2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

KalVista Pharmaceuticals

目次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景及び概要 4
2.7.1.1.1 緒言 4
2.7.1.1.2 原薬の物理的及び化学的性質 4
2.7.1.1.3 生体試料中薬物濃度分析法の概要 4
2.7.1.2 個々の試験の結果 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.4 付録 11

表一覧

表 1: ヒト血漿及び乾燥血液を用いた生体試料中薬物濃度分析法 6
表 2 第I相試験で用いた製剤一覧 8
表 3 第II相及びIII相試験で用いた製剤一覧 9
表 4 市販予定製剤及び臨床試験で用いた製剤処方 10

略語一覧

略語	英語	日本語
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学分類システム
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
PKa	plasma kallikrein	血漿カリクレイン
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概要

2.7.1.1.1 緒言

セベトラルスタット（以下、「本薬」という）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）発作の経口治療薬として開発された、ヒト血漿カリクレイン（PKa）に対する新規低分子阻害薬である。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することを想定している。

本薬の種々の製剤（フィルムコーティング錠、口腔内崩壊錠［別名：OD 錠］、非フィルムコーティング錠、粉末充填カプセルなど、以下セベトラルスタット製剤を「本剤」という）を用いて評価を行った。第 3 相検証試験（KVD900-301 試験）では、白色楕円形の 300 mg フィルムコーティング錠を用いた。第 3 相非盲検試験（KVD900-302 試験）では、白色楕円形の 300 mg フィルムコーティング錠及び黄色楕円形の 300 mg フィルムコーティング錠を用いた。予定する市販製剤は、黄色楕円形の 300 mg フィルムコーティング錠である。製剤に新添加剤は使用していない。投与経路は経口である。

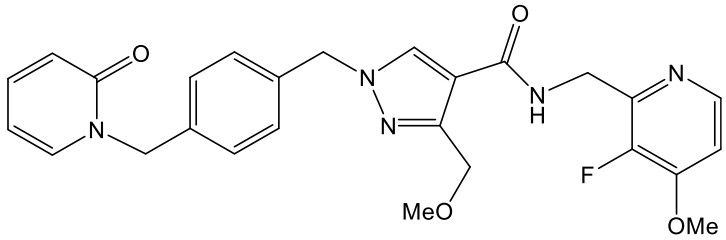
本剤は生物薬剤学分類システム（BCS）クラス IV 化合物に分類される。本剤が低溶解性であること（モジュール 2.2.P.2）及びヒトでの経口吸収率が 85%以上でなかったことに基づいて分類した。

予定する市販製剤（300 mg フィルムコーティング錠）の開発の詳細をモジュール 2.3.P.2 に示す。当該項目には、第 2 相臨床試験（KVD900-201 試験）で用いた 100 mg 錠の溶出試験のデータとの比較を含む。

臨床検体分析のための生体試料中薬物濃度分析法の詳細を以下に示す。

2.7.1.1.2 原薬の物理的及び化学的性質

本薬の分子式は $C_{26}H_{26}FN_5O_4$ である。



化学名（JAN）は *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 - カルボキサミドである。

2.7.1.1.3 生体試料中薬物濃度分析法の概要

ヒト血漿及び乾燥血液中セベトラルスタット定量のための分析法のバリデーションは、York Bioanalytical Solutions 社（英国）が ICH M10（2022 年）ガイドラインに従って行った（YDS/072 試験［抗凝固剤：K_2EDTA、範囲：1～1,000 ng/mL］、YDS/090 試験［抗凝固剤：K_2EDTA、範囲：100～50,000 ng/mL］、YDS/103 試験［乾燥血液、抗凝固剤：K_2EDTA、範囲：40～20,000 ng/mL］）。全アッセイの内部標準には D_8-重水素化セベトラルスタット（KV126341）を用いた。

ヒト血漿及び乾燥血液中セベトラルスタット定量のための生体試料中薬物濃度分析法について、精度、バイアス、希釈の妥当性、システム適合性（キャリーオーバー、感度、クロマトグラフィー）、特異性、マトリックス効果、頑健性、試験で設定した温度での短期及び長期保存性、並びに回収率を評価した。ヒト乾燥血液中本薬測定のための分析法では、抗凝固剤及び血液ヘマトクリットの影響を検討した。

- YDS/072 試験では、タンパク質沈殿の後、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いたヒト血漿中セベトラルスタット測定のための分析法のバリデーションを行った（濃度範囲：1～1,000 ng/mL、検体量：25 µL）。YDS/072 試験に記載されたこの方法を用いて、ヒト血漿検体（抗凝固剤：K_2EDTA）中のセベトラルスタットを測定した。血漿検体（25 µL）を、内部標準を含むメタノール：水（1:1）25 µL と混合した。アセトニトリル（200 µL）を添加し、混合及び遠心分離を行った後、上清 50 µL を 0.2%ギ酸水溶液 200 µL で希釈した。
- YDS/090 試験では、高濃度血漿検体の分析のために、高濃度範囲（100～50,000 ng/mL）で、タンパク質沈殿の後、LC-MS/MS 法を用いたヒト血漿（抗凝固剤：K_2EDTA）中セベトラルスタット測定のための分析法のバリデーションを行った。血漿検体（25 µL）を、内部標準を含むメタノール：水（1:1）25 µL と混合した。アセトニトリル（400 µL）を添加し、混合及び遠心分離を行った後、上清 25 µL を 0.2%ギ酸水溶液 500 µL で希釈した。
- YDS/103 試験では、青年及び小児患者での検体を容易に採取するために、乾燥血液中セベトラルスタット定量法を開発した。液抽出の後、LC-MS/MS 法を用いた Mitra® tips 内のヒト乾燥血液（抗凝固剤：K_2EDTA）中セベトラルスタット測定のための分析法のバリデーションを行った（濃度範囲：40～20,000 ng/mL、検体量：10 µL）。

ヒト血漿及び乾燥血液を用いた生体試料中薬物濃度分析法を表 1 に示す。

表 1:　　ヒト血漿及び乾燥血液を用いた生体試料中薬物濃度分析法

Species/ Matrix	Human/ Plasma	Human/ Plasma	Human/ Dried Blood
Study	YDS/072	YDS/090	YDS/103
Range (ng/mL)	1 - 1,000	100 - 50,000	40 - 20,000
Dilution	20x	10x	10x
Intra-assay precision	≤9.4%	≤12.1%	≤7.2%
Intra-assay accuracy	≤±11.0%	≤±7.7%	≤±10.0%
Inter-assay precision	≤11.0%	≤9.0%	≤6.8%
Inter-assay accuracy	≤±6.5%	≤±3.7%	≤±2.5%
Stability	366 days (-20/-80ºC) (YDS/073)	153 days (-20ºC) (YDS/133)	202 days (room temperature) (YDS/118)
Clinical Trial(s) Supported by Method	Study KVD900-101; Study KVD900-103; Study KVD900-104; Study KVD900-106[a]; Study KVD900-107; Study KVD900-108; Study KVD900-110, Study KVD900-112[b], Study KVD900-113	Study KVD900-102; Study KVD900-109; Study KVD900-201	KVD900-302a

[a] Selectivity was assessed in the presence of co-administered compounds, itraconazole, eltrombopag, quinidine, or phenytoin
[b] Selectivity was assessed in the presence of co-administered compounds, verapamil, efavirenz, cimetidine, or modafinil

YDS/072 試験に記載された測定法は、検討した濃度範囲で直線的であった。YDS/090 試験及び YDS/103 試験では、二次回帰モデルを用いて、濃度-反応関係を示した。精度及び真度の値は定量下限（LLOQ）ではない品質管理検体から得た値であり、LLOQ の精度及び真度データは全て判定基準を満たした。

測定はマトリックス効果（溶血、脂肪血漿など）による影響を受けなかった。YDS/072 試験では、許容限度値外のキャリーオーバーが観察され、マトリックス効果の潜在的影響を最小化するための予防策を講じる必要が生じた。YDS/090 試験ではキャリーオーバーを評価し、予防策により影響はないと結論付けられ、キャリーオーバーは許容可能と判断した。YDS/103 試験では、キャリーオーバーが認められたが、許容可能な範囲であると考えた。

短期安定性評価では、5 回凍結解凍した後の血漿（抗凝固剤：K_2EDTA）中、本薬は室温で最大 24 時間安定であり、全血中でも氷冷下及び室温で最大 2 時間安定であることが確認された。調製した試料抽出物（抗凝固剤：K_2EDTA）中の本薬は 4°C で 72～121 時間安定である。

長期安定性評価では、YDS/073 試験の結果、-20°C 及び-80°C で保存したヒト血漿中セベトラルスタットは最大 12 ヵ月安定であった（抗凝固剤：K_2EDTA、範囲：1～1,000 ng/mL）。YDS/090 試験の結果、-20°C～-80°C で保存したヒト血漿中セベトラルスタットは最大 60 日間安定であった（K_2EDTA、範囲：100～50,000 ng/mL）。YDS/133 試験の結果、-20ºC で保存したヒト血漿中本薬は最大 153 日間安定であった（K_2EDTA、範囲：100～50,000 ng/mL）。YDS/118 試験の結果、室温で保存した Mitra® tips 内のヒト乾燥血液中本薬は 202 日間安定であった（K_2EDTA、範囲：40～20,000 ng/mL）。

KVD900-106 試験（YDS/110 試験、K_2EDTA、範囲：1～1,000 ng/mL）の生体試料中薬物濃度分析報告書によると、併用化合物（イトラコナゾール、エルトロンボパグ、キニジン、フェニトイン）の予想最高血漿中濃度をそれぞれ添加した血漿検体中の本薬の特異度に影響はなかった。また、YDS/110 試験の結果、-20°C 保存下、予想最高血漿中濃度の併用化合物イトラコナゾール及びエルトロンボパグ存在下で 86 日間、併用化合物キニジン存在下で最大 72 日間、併用化合物フェニトイン存在下で最大 71 日間、本薬は安定であった。

KVD900-112 試験（YDS/132 試験、K_2EDTA、範囲：1～1,000 ng/mL）の生体試料中薬物濃度報告書によると、併用化合物（ベラパミル、エファビレンツ、シメチジン、モダフィニル）の予想最高血漿中濃度をそれぞれ添加した血漿検体中の本薬の特異度に影響はなかった。また、YDS/132 試験の結果、-20°C 保存下、予想最高血漿中濃度の併用化合物ベラパミル存在下で 86 日間、併用化合物エファビレンツ存在下で 72 日間、併用化合物シメチジン及びモダフィニル存在下で 90 日間、本薬は安定であった。

ヒト血漿中セベトラルスタット濃度を測定した試験における分析法の性能をモジュール 2.7.1.4（付録）に示した。

2.7.1.2 個々の試験の結果

バイオアベイラビリティの比較、本薬のバイオアベイラビリティに対する食物の影響、本薬の吸収、代謝、排泄及びその他の臨床薬理試験を評価した臨床データの結果と考察をモジュール 2.7.2 に示した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

製剤の開発経緯及び最終製剤の選択の経緯、並びに製剤間の類似性をモジュール 2.3.P.2 に示した。開発プログラムの過程で製剤変更が行われたが、異なる製剤で得られたすべての試験成績は最終市販製剤の妥当性を示すものであった。

第 I 相臨床試験に用いた製剤を**表 2** に第 II、III相に用いた製剤を**表 3** に示した。これらの処方は**表 4** に示した。

表 2　　第 I 相試験で用いた製剤一覧

試験番号	バッチNo	原薬バッチ (製造所)	含量/色/剤形	形状	製造方法
Phase 1 (Part A)/ KVD900-101	KAL/17/0359 KAL/17/0360	CS16-008A-1604 (Symeres)	5 mg powder-in-capsule formulation 100 mg powder-in-capsule formulation	NA	API in Capsule
Phase 1 (Part B)/ KVD900-101	KAL/17/0360 KAL/18/0390	CS16-008A-1604 (Symeres)	100 mg powder-in-capsule formulation 100 mg uncoated tablet	NA Round	API in Capsule Wet granulation, compression
Phase 1 (Part C)/ KVD900-101	KAL/18/0389	CS16-008A-1604 (Symeres)	100 mg white film-coated tablet (Opadry II white 32K280000)	Round	Wet granulation, compression, coating
Phase 1/ KVD900-102	KAL/18/0389	CS16-008A-1604 (Symeres)	100 mg white film-coated tablet (Opadry II white 32K280000)	Round	Wet granulation, compression, coating
Phase 1/ KVD900-103	01JUN2020-8411862	RLM 190 (Pharmaron)	300 mg powder-in-capsule using ^{14}C radiolabelled API	NA	API in Capsule
Phase 1/KVD900-104	21B06G	A2005A0058 (Zach)	300 mg, white film-coated tablet Opadry II White (85F280012)	Oval	Dry granulation, compression, coating
Phase 1/ KVD900-106	21B06G	A2005A0058 (Zach)			
Phase 1/ KVD900-107	21B06G	A2005A0058 (Zach)			
Phase 1/ KVD900-108	21B06G	A2005A0058 (Zach)			
Phase 1 /KVD900-110	21B06G	A2005A0058 (Zach)			
Phase 1/ KVD900-112	21B06G	A2005A0058 (Zach)			
Phase 1/ KVD900-109	22D05G	A2109A0061 (Zach)	300 mg, yellow film- coated tablet Opadry QX Yellow (321A220055) Opadry EZ Clear (254U590005)	Oval	Dry granulation, compression, coating

表 3　　第Ⅱ相及びⅢ相試験で用いた製剤一覧

試験番号	バッチNo	原薬バッチ（製造所）	含量/色/剤形	形状	製造方法
Phase 2/ KVD900-201	KAL/18/0389	CS16-008A-1604 (Symeres)	100 mg, white film coated tablet (Opadry II white 32K280000)	Round	Wet granulation, compression, coating
Phase 3/ KVD900-301	21B06G	A2005A0058 (Zach)	300 mg, white film-coated tablet Opadry II White (85F280012)	Oval	Dry granulation, compression, coating
Phase 3/ KVD900-302	21D03G	A2005A0092 (Zach)	300 mg, white film-coated tablet Opadry II White (85F280012)	Oval	Dry Granulation, compression, coating
	21F01G	A2005A0092 (Zach)			
	22D05G	A2109A0061 (Zach)	300 mg, yellow film-coated tablet Opadry QX Yellow (321A220055) Opadry EZ Clear (254U590005)	Oval	Dry granulation, compression, coating
	23A09G	A2208A0021 (Zach)			
	23B17G	A2208A0021 (Zach)			

表 4　　市販予定製剤及び臨床試験で用いた製剤処方

Component	Composition (% w/w)		
	Clinical Phase 1 and 2 Trials	**Clinical Phase 3 Trials**	**Clinical Phase 1 and 3 Trials + Intended Commercial Formulation**
Product Description	Sebetralstat 100 mg white film-coated tablet	Sebetralstat 300 mg white film-coated tablet	Sebetralstat 300 mg yellow film-coated tablet
Sebetralstat	33.33	55.9	55.9
Microcrystalline Cellulose (PH101)	43.67	34.9	34.9
Croscarmellose Sodium	4.0	4.7	4.7
Povidone	3.0	3.5	3.5
Microcrystalline Cellulose (PH102)	15.0		
Magnesium Stearate	1.0	1.0	1.0
Total	**100.0**	**100.0**	**100.0**
Opadry II White 32K280000	3.0		
Opadry II White (85F280012)		4.0	
Opadry QX Yellow (321A220055)			3.0
Opadry EZ Over-coat (254U590005)			2.0

Source : Module 3.2.P.2.2.1 Formulation Development, Table 12

さらに、KVD900-101（パート A およびパート B）では粉末カプセル製剤（PIC）を使用し、KVD900-103 では放射性標識セベトラルスタット[^{14}C] 300 mg をカプセルに入れて使用した。

全体として、ヒト血漿及び乾燥血液中セベトラルスタットの定量化に用いた生体試料中薬物濃度分析法は、バリデーションの結果、真度、精度、特異性及び頑健性において満足できるものであり、生体試料中の本薬濃度測定に適切であることが示された。長期凍結安定性においても、臨床試験検体分析の妥当性が示された。

2.7.1.4 付録

付録: 分析法の性能－血漿検体中のセベトラルスタット濃度

Bioanalytical Report Number	Associated Clinical Trial/ Method Validation Report	Validation Experiment Dates	Number of Samples/ Subjects	Validated Assay Range	Storage Conditions	Mean Accuracy Range	Precision (Low, Med, High QC)	Bias Range	Incurred Sample Reproducibility	Conclusion
YDS/078	Study KVD900-101/ YDS/072	25 Jan 2018 to 06 Sep 2018	1,928 (primary samples)/ 84 subjects	1 ng/mL to 1,000 ng/mL	-20°C	97.5% to 102.0%	≤10.3%	-0.9% to 0.3%	Acceptable 123/132 (93.2%) of samples met acceptance criteria	All runs met acceptance criteria for the calibration curve standards and QC samples used in the final data, demonstrating the reliable performance of the method during analysis of the study samples
YDS/088	Study KVD900-102/ YDS/072; YDS/090	24 Sep 2019 to 20 Dec 2019	1,222 (primary) samples/ 42 subjects	100 ng/mL to 50,000 ng/mL	-80°C	98.8% to 101.5%	≤8.0% Note: also included intermediate QC sample	-2.8% to 4.7%	Acceptable 85/90 (94.4%) of samples met acceptance criteria	All runs met acceptance criteria for the calibration curve standards and QC samples used in the final data, demonstrating the reliable performance of the method during the analysis of the study samples
YDS/094	Study KVD900-103/ YDS/072; YDS/090	16 Jun 2020 to 03 Jul 2020	96 (primary) samples/ 6 subjects	1 ng/mL to 1,000 ng/mL	-80°C	96.3% to 102.5%	7.0% (low), 4.6% (med), 2.2% (high)	3.8% to 6.3%	Acceptable 20/20 (100%) of samples met acceptance criteria	All runs met acceptance criteria for the calibration curve standards and QC samples used in the final data, demonstrating the reliable performance of the method during analysis of the study samples

Bioanalytical Report Number	Associated Clinical Trial/ Method Validation Report	Validation Experiment Dates	Number of Samples/ Subjects	Validated Assay Range	Storage Conditions	Mean Accuracy Range	Precision (Low, Med, High QC)	Bias Range	Incurred Sample Reproducibility	Conclusion
YDS/108	Study KVD900-104/ YDS/072	01 Nov 2021 to 24 Mar 2022	480 (primary) samples/ 24 subjects	1 ng/mL to 1,000 ng/mL	-20°C	97.9% to 105.5%	≤6.8%	-1.8% to 4.3%	Acceptable 46/48 (95.8%) met acceptance criteria	All runs met acceptance criteria for the calibration curve standards and QC samples used in the final data, demonstrating the reliable performance of the method during analysis of the study samples
YDS/110	Study KVD900-106/ YDS/072	09 Nov 2021 to 08 Jun 2022	2,301 (primary) samples/ 65 subjects	1 ng/mL to 1,000 ng/mL	-20°C; Analyzed within the established storage periods of 86 days for sebetralstat in the presence of itraconazole and eltrombopag and 71 days for sebetralstat in the presence of quinidine and phenytoin	98.6% to 102.5%	≤7.4%	0.0 to 2.3%	Acceptable 163/167 (97.6%) met acceptance criteria	All runs met the acceptance criteria for the calibration curve standards and QC samples used in the final data, demonstrating the reliable performance of the method during analysis of the study samples
YDS/109	Study KVD900-107/ YDS/072	27 Aug 2021 to 18 Oct 2021	1,869 (934 primary and 935 back-up)/ 26 subjects	1 ng/mL to 1,000 ng/mL	-20°C	97.8% to 105.5%	≤7.7%	0.8% to 1.4%	Acceptable 91/94 (96.8%) met acceptance criteria	All runs met the acceptance criteria for the calibration curve standards and QC samples used in the final data, demonstrating the reliable performance of the method during analysis of the study samples

Bioanalytical Report Number	Associated Clinical Trial/ Method Validation Report	Validation Experiment Dates	Number of Samples/ Subjects	Validated Assay Range	Storage Conditions	Mean Accuracy Range	Precision (Low, Med, High QC)	Bias Range	Incurred Sample Reproducibility	Conclusion
YDS/116	Study KVD900-108/ YDS/072	05 Apr 2022 to 20 Apr 2022	1,941 (primary)/ 36 subjects	1 ng/mL to 1,000 ng/mL	-20°C	97.0% to 104.5%	≤7.0%	-5.5% to 6.7%	Acceptable 144/148 (97.3%) met acceptance criteria	All runs met the acceptance criteria for the calibration curve standards and QC samples used in the final data, demonstrating the reliable performance of the method during analysis of the study samples
YDS/133	Study KVD900-109/ YDS/090	14 Apr 2023 to 05 Sep 2023	4,129 (2,068 primary and 2,061 back-up)	100 ng/mL to 50,000 ng/mL	-20°C	98.2% to 104.7%	≤7.9%	-1.8% to 4.7%	Acceptable 75/80 (93.8%) met acceptance criteria	All runs met the acceptance criteria for the calibration curve standards and QC samples used in the final data, demonstrating the reliable performance of the method during analysis of the study samples
YDS/111	Study KVD900-110/ YDS/072	10 Jan 2022 to 01 Jul 2022	1,183 (primary)/ 74 subjects	1 ng/mL to 1,000 ng/mL	-20°C	97.0% to 104.5%	≤6.3%	-3.6% to 6.7%	Acceptable 91/93 (97.8%) met acceptance criteria	All runs met the acceptance criteria for the calibration curve standards and QC samples used in the final data, demonstrating the reliable performance of the method during analysis of the study samples

Bioanalytical Report Number	Associated Clinical Trial/ Method Validation Report	Validation Experiment Dates	Number of Samples/ Subjects	Validated Assay Range	Storage Conditions	Mean Accuracy Range	Precision (Low, Med, High QC)	Bias Range	Incurred Sample Reproducibility	Conclusion
YDS/132	Study KVD900-112/ YDS/072	23 Mar 2023 to 21 Jun 2023	2,266 (primary/ 64 subjects	1 ng/mL to 1,000 ng/mL	-20°C; Analyzed within the established storage periods of 86 days for sebetralstat in the presence of verapamil, 72 days for sebetralstat in the presence of efavirenz, and 90 days for sebetralstat in the presence of cimetidine and modafinil	98.1% to 101.2%	≤8.9%	-2.6% to 1.0%	Acceptable 148/164 (90.2%) met acceptance criteria	All runs met the acceptance criteria for the calibration curve standards and QC samples used in the final data, demonstrating the reliable performance of the method during analysis of the study samples
YDS/084	Study KVD900-201/ YDS/090	11 Feb 2020 to 23 Sep 2022	374 samples/ 60 subjects	100 ng/mL to 50,000 ng/mL	-20°C	99.1% to 101.0%	4.5% to 5.3%	-4.3% to -2.3%	Acceptable 36/36 (100.0%) met acceptance criteria	All runs met the acceptance criteria for the calibration curve standards and QC samples used in the final data, demonstrating the reliable performance of the method during analysis of the study samples
YDS/115	Study KVD900-302 a (PK subtrial of ongoing Study KVD900-302)/ YDS/103	14 Sep 2023 to Ongoing	17 (primary)/ 6 patients	40 ng/mL to 20,000 ng/mL	Ambient	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing

Bioanalytical Report Number	Associated Clinical Trial/ Method Validation Report	Validation Experiment Dates	Number of Samples/ Subjects	Validated Assay Range	Storage Conditions	Mean Accuracy Range	Precision (Low, Med, High QC)	Bias Range	Incurred Sample Reproducibility	Conclusion
YDS/138	Study KVD900-113/ YDS/072	27 Feb 2024 to 17 Apr 2024	2536 (primary)/ 36 subjects	1 ng/mL to 1,000 ng/mL	-20°C	97.3% to 102.6%	≤7.6%	-2.4% to 0.7%	Acceptable 166/177 (93.8%) met acceptance criteria	All runs met the acceptance criteria for the calibration curve standards and QC samples used in the final data, demonstrating the reliable performance of the method during analysis of the study samples

Note: For all studies, concentrations of sebetralstat in human plasma and dried blood were determined by LC-MS/MS using an API 4000 LC-MS/MS system with TurboIonSpray interface. Positive ions were measured in MRM mode. Data were acquired and analyzed by Applied Biosystems Sciex “Analyst” software version 1.6.2 in combination with Thermo Fisher Scientific’s “Watson” version 7.4.1. A calibration curve consisting of a reagent blank, a blank containing internal standard, a double blank, two carry-over blanks (each one run after an upper limit of quantification (ULOQ) sample at the front and back of the run), and two sets of 8 non-zero calibration standards covering the stated concentration range for sebetralstat were analyzed with each analytical run

2.7.2 臨床薬理の概要

KalVista Pharmaceuticals

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 7
2.7.2.1 背景 7
2.7.2.2 個々の試験結果 19
2.7.2.2.1 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験 19
2.7.2.2.2 相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性 32
2.7.2.2.3 薬物相互作用 38
2.7.2.2.4 内因性要因：薬物動態 49
2.7.2.2.5 HAE I 型又は II 型患者を対象とした試験 62
2.7.2.2.6 複数試験の分析 73
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 78
2.7.2.3.1 薬物動態**プロファイル** 78
2.7.2.3.2 薬力学**プロファイル** 81
2.7.2.3.3 内因性要因 82
2.7.2.3.4 薬物相互作用のまとめ 85
2.7.2.4 特別な試験 85
2.7.2.5 付録 85
付録 1: 血漿カリクレイン阻害酵素活性の分析 86
付録 2: 心機能プロファイル 87

表一覧

表 1: 臨床薬理試験の概要 9
表 2: KVD900-101 試験：健康被験者におけるパート A、B 及び C でのセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 20
表 3: KVD900-102 試験：健康被験者におけるコホート 1、2 及び 3～4 でのセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 24
表 4: KVD900-103 試験：[^{14}C]セベトラルスタット 600 mg 単回投与後のセベトラルスタット及び総放射能の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 30
表 5: KVD900-103 試験：尿中及び糞便中に回収された投与放射線量の累積割合（平均値 ± SD、N=6） 31
表 6: KVD900-107 試験：健康被験者にセベトラルスタット 600 mg を噛み砕いて単回投与したとき（投与 A）とそのまま単回投与したとき（投与 B）のセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 33
表 7: KVD900-108 試験：健康被験者にセベトラルスタット OD 錠 600 mg（投与 A）、セベトラルスタット OD 錠 500 mg（投与 B）及びセベトラルスタットフィルムコーティング錠 600 mg（投与 C）を単回投与したときの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 35
表 8: KVD900-113 試験：健康被験者を対象にセベトラルスタット 600 mg フィルムコーティング錠又は OD 錠を食後及び空腹時に単回投与したときのセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 37
表 9: KVD900-106 試験：健康被験者を対象とした誘導薬・阻害薬併用時のセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 40
表 10: KVD900-112 試験：健康被験者を対象とした誘導薬・阻害薬併用投与時のセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 46
表 11: KVD900-104 試験：肝機能別にみたセベトラルスタットの薬物動態パラメータ、及び薬物動態パラメータの統計解析（薬物動態解析対象集団） 51

表 12: KVD900-110 試験：白人、日本人及び中国人の健康被験者にセベトラルスタット 300 mg、600 mg 又は 1,200 mg を単回投与したときのセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....54
表 13: KVD900-110 試験：コホート別の民族集団の比較：日本人及び中国人被験者と白人被験者の比較（薬物動態解析対象集団）.....57
表 14: KVD900-109 試験：セベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....61
表 15: KVD900-201 試験：HAE I 型又は II 型の成人患者におけるセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....63
表 16: シミュレートした薬物動態パラメータ、セベトラルスタット 300 mg を 3 回投与する 4 種類の投与レジメン.....75
表 17: 肝障害患者にセベトラルスタット 600 mg を投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の予測値及び観察値.....76
表 18: 肝障害患者にセベトラルスタット 600 mg を投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の PBPK 予測値.....77
表 19: 胃内 pH の値を変えてセベトラルスタットを空腹時又は食後に経口投与したときのヒトでの薬物動態パラメータの予測値.....78
表 20: 全試験を通してのセベトラルスタット 300 mg 及び 600 mg 単回投与後の曝露量.....79
表 21: 可能性のある投与シナリオにおける C_{max}.....87
表 22 強力な CYP3A4 阻害剤を服用している中等度肝機能障害患者における臨床曝露.....88
表 23 中等度の肝機能障害を有する被験者における中等度の CYP3A4 阻害剤の臨床曝露.....88

図一覧

図 1: KVD900-101 試験：セベトラルスタットの血漿中濃度の継時的変化.....21
図 2: KVD900-101 試験：セベトラルスタットによる血漿カリクレイン阻害.....23
図 3: KVD900-102 試験：セベトラルスタットの幾何平均血漿中濃度-時間曲線（コホート 1、2 及び 3～4）.....25
図 4: KVD900-102 試験：セベトラルスタット投与後の PKa 活性.....27
図 5: KVD900-102 試験：モデルで予測した ΔΔQTcF（平均値と 90% CI）と血漿中セベトラルスタット濃度の十分位数ごとの ΔΔQTcF 推定値（平均値と 90% CI）（薬物動態／QTc 解析対象集団）.....28
図 6: KVD900-103 試験：[^{14}C]セベトラルスタット 600 mg 単回投与後の血漿中セベトラルスタット濃度の算術平均値並びに血漿中及び全血中の総放射能.....30
図 7: KVD900-103 試験：[^{14}C]セベトラルスタット 600 mg 単回投与後の規定間隔ごとにおける尿中及び糞便中に回収された放射線量の投与放射能に対する割合の累積平均値.....31
図 8: KVD900-107 試験：血漿中セベトラルスタット濃度の経時的変化.....34
図 9: KVD900-108 試験：セベトラルスタットの血漿中濃度の経時的変化.....36
図 10: KVD900-113 試験：セベトラルスタットの平均血漿中濃度の経時的変化（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）.....38
図 11: KVD900-106 試験：セベトラルスタット単剤投与後、並びにイトラコナゾール（パート 1）（A）、エルトロンボパグ（パート 2）（B）、フェニトイン（パート 3）（C）及びキニジン（パート 4）（D）との併用投与後の血漿中セベトラルスタット濃度の幾何平均値の経時的変化（薬物動態解析対象集団）.....44
図 12: KVD900-112 試験：セベトラルスタット単剤投与後、並びにベラパミル（パート 1）（A）、エファビレンツ（パート 2）（B）、シメチジン（パート 3）（C）及びモ

ダフィニル（パート 4）（D）との併用投与後の血漿中セベトラルスタット濃度の算術平均値の経時的変化（薬物動態解析対象集団）.....49
図 13: KVD900-104 試験：肝機能別にみた血漿中セベトラルスタット濃度.....52
図 14: KVD900-110 試験：白人、日本人及び中国人の健康被験者にセベトラルスタット 300 mg、600 mg 及び 1,200 mg を投与したときの血漿中セベトラルスタット濃度の経時的変化（薬物動態解析対象集団）.....56
図 15: KVD900-110 試験：コホート、用量及び民族集団別の PKa 酵素活性阻害率の算術平均値（± SD）の経時的変化（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）.....59
図 16: KVD900-109 試験のパート 1 及び 2：血漿中セベトラルスタットの濃度の継時的変化.....61
図 17: KVD900-201 試験：セベトラルスタットの幾何平均血漿中濃度-時間曲線（線形スケール）.....64
図 18: KVD900-201 試験：HAE 患者血漿中におけるセベトラルスタットによる血漿カリクレイン阻害.....65
図 19: HAE 患者由来の活性化した血漿中におけるセベトラルスタットによる HK 切断阻害及び cHK 生成阻害.....65
図 20: 小児患者番号[redacted]における母集団モデル（KVD900-302a 試験）に対するセベトラルスタット濃度のプロット図.....67
図 21: 小児患者番号[redacted]における母集団モデル（KVD900-302a 試験）に対するセベトラルスタット濃度のプロット図.....68
図 22: 小児患者番号[redacted]における母集団モデル（KVD900-302a 試験）に対するセベトラルスタット濃度のプロット図.....69
図 23: 小児患者番号[redacted]における母集団モデル（KVD900-302a 試験）に対するセベトラルスタット濃度のプロット図.....70
図 24: 小児患者番号[redacted]における母集団モデル（KVD900-302a 試験）に対するセベトラルスタット濃度のプロット図.....71
図 25: 小児患者番号[redacted]における母集団モデル（KVD900-302a 試験）に対するセベトラルスタット濃度のプロット図.....72
図 26: 健康被験者（KVD900-101 試験パート C の 12 例）及び HAE 患者（KVD900-201 試験の 42 例）にセベトラルスタット 600 mg を単回投与したときの幾何平均血漿中濃度-時間曲線.....81
図 27: セベトラルスタット 600mg 投与後の健康被験者及び HAE 患者における酵素活性の算術平均値.....82

略語一覧

略語	英語	日本語
$\%AUC_{extrap}$	extrapolated area	外挿された AUC の割合
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-4}	area under the plasma concentration versus time curve from the time of dosing to 4 hours	投与後 4 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration versus time curve from the time of dosing to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinity	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration versus time curve to the last measurable concentration	定量可能な最終時点までの血漿中濃度-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
cHK	cleaved high molecular weight kininogen	切断型高分子キニノーゲン
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DXS	dextran sulphate	デキストラン硫酸
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIH	First-in-Human	-
FXII	Factor XII	第 XII 因子
FXIIa	Factor XIIa	第 XIIa 因子
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HK	high molecular weight kininogen	高分子キニノーゲン
K_{el}	elimination rate constant	消失速度定数
KKS	kallikrein-kinin system	カリクレイン-キニン系

略語	英語	日本語
LS	least-squares	最小二乗
NOAEL	no adverse effect level	無毒性量
OD 錠	orally disintegrating tablet (also referred to as orodispersible tablet)	口腔内崩壊錠
PBPK	physiologically-based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PiC	powder in capsule	カプセル充填粉末
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PKa	plasma kallikrein	血漿カリクレイン
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
T_{max}	time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate (UDP) - glucuronosyltransferase	ウリジンジ二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
Vz/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
ΔQTcF	change from baseline QTcF	QTcF のベースラインからの変化量
ΔΔQTcF	placebo-adjusted change from baseline QTcF	QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ補正値

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景

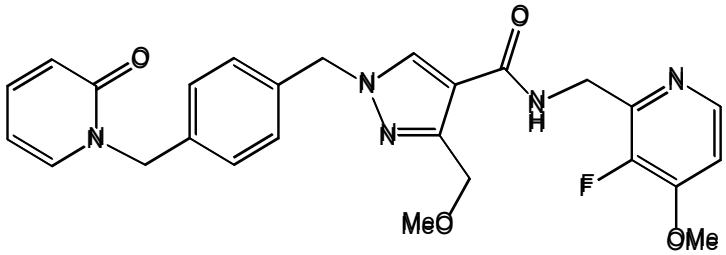
セベトラルスタット

セベトラルスタット（以下、「本薬」とし、製剤の場合は「本剤」という）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）発作の経口治療薬として開発された、ヒト血漿カリクレイン（PKa）に対する新規小分子阻害薬である。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することを想定している。

HAE は、PKa 活性により生成されたブラジキニン（BK）を介した血管透過性の亢進及び浮腫の再発を特徴とする疾患である。HAE 発作開始時に、第 XII 因子（FXII）が活性化されて第 XIIa 因子（FXIIa）となり、次に血漿プレカリクレインの切断により PKa が生成する。PKa は高分子キニノーゲン（HK）を切断し、BK を生じ、さらに FXIIa を活性化することにより、カリクレイン-キニン系（KKS）の活性化が増幅され、BK の生成がさらに促進される。本薬による PKa 阻害は HK 切断と FXIIa 生成の両方を抑制することが示されており、この結果から、本薬が PKa 阻害を介して BK 生成を減少させ、上流の KKS 活性の増幅を抑制することにより、HAE 発作の進行を抑制することが示唆された。

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、ウリジン二リン酸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。また、モジュール 2.6.4 には、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を示した。

本薬の分子式は $C_{26}H_{26}FN_5O_4$ である。想定されている代謝経路をモジュール 2.6.4.5.3 に示した。



臨床薬理の概要

本剤の予定投与方法を検討するため、健康被験者及び HAE I 型又は II 型患者を対象に複数の臨床試験を実施し、以下に示す本薬の臨床薬理の特徴を明らかにした。

- 健康成人被験者を対象とした 11 件の臨床薬理試験の結果（モジュール 2.7.2.2.1：健康被験者を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験、モジュール 2.7.2.2.2：相対的バイオアベイラビリティ、モジュール 2.7.2.2.3：薬物相互作用、モジュール 2.7.2.2.4：内因性要因薬物動

態試験［中国人、日本人、白人健康成人被験者を対象とした試験］、肝障害患者コホートを対象とした試験、QT/QTc 評価試験）

- HAE I 型又は II 型患者を対象とした第 2 相試験（KVD900-201 試験）、及び年齢 12 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とした選択的第 3 相薬物動態サブ試験（KVD900-302a 試験）結果から得られた臨床薬理試験：（モジュール 2.7.2.2.5）
- 複数試験を併合して得られたポピュレーション PK 及び生理学的薬物速度論（PBPK）モデリングの結果（モジュール 2.7.2.2.6）
- 全試験結果の比較と解析（モジュール 2.7.2.3）

本剤開発の過程で、申請者はカプセル充填粉末、フィルムコーティング錠、非コーティング錠及び口腔内崩壊錠（OD 錠）製剤を評価した。予定市販製剤はフィルムコーティング錠 300 mg である。OD 錠製剤は現在開発中であり、本製造販売承認申請の対象ではない。なお、OD 錠製剤の開発の過程でために、本薬フィルムコーティング錠を用いた 2 つの相対的バイオアベイラビリティ試験を実施した。本薬フィルムコーティング錠の薬物動態に関する情報が含まれていることから、これらの試験結果を本モジュール（モジュール 2.7.2.2.2）に含めた。また、これらの試験の安全性データもモジュール 2.7.4 に含めた。

開発当初には、本薬 5～1,200 mg（総 1 日最大用量 3,000 mg）での忍容性について評価した。第 1 相試験の結果、600 mg までの用量の妥当性が示された。なお、薬物動態結果の大部分は 600 mg 投与群から得られた検体によるものであった。KVD900-101 試験、KVD900-110 試験では本剤 600 mg と 300 mg を用いて実施した。正式な至適用量反応試験は実施していないが、両試験の結果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示されており、この結論から最終的な臨床用量の妥当性が示された。

血漿中セベトラルスタットの薬力学的活性は PKa 酵素活性の阻害及び HK 切断による PKa 阻害により評価した。薬力学評価の分析結果がある場合、個々の試験に併せて記載した。

また、効力を示す試験を *in vitro* で実施し、単離した酵素及び血漿を用いたアッセイにより、本薬を介した PKa 酵素活性阻害、Pka の内因性基質である HK の切断（BK 生成のサロゲートマーカー）、及び血漿プレカリクレインの Pka へのチモーゲン活性化を評価した（モジュール 2.6.2）。

本項では、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）以外の薬物動態パラメータは、有効数字 3 桁で示した。

本項では、「投与」とは、規定された全ての用量を一度に服用することと定義する。「曝露」とは、各 HAE 発作時、又は 24 時間以内に服用した本剤（又はプラセボ）の全て投与と定義する。

臨床薬理試験の概要を表 1 に示す。

ヒト生体試料を用いた吸収・代謝・排泄及び薬物相互作用関連の *in vitro* 試験の詳細はモジュール 2.6.4 に示す。

表 1:　　臨床薬理試験の概要

試験番号／ 状態	治験デザイン	主な目的	登録者総数 性別 平均年齢 ± SD（範囲） 人種	治験対象集団	投与レジメン
健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験					
KVD900-101／ 完了	第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 パート、用量漸増単回投与試験（製剤クロスオーバーあり）、食事の影響	本剤の用量漸増単回投与の安全性及び忍容性 本剤の異なる製剤の相対的バイオアベイラビリティ 本薬のバイオアベイラビリティに対する食事の影響	N = 84 男性 84 例、女性 0 例 35.1 ± 9.9 歳（19～55） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 0/83/1	18～55 歳の健康な男性	**パート A：** 本剤（カプセル）5～600 mg（カプセル充填粉末製剤）を用量漸増単回投与 **パート B：** 本剤（カプセル）100 mg（カプセル充填粉末製剤）又は非コーティング錠の単回投与 **パート C：** 本剤（フィルムコーティング錠）600 mg（100 mg 錠を 6 錠）を食後及び空腹時に単回投与 プラセボ
KVD900-102／ 完了	第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、複数コホート	本剤の反復投与の安全性及び忍容性 本薬が心電図パラメータに及ぼす影響	N = 42 男性 25 例、女性 17 例 40.4 ± 10.6 歳（19～55） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 21/16/5	18～55 歳の健康な男女	複数回投与： 本剤（フィルムコーティング錠）600 mg（100 mg 錠を 6 錠）を 2 時間ごと、4 時間ごと又は 8 時間ごとに 3 回投与 プラセボ

試験番号／ 状態	治験デザイン	主な目的	登録者総数 性別 平均年齢 ± SD（範囲） 人種	治験対象集団	投与レジメン
KVD900-103／ 完了	第 1 相、非盲検、代謝、排泄試験	本剤単回投与の安全性及び忍容性 合計放射能のマスバランス 本剤と合計放射能の排泄経路及び排泄率 本薬の代謝物プロファイル	N = 6 男性 6 例、女性 0 例 35.5 ± 11.7 歳（23～54） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 1/5/0	18～55 歳の健康な男性	[^{14}C]セベトラルスタットカプセル充填粉末 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回投与
相対的バイオアベイラビリティ試験					
KVD900-107／ 完了	第 1 相、非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー、生物学的利用率試験	本剤（錠剤）を噛み砕いて又は錠剤のまま服用することにより単回投与したときの薬物動態 本剤（錠剤）を噛み砕いて又は錠剤のまま服用することにより単回投与したときの安全性及び忍容性	N = 26 男性 16 例、女性 10 例 40.7 ± 9.84 歳（19～54） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／白人と黒人又はアフリカ系アメリカ人の混血： 3/22/1	18～55 歳の健康な男女	フィルムコーティング錠 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を噛み砕いて又は錠剤のまま服用する単回投与 **投与 A：** Day 1 の 0 時間時点に本剤 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を噛み砕いて服用する単回投与 **投与 B：** Day 1 の 0 時間時点に本剤 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を錠剤のまま飲み込んで服用する単回投与

試験番号／ 状態	治験デザイン	主な目的	登録者総数 性別 平均年齢 ± SD（範囲） 人種	治験対象集団	投与レジメン
KVD900-108／ 完了	第 1 相、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験	本剤（OD 錠又はフィルムコーティング錠）を単回投与したときの薬物動態 空腹時に本剤（OD 錠又はフィルムコーティング 錠）を単回投与したときの安全性及び忍容性	N = 36 男性 11 例、女性 25 例 36.1 ± 9.92 歳（20～54） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／白人とび黒人又はアフリカ系アメリカ人の混血： 4/30/2	18～55 歳の健康な男女	フィルムコーティング 錠 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）、OD 錠 500 mg（250 mg 錠を 2 錠）及び OD 錠 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回投与： **投与 A：** Day 1 の 0 時間時点に OD 錠 600 mg（300 mg 錠を 2 錠） **投与 B：** Day 1 の 0 時間時点に OD 錠 500 mg（250 mg 錠を 2 錠） **投与 C：** Day 1 の 0 時間時点にフィルムコーティング 錠 600 mg（300 mg を 2 錠）
KVD900-113／ 完了	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るための第 1 相、非盲検、単回投与、無作為化、4 期クロスオーバー試験	食後又は空腹時に本剤（OD 錠又はフィルムコーティング錠）を単回投与したときの薬物動態 食後又は空腹時に本剤（OD 錠又はフィルムコーティング 錠）を単回投与したときの安全性及び忍容性	N = 36 男性 24 例、女性 12 例 39.6 ± 8.49 歳（24～55） 白人／黒人又はアフリカ系アメリカ人／複数混血人種／アジア系／アメリカインディアン又はアラスカ原住民 19/13/2/1/1	18～55 歳の健康な男女	フィルムコーティング 錠又は OD 錠 600 mg（300 mg を 2 錠）の単回投与 **投与 A：** 空腹時にフィルムコーティング 錠 600 mg（300 mg を 2 錠） **投与 B**：食後にフィルムコーティング錠 600 mg（300 mg を 2 錠） **投与 C：** 空腹時に OD 錠 600 mg（300 mg を 2 錠） **投与 D：**食後に OD 錠 600 mg（300 mg を 2 錠）

試験番号／ 状態	治験デザイン	主な目的	登録者総数 性別 平均年齢 ± SD（範囲） 人種	治験対象集団	投与レジメン
薬物相互作用試験					
KVD900-106／ 完了	第 1 相、4 パート、複数期、非盲検、固定順序、2 期、薬物相互作用	イトラコナゾール（**パート 1**）、エルトロンボパグ（**パート 2**）、フェニトイン（**パート 3**）及びキニジン（**パート 4**）の反復投与が本剤の単回投与後薬物動態に及ぼす影響 本剤の単剤投与時及びイトラコナゾール（**パート 1**）、エルトロンボパグ（**パート 2**）、フェニトイン（**パート 3**）又はキニジン（**パート 4**）併用投与時の安全性及び忍容性	**パート 1：** N = 17 男性 16 例、女性 1 例 37.4 ± 9.20 歳（21～52） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他：10/7/0 **パート 2：** N = 16 男性 14 例、女性 2 例 38.4 ± 10.33 歳（21～52） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他：7/9/0 **パート 3：** N = 16 男性 12 例、女性 4 例 40.9 ± 8.87 歳（29～55） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／アジア系：7/8/1 **パート 4：** N = 16 男性 14 例、女性 2 例 38.5 ± 9.73 歳（24～55）	19～55 歳の健康な男女	指標となる阻害薬・誘導薬の存在下での本剤（フィルムコーティング錠）600 mg（300 mg を 2 錠）の単回投与： **パート 1：** 本剤 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、イトラコナゾール 200 mg（10 mg/mL を 20 mL）を 6 日間 1 日 1 回投与し（期間 2 の Day 1～6）、Day 5 に本薬 600 mg とイトラコナゾールを併用投与 **パート 2：** 本剤 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、エルトロンボパグ 75 mg（75 mg 錠を 1 錠）を 8 日間 1 日 1 回投与し（期間 2 の Day 1～8）、Day 7 に本薬 600 mg とエルトロンボパグを併用投与 **パート 3：** 本剤 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、フェニトイン 100 mg（100 mg カプセルを 1 個）を 15 日間 1 日 3 回投与し（期間 2 の Day 1～15）、

試験番号／ 状態	治験デザイン	主な目的	登録者総数 性別 平均年齢 ± SD（範囲） 人種	治験対象集団	投与レジメン
			黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 6/10/0		Day 14 に本剤 600 mg とフェニトインを併用投与 **パート 4：** 本剤 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、期間 2 の Day 1 に本剤 600 mg を投与し、その投与 1 時間前と 3 時間後の 2 回に分けてキニジン 600 mg（300 mg 錠を各 1 回）を投与
KVD900-112／ 完了	第 1 相、4 パート、非盲検、固定順序、2 期、薬物相互作用	ベラパミルの反復投与（**パート 1**）、エファビレンツの反復投与（**パート 2**）、シメチジンの単回投与（**パート 3**）及びモダフィニルの反復投与（**パート 4**）が本剤単回投与の薬物動態に及ぼす影響 本剤単剤投与時及びベラパミル（**パート 1**）、エファビレンツ（**パート 2**）、シメチジン（**パート 3**）又はモダフィニル（**パート 4**）との併用投与時の安全性及び忍容性	**パート 1**： N = 16 男性 13 例、女性 3 例 40.9 ± 9.02 歳（23～54） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 2/13/1 **パート 2：** N = 16 男性 14 例、女性 2 例 40.9 ± 8.94 歳（24～53） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 2/14/0 **パート 3：** N = 16 男性 9 例、女性 7 例 41.3 ± 10.54 歳（23～55）	18～55 歳の健康な男女	指標となる阻害薬・誘導薬の存在下での本剤（フィルムコーティング錠）600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回投与： **パート 1：** 本剤 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、ベラパミル 240 mg（240 mg 錠を 1 錠）を 6 日間投与し（期間 2 の Day 1～6）、Day 5 に本薬 600 mg を併用投与 **パート 2：** 本剤 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、エファビレンツ 600 mg（600 mg 錠を 1 錠）を 14 日間投与し（期間 2 の Day 1～14）、Day 14 に本薬 600 mg を併用投与

試験番号／ 状態	治験デザイン	主な目的	登録者総数 性別 平均年齢 ± SD（範囲） 人種	治験対象集団	投与レジメン
			黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 1/14/1 **パート 4：** N = 16 男性 13 例、女性 3 例 45.8 ± 8.21 歳（28～54） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 2/13/1		**パート 3：** 本剤 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、シメチジン 800 mg（200 mg 錠を 4 錠）を 1 回、本剤 600 mg と併用投与（期間 2 の Day 1） **パート 4：** 本剤 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、モダフィニル 200 mg（200 mg 錠を 1 錠）を 15 日間投与し（期間 2 の Day 1～15）、Day 14 に本薬 600 mg を併用投与
内因性要因：薬物動態試験					
KVD900-104／ 完了	第 1 相、非盲検、単回投与、複数群	本剤単回投与の血漿薬物動態プロファイルに対する肝障害の影響 肝障害のある患者及び肝機能が正常な被験者における本薬単回投与時の安全性及び忍容性 本剤単回投与の副次薬物動態パラメータに対する肝障害の影響	N = 24 男性 17 例、女性 7 例 59.0 ± 5.70 歳（47～68） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／アジア系： 3/20/1	様々な肝機能の程度を有する 18～75 歳の男女（軽度肝障害、中程度肝障害、対応する健康被験者）	本剤（フィルムコーティング錠）600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回投与

試験番号／ 状態	治験デザイン	主な目的	登録者総数 性別 平均年齢 ± SD（範囲） 人種	治験対象集団	投与レジメン
KVD900-110／ 完了	第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、ethnobridging 試験	日本人、中国人及び白人における本剤単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態 薬力学バイオマーカーとしての PKa 酵素活性の評価	N = 74 男性 47 例、女性 27 例 39.3 ± 9.29 歳（21～55） 日本人／中国人／白人： 25/24/25	18～55 歳の健康な男女	本剤（フィルムコーティング錠）300 mg、600 mg（300 mg 錠を 2 錠）又は 1,200 mg（300 mg を 4 錠）の単回投与 プラセボ
KVD900-109／ 完了	第 1 相、2 パート試験 パート 1：非盲検 パート 2：無作為化、部分二重盲検、プラセボ及び実薬対照、3 期クロスオーバー、QT/QTc 評価	**パート 1：** 使用を予定している治療用量を上回るレジメンの本剤が安全かつ忍容性良好で、目標とする治療用量を上回るピーク血漿濃度を達成することを示す **パート 2：** 治療用量を上回るレジメンの本剤による QTcF への影響	**パート 1：** N = 8 男性 5 例、女性 3 例 35.9 ± 13.82 歳（20～54） **パート 2：** N = 30 男性 24 例、女性 6 例 32.6 ± 10.13 歳（19～55） 白人／黒人又はアフリカ系アメリカ人／アジア系／ハワイ又はその他の太平洋諸島の原住民： 23/5/1/1	18～55 歳の健康な男女	**パート 1：** 本剤（フィルムコーティング錠）900 mg（300 mg を 3 錠）を 1 時間ごとに 3 回（0、1、2 時間時点）、計 2,700 mg **パート 2：** 3 期間にわたる 3 種類の治療（1 期間あたり 1 種類の治療）： • 投与 A：本剤（フィルムコーティング錠）900 mg 又は 1,200 mg（それぞれ 300 mg を 3 錠又は 300 mg を 4 錠）投与。0 及び 1 時間時点で 900 mg（300 mg を 3 錠）、2 時間時点で 1,200 mg（300 mg を 4 錠）、計 3,000 mg を投与 • 投与 B：プラセボ • 投与 C：モキシフロキサシン 400 mg 経口錠（非盲検）

試験番号／ 状態	治験デザイン	主な目的	登録者総数 性別 平均年齢 ± SD（範囲） 人種	治験対象集団	投与レジメン
患者の薬物動態試験及び薬力学試験					
KVD900-201／ 完了	第 2 相、2 パート、2 投与順序、2 期、クロスオーバー パート 1[a]：非盲検 パート 2：無作為化、二重盲検、プラセボ対照	HAE の末梢又は腹部発作の進行を抑える本薬の有効性をプラセボと比較 本剤の安全性及び忍容性 HAE 発作間欠期に服用したときの本剤の薬物動態プロファイル HAE 発作間欠期に残存する cHK の濃度の低下に関する本薬の薬物動態プロファイル HAE 発作間欠期における活性化した血漿中酵素の活性低下に関する本薬の薬物動態プロファイル	登録者総数：N = 68 男性 31 例、女性 37 例 38.3 ± 13.23 歳（19～68） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他：0/68/0 薬物動態解析対象集団：N = 42	HAE I 型又は II 型の 18 歳以上の男女	**パート 1：** 非盲検、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） プラセボ
KVD900-302a／ 進行中	KVD900-302 の薬物動態サブ試験[b]	12 歳以上 18 歳未満の小児患者における本剤の薬物動態プロファイル	KVD900-302 の中間 CSR データカットオフ時点で、小児患者 6 例（男性 3 例、女性 3 例；平均年齢 16 歳、範囲 14～17 歳）の薬物動態検体が入手できた	KVD900-302 に参加中の 12 歳以上 18 歳未満の HAE I 型又は II 型の小児男女	KVD900-302a でのみ検体採取 KVD900-302 主試験の一環として、各 HAE 発作を治療するために患者に本剤 600 mg（300 mg を 2 錠）を単回投与する。発作ごとに、必要に応じて（患者の判断による）、初回投与から 3 時間以上間隔を空けて追加投与してもよい。

