aluminium lidding blisters (1 film-coated tablet per blister).

The film-coated tablets are packed in a blister encased in a child-resistant cardboard wallet. The wallets are contained in a cardboard box.

Pack size: 4 or 6 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76,
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1975/001
EU/1/25/1975/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 17 September 2025

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

09/2025

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
United Kingdom

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ekterly 300 mg film-coated tablets
sebetralstat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 300 mg sebetralstat.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

4 film-coated tablets
6 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

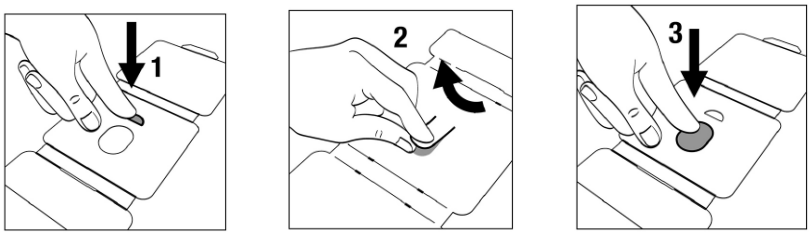
EU/1/25/1975/001 4 film-coated tablets
EU/1/25/1975/002 6 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE



1. Push through half circle.
2. Flip over and peel back tab.
3. Push pill through foil.

16. INFORMATION IN BRAILLE

Ekterly

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

CHILD RESISTANT WALLET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ekterly 300 mg film-coated tablets
sebetralstat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 300 mg sebetralstat.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

1 film-coated tablet

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

KalVista Pharmaceuticals [Logo]

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

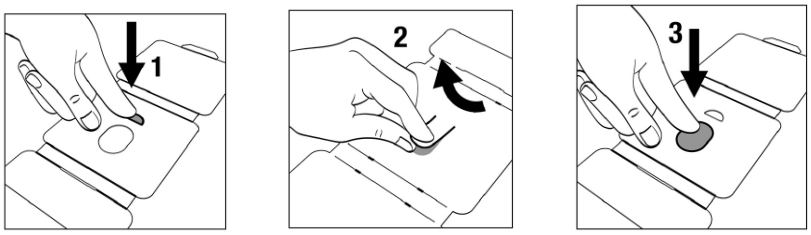
EU/1/25/1975/001 4 film-coated tablets
EU/1/25/1975/002 6 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE



1. Push through half circle.
2. Flip over and peel back tab.
3. Push pill through foil.

16. INFORMATION IN BRAILLE

[Braille will appear on the outer carton]

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

Not applicable.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ekterly 300 mg film-coated tablets
sebetralstat

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

KalVista Pharmaceuticals [Logo]

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Ekterly 300 mg film-coated tablets
sebetralstat

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Ekterly is and what it is used for
2. What you need to know before you take Ekterly
3. How to take Ekterly
4. Possible side effects
5. How to store Ekterly
6. Contents of the pack and other information

1. What Ekterly is and what it is used for

Ekterly is a medicine that contains the active substance sebetralstat.

Ekterly is indicated for symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults and adolescents aged 12 years and older.

HAE often runs in families, but some people may not have a family history. Three types of HAE are known, based on the type of genetic defect and its effect on a protein that circulates in your blood, named C1 esterase inhibitor (C1-INH). A person can have low levels of C1-INH in the body (type 1 HAE), poorly functioning C1-INH (type 2 HAE), or HAE with normal C1 esterase inhibitor (HAE nC1-INH). The last type is extremely rare. All three types can cause attacks and produce the same clinical symptoms of localized swelling and pain in different parts of the body including:
- hands and feet
- face, eyelids, lips or tongue
- voice-box (larynx), which may make breathing difficult
- genitals

When C1-INH does not work properly this leads to too much quantity of the enzyme ‘plasma kallikrein’, which in turn increases the levels of ‘bradykinin’ in your bloodstream. Overproduction of bradykinin causes swelling and inflammation.

The active substance in Ekterly, sebetralstat, works by blocking the activity of plasma kallikrein and helps reduce the levels of bradykinin. When taken at the start of or during an attack, this will keep the attack from progressing and stop the swelling and pain.

2. What you need to know before you take Ekterly

Do not take Ekterly
- if you are allergic to sebetralstat or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before taking Ekterly if you:
- have moderate or severely reduced liver function which could increase blood levels of sebetralstat
- are at risk of a certain heartbeat abnormality, known as QT prolongation, or take a medication known to prolong the QT interval.

After taking Ekterly for a laryngeal attack (affecting the voice box) it is important **to seek immediate medical attention particularly if laryngeal attack symptoms worsen after treatment.**

Hereditary angiodema with normal C1 inhibitor may not respond to treatment with Ekterly.
Talk to your doctor if you have any concerns about this medicine.

Children
Ekterly is not recommended in children less than 12 years. This is because it has not been studied in this age group.

Other medicines and Ekterly
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is because some other medicines can affect the way Ekterly works.

In particular, tell your doctor or pharmacist if you are taking the following medicines.
- These medicines may increase the levels of Ekterly in the blood and therefore increase the risk of side effects:
    - antibiotic medicines (e.g. erythromycin, clarithromycin)
    - some medicines for fungal infections (e.g. itraconazole, ketoconazole)
    - antiviral medicines (e.g. ritonavir)
- These medicines may decrease the levels of Ekterly in the blood and therefore may need a dose adjustment:
    - antibiotic medicines (e.g. rifampicin)
    - antiviral medicines (e.g. efavirenz)
    - some medicines used for epilepsy (e.g. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital).

If you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before taking Ekterly.

Ekterly with food and drink
This medicine can be taken with or without food (see section 3).

Pregnancy, breast-feeding and fertility
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine. There is limited information on the safety of Ekterly used during pregnancy and breast-feeding. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Ekterly during pregnancy and to avoid breast-feeding for 24 hours after taking Ekterly. Your doctor will discuss the benefits and risks of taking Ekterly during pregnancy and breast-feeding with you.

Driving and using machines
Do not drive or use machines if you feel dizzy as a result of your HAE attack or after using Ekterly.

Ekterly contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Ekterly

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is one 300 mg tablet of Ekterly which must be taken at the earliest sign that you are having an attack. An additional dose of one 300 mg tablet of Ekterly may be taken 3 hours after the first dose if symptoms persist. No more than two 300 mg tablets of Ekterly should be taken in 24 hours.

Swallow the tablet whole with some water, if required. The tablet can be taken with or without food.

Your doctor will prescribe only taking a single 300 mg tablet of Ekterly when treating an attack if you have problems with your liver (moderately reduced liver function) **and are also** taking medicines known as strong CYP3A4 inhibitors such as itraconazole which is used to treat fungal infections.

If you are taking medicines known as strong or moderate CYP3A4 inducers such as phenytoin (used to treat epilepsy) or efavirenz (an anti-viral medicine) your doctor will prescribe three 300 mg tablets of Ekterly to be taken together at the same time when treating an attack.

If you take more Ekterly than you should
Tell your doctor immediately if you have taken too many Ekterly tablets.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):
- Headache
- Vomiting
- Feeling sick (nausea)
- Abdominal pain
- Dizziness
- Back pain
- Hot flush
- Diarrhoea

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Ekterly

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister wallet after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Ekterly contains
- The active substance is sebetralstat.
- The other ingredients are:
  Tablet core: microcrystalline cellulose; croscarmellose sodium; povidone K30; magnesium stearate (see section 2 “Ekterly contains sodium”).
  Film-coatings: macrogol poly(vinyl alcohol) grafted copolymer, talc; titanium dioxide (E171), glycerol monocaprylocaprate (Type 1), poly(vinyl alcohol), iron oxide yellow (E172), iron oxide black (E172), maltodextrin, guar galactomannan, hypromellose, triglycerides, medium chain.

What Ekterly looks like and contents of the pack
Ekterly 300 mg film-coated tablets are yellow, oval (approximately 15 mm x 9 mm), biconvex tablets debossed with KalVista logo “K” on one side and “300” on the other side. The film-coated tablets are packed in a blister encased in a child-resistant cardboard wallet. The wallets are contained in a cardboard box. Please see the pack for opening instructions. The pack contains 4 or 6 film-coated tablets. Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder:
KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.,
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76,
Ireland

Manufacturer:
Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
United Kingdom

This leaflet was last revised in 09/2025

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

本剤は追加モニタリングの対象です。これにより、新規の安全性情報をすみやかに特定することができます。医療従事者の皆様には、副作用が疑われた場合はご報告ください。副作用を報告する方法については、4.8 項をご覧ください。

１．医薬品名
Ekterly 300 mg フィルムコーティング錠

２．処方及び組成
1 錠中にセベトラルスタット 300mg を含有するフィルムコーティング錠。
添加物のリストについては、6.1 項を参照してください。

３．剤形
フィルムコーティング錠
黄色、楕円形（約 15mm×9mm）、両凸の錠剤で、片側に KalVista のロゴ「K」、もう一方の側に「300」の刻印があります。

４．臨床使用
4.1 適応症
Ekterly は、成人および 12 歳以上の青少年における遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作治療。

4.2 用法•用量及び投与方法
経口セベトラルスタットによる治療を開始するかどうかの決定は、HAE 患者を管理した経験がある医療専門家が行う必要があります。

投与量
12 歳以上の成人および青少年 推奨用量は、発作を認識した時点で、可能な限り速やかに Ekterly 錠 300 mg を 1 錠服用する。効果が不十分な場合、または症状が悪化もしくは再発した場合は、初回服用から 3 時間後に 2 回目の服用をすることができます。24 時間以内に 2 回を超えて服用しないでください。
正常 C1-INH HAE（nC1 INH）の患者
正常 C1-INH HAE（nC1-INH）患者では、臨床反応が認められない場合には治療の中止を検討する必要があります（セクション 4.4 および 5.1 を参照）。

高齢者
65 歳以上の患者では用量調整は必要ありません（セクション 5.2 を参照）。
腎機能障害
腎機能障害のある患者では用量調整は必要ありません（5.2 項を参照）。
肝機能障害
軽度または中等度の肝機能障害（Child-Pugh A または B）の患者では、用量調整は必要ありません。
重度の肝機能障害（Child-Pugh C）の患者への使用は推奨されません（5.2 項を参照）。強力な CYP3A4 阻害剤を服用している中等度の肝機能障害患者は 300 mg 単回投与が推奨されます（セクション 4.5 を参照）。
CYP3A4 誘導剤を服用している患者
弱い CYP3A4 誘導剤を服用している場合の用量調整は必要ありません。
中程度または強力な CYP3A4 誘導剤を服用している患者の場合、HAE 発作の治療には 900 mg（3x300 mg 錠）の単回投与が推奨されます（セクション 4.5 を参照）。
小児
12 歳未満の小児における安全性および有効性は確立されていません。
利用可能なデータはありません。

投与方法
Ekterly は経口用です。
フィルムコーティング錠は食事の有無にかかわらず服用できます（5.2 項参照）。

4.3 禁忌
有効成分または 6.1 項に記載されているいずれかの添加剤に対する過敏症のある患者

4.4 使用上の特別な警告と注意事項
喉頭発作
喉頭発作の治療後、患者は直ちに医師の診察を受ける必要があります。治療後も喉頭発作の症状が悪化した場合は、適切な 医療機関で治療を受ける必要があります。
正常 C1 インヒビター（nC1-INH）
nC1-INH を伴う HAE 患者における Ekterly の使用に関するデータは得られていません。
nC1-INH HAE の一部のサブカテゴリーは、血漿カリクレイン活性化を伴わない代替経路のため、治療に反応しない可能性があります。可能であれば、最新の HAE ガイドラインに従って遺伝子検査を実施し、臨床反応が認められない場合は治療を中止することが推奨されます（4.2 項および 5.1 項参照）。

QT 延長
健康な被験者における心臓パラメータの評価を目的とした臨床試験において、セベトラルスタットが QT 間隔を延長させる可能性が認められましたが、推奨用量では到達しないと考えられる高濃度においてのみ認められました。QT 延長の独立したリスク因子（既知の QT 延長（後天性または先天性）、電解質異常、肝機能障害、セベトラルスタットの代謝と相互作用する薬剤の併用、または QT 間隔を延長することが知られている他の医薬品の併用など）を有する患者におけるセベトラルスタットの使用に関するデータは得られていません。QT 延長のリスクについては注意が必要です。これらの患者、特に複数の危険因子を有する患者では、QT 延長のリスクに注意する必要があります（セクション 5.1 を参照）。

賦形剤
この医薬品は、1 回投与量あたり 1 mmol（23 mg）未満のナトリウムを含み、実質的に「ナトリウムを含まない」医薬品です。

4.5 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用
セベトラルスタットに対する他の医薬品の影響
セベトラルスタットは CYP3A4 の基質である
強力な CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールは、セベトラルスタットの Cmax を 135%、AUC を 420%増加させました。中程度の CYP3A4 阻害剤であるベラパミルは、セベトラルスタットの Cmax を 76%、AUC を 420%増加させました。AUC は 102%増加しました。弱い CYP3A4 阻害剤であるシメチジンとの併用は、セベトラルスタットの曝露量に変化をもたらしませんでした。CYP3A4 阻害剤を服用している場合、用量調整は必要ありません。
強力な CYP3A4 誘導剤であるフェニトインは、セベトラルスタットの Cmax を 66%減少させ、AUC を 83%減少させました。
中等度の CYP3A4 誘導薬であるエファビレンツは、セベトラルスタットの Cmax を 63%、AUC を 79%低下させました。弱い CYP3A4 誘導薬であるモダフィニルとの併用投与は、セベトラルスタットの曝露量に臨床的に意義のある変化を及ぼしませんでした。弱い CYP3A4 誘導薬を服用している場合の用量調節は必要ありません。
強力または中程度の CYP3A4 誘導剤（リファンピシン、エファビレンツ、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビター ルなど）を服用している患者では、HAE 発作は 900mg の用量で治療することが推奨されます（300mg 錠×3）。
強力な CYP3A4 阻害剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、リトナビル など）を服用している中等度の肝機能障害のある患者の場合、HAE 発作の治療には 300 mg の単回投与が推奨されます。
胃酸抑制剤
胃酸抑制剤を併用した in vivo 薬物相互作用（DDI）試験は実施されていません。したがっ

