2.5 臨床に関する概括評価

KalVista Pharmaceuticals

目次

2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 セベトラルスタット 6
2.5.1.2 HAE の病態及び病理発現機序 7
2.5.1.3 HAE の病理発現機序 7
2.5.1.4 本薬による HAE 発作抑制の機序 8
2.5.1.5 HAE の診断 8
2.5.1.6 HAE の疫学 9
2.5.1.7 本薬による HAE 治療のエビデンス 9
2.5.1.8 海外の HAE ガイドラインが推奨する HAE の薬物療法の概要 10
2.5.1.9 臨床開発計画 12
2.5.1.10 本剤に関する医薬品医療機器総合機構とのこれまでの協議の概要 17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 薬物動態 18
2.5.3.2 薬力学 21
2.5.4 有効性の概括評価 22
2.5.4.1 HAE 発作の治療 26
2.5.4.2 本剤で治療した HAE 発作のベースライン特性 26
2.5.4.3 主要評価項目：症状緩和開始までの時間 26
2.5.4.4 主な副次有効性評価項目 28
2.5.4.5 全般的不安－数値的評価尺度（General Anxiety – Numeric Rating Scale） 29
2.5.4.6 部分集団における有効性 29
2.5.4.7 効果の持続性 30
2.5.4.8 用量選択 30
2.5.5 安全性の概括評価 32
2.5.5.1 セベトラルスタットへの曝露の程度、被験者の内訳、並びに人口統計学的特性及びベースライン特性 33
2.5.5.2 有害事象 35
2.5.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重大な有害事象 37
2.5.5.4 副作用 37
2.5.5.5 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 38
2.5.5.6 長期安全性 38
2.5.5.7 薬物相互作用 39
2.5.5.8 特別な集団及び状況における安全性 39
2.5.5.9 非臨床データ 41
2.5.5.10 世界での市販経験 41
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 41
2.5.6.1 治療の背景 41
2.5.6.2 ベネフィット 42
2.5.6.3 リスク 45
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 47

表一覧

表 1: 申請中の製品概要 6
表 2: 血管性浮腫の分類 9
表 3: 臨床試験の概要 15
表 4: 有効性試験デザインの重要な要素の概要 24
表 5: KVD900-301 試験において、いずれかの用量の本剤投与後に 1%以上の患者で発現し、プラセボ投与後よりも発現頻度が高い副作用（安全性解析対象集団） 38

図一覧

図 1: HAE の病態生理 8
図 2: 日本人被験者にセベトラルスタット 300 mg を投与したときの血漿中セベトラルスタット濃度及び血漿カリクレイン阻害の継時的変化 22
図 3: KVD900-301 試験：症状緩和開始までの時間の Kaplan-Meier プロット（最大の解析対象集団） 27

略語一覧

略語	英語	日本語
AUC	area under the concentration versus time curve	血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity	無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the concentration versus time curve to the last measurable concentration	定量可能な最終時点までの血中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BK	bradykinin	ブラジキニン
C1-INH	complement component 1 inhibitor	C1 インヒビター
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DXS	dextran sulfate	デキストラン硫酸
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HAEA	US Hereditary Angioedema Association	（米国遺伝性血管性浮腫協会）
HAEnCI	HAE with normal C1-INH	C1-INH に異常がない HAE
HK	high molecular weight kininogen	高分子キニノーゲン
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IMP	investigational medicinal product	本剤、薬剤（本剤又はプラセボ）
IQR	interquartile range	四分位範囲
ISE	Integrated Summary of Effectiveness	（有効性に関する統合解析）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
PBPK	physiologically based pharmacokinetic(s)	生理学的薬物速度論
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PGI-C	Patient Global Impression of Change	患者による全般的印象度評価－変化
PGI-S	Patient Global Impression of Severity	患者による全般的印象度評価－重症度

略語	英語	日本語
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PKa	plasma kallikrein	血漿カリクレイン
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	standard deviation	標準偏差
SUSAR	suspected unexpected serious reaction	未知重篤な副作用の疑い
$t_{1/2}$	half-life	消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
T_{max}	time to maximum observed concentration	最高血中濃度到達時間
UGT	uridine 5'-diphospho-glucurosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V_2/F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 セベトラルスタット

セベトラルスタット（一般名）（開発コードは KVD900、以下「本薬」という）は、KalVista Pharmaceuticals 社が開発したヒト血漿カリクレイン（PKa）阻害薬である。エクテリー®（申請中の商標名）は、1 錠中に有効成分として本薬を 300 mg 含有する黄色のフィルムコーティング錠である。

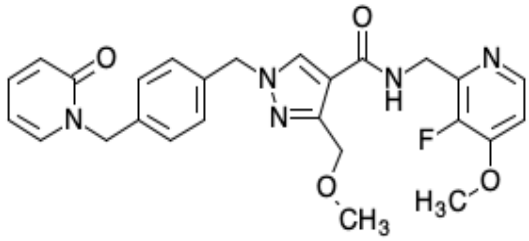
本薬は、成人及び 12 歳以上の小児における遺伝性血管性浮腫（HAE）発作発現時の症状を緩和することを目的とする経口治療薬として開発された。

経口投与された本薬は速やかに吸収され、15 分後には PKa 活性をほぼ完全に抑制する。本薬は、患者自身が発作に気づいた時点で服用し、早期に発作を消失させることを目的として開発された。

本臨床に関する概括評価は、本邦における製造販売承認申請資料の一部とし作成されたものである。2024 年に、米国（2024 年 6 月 17 日）、欧州（2024 年 7 月 25 日）、英国（2024 年 9 月 23 日）、スイス（2024 年 9 月 25 日）、オーストラリア（2024 年 9 月 26 日）、及びシンガポール（2024 年 9 月 12 日）で販売承認申請を提出し、米国では 2025 年 7 月 3 日、英国では 7 月 15 日に、また EMA から 9 月 17 日に承認された。

申請中の製品概要を表 1:に示す。

表 1: 申請中の製品概要

一般名	セベトラルスタット（日本医薬品一般名称［JAN］）； Sebetralstat（JAN／米国医薬品一般名［USAN］／医薬品国際一般名称［INN］）
構造式	 D12396
化学名	*N* - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル)メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({4 - [(2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル)メチル]フェニル}メチル) - 1*H* - ピラゾール - 4 - カルボキサミド
製品名	エクテリー錠 300 mg
薬効分類 （日本標準商品分類番号）	その他のアレルギー用薬（87449）
効能及び効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作
用法及び用量	通常、成人及び 12 歳以上の小児にはセベトラルスタットとして 1 回 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。

2.5.1.2 HAE の病態及び病理発現機序

HAE は、慢性かつ衰弱性で生命を脅かす可能性のある希少疾患であり、身体の多くの部位で蕁麻疹を伴わずに生じる再発性で通常予測不能な、ブラジキニン（BK）を介した腫脹発作を特徴とする（Bernstein 2018）。HAE は、常染色体優性の遺伝性疾患であり、C1 インヒビター（C1-INH）濃度の低下（HAE I 型）又は C1-INH の濃度は正常であるものの機能が障害される（HAE II 型）（Rosen 1965, Germenis 2016）ことで生じる。いずれの病型においてもカリクレイン-キニン系の活性化が制御されず、粘膜及び／又は皮下組織で血管透過性が亢進し、浮腫が生じる。

HAE は、タイプ 1、タイプ 2 及び HAEnCI に分類される。HAE は、年齢、性別、人種の違いなく、あらゆる民族集団で均等に発生することが報告されている（Jose 2016）。さらに、日本人と外国人の HAE タイプ 2 患者における病態生理学的差異は報告されていない。タイプ 2 は、診断症例の約 10%を占めることが知られている（Maurer 2013、Nordenfelt 2016、Zanichelli 2015）。

HAE の症状を発症する時期は様々であるが、ほとんどの患者が 20 歳まで（患者の約半数が 6 歳まで、約 90%が 20 歳まで）に発症する（MacGinnitie 2014, Frank 2016）。HAE 発作の特徴は、患者及び個々の患者内の発作においても、重症度や部位等の不均一性にある。また、文献ではある程度の性差も報告されており、女性において、診断の大幅な遅延、疾患の負担及び疾患のコントロール不良がより重度である（Zwiener 2024）。

HAE 発作は前兆なく発症することが多い。しかし、発作の頻度に影響すると考えられる誘因には、ストレス、外傷、感染、月経、妊娠などのほか、様々な薬剤が挙げられる（Gower 2011）。患者は平均して 1～3 週間ごとに HAE 発作を生じる（Bernstein 2018）が、これは現在実施中の本薬の長期非盲検試験（KVD900-302 試験）で認められた発作の平均頻度と一致する。しかし、発作頻度は予測不能であり、患者間でも、個々の患者内でも大きく変動する。HAE 発作の最も多い症状としては、外観を損ない、機能制限を伴う皮膚の腫脹、粘膜下浮腫に伴う腹痛及び腹部不快感が挙げられる。喉頭又は口腔咽頭に影響を及ぼす上気道の腫脹は、生命を脅かす可能性があり、速やかな治療が必要である。同時に、又は連続して生じる発作により複数の部位が発症する場合もある。治療せずに放置した場合、通常、発作の症状は最初の 12～36 時間にわたり増強し、その後 2～5 日間かけて徐々に緩和する。未治療又はコントロールが不十分な HAE 患者では、生活の質への影響は甚大である。患者は、いつ発作が生じるかという不安により、重大な心理社会的負担を被る。HAE 患者の多くは、仕事、社会的交流、レクリエーション活動の制限を受けながら、病気に合わせて生活習慣の変更を余儀なくされている（Bygum 2017）。

2.5.1.3 HAE の病理発現機序

HAE は、多くの場合 C1-INH の遺伝子異常によって引き起こされる遺伝性疾患であり、機能低下を来す。C1-INH 遺伝子は、C1 を阻害することにより補体活性化を制御するだけでなく、他の様々な分子を阻害することで BK の生成を調節する。BK は血管内皮細胞のブラジキニン B2 受容体に結合し、血管透過性を亢進させる（HAE 診療ガイドライン改訂 2023 年版）。

HAE の主要なメディエーターは BK であり、BK が血管内皮細胞の受容体に作用して内皮細胞間の接着を阻害し、一酸化窒素産生を刺激して血管平滑筋細胞を弛緩させる。以上の作用により、水分が血管外に漏出して浮腫を引き起こすと考えられている。

HAE の病態生理を図 1 に示す。

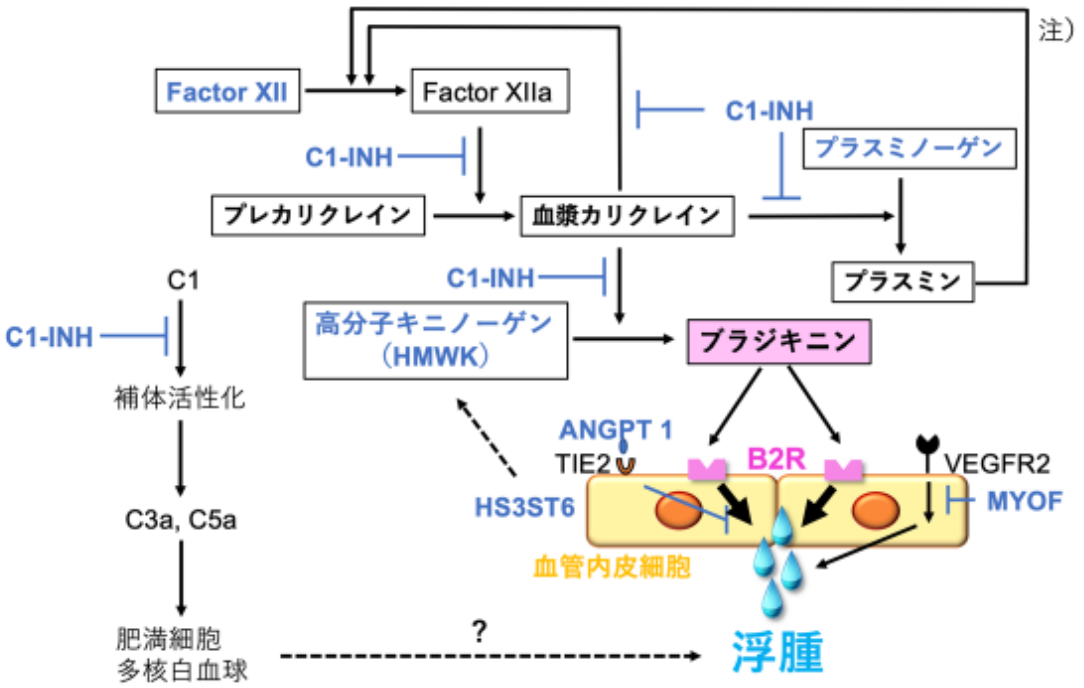


図 1:　　HAE の病態生理

Source: HAE 診療ガイドライン改訂 2023 年版

2.5.1.4　　本薬による HAE 発作抑制の機序

本薬は PKa の強力かつ選択的な経口阻害薬である。PKa を直接標的として、高分子キニノーゲン（HK）の切断及び BK の生成を阻害する。また、PKa を介するポジティブなフィードバック機構によって第 XIIa 因子が生成される結果、本薬は PKa の生成をさらに阻害し、これにより接触活性化系を抑制する。

2.5.1.5　　HAE の診断

血管性浮腫の鑑別診断の必要性

以下に示すように、遺伝性以外に異なる型の血管性浮腫が存在する（HAE 診療ガイドライン改訂 2023 年版）。

- HAE及び後天性血管性浮腫：いずれの型もC1-INH活性は低下している。HAEは遺伝子変異で、後天性血管性浮腫は後天的にC1-INH機能が障害される。ともにメディエーターはBKである。
- 後天性アレルギー性血管性浮腫：この型は、免疫グロブリンE（IgE）を介した肥満細胞の活性化に起因し、ヒスタミンを介している。
- 非アレルギー性薬剤性血管性浮腫：この型では、IgEの介在はない。

血管性浮腫の適切な治療には、血管性浮腫の病因を特定するための鑑別診断が必要である。

血管性浮腫の分類を表 2:に示す。

表 2:　　血管性浮腫の分類

	鑑別すべき疾患
1	アレルギー性血管性浮腫* 牛乳、卵、小麦などの食物、ペニシリンなどの薬物、ラテックス、虫刺症
2	HAE　C1-INH 遺伝子の先天異常
3	後天性血管性浮腫
4	非アレルギー性薬剤性血管性浮腫 アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬など
5	物理的刺激による血管性浮腫**
6	好酸球増加症を伴う好酸球性血管性浮腫（Gleich's syndrome）**　きわめてまれ
7	特発性血管性浮腫**

* 蕁麻疹を伴う
** 蕁麻疹を伴う場合がある
Source: HAE 診療ガイドライン改訂 2023 年版

HAE の鑑別診断
補体 C4 のタンパク質定量は通常の臨床検査項目に入っており、スクリーニング検査として有用である（HAE 診療ガイドライン改訂 2023 年版）。原因特異的な検査である C1-INH 活性は、C1-INH 異常を伴う HAE（HAE I 型又は II 型）で 50%以下となる。発作のない場合でも 25%以下となることが多い。

家族歴があり、臨床症状も HAE I 型又は II 型と区別がつかないが、C1-INH（タンパク質量、活性）、補体 C4 タンパク質量が正常の場合には、C1-INH に異常がない HAE（HAEnCI）と診断する。HAE 発作中に特異的に変化する臨床検査項目はない。したがって、HAEnCI の確定診断には遺伝子検査が必要である。

2.5.1.6　　HAE の疫学

HAE の頻度は 5 万人に 1 人という報告が多く、人種差はないと考えられている（HAE 診療ガイドライン改訂 2023 年版）。

HAE は日本では指定難病として登録されている。

2.5.1.7　　本薬による HAE 治療のエビデンス

日本のガイドラインにおける HAE の薬物療法の概要
HAE の薬物療法には、急性発作時のオンデマンド治療と発作の発現を予防する予防治療がある。日本で承認・販売されているオンデマンド治療は以下のとおりである。

- ヒト血漿由来乾燥濃縮C1-INH製剤：ベリナート®P静注用500（一般名：人C1-インアクチベーター）
- ブラジキニンB2受容体阻害薬：フィラジル®皮下注30 mgシリンジ（一般名：イカチバント）

また、日本の HAE 診療ガイドライン改訂 2023 年版では、「HAE の急性発作は早急に治療すべきか？」というクリニカルクエスチョンに対して、「HAE の浮腫発作は可能な限り早急に治療することを推奨する」と回答されている。本ガイドラインはまた、「HAE 発作の臨床経過は予測不能

であり、喉頭浮腫による死亡の可能性もあるため、症状の推移には細心の注意を払うことが重要である」と強調している。すなわち、発作の発現時期を正確に予測することは困難であるが、発作が発現した時点で直ちに治療を開始することが推奨されている。

本邦におけるオンデマンド治療薬である、ベリナート P は医療機関で投与する必要があり、発作開始から投与までに時間を要する。皮下注射剤であるフィラジルについては、自己投与可能な注射薬であるが、器具を常に携帯して発作発現時に自己注射する必要があり、HAE 患者が日常生活でこれを行うには困難を伴う。しかし、現時点で、発作発現時に使用できる薬剤は注射薬のみであり、患者が容易に自己投与できる経口薬は承認されていない。このような状況を踏まえると、日本の HAE 診療ガイドライン（2023 年版）に準拠するためには、オンデマンド治療に用いる経口薬の開発が不可欠である。

2.5.1.8 海外の HAE ガイドラインが推奨する HAE の薬物療法の概要

米国（HAE Association［HAEA］Medical Advisory Board［Busse 2021］）、カナダ（Betschel 2019）、International World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology（Maurer 2022）、及び日本（HAE 診療ガイドライン改訂 2023 年版）の HAE 診療ガイドラインは、オンデマンド治療に関して主に以下の 3 点を推奨している。