試験番号／ 状態	治験デザイン	主な目的	登録者総数 性別 平均年齢 ± SD（範囲） 人種	治験対象集団	投与レジメン
モデリング					
報告書 3244-0007／ 完了	成人集団と同等の曝露を達成する上で小児患者（12 歳以上 18 歳未満）に最も適切と考えられる本薬の用量を予測するための母集団薬物動態モデル	成人（健康被験者及び HAE 患者）における本薬の薬物動態及び変動を記述し、小児集団（12 歳以上 18 歳未満）における薬物動態曝露量及び変動を予測するための初回の母集団薬物動態モデル	シミュレーション母集団： 600 例（男性 200 例、女性 400 例） 12 歳以上 18 歳未満、体重 31.0～93.3 kg	KVD900-101（健康成人）、KVD900-102（健康成人）、KVD900-201（HAE I 型又は II 型の成人患者）のデータ	モデリングには、本薬 5～600 mg の用量を用いた
報告書 KVD900-PPK1_PPK／ 完了	本薬の薬物動態の特徴を明らかにするための母集団薬物動態モデル	本薬の曝露に対する選択された内因性（性別、年齢、体重、人種など）及び外因性（食事の状態、製剤など）要因の影響を評価する 本薬の曝露パラメータを作成する（例：C_{max}、15 分後及び 30 分後の予測血漿中濃度、及び AUC）	シミュレーション母集団： 2～5 歳及び 6～11 歳の小児 1200 例（男性 600 例、女性 600 例）、12 歳以上 18 歳未満の小児 600 例（男性 200 例、女性 400 例）及び成人（18 歳以上）	KVD900-101（健康成人）、KVD900-102（健康成人）、KVD900-104（健康成人）、KVD900-106（健康成人）、KVD900-107（健康成人）、KVD900-108（健康成人）、KVD900-110（白人、日本人、中国人の健康成人）、KVD900-201（HAE I 型又は II 型の成人患者）のデータ	モデリングには、本薬 5～1,200 mg の用量を用いた
報告書 KVD900-PPK1_PPK_SIM1／ 完了	予定する市販用量に基づく様々な投与シナリオでの母集団薬物動態モデル	様々な投与シナリオで本剤 300 mg 3 錠を投与した場合の予測 C_{max} 及び AUC を作成する	シミュレーション母集団： KVD900-301 に参加した HAE I 型又は II 型患者 97 例分の人口統計学を用いた成人 500 例（18 歳以上）	KVD900-PPK1_PPK で開発した母集団薬物動態モデルを用いてシミュレーションを行った	本剤 300 mg 3 錠を 0、0.75、3 又は 8 時間間隔で投与した場合のシミュレーションを行った

試験番号／ 状態	治験デザイン	主な目的	登録者総数 性別 平均年齢 ± SD（範囲） 人種	治験対象集団	投与レジメン
報告書 019371J／ 完了	重度肝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	重度肝障害患者における本薬の薬物動態を予測するための PBPK モデルの開発、信頼性評価及びバリデーション	該当なし	KVD900-101 及び KVD900-103（5～600 mg の単回経口投与）、並びに KVD900-106（イトラコナゾール及びキニジンとの薬物相互作用試験）における健康被験者のデータを用いて肝障害モデルの開発及び信頼性評価を実施した。 KVD900-104 のデータを用いてモデルをバリデートした	モデルに基づく単回投与
報告書 01937101／ 完了	本薬の吸収の速度及び程度に対する胃内 pH 高値の潜在的影響を評価するための PBPK モデル	本薬の薬物動態に対する様々な胃内 pH の影響を評価するための PBPK モデルの使用	該当なし	019371J で開発及び報告した PBPK モデルを用いて、本薬の薬物動態に対する胃内 pH の違いによる感度分析を行った	モデルに基づく単回投与

[a] Clinical pharmacology evaluations in Part 1 only of KVD900-201.
[b] Patients in the PK subtrial KVD900-302a receive sebetralstat in the main KVD900-302 trial, the ongoing Phase 3 open-label extension trial to evaluate long-term safety of sebetralstat. Dose regimen in KVD900-302 is a single administration of sebetralstat 600 mg (2 × 300 mg) film-coated tablets. If needed (as determined by the patient), patients are permitted to take an additional administration of sebetralstat 600 mg separated by at least 3 hours following the first administration. No modifications for administration of IMP are made because of participation in the PK subtrial

2.7.2.2 個々の試験結果

2.7.2.2.1 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験

KVD900-101 試験

デザイン

KVD900-101 試験は健康男性被験者を対象とした本薬の First-in-Human（FIH）の第 1 相試験である。本試験は、健康な男性被験者を対象に、本剤の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験であり、追加コホート試験として、本剤の異なる製剤及び食事の影響を評価するクロスオーバーデザインの試験を実施した。本試験は 3 つのパートで構成されている。

- パート A：本剤カプセル（カプセル充填粉末製剤）の用量漸増単回投与（5、10、20、40、80、160、300、600 mg）を検討した。用量毎に 8 例（1 コホートあたり本剤群 6 例、プラセボ群 2 例）を組み入れた。
- パート B：被験者 8 例を対象としたクロスオーバーデザインで、非コーティング錠 100 mg 及びカプセル 100 mg を用い単回投与の結果を比較した。
- パート C：12 例を対象としたクロスオーバーデザインで、高脂肪・高カロリー朝食*後 30 分以内にフィルムコーティング錠 600 mg（100 mg 錠を 6 錠）を投与し、食後と空腹時の薬物動態を比較した。

  *：米国食品医薬品局［FDA］推奨

さらに、試験中に採取した血漿検体を用いて、*ex vivo* による探索的な薬力学的検討を行った。

パート A は健康被験者 64 例（8 例×8 コホート）、パート B は 8 例、パート C は 12 例を組み入れ、それぞれ試験を完了した。

また、安全性、薬物動態及び薬力学について、各パートの事前に定めた時点で評価を行った。

薬物動態の結果

血漿検体中の本薬の分析には YDS/072 試験に記載した方法を用いた（モジュール 2.7.1）。

薬物動態パラメータを表 2 に示し、薬物動態プロファイルを図 1 に示す。

血漿中セベトラルスタット濃度は急速に最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、T_{max} の中央値は全ての空腹時コホートで 1 時間以内であった。用量の増加に伴って C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）が増加した。セベトラルスタットの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）は用量の増加につれて長くなり、さらなるより長い消失相が明らかになった（パート A）。非コーティング錠（100 mg）でのセベトラルスタットの吸収はカプセル充填粉末製剤よりも速かったが、AUC は同程度であった（パート B）。高脂肪食摂取群と空腹時投与群で AUC に差は、見られなかったが、高脂肪食摂取群では、Cmax は約 29% 減少し、Tmax の中央値は 2 時間遅延した。食後の T_{max} の遅延は、高脂肪投与群で胃内容物の排出の遅延見られたことと一致した。全体として、AUC に対する食事の影響は認められなかった（パート C）。

表 2:　KVD900-101 試験：健康被験者におけるパート A、B 及び C でのセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Part	A								B		C	
Cohort	1 [n=6]	2 [n=6]	3 [n=6]	4 [n=6]	5 [n=6]	6 [n=6]	7 [n=6]	8 [n=6]	Bridge [n=8]	Bridge [n=8]	Food effect [n=12]	Food effect [n=12]
Dose (mg)	5 powder in capsule	10 powder in capsule	20 powder in capsule	40 powder in capsule	80 powder in capsule	160 powder in capsule	300 powder in capsule	600 powder in capsule	100 powder in capsule	100 uncoated tablet	600 fasted, film-coated tablet	600 fed, film-coated tablet
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	87.1 (30.5)	210 (26.6)	388 (18.6)	1,000 (63.9)	2,010 (26.5)	5,560 (37.0)	9,280 (43.2)	16,800 (25.2)	2,010 (47.4)	2,150 (41.5)	19,800 (22.7)	21,200 (23.0)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)	82.9 (30.0)	206 (27.0)	384 (18.5)	992 (64.2)	1,990 (27.4)	5,540 (37.0)	9,260 (43.3)	16,500 (26.7)	2,000 (47.6)	2,140 (41.5)	18,600 (22.5)	21,100 (22.9)
C_{max} (ng/mL)	38.7 (28.4)	80.7 (23.6)	169 (31.2)	357 (35.6)	684 (36.1)	1,970 (46.5)	3,910 (59.6)	4,830 (21.9)	772 (34.8)	1,180 (30.5)	6,460 (22.0)	4,550 (22.5)
T_{max} (h)	0.75 (0.75, 1.00)	0.875 (0.50, 1.00)	0.75 (0.50, 1.50)	1 (0.75, 2.00)	1 (0.75, 1.00)	0.625 (0.50, 1.50)	0.75 (0.50, 2.00)	0.625 (0.50, 2.00)	0.875 (0.75, 2.00)	0.5 (0.38, 0.75)	0.5 (0.33, 1.50)	2.5 (1.00, 4.00)
K_{el} (1/h)	0.350± 0.0611	0.360± 0.0414	0.352± 0.0734	0.254± 0.0877	0.214± 0.124	0.136± 0.0652	0.151± 0.0466	0.0645± 0.0244	0.198± 0.0863	0.240± 0.0907	0.132± 0.0645	0.215± 0.0344
$t_{1/2}$ (h)	2.03± 0.361	1.95± 0.241	2.06± 0.525	3.07± 1.28	9.44± 15.3	6.26± 3.15	5.00± 1.59	13.0± 7.45	4.32± 2.21	3.62± 2.47	8.50± 9.43	3.30± 0.532

Note: AUC and C_{max} values are presented as geometric mean (geometric CV). T_{max} is presented as median (minimum, maximum). All other parameters are presented as arithmetic mean ± standard deviation (SD)
Source: KVD900-101 CSR Table 14.4.2.1

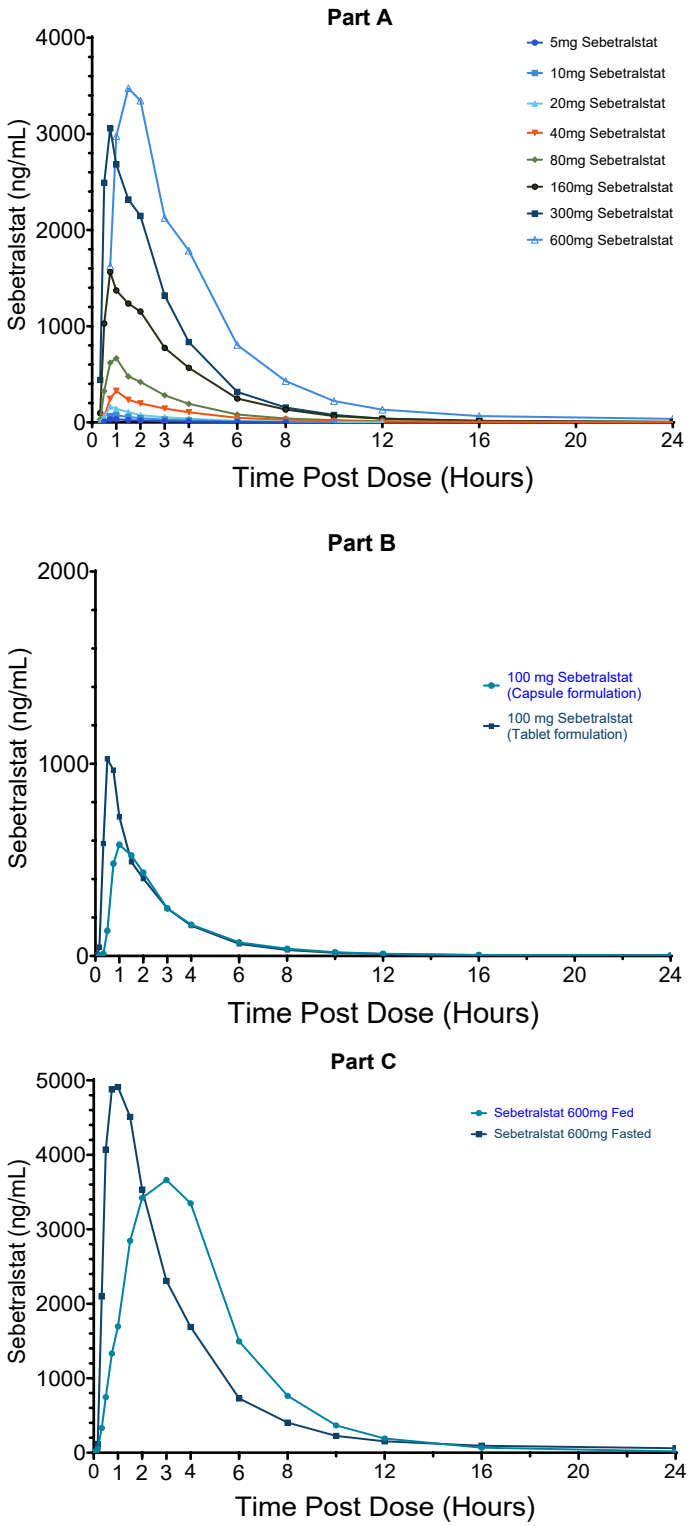


図 1:　　KVD900-101 試験：セベトラルスタットの血漿中濃度の継時的変化

Data presented as Mean (geometric)
Source: Study KVD900-101 CSR Figure 14.4.1.1, Figure 14.4.1.2

薬力学の結果

KVD900-101 試験で得られた血漿中セベトラルスタットの薬理活性を、2 つの異なる探索的測定法（PKa 酵素活性阻害の測定、PKa の内因性基質である HK 切断後の遊離型 HK［cHK］生成阻害の測定）を用いて測定した。HAE 発作における腫脹のメディエーターである BK は半減期が極めて短い（60 秒）ため、BK のサロゲートマーカーとして、cHK 測定がよく用いられている（Marceau 2020）。cHK は HAE 治療薬候補が BK 放出を抑制する指標でもある（Banerji 2017）。

本試験結果を投与前検体の PKa 活性と比較した。

上述の測定法の概要を付録 1 に示す。また、PKa 酵素活性に関する結果を以下に示す。なお、cHK 測定に関する結果は KVD900-101 CSR Appendix 16.2.13 を参照のこと。

本試験のパート A、B 及び C で採取した検体中の PKa 酵素活性を測定した。HK 切断評価は、この試験の単回漸増用量パート（パート A）のうちコホート 5～8（本薬 80～600 mg）の被験者及び、パート C の一部の空腹時投与被験者の検体を用いて行った。

血漿カリクレインの酵素活性（報告書 114_KV123900_PH_2018［KVD900-101 CSR Appendix 16.2.13］及び報告書 120_KV123900_PH_2019）

パート A では、本薬 80 mg 以上の用量で、以下の期間、PKa 酵素活性阻害率の幾何平均値は 90%以上であった。

- コホート 5（本薬 80 mg）：45～60 分間
- コホート 6（本薬 160 mg）：45 分間～2 時間
- コホート 7（本薬 300 mg）：20 分間～4 時間
- コホート 8（本薬 600 mg）：30 分間～6 時間

本薬 300 mg 及び 600 mg では、血漿中 PKa 活性阻害率の幾何平均値は少なくとも 3～4 時間において 95%以上を維持した。160 mg 投与では、阻害率の幾何平均値は 2 時間後には約 90%であったが、4 時間後までに 80%未満に低下した。

本試験のパート B 及び C における PKa 酵素活性プロファイルは、同様の用量を用いたパート A のものと類似していた。酵素活性阻害プロファイルは製剤（錠剤又はカプセル充填粉末製剤）の影響を受けなかった。パート C では、食事の有無により用量間で C_{max} 及び T_{max} の差が認められたが、PKa 酵素活性に関してパート C の用量間で臨床的に意味のある差は認めなかった。

パート C において本薬 600 mg を空腹時及び食後の被験者に投与したときの血漿中 PKa 阻害率を図 2 に示す。本薬 600 mg を食後及び空腹時に投与したところ、薬力学プロファイルの平均値に臨床的に重要な食事の影響は認められなかった。PKa 阻害率の平均値はいずれの条件でも投与後 30 分までに 90%以上となった。食事は PKa 阻害に有意な影響を与えなかった。セベトラルスタットは食事にかかわらず、有効性に必要な阻害効果を速やかに発揮するため、投与タイミングの要因として食事を考慮する必要はない。更に、食事制限した場合、セベトラルスタットの投与遅れによる、転帰不良につながる可能性がある。したがって、用法・用量の指示には食事制限は含めなかった。

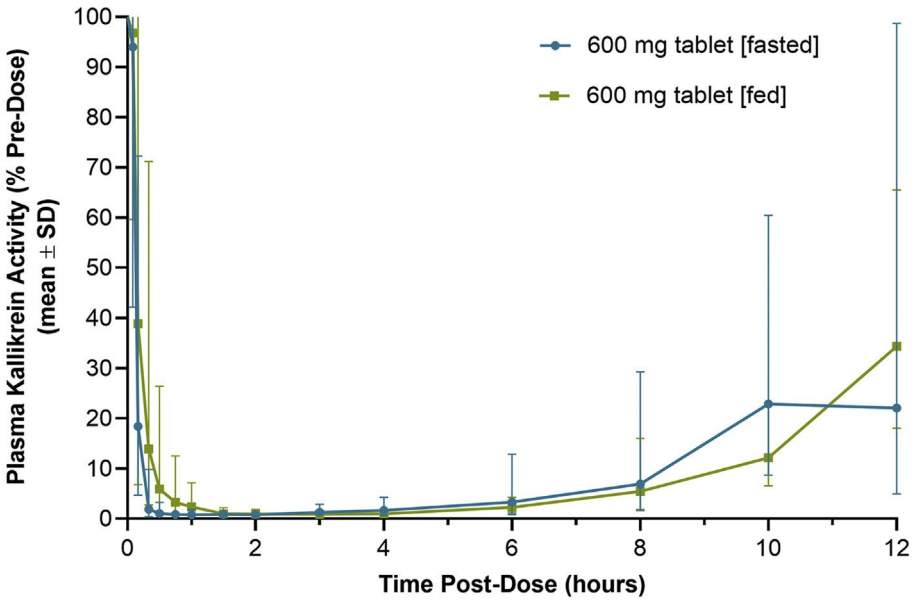


図 2:　　KVD900-101 試験：セベトラルスタットによる血漿カリクレイン阻害

Mean PKa enzyme inhibition (%) achieved over time with a single administration of 600 mg tablet under fasted (blue) and fed (green) conditions (Maetzel 2022)

心電図モニタリング

パート A 及びパート B において、Day 1 の投与の少なくとも 1 時間前から投与後少なくとも 8 時間までテレメトリーを用いて心電図をモニターした。パート C ではテレメトリーは用いなかった。

パート A 又はパート B において臨床的に意味のある心電図に関する所見は認められなかった。

KVD900-102 試験

デザイン

KVD900-102 試験は、健康な成人男女を対象に、本剤 600 mg を 3 種類の投与方法で投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び心拍パラメータへの影響を検討する二重盲検プラセボ対照試験である。

本試験は、以下の投与法に従って、本剤のフィルムコーティング錠 600 mg（100 mg 錠を 6 錠）を 3 回投与する 4 つのコホートで実施した。

- コホート 1：8 時間ごと、本薬 6 例、プラセボ 2 例。
- コホート 2：4 時間ごと、本薬 6 例、プラセボ 2 例。
- コホート 3：2 時間ごと、本薬 6 例、プラセボ 2 例。
- コホート 4：2 時間ごと、本薬 12 例、プラセボ 6 例。

コホート 3 及び 4 の総用量及び投与法は同一であったため、安全性及び薬物動態解析では両コホートの結果を併合し、「コホート 3～4」とした。

各コホートにおいて、1 回目の投与後 6 時間以降と 3 回目の投与後約 2 時間時点で標準食を提供した。3 回目の投与前の食事のタイミングはコホートにより異なった。

- コホート 1：3 回目の投与は、夕食開始後約 10 時間、朝食開始前約 2 時間の時点（空腹時）で行った。
- コホート 2：3 回目の投与は、昼食開始後約 2 時間、夕食開始前約 2 時間の時点で行った。
- コホート 3～4：3 回の投与は全て、8 時間以上の絶食後に行った。食事は 3 回目投与の約 2 時間後に提供した。

1 回目から 2 回目の投与にかけて、及び 3 回目の投与から 3 回目の投与 24 時間後にかけて詳細な薬物動態検体採取を行った。投与前から本薬又はプラセボの最終投与後 24 時間まで、ホルター心電図モニタリングを連続的に行った。ホルター心電図の出力波形を、血漿中薬物動態／薬力学（PK/PD）用の血液検体の採取時点に対応する所定の時点で解析した。

薬物動態の結果

血漿検体中の本薬の分析には YDS/090 試験で報告した方法を用いた（モジュール 2.7.1）。コホート 3 と 4 の結果は併合して解析した。

薬物動態パラメータを表 3、薬物動態プロファイルを図 3 に示す。なお、詳細な薬物動態プロファイルは、各 3 コホートの 1 回目及び 3 回目の投与についてのみ利用可能であった。

各コホートにおける初回投与後、血漿中本薬濃度は急速に上昇し、最高濃度（$C_{max(Dose1)}$）の幾何平均値は、コホート 1（8 時間ごと投与）では 3,920 ng/mL、コホート 2（4 時間ごと投与）では 4,410 ng/mL、コホート 3～4（2 時間ごと投与）では 5,040 ng/mL と同程度であった。$T_{max(Dose1)}$ の中央値も、それぞれ 1.00 時間、1.04 時間、0.88 時間と同程度であった。3 回目の投与後の $C_{max(Dose3)}$ の幾何平均値は初回投与時と比較して上昇しており、投与間隔が最短（2 時間）のコホート 3～4 で上昇が最も顕著であった。

表 3: KVD900-102 試験：健康被験者におけるコホート 1、2 及び 3～4 でのセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	Cohort 1 Dosing every 8 hours N=6	Cohort 2 Dosing every 4 hours N=6	Cohorts 3-4 Dosing every 2 hours N=18
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	Not reported	26,500 (38.5)	74,200 (40.6) (n=17)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)	37,600 (95.2)	37,000 (49.9)	72,200 (40.4)
$C_{max(Dose1)}$ (ng/mL)	3,920 (105)	4,410 (54.3)	5,040 (54.2)
$C_{max(Dose3)}$ (ng/mL)	8,840 (92.8)	7,140 (32.8)	15,600 (32.2)
$T_{max(Dose\ 1)}$ (h)	1.00 (0.42, 7.92)	1.04 (0.33, 3.00)	0.88 (0.50, 1.92)
$T_{max(Dose\ 3)}$ (h)	1.00 (0.75, 1.50)	3.00 (2.00, 4.00)	0.75 (0.42, 2.05)
K_{el} (1/h)	0.192±0.112	0.227±0.0781	0.261±0.0613
$t_{1/2}$ (h)	5.22±3.82	3.28±0.834	2.83±0.807

Note: AUC and C_{max} values are presented as geometric mean (geometric CV). T_{max} is presented as median (minimum, maximum). All other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
Source: KVD900-102 CSR Table 11-4

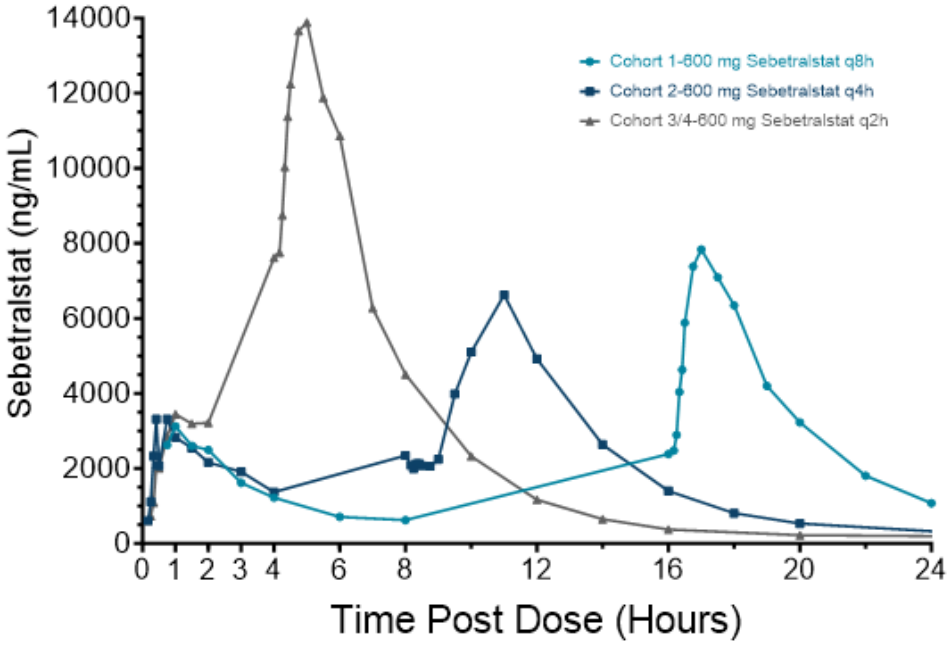


図 3:　KVD900-102 試験：セベトラルスタットの幾何平均血漿中濃度-時間曲線（コホート 1、2 及び 3～4）

Source: KVD900-102 CSR Table 14-1, KVD900-102 CSR Table 14-2, KVD900-102 CSR Table 14-3

初回投与後 C_{max} の幾何平均値が 3 つのコホートで 3,920～5,040 ng/mL と類似していたことを踏まえ、投与間隔が短いほど薬物の蓄積が大きくなったことから、また、薬物動態が線形性であり、薬物の蓄積に影響を及ぼす反復投与時の半減期が投与回数に依存しないと仮定した場合、3 回目の投与後はコホート 1（8 時間ごと投与）、コホート 2（4 時間ごと投与）、コホート 3～4（2 時間ごと投与）の順で C_{max} の幾何平均値が増加することが予測された。しかしながら、3 回目の投与後に観察された C_{max} の幾何平均値は、コホート 2（7,140 ng/mL）、コホート 1（8,840 ng/mL）、コホート 3～4（15,600 ng/mL）の順で増加した（表 3）。

コホート 2 の C_{max} がコホート 1 の C_{max} よりも低かった理由は、3 つのコホートで 3 回目の投与時刻に対する食事摂取時刻が異なったことによるものと考えられる。コホート 2 の T_{max} の中央値（3 時間）が 1 時間（コホート 1）及び 0.75 時間（コホート 3～4）よりも遅かったことはこの考察の妥当性を示すものである。コホート 1 及びコホート 3～4 での 3 回目の投与は食事と投与の間に 10 時間以上の間隔を置いて空腹時に行ったが、コホート 2 の間隔は 2 時間であった。したがって、コホート 2 で 3 回目の投与後の血中濃度が低く、T_{max} が遅延したのは、食事の影響によるものと考えられる。これは、KVD900-101 試験で本薬に対する食事の影響が認められたことからも裏付けられる（表 2）。

3 回目の投与後に T_{max} 後の血中濃度は減少し、平均 $t_{1/2}$ は 5.22 時間（コホート 1）、3.28 時間（コホート 2）及び 2.83 時間（コホート 3～4）であった。

薬力学の結果

薬力学的酵素活性（報告書203_KVD900_PH_2022）

203_KVD900_PH_2022 試験では、KVD900-102 試験の被験者から得られた検体を用いて、PKa 阻害に関する探索的薬力学解析を実施した。この探索的薬力学解析の目的は、本剤を異なる投与間隔で反復経口投与したときの血漿検体中の阻害能を測定することであった。全被験者の血漿について、*ex vivo* デキストラン硫酸（DXS）刺激血漿アッセイを用いて、酵素活性を評価した。投与前後の血漿中の PKa 酵素活性を測定し、投与後の活性化 PKa 酵素活性に対する本剤の阻害作用を検討した。

その結果、全コホートで、本剤初回投与時の、DXS 刺激による血漿中 PKa 活性は速やかにほぼ完全に阻害された（図 4）。

コホート 1（8 時間ごと投与）では、初回投与後 30 分で平均 PKa 阻害率は 90%以上であり、6 時間後まで持続した。2 回目投与の 8 時間前では平均 PKa 阻害率は 84%であった。初回投与後 16 時間時点の平均 PKa 阻害率は 97%であった。本コホートでは、平均 PKa 阻害率は 90%以上であり、3 回目の投与後 8 時間まで（初回投与後 24 時間時点まで）持続した。

コホート 2（4 時間ごと投与）では、初回投与後 15 分で平均 PKa 阻害率は 90%以上であり、2 回目投与が行われる 4 時間前まで持続した。初回投与後 8 時間時点での平均 PKa 阻害率は 97%であった。本コホートでは、平均 PKa 活性阻害率が 90%以上であり、3 回目の投与後 12 時間まで（初回投与後 12 時間時点まで）持続した。本コホートの 3 回目の投与後の C_{max} は予想よりも低かったが、*ex vivo* での本薬の活性化 PKa 酵素活性阻害能に対する影響は認められなかった。

コホート 3 及び 4（2 時間ごと投与）では、初回投与後 20 分から 90%以上の平均 PKa 阻害率が得られ、次の本剤投与が行われる直前の 2 時間時点まで持続した。2 回目投与後のインターバル終了時点、すなわち初回投与後 4 時間時点の平均 PKa 阻害率は 99%であった。コホート 3 及び 4 では、90%以上の平均 PKa 阻害率が 3 回目の投与後 10 時間まで（初回投与後 14 時間時点まで）認められた。

PKa 活性の平均最大阻害率は、全コホートで 98%以上であった。

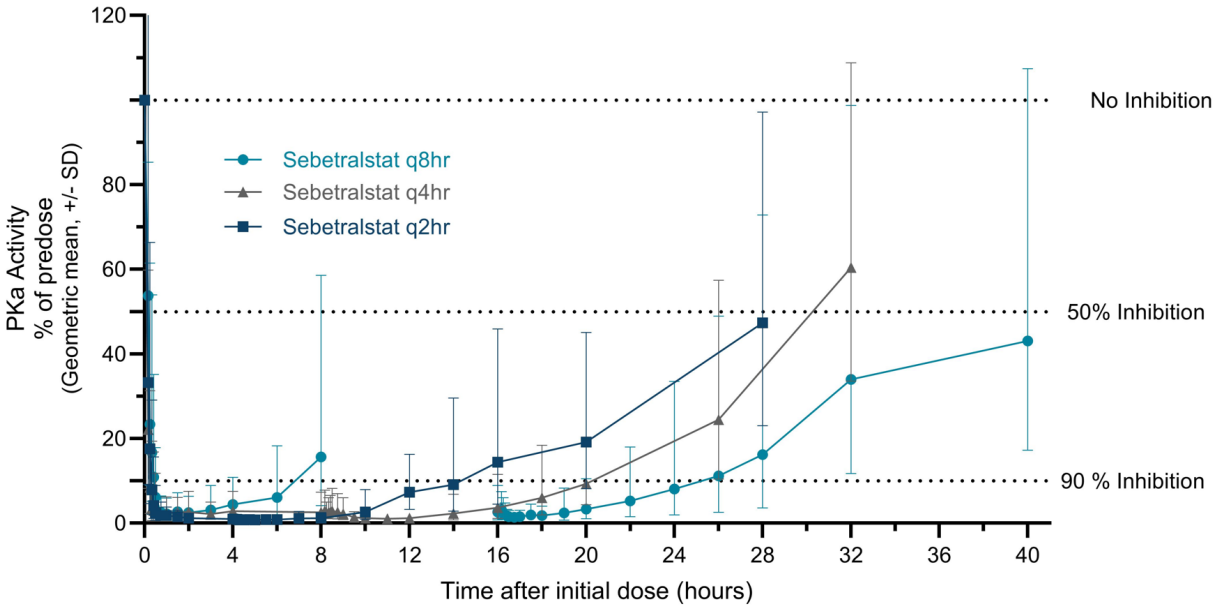


図 4:　KVD900-102 試験：セベトラルスタット投与後の PKa 活性

Geometric mean PKa enzyme inhibition (%) achieved over time with multiple 600 mg administrations.
Across all 4 cohorts, no sample collection for the second administration was performed except at the start and end of this interval
Source: 203_KVD900_PH_2022 Appendix 1

連続心臓モニタリングに対する反復投与の影響

ホルター心電図による継続的なモニタリングを、本剤又はプラセボの投与前から最終投与後 24 時間まで実施した。ホルター心電図モニターの出力波形を、PK/PD 解析用の血液検体の採取時点に対応する所定の時点で解析した。

本剤 600 mg の 1 日 3 回投与では、心電図に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった。心電図波形のベースラインからの平均変化量は、本剤薬投与時とプラセボ投与時でパターンは同様であった。濃度-補正 QT 間隔（QTc）解析では、治療効果特異的な切片を加味した線形モデルを血漿中セベトラルスタット濃度に当てはめ、許容可能な方法で示した。本薬の濃度-QTc 関係の傾きの推定値はわずかに正で、統計学的に有意であった（0.00050 ms/ng/mL、90%信頼区間［CI］：0.000322, 0.000688）。一方、治療効果特異的な切片は-0.47 ms と小さく、有意ではなかった。Fridericia 法により補正した QTc（QTcF）のベースラインからの変化量（ΔQTcF）のプラセボ補正値（ΔΔQTcF）に対する影響は、8 時間、4 時間、2 時間ごとの投与方法でそれぞれ 3.66 ms（90% CI：1.33, 5.98）、3.13 ms（90% CI：0.87, 5.40）、7.42 ms（90% CI：4.29, 10.55）と予測された。この濃度-QTc 解析に基づくと、10 ms を超える QTcF への影響（ΔΔQTcF）は、血漿中本薬濃度が約 14,700 ng/mL までは考慮する必要はないと考えられた（図 5）。

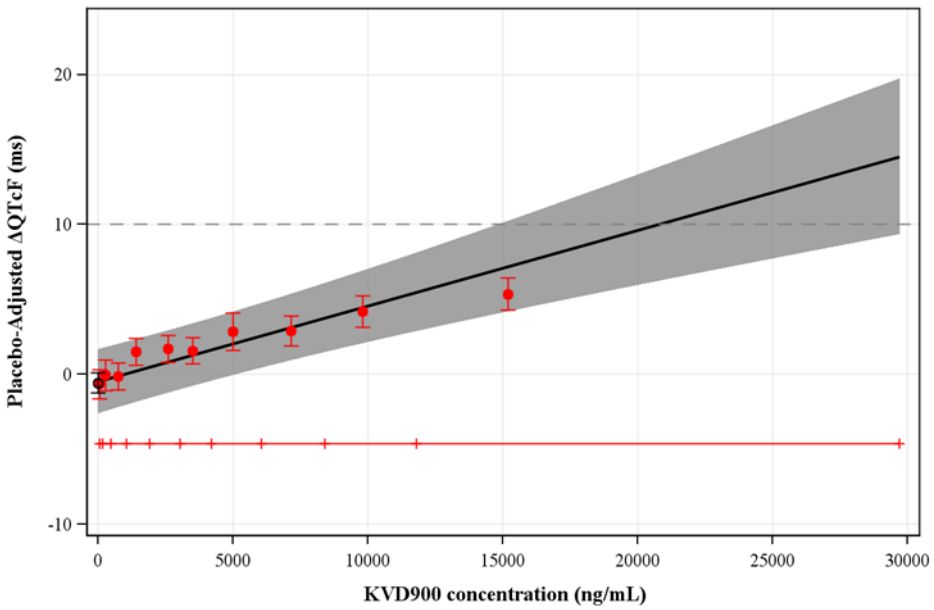


図 5: **KVD900-102 試験：モデルで予測した ΔΔQTcF（平均値と 90% CI）と血漿中セベトラルスタット濃度の十分位数ごとの ΔΔQTcF 推定値（平均値と 90% CI）（薬物動態／QTc 解析対象集団）**

Note: The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI, which is calculated from the equation ΔΔQTcF = −0.47 + 0.00050 × sebetralstat.
The red filled circles with vertical bars denote the estimated mean placebo-adjusted ΔQTcF (ΔΔQTcF) with 90% CI displayed at the associated median plasma concentration within each decile for sebetralstat, among which the individually estimated placebo-adjusted ΔQTcFi,k (ΔΔQTcFi,k) equals the individual ΔQTcFi,k for subject administered with sebetralstat at time point k minus the estimation of time effect at time point k. The black circle with vertical bars denotes the mean ΔΔQTcF with 90% CI for placebo at a concentration of 0.
The horizontal red line with notches shows the range of concentrations divided into deciles for sebetralstat. The area between each decile represents the point at which 10% of the data are present; the first notch to second notch denotes the first 10% of the data, the second notch to third notch denotes the 10-20% of the data and so on.
Source: KVD900-102 CSR Appendix 16.2.6

KVD900-103 試験

デザイン

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（300 mg 錠を 2 錠）の粉末をカプセル内に充填した製剤（約 540 µCi）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る。被験者 6 例に入院により本剤を単回投与した。入院期間は、10 日間又は所定の退院基準を満たすまでとした。検体を採取は以下の通り実施した。

- 血漿中薬物濃度の検討を目的とした採血：投与前から投与後 72 時間まで
- 全血中及び血漿中の合計放射能の検討を目的とした採血：投与前から退院時まで
- 血漿中の代謝物プロファイルの検討及び代謝物の同定を目的とした採血：投与前から退院時まで

- 総放射能の検討及び代謝物プロファイルの検討と代謝物の同定を目的とした採尿：投与前から退院時まで
- 総放射能の検討及び代謝物プロファイルの検討と代謝物の同定を目的とした糞便採取：投与前から退院時まで

薬物動態の結果

血漿検体中の本薬の分析には YDS/072 試験で報告した方法を用いた（モジュール 2.7.1）。

薬物動態パラメータを表 4 に、薬物動態プロファイルを図 6 に示す。

[^{14}C]セベトラルスタット 600 mg の単回投与後、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、血漿中濃度は二相性の低下がみられ、$t_{1/2}$ の平均値 ± 標準偏差（SD）は 6.68 ± 4.24 時間であった。

血漿及び全血中の総放射能濃度は、血漿中セベトラルスタットとほぼ同じ時間で最大レベルに到達し、血漿及び全血のいずれも投与後 0.75 時間（中央値）で T_{max} に到達した。血漿中の総放射能レベルは二相性の低下がみられ、$t_{1/2}$ の平均値 ± SD は 184 ± 143 時間であった。血漿及び全血中の総放射能レベルは、全被験者でそれぞれ投与後 96 時間及び 24 時間まで測定可能であった。全血中の総放射能レベルは血漿中の総放射能レベルよりも急速に低下し、$t_{1/2}$ の平均値 ± SD は 11.1 ± 5.17 時間であった。

総放射能に対する本薬の無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）比の幾何平均値は 0.409 であり、代謝物が血漿中循環総放射能に大きく寄与することが示唆された。本薬の $t_{1/2}$ は血漿中総放射能の $t_{1/2}$ より早いことから、$t_{1/2}$ がより遅い代謝物の存在が示唆された。総放射能の全血／血漿中濃度比の幾何平均値は、$AUC_{0\text{-}inf}$ で 0.482 であり、0.25 から 24 時間における総放射能全血／血漿中濃度比の平均は 0.65 であった。以上から放射能と血球との結合が弱いことが示された。

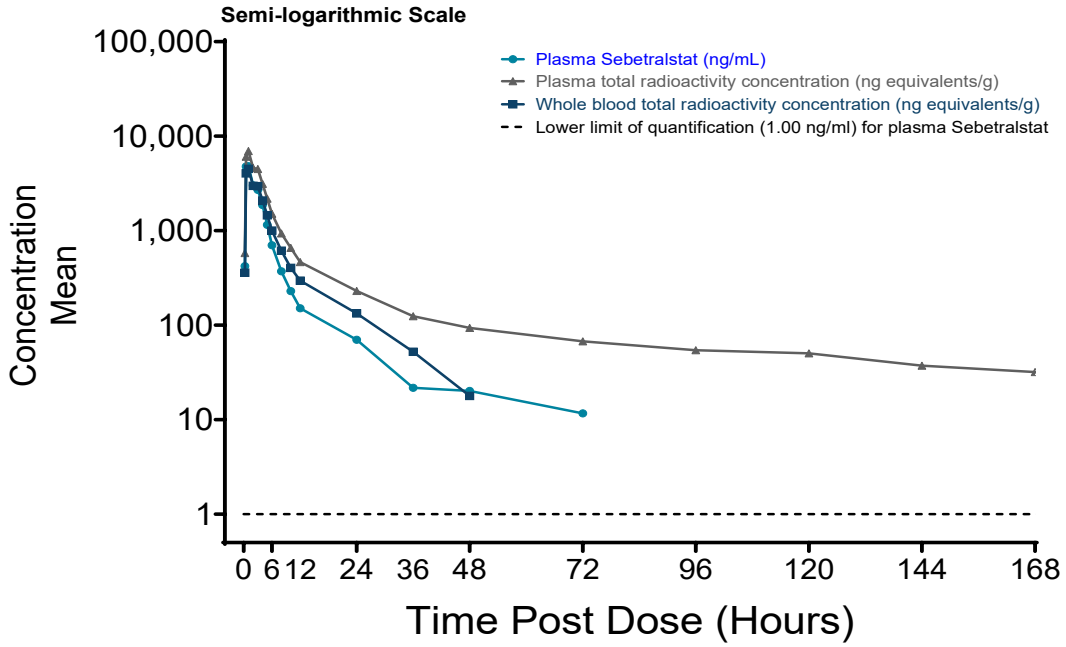


図 6: **KVD900-103 試験：[^{14}C]セベトラルスタット 600 mg 単回投与後の血漿中セベトラルスタット濃度の算術平均値並びに血漿中及び全血中の総放射能**

Source: KVD900-103 CSR Table 14.2.1-1; Mutch 2022

表 4: **KVD900-103 試験：[^{14}C]セベトラルスタット 600 mg 単回投与後のセベトラルスタット及び総放射能の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）**

Pharmacokinetic Parameter	Plasma Sebetralstat	Plasma Total Radioactivity	Whole Blood Total Radioactivity
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)[a]	17,500 (37.2) [n=6]	49,300 (22.4) [n=3]	22,800 (16.8) [n=6]
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)[a]	17,400 (37.2) [n=6]	40,900 (19.0) [n=6]	21,200 (19.1) [n=6]
$AUC_{0\text{-}inf}$ Plasma Sebetralstat/ Total Radioactivity Ratio	N/A	0.409 (16.5) [n=3]	N/A
$AUC_{0\text{-}inf}$ Whole Blood/Plasma Total Radioactivity Ratio	N/A	N/A	0.482 (13.0) [n=4]
C_{max} (ng/mL)[a]	5,890 (35.1) [n=6]	8,030 (35.4) [n=6]	5,380 (33.7) [n=6]
T_{max} (h)	0.50 (0.50, 3.00) [n=6]	0.75 (0.50, 3.00) [n=6]	0.75 (0.50, 3.00) [n=6]
$t_{1/2}$ (h)	6.68±4.24 [n=6]	184±143 [n=5]	11.1±5.17 [n=6]
CL/F (L/h)	36.3±13.2 [n=6]	N/A	N/A
V_z/F (L)	363±263 [n=6]	N/A	N/A

Note: AUC and C_{max} values are presented as geometric mean (geometric CV). T_{max} is presented as median (minimum, maximum). All other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
[a] Units for total radioactivity AUCs and C_{max} are h.ng equivalents/mL and ng equivalents/mL, respectively
Source: KVD900-103 CSR Table 14.2.1-2

尿及び糞便中に回収された投与放線量の割合の平均累積値を図 7 に示す。

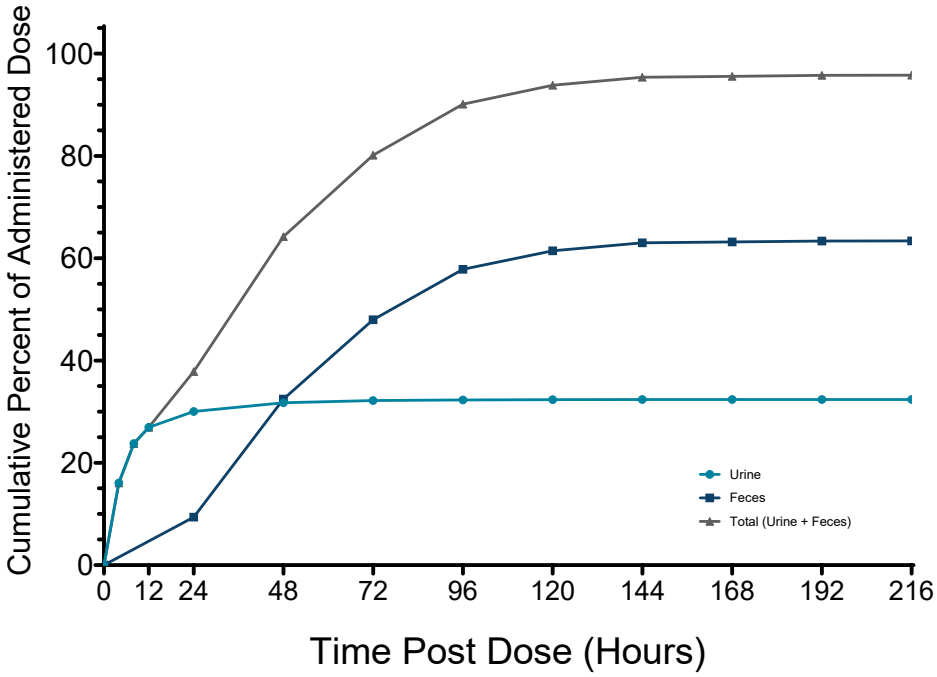


図 7: **KVD900-103 試験：[^{14}C]セベトラルスタット 600 mg 単回投与後の規定間隔ごとにおける尿中及び糞便中に回収された放射線量の投与放射能に対する割合の累積平均値**

Source: KVD900-103 CSR Appendix 16.2.9.2

216 時間の全試験を通して、尿中及び糞便中への放射能回収率は、平均 95.8%であり（表 5）、個々の被験者では 87.0～99.7%の範囲であった。薬物関連成分の主な排泄経路は糞便中排泄であり、投与後の放射性物質は、63.4%が糞便中へ回収され、32.4%が尿中に回収された。放射性物質の大部分は投与後 96 時間のうちに回収された（平均 90.2%）。尿中では、投与後 192 時間までに 6 例中 4 例で放射能濃度が一貫して定量限界未満となった。糞便中では、全被験者で退院時点までわずかなレベルの放射能が定量可能であった。

表 5: **KVD900-103 試験：尿中及び糞便中に回収された投与放射線量の累積割合（平均値 ± SD、N=6）**

Interval (h)	Urine	Feces	Total
0-24	30.0±8.06	7.81±16.5	37.8±21.3
0-96	32.3±6.60	57.9±7.93	90.2±11.0
0-216	32.4±6.57	63.4±3.59	95.8±5.02

Source: KVD900-103 CSR Appendix 16.2.9.2

投与間隔あたりの排泄量の平均量は、尿中で投与後 0～4 時間時、糞便中で投与後 24～48 時間時に最大となった。

セベトラルスタットは血漿中の主要成分であり、本剤投与から 24 時間までの AUC（AUC_{0-24}）は血漿中総放射能の平均 64.1%であった。全体を通し AUC_{0-24} が血漿中総放射能に対し平均 10%を超える代謝物はなかった。最も多く認められた血漿中代謝物は、分解生成物 M19 及び M10（それぞれ平均 AUC_{0-24} は 7.10%及び 4.00%）並びにピリジル基からの脱メチル生成物 M3（平均

AUC_{0-24}は 4.01%）であった。様々な代謝物への代謝が広範に認められたものの、尿中及び糞便中に排泄された放射能の主要成分はセベトラルスタットであった（投与放射能に対する平均値：尿中で 8.66%、糞便中で 12.5%）。投与量の 13%超が尿中にセベトラルスタットとして排泄された被験者はいなかった。また、排泄物中に 5%超認められた代謝物の主な代謝経路は、次の 3 つが考えられる。すなわち、セベトラルスタット分子内の異なる 2 点での鎖切断（M19 と M10；M10 は尿中の二酸化／二水素化生成物である M41 と共に排出）、二酸化／二水素化（M34）及びピリジル基の脱メチル化（M3）であった。[[^{14}C]セベトラルスタットを単回経口投与した後の糞便中の本薬未変化体のレベルを考慮し、本薬の吸収率は投与量の 75%以上と推定した。

ヒト血漿中で最も多くみられた代謝物（M19）が AUC_{0-24} に占める割合は平均で 10%未満であった。ヒトでの曝露量と比較したとき、ラット 26 週間毒性試験（8418576 試験：M19 の薬物動態は 8463718 試験で報告）の無毒性量（NOAEL）における M19 の曝露量は同程度であった。また、13 週間間欠投与試験（8420987 試験；M19 の薬物動態は 8457942 試験で報告）の非ヒト霊長類においても、NOAEL 用量でヒトと同程度（雄）又はわずかに小さい（雌）程度で M19 が認められた。以上より、ラット及び非ヒト霊長類と比べ、ヒトに特有又はヒトで不均衡と位置づけられる血漿代謝物はないものと判断した。

KVD900-103 試験における代謝物 M19 及びその他の代謝物のプロファイリング及び同定に関する詳細をモジュール 2.6.4 に示す（Mutch 2022 も参照のこと）。

2.7.2.2.2 相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性

OD 錠開発を目的に、フィルムコーティング錠を用いて、相対的バイオアベイラビリティ試験を実施した。KVD900-107 試験は、噛み砕いた錠剤を用いて OD 錠のシミュレートをするためのパイロット試験であった。また、KVD900-108 試験は、KVD900-107 試験の結果からデザインした。フィルムコーティング錠の薬物動態に関する補助的情報が得られるため、OD 錠は本承認申請の対象製剤ではないが、KVD900-107 試験及び KVD900-108 試験の結果を以下に示す。

また、KVD900-113 試験において、OD 錠及び最終市販用フィルムコーティング錠の食事の影響を比較検討した。KVD900-113 試験の概要を以下に示す。

KVD900-107 試験

デザイン

KVD900-107 試験は、フィルムコーティング錠を被験者が噛み砕いて服用した場合と錠剤のまま服用した場合の相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性を評価した非盲検、単回投与、クロスオーバー試験である。

健康な男女被験者 26 例が、無作為化クロスオーバーデザインにより、本剤 600 mg（2 × 300 mg）を錠剤のまま又は噛み砕いて服用した。

投与後 48 時間まで入院下で被験者を観察した。

薬物動態の結果

血漿検体中セベトラルスタットの分析には YDS/072 試験で報告した方法を用いた（モジュール 2.7.1）。

薬物動態パラメータを表 6 に、薬物動態プロファイルを図 8 に示す。

本剤を噛み砕かずに錠剤まま単回経口投与したときの血漿中 C_{max} の平均値は 6,290 ng/mL であり、噛み砕いて単回経口投与したときの C_{max} の平均値は 7,670 ng/mL であった。本剤 600 mg を錠剤のまま単回投与した場合と比較して、噛み砕いて単回経口投与した場合の C_{max} は約 22%高かった（90% CI：108%, 138%）。本薬の血漿中総曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づく）は同程度で、噛み砕いて服用した方が 11%大きかった（$AUC_{0\text{-}inf}$ の 90% CI：103%, 120%）。T_{max} の中央値は錠剤のまま単回投与した場合（1.25 時間）と比較して噛み砕いた場合（0.79 時間）の方がわずかに早かったが、両投与群で同程度の範囲（最小値～最大値）であった。$t_{1/2}$、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vz/F）の平均値は両服用方法間で同程度であった。

表 6: KVD900-107 試験：健康被験者にセベトラルスタット 600 mg を噛み砕いて単回投与したとき（投与 A）とそのまま単回投与したとき（投与 B）のセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Chewed Tablets N=26	Intact Tablets N=26	Geometric Mean Ratio (%) [90%CI]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	25,300 (34.2)	22,800 (37.2)	111 [103-120]
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)	25,300 (34.4)	22,700 (37.4)	111 [103-120]
C_{max} (ng/mL)	7,670 (36.5)	6,290 (40.3)	122 [108-138]
T_{max} (h)	0.79 (0.50, 2.50)	1.25 (0.50, 3.01)	-
K_{el} (1/h)	0.146±0.0591	0.139±0.0520	-
$t_{½}$ (h)	5.64±2.52	5.72±2.27	-
CL/F (L/h)	25.1±9.22	28.2±11.4	-
V_z/F (L)	217±151	241±162	-

Notes:
Chewed Tablets: Administration of a single administration of sebetralstat 600 mg (2 × 300 mg) tablets that the participants chewed at Hour 0 on Day 1. Intact Tablets: Administration of a single administration of sebetralstat 600 mg (2 × 300 mg) tablets that were swallowed intact at Hour 0 on Day 1
$AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, and C_{max} values are presented as geometric mean (geometric CV). T_{max} values are presented as median (minimum, maximum). Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
Sources: KVD900-107 CSR Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.4, Table 14.2.1.7

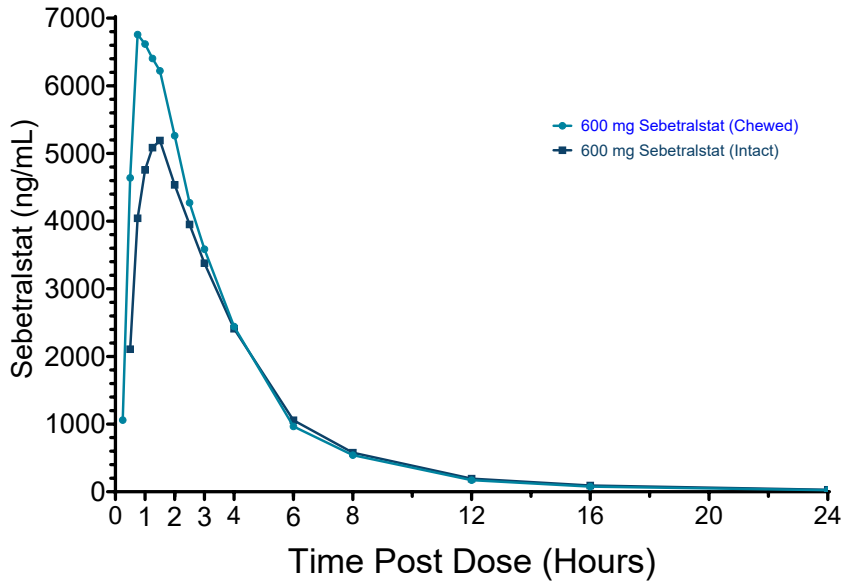


図 8:　　KVD900-107 試験：血漿中セベトラルスタット濃度の経時的変化

Data presented as Mean (geometric)
Source: KVD900-107 CSR Table 14.2.1.1, KVD900-107 CSR Table 14.2.1.2

KVD900-108 試験

デザイン

KVD900-108 試験は、フィルムコーティング錠 600 mg（2 × 300 mg 錠）、OD 錠 500 mg（2 × 250 mg 錠）、OD 錠 600 mg（2 × 300 mg 錠）の相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性を比較評価した非盲検、単回投与、クロスオーバー試験である。

上述のとおり、OD 錠は現在開発中であり、本承認申請製剤ではない。

健康な男女被験者 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観察を行った。

薬物動態の結果

血漿検体中セベトラルスタットの分析には YDS/072 試験で報告した方法を用いた（モジュール 2.7.1）。

薬物動態パラメータを表 7 に、薬物動態プロファイルを図 9 に示す。

OD 錠 600 mg 単回投与時の C_{max} の幾何平均値は 6,120 ng/mL、フィルムコーティング錠 600 mg 単回投与時の C_{max} の幾何平均値は 5,040 ng/mL であった。OD 錠 600 mg とフィルムコーティング錠 600 mg を投与したとき、T_{max} の中央値並びに $t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F の平均値は同程度であった。また、本薬の血漿中総曝露量（$AUC_{0\text{-inf}}$ に基づく）は、フィルムコーティング錠 600 mg よりも OD 錠 600 mg の方がわずかに高く（$AUC_{0\text{-inf}}$ の 90% CI：103%, 119%）、C_{max} は約 21%高かった（90% CI：108%, 136%）。

OD 錠 500 mg 単回投与時の C_{max} の幾何平均値は 5,070 ng/mL であった。OD 錠 500 mg 投与後の T_{max} の中央値はフィルムコーティング錠 600 mg と比較してわずかに遅延し、それぞれ 1.3 時間及び 0.99 時間であった。$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F の平均値は投与群間で同程度であった。OD 錠 500 mg を投与時の本薬の血漿中総曝露量は、フィルムコーティング錠 600 mg よりもわずかに低く（$AUC_{0\text{-inf}}$ の 90% CI：81.4%, 94.0%）、C_{max} は同程度であった（90% CI：89.6%, 113%）。