て、胃酸抑制剤がセベトラルスタットの薬物動態に及ぼす影響は不明です。Ekterly を制酸剤、プロトンポンプ阻害薬、ヒスタミン 2 受容体拮抗薬などの胃 pH 調整剤と併用する場合は注意が必要です。
セベトラルスタットの他の医薬品への影響
セベトラルスタットの他の医薬品に対する効果を評価する臨床 DDI 試験は実施されていません。in vitro データでは、セベトラルスタットが CYP2C9、UGT1A4、UGT1A9、およびトランスポーターOCT2、OATP1B3、 MATE1、MATE2-K を阻害する可能性が示唆されています。これらの知見の臨床的意義は現時点では不明です。これらの酵素およびトランスポーターの基質で治療係数の狭い薬剤（例：ワルファリン、ミコフェノール酸、シクロスポリン、タク ロリムス）とセベトラルスタットの併用は、併用薬剤の薬物動態学的曝露量の増加、ひいては毒性発現のリスクを考慮すると、臨床的に必要な場合を除き避けるべきです。併用が避けられない場合は、可能な限り綿密な臨床モニタリングを行うことが推奨されます。

小児
相互作用試験は成人に対してのみ実施されています

4.6 生殖能力、妊娠、授乳

出産可能な女性
妊娠の可能性がある女性は、Ekterly による治療中および最終投与後 24 時間は効果的な避妊を行う必要があります。

妊娠
妊婦における Ekterly の使用に関するデータはありません。動物実験において生殖毒性が示されています（5.3 項参照）。
Ekterly は、胎児に対する潜在的なリスクよりも潜在的なメリットが上回る場合にのみ、妊娠中に使用する必要があります （例：生命を脅かす可能性のある喉頭発作の治療）。

授乳
セベトラルスタットまたはその代謝物が母乳中に排泄されるかどうかは不明です。動物における既存の薬力学的／毒性学的データでは、セベトラルスタットおよび／またはその代謝物が母乳中に排泄されることが示唆されています（5.3 項参照）。

乳児へのリスクを排除することはできません。

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続、投与中止あるいは服用後 24

時間の授乳中止を検討する必要があります。

生殖能力

Ekterly がヒトの生殖能力に及ぼす影響に関するデータはありません。動物実験では生殖能力への影響は認められませんでした（5.3 項参照）。

4.7 運転能力および機械操作能力への影響

運転や機械の操作能力には、わずかに影響があります。Ekterly の使用後にめまいが報告されています。この症状は HAE の発作の結果として現れることもあります。めまいを感じた場合は、運転や機械の操作を控えるよう患者に指導してください。

4.8 望ましくない影響

安全性プロファイルの概要

Ekterly は、合計 411 人の健常被験者と 239 人の HAE 患者に投与されました。承認申請に使用された臨床試験では、1945 件の HAE 発作が Ekterly で治療されました。Ekterly で治療された HAE 患者における最も多くみられた副作用は頭痛（患者の 9.2%に報告）です。報告された頭痛は、概ね軽度から中等度で、非重篤であり、追加の処置なしに改善しました。

副作用一覧表

下の表に記載されているすべての副作用の頻度は、次の規則に従って定義されています。非常に多くみられる（≥ 1/10）、よくみられる（≥ 1/100 ～ <1/10）、みられる（≥1/1000～＜1/100）、まれ（≥1/10000～＜1/1000）、非常にまれ（＜1/10000）。

表 1. 器官別および頻度別の副作用の概要

器官クラス	副作用頻度	
神経系障害	頭痛	よくみられる
	浮動性めまい	よくみられる
胃腸障害	嘔吐	よくみられる
	悪心	よくみられる
	腹痛*	よくみられる
	下痢	よくみられる
筋骨格系および結合組織疾患	背部痛	よくみられる
血管障害	ほてり	よくみられる

※腹痛、上腹部痛の事象を含みます。

小児

12 歳から 18 歳未満の青年患者 32 名を対象に、合計 390 件の HAE 発作がセベトラルスタットで治療されました。
安全性プロファイルは成人で観察されたものと同様でした。
疑わしい副作用の報告
医薬品の承認後、副作用が疑われた場合の報告は重要です。これにより、医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングすることができます。医療従事者は、副作用が疑われた場合、付録 V に記載されている国の報告システムを通じて報告することが求められています。

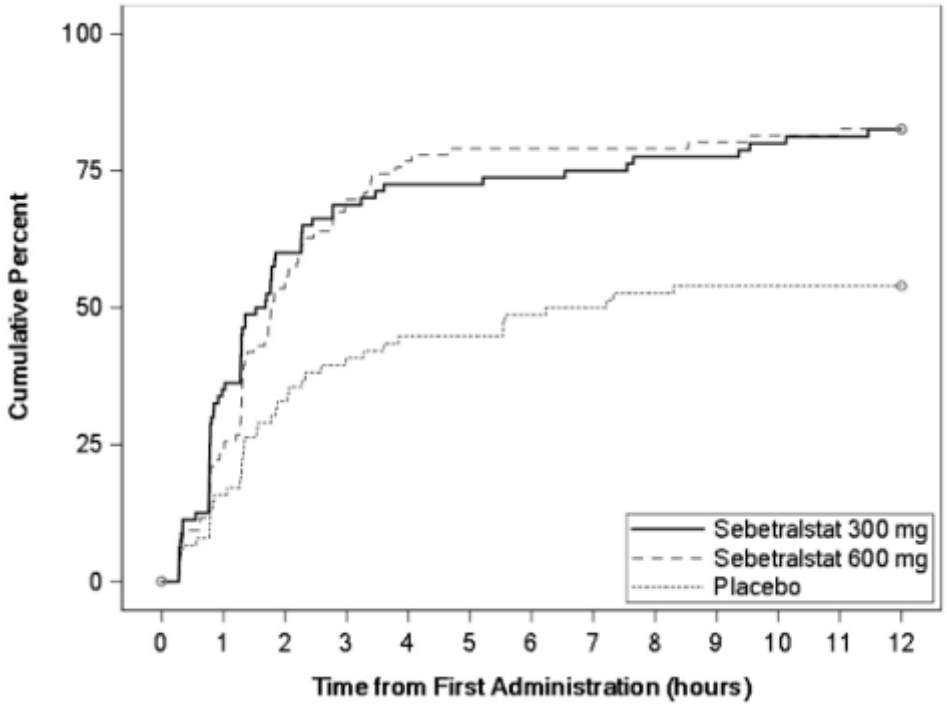
4.9 過剰摂取
臨床試験において過剰摂取の症例は報告されていません。過剰摂取の潜在的な徴候や症状を特定できる情報はありません。症状が現れた場合は、対症療法が推奨されます。解毒剤はありません。

５．薬理学的特性
5.1 薬力学的特性
薬物治療グループ:その他の血液学的薬剤、HAE に使用される薬剤、ATC コード:B06AC08。
作用機序
セベトラルスタットは、血漿カリクレイン（PKa）の競合的かつ可逆的な阻害剤です。PKa を阻害することで、セベトラルスタットは高分子量キニノーゲン（HK）の分解とそれに続くブラジキニン（BK）の生成を阻害し、HAE の発作進行を抑制します。血管透過性の増加および浮腫形成。セベトラルスタットは、カリクレイン-キニン系（KKS）の正のフィードバック機構の活性化も抑制し、それによって第 XIIa 因子（FXIIa）および追加の PKa 産生を減少させます。

臨床的有効性と安全性
KONFIDENT 試験
12 歳以上の成人および青年患者の HAE 発作の治療における Ekterly の有効性は、ランダム化二重盲検プラセボ対照三元クロスオーバー試験である KONFIDENT 試験で検証されました。
合計 110 名の患者が 264 件の発作を治療しました。患者の年齢中央値は 39.5 歳で、13 歳から 74 歳までででした。特に、13 名（11.8%）が青年期患者であり、高齢者はわずか 4 名（3.6%）でした。
本試験には、HAE タイプ 1（101 名 [91.8%]）およびタイプ 2（9 名 [8.2%]）の患者が参加しました。患者は、従来のオンデマンド治療（86 名 [78.2%]）または長期予防治療（24 名 [21.8%]）のいずれかを受けて試験に参加しました。治療対象となった発作のベースライン特性は、す

べての発作重症度（軽症 113 名 [42.8%]、中等症 102 名 [38.6%]、重症 38 名 [14.4%]、非常に重症 7 名 [2.7%]）およびすべての解剖学的部位（皮下 142 名 [53.8%]、粘膜 120 名 [45.5%]（うち喉頭 8 名 [3%]））でした。
治療までの平均時間（IQR）は 41（6～140）分でした。
治療された 264 の発作のうち、87 は 300mg のセベトラルスタット、93 は 600mg のセベトラルスタットそして 84 はプラセボで治療されました。
各発作の治療後、少なくとも 3 時間経過後、症状に応じて必要に応じて患者の判断で追加投与が可能でした。
主要有効性エンドポイントは、症状緩和の開始までの時間であり、セベトラルスタットの初回投与から 12 時間以内に少なくとも「やや改善」（2 つの時点連続）と定義され、患者報告による全般的変化印象（PGI-C）を用いて評価しました。PGI-C では、患者に 7 段階評価尺度（「非常に悪化」から「非常に改善」）を用いて発作症状を評価してもらいました。主要評価項目を達成するには、患者が 12 時間以内に PGI-C で少なくとも 2 回連続して「やや改善」以上の肯定的かつ持続的な反応を報告する必要がありました。
300mg では症状緩和が始まるまでの時間が統計的に有意に早い時間でした。
セベトラルスタット（ボンフェローニ補正 $p<0.0001$）およびセベトラルスタット 600mg（ボンフェローニ補正 $p<0.0013$）
プラセボとの比較（図１）

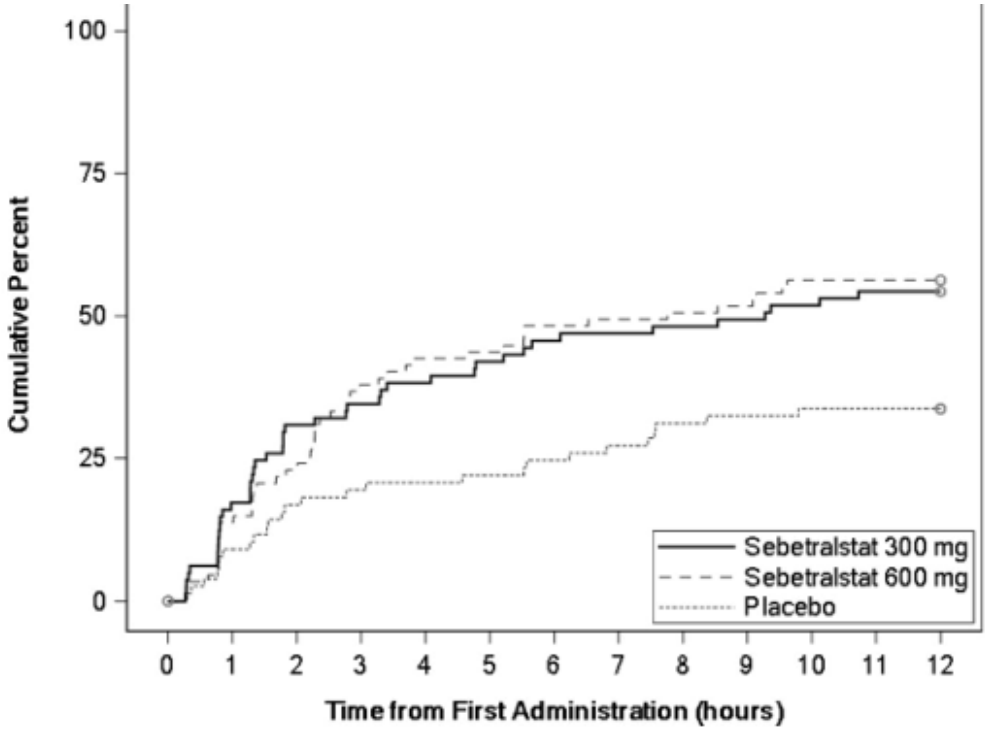
図１　KONFIDENT 試験－投与後 12 時間以内に症状緩和が始まるまでの時間 Kaplan-Meier プロット



12 時間以内に 2 回目の投与を受けた患者の割合は、セベトラルスタット 300 mg 群で 29.9%、セベトラルスタット 600 mg 群で 37.6%であり、プラセボ群の 48.8%よりも低い割合でした。2 回目の投与を受けず、または 2 回目の投与前に主要評価 項目を達成した患者の割合は、セベトラルスタット 300 mg 群で 93.9%、セベトラルスタット 600 mg 群で 95.8%でした。