1. **患者は、部位や重症度にかかわらず、全ての発作の治療を検討すべきである。**指や手の腫脹により手先を器用に動かせなくなる等の末梢部位での発作による機能障害から、腹部での発作による疼痛や衰弱、上気道に影響を及ぼす発作による生命を脅かす窒息の可能性まで、全ての部位の発作は、重大な機能障害及び生活の質の低下を引き起こす可能性がある。急速な進行の可能性及び喉頭を含む発現部位の多様性等、発作の予測不能な性質を考慮し、診療ガイドラインでは、全ての発作についてオンデマンド治療を検討することを推奨している。
2. **腫脹の進行を抑制し、症状を緩和し、消失までの時間を短縮するため、発作は早期に治療すべきである。**HAEの病態を改善する鍵は、腫脹の進行を抑制し、患者の生活を困難とすることを予防することである。発作の重症度にかかわらず、早期治療により症状が消失するまでの時間が短縮され、結果として発作継続期間も短縮できる。
3. 早期治療のため、患者は、予防治療の有無にかかわらず、**オンデマンド治療薬を常に携帯し、少なくとも2回の発作を治療するのに十分な治療薬をすぐに利用できるようにしておくべきである。**

HAE 発作発現時の薬物療法に関する諸問題

上述のように、本薬の国内製造販売承認申請の時点において、HAE 発作時のオンデマンド治療を目的とする経口治療薬は国内外ともに承認・販売されていない。HAE 発作に対する薬剤は非経口薬（皮下又は静脈内投与）に限られている。その結果、HAE 診療ガイドラインの遵守が困難となり、発作後の治療の遅れや治療拒否が生じている。以下にその根拠を示す。

観察研究のデータによると、発作の約 3 分の 1 が治療されていない（Zanichelli 2015, Federici 2018, Squeglia 2016, Mendivil 2021）。治療を差し控える理由及び治療されない発作の転帰をよりよく理解するため、KalVista 社及び米国 HAEA は共同で 20 分間のオンライン自己報告患者調査を実施した。治療しない理由は、注射の針の痛みを避けたい（15%）、注射の灼熱感又は刺痛感を避けたい（15%）、オンデマンド治療のための治療薬を携帯していない（5%）等であった（Radojicic 2024）。

治療された発作に関しては、非経口療法の観察研究で、治療の大幅な遅れが報告されている（Rojas 2015, Zanichelli 2018, Christiansen 2024）。治療の遅れの原因として、注射剤（特に点滴製剤）の調製に時間がかかること、治療を行うために人目につかず衛生的な場所を見つける必要が

あること及び注射や点滴に伴う痛みやその他の望ましくない影響が予想されることによるためなど考えられる（Cohn 2023）。実際、皮下注射製剤では投与部位反応が多数生じ、患者の負担となる。Tachdjian は、自発的な報告に基づく米国食品医薬品局（FDA）の有害事象報告システムのデータを検討し、特に投与部位の疼痛、紅斑及び腫脹等の投与部位の副作用の観点から、非経口療法によるオンデマンド治療は患者への負担が大きいことを明らかにした（Tachdjian 2023）。治療を制限するこのような副作用が治療不安をもたらし、ひいては発作の治療の遅れや未治療につながっている。

上述の同じ共同調査（Christiansen 2024）において、過去 3 か月以内に 1 回以上の発作を治療した米国人患者のコホートを追加募集した。回答者は成人 80 例、青少年 14 例であり、治療した直近の発作の時点で 54%が予防治療を受けていた。これらの患者で治療された直近の発作について、発作発現からオンデマンド治療までの平均時間は 3.8 時間であり、1 時間未満で治療を行った発作は 19%であった。治療までの時間は青少年で最も長かった（平均 7.7 時間）。

KalVista 社が実施し、HAEA が参加者を募集した別の調査では、米国患者 107 名を対象に、HAE 発作の状況と治療経過を評価した結果、診療ガイドラインに反し、ほとんどの患者が、日常生活で外出時に必ずしも治療薬を携帯してはおらず、治療薬を携帯している患者はわずか 43%であった。40 歳未満の患者ではオンデマンド治療薬を携帯する頻度（57%）は、40 歳以上の患者（71%）に比べて低く、24 歳以下でオンデマンド治療薬を常時携帯している患者はいなかった（Geng 2024）。患者が治療薬を常時携帯していなければ、全ての発作の治療に対して、早期に治療することはできない。

これらの調査結果から、HAE 専門医が世界各国の HAE 診療ガイドラインにより長年にわたり一貫して早期治療を行うべきとのメッセージが発信されているにもかかわらず、HAE 患者にとって治療の意思決定が複雑であることが明らかになった。

本薬開発の臨床上の意義

HAE 発作の発現時期を予測することは困難であるが、できるだけ早期に治療を開始する必要がある。既存のオンデマンド治療薬には以下のような限界がある。

- フィラジルについては、HAE発作に備えて薬剤や注射キットを常に携帯することは困難である。
- ベリナート P については、医療機関内での投与のみが可能である。
- 投与に際しては、副作用や投与部位の疼痛に関する不安が伴う。

これらの理由から、患者が HAE 診療ガイドライン通りの治療を実施することは難しい状況であると推察される。

本薬は、治療に対する障害を軽減し、HAE 診療ガイドラインを遵守しやすくすることで、アンメットニーズを満たせる可能性がある。セベトラルスタット錠（以下、「本剤」という）は、患者にとって簡単で便利な経口製剤であり、迅速に投与でき、皮下注射において必要となる隔離された衛生的な場所を確保する必要はなく、医療従事者による患者の訓練も必要としない。本薬の忍容性は良好であり、非経口製剤によるオンデマンド治療で発生する投与部位の副作用も伴わない。

KVD900-201 試験及び KVD900-301 試験では、HAE 診療ガイドラインに沿って、患者には発作発現後できるだけ早期に服薬するよう指示した。発作発現から本剤投与までの時間の中央値（四分位範囲［IQR］）は、600 mg 投与において、KVD900-201 試験で 30.0 分（21.0～50.0）、KVD900-301 試験で 41.0 分（6.0～140.0）、KVD900-302 試験で 10.0 分（1.0～69.0）であった。

KVD900-302 試験の 12 歳以上、18 歳未満の患者では、発作発現から本剤の初回投与までの時間の中央値（IQR）は 9.0 分（1.0～70.0）であった。

2.5.1.9 臨床開発計画

臨床開発パッケージを表 3:に示した。

- 本剤の臨床データパッケージは、以下の試験により構成されている。必要な非臨床試験を実施した上で臨床開発プログラムを開始した。第 1 相試験（KVD900-101 試験～KVD900-113 試験）は、健康被験者を対象に実施した。
- 第 2 相試験（KVD900-201 試験）では、HAE 患者を対象に本剤を投与した。
- 第 3 相試験では有効性及び安全性を検証し（KVD900-301 試験）、長期投与時の安全性及び有効性を検討した（KVD900-302 試験、継続中）。

本邦の臨床データパッケージには、上記の海外第 1 相及び第 2 相試験を利用した。日本が参加した第 3 相試験である KVD900-301 試験及び KVD900-302 試験には、日本人患者を可能な限り多く組み入れられるよう検討した（モジュール 1.13 参照）。

臨床データパッケージに含まれる試験の目的及びデザイン

- KVD900-101試験は本剤のFirst-in-Human試験であり、健康な成人男性被験者を対象に、本剤の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験を実施し、その後クロスオーバー試験のサブ試験として、体格指数が18～32 kg/m^{2}の18～55歳の健康な成人男性被験者を対象に、本剤の食事の影響を検討した。
- KVD900-102試験は、健康な成人男女を対象に、本薬600 mgを3種類の用法用量で投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、心臓への影響を検討する二重盲検プラセボ対照試験であった。この試験は、24時間以内に本薬600 mgを3回投与する4つのコホートで構成された。
- KVD900-103試験は、放射性標識した[^{14}C]セベトラルスタット600 mgを単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、吸収、代謝、排泄を検討する非盲検試験であった。被験者6例に本薬を単回投与し、10日間又は所定の退院基準を満たすまで入院させた。
- KVD900-104試験は、様々な肝機能の程度を有する被験者を対象に、本薬600 mg用量の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する非盲検、単回投与試験であった。肝機能に基づき被験者24例を3群に割り付けた。軽度肝障害群8例、中程度肝障害群8例、正常肝機能群8例に本薬600 mgを単回投与し、その後72時間のモニタリングを入院下で行った。投与前から投与後48時間まで、本薬の血漿中濃度評価用に採血を行った。可能な限り、3群間で体重、年齢及び喫煙状況が同等となるよう調整した。
- KVD900-106試験は、指標となる阻害薬・誘導薬の存在下での本薬の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する4パート、複数期、非盲検、薬物相互作用（DDI）試験であった。本試験には健康な男女の被験者65例を組み入れた。各パートで、酵素又はトランスポーターを介した相互作用の基質として本薬を評価した。本薬を単独投与し、その後休薬期間を経て特定の経路における最大限の阻害又は誘導を確認するために阻害薬・誘導薬を複数回投与した後に再度本薬を投与した。薬物動態用検体採取及び被験者のモニタリングは、本薬の最終投与後48時間まで継続的に入院下で行った。
- KVD900-107試験は、非盲検単回投与クロスオーバー試験であり、フィルムコーティング錠を噛み砕いて服用した場合とそのまま服用した場合の相対的生物学的利用率、安全性及び忍容性を比較評価した。本試験の目的は口腔内崩壊錠（OD錠）の開発の一環として実施したものであり、フィルムコート錠を噛み砕いて服用することは想定していない。

健康な男女の被験者26例を対象に実施した。投与後48時間まで入院下で被験者をモニタリングした。

- KVD900-108試験は、フィルムコーティング錠600 mg、OD錠500 mg、OD錠600 mgの相対的生物学的利用率、安全性及び忍容性を比較評価する非盲検単回投与クロスオーバー試験であった。健康な男女の被験者36例を3期クロスオーバーデザインにより6群のうち1群に無作為割り付けした。クロスオーバーによる3回目の投与後48時間まで継続して入院下で薬物動態用検体採取及び被験者のモニタリングを行った。
- KVD900-109試験は2部構成の試験であった。パート1は、パート2で用いる予定の本剤の高用量が安全で忍容性が高いこと及び目標最高血中濃度（C_{max}）値に到達することを確認するための非盲検単回投与試験であった。パート1では、最初の2例はセンチネル投与で実施した。パート2は、本薬の心臓力学的作用をプラセボと比較するための無作為化、二重盲検プラセボ及び実薬対照、3期クロスオーバー試験であり、本試験は、モキシフロキサシンを対照としたQT/QTc評価試験であった。
- KVD900-110試験は、白人、中国人及び日本人の健康な成人被験者を対象に、本薬の3用量における安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照単回投与試験であった。計74例を本試験に組み入れた。投与後36時間まで継続して入院下で被験者をモニタリングし、薬物動態用検体を採取した。各コホートの投与方法及び被験者数を以下に示す。
  - コホート 1：フィルムコーティング錠 300 mg：本剤及びプラセボを白人（それぞれ n=7 及び n=2）、中国人（それぞれ n=6 及び n=2）、日本人（それぞれ n=7 及び n=2）に投与。
  - コホート 2：フィルムコーティング錠 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）：本剤及びプラセボを白人、中国人及び日本人（それぞれ n=6 及び n=2）に投与。
  - コホート 3：フィルムコーティング錠 1,200 mg（300 mg 錠を 4 錠）：本剤及びプラセボを白人、中国人及び日本人（それぞれ n=6 及び n=2）に投与。
- KVD900-112試験は、健康な成人被験者を対象に、本剤単回投与時の薬物動態に対するベラパミル、エファビレンツ、シメチジン及びモダフィニルの影響を評価する第1相、4パート、非盲検、固定順序試験であった。
- KVD900-113試験は、健康な成人被験者を対象にフィルムコーティング錠又はOD錠として投与したときの食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティを比較評価す無作為化非盲検単回投与、4期クロスオーバー試験であった。
- KVD900-201試験は、HAE I型又はII型の成人患者（18～68歳）を対象に、HAEのオンデマンド治療として本剤を600 mg投与したときの安全性、有効性、薬物動態、薬力学的作用を検討する第2相試験として実施した。
- KVD900-301試験は、HAE I型又はII型の成人及び12歳以上の青少年患者（日本人を含む）を対象として実施した第3相試験で、無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験であった。
- KVD900-302試験は、HAE I型又はII型の成人及び12歳以上の青少年患者（日本人を含む）を対象に本剤の長期使用を検討する継続中の第3相、非盲検、安全性及び有効性試験である。本試験は、国内製造販売承認申請時点で継続中である（データカットオフ日：2024年9月14日）。

以下は、本製造販売承認申請における日本人健康被験者又は患者を含む臨床試験の結果を示す。

日本人を含む健康な被験者を対象とした試験

KVD900-110 試験は第 1 相試験であり、白人、中国人及び日本人の健康な成人被験者を対象に、本剤の 3 用量における安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を比較する無作為二重盲検プラセボ対照単回投与試験であった（日本人被験者の内訳は、本剤投与が 19 例、プラセボ投与が 6 例）。

本剤 300 mg、600 mg、1,200 mg を単回経口投与したところ、最高血中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は用量に依存せず、全ての民族集団間で同程度であった。300 mg から 600 mg に倍増すると、C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$は用量依存的に増加したが、600 mg から 1,200 mg への倍増では用量依存性はみられなかった。

600 mg 投与時の薬物動態パラメータ（C_{max}、［$AUC_{0\text{-}t}$］；定量可能な最終時点までの血中濃度-時間曲線下面積、［$AUC_{0\text{-}inf}$］；無限大時間までの血中濃度 - 時間曲線下面積）は、いずれも民族集団間で同程度であった。300 mg 及び 1,200 mg では、薬物動態パラメータに若干の差が認められたが、臨床的に重要な意味はないと考えられた。

本剤の 300、600 及び 1,200 mg 単回投与後、デキストラン硫酸（DXS）刺激 PKa 酵素活性の阻害率は血漿中濃度依存的に増加した。本剤の PKa 酵素活性阻害プロファイル（幾何平均値）は全用量群で民族集団を問わず同程度であった。

本剤の忍容性は良好であり、本試験の民族集団間において安全性上の懸念は認められなかった。各用量群において民族集団間で薬物動態、薬力学及び安全性に対し、臨床的に重要な差はないと考えられた。

日本人を含む HAE 患者を対象とした第 3 相試験

KVD900-301 試験は有効性を検証する第 3 相試験であり、HAE I 型又は II 型の成人及び 12 歳以上の青少年患者（日本人 7 例を含む）を対象として実施した二重盲検、無作為化、クロスオーバー、プラセボ対照試験であった。

複数の評価項目を用いて本剤とプラセボとを比較したところ、本剤の有効性が一貫して示された。本試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目は全て達成された。主要評価項目及び重要な副次評価項目（症状緩和開始までの時間、重症度軽減までの時間及び HAE 発作の完全消失までの時間）の結果から、プラセボで治療した発作と比較して本剤 300 mg 又は 600 mg で治療した発作には統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が示された。有効性の結果は、ベースラインの発作の重症度、最初の発作発現部位、長期予防治療の有無、患者の年齢など、解析した全ての部分集団において全体集団と一致していた。有効性の副次評価項目の結果は本剤のいずれの用量でも一貫しており、主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を支持するものであった。

KVD900-302 試験は、HAE I 型又は II 型の成人及び 12 歳以上の青少年患者（日本人 12 例［うち 7 例は KVD900-301 試験からロールオーバーした患者］を含む）を対象に本剤の長期使用を検討する第 3 相非盲検、安全性及び有効性試験である。本試験は、国内製造販売承認申請時点で継続中である。本申請資料は、KVD900-302 試験の中間データ（データカットオフ日：2024 年 9 月 14 日）に基づき作成した。本剤を HAE 発作の治療のために長期的に 12 歳以上の患者に投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。この結果は、第 3 相検証試験（KVD900-301 試験）からロールオーバーした患者及び新規に登録された患者で一貫していた。本試験で得られた有効性評価結果は第 3 相検証試験と一貫していた。有効性は投与を繰り返し行った場合でも同様であることが示され、第 3 相検証試験からのロールオーバー患者と新規に登録された患者でも効果は同様であった。

KVD900-301 試験及び KVD900-302 試験の結果、日本人と非日本人で患者集団の有効性及び安全性は類似しており、特記すべき差は認められなかった。

表 3:　　臨床試験の概要

試験番号	相	標題	評価又は参考
モジュール 5.3.3.1			
KVD900-101	1	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.	評価
KVD900-102	1	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	評価
KVD900-103	1	A phase1, open-label study of the absorption, metabolism, and excretion of [^{14}C]-KVD900 following a single oral dose in healthy male subjects	評価
モジュール 5.3.1.2			
KVD900-107	1	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	参考
KVD900-108	1	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	参考
KVD900-113	1	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	参考
モジュール 5.3.2.2			
KVD900-106	1	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	評価
KVD900-112	1	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	参考
モジュール 5.3.3.3			
KVD900-104	1	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	評価
KVD900-109	1	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	評価

試験番号	相	標題	評価又は参考
KVD900-110	1	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	評価
モジュール 5.3.5.1			
KVD900-201	2	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2, 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	評価
KVD900-301	3	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 (KONFIDENT)	評価
モジュール 5.3.5.2			
KVD900-302	3	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 (KONFIDENT-S) (Clinical trial is ongoing at the time of application for approval. Day 120 data will be included.)	評価