表 7: KVD900-108 試験：健康被験者にセベトラルスタット OD 錠 600 mg（投与 A）、セベトラルスタット OD 錠 500 mg（投与 B）及びセベトラルスタットフィルムコーティング錠 600 mg（投与 C）を単回投与したときの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	600 mg ODTs (Treatment A)	500 mg ODTs (Treatment B)	600 mg Film-Coated Tablets (Treatment C)	Geometric Mean Ratio (%) [90%CI] Treatment A vs C[a]	Geometric Mean Ratio (%) [90%CI] Treatment B vs C[a]
$AUC_{0\text{-inf}}$ (h•ng/mL)	20,500 (33.2) [n=35]	16,000 (37.4) [n=36]	18,300 (37.6) [n=35]	111 [103-119]	87.4 [81.4-94.0]
$AUC_{0\text{-t}}$ (h•ng/mL)	19,600 (40.4) [n=36]	15,800 (37.9) [n=36]	17,900 (38.5) [n=36]	109 [101-118]	88.3 [81.8-95.4]
C_{max} (ng/mL)	6,120 (54.2) [n=36]	5,070 (48.6) [n=36]	5,040 (51.5) [n=36]	121 [108-136]	100 [89.6-113]
T_{max} (h)	0.99 (0.50, 4.1) [n=36]	1.3 (0.50, 4.0) [n=36]	0.99 (0.50, 3.0) [n=36]	-	-
K_{el} (1/h)	0.0948±0.0467 [n=35]	0.104±0.0629 [n=36]	0.105±0.0579 [n=35]	-	-
$t_{½}$ (h)	9.6±6.5 [n=35]	9.4±5.7 [n=36]	8.9±5.1 [n=35]	-	-
CL/F (L/h)	30.7±10.3 [n=35]	33.5±14.0 [n=36]	35.0±13.7 [n=35]	-	-
V_z/F (L)	426±313 [n=35]	466±402 [n=36]	466±393 [n=35]	-	-

Notes: AUCs and C_{max} values are presented as geometric mean (geometric CV). T_{max} values are presented as median (minimum, maximum). Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
[a] The analysis of variance (ANOVA) model using SAS® PROC MIXED was used for statistical comparisons of plasma sebetralstat PK parameters between Treatments A vs C and Treatments B vs C. The ANOVA included sequence, treatment, and period as fixed effects and subject within sequence as a random effect. Parameters were ln-transformed prior to analysis
Sources: KVD900-108 CSR Table 14.2.1.4, Table 14.2.1.5, Table 14.2.1.6, Table 14.2.1.8, Table 14.2.1.9

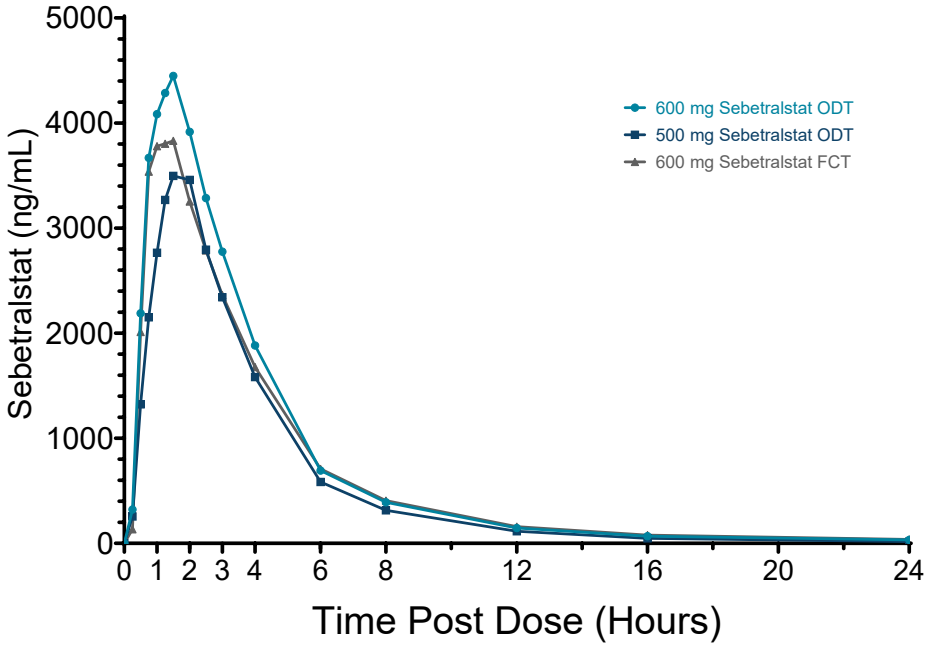


図 9:　　KVD900-108 試験：セベトラルスタットの血漿中濃度の経時的変化

Data presented as Mean (geometric)
Source: KVD900-108 CSR Table 14.2.1.1, KVD900-108 CSR Table 14.2.1.2, KVD900-108 CSR Table 14.2.1.3

KVD900-113 試験

デザイン

KVD900-113 試験は、空腹時及び食後において 2 種類の製剤（フィルムコート錠及び OD 錠）を評価した単一施設、非盲検、単回投与、無作為化、4 期クロスオーバー試験である。

スクリーニング後、Day -1 に被験者を臨床研究施設に入院させ、4 期間にわたって本薬 600 ㎎を空腹時又は食後に投与するため、フィルムコーティング錠群又は OD 錠群に無作為に割り付けた。被験者はいずれもすべての投与を完了した。被験者には Day 1、7、13 及び 19 に以下のいずれかの投与を行った。

- 投与 A：一晩（10 時間以上）の絶食後、約 240 mL の室温水とともに 600 mg のフィルムコーティング錠を投与する。
- 投与 B：一晩（10 時間以上）の絶食後、FDA 高脂肪朝食の摂取開始から 30 分後に約 240 mL の室温水とともに 600 mg のフィルムコーティング錠を投与する。被験者は本薬投与前 30 分以内に食事を全量食べ終えた。
- 投与 C：一晩（10 時間以上）の絶食後、600 mg の OD 錠を投与する。
- 投与 D：一晩（10 時間以上）の絶食後、FDA 高脂肪朝食の摂取開始から 30 分後に 600 mg の OD 錠を投与する。被験者は本薬投与前の 30 分以内に食事を全量食べ終えた。

治験実施計画書に規定した方法で血漿薬物動態解析用の血液検体を 48 時間にわたって採取した。最終薬物動態検体の採取及び安全性評価の完了後、Day 21 に被験者は退院した。

計 36 例の健康被験者を登録し、36 例全例に本薬の 1 種類の製剤を少なくとも 1 回投与した。

薬物動態の結果

血漿検体中の本薬の分析には YDS/072 試験で報告した方法を用いた（モジュール 2.7.1）。

薬物動態パラメータを表 8 に、薬物動態プロファイルを図 10 に示す。

フィルムコーティング錠を健康被験者に投与した場合、血漿中セベトラルスタット総曝露量（定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC_{0-t}］及び AUC_{0-inf} に基づく）は空腹時投与と食後投与で同等であったが、C_{max} は空腹時投与よりも食後投与の方が約 17%低かった。T_{max} の中央値は、空腹時（約 0.8 時間）と比較して食後（約 2.5 時間）の方が遅かった。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）に遅延することは、食物の存在下で胃内容物の排出が遅延することと一致する。

OD 錠を健常被験者に投与した場合、血漿中本薬総曝露量は空腹時投与と食後投与で同等であったが、ピーク曝露量は食後の方が約 38%低かった。T_{max} の中央値は、空腹時（約 1.3 時間）と比較して食後（約 2.5 時間）の方が遅かった。

空腹時投与した場合、本薬のピーク曝露量及び総曝露量はフィルムコーティング錠と OD 錠で同等であった。食後投与した場合、総曝露量はフィルムコーティング錠と OD 錠で同等であったが、ピーク曝露量はフィルムコーティング錠より OD 錠の方が約 19%低かった。

表 8:　KVD900-113 試験：健康被験者を対象にセベトラルスタット 600 mg フィルムコーティング錠又は OD 錠を食後及び空腹時に単回投与したときのセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter (units)	Sebetralstat FCTs Fasted (N = 35)	Sebetralstat FCTs Fed (N = 36)	Sebetralstat ODTs Fasted (N = 35)[a]	Sebetralstat ODTs Fed (N = 35)
AUC_{0-inf}	17,180 (47.0)	17,810 (39.0)	17,540 (46.5)	17,240 (38.7)
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	17,100 (47.1)	17,780 (39.0)	17,480 (46.5)	17,230 (38.7)
C_{max} (ng/mL)	5,308 (58.6)	4,412 (43.9)	5,745 (53.0)	3,578 (35.0)
K_{el} (1/h)	0.115±0.0526	0.143±0.0555	0.119±0.0535	0.144±0.0450
T_{max} (h)	0.76 (0.50, 3.00)	2.50 (0.50, 6.00)	1.25 (0.25, 2.51)	2.52 (1.25, 6.05)
$t_{1/2}$ (h)	7.37±3.39	5.62±2.21	7.41±4.50	5.37±1.86
CL/F (L/h)	38.8±20.4	36.3±15.9	37.7±17.8	37.3±14.4
V_z/F (L)	397±242	278±117	434±416	284±130

[a] n = 34 for AUC_{0-inf}, K_{el}, $t_{1/2}$, CL/F, and V_z/F.
Note: AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max} values are presented as geometric mean (geometric CV). T_{max} values are presented as median (minimum, maximum). Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
Source: KVD900-113 CSR Table 14.2.1.2

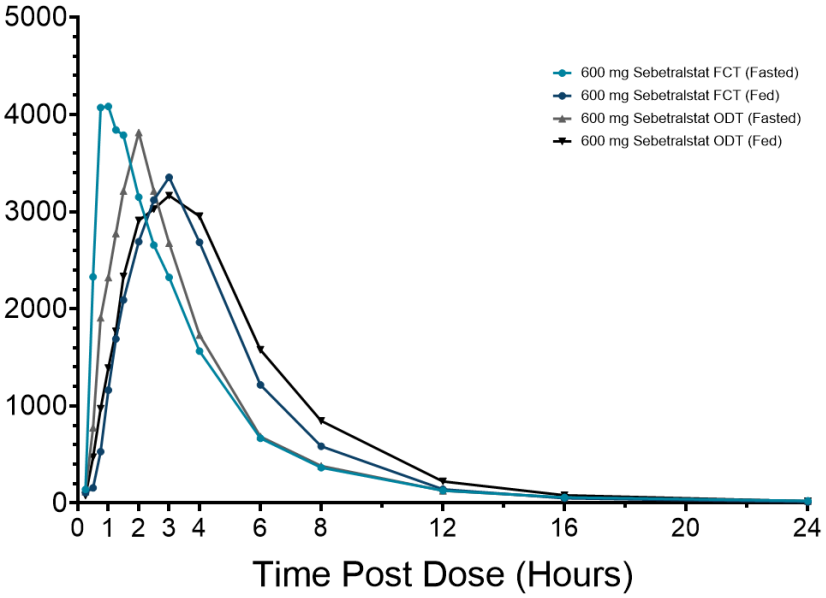


図 10:　KVD900-113 試験：セベトラルスタットの平均血漿中濃度の経時的変化（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）

On each dosing day, 600 mg of either FCT or ODT sebetralstat was administered orally as 2 × 300 mg tablets of either formulation
Source: KVD900-113 CSR Figure 14.2.2.1

2.7.2.2.3　薬物相互作用

KVD900-106 試験

デザイン

KVD900-106 試験は、各誘導薬・阻害薬存在下での本薬の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した 4 パート、複数期、非盲検、薬物相互作用試験である。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。

全 4 パートで、フィルムコーティング錠 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を単剤投与した後、休薬期間を経て、特有の代謝経路における最大限の阻害又は誘導を確保するために、誘導薬・阻害薬を複数回投与した後に再度本剤を投与した。

本試験には健康な男女の被験者 65 例を組み入れた。

薬物動態用の検体採取及び被験者の観察は、本剤の最終投与後 48 時間まで継続的に入院下で行った。指標となる誘導薬・阻害薬、投与、各パートに組み入れられた被験者数を以下に示す。

- パート 1：強力な CYP3A4／P 糖タンパク質（P-gp）阻害薬：本薬 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、イトラコナゾール 200 mg（内用液 10 mg/mL を 20 mL）を 6 日間 1 日 1 回投与し（期間 2 の Day 1～6）、Day 5 に本剤 600 mg とイトラコナゾールを併用投与した。本剤単剤投与 n=17、イトラコナゾールの併用投与 n=16。
- パート 2：強力な乳癌耐性タンパク質（BCRP）阻害薬：本薬 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、エルトロンボパグ 75 mg（75 mg 錠を 1 錠）を 8 日間 1 日 1 回投与し（期間 2 の

Day 1～8）、Day 7 に本薬 600 mg とエルトロンボパグを併用投与した。本薬単剤投与 n=16、本薬とエルトロンボパグの併用投与 n=16。

- パート 3：強力な CYP3A4 誘導薬：本剤 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、フェニトイン 100 mg（100 mg カプセルを 1 個）を 15 日間 1 日 3 回投与し（期間 2 の Day 1～15）、Day 14 に本剤 600 mg とフェニトインを併用投与した。本薬単剤投与 n=16、本薬とフェニトインの併用投与 n=16。
- パート 4：強力な P-gp 阻害薬：本剤 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、本剤 600 mg 単回投与し、その投与 1 時間前と 3 時間後の 2 回に分けてキニジン 600 mg（300 mg 錠を各 1 回）を投与した（期間 2 の Day 1）。本剤単剤投与 n=16、キニジンの併用投与 n=15。

薬物動態の結果

イトラコナゾール、エルトロンボパグ、キニジン及びフェニトイン併用時の血漿セベトラルスタット濃度は YDS/072 試験で報告した方法を用いて測定した（モジュール 2.7.1）。

4 パートそれぞれにおける薬物動態パラメータを表 9 に、薬物動態プロファイルを図 11 に示す。

本薬物相互作用試験の薬物動態の結果から、本薬は CYP3A4 の感受性基質であることが示された。本剤を強力な CYP3A4 阻害薬と併用したとき AUC は 5 倍超増加し、強力な CYP3A4 誘導薬と併用したとき AUC は 80%超減少した。強力な CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールは P-gp 阻害薬でもあるが、パート 4 において選択的 P-gp 阻害薬キニジンの影響がほとんど認められなかったことから、パート 1 でみられた影響は主に CYP3A4 阻害によるものと考えられる。本薬の薬物動態に対する BCRP 又は P-gp トランスポーター阻害薬の影響はほとんど認めなかった。

パート 1 における血漿中セベトラルスタットの曝露の程度及びピーク曝露量（それぞれ $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} による）は、本剤単剤投与と比較してイトラコナゾール＋本剤併用投与の方が高かった。T_{max} の中央値は本剤単剤投与では 0.76 時間、イトラコナゾール＋本剤併用投与では 1.5 時間であり、併用投与で遅延した。本剤単剤投与と比較して、イトコナゾール＋本剤併用投与では、$t_{1/2}$ の平均値はわずかに短く、CL/F 及び Vz/F の平均値は低かった。血漿中セベトラルスタットの薬物動態パラメータを自然対数変換して統計学的に比較したところ、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は本剤単剤投与と比較してイトラコナゾール＋本剤併用投与ではそれぞれ 420%及び 135%高かった（$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比の 90% CI：456%, 594%、C_{max} の幾何平均比の 90% CI：193%, 287%）。イトラコナゾールは CYP3A4 及び P-gp の阻害薬であるため、パート 1 で認められた作用に対する P-gp 寄与の可能性を確認するために、本試験でパート 4 を実施した。

パート 2 における本薬の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、エルトロンボパグ＋本剤併用投与と本剤単剤投与で類似していた。エルトロンボパグ＋本剤併用投与と本剤単剤投与で、T_{max} の中央値及び CL/F の平均値は同程度であった。本剤単剤投与と比較して、エルトロンボパグ＋本剤併用投与での $t_{1/2}$ の平均値は短く、Vz/F の平均値は低かった。血漿中セベトラルスタットの薬物動態パラメータを自然対数変換して統計学的に比較したところ、$AUC_{0\text{-}inf}$ は同程度であり、幾何平均比の 90% CI は 80%～125%の基準範囲以内であった。しかし、C_{max} は本剤単剤投与と比較してエルトロンボパグ＋本剤併用投与で 12%高かった（C_{max} の幾何平均比の 90% CI：86.0%, 145%）。エルトロンボパグにより本薬のピーク曝露量は上昇したが、曝露量は増加しなかったことから、エルトロンボパグは BCRP を介した本薬の排出輸送を弱く阻害したことが示唆される。

パート 3 における本薬の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、本剤単剤投与と比較してフェニトイン＋本剤併用投与の方が低かった。フェニトイン＋本剤併用投与の T_{max} の中央値（0.65 時間）は、本剤単剤投与（0.75 時間）よりもわずかに早かったが、両投与で同程度の範囲（最小値～最大値）であった。$t_{1/2}$ の平均値は同程度であり、CL/F 及び Vz/F の平均値は本剤単剤投与よりもフェニトイン＋本剤

併用投与の方が高かった。血漿中セベトラルスタットの薬物動態パラメータを自然対数変換して統計学的に比較したところ、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は本剤単剤投与よりもフェニトイン＋本剤併用投与の方がそれぞれ 83%及び 66%低かった（$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比の 90% CI：14.4%, 20.7%、C_{max} の幾何平均比の 90% CI：24.5%, 46.2%）。フェニトインにより本薬の曝露量は減少したことから、フェニトインは CYP3A4 を介した本薬代謝を誘導したことが示唆される。

パート 4 における本薬の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、本剤単剤投与と比較してキニジン＋本剤併用投与の方が高かった。キニジン＋本剤併用投与の T_{max} の中央値は本剤単剤投与と比較してわずかに遅延し、それぞれ 1.0 時間及び 0.85 時間であった。キニジン＋本剤併用投与と本剤単剤投与の $t_{1/2}$ の平均値は同程度であり、CL/F 及び Vz/F の平均値は両投与で類似していた。血漿中セベトラルスタット薬物動態パラメータを自然対数変換して統計学的に比較したところ、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は本剤単剤投与よりもキニジン＋本剤併用投与の方がそれぞれ 14%及び 18%高かった（$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比の 90% CI：97.1%, 134%、C_{max} の幾何平均比の 90% CI：88.2%, 157%）。キニジンにより本薬の曝露量がやや増加したことから、キニジンは P-gp を介した本薬輸送をある程度阻害したことが示唆される。この薬物相互作用の程度は小さかったことから、本試験のパート 1 におけるイトラコナゾールによる P-gp 阻害はわずかであり、パート 1 で認められた相互作用は主に CYP3A4 を介した代謝阻害に起因することが示された。

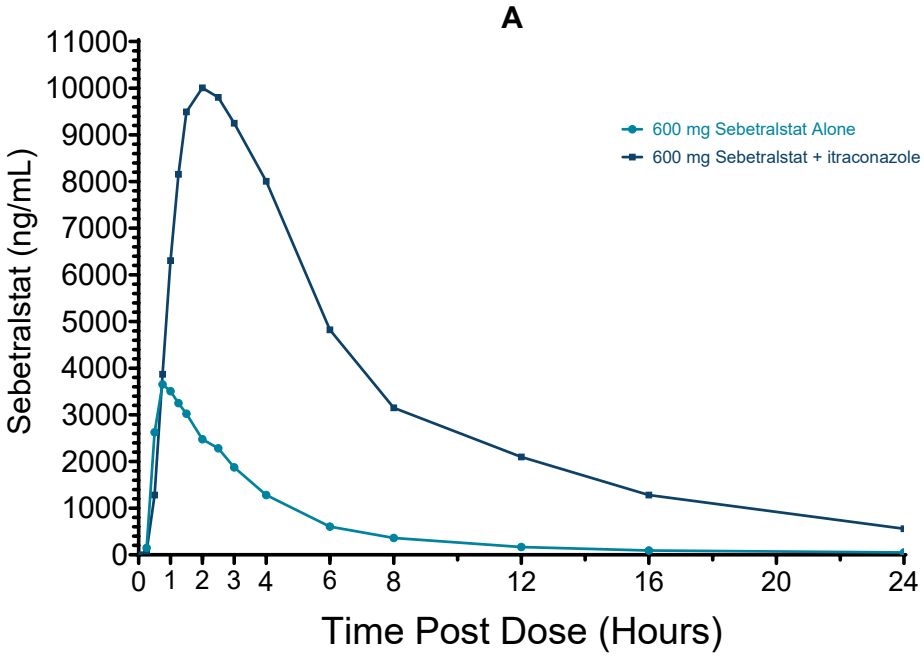
表 9:　KVD900-106 試験：健康被験者を対象とした誘導薬・阻害薬併用時のセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

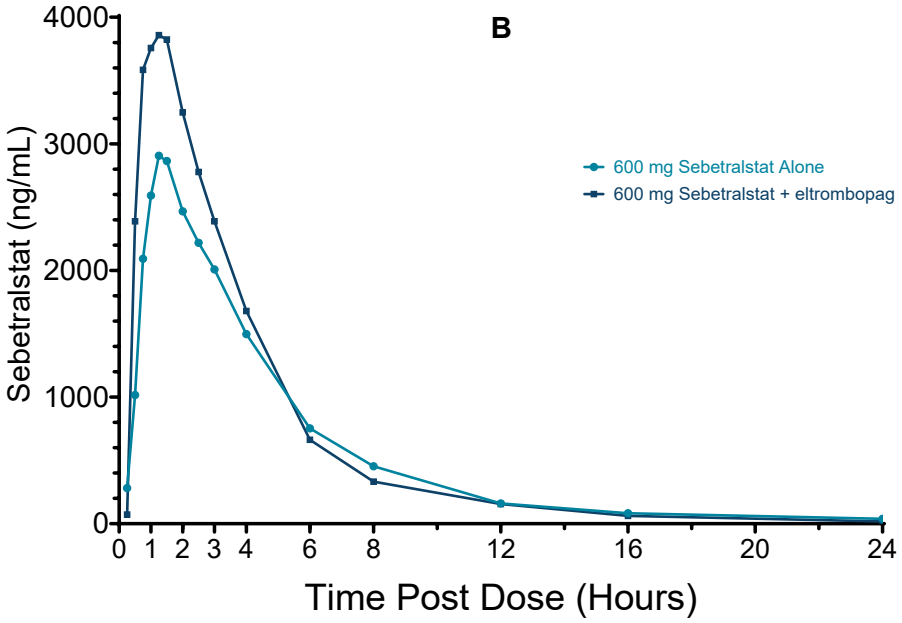
Sebetralstat Alone and in the Presence of a Strong CYP3A4/P-gp Inhibitor (Itraconazole) (Part 1)			
Pharmacokinetic Parameter	**Sebetralstat Alone N=17**	**Sebetralstat + Itraconazole N=17**	**Geometric Mean Ratio (%) [90%CI]**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	15,800 (44.9)	83,400 (26.6) [n=16]	520 [456-594]
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)	15,600 (45.3)	82,500 (26.2) [n=16]	521 [455-596]
C_{max} (ng/mL)	4,950 (45.8)	11,600 (17.0) [n=16]	235 [193-287]
T_{max} (h)	0.76 (0.50, 2.5)	1.5 (0.73, 3.0) [n=16]	-
K_{el} (1/h)	0.0920±0.0365	0.0931±0.0153 [n=16]	-
$t_{1/2}$ (h)	8.4±2.6	7.7±1.3 [n=16]	-
CL/F (L/h)	40.7±12.6	7.43±1.93 [n=16]	-
Vz/F (L)	503±223	80.7±20.5 [n=16]	-

Sebetralstat Alone and in the Presence of a BCRP Inhibitor (Eltrombopag) (Part 2)			
Pharmacokinetic Parameter	**Sebetralstat Alone N=16**	**Sebetralstat + Eltrombopag N=16**	**Geometric Mean Ratio (%) [90%CI]**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	16,000 (39.1)	16,400 (30.8)	103 [88.2-119]
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)	15,800 (39.3)	16,300 (30.8)	103 [88.3-121]
C_{max} (ng/mL)	4,050 (53.5)	4,520 (36.8)	112 [86.0-145]
T_{max} (h)	1.1 (0.50, 4.0)	1.1 (0.51, 2.0)	-
K_{el} (1/h)	0.0948±0.0349	0.130±0.0536	-
$t_{1/2}$ (h)	8.4±3.2	6.1±2.2	-
CL/F (L/h)	40.3±17.1	38.3±12.2	-
Vz/F (L)	484±256	333±159	-
Sebetralstat Alone and in the Presence of a CYP3A4 Inducer (Phenytoin) (Part 3)			
Pharmacokinetic Parameter	**Sebetralstat Alone N=16**	**Sebetralstat + Phenytoin N=16**	**Geometric Mean Ratio (%) [90%CI]**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	18,200 (34.3)	3,170 (43.8) [n=15]	17.3 [14.4-20.7]
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)	18,000 (34.8)	2,950 (50.7)	16.4 [13.7-19.8]
C_{max} (ng/mL)	4,840 (60.7)	1,630 (62.9)	33.6 [24.5-46.2]
T_{max} (h)	0.75 (0.52, 1.5)	0.65 (0.50, 1.5)	-
K_{el} (1/h)	0.0871±0.0265	0.111±0.0774 [n=15]	-
$t_{1/2}$ (h)	8.8±3.1	9.2±6.0 [n=15]	-
CL/F (L/h)	34.6±9.71	206±90.3 [n=15]	-
Vz/F (L)	445±205	2,990±2,830 [n=15]	-

Sebetralstat Alone and in the Presence of a P-gp Inhibitor (Quinidine) (Part 4)			
Pharmacokinetic Parameter	**Sebetralstat Alone N=16**	**Sebetralstat + Quinidine N=16**	**Geometric Mean Ratio (%) [90%CI]**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	17,900 (37.5)	20,300 (48.5) [n=15]	114 [97.1-134]
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)	17,800 (37.9)	20,300 (49.1) [n=15]	115 [97.1-135]
C_{max} (ng/mL)	4,940 (47.2)	5,780 (61.8) [n=15]	118 [88.2-157]
T_{max} (h)	0.85 (0.50, 3.1)	1.0 (0.50, 2.0) [n=15]	-
K_{el} (1/h)	0.0936±0.0346	0.133±0.0578 [n=15]	-
$t_{1/2}$ (h)	8.3±2.8	7.1±5.6 [n=15]	-
CL/F (L/h)	35.6±13.3	32.7±16.8 [n=15]	-
Vz/F (L)	464±315	430±722 [n=15]	-

Note: AUC and C_{max} values are presented as geometric mean (geometric CV). T_{max} is presented as median (minimum, maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
Sources: KVD900-106 CSR Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.4, Table 14.2.1.6, Table 14.2.1.9, Table 14.2.1.10, Table 14.2.1.12, Table 14.2.1.15, Table 14.2.1.16, Table 14.2.1.18, Table 14.2.1.21, Table 14.2.1.22, Table 14.2.1.24


A
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Sebetralstat (ng/mL)
600 mg Sebetralstat Alone
600 mg Sebetralstat + itraconazole
0 1 2 3 4 6 8 12 16 20 24
Time Post Dose (Hours)


B
4000
3000
2000
1000
0
Sebetralstat (ng/mL)
600 mg Sebetralstat Alone
600 mg Sebetralstat + eltrombopag
0 1 2 3 4 6 8 12 16 20 24
Time Post Dose (Hours)

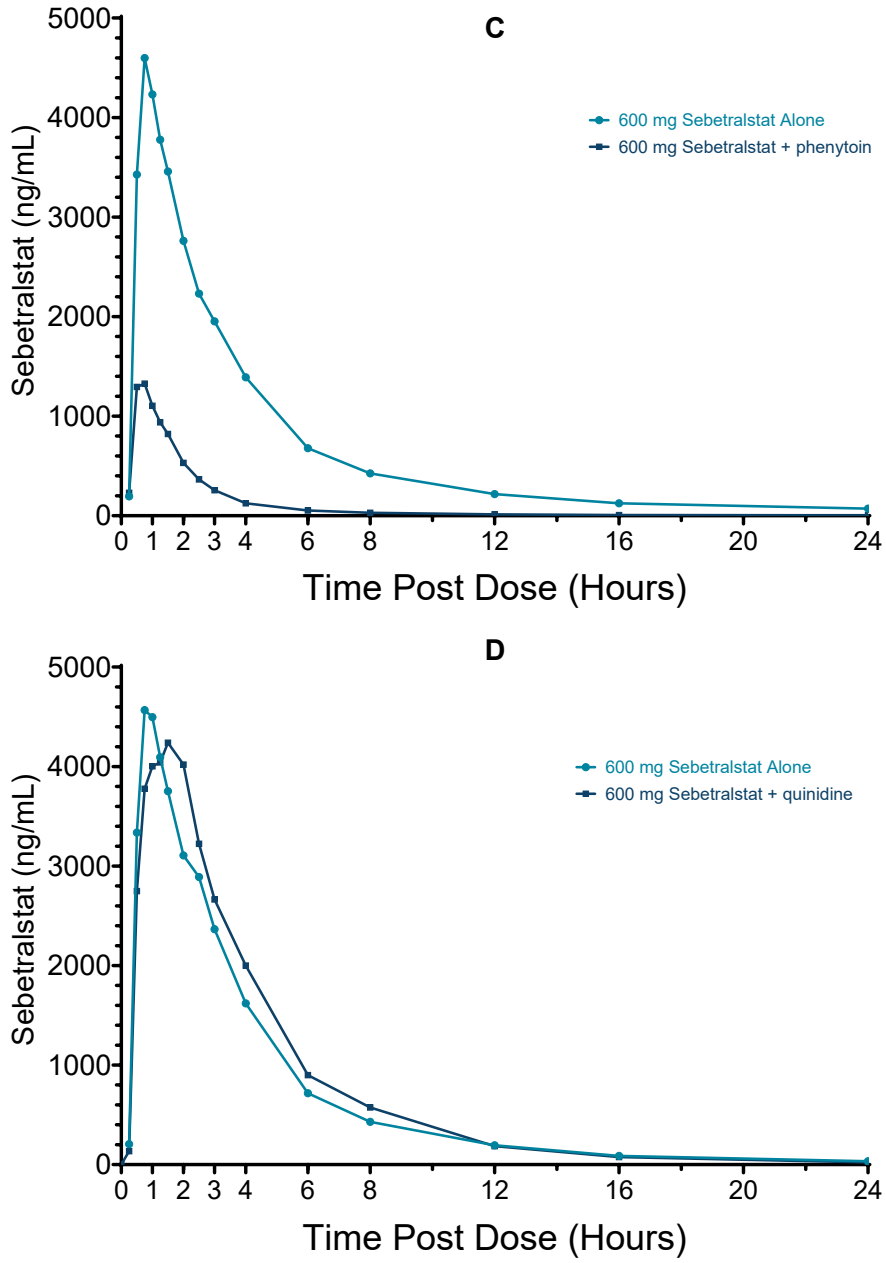


図 11: **KVD900-106 試験：セベトラルスタット単剤投与後、並びにイトラコナゾール（パート 1）（A）、エルトロンボパグ（パート 2）（B）、フェニトイン（パート 3）（C）及びキニジン（パート 4）（D）との併用投与後の血漿中セベトラルスタット濃度の幾何平均値の経時的変化（薬物動態解析対象集団）**

Data are presented as mean (geometric)
Sources: KVD900-106 CSR Table 14.2.1.1, KVD900-106 CSR Table 14.2.1.2, KVD900-106 CSR Table 14.2.1.7, KVD900-106 CSR Table 14.2.1.8, KVD900-106 CSR Table 14.2.1.13, KVD900-106 CSR Table 14.2.1.14, KVD900-106 CSR Table 14.2.1.19, KVD900-106 CSR Table 14.2.1.20

KVD900-112 試験

デザイン

KVD900-112 試験は、健康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した 4 パート、非盲検、固定順序、薬物相互作用試験である。各阻害薬・誘導薬の存在下で、フィルムコーティング錠 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を単回投与した。本剤を単剤投与した後、休薬期間を経て、特有の代謝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・誘導薬を単回又は反復投与した後に再度本剤を投与した。

本試験には健康な男女被験者 64 例を組み入れた。

薬物動態用の検体採取及び被験者のモニタリングは、本剤の最終投与後 48 時間まで継続的に入院下で行った。指標となる阻害薬・誘導薬、投与、各パートに組み入れられた被験者数を以下に示す。

- パート 1：中程度の CYP3A4 阻害薬：本剤 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、ベラパミル 240 mg（240 mg 錠を 1 錠）を 6 日間投与し（期間 2 の Day 1～6）、Day 5 に本剤 600 mg とベラパミルを併用投与した。n=16。
- パート 2：中程度の CYP3A4 誘導薬：本剤 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、エファビレンツ 600 mg（600 mg 錠を 1 錠）を 14 日間投与し（期間 2 の Day 1～14）、Day 14 に本剤 600 mg を併用投与した。n=16。
- パート 3：弱い CYP3A4 阻害薬：本剤 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、シメチジン 800 mg（200 mg 錠を 4 錠）を 1 回、本剤 600 mg と併用投与した（期間 2 の Day 1）。n=16。
- パート 4：弱い CYP3A4 誘導薬：本剤 600 mg 単剤投与（期間 1 の Day 1）後、モダフィニル 200 mg（200 mg 錠を 1 錠）を 15 日間投与し（期間 2 の Day 1～15）、Day 14 に本剤 600 mg とモダフィニルを併用投与した。n=16。

薬物動態の結果

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併用時の血漿検体中セベトラルスタット濃度、濃度を、YDS/072 試験で報告した方法を用いて測定した（モジュール 2.7.1）。

結果を以下に述べる。4 つのパートそれぞれにおける薬物動態パラメータを表 10 に、薬物動態プロファイルを図 12 に示す。

パート 1 における本剤とベラパミル併用投与での $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、単剤投与よりもそれぞれ 104%、102%及び 76%高かった（$AUC_{0\text{-}t}$ の 90% CI：183%, 226%、$AUC_{0\text{-}inf}$ の 90% CI：183%, 224%、C_{max} の 90% CI：147%, 212%）ことから、中程度の CYP3A4 阻害薬と併用投与した際の本薬の曝露の程度は増加すると予想される。

パート 2 における本剤とエファビレンツ併用投与での $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、単剤投与よりもそれぞれ 79%、79%及び 63%低かった（$AUC_{0\text{-}t}$ の 90% CI：17%, 26%、$AUC_{0\text{-}inf}$ の 90% CI：17%, 26%、C_{max} の 90% CI：28%, 48%）ことから、中程度の CYP3A4 誘導薬と併用投与した際の本薬の曝露の程度は減少すると予想される。

パート 3 における本剤とシメチジン併用投与での $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、単剤投与よりもそれぞれ 11%、12%及び 22%低かった（$AUC_{0\text{-}t}$ の 90% CI：74%, 106%、$AUC_{0\text{-}inf}$ の 90% CI：73%,

105%、C_{max} の 90% CI：63%, 96%）。シメチジンとの併用投与の影響が小さかったことから、本薬の薬物動態は弱い CYP3A4 阻害薬により著しい影響を受ける可能性は低いことが示唆される。

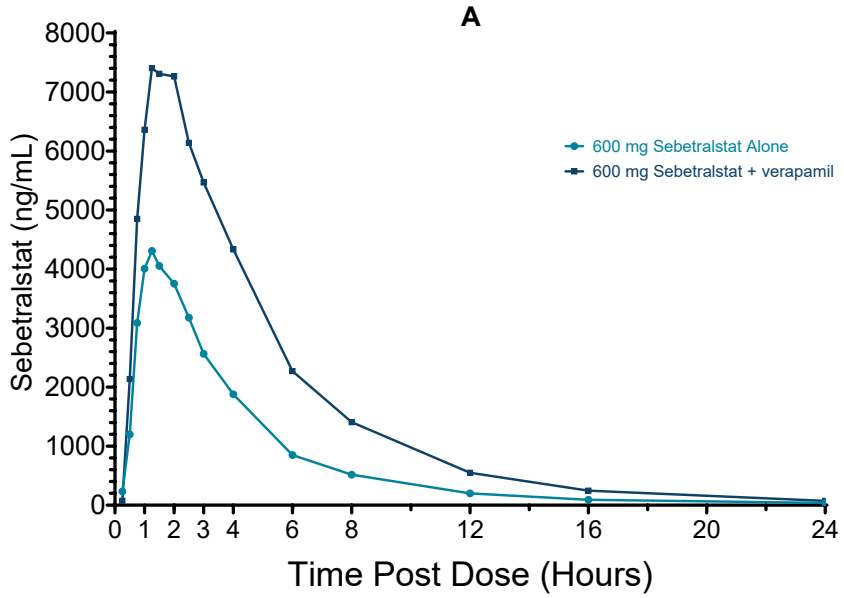
パート 4 における本剤とモダフィニル併用投与での AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、単剤投与よりもそれぞれ 21%、21%及び 11%低かった（AUC_{0-t} の 90% CI：65%, 96%、AUC_{0-inf} の 90% CI：65%, 95%、C_{max} の 90% CI：64%, 124%）。モダフィニルとの併用投与の影響が小さかったことから、本薬の薬物動態は弱い CYP3A4 誘導薬により著しい影響を受ける可能性は低いことが示唆される。

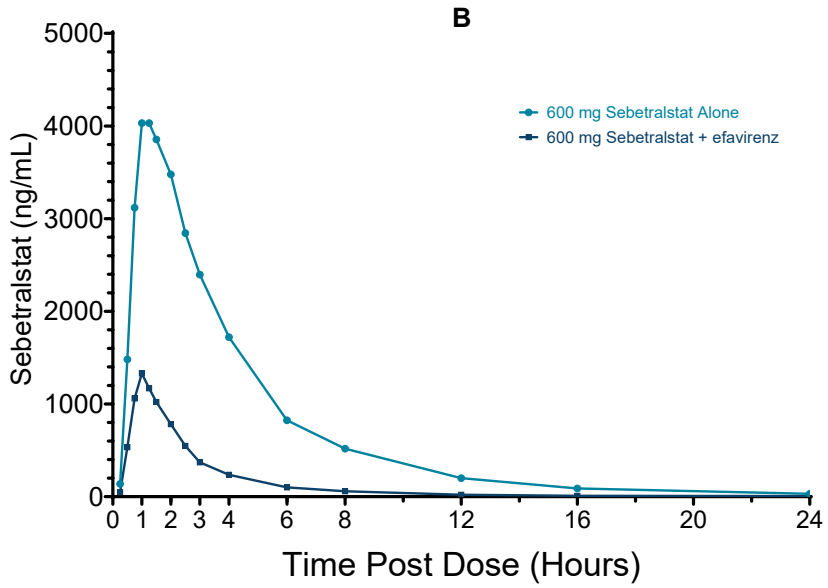
表 10: KVD900-112 試験：健康被験者を対象とした誘導薬・阻害薬併用投与時のセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Sebetralstat Alone and in the Presence of a Moderate CYP3A4 Inhibitor (Verapamil) (Part 1)			
Pharmacokinetic Parameter	**Sebetralstat Alone N=16**	**Sebetralstat + Verapamil N=16**	**Geometric Mean Ratio (%) [90%CI]**
AUC_{0-inf} (h•ng/mL)	19,700 (40.0)	39,800 (29.6)	202 [183- 224]
AUC_{0-t} (h•ng/mL)	19,500 (41.1)	39,600 (29.7)	204 [183 - 226]
C_{max} (ng/mL)	5,050 (60.5)	8,900 (40.0)	176 [147 - 212]
T_{max} (h)	1.13 (0.50, 2.50)	1.25 (0.75, 2.01)	-
K_{el} (1/h)	0.137±0.0768	0.118±0.0413	-
$t_{1/2}$ (h)	7.13±4.73	6.55±2.32	-
CL/F (L/h)	32.6±12.2	15.7±4.47	-
Vz/F (L)	382±370	154±79.0	-
Sebetralstat Alone and in the Presence of a Moderate CYP3A4 inducer (Efavirenz) (Part 2)			
Pharmacokinetic Parameter	**Sebetralstat Alone N=16**	**Sebetralstat + Efavirenz N=16**	**Geometric Mean Ratio (%) [90%CI]**
AUC_{0-inf} (h•ng/mL)	18,600 (38.2)	3,840 (60.5) [n=15]	20.8 [16.8 - 25.8]
AUC_{0-t} (h•ng/mL)	18,500 (39.4)	3,830 (60.8) [n=15]	20.9 [16.9 - 25.9]
C_{max} (ng/mL)	4,760 (62.6)	1,740 (96.0) [n=15]	36.7 [28.2 - 47.8]
T_{max} (h)	1.13 (0.25, 2.00)	1.00 (0.30, 2.50) [n=15]	-
K_{el} (1/h)	0.120±0.0646	0.184±0.111 [n=15]	-
$t_{1/2}$ (h)	7.24±3.31	5.28±2.89 [n=15]	-
CL/F (L/h)	34.4±13.8	181±107 [n=15]	-
Vz/F (L)	387±345	1,410±1,250 [n=15]	-

Sebetralstat Alone and in the Presence of a Weak CYP3A4 Inhibitor (Cimetidine) (Part 3)			
Pharmacokinetic Parameter	**Sebetralstat Alone N=16**	**Sebetralstat + Cimetidine N=16**	**Geometric Mean Ratio (%) [90%CI]**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	20,900 (29.0) [n=15]	18,400 (33.6)	87.8 [73.4 - 105]
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)	20,400 (29.8)	18,100 (33.7)	88.7 [74.3 - 106]
C_{max} (ng/mL)	5,380 (46.1)	4,190 (42.4)	77.9 [63.5 - 95.7]
T_{max} (h)	1.01 (0.50, 3.00)	0.75 (0.50, 2.52)	-
K_{el} (1/h)	0.114±0.0511 [n=15]	0.0827±0.0399	-
$t_{1/2}$ (h)	7.32±3.31 [n=15]	10.13±4.68	-
CL/F (L/h)	29.8±9.18 [n=15]	34.4±12.5	-
Vz/F (L)	329±203 [n=15]	484±238	-
Sebetralstat Alone and in the Presence of a Weak CYP3A4 Inducer (Modafinil) (Part 4)			
Pharmacokinetic Parameter	**Sebetralstat Alone N=16**	**Sebetralstat + Modafinil N=16**	**Geometric Mean Ratio (%) [90%CI]**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	18,900 (40.3)	14,600 (54.0) [n=15]	78.6 [64.8 - 95.4]
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)	18,800 (41.0)	14,600 (54.0) [n=15]	78.8 [64.9 - 95.7]
C_{max} (ng/mL)	4,740 (52.8)	4,200 (63.3) [n=15]	89.0 [63.9 - 124]
T_{max} (h)	1.50 (0.50, 3.00)	0.77 (0.50, 2.50) [n=15]	-
K_{el} (1/h)	0.104±0.0458	0.136±0.0561 [n=15]	-
$t_{1/2}$ (h)	8.33±5.17	6.05±2.77 [n=15]	-
CL/F (L/h)	34.2±14.7	46.5±26.4 [n=15]	-
Vz/F (L)	486±600	429±370 [n=15]	-

Note: AUCs and Cmax values are presented as geometric mean (geometric CV%). T_{max} values are presented as median (min, max). Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
Sources: KVD900-112 CSR Table 14.2.1.1.3, Table 14.2.1.1.4, Table 14.2.1.1.6, Table 14.2.1.2.3, Table 14.2.1.2.4, Table 14.2.1.2.6, Table 14.2.1.3.3, Table 14.2.1.3.4, Table 14.2.1.3.6, Table 14.2.1.4.3, and Table 14.2.1.4.4, Table 14.2.1.4.6


A
Sebetralstat (ng/mL)
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0 1 2 3 4 6 8 12 16 20 24
Time Post Dose (Hours)
600 mg Sebetralstat Alone
600 mg Sebetralstat + verapamil


B
Sebetralstat (ng/mL)
5000
4000
3000
2000
1000
0
0 1 2 3 4 6 8 12 16 20 24
Time Post Dose (Hours)
600 mg Sebetralstat Alone
600 mg Sebetralstat + efavirenz

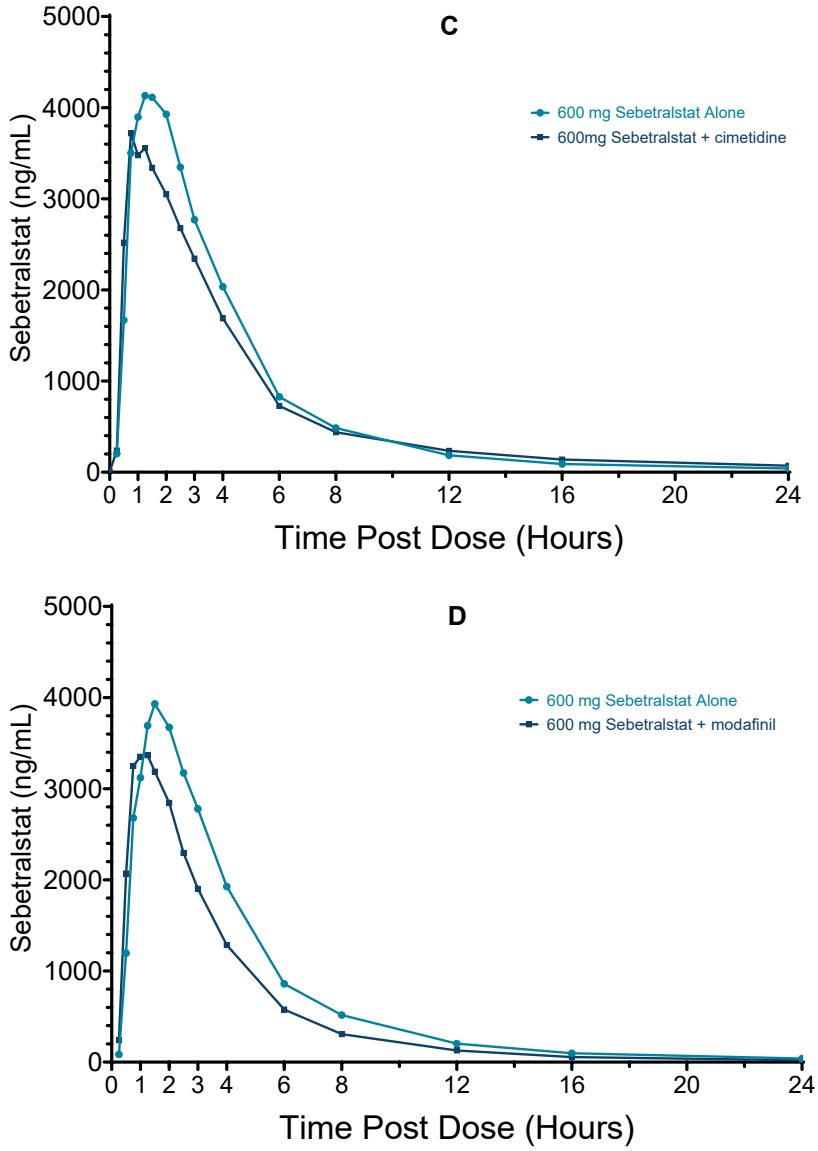


図 12: **KVD900-112 試験：セベトラルスタット単剤投与後、並びにベラパミル（パート 1）（A）、エファビレンツ（パート 2）（B）、シメチジン（パート 3）（C）及びモダフィニル（パート 4）（D）との併用投与後の血漿中セベトラルスタット濃度の算術平均値の経時的変化（薬物動態解析対象集団）**

Sources: KVD900-112 CSR Table 14.2.1.1.1, KVD900-112 CSR Table 14.2.1.1.2, KVD900-112 CSR Table 14.2.1.2.1, KVD900-112 CSR Table 14.2.1.2.2, KVD900-112 CSR Table 14.2.1.3.1, KVD900-112 CSR Table 14.2.1.3.2, KVD900-112 CSR Table 14.2.1.4.1, KVD900-112 CSR Table 14.2.1.4.2

2.7.2.2.4 内因性要因：薬物動態

KVD900-104 試験

デザイン

KVD900-104試験は、肝機能の程度が異なる被験者を対象に、フィルムコーティング錠600 mg（300 mg錠を2錠）単回投与の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した非盲検試験である。

肝機能の程度により、被験者24例を3群に分けた。軽度肝障害群8例、中程度肝障害群8例、正常肝機能群8例を本試験に組み入れた。肝障害群への被験者の割付けは、スクリーニング時の肝障害評価のためのChild-Pugh分類に基づいて行った。

- グループ 1：軽度肝障害群（Child-Pugh スコア 5～6 点）
- グループ 2：中程度肝障害群（Child-Pugh スコア 7～9 点）
- グループ 3：正常肝機能群（治験責任医師の判断）

被験者に本剤 600 mg を単回投与し、その後 72 時間、入院下で経過観察した。投与前及び投与後 72 時間まで、本薬の血漿中濃度測定用に採血した。可能な限り、3 群間で体重、年齢及び喫煙状況が均等となるよう調整した。

薬物動態の結果

3 群の肝機能群における薬物動態パラメータを表 11 に、薬物動態プロファイルを図 13 に示す。

軽度肝障害群における本薬の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値（それぞれ 5,120 ng/mL、20,600 h•ng/mL 及び 20,700 h•ng/mL）は正常肝機能群（それぞれ 4,800 ng/mL、17,700 h•ng/mL 及び 17,800 h•ng/mL）より 1.1 倍、1.2 倍及び 1.2 倍高かった（表 11）。中程度肝障害群における C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値（それぞれ 7,800 ng/mL、35,400 h•ng/mL 及び 35,500 h•ng/mL）は正常肝機能群よりそれぞれ 1.6 倍、2.0 倍及び 2.0 倍高かった。同様に、CL/F の算術平均値は、軽度肝障害群（30.9 L/h）では正常肝機能群（37.8 L/h）と同程度であり、中程度肝障害群（18.4 L/h）では低かった。Vz/F の算術平均値は、正常肝機能群（658 L）よりも軽度（257 L）及び中程度（236 L）肝障害群の方が低かった。

T_{max} の中央値は、正常肝機能群（0.875 時間）で、軽度（1.50 時間）及び中程度（1.13 時間）肝障害群よりもわずかに早かった。$t_{1/2}$ の算術平均値は、軽度（5.77 時間）及び中程度（6.85 時間）肝障害群では、正常肝機能群（12.0 時間）の約 1/2 であった。

経口投与後の主要薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の統計学的比較（ANOVA）により、本薬の全身曝露量に対する肝機能の影響を評価した（表 11）。

全ての主要薬物動態パラメータについて、軽度肝障害群を正常肝機能群と比較した幾何平均比の 90% CI は標準的な臨床反応へ影響を及ぼさない曝露範囲（no-effect boundaries）（80%～125%）内には収まらず、これら 2 群の全身曝露量は同程度ではないことが示唆された。幾何平均比から、軽度肝障害群における C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何最小二乗平均値は正常肝機能群よりもそれぞれ約 7%（1.1 倍）、17%（1.2 倍）及び 16%（1.2 倍）増加したことが示された。

全ての主要薬物動態パラメータについて、中程度肝障害群を正常肝機能群と比較した幾何平均比の 90% CI は no-effect boundaries 内には収まらず、これら 2 群の全身曝露量は同程度とは言えないことが示唆された。幾何平均比から、中程度肝障害群における C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何最小二乗平均値は正常肝機能群よりもそれぞれ約 63%（1.6 倍）、100%（2.0 倍）及び 100%（2.0 倍）増加したことが示された。

以上の結果より、軽度肝障害患者での本薬の全身曝露量は正常肝機能被験者よりもわずかに高く、中程度肝障害患者での全身曝露量は正常肝機能被験者よりも中程度に高いことが示された。

中等度の肝機能障害を有する患者において予想される最大臨床曝露量（Cmax）の範囲は、4,271 ng/mL～8,574 ng/mL であり、AUC の範囲は 14,900～36,000 h·ng/mL であった。この値は、安

全性に関する有害事象は認められなかった AUC0-inf 104,000 h·ng/mL、Cmax 24,600 ng/mL（KVD900-109 パート 1）、AUC0-inf 85,200 h·ng/mL。Cmax 18,000 ng/mL（KVD900-109 パート 2）（表 14）及び AUC0-inf 74,200 h·ng/mL、Cmax 15,600 ng/mL（KVD900-102、コホート 3～4）（表 3）の範囲内であった。KVD900-102 試験で観察された濃度は、安全性に関する有害事象とは関連していなかった。

表 11: KVD900-104 試験：肝機能別にみたセベトラルスタットの薬物動態パラメータ、及び薬物動態パラメータの統計解析（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	Hepatic Impairment Group			Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference) [a] (% [90% CI])	
	Mild hepatic impairment (N=8)	Moderate hepatic impairment (N=8)	Normal (N=8)	Mild hepatic impairment/ Normal	Moderate hepatic impairment/ Normal
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	20,700 (37.1)	35,500 (63.6)	17,800 (60.7)	1.16 (0.774, 1.74)	2.00 (1.33, 3.00)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)	20,600 (37.1)	35,400 (63.4)	17,700 (60.8)	1.17 (0.778, 1.75)	2.01 (1.34, 3.01)
C_{max} (ng/mL)	5,120 (35.1)	7,800 (40.0)	4,800 (64.1)	1.07 (0.682, 1.67)	1.63 (1.04, 2.54)
T_{max} (h)	1.50 (0.75, 2.00)	1.13 (0.33, 3.00)	0.875 (0.33, 2.00)	-	-
$t_{1/2}$ (h)	5.77±3.01	6.85±4.12	12.0±4.05		
CL/F (L/h)	30.9±12.3	18.4±7.05	37.8±17.2		
Vz/F (L)	257±156	236±227	658±320		

Notes: AUCs and C_{max} values are presented as geometric mean (CV). T_{max} values are presented as median (minimum, maximum). Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
[a] The ANOVA was performed on ln-transformed parameters using a linear effects model with fixed effect for hepatic impairment group
Source: KVD900-104 Table 14.2.2, Table 14.2.3

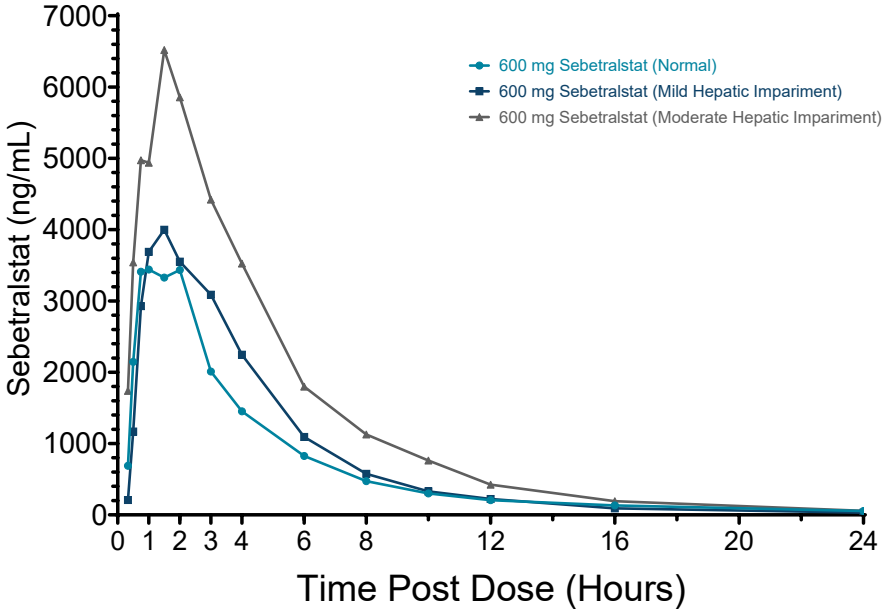


図 13:　　KVD900-104 試験：肝機能別にみた血漿中セベトラルスタット濃度

Data presented as Mean (geometric)
Source: KVD900-104 CSR Table 14.2.1

KVD900-110 試験

デザイン

KVD900-110 試験は、白人、中国人及び日本人の健康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評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験である。本試験は日本及び中国での本薬の開発を行うために実施した。各コホートの投与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。