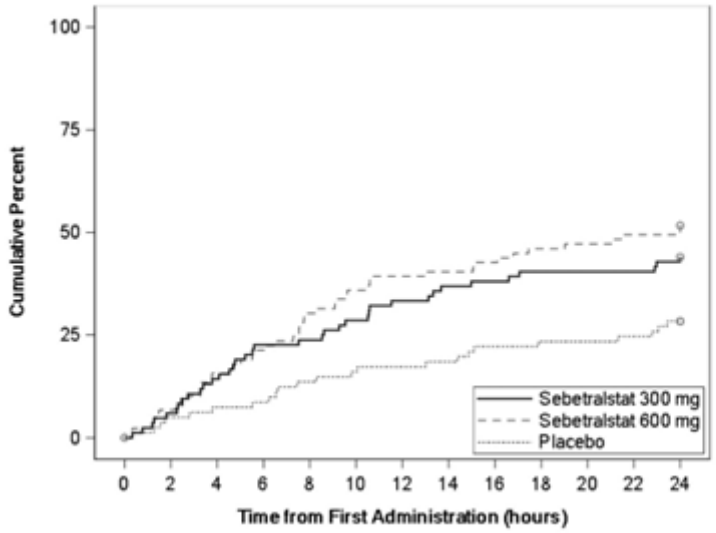
最初の主要な副次評価項目は、セベトラルスタット初回投与後 12 時間以内に、患者全般重症度評価尺度（PGI-S）において、ベースラインからの重症度低下（2 時点連続）が初めて認められるまでの時間でした。PGI-S では、患者は発作症状を 5 段 階評価尺度（「なし」から「非常に重症」）で評価しました。最初の主要な副次評価項目を達成するには、患者は 12 時間 以内に PGI-S で少なくとも 1 段階の重症度低下が持続的であることを報告しなければなりませんでした。
セベトラルスタット 300 mg 投与群では、統計的に有意に重症度軽減までの時間が短縮しました
（Bonferroni 調整 p=0.0036）および 600 mg セベトラルスタット（Bonferroni 調整 p=0.0032）をプラセボと比較しました（図 2）。

図 2. KONFIDENT 試験-投与後 12 時間以内に重症度が軽減するまでの時間に関する Kaplan-Meier プロット



2 つ目の主要な副次評価項目は、投与後 24 時間以内に PGI-S で定義された発作が完全に消失するまでの時間でした。この 2 つ目 の主要な副次評価項目を達成するには、患者が 24 時間以内に PGI-S で「発作なし」と報告する必要がありました。
セベトラルスタット 300 mg では、発作の解決までの時間が統計的に有意に短縮された。（Bonferroni 調整 p=0.0022）および 600 mg セベトラルスタット（Bonferroni 調整 p<0.00001）をプラセボと比較しました（図３）

図 3. KONFIDENT 試験-投与後 24 時間以内に発作が完全に消失するまでの時間の Kaplan-Meier プロット



KONFIDENT 試験では、オンデマンド治療のみの使用または長期予防治療の使用を含む、すべての事前定義されたサブグループにおける主要および主要な副次的有効性エンドポイントの結果の評価が、全体の集団の結果と一致していました。

KONFIDENT-S 試験

オープンラベルの KONFIDENT-S 試験では、患者は最長 2 年間にわたり、セベトラルスタット 600mg を投与され、複数回の発作を治療しました。合計 134 名の患者（23 名の青年を含む）が 1,706 回の発作を治療しました。患者が治療した発作回数の中央値は 8 回で、1 回から 61 回の範囲でした。治療した発作回数の中央値は、月あたり 0 回から 2 回の範囲でした。発作発現から治療開始までの時間の中央値は 10 分でした。青年期患者では、発作発現から治療開始までの時間の中央値は 4 分でした。有効性の結果は KONFIDENT 試験の結果と一致していました。有効性は反復治療によって維持されました。

喉頭 HAE 発作

臨床試験では合計 36 件の喉頭発作が治療されました。

KONFIDENT 試験では、喉頭 HAE 発作 4 例（セベトラルスタット 300 mg を 2 例、セベトラルスタット 600 mg を 2 例）が治療されました。オープンラベルの KONFIDENT-S 試験では、喉頭発作 32 例がセベトラルスタット 600mg で治療されました。症状緩和発現までの時間に関しては、喉頭以外の発作患者と同様の結果が得られました。Ekterly 錠の嚥下困難は報告されていません。

正常 C1-INH HAE 集団

nC1-INH を伴う HAE 患者における Ekterly の使用に関するデータはありません（セクション 4.2 および 4.4 を参照）。

心臓電気生理学
心臓電気生理学的評価を目的とした臨床試験において、セベトラルスタットによる QT 間隔延長の可能性が認められましたが、推奨用量では到達しないと考えられる高濃度でのみ認められました。健常被験者における Ekterly（最大推奨用量の 5 倍）投与後の QTc 間隔の最大平均延長は 10.4ms（信頼区間上限=15.3ms）でした。
QTc 間隔の延長は濃度依存的でした（4.4 項参照）。

小児
欧州医薬品庁は、遺伝性血管性浮腫の治療における小児集団の 1 つ以上のサブセットにおける Ekterly の試験結果を提出する義務を延期しました（小児での使用に関する情報については、セクション 4.2 を参照）。

5.2 薬物動態特性
吸収
300 mg を投与後、セベトラルスタットは急速に吸収され、約 1 時間で血漿中濃度のピークに達しました。

食事の影響
食事の影響を検討した結果、高脂肪食とともにセベトラルスタット 600mg を投与した場合には、セベトラルスタットの AUC に差異は認められず、Cmax は約 29%減少し、Tmax の中央値は 2 時間遅れました。Ekterly は臨床安全性および有効性試験において食事の有無にかかわらず投与されており、食事の有無にかかわらず服用できます。

分布
ヒトにおける血漿タンパク質結合率は約 77%です。放射性標識セベトラルスタット 600mg 投与後、放射能の血中濃 度と血漿濃度の比は約 0.65 でした。300mg 投与後の幾何平均見かけ分布容積（Vz/F）は 208L でした。

排除
セベトラルスタット 300mg 投与後、幾何平均消失半減期は 3.7 時間でした。幾何平均見かけクリアランス（CL/F）は 38.5L/時でした。

代謝
セベトラルスタットは、in vitro において主に CYP3A4 によって代謝されます。セベトラルスタットは、P 糖タンパ ク質および BCRP の基質です。放射性標識セベトラルスタット 600mg を投与後、セベトラルスタットは血漿中放 射能 AUC0-24 の 64.1%を占め、11 種類

の代謝物がそれぞれ 0.39%～7.1%を占めました。最も一般的な血漿中代謝物は薬理活性を有していません。
セベトラルスタットは、CYP3A4 および 2C9、およびトランスポーターOAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3 の in vitro 阻害剤です。
セベトラルスタットは、CYP3A4 の in vitro 誘導剤です。間欠的な使用と迅速な吸収•排泄を考慮すると、CYP3A4 誘導のリスクは臨床的に重要ではないと考えられます。

排泄
健康な男性被験者に放射性標識セベトラルスタット 600 mg を投与したところ、糞中から投与量の約 63%（未変化体として 12.5%）、尿中から投与量の約 32%（未変化体として 8.7%）が回収されました。セベトラルスタットは主に肝代謝により糞便中に排泄されます。

線形性/非線形性
5 mg から 600 mg の用量範囲にわたって、セベトラルスタットの Cmax は用量に比例しました。AUC は用量比例よりも大きくなっていましたが、これはおそらく、用量が高いほど末端消失相が長くなるためです。
特別な集団
肝機能障害 セベトラルスタット 600 mg の薬物動態試験は、軽度および中等度の肝機能障害（ChildPugh 分類 A または B）患者を対象に行われました。軽度肝機能障害患者では、正常肝機能患者と比較して、Cmax が 7%、AUC が 16%増加しました。中等度肝機能障害患者では、Cmax が 63%、AUC が 100%増加しました。強力な CYP3A4 阻害剤を服用している中等度肝機能障害患者は、300mg の単回投与が推奨されます（4.2 項および 4.5 項参照）。
腎機能障害
セベトラルスタットは主に腎臓から排泄されず、慢性治療薬として投与されることはありません。
セベトラルスタットの薬物動態は腎機能障害患者では試験されていません(4.2 項を参照)。

高齢者
KONFIDENT 試験では、65 歳以上の患者数が十分ではなかったため、成人患者とは異なる反応を示すかどうかを判断できませんでした （セクション 4.2 を参照)。

薬物動態/薬力学的関係
特定の酵素活性のベースラインからの減少として測定される血漿カリクレインの濃度依存的阻害は迅速であることが実証され、HAE 患者に Ekterly300 mg を投与してからわずか 15 分後には血漿カリクレインのほぼ完全な（≥95%）抑制が認められました。

5.3 非臨床安全性データ

非臨床データでは、安全性薬理学、反復投与毒性、遺伝毒性、発がん性に関する従来の試験に基づき、人間に対する特別な危険性は明らかにされていません。

セベトラルスタットの発がん性は、rasH2-Tg トランスジェニックマウスを用いた 26 週間の試験およびラットを用いた 104 週間の試験で評価されました。いずれの種においても、いかなる用量においても悪性腫瘍の増加は認められず、発がん性の証拠も認められませんでした。最高用量（非結合型血漿 AUC ベース）での曝露量は、雄マウスではヒトに対する最大推奨用量（MRHD）の 0.2 倍、雌マウスでは 0.4 倍であり、ラットでは MRHD の 5.7 倍でした。

ラットで実施された生殖能力試験では、いずれの用量でも交尾または生殖能力に影響は認められなかったが、600 mg/kg/日（非 結合型 AUC レベルに基づく MRHD でのヒトの曝露量の 7.7 倍）の高用量で着床前損失の増加が認められました。胚•胎児発育試験はラットおよびウサギで実施されました。ラットでは、セベトラルスタットおよび/またはその代謝物は胎盤を通過することが示され、600 mg/kg/日（非結合型 AUC レベルに基づく MRHD でのヒトの曝露量の 12 倍）で奇形（口蓋裂、心室中隔欠損）および胚•胎児致死が報告されました。胚•胎児発育に対する無有害作用量は 300 mg/kg/日（非結合型 AUC レベルに基づく MRHD でのヒトの曝露量の 3.0 倍）でした。ウサギでは、300 mg/kg/日（遊離 AUC に基づくヒトの MRHD 曝露量の 6.8 倍）までの用量で奇形および胚•胎児致死は認められませんでした。セベトラルスタットの薬理活性には種差があるため、PKa 阻害に関連する潜在的な発達への影響はウサギでは十分に捉えられていない可能性があります。ラットを用いた出生前および出生後発達試験では、450 mg/kg/日までの用量で有害な発達影響は認められませんでした。

授乳中のラットに放射性標識セベトラルスタットを単回投与したところ、乳汁中および血漿中の総放射能濃度は同程度となり、投与 1 時間後に最高濃度が観察されました。投与 24 時間後までに、乳汁中および血漿中の放射能の平均濃度は背景レベルに近づきました。

環境リスク評価試験では、セベトラルスタットは蓄積する可能性があり、一部の水生堆積物系に残留する可能性があることが示されています。

６．医薬品の詳細

6.1 添加剤リスト

素錠

微結晶セルロース（E460）

クロスカルメロースナトリウム（E468）

ポビドン K30（E1201）

ステアリン酸マグネシウム（E470b）

フィルムコーティング
マクロゴールポリビニルアルコールグラフト共重合体（E1209）
タルク（E553b）
二酸化チタン（E171）
グリセロールモノカプリロカプレート（タイプ 1）（E471）
ポリビニルアルコール（E1203）
黄酸化鉄（E172）
酸化鉄黒（E172）
マルトデキストリン（E1400）
グアーガラクトマンナン（E412）
ヒプロメロース（E464）
中鎖トリグリセリド

6.2 非互換性
適用できない。

6.3 保存期間 3 年。

6.4 保管上の特別な注意
この医薬品は特別な保管条件を必要としません。

6.5 容器の性質と内容物
oPA/Al/PVC 製、アルミニウム製の蓋付きブリスター（ブリスター1 個あたりフィルムコーティング錠 1 錠）。
フィルムコーティング錠は、子供が開けにくい段ボール製のウォレットに収められたブリスターパックに包装されています。ウォレットは段ボール箱に入っています。
包装サイズ：フィルムコーティング錠 4 錠または 6 錠。
すべてのパックサイズが販売されるとは限りません。

6.6 廃棄に関する特別な注意
使用しなかった医薬品や廃棄物は、現地の規制に従って処分する必要があります。

７．販売承認取得者
カルビスタ•ファーマシューティカルズ（アイルランド）株式会社 マゲニスプレイス、ブロック C ダブリン 2、D02 FK76、 アイルランド

８．販売承認番号

EU/1/25/1975/001 EU/1/25/1975/002

９．初回認可日／認可更新新日

初回認可日：2025 年 9 月 17 日

１０．テキストの改訂日

2025 年 9 月

この医薬品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト（https://www.ema.europa.eu）でご覧いただけます。

KalVista Pharmaceuticals

CORE COMPANY DATASHEET

Version: [redacted]

Date: [redacted] 20[redacted]



＊非公表のため、2～16頁を削除

1.7 同種同効品一覧表

	治療薬			予防薬		
販売名	エクテリー錠300 mg	フィラジル皮下注30 mgシリンジ	ベリナート P 静注用500	オラデオカプセル150 mg	タクザイロ皮下注300 mgシリンジ	ベリナート皮下注用2000
一般名	セベトラルスタット	イカチバント酢酸塩	乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	ベロトラルスタット塩酸塩	ラナデルマブ（遺伝子組換え）	乾燥濃縮人C1-インアクチベーター
会社名	KalVista Pharmaceuticals.	武田薬品工業株式会社	CSLベーリング株式会社	株式会社オーファンパシフィック	武田薬品工業株式会社	CSLベーリング株式会社
効能又は効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作	遺伝性血管性浮腫の急性発作	○遺伝性血管性浮腫の急性発作 ○侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制
添付文書改訂日		2022年8月	2024年10月	2024年1月	2025年8月	2024年3月
リンク		フィラジル添付文書	ベリナートP添付文書	オラデオ添付文書	タクザイロ添付文書	ベリナート皮下注用添付文書