2.5.1.10 本剤に関する医薬品医療機器総合機構とのこれまでの協議の概要

本邦における本剤の臨床開発開始にあたり、PMDA との医薬品第 II 相試験終了後相談（#P7128）を実施し、以下の事項について協議して合意に至った（モジュール 1.3）。

- 相談事項1：非臨床試験の充足性
- 相談事項2：国際共同第Ⅲ相試験への本邦からの参加
- 相談事項3：臨床データパッケージ及び申請電子データ提出範囲

PMDA からは上記相談のなかで主要評価項目に対する主要解析の方法について質問があり（上記議事録の相談事項 2 を参照）、後日実施した医薬品対面助言事後相談（#後 890）で統計的シミュレーション結果を報告するよう要請を受けた。事後相談の結果要旨をモジュール 1.13 に添付し、シミュレーション結果を Addendum to Study KVD900-301 に添付する。

また、小児開発について、医薬品第 II 相試験終了後相談（#P8154）を実施し、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付、医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき、本小児開発計画が通知要件を充たしていることが確認された（モジュール 1.3）。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は速放性で黄色の楕円形フィルムコーティング錠 300 mg である。本製剤では新規添加剤は用いられていない。投与経路は経口投与である。

本剤の 1 回あたりの投与には 300 mg 錠 1 錠を用いる。

臨床開発中に種々の製剤を評価した（モジュール 2.7.1）。第 3 相有効性検証試験（KVD900-301 試験）では白色の楕円形フィルムコーティング錠 300 mg を用いた。第 3 相非盲検安全性試験（KVD900-302 試験）では白色の楕円形フィルムコーティング錠 300 mg と黄色の楕円形フィルムコーティング錠 300 mg（市販予定製剤）を用いた。なお、これらの試験に用いた製剤は素錠処方に変更はなく、フィルムコーティングのみの変更であった。

KVD900-101 試験では、空腹時及び食後の相対的バイオアベイラビリティを評価した。本薬は速やかに吸収され、空腹時の T_{max} 中央値は約 1 時間であった。本剤を高脂肪・高カロリー朝食とともに投与したときの T_{max} の中央値は 2.5 時間であった。T_{max} の中央値が食後（投与後 30 分以内に FDA 推奨高脂肪・高カロリー朝食を摂取時）に遅延することは、食物の存在下では胃内容物の排出が遅延することと一致する。血漿中の総曝露量（濃度-時間曲線下面積［AUC］）に対する食事の影響は認められなかった。本薬の半減期（$t_{1/2}$）は 5～600 mg の用量範囲で 1.95～13.0 時間であり、より完全に AUC を定義できる高用量では $t_{1/2}$ は延長した（モジュール 2.7.2）。

KVD900-101 試験では、T_{max} に対する食事の影響が認められたものの、本剤 600 mg を食後及び空腹時に投与したときの薬力学プロファイルに対し、臨床的に意味のある食事の影響は認められなかった。

したがって、本剤は食事の有無によらず投与可能である。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

健康成人被験者を対象とした 11 件の第 1 相試験（本剤単回投与及び複数回投与の薬物動態を評価した試験、相対的バイオアベイラビリティ試験、吸収・代謝・排泄試験、DDI 試験、日本人、中国人及び白人の健康成人被験者を対象とした民族間の bridging 試験、肝機能障害患者コホートを対象とした試験、QT/QTc 評価試験など）により、本薬の臨床薬理の特徴が明らかにした。また、HAE I 型又は II 型患者を対象とした臨床薬理試験（成人患者を対象とした第 2 相試験［KVD900-201 試験］、12 歳以上 18 歳未満の青少年患者を対象とした実施中の選択的第 3 相薬物動態サブ試験［KVD900-302a 試験］）を実施した。また、複数の試験成績を併合し、母集団薬物動態及び生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを構築した。

第 1 相試験により最大 600 mg までの用量の忍容性を確認した。なお、薬物動態の大部分は 600 mg 群の検体で実施した。KVD900-101 試験、KVD900-110 試験では、本剤 600 mg と市販予定用量 300 mg の両方を用いた。厳密な用量比例性試験は実施していないが、両試験（KVD900-101 試験、KVD900-110 試験）の成績及び薬物動態モデリング報告書から、300 mg と 600 mg の薬物動態の用量比例性が裏付けられており、これらの結果から最終的な市販予定用量の妥当性が支持された。

臨床の薬物動態及び薬力学の特性から、臨床効果が裏付けられ、本剤の予定投与方法並びに内因性及び外因性要因に基づく推奨用量が支持された（モジュール 2.5.4.8）。

吸収・代謝・排泄及び薬物相互作用に関連するヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の詳細はモジュール 2.6.4 に示した。ヒト *in vitro* 試験として、Caco-2 細胞における透過性、血漿タンパク質への結合及び血液分布、肝ミクロソーム及び肝細胞における *in vitro* クリアランス、肝細胞への結合、肝細胞における *in vitro* 代謝、肝ミクロソーム及び単独発現シトクロム P450（CYP）アイソフォームにおける CYP 酵素学的特性、CYP アイソフォームの阻害、ウリジン-5'-ジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）アイソフォームの阻害、CYP アイソフォームの誘導、トランスポーターの阻害並びに本薬がトランスポーターの基質であるか否かの評価を行った。さらに、モジュール 2.6.4 には、KVD900-103 試験における本剤経口投与後のヒト血漿中及び排泄物中の代謝物のプロファイリングと特徴も示した。

臨床薬理の結論の概要を以下に示す。詳細はモジュール 2.7.2 に示した。

2.5.3.1 薬物動態

KVD900-103 試験において、[^{14}C] セベトラルスタット 600 mg 単回投与後の本薬は全身循環血中に迅速に吸収され、血漿中 T_{max} の中央値は 0.5 時間であった。C_{max} に達した後、血漿中の本薬濃度は二相性の消失を示し、平均 $t_{1/2}$ は 6.68 時間であった。投与された放射能の糞便中及び尿中排泄率はそれぞれ平均 63.4%及び 32.4%であった。本薬は糞便中及び尿中の最大の薬物関連成分であった（投与された放射能のそれぞれ平均 12.5%及び 8.66%）が、様々な代謝物への生体内反応が広く認められ、本薬のクリアランスは主に肝代謝によることが示された。不均衡又は特異的なヒトの代謝物は認められておらず、本薬の代謝プロファイルは非臨床毒性試験の動物種の代謝プロファイルと類似していた（モジュール 2.4）。

KVD900-101 試験では、本薬の C_{max} は 5～600 mg の用量範囲で用量比例的であったが、AUC は用量比例性を上回った。その理由として、高用量では終末期消失相が延長したためと考えられる。KVD900-102 試験では、本剤 600 mg を 2、4 又は 8 時間間隔で 3 回投与したところ、3 回目の投与後の C_{max} は 1 回目の投与後よりも高く、蓄積性を示した。

KVD900-109 試験では、治療用量を上回る高用量（2,700 及び 3,000 mg）を 2 時間かけて投与したところ、この 2 つの用量間で C_{max} と AUC のいずれも増加せず、個々の曝露量は同程度の範囲内であった。

本薬は HAE 発作の治療を適応とすること及び患者自身が必要に応じて服用することから、定常状態に達する用量を投与することはない。したがって、本薬の曝露は実質的に投与当日に限られ、血漿中の蓄積は予想されない。

効果発現までの時間（モジュール 2.5.4.3 参照）は本薬の薬物動態プロファイルに起因する。経口投与後の本薬は速やかに吸収され、血漿中濃度は薬力学的活性を示す濃度に速やかに達した。なお、本薬は HAE 発作のオンデマンド治療として必要に応じて投与されるものであり、連日反復投与は想定されないことから、本薬の有効な血漿中濃度が維持されることはないと予想される。

内因性要因

患者集団、年齢、人種、性別、体重及び肝機能の影響については、それぞれ特化した臨床試験並びに母集団薬物動態及び PBPK 解析成績を用いて評価した。その結果、腎障害患者に特化した試験は不要であると考えた。詳細を以下に述べる。

患者集団

第 2 相 KVD900-201 試験の薬物動態解析には、HAE I 又は II 型患者 42 例を含めた。食事のタイミングは設定しなかった。KVD900-201 試験の HAE 患者の薬物動態プロファイルにおいて、第 1 相試験の健康被験者と比較して意味のある差は認められなかった（モジュール 2.7.2）。全被験者（健康被験者及び患者）、試験及びコホート間で結果は類似していた。

年齢

開発プログラムの早期に収集した成績に基づき、最初の母集団薬物動態モデルを構築した（3244-0007 試験）。12 歳以上 18 歳未満の青少年を第 3 相試験に組み入れることの妥当性を裏付けるために、これらの青少年集団での本薬曝露量を予測するためのシミュレーションを行った。シミュレートした青少年集団における本薬曝露量は成人と類似していると考えられた。次に、第 1 相試験成績を追加した最終の母集団薬物動態モデルを構築し（KVD900-PPK1_PPK）、年齢を含む選択した内因性要因が本薬の曝露量に及ぼす影響を評価した。シミュレートした青少年の曝露量は、同じ用量を投与された成人の曝露量よりもわずかに大きかったが、シミュレートし青少年いずれの用量（300 及び 600 mg）でも数値はほとんど重なっていた（モジュール 2.7.2.2.6）。

KVD900-302a 試験は、12 歳以上 18 歳未満の青少年患者を対象とした継続中の薬物動態サブ試験であり、KVD900-302 試験に参加した治験実施医療機関の一部において実施中である。この薬物動態サブ試験の目的は、青少年患者での薬物動態モデリングを確認することである。KVD900-302 試験の主試験の一部として、患者は各発作に対して本剤 600 mg を最大 2 回投与する。本申請のためのデータカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点で、青少年患者 6 例の評価可能な薬物動態検体が得られている。各患者の本薬濃度を母集団ベースのモデルに対してプロットした。全体として、利用可能な成績に基づき、青少年で観察された曝露量はモデルと概ね一致していた（モジュール 2.7.2.2.5）。このサブ試験は継続中であり、さらに多くの青少年患者からより多くの検体を採取した時点で、追加解析を行う予定である。

人種

KVD900-110 試験は、本剤の 3 用量における薬物動態及び薬力学を、日本人及び中国人の健康成人被験者と白人の被験者で比較評価した ethno-bridging 試験であった。KVD900-110 試験は日本及び中国における本剤の開発を裏付けるために実施した。

検討した用量において、3 つの民族集団間で薬物動態において臨床的に重要な差は認められなかった。本剤の 300 mg、600 mg 及び 1,200 mg を単回経口投与したところ、T_{max} は用量に依存しないと考えられ、全ての民族集団間で同程度であった。600 mg 投与時の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は、全ての民族集団間で同程度であった。300 mg 及び 1,200 mg 用量では、薬物動態パラメータに若干の差が認められたが、臨床的に意味はないと考えられた。

人種に基づく用量調節は不要である。

性別
本薬の曝露量に性別が及ぼす影響を母集団薬物動態モデル構築の過程で検討した。性別が本薬の曝露量に影響する共変量となりうるかを、見かけのクリアランス（CL/F）及び中央コンパートメントの見かけの分布容積（V_Z/F）に対する影響について評価した。両パラメータについて、性別の影響は統計学的に有意ではなかったことから、本薬の薬物動態を記述する母集団薬物動態モデルから性別を除外した。本薬の薬物動態に対する性別の影響は認められていない。

体重
本薬の曝露量に体重が及ぼす影響を、構築された母集団薬物動態モデルを用いて検討するとともに、別途、日本人の健康成人の仮想集団を用いたシミュレーションでも評価した。仮想集団には、体重 45 kg を超える及び 45 kg 以下の同数の模擬成人を含めた。

体重に基づく AUC_{0-24} 及び C_{max} のばらつきは、臨床的に重要な意味はないと考えられた。

日本人成人集団のシミュレーションでは、2 つの体重群で本剤 300 mg の単回投与後のピーク濃度と総曝露量にほとんど差はなかった。これは、体重 45 kg 以下の群に含まれた成人の多くが上限の 45 kg 付近に分布していたためである可能性が高い。シミュレーションで得られた相違は、臨床的に重要な意味はないと判断された。

肝機能
KVD900-104 試験を実施し、本剤 600 mg の薬物動態パラメータが、肝障害患者対する本剤の用量調節が必要となるような変化の存在を調べた。試験の結果、中程度の肝障害は本薬の薬物動態に影響を及ぼすことを示した（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何最小二乗平均は正常肝機能群のそれぞれ 63%［1.6 倍］、100%［2.0 倍］及び 100%［2.0 倍］増加）。本薬の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均は軽度肝障害群と正常肝機能群で同程度であった。

また、重度の肝機能障害患者における本薬の薬物動態を予測するための PBPK モデルを構築し、バリデーションを行った。

予定市販用量が 300 mg であることを踏まえると、軽度又は中程度肝障害患者での用量調節は不要である。重度の肝障害患者に対する本剤の使用は推奨されない。

腎機能
米国 FDA ガイダンス Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing（2020 年）及び欧州医薬品庁（EMA）の Guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function（EMA/CHMP/83874/2014）に準拠し、本剤を服用中の HAE 患者に対する腎障害の影響を評価した。腎排泄は本薬の主要排泄経路ではなかった。尿中の未変化体は投与量の 30%を大幅に下回り（平均 9%未満）、13%を超える被験者はいなかった（KVD900-103 試験）。本薬は主に肝臓で代謝により除去され、様々な異なる生体内変換生成物となる。したがって、腎障害患者を対象とした臨床試験は不要と考えた。詳細はモジュール 2.7.2 に示す。

腎障害患者での用量調節は不要である。

薬物相互作用

本薬は CYP3A4、排出トランスポーターP 糖タンパク質（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質である。これらの阻害薬及び／又は誘導薬による本薬の臨床薬物動態に対する影響を検討した。本薬は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19 又は CYP2D6 に対し、可逆的又は時間依存的な *in vitro* 阻害能を示さなかった。CYP2C9 及び CYP3A4 に対しては直接的（非時間依存的）阻害が認められた（モジュール 2.6.4.7）。本薬 10 µmol/L 以上の濃度で CYP3A4 の *in vitro* 誘導が認められた。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 又は CYP2C19 の誘導は認められないか軽微であった。本薬は *in vitro* において P-gp を阻害せず、BCRP の弱い阻害を示した。本薬は有機アニオントランスポーター（OAT）1 以外の検討した全ての腎及び肝トランスポーターを *in vitro* で阻害した。

他の薬剤に対する本剤の影響を評価する臨床 DDI 試験は実施していない。本剤はオンデマンド治療を意図しており、速やかに吸収された後、血漿中濃度が急速に低下するため、CYP 又はトランスポーターを介した薬物相互作用の誘導薬・阻害薬となる可能性は低い。

KVD900-106 試験及び KVD900-112 試験では、強い、中程度及び弱い作用を有する CYP3A4 阻害薬及び誘導薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響を評価した。強い又は中程度の CYP3A4 誘導薬を使用している患者では、本剤の効果が減弱する可能性があることから、これらの薬剤は誘導作用の少ない又は弱い他の類薬への変更することが推奨される。
弱い CYP3A4 誘導薬及び強い、中程度又は弱い CYP3A4 阻害薬を併用投与する場合には、用量調節は必要ないが、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、追加投与は推奨されない。

2.5.3.2 薬力学

PKa 酵素活性の阻害を測定するための測定法を用いて、血漿検体中の本薬の薬力学的活性を評価した。

KVD900-201 試験の HAE I 又は II 型患者において、本剤 600 mg 投与により、血漿検体中の DXS 刺激による PKa 活性を速やかにほぼ完全に阻害した。PKa 阻害の開始は迅速で、投与後 15 分で PKa の 89%を阻害した。

日本人、中国人、白人の試験参加者を対象に実施した ethno-bridging 試験である KVD900-110 試験でも、本剤 300 mg、600 mg、1,200 mg を単回投与した場合、DXS 刺激 PKa 酵素活性の 95%以上（幾何平均値）の阻害が 30 分後までに達成され、3～6 時間維持された。血漿中濃度の上昇に伴い DXS 刺激 PKa 酵素活性の阻害率が増加した。本薬の PKa 酵素活性阻害プロファイル（幾何平均値）は各用量において民族集団間で同程度であった。

