## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.1 添付文書（案）

2025年12月作成（第１版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 87449 |

**貯　　法**：室温保存
**有効期間**：36ヵ月

| 承認番号 | |
|---|---|
| 販売開始 | － |

遺伝性血管性浮腫（HAE）急性発作治療用
血漿カリクレイン阻害薬
セベトラルスタット錠
処方箋医薬品[注)]

# エクテリー®錠300mg

# EKTERLY® Tablets 300mg

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）

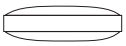
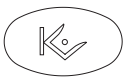
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類 C）の患者［9.3.1 参照］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販　売　名 | エクテリー錠300mg |
|---|---|
| 有効成分 | １錠中<br>セベトラルスタット300mg |
| 添　加　剤 | 結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドンK30、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、タルク、酸化チタン、グリセリン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、デキストリン、グァーガム、ヒプロメロース2910、中鎖脂肪酸トリグリセリド |

### 3.2 製剤の性状

| 剤　　形 | | 楕円形のフィルムコーティング錠 | | |
|---|---|---|---|---|
| 色 | | 黄色 | | |
| 外　　形 | | 表面 | 側面 | 裏面 |
| | |  |  |  |
| 大きさ | 長　径 | 約15.6mm | | |
| | 短　径 | 約9.2mm | | |
| | 厚　さ | 約5.0mm | | |

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

中等度の肝機能障害患者では、強力なCYP3A4阻害剤との併用は避け、CYP3A4阻害作用のない又は中程度以下の他の薬剤への変更を考慮すること。やむを得ず強力なCYP3A4阻害剤を併用する場合は、１回の発作に対する本剤の追加投与は行わないこと。［9.3.2、10.2、16.6.1、16.7.1 参照］

## 8. 重要な基本的注意

8.1 遺伝性血管性浮腫発作が喉頭に発現した場合、本剤の投与を行った後、直ちに医療機関を受診するよう患者又はその保護者に指導すること[1)]。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類 C）

投与しないこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。
本剤は主に肝代謝によって消失するため、重度の肝機能障害は血中濃度を上昇させる可能性がある。［2.2 参照］

#### 9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類 B）

本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、強力なCYP3A4阻害剤を併用した場合、QT延長が生じるリスクがある。［7.、10.2、16.6.1、16.7.1 参照］

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、投与後24時間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 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。本剤600mg/kg/日（臨床最大用量の$C_{max}$又はAUCに比してそれぞれ26倍又は105倍）を妊娠ラットに投与したとき、胚・胎児の喪失と奇形（口蓋裂、不完全心室中隔等）が認められたが、300mg/kg/日（臨床最大用量の$C_{max}$又はAUCに比しそれぞれ7.7倍又は26倍）では胎児への発育の影響は認められなかった[2)]。［9.4 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。
動物試験（ラット）で本薬及びその代謝物の乳汁中への移行が認められている[3)]。

### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、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

本剤は主としてCYP3A4で代謝される。［16.4 参照］
また本剤はP-糖蛋白質（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質である。

### 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 |
|---|---|---|
| 強いCYP3A4阻害剤（イトラコナゾール等）［7.、9.3.2、16.6.1、16.7.1 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。中等度の肝機能障害患者が強力なCYP3A4阻害剤を併用している場合、本剤の血中濃度が上昇しQT延長が生じるリスクがあることから、これらの薬剤との併用は避け、CYP3A4阻害作用のない又は中程度以下の他の薬剤への変更を考慮すること。 | CYP3A4による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 |
| 中程度のCYP3A4阻害剤（ベラパミル等）［16.7.2 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 | |
| 強い又は中程度のCYP3A4誘導剤（フェニトイン、エファビレンツ等）［16.7.4、16.7.5 参照］ | 本剤の効果が減弱する可能性があるので、これらの薬剤は誘導作用のない又は弱い他の類薬に変更する等を考慮すること。 | CYP3A4による本剤の代謝が促進されることにより、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。 |
| 弱いCYP3A4誘導剤（モダフィニル等）［16.7.6 参照］ | 本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 | CYP3A4による本剤の代謝が促進されることにより、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。 |
| P-gp阻害剤（キニジン等）［16.7.7 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 | 本剤はP-gpの基質であり、P-gp阻害作用により本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 |
| BCRP阻害剤（エルトロンボパグオラミン等）［16.7.8 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 | 本剤はBCRPの基質であり、BCRP阻害作用により本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 |

## 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。

### 11.2 その他の副作用

| | 1%以上 |
|---|---|
| 精神神経系 | 頭痛 |
| 消　化　器 | 消化不良 |
| そ　の　他 | 疲労 |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

**14.1.1** 本剤は食事の有無にかかわらず投与できる[4]。

**14.1.2** ブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。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、治療用量の10倍量であり、1日最大用量の5倍量のセベトラルスタット3,000mgを単回経口投与した際に、投与5時間後にQT延長（10.4msec）の可能性が認められている[5]。［17.3.1 参照］

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットのがん原性試験で下垂体腺腫、精巣間細胞腫、卵巣顆粒膜細胞腫、肝細胞腺腫、甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発生率の増加が認められた[6]。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

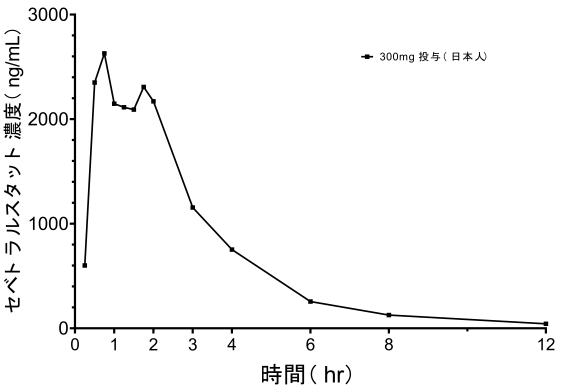
#### 16.1.1 単回経口投与時の血漿中濃度

日本人健康成人に本剤300、600、1,200mgを投与した時の薬物動態パラメータは以下の通りであった[5]。

単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量（mg） | $C_{max}$（ng/mL） | $T_{max}$（h） | $AUC_{0\text{-}t}$（h･ng/mL） | $T_{1/2}$（h） |
|---|---|---|---|---|
| 300［n=6］ | 2,830（90.4） | 1.26（0.55, 1.75） | 7,460（51.2） | 3.75±1.75 |
| 600注）［n=6］ | 6,180（51.8） | 0.99（0.50, 1.50） | 16,400（66.8） | 6.07±3.32 |
| 1,200注）［n=6］ | 7,740（112） | 0.75（0.50, 4.00） | 23,500（62.8） | 6.67±4.12［n=4］ |

注：AUC、$C_{max}$：平均値、$T_{max}$：中央値（最小値, 最大値）、$T_{1/2}$：平均±SD
注）承認用法・用量は1回300mg（一日最大600mg）である。




図：本剤300mgの血漿中濃度の経時変化（日本人健康成人）

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

高脂肪食後にセベトラルスタット600mg注）を投与した場合、AUCに差は認められなかった。$C_{max}$は約17%低下し、$T_{max}$の中央値は約1.75時間遅延した[7]（外国人データ）。
注）承認用法･用量は1回300mg（一日最大600mg）である。

### 16.3 分布

ヒト血漿タンパク質結合率は約77%であった[8]。
［$^{14}$C］標識セベトラルスタット600mg注）を投与したところ、放射能の血液対血漿比は約0.65であった[9]。300mg投与後における見かけの分布容積（Vz/F）の幾何平均値は208Lであった[5]（外国人データ）。
注）承認用法･用量は1回300mg（一日最大600mg）である。

### 16.4 代謝

本剤は主にCYP3A4により代謝される。［10. 参照］
［$^{14}$C］標識セベトラルスタット600mg注）を投与したところ、総血漿中放射能の$AUC_{0\text{-}24}$に占めるセベトラルスタットの割合は64.1%であり、その他の代謝物が占める割合は0.39%～7.1%であった[10]。セベトラルスタットは主に肝代謝される[9]。
注）承認用法･用量は1回300mg（一日最大600mg）である。

### 16.5 排泄

［$^{14}$C］標識セベトラルスタット600mg注）を投与したところ、放射能の約32%が尿中に、63%が糞便中へ排出された。また、未変化体セベトラルスタットとして投与量の約8.7%が尿中に、12.5%が糞便中に回収された。セベトラルスタットは主に糞中に排泄される[9]（外国人データ）。
注）承認用法･用量は1回300mg（一日最大600mg）である。

### 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薬物動態

本剤600mg[注)]を投与した結果、肝機能が正常な成人と比較して軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスA）患者では$C_{max}$が7％、AUCが16%増加し、中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスB）患者では、$C_{max}$が63%、AUCが100%増加した[11)]。［7.、9.3.2、10.2、16.7.1 参照］

注）承認用法･用量は1回300mg（一日最大600mg）である。

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 イトラコナゾール

強力なCYP3A4阻害剤であるイトラコナゾールとの併用により、本剤の$C_{max}$及びAUCはそれぞれ135%、420%増加した[12)]（外国人データ）。［7.、9.3.2、10.2、16.6.1 参照］

#### 16.7.2 ベラパミル

中程度のCYP3A4阻害剤であるベラパミルとの併用により、本剤の$C_{max}$及びAUCはそれぞれ76%、102%増加した[12)]（外国人データ）。［10.2 参照］

#### 16.7.3 シメチジン

弱いCYP3A4阻害剤であるシメチジンとの併用投与では、本剤の$C_{max}$及びAUCの増加は認められなかった[12)]（外国人データ）。

#### 16.7.4 フェニトイン

強力なCYP3A4誘導剤であるフェニトインとの併用投与により、本剤の$C_{max}$及びAUCはそれぞれ66%、83%低下した[12)]（外国人データ）。［10.2 参照］

#### 16.7.5 エファビレンツ

中等度のCYP3A4誘導剤であるエファビレンツとの併用により、本剤の血漿中$C_{max}$及びAUCはそれぞれ63%、79%低下した[12)]（外国人データ）。［10.2 参照］

#### 16.7.6 モダフィニル

弱いCYP3A4誘導剤であるモダフィニルとの併用により、本剤の$C_{max}$及びAUCはそれぞれ11%、21%低下した[12)]（外国人データ）。［10.2 参照］

#### 16.7.7 キニジン

P-gp阻害剤であるキニジンとの併用により、本剤の$C_{max}$及びAUCはそれぞれ18%、14%増加した[12)]（外国人データ）。［10.2 参照］

#### 16.7.8 エルトロンボパグ

BCRP阻害剤であるエルトロンボパグとの併用投与により、本剤の$C_{max}$は12%増加したが、AUCに変化は認められなかった[12)]（外国人データ）。［10.2 参照］

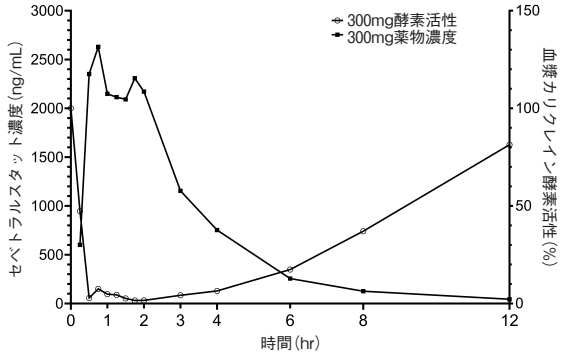
#### 16.7.9 *in vitro*試験

本剤が他の医薬品に及ぼす影響を評価する臨床薬物相互作用試験は実施されていない。本剤は発作時に服用し、吸収及び排泄が速いため、CYP及びトランスポーターを介した薬物相互作用の誘発因子となる可能性は低い。*in vitro*試験においては、CYP2C9及びCYP3A4並びにトランスポーターであるOATP1B3、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、BCRP及びBSEPを阻害する可能性が示唆された[13)]。

### 16.8 その他

#### 16.8.1 薬力学（血漿カリクレインの用量依存的阻害）

遺伝性血管性浮腫（HAE）患者に本剤を投与したところ、血漿カリクレインは速やかに用量依存的な阻害を示し、15分後から速やかな血漿カリクレインのほぼ完全な抑制が認められた[5)]。［18.2 参照］




図：日本人健康成人における本剤300mg投与後の血漿中濃度と血漿カリクレイン酵素活性の経時的変化

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（KONFIDENT試験）

成人および12歳以上の遺伝性血管性浮腫（HAE）1型又は2型患者110人（日本人7人を含む）を対象とした、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を実施した。HAE発作発生時に本剤300mg、600mg又はプラセボを単回経口投与し、必要に応じ3時間以上の間隔をおいて1回目と同用量の追加投与を可能とした。

主要評価項目はPGI-C評価[注1)]における治験薬投与から12時間以内の症状緩和開始までの時間[注2)]であり、以下に投与後12時間における発作症状緩和までの結果を示す。本剤300mg及び600mg両群ともに、症状緩和開始までの時間はプラセボに対し統計的な有意差が認められた[14)]。

注1）患者による全般的症状評価であり､「非常に悪化した」から「非常に改善した」までの7段階評価

注2）PGI-Cによる評価において、連続する2回の時点で「やや改善した」以上が記録された場合が症状緩和開始と定義された。1回目の治験薬投与から0、0.5、1、1.5、2.0、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、36及び48時間時点に評価を行うこととされた。患者は1回目の治験薬投与から少なくとも4時間までは必ず評価することとされ、4時間以降は、睡眠時以外は評価を行うこととされた。また、治験薬の追加投与又はHAE発作発現時の従来の治療薬投与を行う場合は、投与前に所定の評価を完了することとされた。

治験薬投与から12時間以内の症状緩和開始までの時間

| 投与期 | 本剤<br>300mg | 本剤<br>600mg | プラセボ |
|---|---|---|---|
| 症例数[a)] | 87例 | 93例 | 84例 |
| 症状緩和<br>開始時間(hr)[b),c)] | 1.61<br>［1.28, 2.27］ | 1.79<br>［1.33, 2.27］ | 6.72<br>［2.33, NE[注)]］ |
| p値[d)] | <0.0001 | 0.0006 | － |

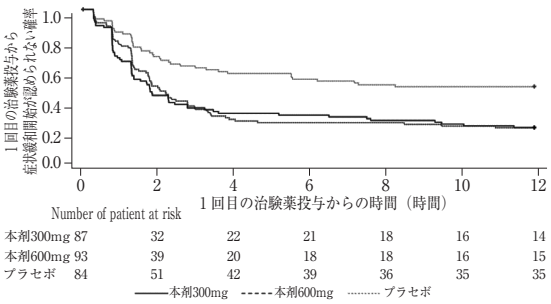
注）NE：評価不能

a）発作発生ごとに異なる投与を受けた患者情報を集計するため、同一患者に対する異なる投与成績を各投与群において集計した。

b）中央値［95%信頼区間］

c）症状緩和開始前に従来のオンデマンド治療薬を使用した場合は12時間で打切りとされた。欠測により評価が不能であった場合はベースライン時点で打切りとされた。

d）試験全体に対し両側有意水準4.5%。Gehanスコアを応答変数、順序効果、時期効果及び治療効果を固定効果とし、順序内にネストされた患者を変量効果とした線形混合効果モデル。Bonferroni法により、各用量とプラセボの対比較に対する両側有意水準はそれぞれ2.25%とされた。




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

副作用は、本剤300mg投与期2.3%（2/86例）、本剤600mg投与期3.2%（3/93例）に認められた。本剤群で2例以上に認められた副作用は消化不良（300mg投与期及び600mg投与期各1例）であった[15)]。

### 17.3 その他

#### 17.3.1 海外第Ⅰ相試験（QT/QTc評価試験）

健康成人にセベトラルスタット3,000mg[注)]（30例）を単回経口投与した時（無作為化二重盲検クロスオーバープラセボ対照試験）、投与後3.5時間後に最高平均血漿中濃度に達した。QT間隔の増加は濃度依存的であり、QTcF変化の最大値は投与5時間後に認められ、10.4［5.55, 15.33］msec（両側90%信頼区間の上限値）であった[5)]。［15.1 参照］

注）承認用法・用量は1回300mg（一日最大600mg）である。1回臨床用量の10倍、1日最大臨床用量の5倍

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

血漿カリクレイン（PKa）は、遺伝性血管性浮腫（HAE）において浮腫を引き起こすブラジキニンを遊離する高分子キニノーゲンを切断するセリンプロテアーゼである。本剤は、経口投与可能なPKa阻害剤であり、経口投与後、速やかに吸収され、PKa活性を低下させ、過剰なブラジキニン産生を抑制する。また、本剤は、PKaの阻害を介し、活性型血液凝固第XII因子及び追加のPKaを産生するカリクレイン系のフィードバック機構を阻害する[16)]。

### 18.2 血漿カリクレイン阻害作用

ヒト血漿より精製したカリクレインに対するセベトラルスタットの結合能（Ki）は3.02nmol/Lであった（*in vitro*）[17)]。HAE患者に本剤を投与した結果、投与後15分で速やかな血漿カリクレインの95%以上の抑制が認められた[18)]。［16.8.1 参照］

### 18.3 高分子キニノーゲンからのブラジキニン遊離抑制作用

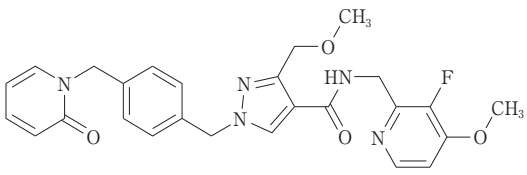
セベトラルスタットはヒト血漿中の血漿カリクレインによる高分子キニノーゲン切断を用量依存的に阻害することにより、ブラジキニン遊離抑制作用を示す[17)]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

**一　般　名**：セベトラルスタット（Sebetralstat）（JAN）

**化　学　名**：*N*-［(3-Fluoro-4-methoxypyridin-2-yl)methyl］-3-(methoxymethyl)-1-(｛4-［(2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)methyl］phenyl｝methyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