添付文書は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること

＊2022年8月改訂（第1版、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
87449

遺伝性血管性浮腫（HAE）治療用　選択的ブラジキニンB2受容体ブロッカー

貯法：2～25℃で保存すること
有効期間：18ヵ月

イカチバント酢酸塩皮下注

フィラジル®皮下注30mgシリンジ

FIRAZYR® subcutaneous injection 30mg syringes

規制区分：処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00825
販売開始	2018年11月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	フィラジル皮下注30mgシリンジ
有効成分	1シリンジ（3.0mL）中 イカチバント酢酸塩34.14mg（イカチバントとして30.00mg）
添加剤	塩化ナトリウム22.35mg、水酸化ナトリウム1.92mg、氷酢酸3.96mg

3.2 製剤の性状

販売名	フィラジル皮下注30mgシリンジ
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
性状	無色～淡黄色澄明の液
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約1（日局生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作

＊6．用法及び用量

通常、成人にはイカチバントとして1回30mgを皮下注射する。
通常、2歳以上の小児には体重に応じてイカチバントとして1回10～30mgを皮下注射する。
効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔をおいて同用量を追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回までとする。［7.、14.1.4参照］

＊7．用法及び用量に関連する注意

2歳以上の小児に対する1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。［6.、14.1.4参照］

2歳以上の小児に対する投与量

体重区分[注)]	投与量（薬液量）
12～25kg	10mg（1.0mL）
26～40kg	15mg（1.5mL）
41～50kg	20mg（2.0mL）
51～65kg	25mg（2.5mL）
66kg以上	30mg（3.0mL）

注）体重は小数点以下第一位を四捨五入し整数とする。

8．重要な基本的注意

8.1 自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

＊**8.1.1** 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

8.1.2 シリンジの安全な廃棄方法について指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。

＊**8.1.3** 本剤の自己投与の適用が可能と判断された患者に対しては、遺伝性血管性浮腫の発作が喉頭に発現した場合、本剤の投与を行った後、直ちに医療機関に受診するよう患者又はその保護者に指導すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 急性虚血性心疾患及び不安定狭心症の患者
虚血状態下ではブラジキニンB2受容体拮抗作用により、心機能低下と冠血流量減少が生じる可能性がある。

9.1.2 脳卒中後数週間以内の患者
ブラジキニンの後期神経保護作用を弱める可能性がある。

9.5 妊婦

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投与すること。動物試験（ラット、ウサギ）では、着床前死亡率、着床後死亡率及び胚・胎児死亡率の上昇、出産遅延が認められた[1)]。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。^{3}H-イカチバント酢酸塩を用いた動物試験（ラット）で、放射能の乳汁中への移行が確認されている[2)]。

9.7 小児等

＊**9.7.1** 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。［17.1.3、17.1.4参照］

9.7.2 幼若ラットにイカチバントを連日投与した試験では、雄で包皮分離遅延及び精巣毒性が、イカチバントを投与した雄と交配した非投与の雌で着床前死亡率の高値が認められている[1)]。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。高齢患者（65歳以上）では、非高齢患者（18～45歳）と比較して本剤の全身曝露量が増加する可能性がある。［16.6.2参照］

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）
アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
投与部位	注射部位反応（内出血、血腫、灼熱感、紅斑、知覚低下、刺激感、しびれ感、浮腫、疼痛、不快感、そう痒感、腫脹、じん麻疹、熱感）（96.7%）		
皮膚		発疹、紅斑、そう痒症	じん麻疹

	10%以上	10%未満	頻度不明
その他		悪心、浮動性めまい、頭痛、発熱、トランスアミナーゼ上昇	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、無色～淡黄色澄明の溶液である。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

14.1.2 腹部に注射すること。

14.1.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

＊14.1.4 用量調節が必要な場合は、目盛付きシリンジ及びコネクタを用いて行うこととし、下記に従い必要な薬液量を採取すること。プレフィルドシリンジの残液は、その後の投与に使用せず適切に廃棄すること。[6.、7.参照]

(1) コネクタの両端のキャップを取り除き、プレフィルドシリンジにコネクタを固定する。コネクタの反対側に同様に目盛付きシリンジを固定する。

(2) プレフィルドシリンジのプランジャーを押し、目盛付きシリンジに必要な薬液量を採取する。

(3) 目盛付きシリンジを取り外し、目盛付きシリンジに注射針を取り付ける。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びイヌにイカチバントを連日皮下投与した試験において、精巣及び前立腺の萎縮、精子数の減少、テストステロン濃度の低下、卵巣の小型化、黄体の変性、前立腺分泌の低下、発育卵胞数の減少、乳腺の男性化、子宮萎縮が認められた。これらの所見は、イカチバントを1日3回、週2回反復皮下投与したイヌでは認められなかった[3]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

＊16.1.1 単回投与

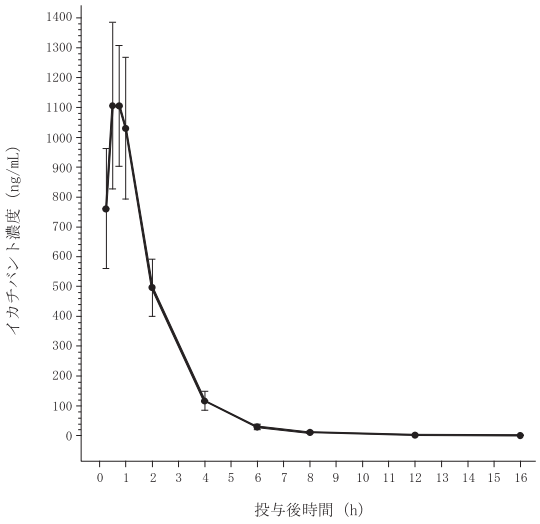
〈健康成人〉

健康成人（12例）に本剤30mgを単回皮下投与したときの本剤の血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[4]。

薬物動態パラメータ

C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{∞} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	Vz/F (L)
1,190 ±261	0.63 [0.53, 1.03]	2,320 ±403	1.77 ±0.36	220 ±31.5	33.3 ±6.77

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値［最小値，最大値］



本剤の血中濃度推移（平均値±標準偏差）

〈小児〉

日本人小児の仮想集団に本剤を体重区分別用量で単回皮下投与したときの、母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションに基づく薬物動態パラメータを以下に示す[5]。

薬物動態パラメータ

体重	投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_6 (ng・h/mL)
12～25kg	10mg	778［476，1270］	1236［818，1876］
26～40kg	15mg	776［471，1217］	1385［925，2010］
41～50kg	20mg	856［543，1287］	1632［1117，2372］
51～65kg	25mg	873［557，1448］	1734［1169，2590］
65kg超	30mg	907［594，1385］	1841［1274，2635］

中央値［5%，95%］

16.1.2 反復投与

健康成人（21例）に本剤30mgを6時間間隔で3回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、明らかな蓄積性は認められなかった[6]（外国人データ）。

薬物動態パラメータ

測定時間	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_6 (ng・h/mL)	AUC_{∞} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	Vz/F (L)
1回目	957 ±342	0.75 [0.50, 1.00]	2,001 ±568	2,073 ±584	1.16 ±0.19	259 ±69.3	26.0 ±8.72
2回目	1,117 ±295	0.51 [0.50, 1.00]	2,125 ±522	－	1.06 ±0.13	－	－
3回目	992 ±245	0.51 [0.50, 0.81]	2,046 ±530	－	1.07 ±0.13	－	－

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値［最小値，最大値］、－：未算出

16.2 吸収

本剤30mg皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、約97%であった[7]（外国人データ）。

16.3 分布

*In vitro*試験において、本剤のヒト血漿タンパク結合率は44%であった[8]。

16.4 代謝

本剤は、ペプチド分解酵素によって代謝されると考えられる[9]。

16.5 排泄

本剤の静脈内投与後、未変化体として尿中に排泄される割合は投与量の10%未満であった[10,11]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者における体内動態

肝機能障害（Child-Pugh 5～12）を有する被験者及び肝機能障害を有していない被験者で、イカチバント0.15mg/kg/日を3日間持続点滴静注したときの曝露量に差異は認められなかった[12]（外国人データ）。

16.6.2 性別及び年齢の影響

本剤を女性被験者に投与したとき、平均AUC_6及び平均C_{max}は男性被験者と比較し、約26%増加した。本剤を高齢者（65～82歳）に投与したとき、AUC_6及びC_{max}は非高齢者（18～64歳）と比較し、それぞれ約59%及び36%増加した[13]（外国人データ）。［9.8参照］

16.7 薬物相互作用

*In vitro*試験において、本剤は、主要チトクロームP450アイソザイム（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4）を阻害せず、CYP1A2及び3A4を誘導しなかった[14]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相臨床試験（成人）

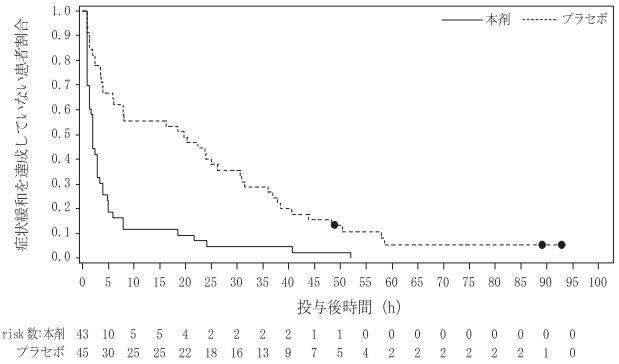
18歳以上の遺伝性血管性浮腫患者を対象に本剤30mgを皮下投与したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、

喉頭浮腫以外のITT集団［皮膚・腹部の発作］における患者のVASスコアに基づく症状緩和までの時間（TOSR）及び症状緩和をイベントとしたKaplan-Meierプロットは以下のとおりであり、プラセボに対する本剤の有効性が検証された[15,16]。

喉頭浮腫以外のITT集団［皮膚・腹部の発作］における患者のVASスコアに基づく症状緩和までの時間（TOSR）

	本剤群 （43例）	プラセボ群 （45例）
TOSRの中央値［95%CI］ （時間）	2.0［1.5，3.0］	19.8［6.1，26.3］
p値[注)]	<0.001	

注）Peto-Peto Wilcoxon検定、有意水準両側5%



喉頭浮腫以外のITT集団［皮膚・腹部の発作］における患者の症状緩和をイベントとしたKaplan-Meierプロット

注射部位反応を除く副作用の発現頻度[注)]は10.9%（5/46例）で、主な副作用は頭痛4.3%（2/46例）であった[15,16]。
注射部位反応の発現頻度[注)]は100%（46/46例）で、主なものは紅斑〔軽度15.2%（7/46例）、中等度69.6%（32/46例）、高度13.0%（6/46例）〕であった[15,16]。

注）二重盲検期に無作為化された患者

17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験（成人）

18歳以上の遺伝性血管性浮腫患者を対象に本剤30mgを皮下投与した非盲検非対照試験において、患者のVASスコアに基づくTOSRの中央値［95%信頼区間］（8例）は、1.75時間［1.00，2.50］であった[17,18]。
注射部位反応を除く副作用は認められなかった[17,18]。
注射部位反応の発現頻度は87.5%（7/8例）で、主なものは紅斑87.5%（7/8例）、腫脹87.5%（7/8例）及び熱感50.0%（4/8例）であった[17,18]。

＊17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（小児）

2歳以上18歳未満の遺伝性血管性浮腫患者を対象に本剤0.4mg/kgを皮下投与した非盲検非対照試験において、症状スコアを用いた医師の評価に基づくTOSRの中央値［95%信頼区間］（22例）は、1.0時間［1.0，1.1］であった[19]。
注射部位反応を除く副作用の発現頻度は3.1%（1/32例）で、口内乾燥及び疲労1例であった[19]。
注射部位反応の発現頻度（初回投与時）は90.6%（29/32例）で、主なものは紅斑84.4%（27/32例）及び腫脹68.8%（22/32例）であった[19]。［9.7.1参照］

＊17.1.4 国内第Ⅲ相臨床試験（小児）

2歳以上18歳未満かつ12kg以上の遺伝性血管性浮腫患者を対象に本剤を体重区分別で投与〔最大用量30mg（12～25kg：10mg、26～40kg：15mg、41～50kg：20mg、51～65kg：25mg、65kg超：30mg）〕した非盲検非対照試験において、症状スコアを用いた医師の評価に基づくTOSRは、思春期前（1例）及び思春期／思春期後（1例）の患者でそれぞれ1.0時間及び0.9時間であった[20]。
注射部位反応を除く副作用は認められなかった[20]。
注射部位反応の発現頻度は100%（2/2例）で、紅斑2例、腫脹2例及び熱感1例であった[20]。［9.7.1参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

遺伝性血管性浮腫では、C1エステラーゼインヒビター（C1-INH）の欠損や機能低下によりブラジキニンの濃度が上昇する。ブラジキニンはブラジキニン2（B2）受容体と結合し、血管拡張や血管透過性の亢進を引き起こし、血管性浮腫が発症すると考えられている。本剤はB2受容体に対する選択的な競合的拮抗薬である。

18.2 薬理作用

18.2.1 ブラジキニン受容体拮抗作用

*In vitro*において、イカチバントのB2受容体親和性（Ki=2nM）は、ブラジキニン1（B1）受容体に対する親和性（Ki=1.2μM）の600倍であった[21]。