投与後 36 時間まで継続して入院下で被験者を経過観察し、薬物動態用検体を採血した。

薬物動態の結果

血漿検体中セベトラルスタットの測定には YDS/072 試験で報告した方法を用いた（モジュール 2.7.1）。

薬物動態パラメータを表 12 に、薬物動態プロファイルを図 14 に示す。民族集団別にみた用量比例性に関する統計解析結果を KVD900-110 試験の CSR に示す。

本剤 300～1,200 mg 単回投与時の T_{max} の中央値は投与後 0.64～1.29 時間であり、全ての民族集団間で同程度であった。300～1,200 mg 単回投与時の $t_{1/2}$ の平均値は 3.49～6.91 時間であり、これは全ての民族集団間で同程度であった。

本剤 300 mg 単回投与時の C_{max} の幾何平均値は、日本人被験者で 2,830 ng/mL、中国人被験者で 3,170 ng/mL であった。これは白人被験者（2,240 ng/mL）と比較して高かったが、民族間で個々の結果に重なりが認められた。600 mg 単回投与時の C_{max} は民族間で同程度であった（平均値 5,200～6,180 ng/mL）。1,200 mg 単回投与時の C_{max} の幾何平均値は日本人被験者で 7,740 ng/mL、中国人被験者で 7,650 ng/mL であり、白人被験者（5,750 ng/mL）と比較して高かったが、民族間で個々の結果は重なりあっていた。

本薬の $AUC_{0\text{-}inf}$における幾何平均値の範囲は、300 mg 単回投与時で 7,500～8,190 h•ng/mL、600 mg 単回投与時で 16,100～16,600 h•ng/mL であり、民族間で明らかな差は認められなかった。本剤 1,200 mg 投与時の中国人被験者における $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は 30,500 h•ng/mL であり、日本人被験者（21,800 h•ng/mL）及び白人被験者（24,500 h•ng/mL）と比較して高いと考えられたが、民族間で個々の結果は重なりあっていた。

本薬の薬物動態の民族集団間での類似性を評価するために、白人被験者を分母とし、未変換及び体重で正規化した薬物動態パラメータの両方を用いて、記述的解析を実施した（表 13）。民族間で意味のある差は認めなかった。

各民族集団において、全用量での C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ における本薬の用量比例性を評価した。全ての薬物動態パラメータ比較の CI は 0.8～1.25 の範囲外であったことから、曝露量は用量比例的ではなかった。ただし、本試験は用量比例性を示すためにデザインされた試験ではない。

各用量の民族集団間のデータ（用量あたり n=18）を併合した事後解析（KVD900-110_A110-1-ad hoc 試験）の結果、300 mg 群で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は、それぞれ 2,720 ng/mL 及び 7,800 h•ng/mL であり、600 mg 群ではそれぞれ 5,760 ng/mL 及び 16,400 h•ng/mL であった。したがって、用量の 300 mg から 600 mg に倍増すると、C_{max} は平均で 2.1 倍、$AUC_{0\text{-}inf}$ は平均で 2.1 倍増加した。すなわち曝露量は用量に比例して増加した。1,200 mg 群では、C_{max} 及び $AUC_{0\text{--}inf}$ はそれぞれ 6,980 ng/mL 及び 25,800 h•ng/mL であり、用量が 600 mg から 1,200 mg に倍増しても、用量比例関係は示さなかった。本剤 300 ㎎投与による見かけ分布容積 Vz/F は 208L、見かけのクリアランス CL/F は 38.5L/h であった。

表 12:　KVD900-110 試験：白人、日本人及び中国人の健康被験者にセベトラルスタット 300 mg、600 mg 又は 1,200 mg を単回投与したときのセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	White	Japanese	Chinese	Pooled
Number of Subjects	**N=18**	**N=18**	**N=18**	**N=18**
300 mg	**n=6**	**n=6**	**n=6**	**n=18**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	8,190 (22.2)	7,500 (50.4)	7,730 (22.7)	7,798 (31.9)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)	8,160 (22.3)	7,460 (51.2)	7,710 (22.7)	7,772 (32.2)
C_{max} (ng/mL)	2,240 (53.7)	2,830 (90.4)	3,170 (20.6)	2,722 (57.4)
T_{max} (h)	1.29 (0.95, 1.60)	1.26 (0.55, 1.75)	1.00 (0.62, 1.25)	1.04 (0.55, 1.75)
K_{el} (1/h)	0.165±0.0420	0.207±0.0566	0.200±0.0220	0.191±0.0444
$t_{1/2}$ (h)	4.42±0.965	3.75±1.75	3.49±0.371	3.89±1.18
CL/F (L/h)	37.4±8.46	43.9±20.7	39.7±9.29	40.3±13.4
Vz/F (L)	233±48.3	274±285	200±52.4	236±162
600 mg	**n=6**	**n=6**	**n=6**	**n=18**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	16,400 (31.8) [n=5]	16,600 (64.8)	16,100 (42.9) [n=5]	16,390 (45.4) [n=16]
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)	16,200 (28.2)	16,400 (66.8)	15,600 (39.3)	16,060 (43.6)
C_{max} (ng/mL)	5,960 (41.4)	6,180 (51.8)	5,200 (92.0)	5,763 (59.4)
T_{max} (h)	1.00 (0.50, 1.25)	0.99 (0.50, 1.50)	0.64 (0.27, 1.48)	0.99 (0.27, 1.50)
K_{el} (1/h)	0.128±0.0271	0.136±0.0517 [n=5]	0.182±0.0508 [n=5]	0.148±0.0483 [n=16]
$t_{1/2}$ (h)	5.65±1.49 [n=5]	6.07±3.32	4.03±0.968 [n=5]	5.30±2.31 [n=16]
CL/F (L/h)	38.0±11.4 [n=5]	41.9±25.2	40.2±20.0 [n=5]	40.1±18.9 [n=16]
Vz/F (L)	304±96.3 [n=5]	438±493	247±180 [n=5]	337±315 [n=16]
1,200 mg	**n=6**	**n=6**	**n=6**	**n=18**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	24,500 (35.5)	21,800 (39.0) [n=4]	30,500 (49.2)	25,820 (41.7) [n=16]
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)	23,700 (35.2)	23,500 (62.8)	30,100 (50.1)	25,580 (48.6)
C_{max} (ng/mL)	5,750 (31.6)	7,740 (112)	7,650 (78.8)	6,978 (73.2)
T_{max} (h)	1.02 (1.00, 1.50)	0.75 (0.50, 4.00)	1.16 (0.73, 3.00)	1.00 (0.50, 4.00)
K_{el} (1/h)	0.121±0.0559	0.126±0.0484 [n=4]	0.124±0.0566	0.124±0.0508 [n=16]

Pharmacokinetic Parameter	White	Japanese	Chinese	Pooled
$t_{1/2}$ (h)	6.70±2.67	6.67±4.12 [n=4]	6.91±3.88	6.77±3.29 [n=16]
CL/F (L/h)	51.4±16.1	57.9±20.3 [n=4]	42.9±18.9	49.8±18.1 [n=16]
Vz/F (L)	486±261	578±445 [n=4]	440±259	492±296 [n=16]

Notes: AUCs and C_{max} values are presented as geometric mean (geometric CV). T_{max} values are presented as median (minimum, maximum). Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
Sources: KVD900-110 CSR Table 14.2.2.1, KVD900-110_A110-1-ad hoc

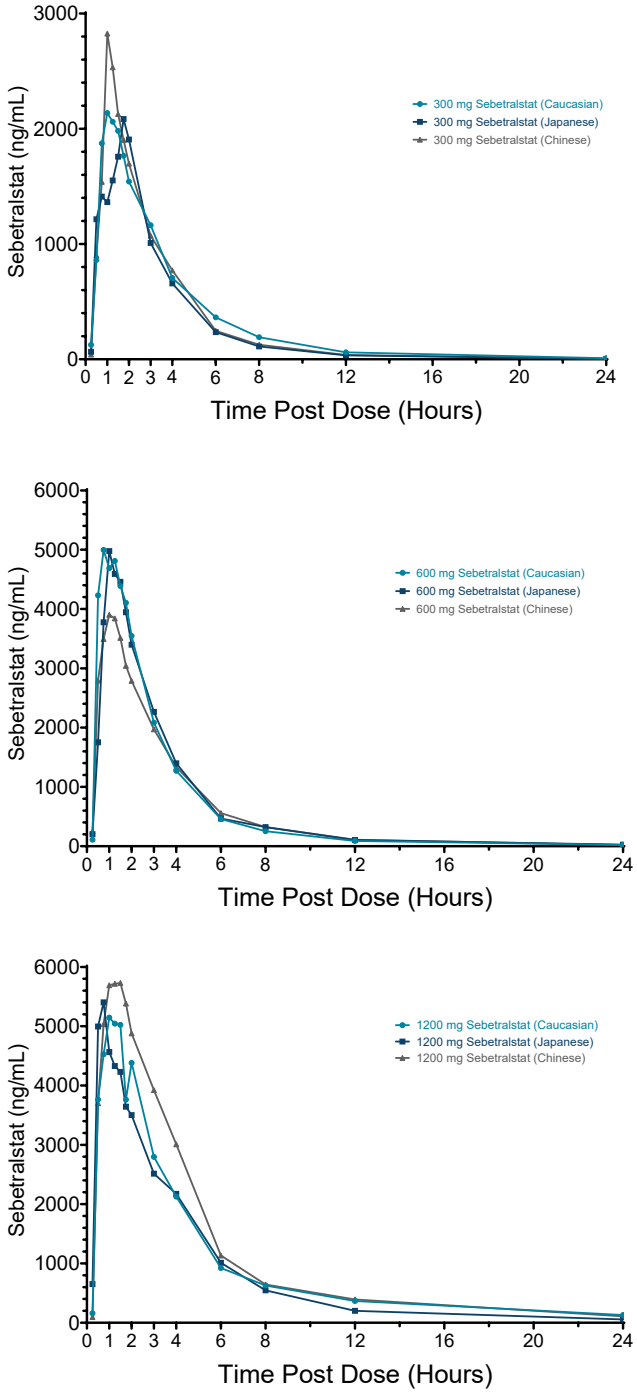


図 14: **KVD900-110 試験：白人、日本人及び中国人の健康被験者にセベトラルスタット 300 mg、600 mg 及び 1,200 mg を投与したときの血漿中セベトラルスタット濃度の経時的変化（薬物動態解析対象集団）**

Data presented as mean (geometric)
Source: KVD900-110 CSR Table 14.2.1.1

表 13:　　KVD900-110 試験：コホート別の民族集団の比較：日本人及び中国人被験者と白人被験者の比較（薬物動態解析対象集団）

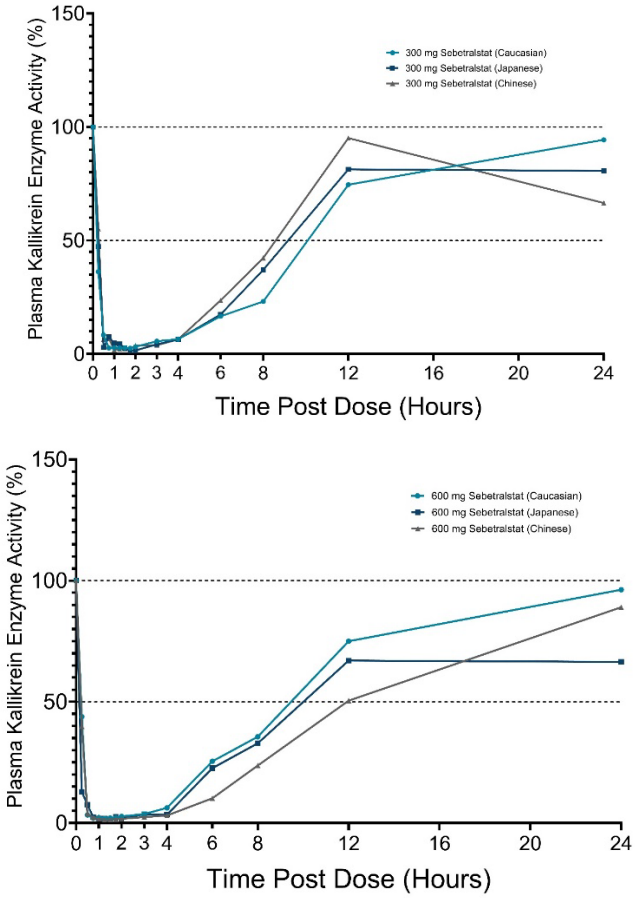
		Untransformed Parameters				Weight Normalized Parameters			
		Ratio (%) (Japanese/White)		Ratio (%) (Chinese/White)		Ratio (%) (Japanese/White)		Ratio (%) (Chinese/White)	
Cohort/ Dose Level	**Parameter (unit)**	**GMR**	**90% CI**	**GMR**	**90% CI**	**GMR**	**90% CI**	**GMR**	**90% CI**
Cohort 1/ 300 mg	C_{max} (ng/mL)	126	(72.7, 219)	142	(81.5, 246)	155	(83.8, 286)	132	(71.3, 243)
	AUC_{0-t} (h•ng/mL)	91.4	(65.3, 128)	94.5	(67.5, 132)	112	(75.2, 167)	87.9	(59.0, 131)
	AUC_{0-inf} (h•ng/mL)	91.5	(65.6, 128)	94.3	(67.6, 132)	112	(75.5, 167)	87.8	(59.1, 130)
Cohort 2/ 600 mg	C_{max} (ng/mL)	104	(57.6, 186)	87.2	(48.5, 157)	122	(64.5, 229)	89.4	(47.4, 169)
	AUC_{0-t} (h•ng/mL)	101	(64.7, 159)	96.2	(61.4, 151)	119	(75.9, 186)	98.7	(63.1, 154)
	AUC_{0-inf} (h•ng/mL)	101	(61.5, 167)	98.3	(58.4, 166)	123	(74.5, 203)	101	(60.0, 171)
Cohort 3/ 1,200 mg	C_{max} (ng/mL)	135	(67.6, 268)	133	(66.8, 265)	141	(65.3, 306)	135	(62.4, 293)
	AUC_{0-t} (h•ng/mL)	99.1	(61.4, 160)	127	(78.6, 205)	104	(59.2, 183)	129	(73.4, 227)
	AUC_{0-inf} (h•ng/mL)	89.2	(56.3, 141)	125	(82.7, 188)	91.3	(51.4, 162)	127	(75.9, 212)

Source: KVD900-110 CSR Table 14.2.3.2, Table 14.2.3.3

薬力学の結果

KVD900-110 試験の薬力学では、3 つの民族集団における本薬の PKa 酵素活性阻害プロファイルを評価した。この分析の目的は、経口投与した本薬の血漿中阻害能を様々な民族集団及び用量で検討することであった。血漿検体を採取して、DXS 刺激血漿中の PKa 酵素活性に対する本薬の阻害作用を測定した。

本剤 300 mg、600 mg、1,200 mg を単回投与した場合、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（図 15）。既知の干渉因子である溶血が検出されなかった全ての投与前患者検体で DXS による血漿刺激が確認された。300 mg では、日本人、中国人及び白人の試験参加者において DXS 刺激 PKa 酵素活性の 95%以上（幾何平均値）の阻害が 30 分後までに確認され、3 時間維持された。600 mg では、日本人、中国人及び白人の試験参加者において DXS 刺激 PKa 酵素活性の 95%以上（幾何平均値）の阻害が 30 分後までに確認され、4 時間維持した。1,200 mg では、日本人、中国人及び白人の試験参加者において DXS 刺激 PKa 酵素活性の 95%以上（幾何平均値）の阻害が 30 分後までに確認され、日本人及び中国人の試験参加者ではこれが 6 時間維続したが、白人の試験参加者では 6 時間後の阻害率は 92%（幾何平均値）であった。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。



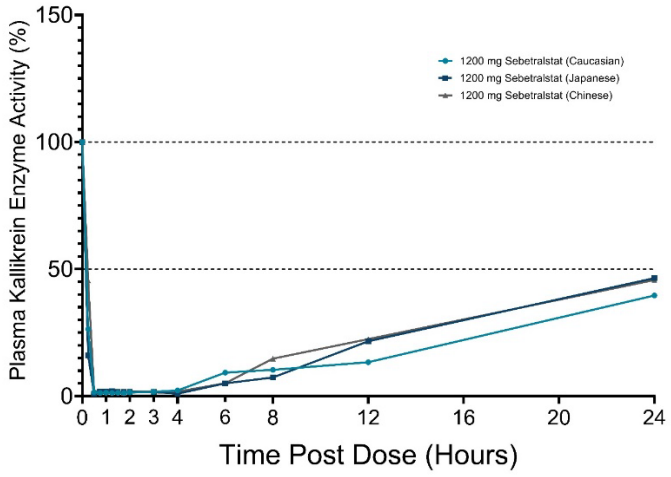


図 15:　KVD900-110 試験：コホート、用量及び民族集団別の PKa 酵素活性阻害率の算術平均値（± SD）の経時的変化（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）

Source: KVD900-110 CSR Table 14.2.4.1 and Figure 14.2.4.3

詳細は薬力学報告書（200_KVD900_PH_2022［KVD900-110 CSR Appendix 16.1.13］）に記載した。

全体として、薬力学プロファイルは薬物動態プロファイルと一致し、KVD900-101 試験及び KVD900-102 試験の結果と類似していた。

KVD900-109 試験

デザイン

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 で用いる高用量投与が安全かつ忍容性があること及び目標とする C_{max} 値が達成され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、被験者 2 例に実薬を投与するセンチネル群を設けた。パート 2 は、健康被験者を対象に、モキシフロキサシンを陽性対照とし、高用量投与が QTcF に及ぼす影響をプラセボと比較検討した無作為化、部分二重盲検、プラセボ及び実薬対照、3 期クロスオーバー、QT/QTc 評価試験である。

パート 1 では、被験者に対し、高用量としてフィルムコーティング錠 900 mg（300 mg 錠を 3 錠）を 1 時間ごとに 3 回（0、1 及び 2 時間）投与した（総用量 2,700 mg）。

本試験のパート 1 終了後、本薬 2,700 mg の平均 C_{max} は目標 C_{max} を 12%下回ることが確認された。3,000 mg の安全性マージンは許容範囲内と考えられたため、3,000 mg の用量でパート 2 に移行した。この増量の潜在的リスクを軽減するため、パート 2 の一部の被験者である 9 例から投与を開開始した。

パート 2 では、各期間の Day 1 に、以下の 3 種類の薬剤のいずれかを被験者に投与した。

- 投与 A：高用量の本薬 3,000 mg：0 及び 1 時間時点で 900 mg（300 mg 錠を 3 錠）、2 時間時点で 1,200 mg（300 mg 錠を 4 錠）を投与
- 投与 B：投与 A のレジメンに相当するプラセボ
- 投与 C：モキシフロキサシン 400 mg 経口錠（非盲検）

パート 2 の被験者を 6 種類の投与順序（ABC、ACB、BAC、BCA、CAB、CBA）のいずれかに無作為に割り付け、3 試験期の各々で薬剤を 1 回投与した。各投与順序の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

心電図に関する主要目的は、補正した QTc 間隔（QTcF による）に対する本薬の高用量投与の影響を評価することであった。パート 2 では Day 1 において投与前及び各期間の投与後 24 時間まで連続的に 12 誘導心電図を記録した。

本試験には、健康な男女被験者合計 8 例（パート 1）及び 30 例（パート 2）を組み入れた。

薬物動態の結果

血漿検体中セベトラルスタットの分析には YDS/090 試験で報告した方法を用いた（モジュール 2.7.1）。

パート 2 の 1 例は、C_{max} 後の定量可能な検体が 2 検体のみであったため、終末相の消失速度定数は求められなかった。したがって、AUC_{0-inf}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ は推定できなかった。

C_{max} の幾何平均値は、パート 1 で本剤 2,700 mg を投与された 8 例では 24,600 ng/mL、パート 2 で本剤 3,000 mg を投与された 28 例では 18,000 ng/mL であった。パート 1 及び 2 における本剤 3 回投与のうち 1 回目の投与後の T_{max} の中央値はそれぞれ 3.00 及び 2.75 時間（3 回目の投与後 1.00 及び 0.75 時間に相当）であった。

幾何平均に基づく AUC_{0-24} は、パート 1 では 104,000 h•ng/mL、パート 2 では 84,000 h•ng/mL であった。パート 1 及び 2 の AUC_{0-inf} の幾何平均値はそれぞれ 104,000 h•ng/mL 及び 85,200 h•ng/mL であった。外挿による AUC_{0-inf} の割合は 5%未満であった。

C_{max} 及び AUC の被験者間変動は中程度であり、%変動係数（CV）の範囲はパート 1 では 31.4%～37.7%、パート 2 では 42.9%～44.5%であった。

$t_{1/2}$ の幾何平均値は、パート 1 では 2.25 時間、パート 2 では 3.24 時間であった。

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）として嘔吐が 2 例（パート 1 及び 2 で各 1 例）認められた（モジュール 2.7.4）。嘔吐はいずれも本剤の最終投与後約 3 時間で発現したことから、この TEAE が薬物動態の結果に影響を及ぼした可能性は低い。

本薬の薬物動態パラメータを表 14 に、薬物動態プロファイルを図 16 に示す。

モキシフロキサシン濃度の薬物動態プロファイルを KVD900-109 試験の CSR に示す。モキシフロキサシンの薬物動態パラメータは投与量と一致した。

表 14:　KVD900-109 試験：セベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	Part 1 Sebetralstat 2,700 mg (N=8)	Part 2 Sebetralstat 3,000 mg (N=28)
AUC_{0-24} (h•ng/mL)	104,000 (37.5)	84,000 (43.2)
AUC_{0-inf} (h•ng/mL)	104,000 (37.1)	85,200 (42.9)
AUC_{0-t} (h•ng/mL)	102,000 (37.7)	82,200 (44.5)
C_{max} (ng/mL)	24,600 (31.4)	18,000 (44.4)
T_{max} (h)	3.00 (2.50, 4.00)	2.75 (1.50, 6.00)
$t_{1/2}$ (h)	2.58±1.88	3.48±1.63

Note: AUC and C_{max} values are presented as geometric mean (geometric CV). T_{max} is presented as median (minimum, maximum). $t_{1/2}$ is presented as arithmetic mean ± SD.
Source: KVD900-109 CSR Table 14.2.2.1 and Table 14.2.2.2

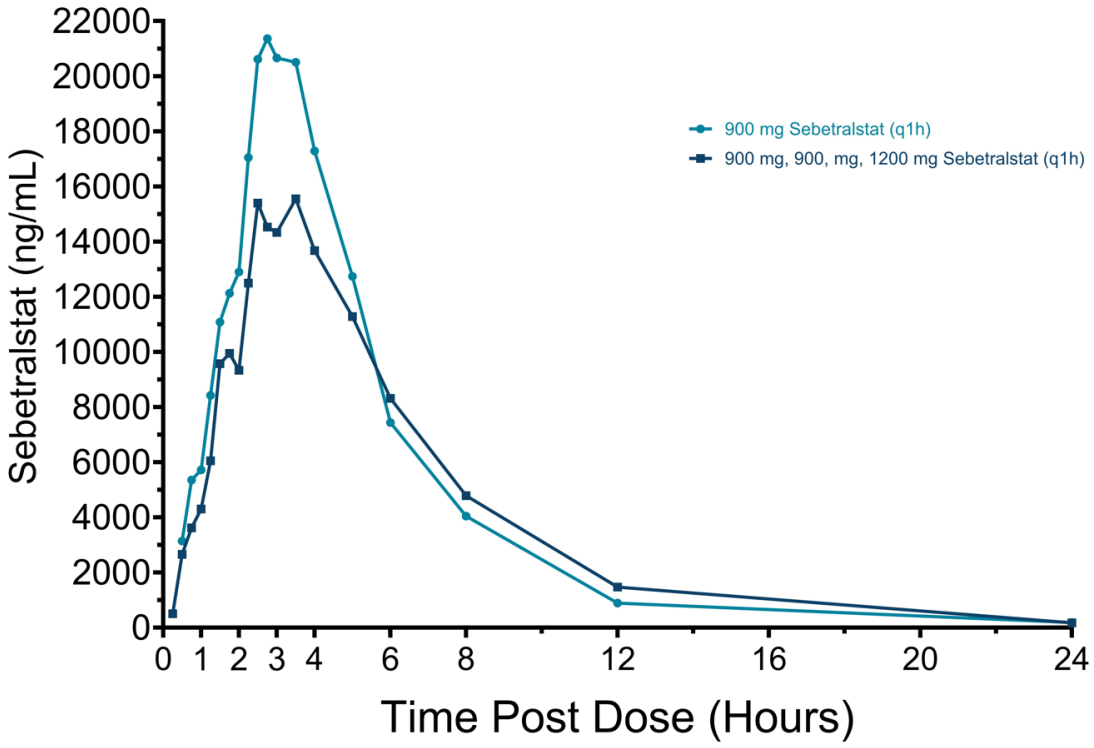


図 16:　KVD900-109 試験のパート 1 及び 2：血漿中セベトラルスタットの濃度の継時的変化

Part 1: sebetralstat 900 mg (3 x 300 mg sebetralstat), q1h for 3 doses (Hours 0, 1, 2) to total 2,700 mg. Part 2: sebetralstat, 900 mg (3 x 300 mg) q1h for 2 doses (Hours 0, 1) and 1,200 mg (4 x 300 mg) q1h for 1 dose (Hour 2) to total 3,000 mg. The time point is relative to the first sebetralstat dose
Source: KVD900-109 CSR Table 14.2.1.1, KVD900-109 CSR Table 14.2.1.2

心機能に関する結果

ベースライン時点で、本剤群 27 例、モキシフロキサシン群 30 例及びプラセボ群 28 例の結果が得られた。

治療用量を上回る高用量の 3,000 mg を投与後の本薬の最高血漿中濃度の平均値は、初回投与後 3.5 時間で観察された。

検討した用量では、心電図又は心臓伝導（PR 及び QRS 間隔）に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

全ての投与後時点において、本剤の ΔQTcF の最小二乗平均はプラセボよりも一貫してやや長かった。全ての投与後時点における、本剤のΔΔQTcF の最小二乗平均の最大値は、投与後 5 時間における 10.4 ms であった。

濃度-QTc 解析では、治療効果特異的な切片を加味した線形モデルを本薬の血漿中濃度に当てはめ、許容可能な方法で結果を表示した。濃度-QTc 関係における本薬濃度の傾きの推定値は緩やかで、統計学的に有意であり（0.00035 ms/ng/mL［90% CI：0.000201, 0.000496、p=0.0003］）、統計学的に有意な治療効果に特異的な切片は 1.84 ms であった。本薬の C_{max} の幾何平均値（18,023.1 ng/mL）におけるΔΔQTcF に対する効果は 8.12 ms（90% CI：5.69, 10.55）と予測される。この濃度-QTc 解析の結果に基づくと、10 ms を超える ΔΔQTcF への影響は、血漿中本薬濃度が 16,900 ng/mL まで除外可能である。

モキシフロキサシン 400 mg 経口投与後、ΔΔQTcF の最小二乗平均の明らかな増加が認められ、最高値は投与 2.5 時間後の 13.7 ms（90% CI：11.17, 16.16）であった。濃度-QTc 解析と同じく治療効果特異的な切片を加味した線形モデルを用いて、モキシフロキサシンのアッセイ感度分析を行った。濃度-QTc 関係の傾きは統計学的に有意であり（0.0066 ms/ng/mL［90% CI：0.00534, 0.00782、p＜0.0001］、治療効果特異的な切片は小さく統計学的に有意であった。モキシフロキサシンの最高血漿中濃度の幾何平均値（1,915.3 ng/mL）における ΔΔQTcF の予測値の両側 90% CI（12.32 ms［90% CI：10.56, 14.08］）の下限は 5 ms を上回ったため、測定の感度が実証された。

2.7.2.2.5 HAE I 型又は II 型患者を対象とした試験

KVD900-201 試験

デザイン

KVD900-201 試験は、HAE I 型又は II 型の成人患者を対象に、HAE の末梢又は腹部発作の進行を抑えるために本薬を単回投与したときの有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的プロファイルをプラセボと比較検討する第 2 相試験として実施した。

パート 1 では、全患者に本剤 600mg の単回非盲検投与を行った。薬物動態及び薬力学用の検体は、投与前及び投与後 4 時間まで、42 人の被験者から採取した。食事のタイミングは規定しなかった。

試験中に、治験実施計画書が第 5.0 版に改訂され、PK/PD 評価のための Visit 2 の採血は削除した（KVD900-201 CSR 付録 16.1.1 を参照）。COVID-19 のパンデミックのなか、PK/PD 用の採血を削除することで、実施医療機関の多くで専門スタッフの要員が減り、スタッフと患者間の物理的な接触の頻度も減り、業務負担も軽減された。これは、パンデミック時に管轄当局が発表した指針の基本事項であった。この治験実施計画書変更の結果、試験に登録された患者全体と比較して、PK 解析対象集団に含まれる患者数は減少した。ただし、この変更前に、治験依頼者は目的達成のために十分なサンプリングが行われたことを確認した。

パート 1 に合計 68 例を組み入れ、そのうち 42 例が薬物動態解析対象集団に含まれた。投与前（0 時間）及び投与後 15 分、30 分、45 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間に、薬物動態及び薬力学評価用の血液検体を採取した。

パート 2 は、本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価した二重盲検プラセボ対照試験である。患者を 2 投与順序のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。KVD900-201 試験のパート 2 の有効性データをモジュール 2.7.3 に、安全性データをモジュール 2.7.4 に示す。

以下に本試験のパート 1 の薬物動態及び薬力学データを示す。

薬物動態の結果

血漿検体中セベトラルスタット分析には YDS/090 試験で報告した方法を用いた（モジュール 2.7.1）。

本薬の血漿中パラメータを表 15 に、本薬の血漿中濃度-時間曲線の幾何平均値（線形スケール）を図 17 に示す。

本薬は経口投与後速やかに吸収され、投与後 0.25 時間以内に測定可能な濃度となった。本薬の血漿中濃度は迅速に最大値（C_{max} の幾何平均値：6,080 ng/mL）に達し、T_{max} の中央値は 1 時間（範囲：0.433～3.00 時間）であった。

AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び外挿された AUC の割合（$\%AUC_{extrap}$）の値（幾何平均値はそれぞれ 12,900 h•ng/mL、17,600 h•ng/mL 及び 19.6%）を検討したところ、$\%AUC_{extrap}$ の幾何平均値が 20%未満であったことから、本剤 600 mg を単回投与したときの曝露量の大部分は、検体採取期間中（投与後 4 時間まで）に得られることが示唆された。

表 15: KVD900-201 試験：HAE I 型又は II 型の成人患者におけるセベトラルスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	Plasma Sebetralstat 600 mg N=42
AUC_{0-inf} (h•ng/mL)	17,600 (36.0) [n=30]
AUC_{0-t} (h•ng/mL)	12,900 (34.5) [n=42]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	19.6 (37.2) [n=30]
C_{max} (ng/mL)	6,080 (40.3) [n=42]
T_{max} (h)	1.00 (0.433, 3.00) [n=42]
K_{el} (1/h)	0.471±0.124 [n=30]
$t_{1/2}$ (h)	1.56±0.371 [n=30]
CL/F (L/h)	36.6±15.4 [n=30]
V_z/F (L)	80.6±39.1 [n=30]

Note: AUC and C_{max} values are presented as geometric mean (CV). T_{max} is presented as median (minimum, maximum). Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
Source: KVD900-201 CSR Table 14.4.2.1

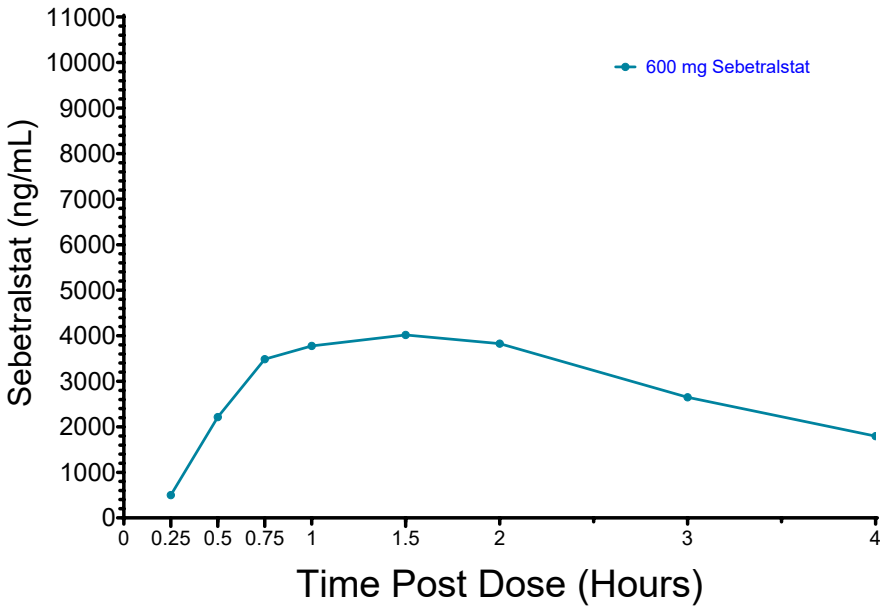


図 17: **KVD900-201 試験：セベトラルスタットの幾何平均血漿中濃度-時間曲線（線形スケール）**

Source: KVD900-201 CSR Table 14.4.1.1

薬力学の結果（報告書 201_KVD900_PH_2022 及び報告書 194_KVD900_PH_2021）

PKa 酵素活性阻害及び内因性 HK から cHK への PKa 切断阻害を測定するための探索的測定法を用いて、KVD900-201 試験の患者の血漿検体中セベトラルスタットの薬力学的活性を測定した。HAE 発作における腫脹のメディエーターである BK は半減期が極めて短い（60 秒）ため、BK の代理マーカーとして、cHK 測定がよく用いられる（Marceau 2020）。また、cHK は HAE 治療候補が BK 放出を止め得る指標でもある（Banerji 2017）。検体は発作の発作間欠期に採取した。

どちらの測定法も血漿中の PKa 酵素を活性化する。

これらの測定法の概要を付録 1 に示す。

報告書 201_KVD900_PH_2022

KVD900-201 試験に組み入れた患者の血漿検体のうち、血漿量が十分で、投与前検体中に目視による溶血のない 26 例の血漿検体を評価した。投与前及び投与後の血漿検体を用いて、本薬による DXS 刺激 PKa 酵素活性の阻害作用を測定した。

全 26 例の DXS 刺激血漿中の本薬の阻害作用の幾何平均値及び標準偏差を図 18 に示す。

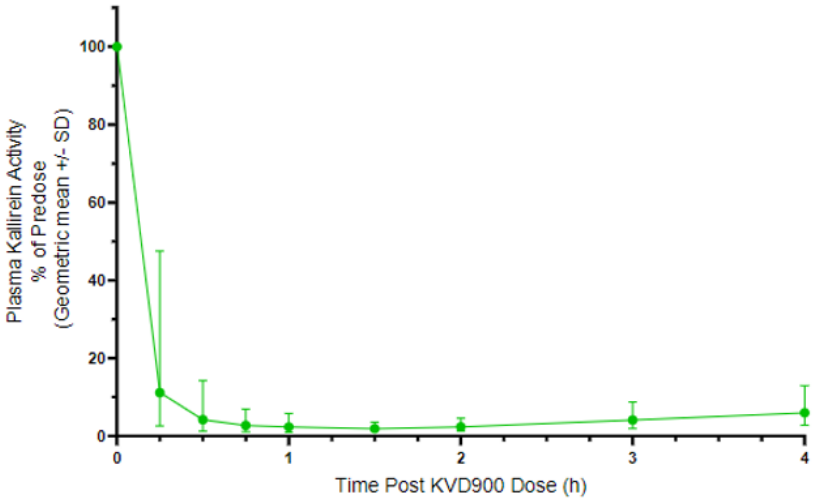


図 18:　KVD900-201 試験：HAE 患者血漿中におけるセベトラルスタットによる血漿カリクレイン阻害

Source: 201_KVD900_PH_2022

本剤の 600 mg 用量投与により、HAE 患者血漿において DXS 刺激 PKa 活性が迅速かつほぼ完全に阻害された。PKa 阻害の開始は迅速で、投与後 15 分で PKa の 89%が阻害され、4 時間の PK/PD 最終評価時点まで維持された（94%阻害）。

報告書 194_KVD900_PH_2021

KVD900-201 試験に組み入れた患者の血漿検体のうち、目視により血漿量が十分で、溶血のない 6 例の血漿検体を無作為に選択し、*ex vivo* DXS 刺激血漿測定法を用いて、HK 切断及びその結果生じる cHK 生成を評価した。投与前及び投与後の DXS 刺激血漿中 HK 及び cHK 濃度を観察するために免疫測定法を用いて、本薬による PKa 内因性基質である HK の PKa 酵素切断阻害能を測定した。

投与前と比較した HK 切断阻害及びその結果生じる cHK 生成の平均値及び標準誤差を図 19 に示す。

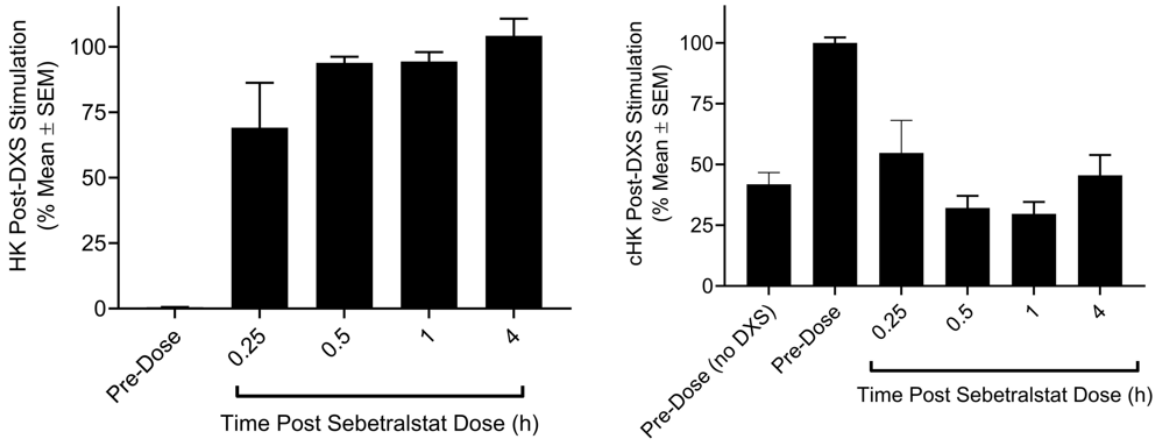


図 19:　HAE 患者由来の活性化した血漿中におけるセベトラルスタットによる HK 切断阻害及び cHK 生成阻害

Source: 194_KVD900_PH_2021

本剤の 600 mg 用量投与により、活性化した血漿検体中の HK 切断が迅速に阻害された。投与前の検体では、DXS 刺激による PKa 酵素活性化によりほぼ完全に HK が枯渇し、これに伴い cHK の出現が増加した。本剤投与後 15 分～4 時間に得られた血漿検体は、いずれも DXS 刺激による PKa 活性化及び HK 枯渇を生じることはなく、cHK 値は未刺激血漿と同程度であった。

KVD900-302a サブ試験

デザイン

KVD900-302a 試験は、年齢 12 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とした進行中の薬物動態サブ試験であり、本剤の長期安全性を評価するための第 3 相非盲検継続投与試験である KVD900-302 試験に参加中の治験実施医療機関の一部において実施中である。KVD900-302 試験に現在参加中の患者のみをサブ試験への参加可能とした。KVD900-302 試験に組み入れられ、なおかつ選択的薬物動態サブ試験への参加に同意する患者を KVD900-302 試験の治験実施計画書に従って追跡し、薬物動態解析用の血液検体を自己採取した。

KVD900-302a 試験の患者は、主試験（KVD900-302 試験）において本剤を投与した。KVD900-302 試験の用量は、フィルムコーティング錠 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回投与である。患者が判断により、必要に応じて、初回投与から 3 時間経過後にフィルムコーティング錠 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の追加投与を許容した。薬物動態サブ試験への参加に伴う薬剤投与の変更はない。

初回投与後 0.5～2 時間、2～4 時間及び 4～6 時間時点で合計 3 つの血液検体を対象となる各患者から採取した。薬物動態サブ試験は外来で実施するため、患者自身が自宅でマイクロサンプラー器具を用いて血液検体を採取した。この器具は吸収性チップを用いて、指先から標準化された量の毛細管血液を採取するものであり、乾燥状態で長期間保存することが可能である。これにより、遠隔で自己採血し、中央検査施設に郵送返却して測定した。

患者自身が正確な服薬時刻、採血時刻、及び最後の食事時刻を記録した。また、患者は薬物動態期間中の全ての食事時刻、及び追加投与時刻を記録した。

本承認申請用データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点で、KVD900-302a 試験の小児患者 6 例から評価可能な薬物動態検体が得られており、本申請に含めた。

薬物動態の結果

患者番号 [redacted] は 20[redacted] 年生まれの女性で、スクリーニング時の体重は 9[redacted].2 kg であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本薬濃度測定用検体を採取した。本剤（600 mg）投与後の濃度は 100 ng/mL（投与後 46 分）、4,150 ng/mL（投与後 2 時間 18 分）、1,420 ng/mL（投与後 4 時間 6 分）であった。作成した母集団モデル（KVD900-PPK1_PPK Report, 5.3.3.5-2）に対して患者の本薬濃度をプロットした（図 20）。

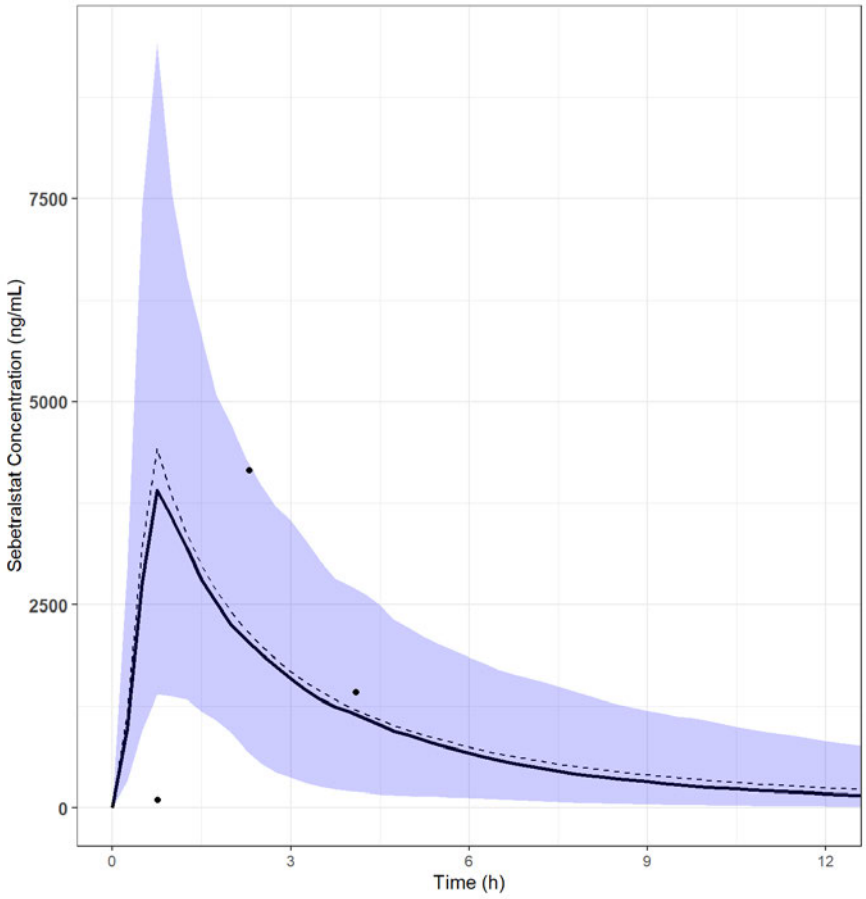


図 20:　小児患者番号 [redacted] における母集団モデル（KVD900-302a 試験）に対するセベトラルスタット濃度のプロット図

Note: Concentration profile presented for the summary of the virtual patient simulations. Solid black line is the median concentration. Dashed black line is the mean concentration. The blue ribbon represents the 5th to 95th percentile of observations over the profile. The black dots represent the observed concentrations
Source: KVD900-302 CSR Figure A-302-8.1

患者番号 [redacted] は 20[redacted] 年生まれの女性で、スクリーニング時の体重は 4[redacted].8 kg であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、本薬濃度測定用検体を採取した。患者は午前 7:46 に本剤（600 mg）を初回投与し、午前 10:55 に 2 回目の投与を行った。本薬濃度は 3,150 ng/mL（投与後 49 分）、1,630 ng/mL（投与後 2 時間 24 分）、10,200 ng/mL（初回投与後 5 時間 4 分、2 回目の投与後 1 時間 55 分）であった。作成した母集団モデルに対して患者の本薬濃度をプロットした（図 21）。

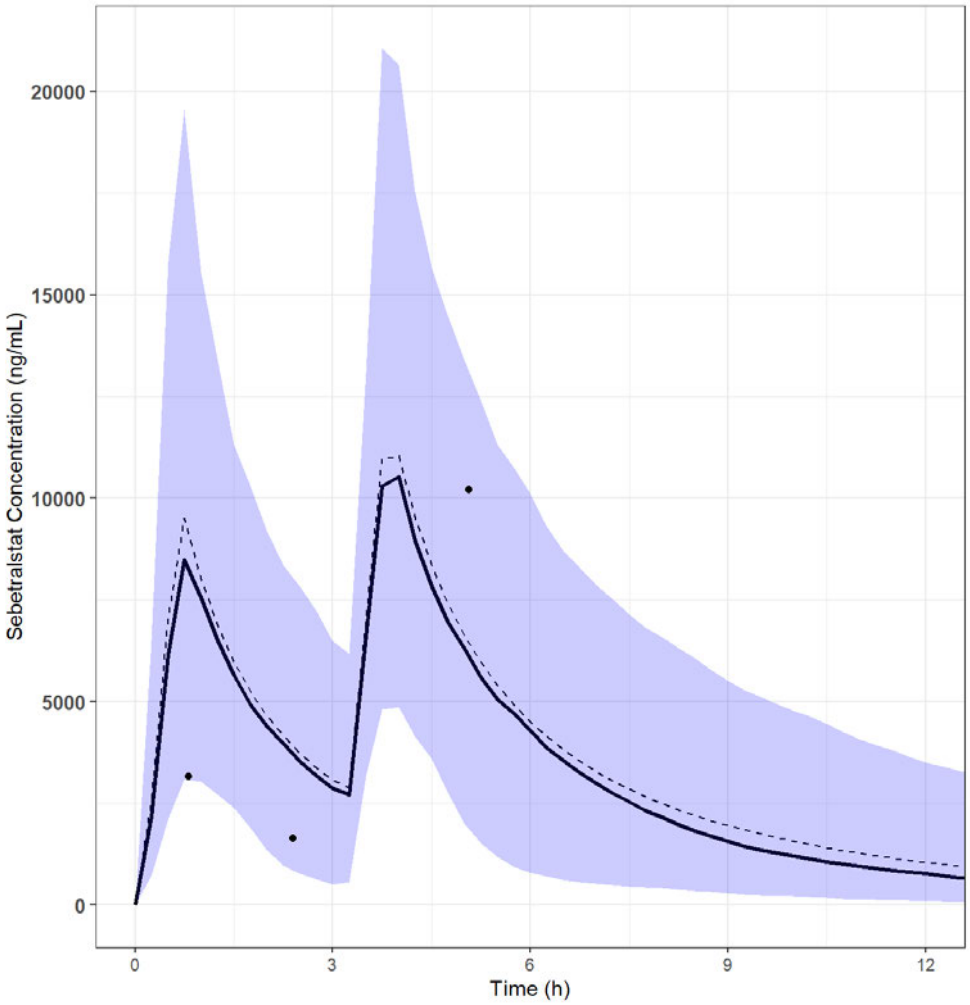


図 21: **小児患者番号 [redacted] における母集団モデル（KVD900-302a 試験）に対するセベトラルスタット濃度のプロット図**

Note: Concentration profile presented for the summary of the virtual patient simulations. Solid black line is the median concentration. Dashed black line is the mean concentration. The blue ribbon represents the 5th to 95th percentile of observations over the profile. The black dots represent the observed concentrations
Source: KVD900-302 CSR Figure A-302-8.3

患者番号[redacted]は 20[redacted] 年生まれの男性で、登録時の体重は 4[redacted].9 kg であった。20[redacted] 年 [redacted]月に本薬濃度測定用検体を採取した。本薬（600 mg）投与後の濃度は定量下限未満（投与後 36 分）、8,030 ng/mL（投与後 2 時間 38 分）、3,240 ng/mL（投与後 4 時間 58 分）であった。作成した母集団モデルに対して患者の本薬濃度をプロットした（図 22）。

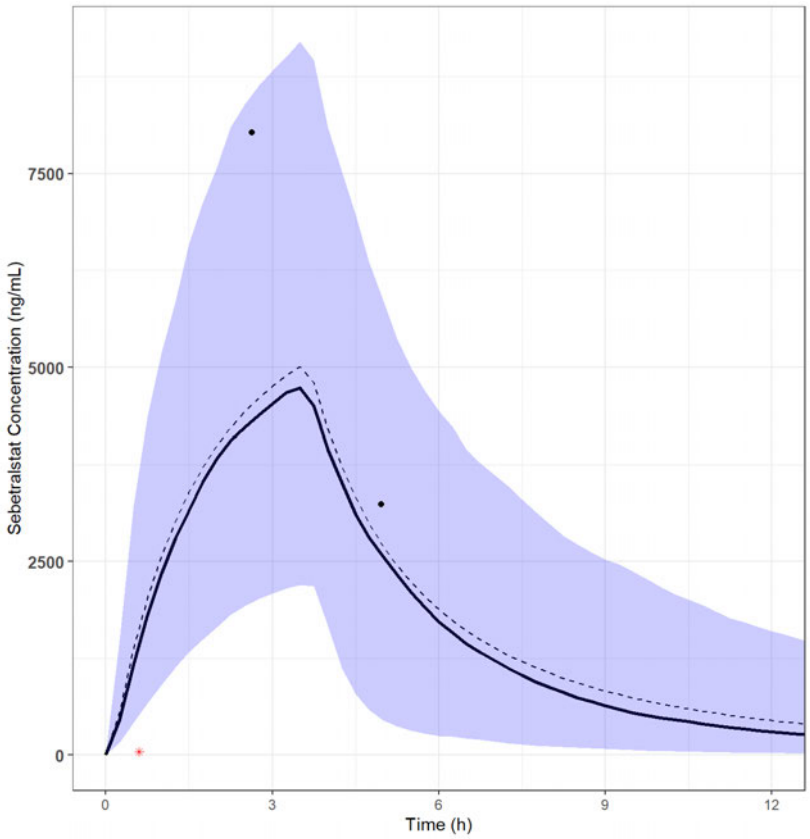


図 22:　小児患者番号 [redacted] における母集団モデル（KVD900-302a 試験）に対するセベトラルスタット濃度のプロット図

Note: Concentration profile presented for the summary of the virtual patient simulations. Solid black line is the median concentration. Dashed black line is the mean concentration. The blue ribbon represents the 5th to 95th percentile of observations over the profile. The black dots represent the observed concentrations. Red asterisk represents a concentration that was below the limit of quantification. The concentration is displayed at the lower limit of quantification (40 ng/mL)
Source: KVD900-302 CSR Figure A-302-8.5

患者番号[redacted]は20[redacted]年生まれの女性で、3ヵ月目来院時（投与の2週前）の体重は8[redacted].7kgであった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本薬濃度測定用検体を採取した。本薬（600 mg）投与後の濃度は1,570 ng/mL（投与後 4 時間 2 分）、914 ng/mL（投与後 5 時間 55 分）であった。初期（0.5～2 時間）の分析可能な検体はなかった。作成した母集団モデルに対して患者の本薬濃度をプロットした（図 23）。

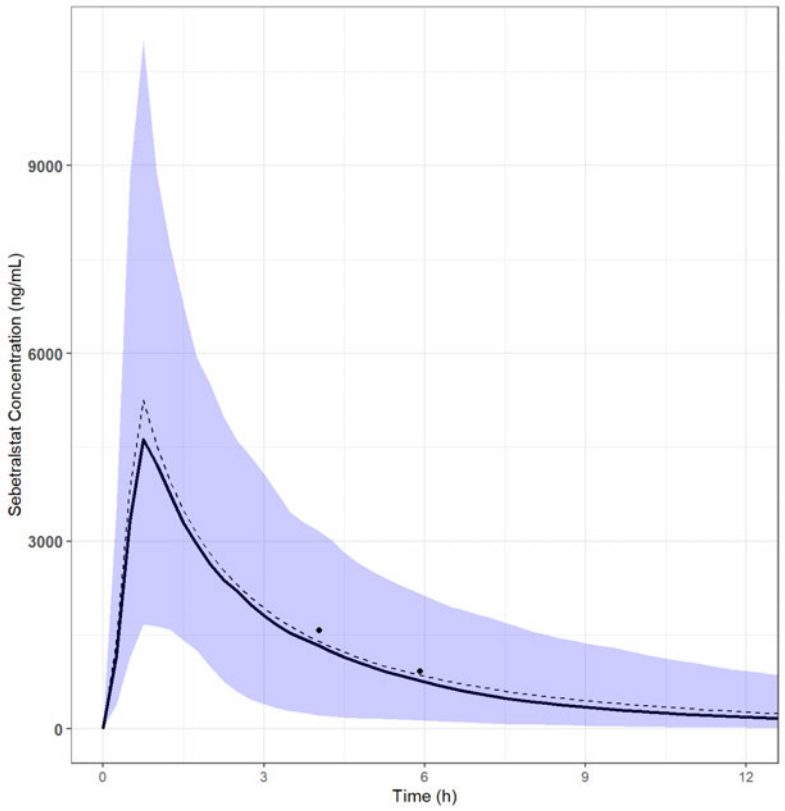


図 23:　小児患者番号 [redacted] における母集団モデル（KVD900-302a 試験）に対するセベトラルスタット濃度のプロット図

Note: Concentration profile presented for the summary of the virtual patient simulations. Solid black line is the median concentration. Dashed black line is the mean concentration. The blue ribbon represents the 5th to 95th percentile of observations over the profile. The black dots represent the observed concentrations
Source: KVD900-302 CSR Figure A-302-8.7