**構　造　式**：



**分　子　式**：$C_{26}H_{26}FN_5O_4$

**分　子　量**：491.51

**性　　状**：白色の固体

## 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。

## 22. 包装

1錠（ブリスター）×1

## 23. 主要文献


1）20XX年XX月XX日承認、CTD2.5.6.3
2）20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.6.6
3）20XX年XX月XX日承認、CTD2.4.3.5
4）20XX年XX月XX日承認、CTD2.5.2
5）20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.4
6）20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.7.10
7）20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.2
8）20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.4.4
9）20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.1
10）20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.4.1, 2.6.4.5.2
11）20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3.3
12）20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.3
13）20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.4.7
14）20XX年XX月XX日承認、CTD2.5.4.1, 2.7.3.2.2
15）20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.13.4
16）20XX年XX月XX日承認、CTD2.4.2.1
17）20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.2
18）20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3.2


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先


科研製薬株式会社　医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号
フリーダイヤル 0120-519-874


## 26. 製造販売業者等

### 26.1 選任外国製造医薬品等製造販売業者

KalVista Pharmaceuticals Japan株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目4番1号
丸の内永楽ビルディング26F

### 26.2 外国製造医薬品等特例承認取得者

KalVista Pharmaceuticals Ltd.（英国）

### 26.3 発売元

科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込二丁目28番8号

## 1.8.2 添付文書（案）の設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果の設定根拠

【効能・効果】
遺伝性血管性浮腫の急性発作

［設定根拠］

遺伝性血管性浮腫（HAE）は，身体の様々な部位に予測できない浮腫発作を繰り返すことを臨床的な特性とする常染色体優性遺伝疾患である。

遺伝性血管性浮腫の急性発作時治療薬（オンデマンド治療薬）として、ヒトC1インアクチベータ製剤（C1-INH、商品名：ベリナートP）が長く用いられてきた。しかし、本剤は静脈内投与薬剤であることから、医療機関での治療が必要であった。2018年に皮下投与製剤であるイカチバント（商品名：フィラジル）が承認され、自己投与が可能となったことで、急性発作時の治療法として大きな改善をもたらした。しかし、イカチバントの保存条件が8～25℃保存であり、夏場の外出時等には持ち運ぶために、保冷バッグを必要とし、長時間の持ち運びには限界がある。急性発作の治療として、患者が早期に治療することが困難な場合もあり、フィラジルによる注射部位反応が起こる可能性があるため、依然として満たされていない医療ニーズがある。

C1-INH、イカチバント及び本剤は、HAEにおける異なる作用点を有する薬剤であり、セベトラルスタットはHAE発症メカニズムにおける主要な物質である血漿カリクレイン（PKa）を阻害することから、有効かつ効果発現時間が長いと考えられる。

| 一般名（商品名） | 機序 | 投与経路 | 特徴と注意点 |
|---|---|---|---|
| ヒトC1インアクチベーター製剤（ベリナートP） | • C1インアクチベーター補充 | • 経静脈的 | • 医療機関での投与 |
| イカチバント（フィラジル） | • ブラジキニンB2受容体拮抗薬 | • 皮下投与 | • 自己投与可能<br>• 保存温度：2-25℃<br>• 疼痛<br>• 針の廃棄 |
| セベトラルスタット | • カリクレイン阻害 | • 経口内服 | • 障壁なく早期治療可能 |

セベトラルスタット：オンデマンド治療薬として新規作用機序

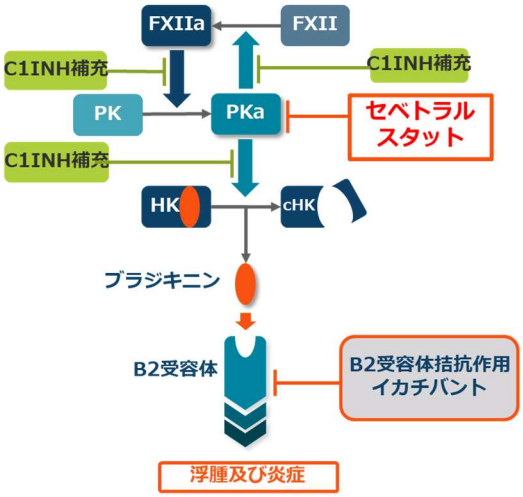



**図 1: 遺伝性血管性浮腫治療薬とその作用機序**

本剤は経口投与製剤であり、簡易な投与が可能であることから、HAEにおけるアンメットメディカルニーズを充足できる可能性がある。

日本を含めた本薬300 mg及び600 mgのプラセボ対照第Ⅲ相比較臨床試験（301試験）において、本薬群はプラセボ群と比較し、有意な有効性を示した。

有効性の主要評価項目（症状緩和開始までの時間）では、プラセボと比較して、本薬300 mg（調整後 p<0.0001)または600 mg（調整後 p=0.0013) で治療した発作で統計的に有意に速かった。

**表 1:　第Ⅲ相試験（KVD900-301）における初回投与から 12 時間以内に症状緩和が始まるまでの時間（FAS）**

| | 300 mg Sebetralstat | 600 mg Sebetralstat | Placebo |
|---|---|---|---|
| n | 87 | 93 | 84 |
| Number of attacks | | | |
| Events[a] | 66 (75.9) | 71 (76.3) | 41 (48.8) |
| Censored[b] | 21 (24.1) | 22 (23.7) | 43 (51.2) |
| Time to beginning of symptom relief[c] | | | |
| 25th percentile (95% CI) | 0.78 (0.77, 0.98) | 1.02 (0.78, 1.30) | 1.34 (0.85, 2.07) |
| Median (95% CI) | 1.61 (1.28, 2.27) | 1.79 (1.33, 2.27) | 6.72 (2.33, NE) |
| 75th percentile (95% CI) | 7.04 (2.28, NE) | 3.79 (2.78, NE) | NE (NE, NE) |
| Gehan score LS means (SD)[d] | -29.44 (13.82) | -11.32 (13.65) | 51.59 (14.51) |
| LS means difference from Placebo (95% CI) | -81.03 (-117.38,-44.68) | -62.91 (-98.61, -27.21) | - |
| Adjusted p-value (active vs. placebo)[e] | <0.0001 | 0.0013 | - |

Notes: n is the number of IMP treated HAE attacks. The number of IMP-treated HAE attacks is equivalent to the number of patients in each group
Time to beginning of symptom relief within 12 hours was defined as an HAE attack being rated “a little better” or higher on the PGI-C for 2 time points in a row within 12 hours of the first IMP administration
Time to beginning of symptom relief was calculated as date/time of first rating of “a little better” or higher (i.e. better or much better) and immediately followed by another rating of “a little better” or higher (without missing values in between) – date/time of first IMP administration
[a] Attacks that achieved the described event within 12 hours
[b] Attacks were treated as right-censored at 12 hours if they did not achieve beginning of symptom relief defined by PGI-C as at least “a little better” (2 time points in a row) or received conventional attack treatment within 12 hours of the first IMP administration. In the case of discontinuation that prevented event “a little better” or higher HAE attack rating occurrence, patients were censored at the time of discontinuation
[c] Kaplan-Meier estimates for the time to beginning of symptom relief within 12 hours
[d] LS means, LS means differences, p-values, and adjusted p-values from the linear mixed model used to analyze Gehan score transformation of time to beginning of symptom relief within 12 hours including terms for sequence, period, and treatment in the model as fixed effects and patient nested within the sequence as a random effect
[e] Adjusted P-value came from Bonferroni adjustment
Source: KVD900-301

更に効果発現までに要した時間は300 mg群で1.61時間、600 mg群で1.79時間であった。

第Ⅱ相及びⅢ相試験と統合した安全性の解析において、副作用発現率は300 mg群で2.3%（2/86）、600 mg群4.0%（6/151）、プラセボ群で4.3%（6/138）で、ほぼ同等の発現率でであった。また、重篤副作用はいずれの投与群にも認めなかった。

以上より，本剤は遺伝性血管性浮腫患者の急性発作に有効であるとの結論に基づき，欧米で承認された適応症及び既承認薬であるイカチバントを参考に、効能・効果を「遺伝性血管性浮腫の急性発作」と設定した。なお、1.8.2.2に示したように、本薬において人種差は認められていないため、上記に示した第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験成績を基に効能・効果を設定することは妥当であると考える。

### 1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

【用法・用量】

通常、成人及び12歳以上の小児にはセベトラルスタットとして1回300 mgを経口投与する。

効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、2時間以上の間隔をおいて1回300 mgを追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は2回までとする。

日本人を対象とした臨床試験は第Ⅲ相比較試験（301試験）及び第Ⅲ相継続投与試験（302試験）である。第Ⅲ相比較試験に日本人を組み入れるに際し、PK及びPDに対する評価を、健常成人（白人、中国人、日本人）を対象として臨床薬理試験（110試験）を実施し、比較評価を行った。その結果、いずれの人種間においてもPK及びPDは同等であると判断した。また、外因性要因である、診断方法、治療方法等に差がないことを確認している。この結果、以下に示す301試験及び302試験を基に用法及び用量の設定を行った。

第Ⅲ相比較臨床試験（301試験）において、12歳以上の患者を対象として、300 mg群、600 mg群はいずれもプラセボ群と比較し有意な改善が認められた。また、300 mg群及び600 mg群の有効性に差は認められなかった。

一方で、プラセボと比較して明確な優位性を示した最低用量は300 mgである。KVD900-301試験の結果を用いて、300 mgと600 mgを直接比較したハザード比を求めたところ、解析対象集団全体のハザード比の95%信頼区間はすべて1を超えており、2つの用量間に有意差がないことが示された。また、サブグループに対する追加解析により、有効性については、300 mg群と600 mg群の間では統計的な有意差はなかった。

**表 2** 主要評価項目及び主要副次評価項目のハザード比

| | HR (95% CI) |
|---|---|
| Time to Beginning of Symptom Relief (PGI-C) | 1.09 (0.77, 1.53) |
| Time to Reduction in Severity (PGI-S) | 0.94 (0.62, 1.43) |
| Time to Complete HAE Attack Resolution (PGI-S) | 0.80 (0.52, 1.25) |

Source: CSR KVD900-301 Tables A301-8.1 to 8.3

以上の結果から、セベトラルスタットの1回用量として300 mg群と600 mg群の有効性または安全性に差がないことから最小有効用量を本剤の用法用量として設定することが適切であると考えている。なお、効果が不十分な場合の注意として以下の記載も妥当であると考えている。

「効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、2時間以上の間隔をおいて1回300mgを追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は2回までとする。」

更に、第Ⅱ相、第Ⅲ相及び第Ⅰ相試験を統合した安全性成績では、試験した全ての用量（最大1,200 mg）において、本剤の安全性プロファイルは良好であり、一貫性があり、明確に特徴付けられた。また、追加投与間隔及び投与回数は第Ⅲ相比較試験（301及び302試験）の試験成績及び遺伝性血管性浮腫治療の専門家の意見を参考に設定した。

なお、食事の影響を評価した113試験において、食後投与のCmaxは空腹時投与の約83%、AUCは食後及び空腹時投与で同等であったことから、食事による服用規定は定めなかった。

### 1.8.2.3 使用上の注意の設定根拠

| 使用上の注意 | 設定根拠 |
|---|---|
| 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）<br>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>2.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）の患者[9.3.1 参照] | 安全性確保の観点から、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与すべきでないと考え設定した。<br>また、重度の肝障害患者については、臨床試験を実施していないが、血中濃度の増加が予測されることから、禁忌とした。 |
| 7. 用法及び用量に関連する注意<br>中等度の肝機能障害患者では、強力な CYP3A4 阻害剤との併用は避け、CYP3A4 阻害作用のない又は中程度以下の他の薬剤への変更を考慮すること。やむを得ず強力なCYP3A4 阻害剤を併用する場合は、1 回の発作に対する本剤の追加投与は行わないこと。［9.3.2、10.2、16.6.1、16.7.1参照］ | 7. 用法及び用量に関連する注意<br>中等度の肝機能障害患者では、強力な CYP3A4 阻害剤との併用は避け、CYP3A4 阻害作用のない又は中程度以下の他の薬剤への変更を考慮すること。やむを得ず強力なCYP3A4 阻害剤を併用する場合は、1 回の発作に対する本剤の追加投与は行わないこと。［9.3.2、10.2、16.6.1、16.7.1参照］ |
| 8. 重要な基本的注意<br>8.1 遺伝性血管性浮腫発作が喉頭に発現した場合、本剤の投与を行った後、直ちに医療機関を受診するよう患者又はその保護者に指導すること。 | 遺伝性血管性浮腫診療ガイドラインにもある通り、遺伝性血管性浮腫による喉頭浮腫を発現した場合、窒息により患者が死に至る場合があり、生命予後を維持・改善するためにも早期診断・早期治療の迅速な対処が必要であることから設定した。 |
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意<br>9.3 肝機能障害患者<br>9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類C）<br>投与しないこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。<br>本剤は主に肝代謝によって消失するため、重度の肝機能障害は血中濃度を上昇させる可能性がある［2.2 参照］。<br>9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類B）<br>本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、強力なCYP3A4阻害剤を併用した場合、QT 延長が生じるリスクがある。［7、10.2、16.6.1、16.7.1参照］ | 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象とした本剤の薬物動態試験の結果および薬物動態シミュレーションの結果より、重度の肝機能障害(Child Pugh分類クラスC)を有する被験者では、肝機能が正常な被験者と比較してCmaxが36%、AUCが280%増加することが予測されたことから設定した。シミュレーションによる予測は不確実であることから、血中濃度の増加が予測される重度の肝障害患者に対する本剤の投与はしないこととした。 |
| 9.4 生殖能を有する者<br>妊娠する可能性のある女性には、本剤投与後24時間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］ | ラット胚・胎児発生毒性試験の 600mg/kg/日で、口蓋裂及び心室中隔欠損症を含む胎児異常の発生率の高値が認められたことを踏まえて設定した。 |

| | |
|---|---|
| 9.5 妊婦<br>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。<br>本剤600 mg/kg/日（臨床最大用量のCmax又はAUC に比してそれぞれ26倍又は105倍）を妊娠ラットに投与したとき、胚・胎児の喪失と奇形（口蓋裂、不完全心室中隔等）が認められたが、300mg/kg/日（臨床最大用量のCmax又はAUCに比しそれぞれ7.7倍又は26倍）では胎児への発育の影響は認められなかった[2)]。［9.4 参照 | 妊婦は本剤の臨床試験から除外されており、本剤の妊娠中の投与に関する使用経験はないため設定した。<br>また、妊婦または妊娠している可能性のある女性への投与を判断する上での重要な情報として、非臨床試験成績の概略を記載した。 |
| 9.6 授乳婦<br>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。<br>動物試験（ラット）で本薬及びその代謝物の乳汁中への移行が認められている[3)]。 | 授乳婦は本剤の臨床試験から除外されており、本剤の授乳中の投与に関する使用経験はないため設定した。 |
| 9.7 小児等<br>低出生体重児、新生児、乳児、幼児、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。 | これらの患者を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。 |
| 10. 相互作用<br>本剤は主としてCYP3A4で代謝される。［16.4参照］<br>また本剤はP-糖蛋白質（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質である。 | 本剤はin vitroでは主にCYP3A4で代謝されることが確認されている。また本剤はP- P-gp及びBCRPの基質であるため記載した。 |
| **10.2 併用注意（併用に注意すること）**<br><br>薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子<br>強いCYP3A4阻害剤（イトラコナゾール等）［7、9.3.2、16.6.1、16.7.1参照］ / 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。中等度の肝機能障害患者が強力なCYP3A4 阻害剤を併用している場合、本剤の血中濃度が上昇しQT 延長が生じるリスクがあることから、これらの薬剤との併用は避け、CYP3A4 阻害作用のない又は中程度以下の他の薬剤への変更を考慮すること。 / CYP3A4 による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 | 指標となる阻害薬・誘導薬と本剤との併用薬物動態試験において、イトラコナゾール（KVD900-106 試験）、ベラパミル（KVD900-112試験）、フェニトイン（KVD900-106 試験）、エファビレンツ（KVD900-112試験）、モダフィニル（KVD900-112試験）、キニジン（KVD900-106 試験）、エルトロンボパグ（KVD900-106 試験）の結果に基づき記載した。<br><br>試験の詳細は本剤の添付文書16.7に記載の通り。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 中程度のCYP3A4阻害剤（ベラパミル等）［16.7.2参照］ | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 | | |
| 強い又は中程度のCYP3A4誘導剤（フェニトイン、エファビレンツ等）［16.7.4、16.7.5参照］ | 本剤の効果が減弱する可能性があるので、これらの薬剤は誘導作用のない又は弱い他の類薬に変更する等を考慮すること。 | CYP3A4による本剤の代謝が促進されることにより、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。 | |
| 弱いCYP3A4誘導剤（モダフィニル等）［16.7.6参照］ | 本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 | CYP3A4による本剤の代謝が促進されることにより、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。 | |
| P-gp阻害剤（キニジン等）［16.7.7参照］ | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 | 本剤はP-gpの基質であり、P-gp阻害作用により本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 | |
| BCRP阻害剤（エルトロンボパグ オラミン等）［16.7.8参照］ | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 | 本剤はBCRPの基質であり、BCRP阻害作用により本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 | |

| | |
|---|---|
| 11. 副作用<br>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.副作用」に共通する一般的な注意事項を設定した。 |
| **11.2 その他の副作用**<br>1%以上[注)]<br>精神神経系：頭痛<br>消化器：消化不良<br>その他：疲労 | 国際共同第III相試験（KONFIDENT試験）において、本剤を投与された群の成績から設定した。<br>なお、「消化不良」、「疲労」については治験薬と関連がある治療期間中（すなわち、治験薬投与後3日以内）に発現した試験治療下の有害事象の内、いずれかの本剤投与群で1%以上の患者で報告があり、プラセボ群より高い頻度で発現したものを副作用と定義した上で設定した。<br>また「頭痛」については臨床試験において用量依存的に発現が認められているため設定した。 |
| 14. 適用上の注意<br>14.1 薬剤交付時の注意<br>14.1.1 本剤は食事の有無にかかわらず投与できる[4)]。 | 本剤の薬力学プロファイルに食事の影響が認められなかったことから設定した。<br>またブリスター誤飲に対する注意喚起を追記した。 |

| | |
|---|---|
| 14.1.2 ブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。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<br>15.1 臨床使用に関する情報<br>海外臨床試験において、治療用量の10 倍量であり、1日最大用量の 5 倍量のセベトラルスタット3,000 mgを単回経口投与した際に、投与5時間後に QT 延長（10.4msec）の可能性が認められている[5][17.3.1 参照]。<br>15.2 非臨床試験に基づく情報<br>ラットのがん原性試験で下垂体腺腫、精巣間細胞腫、卵巣顆粒膜細胞腫、肝細胞腺腫、甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発生率の増加が認められた[6]。 | 海外臨床試験において、本薬3000mgを投与した際にQTc間隔がベースラインからわずかに延長する結果が認められ、安全性上の懸念は無いものの、当該試験結果について重要な情報として情報提供を行うことが適切と判断したため、設定した。<br><br>非臨床がん原生試験成績に基づいた記載を行った。 |