18.2.2 血管透過性抑制作用

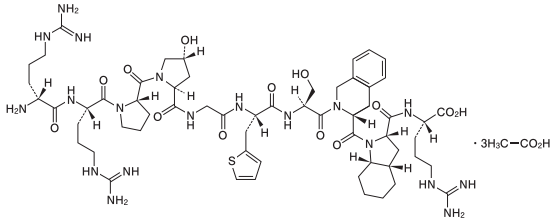
本剤の静脈内投与により、C1-INH欠損マウスにおいて亢進した血管透過性は抑制された[22]。

18.2.3 ブラジキニンに対する阻害作用

本剤の静脈内投与により、ブラジキニンを負荷投与した健康成人において認められた、血圧低下、血管拡張及び反射性頻脈は阻害された[23]（外国人データ）。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：イカチバント酢酸塩（Icatibant Acetate）〔JAN〕
化学名：D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-(*R*)-4-hydroxy-L-prolylglycyl-3-(thiophen-2-yl)-L-alanyl-L-seryl-(*R*)-[(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)carbonyl]-(2*S*,3a*S*,7a*S*)-[(hexahydroindolin-2-yl)carbonyl]-L-arginine triacetate
分子式：$C_{59}H_{89}N_{19}O_{13}S \cdot 3C_2H_4O_2$
分子量：1,484.68
化学構造式：



性状：白色の粉末である。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 遺伝性血管性浮腫の急性発作について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

3.0mL×1シリンジ

＊23．主要文献

1）イカチバントの非臨床毒性試験成績①（2018年9月21日承認、CTD 2.6.6.6）
2）イカチバントの非臨床薬物動態試験成績①（2018年9月21日承認、CTD 2.6.4.6）
3）イカチバントの非臨床毒性試験成績②（2018年9月21日承認、CTD 2.6.6.3）
4）イカチバントの海外第Ⅰ相試験成績①（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.11）
5）イカチバントの薬物動態試験成績（2022年8月24日承認、CTD 2.7.2.3）
6）イカチバントの海外第Ⅰ相試験成績②（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.10）
7）イカチバントの海外第Ⅰ相試験成績③（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.1）

8）イカチバントの非臨床薬物動態試験成績②（2018年9月21日承認、CTD 2.6.4.4）
9）イカチバントの非臨床薬物動態試験成績③（2018年9月21日承認、CTD 2.6.4.5）
10）イカチバントの海外第Ⅰ相試験成績④（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.2）
11）イカチバントの海外第Ⅰ相試験成績⑤（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.3）
12）イカチバントの海外第Ⅱa相試験成績（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.8）
13）イカチバントの臨床薬理試験成績（2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.2）
14）イカチバントの非臨床薬物動態試験成績④（2018年9月21日承認、CTD 2.6.4.7）
15）William R. Lumry, et al.：Ann Allergy Asthma Immunol. 2011；Vol.107：529-537.
16）イカチバントの海外第Ⅲ相試験成績①（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.16）
17）秀道広，他：アレルギー．2018；67（2）：139-147.
18）イカチバントの国内第Ⅲ相試験成績①（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.20）
19）イカチバントの海外第Ⅲ相試験成績②（2022年8月24日承認、CTD 2.7.6.3）
20）イカチバントの国内第Ⅲ相試験成績②（2022年8月24日承認、CTD 2.7.6.2）
21）イカチバントの非臨床薬理試験成績（2018年9月21日承認、CTD 2.6.2.2）
22）E.D. Han Lee, et al.：Immunology Letters. 2003；Vol.89：155-160.
23）イカチバントの海外第Ⅰ相試験成績⑥（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.5）

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

＊2024年10月改訂（第２版）
2023年12月改訂（第１版）

貯　　法：凍結を避けて30℃以下で保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
876343

承認番号	22100AMX00056
販売開始	1990年９月

BT617

血漿分画製剤（乾燥濃縮人C1-インアクチベーター製剤）

特定生物由来製品、処方箋医薬品[注)]

ベリナート®P静注用500

Berinert® P I.V.Injection 500

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

成分		1バイアル中の分量	備考
有効成分	人C1-インアクチベーター	500国際単位	ヒト血液由来成分 採血国：米国、ドイツ、オーストリア 採血の区分[注)]：非献血
添加剤	グリシン	100mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	30mg	
	塩化ナトリウム	85mg	
添付溶解液（日局注射用水）		10mL	

注）「献血又は非献血の区別の考え方」参照

3.2 製剤の性状

性状	本剤は、白色ないし淡黄色の粉末であり、表示量に従い添付の注射用水で溶解した場合、無色ないし淡黄色の澄明な液剤となる。
pH	6.5～7.5
浸透圧比	約１（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

○遺伝性血管性浮腫の急性発作
○侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

6. 用法及び用量

〈効能共通〉

本剤を添付の日局注射用水全量で徐々に溶解し、直接静注するか、点滴静注する。直接静注の場合は、緩徐に行う。

〈遺伝性血管性浮腫の急性発作〉

通常、成人には1,000～1,500国際単位を投与する。本剤投与後、数時間以内に効果の発現が認められないか、あるいは、不十分な場合には、500～1,000国際単位を追加投与する。また、24時間後でも症状の改善が不十分な場合には、その症状に応じて繰り返し投与する。

〈侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制〉

通常、成人には侵襲を伴う処置前の６時間以内に1,000～1,500国際単位を投与する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV及びHAVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルスB19についてもNATによるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。

その後の製造工程である60℃、10時間液状加熱処理及びナノフィルトレーションは、HIV、HBV、HCV等のエンベロープを有するウイルス及びエンベロープを有しないHAV、ヒトパルボウイルスB19をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.1、9.1.2、9.5 参照］

8.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.4 肝炎ウイルス等の感染症の危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行い、肝障害があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.5 頻回輸注した場合、患者の血清中にC1-インアクチベーターに対するインヒビターの発生を完全に否定できないので、観察を十分に行うこと。

〈侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制〉

8.6 処置中及び処置後も患者の状態を慎重に観察するとともに、発作に備え適切な対応がとれるよう体制を整えておくこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2 参照]

9.1.2 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2 参照]

9.5 妊婦

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投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。また、本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験成績は得られていない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

頻脈、血圧上昇、血圧低下、潮紅、じん麻疹、呼吸困難、頭痛、めまい、悪心等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、アナフィラキシーは遺伝性血管性浮腫の発作と同様の症状を示すため、観察を十分に行うこと。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、発熱、発赤等
投与部位	注射部位反応

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1「ベリナートP静注用500の使用方法」に従い調製を行うこと。

14.1.2 他剤との混合注射は避けることが望ましい。

14.1.3 本剤は溶解後ただちに使用すること。

14.1.4 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、体外循環下の心臓外科手術の前後でのCapillary Leak Syndrome（毛細血管漏出症候群）を予防又は治療するために本剤を投与した場合において、致死的な血栓症を発現したとの報告がある。（承認外用法・用量）

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

遺伝性血管性浮腫患者に本剤を投与したときの最高血中濃度到達時間、血中半減期、回収率、上昇率は以下のとおりである[1]（外国人データ）。

		18歳未満（6例）	18歳以上（19例）
投与量（国際単位/kg）	平均±標準偏差	16.2±4.9	15.2±3.3
最高血中濃度到達時間（hr）	中央値（範囲）	0.6（0.1-2.0）	1.0（0.3-32.0）
血中半減期（hr）		32.9（7.3-70.5）	39.1（19.4-90.4）
回収率（%）[注1)]		98.2（69.2-106.8）	74.8（57.2-195.9）
上昇率（%/国際単位/kg）[注2)]		2.2（1.7-2.6）	2.0（1.5-5.1）

注1）理論的上昇期待値に対する実測上昇値の百分率
注2）投与後のC1-インアクチベーター活性が最高に達した時点の上昇率

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

遺伝性血管性浮腫の急性発作治療を対象とした国内臨床試験において、急性発作を発症した患者3例に1,000～2,500国際単位を投与した結果、全症例とも有効以上であった。

総投与例7例中、本剤との因果関係が疑われる副作用は認められなかった。また、本剤に起因すると思われる臨床検査値異常も認められなかった[2,3]。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内使用成績調査

遺伝性血管性浮腫の急性発作治療を対象とした市販後の使用成績調査において、有効性及び有用性解析対象症例70例における改善率は87.1%（61/70例）、有用率は92.9%（65/70例）であった。

安全性解析対象症例77例における副作用発現頻度は2.6%（2/77例）であり、発現した副作用はALT、Al-Pの上昇各2件、AST、γ-GTPの上昇、好酸球増多各1件であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

C1-インアクチベーターは分子量105kDaの糖蛋白であり、プロテアーゼC1r及びC1sを不活化することで補体活性化経路を阻害する。また、血液凝固第Ⅻa因子、血漿カリクレインに対して阻害作用を有する。本剤は遺伝性血管性浮腫において欠如しているC1-インアクチベーターを補充することにより治療効果を示す[4,5]。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

22. 包装

１バイアル（日局注射用水10mL×１バイアル、薬液用両刃針添付）

23. 主要文献

1）Martinez-Saguer, I., et al.：Transfusion, 50(2), 354, 2010
2）児玉順三　他：診療と新薬, 24(10), 2041, 1987
3）笹田昌孝　他：産婦人科の進歩, 42(1), 124, 1990
4）Agostoni, A., et al.：J. Allergy Clin. Immunol., 114(3), S51, 2004
5）Davis III, A.E., et al.：Mol. Immunol., 45(16), 4057, 2008

24. 文献請求先及び問い合わせ先

CSLベーリング株式会社
くすり相談窓口
〒107-0061　東京都港区北青山一丁目２番３号
電話：0120-534-587

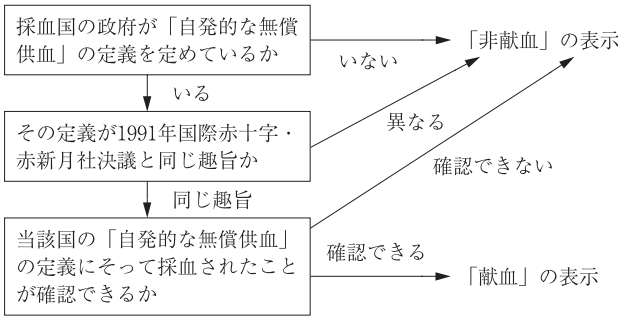
26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

CSLベーリング株式会社
東京都港区北青山一丁目２番３号

［献血又は非献血の区別の考え方］

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



［ベリナートP静注用500の使用方法（薬液用両刃針がCSLベーリングトランスファーセットの場合）］

注意：添付の薬液用両刃針の包装に表示されている名称を確認の上、該当する使用方法を参照すること。（nextaroトランスファーシステムの場合は次頁へ）

1. 薬剤バイアル及び溶解液バイアルを室温に戻す。両バイアルのプラスチックキャップをはずし、ゴム栓をアルコール綿等で消毒する。

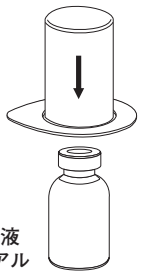
2. 溶解器（薬液用両刃針：CSLベーリングトランスファーセット注）のシールを完全にはがして開封する。ブリスター包装から取り出さないこと。（図1）

注）シールに記載されている販売名を確認すること。



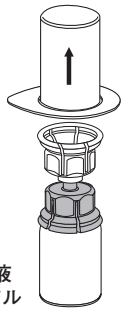
（図1）

3. 溶解液バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解器をブリスター包装に入れたままの状態で取り、青色側アダプターの穿刺部を、溶解液バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺しこむ。（図2）



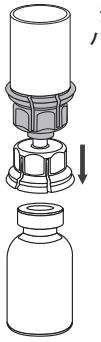
（図2）

4. ブリスター包装の縁をつかみ、ブリスター包装のみを垂直に引き上げ、溶解器から慎重に取り外す。このとき、溶解器を一緒に引き上げないよう注意する。（図3）



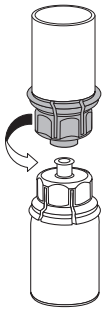
（図3）

5. 薬剤バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解器を付けた溶解液バイアルを逆さまにして、バイアル全体をしっかりと握り、溶解器の透明側アダプターの穿刺部を薬剤バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺し込む。このとき溶解液が薬剤バイアル中に移行します。（図4）

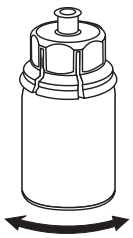


（図4）

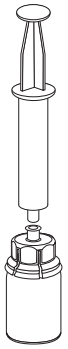
6. 片手で青色の部分をつかみ、もう片方の手で透明な部分をつかみ、慎重に回して二つに分ける。（図5）


（図5）

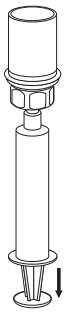
7. 透明な部分を付けたまま、薬剤バイアルを泡立てないように緩やかに揺り動かして完全に溶解する。バイアルを振らないこと。（図6）


（図6）

8. 空の滅菌済注射器に空気を吸い込む。薬剤バイアルが直立した状態で、注射器を溶解器のルアーロックに接続し、薬剤バイアルの中に空気を注入する。（図7）


（図7）

9. 注射器のプランジャーを押したまま、薬剤バイアルごと全体を上下逆さまにして、プランジャーをゆっくりと引っ張りながら、薬液を注射器の中に吸引する。（図8）


（図8）

10. 薬液が注射器の中に移行したら、注射器のプランジャーを下向きにしたままの状態で、溶解器を注射器から取り外す。（図9）


（図9）

＊[ベリナートP静注用500の使用方法（薬液用両刃針がnextaroトランスファーシステムの場合）]

注意：添付の薬液用両刃針の包装に表示されている名称を確認の上、該当する使用方法を参照すること。(CSLベーリングトランスファーセットの場合は前頁へ)