KVD900-110 試験で日本人健康被験者に本剤 300 mg を投与したときの血漿中本薬濃度及び PKa 活性の継時的変化を図 2 に示す。

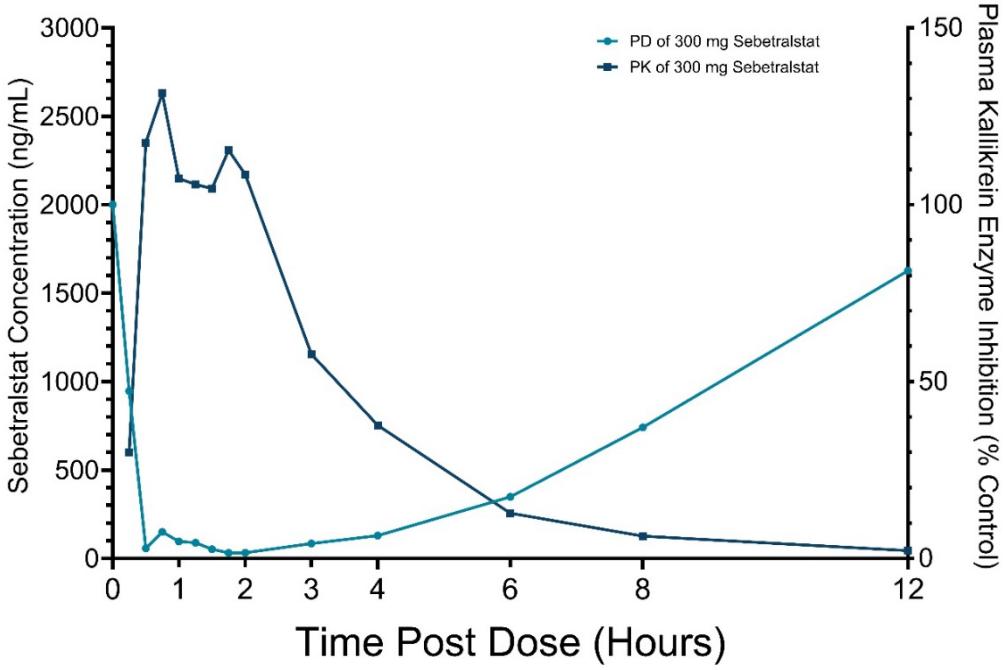


図 2:　日本人被験者にセベトラルスタット 300 mg を投与したときの血漿中セベトラルスタット濃度及び血漿カリクレイン阻害の継時的変化

PKa 酵素活性阻害率は KVD900-201 試験の患者と KVD900-101 試験の健康被験者で同程度であった（モジュール 2.7.2）。

2.5.4　有効性の概括評価

本薬の有効性の科学的根拠は、HAE 患者を対象とした 3 件の試験（1 件の二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、無作為化、第 3 相検証試験［KVD900-301 試験］と、有効性を補足的に示す第 2 相、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験［KVD900-201 試験］及び継続中の非盲検、長期第 3 相試験［KVD900-302 試験］）により証明されている。日本人患者は、KVD900-301 試験（日本人 7 例）と KVD900-302 試験（日本人 12 例；うち 7 例は KVD900-301 試験からロールオーバーした患者であり、5 例は新規組入れ患者）の両方に含まれていた。

日本人集団と全体集団との間で有効性に関する結論に差は認められないため、成績全体を日本人患者に外挿することが可能である。

倫理的又は安全性上の懸念により中止された試験はなかった。KVD900-201 試験及び KVD900-301 試験は十分な成績が得られた時点で終了した。

第 3 相検証試験（KVD900-301 試験）及び継続中の第 3 相非盲検安全性試験（KVD900-302 試験）の HAE 患者の年齢は 12 歳以上であり、上限は設けなかった。これは申請する効能・効果案と同じである。

試験が適切かつ十分にコントロールされ、安全性及び有効性の十分なエビデンスが得られるように試験を計画し、実施した。治験実施医療機関の定期的なモニタリング及び試験成績のレビューにより、試験実施状況を継続的に精査した。各試験の治験実施計画書からの逸脱の割合は低く、

本剤の服薬遵守状況は良好であった。各試験の統計解析手法は事前に定め、データベース固定前に最終化した。

従来、HAEのオンデマンド治療のための検証的臨床試験では、症状の緩和及び消失に対する治療効果を評価するために、患者報告アウトカム（PRO）尺度が用いられてきた。

本薬の開発に用いた有効性評価項目は HAE で通常評価される項目であり、臨床的に重要な評価項目である。当初、第2相試験（KVD900-201試験）では、症状緩和開始までの時間（1回目の本剤投与から 12 時間以内において、連続して 2 回の時点で患者による全般的印象度評価－変化［PGI-C］が「やや改善した」以上となるまでの時間）を副次評価項目として規定し、評価した。KVD900-201試験で良好な結果が得られたことを受け、また、医師及びHAE患者からの意見に基づき、症状緩和開始までの時間を、第 3 相検証試験（KVD900-301 試験）での最も適切な主要有効性評価項目として選択した。

PGI-C の開発の経緯は、付属の RTI PRO dossier 及びホワイトペーパー（KalVista 2021）で詳述した（モジュール 5.3.5.4）。PGI-C は 7 段階の評価尺度（「非常に悪化した」～「非常に改善した」）を用い、臨床的に重要な症状改善を特定する上で感度の高い指標である。PGI-C は、継続的な症状改善及び発作消失の早期指標である症状緩和開始を検出する上で効果的なツールである。PGI-C は、FDA 及び EMA により、検証的有効性試験で目的とする主要評価項目を評価するための適切なツールであると考える。

KalVista 2021 で詳述しているとおり、症状緩和開始までの時間は、以下の理由から、HAE発作の治療効果の評価のための適切な指標であると考えられる。

- 本評価項目はHAE患者にとって臨床的に意味がある症状の改善を反映している。
- 本評価項目は、臨床専門医により、症状改善を評価する上で臨床的に意味がある評価項目であると考えられている。

個々の試験の有効性結果の詳細な解析、及び試験間での比較をモジュール 2.7.3 に示す。二重盲検プラセボ対照試験の併合データの解析対象集団は、Integrated Summary of Effectiveness（ISE）の統計解析計画書（SAP）で定めた。解析計画及び統計解析結果をモジュール 5.3.5.3 に示す。

比較に適した方法で有効性成績を示した。盲検化治療に無作為に割り付けられた発作について、各試験を併合して治療別に成績を示した。患者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン時の特性、曝露量及び有効性評価項目について、成績を示した。

試験デザインの概要を表 4 に示す。有効性の結果の重要な点に関する簡潔な概要を以下に示す。

表 4:　有効性試験デザインの重要な要素の概要

特徴	KVD900-201 試験	KVD900-301 試験	KVD900-302 試験
進捗状況	完了	完了	継続中
治験デザイン	第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、多施設共同、2 パート試験	第 3 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー、多施設共同試験	第 3 相、非盲検、多施設共同、長期安全性試験
診断／ 主な選択基準	HAE I 型又は II 型と確定診断された 18 歳以上の男女の患者	HAE I 型又は II 型と確定診断された 12 歳以上の男女の患者	HAE I 型又は II 型と確定診断された 12 歳以上の男女の患者 KVD900-201 試験で無作為割り付けされた患者、KVD900-301 試験で無作為割り付けされた患者及びどちらの試験にも参加しなかった患者が対象
無作為割付け	パート 1：非盲検 パート 2：投与順序の異なる 2 つの治療シークエンス（本剤 600 mg の投与後にプラセボ又はプラセボの投与後に本剤 600 mg）にクロスオーバー方式で無作為割付け	3 種類の治療（プラセボ、本剤 300 mg 及び本剤 600 mg）を異なる順序で実施する 6 つの治療シークエンスにクロスオーバー方式で無作為割付け	非盲検
投与方法	パート 1： 非盲検下で本剤フィルムコーティング錠 600 mg（100 mg 錠を 6 錠） パート 2： 本剤フィルムコーティング錠 600 mg（100 mg 錠を 6 錠）又はプラセボ	盲検下で本剤を最大 2 回、3 時間以上の間隔を空けて投与： 各対象 HAE 発作に対して、本剤 300 mg 錠 1 錠及びプラセボ錠 1 錠、本剤 600 mg（300 mg 錠 2 錠）、又はプラセボ 2 錠。 必要（患者の判断）に応じ、各発作に対して、1 回目の投与後に 3 時間以上間隔を空けて 2 回目の本剤投与（1 回目と同じ割付治療）を許容した。	HAE 発作の治療として、本剤 600 mg（300 mg 錠 2 錠）を単回投与。必要（患者の判断）に応じ、各発作に対して、1 回目の投与後に 3 時間以上間隔を空けて、2 回目の本剤投与を許容される。 短期的な予防治療として、外科、歯科又は内科処置を受ける前の本剤の使用も可能である。処置開始の約 1 時間前から 3 回、それぞれ約 6 時間の投与間隔を設けて本剤を投与する。
スクリーニングを実施した患者数／本剤を少なくとも 1 回投与した患者数／日本人患者数	84 例／68 例 日本人 0 例	158 例／110 例 日本人 7 例	156 例／134 例 [a]（中間解析のデータカットオフ時点） 日本人 12 例（うち、KVD900-301 試験からのロールオーバー患者 7 例）
有効性の主要評価項目	本剤投与後 12 時間以内に従来の発作治療薬を使用するまでの時間	1 回目の本剤投与から 12 時間以内における症状緩和（連続して 2 回の時点で PGI-C が「やや改善した」以上と定義）の開始までの時間	該当なし

特徴	KVD900-201 試験	KVD900-301 試験	KVD900-302 試験
主要評価項目	HAE I 型又は II 型の成人患者での、本剤投与から 12 時間以内における、従来の発作療法を使用するまでの時間の延長に対する、本剤 600 mg とプラセボを比較した相対的な効果（併用禁止薬の使用の有無を問わず、患者が試験を継続したと仮定）	HAE I 型又は II 型の青少年（12 歳以上）及び成人患者での、1 回目の本剤投与から 12 時間以内における、PGI-C の症状緩和（連続して 2 回の時点で「やや改善した」以上と定義）の開始までの時間の短縮に対する、本剤の各用量とプラセボを比較した相対的な効果（従来のオンデマンド治療が使用されない限り、併用禁止薬の使用の有無を問わず、患者が試験を継続したと仮定）	主要評価項目は安全性である
中間事象のストラテジー	なし	中間事象 1（何らかの理由で治験を中止）：仮想ストラテジー。中間事象が発現しなかったと想定する。中止例は中止時点で打ち切り（治験終了時来院時に実施した最終評価を使用）。 中間事象 2（併用禁止薬の使用）：治療方針ストラテジー。使用した併用禁止薬を問わず、併用禁止薬の使用後に実施した評価を解析に含めた。 中間事象 3（従来の発作治療薬の使用）：複合ストラテジー。治験対象となる発作の症状緩和開始前に従来の発作治療薬を投与した場合、治療不成功とみなした。従来の発作治療薬を投与した患者は、当該発作の 12 時間時点で打ち切りとした。	該当なし
有効性の主な副次評価項目	なし	• 1 回目の本剤投与から 12 時間以内における、ベースラインから最初に PGI-S 重症度軽減までの時間（連続した 2 回の時点） • 1 回目の本剤投与から 24 時間以内における、HAE 発作の消失（PGI-S が「なし」と定義）となるまでの時間	なし

Note: Additional secondary and exploratory efficacy endpoints are detailed in Module 2.7.3 and in the respective CSRs
Note: Modifications to trial design or planned analysis, including rationale for changes included, are provided in the respective CSRs
[a] Of the 156 patients screened in KVD900-302, 70 patients were in the rollover group and 86 patients were in the non-rollover group (including 2 patients who had been randomized in KVD900-201 and 84 patients who were sebetralstat naive)

2.5.4.1 HAE 発作の治療

KVD900-201 試験の最大の解析対象集団（FAS）における有効性解析は、600 mg で治療した 53 件の発作及びプラセボで治療した 53 件の発作を対象とした。KVD900-301 試験の FAS では、87 件の発作を 300 mg、93 件の発作を 600 mg 及び 84 件の発作をプラセボで治療した（治療した発作数の合計 264 件）。KVD900-302 試験の FAS では、データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点で、134 例が本剤 600 mg により計 1,706 件の発作を非盲検下で治療した。KVD900-302 試験において、これまでに本剤で治療した発作数の中央値は 8 件（範囲：1～61 件）であった。85 例（63.4%）が 6 件以上の発作を本剤で治療している。KVD900-302 試験の日本人患者（12 例）は計 140 件の発作を治療した。本剤で治療した発作数の中央値は 6.5 件（範囲：3～39 件）であった。7 例（58.3%）が 6 件以上の発作を本剤で治療している。

患者、治験責任医師等又は治験依頼者のうち、データベース固定前に盲検性破綻の懸念がある事象は報告されていない。

全体として、患者は発作開始後直ちに自ら本剤を服薬した。発作開始から本剤投与までの時間の中央値（四分位範囲［IQR］）は、KVD900-201 試験では 30.0 分（21.0～50.0）、KVD900-301 試験では 41.0 分（6.0～140.0）、KVD900-302 試験では 10.0 分（1.0～69.0）であった。年齢別に評価したところ、発作開始から 1 回目の本剤投与までの時間の中央値（IQR）は、18 歳以上の患者では 11.5 分（1.0～68.5）、18 歳未満の患者では 9.0 分（1.0～70.0）であった。

更に成人と 12 歳以上の小児患者との間で病態生理に差はなく、また、HAE 日本人患者と非日本人患者の間でも病態生理に差はないと考える（2.7.2 参照）。症例数が少ないため、明確ではないものの、成人と小児患者及び日本人と非日本人患者間で差異はなく、小児及び成人患者で、本薬 300mg 及び 600mg で治療した発作はプラセボと比較して症状緩和開始までの時間が早かった。

2.5.4.2 本剤で治療した HAE 発作のベースライン特性

二重盲検試験（KVD900-201 試験パート 2 及び KVD900-301 試験）の併合解析では、予想されたとおり、本剤で治療した発作のベースライン特性は患者及び発作によって異なった。全治療群において、治療時点で全ての重症度（軽度、中等度、重度、極めて重度）が報告された。軽度（45.1%）の割合が最も多く、次いで中等度 40.6%、重度 10.3%、極めて重度 2.4%であった。

治療した発作のベースライン特性は全ての発症部位（頭部／顔面／頚部、胴体、上肢／手、性器、下肢／足、腹部、喉頭／咽頭）を含んでいた。最も多く報告されたベースライン時の発作部位は腹部（39.8%）、上肢／手（36.1%）、下肢／足（31.6%）であった。第 3 相試験（KVD900-301 試験及び KVD900-302 試験）では、データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点で合計 36 件（KVD900-301 試験 4 件、KVD900-302 試験 32 件）の喉頭発作に対して本薬が投与された。

試験に参加した患者集団と各地域の HAE 診療ガイドライン下で治療されるべき患者集団との間で、特筆すべき特性の差はなかった。

2.5.4.3 主要評価項目：症状緩和開始までの時間

全体として、第 3 相検証試験及び 2 件の二重盲検プラセボ対照試験を統合した場合の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果に基づき、プラセボに対する本剤 300 mg 及び 600 mg の有効性が一貫して示された。

KVD900-301 試験では、本剤 300 mg 又は 600 mg で治療した HAE 発作は主要評価項目（症状緩和開始までの時間）を達成し、プラセボと比較して統計学的に有意に時間が短かった（300 mg で補正後 $p < 0.0001$、600 mg で補正後 $p = 0.0013$）（図 3）。症状緩和開始までの時間の中央値（95% 信頼区間［CI］）は、300 mg で治療した発作では 1.61 時間（95% CI：1.28, 2.27）、600 mg で治療した発作では 1.79 時間（95% CI：1.33, 2.27）、プラセボで治療した発作では 6.72 時間（95% CI：2.33, 評価不能［>12］）であった。

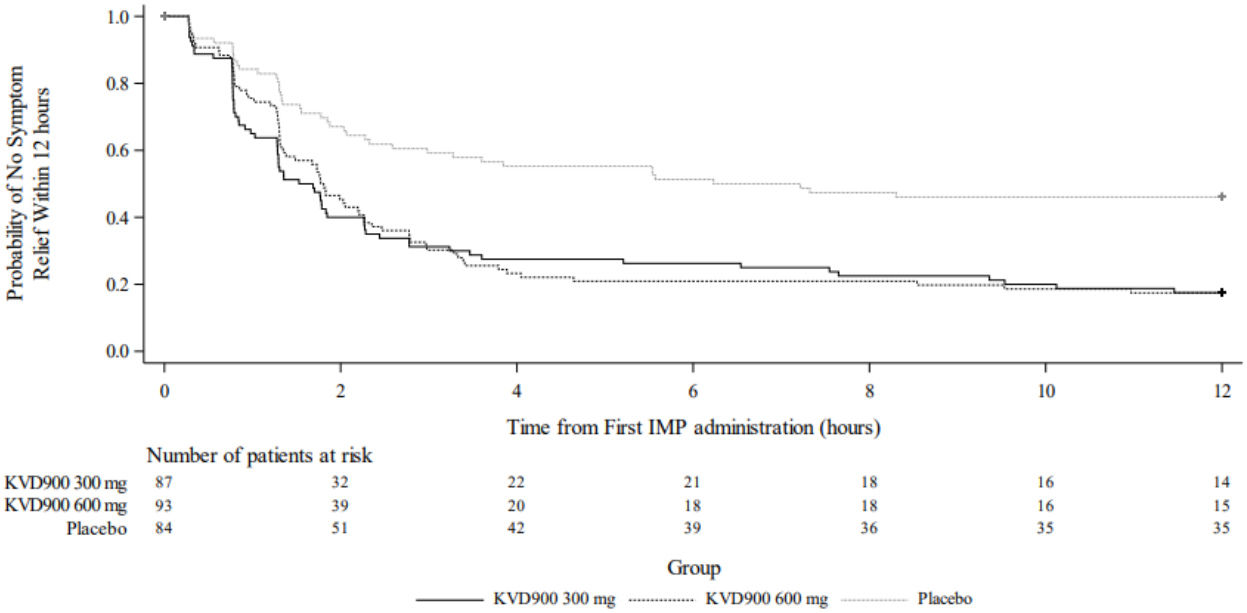


図 3:　KVD900-301 試験：症状緩和開始までの時間の Kaplan-Meier プロット（最大の解析対象集団）

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
Results come from the Kaplan-Meier model used to analyze the time to beginning of symptom relief within 12 hours
Time to beginning of symptom relief within 12 hours was defined as a 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 the 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
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
In the case of underivable time-to-event results due to lack of at least 2 consecutive post-baseline assessments, attacks were censored at time 0
‘+’ Censored patient
Source: KVD900-301 CSR Figure 14.2.2.1

これらの結果は、第 2 相 KVD900-201 試験における同等の副次評価項目から得られた補足的なエビデンスと一致する。

二重盲検プラセボ対照試験（KVD900-201 試験パート 2 及び KVD900-301 試験）の有効性成績の併合解析を実施した（モジュール 2.7.3.3.2）。この解析の結果は、KVD900-301 検証試験の結果と一致した。主要評価項目である症状緩和開始までの時間は、プラセボと比較して、本剤 300 mg（名目 $p=0.0001$）又は 600 mg（名目 $p<0.0001$）で治療した発作の方が短かった。