## 1.9 般的名称に係る文書

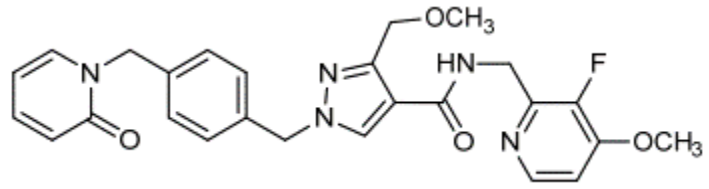
### 1.9.1 国際一般名（INN）

WHO Drug Information の Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)の英名は「Sebetralstat」である（Recommended INN:List 87）。

Sebetralstat

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

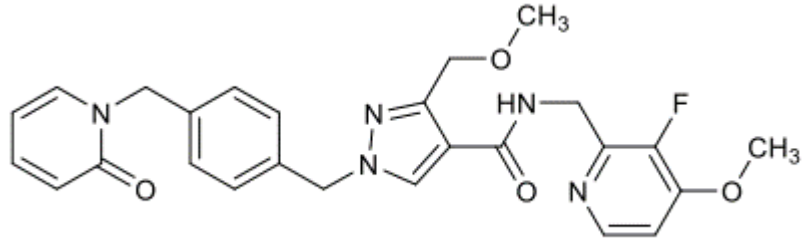
$C_{26}H_{26}FN_5O_4$



### 1.9.2 般的名称（JAN）

一般的名称は令和5年12月13日付医薬薬審発1213第１号「医薬品の一般的名称について」において以下のとおり通知された。

登録番号　　305-1-B7
JAN（日本名）：セベトラルスタット
JAN（英名）　：Sebetralstat



$C_{26}H_{26}FN_5O_4$

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

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

医薬薬審発 1213 第１号
令 和 ５ 年 12 月 13 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

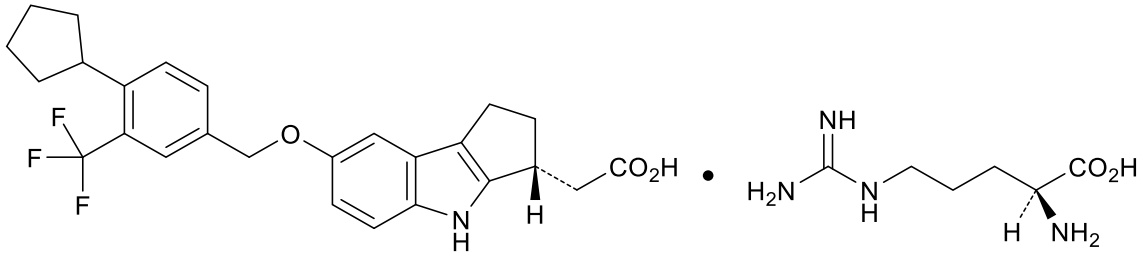
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号 304-8-B13

JAN（日本名）：エトラシモド L-アルギニン

JAN（英　名）：Etrasimod L-Arginine



$C_{26}H_{26}F_3NO_3$・$C_6H_{14}N_4O_2$

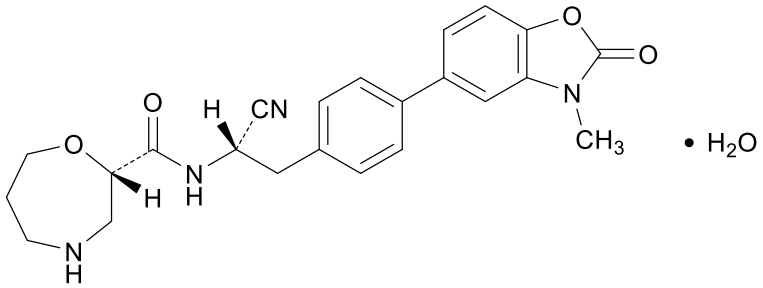
[(3*R*)-7-{[4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ}-
1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[*b*]インドール-3-イル]酢酸 L-アルギニニウム

L-Argininium [(3*R*)-7-{[4-cyclopentyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy}-
1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[*b*]indol-3-yl]acetate

登録番号 304-9-B2

JAN（日本名）：ブレンソカチブ水和物

JAN（英　名）：Brensocatib Hydrate



$C_{23}H_{24}N_4O_4 \cdot H_2O$

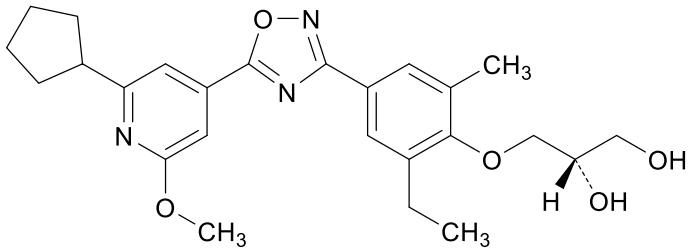
(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサアゼパン-2-カルボキシアミド　一水和物

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-Cyano-2-[4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]ethyl}-1,4-oxazepane-2-carboxamide monohydrate

登録番号 304-9-B5

JAN（日本名）：セネリモド

JAN（英　名）：Cenerimod




$C_{25}H_{31}N_3O_5$

(2*S*)-3-{4-[5-(2-シクロペンチル-6-メトキシピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-2-エチル-6-メチルフェノキシ}プロパン-1,2-ジオール

(2*S*)-3-{4-[5-(2-Cyclopentyl-6-methoxypyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-ethyl-6-methylphenoxy}propane-1,2-diol

登録番号 305-1-B2

JAN（日本名）：クレスロビマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Clesrovimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVQLVESGGG LVRPGRSLRL SCTVSGFSFD DSAMSWVRQA PGKGLEWISF      50

IKSKTYGGTK EYAASVKGRF TISRDDSKNI AYLQMNSLKT EDTAVYYCTR     100

GAPYGGNSDY YYGLDVWGQG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA     150

ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS     200

SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV     250

FLFPPKPKDT LYITREPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK     300

PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK     350

GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN     400

YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS     450

LSLSPGK                                                    457
```

L 鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRTSQDVR GALAWYQQKP GKAPKLLIFD      50

ASSLETGVPS RFSGSGSGTV FTLTISSLQP EDFAAYYCQQ FLDFPFTFGQ     100

GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV     150

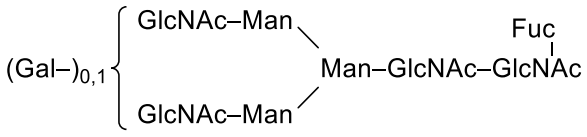
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG     200

LSSPVTKSFN RGEC                                            214
```

H 鎖 N307：糖鎖結合；H 鎖 K457：部分的プロセシング

H 鎖 C230 – L 鎖 C214，H 鎖 C236 – H 鎖 C236，H 鎖 C239 – H 鎖 C239：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6526}H_{10092}N_{1732}O_{2042}S_{40}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2231}H_{3448}N_{590}O_{689}S_{14}$

L 鎖 $C_{1032}H_{1602}N_{276}O_{332}S_{6}$

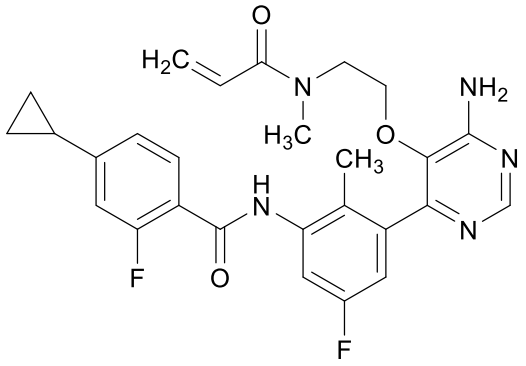
クレスロビマブは，遺伝子組換え抗 respiratory syncytial ウイルス（RSV）F タンパク質モノクローナル抗体であり，ヒト IgG1 に由来し，H 鎖の 3 個のアミノ酸残基が置換（M262Y，S264T，T266E）されている．クレスロビマブは，CHO 細胞により産生される．クレスロビマブは，457 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Clesrovimab is a recombinant anti-respiratory syncytial virus (RSV) F protein monoclonal antibody derived from human IgG1, whose amino acid residues in the H-chain are substituted at 3 positions (M262Y, S264T, T266E). Clesrovimab is produced in CHO cells. Clesrovimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 457 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 305-1-B3

JAN（日本名）：レミブルチニブ

JAN（英　名）：Remibrutinib




$C_{27}H_{27}F_2N_5O_3$

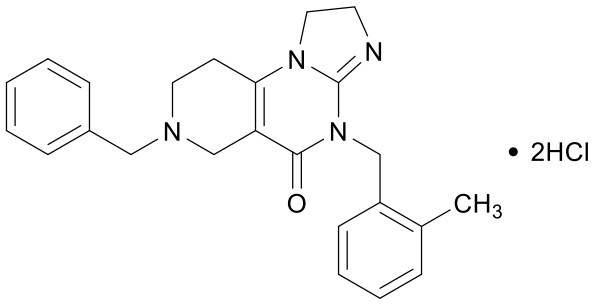
*N*-(3-{6-アミノ-5-[2-(*N*-メチルプロパ-2-エンアミド)エトキシ]ピリミジン-4-イル}-5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミド

*N*-(3-{6-Amino-5-[2-(*N*-methylprop-2-enamido)ethoxy]pyrimidin-4-yl}-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamide

登録番号 305-1-B4

JAN（日本名）：ドルダビプロン塩酸塩

JAN（英　名）：Dordaviprone Hydrochloride




$C_{24}H_{26}N_4O$・2HCl

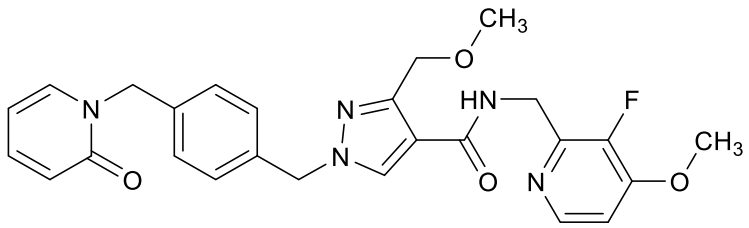
7-ベンジル-4-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロイミダゾ[1,2-*a*]ピリド[3,4-*e*]ピリミジン-5(1*H*)-オン　二塩酸塩

7-Benzyl-4-[(2-methylphenyl)methyl]-2,4,6,7,8,9-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyrido[3,4-*e*]pyrimidin-5(1*H*)-one dihydrochloride

登録番号 305-1-B7

JAN（日本名）：セベトラルスタット

JAN（英　名）：Sebetralstat



$C_{26}H_{26}FN_5O_4$

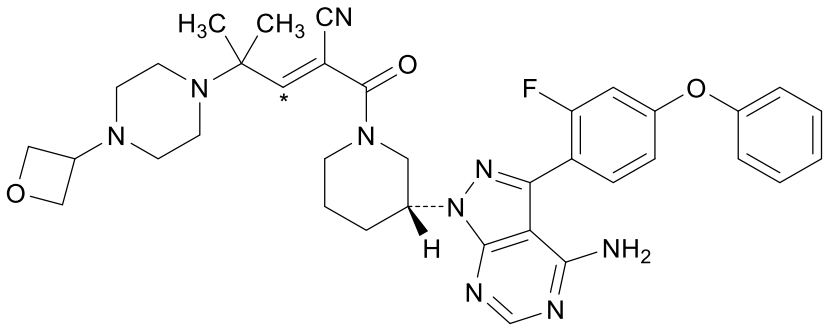
*N*-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-({4-[(2-オキソピリジン-1(2*H*)-イル)メチル]フェニル}メチル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキシアミド

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

登録番号 305-1-B8

JAN（日本名）：リルザブルチニブ

JAN（英　名）：Rilzabrutinib



及びC*位幾何異性体

$C_{36}H_{40}FN_9O_3$

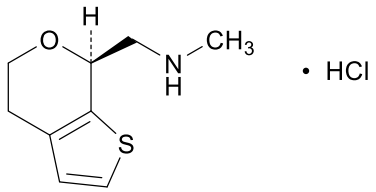
(2*EZ*)-2-({(3*R*)-3-[4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-4-メチル-4-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ペンタ-2-エンニトリル

(2*EZ*)-2-({(3*R*)-3-[4-Amino-3-(2-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}carbonyl)-4-methyl-4-[4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl]pent-2-enenitrile

登録番号 305-1-B9

JAN（日本名）：ウロタロント塩酸塩

JAN（英　名）：Ulotaront Hydrochloride




$C_9H_{13}NOS$・HCl

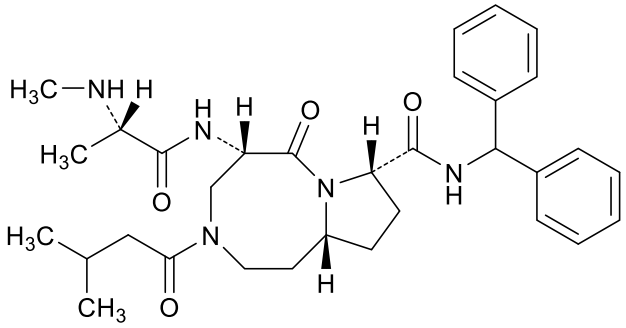
1-{(7*S*)-4,7-ジヒドロ-5*H*-チエノ[2,3-*c*]ピラン-7-イル}-*N*-メチルメタンアミン　一塩酸塩

1-{(7*S*)-4,7-Dihydro-5*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-7-yl}-*N*-methylmethanamine monohydrochloride

登録番号 305-1-B10

JAN（日本名）：キセビナパント

JAN（英　名）：Xevinapant



$C_{32}H_{43}N_5O_4$

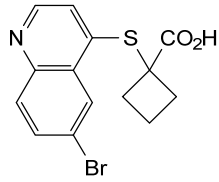
(5*S*,8*S*,10a*R*)-*N*-(ジフェニルメチル)-5-[(2*S*)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-
3-(3-メチルブタノイル)-6-オキソデカヒドロピロロ[1,2-*a*][1,5]ジアゾシン-8-カルボキシアミド

(5*S*,8*S*,10a*R*)-*N*-(Diphenylmethyl)-5-[(2*S*)-2-(methylamino)propanamido]-3-(3-methylbutanoyl)-
6-oxodecahydropyrrolo[1,2-*a*][1,5]diazocine-8-carboxamide

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

ruzinurad — ácido 1-[(6-bromoquinolein-4-il)sulfanil]ciclobutano-1-carboxílico

$C_{14}H_{12}BrNO_2S$



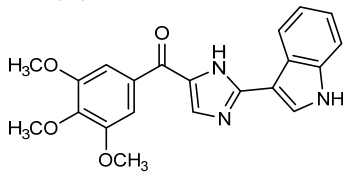
**sabizabulinum**

sabizabulin — [2-(1*H*-indol-3-yl)-1*H*-imidazol-4-yl](3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone

sabizabuline — [2-(1*H*-indol-3-yl)-1*H*-imidazol-4-yl](3,4,5-triméthoxyphényl)méthanone

sabizabulina — [2-(1*H*-indol-3-il)-1*H*-imidazol-4-il](3,4,5-trimetoxifenil)metanona

$C_{21}H_{19}N_3O_4$



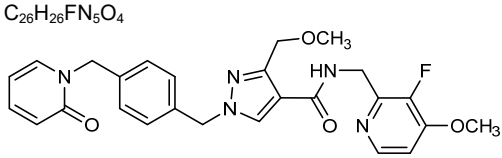
**sebetralstatum**

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

sébétralstat — *N*-[(3-fluoro-4-méthoxypyridin-2-yl)méthyl]-3-(méthoxyméthyl)-1-({4-[(2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)méthyl]phényl}méthyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

sebetralstat — *N*-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil]fenil}metil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

$C_{26}H_{26}FN_5O_4$

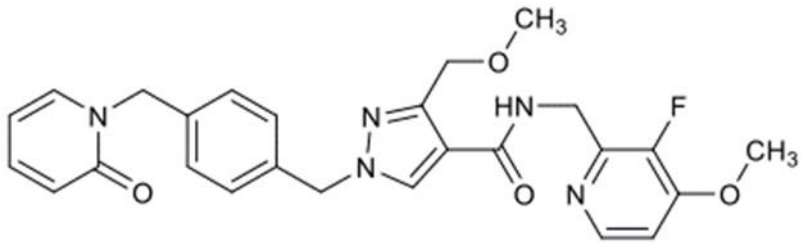


**selnoflastum**

selnoflast — 1-ethyl-*N*-[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl]piperidine-4-sulfonamide

selnoflast — 1-éthyl-*N*-[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacén-4-yl)carbamoyl]pipéridine-4-sulfonamide