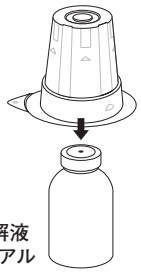
1. 薬剤バイアル及び溶解液バイアルを室温に戻す。両バイアルのプラスチックキャップをはずし、ゴム栓をアルコール綿等で消毒する。

2. トランスファーシステムの包装を開封する。

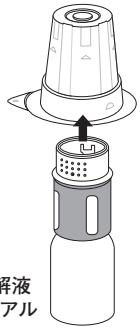


・トランスファーシステム（薬液用両刃針：nextaroトランスファーシステム[注)]）のシールを完全にはがして開封する。
ブリスター包装から取り出さないこと。
注）シールに記載されている販売名を確認すること。

3. トランスファーシステムを溶解液バイアルに取り付ける。



・溶解液バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。
・トランスファーシステムをブリスター包装に入れたままの状態で取り、アダプターの穿刺部を、溶解液バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺しこむ。



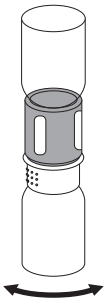
・ブリスター包装のみを垂直に引き上げ、トランスファーシステムから慎重に取り外す。

4. トランスファーシステムを薬剤バイアルに取り付ける。



・薬剤バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。
・トランスファーシステムを付けた溶解液バイアルを逆さまにして、バイアル全体をしっかりと握り、トランスファーシステムのアダプターの穿刺部を薬剤バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺し込む。
このとき溶解液が薬剤バイアル中に移行します。

5. 薬剤の溶解を行う。



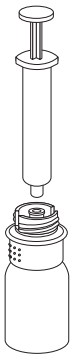
・薬剤バイアルを泡立てないように緩やかに揺り動かして完全に溶解する。
バイアルを激しく振らないこと。

6. トランスファーシステムを外し薬液採取の準備を行う。

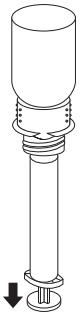


・片手で薬剤バイアルをつかみ、もう片方の手でトランスファーシステムの青い部分をつかみ、慎重に反時計回りに回して溶解液バイアルとともに取り外す。
薬剤バイアルの上部にシリンジと接続するルアーロックアダプターが確認できます。

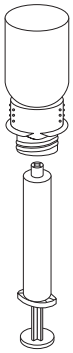
7. 薬液を採取する。



・空の滅菌済注射器に空気を吸い込む。薬剤バイアルが直立した状態で、注射器をトランスファーシステムのルアーロックアダプターに接続し、薬剤バイアルの中に空気を注入する。



・注射器のプランジャーを押したまま、薬剤バイアルごと全体を上下逆さまにして、プランジャーをゆっくりと引っ張りながら、薬液を注射器の中に吸引する。



・薬液が注射器の中に移行したら、注射器のプランジャーを下向きにしたままの状態で、トランスファーシステムを注射器から取り外す。

＊＊2024年1月改訂（第5版）
＊2023年4月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号
87449

承認番号	30300AMX00031000
販売開始	2021年4月

貯　　法：室温保存
＊有効期間：48箇月

遺伝性血管性浮腫発作抑制用　血漿カリクレイン阻害剤
ベロトラルスタット塩酸塩カプセル

処方箋医薬品注)

オラデオ®カプセル150mg

ORLADEYO®Capsules 150mg

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オラデオカプセル150mg
有効成分	1カプセル中 ベロトラルスタット塩酸塩172.5mg （ベロトラルスタットとして150mg）
添加剤	部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、青色2号

3.2 製剤の性状

販売名	オラデオカプセル150mg	
剤形	硬カプセル	
色	キャップ：青 ボディ：白	
外形・大きさ	表面 	号数：1号 総重量：約322 mg 内容物：約246 mg
識別コード	BCX150	

4. 効能又は効果
遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意
臨床試験において、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する有効性及び安全性は検討されていない。

6. 用法及び用量
通常、成人及び12歳以上の小児には、ベロトラルスタットとして150mg（1カプセル）を1日1回経口投与する。

8. 重要な基本的注意
8.1 患者又はその家族に以下の内容を十分に説明し、理解を得た上で使用すること。
（1）急性発作の治療を目的に本剤を服用しないこと。
（2）本剤にはQT延長を含めた安全性の懸念があること。
8.2 QT延長があらわれるおそれがあるので、本剤投与前及び投与中は、心電図検査を行うなど患者の状態を十分に確認すること。また、QT延長を起こしやすい患者や、本剤の血中濃度が上昇する可能性のある患者では、QT延長等の副作用があらわれやすくなるので特に注意すること。［9.1.1、9.3.1、10.2、16.6.3参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 QT延長又はその既往歴のある患者、QT延長を起こしやすい患者（不整脈、虚血性心疾患、低カリウム血症等の患者）
QT延長が悪化する又はあらわれるおそれがある。［8.2、10.2参照］

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B、C）のある患者
本剤の血中濃度が上昇し、QT延長があらわれやすくなるおそれがある。［8.2、10.2、11.1.2、16.6.2、17.3.1参照］

9.5 妊婦
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投与すること。
ラット及びウサギで胎盤を通過することが確認されている。ラットの胚・胎児発生に関する試験で妊娠6～17日に本剤の臨床曝露量（150mgを1日1回投与）の8.6倍の曝露がみられた用量を投与したとき、妊娠の維持や分娩、胚・胎児発生、生存又は成長には影響を及ぼさなかった。ウサギの胚・胎児発生に関する試験で妊娠7～19日に本剤の臨床曝露量（150mgを1日1回投与）の1.5倍の曝露がみられた用量を投与したとき、胚・胎児発生、生存、成長には影響を及ぼさなかった[1]。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
授乳14日目の仔ラットの血漿中にベロトラルスタットが母体血漿中の約5%の濃度で検出された[2]。

9.7 小児等
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用
本剤は主にCYP2D6及びCYP3A4で代謝される（*in vitro*）。［16.4参照］
また、本剤はP-糖蛋白質及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であり、P-糖蛋白質、CYP2D6及びCYP3A4の阻害作用を有する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン［16.7.1参照］	シクロスポリンの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	シクロスポリンがP-糖蛋白質、BCRP、及びCYP3A4を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
CYP3A4で代謝される薬剤 ミダゾラム、アムロジピン等［16.7.2、16.7.3参照］	本剤の併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤はCYP3A4を中程度に阻害するため、これらの薬剤の代謝を抑制し、血中濃度を上昇させると考えられる。
CYP2D6で代謝される薬剤 デキストロメトルファン等［16.7.4参照］	本剤の併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤はCYP2D6を阻害するため、これらの薬剤の代謝を抑制し、血中濃度が上昇すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン［16.7.5参照］	本剤の併用により、ジゴキシンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤はP-糖蛋白質を阻害するため、P-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、ジゴキシンの血中濃度が上昇すると考えられる。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈薬等［8.2、9.1.1、9.3.1参照］	QT延長があらわれるおそれがある。	併用によりQT延長作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（3.8%）

11.1.2 QT延長（頻度不明）［9.3.1、16.6.2、17.3.1参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上10%未満	1%以上5%未満
消化器	腹痛、下痢、鼓腸	上腹部痛、胃食道逆流性疾患、嘔吐
皮膚および皮下組織障害		発疹
肝臓		ALT上昇、AST上昇、γ-GTP上昇

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外臨床試験において、アンドロゲン製剤の投与歴のある患者に基準範囲上限の3倍を超えるALTの上昇が認められている[3]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬理試験において、Kチャネル遮断作用、Naチャネル遮断作用及びCaチャネル遮断作用が認められた[4]。

15.2.2 ラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験において、本剤投与後に、複数の器官・組織にリン脂質症に関連する所見（マクロファージ及び組織球系細胞の空胞化／泡沫化）が認められた[5]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人6例に本剤87mg[注3)]を単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[6]。

単回投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[注1)] (時間)	$AUC_{0\text{-}96h}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (時間)
幾何平均値（変動係数%）[a]	37.9 (24)	4.99 (2.00-5.00)	553 (23)	55.6 (26)

注1）T_{max}は中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

外国人健康成人14例に本剤150mgを14日間反復投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7]（外国人データ）。

反復投与時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[注2)] (時間)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (時間)
幾何平均値（変動係数%）[a]	158 (24.4)	2.50 (1.0-8.1)	2770 (24.0)	40 (32)

注2）T_{max}は中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人22例を対象に、高脂肪食摂取後に本剤300mg[注3)]を投与したとき、空腹時と比較してT_{max}（中央値）は空腹時が2時間であったのに対し、食後に5時間となり、3時間の遅延がみられたが、C_{max}及びAUCに変化はみられなかった[8]（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人に本剤150mgを経口投与したときの本剤の血漿蛋白結合率は99%であった[9]（平衡透析法及びLC-MS/MS、外国人データ）。

16.4 代謝

本剤は主にCYP2D6及びCYP3A4で代謝される（*in vitro*）。［10.参照］

16.5 排泄

本剤300mg[注3)]を単回投与したとき、投与1,176時間までに尿中に8.1%、糞便中に77.4%排泄された。投与120時間までの検体で代謝物の検討が行われ、主な成分は未変化体であった（尿中に4.1%排泄されたうち未変化体は2.79%、糞便中に45.5%排泄されたうち未変化体は17.2%）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min未満）を有する被験者を対象に、本剤200mg[注3)]を単回投与したときの薬物動態を検討した。腎機能が正常（eGFR 80mL/min超）の被験者と比較して、C_{max}が39%増加したが、$AUC_{0\text{-}120h}$には差はみられなかった[10]（外国人データ）。血液透析を必要とする末期腎不全患者での薬物動態は検討されていない。

16.6.2 肝機能障害患者

軽度、中等度、重度の肝機能障害（それぞれChild-Pugh分類A、B、C）を有する被験者に本剤150mgを単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、投与6時間後の各群の血漿中本薬非結合分率は、正常な肝機能の患者で1.10%、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者で1.24、1.57及び2.38%であった[9]（外国人データ）。［9.3.1、11.1.2、17.3.1参照］

本剤150mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}240h}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (時間)
正常	6	55.1±35	858±428	96.3±41.9
軽度	6	56.3±37.6	878±367	102±49.1
中等度	6	90.1±45	1,320±442	125±15.6
重度	6	64.5±36.3	730±261	125±41.8

平均値±標準偏差

本剤150mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ（続き）

肝機能障害の程度	例数	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害/正常肝機能)	
		C_{max}	$AUC_{0\text{-}240h}$
正常	6		
軽度	6	1.01 [0.54, 1.88]	1.04 [0.62,1.77]
中等度	6	1.77 [0.95, 3.29]	1.70 [1.00, 2.87]
重度	6	1.27 [0.68, 2.37]	0.95 [0.56, 1.61]

16.6.3 低体重の患者

ベロトラルスタットの母集団薬物動態解析において、体重が共変量として選択され、低体重の患者ではベロトラルスタットの血中濃度が上昇することが示唆された。［8.2参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シクロスポリン

健康成人17例にシクロスポリン600mgを投与し、1時間後に本剤300mg[注3)]（臨床用量の約2倍）を投与したところ、非併用時と比較してベロトラルスタットのC_{max}が25%、$AUC_{0\text{-}72h}$が55%上昇した[11)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 ミダゾラム

健康成人21例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3A4基質）4mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してミダゾラムのC_{max}が45%、$AUC_{0\text{-}48h}$が124%上昇した[12)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 アムロジピン

健康成人13例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回12日間反復経口投与し、アムロジピン（CYP3A基質）5mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してアムロジピンのC_{max}が45%、$AUC_{0\text{-}144h}$が77%上昇した[13)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 デキストロメトルファン

健康成人21例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、デキストロメトルファン（CYP2D6基質）30mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してデキストロメトルファンのC_{max}が196%、$AUC_{0\text{-}48h}$が178%上昇した[12)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.5 ジゴキシン

健康成人17例に本剤300mg[注3)]（臨床用量の約2倍）を定常状態になるまで1日1回8日間投与し、本剤300mg[注3)]投与1時間後にジゴキシン0.25mgを投与したところ、ジゴキシンのC_{max}が58%、$AUC_{0\text{-}72h}$が48%上昇した[11)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 トルブタミド

健康成人21例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、トルブタミド（CYP2C9基質）500mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してトルブタミドのC_{max}が19%、$AUC_{0\text{-}48h}$が73%上昇した[12)]（外国人データ）。

注3）本剤の承認された用法用量は「ベロトラルスタットとして150mgを1日1回経口投与する」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第3相試験（APeX-J試験）

12歳以上のI型又はII型遺伝性血管性浮腫（HAE）患者19例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（本剤110mg[注)]、150mg、又はプラセボを1日1回経口投与）において、主要評価項目である投与24週時におけるHAE発作の頻度（28日あたりの発作回数）は、本剤150mg投与群で1.11回、プラセボ群で2.18回であり、本剤150mg群でプラセボ群と比較して49%減少した（p=0.003）。

副作用は、本剤150mg投与群の33.3%（3/9例）に認められ、発現した副作用は上腹部痛、胃炎、傾眠、発熱、肝酵素上昇が各1例であった[14)]。

17.1.2 海外第3相試験（APeX-2試験）

12歳以上のI型又はII型遺伝性血管性浮腫（HAE）患者121例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（本剤110mg[注)]、150mg、又はプラセボを1日1回経口投与）において、主要評価項目である投与24週時におけるHAE発作の頻度（28日あたりの発作回数）は、本剤150mg投与群で1.31回、プラセボ群で2.35回であり、本剤150mg投与群でプラセボ群と比較して44%減少した（p<0.001）。

副作用は、本剤150mg投与群の37.5%（15/40例）に認められ、主な副作用は、下痢（4例、10%）、消化不良（3例、7.5%）、鼓腸（3例、7.5%）、腹痛（2例、5.0%）、上腹部痛（2例、5.0%）であった[15)]（外国人データ）。