KVD900-301 試験では、有効性の主要評価項目の結果は日本人患者でも一貫しており、日本人のみで解析した場合も含め、地域を問わず本剤 300 mg 及び 600 mg で治療した発作の方がプラセボよりも症状緩和開始までの時間が短かった。

KVD900-301 試験における主要評価項目に対する治療効果を本剤 300 mg と 600 mg の用量間で比較するために ad hoc な比例ハザード回帰分析を行った（KVD900-301_A301-8.1-ad hoc）。本剤 300 mg と 600 mg の用量間で有効性アウトカムの差は認められなかった。

KVD900-301 試験では本剤の 2 回目の投与に制約を設けなかったため、2 回目の投与が行われなかった又は 2 回目の投与前に主要評価項目を達成した発作の割合を評価した。この試験では、300 mg、600 mg 及びプラセボの 1 回投与で治療した発作の割合はそれぞれ 60.9%、60.2%及び 44.0%であった。KVD900-301 試験は本剤の 1 回投与と 2 回投与の有効性の比較を目的としたものではなかったが、大部分の発作が 1 回目の投与後に主要評価項目を達成した（300 mg で治療した発作 93.9%、600 mg で治療した発作 95.8%）。

継続中の非盲検第 3 相試験（KVD900-302 試験）から、長期的な有効性を裏付ける結果が得られた。データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点で、症状緩和開始までの時間の中央値（95% CI）は 2.20 時間（1.93, 2.52）であった。日本人患者では、症状緩和開始までの時間の中央値は 2.44 時間（95% CI：1.79, 2.62）であった。日本人患者と全体集団の両方において、本剤は一貫した有効性を示し、投与回数によらず同様の結果が得られた。症状緩和開始までの時間において、全発作を通して（すなわち、治療した最初の発作から治療した最後の発作まで）特段の傾向は認められなかった。

2.5.4.4 主な副次有効性評価項目

KVD900-301 試験では、発作の重症度軽減までの時間は、プラセボと比較して、300 mg（補正後 $p = 0.0036$）又は 600 mg（補正後 $p = 0.0032$）で治療した発作の方が統計学的に有意に早かった。重症度軽減までの時間の中央値（95% CI）は、300 mg で治療した発作では 9.27 時間（4.08, 評価不能［>12］）、600 mg で治療した発作では 7.75 時間（3.27, >12）、プラセボで治療した発作では 12 時間超であった。日本人のみで解析した場合も含め、地域を問わず、KVD900-301 試験で検討した有効性の主な副次評価項目の結果は一貫していた。

完全な発作消失までの時間は、プラセボと比較して、300 mg（補正後 $p = 0.0022$）又は 600 mg（補正後 $p < 0.0001$）で治療した発作の方が統計学的に有意に短かった。完全な発作消失までの時間の中央値（95% CI）は、300 mg で治療した発作では評価不能（24 時間超）（16.60, >24）、600 mg で治療した発作では 24.00 時間（10.6, >24）、プラセボで治療した発作では 24 時間超であった。

主要評価項目と同様に、主な副次評価項目においても、1 回の投与で有効性が確認された（重症度軽減までの時間：300 mg で治療した発作の 90.9%、600 mg で治療した発作の 95.9%、完全な発作消失までの時間：300 mg で治療した発作の 91.9%、600 mg で治療した発作の 84.8%）。

二重盲検試験の併合解析では、主な副次評価項目である重症度軽減までの時間（名目上の p 値；$p=0.0038$ 及び $p=0.0001$）並びに完全な発作消失までの時間（名目上の p 値；$p=0.0021$ 及び $p<0.0001$）において、プラセボに対する本剤 300 mg 及び 600 mg の有効性が一貫して示された。

KVD900-301 試験における主な副次評価項目に対する治療効果を 300 mg と 600 mg で比較した ad hoc な比例ハザード回帰分析解析の結果に基づき、本剤 300 mg と 600 mg の間で有効性アウトカムの差は認められなかった。（KVD900-301_A301-8.2-ad hoc; KVD900 301_A301-8.3-ad hoc）。

継続中の非盲検第 3 相試験（KVD900-302 試験）からは、重症度軽減までの時間及び完全な発作消失までの時間についての有効性の補足的な成績が得られた。データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点で、全体での重症度軽減までの時間の中央値（95% CI）は 8.28 時間（7.02, 評価不能［>12］）及び完全な発作消失までの時間の中央値（95% CI）は 21.08 時間（21.01, 21.97）であった。日本人患者では、重症度軽減までの時間の中央値（95% CI）は 1.93 時間（1.28, 2.78）、及び完全な発作消失までの時間の中央値（95% CI）は評価不能（>24 時間）（24.00, >24）であった。日本人患者と全体集団の両方において、本剤は一貫した有効性を示し、複数回の治療を通じて同様の結果が得られた。重症度軽減までの時間又は完全な発作消失までの時間において、全発作を通して（すなわち、治療した最初の発作から治療した最後の発作まで）特段の傾向は認められなかった。

2.5.4.5 全般的不安－数値的評価尺度（General Anxiety – Numeric Rating Scale）

KVD900-301 試験では、本剤 300 mg 又は 600 mg により、プラセボと比較して投与後 12 時間にわたる累積の「全般的な不安」が軽減された。

2.5.4.6 部分集団における有効性

検証的有効性試験（KVD900-301 試験）は大規模多施設共同試験である。有効性結果に対する施設効果は認められなかった。

KVD900-301 は HAE タイプ 2 患者 9 名（8.2%）を登録し、HAE タイプ 1 患者と HAE タイプ 2 患者の間で試験結果に有意差は認められなかった。本剤はカリクレイン阻害を介して BK 産生を阻害するため、HAEnCI 患者に対しても有効な治療選択肢となると考えられる。

本剤の二重盲検試験はいずれも、部分集団内の治療効果を統計的に検証する検出力を有していなかった。二重盲検無作為化試験（KVD900-201 試験パート 2 及び KVD900-301 試験）を併合して有効性成績を統合することにより、より多くの症例数で部分集団別に有効性評価項目を示すことができた。これらの併合解析に基づき、全ての部分集団（年齢、ベースライン時の発作の重症度、ベースライン時の発作の部位、性別、人種、体重、地理的地域［日本を含む］、発作開始から 1 回目の本剤投与までの時間など）での有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析結果は全体の結果と一致した。

モジュール 2.5.4.2 で述べたように、第 2 相及び第 3 相試験において治療した発作のベースライン特性は全ての部位（頭部／顔面／頚部、胴体、上肢／手、性器、下肢／足、腹部、及び喉頭／咽頭）を含んでいた。第 3 相試験（KVD900-302 試験）では、2024 年 9 月 14 現在、喉頭部の発作 32 件（軽度 7 件（21.9%）、中等度 15 件（46.9%）、重度 9 件（28.1%）及び不明 1 件（3.1%））に対し、本剤が 1～2 回投与された。重度/最重度の喉頭部発作ごとの結果に有意な差は認められなかった。また、KVD900-301 と KVD900-302 試験の重症度と部位別に示した有効性の結果から、本剤は重度の喉頭浮腫発作を含む、あらゆる重症度と発作部位において安全かつ効果的であると考える。

上記に示した併合解析に基づく部分集団に加え、KVD900-301 試験では部分集団別の有効性結果の解析を行った。KVD900-301 試験における有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析結果は、全部分集団（予防治療の有無や HAE 型など、KVD900-201 試験では設定しなかった［統合解析に含まれない］部分集団を含む）について、全体の結果と一致した（モジュール 2.7.3.3.2）。

また、KVD900-302 試験では、発作回数別に解析したとき、部分集団の結果は全体集団の結果と一致した。

2.5.4.7 効果の持続性

継続中の長期非盲検試験（KVD900-302 試験）の中間成績から、本剤の有効性は長期使用によっても維持されることが示された。本剤は長期にわたり一貫した有効性を示し、データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点で最も発作数が多かった症例においても、投与の繰り返しによらず同様の結果が得られた。主要評価項目又は重要な副次評価項目において、全発作を通して（すなわち、治療した最初の発作から治療した最後の発作まで）特段の傾向は認められなかった。

2.5.4.8 用量選択

臨床成績全体から、成人及び 12 歳以上の青少年（小児）における本剤の推奨用量は、300 mg（300 mg フィルムコーティング錠 1 錠）経口投与であることが支持される。必要に応じて初回投与から 2 時間以上の間隔をあければ追加投与を実施してもよい。本剤は空腹時でも食後でも服用することができる。

予定する用法・用量は臨床試験での本剤の臨床的有効性、安全性及び忍容性並びに薬物動態により支持される。

第 2 相及び第 3 相試験で評価した用法・用量は、先行する臨床試験及び非臨床試験における本剤の安全性及び忍容性によって妥当性が裏付けられた。KVD900-101 試験では、300 mg 及び 600 mg ともに PKa 阻害率は 95%を上回ることが示されたことから（モジュール 2.7.2 参照）、300 mg 及び 600 mg ともに有効性を示す可能性が高いと考えられた。したがって、第 3 相試験での評価のための用量として、治療対象の各 HAE 発作に対する本剤 300 mg 又は 600 mg の最大 2 回投与を選択した。第 3 相試験では、文献評価及び規制当局との議論を受けて、実臨床で想定される使用状況をよりよく反映するために追加投与のオプションを設けた。なお、KVD900-101 試験では、160 mg 投与の最大平均阻害率は 2 時間時点では約 90%で、4 時間までに 80%未満に低下した。このため、用量 160 mg では接触系を完全に抑制するための十分な PKa 阻害が得られず、臨床的有効性を示す可能性は低いと考えられた。

二重盲検の第 2 相及び第 3 相試験では、プラセボと比較して、本剤 300 mg 又は 600 mg の投与後に、症状緩和開始までの時間、発作重症度の軽減までの時間及び発作の完全な消失までの時間における統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が示された。

第 3 相 KVD900-301 検証試験における主要評価項目及び重要な副次評価項目に対する治療効果を本剤 300 mg と 600 mg の用量間で比較するために、ad hoc な比例ハザード回帰分析を行ったところ、本剤 300 mg と 600 mg の間で有効性アウトカムの差は認められなかった。したがって、300 mg 及び 600 mg のいずれも、申請用量である 300 mg を裏付けるものと考えられる。

第 3 相試験の KVD900-301 試験及び KVD900-302 試験では、必要に応じて（患者の判断）、各発作に対して本剤の 2 回目の投与を行うことを許容した。なお、KVD900-201 試験では本剤投与は 1 回のみ可能とした。第 2 相及び第 3 相試験の 254 例のうち計 107 例（42.1%）が本剤 600 mg を 2 回投与し、29 例（11.4%）が本剤 300 mg を 2 回投与した。日本人患者では 9 例（75.0%）が本剤 600 mg を 2 回投与し、3 例（25.0%）が本剤 300 mg を 2 回投与した。これらの成績は、実臨床においては追加投与を必要とする発作が一定の数で存在しうることを示している。したがって、推奨用量には、必要に応じた追加投与の選択肢を設けており、これは一部の発作では有益な可能性がある。これは、臨床安全性成績によっても裏付けられている。

二重盲検試験の併合解析及び KVD900-301 検証試験単独の結果から、内因性及び外因性要因に基づき検討した全ての部分集団において、有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は全体の結果と一致し、本剤の 2 用量の有効性はプラセボを上回った。成績は検討した全ての部分集団（年齢、性別、人種、体重、地理的地域、HAE の型、予防治療の有無など）において、推奨用法・用量の調節は不要であることを示した。有効性の部分集団解析に加え、母集団薬物動態解析の結果も年齢群による用量調節は不要であるとの推奨を裏付けるものであった。

第 1 相試験では 1 日用量 5 mg～最大 3,000 mg、第 2 相試験では 600 mg の単回投与、第 3 相検証試験では発作 1 回あたり 300 mg 及び 600 mg の最大 2 回投与、継続中の非盲検第 3 相試験では 24 時間あたり 600 mg の最大 2 回投与の本剤の臨床的安全性が評価されている。この継続中の試験では、患者は、外科、歯科又は内科処置を受ける前の短期的な予防治療として本剤を用いることができる。患者は短期的予防治療として、本剤を 3 回投与する（処置開始の 1 時間前から開始し、それぞれ約 6 時間の投与間隔を設ける）。

なお、追加投与の規定に関して KVD900-301 試験及び 302 試験では 3 時間以上あけて 2 回目の投与を許可したが、本邦 6 名のオピニオン・リーダーからの助言及び KVD900-301 では、主要評価項目である「服用から発作症状緩和開始までの時間」において大多数（55.2%）が 2 時間以内に主要評価項目に到達したことから症状が悪化もしくは再発した場合は、患者が最初の投与から 2 時間後にセベトラルスタットの 2 回目の投与することを可能と設定した。

以上のことから、臨床開発試験を通して本剤は安全かつ忍容可能であり、その安全性プロファイルは明らかであり、許容可能である。KVD900-301 試験での本剤 300 mg 又は 600 mg の安全性プロファイルはプラセボと同程度であった。第 2 相及び第 3 相試験の HAE 患者における安全性プロファイルは第 1 相試験の健康被験者でみられたものと一致していた。青少年患者（12 歳以上）における安全性プロファイルは成人患者でみられたものと一致していた。安全性プロファイルは、日本人患者と外国人患者とで一貫していた。

用量・用量に対して、以下の 2 つの用量調節が推奨される。

1) *肝機能障害患者に対する推奨用量*：

KVD900-104試験では、軽度～中程度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者における600 mg単回経口投与の忍容性は良好であった（詳細はモジュール2.7.4参照）。しかし、KVD900-112試験では中等度の肝機能障害を有し、かつ強力なCYP3A4阻害剤を併用している被験者において、600mg投与後の Cmaxは、QTc 延長の90%信頼区間の上限が10msを超えると予測される血漿中濃度を上回ったため、追加投与はしないことを推奨する。

- 軽度又は中程度の肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者に対する本剤の使用は推奨されない。なお、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、HAE 発作の治療には追加投与はしないこと。

2) *CYP3A4誘導薬併用患者に対する推奨用量*：

強いCYP3A4誘導薬であるフェニトインは本薬のC_{max}を66%、AUCを83%減少させた。中程度のCYP3A4誘導薬であるエファビレンツは本薬のC_{max}を63%、AUCを79%減少させた。弱いCYP3A4誘導薬であるモダフィニルとの併用投与により、本薬のC_{max}は11%、AUCは21%減少した。

- 強い又は中程度のCYP3A4誘導薬を使用している患者では、本剤の効果が減弱する可能性があるため、これらの薬剤は誘導作用の少ない又は弱い他の類薬に変更する等を考慮する。弱いCYP3A4誘導薬を使用している場合は、用量調節は不要である。

上記以外の用量調節は推奨されない。

以上のことから、全臨床試験を通して、本剤が広範な HAE 集団において速やかに症状を緩和することが示されている。第 3 相検証試験は全ての主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成し、望ましい安全性プロファイルを示した。これらの臨床的に意味のある結果は、長期予防薬の使用の有無にかかわらず、12 歳以上の青少年（小児）及び成人 HAE 患者の推奨用法・用量において、本剤は臨床的に意義があり、ベネフィット・リスクプロファイルを有する可能性を示した。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性プロファイルは、14 件の臨床試験（11 件の第 1 相試験、1 件の第 2 相試験、2 件の第 3 相試験）の試験成績から特徴が明らかにしている。日本人患者は、両第 3 相試験（日本の治験実施医療機関で実施）及び 1 件の第 1 相民族間 bridging 試験（KVD900-110 試験、第一世代又は第二世代の日本人健康被験者が米国で参加）に組み入れた。

検証的第 3 相有効性試験（KVD900-301 試験）では、患者は治療対象の HAE 発作を本剤 300 mg 又は 600 mg あるいはプラセボにより治療した（発作 1 回に対し投与 2 回まで）。継続中の第 3 相非盲検安全性試験（KVD900-302 試験）では、患者は各発作を本剤 600 mg により治療した（24 時間以内に投与 2 回まで）。また、KVD900-302 試験では、患者は外科、歯科又は内科処置を受ける前に、短期的予防治療として本剤を使用できることとした。短期的予防のために本剤を使用する場合、本剤を 3 回投与するものとし、処置開始の約 1 時間前から投与を開始して、各回の投与は約 6 時間の間隔をあけることとした。

第 1 相試験では、本剤の臨床安全性は 5 mg から 1,200 mg までの用量（2 時間にわたって最大 3,000 mg 投与）で評価した。

試験を通して、本剤初回投与から最終来院／早期終了までの試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を観察した。第 2 相及び第 3 相試験では、重篤な有害事象は同意説明文書への署名時から観察した。臨床検査値評価、バイタルサイン、12 誘導心電図は、各試験の投与前及び投与後の規定した時点で実施した。第 3 相試験では、身体検査をスクリーニング又は登録来院時に終了し、症状に直結した身体検査を試験終了時又は治験実施計画書に記載されたとおり実施した。

臨床安全性の包括的な解析を実施した。各試験の安全性結果の詳細は各試験の治験総括報告書（CSR）に示した。安全性結果は試験を通した比較を可能にするために併合解析を行った。比較に適切な方法で（例：健康被験者又は HAE 患者別）安全性成績を示した。併合された各解析対象集団に含めた試験はモジュール 2.7.4 に示す。また、日本人か否かによる部分集団解析も実施し、患者集団、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性、併用薬、本剤への曝露の程度、並びに有害事象について解析した。

併合解析では、TEAE は本剤初回投与後に発現又は悪化した有害事象と定義した。第 1 相試験から得られた安全性成績は、第 2 相及び第 3 相試験の結果とは別に示した。被験者集団、試験デザイン及びフォローアップ期間の違いにより、開発相をまたぐ結果の併合はしなかった。