患者番号 [redacted] は 20[redacted] 年生まれの男性で、スクリーニング時の体重は 6[redacted].8 kg であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本薬濃度測定用検体を採取した。本薬（600 mg）投与後の濃度は 2,190 ng/mL（投与後 1 時間 4 分）、3,560 ng/mL（投与後 3 時間 4 分）、923 ng/mL（投与後 7 時間 4 分）であった。作成した母集団モデルに対して患者の本薬濃度をプロットした（図 24）。

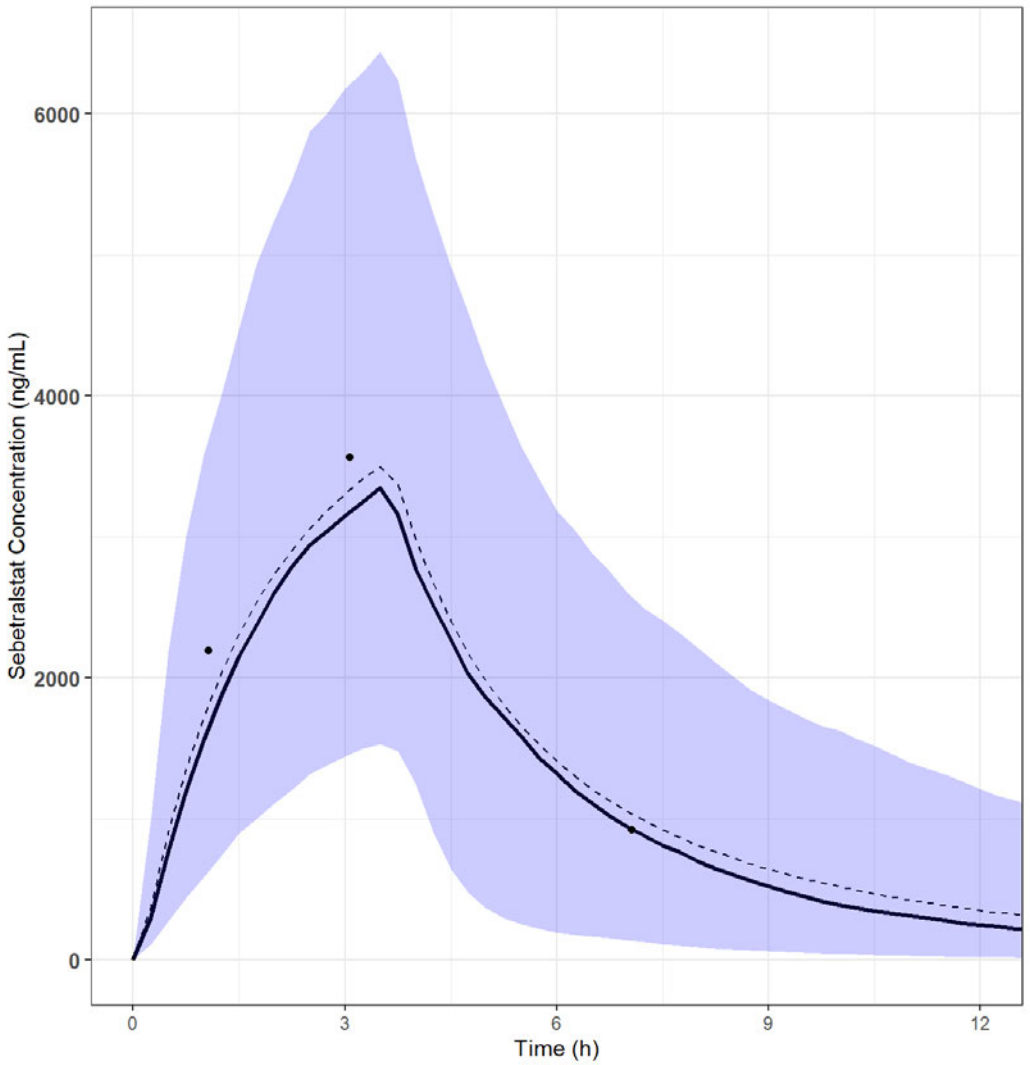


図 24: **小児患者番号 [redacted] における母集団モデル（KVD900-302a 試験）に対するセベトラルスタット濃度のプロット図**

Note: Concentration profile presented for the summary of the virtual patient simulations. Solid black line is the median concentration. Dashed black line is the mean concentration. The blue ribbon represents the 5th to 95th percentile of observations over the profile. The black dots represent the observed concentrations
Source: KVD900-302 CSR Figure A-302-8.9

患者番号 [redacted] は 20[redacted] 年生まれ（1[redacted] 歳）の男性で、12 ヵ月目来院時の投与直後の体重は 8[redacted].0 kg であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本薬濃度測定用検体を採取した。本薬（600 mg）投与後の濃度は定量下限未満（投与後 51 分）、4,350 ng/mL（投与後 2 時間 38 分）、2,440 ng/mL（投与後4 時間 6 分）であった。作成した母集団モデルに対して患者の本薬濃度をプロットした（図 25）。

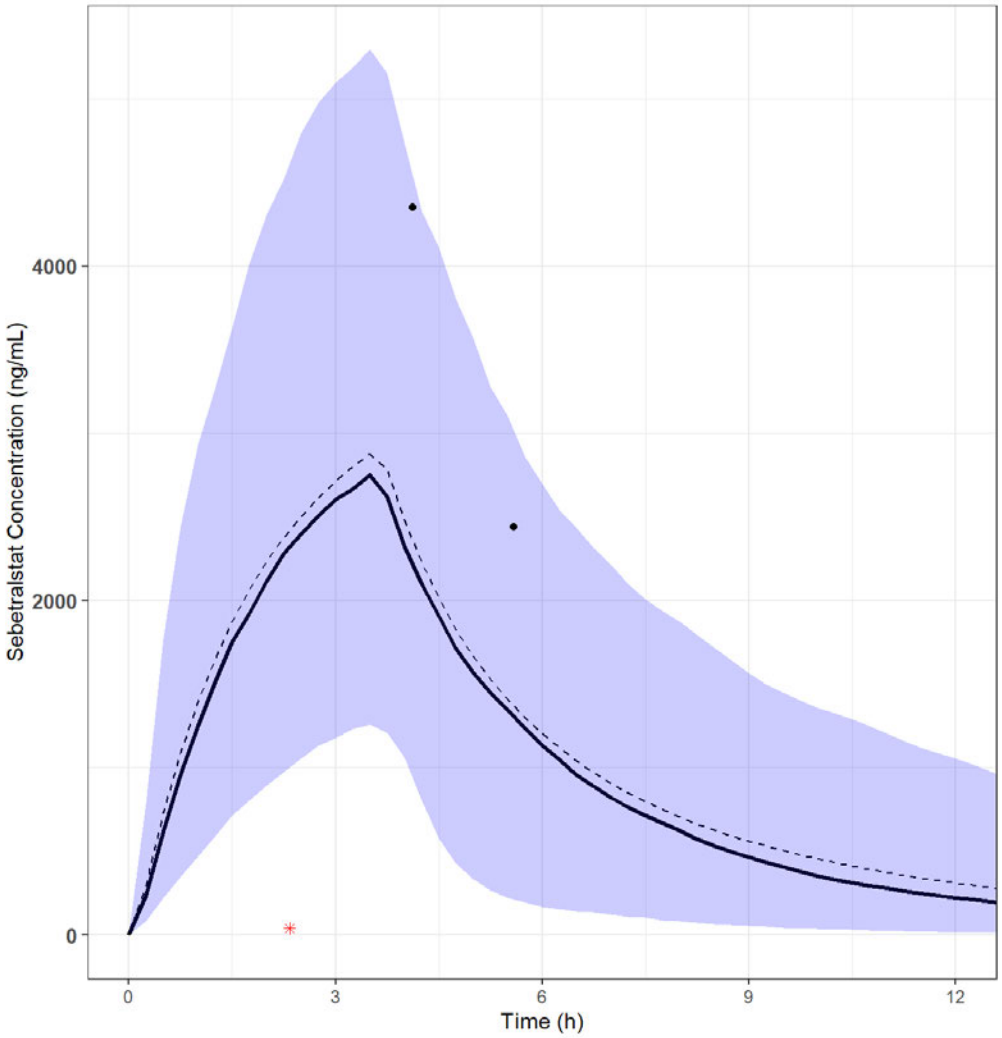


図 25: **小児患者番号 [redacted] における母集団モデル（KVD900-302a 試験）に対するセベトラルスタット濃度のプロット図**

Note: Concentration profile presented for the summary of the virtual patient simulations. Solid black line is the median concentration. Dashed black line is the mean concentration. The blue ribbon represents the 5th to 95th percentile of observations over the profile. The black dots represent the observed concentrations. Red asterisk represents a concentration that was below the limit of quantification (BLQ). The concentration is displayed at the lower limit of quantification (40 ng/mL)
Source: PPK Adolescent Observations and Simulated Exposures Figure A-302-8.11

以上の結果に基づき、小児における曝露量は、概ねこのモデルに当てはまると考えられた。

引き続き追加の小児患者からも多くの検体を採取した時点で追加の解析を行う予定である。

2.7.2.2.6 複数試験の分析

健康被験者及び HAE Ⅰ型又は Ⅱ型患者におけるセベトラルスタットの母集団薬物動態解析（プロジェクト ID 3244-0007）

成人（健康被験者及び HAE 患者）における本薬の薬物動態及び変動並びに小児集団（12 歳以上 18 歳未満）における薬物動態曝露量及び変動を予測するために、限られたデータに基づく初回投与の集団薬物動態モデルを構築した。

この分析では以下の 3 件の試験結果を用いた。

- 男性の健康成人被験者を対象に、本剤単回投与の安全性、忍容性、薬物動態及び食事の影響を評価した第 1 相 FIH 試験（KVD900-101 試験）
- 健康被験者を対象に、本剤反復投与の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した第 1 相試験（KVD900-102 試験）
- HAE 患者を対象に、本剤 600 mg 単回投与の安全性、有効性及び薬物動態を評価した第 2 相試験（KVD900-201 試験）

解析の目的は以下のとおりである。

- 臨床試験データを用いて、母集団薬物動態モデルを構築する。
- 共変量解析及び母集団薬物動態モデルのモデル評価を行う。
- 第 3 相試験に 12 歳以上の小児を組み入れることの適切性を確認するために、小児集団の母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションを行い、12 歳以上の小児と成人の比較可能性を確認する。

解析は、規制ガイダンス（米国 FDA の Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics［1999 年］及び欧州医薬品庁［EMA］の Guideline on Reporting of Population Pharmacokinetic Analyses［2007 年］）に準拠して行った。

本薬の母集団薬物動態モデルは、0 次過程及び 1 次消失に関連する吸収ラグタイムを踏まえ、0 次及び 1 次吸収の混合を伴う 2 コンパートメントモデルを用いることで適切に記述することが可能であった。

モンテカルロシミュレーション法を用いて、小児患者が成人集団と同程度の曝露量を達成するために最も適切な本薬の用量を予測した。シミュレーションには本薬 300 及び 600 mg を用いた。シミュレーション集団には、12 歳以上 18 歳未満で、体重 31.0～93.3 kg の被験者 600 例（女性 400 例、男性 200 例）を含めた。

仮想的な小児集団における本薬曝露量（AUC 及び C_{max}）の中央値は、成人に本剤 600 mg 錠を空腹時単回投与したときの予測値と比べてそれぞれ 19%及び 31%高いと予測され、小児集団で予想される低体重を反映した。成人での総曝露量の 90%予測区間は、シミュレートした小児の予測区間に完全に含まれ、最大曝露量については、成人とシミュレートした小児の 90%予測区間は相当範囲重なっていた。したがって、シミュレートした小児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る。本薬の薬物動態の見かけの線形性と一致して、市販用量の 300 mg に用量を半減すると、シミュレートした曝露量も半減した。

健康被験者及び HAE I 型又は II 型患者におけるセベトラルスタットの母集団薬物動態解析（KVD900-PPK1_PPK）

本薬の薬物動態の特徴を明らかにするために、追加結果を用いて、最終の母集団薬物動態モデルを構築した。この解析の主な目的は、本薬の曝露量に対する選択された内因性要因（性別、年齢、体重、人種など）及び外因性要因（食事の状態、製剤など）の影響を評価することであった。

この解析では以下の試験成績を用いた。

- 男性の健康成人被験者を対象に、本剤単回投与の安全性、忍容性、薬物動態及び食事の影響を評価した第 1 相 FIH 試験（KVD900-101 試験）
- 健康被験者を対象に、本薬反復投与の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した第 1 相試験（KVD900-102 試験）
- 肝機能の程度が異なる被験者を対象に、本剤 600 mg 単回投与の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した第 1 相試験（KVD900-104 試験）
- 指標となる誘導薬・阻害薬の存在下で、本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した第 1 相薬物相互作用試験（KVD900-106 試験）。各パートでは、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の本剤を評価した。
- フィルムコーティング錠を噛み砕いて服用した場合と錠剤のまま服用した場合の相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性を評価した第 1 相試験（KVD900-107 試験）
- フィルムコーティング錠と OD 錠の相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性を比較評価した第 1 相試験（KVD900-108 試験）
- 白人、中国人及び日本人の健康成人被験者を対象に、本剤の 3 用量の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した第 1 相試験（KVD900-110 試験）
- HAE 患者を対象に、本剤 600 mg 単回投与の安全性、有効性及び薬物動態を評価した第 2 相試験（KVD900-201 試験）

解析は、規制ガイダンス（米国 FDA の Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics［2022 年］及び EMA の Guideline on Reporting of Population Pharmacokinetic Analyses［2007 年］）に準拠して行った。

本薬の薬物動態は、0 次過程及び線形消去の吸収ラグタイムを踏まえ、1 次及び 0 次吸収の混合を伴う 2 コンパートメントモデルを用いることで適切に記述することができた。このモデルは、CL/F、V_Z/F 及び比例誤差構造によって変化しない 1 次吸収速度定数の個体間変動考慮した。また、小児のシミュレーションを容易にするために、アロメトリックスカラーを用いて、クリアランス及び分布容積に対する重みを含めた。

以下の共変量で有意な影響が認められた：CL/F に対するアジア人及びベースライン時のアルブミン値、0 次吸収期間に対する食事の有無及び製剤（カプセル充填粉末製剤、OD 錠）、1 次期間における用量の割合に対する製剤（フィルムコーティング錠を噛み砕いて服用、OD 錠）。これらの影響は、セベトラスタットの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼすものではないと考えられた。本薬の薬物動態に対する民族集団、性別、年齢、クレアチニンクリアランス、推算糸球体濾過率、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はビリルビン値の影響は認められなかった。

母集団薬物動態解析の全被験者についてシミュレーションを実施し、300 mg と 600 mg の用量を比較した。600 mg 投与後 4 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}4}$）及び投与後 24 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}24}$）の幾何平均値はそれぞれ 11,800 及び 18,500 h•ng/mL であった。600 mg 投与後の予測した C_{max} の

幾何平均値は 5,260 ng/mL であった（**KVD900-PPK1_PPK Table 14**）。600 mg 投与後の T_{max} の中央値（範囲）は 0.75 時間（0.75～3.75）であった。300 mg 投与後の AUC_{0-4} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値はそれぞれ 5,430 及び 7,450 h•ng/mL であった。300 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値は 2,620 ng/mL であった。300 mg 投与後の T_{max} の中央値（範囲）は 0.75 時間（0.75～1.00）であった。フィルムコーティング錠 600 mg を空腹時及び食後に投与したときの $t_{1/2}$ の幾何平均値はそれぞれ 6.52 及び 6.31 時間であった。

小児集団（12 歳以上 18 歳未満）のシミュレーションを実施し、第 3 相試験の成人の曝露量と比較した。小児集団での 600 mg 投与後の AUC_{0-4} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値はそれぞれ 14,500 及び 22,500 h•ng/mL であった。600 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値は 7,040 ng/mL であった。小児集団での 300 mg 投与後の AUC_{0-4} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値はそれぞれ 7,240 及び 11,300 h•ng/mL であった。300 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値は 3,520 ng/mL であった。これらのシミュレートした曝露量は先行する母集団薬物動態解析で予測された曝露量と類似していた。シミュレートした小児の曝露量は、同一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、シミュレートしたいずれの用量（300 及び 600 mg）でも重複していた。

HAE I 型又は II 型の成人患者におけるセベトラスタットの母集団薬物動態シミュレーション（KVD900 PPK1_PPK_SIM1）

種々のシナリオをモデル化するためにシミュレーションを実施した（KVD900 PPK1_PPK_SIM1）。最終の母集団薬物動態モデルを用いて、4 種類の投与レジメン（300 mg 投与 3 種類［0.75 時間、3 時間又は 8 時間間隔で服用］及び 900 mg 単回投与）をシミュレートし、最大の血漿中曝露量が得られると予想される投与レジメンを求めた。シミュレーションは、KVD900-301 試験の患者の人口統計学的特性に基づいて行った（小児、及びベースライン時の体重が得られなかった患者は除く）。母集団薬物動態モデルの分布（クリアランス、末梢コンパートメントの分布容積［Vz］及び 1 次吸収速度定数［ka］）に基づき、各患者に個体内変動を無作為に割り付けた。500 例の患者集団をシミュレートし、薬物動態パラメータを算出した。

各投与レジメンについてシミュレートした曝露量を表 16 に示す。

平均 C_{max} は 900 mg 単回投与（300 mg の 3 回分を同時に服用する場合に相当）後が最大であった。この値は 7,490 ng/mL と算出され、最高臨床用量での最大潜在曝露量に相当する。

異なる投与レジメン間で、AUC_{0-inf} の意味のある差は認められなかった。

表 16: シミュレートした薬物動態パラメータ、セベトラルスタット 300 mg を 3 回投与する 4 種類の投与レジメン

Pharmacokinetic Parameter	300 mg (hr 0, 0.75, 1.5)	300 mg (hr 0, 3, 6)	300 mg (hr 0, 8, 16)	900 mg (hr 0)
C_{max} (ng/mL)				
Mean (CV%)	6,070 (43.5%)	4,020 (41.8%)	3,170 (47.6%)	8,580 (53.8%)
Geo. mean (Geo. CV%)	5,530 (46.5%)	3,690 (43.3%)	2,860 (48.2%)	7,490 (57.1%)
AUC_{0-inf} (h•ng/mL)				
Mean (CV%)	28,300 (45.7%)	28,300 (45.7%)	27,800 (46.0%)	28,300 (45.8%)
Geo. mean (Geo. CV%)	25,700 (47.7%)	25,600 (47.7%)	25,200 (47.7%)	25,600 (47.8%)

Source: KVD900 PPK1_PPK_SIM1

生理学的薬物動態モデリング（報告書 019371J 及び報告書 01937101）

本薬の PBPK モデリングを実施して、重度の肝障害患者における本薬の薬物動態を予測し、本薬の吸収速度及び吸収の程度に対する胃 pH 上昇（制酸薬による）の影響を評価した。モデリングは FDA ガイダンス Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses – Format and Content 及び EMA ガイダンス Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation（EMA/CHMP/458101/2016）に準拠して行った。本薬 5～600 mg 単回経口投与時の薬物動態を評価した臨床試験（KVD900101 試験、KVD900103 試験）及び健康被験者を対象としたイトラコナゾール及びキニジンとの薬物相互作用試験（KVD900-106 試験）を用いて、モデルを構築し検証した。

重度の肝障害（報告書 019371J）

軽度及び中程度肝障害患者（KVD900-104 試験）における本薬の薬物動態データと GastroPlus®に組み込まれた生理学パラメータを用いて、本剤単回投与時のモデルを検証した。次に、このモデルを適用し、血漿中濃度を予測し、重度の肝障害患者における本薬曝露量の予測精度を評価した。

PBPK ベースラインモデルは、5～600 mg の用量範囲で健康被験者における本薬の薬物動態を適切に記述し、ほとんどの試験で $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の予測値は観察値の 0.8～1.25 倍の範囲内であった。このモデルをさらに検証し、CYP3A4 及び P-gp 阻害薬イトラコナゾール並びに P-gp 阻害薬キニジンと本薬の薬物相互作用を予測した。イトラコナゾールありとなしの場合の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の予測値に対する観察値の割合は 0.8～1.25 倍の範囲内にはなかったが、2 倍以内であり、Guest 基準による受け入れ可能な範囲内であった。キニジンありとなしの場合の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の予測値に対する観察値の割合は 0.8～1.25 倍の範囲内であり、臨床試験結果とよく一致した。

KVD900-104 試験では、本薬の薬物動態に対する軽度肝障害の影響はほとんど認めなかった（正常肝機能者と比べて C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のそれぞれ 1.07 倍及び 1.16 倍の増加）。しかし、モデルに組み込まれた生理学的な調整により、軽度肝障害患者では薬物動態に対してより大きな影響が予測され、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の観察値に対する予測値の割合はそれぞれ 1.35 倍及び 1.40 倍であった（表 17）。中程度肝障害患者の薬物動態は、特にこれらの被験者では腹水が存在することを踏まえ体重を 15%減らす調整したとき、適切に予測された（0.8～1.25 倍の範囲内）。この調整は、続いて行った重度肝障害患者の薬物動態の予測でも適用された。

表 17: 肝障害患者にセベトラルスタット 600 mg を投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の予測値及び観察値

	Healthy Subjects		Mild Hepatic Impairment		Moderate Hepatic Impairment	
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)
Predicted	5,456	16,460	6,935	29,070	7,319	43,320
Observed	4,800	17,800	5,120	20,700	7,800	35,500
Ratio of predicted/ observed	1.14	0.92	1.35	1.40	0.94	1.22

中程度肝障害群の人口統計学的特性、及び GastroPlus 内に組み込まれた重度肝障害の生理学を用いて、重度肝障害患者における本剤 600 mg 投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} を予測した。さらに、12

の仮想の重度肝障害集団（各 8 例）の母集団シミュレーションにより、曝露量の変動の可能性を含むさらなる情報を得た。単回シミュレーションで得られた $AUC_{0\text{-}inf}$ の予測値は、母集団シミュレーションの平均値よりも高かったため、前者は臨床及び非臨床曝露量の測定値を比較するための潜在的な最大値として用いることが可能である。血漿タンパク結合は肝障害の程度の増加に伴い減少することを考慮し、各肝障害群での非結合型の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の予測値を推定した。タンパク結合の調整なしで健康被験者での非結合型の曝露量と同じになる C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ も算出した（表 18）。

表 18: 肝障害患者にセベトラルスタット 600 mg を投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の PBPK 予測値

PK Parameter		Healthy Subjects	Mild Hepatic Impairment	Moderate Hepatic Impairment	Severe Hepatic Impairment
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	Total	16,460	29,070	43,320	62,524
	Unbound	3,828	7,862	12,904	21,364
	Unbound equivalent[a]	16,460	33,721	55,450	91,910
C_{max} (ng/mL)	Total	5,456	6,935	7,319	7,434
	Unbound	1,266	1,874	2,181	2,657
	Unbound equivalent[a]	5,456	8,045	9,368	10,928

[a] Total $AUC_{0\text{-}inf}$ or C_{max} needed in healthy subjects to achieve comparable unbound exposure in the population described

PBPK モデリングにより、重度肝障害患者では、正常肝機能者と比べて、C_{max} が 36%、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 280%増加すると予測された（血漿中の非結合画分の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 110%及び 458%増加）。

胃内 pH 上昇（報告書 01937101）

上述のとおり開発及びバリデートされた PBPK モデルを用いて、健康被験者における本薬の薬物動態の予測値に対する胃内 pH 上昇の影響を調べ、制酸薬の影響をシミュレートした。

胃内 pH の値を変えてパラメータの感度分析を行い、300 及び 600 mg を食後及び空腹時に単回投与したときの薬物動態に対する影響を予測した。胃内 pH の範囲は、空腹時 0.5～4、食後（標準的な FDA 推奨高脂肪朝食）は 3～6.4 であった。このモデルのベースライン時の胃 pH は空腹時 1.3、食後 4.9 であった。その他の全てのモデルのパラメータはベースラインモデルの値のままに維持された。各シナリオでの吸収率、C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び T_{max} の予測値を表 19 に示す。

表 19:　胃内 pH の値を変えてセベトラルスタットを空腹時又は食後に経口投与したときのヒトでの薬物動態パラメータの予測値

Physiological State	Dose (mg)	Stomach pH	Fraction absorbed (%)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	T_{max} (h)
Fasted	300	0.5	99	2,870	7,700	0.88
		1.3	99	2,870	7,700	0.88
		4.0	93	2,150	7,240	1.2
	600	0.5	99	5,330	15,800	0.96
		1.3	99	5,320	15,800	0.96
		4.0	89	3,710	14,000	1.6
Fed	300	3.0	100	1,840	7,550	3.0
		4.9	100	1,830	7,570	3.0
		6.4	100	1,830	7,570	3.0
	600	3.0	100	3,670	15,300	3.0
		4.9	100	3,640	15,300	3.0
		6.4	100	3,640	15,300	3.0

空腹時では、pH が 0.5 から 4.0 に上昇した場合、本薬の薬物動態に対する影響は比較的小さいと予測された。300 mg の投与では、pH がベースライン値の 1.3 から 4.0 に上昇した場合、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 25%及び 6%低下し、T_{max} は 0.88 時間から 1.2 時間に延長した。600 mg の投与では、同じ pH 上昇により、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 30%及び 11%低下し、T_{max} は 0.96 時間から 1.6 時間に遅延すると予測された。pH 3.22～4.0 の範囲では、C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}inf}$ の変化はないと予測され、pH の影響は頭打ちとなり、胃内 pH がさらに上昇した場合でもさらなる吸収への影響は予測されないことが示された。

食後では、300 mg 及び 600 mg ともに、C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び T_{max} は、いずれも胃内 pH 上昇（pH 3.0～6.4 の範囲）の影響を受けないと予測された。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態プロファイル

これまでに、本剤の用量 5～1,200 mg（最大総 1 日用量 3,000 mg）の投与を行った。全ての第 1 相試験及び第 2 相試験のパート 1 で薬物動態解析を実施した。また、年齢 12 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とした薬物動態サブ試験（KVD900-302a）が現在進行中である。*In vitro* 薬物代謝試験及び *in vitro* 薬物相互作用試験を実施し、その結果をモジュール 2.6.4 に示す。

空腹時投与の場合、本薬は速やかに最高血漿中濃度に到達し、T_{max} の中央値は約 1 時間以内であった。

KVD900-101 試験及び KVD900-113 試験の両方において、高脂肪・高カロリー朝食とともに本剤を投与した場合の 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）に遅延することは、食物の存在下で胃内容物の排出が遅延することと一致する。

本薬の $t_{1/2}$ は用量増加に伴い遅延し、より長く、より頑健な消失相が明らかになった（例：160～600 mg 単回投与後はそれぞれ 6～13 時間）。

KVD900-101 試験では、C_{max} は全用量範囲で用量比例的であった（5～600 mg、傾き：1.066）が、総曝露量（AUC）（傾き：1.119～1.128）は用量比例性を上回った。KVD900-101 試験において AUC が用量比例性を上回った理由としては、用量増加に伴い、より多くの時点で血中濃度が定量可能となり、見かけの終末期消失相が延長したため、低用量での AUC が過少評価された可能性が考えられた。KVD900-110 試験では、C_{max} 及び AUC は 300 mg 及び 600 mg 用量群間で用量比例性を示した。

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。

本薬は急性 HAE 発作の治療を適応とすること及び患者自身がオンデマンド治療として服用することから、定常状態に達する用量を服用することはない。したがって、本薬への曝露は実質的に投与日に限定され、血漿中への蓄積は予想されない。

全試験における空腹時の本剤 300 及び 600 mg 投与の曝露量の幾何平均値を表 20 に示す。

表 20:　全試験を通してのセベトラルスタット 300 mg 及び 600 mg 単回投与後の曝露量

Trial	Geometric mean C_{max} (ng/mL)	Geometric mean $AUC_{0\text{-inf}}$ (h•ng/mL)
300 mg sebetralstat		
KVD900-101 PiC (Part A) 3 x 100 mg PiC	3,910	9,280
KVD900-110, White 1 x 300 tablet	2,240	8,190
KVD900-110, Japanese 1 x 300 tablet	2,830	7,500
KVD900-110, Chinese 1 x 300 tablet	3,170	7,730
600 mg sebetralstat		
KVD900-101 Part A 6 x 100 mg PiC	4,830	16,800
KVD900-101 Part C, fasted 6 x 100 mg film-coated tablet	6,460	19,800
KVD900-107 intact 2 x 300 mg tablets	6,290	22,800
KVD900-108 Part C 2 x300 mg tablets	5,040	18,300
KVD900-103 2 x 300 mg ^{14}C PiC	5,890	17,500

Trial	Geometric mean C_{max} (ng/mL)	Geometric mean $AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)
KVD900-106 Part 1 2 x 300 mg tablets	4,950	15,800
KVD900-106 Part 2 2 x 300 mg tablets	4,050	16,000
KVD900-106 Part 3 2 x 300 mg tablets	4,840	18,200
KVD900-106 Part 4 2 x 300 mg tablets	4,940	17,900
KVD900-104, normal hepatic function 2 x 300 mg tablets	4,800	17,800
KVD900-110, White 2 x 300 mg tablets	5,960	16,400
KVD900-110, Japanese 2 x 300 mg tablets	6,180	16,600
KVD900-110, Chinese 2 x 300 mg tablets	5,200	16,100
KVD900-113, fasted 2 x 300 mg tablets	5,308	17,180
KVD900-201, patients with HAE 6 x 100 mg tablets	6,080	17,600

PiC = powder in capsule

統計学的解析は行っていないものの、試験内（KVD900-101 試験パート B：カプセル充填粉末製剤と非コーティング錠の比較）又は試験間（例：KVD900-101 試験と KVD900-108 試験パート C のフィルムコーティング錠 300 mg の比較）のいずれにおいても、カプセル充填粉末製剤と錠剤の比較で薬物動態の臨床的に意味のある差は認められなかった。

第 2 相 KVD900-201 試験のパート 1 では、HAE I 型又は II 型患者 68 例に本剤を投与し、そのうち 42 例を薬物動態解析対象集団に含めた（モジュール 2.7.2.2.5）。健康被験者と比較して、薬物動態プロファイルに有意な差は認められなかった。結果は全被験者（健康被験者及び患者）、試験及びコホート間で類似していた（図 26；KVD900-201 試験の HAE 患者、及び KVD900-101 試験パート C の健康被験者）。

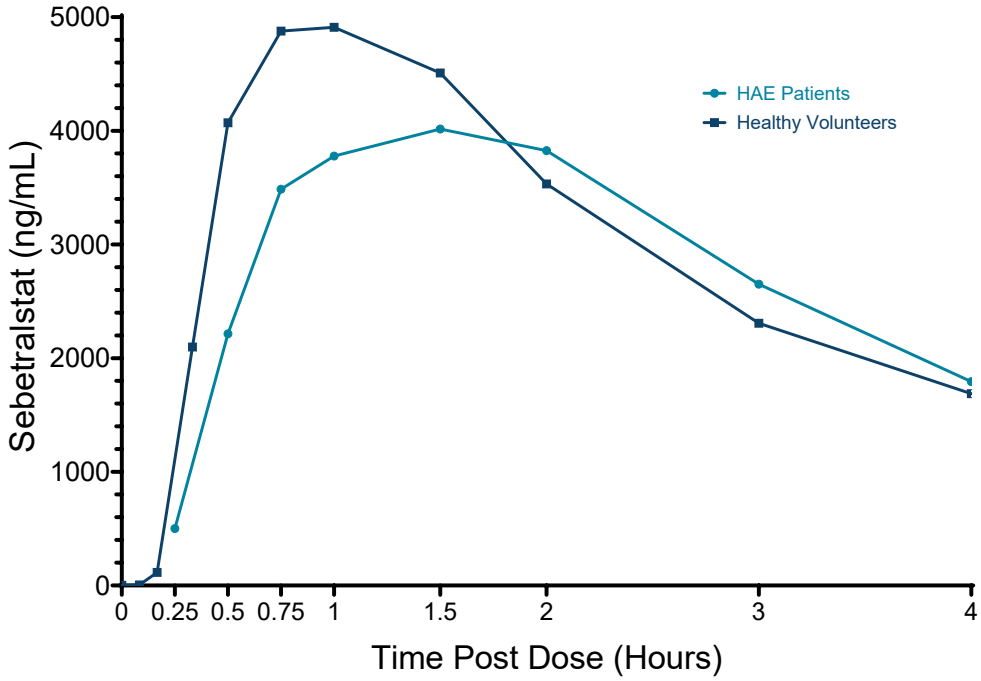


図 26:　健康被験者（KVD900-101 試験パート C の 12 例）及び HAE 患者（KVD900-201 試験の 42 例）にセベトラルスタット 600 mg を単回投与したときの幾何平均血漿中濃度-時間曲線

Note: Prandial state was not controlled in patients with HAE
Source: KVD900-101 CSR Table 14.4.1.1, KVD900-201 CSR Table 14.4.1.1

2.7.2.3.2　薬力学プロファイル

PKa 酵素活性の阻害及び DXS 刺激 PKa がもたらす HK 切断による cHK 生成の阻害を測定し、血漿セベトラルスタットの PD 活性を評価した。

KVD900-101 試験では、本剤 300 mg 及び 600 mg の用量による血漿中の DXS 刺激 PKa 活性の平均阻害率は、血漿中セベトラルスタット濃度の増加に伴って増加し、3～4 時間にわたり 95%超を維持した。160 mg 投与では、平均阻害率の最大値は 2 時間後には約 90%であったが、4 時間までに平均 80%未満になった。以上より、160 mg の用量では、接触系を完全に抑制するのに十分な PKa 阻害を示すことができず、臨床的有効性を示す可能性は低いと考えられた。

報告書 203_KVD900_PH_2022（KVD900-102 試験の被験者に基づく）でも、全コホートで、本剤初回投与により血漿中 DXS 刺激 PKa 活性の急速かつほぼ完全な阻害が達成された。

日本人、中国人、白人の試験参加者を対象に実施した 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 時間持続することが示された。DXS 刺激 PKa 酵素活性の阻害は血漿中濃度の増加に伴い増加した。本薬の PKa 酵素活性阻害プロファイル（幾何平均値）は全ての用量において民族集団間で同程度であった（図 15）。

KVD900-101 試験において、本剤 600 mg を食後及び空腹時投与したとき、薬力学プロファイルに臨床的に重要な食事の影響は認められなかった。

KVD900-201 試験の患者を対象に、本薬による DXS 刺激 PKa 酵素活性の阻害及び HK 切断の阻害とその結果としての cHK 生成の阻害を評価した。HAE 患者の血漿検体では、本剤 600 mg により、DXS 刺激 PKa 活性が迅速かつほぼ完全に阻害された。PKa 阻害の開始は非常に速く、投与後 15 分以内に PKa の 89%が阻害され、投与後 4 時間（PK/PD 最終評価時点）まで阻害が維持された（94%阻害）。さらに、本剤 600 mg 投与により、血漿検体中の DXS 刺激 HK 切断が迅速に阻害された。投与前の検体では、DXS 刺激によりほぼ完全に HK が枯渇し、これに伴い cHK の生成が増加した。本剤投与後 15 分～4 時間に採取した DXS 刺激血漿検体は、いずれも DXS 刺激による HK 枯渇が抑えられ、cHK 値は刺激無しの血漿と同程度であった。

本臨床薬理を通して述べたとおり、本薬の薬力学プロファイルの特性評価を示す最も意味のある結果は HAE 患者のデータから得られた。試験間での結果の厳密な比較及び解析は行っていないものの、健康被験者と HAE 患者の間で薬力学プロファイルの意味のある差は認められていない（図 27）。結果は全被験者（健康被験者及び患者）、全試験及び全コホートで類似していた。

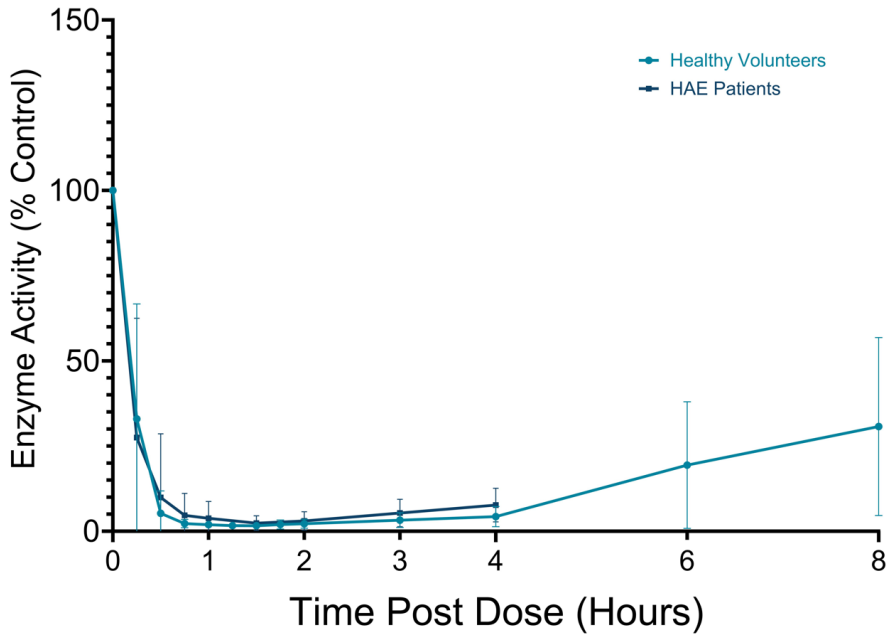


図 27:　セベトラルスタット 600mg 投与後の健康被験者及び HAE 患者における酵素活性の算術平均値

Source: 200_KVD900_PH_2022 Appendix 1, 193_KVD900_PH_2021 Appendix 1

薬理に関するさらなる詳細はモジュール 2.6.2 に示す。

2.7.2.3.3　内因性要因

年齢群

12 歳以上 18 歳未満の小児を第 3 相試験に組み入れる妥当性を示すために、小児における本薬曝露量を予測するための最初の母集団薬物動態モデル（報告書 3244-0007［モジュール 2.7.2.2.6］）を構築し、シミュレーションを行った。シミュレートした小児集団での本薬曝露量は、成人と類似していると考えられた（詳細はモジュール 2.7.2.2.6 を参照）。2 番目の母集団薬物動態モデル（KVD900-PPK1_PPK）では、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。シミュレートした小児集団で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、シミュレートしたいずれの用量（300 及び 600 mg）でも数値はかなり重なっていた。

さらに、実施中の第 3 相非盲検継続投与試験（KVD900-302 試験）に参加中の 12 歳以上 18 歳未満の小児患者には、薬物動態サブ試験（KVD900-302a 試験）に参加可能とした。このサブ試験は、12 歳未満の小児を対象とした本剤の開発の妥当性を示すために実施した。これまでに小児患者 2 例の検体を分析し、観測された曝露量は概ね母集団薬物動態モデルと一致した。

性別

本薬曝露量に対する性別の影響も、母集団薬物動態モデル（KVD900-PPK1_PPK［モジュール 2.7.2.2.6］）を構築する過程で評価した。性別については、CL/F 及び中央コンパートメントの見かけの分布容積（Vz/F）に及ぼす影響を通じて、本薬曝露量に影響する共変量となりうる可能性を評価した。性別は、両パラメータに対して統計的に有意な影響をもたらさないことが判明し、その結果、本薬の薬物動態を記述する最終的な母集団薬物動態モデルから除外した。本薬の薬物動態に対する性別の影響は認められなかった。

体重

本薬曝露量に対する体重の影響は、母集団薬物動態モデルを構築する過程で評価し、健康日本人成人の仮想集団を用いたシミュレーションでも別途評価した。仮想集団には、体重 50 kg 以上及び 50 kg 以下の模擬成人を同数含めた。

母集団薬物動態モデルの構築に用いた一般集団の解析では、体重の範囲は 44.8～135 kg であった。600 mg の単回投与後、各体重層（69 kg 未満、69～78.5 kg 未満、78.5～87.6 kg 未満又は 87.6 kg 以上）の $AUC_{0\text{-}24}$ の中央値は、$AUC_{0\text{-}24}$ の全体の分布における中央値の 80～125%の範囲内であった。最大体重層（87.6 kg 以上）での C_{max} 中央値（4,190 ng/mL）は、対照集団の C_{max} 中央値（5,250 ng/mL）の 79.9%であったが、他の 3 層では全て C_{max} 中央値の 80～125%の範囲内であった。これらの影響は、臨床的に重要なものではないと考えられた。

日本人成人集団でのシミュレーションでは、本剤 300 mg の単回投与でのピーク濃度及び総曝露量にほとんど差は認めなかった。これは、体重 50 kg 以下の群に含まれる成人の多くが上限の 50 kg 付近に分布していたためである可能性が高い（体重中央値［最小値、最大値］：48.3 kg［38.9、50.0］）。シミュレートした C_{max} の幾何平均値は、体重 50 kg 超群及び 50 kg 以下群でそれぞれ 3,030 ng/mL（幾何%CV=51.2%）及び 3,570 ng/mL（幾何%CV=46.7%）であった。シミュレートした総曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値）は、体重 50 kg 超群及び 50 kg 以下群でそれぞれ 8,120 h•ng/mL（幾何%CV=44.1%）及び 9,330 h•ng/mL（幾何%CV=45.4%）であった。シミュレートしたこれらの差は、臨床的に意味はないものと考えられた。

人種

KVD900-110 試験は、日本人、中国人及び白人間の ethno-bridging 試験であり、日本及び中国での本剤の開発の妥当性を示すために実施された。300、600 及び 1,200 mg 単回投与後の本薬の T_{max} は用量間及び民族集団間で同程度であった。600 mg の用量での薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）の値は全ての民族集団間で同程度であった。300 及び 1,200 mg の用量では、薬物動態パラメータの差がやや認められたが、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

本剤 300、600 及び 1,200 mg 単回投与後、DXS 刺激 PKa 酵素活性の阻害は血漿中濃度の増加に伴って増加した。本薬の PKa 酵素活性阻害プロファイル（幾何平均値）は全ての用量で民族集団間で同程度であった。

検討した用量において、3 つの民族集団間で薬物動態又は薬力学において臨床的に重要な差は認められなかった。

肝障害

KVD900-103 試験の結果、ヒトに [^{14}C]セベトラルスタット 600 mg を経口投与したときの糞便中及び尿中排泄は投与された放射能量のそれぞれ平均 63.4%及び 32.4%であることが示された。未変化体は糞便中及び尿中の最大の薬物関連成分であったが（投与された放射能のそれぞれ平均 12.5%及び 8.66%）、様々な代謝物への生体内変換が広く認められ（モジュール 2.7.2.2.1）、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。このため KVD900-104 試験を実施し、肝機能が正常な被験者と比較したときの肝障害患者における本薬の薬物動態パラメータが、肝障害患者に対する薬剤の用量調整の必要性を検討した。KVD900-104 試験は、肝機能の程度が異なる被験者を対象に、本剤 600 mg を単回投与した際の薬物動態を評価する非盲検試験であった。

本薬は急速に血漿中に吸収し、正常肝機能群、軽度肝障害群及び中程度肝障害群での T_{max} の中央値はそれぞれ 0.9 時間、1.5 時間及び 1.1 時間であった。

軽度肝障害群での本薬の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値は、正常肝機能群のそれぞれ 1.1 倍、1.2 倍及び 1.2 倍であった。中程度肝障害群での C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値は、正常肝機能群のそれぞれ 1.6 倍、2.0 倍及び 2.0 倍であった。CL/F の幾何平均値は、軽度肝障害群では正常肝機能群と同程度であり、中程度肝障害群では低かった。Vz/F 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値は、正常肝機能群よりも軽度及び中程度肝障害群の方が低かった。

これらの試験結果から、本薬の全身曝露量は肝障害機能の悪化に伴い、増加することが確認された。

KVD900-104 試験の結果、本薬の薬物動態に対する軽度肝障害の影響はほとんど認められなかった（正常肝機能群と比べて、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ がそれぞれ 1.07 倍及び 1.16 倍に増加）ものの、この疾患状態を考慮した PBPK モデルに組み込まれた生理学的調整により、これらの被験者において C_{max} に対する軽微な影響（1.27 倍増加）及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に対するやや顕著な影響（1.77 倍増加）が予測された（モジュール 2.7.2.2.6）。また、PBPK モデリングにより、重度肝障害患者では、正常肝機能者と比べて、C_{max} が 36%、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 280%増加すると予測された（血漿中の非結合画分の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 110%及び 458%増加）。

腎障害

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 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）。

本剤は主に肝臓で代謝され、様々な代謝物となる。

以下の理由から、腎障害患者を対象とした臨床試験は不要と結論付けた。

- 本薬は主に腎排泄されない。
- 本薬は単回又は間欠投与を予定している。
- 最も量の多い本薬の血漿中代謝物（M19）は薬理学的活性を持たない。
- 血漿中の本薬関連物質の濃度は投与後 24 時間まで急速に減少する。
- 本薬消失の延長により安全性の懸念が生じることは予想されない。
- 本薬の消失の延長の安全性は、肝障害患者を対象とした試験（KVD900-104 試験）で評価している。
- 健康被験者又は HAE 患者において、本薬に関連した腎臓の安全性に関する臨床的所見（糸球体濾過率減少など）はみられていない（モジュール 2.7.4）。

2.7.2.3.4 薬物相互作用のまとめ

In vitro において、本薬は主に CYP3A4 により代謝され、P-gp 及び BCRP の基質である。本薬は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19 又は CYP2D6 に対し、可逆的及び時間依存的な *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 以上で CYP3A4 の *in vitro* 誘導が認められた。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導は認められないか軽微であった。本薬は *in vitro* で P-gp を阻害せず、BCRP に対しては弱い阻害を示した。本薬は *in vitro* で、OAT1 以外の全ての検討された腎臓及び肝臓のトランスポーターを阻害した。

2 件の臨床薬物相互作用試験を実施した。KVD900-106 試験及び KVD900-112 試験の結果、本薬が CYP3A4 の感受性基質であることが実証された。BCRP 又は P-gp トランスポーター阻害は、本薬の薬物動態にわずかな影響しか及ぼさなかった。

2.7.2.4 特別な試験

なし。

2.7.2.5 付録

付録 1:　血漿カリクレイン阻害酵素活性の分析

本分析法は探索的な分析法であり、検証していない。各分析実施における対照には、本薬の 50%阻害濃度（IC_{50}）を決定するための広範囲の濃度の本薬を含む対照血漿検体、10 µmol/L、0.5 µmol/L 又は 0.1 µmol/L の本薬で調製した各プレート上の品質管理検体及び溶血試験を含めた。

KVD900-101 試験で得られた未希釈の血漿検体（抗凝固剤：クエン酸ナトリウム）を 384 穴プレートに n=3 で供した。DXS 活性化剤溶液の添加により PKa-キニン経路は活性化され、蛍光基質 H-D-Pro-Phe-Arg-AFC を活性化剤とともに同時添加することにより、生成した PKa 活性を評価した。基質ごとの切断から遊離した蛍光の蓄積を約 20 分間かけて測定し、蛍光増加の最大（初回）線形率（毎秒）を算出した。投与前の血漿検体中の酵素活性と比較することにより、投与後の血漿検体中の酵素活性を阻害率（%）に換算した。

血漿カリクレインによる高分子キニノーゲン切断の阻害

本分析法は探索的な分析法であり、検証していない。対照血漿（DXS 活性化あり及びなし）を本分析法の対照とした。対照血漿に単一濃度（300 nmol/L）の本薬を添加したものを品質管理検体として用いた。

内因性 PKa 基質である HK 切断を定量化する *ex vivo* 分析法を用いて、未希釈血漿検体（抗凝固剤：クエン酸ナトリウム）中の PKa 酵素活性を n=2 で測定した。DXS 添加により PKa は活性化された。投与後の血漿検体中の HK 切断の減少（HK 保護割合［%］）を投与前の血漿検体中の HK 切断とあらかじめ定めた時点で比較することにより、本薬による PKa 阻害を測定した。キャピラリーベースの免疫分析法（WES platform、ProteinSimple 社）を用いて、HK の切断からの保護を評価した。

付録 2:　心機能プロファイル

KVD900-101 試験のパート A 及び B ではテレメトリーを実施した。パート A 又は B のいずれにおいても、最大 600 mg までの用量で臨床的に重要なテレメトリー所見は認めなかった。

KVD900-102 試験において、ホルター心電図による継続的なモニタリングを実施した。投与前から最終投与後 24 時間までの事前に定めた時点で、連続的心電図波形を抽出した。本剤 600 mg の 1 日 3 回投与（総 1 日用量 1,800 mg）は、検討した心拍パラメータに対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。濃度-QTc 解析に基づき、10 ms を超えるΔΔQTcF[1]への影響は、血漿中セベトラルスタット濃度が約 14,700 ng/mL 以内ならば除外可能と結論付けられた。

QT/QTc 評価試験（KVD900-109 試験）において、合計 3,000 mg の本薬を 1 時間間隔で 3 回（900 mg、900 mg、1,200 mg）投与したところ、心電図又は心臓伝導（すなわち PR 及び QRS 間隔）に対する臨床的に重要な影響は認めなかった。本剤群での ΔQTcF の最小二乗平均は、投与後の全時点を通して、プラセボ群よりもやや大きかった。投与後の全時点で、本剤群での ΔΔQTcF の最小二乗平均の最大値は 10.4 ms であり、投与後 5 時間で認められた。濃度-QTc 解析に基づき、10 ms を超える ΔΔQTcF への影響は、血漿中セベトラルスタット濃度が約 16,900 ng/mL 以内ならば除外可能である。平均 C_{max} の 16,900 ng/mL は、全ての推奨される投与シナリオでの予測値よりも大きく（表 21）、強い CYP3A4 阻害薬とともに 300 mg の 3 回投与分を一度に服用した場合の C_{max} の予測値に近い。

QTcF と心拍数の間の直接的な関連性を検討する解析は実施していないが、QT 間隔に適用した補正係数の堅牢性を確認するため、QTcF と RR との相関を評価した。本薬における QTcF-RR 直線の傾きは小さく、わずかに負（傾き-0.027）であり、標準的な Fridericia 補正を用いた適切な QT 間隔補正係数の根拠になるものと考える。

表 21:　可能性のある投与シナリオにおける C_{max}

Dosing Scenario	C_{max} (ng/mL Geomean)	Fold Change from 16,900 ng/mL
300 mg	2,720	0.16
300 mg dosed at 0, 3, and 6 hours	3,690	0.22
300 mg x 3	7,490	0.44
300 mg x 3 administered in a patient with moderate hepatic impairment (1.6 x increase in C_{max})	12,000	0.71
300 mg x 3 administered with strong CYP3A4 inhibitor (2.35 x increase in C_{max})	17,600	1.04

Sources: KVD900-110 CSR Table 14.2.2.1, KVD900 PPK1_PPK_SIM1

ICH E14/S7B 及び関連する Q&A に基づき、KVD900-109 試験で到達した血漿中濃度は、想定される最大治療曝露量の反復曝露量を超えた。このため、中等度肝機能障害（表 22）及び CYP3A4 阻害（表 23）の相加効果を考慮して臨床曝露量を求めた。

KVD900-104 試験では、中等度肝機能障害患者（7,800 ng/mL）の Cmax は、正常被験者（4,800 ng/mL）と比較して 1.63 倍増加した。肝機能障害におけるクリアランス低下のメカニズ

[1] Δ ΔQTcF (ms) = 1.84 (ms) + 0.00035 (ms per ng/mL) x KVD900 の血漿中濃度(ng/mL)

ムが CYP3A4 阻害によって引き起こされるメカニズムとは異なるものであると仮定した場合、強力な CYP3A4 阻害剤も服用している中等度の肝機能障害患者にセベトラルスタット 300 mg 又は 600 mg を投与した場合の Cmax を以下に示した。

表 22　　強力な CYP3A4 阻害剤を服用している中等度肝機能障害患者における臨床曝露

Dose	**300 mg**	**600 mg**
Geomean C_{max}[1]	2,620 ng/mL	5,260 ng/mL
Strong CYP3A4 Inhibitor Multiplier	2.35	2.35
Moderate Hepatic Impairment Multiplier	1.63	1.63
Expected Clinical Exposure	10,036 ng/mL	20,148 ng/mL

1. KVD900 PPK1_PPK_Report; 2. KVD900-106 CSR

セベトラルスタット 600 mg を中等度の CYP3A4 阻害剤と併用した場合の 1.76 倍の増加（KVD900-112 試験）についても同様に計算した。中等度の肝機能障害を有し、中等度の CYP3A4 阻害剤も併用している被験者にセベトラルスタット 300 mg 又は 600 mg を投与した場合の Cmax を以下に示した。

表 23　　中等度の肝機能障害を有する被験者における中等度の CYP3A4 阻害剤の臨床曝露

Dose	**300 mg**	**600 mg**
Geomean C_{max}[1]	2,620 ng/mL	5,260 ng/mL
Moderate CYP3A4 Inhibitor Multiplier	1.76	1.76
Moderate Hepatic Impairment Multiplier	1.63	1.63
Expected Clinical Exposure	7,516 ng/mL	15,090 ng/mL

1. KVD900 PPK1_PPK_Report; 2. KVD900-106 CSR

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、600 mg 投与後の Cmax（20,148 ng/mL）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（16,900 ng/mL）を上回った。300 mg を単回投与した場合の Cmax は 10,036 ng/mL となり、セベトラルスタットの過去の安全曝露量の範囲内であった。中等度の肝機能障害を有し、かつ中等度の CYP3A4 阻害剤を併用している被験者において、600 mg を投与した場合の Cmax（15,090 ng/mL）も、セベトラルスタットの安全曝露量の範囲内であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

KalVista Pharmaceuticals

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 5
2.7.3.1 臨床的有効性の背景及び要約 5
2.7.3.1.1 セベトラルスタット 5
2.7.3.1.2 臨床開発計画 5
2.7.3.1.3 有効性の評価 12
2.7.3.1.4 統計手法 13
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.3.2.1 KVD900-201 試験 19
2.7.3.2.2 KVD900-301 試験 24
2.7.3.2.3 KVD900-302 試験（中間データ） 43
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 62
2.7.3.3.1 被験者の内訳並びに人口統計学的及びベースライン特性 62
2.7.3.3.2 有効性結果の併合解析（プラセボ対照第 2 相及び第 3 相試験） 68
2.7.3.3.3 試験間での有効性比較 78
2.7.3.4 **推奨用量に関する臨床情報の解析** 80
2.7.3.5 効果の持続及び／又は耐薬性 83