17.3 その他

17.3.1 Thorough QT試験

健康被験者40例を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験において、本剤治療用量（150mg、n=14）、高用量（450mg[注)]、n=14）、又はプラセボ（n=12）を14日間投与した際の最高血中濃度（C_{max}）及びプラセボ補正したQTcF（Fridericia法）は、本剤150mgを投与したとき158 ng/mL及び3.4msec（両側90%信頼区間：0.0, 6.8msec）であり、本剤450mg[注)]を投与したとき577ng/mL及び21.9msec（両側90%信頼区間：14.4, 29.4msec）であった[7)]（外国人データ）。［9.3.1、11.1.2、16.6.2参照］

注）本剤の承認された用法用量は「ベロトラルスタットとして150mgを1日1回経口投与する」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベロトラルスタットは経口投与可能な血漿カリクレイン阻害剤である。血漿カリクレインは、高分子量キニノーゲンを切断するセリンプロテアーゼであり、血管透過性を亢進させる強力な血管拡張物質であるブラジキニンを放出する。ベロトラルスタットは血漿カリクレイン活性を低下させ、遺伝性血管性浮腫患者における過剰なブラジキニン生成を制御する。

18.2 血漿カリクレイン選択的阻害作用

ベロトラルスタットの血漿カリクレインに対するIC_{50}は0.88 nmol/Lであった（*in vitro*）[16)]。

18.3 カリクレイン依存性ブラジキニン産生阻害作用

ベロトラルスタットはヒト臍帯静脈内皮細胞におけるカリクレイン依存性ブラジキニンの産生を阻害した［EC_{50}：5.56 nmol/L（平均）］（*in vitro*）[16)]。

18.4 ヒト血漿中のカリクレイン活性阻害作用

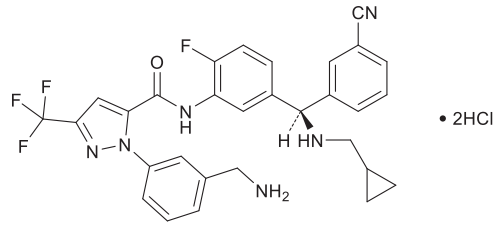
正常ヒト血漿中の血漿カリクレイン活性に対するベロトラルスタットの平均EC_{50}は5.4 nmol/Lであり、遺伝性血管性浮腫患者から採取した血漿では15.9 nmol/L（平均）であった（*ex vivo*）[16)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベロトラルスタット塩酸塩
（Berotralstat Hydrochloride）（JAN）

化学名：1-[3-(Aminomethyl)phenyl]-*N*-(5-{(1*R*)-(3-cyanophenyl)[(cyclopropylmethyl)amino]methyl}-2-fluorophenyl)-3- (trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide dihydrochloride

構造式：



分子式：$C_{30}H_{26}F_4N_6O$•2HCl

分子量：635.48

性　状：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

PTP：（7カプセル×1）

23. 主要文献

1) 社内資料：妊娠ラット・ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.6.1）
2) 社内資料：授乳中ラットにおけるトキシコキネティクス試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.4.3.2.4）
3) 社内資料：アンドロゲン使用歴（2021年1月22日承認、CTD 2.7.4.5.1.3）
4) 社内資料：*In vitro*安全性薬理試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.2.4.1）
5) 社内資料：反復投与毒性試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.3）
6) 社内資料：薬物動態試験（101試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.3）
7) 社内資料：海外第1相試験（106試験，Thorough QT/QTc試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.11）
8) 社内資料：薬物動態試験（103試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.1）
9) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験（108試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.6）
10) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験（107試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.5）
11) 社内資料：薬物相互作用試験（105試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.8）
12) 社内資料：薬物相互作用試験（115試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.10）
13) 社内資料：薬物相互作用試験（112試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.9）
14) 社内資料：国内第3相試験（301試験，APeX-J試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.15）
15) 社内資料：海外第3相試験（302試験，APeX-2試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.16）
16) 社内資料：薬理試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1）

＊＊24. 文献請求先及び問い合わせ先

バイオクリスト・ジャパン株式会社
〒104-0031　東京都中央区京橋2-2-1 京橋エドグラン26階
TEL 03-4216-8260
E-mail infojapan@biocryst.com

＊＊26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

株式会社オーファンパシフィック
東京都港区芝浦1-1-1

26.2 販売提携

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

26.3 提携

バイオクリスト・ジャパン株式会社
東京都中央区京橋2-2-1 京橋エドグラン26階

＊＊2025年8月改訂（第4版）
＊2023年6月改訂

日本標準商品分類番号
87449

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

遺伝性血管性浮腫発作抑制用 血漿カリクレイン阻害剤
完全ヒト型抗ヒト血漿カリクレインモノクローナル抗体

ラナデルマブ（遺伝子組換え）皮下注

タクザイロ®皮下注300mgシリンジ

＊＊タクザイロ®皮下注300mgペン

TAKHZYRO®subcutaneous injection 300mg syringes

＊＊TAKHZYRO®subcutaneous injection 300mg pens

	タクザイロ皮下注300mgシリンジ	タクザイロ皮下注300mgペン
承認番号	30400AMX00179	30700AMX00207
販売開始	2022年5月	－

規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＊＊3．組成・性状

3.1 組成

販売名	タクザイロ皮下注300mgシリンジ	タクザイロ皮下注300mgペン
有効成分	1シリンジ（2mL）中 ラナデルマブ（遺伝子組換え）[注)] 300mg	
添加剤	1シリンジ（2mL）中 リン酸水素二ナトリウム二水和物 10.6mg クエン酸水和物 8.2mg L-ヒスチジン 15.6mg 塩化ナトリウム 10.6mg ポリソルベート80 0.2mg	

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	タクザイロ皮下注300mgシリンジ	タクザイロ皮下注300mgペン
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）	注射剤（プレフィルドペン）
性状	澄明又は僅かに乳白光を呈する無色から微黄色の液	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

4．効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5．効能又は効果に関連する注意

臨床試験において、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する有効性及び安全性は検討されていない。

6．用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、ラナデルマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを2週間隔で皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず、症状が安定している場合には、1回300mgを4週間隔で皮下注射することもできる。

8．重要な基本的注意

8.1 急性発作の治療を目的に本剤を使用しないことを患者又はその家族に十分に説明し、理解を得た上で使用すること。

＊8.2 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、以下の点に注意すること。

8.2.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその家族が理解し、患者又はその家族が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

8.2.2 自己投与を適用する場合には、使用済みの注射針及び注射器を再使用しないように患者又はその家族に注意を促し、全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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投与すること。本剤はサルにおいて胎盤通過が認められている[1)]。ヒトにおける胎盤通過性は不明であるが、本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、妊娠中に胎盤を通過すると考えられる。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、サルで本剤の乳汁移行が認められている[2)]。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした国内臨床試験は実施していない。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	1～5%未満
投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、内出血、不快感、血腫、出血、そう痒感、腫脹、硬結、異常感覚、反応、熱感、浮腫、発疹）（52.4%）		
過敏症			そう痒症、不快感、舌のピリピリ感

	10%以上	5～10%未満	1～5%未満
臨床検査			ALT増加、AST増加
筋・骨格系			筋肉痛
神経系		浮動性めまい	
皮膚			斑状丘疹状皮疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には投与しないこと。

14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

＊＊**14.1.3** 腹部、大腿部又は上腕部に、1回の投与で全量を皮下投与すること。

14.1.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

＊**14.2 薬剤交付時の注意**

患者又はその家族に対し、以下の点に注意するよう指導すること。[20.2参照]

・凍結は避けて、冷蔵庫（2～8℃）で保存すること。

・冷蔵庫から出した後は25℃以下で保存し14日以内に使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。抗体産生を認めた患者の例数は少なく、抗体産生による、薬物動態、薬力学、有効性及び安全性への影響は明らかではない[3]（外国人データ）。

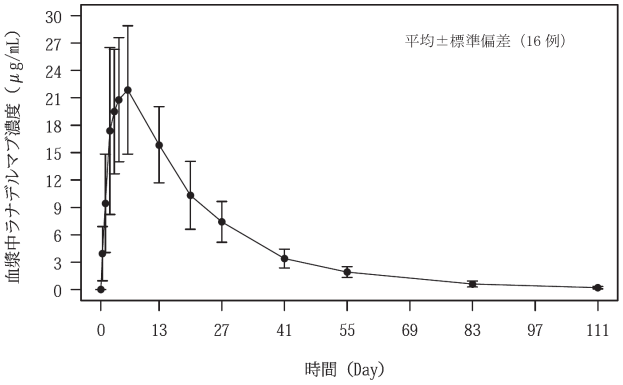
15.1.2 海外臨床試験において、本剤投与群220例中10例（4.5%）で基準値上限の1.5倍を上回る活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長が認められた。aPTT延長がみられた10例のうち、出血に関連する有害事象は2例に認められた。また、基準値上限の2倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長は4例（1.8%）に認められた。プロトロンビン時間（国際標準比）の延長がみられた4例のうち、出血に関連する有害事象は1例に認められた[3]。国内臨床試験では本剤投与群12例中基準値上限の1.5倍を上回るaPTTの延長又は基準値上限の2倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長はいずれも認められなかった[4]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人（16例）に本剤300mgを単回皮下投与したときの本剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[5]。



日本人健康成人における本剤単回皮下投与時のラナデルマブの血漿中濃度推移

日本人健康成人における本剤単回皮下投与時のラナデルマブの薬物動態パラメータ

C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{last} (μg·day/mL)	AUC_{∞} (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (L/day)	Vz/F (L)
21.91 (38)	5.67 [2.00, 6.11]	510.6 (30)	515.0 (30)	15.51 (9)	0.5826 (30)	13.03 (29)

幾何平均（幾何CV%）、t_{max}は中央値［最小値，最大値］

16.1.2 反復投与

日本人のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者（12例）にラナデルマブを2週間に1回300mg皮下投与したときの8～26週の本剤の血漿中トラフ濃度は以下のとおりであった。母集団薬物動態解析の結果、本剤反復投与したとき、約70日で定常状態に達すると予測された[6]。

日本人のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者における本剤反復皮下投与時のラナデルマブの血漿中トラフ濃度

	8週	14週	20週	26週
例数	12	12	11	12
血漿中トラフ濃度（μg/mL）	23.63±8.67	24.14±9.58	24.61±9.32	23.68±6.79

算術平均値±標準偏差

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

成人及び12歳以上の小児のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者12例を対象として、52週間の非盲検非対照試験を実施した。本剤300mgを26週まで2週間に1回皮下投与し、26週間連続無発作であった被験者は26週以降52週まで4週に1回皮下投与することが可能とされた。主要評価項目である、有効性評価期間（26週間）に治験責任医師により確認されたHAE[注1)]発作を発現しなかった（無発作状態を達成した）被験者の割合は41.7%（5/12例）であった[4]。副作用発現頻度は、66.7%（8/12例）であった。主な副作用は、注射部位反応50.0%（6/12例）であった[4]。

注1）HAE：Hereditary AngioEdema（遺伝性血管性浮腫）

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

成人及び12歳以上の小児のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者97例（本剤300mg 2週に1回投与群27例、本剤300mg 4週に1回投与群29例、プラセボ群41例）を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを2週間又は4週間に1回26週間皮下投与した。主要評価項目である、有効性評価期間（26週間）における、28日間あたりの治験責任医師により確認されたHAE発作の発現回数は下表のとおりであり、本剤各投与群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた[3]。

HAE発作の発現頻度（ITT集団）

	本剤300mg 4週に1回投与群 (29例)	本剤300mg 2週に1回投与群 (27例)	プラセボ群 (41例)
導入期におけるHAE発作発現頻度（回/28日）	3.71±2.51 3.00［1.0, 10.5］	3.52±2.33 3.11［1.0, 9.0］	4.02±3.27 3.00［1.0, 14.7］
治療期におけるHAE発作発現頻度（回/28日）	0.60±0.80 0.45［0.0, 2.9］	0.31±0.51 0.15［0.0, 1.8］	2.46±2.08 1.69［0.0, 8.3］
プラセボに対するHAE発作発現頻度の変化率（%）[注1)，注2)] ［95%CI］ 調整済みp値[注3)]	-73.27 ［-82.38, -59.46］ <0.001	-86.92 ［-92.83, -76.15］ <0.001	

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値［最小値，最大値］

注1）プラセボに対するHAE発作発現頻度の変化率（%）＝［本剤各投与群とプラセボ群の発作発現頻度（回/28日）の比-1］×100

注2）投与群及びベースライン時の発作発現率（回/日）を固定効果とし、投与期間中に観察された各被験者の投与期の観察日数の対数をオフセット変数としたPoisson回帰モデル

注3）有意水準両側5%、Bonferroniの方法により仮説検定の多重性を調整

本剤300mg 2週に1回投与群の副作用発現頻度は、70.4%〔19/27例〕であった。主な副作用は、注射部位疼痛（51.9%）であった。本剤300mg 4週に1回投与群の副作用発現頻度は、48.3%〔14/29例〕であった。主な副作用は、注射部位疼痛（31.0%）であった[3]（外国人データ）。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は活性化された血漿カリクレインの基質切断活性に対する阻害薬であり、遺伝性血管性浮腫の急性発作の原因となるブラジキニンの過剰な放出を抑制する[7]。

18.2 薬理作用

18.2.1 *In vitro*薬理試験において、ラナデルマブのヒト血漿カリクレインによる合成ペプチド基質の加水分解反応に対する阻害定数（Ki）は0.125nMであった[7,8]。

18.2.2 *In vivo*ラット浮腫モデルにおいて、ラナデルマブは足蹠浮腫の誘導を用量依存的に阻害した[7,8]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラナデルマブ（遺伝子組換え）
（Lanadelumab（Genetical Recombination））〔JAN〕

分子式：$C_{6468}H_{10016}N_{1728}O_{2012}S_{48}$

本質：ラナデルマブは、ヒト血漿カリクレインに対する遺伝子組換え完全ヒトIgG1モノクローナル抗体であり、H鎖C末端のLysは除去されている。ラナデルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ラナデルマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本と、213個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20．取扱い上の注意

20.1 本剤は遮光する必要があるため、外箱に入れて保存すること。

＊20.2 凍結を避けて、冷蔵庫（2～8℃）で保存すること。冷蔵庫から出した後は25℃以下で保存し14日以内に使用すること。[14.2参照]

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

＊＊22．包装

〈タクザイロ皮下注300mgシリンジ〉

1シリンジ

〈タクザイロ皮下注300mgペン〉

1本

23．主要文献

1）ラナデルマブの非臨床薬物動態試験成績①（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.6）（社内資料）

2）ラナデルマブの非臨床薬物動態試験成績②（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.3）（社内資料）

3）ラナデルマブの遺伝性血管性浮腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験成績（2022年3月28日承認、CTD2.5.3.3、2.7.4.2、2.7.4.3、2.7.6.4）（社内資料）

4）ラナデルマブの遺伝性血管性浮腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験成績（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.6）（社内資料）

5）ラナデルマブの薬物動態試験成績①（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.3）（社内資料）

6）ラナデルマブの薬物動態試験成績②（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2）（社内資料）

7）ラナデルマブの非臨床薬理試験成績（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2）（社内資料）

8）Kenniston JA. et al. J Biol Chem. 2014；289 (34)：23596-23608.