安全性解析では、「曝露（exposure）」とは、各 HAE 発作の治療のために服用した又は 24 時間以内に服用した本剤（又はプラセボ）の全ての投与と定義した。簡便にするために、本安全性の概括評価では、曝露と曝露期間は互換的に使用する。

全体として、本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能あり、特徴が十分に明らかになっている。第 2 相及び第 3 相試験の HAE 患者の安全性プロファイルは第 1 相試験の健康被験者のものと一致した。青少年患者（12 歳以上）の安全性プロファイルは成人患者のものと一致した。

日本人と非日本人との間では、患者でも健康被験者でも安全性プロファイルに差は認められていない。日本人において本剤の使用に関する安全性上の懸念はない。

安全性結果の詳細をモジュール 2.7.4 に提示する。併合した安全性結果の重要な特徴を以下に示す。

2.5.5.1 セベトラルスタットへの曝露の程度、被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン特性

本剤への曝露の程度

本承認申請のためのデータカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点で、臨床開発試験には 747 例の被験者に対して薬剤（本剤、プラセボ及び／又は DDI 併用薬）を 1 回以上投与された（本薬投与は 696 例）。第 3 相試験では、日本人患者 12 例に本剤又はプラセボを投与され、第 1 相試験（KVD900-110 試験）では健康な日本人被験者 25 例に本剤を投与した。

臨床開発試験における計 747 例の試験参加者のうち、254 例が第 2 相及び第 3 相試験に参加した患者であり、493 例が第 1 相試験（DDI 試験 129 例、非 DDI 試験 364 例）の健康被験者であった。第 2 相及び第 3 相試験の患者 254 例のうち、249 例にこれまでに本剤又はプラセボを 1 回以上投与している。これには、KVD900-201 試験のパート 1 で安全性及び薬物動態評価の一環として本剤を投与したが、パート 2 で本剤による発作の治療を行わなかった 10 例が含まれている。第 2 相及び第 3 相試験では計 239 例の患者も本剤を用いて 1,945 件の発作を治療した。これには、青少年患者（12 歳以上 18 歳未満）32 例による 400 件の発作及び高齢患者（65 歳以上）6 例による 42 件の発作の治療が含まれる。（なお、KVD900-201 試験のパート 1 で別の高齢患者 1 例に対し安全性及び薬物動態評価のために本剤を投与したが、本剤での発作治療は行わなかった。）

全被験者安全性解析対象集団 747 例のうち、652 例（87.3%）に本剤 300 mg 以上を計 3,539 回投与し、615 例（82.3%）に本剤 600 mg 以上を計 3,398 回投与した。

KVD900-301 検証試験では、青少年患者（13 例）に 300 mg を計 10 回、600 mg を計 11 回、プラセボを計 9 回投与した。

検証的試験は市販後の対象患者集団（成人及び 12 歳以上の青少年）と同じであることから、予定する効能・効果を裏付ける上で適切な安全性データベースであると考えられる。

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団では、大部分の発作が単回投与により治療された（300 mg：66.3%、600 mg：77.1%、プラセボ：71.7%）。KVD900-301 試験では、必要に応じて（患者の判断）各発作に対して各々に割り付けられた薬剤の 2 回目の投与を可能とし、上記以外の発作（300 mg：33.7%、600 mg：22.9%、プラセボ：28.3%）に薬剤を 2 回投与した。なお、KVD900-201 試験では、本剤 600 mg 単回投与のみが許容された。

第 2 相及び第 3 相治療解析対象集団における、平均（標準偏差［SD］）投与回数は、3 回目～5 回目の発作ではそれぞれ 1.3 回（0.53）、1.4 回（0.58）及び 1.4 回（0.62）であった。なお、併合解析の表の 1 回目と 2 回目の発作には、本剤 600 mg の単回投与のみが許容された KVD900-201 試験に登録された患者を含むため、これが平均発作件数に影響を及ぼした可能性がある。全体的に、

2 回以上の投与で治療した発作の割合（%）は一定しており、曝露回数の増加に伴う増加はみられなかった。2 回以上の投与で治療した計 558 件の発作のうち、大部分（95.7%）が 2 回投与による治療であった。第 2 相及び第 3 相治療解析対象集団の日本人患者では、3 回目～5 回目の発作に対する平均投与回数（SD）は、1.0 回（0.00）、1.3 回（0.47）、1.3 回（0.48）であった。

長期非盲検試験（KVD900-302 試験）では、データカットオフ（2024 年 9 月 14 日）時点で、短期的予防での使用を除き、134 例中 17 例（12.7%）が本剤の 3 回投与により計 24 件の発作（1,706 件の発作の 1.4%）を治療した。

KVD900-302 試験では、これまでに登録された患者の試験継続期間の中央値は 8.06 ヵ月（範囲：0.3～21.2）であった。本剤の初回投与からの合計期間は、118 例（88.1%）で 3 ヵ月以上、87 例（64.9%）で 6 ヵ月以上、29 例（21.6%）で 12 ヵ月以上、5 例（3.7%）で 18 ヵ月以上であった。本剤で治療した発作件数の中央値は 8 件（範囲：1～61）であった。本剤の投与頻度（投与回数／月）の中央値は 1.48 回（範囲：0.1～9.3）であった。KVD900-302 試験の期間中に一人の患者が治療した最大発作件数は 61 件であり、試験期間中のこの患者の投与回数は 76 回であった。85 例（63.4%）が 6 回以上の発作を治療した。

日本人患者の試験継続期間の中央値は 9.57 ヵ月（範囲：5.0～12.6）であった。本剤の初回投与からの合計期間はデータカットオフ（2024 年 9 月 14 日）時点で、日本人患者全 12 例（100%）で 3 ヵ月以上、11 例（91.7%）で 6 ヵ月以上、7 例（58.3%）で 9 ヵ月間以上、2 例（16.7%）で 12 ヵ月以上であった。日本人患者における本剤で治療した発作件数の中央値は 6.5 件（範囲：3～39）であった。7 例（58.3%）が 6 件以上の発作を治療した。

患者の内訳

これまでに、HAE I 型又は II 型の患者計 254 例が、第 2 相及び第 3 相試験で本剤又はプラセボを投与された。このうち 111 例（43.7%）が試験（全て KVD900-302）を継続中である。これまでに 72 例（28.3%）が参加した試験を終了した（すなわち、KVD900-201 試験又は KVD900-301 試験で全ての発作が治療され、試験終了来院を終了し、KVD900-302 試験にロールオーバーしなかった）。

中止の理由は、有害事象、治験実施計画書からの逸脱、追跡不可、医師の判断、患者による中止、依頼者による試験終了、スクリーニング時の間違い、その他に分類した。二重盲検の第 2 相及び第 3 相試験は event-driven 試験のため、それぞれの試験で事前に規定された評価可能な発作回数の治療を受けた時点で試験終了となるよう設計した。この時点で参加中の患者は試験参加終了となり、最終評価来院を実施した。試験終了時に試験参加終了となった患者は KVD900-302 試験への参加が可能とした。試験終了に伴い、30 例（11.8%）が規定評価の終了（電子データ上では「依頼者による試験中止」に分類）によって中止した。第 2 相及び第 3 相試験の他の中止理由（23 例［9.1%］）は、有害事象（5 例［2.0%］）、その他（4 例［1.6%］）、追跡不可（3 例［1.2%］）、医師の判断（3 例［1.2%］）、治験実施計画書から逸脱（2 例［0.8%］）及びスクリーニング脱落（1 例［0.4%］）であった。

第 3 相試験で日本人 HAE 患者 12 例に本剤又はプラセボを投与した。日本人患者 11 例（91.7%）が試験を継続中である（全て KVD900-302 試験）。1 例が患者による中止によって試験を中止した。

第 1 相試験で本剤を投与した 493 例のうち、487 例（98.8%）がそれぞれの試験を終了した。6 例（1.2%）が早期中止し、1 例以上で報告された理由は有害事象及び追跡不可（各 2 例［0.4%］）であった。第 1 相試験には 25 例の健康日本人被験者が参加し（全て KVD900-110 試験）、全 25 例が試験を完了した。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性
第 2 相及び第 3 相試験（全被験者安全性解析対象集団）では、年齢の平均（範囲）は 36.8 歳（12～77）であった。患者 32 例（12.6%）が 12 歳以上 18 歳未満の青少年、7 例（2.8%）が高齢者（65 歳以上）であった。患者の大部分が白人（83.5%）であり、アジア人は 7.5%であった。半数以上（60.2%）が女性であった。第 2 相及び第 3 相試験は 23 ヵ国で実施し、データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点で、欧州（60.6%）、北米（21.3%）、日本（4.7%）及びその他の地域（KVD900-301 試験ではオーストラリア及びイスラエル、KVD900-302 試験ではオーストラリア、ニュージーランド、イスラエル、サウジアラビア及び南アフリカ）（13.4%）の各地理的地域で本剤が投与されている。

これらの試験の参加者は HAE I 型又は II 型の一般的な患者集団を反映している（検証的有効性試験 KVD900-301 試験では I 型 91.8%、II 型 8.2%）。KVD900-301 試験及び KVD900-302 試験の試験対象集団のうち、83.1%は組み入れ時に従来のオンデマンド治療薬のみを使用しており、16.9%は組み入れ時に安定した用法・用量の長期予防治療薬（ベロトラルスタット、ラナデルマブ、C1-INH 製剤など）を使用していた。全ての第 2 相及び第 3 相試験で、地理的及び人種的に代表的な患者が組み入れられた。

第 3 相試験の日本人患者の平均年齢（範囲）は 47.4 歳（25～63）であった。治験に参加した日本人患者 5 例（41.7%）はオンデマンド治療のみを使用しており、7 例（58.3%）はオンデマンド治療に加えて安定用量での長期予防治療を受けていた。

第 1 相試験では、年齢の平均（範囲）は 39.3 歳（19～68）であった。被験者の大部分が白人（68.2%）であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 17.8%、アジア人は 11.4%であった。第 1 相試験は米国（被験者の 83.0%）及び英国（被験者の 17.0%）で実施された。

2.5.5.2 有害事象

第 2 相及び第 3 相試験全体
全体的に、本剤投与後の TEAE の種類と発現頻度はプラセボと同様であった。

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団で、本剤 300 mg 投与の患者 86 例中 17 例（19.8%）で計 20 件の TEAE（1.15 件／人年）、本剤 600 mg 投与の患者 151 例中 28 例（18.5%）で計 39 件の TEAE（1.42 件／人年）、プラセボ投与の患者 138 例中 24 例（17.4%）で計 34 件の TEAE（1.68 件／人年）が報告された。

いずれかの用量の本剤投与後に 2%以上の患者で報告された TEAE は、頭痛（300 mg 投与で 1 例［1.2%］、600 mg 投与で 7 例［4.6%］、プラセボ投与で 4 例［2.9%］）のみであった。

頭痛の 300 mg 対プラセボ及び 600 mg 対プラセボのリスク差（95% CI）は、それぞれ 0.0%（-3.3, 3.2）及び 1.8%（-2.6, 6.1）であった。

いずれかの用量の本剤投与後に 2%以上の患者で報告された治療期間中（本剤投与後 3 日以内）に発現した TEAE は、頭痛（600 mg 投与で 6 例［4.0%］、プラセボ投与で 3 例［2.2%］）のみであった。治療期間中の TEAE の発現頻度は、プラセボと同様であった。

ほぼ全ての TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、報告された事象の重症度において本剤とプラセボとの間に特筆すべき傾向は認めなかった。TEAE の重症度又は発現頻度において用量依存

的な明らかな増加は認めなかった。投与回数又は曝露に基づく TEAE の発現頻度又は重症度において特筆すべき傾向はなかった。

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団で、TEAE の大半は治験担当医師により本剤と関連なしと判断され、本剤と関連ありと判断された TEAE は本剤投与後とプラセボ投与後で類似していた。いずれかの用量の本剤投与後に 2 例以上の患者で報告された本剤と関連のある TEAE は、頭痛（600 mg 超投与で 2 例［1.3%］、プラセボ投与で 2 例［1.4%］）のみであった。その他全ての本剤と関連のある TEAE はいずれも各 1 例でのみ認められた。KVD900-301 試験において本剤によると事象と判断された副作用をモジュール 2.5.5.4 に示す。

第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団における安全性所見は第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団と類似していた。

第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団、及び第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団において、治療期間中又は治療期間中の曝露回数に基づく患者年あたりの事象発現件数に傾向は認められなかった。

本剤の TEAE プロファイルは解析した全部分集団（年齢群、性別、体重、地理的地域など）で概ね類似していた。

第 3 相試験における日本人患者

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団のうち、日本人患者は KVD900-301 試験にのみ参加した。本剤 300 mg 又は 600 mg を投与した日本人患者で TEAE は報告されなかった。プラセボを投与した 1 例（20%）で 1 件の TEAE（1.59 件／人年）が報告された（ISS Table 6.3.3）。日本人患者において、治験担当医師が本剤と関連ありと判断した TEAE はなく、重篤な有害事象、グレード 3 以上の TEAE、又は試験中止に至った TEAE もなかった。

継続中の非盲検試験（KVD900-302 試験）では、日本人患者で重篤な有害事象、グレード 3 以上の TEAE、又は試験中止に至った TEAE は報告されていない。試験期間を通して、複数回の発作及びそれに伴う投与を繰り返した場合であっても、安全性の知見に特筆すべき傾向は認められていない。本剤は良好な安全性プロファイル及び良好な忍容性を示した。安全性プロファイルは日本人 HAE 患者と非日本人 HAE 患者の間で一致していた。

第 1 相

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団では、本剤 300 mg 未満を投与した 8 例（18.2%）（計 8 件、患者年あたり 6.40 件）、本剤 300 mg を投与した 1 例（3.8%）（1 件、患者年あたり 1.96 件）、本剤 600 mg 又は等量を投与された 40 例（24.4%）（計 70 件、患者年あたり 9.76 件）、本剤 600 mg 超を投与された 15 例（17.9%）（計 27 件、患者年あたり 13.50 件）、プラセボを投与された 10 例（13.5%）（計 13 件、患者年あたり 7.39 件）で TEAE が報告された。

重要な安全性所見は以下のとおりであった。

- 第1相試験において高頻度で報告されたTEAEは第2相及び第3相試験と類似していた。
- 第1相非DDI安全性集団において、いずれかの治療群の5%以上の被験者で報告されたTEAEは頭痛及び便秘のみであった。
- いずれかの治療群の5%以上の被験者で報告され、治験担当医師が本剤と関連ありと判断したTEAEは頭痛及び便秘のみであった。
- ほとんどのTEAEの重症度は軽度又は中等度であった。重度の事象として好中球減少症1件が報告されたが、本剤と関連なしと判断された。

- 試験中止に至った重篤な有害事象又はTEAEの報告はなかった。
- 第1相ethno-bridging試験において、日本人と非日本人とで健康被験者の安全性プロファイルに差は認められなかった。

第 1 相 DDI 安全性解析対象集団における TEAE については、モジュール 2.5.5.7 で考察する。

2.5.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重大な有害事象

治験中に死亡の報告はなかった。

臨床開発プログラム全体で、患者 13 例で計 20 件の重篤な TEAE が報告された。患者 3 例で計 4 件の重篤な有害事象が本剤投与後 3 日以内（すなわち、治療期間中）に発現した。治験担当医師により関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。日本人患者では重篤な有害事象の報告なかった。

本剤を投与された 7 例の HAE 患者又は健康被験者で、試験中止及び／又は本剤の投与中止に至った TEAE が計 8 件報告された（KVD900-302 試験 5 例、第 1 相 DDI 試験の健康被験者 2 例）。

- KVD900-302試験において試験中止に至ったTEAEの一つは重篤な有害事象（頭蓋内腫瘤、本剤とは関連なし）であった。試験中止に至ったTEAE 4件が治療期間中（本剤投与後3日以内）に発現し、治験担当医師により本剤と関連ありと判断された（皮膚灼熱感、嘔吐、悪心2件）。全ての両事象ともに治療を行うことなく消失した。KVD900-302試験において試験中止に至ったもう一つのTEAEはALT増加であり、ウイルス性髄膜炎の重篤な有害事象の後に認められた。当該事象は本剤とは関連がないと判断された。
- 日本人患者で試験中止に至ったTEAEは報告されなかった。
- 第1相試験では、試験中止又は本剤の投与中止に至ったTEAEが、KVD900-106試験の健康被験者1例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）及びKVD900-112試験の健康被験者1例（ＣＯＶＩＤ－１９）で報告された。このアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（基準値上限［ULN］の1.06倍）は本剤単独投与後3日以内に発現し、一時的であり、重症度は軽度で治療は不要であった。併用薬イトラコナゾール（200 mg）の2回の単独投与の3日後にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値がULNの1.75倍に上昇した。当該事象は本剤及びイトラコナゾールと関連ありと判断された。また、ＣＯＶＩＤ－１９の事象は本剤との関連なしと判断された。この2つの事象はそれぞれの試験中に回復した。

特に注目すべき有害事象の報告はなく、安全性データのレビュー後に特段の傾向は認められなかった。したがって、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）を用いた検索は実施しなかった。

喉頭発作の重大な性質を鑑み、喉頭発作後の安全性プロファイルについての ad hoc 解析を行った。喉頭発作後、治療期間中（すなわち、本剤投与後 3 日以内）の事象として、1 例で悪心及び嘔吐（いずれも非重篤で、本剤と関連ありと判断され、試験中止に至った）、1 例で追加の HAE 喉頭発作 2 件（いずれも重篤な有害事象で、本剤と関連なし）、及び 1 例でリンパ節症（非重篤で、本剤と関連なし）が報告された。喉頭発作後、嚥下障害の事象は認められなかった。