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-({4-[(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]フェニル}メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミド</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>遺伝性血管性浮腫の急性発作</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人及び 12 歳以上の小児にはセベトラルスタットとして1回300mgを経口投与する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、2時間以上の間隔をおいて1回300mgを追加投与することができる。ただし、24 時間あたりの投与回数は 2 回までとする。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>（原薬）<br>（製剤）</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原薬：セベトラルスタット<br>製剤：フィルムコート錠（１錠中セベトラルスタット300mg含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性試験<br>単回経口投与による急性毒性試験はICH M3(R2)ガイドラインに従うと不要であるため実施しなかった。急性毒性の可能性については、予備的な最大耐量（MTD）試験及び GLP 適用下に実施された反復投与毒性試験においてラット及び NHP（サル）を用いて評価した。<br><br>反復投与毒性試験
<table>
<tr><th>動物種性/数/群</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg/day）</th><th>無毒性量（mg/kg/day）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス (5M/5F)</td><td>10日</td><td>経口</td><td>100, 300, 1,000, 1,500</td><td>評価されていない</td><td>1,000 mg/kg/day以上の投与群の雄に体重減少が認められた。雌雄の300 mg/kg/day以上の投与群で肝臓に顕微鏡的変化が認められ、1,000 mg/kg/day以上の雄投与群及び1,500 mg/kg/日以上の雌投与群で単細胞壊死が認められた。</td></tr>
<tr><td>マウス (10M/10F)</td><td>28日</td><td>経口</td><td>300, 600, 1,000 M<br>300, 750, 1500 F</td><td>300</td><td>300 mg/kg/day以上の投与群で雌雄ともに体重減少が認められ。600 mg/kg/day以上の投与群では、肝臓の顕微鏡的変化及び血清肝酵素値上昇を認めた。</td></tr>
<tr><td>ラット 10M/10F</td><td>28日</td><td>経口</td><td>30, 100, 300, 1,000</td><td>300</td><td>300及び1,000 mg/kg/day投与群において、肝臓、甲状腺、副腎、脳下垂体、腎臓、乳腺、唾液腺、脾臓、卵巣、膣に顕</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 微鏡的変化が見られたが、無治療期間終了時には回復が確認された。 |
| | ラット 10M/10F | 13週 | 経口 | 30, 100, 300 | 300 | 臨床的に忍容性が高く、本薬関連の死亡は認めず、観察された全ての変化は毒性所見ではないと評価された。 |
| | ラット 15M/15F | 26週 | 経口 | 30, 100, 300 | 300 | 臨床的に忍容性が高く、本薬関連の死亡は認めず、観察された全ての変化は毒性所見ではないと評価された。 |
| | イヌ 3M/3F | 28日 | 経口 | 25, 50, 100 | 50 | 忍容性は良好であったが、100 mg/kg/day群で投与期間の3週目に一部の動物の早期屠殺が必要となった。50mg/kg/day以下を投与された動物では毒性学的に重要な変化は観察されなかった。 |
| | サル 3M/3F | 35日 | 経口 | 50, 100, 300, 500/300 | 50 | 本薬300 mg/kg/day以上の投与では、肝機能検査値が上昇し、肝臓の顕微鏡的変化と相関した。100 mg/kg/day以下では肝臓の顕微鏡的所見は認めなかった。<br>100 mg/kg/dayまでは臨床的忍容性は良好であったが。食物摂取量の低下、液状/軟便、体重減少などの所見が認めらえた。 |
| | サル 3M/3F | 13週 | 経口 | 10, 25, 50 | 50 | 50 mg/kg/day投与群において、肝臓所見が観察されたが、独立した病理評価グループによる評価の結果か、薬剤によるものではないと判断された。その他忍容性が良好で、薬剤に関連する毒性は認められなかった。 |
| | サル 3M/3F | 13週 | 経口 | 50, 100, 200, 300(週2回) | 300 | 全ての投与群において、忍容性が良好で、薬剤に関連する毒性は認められなかった。 |
| | サル 3M/3F | 26週 | 経口 | 15, 50, 150, 300 (週2回) | 300 | 全ての投与群において、忍容性が良好で、薬剤に関連する毒性は認められなかった。 |

副作用

第Ⅲ相試験(301試験)でセベトラルスタット投与により確認された副作用は以下のとおりである。

| | 300 mg（n=86） | 600 mg（n=93） |
|---|---|---|
| 副作用発現率（例） | 2（2.3%） | 3（3.2%） |
| 消化不良（件数） | 1（1.2%） | 1（1.1%） |
| 嘔気（件数） | 0（0.0%） | 1（1.1%） |
| 疲労（件数） | 1（1.2%） | 0（0.0%） |
| 頭痛（件数） | 0（0.0%） | 1（1.1%） |
| ほてり（件数） | 0（0.0%） | 1（1.1%） |

会社

KalVista Pharmaceuticals Ltd.
（選任製造販売業者：KalVista Pharmaceuticals Japan株式会社）

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

| CTD No.-<br>資料番号 | 表 題 | 著者 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S　原薬（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.1　一般情報（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.1.1　名称（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.1.1 | Nomenclature | KalVista | 海外 | － | 評価 |
| 3.2.S.1.2　構造（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.1.2 | Structure | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.1.3　一般特性（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.1.3 | General Properties | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2　製造（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.2.1　製造業者（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.2.1 | Manufacturer(s) | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.2.2 | Description of Manufacturing Process and Process Controls | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.3　原材料の管理（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.2.3 | Control of Materials | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.2.4 | Control of Critical Steps and Intermeiates | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.2.5 | Process Validation and/or Evaluation | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.2.6 | Manufacturing Process Development | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3　特性（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.3.1 | Elucidation of Structure and Other Characteristics | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3.2　不純物（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.3.2 | Impurities | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4　原薬の管理（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.4.1　規格及び試験方法（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.4.1 | Specification | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.4.2 | Analytical Procedures | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.4.3 | Validation of Analytical Procedure | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3.1 | DS - Appearance, Identity by FT-IR_FINAL | [redacted] | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3.2 | DS - Identity and Assay_FINAL | [redacted] | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3.3 | DS - Polymorphic Form by XRPD_FINAL | [redacted] | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3.4 | DS - Differential Scanning Calorimetry_FINAL | [redacted] | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3.5.1 | DS - Impurities Method 1_FINAL | [redacted] | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3.5.2 | DS - Impurities Method 2 (PPP7584 and N-oxide)_FINAL | [redacted] | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S　原薬（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.4.3.5.3 | DS - Impurities Method 3 (PPP7581)_FINAL | [redacted] | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3.6 | DS - Imidazole_FINAL | | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3.7 | DS - Elemental Impurities by ICP-MS_FINAL | | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3.8 | DS - Residual Solvents_FINALv2 | | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3.9 | DS - Water Content_FINAL | | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3.10 | DS - Residue On Ignition_FINAL | | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3.11.1 | DS - Particle Size Distribution (WET)_FINAL | | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3.11.2 | DS - Particle Size Distribution (DRY)_FINAL v2 | | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3.12 | DS - Microbial Testing_FINAL | | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.4　ロット分析（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.4.4 | Batch Analysis | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.4.5 | Justification of Specification | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5　標準品又は標準物質（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.5 | Reference Standards or Materials | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.6　容器及び施栓系（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.6 | 3.2.S.6 Container Closure System | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7　安定性（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.7.1 | Stability Summary and Conclusion | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作製及び実施（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.7.2 | Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3　安定性データ（Sebetralstat、Zach System S.A.） | | | | | |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤（Ekterly Tablet 300mg）

| CTD No.-<br>資料番号 | 表 題 | 著者 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.1　製剤及び処方（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.1 | Description and Composition of the Drug Product | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2　製剤開発の経緯（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.2 | Pharmaceutical Development | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2.4.1-1 | [redacted] | [redacted] | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2.4.1-2 | [redacted] | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2.4.1-3 | [redacted] | [redacted] | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3　製造（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.3.1　製造者(Ekterly Tablet 300mg, Catalent) | | | | | |
| 3.2.P.3.1 | Manufacturer(s) | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.2　製剤処方(Ekterly Tablet 300mg, Catalent) | | | | | |
| 3.2.P.3.2 | Batch Formula | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール(Ekterly Tablet 300mg, Catalent) | | | | | |
| 3.2.P.3.3 | Description of Manufacturing Process and Process Controls | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理(Ekterly Tablet 300mg, Catalent) | | | | | |
| 3.2.P.3.4 | Controls of Critical Steps and Intermediates | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価(Ekterly Tablet 300mg, Catalent) | | | | | |
| 3.2.P.3.5 | Process Validation and/or Evaluation | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4　添加剤の管理（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.4.1　規格及び試験方（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.4.1 | Specifications (Excipients) | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）(Ekterly Tablet 300mg, Catalent) | | | | | |
| 3.2.P.4.2 | Analytical Procedures (Excipients) | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション(Ekterly Tablet 300mg, Catalent) | | | | | |
| 3.2.P.4.3 | Validation of Analytical Procedures (Excipients) | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性(Ekterly Tablet 300mg, Catalent) | | | | | |
| 3.2.P.4.4 | Justification of Specifications (Excipients) | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.5　添加剤のヒト又は動物起源の添加剤(Ekterly Tablet 300mg, Catalent) | | | | | |
| 3.2.P.4.5 | Excipients of Human or Animal Origin | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.6　新規添加剤(Ekterly Tablet 300mg, Catalent) | | | | | |
| 3.2.P.4.6 | Novel Excipients (該当なし) | － | － | － | － |
| 3.2.P.5　製剤の管理（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.5.1　規格及び試験方法(Ekterly Tablet 300mg, Catalent) | | | | | |
| 3.2.P.5.1 | Specification(s) | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤（Ekterly Tablet 300mg）

| CTD No.-<br>資料番号 | 表 題 | 著者 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.5.2 | Analytical Procedure(s) | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.5.3 | Validation of Analytical Procedure(s) | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3.1 | Identity, Assay and Related Substances Report | [redacted] | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3.2 | Water Content Report | [redacted] | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3.3 | Dissolution Report | [redacted] | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3.4 | Microbial Limits Report | [redacted] | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.4. ロット分析（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.5.4 | Batch Analyses | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.5　不純物の特性（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.5.5 | Characterization of Impurities | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.5.6 | Justification of Specification(s) | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.6　標準品又は標準物質（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.6 | Reference Standards or Materials（該当なし） | － | － | － | － |
| 3.2.P.7　容器及び施栓系（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.7 | Container Closure System | KalVista | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8　安定性（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.8.1 | Stability Summary and Conclusion | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成と実施（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.8.2 | Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3　安定性データ（Ekterly Tablet 300mg, Catalent） | | | | | |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data | KalVista | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.A　その他

| CTD番号<br>資料番号 | 表 題 | 著者 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|
| なし | – | – | – | – | – |

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.R　各極の要求資料

| CTD No.-<br>資料番号 | 表 題 | 著者 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|
| なし | – | – | – | – | – |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1 薬理試験 | | | | | | |
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験 | | | | | | |
| 4.2.1.1-1 | KalVista | Report: 045_KV123900_PH_2016_Human Ki<br>Human Plasma Kallikrein enzyme assay for KV123900 Ki determination | 2016/2/15 -<br>2016/11/3 | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-2 | KalVista | Report: 088_KV123900_PH_2018<br>In vitro kinetics (association/dissociation constants) of KV123900 at the Plasma Kallikrein Enzyme | - 2018/8/13 | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-3 | KalVista | Report: 089 KV123900 PH 2018<br>*In vitro* kinetics (association/dissociation constants) of KV123900 at the Plasma Kallikrein Enzyme | - 2018/8/13 | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-4 | KalVista | Report: 059_KV123900_PH_2016<br>Activated human plasma assay for KV123900 $IC_{50}$ determination | 2016/10/20 -<br>2017/6/22 | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-5 | KalVista | Report: 119_KV123900_PH_2019<br>DXS activated human plasma assay for KV123900 determination of plasma $IC_{50}$ | - 2019/5/23 | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-6 | KalVista | Report: 192_KVD900_PH_2021<br>Evaluation of the activation characteristics of plasma from subjects with hereditary angioedema (HAE) and the inhibitory potential of exogenously added KVD900 in HAE plasma using predose plasma from the KVD900 Phase II clinical trial | 2021/7/21 -<br>2021/9/20 | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-7 | KalVista | Report: 146_KV123900_PH_2020<br>DXS activated whole human plasma assay. Inhibitors added post activation | 2020/1/1 -<br>2020/4/3 | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-8 | KalVista | Report: 082_KVMULTI_PH_2017<br>Dextran sulfate-mediated endogenous high molecular weight kininogen cleavage assay in human plasma for inhibitory capacity determination of the following compounds: KV123900, KV130623, KV129824 and KV130429 | - 2017/7/31 | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-9 | KalVista | Report: 084_KV123900_PH_2017<br>Dextran sulfate-mediated endogenous high molecular weight kininogen cleavage assay in human plasma for inhibitory capacity determination of KV123900 at 100nM and 300nM concentrations | - 2017/10/4 | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.1-10 | KalVista | Report: 178_KVD900_PH_2020<br>Determination of high molecular weight kininogen (HK), and cleaved HK (cHK) by semiautomated capillary-based immunoassay (ProteinSimple, WES™) in dextran sulphate activated human plasma; dose dependent effects of exogenously added KVD900 | - 2020/11/17 | KalVista Pharmaceuticals Ltd（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-11 | KalVista | Report: 115_KV123900_PH_2018<br>Exploratory pharmacodynamic analysis of plasma kallikrein inhibition of kininogen cleavage in plasma samples from study KVD900-101 | - 2018/11/19 | KalVista Pharmaceuticals Ltd（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-12 | KalVista | Report: 123_KV123900_PH_2019<br>Factor XIIa (FXIIa) generation, plasma prekallikrein (PK) cleavage, and cleaved HK (cHK) generation in dextran sulfate (DXS)-activated undiluted plasma samples from KVD900-101 phase 1 clinical study: Results from a high throughput and semi-automated capillary-based immunoassay | - 2020/11/17 | KalVista Pharmaceuticals Ltd（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-13 | KalVista | Report: 091_KV123900_PH 2018<br>High molecular weight kininogen cleavage in activated undiluted plasma from patients with hereditary angioedema and normal control plasma | | KalVista Pharmaceuticals Ltd（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.1-14 | KalVista | Report: 046_KV123900_PH_2016_Mouse Ki<br>Mouse Plasma Kallikrein enzyme assay for KV123900 Ki determination | | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-15 | KalVista | Report: 047_KV123900_PH_2016_Rat Ki<br>Rat (dextran sulphate activated plasma) Plasma Kallikrein enzyme assay for KV123900 Ki determination | | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-16 | KalVista | Report: 058_KV123900_PH_2016<br>Determination of KV123900 Species IC50 determination<br>Across species (incl. mouse, rat, rabbit, dog, pig, monkey)<br>KV123900 IC50 determination | | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-17 | KalVista | Report: 060_KV123900_PH_2016<br>Activated rat plasma assay for KV123900 IC50 determination | | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-18 | KalVista | Report: 078_KV123900_PH_2017<br>Reference PK section for the PK data.<br>Activated Rat Plasma Assay Inhibition following KV123900 Oral Dosing to Rat | | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-19 | KalVista | Report: 080_KV123900_PH_2017<br>Activated monkey plasma assay for KV123900 $IC_{50}$ determination | | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-20 | KalVista | Report: 081_KV123900_PH_2017<br>Reference PK section for the PK data.<br>Activated Monkey Plasma Assay Inhibition following KV123900 Dosing to Monkey (1 mg/kg iv, 10 mg/kg po) | | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-21 | KalVista | Report: 083_KV123900_PH_2017<br>Activated Monkey Plasma Assay Inhibition following KV123900 Oral Solid Form (API-PIC) Dosing to Monkey | | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-22 | [redacted] | Report: CPE-KPL-2<br>Evaluation of Anti-Inflammatory Potency of KV123900 in a Rat Model of Carrageenan Induced Paw Edema | - 2017/1/3 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.1-23 | KalVista | Report: 182_KV124020_PH_2021<br>M19 Metabolite Pharmacological Activity<br>Determination of KV124020 IC50 for human Plasma Kallikrein enzyme | | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.2　副次的薬理試験 | | | | | | |
| 4.2.1.2-1 | KalVista | Report:  057_KV123900_PH_2016<br>Determination of KV123900 human protease enzyme IC50 selectivity | | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.2-2 | [redacted] | Report: AB31416<br>Data Report for Pharmacology Services to evaluate, in Enzyme, Radioligand Binding assays, the activity of test compound KV123900 | 2016/13/19 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3　安全性薬理試験 | | | | | | |
| 4.2.1.3-1 | [redacted] | Report: A1498<br>KV123697, KV123777, KV123900, KV123916, KV123930, KV123935, KV124002, KV124014, KV124250, KV124252: Effect on hERG Tail Currents recorded from Stably Transfected CHO cells | 2015/10/22 -<br>2015/11/4 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.3-2 | [redacted] | Report: A1711-R<br>KV123900: Effect on hERG Tail Currents recorded from Stably Transfected HEK293 cells at near physiological temperature | 2016/10/17 -<br>2017/ 3/ 21 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-3 | [redacted] | Report: 8362593<br>KV123900 Cardiovascular safety pharmacology investigations using radio-telemetry in the conscious cynomolgus monkey following oral (gavage) administration | 2017/5/15 -<br>2017/10/11 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-4 | [redacted] | Report: 8348817<br>KV123900: Effects on General Activity, Behaviour and Body Temperature (Irwin profile) in the Rat Following Oral (gavage) Administration | 2016/10/12 -<br>2017/3/30 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |

4.2 試験報告書

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.3-5 | [redacted] | Report: 8348816<br>KV123900: Measurement of Respiratory Parameters in the Freely Moving Conscious Rat Using Whole Body Plethysmography | 2016/10/12 -<br>2017/3/3 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験 | | | | | | |
| 該当なし | － | － | － | － | － | － |
| 4.2.2 薬物動態試験 | | | | | | |
| 4.2.2.1 | | | | | | |
| 4.2.2.1-1 | [redacted] | Report: 8350958<br>KV123900: Validation of an analytical method and determination of homogeneity and stability in dosing formulations | 2016/9/2 -<br>2018/9/7 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-2 | [redacted] | Report: JAM0008<br>KV123900: Transfer of the Assay for the Determination of KV123900 in 20% TPGS in Water | 2018/3/27 -<br>2018/5/14 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-3 | [redacted] | Report: JAM0016<br>KV123900: Supplementary Validation of the Assay for the Determination of KV123900 in 0.5% w/v Hydroxypropylmethylcellulose | 2018/8/2 -<br>2018/11/14 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-4 | [redacted] | Report: JAM0017<br>Validation of the Formulation Procedure for KV123900 in 0.5 % w/v Hydroxypropylmethylcellulose and Assessment of Formulation Stability | 2019/1/8 -<br>2019/5/17 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-5 | [redacted] | Report:  8405179<br>Stand-Alone Method Validation and Stability Analysis for One Formulation Used in GLP Studies | 2019/5/14 -<br>2019/6/13 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-6 | [redacted] | Report: 20196163<br>Validation of a Liquid Chromatographic Method for the Determination of KVD900 in Dose Formulations | 2019/6/10 -<br>2019/11/13 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.1-7 | [redacted] | Report: 20287544<br>KVD900: Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of KVD900 in Dose Formulations | 2021/7/7 -<br>2021/12/29 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-8 | [redacted] | Report: JAM0044<br>KV123900: Supplementary Validation of the Assay for the Determination of KV123900 in 0.5% w/v hydroxypropylmethylcellulose | 2020/7/15 -<br>2020/9/25 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-9 | [redacted] | Report: JAM0045<br>Supplementary Validation of the Formulation Procedure for KV123900 in 0.5 % w/v Hydroxypropylmethylcellulose and Assessment of Formulation Stability | 2020/7/21 -<br>2020/12/7 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-10 | [redacted] | Report: 20285216<br>Validation of an Ultra Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of KVD900 in Dose Formulations | 2021/2/3 -<br>2021/5/25 | [redacted] | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-11 | [redacted] | Report: JAM0093<br>Impurity 1 (PPP7584 S)<br>PPP7584 S: Validation of the Assay for the Determination of the KVD900 Impurity PPP7584 S and Assessment of Formulation Stability | 2023/1/12 -<br>2023/3/28 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-12 | [redacted] | Report: JAM0097<br>PPP758 Desfluoro: Validation of the Assay for the Determination of the KVD900 Impurity PPP758 Desfluoro and Assessment of Formulation Stability | 2023/1/16 -<br>2023/3/28 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-13 | [redacted] | Report: 01273002<br>Validation of an UHPLC-MS/MS Assay for the Determination of KVD900 Concentrations in Mouse Plasma | 2019/6/26 -<br>2020/1/14 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-14 | [redacted] | Report: 8346068<br>Validation of an Analytical Method for the Determination of KV123900 in Rat Plasma | 2016/8/1 -<br>2017/3/14 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-15 | [redacted] | Report: 8348811<br>Long Term Stability Assessment of KV123900 in Rat Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC MS/MS) | 2016/11/1 -<br>2017/11/15 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.1-16 | [redacted] | Report: JAM0006<br>Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of KV123900 in Rat Plasma | 2018/3/9 -<br>2018/8/6 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-17 | [redacted] | Report: JAM0007<br>Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of KV123900 in Rabbit Plasma | 2018/3/28 -<br>2018/8/6 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-18 | [redacted] | Report: 8346069<br>Validation of an Analytical Method for the Determination of KV123900 in Dog Plasma | 2016/4/15 -<br>2017/2/14 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-19 | [redacted] | Report: 8348810<br>Long Term Stability Assessment of KV123900 in Dog Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS) | 2016/11/3 -<br>2017/5/22 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-20 | [redacted] | Report: 8362393<br>Method Validation of KV123900 in Monkey Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection | 2017/5/8 -<br>2017/11/7 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-21 | [redacted] | Report: 8366594<br>Long Term Stability Assessment of KV123900 in Monkey Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC MS/MS) | 2017/9/18 -<br>2018/11/1 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-22 | [redacted] | Report: 01273006<br>Partial Validation of an UHPLC-MS/MS Assay for the Determination of KVD900 Concentrations in Non-human Primate Cynomolgus Monkey K2EDTA Plasma | 2021/4/22 -<br>2021/7/23 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2　吸収 | | | | | | |
| 4.2.2.2-1 | KalVista | Report: 051_KV123900_PK_2016<br>*In Vitro* Assessment of KV123900 Intestinal Barrier Permeability | 2016/6/14 -<br>2016/8/10 | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-2 | KalVista | Report: 068_KV123900_PK_2017<br>KV123900 Mouse Pharmacokinetics Report | 2015/12/17 -<br>2016/3/16 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-3 | KalVista | Report: 067_KV123900_PK_2017<br>KV123900 Rat Pharmacokinetics Report | 2015/12/16 -<br>2016/3/16 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.2-4 | [redacted] | Report: 181649<br>The Disposition, Metabolism and Tissue Distribution of [$^{14}$C]-KVD900 Following Oral Administration in the Rat | 2019/8/5 - 2020/4/30 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-5 | KalVista | Report: 108_KV123900_PK_2018<br>KV123900 Rabbit Pharmacokinetics Report | 2017/12/4 - 2018/2/28 | KalVista Pharmaceuticals Ltd（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-6 | KalVista | Report: 069_KV123900_PK_2017<br>KV123900 Dog Pharmacokinetics report | 2015/12/17 - 2016/3/16 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-7 | KalVista | Report: 070_KV123900_PK_2017<br>KV123900 Monkey Pharmacokinetics Report (includes 10 and 100 mg PIC) | | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-8 | KalVista | Report: 086_KV123900_PK_2018<br>Solid-dose Pharmacokinetics of KVD900 from Covance Study No. 8354846 | | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-9 | [redacted] | Report: 8354846<br>Pharmacokinetics of KV123900 following intravenous and oral administration in the Cynomolgus monkey. In-Life Report | 2016/11/24 - 2017/10/20 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.2-10 | [redacted] | Report: VNG618_ZNA73779<br>KVD900: *In Vivo* Pharmacokinetic Study in Male Cynomolgus Monkey Following Single Oral Administration of KV123900 | 2017/11/24 -<br>2018/4/23 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-11 | KalVista | Report: 112_KV123900_PK_2018<br>Pharmacokinetics of KVD900 from Envigo Study No. VN11SG | - 2018/10/31 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-12 | [redacted] | Report: VN11SG<br>KV123900: Pharmacokinetic Study by Oral Gavage Administration to Monkeys. In-Life Report | - 2018/9/3 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-13 | [redacted] | Report: 182658<br>The Disposition of [$^{14}$C]-KVD900 Following Oral Administration in the Cynomolgus Monkey | 2019/11/25 -<br>2020/9/3 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.3　分布 | | | | | | |
| 4.2.2.3-1 | KalVista | Report: 049_KV123900_PK_2016<br>Determination of KV123900 fraction unbound in rat, human, dog, mouse, monkey and rabbit plasma | 2016/6/9 -<br>2016/8/10 | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.3-2 | [redacted] | Report: YDS060<br>Determination of blood to plasma ratios for KV123900 and KV123937 in mouse, rat, dog, pig, monkey and human | 2016/1/25 -<br>2016/4/20 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.3-3 | KalVista | Report: 053_KV123900_PK_2016<br>In vitro melanin binding assessment of KV123900 | | KalVista Pharmaceuticals Ltd<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.3-4 | [redacted] | Report: 187593<br>The Placental Transfer and Milk Secretion of Total Radioactivity Following Oral Administration of [14C]-KVD900 in the Rat | 2021/4/7 -<br>2021/8/16 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.4 代謝 | | | | | | |
| 4.2.2.4-1 | KalVista | Report: 048_KV123900_PK_2016<br>Microsome Metabolism (mouse, rat, dog, monkey, human) Lab. Determination of KV123900 intrinsic clearance using liver microsomes | 2016/4/20 - 2016/8/10 | KalVista Pharmaceuticals Ltd（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4-2 | KalVista | Report: 050_KV123900_PK_2016<br>Determination of KV123900 fraction unbound in rat liver microsomes | 2016/6/14 - 2016/8/10 | KalVista Pharmaceuticals Ltd（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4-3 | [redacted] | Report: YDS058<br>Investigation of the CYP-mediated metabolism of KV123900 | 2015/12/4 - 2016/1/22 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4-4 | [redacted] | Report: 2015_09_15_Kalvista_WO<br>Intrinsic Clearance Determination of KV123776, KV123785, KV123818, KV123900 and KV124014 in cryopreserved hepatocytes.<br>Determination of hepatocyte binding by rapid equilibrium dialysis (RED) of KV123776, KV123785, KV123818, KV123900 and KV124014 in cryopreserved hepatocytes (mouse, rat, rabbit, dog, monkey, human) | - 2016/1/7 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4-5 | [redacted] | Report: 181764<br>CYP Enzymology using [$^{14}$C]-KVD900<br>A Study to Investigate the Isoforms of Cytochrome P450 Responsible for the Metabolism of [$^{14}$C]-KVD900 | 2019/10/1 - 2020/10/5 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4-6 | [redacted] | Report: ADM-16-1410<br>Metabolite Identification for KV123900 In Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Pig, Monkey and Human Hepatocytes | 2016/10/24 - 2017/7/26 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.4-7 | [redacted] | Report: ADM-17-1731<br>Metabolite Identification for KV123900 In Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Pig, Monkey and Human Hepatocyte | - 2018/9/12 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4-8 | [redacted] | Report: YDS082<br>Metabolite Characterisation and Exposure Comparison in Human Plasma following Single Oral Administration and in Rat and Cynomolgus Monkey Plasma following Multiple Oral Administration of KVD900 | 2019/1/7 -<br>2019/8/16 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4-9 | [redacted] | Report: 8463718<br>Determination of KV124020 PK Parameters in Rat Plasma Samples from Covance Study 8418576 | - 2021/2/8 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4-10 | [redacted] | Report: 8457943<br>Determination of KV124020 (M19) in Rat Plasma Samples from Covance Study 8418576 by LC/MS/MS | - 2021/1/14 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4-11 | [redacted] | Report: 8463724<br>Determination of KV124020 PK Parameters in Monkey Plasma Samples from Covance Study 8420897 | - 2021/2/24 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4-12 | [redacted] | Report: 8457942<br>Determination of KV124020 in Monkey Plasma Samples from Covance Study 8420897 by LC/MS/MS | - 2021/1/29 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.5　排泄 | | | | | | |
| 4.2.2.5-1 | [redacted] | Report: 8358340<br>Pharmacokinetic, biliary and urine concentration study of KV123900 following intravenous administration in the Han Wistar rat | 2016/12/7 -<br>2017/4/6 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.6 薬物動態学的相互作用（非臨床） | | | | | | |
| 4.2.2.6-1 | [redacted] | Report: CYP0603 R7<br>Study to investigate the Caco-2 permeability in the presence and absence of P-gp and BCRP inhibitors, the inhibition of P-gp and BCRP mediated transport, the reversible and time-dependent inhibition of seven P450 enzymes and the reversible inhibition of six major UGT enzymes of the test compound, KV123900 | 2015/12/21 -<br>2016/8/24 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.6-2 | [redacted] | Report: 182574<br>KVD900: An In Vitro Investigation to Assess the Potential Inhibition of Microsomal Cytochrome P450 Enzymes by KVD900 | 2019/11/7 -<br>2020/7/7 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.6-3 | [redacted] | Report: 181759<br>KVD900: In Vitro Investigation to Assess the Potential Induction/Suppression of Hepatic Enzymes by KVD900 in Cryopreserved Hepatocytes | 2019/8/21 -<br>2020/5/27 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.6-4 | [redacted] | Report: KVS-REP-19<br>KVD900; Development of a Quantitative Analytical Method, Assessments of Solubility and Non-Specific Binding<br>Method development and optimisation of assay parameters for KVD900 update and efflux transporter investigations | 2019/8/28 -<br>2020/7/23 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.6-5 | [redacted] | Report: KVS-REP-20<br>An *In Vitro* Investigation to Assess if KVD900 is an Inhibitor of the Solute Carrier (SLC) Transporters OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K | 2019/11/20 -<br>2020/5/5 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.6-6 | [redacted] | Report: KVS-REP-22<br>An *In Vitro* Investigation to Assess if KVD900 is an Inhibitor of the ATP-Binding Cassette (ABC) Transporters, MDR1, BCRP and BSEP | 2019/12/3 -<br>2020/5/20 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.6-7 | [redacted] | Report: KVS-REP-21<br>An *In Vitro* Investigation to Assess if KVD900 is a Substrate of the Solute Carrier (SLC) Transporters OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K | 2019/11/21 -<br>2020/5/4 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.6-8 | [redacted] | Report: KVS-REP-23<br>An *In Vitro* Investigation to assess if KVD900 is a Substrate of the ATP-Binding Cassette (ABC)Transporters, MDR1 and BCRP | 2020/1/6 -<br>2020/6/23 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.7　その他の薬物動態試験 | | | | | | |
| | 該当なし | － | － | － | － | － |
| 4.2.3　毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.1　単回移植毒性試験 | | | | | | |
| | 該当なし | － | － | － | － | － |
| 4.2.3.2　反復移植毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.2-1 | [redacted] | Report: 8336506<br>KV123900: Maximum Tolerated Dose (MTD) followed by a 7 Day Fixed Dose Phase by Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat | 2015/12/31 -<br>2023/1/3 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-2 | [redacted] | Report: 8391045<br>KV123900: 7 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Bridging Study in the Rat | 2018/8/8 -<br>2019/7/5 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-3 | [redacted] | Report: 8348815<br>KV123900: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 4 Week Treatment-free Period | 2016/10/4 -<br>2017/9/22 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-4 | [redacted] | Report: 8401650<br>KV123900: 13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 4 Week Recovery Period | 2019/3/13 -<br>2020/4/21 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.2-5 | [redacted] | Report: 8418576<br>KV123900: 26 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat | 2020/1/20 -<br>2021/2/23 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-6 | [redacted] | Report: 8338854<br>KV123900: Maximum Tolerated Dose (MTD) followed by a 7 Day Fixed Dose Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog | 2016/4/11 -<br>2017/4/1 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-7 | [redacted] | Report: 8348814<br>KV123900: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog Followed by a 4 Week Recovery Period | 2016/10/6 -<br>2019/11/26 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-8 | [redacted] | Report: 8359719<br>KVD123900: Maximum Tolerated Dose (MTD) followed by a 7 Day Fixed Dose Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Monkey | 2017/1/16 -<br>2017/9/25 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-9 | [redacted] | Report: 8391044<br>KV123900: 7 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Bridging Study in the Monkey | 2018/7/11 -<br>2019/6/25 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-10 | [redacted] | Report: 8365930<br>KV123900: 35-day oral (gavage) administration study in the cynomolgus monkey with a 4-week recovery phase | 2017/5/31 -<br>2021/6/30 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-11 | [redacted] | Report: 8382423<br>KV123900: 13-Week Oral (gavage) Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery | 2019/2/20 -<br>2020/9/21 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.2-12 | [redacted] | Report: 8420897<br>KV123900 13-Week Intermittent Oral (gavage) Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery | 2020/4/24 -<br>2021/12/13 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-13 | [redacted] | Report: 20286942<br>KVD900: A 26-Week Intermittent Oral (gavage) Administration Toxicity Study with an 8-Week Recovery Period in Non-Human Primates (Cynomolgus Monkeys) | 2021/7/1 -<br>2022/7/22 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3　遺伝毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験 | | | | | | |
| 4.2.3.3.1-1 | [redacted] | Report: 8336497<br>KV123900, KV123937 and KV124014: Bacterial Reverse Mutation using a Microsuspension/Pre-Incubation Modified Assay | 2016/1/27 -<br>2016/6/6 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.3.1-2 | [redacted] | Report: 8348812<br>KV123900: Bacterial Reverse Mutation Assay | 2016/9/6 -<br>2017/1/30 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3.1-3 | [redacted] | Report: 8348813<br>KV123900: In Vitro L5178Y Gene Mutation Assay at the tk locus | 2016/9/12 -<br>2017/1/4 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験 | | | | | | |
| 4.2.3.3.2-1 | [redacted] | Report: 8348815<br>In vivo micronucleus (incl. supportive TK evaluations) - Incorporated into 28 day rat GLP study (8348815) | 2016/10/4 -<br>2017/9/22 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.4　がん原性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.4.1　長期がん原性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.4.1-1 | [redacted] | Report: 20196412<br>10/28 day range finder the in the mouse.<br>A GLP 10-Day and 28-Day Study of KVD900 by Oral Gavage in Wild Type CByB6F1/Tg(HRAS)2Jic Mice | 2019/7/3 -<br>2020/7/2 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.4.1-2 | [redacted] | Report: 20235986<br>A GLP 26-week Carcinogenicity Study of KVD900 by Oral Gavage in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice | 2021/6/29 -<br>2022/10/25 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.4.1-3 | [redacted] | Report: JAM0043<br>KV123900: 13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Female Rat | 2020/7/24 - 2021/3/30 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.4.1-4 | [redacted] | Report: JAM0025<br>KVD900 - 104 Week Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in the Crl:WI (Han) Rat | 2021/7/22 - 2024/7/17 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験 | | | | | | |
| | 該当なし | － | － | － | － | － |
| 4.2.3.4.3　その他の試験 | | | | | | |
| | 該当なし | － | － | － | － | － |
| 4.2.3.5　生殖発生毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | | | | | | |
| 4.2.3.5.1-1 | [redacted] | Report: JAM0012<br>KV123900: Oral (Gavage) Combined Fertility and Early Embryonic Development Study in the Rat | 2019/1/14 - 2019/9/25 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.5.1-2 | [redacted] | Report: JAM0003<br>KV123900: Oral (Gavage) Repeat Dose Tolerability Study in the Non-Pregnant Rabbit | 2018/3/09- 2018/10/3 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.5.1-3 | [redacted] | Report: JAM0011<br>KV123900: Oral (Gavage) Bridging Study in the Non-Pregnant Rabbit | 2018/8/1 - 2019/3/12 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験 | | | | | | |
| 4.2.3.5.2-1 | [redacted] | Report: JAM0005<br>KV123900: Oral (Gavage) Dose Range-Finding Embryo-Foetal Development Study in the Rat | 2018/4/13 - 2018/12/12 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.5.2-2 | [redacted] | Report: JAM0013<br>KV123900: Oral (Gavage) Embryo-Foetal Development Study in the Rat | 2019/2/18 - 2019/9/17 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.5.2-3 | [redacted] | Report: JAM0004<br>KV123900: Oral (Gavage) Dose Range-Finding Embryo-Foetal Development Study in the Rabbit | 2018/5/17 - 2019/1/8 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.5.2-4 | [redacted] | Report: JAM0014<br>KV123900: Oral (Gavage) Embryo-Foetal Development Study in the Rabbit | 2019/1/18 - 2019/9/25 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 | | | | | | |
| 4.2.3.5.3-1 | [redacted] | Report: JAM0060<br>KVD900: Oral (Gavage) Pre-and Postnatal Development Study in the Crl:WI(Han) Rat | 2021/9/21 - 2022/8/2 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.5.4　新生児を用いた試験 | | | | | | |
| 4.2.3.5.4-1 | [redacted] | Report: JAM0010<br>KVD123900: Oral (Gavage) Dose Range-Finding Toxicity Study in the Juvenile Rat | 2018/7/26 - 2019/2/25 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.6　局所刺激性試験 | | | | | | |
| | 該当なし | － | － | － | － | － |
| 4.2.3.7　その他の毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.7.1　抗原性試験 | | | | | | |
| | 該当なし | － | － | － | － | － |
| 4.2.3.7.2　免疫毒性試験 | | | | | | |
| | 該当なし | － | － | － | － | － |
| 4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験 | | | | | | |
| | 該当なし | － | － | － | － | － |
| 4.2.3.7.4　依存性試験 | | | | | | |
| | 該当なし | － | － | － | － | － |
| 4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験 | | | | | | |
| | 該当なし | － | － | － | － | － |
| 4.2.3.7.6　不純物の毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.7.6-1 | [redacted] | Report: JAM0094<br>KVD900: In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test (Ames) on PPP7584 S, an impurity of KVD900 | 2023/1/20 - 2023/5/15 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.7.6-2 | [redacted] | Report: JAM0095<br>KVD900: In Vitro Micronucleus Assay on PPP7584 S, an impurity of KVD900 | 2023/1/20 -<br>2023/5/15 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.7.6-3 | [redacted] | Report: JAM0098<br>In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test (Ames) on PPP758 Desfluoro, an Impurity of KVD900 | 2023/2/2 -<br>2023/5/22 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.7.6-4 | [redacted] | Report: JAM0099<br>In Vitro Micronucleus Assay on PPP758 Desfluoro, an Impurity of KVD900 | 2023/2/2 -<br>2023/5/22 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.7.7　その他の試験 | | | | | | |
| 4.2.3.7.7-1 | [redacted] | Memo C16-008<br>Molar Extinction coefficient determination of KVD900 (CML1955) by UV/VIS spectrometry | - 2018/2/19 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.7.7-2 | [redacted] | Report: CYP0603_R15<br>Cyprotex Reactive Oxygen Species (ROS) Photoreactivity of 5 Test Articles | - 2019/5/9 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.7.7-3 | [redacted] | Report: CYP0603_R21<br>Cyprotex Reactive Oxygen Species (ROS) Photoreactivity of KVD900 | - 2020/10/22 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.7.7-4 | [redacted] | Report: 20276285<br>Evaluation of in vitro Phototoxicity of KVD900 in 3T3 Fibroblasts using the Neutral Red Uptake Assay | 2021/2/25 -<br>2021/6/10 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3　参考文献