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室

〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル　0120-566-587

受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26．製造販売業者等

＊＊26.1 製造販売元（タクザイロ皮下注300mgシリンジ）／製造販売（輸入）元（タクザイロ皮下注300mgペン）

武田薬品工業株式会社

〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

＊2024年３月改訂（第５版）
2023年12月改訂（第４版）

貯　　法：凍結を避けて30℃以下で保存
＊有効期間：製造日から36箇月

日本標準商品分類番号
876343

承認番号	30400AMX00436
販売開始	2022年11月

BS604

血漿分画製剤（乾燥濃縮人C1-インアクチベーター製剤）

特定生物由来製品、処方箋医薬品注）

ベリナート®皮下注用2000
Berinert® S.C. Injection 2000

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

成分		1バイアル中の分量	備考
有効成分	人C1-インアクチベーター	2000国際単位	ヒト血液由来成分 採血国：米国 採血の区分注）：非献血及び 採血国：ドイツ 採血の区分注）：献血
添加剤	グリシン	40mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	10mg	
	塩化ナトリウム	34mg	
添付溶解液（日局注射用水）		4 mL	

注）「献血又は非献血の区別の考え方」参照

3.2 製剤の性状

性状	本剤は、白色～淡黄色の粉末であり、表示量に従い添付の注射用水で溶解した場合、無色澄明～僅かに白濁した液剤となる。
pH	6.5～7.5
浸透圧比	約1.7（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験において、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する有効性及び安全性は検討されていない。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

投与間隔は原則３～４日間隔とすること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV、HCV及びHAVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルスB19についてもNATによるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。
その後の製造工程である60℃、10時間液状加熱処理及びナノフィルトレーションは、HIV、HBV、HCV等のエンベロープを有するウイルス及びエンベロープを有しないHAV、ヒトパルボウイルスB19をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。
血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.1、9.1.2、9.5 参照］

8.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.4 肝炎ウイルス等の感染症の危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行い、肝障害があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.5 頻回輸注した場合、患者の血清中にC1-インアクチベーターに対するインヒビターの発生を完全に否定できないので、観察を十分に行うこと。

8.6 在宅自己注射を行う場合、患者に投与方法及び製剤と医療機器の安全な廃棄方法の指導を行うこと。

8.6.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が本剤投与による危険性と対処法について理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある

場合には、直ちに自己投与を中止させるなど、適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2 参照]

9.1.2 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2 参照]

9.5 妊婦

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投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。また、本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

8歳未満の小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

頻脈、血圧上昇、血圧低下、潮紅、じん麻疹、呼吸困難、頭痛、めまい、悪心等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、アナフィラキシーは遺伝性血管性浮腫の発作と同様の症状を示すため、観察を十分に行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（紅斑[18.7%]、疼痛[16.8%]、内出血[9.3%]、反応[8.4%]、硬結[6.5%]、腫脹[4.7%]、出血[3.7%]、血腫[3.7%]、そう痒感[1.9%]、発疹[1.9%]、分泌物[0.9%]、熱感[0.9%]、冷感[0.9%]、浮腫、じん麻疹）(43.0%)		
免疫系障害		じん麻疹	過敏症、そう痒症、発疹
感染症及び寄生虫症			上咽頭炎
神経系障害			浮動性めまい

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。

14.1.2 本剤の溶解及び注射器への吸引は衛生的な環境で行うこと。

14.1.3 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、バイアルを静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

14.1.4 他剤と混合しないこと。

14.1.5 本剤は溶解後速やかに使用することが望ましいが、すぐに投与しない場合は、バイアル内で室温保存（30℃以下）し、8時間以内に使用しない場合は廃棄すること。本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、保存剤を含有していない。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射器に吸引後、投与前に微粒子又は変色の有無を目視検査すること。濁り又は沈殿のある薬液は使用しないこと。

14.2.2 本剤は腹部等に皮下投与すること。

14.3 薬剤交付時の注意

使用後の残液や医療機器は施設の指示に従い適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、体外循環下の心臓外科手術の前後でのCapillary Leak Syndrome（毛細血管漏出症候群）を予防又は治療するために静注用C1-インアクチベーター製剤を投与した場合において、致死的な血栓症を発現したとの報告がある。（承認外用法・用量）

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人遺伝性血管性浮腫（HAE）患者9例における本剤60国際単位（IU）/kg週2回16週間皮下投与後の実測値に基づく定常状態でのC1-インアクチベーター活性の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

薬物動態パラメータ	平均値（標準偏差）
C_{trough}（%）[注1)]	59.8（19.5）
$AUC_{0\text{-}\tau}$（%･hr）	5317（1348）

C_{trough}=血漿中C1-インアクチベーター活性トラフ値、$AUC_{0\text{-}\tau}$=投与後0時間から投与期間終了時までの血漿中C1-インアクチベーター活性－時間曲線下面積

注1）最終投与前の濃度

本剤の薬物動態は母集団薬物動態解析を用いて検討した（外国人データ）。母集団薬物動態解析に基づく本剤60IU/kg週2回皮下投与後のC1-インアクチベーター活性の薬物動態パラメータを以下に示す。

日本人HAE患者の薬物動態は外国人と同様であり、人種は統計的に有意な影響を及ぼさないことが示された。

薬物動態パラメータ	平均値	95%CI
CL（mL/hr/kg）[注2)]	1.03	0.90-1.17
Vd（L/kg）[注2)]	0.05	0.04-0.06
Bioavailability（%）	42.7	35.2-50.2
C_{max}（%）[注3)]	60.7[注4)]	31.8-128[注5)]
C_{trough}（%）[注3)]	48.0[注4)]	25.1-102[注5)]
T_{max}（hr）[注3)]	58.7[注6)]	23-134[注5)]
Half-life（hr）[注7)]	68.7[注6)]	24.0-251[注5)]
$AUC_{0\text{-}\tau}$（%･hr）[注3)]	2540[注4)]	837-7670[注5)]

CI=信頼区間、CL=クリアランス、Vd=分布容積、C_{max}=最高血漿中C1-インアクチベーター活性、C_{trough}=最低（トラフ）血漿中C1-インアクチベーター活性、T_{max}=C_{max}到達時間、$AUC_{0\text{-}\tau}$=投与後0時間から投与期間終了時までの血漿中C1-インアクチベーター活性－時間曲線下面積

注2）体重の中央値80.7kgに基づき算出

注3）定常状態での薬物動態パラメータ

注4）幾何平均値

注5）2.5～97.5パーセンタイル
注6）中央値
注7）見かけの半減期

性別、人種又は腎機能障害や肝機能障害を有する特定の患者集団を対象とした薬物動態試験は実施していない。母集団薬物動態解析（年齢範囲：8～72歳）において体重は統計的に有意な共変量であったが、年齢及び人種は有意な共変量ではなかった[1)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験

遺伝性血管性浮腫（HAE）1型又は2型の患者9例を対象とした多施設共同非ランダム化非盲検単一群試験において、主要評価項目の1つである期間で調整したHAE発作頻度（1ヵ月あたりのHAE発作回数）の平均（標準偏差）は、導入期の3.69（1.091）回／月から治療期（本剤60国際単位/kg週2回16週間皮下投与）において0.30（0.482）回／月に減少した[2)]。

副作用は、計3例に認められ、注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位疼痛及び倦怠感各1例であった[3)]。

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験

遺伝性血管性浮腫（HAE）1型又は2型の患者90例を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験（4通りの投与群[注1)]のいずれか1つに従い、連続する治療期1及び治療期2で本剤［40国際単位（IU）/kg[注2)] 又は60IU/kg］又はプラセボ[注3)] を週2回16週間皮下投与）において、主要評価項目である期間で調整したHAE発作頻度の最小二乗平均（標準誤差）は、プラセボ投与の4.03（0.263）回／月から本剤60IU/kg投与で0.52（0.261）回／月に減少し、その差は統計的に有意であった（p<0.001）。本剤40IU/kg[注2)] 投与では、プラセボ投与の3.61（0.327）回／月から1.19（0.327）回／月に減少した（p<0.001）[2, 4)]。

副作用は、本剤投与期において86例中29例（33.7%）（40IU/kg及び60IU/kg投与期においてそれぞれ43例中14例［32.6%］及び43例中15例［34.9%］）に発現し、プラセボ投与期において86例中22例（25.6%）に発現した。主な副作用は、注射部位紅斑（本剤40IU/kg［43例］、60IU/kg［43例］、プラセボ投与［86例］でそれぞれ7例［16.3%］、8例［18.6%］、12例［14.0%］）、注射部位疼痛（7例［16.3%］、7例［16.3%］、9例［10.5%］）、注射部位硬結（3例［7.0%］、4例［9.3%］、2例［2.3%］）、注射部位内出血（2例［4.7%］、3例［7.0%］、5例［5.8%］）、注射部位腫脹（1例［2.3%］、4例［9.3%］、4例［4.7%］）、注射部位浮腫（5例［11.6%］、0例、3例［3.5%］）であった[5)]。

注1）・プラセボ（0.12mL/kg）→本剤40IU/kg（0.08mL/kg）
・本剤40IU/kg（0.08mL/kg）→プラセボ（0.12mL/kg）
・プラセボ（0.08mL/kg）→本剤60IU/kg（0.12mL/kg）
・本剤60IU/kg（0.12mL/kg）→プラセボ（0.08mL/kg）
注2）本剤の承認された用量は60IU/kgである。
注3）本剤の添加剤及びアルブミンを注射用水で溶解（0.12mL/kg又は0.08mL/kg）

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（長期投与試験）

遺伝性血管性浮腫（HAE）1型又は2型の患者126例を対象とした多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験（本剤40国際単位［IU］/kg[注4)] 又は60IU/kgを週2回最長52週間又は最長140週間［米国の被験者のみ］皮下投与[注5)]）において、副作用は60IU/kg投与で70例中32例（45.7%）に認められ、主な副作用は、注射部位紅斑12例（17.1%）、注射部位疼痛10例（14.3%）、注射部位反応8例（11.4%）及び注射部位内出血7例（10.0%）であった[6, 7)]。

注4）本剤の承認された用量は60IU/kgである。
注5）治療期1（固定用量期）：24週間
治療期2（用量調整期）：28週間
継続投与期（米国の被験者のみ）：最長88週間

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

C1-インアクチベーターは分子量105kDaの糖蛋白であり、プロテアーゼC1r及びC1sを不活化することで補体活性化経路を阻害する。また、血液凝固第Ⅻa因子、血漿カリクレインに対して阻害作用を有する。本剤は遺伝性血管性浮腫において欠如しているC1-インアクチベーターを補充することにより治療効果を示す[8, 9)]。

18.2 血漿中補体活性への影響

ヒト又はラット血漿を用い、両受容体で被覆したヒツジ赤血球の溶解を指標とした*in vitro*試験において、本剤の補体阻害活性が認められた[10)]。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

21. 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。

22. 包装

1バイアル（日局注射用水4mL×1バイアル付）

23. 主要文献

1）社内資料：臨床薬理試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.3）
2）社内資料：臨床概要（2022年9月26日承認、CTD2.7.3.2及び2.7.3.3）
3）社内資料：国内第Ⅲ相試験（CSL830_3003）（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.5）
4）Longhurst, H., et al.：New Engl. J. Med., 376(12), 1131, 2017
5）社内資料：海外第Ⅲ相試験（CSL830_3001）（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.3）
6）Craig, T., et al.：J. Allergy Clin. Immunol. Pract., 7(6), 1793, 2019
7）社内資料：海外第Ⅲ相試験（CSL830_3002）（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.4）
8）Agostoni, A., et al.：J. Allergy Clin. Immunol., 114(3), S51, 2004
9）Davis III, A.E., et al.：Mol. Immunol., 45(16), 4057, 2008
10）社内資料：薬理試験の概要（2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

CSLベーリング株式会社
くすり相談窓口
〒107-0061　東京都港区北青山一丁目2番3号
電話：0120-534-587

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

CSLベーリング株式会社
東京都港区北青山一丁目2番3号

[献血又は非献血の区別の考え方]

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。