表一覧

表 1: 個々の試験における重要な試験デザインの比較 6
表 2: 個々の試験間での重要な統計手法の比較 14
表 3: ISE 最大の解析対象集団の治療群 18
表 4: KVD900-201 試験：人口統計学的及びベースライン特性（最大の解析対象集団） 21
表 5: KVD900-201 試験：遺伝性血管性浮腫の病歴（安全性解析対象集団） 22
表 6: KVD900-301 試験：人口統計学的及びベースライン特性（安全性解析対象集団） 27
表 7: KVD900-301 試験：日本人患者の人口統計学的及びベースライン特性（安全性解析対象集団） 28
表 8: KVD900-301 試験：人口統計学的及びベースライン特性（安全性解析対象集団） 29
表 9: KVD900-301 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間（最大の解析対象集団） 34
表 10: KVD900-301 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の重症度軽減までの時間（最大の解析対象集団） 37
表 11: KVD900-301 試験：1 回目の本剤投与から 24 時間以内の完全な発作消失までの時間（最大の解析対象集団） 40
表 12: KVD900-302 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性－全体（安全性解析対象集団） 46
表 13: KVD900-302 試験：日本人患者の人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団） 47
表 14: KVD900-302 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間－全体（最大の解析対象集団） 50
表 15: KVD900-302 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間－日本のみ（最大の解析対象集団） 52
表 16: KVD900-302 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の重症度軽減までの時間－全体（最大の解析対象集団） 54
表 17: KVD900-302 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の重症度軽減までの時間－日本のみ（最大の解析対象集団） 56

表 18: KVD900-302 試験：1 回目の本剤投与から 24 時間以内の完全な発作消失までの時間－全体（最大の解析対象集団）..... 58
表 19: KVD900-302 試験：1 回目の本剤投与から 24 時間以内の完全な発作消失までの時間－日本のみ（最大の解析対象集団）..... 60
表 20：重症喉頭発作と全喉頭発作の有効性評価比較（KVD900-302：FAS、2024 年 9 月 14 日データカットオフ）..... 61
表 21: 患者の内訳（ISE 最大の解析対象集団）..... 63
表 22: 人口統計学的及びベースライン特性（ISE 最大の解析対象集団）..... 64
表 23: ベースライン時の疾患特性（ISE 最大の解析対象集団）..... 66
表 24: 本剤で治療された HAE 発作のベースライン特性（ISE 最大の解析対象集団）..... 67
表 25: 1 回目の本剤投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間（ISE 最大の解析対象集団）..... 68
表 26: 1 回目の本剤投与から 12 時間以内の重症度軽減までの時間（ISE 最大の解析対象集団）..... 70
表 27: 1 回目の本剤投与から 24 時間以内の完全な発作消失までの時間（ISE 最大の解析対象集団）..... 71
表 28: 主要評価項目の年齢別の併合解析結果（ISE 最大の解析対象集団）..... 73
表 29: 主要評価項目のベースライン時の主な発作部位にみた併合解析の結果（ISE 最大の解析対象集団）..... 74
表 30: 主要評価項目の喉頭浮腫発作についての第 3 相試験の併合解析の結果（KVD900-301 試験及び KVD900-302 試験）..... 75
表 31: 主要評価項目のベースライン時の発作重症度別の併合解析結果（ISE 最大の解析対象集団）..... 76
表 32: 主要評価項目の地域別の併合解析結果（ISE 最大の解析対象集団）..... 77

図一覧

図 1: 第 2 相及び第 3 相臨床試験で用いた患者報告アウトカム指標 12
図 2: KVD900-201 試験：本剤投与後 12 時間以内の従来の発作治療薬を使用するまでの時間の Kaplan-Meier プロット（最大の解析対象集団）..... 23
図 3: KVD900-301 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の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）..... 36
図 4: KVD900-301 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の重症度軽減までの時間の Kaplan-Meier プロット（最大の解析対象集団）..... 38
図 5: KVD900-301 試験：1 回目の本剤投与から 24 時間以内の完全な発作消失までの時間の Kaplan-Meier プロット（最大の解析対象集団）..... 41
図 6: 1 回目の本剤投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間の Kaplan-Meier プロット（ISE 最大の解析対象集団）..... 69
図 7: 1 回目の本剤投与から 12 時間以内の重症度軽減までの時間の Kaplan-Meier プロット（ISE 最大の解析対象集団）..... 70
図 8: 1 回目の本剤投与から 24 時間以内の完全な発作消失までの時間の Kaplan-Meier プロット（ISE 最大の解析対象集団）..... 72

略語一覧

略語	英語	日本語
AE	adverse event	有害事象
AE-QoL	Angioedema Quality of Life	血管性浮腫生活の質についての質問票
BMI	body mass index	体格指数
C1-INH	complement component 1 inhibitor	C1 インヒビター
CI	confidence interval	信頼区間
DXS	Dextran Sulphate	デキストラン硫酸
EDC	Electronic Data Capture	-
eDiary	electronic diary	電子日誌
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GA-NRS	General Anxiety - Numeric Rating Scale	全般的不安－数値評価尺度
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
IMP	investigational medicinal product	治験薬
IQR	interquartile range	四分位範囲
LSM	least-squares mean	最小二乗平均
NE	not estimable	評価不能
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
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
PKa	plasma kallikrein	血漿カリクレイン
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
Q1	first quartile	第一四分位数
Q3	third quartile	第三四分位数
QoL	quality of life	生活の質
SAF	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SC	subcutaneous	皮下投与
SD	standard deviation	標準偏差
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログ尺度

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 臨床的有効性の背景及び要約

2.7.3.1.1 セベトラルスタット

セベトラルスタット（以下、「本薬」という））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）発作の経口治療薬として開発したヒト血漿カリクレイン（PKa）に対する新規低分子阻害薬である。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。セベトラルスタット製剤（以下、本剤）は、発作を認識した時点で患者自身が服用することを想定している。

2.7.3.1.2 臨床開発計画

本剤の臨床試験は以下に示すとおりである。

- 健康被験者を対象に実施された11件の第1相試験（日本人、中国人、及び白人の健康被検者を対象とした民族間bridging試験及び肝機能障害患者のコホートを含む）（臨床薬理の結果はモジュール2.7.2に示した）
- HAE I型又はII型の成人患者を対象とした第2相、二重盲検、無作為化、クロスオーバー、プラセボ対照、有効性及び安全性試験（KVD900-201試験）
- 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）を対象とした第3相、二重盲検、無作為化、クロスオーバー、プラセボ対照、有効性検証試験（KVD900-301試験）
- 有効性に関する補足情報を得るための、現在実施中の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）に本薬を長期投与する第3相、非盲検、安全性試験（KVD900-302試験）

臨床的有効性は第3相検証試験（KVD900-301試験）を主たる結果とし、KVD900-201試験及び実施中のKVD900-302試験（データカットオフ日2024年9月14日）を補足的結果として記載した。臨床薬理試験データも臨床的有効性を裏付けるものであり、本薬投与によりデキストラン硫酸（DXS）で刺激した血漿中PKa活性が速やかにかつほぼ完全に阻害されて3～4時間にわたって95%以上の阻害が持続することが示されている（モジュール2.7.2）。

本臨床的有効性の概要では、第2相及び第3相試験の個々の有効性結果（モジュール2.7.3.2）を示し、次にモジュール2.7.3.3 に二重盲検プラセボ対照試験（KVD900-301試験及びKVD900-201試験パート2）の併合解析の結果を示す。検証的試験の主要又は重要な副次評価項目を中心に記載し、一部の副次評価項目については試験間での比較を考察する。また、本剤複数回投与の有効性について、上記3つの第2相及び第3相試験で投与された集団の併合解析の結果を提示する。

本文書において、「投与」とは、指定された全ての用量の本剤を一度に服用することと定義する。「曝露」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する。

HAE発作の治療に対する本剤の有効性を評価した2つの試験（KVD900-201試験及びKVD900-301試験）のデザインは類似していた。これらの試験ではいずれも二重盲検、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバーデザインを用いた。主要評価項目、試験対象集団、対象HAE発作、用法・用量などで違いがあった。第2相試験と第3相試験の主なデザインの比較を表1に示す。

本剤の全臨床試験をモジュール5.2に示す。

表 1:　　個々の試験における重要な試験デザインの比較

特徴	KVD900-201	KVD900-301	KVD900-302
状態	**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、継続投与、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 試験で無作為割付けされた患者、KVD900-301 試験で無作為割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 ×6 錠） パート 2： 本剤フィルムコーティング錠 600 mg 又はプラセボ	盲検下で治験薬を最大 2 回、3 時間以上の間隔を空けて服用 各対象 HAE 発作に対して、本剤 300 mg（300 mg 錠 1 錠）とプラセボ 1 錠、又は本剤 600 mg（300 mg×2 錠）、又はプラセボ 2 錠 必要に応じ（患者の判断）、各発作に対して初回投与後に 3 時間以上間隔を	HAE 発作の治療として、本剤 600 mg（300 mg 錠 2 錠）を単回投与。必要に応じ（患者の判断）、各発作に対して初回投与後に 3 時間以上間隔を空けて、2 回目の治験薬投与が可能とした 短期的予防治療として、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。患者は処置開始の約 1 時

特徴	KVD900-201	KVD900-301	KVD900-302
状態	**完了**	**完了**	**継続中**
		空けて、2 回目の治験薬投与（1 回目と同じ割付け治療）が可能とした	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
治験薬投与対象とならない発作	頚部及び頚部より上の発作は治験薬投与対象から除外した。重度の発作は治験薬投与対象から除外した	重度の喉頭浮腫発作は治験薬投与対象から除外した	重度又は極めて重度の喉頭浮腫発作を含め、発作の部位及び重症度を問わず治験薬投与対象とした
実施医療機関数／国	25 施設／米国、オーストリア、ドイツ、ハンガリー、北マケドニア、オランダ、ポーランド、英国、チェコ、イタリア	66 施設／オーストラリア、ブルガリア、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ニュージーランド、北マケドニア、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スペイン、英国、米国	72 施設／オーストラリア、オーストリア、ブルガリア、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ニュージーランド、北マケドニア、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、サウジアラビア、スロバキア、南アフリカ、スペイン、英国、米国
治験日（最初の患者にスクリーニングを実施した日～最後の患者が完了した日）	2019 年 7 月 2 日～2020 年 12 月 8 日	2022 年 2 月 23 日～2023 年 12 月 31 日	2022 年 10 月 21 日～継続中
スクリーニングを実施した患者数／治験薬を少なくとも 1 回投与した患者数	84/68	158/110	156/134
性別（男／女） 年齢中央値（実際の範囲）	男 31／女 37 38.0（19～68）	男 44／女 66 39.5（13～74）	男 47／女 87 35.0（12～77）
主要目的	HAE の末梢又は腹部発作の進行を抑える本剤の有効性をプラセボと比較	HAE 発作のオンデマンド治療における本剤の臨床的有効性をプラセボと比較	本剤長期投与時の安全性

特徴	KVD900-201	KVD900-301	KVD900-302
状態	**完了**	**完了**	**継続中**
副次目的	• 本剤の安全性及び忍容性 • HAE 発作間欠期に投与した本剤の薬物動態プロファイル • HAE 発作間欠期の切断型高分子キニノーゲン濃度の低下に関する本剤の反応性（薬力学）プロファイル • HAE 発作間欠期の刺激血漿中酵素活性の低下に関する本剤の反応性（薬力学）プロファイル	• 本剤の安全性及び忍容性	• 本剤の長期有効性 • 本剤を短期的予防薬として使用した場合の安全性及び有効性
有効性の主要評価項目	治験薬投与後 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 回目の治験薬投与から 12 時間以内に、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 [a]	該当なし
有効性の重要な副次評価項目	該当なし	• 1 回目の治験薬投与から 12 時間以内に、ベースラインから最初の PGI-S 重症度軽減（連続した 2 回の時点）までの時間 • 1 回目の治験薬投与から 24 時間以内に、HAE 発作の消失（PGI-S が「なし」と定義）となるまでの時間	該当なし

特徴	KVD900-201	KVD900-301	KVD900-302
状態	**完了**	**完了**	**継続中**
有効性の副次評価項目	• 症状緩和の開始までの時間（定義：1回目の治験薬投与から12時間以内の連続した2回の時点でPGI-Cが「やや改善した」以上になるまでの時間） • 治験薬投与後12時間以内に（1）PGI-Sがベースラインから1段階以上悪化するか（2）従来の発作治療薬を使用したHAE発作の割合 • 治験薬投与後12時間以内に（1）PGI-Sがベースラインから1段階以上悪化するか（2）従来の発作治療薬を使用する（いずれか早い方）までの時間 • 治験薬投与後12時間以内に複合したVASがベースラインから連続した3時点で50%低下するまでの時間	• 1回目の治験薬投与から2、4、6、8、10、12、24及び48時間以内にPGI-Cの症状緩和（連続して2回の時点でPGI-Cが「やや改善した」以上と定義）が開始した発作の数及び割合 • 1回目の治験薬投与から12時間以内にPGI-Cが「改善した」以上の評価（連続した2回の時点）となるまでの時間 • 12時間及び24時間以内に（1）連続した2回の時点で最初にPGI-Cが「やや悪化した」以下と評価されるか（2）従来の発作治療薬を使用する（いずれか早い方）までの時間 • 1回目の治験薬投与から24時間以内に、PGI-Cが「改善した」以上の評価（連続した2回の時点）となるまでの時間 • 1回目の治験薬投与から24時間以内に、ベースラインから最初のPGI-S重症度軽減（連続した2回の時点）までの時間 • 12時間及び24時間以内に（1）PGI-Sによる重症度がベースラインから連続した2回の時点で最初に1段階以上悪化するか（2）従来の発作治療	• 1回目の治験薬投与から12時間以内に、症状緩和開始（連続して2回の時点でPGI-Cが「やや改善した」以上と定義）までの時間 • 1回目の治験薬投与から12時間以内のベースラインから最初のPGI-S重症度軽減（連続した2回の時点）までの時間 • 1回目の治験薬投与から24時間以内のHAE発作の消失（PGI-Sが「なし」と定義）までの時間 • AE-QoLの経時的変化 • 治験薬投与から12時間及び24時間以内の従来のオンデマンド発作治療薬を最初に使用するまでの時間

特徴	KVD900-201	KVD900-301	KVD900-302
状態	完了	完了	継続中
		薬を使用する（いずれか早い方）までの時間 • 1 回目の治験薬投与から 48 時間以内に、HAE 発作の消失（PGI-S が「なし」と定義）となるまでの時間 • 治験薬投与から 12 時間及び 24 時間以内に従来の発作治療薬を最初に使用するまでの時間 • 治験薬投与から 12 時間及び 24 時間以内に治験薬の 2 回目の投与を行った時間 • 1 回目の治験薬投与から 4、8、12、24 及び 48 時間以内に治験薬の 2 回目の投与を行った発作の数及び割合 • 1 回目の治験薬投与から 12 時間及び 24 時間以内に、複合的 VAS がベースラインから 50%以上減少（連続して 3 回の時点）までの時間	
探索的評価項目 [b]	• 本剤投与後 12 時間以内に PGI-S がベースラインから 1 段階以上改善するまでの時間 • 治験薬投与後 24 時間以内に HAE 発作消失（定義：PGI-S が「なし」）となるまでの時間	• 治験薬で治療された HAE 発作の特性 • PGI-C スコアの経時的変化 • 1 回目の治験薬投与から 4、8、12、24 及び 48 時間以内に HAE 発作消失に至った発作の数及び割合 • PGI-S スコアの経時的変化	

特徴	KVD900-201	KVD900-301	KVD900-302
状態	完了	完了	継続中
		• 累積 GA-NRS（1 回目の治験薬投与から 12 時間から 24 時間までの AUC で表す） • 1 回目の治験薬投与から 4、8、12、24 及び 48 時間以内に GA-NRS が最初に 2 ポイント以上、3 ポイント以上、4 ポイント以上又は 5 ポイント以上低下した発作の数及び割合 • GA-NRS スコアの経時的変化 • 複合 VAS スコアの経時的変化	
データベースロック日	2021 年 1 月 21 日	2024 年 1 月 31 日	該当なし
中間解析日	該当なし	該当なし	2024 年 9 月 14 日までのデータが対象 [c]

Note: For the Phase 3 trials, protocol amendments and associated dates, summaries of changes, and number of patients enrolled under each protocol version are provided in KVD900-301 CSR Appendix 16.1.1 and KVD900-302 CSR Appendix 16.1.1. SAPs and SAP amendments are provided in KVD900-301 CSR Appendix 16.1.9 and KVD900-302 CSR Appendix 16.1.9.

[a] The primary endpoint for the KVD900-301 trial was based on a secondary endpoint from the KVD900-201 trial: PGI-C: time to symptom relief ("a little better" or higher, 2 time points in a row) within 12 hours of IMP.

[b] Selected exploratory endpoints from KVD900-201 are presented here that were used to define the endpoints for the Phase 3 program. The full list of all exploratory efficacy endpoints is found in each trial's CSR.

[c] For the ongoing KVD900-302 trial, data for all patients were fully cleaned up to 16 Aug 2024, except for 6 patients for whom some EDC data were not able to be source verified before the cutoff date.

2.7.3.1.3 有効性の評価

患者報告アウトカム

従来、HAEのオンデマンド治療（急性発作時の治療）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。本剤の開発に用いた有効性評価項目はHAEで通常測定されるものであり、臨床的に重要な評価項目である。検証的試験の主要評価項目のために用いた評価方法及び経緯は、RTI PRO dossier（モジュール5.3.5.4）に詳述した。

第2相及び第3相臨床試験では、主要及び副次有効性評価のためのPRO指標として、患者による全般的印象度評価－変化（Patient Global Impression of Change：PGI-C）及び患者による全般的印象度評価－重症度（Patient Global Impression of Severity：PGI-S）を用いた（図1）。

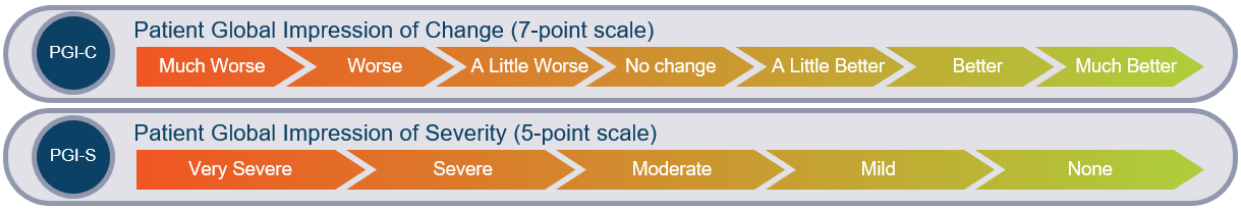


図 1: 第 2 相及び第 3 相臨床試験で用いた患者報告アウトカム指標

試験中に有効性に関する情報を収集するために、治験実施計画書で規定した時点で、患者自身がHAE発作及び時間を定めた各発作に対する評価情報を紙の日誌（KVD900-201試験）又は電子日誌（eDiary）に記録した（KVD900-301試験、KVD900-302試験）。日誌に記載された質問については、以下の項に示す（KVD900-201試験［モジュール2.7.3.2.1］、KVD900-301試験［モジュール2.7.3.2.2］、KVD900-302試験［モジュール2.7.3.2.3］）。

第2相試験（KVD900-201試験）では、臨床的に重要かつ意味のある最適なアウトカム探索するために、収集可能な複数の評価項目を評価した。第3相試験への移行に際して、治験依頼者は、先行するHAE試験及び文献レビューで用いられた評価項目、第2相試験で用いた各種評価項目及び患者及び医師からの意見を評価することにより、各種評価項目を総合的に評価し、重要で臨床的に意味のある評価項目を定めた。

KVD900-201試験では、副次評価項目として症状緩和開始までの時間（連続して2回の時点でPGI-Cが「やや改善した」以上となるまでの時間）を評価した。次に、第3相検証試験（KVD900-301試験）では、1回目の本剤投与から12時間以内に、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）の開始までの時間を主要有効性評価項目として選択した。これは、以下の理由からHAE発作の治療効果評価のための適切な指標として選択した。

- 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。

なお、患者の情報収集（PRO）時に青少年は含めなかった。一方で、文献によると、通常12～17歳の青少年は、内容を理解し、適切にPRO記入することができるとあった（Matza 2013）。

PRO評価及び最適なアウトカム指標の決定に関する詳細については、RTI PRO Dossier、関連するElectronic Data Capture Statement及びホワイトペーパー（KalVista 2021）（モジュール5.3.5.4）を参照のこと。

その他の有効性評価

上記のPROに加え、全般的不安－数値評価尺度（General Anxiety – Numeric Rating Scale：GA-NRS）（KVD900-301試験のみ）及び血管性浮腫生活の質についての質問票（AE-QoL）（Weller 2012, Weller 2016）（KVD900-302試験のみ）を用いて、有効性及び生活の質（QoL）を評価した。

2.7.3.1.4 統計手法

個々の試験の解析

重要な統計解析方法の試験間での比較を表2に示す。詳細な統計手法については、各試験の統計解析計画書（SAP）を参照のこと。

表 2:　　個々の試験間での重要な統計手法の比較

特徴	KVD900-201	KVD900-301	KVD900-302
投与群	以下を単回投与： • 本剤 600 mg • プラセボ	1 回の発作につき以下を最大 2 回投与： • 本剤 600 mg • 本剤 300 mg • プラセボ	非盲検下で 24 時間以内に本剤 600 mg を最大 2 回投与
有効性解析対象集団	最大の解析対象集団：パート 2 で無作為割り付けされ、治験薬の両方の用量を投与された全ての患者	最大の解析対象集団：無作為割り付けされ、適格とした発作に対して少なくとも 1 期間の治験薬を投与された全ての患者	最大の解析対象集団：少なくとも 1 回治験薬を投与された全ての登録患者
主要評価項目の estimand	該当なし	従来のオンデマンド治療の使用状況、患者が試験中止に至ったか、 併用禁止薬の使用の有無に関わらず、HAE I 型又は II 型の青少年（12 歳以上 18 歳未満）及び成人（18 歳以上）患者に対する 1 回目の治験薬投与から 12 時間以内に、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）の開始までの時間短縮の観点から、本剤の用量群及びプラセボの相対的な比較により効果を評価する	主要評価項目は安全性評価である [b]
主要評価項目の解析モデル	Gehan の一般化 Wilcoxon 検定（Feingold 1996）	Gehan のスコア変換検定（score transformation test）[a]（Feingold 1996）	該当なし [b]

特徴	KVD900-201	KVD900-301	KVD900-302
中間事象に対する取扱い	該当なし	中間事象 1（何らかの理由で治験を中止した場合）：中間事象は発生しなかったと仮定した。中止例は、中止時点（試験終了来院時に実施した最後評価は取得）で打切りとした。 中間事象 2（使用禁止薬）：治療方針ストラテジー。併用禁止薬使用後に行われた評価は、使用した治験薬を問わず解析に組み入れた。 中間事象 3（従来のオンデマンド治療）：複合ストラテジー。対象 HAE 発作の症状緩和開始前に従来のオンデマンド治療薬を用いた場合は治療失敗とみなし、当該発作については 12 時間で打切りとした。	該当なし

特徴	KVD900-201	KVD900-301	KVD900-302
第一種過誤の管理	多重性の調整は計画しなかった	全体の解析：複数の用量に対して、ループバックにより両方向に有意水準を割り当て可能な Bonferroni 法を用いて多重性の調整を行った。一対比較法による各ペアの検定は、まずは α = 0.025 の両側検定とした。各ペアの検定において、固定順序法による閉検定手順を用いて、主要評価項目、重要な副次評価項目 1、重要な副次評価項目 2 という順番でプラセボと各用量を比較した。ペア検定の一方の検定内で全ての仮説が棄却された場合、ループバックにより、棄却されなかった仮説を有意水準 0.05 で再検定することが許容された。 国内製造販売承認申請のための解析：全体での第一種過誤率を 0.045 と設定した。各ペアの検定は、有意水準 0.0225 の両側検定であった。各ペアの検定では、固定順序法による閉検定手順を用いて、主要評価項目、重要な副次評価項目 1、重要な副次評価項目 2 という順番でプラセボと各用量を比較した。	多重性の調整は計画しなかった
主要評価項目の補足的解析	該当なし	• 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）で主要解析を繰り返した • 12 時間以内に症状緩和が開始するまでの時間を各時間間隔別に分類した • 従来の発作治療薬を使用した患者の転帰を仮説的戦略により補完した	該当なし

特徴	KVD900-201	KVD900-301	KVD900-302
主要評価項目の感度分析	有効性の主要評価項目及び副次評価項目の感度分析は、安全性解析対象集団を対象に、Kaplan-Meier 推定による生存分析法を用いて、6 例以上が両治療期間を完了できなかった場合にのみ実施することとした	• 情報のある打切りのもとで補完を行い、一次解析を繰り返した • Gehan の一般化 Wilcoxon 検定（Feingold 1996） • （日本での追加解析）期間 1 でのみ主要評価項目の解析。	該当なし
サブグループ解析	HAE 発作発症時の主要な発作部位	• 性別 • 人種 • 年齢 • 予防療法状況 • 地域 • HAE 発作の種類 • ベースラインでの主要な発作部位 • ベースラインでの PGI-S による発作重症度 • 投与回数 • HAE 発作の開始から 1 回目の治験薬投与までの時間	日本での製造販売承認申請を裏付ける目的限定の解析： • 性別 • 人種 • 年齢 • 予防療法状況 • 地域 • HAE 発作の種類 • ベースラインでの主要な発作部位 • ベースラインでの PGI-S による発作重症度 • 投与回数 • HAE 発作の開始から 1 回目の治験薬投与までの時間

[a] In KDV900-301, key secondary endpoints were analyzed with the same approach as primary endpoint analysis method (Gehan's Score Transformation test).
[b] In the ongoing KVD900-302, the primary estimand was the proportion of patients with at least one adverse event (AE) in pediatric (≥12 to <18 years) and adult (≥18 years) patients with HAE Type I or II who have taken at least one administration of IMP. Occurrence of AEs (including deaths) were considered irrespective of the use of other medications and discontinuations for any reason. Results are summarized in Module 2.7.4. Secondary efficacy endpoints were summarized with descriptive statistics only.

併合解析

全試験を通しての有効性及び部分集団での検討を行うために、併合解析を実施した。HAEは希少疾患であるため、部分集団での併合解析のための解析対象症例数は少なく、統計学的検定のための検出力は備えていなかった。有効性データを統合することにより、より多くの症例数で有効性評価項目を部分集団別に示すことが可能である。

有効性データの併合解析に用いた統計手法の詳細をISE SAP（モジュール5.3.5.3）に示す。

データ併合に際して、比較に適した方法で有効性データを示した。

盲検化治療に無作為に割り付けられた発作について、各試験を併合した投与群ごとにデータを示した。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、有効性評価項目及び治験中の発作の結果について、データを統合し示した（モジュール 2.7.3.3）。

治験参加期間は本剤初回投与時点から治験中の最終評価時点までの期間として算出した。

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）には、KVD900-201試験（パート2）又はKVD900-301試験において無作為割り付けされ、適格HAE発作に対して少なくとも1期間、本剤又はプラセボを投与した全患者を含めた（表3）。誤った本剤の投与が患者1例以上で発生した場合、FASを用いて示したデータは無作為割り付けされた投与群に従って提示した。適格HAE発作とは、本剤を投与されたHAE発作と定義した。

表 3:　　ISE 最大の解析対象集団の治療群

ISE Treatment Group	Dose Levels/Protocol
Sebetralstat 300 mg	300 mg/KVD900-301
Sebetralstat 600 mg	600 mg/KVD900-201 Part 2 600 mg/KVD900-302
Placebo	Placebo/KVD900-201 Part 2 Placebo/KVD900-301

Note: Seven patients from Japan were included in the ISE FAS (all in KVD900-301).

有効性評価項目

併合解析の有効性評価項目は、KVD900-301試験の治験実施計画書で規定した主要評価項目及び重要な副次評価項目（PGI-Cスコア及びPGI-Sスコアに基づく）とした。これらの評価項目はKVD900-201試験パート2及びKVD900-301試験で使用し、同様の質問内容について同じ評価頻度で実施した。

併合解析のための主要評価項目は、1回目の本剤投与から12時間以内に、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）の開始までの時間とした。

併合解析のための重要な副次評価項目は以下のとおりであった。

- 重症度軽減までの時間：1回目の本剤投与から12時間以内に、PGI-Sでベースラインから最初の重症度軽減が認められるまでの時間（連続した2回の時点）
- 完全な発作消失までの時間：1回目の本剤投与から24時間以内に、HAE発作の消失（PGI-Sが「なし」と定義）までの時間

有効性評価項目の解析

主要評価項目についての帰無仮説は、「1回目の本剤投与から12時間以内に、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）の開始までの時間の生存時間分布に差はない（本剤群の各用量群とプラセボ群の間で差はない）」であり、対立仮説は「生存時間分布が異なる（本剤群の各用量群とプラセボ群の間で差がある）」であった。

主要評価項目及び副次評価項目の解析には、Feingold and Gillespie 1996が提唱するGehanスコア変換検定を用いた。本検定を実施するために、各観察値をGehanスコアに変換した。Gehanスコアの解析には、試験、投与順序、期間及び治療の項をモデルの固定効果とし、投与順序内にネストした患者をランダム効果とする線形混合モデルを用いた。治療間差（600 mgとプラセボ及び300 mgとプラセボ）を示すために、治療効果の最小二乗平均（LSM）を提示した。治療別にLSM及び標準誤差を示した。探索的目的で、本剤の各用量とプラセボの比較のP値を算出した。治療間差のLSM及び95%信頼区間（CI）を提示した。各対比較における、試験、投与順序及び時期効果のP値も示した。25パーセンタイル、中央値、75パーセンタイルのKaplan-Meier推定値及び95% CIを治療別に示した。治療別のKaplan-Meier生存曲線も提示した。イベント発現までの時間（time-to-event）の評価項目については、患者を打切りとした。規則の詳細はISE SAP（モジュール5.3.5.3）に記載する。

FASにおける本剤で治療したHAE発作の特性を、治療別及び全体の結果で示した。本剤で治療したHAE発作の特性は、ベースライン時のPGI-S重症度スコア、ベースライン時の視覚的アナログ尺度（Visual Analog Scale：VAS）スコア、ベースライン時の主要発作部位、発作開始から本剤投与までの時間であった。

部分集団解析

有効性評価項目について、以下の部分集団解析を行った：性別（判明している場合）、人種、年齢群、地域、HAE発作の種類、ベースライン時の主な発作部位、ベースライン時の発作重症度（PGI-Sに基づく）、発作開始から1回目の本剤投与までの時間。各部分集団における頻度及び生存期間の推定値を示した。

また、追加で日本と日本以外の地域別の部分解析を実施し、患者の割付け、人口統計学的特性及びベースライン特性、本剤曝露量、本剤を投与した発作の特性について解析した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 KVD900-201 試験

KVD900-201試験は、HAE I型又はII型の成人患者を対象に、末梢又は腹部発作の進行の阻止における本剤の有効性、安全性及び忍容性を比較評価するプラセボ対照、無作為化、第2相臨床試験（2パート、2シークエンス、2期（2 x 2）クロスオーバー試験）であった（Aygören-Pürsün 2023）。

試験対象集団は、HAE I 型又は II 型と確定診断された 18 歳以上の男女で、試験への組み入れ前 93 日間に少なくとも 3 回の発作があった患者とした。

この試験のパート1では、本剤600 mg（100 mg錠を6錠）を患者に単回投与し、HAE発作間の期間における本剤の安全性、薬物動態及び薬力学を検討した。

パート2では、患者を以下の投与群のいずれかに1:1で無作為に割り付けた。

- 投与群1では、1回目の対象HAE発作時には、発作開始後1時間以内に本剤600 mg（100 mg錠を6錠）を単回投与した。この発作から回復後、2回目の対象HAE発作時には、プラセボを単回投与した。
- 投与群2では、1回目の対象HAE発作時には、発作開始後1時間以内にプラセボを単回投与した。この発作から回復後、2回目の対象HAE発作の治療時には、本剤600 mg（100 mg錠を6錠）を単回投与した。

ベースライン時に軽度又は中等度の発作を対象HAE発作とし、統計解析では、複数の有効性パラメータ及び評価項目を通して、HAE発作の悪化及び改善の両方を評価した。なお、喉頭又は顔面発作は治療に不適格とした。

患者自身が、48時間以内のHAE発作の症状について定められた時間ごとに評価を日誌に記録した。

この試験の有効性評価項目は以下のとおりであった（PRO尺度の概略については、図1を参照）。

- 患者日誌に記録された、従来の発作治療薬を使用するまでの時間
  - 従来のHAE発作薬を服用したのはいつでしたか？
- PGI-Sを用いて評価したHAE発作の全般的重症度：「なし」、「軽度」、「中等度」、「重度」、「非常に重度」の5段階評価で評価。
  - 現在のHAE発作の全般的重症度はどの程度ですか？
- PGI-Cを用いて評価したHAE発作の全般的症状の変化：「非常に改善した」、「改善した」、「やや改善した」、「変化なし」、「やや悪化した」、「悪化した」、「非常に悪化した」の7段階評価で評価。
  - 本剤を服用したときの状態と比べて、現在のHAE発作の全般的症状についてどのように思われますか？
- VASを用いてそれぞれ評価したHAE発作症状のタイプ（腹痛、皮膚痛、皮膚腫脹）：「0（なし）」～「100（非常に重度）」の100 mmスケール上で評価
  - 現在の腹痛／皮膚痛／皮膚腫脹はどの程度ですか？

パート2で解析した主要評価項目、副次評価項目及び特定の探索的有効性評価項目（表1）の結果を以下に示す。全ての探索的評価項目の結果をKVD900-201 CSRに示す。

この試験のパート1で得られた薬物動態及び薬力学データの結果をモジュール2.7.2に示す。

被験者の内訳

68例がこの試験のパート1（非盲検薬物動態検体採取及び安全性評価）を完了した（薬物動態検体採取部分には42例が参加）（KVD900-201 CSR Table 14.1.1.2）。

その後、パート1の68例全例がパート2（二重盲検有効性評価）に移行し、そのうち34例を投与群1（本剤600 mg投与の後、プラセボ投与）、34例を投与群2（プラセボ投与の後、本剤投与）に無作為に割り付けた。

68例中53例（77.9%）がパート2を完了し、FASに含まれた（投与群1で25例、投与群2で28例）（KVD900-201 CSR Table 14.1.1.3）。

KVD900-201試験はevent-driven試験であったため、事前に定めた数の評価可能な発作に対する本剤による治療が行われた時点で、試験を中止するように設定した。この時点で、新たな試験登録を中止し、組入れ済み患者の最終来院とした。患者はKVD900-302試験に移行可能とした。KVD900-201試験のパート1を完了した合計68例中15例（22.1%）が試験を早期中止し、68例中13例［19.1%］は「その他（治験実施計画書による早期中止、十分な発作を呈した患者は試験を完了）」を主な理由として試験を中止した。

人口統計学的特性及びベースライン特性

この試験を完了した患者の全例が白人（53例［100%］）であった（表4）。約半数が男性（53例中27例［50.9%］）であった。

年齢、身長、体重又は体格指数（BMI）において、投与群1（本剤600 mg投与の後、プラセボ投与）と投与群2（プラセボ投与の後、本剤投与）の間で意味のある差は認められなかった。

表 4: KVD900-201 試験：人口統計学的及びベースライン特性（最大の解析対象集団）

		Sequence 1 (Sebetralstat 600 mg; Placebo) (N=25)	Sequence 2 (Placebo; Sebetralstat 600 mg) (N=28)	Overall (N=53)
Age (years)	Mean (SD)	44.6 (12.08)	35.0 (13.44)	39.5 (13.58)
	Median (range)	46.0 (19, 68)	29.5 (19, 64)	41.0 (19, 68)
Sex	Male	10 (40.0%)	17 (60.7%)	27 (50.9%)
	Female	15 (60.0%)	11 (39.3%)	26 (49.1%)
Race	White	25 (100%)	28 (100%)	53 (100%)
BMI (kg/m^2)[a]	Mean (SD)	27.2 (5.2)	27.2 (5.6)	27.2 (5.4)
	Median (range)	27.6 (18.8, 39.4)	25.2 (20.3, 40.1)	26.5 (18.8, 40.1)

Note: The denominator for each percentage is the number of patients in the Safety Set within each sequence group/overall.
[a] BMI data are rounded to one decimal place.
Source: KVD900-201 CSR Table 14.1.2.1

遺伝性血管性浮腫の病歴

HAEと診断されてからの平均期間（標準偏差［SD］）は、投与群1の患者（約22.7年［13.99］）の方が投与群2の患者（約17.1年［12.3］）よりもわずかに長かった（表5）。直近のC1インヒビター（C1-INH）の抗原レベル、直近のC1-INH機能レベル、直近のC4レベル、又はHAEの家族歴において、投与群1の患者と投与群2の患者に顕著な差は認められなかった。

表5に提示したHAEの病歴データは小数第1位で四捨五入した。

表 5:　　KVD900-201 試験：遺伝性血管性浮腫の病歴（安全性解析対象集団）

		Sequence 1 (Sebetralstat 600 mg; Placebo) (N=34)	Sequence 2 (Placebo; Sebetralstat 600 mg) (N=34)	Overall (N=68)
Time since HAE diagnosis (years)	n	34	34	68
	Mean (SD)	22.7 (14.0)	17.1 (12.3)	19.9 (13.4)
	Median (range)	21.1 (2.1, 66.2)	13.8 (0.1, 42.9)	19.0 (0.1, 66.2)
Most recent C1-INH antigenic level (mg/dL)	n	33	34	67
	Mean (SD)	11.6 (15.6)	10.2 (11.7)	10.9 (13.7)
	Median (range)	5.6 (0.0, 79.9)	6.0 (0.0, 49.0)	6.0 (0.0, 79.9)
Most recent C1-INH functional level (%)	n	32	29	61
	Mean (SD)	28.0 (24.2)	29.0 (22.4)	28.5 (23.2)
	Median (range)	24.7 (0.0, 120.0)	27.0 (0.0, 119.0)	25.6 (0.0, 120.0)
Most recent C4 level (mg/dL)	n	33	34	67
	Mean (SD)	8.0 (7.5)	4.9 (3.6)	6.5 (6.0)
	Median (range)	5.0 (1.5, 40.0)	4.0 (0.0, 20.0)	4.8 (0.0, 40.0)
Family history of HAE	No	7 (20.6%)	6 (17.6%)	13 (19.1%)
	Yes	27 (79.4%)	28 (82.4%)	55 (80.9%)
	Primary relative	26 (76.5%)	28 (82.4%)	54 (79.4%)
	Secondary relative	1 (2.9%)	-	1 (1.5%)

The denominator for each percentage is the number of patients in the Safety Set within the sequence group/overall.
Time since HAE diagnosis (years) is calculated as (date of informed consent - date of HAE diagnosis)/365.25.
Where partial dates of diagnosis were recorded, these have been imputed with 1st of relevant month or 1st January of relevant year for calculation of time since HAE diagnosis.
Source: KVD900-201 CSR Table 14.1.2.4

本剤投与

パート1では、68例が本剤600 mgを投与した。パート2では、58例が本剤600 mg、55例がプラセボを投与した（KVD900-201 CSR Table 14.6.1.5）。

全体での発作開始から1回目の本剤投与までの時間の中央値（四分位範囲［IQR］）は30.0分（21.0～50.0）であった（KVD900-201_A201-1.1-ad hoc）。

有効性の結果

主要評価項目を達成し、統計学的有意性を示した。副次評価項目のp値は全て0.05未満であった。主要評価項目及び副次評価項目の結果を以下に示す。

主要評価項目

主要評価項目は「治験薬投与後 12 時間以内に従来の発作治療薬を使用するまでの時間」として設定した。

FAS において、本剤投与後 12 時間以内に従来の発作治療薬を使用した患者の割合は、本剤投与後の患者（53 例中 8 例［15.1%］）の方がプラセボを投与された患者（53 例中 16 例［30.2%］）よりも少なかった。Gehan の一般化 Wilcoxon 検定により、12 時間以内に従来の発作治療薬を使用するまでの時間について、本剤とプラセボの間で統計学的に有意な差が認められ（p 値=0.0010）、従来の発作治療薬を使用するまでの時間は本剤群の方が長かった（図 2）。

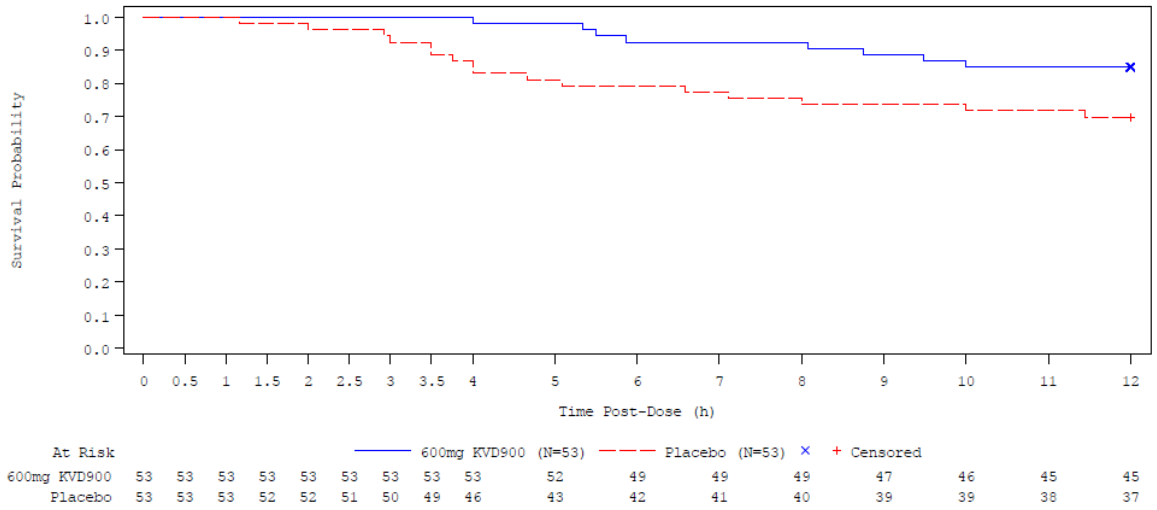


図 2:　KVD900-201 試験：本剤投与後 12 時間以内の従来の発作治療薬を使用するまでの時間の Kaplan-Meier プロット（最大の解析対象集団）

Source: KVD900-201 CSR Figure 14.2.1.1

副次有効性評価項目

本剤投与後12時間以内のHAE発作の症状緩和（連続した2回の時点でPGI-Cが「やや改善した」以上と定義）開始までの時間は、プラセボ群よりも本剤群の方が短かった（p値<0.0001）（KVD900-201 CSR Table 14.2.2.16）。症状緩和開始までの時間の中央値は本剤群1.6時間、プラセボ群9.0時間であった。

本剤投与後12時間以内にHAE発作のPGI-S重症度が1以上悪化した患者の割合、又は従来の発作治療薬を使用した患者の割合は、プラセボ群よりも本剤群の方が少なかった（p=0.0045）（KVD900-201 CSR Table 14.2.2.15）。

本剤投与後24時間以内の重症度悪化までの時間、又は従来の発作治療薬を使用するまでの時間（いずれか早い方）は、プラセボ群よりも本剤群の方が長かった（p<0.0001）（KVD900-201 CSR Table 14.2.3.6）。

探索的有効性評価項目

本剤投与後12時間以内にPGI-Sがベースラインから1段階以上改善するまでの期間の中央値は、本剤群は9.0時間（95% CI：3.5, 算出不能）であり、プラセボ群ではこのイベントを達成した患者の割合が50%未満であったため算出不能であった（KVD900-201 CSR Table 14.2.3.9）。

本剤投与後24時間以内に完全な発作消失（PGI-Sが「なし」と定義）となるまでの時間はプラセボ群よりも本剤群の方が短かった（p=0.0021）（KVD900-201 CSR Table 14.2.3.11）。PGI-Sの判

定が「なし」となるまでの時間の中央値は本剤群18.0時間で、プラセボ群では評価不能（すなわち24時間以上）であった。

有効性の結論

この二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験では、主要有効性評価項目である本剤投与後12時間以内に従来の発作治療薬を使用するまでの時間において、本剤群とプラセボ群で統計学的に有意な差が認められた。本剤群ではプラセボ群よりも従来の発作治療薬を使用するまでの時間が長く、症状緩和開始までの時間（PGI-Cにより測定）が短く、PGI-S重症度の悪化までの時間が長く、投与後12時間以内にPGI-S重症度が悪化した発作の割合が少なかったことから、発作進行の停止も示された。PPS又は安全性解析対象集団について同一の解析を行った場合、結果に意味のある差は認められなかった。

2.7.3.2.2 KVD900-301 試験

KVD900-301試験は、HAE I型又はII型の青少年（12歳以上18歳未満）及び成人（18歳以上）患者を対象に、HAE発作のオンデマンド治療における2用量の本剤の有効性及び安全性を評価する第3相、検証的、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であった。

症状の発現は患者によって異なり、発作の頻度は小児患者では低いと考えられているが、HAE発作の病態生理には違いはない（Rosen 1965、Germenis 2016）。患者のほぼ半数は18歳までに上気道発作を呈し（Bork 2006）、幼児においても生命を脅かす発作が報告されている（Bork 2000、Bork 2012）。青年と成人における発作の病態生理には違いがないため、試験に含めることとした。

試験対象集団は、HAE I 型又は II 型と確定診断された 12 歳以上の男女で、試験への組み入れ前 3 ヵ月間に少なくとも 2 回の発作があった患者とした。

患者及び医師との議論及びHAEの本質的な特徴（発作の薬理、臨床経過など）に関する明確な理解と経験を踏まえて、クロスオーバーデザインを選択した。以下の基準を満たす場合、クロスオーバーデザインは臨床試験にとって理想的である（Senn 2002）。

- 慢性疾患で、薬剤が症状の治療を目的とし、根治を目的としない。
- 投与レジメンが短時間である（例：1群あたり単回投与）。
- 治療間の持ち越しのリスクを最小限に抑えるために、試験デザインに適切なウォッシュアウト期間が設けられている。

KVD900-301試験は上記の基準を満たした。

この試験では、3つの対象発作を治療した。

患者は、6つの治療シークエンスのうちの1つに無作為化、二重盲検、クロスオーバーデザインにより割り付けされ、割り付けされた治療シークエンスに従って3期の投与を受けた。各治療シークエンスに均等に割り付けるため置換ブロック法を使用し、1:1:1:1:1:1の比率で無作為割り付けを行った。無作為割付けは、患者が従来のオンデマンド治療のみを受けている状況で試験に参加したか、安定した用法・用量で長期的な予防治療を受けている状況で試験に参加したかによって層別化された。

以下の本剤を患者に投与した。

- 本剤300 mg（300 mg錠1錠及びプラセボ1錠）

- 本剤600 mg（300 mg錠2錠）
- プラセボ2錠

この試験での用量選択の根拠及び用量300 mgを試験に含める決定の根拠となった薬理試験成績をモジュール2.7.3.4に記載する。

患者は対象発作1回に対し、本剤を最大2回（総1日用量は最大1,200 mg）、3時間以上間隔を空けて投与した。2回目を投与する場合は、1回目と同じ用量を用いた。

本剤投与の対象となるHAE発作は、以下の基準を満たすものとした。

- 重度の喉頭浮腫発作ではないこと
- 患者が発作の開始時間を特定（記録）できること
- 患者がHAE発作の治療のため従来のオンデマンド治療又は本剤を使用してから、48時間以上経過していること
- 患者が発作に対する1回目の本剤投与後、少なくとも最初の4時間のeDiary記録を完了できること
- 前回の対象発作に対して、発作後のTeleVisitを完了していること

本剤で治療した各HAE発作に対して、患者はeDiaryに発現部位、症状、開始日時、重症度、2回目の本剤を投与した場合はその時間、従来のオンデマンド治療を行った場合はその使用などの情報を記録した。患者はHAE発作について、48時間の経時的な評価を行った。

試験対象集団には、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が含まれた。試験対象集団は以下の2つのサブセットを構成した。（1）従来のオンデマンド治療のみ受けていた患者及び（2）安定した用法・用量で長期的な予防治療を受けていた患者。

この試験の有効性評価項目は以下のとおりであった（PRO尺度の概略については、図1を参照）。

- PGI-Cを用いて評価したHAE発作の全般的症状の変化：「非常に改善した」、「改善した」、「やや改善した」、「変化なし」、「やや悪化した」、「悪化した」、「非常に悪化した」の7段階で評価。
  - 本剤を服用したときの状態と比べて、現在のHAE発作の全般的症状についてどのように思われますか？
- PGI-Sを用いて評価したHAE発作の全般的重症度：「なし」、「軽度」、「中等度」、「重度」、「非常に重度」の5段階で評価。
  - 現在のHAE発作の全般的重症度はどの程度ですか？
- VASを用いてそれぞれ評価したHAE発作症状のタイプ（腹痛、皮膚痛、皮膚腫脹）：「0（なし）」～「100（非常に重度）」の101段階スケール上で選択
  - 現在の腹痛／皮膚痛／皮膚腫脹はどの程度ですか？
- 患者日誌に記録された従来のオンデマンド治療の使用時間。
  - 従来のHAE発作薬を服用したのはいつでしたか？
- 改訂GA-NRSを用いて評価した現在の不安レベル：「0（不安はまったくない）」～「10（非常に不安である）」の11段階スケール上で選択。
  - 現在、どれくらい不安ですか？

主要評価項目、重要な副次評価項目、副次評価項目及び一部の探索的有効性評価項目（表1）の結果を以下に示す。

被験者の内訳

全体集団

合計136例が本剤の投与に無作為に割り付けられ、そのうち合計110例で発作に対して本剤が1回以上投与され、FAS及び安全性解析対象集団に含め、86例がPPSに含まれた（KVD900-301 CSR Table 14.1.1.2）。FAS及び安全性解析対象集団に含まれた110例中13例が主要解析が評価可能な青少年患者であった。

110例中68例（61.8%）が試験を完了し、110例中42例（38.2%）が試験を中止した。試験中止の主な理由は、試験完了のための事前に定めた発作数に達したためであり、その時点で進行中の患者は試験を中止した。これは「治験依頼者による試験中止」としてElectronic Data Capture（EDC）に記録した（32例［29.1%］）。

1例が1回目の発作を割り付けられたシークエンスとは異なる薬剤が投与されため、また別の1例が1回目の発作治療のために2つの異なる治療期間に指定された薬剤を用いたため、2例が安全性解析対象集団のいずれのシークエンス群にも含まれなかったが、総数には含めた（KVD900-301 CSR Listing 16.2.2）。結果の解析は、FASでは無作為割り付けされた全例、安全性解析対象集団では本剤を投与された全例を対象にした。

110例全例が1回目の発作を本剤により治療し、86例が2回目の発作に対して、68例が3回目の発作に対して本剤による治療を行い、合計264件の発作に対して本剤による治療を行った。

日本人患者

HAE 発作の発作特性に影響を与える内因的要因および外因的要因はなく、診断基準及び治療方法は、世界で標準化されているため、地域差の影響はないことから、第3相試験は、国際共同治験として実施した。

日本人患者 7 例が、KVD900-301 試験で発作に対して 1 回以上の本剤を投与し、FAS 及び安全性解析対象集団の両方に組み入れた。4 例（57.1%）が試験を完了し、3 例（42.9%）が試験を中止した（KVD900-301_A301-19.7-ad hoc）。全 3 例の主な中止理由は、試験を完了する事前に定めた発作数に達したためであり、その時点で継続中の患者は試験を中止した。これは「治験依頼者による試験中止」として EDC に記録した。

人口統計学的及びベースライン特性

全体集団

安全性解析対象集団の患者の平均年齢（SD）は37.7歳（14.96）（範囲：13～74歳）（表6表6）であった。男性（40.0%）よりも女性（60.0%）の方が多かった。ほとんど（110例中92例［83.6%］）が白人であった。平均BMIは27.44 kg/m^{2}であった。

小児患者13例の平均年齢（SD）は15.5歳（1.51）（範囲：13～17歳）であった。

人口統計学的及びベースライン特性において、投与シークエンス間で意味のある差は認められなかった（KVD900-301 CSR Table 14.1.3.1）。

日本人患者

日本人患者の平均年齢（SD）は 44.4 歳（10.81）（範囲：25～57 歳）であった（図 7）。女性が男性よりも多かった（85.7%対 14.3%）。平均 BMI は 26.91 kg/m^2 であった。

日本では小児患者（18歳未満）の登録はなかったが、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ことから、日本人小児患者が含まれていないことが、全体評価に対する影響はない。

人口統計学的特性及びベースライン特性に関して、投与シークエンス間に意味のある差はなかった。

表 6:　KVD900-301 試験：人口統計学的及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

	Total (N=110)
Age (years)	
Mean (SD)	37.7 (14.96)
Median (range)	39.5 (13, 74)
Q1, Q3	25.0, 49.0
Sex, n (%)	
Male	44 (40.0)
Female	66 (60.0)
Race, n (%)	
White	92 (83.6)
Black or African American	1 (0.9)
Asian	10 (9.1)
Other	1 (0.9)
Not reported	6 (5.5)
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	27.44 (6.261)
Median (range)	26.24 (18.2, 45.6)

Notes: Sequence A: placebo/sebetralstat 600 mg/sebetralstat 300 mg; Sequence B: placebo/sebetralstat 300 mg/sebetralstat 600 mg; Sequence C: sebetralstat 300 mg/sebetralstat 600 mg/placebo; Sequence D: sebetralstat 300 mg/placebo/sebetralstat 600 mg; Sequence E: sebetralstat 600 mg/sebetralstat 300 mg/placebo; Sequence F: sebetralstat 600 mg/placebo/sebetralstat 300 mg
One patient was dosed out of sequence for their first IMP-treated attack and one patient used IMP from drawer 1 and 2 to treat their first IMP-treated attack. These patients were not included in any sequence column but included in the total column.
Source: KVD900-301 CSR Table 14.1.3.1

表 7:　KVD900-301 試験：日本人患者の人口統計学的及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

	Total (N=7)
Age (years)	
Mean (SD)	44.4 (10.81)
Median (range)	48.0 (25, 57)
Q1, Q3	35.0, 50.0
Sex, n (%)	
Male	1 (14.3)
Female	6 (85.7)
Race, n (%)	
White	0
Black or African American	0
Asian	7 (100)
Other	0
Not reported	0
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	26.91 (5.955)
Median (range)	23.60 (21.2, 35.7)

Source: KVD900-301_A301-19.9-ad hoc

セベトラルスタット300 mg群、600 mg群及びプラセボ群の期間別の人口統計学的及び病歴を表8に示す。人口統計学的および病歴は、治験期間及び群間で一貫していた。