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 |
|---|---|---|---|
| 4.3-1 | Babu YS, et al. | A Simple, Sensitive and Selective Fluorogenic Assay To Monitor Plasma Kallikrein Inhibitory Activity Of BCX4161 In Activated Plasma. | J Allergy Clin Immunology. 2014;133(2):143. |
| 4.3-2 | Bird JE, et al. | Effects of plasma kallikrein deficiency on haemostasis and thrombosis in mice: Murine ortholog of the Fletcher trait. | Thrombosis and Haemostasis, 2012: 107(6), 1141–1150. |
| 4.3-3 | Blais C, et al. | Contribution of angiotensin-converting enzyme to the cardiac metabolism of bradykinin: an interspecies study. | Am J Physiol. 1997;273(5 Pt 2):H2263-71. |
| 4.3-4 | Borghoff SJ, et al. | Biochemical mechanisms and pathobiology of alpha 2u-globulin nephropathy. | Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1990;30:349-67. |
| 4.3-5 | Brändli-Baiocco A, et al. | Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Endocrine System. | J Toxicol Pathol. 2018; 31(3 Suppl):1S-95S. |
| 4.3-6 | Breslow NE, Day NE | The analysis of case-control studies. | Davis W, editor. Lyon: IARC, 1980. 338p. |
| 4.3-7 | Carlus M, et al. | Historical control data of neoplastic lesions in the Wistar Hannover Rat among eight 2-year carcinogenicity studies. | Exp Toxicol Pathol. 2013 Mar;65(3):243-53. |
| 4.3-8 | Clegg ED | Leydig cell hyperplasia and adenoma formation: Mechanisms and relevance to humans. | Reprod Toxicol. 1997;11:107–21. |
| 4.3-9 | Conover WJ | Practical nonparametric statistics. | 2nd edition ed. Bradley RA, Hunter JS, Kendall DG, Watson GS, editors. New York, Chichester, Brisbane, Toronto: John Wiley & Sons; 1980, 493 p. |
| 4.3-10 | Cook JC, et al. | Rodent Leydig cell tumorigenesis: A review of the physiology, pathology, mechanisms, and relevance to | Crit Rev Toxicol. 1999;29:169–261. |
| 4.3-11 | Coulson M | Lansoprazole increases testosterone metabolism and clearance in male Sprague-Dawley rats: implications for Leydig cell carcinogenesis. | Toxicol Appl Pharmacol. 2003;192(2):154-63. |
| 4.3-12 | Cox DR | Regression models and life-tables. | J R Stat Soc B. 1972:34:187-220. |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3　参考文献

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 |
|---|---|---|---|
| 4.3-13 | Cugno M, et al. | Haemostasis Contact System and Fibrinolysis in Hereditary Angioedema (Cl-Inhibitor Deficiency). | J. Clin Chem Clin Biochem. 1988:26;423-427 |
| 4.3-14 | David RM, et al. | Reversibility of the chronic effects of di(2-ethylhexyl)phthalate. | Toxicol Pathol. 2001 Jul-Aug;29(4):430-9. |
| 4.3-15 | De Maat, et al. | Hereditary angioedema: the plasma contact system out of control. | J Thromb Haemost. 2018 Sep;16(9):1674-1685 |
| 4.3-16 | Döhler KD,  et al. | The rat as model for the study of drug effects on thyroid function: consideration of methodological problems. | Pharmacol Ther B. 1979;5(1-3):305-18. |
| 4.3-17 | Duckworth E, et al. | Pharmacological Suppression of the Kallikrein Kinin System with KVD900, an Orally Available Plasma Kallikrein Inhibitor for the On-Demand Treatment of | Clin Exp Allergy. 2022 Sep;52(9):1059-1070 |
| 4.3-18 | Everds NE, et al. | Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact and assessment. | Toxicologic Pathology. 2013; 41: 560-614. |
| 4.3-19 | Felter SP, et al. | Human relevance of rodent liver tumors: Key insights from a Toxicology Forum workshop on nongenotoxic modes of action. | Regul Toxicol Pharmacol. 2018 Feb;92:1-7 |
| 4.3-20 | Fink E, et al. | Cellular expression of plasma prekallikrein in human tissues. | Biol Chem 2007; 388: 957–963 |
| 4.3-21 | Foster JR, et al. | A review of species differences in the control of, and response to, chemical-induced thyroid hormone perturbations leading to thyroid cancer. | Arch Toxicol. 2021 Mar;95(3):807-836 |
| 4.3-22 | Fry JS, Lee PN | Stratified rank tests. | Appl Stat. 1988;37:264-6. 1998 |
| 4.3-23 | Fry JS, Lee PN | Test of statistics. London: P.N.Lee Statistics & Computing | 1988. 60p |
| 4.3-24 | Fry JS, Lee PN | Test of statistics 3. London. P.N.Lee Statistics & Computing Ltd. | 1992 March 34p |
| 4.3-25 | Fry JS, Lee PN | Test of statistics 6 - Statistics for in-life analyses. London. P.N.Lee Statistics & Computing Ltd. | 2007 9 September 8p |
| 4.3-26 | Gao BB, et al. | Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. | Nature Medicine 2007; 13(2): 181-188 |
| 4.3-27 | Gart JJ, et al. | The design and analysis of long-term animal experiments. | Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986. 219p |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3　参考文献

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 |
|---|---|---|---|
| 4.3-28 | Girolami A, et al. | Congenital prekallikrein deficiency. | Expert Rev Hematol, 2010; 3(6): 685-695 |
| 4.3-29 | Girolami A, et al. | A structure–function analysis in patients with prekallikrein deficiency. | Hematology, 2018; 23(6), 346–350 |
| 4.3-30 | Girolami JP, et al. | Kinins and Kinin Receptors in Cardiovascular and Renal Diseases. | Pharmaceuticals (Basel). 2021 Mar |
| 4.3-31 | Greaves P | Histopathology of Preclinical Toxicity Studies Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. Chapter 13 – Endocrine Glands 4th Edition – 2012. | Hardback ISBN: 9780444538567 978-0-444-53856–7 eBook ISBN: 9780444538611 |
| 4.3-32 | Gregorek H, et al. | Concentration of C1 inhibitor in sera of healthy blood donors as studied by immunoenzymatic assay. | Complement Inflamm. 1991;8(5–6):310–2 |
| 4.3-33 | Hall AP, et al. | Liver Hypertrophy: A Review of Adaptive (Adverse and Non-adverse) Changes—Conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop. | Toxicol Pathol. 2012 Oct;40(7):971-94 |
| 4.3-34 | Han ED, et al. | Increased vascular permeability in C1 inhibitor–deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. | J Clin Invest, 2002; 109(8): 1057-1063 |
| 4.3-35 | Harvey PW, Sutcliffe C | Adrenocortical hypertrophy: Establishing cause and toxicological significance. | J Appl Toxicol. 2010 Oct;30(7):617-26 |
| 4.3-36 | Kale VP, et al. | Practical Considerations in Determining Adversity and the No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) in Nonclinical Safety Studies: Challenges, Perspectives and Case | Int J Toxicol. 2022 Mar-Apr;41(2):143-162 |
| 4.3-37 | Kaufman N, et al. | Alpha 2-macroglobulin-kallikrein complexes detect contact system activation in hereditary angioedema and human sepsis. | Blood, 1991;77:12 (June 15) 2660-2667 |
| 4.3-38 | Kenniston JA, et al. | Inhibition of Plasma Kallikrein by a Highly Specific, Active Site Blocking Antibody. | Biol Chem. 2014 Aug 22;289(34):23596-608 |
| 4.3-39 | Klaunig JE et al | PPARalpha agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance. | Crit Rev Toxicol. 2003;33(6):655-780 |
| 4.3-40 | Lake BG | Human relevance of rodent liver tumour formation by constitutive androstane receptor (CAR) activators. | Toxicol Res (Camb). 2018;7(4):697-717 |
| 4.3-41 | Leblanc B, et al. | Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. | Regul Toxicol Pharmacol. 1998; Oct;28(2):124-32 |
| 4.3-42 | Long GG, et al. | Proliferative Lesions of Ovarian Granulosa Cells and Reversible Hormonal Changes Induced in Rats by a Selective Estrogen Receptor Modulator. | Toxicologic Pathology. 2001;29 (4):403–410 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3　参考文献

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 |
|---|---|---|---|
| 4.3-43 | Maas C, et al. | Misfolded proteins activate Factor XII in humans, leading to kallikrein formation without initiating coagulation. | J Clin Inv. 2008; 118(9): 3208-3218 |
| 4.3-44 | Mandle RJ, et al. | Identification of prekallikrein and high-molecular-weight kininogen as a complex in human plasma. | Proc Natl Acad Sci USA. 1976; 73(11): 4179-4183 |
| 4.3-45 | Marceau F, et.al. | Measurement of Bradykinin Formation and Degradation in Blood Plasma: Relevance for Acquired Angioedema Associated With Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and for Hereditary Angioedema Due to Factor XII or Plasminogen Gene Variants. | Front Med (Lausanne). 2020 Jul 17;7:358 |
| 4.3-46 | Maronpot RR, et al. | Hepatic Enzyme Induction: Histopathology. | Toxicol Pathol. 2010 Aug;38(5):776-95 |
| 4.3-47 | McConnell EE, et al. | Guidelines for combining neoplasms for evaluation of rodent carcinogenesis studies. | J Natl Cancer Inst. 1986;76 283-9 |
| 4.3-48 | Monostory K, Dvorak Z | Steroid regulation of drug-metabolizing cytochromes P450 | Curr Drug Metab. 2011 Feb;12(2):154-72 |
| 4.3-49 | Monteiro AC, et al. | Bradykinin B2 Receptors of dendritic cells, acting as sensors of kinins proteolytically released by Trypanosoma cruzi, are critical for the development of protective type-1 | PLoS Pathog. 2007 Nov;3(11):e185 |
| 4.3-50 | Morris CJ. | Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse. | Methods Mol Biol. 2003;225:115–21 |
| 4.3-51 | Muller F, et al. | Platelet Polyphosphates Are Proinflammatory and Procoagulant Mediators In Vivo. | Cell. 2009: 139; 1143-1156 |
| 4.3-52 | Naudin C, et al. | Factor XII Contact Activation. | Semin Thromb Hemost. 2017 |
| 4.3-53 | Nolte T, et al. | RITA Registry of Industrial Toxicology Animal data: the application of historical control data for Leydig cell tumors in rats. | Exp Toxicol Pathol. Vol 63(7-8):645-56. |
| 4.3-54 | Otterness IG, Moore PF | Carrageenan foot edema test. | Methods Enzymol. 1988;162:320-7 |
| 4.3-55 | Palazzi X, et al. | Characterizing ‘‘Adversity’’ of Pathology Findings in Nonclinical Toxicity Studies: Results from the 4th ESTP International Expert Workshop. | Toxicol Pathol. 2016 Aug;44(6):810-24. |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3　参考文献

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 |
|---|---|---|---|
| 4.3-56 | Peto R, et al. | Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments. Long-term and short-term screening assays for carcinogens: a critical appraisal. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human. | Supplement 2. Lyon, France: IARC, 1980. P. 311-426. 1980 |
| 4.3-57 | Powell CP, et al. | Hepatitis A Virus Infection in Cynomolgus Monkeys Confounds the Safety Evaluation of a Drug Candidate. | Int J. Tox. 2024;43(4):368–376. |
| 4.3-58 | Sainz IM, et al. | Fifty years of research on the plasma kallikrein-kinin system: From protein structure and function to cell biology and in-vivo pathophysiology. | Thromb Haemost. 2007; 98: 77-83 |
| 4.3-59 | Savu L, et al. | A senescence up-regulated protein: the rat thyroxine-binding globulin (TBG). | Biochimica et Biophysica Acta, 1097 |
| 4.3-60 | Schapira M, et al. | Prekallikrein Activation and High-Molecular-Weight Kininogen Consumption in Hereditary Angioedema. | N Engl J Med. 1983 May 5;308(18):1050-3. |
| 4.3-61 | Sexton DJ, et al. | Approaches to Estimate Plasma Kallikrein Inhibition Levels Required for Attack Prophylaxis in HAE. | European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2017; 17–21 June 2017, Helsinki, Finland |
| 4.3-62 | Shi T, et al. | Acute exposure to microcystins affects hypothalamic-pituitary axes of male rats. | Environ Pollut. 2023;318:120843 |
| 4.3-63 | Spady TJ, et al. | Modulation of estrogen action in the rat pituitary and mammary glands by dietary energy consumption. | J Nutr. 1999;129(2S Suppl):587S-590S |
| 4.3-64 | Steinbach TJ, Maronpot RR, Hardisty JF | Human relevance of rodent Leydig cell tumors. Hamilton & Hardy’s Industrial Toxicology, Sixth Edition. | John Wiley & Sons. 2015;119 |
| 4.3-65 | Taylor I, Mowat I | Comparison of longevity and common tumor profiles between Sprague-Dawley and Han Wistars. | J Toxicol Pathol. 2020 Jul;33(3):189-196 |
| 4.3-66 | Teufel DP, et al. | Stable and Long-Lasting, Novel Bicyclic Peptide Plasma Kallikrein Inhibitors for the Treatment of Diabetic Macular Edema. | J Med Chem. 2018; 61(7): 2823–2836 |
| 4.3-67 | Thoolen B, et al. | Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Hepatobiliary System. | Toxicol Pathol 38:5S-81S |
| 4.3-68 | van der Graaf F, et al. | The Contact Activation Mechanism in Human Plasma: Activation Induced by Dextran Sulfate. | Blood. 1982; 59(6): 1225-1233 |