2.5.5.4 副作用

本剤と関連ありと判断された重篤な有害事象の報告はなかった。したがって、臨床試験全体を通して、重篤な副作用、又は未知重篤な副作用の疑い（SUSAR）の報告はない。

全体的に、第 2 相及び第 3 相試験で発現した TEAE の大部分が、治験担当医師により本剤とは関連なしと判断された。プラセボと比較して、本剤投与後の本剤と関連のある TEAE の発現頻度又は重症度において、パターン又は明らかな傾向は認められなかった。第 3 相試験の日本人患者では、本剤と関連ありと判断された TEAE は認められなかった。

副作用とは、治療期間中（本剤投与後 3 日以内）に発現した本剤と関連のある TEAE のうち、いずれかの用量の本剤投与後に 1%以上の患者で発現し、プラセボ投与後よりも発現頻度が高い TEAE と定義した。KVD900-301 試験でみられた副作用は消化不良及び疲労（各 1 例 1 件）であった（表 5）。

表 5: KVD900-301 試験において、いずれかの用量の本剤投与後に 1%以上の患者で発現し、プラセボ投与後よりも発現頻度が高い副作用（安全性解析対象集団）

Adverse Reaction	Placebo (N=83) n (%)	Sebetralstat	
		300 mg (N=86) n (%)	600 mg (N=93) n (%)
Dyspepsia	0	1 (1.2)	0
Fatigue	0	1 (1.2)	0

データカットオフ（2024 年 9 月 14 日）時点で、非盲検 KVD900-302 試験において本剤と関連ありと判断される消化不良及び疲労は報告されていない。データカットオフ日現在、いずれの第 3 相試験においても、日本人患者での消化不良及び疲労は報告されていない。

2.5.5.5 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

全試験を通して、本剤に関連した臨床検査値（肝機能検査を含む）に傾向は認めなかった。臨床検査値の結果から安全性シグナルは認めなかった。第 2 相及び第 3 相試験の患者において、臨床検査値に関連した TEAE で本剤と関連ありと判断された事象の報告はなかった。

ベースライン後のバイタルサイン又は 12 誘導心電図の結果のいずれからも、本剤とプラセボの間で臨床的に意味のある違いは認めなかった。

KVD900-109 試験の心臓力学的評価の結果、本剤は心拍数又は心臓伝導（PR 及び QRS 間隔）に対して臨床的に意味のある影響を示さないことが示された。濃度-QTc 解析に基づき、約 16,900 ng/mL までの血漿中本剤濃度では、10 ms を超える ΔΔQTcF に対する影響は除外することができる。なお、平均 C_{max} 16,900 ng/mL は推奨される用量における予測値よりも大きく、強力な CYP3A4 阻害薬とともに 600 mg を一度に投与した場合の C_{max} 予測値に近い（モジュール 2.7.2）値である。

2.5.5.6 長期安全性

長期非盲検第 3 相安全性試験（KVD900-302 試験）で、カットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点のデータでは、本剤の初回投与からの継続期間は、118 例（88.1%）で 3 ヵ月以上、87 例（64.9%）で 6 ヵ月以上、29 例（21.6%）で 12 ヵ月以上、5 例（3.7%）で 18 ヵ月以上であった。本剤で治療した発作件数の中央値は 8 件であった。本剤の投与頻度（投与回数／月）の中央値は 1.48 回（範

囲：0.1～9.3）であった。KVD900-302 試験の期間中に一人の患者が治療した最大発作件数は 61 件であり、試験期間中のこの患者の投与回数は 76 回であった（これらは同一症例であった）。

日本人患者の試験継続期間の中央値は 9.57 ヵ月（範囲：5.0～12.6）である。本剤の初回投与からの継続期間は、カットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点で、日本人患者全 12 例（100%）で 3 ヵ月以上、11 例（91.7%）で 6 ヵ月以上、7 例（58.3%）で 9 ヵ月間以上、2 例（16.7%）で 12 ヵ月間以上であった。日本人患者における本剤で治療した発作件数の中央値は 6.5 件（範囲：3～39）であった。

これまで、試験期間を通して、複数回の発作及びそれに伴う投与を繰り返した場合の安全性知見に特筆すべき傾向は認められていない。本剤は良好な安全性プロファイル及び良好な忍容性を示した。

第 2 相及び第 3 相試験で本剤を投与した全患者において、曝露数に基づく患者年あたりの TEAE 発現件数に傾向は認められなかった（モジュール 2.7.4.5.9）。

2.5.5.7 薬物相互作用

強い、中程度及び弱い作用を有する CYP3A4 阻害薬及び誘導薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響を評価した 2 件の第 1 相 DDI 臨床試験（KVD900-106 試験及び KVD900-112 試験）が完了している。第 1 相 DDI 安全性解析対象集団では、これら 2 件の試験の安全性成績を統合した。両 DDI 試験の全治療群の健康被験者において、本剤単独投与及び併用投与の忍容性は良好であった。

第 1 相 DDI 試験の被験者と第 1 相非 DDI 試験の被験者の間で、安全性プロファイルの顕著な差は認められなかった。

2.5.5.8 特別な集団及び状況における安全性

部分集団解析を実施し、薬物－人口統計学的相互作用を評価した。全体的に、本剤の安全性プロファイルは解析した全ての部分集団（年齢、性別、体重、人種、地理的地域など）で類似していた（モジュール 2.7.4.5）。

全体として、日本人と非日本人とで HAE 患者の安全性プロファイルは一貫していた。日本において本剤の使用に関する安全性上の懸念はない。

その他の特別な集団に関する安全性成績を以下に示す。

妊娠及び授乳
これまでに、妊婦又は授乳婦での本剤使用に関する臨床成績はない。

開発計画全体において、治験に参加した患者 1 例で 1 件の妊娠が報告されている（基本語：妊娠時の母体の曝露）。この患者は KVD900-302 試験に参加した患者であり、治験実施医療機関が妊娠を認識するまでの間、5 回の本剤投与を受けたが、妊娠中の本剤投与はなかった。妊娠のため本剤の投与は中止された。最終月経の約 48 日後に流産が生じたが、これは重篤な有害事象とはみなされなかった。この他の詳細は報告されていない。この患者の最後の本剤投与は妊娠の約 3 ヵ月前であったことから、本剤の半減期が短いこと及び薬理学的特性を考慮すると、本剤が妊娠の結果に影響した可能性は低いと考えられる。

また、KVD900-302 試験の男性患者 1 例でパートナーの妊娠が報告された。この妊娠の転帰は正常な出産であった。

非臨床試験（モジュール 2.4）では、本薬をラットに投与したときの胎盤通過性はほとんどみられなかった。妊娠ラット及びウサギを用いた試験では、臨床的に重要な曝露量の本薬投与により胚・胎児への危害は生じないことが示された。

ラットの成績では、本薬及び／又は代謝物は哺乳ラットにおいて乳汁中に移行するが毒性作用は生じないことが示されている。

動物試験において、受胎能に対する影響は認められなかった。

小児での使用
第 3 相試験において、12 歳以上 18 歳未満の青少年患者 32 例に本剤を投与した。青少年と成人で安全性所見の違いは認められなかった。データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）現在、日本で登録された青少年患者はいない。

12 歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されておらず、利用可能な成績はない。

高齢者での使用
高齢患者（65 歳以上）11 例が臨床試験に参加した。このうち、7 例が第 2 相及び第 3 相試験に参加した患者であり（うち 6 例は本剤による発作の治療を受け、1 例は KVD900-201 試験のパート 1 において安全性及び薬物動態評価のために本剤の投与を受けた）、4 例が第 1 相試験に参加した健康被験者であった。

高齢者において、本剤と関連があると考えられる TEAE、重篤な有害事象、及び試験中止に至った TEAE の報告はなかった。

腎障害
推算糸球体濾過量（eGFR）が 90 mL/min/1.73m^2 以下である患者は試験参加から除外されなかった。全被験者安全性解析対象集団の 19.5%の患者がこの基準以下であった。健康被験者又は HAE 患者において、eGFR の低下を含め、本剤に関連すると考えられる腎臓の安全性に関する臨床所見は認められなかった。

肝機能障害
肝機能分類は Child-Pugh スコアに基づく。

- 軽度肝機能障害：Child-Pugh グレード A（スコア 5～6 点）
- 中程度肝機能障害：Child-Pugh グレード B（スコア 7～9 点）
- 重度肝機能障害：Child-Pugh グレード C（スコア 10～15 点）

KVD900-104 試験では、軽度又は中等度の肝機能障害の被験者及び正常な肝機能の被験者を対象に本剤 600 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。この試験で TEAE の報告はなかった。

心電図の結果では、QTc 延長も含め、注目すべき所見はなかった。バイタルサイン及び臨床検査値評価で注目すべき変化はなかった。

KVD900-109 試験（QT/QTc 評価試験）での治療用量を上回る用量を含む本剤の薬物動態及び安全性プロファイルに基づき、軽度の肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。中等度の肝機能障害を有し、かつ強力な CYP3A4 阻害剤を併用している患者では QTc 延長の可能性が排除できないため、追加投与は推奨しない。重度の肝機能障害患者に対する本剤の使用は推奨されない。

過量投与
過量投与による TEAE の報告はなかった。

臨床開発における、最大投与量として 2 時間で 3000 mg の用量を投与した（KVD900-109 試験）。この治療用量を超える用量において、特段の傾向や安全性プロファイルの変化はみられなかった。重篤な有害事象、重度の TEAE 及び試験中止に至った TEAE の報告はなかった。報告された TEAE は、他の第 1 相試験で報告された TEAE の種類、発現頻度及び重症度と一致していた。

2.5.5.9 非臨床成績

本薬の非臨床安全性は包括的な試験パッケージ（ラット及び非ヒト霊長類を用いた最長 26 週間の反復投与毒性試験、ラット及びウサギ生殖発生毒性試験、完全なパッケージの遺伝毒性試験、マウス及びラットがん原性試験、光毒性試験など）において検討している。試験方針及び試験デザインは ICH ガイダンス M3 (R2)、S1A～S1C、S2、S3A、S4、S5 及び S10 に準拠した。

添付文書どおりに本薬を用時投与使用する場合、従来の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、及び生殖発生毒性試験に基づく非臨床成績では、ヒトに対する特別な安全性上の懸念は認められていない。

2.5.5.10 世界での市販経験

本剤はいまだどの国でも市販されていない。

2024 年に米国、欧州、英国、スイス、オーストラリア及びシンガポールで販売承認申請を提出し、米国、欧州、英国及びスイスでは承認された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤の全般的なベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、成人及び 12 歳以上の青少年における HAE 発作の治療を目的とした臨床試験成績は申請用法・用量を裏付けるものである。臨床開発試験では、患者と臨床医の両者にとって臨床的に意義のある評価項目と評価指標に基づき、本剤が安全かつ有効であることが実証された。

本剤の治療の背景、ベネフィット及びリスクの統合的評価を以下の項に記載する。

2.5.6.1 治療の背景

疾患又は症状
HAE は、慢性かつ消耗性で生命を脅かす可能性のある希少疾病である。HAE を発症する時期は様々であるが、ほとんどの患者が 20 歳まで（患者の約半数が 6 歳まで、約 90%が 20 歳まで）に発症する（MacGinnitie 2014, Frank 2016）。HAE は、身体のあらゆる部位で蕁麻疹を伴わずに生じる再発性で通常予測不能な腫脹発作を特徴とする（Bernstein 2018）。HAE により、C1-INH 濃度が低下する（HAE I 型）か又は C1-INH の濃度は正常であるものの機能が障害される（HAE II 型）（Rosen 1965, Germenis 2016）ことで生じる。いずれの病型においても接触系の活性化が制

御されず、血管透過性の亢進及び浮腫が生じる。HAEは日本では難病指定されており、メディカルニーズが高い。

現行の治療

HAE診療ガイドラインには、主要なオンデマンド治療に関する3つの推奨事項が盛り込まれている（Busse 2021, Betschel 2019, Maurer 2022, HAE診療ガイドライン改訂2023年版）。

1) 患者は、部位や重症度にかかわらず、全ての発作の治療を検討すべきである。
2) 腫脹の進行を抑制し、症状を緩和し、消失までの時間を短縮するため、発作は早期に治療すべきである。
3) 早期治療のため、患者は、予防治療の有無にかかわらず、オンデマンド治療薬を常に携帯し、少なくとも2回の発作を治療するのに十分な治療薬をすぐに利用できるようにしておくべきである。

2013年以降のガイドラインで一貫した推奨事項が示されているのに加えて、自己注射が利用できるようになったにもかかわらず、承認された非経口治療薬ではオンデマンド治療を推奨するガイドラインの遵守が困難であり、発作治療の遅れや拒否が生じている。観察試験の成績によると、発作の約3分の1が治療されていない（Zanichelli 2015, Federici 2018, Squeglia 2016、Mendivil 2021）。

治療された発作に関しては、非経口療法の観察研究で、治療実施の大幅な遅れが報告されている（Rojas 2015, Zanicelli 2018, Christiansen 2024）。治療の負担を評価するために米国HAEAが実施した調査に基づくと、過去3ヵ月間に1回以上の発作を治療した患者のコホートでは、直近の発作発現からオンデマンド治療までの平均時間は3.8時間であり、1時間未満での治療は19%であった。治療までの時間は青少年で最も長かった（平均7.7時間）。治療の遅れの原因として、注射剤（特に点滴製剤）の調製に時間がかかること、治療を行うために人目につかず衛生的な場所を見つける必要があること及び注射や点滴に伴う痛みやその他の望ましくない影響が予想されることによるためらいが考えられる（Cohn 2023）。実際、非経口療法は、投与部位の疼痛、紅斑及び腫脹など負担となる投与部位反応が多数生じる（Tachdjian 2023）。

HAE発作の状況と経過を評価するためにKalVista社が実施した別の調査では、診療ガイドラインに反し、ほとんどの患者が、日常生活で外出時に必ずしも治療薬を携帯してはいないことが明らかとなった（Geng 2024）。患者が治療薬を常時携帯していなければ、発作を早期に治療することはできず、全ての発作を治療できる可能性がなくなる。

これらの調査結果から、世界各国のHAE診療ガイドラインやHAE専門医により長年にわたり一貫したメッセージが発信されているにもかかわらず、HAE患者にとって治療の意思決定が複雑であることが明らかになった。

注射剤を常に携帯する必要性、注射薬又は注入薬を自宅以外で調製して投与することの困難さ、発作がいつ発現するかの予測の困難さ、注射部位反応や疼痛の可能性に対する不安など、患者は診療ガイドラインを遵守するうえで困難を抱えている。これらの問題は特に青少年で顕著である。

2.5.6.2 ベネフィット

HAE発作の早期治療介入が治療成果をもたらす主たる要因であることは十分に明らかになっている。

KVD900-201 試験及び KVD900-301 試験では、確立された診療ガイドラインに沿って、患者には発作発現後できるだけ早期に発作を治療するよう指示した。発作発現から本剤投与までの時間の中央値（IQR）は、KVD900-201 試験で 30.0 分（21.0～50.0）、KVD900-301 試験で 41.0 分（6.0～140.0）であった。KVD900-302 試験では実際の使用状況が反映され、発作発現から本剤投与までの時間の中央値（IQR）は 10.0 分（IQR 1.0～69.0 分）であった。KVD900-302 試験の青少年患者（12 歳以上 18 歳未満）では、発作発現から本剤投与までの時間の中央値は 9.0 分（IQR 1.0～70.0 分）であった。

本剤は、経口投与後の T_{max} の中央値は約 1 時間であり（Maetzel 2022、Duckworth 2022）、これより前に薬理学的に有効な濃度に到達し、投与後 15 分後という早い段階で PKa をほぼ完全に阻害する。臨床での薬物動態及び薬力学の特徴は、臨床的有効性を裏付けるものである。

KVD900-201 試験における FAS の有効性解析では、600 mg で治療した 53 回の発作及びプラセボで治療した 53 回の発作を対象とした。KVD900-301 試験の FAS では、300 mg で 87 回、600 mg で 93 回、プラセボで 84 回の計 264 回の発作を治療した。KVD900-302 試験の FAS では、データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）の時点で、患者 134 例が非盲検下で本剤 600 mg により計 1,706 回の発作を治療している。

第 2 相及び第 3 相試験では、合計 239 例の患者が本剤を用いて 1,945 回の発作を治療した。これには、青少年患者（12 歳以上 18 歳未満）32 例による 400 件の発作及び高齢患者（65 歳以上）6 例による 42 件の発作の治療が含まれた。（なお、KVD900-201 試験のパート 1 で別の高齢患者 1 例に対し安全性及び薬物動態評価のために本剤を投与したが、本剤による発作治療は行わなかった）。

プログラム全体で、ベースライン時の発作の重症度には軽度から極めて重度まであらゆるレベルが含まれていた。治療した発作は、頭部／顔面／頸部、胴体、上肢／手、性器、下肢／足、腹部及び喉頭／咽頭などあらゆる部位で生じていた。第 3 相試験では、計 36 件の喉頭発作を本剤で治療した。

第 3 相 KVD900-301 検証試験では、FAS 及び安全性解析対象集団に組み入れられた患者の人口統計学的特性及び疾病特性は一般的な HAE 患者集団を代表するものであり、治験組み入れ時にオンデマンド治療のみを用いていた患者は 83.1%、長期予防治療（ベロトラルスタット、ラナデルマブ、及び C1-INH 製剤など）を用いていた患者は 16.9%であった。本剤で治療した発作のベースライン特性は、治療間で類似していた。試験に参加した患者集団と各地域の HAE 診療ガイドライン下で治療される患者集団との間で、特筆すべき患者背景の差はなかった。