表 8: KVD900-301 試験：人口統計学的及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo	Total
Age(years)				
Period1				
n	32	42	36	110
Mean(SD)	36.2 (15.28)	39.7 (13.77)	36.6 (16.10)	37.7 (14.96)
Median	33.5	41.5	38.0	39.5
Q1,Q3	25.0, 47.0	30.0, 49.0	21.0, 48.0	25.0, 49.0
Min,Max	13, 67	16, 70	14, 74	13, 74
Period2				
n	29	25	32	86
Mean(SD)	37.2 (14.75)	39.2 (16.71)	36.0 (12.76)	37.3 (14.55)
Median	40.0	40.0	34.5	38.0
Q1,Q3	22.0, 49.0	25.0, 51.0	26.5, 47.0	25.0, 49.0
Min,Max	15, 60	13, 67	14, 60	13, 67
Period3				
n	26	26	16	68
Mean(SD)	38.5 (14.43)	33.5 (13.01)	42.9 (16.89)	37.6 (14.78)
Median	40.0	33.5	44.5	36.5
Q1,Q3	26.0, 51.0	22.0, 44.0	31.5, 56.5	25.0, 49.0
Min,Max	14, 64	14, 58	13, 67	13, 67
Sex,n(%)				
Period1				
Male	15 (46.9)	20 (47.6)	9 (25.0)	44 (40.0)
Female	17 (53.1)	22 (52.4)	27 (75.0)	66 (60.0)
Period2				
Male	7 (24.1)	12 (48.0)	12 (37.5)	31 (36.0)
Female	22 (75.9)	13 (52.0)	20 (62.5)	55 (64.0)
Period3				
Male	11 (42.3)	5 (19.2)	8 (50.0)	24 (35.3)
Female	15 (57.7)	21 (80.8)	8 (50.0)	44 (64.7)
Race,n(%)				
Period1				
White	23 (71.9)	37 (88.1)	32 (88.9)	92 (83.6)
BlackorAfricanAmerican	1 (3.1)	0	0	1 (0.9)
Asian	6 (18.8)	2 (4.8)	2 (5.6)	10 (9.1)
AmericanIndianorAlaskaNative	0	0	0	0
NativeHawaiianorOtherPacificIslander	0	0	0	0
Other	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)

	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo	Total
Multiple	0	0	0	0
NotReported	2 (6.3)	2 (4.8)	2 (5.6)	6 (5.5)
Period2				
White	28 (96.6)	21 (84.0)	25 (78.1)	74 (86.0)
BlackorAfricanAmerican	0	0	0	0
Asian	1 (3.4)	2 (8.0)	5 (15.6)	8 (9.3)
AmericanIndianorAlaskaNative	0	0	0	0
NativeHawaiianorOtherPacificIslander	0	0	0	0
Other	0	0	1 (3.1)	1 (1.2)
Multiple	0	0	0	0
NotReported	0	2 (8.0)	1 (3.1)	3 (3.5)
Period3				
White	22 (84.6)	22 (84.6)	16 (100)	60 (88.2)
BlackorAfricanAmerican	0	0	0	0
Asian	2 (7.7)	4 (15.4)	0	6 (8.8)
AmericanIndianorAlaskaNative	0	0	0	0
NativeHawaiianorOtherPacificIslander	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Multiple	0	0	0	0
NotReported	2 (7.7)	0	0	2 (2.9)
Weight(kg)				
Period1				
n	32	42	36	110
Mean(SD)	77.68 (21.766)	80.86 (19.452)	74.52 (16.135)	77.86 (19.179)
Median	69.05	74.75	72.00	73.30
Q1,Q3	63.20, 94.20	67.20, 93.70	62.20, 82.50	65.00, 91.60
Min,Max	41.0, 130.0	49.7, 140.3	41.0, 112.0	41.0, 140.3
Period2				
n	29	25	32	86
Mean(SD)	74.83 (17.303)	76.95 (16.099)	75.65 (20.201)	75.75 (17.926)
Median	72.00	77.50	69.60	72.00
Q1,Q3	62.30, 79.00	68.20, 85.50	64.00, 86.65	65.00, 85.50
Min,Max	48.0, 112.0	41.0, 111.0	41.0, 140.3	41.0, 140.3
Period3				
n	26	26	16	68
Mean(SD)	81.16 (20.864)	68.37 (15.342)	80.34 (15.039)	76.08 (18.393)

	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo	Total
Median	79.25	68.75	78.55	73.00
Q1,Q3	70.00, 93.70	58.80, 73.70	72.40, 93.00	64.35, 88.05
Min,Max	41.0, 140.3	41.0, 112.0	51.0, 105.0	41.0, 140.3
BodyMassIndex(BMI)(kg/m^2)				
Period1				
n	32	42	36	110
Mean(SD)	27.309 (7.201)	28.171 (6.360)	26.703 (5.250)	27.440 (6.261)
Median	25.648	27.723	24.712	26.243
Q1,Q3	22.472, 29.860	22.857, 33.058	22.852, 30.211	22.846, 31.646
Min,Max	18.222, 45.610	19.013, 42.154	18.222, 40.313	18.222, 45.610
Period2				
n	29	25	32	86
Mean(SD)	26.256 (5.159)	27.287 (4.681)	27.135 (6.295)	26.883 (5.442)
Median	24.802	26.437	25.421	25.993
Q1,Q3	22.771, 29.668	24.221, 30.930	22.429, 30.773	22.857, 30.701
Min,Max	19.013, 36.763	18.222, 37.088	18.222, 42.154	18.222, 42.154
Period3				
n	26	26	16	68
Mean(SD)	28.743 (6.495)	24.753 (4.324)	27.626 (4.480)	26.955 (5.517)
Median	27.454	23.846	27.029	26.343
Q1,Q3	23.684, 33.088	21.201, 27.055	25.511, 31.288	22.852, 30.816
Min,Max	18.222, 42.154	18.222, 35.570	19.675, 36.763	18.222, 42.154
HAEAttackType,n(%)				
Period1				
TypeI	27 (84.4)	40 (95.2)	34 (94.4)	101 (91.8)
TypeII	5 (15.6)	2 (4.8)	2 (5.6)	9 (8.2)
Period2				
TypeI	27 (93.1)	23 (92.0)	30 (93.8)	80 (93.0)
TypeII	2 (6.9)	2 (8.0)	2 (6.3)	6 (7.0)
Period3				
TypeI	25 (96.2)	24 (92.3)	15 (93.8)	64 (94.1)
TypeII	1 (3.8)	2 (7.7)	1 (6.3)	4 (5.9)
RelativeType,n(%)				
Period1				
PrimaryRelative	25 (78.1)	35 (83.3)	30 (83.3)	90 (81.8)
SecondaryRelative	1 (3.1)	0	1 (2.8)	2 (1.8)
Missing	6 (18.8)	7 (16.7)	5 (13.9)	18 (16.4)
Period2				
PrimaryRelative	24 (82.8)	21 (84.0)	24 (75.0)	69 (80.2)

	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo	Total
SecondaryRelative	1 (3.4)	0	1 (3.1)	2 (2.3)
Missing	4 (13.8)	4 (16.0)	7 (21.9)	15 (17.4)
Period3				
PrimaryRelative	21 (80.8)	20 (76.9)	15 (93.8)	56 (82.4)
SecondaryRelative	0	2 (7.7)	0	2 (2.9)
Missing	5 (19.2)	4 (15.4)	1 (6.3)	10 (14.7)
CurrentTreatmentRegimen,n(%)				
Period1				
Prophylaxis	6 (18.8)	10 (23.8)	8 (22.2)	24 (21.8)
OnDemandOnly	26 (81.3)	32 (76.2)	28 (77.8)	86 (78.2)
Period2				
Prophylaxis	6 (20.7)	4 (16.0)	9 (28.1)	19 (22.1)
OnDemandOnly	23 (79.3)	21 (84.0)	23 (71.9)	67 (77.9)
Period3				
Prophylaxis	7 (26.9)	7 (26.9)	1 (6.3)	15 (22.1)
OnDemandOnly	19 (73.1)	19 (73.1)	15 (93.8)	53 (77.9)

Note: HAE=Hereditary angioedema; SD=standard deviation; Q=quartile; MIN=Minimum; MAX=Maximum
Note: BMI=(body weight in kilograms)/(height in meters)^2
Source: Table JNDA-MI-37.1.1

遺伝性血管性浮腫の病歴

全体集団

I型HAE患者は101例［91.8%］であった。90例（81.8%）がHAEの第一度近親者（親子、兄弟姉妹）を有していた（KVD900-301 CSR Table 14.1.3.2）。HAEと診断されてからの期間は平均14.850年であった。無作為割り付け前の最後の発作からの期間は平均41.02日であった。86例（78.2%）がオンデマンド治療のみを使用しており、24例（21.8%）が長期予防薬（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。

日本人患者

日本人患者（7例）は全てI型HAE患者であった（KVD900-301_A301-19.9-ad hoc）。6例（85.7%）には、第一度近親者にHAE患者がいた（1例については続柄が報告されなかった）。HAE診断からの罹患期間の平均値は13.099年であった。無作為割り付け前の最後の発作からの期間の平均値は33.29日であった。3例（42.9%）はオンデマンド治療のみを使用しており、4例（57.1%）は長期予防薬（ベロトラルスタット、イカチバント）を使用していた（KVD900-301_A301-19.11-ad hoc）。

なお、HAEはすべての民族に等しく発症し、年齢、性別、人種による差異はない（Jose 2016）。さらに、日本人と非日本人のHAE 2型患者の間での病態生理に違いがあるという報告はないことから、Ⅱ型の日本人症例の組入れが無かったことは有効性評価に影響はないと判断した。

ベースライン時の遺伝性発作の特性

全体集団

合計264件の発作が治療され、FASに含まれた。87件が本剤300 mg、93件が本剤600 mg、84件がプラセボによる治療を受けた（KVD900-301 CSR Table 14.2. 6.1）。

治療した発作のベースライン特性は、全ての重症度（軽度～極めて重度）と全ての発症部位（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。治療した発作のほとんどが、ベースライン時のPGI-Sに基づく重症度が軽度（113件［42.8%］）又は中等度（102件［38.6%］）であった。ベースライン時で38件の発作が重度（14.4%）、7件の発作が非常に重度（2.7%）であった。

本剤により治療を受けた発作のベースライン特性は治療群間で類似していた。

日本人患者

日本人患者では、合計 17 件の発作が治療され、FAS に含まれた。6 件が本剤 300 mg、6 件が本剤 600 mg、5 件がプラセボの投与であった（KVD900-301_A301-19.12-ad hoc）。

治療した発作のベースライン特性は、ほぼ全ての発症部位（頭部／顔面／頚部、胴体、上肢／手、下肢／足、腹部、喉頭／咽頭）を含んでいた。治療した全ての発作は、ベースライン時で PGI-S に基づく重症度が軽度（14 件［82.4%］）又は中等度（3 件［17.6%］）であった。

本剤の投与を受けた発作のベースライン特性は、治療群間で同様であった。

臨床成績*全体集団*

発作開始から1回目の本剤投与までの時間の全体中央値（IQR）は41.0分（6.0～140.0）であった。治療群別には、発作開始から1回目の本剤投与までの時間の平均値（IQR）は、300 mgで治療した発作では35.0分（6.0～130.0）、600 mgで治療した発作では41.0分（5.0～142.0）、プラセボで治療した発作では51.0分（6.0～166.0）であった（KVD900-301 CSR Table 14.2.6.1）。

本剤の1回投与のみで治療した発作は300 mgで53件［60.9%］、600 mgで56件［60.2%］、プラセボで37件［44.0%］であった（KVD900-301 CSR Table 14.1.7.2）。必要に応じて（患者の判断）、各発作に対して任意の追加投与を行うことを可能とした。118件の発作において2回目の本剤投与が行われた（34件［39.1%］を300 mg、37件［39.8%］を600 mg、47件［56.0%］をプラセボで治療した）。

日本人患者

日本人患者では、発作開始から 1 回目の本剤投与までの時間の全体中央値（IQR）は 30.0 分（4.0～136.0）であった。治療群別には、発作開始から 1 回目の本剤投与までの時間の平均値（IQR）は、300 mg で 20.0 分（10.0～52.0）、600 mg で 71.0 分（4.0～369.0）、プラセボで 122.0 分（4.0～223.0）であった（KVD900-301_A301-19.12-ad hoc）。

有効性の結果

KVD900-301試験の有効性結果として主要評価項目及び重要な副次評価項目について以下に示す。副次評価項目及び探索的評価項目を含む完全な有効性の結果はKVD900-301 CSRに示す。

主要評価項目

全体集団

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（調整済みp<0.0001）又は本剤600 mg（調整済みp=0.0013）で治療した発作の方が統計学的に有意に短かった（表9、図3）。症状緩和開始までの時間の中央値（95% 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。本剤投与群では、1回目の本剤投与から12時間以内に症状緩和が開始した発作がプラセボより多かった（300 mg：66件［75.9%］、600 mg：71件［76.3%］、プラセボ：41件［48.8%］）。

1回目の本剤投与から12時間以内に、連続して2回の時点で症状緩和開始に達しなかった患者又はイベント発現までの時間の前に従来の発作治療薬を服用した患者は、12時間時点で打切りとした。

日本人患者

日本人患者において、本剤 300 mg 又は 600 mg で治療した発作では、プラセボで治療した発作と比較して、症状緩和開始までの時間が短かった（表 9）。症状緩和開始までの時間の中央値（95% CI）は、300 mg で治療した発作で 2.06 時間（95% CI：0.34, 評価不能［>12］）、600 mg で治療した発作で 1.56 時間（95% CI：0.28, 評価不能［>12］）、プラセボで治療した発作で 7.22 時間（95% CI：0.28, 評価不能［>12］）であった。

表 9:　KVD900-301 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間（最大の解析対象集団）

	300 mg Sebetralstat	600 mg Sebetralstat	Placebo
Overall			
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	-
Japanese Patients			
n	6	6	5

	300 mg Sebetralstat	600 mg Sebetralstat	Placebo
Number of attacks			
Events[a]	5 (83.3)	6 (100)	4 (80.0)
Censored[b]	1 (16.7)	0	1 (20.0)
Time to beginning of symptom relief[c]			
25th percentile (95% CI)	0.91 (0.34, 2.27)	1.21 (0.28, 1.83)	3.28 (0.28, 8.30)
Median (95% CI)	2.06 (0.34, NE)	1.56 (0.28, NE)	7.22 (0.28, NE)
75th percentile (95% CI)	2.27 (0.91, NE)	2.97 (1.21, NE)	8.30 (0.28, NE)

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 CSR Table 14.2.2.1.1; KVD900-301_A301-19.1-ad hoc

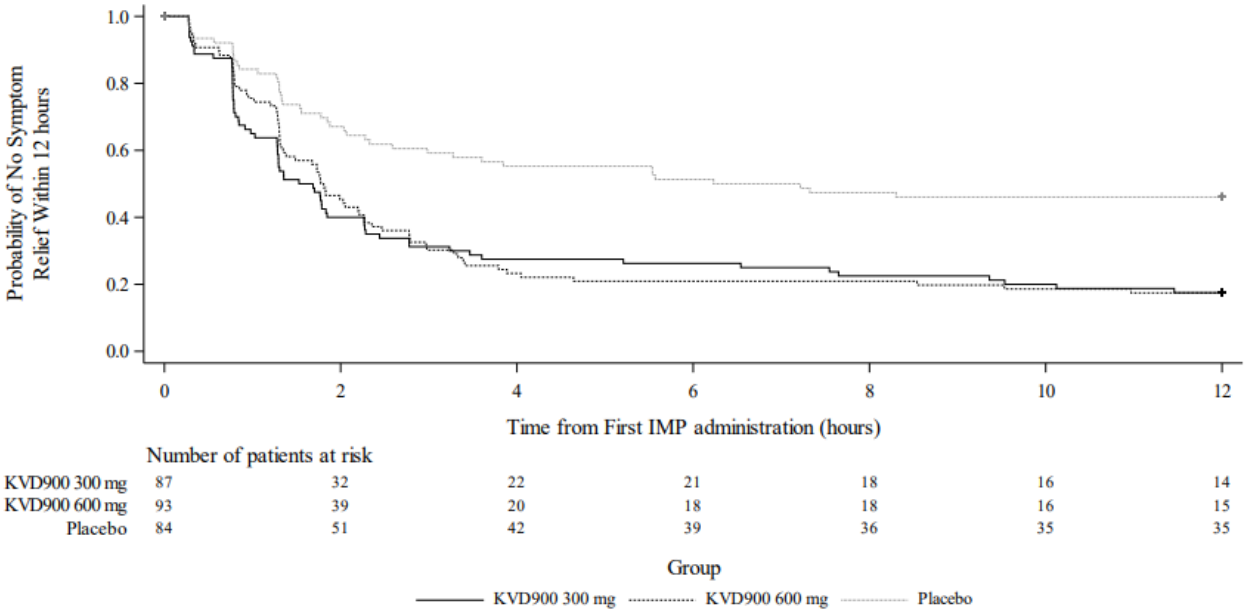


図 3: **KVD900-301 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間の Kaplan-Meier プロット（最大の解析対象集団）**

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

KVD900-301試験では本剤の2回目の投与を可能としたため、1回のみの投与又は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。KVD900-301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%）（KVD900-301_A301-13.1-ad hoc）。

感度分析及び補助的解析の結果は主要評価項目を裏付けるものであった。この結果をKVD900-301 CSRに示す。

Ad hoc 感度分析を実施し、期間 1 のみについて症状緩和が始まるまでの時間を解析した。期間 1 の結果は、本剤で治療した全発作の結果と一致した（KVD900-301_A301-19.6-ad hoc）。

重要な副次評価項目

重症度軽減までの時間

全体集団

PGI-S重症度軽減までの時間は、プラセボと比較して、300 mg（調整済みp=0.0036）又は600 mg（調整済みp=0.0032）で治療した発作の方が統計学的に有意に短かった（表10、図4）。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, 評価不能［>12］）、プラセボで治療した発作では12時間超であった。1回目の本剤投与から12時間以内の重症度軽減を達成した発作の件数は、本剤投与群の方がプラセボ群より多かった（300 mg：44件［50.6%］、600 mg：49件［52.7%］、プラセボ：26件［31.0%］）。

1回目の本剤から12時間以内に、連続して2回の時点で重症度が軽減しなかった患者又はイベント発現までの時間の前に従来の発作治療薬を投与した患者は、12時間時点で打切りとした。

日本人患者

日本人患者では、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 4.91 時間（0.34, 評価不能［>12］）、600 mg で治療した発作で 12 時間超（0.28, 評価不能［>12］）、プラセボで治療した発作で 12 時間超（1.76、評価不能［>12］）であった（表 10）。1 回目の本剤投与から 12 時間以内の重症度軽減を達成した発作の件数は、本剤投与群の方がプラセボ群より多かった（300 mg：5 件［83.3%］、600 mg：3 件［50.0%］、プラセボ：1 件［20.0%］）。

表 10:　KVD900-301 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の重症度軽減までの時間（最大の解析対象集団）

	300 mg Sebetralstat	600 mg Sebetralstat	Placebo
Overall			
n	87	93	84
Number of attacks			
Events[a]	44 (50.6)	49 (52.7)	26 (31.0)
Censored[b]	43 (49.4)	44 (47.3)	58 (69.0)
Time to reduction in severity[c]			
25th percentile (95% CI)	1.53 (0.85, 2.78)	2.19 (1.30, 2.79)	6.23 (1.76, NE)
Median (95% CI)	9.27 (4.08, NE)	7.75 (3.27, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Gehan score LS means (SD)[d]	-38.01 (12.45)	-37.44 (12.08)	13.21 (12.93)
LS means difference from Placebo (95% CI)	-51.22 (-83.13, -19.31)	-50.65 (-81.82, -19.48)	-
Adjusted p-value (active vs. placebo)[e]	0.0036	0.0032	-
Japanese patients			
n	6	6	5
Number of attacks			
Events[a]	5 (83.3)	3 (50.0)	1 (20.0)
Censored[b]	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (80.0)
Time to reduction in severity[c]			

	300 mg Sebetralstat	600 mg Sebetralstat	Placebo
25th percentile (95% CI)	0.80 (0.34, 8.54)	8.54 (0.28, NE)	NE (1.76, NE)
Median (95% CI)	4.91 (0.34, NE)	NE (0.28, NE)	NE (1.76, NE)
75th percentile (95% CI)	9.27 (0.80, NE)	NE (8.54, NE)	NE (1.76, NE)

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 reduction in severity, i.e. time to first incidence of decrease from baseline for 2 time points in a row (hours) = date/time of first incidence of decrease of symptom intensity from baseline for 2 time points in a row (with possible 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 have a decrease in PGI-S score from baseline for 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 the event, attack was censored at the time of discontinuation. In the case of underivable time-to-event results due to lack of at least 2 post-baseline assessments, attacks were censored at time 0.
[c] Kaplan-Meier estimates for time to first incidence of decrease within 12 hours
[d] LS means, LS means differences, p-values, and adjusted p-values from linear mixed model used to analyze Gehan score transformation of time to first incidence of decrease within 12 hours including terms for sequence, period, treatment, and baseline PGI-S category (none or mild, moderate, and severe or very severe) in the model as fixed effects and patient nested within the sequence as a random effect.
[e] Adjusted P-value comes from Bonferroni adjustment allowing 2-way alpha passing.
Source: KVD900-301 CSR Table 14.2.3.1.1; KVD900-301_A301-19.2-ad hoc

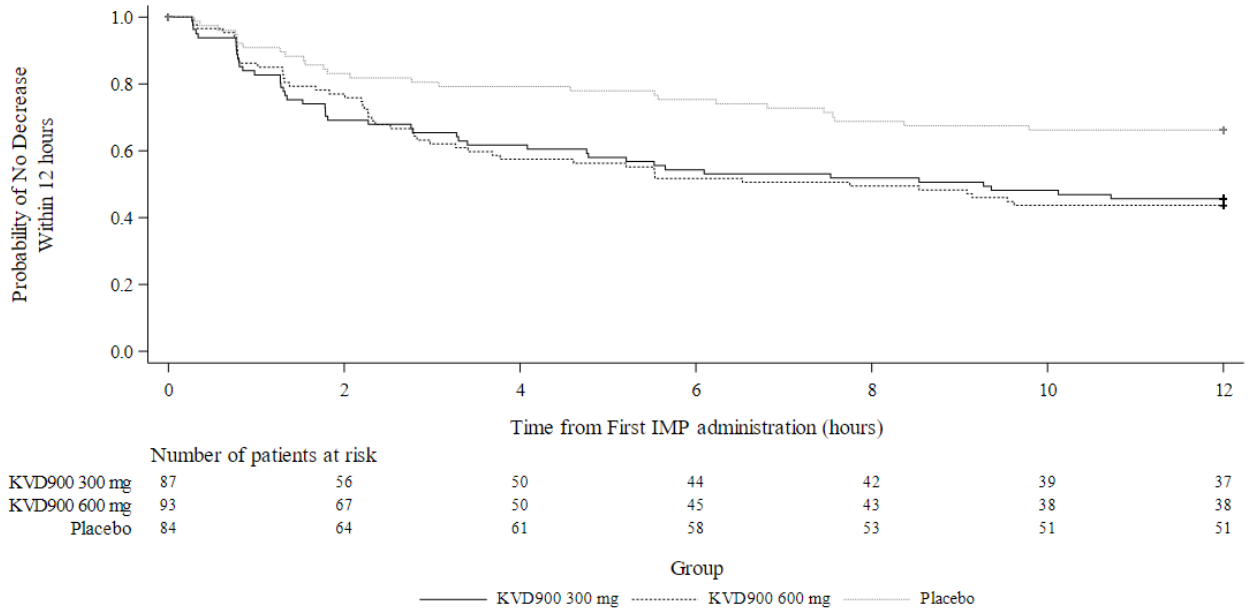


図 4: KVD900-301 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の重症度軽減までの時間の Kaplan-Meier プロット（最大の解析対象集団）

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 time to reduction in severity, i.e. first incidence of decrease within 12 hours.
Time to first incidence of decrease from baseline for 2 time points in a row (hours) = date/time of first incidence of decrease of symptom intensity from baseline for 2 time points in a row (with possible missing values in between) – date/time of first IMP administration.
Attacks were treated as right-censored at 12 hours if they did not have a decrease in PGI-S score from baseline for 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 the event, attack was censored at the time of discontinuation. In the case of underivable time-to-event results due to lack of at least 2 post-baseline assessments, attacks were censored at time 0.
'+' Censored patient
Source: KVD900-301 CSR Figure 14.2.3.1

主要評価項目と同様に、1回のみの投与又は2回目の投与前に重要な副次評価項目を達成した発作の割合を評価した。多くの発作が、1回目の投与後に重要な副次評価項目である重症度軽減までの時間を達成した（300 mgで治療した発作の90.9%、600 mgで治療した発作の95.9%）（KVD900-301_A301-13.2-ad hoc）。

完全な発作消失までの時間

全体集団

完全な発作消失までの時間は、プラセボと比較して、300 mg（調整済みp=0.0022）又は600 mg（調整済み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（表11、図5）。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, 評価不能［>24］）、600 mgで治療した発作では24.00時間（10.6, 評価不能［>24］）、プラセボで治療した発作では24時間超であった。本剤投与群の方がプラセボと比較して、より多くの発作が1回目の本剤投与から24時間以内に完全消失に達した（300 mg：37件［42.5%］、600 mg：46件［49.5%］、プラセボ：23件［27.4%］）。

1回目の本剤投与から24時間以内に、HAE発作が消失しなかった患者又はイベント発現までの時間の前に従来の発作治療薬を投与した患者は、24時間時点で打切りとした。

日本人患者

日本人患者では、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8.91 時間（0.34、評価不能［>24］）、600 mg で治療した発作で 16.57 時間（0.28、評価不能［>24］）、プラセボで治療した発作で 24 時間超（1.76、評価不能［>24］）であった。

表 11: KVD900-301 試験：1 回目の本剤投与から 24 時間以内の完全な発作消失までの時間（最大の解析対象集団）

	300 mg Sebetralstat	600 mg Sebetralstat	Placebo
Overall			
n	87	93	84
Number of attacks			
Events[a]	37 (42.5)	46 (49.5)	23 (27.4)
Censored[b]	50 (57.5)	47 (50.5)	61 (72.6)
Time to complete attack resolution[c]			
25th percentile (95% CI)	8.58 (4.08, 13.13)	7.54 (3.78, 9.55)	22.78 (9.79, NE)
Median (95% CI)	NE (16.60, NE)	24.00 (10.60, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Gehan score LS means (SD)[d]	1.62 (13.98)	-17.46 (13.62)	56.25 (14.43)
LS means difference from Placebo (95% CI)	-54.62 (-87.05, -22.19)	-73.71 (-105.35, -42.08)	-
Adjusted p-value (active vs. placebo)[e]	0.0022	<0.0001	-
Japanese Patients			
n	6	6	5
Number of attacks			
Events[a]	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (40.0)
Censored[b]	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (60.0)
Time to complete attack resolution[c]			
25th percentile (95% CI)	1.27 (0.34, 9.27)	3.30 (0.28, 24.00)	15.10 (1.76, NE)
Median (95% CI)	8.91 (0.34, NE)	16.57 (0.28, NE)	NE (1.76, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (1.27, NE)	NE (3.30, NE)	NE (1.76, NE)

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 HAE attack resolution (hours) = date/time of first rating of “none”– date/time of first IMP administration.
[a] Attacks that achieved the described event within 24 hours
[b] Attacks were treated as right-censored at 24 hours if they did not have a HAE attack resolution or received conventional attack treatment within 24 hours of IMP administration. In the case of discontinuation that prevented the event, attack is censored at the time of discontinuation. In the case of underivable time-to-event results due to lack of at least 1 post-baseline assessment, attacks were censored at time 0.
[c] Kaplan-Meier estimates for time to HAE attack resolution within 24 hours
[d] LS means, LS means differences, p-values, and adjusted p-values from linear mixed model used to analyze Gehan score transformation of time to HAE attack resolution within 24 hours including terms for sequence, period, treatment, and baseline PGI-S category (none or mild, moderate, and severe or very severe) in the model as fixed effects and patient nested within the sequence as a random effect.
[e] Adjusted P-value comes from Bonferroni adjustment allowing 2-way alpha passing.
Source: KVD900-301 CSR Table 14.2.4.1.1; KVD900-301_A301-19.3-ad hoc

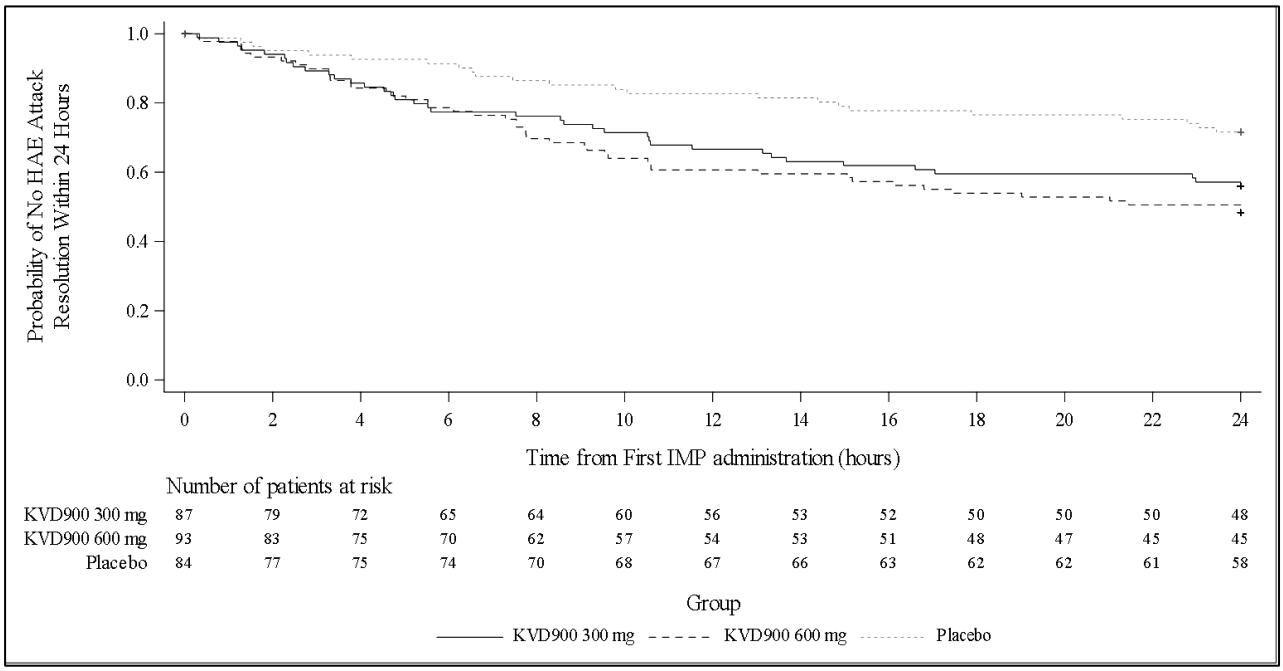


図 5: **KVD900-301 試験：1 回目の本剤投与から 24 時間以内の完全な発作消失までの時間の Kaplan-Meier プロット（最大の解析対象集団）**

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 Kaplan-Meier model used to analyze time to HAE attack resolution within 24 hours.
Time to HAE attack resolution (hours) = date/time of first rating of “none” – date/time of first IMP administration.
Attacks were treated as right-censored at 24 hours if they did not have a HAE attack resolution or received conventional attack treatment within 24 hours of IMP administration. In the case of discontinuation that prevented the event, attack was censored at the time of discontinuation. In the case of underivable time-to-event results due to lack of at least 1 post-baseline assessment, attacks were censored at time 0.
‘+’ Censored patient
Source: KVD900-301 CSR Figure 14.2.4.1

主要評価項目及び重要な副次評価項目と同様に、多くの発作が1回目の投与後に重要な副次評価項目である完全な発作消失までの時間を達成した（300 mgで治療した発作の91.9%、600 mgで治療した発作の84.8%）（KVD900-301_A301-13.3-ad hoc）。

主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する治療間でのハザード比

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300 mgと600 mgの用量間で比較するために、追加比例ハザード回帰分析を行った。FASにおける主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する300 mgと600 mgのハザード比をKVD900-301_A301-8.1-ad hoc、KVD900-301_A301-8.2-ad hoc及びKVD900-301_A301-8.3-ad hocに示す。

本剤の用量300 mgと600 mgの間で、ハザード比に基づく有効性の結果における差は認められなかった。

Ad hoc 第一種過誤シミュレーション

KVD900-301 試験の CSR の完成後、医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの助言（モジュール 2.5）に基づき、KVD900-301 試験の前提及びデザイン条件下での Gehan スコア変換検定に伴う第一種過誤の特性を評価するためのシミュレーション解析を実施した。本解析及び結果の報告は、KVD900-301 試験の補遺に記載した。

最初の解析の結果、プラセボ群での 12 時間以内の症状緩和開始までの時間の中央値は 6.72 時間であり、打切りとした観察値の割合は 48.8%であった。さらなる ad hoc 解析では、期間の効果のハザード比は 0.719（期間 2 対期間 1）及び 0.829（期間 3 対期間 1）であることが示された。

生存期間データは KVD900-301 試験デザインに従ってシミュレートし、KVD900-301 試験の結果と同様な生存期間データの生成を目的とした。

シミュレーションのデータセットは、KVD900-301 試験で認められたプラセボ群の結果と同様であった。本検定で得られた p 値をベンチマークの p 値 0.025（全体のベンチマーク p 値 0.05 の半分）と比較したところ、全体での第一種過誤率が高くなった（5.28～5.42%）。しかし、同一のシミュレーション及び Gehan スコア変換検定で得られた p 値を、ベンチマーク p 値 0.0225（全体のベンチマーク p 値 0.045 の半分）と比較すると、各ペアの検定での第一種過誤率は全て 2.5%以下に制御され、全体での第一種過誤率も 5%未満に制御された。

これらの結果から、全体でのベンチマーク p 値を 0.045 に下げることにより、全体での第一種過誤率を効果的に 0.05 未満に制御できたと判断できる。

有効性の結論

全体での発作開始から1回目の本剤投与までの時間の中央値（IQR）は41.0分（6.0～140.0）であった。日本人患者では、発作開始から1回目の本剤投与までの時間の全体中央値（IQR）は30.0分（4.0～136.0）であった。

モジュール2.7.3.1.3で述べたように、この試験で用いた主要評価項目は、臨床専門医及び患者により、HAE発作を有する患者における症状改善を評価する上で臨床的に意味があると判断された。

複数のアウトカム指標を用いて、プラセボと比較した本剤の有効性が一貫して示された。

この試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目は全て統計学的有意性を達成した。主要評価項目である1回目の本剤投与から12時間以内に、症状緩和（PGI-Cの連続して2回の時点で「やや改善した」以上と定義）の開始までの時間は、プラセボと比較して本剤300 mg及び600 mgで治療した発作の方が統計学的に有意に短かった（それぞれ調整済みp<0.0001及び調整済みp=0.0013）（症状緩和開始までの時間の中央値：300 mg、600 mg及びプラセボで治療した発作でそれぞれ1.61、1.79及び6.72時間）。

重要な副次評価項目の結果においても、本剤300 mg及び600 mgのプラセボに対する有効性が一貫して示された：重症度軽減までの時間（それぞれ調整済みp=0.0036及び調整済みp=0.0032）、完全な発作消失までの時間（それぞれ調整済みp=0.0022及び調整済みp<0.0001）。

日本人患者のみについて解析した主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は、全体集団と同様であった。

KVD900-301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。本剤300 mgと600 mgの間でハザード比に基づく有効性の結果の差は認められなかった。

部分集団解析の結果をKVD900-301 CSRに提示し、部分集団解析の一部をモジュール2.7.3.3.2に示した。全体での主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目の結果は、解析した全ての部分集団（患者の年齢、ベースライン時の発作部位、ベースライン時の発作重症度、地域、及び長期的な予防治療の使用など）と一致した。

2.7.3.2.3 KVD900-302 試験（中間データ）

KVD900-302試験は、12歳以上のHAE I型又はII型患者を対象に、本剤の長期安全性を評価するために実施中の非盲検、多施設共同、継続投与試験である。実施中の試験からの中間データの解析を行い、中間報告書として添付した。

試験対象集団は、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とした。

KVD900-302試験では、本剤の第2相試験（KVD900-201試験）に参加した患者、検証的有効性試験（KVD900-301試験）に参加した患者及びKVD900-302試験から新たに参加した患者（すなわち、以前に本薬に曝露していない患者）を組み入れた。KVD900-301試験に参加した患者は「ロールオーバー」患者と呼び、KVD900-302試験から新たに参加した患者は「非ロールオーバー」患者と呼ぶ。

患者は、各HAE発作のオンデマンド治療として本剤600 mg（300 mg錠を2錠）を単回投与した。必要に応じて（患者の判断）1回目の投与後に3時間以上の間隔を置いて、本剤600 mgの2回目の投与を行うことを可能とした。治験実施計画書で定めた各発作の治療は、24時間の期間内に2回以下（すなわち、総1日用量は最大1,200 mg）であった。患者の判断及び医師と協議の上、従来のオンデマンド治療薬を使用も許容した。

治験実施計画書では患者が手術、歯科又は内科的処置を受ける場合、本剤を短期的予防治療に使用する選択肢を設けた。短期的予防に適格な患者は、処置を開始する約1時間前から本剤600 mg（各投与時に300 mg錠を2錠）を3回服用した（各投与の間には約6時間の間隔を置く）。過去48時間以内に発作を生じた場合又は直近の当該発作についての最終のeDiary評価を行わなかった場合、本剤を短期的予防に使用することはできないこととした。治療を要するHAE発作が生じた場合、短期的予防治療は中止した。

患者は、HAE発作、本剤の使用、及び従来のオンデマンド治療の使用に関する情報をeDiaryに記録した。

この試験への個々の患者の最大参加期間は2年間である。

本治験の有効性評価項目は以下のとおりであった（PRO尺度の概略については、図1参照）。

- 本剤の使用（1回の発作を治療するための2回目の投与を含む）
- 従来のオンデマンド発作治療の使用
- 各発作に対する1回目の本剤投与後、24時間以内の特定の時点で収集された有効性評価
  - PGI-C（「非常に改善した」、「改善した」、「やや改善した」、「変化なし」、「やや悪化した」、「悪化した」、「非常に悪化した」の7段階で評価）。

- 本剤を服用したときの状態と比べて、現在のHAE発作の症状全般についてどのように思われますか？
- PGI-S（「なし」、「軽度」、「中等度」、「重度」、「非常に重度」の5段階で評価）。
  - 現在のHAE発作の全体的な重症度はどの程度ですか？
- VAS（腹痛、皮膚痛、皮膚腫脹を0［なし］から100［非常に重度］のスケール上で示す）。
  - 現在の腹痛／皮膚痛／皮膚腫脹はどの程度ですか？
- 正常な機能への回復
  - いつ、通常の日常生活動作に戻ることができましたか？
- 治療満足度（「極めて不満」、「非常に不満」、「やや不満」、「どちらでもない」、「やや満足」、「非常に満足」、「極めて満足」の7段階で評価）。
  - 今回のHAE発作に対する本剤療法には、全体としてどの程度満足されましたか？

- 短期予防薬として本剤を使用し、処置開始後24時間以内にHAE発作が発生しなかった処置の件数
- QoLの評価
  - AE-QoL
- 治験終了来院時にのみ収集された、本剤に関する全体的な質問票。
  - 経験全般の評価（「非常に満足」、「満足」、「どちらでもない」、「不満」、「非常に不満」の5段階で評価）。
    - HAE発作の治療において本剤を使用した経験全般をどのように評価しますか？
  - 比較の質問による評価（「強く同意する」、「同意する」、「同意しない」、「強く同意しない」の4段階で評価）。
    - 従来のオンデマンド治療と比較して、本剤を使用した経験全般はより良いものだった。
    - 従来のオンデマンド治療と比較して、本剤の方がHAEを「コントロールしている」と感じた。
    - 従来のオンデマンド治療と比較して、本剤の方が効果があった。
    - 従来のオンデマンド治療と比較して、本剤の方が速やかに効き始めた。
    - 従来のオンデマンド治療と比較して、本剤の方が飲みやすかった。
    - HAE発作の症状に気付いたとき、従来のオンデマンド治療と比較して、本剤の方が早く服用することができた。
    - 従来のオンデマンド治療と比較して、本剤の服用方法の方が好ましかった。
    - 従来のオンデマンド治療と比較して、本剤の方が副作用が少なかった。
    - 従来のオンデマンド治療と比較して、本剤の方が全体的な不安が少なかった。

この試験の主要評価項目は安全性であった。この試験の副次有効性評価項目は表1に示すとおりである。

被験者の内訳

データカットオフ時点（2024 年 9 月 14 日）で、全体で 156 例の患者がスクリーニングされ、うちロールオーバー患者は 70 例、非ロールオーバー患者は 86 例（KVD900-201 試験に参加した患者 2 例及び本剤未投与患者 84 例）であった（KVD900-302 CSR Table 14.1.1.1）。11 例（7.1%）（ロールオーバー患者 1 例、非ロールオーバー患者 10 例）がスクリーニングで不合格とされた。登録された患者 145 例のうち、134 例が少なくとも 1 件の HAE 発作に対し 1 回の本剤投与を受け、安全性解析対象集団及び FAS に組み入れた。26 例（19.4%）の患者が試験を中止した（KVD900-302 CSR Table 14.1.1.3）。試験中止の主な理由は、患者による中止（17 例［12.7%］）、有害事象（5 例［3.7%］）、医師の判断（2 例［1.5%］）、治験実施計画書違反（1 例［0.7%］）、その他（1 例［0.7%］）であった。データカットオフ時点で、合計 108 例（80.6%）の患者が試験を継続中であった。

日本では合計 12 例の患者がスクリーニングされ、うちロールオーバー患者は 7 例、非ロールオーバー患者は 5 例であった（KVD900-201 試験から移行した患者はおらず、全 5 例が本剤未投与例）。スクリーニングで不合格とされた日本人患者はいなかった。12 例の日本人患者の全てが少なくとも 1 件の HAE 発作に対し 1 回の本剤投与を受け、安全性解析対象集団及び FAS に組み入れられた。日本人患者 1 例（8.3%）が、患者による中止（効果不十分のため）の理由で試験を中止した。データカットオフ時点で、11 例（91.7%）の患者が試験を継続中であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性

全体的に、安全性解析対象集団における平均年齢（SD）は35.9歳（16.26）（範囲：12～77歳）、平均BMI（SD）は26.46 kg/m^2（5.979）であった（表12）。大部分の患者が女性（87例［64.9%］）及び白人（99例［73.9%］）であった。人口統計学的及びベースライン特性において、ロールオーバー患者と非ロールオーバー患者の間で顕著な差は認められなかった（KVD900-302 Table 14.1.3.1）。小児患者（23例）の平均年齢（SD）は14.6歳（1.53）（範囲：12～17歳）であった（社内資料）。

日本人患者の平均年齢（SD）は47.7歳（10.81）（範囲：26～63歳）であった（表13）。日本人患者は全例18歳以上であった。女性患者は11例（91.7%）、男性患者は1例（8.3%）であった。平均BMI（SD）は25.69 kg/m^2（5.398）であった。

表 12:　KVD900-302 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性－全体（安全性解析対象集団）

	Total (N=134)
Age (years)	
n	134
Mean (SD)	35.9 (16.26)
Median (range)	35.0 (12, 77)
Q1, Q3	21.0, 49.0
Age group (years), n (%)	
<18	23 (17.2)
≥18	111 (82.8)
Sex, n (%)	
Male	47 (35.1)
Female	87 (64.9)
Race, n (%)	
White	99 (73.9)
Asian	17 (12.7)
Other	10 (7.5)
Not reported	7 (5.2)
Multiple	1 (0.7)
Body mass index (BMI) (kg/m²)	
n[a]	133
Mean (SD)	26.46 (5.979)
Median (range)	25.39(16.2, 42.8)
Q1, Q3	22.26, 30.60
Region 1, n (%)	
US	30 (22.4)
Ex-US	104 (77.6)
Region 2, n (%)	
North America	30 (22.4)
Europe	69 (51.5)
Rest of the world	35 (26.1)
Region 3, n (%)	
Japan	12 (9.0)
Rest of the world	122 (91.0)

[a]BMI was calculated as (body weight in kilograms)/(height in meters)^2.
Source: KVD900-302 Table 14.1.3.1

表 13: KVD900-302 試験：日本人患者の人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

	Total **(N=12)**
Age (years)	
n	12
Mean (SD)	47.7 (10.81)
Median (Min, Max) Q1, Q3	49.5 (26, 63) 41.0, 55.0
Age group (years), n (%)	
<18	0
≥18	12 (100)
Sex, n (%)	
Male	1 (8.3)
Female	11 (91.7)
Race, n (%)	
White	0
Black or African American	0
Asian	12 (100)
American Indian or Alaska Native	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
Other	0
Multiple	0
Not reported	0
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	0
Not Hispanic or Latino	12 (100)
Not reported	0
Body mass index (BMI) (kg/m²)	
n[a]	12
Mean (SD)	25.69 (5.398)
Median (Min, max)	24.09 (17.2, 35.7)
Q1, Q3	22.89, 28.76
Region 1, n (%)	
US	0
Ex-US	12 (100)
Region 2, n (%)	
North America	0
Europe	0
Rest of the world	12 (100)
Region 3, n (%)	
Japan	12 (100)
Rest of the world	0

[a]BMI was calculated as (body weight in kilograms)/(height in meters)^2.
Source: KVD900-302 Table 14.1.3.1

遺伝性血管性浮腫の病歴

ほとんどの患者がHAE I型（125例［93.3%］）であった。安定用量の長期予防薬を投与していた患者（35例［26.1%］）よりも、HAEのオンデマンド治療薬のみを投与していた患者（99例［73.9%］）の方が多かった。カリクレイン阻害予防薬（ラナデルマブ又はベロトラルスタット）が、他の種類の予防薬よりも多く用いられていた。長期予防薬を投与していた35例中29例がカリクレイン阻害薬（ラナデルマブ、ベロトラルスタットなど）を投与されていた。

全ての日本人患者（12例）がHAE I型であった。5例（41.7%）がHAEのオンデマンド治療薬のみを使用し、7例（58.3%）がオンデマンド治療薬に加えて安定用量で長期予防薬を投与されていた。予防薬を投与していた全7例が、カリクレイン阻害薬（ラナデルマブ、ベロトラルスタットなど）を使用していた。

本剤投与

2024年9月14日のデータカットオフ日時点で、患者の試験継続期間の中央値は8.06ヵ月（範囲：0.3～21.2ヵ月）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（KVD900-302 CSR Table 14.1.7）。患者の総曝露期間（本剤で治療した各発作に対する曝露期間［各発作に対する1回目の本剤投与から本剤最終投与後72時間までの期間と定義］の合算値、日数換算）の中央値は24.15日（範囲：3.0～182.8日）であった。

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件以上の発作を治療した。本剤投与回数の中央値は10回（範囲：1～76回）、本剤の投与頻度の中央値は1ヵ月あたり1.48回（範囲：0.1～9.3回）であった。

ほとんどの患者（99.3%）が治療を遵守し、HAE発作の治療のために24時間以内に1回又は2回本剤を投与した。

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10.0分（1.0～69.0）であった（KVD900-302_A302-4-ad hoc）。年齢別では、発作開始から1回目の本剤投与までの時間の全体中央値（IQR）は、18歳以上の患者では11.5分（1.0～68.5分）、18歳未満の患者では9.0分（1.0～70.0分）であった（KVD900-302_A302-7-ad hoc）。

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ヵ月）であった。本剤の初回投与からの合計期間は、2024年9月14日のデータカットオフ時点で、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ヵ月以上、2例（16.7%）で12ヵ月以上であった。総曝露期間の中央値は21.00日（範囲：9.0～131.0日）であった。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件以上の発作を治療した。本剤投与回数の中央値は7.5回（範囲：3～59回）であった。本剤の投与頻度の中央値は1ヵ月あたり0.94回（範囲：0.4～5.8回）であった。

有効性の結果

実施中の長期、非盲検投与試験（KVD900-302試験）の主要評価項目は安全性である。

KVD900-301検証試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目に対応するKVD900-302試験の副次有効性評価項目結果を以下に示す。その他の副次評価項目及び探索的有効性評価項目については、KVD900-302 CSRに示す。

症状緩和開始までの時間

合計1,706件のHAE発作について、症状緩和開始までの時間の解析を行った（表14）。全体的に、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）であり、1,140件（66.9%）が1回目の本剤投与から12時間以内に症状緩和開始を達成した。複数回投与で症状緩和開始までの時間に特段の傾向は認められなかった。

1回目の本剤投与から12時間以内に、2回の時点連続で症状緩和開始を達成しなかった患者又はイベント発現までの時間の前に従来の発作治療薬を投与した患者は、12時間時点で打切りとした。

日本人患者では、合計 140 件の HAE 発作について、症状緩和開始までの時間を解析した。症状緩和開始までの時間の中央値（95% CI）は 2.44 時間（1.79, 2.62）であり、100 件（71.4%）の発作が 1 回目の本剤投与から 12 時間以内に症状緩和開始を達成した（表 14）。複数回投与で症状緩和開始までの時間に特段の傾向は認められなかった。

表 14: KVD900-302 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間－全体（最大の解析対象集団）

	All Attacks	Attack 1	Attack 2	Attack 3	Attack 4	Attack 5	Attack 6	Attack 7	Attack 8	Attack 9
N	1706	134	125	115	103	94	85	75	68	61
n	1705	133	125	115	103	94	85	75	68	61
Number of patients (n [%])										
Events [a]	1140 (66.9)	82 (61.7)	76 (60.8)	71 (61.7)	63 (61.2)	54 (57.4)	54 (63.5)	53 (70.7)	50 (73.5)	47 (77.0)
Censored [b]	565 (33.1)	51 (38.3)	49 (39.2)	44 (38.3)	40 (38.8)	40 (42.6)	31 (36.5)	22 (29.3)	18 (26.5)	14 (23.0)
25th percentile (95% CI)	1.14 (0.94, 1.26)	0.80 (0.77, 1.22)	0.82 (0.77, 1.26)	1.06 (0.78, 1.31)	1.27 (0.80, 1.76)	0.98 (0.76, 1.47)	0.81 (0.76, 1.26)	0.96 (0.76, 1.28)	1.29 (0.78, 1.67)	1.27 (0.78, 1.33)
Median (95% CI)	2.20 (1.93, 2.52)	1.66 (1.28, 2.52)	1.82 (1.29, 2.52)	1.82 (1.65, 3.22)	2.61 (1.79, 3.59)	1.85 (1.67, 2.60)	1.80 (1.28, 2.52)	1.76 (1.30, 2.04)	2.36 (1.67, 3.12)	1.84 (1.33, 2.78)
75th percentile (95% CI)	7.08 (6.01, 8.37)	5.02 (3.25, NE)	7.24 (5.01, NE)	NE (4.18, NE)	8.54 (4.94, NE)	NE (3.11, NE)	6.01 (2.54, NE)	5.70 (2.12, NE)	6.76 (3.18, NE)	4.96 (2.78, NE)
	Attack 10	**Attack 11**	**Attack 12**	**Attack 13**	**Attack 14**	**Attack 15**	**Attack 16**	**Attack 17**	**Attack 18**	**Attack 19**
N	58	50	49	45	42	38	36	35	33	31
n	58	50	49	45	42	38	36	35	33	31
Number of patients (n [%])										
Events [a]	42 (72.4)	36 (72.0)	32 (65.3)	30 (66.7)	28 (66.7)	26 (68.4)	23 (63.9)	20 (57.1)	23 (69.7)	23 (74.2)
Censored [b]	16 (27.6)	14 (28.0)	17 (34.7)	15 (33.3)	14 (33.3)	12 (31.6)	13 (36.1)	15 (42.9)	10 (30.3)	8 (25.8)
25th percentile (95% CI)	0.96 (0.76, 1.30)	1.77 (0.90, 2.44)	1.32 (0.78, 1.92)	1.29 (0.86, 1.77)	1.62 (0.76, 1.79)	0.85 (0.27, 0.94)	0.96 (0.76, 1.80)	0.76 (0.28, 1.77)	1.75 (0.76, 2.50)	1.37 (0.58, 1.77)
Median (95% CI)	1.77 (1.30, 3.79)	4.93 (2.10, 6.83)	2.61 (1.78, 4.93)	1.93 (1.46, 3.13)	2.99 (1.76, 5.14)	1.33 (0.88, 1.79)	2.98 (1.27, 4.04)	2.31 (0.77, 3.66))	2.79 (1.77, 5.54)	2.52 (1.40, 3.91)
75th percentile (95% CI)	6.68 (3.52, NE)	NE (6.83, NE)	NE (3.71, NE)	NE (2.60, NE)	7.74 (4.03, NE)	4.95 (1.64, NE)	8.91 (3.55, NE)	NE (2.73, NE)	7.12 (3.08, NE)	4.45 (2.64, NE)

	Attack 20	Attack 21	Attack 22	Attack 23	Attack 24	Attack 25	Attack 26	Attack 27	Attack 28	Attack 29
N	29	28	28	26	24	20	19	19	18	16
n	29	28	28	26	24	20	19	19	18	16
Number of patients (n [%])										
Events [a]	18 (62.1)	16 (57.1)	20 (71.4)	16 (61.5)	15 (62.5)	13 (65.0)	16 (84.2)	16 (84.2)	13 (72.2)	12 (75.0)
Censored [b]	11 (37.9)	12 (42.9)	8 (28.6)	10 (38.5)	9 (37.5)	7 (35.0)	3 (15.8)	3 (15.8)	5 (27.8)	4 (25.0)
25th percentile (95% CI)	1.41 (0.29, 2.58)	1.28 (0.26, 2.52)	0.84 (0.26, 1.76)	2.23 (0.34, 3.04)	1.08 (0.50, 1.91)	0.76 (0.28, 1.77)	0.84 (0.26, 1.39)	1.28 (0.26, 1.70)	1.76 (0.26, 3.54)	0.80 (0.30, 0.91)
Median (95% CI)	2.70 (1.77, 7.01)	3.00 (1.36, NE)	2.16 (1.18, 4.43)	3.74 (2.55, 7.17)	2.38 (0.97, 5.79)	2.16 (0.76, 7.20)	1.77 (0.84, 3.75)	1.70 (1.28, 1.85)	3.99 (1.76, 8.88)	1.19 (0.76, 2.85)
75th percentile (95% CI)	7.94 (2.72, NE)	NE (3.30, NE)	5.12 (2.45, NE)	NE (5.09, NE)	NE (2.83, NE)	NE (2.19, NE)	5.03 (1.77, NE)	2.01 (1.70, 3.78)	NE (4.22, NE)	3.51 (1.19, NE)

	Attack 30	Attack 31	Attack 32	Attack 33	Attack 34	Attack 35	Attack 36
N	15	13	13	13	12	12	11
n	15	13	13	13	12	12	11
Number of patients (n [%])							
Events [a]	9 (60.0)	8 (61.5)	9 (69.2)	7 (53.8)	11 (91.7)	8 (66.7)	7 (63.6)
Censored [b]	6 (40.0)	5 (38.5)	4 (30.8)	6 (46.2)	1 (8.3)	4 (33.3)	4 (36.4)
25th percentile (95% CI)	1.85 (0.31, 5.30)	0.76 (0.45, 2.58)	1.58 (0.78, 1.89)	2.16 (0.28, 3.52)	0.90 (0.33, 2.70)	1.98 (0.77, 3.62)	0.76 (0.34, 3.36)
Median (95% CI)	5.30 (1.48, NE)	2.58 (0.63, NE)	2.20 (1.18, NE)	5.18 (1.46, NE)	2.79 (0.34, 6.76)	3.77 (1.08, NE)	3.36 (0.65, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (4.51, NE)	NE (2.52, NE)	NE (1.89, NE)	NE (3.52, NE)	5.45 (2.70, NE)	NE (3.62, NE)	NE (3.15, NE)

Note: In presentation of all attacks, N is the number of HAE attacks and n is the number of analyzed HAE attacks. In presentation of each attack number, N is the number of patients and n is the number of analyzed patients. 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) that was immediately followed by another rating of “a little better” or higher (with possible missing values in between) – Date/time of first IMP administration. Kaplan-Meier estimates of time to beginning of symptom relief were presented by treated attack number for attacks that had at least 10 patients in the total column.