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3　参考文献

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 |
|---|---|---|---|
| 4.3-69 | Vansell NR | Mechanisms by Which Inducers of Drug Metabolizing Enzymes Alter Thyroid Hormones in Rats. | Drug Metab Dispos. 2022 Apr;50(4):508- |
| 4.3-70 | Weber K | Differences in Types and Incidence of Neoplasms in Wistar Han and Sprague-Dawley Rats | Toxicologic Pathology, Vol. 45(1) 64-75 |
| 4.3-71 | Weiss NS, Hill DA | Postmenopausal estrogens and progestogens and the incidence of gynecologic cancer. | Maturitas. 1996 Mar;23(2):235-9 |
| 4.3-72 | Wong H, et al. | Increased hepatobiliary clearance of unconjugated thyroxine determines DMP 904-induced alterations in thyroid hormone homeostasis in rats. | Toxicol Sci. 2005 Apr;84(2):232-42 |
| 4.3-73 | Yamada T, Cohen SM, Lake BG | Critical evaluation of the human relevance of the mode of action for rodent liver tumor formation by activators of the constitutive androstane receptor (CAR). | Crit Rev Toxicol. 2021;51(5):373-394. |
| 4.3-74 | You L | Steroid hormone biotransformation and xenobiotic induction of hepatic steroid metabolizing enzymes. | Chem Biol Interact. 2004 Apr 15;147(3):233- |

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2　全臨床試験一覧表

| CTD No.-<br>資料番号 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|
| 5.2 | Listing of clinical studies v1.0 | - | - | - | - |

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表　題 | 実施期間 | 実施場所（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1　生物薬剤学試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 | | | | | | |
| | 該当なし | - | - | - | - | - |
| 5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.1.2-1 | [redacted] | Clinical Summary Report: KVD900-107<br>An Open-Label, Randomized, Single-Dose, 2-Way Crossover Comparative Bioequivalence Study of KVD900 Following Administration of Chewed or Intact Tablets in Healthy Adult Subjects | 2021/6/29 - 2021/8/31 | [redacted]（海外） | 社内資料 | **参考** |
| 5.3.1.2-2 | [redacted] | Bioanalytical Report: YDS/109<br>Determination of KVD900 in Plasma Samples From Sponsor Clinical Protocol Number KVD900-107 | 2022/1 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.1.2-3 | [redacted] | Clinical Study Report: KVD900-108<br>An Open-Label, Randomized, Single-Dose, 3-Way Crossover Study to Assess the Comparative Bioavailability of KVD900 Following Administration of Orally Disintegrating Tablets (ODT) or Film-Coated Tablets in Healthy Adult Subjects | 2022/2/4 - 2022/3/25 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.1.2-4 | [redacted] | Bioanalytical Report: YDS/116<br>Determination of KVD900 in Plasma Samples From Sponsor Clinical Protocol Number KVD900-108 | 2022/6 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.1.2-5 | KalVista | Clinical Study Report: KVD900-113<br>Open-Label, Single-Dose, Randomized, 4-Way Crossover Study to Assess the Comparative Food Effect and Relative Bioavailability of KVD900 Following Administration of Film-Coated Tablets or Orally Disintegrating Tablets in Healthy Adult Volunteers | 2024/01/04-2024/03/24 | KalVista（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.1.2-6 | [redacted] | Bioanalytical Report: YDS/138<br>Determination of KVD900 in Plasma Samples From Sponsor Clinical Protocol Number KVD900-113 | 2024/02/22-2024/04/17 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書 | | | | | | |
| | 該当なし | - | - | - | - | - |
| 5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書 | | | | | | |
| 5.3.1.4-1 | [redacted] | Report: YDS072<br>Analytical Method Validation for the Determination of KVD900 in Human Plasma (1.00 to 1000 ng/mL) using Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry | 2017/9/20 - 2018/2/14 | [redacted]（海外） | **社内資料** | 評価 |
| 5.3.1.4-2 | [redacted] | Report: YDS090<br>Analytical Method Validation for the Determination of KVD900 in Human Plasma (100 to 50000 ng/mL) using Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry | 2019/10/4 - 2020/3/18 | [redacted]（海外） | **社内資料** | 評価 |

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表　題 | 実施期間 | 実施場所（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.4-3 | [redacted] | Report: YDS073<br>Long Term Stability of KVD900 in Human Plasma (Sodium Citrate) and Platelet Poor Plasma (Sodium Citrate) (Range 1-1,000 ng/mL) | 2017/10/25 - 2019/2 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.1.4-4 | [redacted] | Report: YDS103<br>Analytical Method Validation for the Determination of KVD900 in Human Dried Blood (40.0 to 20000 ng/mL) using Liquid Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry | 2020/9/25 - 2022/2/21 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.1.4-5 | [redacted] | Report: YDS118<br>Long Term Room Temperature Stability of KVD900 in Human Dried Blood (40.0 to 20000 ng/mL) using Liquid Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry | 2022/4/25 - 2022/12/2 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書 | | | | | | |
| | 該当なし | - | - | - | - | - |
| 5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.2.2-1 | [redacted] | Clinical Study Report: KVD900-106<br>A Phase 1, Four-Part, Open-Label, Fixed-Sequence Trial to Evaluate the Effects of Itraconazole, Eltrombopag, Phenytoin, and Quinidine on the Single-Dose Pharmacokinetics of KVD900 in Healthy Adult Participants | 2021/10/27 - 2022/5/21 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.2.2-2 | [redacted] | Bioanalytical Report: YDS/110<br>Determination of KVD900 in Plasma Samples From Sponsor Clinical Protocol Number KVD900-106 | Aug-22 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.2.2-3 | [redacted] | Clinical Study Report: KVD900-112<br>A Phase 1, Four-Part, Open-Label, Fixed-Sequence Trial to Evaluate the Effects of Verapamil, Efavirenz, Cimetidine, and Modafinil on the Single-Dose Pharmacokinetics of KVD900 in Healthy Adult Participants | 2023/2/24 - 2023/5/25 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.2.2-4 | [redacted] | Bioanalytical Report: YDS/132<br>Determination of KVD900 in Plasma Samples From Sponsor Clinical Protocol Number KVD900-112 | Sep-23 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 参考 |

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表　題 | 実施期間 | 実施場所（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書 | | | | | | |
| | 該当なし | - | - | - | - | - |
| 5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.3.1-1 | [redacted] | Clinical Study Report: KVD900-101<br>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of KVD900 followed by Crossover Sub-Studies of KVD900 Formulations, and Food Effect in Healthy Male Volunteers | 2018/1/4 - 2018/9/10 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.1-2 | KalVista | Report: 120_KV123900_PH_2019<br>Summary of KVD900-101 Pharmacodynamic assay plasma kallikrein enzyme activity data | 10/06/2019 | KalVista（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.1-3 | [redacted] | Report: YDS078<br>Determination of KVD900 in Plasma Samples From Sponsor Clinical Protocol Number RD 746/33598 KVD900-101 | 2017/12/19 - 2018/10/17 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.1-4 | KalVista | Report: 121_KV123900_PH_2019<br>Determination of amidolytic activity lag time in activated undiluted plasma from KVD900-101 | 11/06/2019 | KalVista（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.1-5 | KalVista | Report: 115_KV123900_PH_2018<br>Exploratory pharmacodynamic analysis of plasma kallikrein inhibition of kininogen cleavage in plasma samples from study KVD900-101 | 19/11/2018 | KalVista（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.1-6 | KalVista | Report: 180_KVD900_PH_2020<br>Determination of high molecular weight kininogen (HK) and cleaved HK (cHK) in dextran sulphate simulated human plasma samples from KVD900-101 Part C (600mg KVD900 in tablet form: fasted subjects) | 25/11/2020 | KalVista（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.1-7 | KalVista | Report: 114_KV123900_PH_2018<br>Exploratory pharmacodynamic analysis of plasma kallikrein inhibition enzyme activity in plasma samples from study KVD900-101 Pharmacodynamics | 18/11/2022 | KalVista（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.1-8 | [redacted] | Clinical Study Report: KVD900-102 CSR<br>A Phase 1, Multiple-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and the Change from Baseline in QTc following Administration of KVD900 100 mg Film Coated Tablets in Healthy Adult Subjects | 2019/9/11 - 2019/12/11 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.1-9 | KalVista | Report: 203_KVD900_PH_2022<br>Exploratory pharmacodynamic sample analysis of kallikrein inhibition in plasma from subjects in a Phase 1 study in healthy adult subjects following multiple doses of KVD900 or placebo | 22/10/2022 | KalVista（海外） | 社内資料 | 評価 |

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表　題 | 実施期間 | 実施場所（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.1-10 | [redacted] | Report: YDS088<br>Determination of KVD900 in Plasma Samples from Sponsor Clinical Protocol Number KVD900-102 | 2019/9/11 - 2020/2/24 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.1-11 | [redacted] | Clinical Study Report: KVD900-103<br>A Phase I, Open-label Study of the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-KVD900 Following a Single Oral Dose in Healthy Male Subjects | 2020/5/18 - 2020/6/11 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.1-12 | [redacted] | Bioanalytical Report: YDS/094<br>Determination of KVD900 in Plasma Samples From Sponsor Clinical Protocol Number KVD900-103 | 2020/7 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| | [redacted] | Report: 8419853<br>Radioanalysis in Support of Clinical Protocol KVD900-103 | 2020/9/28 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| | [redacted] | Report: 8419854<br>Metabolite Profiling and Identification in Support of KVD900-103 | 2021/2/01 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | |
| | 該当なし | - | - | - | - | - |
| 5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.3.3-1 | [redacted] | Clinical Study Report: KVD900-104<br>A phase 1, open-label, staggered group, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of KVD900 in subjects with varying degrees of hepatic function | 2021/8/18 - 2022/3/9 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.3-2 | [redacted] | Bioanalytical Report: YDS/108<br>Determination of KVD900 in Plasma Samples From Sponsor Clinical Protocol Number KVD900-104 | 2022/5/20 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.3-3 | [redacted] | Clinical Study Report: KVD900-109<br>Thorough QT (TQT) Study in Healthy Volunteers | 2023/3/14 - 2023/7/14 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.3-4 | [redacted] | Bioanalytical Report: YDS/133<br>Determination of KVD900 and Moxifloxacin in Plasma Samples From Sponsor Clinical Protocol Number KVD900-109 | 2023/11 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.3-5 | [redacted] | Cardiac Safety Report for KVD900-109<br>A Thorough QT Trial Evaluating the Potential Effect of KVD900 on ECG Parameters in Healthy Subjects | 25/01/2024 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表　題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.3-6 | [redacted] | Clinical Study Report: KVD900-110<br>A Single-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics following Administration of KVD900 Film Coated Tablets in Healthy Adult Caucasian, Chinese, and Japanese Volunteers | 2021/11/02 -<br>2022/4/14 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.3-7 | KalVista | KVD900-110 Post-Hoc Data Files<br>Table A110-1. Summary of KVD900 Plasma Pharmacokinetic Parameters by Cohort and Treatment (Pharmacokinetic Analysis Set) | 2021/7/1 | KalVista<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.3-8 | [redacted] | Bioanalytical Report: YDS/111<br>Determination of KVD900 in Plasma Samples From Sponsor Clinical Protocol Number KVD900-110 | 2022/8 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | |
| | 該当なし | - | - | - | - | - |
| 5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.3.5-1 | [redacted] | Report: KVD900_3244-0007 PopPK Report Final<br>Population pharmacokinetic analysis of KVD900 in healthy subjects and hereditary angioedema patients | 2019/10/31-<br>2021/7/1 | [redacted]<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.5-2 | [redacted] | Report: KVD900-PPK1_PPK Report<br>Modeling and Simulation Report Population Pharmacokinetic Modeling of Sebetralstat | 2023/09/20 | [redacted] | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.5-3 | [redacted] | Report: KVD900-PPK1_SIM1 Report<br>Simulation Report - Population Pharmacokinetic Simulation of Sebetralstat | 2024/04/08 | [redacted] | 社内資料 | 評価 |
| | 該当なし | - | - | - | - | - |
| 5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.4.1-1 | [redacted] | Report: 019371J<br>Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model for KVD900 and Prediction of PK in Subjects with Severe Hepatic Impairment Using GastroPlus® | 2023/09/25 | [redacted] | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.4.1-2 | [redacted] | Report: 1937101<br>Investigation of the Impact of Increased Stomach pH on the Pharmacokinetics of KVD900 in Healthy Subjects Using the Previously Developed Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model in GastroPlus | 2023/10/18 | [redacted] | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | | | | | |
| | 該当なし | - | - | - | - | - |

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表　題 | 実施期間 | 実施場所（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5　有効性及び安全性試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書（遺伝性血管性浮腫） | | | | | | |
| 5.3.5.1-1 | [redacted] | Clinical Study Report: KVD900-201 CSR<br>A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II, cross over clinical trial evaluating the efficacy and safety of KVD900, an oral plasma kallikrein inhibitor, in the on-demand treatment of angioedema attacks in adult subjects with hereditary angioedema type I or II | 2019/7/2 - 2020/12/08 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.1-2 | KalVista | Report: 193_KVD900_PH_2021<br>Exploratory Pharmacodynamic Sample Analysis of Kallikrein Inhibition in Subjects with Hereditary Angioedema (HAE) following Dosing of KVD900 in the KVD900-201 Phase II Clinical Trial | 2021/9 | KalVista（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.1-3 | KalVista | Report: 194_KVD900_PH_2021<br>Evaluation of kallikrein kinin system (KKS) components in plasma from subjects with Hereditary angioedema (HAE) enrolled in the KVD900-201 clinical trial. | 2021/10 | KalVista（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.1-4 | KalVista | Report: 201_KVD900_PH_2022<br>Exploratory pharmacodynamic (PD) sample analysis of kallikrein inhibition in adult subjects with hereditary angioedema (HAE) following dosing of KVD900 in the KVD900-201 Phase II clinical trial | Jun-22 | KalVista（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.1-5 | KalVista | KVD900-201 ad hoc Data File<br>Table A201-1.1 Summary of Time to First Dose by Treatment | 2024/3 | KalVista（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.1-6 | [redacted] | Bioanalytical Report: YDS/084<br>Determination of KVD900 in Plasma Samples From Sponsor Clinical Protocol Number KVD900-201 | 2020/11 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.1-7 | KalVista | Clinical Study Report: KVD900-301<br>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3, Three-way Crossover Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of KVD900, an Oral Plasma Kallikrein Inhibitor, for On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients with Hereditary Angioedema Type I or II | 2022/2/23 - 2023/12/31 | KalVista（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.1-8 | KalVista | KVD900-301SAP30 Jan 2024 | 2024/1/30 | KalVista（海外） | 社内資料 | |
| 5.3.5.2　非対照試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.2-1 | [redacted] | Report: YDS115<br>Determination of KVD900 in Dried Blood Samples From Sponsor Clinical Protocol Number KVD900-302a | 2022/10/11 | [redacted]（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.2-2 | KalVista | Interim Clinical Study Report: KVD900-302<br>An Open-label Extension Trial to Evaluate the Long-term Safety of KVD900, an Oral Plasma Kallikrein Inhibitor, for On-demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients with Hereditary Angioedema Type I or II | 2022/10/21 - 2024/5/02 | KalVista（海外） | 社内資料 | 評価 |

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表　題 | 実施期間 | 実施場所<br>（国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／<br>参考の別 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.3-1 | KalVista | ISE Final SAP. Version 3.0 and supporting TFLs<br>Integrated Summary of Effectiveness Sebetralstat as an On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adults and Adolescents Aged 12 years and Older with Hereditary Angioedema Type I or II | 2024/10/07 | KalVista<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.3-2 | KalVista | ISS Final SAP. Version 4.0 and supporting TFLs<br>Integrated Summary of Safety Sebetralstat as a Treatment for Acute Attacks of Hereditary Angioedema Statistical Analysis Plan | 2024/10/07 | KalVista<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.4　その他の試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.4-1 | KalVista | Report: KalVista 2021<br>Determination of an optimal outcome measure for the evaluation of treatment effect on early symptom relief in Hereditary angioedema (HAE) attacks | 2021/11 | KalVista<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.4-2 | [redacted] | Report: RTI PRO - Dossier<br>Evidence Supporting the Use of Patient-Reported Outcome Measures to Assess Attacks in Adults and Adolescents With Hereditary Angioedema | 2024/05/01 | [redacted] | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.4-3 | KalVista | Electronic Data Capture Statement (KVD900-301/KVD900-302) | 2024/03/26 | KalVista<br>（海外） | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書 | | | | | | |
| | 該当なし | - | - | - | - | - |
| 5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録 | | | | | | |
| | 該当なし | - | - | - | - | - |
| 5.3.7.1　主要な試験の症例一覧表 | | | | | | |
| | 該当なし | - | - | - | - | - |
| 5.3.7.2　患者ごとの副作用一覧表 | | | | | | |
| | 該当なし | - | - | - | - | - |
| 5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表 | | | | | | |
| | 該当なし | - | - | - | - | - |
| 5.3.7.4　臨床検査値異常変動一覧表 | | | | | | |
| | 該当なし | - | - | - | - | - |
| 5.3.7.5　臨床検査値変動図 | | | | | | |
| | 該当なし | - | - | - | - | - |