KVD900-301 試験では、本剤 300 mg 又は 600 mg で治療した HAE 発作は主要評価項目（症状緩和開始までの時間）を達成し、プラセボと比較して統計学的に有意に時間が短かった（300 mg で補正後 $p < 0.0001$、600 mg で補正後 $p = 0.0013$）。症状緩和までの時間の中央値は、300 mg、600 mg 及びプラセボで治療した発作でそれぞれ 1.61 時間、1.79 時間及び 6.72 時間であった。KVD900-301 試験では、有効性の主要評価項目の結果が日本人患者でも一貫していた。具体的には、日本のみで解析した場合も含め、地域を問わず本剤 300 mg 及び 600 mg で治療した発作の方がプラセボよりも症状緩和開始までの時間が短かった。本試験で用いた主要評価項目は、臨床専門医及び患者が HAE 患者の症状改善を評価する上で臨床的に意義があると判断したものである。

また、本剤 300 mg 及び 600 mg の有効性は、重要な副次評価項目の結果についてもプラセボと比較して一貫して実証されており、重症度軽減までの時間（それぞれ、補正後 $p = 0.0036$ 及び補正後 $p = 0.0032$）及び完全な発作消失までの時間（それぞれ、補正後 $p = 0.0022$ 及び補正後 $p < 0.0001$）は統計学的に有意に早かった。重症度軽減までの時間の中央値は、300 mg、600 mg

及びプラセボで治療した発作でそれぞれ 9.27 時間、7.75 時間及び 12 時間超であり、発作の完全消失までの時間の中央値は、300 mg、600 mg 及びプラセボで治療した発作でそれぞれ 24 時間超、24.00 時間及び 24 時間超であった。また、KVD900-301 試験における重要な副次評価項目の有効性の結果は、日本のみで解析した場合も含め、地域を問わず一貫していた。

二重盲検プラセボ対照試験（KVD900-201 試験パート 2 及び KVD900-301 試験）を併合した有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析の結果は、KVD900-301 試験のみの結果と一貫していた。

KVD900-301 試験では、300 mg と 600 mg の間で主要評価項目及び重要な副次評価項目に対する治療効果を比較するために、比例ハザード回帰による ad hoc 解析を実施した。300 mg と 600 mg の用量間で、有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目に差は認められなかった。

本剤の二重盲検試験はいずれも、部分集団内で治療効果を統計的に検証する検出力を有していなかった。二重盲検無作為化試験を併合して有効性成績を統合することにより、より多くの症例数で部分集団ごとに有効性評価項目を示すことができた。有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目に関するこれらの併合解析は、全ての部分集団（年齢、ベースライン時の発作の重症度、ベースライン時の発作の部位、性別、人種、体重、地理的地域［日本を含む］、発作開始から 1 回目の本剤投与までの時間など）で全体の結果と一致した。全試験を通して、喉頭発作の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析結果は全体の結果と一致した。

上記に示した併合解析に基づく部分集団に加え、KVD900-301 試験では部分集団別の有効性結果の解析を行った。KVD900-301 試験における有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析結果は、解析した全部分集団（予防治療の有無や HAE の病型など、KVD900-201 試験では設定しなかった。よって、［統合解析に含まれない］部分集団を含む）について、全体の結果と一致した。

現在継続中の非盲検第 3 相 KVD900-302 試験から、有効性の補足的な成績が得られている。KVD900-302 試験で評価している用量は 600 mg であるが、300 mg と 600 mg の間で有効性に差がないことから、有効性成績は関連性があり、申請用量 300 mg の補足的なエビデンスとなる。全ての発作について、症状緩和開始までの時間の全知的な中央値は 2.2 時間（日本人患者では 2.44 時間）、重症度軽減までの時間の中央値は 8.28 時間（日本人患者では 1.93 時間）、発作の完全消失までの時間の中央値は 21.08 時間（日本人患者では 24 時間超）であった。症状緩和開始までの時間、重症度軽減までの時間、及び発作の完全消失までの時間において、全発作を通して（すなわち、治療した最初の発作から治療した最後の発作まで）特段の傾向は認められなかった。

KVD900-301 試験で用いた無作為化、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験デザインは、対象患者集団において、複数用量の実薬治療とプラセボ治療の有効性及び安全性プロファイルを比較するための試験として許容される手法である。第 2 相及び第 3 相の二重盲検試験は、適切かつ十分に管理された試験として、有効性及び安全性の十分なエビデンスが確実に得られるよう計画され、実施された。治験実施医療機関及び業務委託研究機関の定期的なモニタリングを通じて、試験実施状況を継続的に精査した。各試験とも、治験実施計画書の逸脱率が低く、本剤投与の遵守率は高かった。

検証試験（KVD900-301 試験）に参加した患者集団と申請効能・効果の対象集団との間に重要な差はなかった。実臨床で想定される本剤の使用を評価するために、多くの要素を検証試験のデザインに組み込んだ。まず、発作の治療のために必要に応じて患者が追加投与することを許容した。また、KVD900-301 試験では、HAE I 型と II 型の両方の患者を対象としたほか、治験組み入れ時にオンデマンド治療のみを受けている患者だけでなく長期予防治療を受けている患者も試験対象

とした。予防治療を受けている患者は、試験期間を通じて予防治療を継続することを許容した。治験実施計画書では、患者に現行の診療ガイドラインに従って発作を治療するよう推奨した。したがって、発作の重症度及び部位を問わず発作発現後できるだけ早期に治療することが望ましいとした。登録された患者の年齢範囲は、申請予定の効能・効果と一致している。

KVD900-301 試験は可能な限り包括的であるようにデザインしたが、治験実施の目的から、実臨床で想定される本剤の使用を反映するには限界があり、スクリーニング前の 3 ヵ月間の発作が 1 回以下の患者を除外し、治験中に治療する発作は患者 1 例につき 3 回のみとした。KVD900-302 試験では、患者は希望する回数の発作を治療することが可能とし、CSR の中間データカット日（2024 年 9 月 14 日）の時点で本剤により治療した発作件数の中央値は 8 件であった。本剤の投与頻度（投与回数／月）の中央値は 1.48 回（範囲：0.1～9.3）であった。KVD900-302 試験の期間中に一人の患者が治療した最大発作件数は 61 件であった。現在までに計 85 例の患者が 6 回以上の発作を治療している。日本人患者における本剤で治療した発作件数の中央値は 6.5 件（範囲：3～39）であった。7 例（58.3%）が 6 件以上の発作を治療した。

HAE は希少疾患であるため、KVD900-301 試験は十分な数の患者を登録するために大規模な多施設共同試験とした。有効性成績に対する施設効果を示す証左はなく、部分集団解析に基づくと、地理的地域も主要評価項目の結果に影響を及ぼさなかった。

2.5.6.3 リスク

本承認申請を目的とした臨床開発プログラムでは、747 例の個別の試験参加者に薬剤（本剤、プラセボ、及び／又は DDI 併用薬）を 1 回以上投与し、このうち 696 例に本剤を投与した。第 3 相試験では、日本人患者 12 例に本剤を投与し、第 1 相試験（KVD900-110 試験）では健康な日本人被験者 25 例に本剤を投与した。

第 2 相及び第 3 相試験には計 254 例の患者が参加し、第 1 相試験には 493 例の被験者が参加した（DDI 試験に 129 例、DDI 以外の試験に 364 例）。第 2 相及び第 3 相試験の患者 254 例のうち、249 例にこれまでに本剤を 1 回以上投与している。これには、KVD900-201 試験のパート 1 で安全性及び薬物動態評価の一環として本剤を投与したが、パート 2 で本剤による発作の治療を行わなかった 10 例が含まれている。計 239 例の患者に本剤を用いて 1,945 件の発作を治療した。データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）までの臨床開発プログラム全体で、本剤 300 mg 以上が計 3,539 回投与され、本剤 600 mg 以上が 3,398 回投与された。KVD900-301 検証試験では、青少年患者（13 例）に 300 mg を計 10 回、600 mg を計 11 回、プラセボを計 9 回投与した。現在継続中の非盲検長期第 3 相 KVD900-302 試験では、現在までの本剤の投与頻度（投与回数／月）の中央値は 1.48 回（範囲：0.1～9.3）であった。KVD900-302 試験の期間中に一人の患者が投与した最大投与回数は 76 回（治療した発作件数 61 件）であった。

第 2 相及び第 3 相二重盲検試験では、大部分の発作が本剤の単回投与により治療された（300 mg：66.3%、600 mg：77.1%、プラセボ：71.7%）。KVD900-301 試験では、必要に応じて（患者の判断）各発作に対して各々に割り付けられた本剤の 2 回目の投与を可能とし、上記以外の発作（300 mg：33.7%、600 mg：22.9%、プラセボ：28.3%）に本剤を 2 回投与した。なお、KVD900-201 試験では本剤 600 mg の単回投与のみが可能であったため、600 mg 及びプラセボの成績にはこの影響がある。KVD900-302 試験では、データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）の時点で、短期予防のための使用（KVD900-302 試験で許容されている）を除き、134 例中 17 例（12.7%）が、本剤の 3 回投与により計 24 件の発作（1,706 件の発作の 1.4%）を治療した。

臨床安全性の包括的な解析を実施した。これには、TEAE 及び重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン所見及び心電図などが含まれる。

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団において、いずれかの用量の本剤投与後に 2%以上の患者で報告された TEAE は頭痛（300 mg 投与で 1 例［1.2%］、600 mg 投与で 7 例［4.6%］、プラセボ投与で 4 例［2.9%］）のみであった。また、いずれかの用量の本剤投与後に 2%以上の患者で報告された治療期間中（本剤投与後 3 日以内）に発現した TEAE は頭痛のみであった（600 mg 投与で 6 例［4.0%］、プラセボ投与で 3 例［2.2%］）。全体として、本剤投与後における治療期間中の TEAE は、プラセボと類似していた。KVD900-301 試験の日本人患者においても、本剤の投与後における TEAE の発現率は、プラセボと比較して同程度であった。

ほぼ全ての TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、報告された事象の重症度において本剤とプラセボとの間に傾向は認められなかった。TEAE の重症度又は発現頻度において用量依存的な明らかな悪化や増加は認められず、投与回数又は曝露に基づく TEAE の重症度又は発現頻度に明らかな傾向はなかった。

TEAE の大半は治験担当医師により本剤と関連なしと判断され、本剤と関連ありと判断された TEAE は本剤投与後とプラセボ投与後で類似していた。

第 3 相検証試験では、副作用（いずれかの用量の本剤投与後に 1%以上の患者で発現し、プラセボ投与後よりも発現頻度が高い TEAE と定義）は、消化不良及び疲労（各 1 例 1 件）であった。データカットオフ日（2024 年 9 月 14）時点で、非盲検 KVD900-302 試験において本剤と関連ありと判断される消化不良及び疲労は報告されていない。データカットオフ日現在、いずれの第 3 相試験においても、日本人患者での消化不良及び疲労は報告されていない。

本剤は経口錠剤であるため、注射部位反応は報告されない。現在 HAE 発作に使用されている非経口のオンデマンド治療の一部で添付文書に記載されているような過敏症又は動脈及び静脈の血栓塞栓事象の証左は認められていない。

TEAE の大半は試験終了時までに回復し、TEAE による試験中止の頻度は低かった。

臨床開発プログラム全体で、患者 13 例に計 20 件の重篤な TEAE が報告された。患者 3 例で計 4 件の重篤な有害事象が本剤投与後 3 日以内（すなわち、治療期間中）に発現した。治験担当医師により本剤と関連ありと判断されたものはなく、プログラム全体で重篤な副作用や SUSAR は報告されていない。日本人患者では、重篤な有害事象は報告されなかった。

試験中に死亡は発生しなかった。本剤を投与された 7 例の HAE 患者又は健康被験者で、試験中止及び／又は本剤の投与中止に至った TEAE が計 8 件報告された（KVD900-302 試験 5 例、第 1 相 DDI 試験の健康被験者 2 例）。日本人患者では、試験中止に至った TEAE は報告されなかった。

特に注目すべき有害事象は認められず、安全性成績を検討した結果、意味のある傾向は認められなかった。

肝機能検査、バイタルサイン及び心電図などの臨床検査評価において、本剤に関し特記すべき傾向は認められていない。第 2 相及び第 3 相試験の患者において、臨床検査値に関連する TEAE で本剤と関連ありと判断された事象の報告はなかった。KVD900-104 試験では、軽度又は中等度の肝機能障害の被験者及び正常な肝機能の被験者を対象に本剤 600 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

非臨床及び臨床成績に基づくと、本剤に関して重要な特定されたリスクは認められていない。

全体として、日本人と非日本人とで HAE 患者の安全性プロファイルは一貫していた。日本において本剤の使用に関する安全性上の懸念はない。

第 3 相試験において、12 歳以上 18 歳未満の青少年患者 32 例に本剤を投与した。高齢患者（65 歳以上）11 例が本剤を投与し、その内訳は第 2 相及び第 3 相試験の患者が 7 例（うち 6 例は本剤による発作の治療を受け、1 例は KVD900-201 試験のパート 1 において安全性及び薬物動態評価のために本剤の投与を受けた）、第 1 相試験の健康被験者が 4 例であった。年齢群に基づく安全性プロファイルの差は認められていない。

第 3 相試験では、計 36 件の喉頭発作を本剤で治療した。喉頭発作後、治療期間中（すなわち、本剤投与後 3 日以内）の事象として、1 例で悪心及び嘔吐（本剤と関連ありと判断された）、1 例で追加の HAE 喉頭発作 2 件（本剤と関連なし）及び 1 例でリンパ節症（本剤と関連なし）が報告された。喉頭発作後、嚥下障害の事象は認められなかった。本剤の添付文書には、喉頭発作の治療後は直ちに医師の診断を受けるよう患者に助言すべきであるとの警告及び注意事項を記載する。

以下の用量調節法を提案する。

1) 強いCYP3A4誘導剤を使用している中等度の肝機能障害患者では、本剤300 mgの単回投与が推奨され、追加投与は推奨されない。

上記以外の用量調節は推奨されない。

妊婦又は授乳婦での本剤の使用に関する成績はない。授乳婦には、期待される治療効果が治療に伴うリスクを上回る場合にのみ本剤を投与すべきである。本剤の授乳婦への使用に関する臨床経験はない。動物で得られた薬力学／毒性成績から、本剤及びその代謝物の乳汁中への排泄が示されている。

ヒトの生殖能に対する本剤の影響に関する成績はない。

12 歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

HAE は、慢性かつ衰弱性で生命を脅かす可能性のある希少疾病であり、身体のあらゆる部位で蕁麻疹を伴わない再発性で通常予測不能な腫脹発作を特徴とする。

注射薬によるオンデマンド治療が利用可能であるが、患者が診療ガイドラインを遵守しやすくするという点において、オンデマンド治療には重大なアンメットニーズがある。

本剤は、HAE 発作のオンデマンド治療のために開発された経口 PKa 阻害薬であり、患者が診療ガイドラインを遵守しやすくすることにより、アンメットニーズに対処して HAE の管理を変革し、治療成果の改善につながる可能性がある。

本剤は発作後速やかな投与が可能で迅速に吸収され、使用前の医療従事者による患者訓練は必要なく、患者にとって容易で利便性の高い経口製剤である。

臨床開発プログラムの結果から、患者に対する強固で臨床的に重要なベネフィットとして、本剤が本剤を投与するまでの時間を最小限に抑え、症状緩和開始までの時間を短縮させることが明らかとなっている。

KVD900-301 試験成績から、本剤により全ての年齢層の患者が HAE 発作に気づいた時点で治療することが可能であること、また本剤はプラセボと比較して症状緩和開始までの時間の短縮に有効であるとの証左が得られている。二重盲検プラセボ対照第 2 相 KVD900-201 試験では同じ尺度を用いた症状緩和開始までの時間を副次評価項目に設定し、補足的な証左が得られている。

また、KVD900-301 試験では、重要な副次評価項目である重症度軽減までの時間及び発作の完全消失までの時間は、本剤投与の方がプラセボ投与よりも統計学的に有意に早かった。

二重盲検試験の併合解析及び第 3 相検証試験単体の結果のいずれからも、有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する解析では、全ての部分集団（性別、人種、患者の年齢、体重、地理的地域［日本を含む］、発作開始から 1 回目の本剤投与までの時間、発作部位、ベースライン時の発作の重症度、予防治療の有無、及び HAE の病型）で全体の結果と一致していた。

日本人集団と全体集団との間で有効性に関する結論に差は認められないため、有効性成績全体を日本人患者に外挿することが可能である。

第 2 相及び第 3 相試験、並びに第 1 相試験の併合安全性成績を検討した結果、本剤の安全性プロファイルは許容可能で一貫しており、特徴が十分に明らかになった。

臨床プログラム全体を通して、本剤は健康被験者及び HAE I 型又は II 型の成人及び 12 歳以上の青少年患者の双方で安全性を示し、忍容性も良好であった。

本剤投与後、プラセボと比較して、本剤と関連のある TEAE の発現頻度又は重症度において、その種類及び頻度に特段の傾向は認められなかった。第 3 相検証試験では、副作用（治療期間中に発現した本剤と関連のある TEAE のうち、いずれかの用量の本剤投与後に 1%以上の患者で発現し、プラセボ投与後よりも発現頻度が高い TEAE）は、消化不良及び疲労（各 1 例 1 例）であった。

潜在的なリスクを軽減するために、用法・用量に対する 1 つの用量調節法を提案している。

日本人と非日本人とで HAE 患者の安全性プロファイルは一貫していた。日本において本剤の使用に関する安全性上の懸念はない。

本剤の安全性データベースから、本剤の安全性プロファイルの特徴を明らかにし、ベネフィット・リスク評価に必要な情報を提供し、日本での承認申請を裏付ける試験成績が得られている。