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 |
|---|---|---|---|
| 5.4-1 | Aygören-Pürsün E, et al. | An investigational oral plasma kallikrein inhibitor for on-demand treatment of hereditary angioedema: a two-part, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover phase 2 trial. | Lancet. 2023 Feb 11;401(10375):458-469. |
| 5.4-2 | Aygören-Pürsün E, et al. | Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. | Patient Prefer Adherence. 2016 Sep 6;10:1699-707. |
| 5.4-3 | Aygören-Pürsün E, et al. | Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema. | N Engl J Med. 2018 Jul 26;379(4):352-362. |
| 5.4-4 | Aygören-Pürsün E, et al. | Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. | Orphanet J Rare Dis. 2018 May 4;13(1):73. |
| 5.4-5 | Banerji A, et al | Effect of Lanadelumab Compared with Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. | JAMA. 2018 Nov 27;320(20):2108-2121. |
| 5.4-6 | Banerji A, et al | Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. | N Engl J Med. 2017 Feb 23;376(8):717-728. |
| 5.4-7 | Bernstein J. | Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. | Am J Manag Care. 2018 Aug;24(14 Suppl):S292-S298. |
| 5.4-8 | Betschel S, et al. | The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. | Allergy Asthma Clin Immunol. 2019 Nov 25;15:72.<br>Erratum in: Allergy Asthma Clin Immunol. 2020 May 6;16:33 |
| 5.4-9 | Bork K, et al. | Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. | J Allergy Clin Immunol. 2012 Sep;130(3):692-7. |
| 5.4-10 | Bork K, et al. | Clinical studies of sudden upper airway obstruction in subjects with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. | Arch Intern Med. 2003 May 26;163(10):1229-35. |
| 5.4-11 | Bork K, et al. | Hereditary Angioedema: New Findings Concerning Symptoms, Affected Organs, and Course. | Am J Med. 2006 Mar;119(3):267-74. |
| 5.4-12 | Bui K, et al. | The effect of quinidine, a strong P-glycoprotein inhibitor, on the pharmacokinetics and central nervous system distribution of naloxegol. | J Clin Pharmacol. 2016 Apr;56(4):497-505. |
| 5.4-13 | Burton et al. | Hereditary Angioedema patient experiences of medication use and emergency care. | International Emergency Nursing, 2023;71. 101339. |
| 5.4-14 | Busse PJ, et al. | US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. | J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132-150.e3. |
| 5.4-15 | Bygum A, et al. | Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. | Front Med (Lausanne). 2017 Dec 4;4:212. |
| 5.4-16 | Cabaellero T, et al. | Triggers and Prodromal Symptoms of Angioedema Attacks in Subjects with Hereditary Angioedema. | J Investig Allergol Clin Immunol. 2016;26(6):383-386. |
| 5.4-17 | Cabaellero T, et al. | The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Trial in Europe. | Allergy Asthma Proc. 2014 Jan-Feb;35(1):47-53. |

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 |
|---|---|---|---|
| 5.4-18 | Christiansen S, et al. | Delayed On-demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks: Patient Perceptions and Associated Barriers. | Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 153, Issue 2, AB89 |
| 5.4-19 | Chuang-Stein C, et al. | Reporting cumulative proportion of subjects with an adverse event based on data from multiple studies. | harm Stat. 2011 Jan-Feb;10(1):3-7. |
| 5.4-20 | Cohn DM, et al. | Evaluation of patient-reported outcome measures for on-demand treatment of hereditary angioedema attacks and design of KONFIDENT, a phase 3 trial of sebetralstat. | Clin Transl Allergy. 2023 Sep;13(9):e12288. |
| 5.4-21 | Craig T et al. | When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? | Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Volume 102, Issue 5, 2009, Pages 366-372. |
| 5.4-22 | Donaldson VH, et al. | A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: Absence of serum inhibitor of C' 1-esterase. | Am J Med. 1963 Jul;35:37-44. |
| 5.4-23 | Donaldson VH, et al. | Action of complement in hereditary angioneurotic edema: The role of C'1-Esterase. | J Clin Invest. 1964 Nov;43(11):2204-13. |
| 5.4-24 | Duckworth E, et al. | Pharmacological Suppression of the Kallikrein Kinin System with KVD900, an Orally Available Plasma Kallikrein Inhibitor for the On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema. | Iin Exp Allergy. 2022 Sep;52(9):1059-1070. |
| 5.4-25 | | European Medicines Agency. Takhzyro (lanadelumab). | In: Assessment report. 2018 |
| 5.4-26 | | FDA HAE Meeting. | The Voice of the Patient, 2017; 25 Sept: Report Date: May 2018. |
| 5.4-27 | Federici C,  et al. | Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients | BMJ Open. 2018 Jul 30;8(7):e022291. |
| 5.4-28 | Feingold M, et al. | Crossover trials with censored data. | Stat Med. 1996 May 30;15(10):953-67. |
| 5.4-29 | Fields T, et al. | Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin. | J Allergy Clin Immunol. 1983 Jul;72(1):54-60. |
| 5.4-30 | Frank MM, et al. | Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. | Pediatrics. 2016 Nov;138(5):e20160575. |
| 5.4-31 | Frank MM, et al. | Hereditary angioedema. Medscape. Updated April 17, 2023. | https://emedicine.medscape.com/article/135604-overview |

5.4　参考文献

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 |
|---|---|---|---|
| 5.4-32 | Geng B, et al. | Characteristics of Hereditary Angioedema Attacks Among Long-Term Prophylaxis Users. | Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 153, Issue 2, AB71 |
| 5.4-33 | Germenis AE, et al. | Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. | Clin Rev Allergy Immunol. 2016 Oct;51(2):170-82. |
| 5.4-34 | Ghazi A, Grant JA. | Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant. | Biologics. 2013;7:103-113. |
| 5.4-35 | Gnanasakthy A, et al. | Use of Patient and Investigator Global Impression Scales: A Review of Food and Drug Administration-Approved Labeling, 2009 to 2019. | Value Health. 2021 Jul;24(7):1016-1023. |
| 5.4-36 | Gösswein T, et al. | Mutational spectrum of the C1INH (SERPING1) gene in patients with hereditary angioedema. | Cytogenet Genome Res. 2008;121(3-4):181-8. |
| 5.4-37 | Gower R, et al. | Hereditary angioedema caused by C1-esteraseinhibitor deficiency: A literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. | World Allergy Organ J. 2011 Feb;4(2 Suppl):S9-S21. |
| 5.4-38 | Hauschke D, et al. | Sample size determination for bioequivalence assessment using a multiplicative model. | J Pharmacokinet Biopharm. 1992 Oct;20(5):557-61. |
| 5.4-39 | Horiuchi et al. | Japanese Association for Complement Research. Guideline for hereditary angioedema (HAE) by the Japanese Association for Complement Research.<br>遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema：HAE）診療ガイドライン 改訂 2023 年版 | Complement 補体 Vol. 60, No. 2, 103-131, 2023 |
| 5.4-40 | Hulström D, et al. | Intravital and electron microscopic trial of bradykinin-induced vascular permeability changes using FITC-dextran as a tracer. | J Pathol. 1979 Nov;129(3):125-33. |
| 5.4-41 | Medline Plus | Hereditary angioedema | MedlinePlus. Updated April 1, 2009. Accessed 16 Oct, 2023 |
| 5.4-42 | Inker et. al. | New Creatinine-and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. | N Engl J Med. 2021 Nov 4;385(19):1737-1749. |
| 5.4-43 | Javaud N, et al. | Hereditary angioedema, emergency management of attacks by a call center. | Eur J Intern Med. 2019 Sep;67:42-46. |
| 5.4-44 | Javaud N, et al. | Hereditary angioedema: Clinical presentation and socioeconomic cost of 200 French patients. | J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Jan;7(1):328-330. |
| 5.4-45 | Kaplan AP, et al. | Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. | Adv Immunol. 2014;121:41-89. |
| 5.4-46 | Kotsuma M, Tokui T, Freudenthaler S, Nishimura K. | Effects of ketoconazole and quinidine on pharmacokinetics of pactimibe and its plasma metabolite, R-125528, in humans. | Drug Metab Dispos. 2008 Aug;36(8): 1505-11 |
| 5.4-47 | Longhurst H, Cicardi M. | Hereditary Angio-Oedema. | Lancet, 2012, 379: 474-81 |
| 5.4-48 | Lumry WR. | Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. | Am J Manag Care. 2013 Jun;19(7 Suppl):s103-10. |

5.4　参考文献

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 |
|---|---|---|---|
| 5.4-49 | Lumry WF, et al. | Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. | J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Sep-Oct;6(5):1733-1741.e3. |
| 5.4-50 | MacGinnitie AJ. | Pediatric hereditary angioedema. | Pediatr Allergy Immunol. 2014 Aug;25(5):420-7. |
| 5.4-51 | Maetzel A, et al. | KVD900, an oral on-demand treatment for hereditary angioedema: Phase 1 study results. | J Allergy Clin Immunol. 2022 Jun;149(6):2034-2042. |
| 5.4-52 | Matza LS, Patrick D, Riley AW, et al. | Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product labeling: report of the ISPOR PRO Good Research Practices for the Assessment of Children and Adolescents Task Force. | Value Health. 2013 Jun;16(4):461-79. |
| 5.4-53 | Maurer M, et al. | Management of patients with hereditary angioedema in Germany: comparison with other countries in the Icatibant Outcome Survey. | J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Jan;33(1):163-169. |
| 5.4-54 | Maurer M, Magerl M, et al. | The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. | Allergy. 2022 Jul;77(7):1961-1990. |
| 5.4-55 | Maurer M & Church MK | Inflammatory skin responses induced by icatibant injection are mast cell mediated and attenuated by H1-antihistamines. | Exp Dermatol. 2012 Feb;21(2):154-5. |
| 5.4-56 | McNeil BD, et al. | Identification of a mast cell specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. | Nature. 2015 Mar 12;519(7542):237-41. |
| 5.4-57 | Mendivil J, et al. | Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. | Orphanet J Rare Dis. 2021 Feb 18;16(1):94. |
| 5.4-58 | Mendivil, et al. | Analyzing symptom relief definitions in HAE using AMRA and PGI-C/PGI-S. | Poster presented at GA²LEN UCARE Conference, Dec 2023 |
| 5.4-59 | Mutch P, Bashir M, Jung B, Yi P, Iverson M. | Absorption, metabolism, and excretion of [14C]-sebetralstat (KVD900) following a single oral dose in healthy male participants. | Xenobiotica. 2022 Jul;52(7):707-717. |
| 5.4-60 | Nordenfelt P, et al. | Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. | Acta Derm Venereol. 2016 May;96(4):540-5. |
| 5.4-61 | Nordenfelt P, et al. | Hereditary angioedema in Swedish Adults: Report from the national cohort. | Acta Derm Venereol, 96: 540–545., 2017 |
| 5.4-62 | Nussberger J, et al. | Bradykinin-mediated angioedema. | N Engl J Med 2002;347:621-622 |
| 5.4-63 | Nussberger J, et al. | Local bradykinin generation in hereditary angioedema. | J Allergy Clin Immunol. 1999 Dec;104(6):1321-2. |

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 |
|---|---|---|---|
| 5.4-64 | Nussberger J, et al. | Plasma bradykinin in angio-oedema. | Lancet. 1998 Jun 6;351(9117):1693-7. |
| 5.4-65 | O'Connor P. | A nonparametric multiple imputation approach for survival data subject to informative censoring. Doctoral Dissertation. | University of Arizona, 2020. Available at http://hdl.handle.net/10150/637722 |
| 5.4-66 | Orladayo PI | ORLADAYO Prescribing Information, BioCryst Pharmaceuticals, Inc. | Rev. December 2020. |
| 5.4-67 | Patient Panel | Patient Panel 2024. Community Insights on Hereditary Angioedema (HAE) Treatment Experiences and Unmet Needs Related to Existing On-demand Parenteral Therapies. | 2024; 14 May. |
| 5.4-68 | Promacta | Promacta® (Eltrombopag) oral tablets and suspension, Novartis Pharmaceuticals Corp., full prescribing information (electronic monograph; document revised: 03/2023). | Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/ |
| 5.4-69 | Psarros F, et al. | Hereditary angioedema in Greece: the first results of the Greek hereditary angioedema registry. | Int Arch Allergy Immunol. 2014;164(4):326–332. |
| 5.4-70 | Radojicic C. | Hereditary Angioedema (HAE) Patients Answer: Why Do Attacks Go Untreated? | Submitted. EAACI position paper; Allergy. 2024. |
| 5.4-71 | Roche O, et al. | Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. | Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94(4):498–503 |
| 5.4-72 | Rojas D, et al. | Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals. | Int Arch Allergy Immunol. 2015;167(1):21-8. |
| 5.4-73 | Rosen FS, et al. | Hereditary Angioneurotic Edema: Two Genetic Variants. | Science. 1965 May 14;148(3672):957-8. |
| 5.4-74 | Rosen FS, et al. | Genetically determined heterogeneity of the C1 esterase inhibitor in subjects with hereditary angioneurotic edema. | J Clin Invest. 1971 Oct;50(10):2143-9. |
| 5.4-75 | Santner TS, et al. | Small-sample confidence intervals for p1–p2 and p1/p2 in 2 × 2 contingency tables. | Journal of the American Statistical Association, 75(370), 386–394. |
| 5.4-76 | Senn SJ. | Cross-over Trials in Clinical Research. | Chichester: John Wiley. |
| 5.4-77 | Siles R. | Hereditary Angiodema. Cleveland Clinic Center for Continuing Education. | Cleveland Clinic. Disease Management. Apr 2017 |
| 5.4-78 | Sporanox | Sporanox® (Itraconazole) oral solution, Janssen Pharmaceuticals, Inc., full prescribing information (electronic monograph; document revised: 03/2024). | Available at: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=ae50721d-ee15-4ee7-9fe7-afd98c56461b |
| 5.4-79 | Squeglia V, et al. | 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. 2016 Sep 29;11(1):133. |

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 |
|---|---|---|---|
| 5.4-80 | Tachdjian R, Kaplan AP. | A Comprehensive Management Approach in Pediatric and Adolescent Patients With Hereditary Angioedema. | Clin Pediatr (Phila). 2023 Oct;62(9):973-980. |
| 5.4-81 | Taylor JMG, et al. | Survival estimation and testing via multiple imputation. | Statistics & Probability Letters Volume 58, Issue 3, 1 July 2002, Pages 221-232 |
| 5.4-82 | Toscani M, Riedl M, Geffen D. | Meeting the Challenges and Burdens Associated with Hereditary Angioedema. | Managed Care. 2011 September: 44-51 |
| 5.4-83 | Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. | Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. | Allergy. 2012 Oct;67(10):1289-98. |
| 5.4-84 | Weller K, et al. | The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. | Allergy. 2016 Aug;71(8):1203-9. |
| 5.4-85 | Wild, et al. | Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation | Value Health. 2005 Mar-Apr;8(2):94-104 |
| 5.4-86 | Wild, et al. | Multinational trials-recommendations on the translations required, approaches to using the same language in different countries, and the approaches to support pooling the data: the ISPOR Patient-Reported Outcomes Translation and Linguistic Validation Good Research Practices Task Force report | Value Health. 2009 Jun;12(4):430-40. |
| 5.4-87 | | World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects | JAMA. 2013 Nov 27;310(20):2191-4. |
| 5.4-88 | Zanichelli A, et al. | A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. | Orphanet J Rare Dis. 2015 Feb 6;10:11. |
| 5.4-89 | Zanichelli A, et al. | 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. |
| 5.4-90 | Zuraw BL, et.al. | American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. | J Allergy Clin Immunol. 2013 Jun;131(6):1491-3. |
| 5.4-91 | Zuraw B, et al. | Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. | J Allergy Clin Immunol. 2021 Jul;148(1):164-172.e9 |
| 5.4-92 | Zwiener R, et al. | Burden of Illness in Female and Male Adult Patients With Hereditary Angioedema: Findings From a Multinational Survey. | Journal of Allergy and Clinical Immunology, 153,2024; AB93. |
| 5.4-93 | Aksoy, EK, et al. | Hereditary angioedema: a rare cause of pancreatitis. | Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2016;40(4): e48-e49. |

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

| CTD No.-資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 |
|---|---|---|---|
| 5.4-94 | Bork K, et al. | Symptoms, Course, and Complications of Abdominal Attacks in Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. | American Journal of Gastroenterology 2006;101(3):619-627 |
| 5.4-95 | Bork K, et al. | Asphyxiation by Laryngeal Edema in Patients with Hereditary Angiodema. | Mayo Clin Proc. 2000;75:349-354 |
| 5.4-96 | Bork K, et al. | Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angiodema due to C1-INH deficiency. | Atopic Dermatitis and Skin Disease 2012;130(3):692- |
| 5.4-97 | Cao Y, et al. | Recurrent and acute abdominal pain as the main clinical manifestation in patients with hereditary angioedema. | Allergy Asthma Proc. 2021 Mar 1;42(2):131-135. |
| 5.4-98 | Elwood C, et al. | Emesis in dogs: a review. | Journal of Small Animal Practice 2010;51:4-22 |
| 5.4-99 | Farkas H, et al. | Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema. | Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13(10):1225- |
| 5.4-100 | Farkas H, et al. | Acute abdominal attack of hereditary angioneurotic oedema associated with ultrasound abnormalities suggestive of acute hepatitis. | Acta Paediatr. 2002;91(8):971-974. |
| 5.4-101 | Jalaj, S; Scolapio, J. | Gastrointestinal Manifestations, Diagnosis, and Management of Hereditary Angioedema. | Journal of Clinical Gastroenterology. November/December 2013;47(10):817-823. |
| 5.4-102 | Jose J, et al. | Review of Select Practice Parameters, Evidence-Based Treatment Algorithms, and International Guidelines for Hereditary Angioedema. | Clinic Rev Allerg Immunol 2016;51:193-20 |
| 5.4-103 | Maurer M, et al. | Hereditary Angiodema Attacks Resolve Faster and Are Shorter after Early Icatibant Treatment. | PLoS ONE |
| 5.4-104 | Nordenfelt P, et al. | Hereditary Angiodema in Swedish Adults: Report from the National Cohort. | Acta Derm Venereol 2016;96:540-545. |
| 5.4-105 | Rubinstein E, et al. | Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. | BMC Gastroenterol. 2014:14;71. |