[a] Patients with analyzed attacks who achieved the described event within 12 hours.

[b] Attacks were treated as right-censored at 12 hours if patients did not achieve beginning of symptom relief as defined by PGI-C or received conventional attack treatment within 12 hours of the first IMP administration. In the case of discontinuation that prevented the event, attack was censored at the time of discontinuation (taken from last assessment done during the end of study visit). 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.

Source: KVD900-302 CSR Table 14.2.1.1.1

表 15: KVD900-302 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間－日本のみ（最大の解析対象集団）

	All Attacks	Attack 1	Attack 2	Attack 3	Attack 4
N	140	12	12	12	10
n	140	12	12	12	10
Number of patients (n [%])					
Events [a]	100 (71.4)	11 (91.7)	11 (91.7)	10 (83.3)	6 (60.0)
Censored [b]	40 (28.6)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	4 (40.0)
25th percentile (95% CI)	1.26 (0.81, 1.36)	0.76 (0.26, 1.42)	0.77 (0.26, 0.82)	0.79 (0.31, 1.79)	0.96 (0.27, 3.08)
Median (95% CI)	2.44 (1.79, 2.62)	1.42 (0.31, 5.02)	1.15 (0.48, 7.10)	1.83 (0.51, 3.51)	2.78 (0.27, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (5.02, NE)	5.02 (1.28, NE)	4.76 (0.82, NE)	2.97 (1.79, NE)	NE (1.07, NE)

Note: In presentation of all attacks, N is the number of HAE attacks and n is the number of analyzed HAE attacks. In presentation of each attack number, N is the number of patients and n is the number of analyzed patients. 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) that was immediately followed by another rating of “a little better” or higher (with possible missing values in between) – Date/time of first IMP administration. Kaplan-Meier estimates of time to beginning of symptom relief were presented by treated attack number for attacks that had at least 10 patients in the total column.

[a] Patients with analyzed attacks who achieved the described event within 12 hours.

[b] Attacks were treated as right-censored at 12 hours if patients did not achieve beginning of symptom relief as defined by PGI-C or received conventional attack treatment within 12 hours of the first IMP administration. In the case of discontinuation that prevented the event, attack was censored at the time of discontinuation (taken from last assessment done during the end of study visit). 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.

Source: KVD900-302 CSR Table 14.2.1.1.2

重症度軽減までの時間

合計1,706件のHAE発作について、重症度軽減までの時間の解析を行った（表16）。全体的に、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］）であり、790件（46.3%）が1回目の本剤投与から12時間以内に重症度軽減を達成した。複数回投与で重症度軽減までの時間に特段の傾向は認められなかった。

1回目の本剤投与から12時間以内に、連続2回の時点で重症度軽減を達成しなかった患者又はイベント発現までの時間の前に従来の発作治療薬を投与した患者は、12時間時点で打切りとした。

日本人患者では合計 140 件の HAE 発作について、重症度軽減までの時間を解析した。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）であり、66 件（47.1%）の発作が 12 時間以内に重症度軽減を達成した（表 17）。複数回投与で重症度軽減までの時間に特段の傾向は認められなかった。

表 16: KVD900-302 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の重症度軽減までの時間－全体（最大の解析対象集団）

	All Attacks	Attack 1	Attack 2	Attack 3	Attack 4	Attack 5	Attack 6	Attack 7	Attack 8	Attack 9
N	1706	134	125	115	103	94	85	75	68	61
n	1706	134	125	115	103	94	85	75	68	61
Number of patients (n [%])										
Events [a]	790 (46.3)	53 (39.6)	56 (44.8)	57 (49.6)	42 (40.8)	43 (45.7)	41 (48.2)	37 (49.3)	35 (51.5)	32 (52.5)
Censored [b]	916 (53.7)	81 (60.4)	69 (55.2)	58 (50.4)	61 (59.2)	51 (54.3)	44 (51.8)	38 (50.7)	33 (48.5)	29 (47.5)
25th percentile (95% CI)	1.83 (1.76, 2.15)	1.78 (1.28, 2.70)	1.83 (1.26, 2.54)	1.94 (1.32, 2.62)	2.63 (1.42, 3.59)	2.28 (1.29, 3.84)	1.44 (1.02, 1.93)	2.33 (1.28, 2.92)	2.54 (1.44, 3.75)	2.44 (1.27, 3.42)
Median (95% CI)	8.28 (7.02, NE)	NE (3.53, NE)	7.22 (3.66, NE)	5.01 (3.51, NE)	NE (5.03, NE)	7.60 (4.01, NE)	5.52 (2.51, NE)	6.04 (2.99, NE)	7.02 (3.94, NE)	6.94 (3.56, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Attack 10	**Attack 11**	**Attack 12**	**Attack 13**	**Attack 14**	**Attack 15**	**Attack 16**	**Attack 17**	**Attack 18**	**Attack 19**
N	58	50	49	45	42	38	36	35	33	31
n	58	50	49	45	42	38	36	35	33	31
Number of patients (n [%])										
Events [a]	29 (50.0)	23 (46.0)	26 (53.1)	27 (60.0)	20 (47.6)	17 (44.7)	14 (38.9)	13 (37.1)	17 (51.5)	12 (38.7)
Censored [b]	29 (50.0)	27 (54.0)	23 (46.9)	18 (40.0)	22 (52.4)	21 (55.3)	22 (61.1)	22 (62.9)	16 (48.5)	19 (61.3)
25th percentile (95% CI)	2.53 (1.47, 3.52)	2.44 (1.26, 5.64)	2.53 (0.88, 3.71)	1.76 (0.90, 2.67)	1.77 (0.77, 3.90)	1.81 (0.87, 3.31)	1.69 (0.77, 5.12)	3.04 (0.86, 5.28)	2.61 (1.25, 5.01)	3.44 (0.77, 8.42)
Median (95% CI)	6.68 (3.52, NE)	NE (5.20, NE)	8.05 (3.53, NE)	4.24 (2.52, NE)	8.45 (2.57, NE)	NE (1.84, NE)	NE (5.03, NE)	NE (3.51, NE)	7.23 (3.52, NE)	NE (3.51, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (5.42, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

	Attack 20	Attack 21	Attack 22	Attack 23	Attack 24	Attack 25	Attack 26	Attack 27	Attack 28	Attack 29
N	29	28	28	26	24	20	19	19	18	16
n	29	28	28	26	24	20	19	19	18	16
Number of patients (n [%])										
Events [a]	13 (44.8)	11 (39.3)	7 (25.0)	10 (38.5)	9 (37.5)	8 (40.0)	12 (63.2)	8 (42.1)	8 (44.4)	7 (43.8)
Censored [b]	16 (55.2)	17 (60.7)	21 (75.0)	16 (61.5)	15 (62.5)	12 (60.0)	7 (36.8)	11 (57.9)	10 (55.6)	9 (56.3)
25th percentile (95% CI)	2.28 (0.29, 7.02)	3.00 (0.68, 5.18)	3.27 (0.83, NE)	2.45 (1.53, 7.59)	3.53 (0.50, 6.77)	1.95 (0.68, NE)	1.29 (0.41, 1.38)	1.28 (0.76, 2.55)	2.65 (0.26, 8.78)	1.13 (0.68, NE)
Median (95% CI)	NE (4.58, NE)	NE (3.00, NE)	NE (NE, NE)	NE (3.04, NE)	NE (3.53, NE)	NE (1.76, NE)	2.11 (1.29, NE)	NE (1.26, NE)	NE (2.65, NE)	NE (0.99, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (2.43, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

	Attack 30	Attack 31	Attack 32	Attack 33	Attack 34	Attack 35	Attack 36
N	15	13	13	13	12	12	11
n	15	13	13	13	12	12	11
Number of patients (n [%])							
Events [a]	8 (53.3)	4 (30.8)	4 (30.8)	5 (38.5)	4 (33.3)	3 (25.0)	4 (36.4)
Censored [b]	7 (46.7)	9 (69.2)	9 (69.2)	8 (61.5)	8 (66.7)	9 (75.0)	7 (63.6)
25th percentile (95% CI)	0.80 (0.26, 8.10)	4.97 (0.45, NE)	7.03 (0.50, NE)	1.18 (0.27, NE)	6.74 (0.80, NE)	NE (1.27, NE)	1.29 (0.65, NE)
Median (95% CI)	8.43 (0.79, NE)	NE (0.63, NE)	NE (3.54, NE)	NE (0.77, NE)	NE (0.82, NE)	NE (1.43, NE)	NE (0.77, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (8.10, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Note: In presentation of all attacks, N is the number of HAE attacks and n is number of analyzed HAE attacks. In presentation of each attack number, N is the number of patients and n is the number of analyzed patients. Time to reduction in severity (i.e. first incidence of decrease) was defined as Date/time of any decrease of symptom intensity from baseline for 2 time points in a row (with possible missing values in between) – Date/time of first IMP administration. Kaplan-Meier estimates of time to any decrease from baseline were presented by treated attack number for the attacks that had at least 10 patients in the total column.

[a] Patients with attacks who achieved the described event within 12 hours.

[b] Attacks were treated as right-censored at 12 hours if patients did not achieve any decrease from baseline as defined by PGI-S or received conventional attack treatment within 12 hours of the first IMP administration. In the case of discontinuation that prevented the event, attack is censored at the time of discontinuation (taken from last assessment done during the end of study visit). In the case of underivable time-to-event results due to lack of at least 2 post-baseline assessments, attacks were censored at time 0.

Source: KVD900-302 CSR Table 14.2.1.2.1

表 17:　　KVD900-302 試験：1 回目の本剤投与から 12 時間以内の重症度軽減までの時間－日本のみ（最大の解析対象集団）

	All Attacks	Attack 1	Attack 2	Attack 3	Attack 4
N	140	12	12	12	10
n	140	12	12	12	10
Number of patients (n [%])					
Events [a]	66 (47.1)	5 (41.7)	5 (41.7)	7 (58.3)	4 (40.0)
Censored [b]	74 (52.9)	7 (58.3)	7 (58.3)	5 (41.7)	6 (60.0)
25th percentile (95% CI)	1.93 (1.28, 2.78)	1.59 (0.26, NE)	1.19 (0.26, NE)	2.18 (0.51, 2.78)	1.07 (0.27, NE)
Median (95% CI)	NE (5.01, NE)	NE (0.76, NE)	NE (0.66, NE)	3.90 (0.77, NE)	NE (0.27, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (2.78, NE)	NE (1.28, NE)

Note: In presentation of all attacks, N is the number of HAE attacks and n is number of analyzed HAE attacks. In presentation of each attack number, N is the number of patients and n is the number of analyzed patients. Time to reduction in severity (i.e. first incidence of decrease) was defined as Date/time of any decrease of symptom intensity from baseline for 2 time points in a row (with possible missing values in between) – Date/time of first IMP administration. Kaplan-Meier estimates of time to any decrease from baseline were presented by treated attack number for the attacks that had at least 10 patients in the total column.

[a] Patients with attacks who achieved the described event within 12 hours.

[b] Attacks were treated as right-censored at 12 hours if patients did not achieve any decrease from baseline as defined by PGI-S or received conventional attack treatment within 12 hours of the first IMP administration. In the case of discontinuation that prevented the event, attack is censored at the time of discontinuation (taken from last assessment done during the end of study visit). In the case of underivable time-to-event results due to lack of at least 2 post-baseline assessments, attacks were censored at time 0.

Source: KVD900-302 CSR Table 14.2.1.2.2

完全な発作消失までの時間

合計1,706件のHAE発作について、完全な発作消失までの時間の解析を行った（表18）。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）であり、934件（54.7%）が1回目の本剤投与から24時間以内に完全な発作消失を達成した。複数回投与で完全な発作消失までの時間に特段の傾向は認められなかった。

1回目の本剤投与から24時間以内に、完全な発作消失を達成しなかった患者又はイベント発現までの時間の前に従来の発作治療薬を投与した患者は、24時間時点で打切りとした。

日本人患者では、合計 140 件の HAE 発作について、完全な発作消失までの時間を解析した。完全な HAE 発作消失までの時間の中央値（95% CI）は評価不能（すなわち 24 時間超）（24.00, 評価不能［>24］）であり、58 件（41.4%）の発作が 24 時間以内に完全な HAE 発作消失を達成した（表 19）。複数回投与で完全な発作消失までの時間に特段の傾向は認められなかった。

表 18: KVD900-302 試験：1 回目の本剤投与から 24 時間以内の完全な発作消失までの時間－全体（最大の解析対象集団）

	All Attacks	Attack 1	Attack 2	Attack 3	Attack 4	Attack 5	Attack 6	Attack 7	Attack 8	Attack 9
N	1706	134	125	115	103	94	85	75	68	61
n	1706	134	125	115	103	94	85	75	68	61
Number of patients (n [%])										
Events [a]	934 (54.7)	69 (51.5)	62 (49.6)	64 (55.7)	51 (49.5)	46 (48.9)	43 (50.6)	39 (52.0)	48 (70.6)	36 (59.0)
Censored [b]	772 (45.3)	65 (48.5)	63 (50.4)	51 (44.3)	52 (50.5)	48 (51.1)	42 (49.4)	36 (48.0)	20 (29.4)	25 (41.0)
25th percentile (95% CI)	7.06 (6.78, 8.41)	7.01 (3.70, 11.06)	8.49 (5.05, 11.09)	9.43 (7.01, 12.11)	6.78 (3.75, 11.01)	8.69 (5.02, 15.02)	7.01 (4.53, 12.99)	6.12 (3.72, 12.60)	7.04 (4.18, 9.02)	10.11 (4.46, 15.30)
Median (95% CI)	21.08 (21.01, 21.97)	21.33 (15.06, 24.00)	23.06 (20.11, NE)	21.07 (15.78, 24.00)	21.38 (12.16, NE)	21.90 (15.56, NE)	21.36 (15.02, NE)	21.14 (15.01, NE)	15.07 (9.44, 21.02)	22.44 (15.30, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (21.02, NE)	NE (NE, NE)

	Attack 10	Attack 11	Attack 12	Attack 13	Attack 14	Attack 15	Attack 16	Attack 17	Attack 18	Attack 19
N	58	50	49	45	42	38	36	35	33	31
n	58	50	49	45	42	38	36	35	33	31
Number of patients (n [%])										
Events [a]	38 (65.5)	28 (56.0)	29 (59.2)	27 (60.0)	25 (59.5)	21 (55.3)	21 (58.3)	18 (51.4)	17 (51.5)	18 (58.1)
Censored [b]	20 (34.5)	22 (44.0)	20 (40.8)	18 (40.0)	17 (40.5)	17 (44.7)	15 (41.7)	17 (48.6)	16 (48.5)	13 (41.9)
25th percentile (95% CI)	7.17 (3.52, 9.68)	7.58 (3.32, 12.13)	5.00 (2.70, 9.29)	3.55 (1.75, 12.81)	7.75 (1.89, 20.76)	3.07 (1.46, 9.02)	5.03 (1.45, 10.63)	5.02 (0.86, 12.42)	7.24 (1.76, 11.04)	8.42 (1.95, 16.26)
Median (95% CI)	12.71 (9.28, 21.01)	23.45 (11.03, NE)	15.29 (9.00, NE)	15.01 (9.39, NE)	21.08 (14.77, NE)	17.18 (6.85, NE)	21.04 (7.09, NE)	21.96 (7.37, NE)	20.52 (8.77, NE)	21.49 (10.77, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (20.77, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (24.00, NE)	NE (24.00, NE)	NE (NE, NE)	NE (24.00, NE)	NE (24.00, NE)	NE (NE, NE)	NE (24.00, NE)

	Attack 20	Attack 21	Attack 22	Attack 23	Attack 24	Attack 25	Attack 26	Attack 27	Attack 28	Attack 29
N	29	28	28	26	24	20	19	19	18	16
n	29	28	28	26	24	20	19	19	18	16
Number of patients (n [%])										
Events [a]	15 (51.7)	12 (42.9)	16 (57.1)	15 (57.7)	14 (58.3)	11 (55.0)	11 (57.9)	12 (63.2)	11 (61.1)	12 (75.0)
Censored [b]	14 (48.3)	16 (57.1)	12 (42.9)	11 (42.3)	10 (41.7)	9 (45.0)	8 (42.1)	7 (36.8)	7 (38.9)	4 (25.0)
25th percentile (95% CI)	5.07 (1.31, 15.01)	5.45 (1.02, 21.03)	18.01 (1.62, 23.68)	5.28 (1.53, 18.83)	5.48 (2.72, 14.76)	4.01 (1.35, 14.87)	5.01 (1.27, 7.73)	2.62 (0.76, 16.94)	9.03 (2.65, 9.63)	4.38 (0.89, 20.76)
Median (95% CI)	24.00 (7.19, NE)	NE (7.03, NE)	24.00 (21.04, NE)	21.63 (6.82, NE)	15.48 (5.48, NE)	18.07 (3.54, NE)	15.15 (5.01, NE)	17.32 (2.62, NE)	18.15 (9.03, NE)	20.90 (3.73, 24.00)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (24.00, NE)	NE (22.31, NE)	NE (23.03, NE)	NE (19.97, NE)	NE (21.17, NE)	NE (17.43, NE)	NE (21.01, NE)	NE (20.76, NE)

	Attack 30	Attack 31	Attack 32	Attack 33	Attack 34	Attack 35	Attack 36
N	15	13	13	13	12	12	11
n	15	13	13	13	12	12	11
Number of patients (n [%])							
Events [a]	7 (46.7)	5 (38.5)	7 (53.8)	7 (53.8)	5 (41.7)	5 (41.7)	6 (54.5)
Censored [b]	8 (53.3)	8 (61.5)	6 (46.2)	6 (46.2)	7 (58.3)	7 (58.3)	5 (45.5)
25th percentile (95% CI)	7.26 (1.48, 23.95)	15.24 (1.26, NE)	14.90 (1.78, 24.00)	16.64 (2.46, 24.00)	22.83 (2.44, NE)	17.16 (2.52, NE)	21.01 (1.38, 24.00)
Median (95% CI)	NE (6.77, NE)	NE (5.04, NE)	24.00 (12.11, NE)	24.00 (15.06, NE)	NE (21.01, NE)	NE (9.02, NE)	24.00 (9.84, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (23.95, NE)	NE (NE, NE)	NE (21.04, NE)	NE (24.00, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (21.64, NE)

Notes: In presentation of all attacks, N is the number of HAE attacks and n is the number of analyzed HAE attacks. In presentation of each attack number, N is the number of patients and n is the number of analyzed patients. Time to complete attack resolution was defined as Date/time of first rating of 'None' – Date/time of first IMP administration. Kaplan-Meier estimates of time to resolution was presented by treated attack number for the attacks that had at least 10 patients in the total column.

[a] Patients with analyzed attacks who achieved the described event within 24 hours.

[b] Attacks were treated as right-censored at 24 hours if patients did not achieve resolution defined as 'none' in PGI-S or received conventional attack treatment within 24 hours of the first IMP administration. In the case of discontinuation that prevented the event, attack is censored at the time of discontinuation (taken from last assessment done during the end of study visit). In the case of underivable time-to-event results due to lack of at least 1 post-baseline assessment, attacks were censored at time 0.

Source: KVD900-302 CSR Table 14.2.1.3.1

表 19:　KVD900-302 試験：1 回目の本剤投与から 24 時間以内の完全な発作消失までの時間－日本のみ（最大の解析対象集団）

	All Attacks	Attack 1	Attack 2	Attack 3	Attack 4
N	140	12	12	12	10
n	140	12	12	12	10
Number of patients (n [%])					
Events [a]	58 (41.4)	8 (66.7)	7 (58.3)	5 (41.7)	4 (40.0)
Censored [b]	82 (58.6)	4 (33.3)	5 (41.7)	7 (58.3)	6 (60.0)
25th percentile (95% CI)	8.92 (3.81, 12.06)	7.40 (0.26, 14.27)	2.39 (0.26, 17.90)	7.41 (1.77, NE)	7.02 (0.27, NE)
Median (95% CI)	NE (24.00, NE)	14.82 (3.54, NE)	19.00 (1.79, NE)	NE (2.27, NE)	NE (0.27, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (14.27, NE)	NE (17.90, NE)	NE (NE, NE)	NE (9.01, NE)

Notes: In presentation of all attacks, N is the number of HAE attacks and n is the number of analyzed HAE attacks. In presentation of each attack number, N is the number of patients and n is the number of analyzed patients. Time to complete attack resolution was defined as Date/time of first rating of 'None' – Date/time of first IMP administration. Kaplan-Meier estimates of time to resolution was presented by treated attack number for the attacks that had at least 10 patients in the total column.

[a] Patients with analyzed attacks who achieved the described event within 24 hours.

[b] Attacks were treated as right-censored at 24 hours if patients did not achieve resolution defined as 'none' in PGI-S or received conventional attack treatment within 24 hours of the first IMP administration. In the case of discontinuation that prevented the event, attack is censored at the time of discontinuation (taken from last assessment done during the end of study visit). In the case of underivable time-to-event results due to lack of at least 1 post-baseline assessment, attacks were censored at time 0.

Source: KVD900-302 CSR Table 14.2.1.3.2

喉頭浮腫発作に対する有効性

KVD900-301 試験では重度の喉頭浮腫発作は治験薬投与対象から除外したが、KVD900-302 では、2024 年 9 月 14 日の時点で、喉頭部の発作 32 件（軽度 7 件（21.9%）、中等度 15 件（46.9%）、重度/最重度 9 件（28.1%）、不明 1 件（3.1%））に対し、本剤による治療が行われた。
表 20 に統合データにおける頭部発作全体と重度/最重度の喉頭部発作別に主要評価項目と主要な副次評価項目を示した。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ことより、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判断した。

表 20：重症喉頭発作と全喉頭発作の有効性評価比較（KVD900-302：FAS、2024 年 9 月 14 日データカットオフ）

	Pooled Laryngeal Attacks	Severe/Very Severe Laryngeal Attacks
Number of Attacks	32	9
Time to Beginning of Symptom Relief within 12 Hours of the First IMP Administration		
25% Percentile (95% CI)	1.02 (0.28, 1.27)	1.30 (0.27, 1.76)
Median (95% CI)	1.72 (1.04, 3.18)	1.76 (0.27, 5.31)
75% Percentile (95% CI)	6.82 (1.78, NE)	5.31 (1.68, NE)
PGI-S: Time to First Incidence of Decrease from Baseline within 12 Hours of the First IMP Administration		
25% Percentile (95% CI)	1.22 (0.54, 1.88)	0.81 (0.26, 2.61)
Median (95% CI)	4.25 (1.39, 8.22)	2.61 (0.26, 5.31)
75% Percentile (95% CI)	NE (6.77, NE)	5.31 (1.80, NE)
PGI-S: Time to HAE Attack Resolution within 24 Hours of the First IMP Administration		
25% Percentile (95% CI)	5.11 (1.17, 9.68)	9.02 (0.62, 15.73)
Median (95% CI)	12.69 (7.19, NE)	15.73 (0.68, NE)
75% Percentile (95% CI)	NE (15.73, NE)	NE (12.6, NE)

Source: 別添 33-1 Tables JNDA-MI-33.1, JNDA-MI-33.2, JNDA-MI-33.3

有効性の結論

本剤は一貫した有効性を示し、中間解析のための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複数回投与により同様の結果が得られた。

有効性は反復使用でも維持された。症状緩和開始までの時間の全体中央値（95% CI）は2.20時間（1.93, 2.52）であり、大部分（66.9%）の発作が1回目の本剤投与から12時間以内に症状緩和開始を達成した。

重症度軽減までの時間の全体中央値（95% CI）は8.28時間（7.02, 評価不能［>12］）であり、46.3%の発作が1回目の本剤投与から12時間以内に重症度軽減を達成した。

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）であり、54.7%の発作が1回目の本剤投与から24時間以内に完全な発作消失を達成した。

複数回投与時の症状緩和開始までの時間、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、特段の傾向は認められなかった。日本人患者における有効性の結果は、全体集団と類似していた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2つの二重盲検、プラセボ対照、有効性試験（KVD900-201試験パート2及びKVD900-301試験）の併合解析の結果を示す。試験対象集団の結果、ベースライン時の疾患特性及び本剤で治療した発作の特性、併合した主要評価項目及び重要な副次評価項目並びに併合した主要評価項目及び重要な副次評価項目の部分集団解析などを以下に示す。

第3相検証試験における主要評価項目の部分集団解析についても個々に示す。

また、全試験を通しての結果の比較も示した。

試験間で用法用量が異なるため、本剤への曝露の程度の併合解析は解釈の限界があることから、個々の試験結果内で本剤投与の結果を示す（モジュール2.7.3.2）。

併合した有効性解析の統計学的結果を、全体集団と地域別（日本、日本以外）について、モジュール 5.3.5.3 に示す。また、付録 1 にも表を示す。

KVD900-201試験には日本人患者は登録されなかったため、日本人患者の併合解析の結果はKVD900-301試験のみを反映したものである。これらの結果は、モジュール2.7.3.2.2に詳述した。次項以降に示す結果は、特段の記載がない限り、全体集団のみの結果である。

2.7.3.3.1 被験者の内訳並びに人口統計学的及びベースライン特性

被験者の内訳

合計170例を二重盲検、プラセボ対照、有効性試験に組み入れ（KVD900-201試験パート2：60例、KVD900-301試験：110例）、そのうち121例（71.2%）が各試験を完了した（表21）。これらの試験はevent-driven試験であり、各試験において事前に定めた数の評価可能な発作に対する本剤による治療が行われた時点で中止するようにデザインした。この時点で、継続中の全患者の試験参加を中止し、最終来院を行い、KVD900-302試験に移行可能とした。したがって、最も多く報告された中止理由は、「治験依頼者による事前に定めた試験中止」（39例［全組入れ例数の22.9%］）であった。

表 21:　　患者の内訳（ISE 最大の解析対象集団）

	KVD900-201 Part 2 (N=60)	KVD900-301 (N=110)	Total (N=170)
Number of patients enrolled, n	60	110	170
Number of patients who completed trial, n[a] (%)	53 (88.3)	68 (61.8)	121 (71.2)
Number of patients who discontinued from trial, n (%)[b]	7 (11.7)	42 (38.2)	49 (28.8)
Protocol violation	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Lost to follow-up	0	2 (1.8)	2 (1.2)
Physician decision	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Withdrawal by subject	0	3 (2.7)	3 (1.8)
Trial terminated by sponsor	7 (11.7)	32 (29.1)	39 (22.9)
Other	0[c]	3 (2.7)	3 (1.8)

Note: The FAS included all randomized patients who received IMP from at least one period for respective qualifying HAE attack during KVD900-201 (Part 2) or KVD900-301.
[a] Trial completers included patients who treated all attacks and completed the trial completion visit in the respective trial.
[b] The percentage for each reason for discontinuation was based on total number of patients who enrolled in the trial.
[c] In the KVD900-201 CSR, patients who were terminated after the pre-specified number of evaluable attacks were treated were coded under “Other (early discontinuation per protocol; sufficient number of patients completed the trial)”; for ISE analyses, these patients were included under “Trial terminated by sponsor”.
Source: ISE J-NDA Table 1

データベース固定前に盲検解除された患者はいなかった。

患者の内訳はRegion-3の部分集団別にISE J-NDA Table 1.1に示した。

人口統計学的及びベースライン特性

KVD900-201試験パート2及びKVD900-301試験の患者を併合した人口統計学的及びベースライン特性の結果を表22に示す。

併合解析によると、平均年齢（SD）は38.0歳（14.43）（範囲：13～74歳）であった。小児（12歳以上18歳未満）13例を主要解析に含めた（全例がKVD900-301試験）。大部分の患者が女性（57.1%）であり、白人（89.4%）であった。ベースライン時の平均BMI（SD）は27.37 kg/m^2（5.98）であった。

ほとんどの患者が欧州（65.9%）又は北米（23.5%）の患者であった。KVD900-301試験では、日本（患者全体の4.1%）並びにオーストラリア及びイスラエル（患者全体の6.5%）の患者も参加した。

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、特筆すべき特徴の差はなかった。また、モジュール2.7.2に示したとおり、第1相ethno-bridging試験における本剤の各用量における日本人、中国人、白人の健康被験者の薬力学的プロファイルにも差はなかった。

全体での人口統計学的及びベースライン特性は、試験デザインによる違い（例：KVD900-201試験には小児は組み入れられなかった）を除き、KVD900-201試験パート2及びKVD900-301試験の患者間で概ね均衡していた。

表 22:　人口統計学的及びベースライン特性（ISE 最大の解析対象集団）

	KVD900-201 Part 2 (N=60)	KVD900-301 (N=110)	Total (N=170)
Age (years)			
Mean (SD)	38.6 (13.52)	37.7 (14.96)	38.0 (14.43)
Median (range)	39.5 (19, 68)	39.5 (13, 74)	39.5 (13, 74)
Age Group, n (%)			
Pediatrics (Age ≥12 - <18 years)	0	13 (11.8)	13 (7.6)
Adults (Age ≥18 - <65 years)	59 (98.3)	93 (84.5)	152 (89.4)
Geriatric (Age ≥65 years)	1 (1.7)	4 (3.6)	5 (2.9)
Sex, n (%)			
Female	31 (51.7)	66 (60.0)	97 (57.1)
Male	29 (48.3)	44 (40.0)	73 (42.9)
Race, n (%)			
White	60 (100)	92 (83.6)	152 (89.4)
Black or African American	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Asian	0	10 (9.1)	10 (5.9)
Not Reported	0	6 (5.5)	6 (3.5)
Other	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Weight (kg)			
Mean (SD)	81.07 (18.957)	77.86 (19.179)	78.99 (19.107)
Median (range)	80.10 (48.1, 144.6)	73.30 (41.0, 140.3)	74.80 (41.0, 144.6)
Height (m)			
Mean (SD)	1.722 (0.096)	1.684 (0.109)	1.697 (0.106)
Median (range)	1.730 (1.52, 1.97)	1.670 (1.45, 2.00)	1.700 (1.45, 2.00)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	27.24 (5.487)	27.44 (6.261)	27.37 (5.984)
Median (range)	26.56 (18.8, 40.9)	26.24 (18.2, 45.6)	26.42 (18.2, 45.6)
Country, n (%)			
Australia	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Austria	4 (6.7)	0	4 (2.4)
Bulgaria	0	4 (3.6)	4 (2.4)
Czechia	8 (13.3)	0	8 (4.7)
France	0	6 (5.5)	6 (3.5)
Germany	10 (16.7)	5 (4.5)	15 (8.8)
Greece	0	9 (8.2)	9 (5.3)
Hungary	2 (3.3)	2 (1.8)	4 (2.4)
Israel	0	10 (9.1)	10 (5.9)
Italy	11 (18.3)	5 (4.5)	16 (9.4)

	KVD900-201 Part 2 (N=60)	KVD900-301 (N=110)	Total (N=170)
Japan	0	7 (6.4)	7 (4.1)
North Macedonia	3 (5.0)	2 (1.8)	5 (2.9)
Netherlands	5 (8.3)	3 (2.7)	8 (4.7)
Poland	4 (6.7)	5 (4.5)	9 (5.3)
Portugal	0	3 (2.7)	3 (1.8)
Slovakia	0	2 (1.8)	2 (1.2)
Spain	0	4 (3.6)	4 (2.4)
United Kingdom	7 (11.7)	8 (7.3)	15 (8.8)
United States of America	6 (10.0)	34 (30.9)	40 (23.5)
Geographic Region, n (%)			
North America	6 (10.0)	34 (30.9)	40 (23.5)
Japan	0	7 (6.4)	7 (4.1)
Europe	54 (90.0)	58 (52.7)	112 (65.9)
Rest of the World	0	11 (10.0)[a]	11 (6.5)

The Full Analysis Set included all randomized patients who received IMP from at least one period for respective qualifying HAE attack during KVD900-201 (Part 2) or KVD900-301.
[a] Australia and Israel
Sources: ISE J-NDA Table 2

人口統計学的特性及びベースライン特性はRegion-3の部分集団別にISE J-NDA Table 2.1に要約した。

ベースライン時の疾患特性

KVD900-201試験パート2及びKVD900-301試験の患者を併合したベースライン時の疾患特性を表23に示す。

全体での併合解析におけるHAEと診断されてからの期間の平均値（SD）は16.8年（11.8）であった。スクリーニング前の最後の発作からの時間の平均値（SD）は35.5日（23.93）であった。

KVD900-301試験では、110例中101例（91.8%）がHAE I型、9例（8.2%）がHAE II型であった。KVD900-201試験では、HAE発作の種類は収集しなかった。

KVD900-301試験では、24例（21.8%）が試験参加時に安定した長期予防治療薬（ベロトラルスタット、ラナデルマブ、C1-INH製剤など）を使用しており、86例（78.2%）がHAEに対するオンデマンド治療薬のみを使用していた。KVD900-201試験では、試験デザインに従って、全例が試験参加時にオンデマンド治療薬のみを使用していた。

表 23:　　ベースライン時の疾患特性（ISE 最大の解析対象集団）

	KVD900-201 Part 2 (N=60)	KVD900-301 (N=110)	Total (N=170)
HAE Type			
Type I	0	101 (91.8)	101 (59.4)
Type II	0	9 (8.2)	9 (5.3)
Missing	60 (100)	0	60 (35.3)
Time Since HAE Diagnosis (Years)[a]			
Mean (SD)	20.3 (13.6)	14.9 (10.3)	16.8 (11.8)
Median (range)	19.1 (0.0, 66.0)	12.0 (0.2, 48.0)	14.0 (0.0, 66.0)
Current Treatment Regimen			
Prophylaxis	0	24 (21.8)	24 (14.1)
On Demand Only	60 (100)	86 (78.2)	146 (85.9)

[a] Time since HAE diagnosis = Date of Randomization – Date of Diagnosis
Source: ISE J-NDA Table 2

*本剤で治療した **HAE** 発作のベースライン特性*

KVD900-201試験パート2及びKVD900-301試験の患者における、本剤で治療したHAE発作のベースライン特性の用量群（本剤300 mg、本剤600 mg、プラセボ）別の結果を表24に示す。300 mg用量群のデータはKVD900-301試験のみのデータである（表3参照）。

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。本剤で治療した発作のベースライン特性の平均値において、用量群間で意味のある差は認められなかった。

全用量群を通して、ベースライン時点で全ての重症度（軽度、中等度、重度、非常に重度）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%、非常に重度2.4%であった。注：KVD900-201試験では、治験実施計画書に従って、軽度及び中等度（PGI-S分類に基づく）の発作のみを本剤治療に適格とした。KVD900-301試験では、あらゆる重症度を適格とした（ただし、重度の喉頭浮腫発作は除外した）。

全用量群を通して、最も多く報告されたベースライン時の発症部位は腹部（39.8%）、上肢／手（36.1%）、下肢／足（31.6%）であった。一部の発作では、ベースライン時の発症部位として頭部／顔面／頚部、胴体、性器及び喉頭／咽頭も報告された。

発作開始から1回目の本剤投与までの時間の中央値（IQR）は全体では32.5分（8.0～94.0）であった（300 mgで治療した発作では35.0分［6.0～130.0］、600 mgで治療した発作では32.0分［7.0～85.0］及びプラセボで治療した発作では32.0分［13.0～82.0］）。

表 24:　本剤で治療された HAE 発作のベースライン特性（ISE 最大の解析対象集団）

	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo	Total
Number of HAE attacks	87	151	139	377
Baseline PGI-S category, n[a] (%)				
n	85	151	139	375
None	0	2 (1.3)	2 (1.4)	4 (1.1)
Mild	36 (41.4)	67 (44.4)	67 (48.2)	170 (45.1)
Moderate	35 (40.2)	62 (41.1)	56 (40.3)	153 (40.6)
Severe	12 (13.8)	17 (11.3)	10 (7.2)	39 (10.3)
Very Severe	2 (2.3)	3 (2.0)	4 (2.9)	9 (2.4)
Missing	2 (2.3)	0	0	2 (0.5)
Time from onset of attack to the first IMP administration (minutes)				
n	86	151	139	376
Mean (SD)	96.2 (138.40)	101.5 (206.59)	102.1 (190.14)	100.5 (186.34)
Median (range)	35.0 (0, 634)	32.0 (0, 1383)	32.0 (0, 1325)	32.5 (0, 1383)
Q1, Q3	6.0, 130.0	7.0, 85.0	13.0, 82.0	8.0, 94.0
Time from onset of attack to the first IMP administration category, n (%)				
< 30 minutes	40 (46.0)	63 (41.7)	54 (38.8)	157 (41.6)
≥30-< 60 minutes	13 (14.9)	40 (26.5)	39 (28.1)	92 (24.4)
≥60 minutes	33 (37.9)	48 (31.8)	46 (33.1)	127 (33.7)
Missing	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
Baseline primary attack locations[b]				
Head/Face/Neck	9 (10.3)	11 (7.3)	9 (6.5)	29 (7.7)
Torso	5 (5.7)	6 (4.0)	7 (5.0)	18 (4.8)
Arms/Hands	29 (33.3)	57 (37.7)	50 (36.0)	136 (36.1)
Genitals	2 (2.3)	12 (7.9)	9 (6.5)	23 (6.1)
Legs/Feet	22 (25.3)	51 (33.8)	46 (33.1)	119 (31.6)
Abdomen	35 (40.2)	60 (39.7)	55 (39.6)	150 (39.8)
Larynx/Throat	2 (2.3)	2 (1.3)	4 (2.9)	8 (2.1)
Baseline primary pooled attack locations 1[c]				
Laryngeal	2 (2.3)	2 (1.3)	4 (2.9)	8 (2.1)
Abdominal only	24 (27.6)	48 (31.8)	43 (30.9)	115 (30.5)
Subcutaneous only	49 (56.3)	89 (58.9)	81 (58.3)	219 (58.1)
Abdominal and Subcutaneous	10 (11.5)	12 (7.9)	11 (7.9)	33 (8.8)
Missing	2 (2.3)	0	0	2 (0.5)

[a] PGI-S score was transformed into numeric values: 0=none, 1= mild, 2=moderate, 3=severe, and 4=very severe.
[b] One patient could have been summarized in several attack locations.

[c] Baseline primary pooled attack locations 1 used the following locations: Laryngeal: an attack involving at least one laryngeal location, including the larynx/throat, regardless of other locations involved; Abdominal only: an attack with Abdomen location only; Subcutaneous only: an attack with Arms/Hands, Genitals, Legs/Feet, Head/Face/Neck, or Torso location(s) only; Abdominal and Subcutaneous: an attack with at least one abdominal location and at least one subcutaneous location.
Source: ISE J-NDA Table 7.1

本剤で治療した発作のベースライン特性はRegion-3の部分集団別にISE J-NDA Table 7.2に示した。

FASにおける本剤曝露量及びRegion-3の部分集団における本剤曝露量を、それぞれISE J-NDA Table 3及びISE J-NDA Table 3.1に示した。曝露量についての詳細はモジュール2.7.4に示した。

2.7.3.3.2 有効性結果の併合解析（プラセボ対照第 2 相及び第 3 相試験）

主要評価項目：症状緩和開始までの時間

Gehanスコアの線形混合モデル及び症状緩和開始までの時間のKaplan-Meier解析の用量群別の結果を表25に示す。症状緩和開始までの時間のKaplan-Meierプロットを図6に示す。1回目の本剤投与から12時間以内に、2回の時点連続で症状緩和を達成しなかった患者又はイベント発現までの時間の前に従来の発作治療薬を投与した患者は、12時間時点で打切りとした。

症状緩和開始までの時間の中央値（95% CI）は、300 mgで治療した発作では1.61時間（1.28, 2.27）、600 mgで治療した発作では1.83時間（1.50, 2.27）、プラセボで治療した発作では8.30時間（4.00, 評価不能［>12］）であった。

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）及び600 mg（名目p<0.0001）で治療した発作の方が短かった。

表 25: 1 回目の本剤投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間（ISE 最大の解析対象集団）

	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo
n	87	151	139
Number of attacks			
Events[a]	66 (75.9)	116 (76.8)	69 (49.6)
Censored[b]	21 (24.1)	35 (23.2)	70 (50.4)
Time to beginning of symptom relief[c]			
25th percentile (95% CI)	0.78 (0.77, 0.98)	1.00 (0.93, 1.29)	1.54 (1.06, 2.28)
Median (95% CI)	1.61 (1.28, 2.27)	1.83 (1.50, 2.27)	8.30 (4.00, NE)
75th percentile (95% CI)	7.04 (2.28, NE)	4.34 (3.00, NE)	NE (NE, NE)
Nominal p-value (active vs. placebo)	0.0001	<0.0001	-

Note: n is number of IMP-treated HAE attacks. The number of IMP-treated HAE attacks is equivalent to the number of patients in each group.
[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. Attacks were treated as right-censored at 0 hour if a time-to-event result could not be derived. 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 time to beginning of symptom relief within 12 hours.
Source: ISE J-NDA Table 4.1

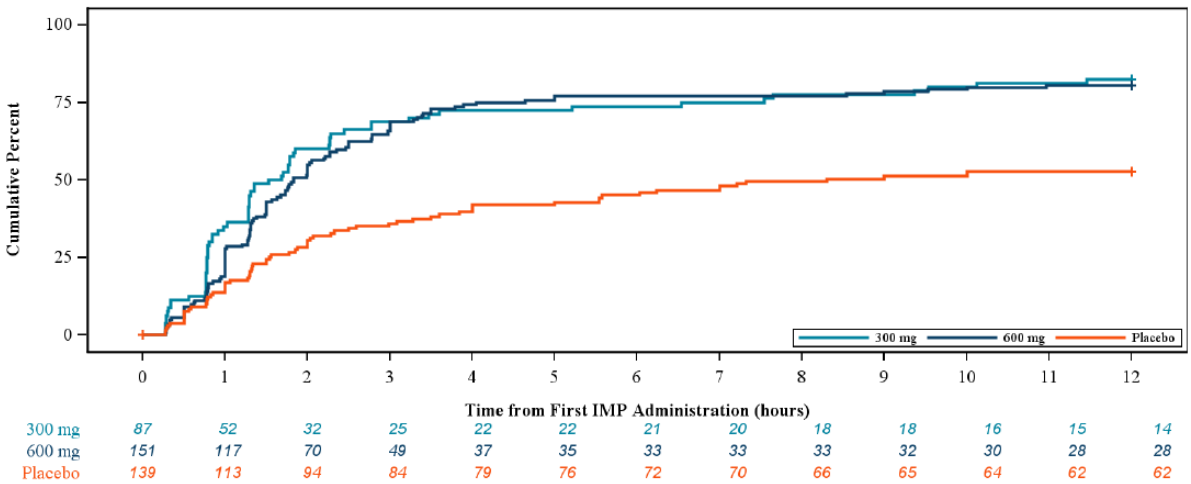


図 6: **1 回目の本剤投与から 12 時間以内の症状緩和開始までの時間の Kaplan-Meier プロット（ISE 最大の解析対象集団）**

Results come from Kaplan-Meier model used to analyze time to beginning of symptom relief within 12 hours.
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 two 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) which was immediately followed by another rating of “a little better” or higher (without missing values in between) – Date/time of first IMP administration.
Patients 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. Attacks were treated as right-censored at 0 hour if a time-to-event result could not be derived. In the case of discontinuation that prevented event “a little better” or higher HAE attack rating occurrence, patients was censored at the time of discontinuation.
Censored patients are marked as ‘+’ in the figure.
Source: ISE J-NDA Figure 1

重要な副次評価項目：重症度軽減までの時間

Gehanスコアの線形混合モデル及び重症度軽減までの時間のKaplan-Meier解析の用量群別の結果を表26に示す。重症度軽減までの時間のKaplan-Meierプロットを図7に示す。1回目の本剤投与から12時間以内に、2回の時点連続で重症度軽減を達成しなかった患者又はイベント発現までの時間の前に従来の発作治療薬を投与した患者は、12時間時点で打切りとした。

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, >12）、600 mgで治療した発作では9.14時間（5.53, 評価不能［>12］）及びプラセボで治療した発作では12時間超であった。

重症度軽減までの時間は、プラセボと比較して、本剤300 mg（名目p=0.0038）及び600 mg（名目p<0.0001）で治療した発作の方が短かった。

表 26:　1 回目の本剤投与から 12 時間以内の重症度軽減までの時間（ISE 最大の解析対象集団）

	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo
n	87	151	139
Number of attacks			
Events[a]	44 (50.6)	79 (52.3)	38 (27.3)
Censored[b]	43 (49.4)	72 (47.7)	101 (72.7)
Time to reduction in severity[c]			
25th percentile (95% CI)	1.53 (0.85, 2.78)	2.27 (1.68, 2.83)	7.57 (4.00, NE)
Median (95% CI)	9.27 (4.08, NE)	9.14 (5.53, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Nominal p-value (active vs. placebo)	0.0038	<0.0001	-

Note: n is number of IMP-treated HAE attacks. The number of IMP-treated HAE attacks is equivalent to the number of patients in each group.
[a] Attacks that achieved the described event within 12 hours.
[b] Attacks were treated as right-censored at 12 hours if they did not have a reduction in severity, defined as decrease in PGI-S score from baseline for 2 time points in a row or received conventional attack treatment within 12 hours of the first IMP administration. Attacks were treated as right-censored at 0 hour if a time-to-event result could not be derived. Patients who discontinued the trial were right-censored at the time of discontinuation.
[c] Kaplan-Meier estimates for time to reduction in severity (i.e. first incidence of decrease within 12 hours)
Source: ISE J-NDA Table 5.1

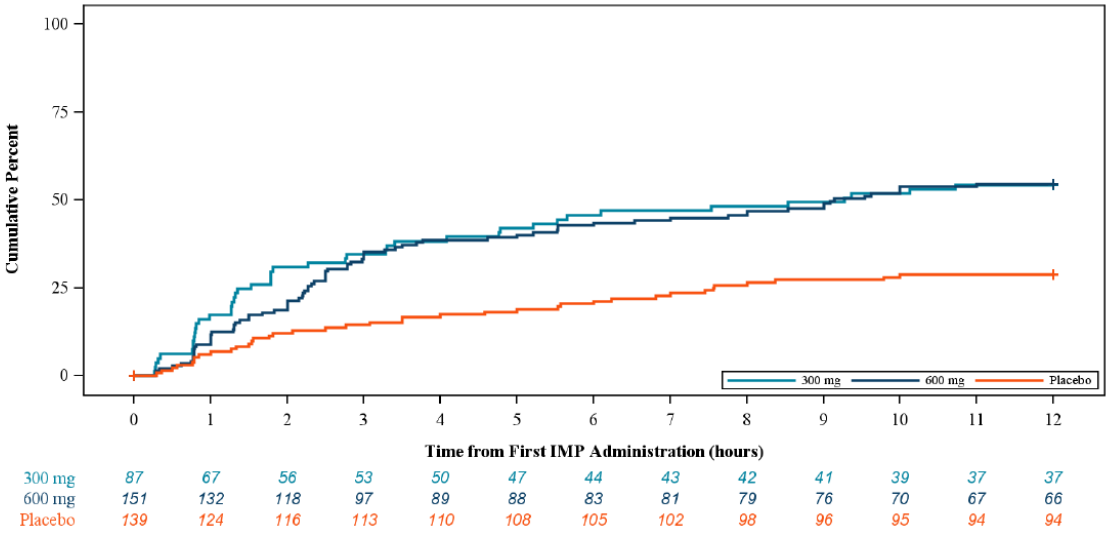


図 7:　1 回目の本剤投与から 12 時間以内の重症度軽減までの時間の Kaplan-Meier プロット（ISE 最大の解析対象集団）

Results come from Kaplan-Meier model used to analyze time to reduction in severity, defined as time to first incidence of decrease within 12 hours. Time to first incidence of decrease from baseline for 2 time points in a row (hours) = Date/time of first incidence of decrease of symptom intensity from baseline for 2 time points in a row (with possible missing values in between) – Date/time of first IMP administration.
Patients were treated as right-censored at 12 hours if they did not have a decrease in PGI-S score from baseline for 2 time points in a row or received conventional attack treatment within 12 hours of the first IMP administration. Attacks were treated as right-censored at 0 hour if a time-to-event result could not be derived.
Censored patients are marked as '+' in the figure.
Source: ISE J-NDA Figure 2

重要な副次評価項目：完全な発作消失までの時間

Gehanスコアの線形混合モデル及び完全な発作消失（1回目の本剤投与から24時間以内にPGI-Sが「なし」となる、と定義）までの時間のKaplan-Meier解析の用量群別の結果を表27に示す。24時間以内の完全な発作消失までの時間のKaplan-Meierプロットを図8に示す。1回目の本剤投与から24時間以内に、完全な発作消失が認められなかった患者、又はイベント発現までの時間の前に従来の発作治療薬を投与した患者は、24時間時点で打切りとした。

完全な発作消失が認められた患者数及び割合は、300 mgで治療した発作では37例（42.5%）、600 mgで治療した発作では77例（51.0%）、プラセボで治療した発作では38例（27.3%）であった。完全な発作消失に達した発作では、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（すなわち24時間超）（16.60, 評価不能［>24］）、600 mgで治療した発作では24.00時間（15.06, 評価不能［>24］）及びプラセボで治療した発作では24時間超であった。

完全な発作消失までの時間は、プラセボと比較して、本剤300 mg（名目p=0.0021）及び600 mg（名目p<0.0001）で治療した発作の方が短かった。

表 27:　1 回目の本剤投与から 24 時間以内の完全な発作消失までの時間（ISE 最大の解析対象集団）

	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo
n	87	151	139
Number of attacks			
Events[a]	37 (42.5)	77 (51.0)	38 (27.3)
Censored[b]	50 (57.5)	74 (49.0)	101 (72.7)
Time to complete attack resolution[c]			
25th percentile (95% CI)	8.58 (4.08, 13.13)	7.00 (4.00, 9.00)	19.59 (12.00, NE)
Median (95% CI)	NE (16.60, NE)	24.00 (15.06, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Nominal p-value (active vs. placebo)	0.0021	<0.0001	-

Note: n is number of IMP-treated HAE attacks. The number of IMP-treated HAE attacks is equivalent to the number of patients in each group.
[a] Attacks that achieved the described event within 12 hours.
[b] Attacks were treated as right-censored at 24 hours if they did not have a HAE attack resolution or received conventional attack treatment within 24 hours of IMP administration. Attacks were treated as right-censored at 0 hour if a time-to-event result could not be derived. Patients who discontinued the study were right-censored at the time of discontinuation.
[c] Kaplan-Meier estimates for time to HAE attack resolution within 24 hours
Source: ISE J-NDA Table 6.1

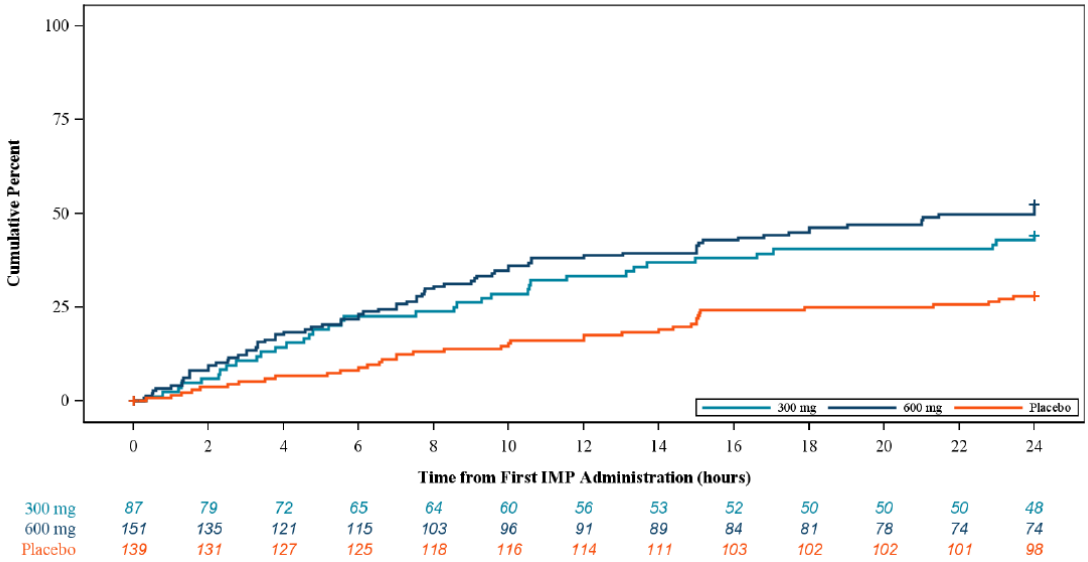


図 8: **1 回目の本剤投与から 24 時間以内の完全な発作消失までの時間の Kaplan-Meier プロット（ISE 最大の解析対象集団）**

Results come from Kaplan-Meier model used to analyze time to HAE attack resolution within 24 hours.
Time to HAE attack resolution (hours) = Date/time of first rating of "None"– Date/time of first IMP administration.
早速かったPatients were treated as right-censored at 24 hours if they did not have a HAE attack resolution or received conventional attack treatment within 24 hours of IMP administration. Attacks were treated as right-censored at 0 hour if a time-to-event result could not be derived.
Censored patients are marked as '+' in the figure.
Source: ISE J-NDA Figure 3

部分集団の結果の比較

いずれの二重盲検試験も、部分集団内の治療効果の統計学的検定を行うために十分な検出力を備えていなかった。しかし、主要有効性評価項目及び重要な副次有効性評価項目の併合解析の結果は全部分集団での全体の結果と概ね一致した。

第3相検証試験（KVD900-301試験）の主要有効性評価項目及び重要な副次有効性評価項目の解析結果は全部分集団での全体の結果と一致した。

KVD900-302 試験では、発作回数別に解析したときの部分集団での結果も全体の結果と一致した。

詳細は以下に示す。

部分集団別の併合有効性解析の結果

年齢

全体的に、小児及び成人患者ともに、症状緩和開始までの時間はプラセボと比較して、本剤300及び600 mgで治療した発作の方が短かったなお、高齢（65歳以上）患者の症例数は少なかったため、解釈には注意を要する（表28）。

表 28:　主要評価項目の年齢別の併合解析結果（ISE 最大の解析対象集団）

	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo
Pediatrics (≥12 - <18 years)			
n	10	11	9
Number of attacks			
Events[a]	8 (80.0)	8 (72.7)	5 (55.6)
Censored[b]	2 (20.0)	3 (27.3)	4 (44.4)
Time to beginning of symptom relief[c]			
25th percentile (95% CI)	1.29 (0.28, 2.27)	0.79 (0.33, 2.27)	1.34 (0.56, 5.54)
Median (95% CI)	2.27 (0.28, 9.36)	2.16 (0.33, 9.53)	5.54 (0.56, NE)
75th percentile (95% CI)	7.55 (1.70, NE)	9.53 (2.05, NE)	NE (1.55, NE)
Adults (≥18 to <65 years)			
n	75	136	126
Number of attacks			
Events[a]	56 (74.7)	105 (77.2)	61 (48.4)
Censored[b]	19 (25.3)	31 (22.8)	65 (51.6)
Time to beginning of symptom relief[c]			
25th percentile (95% CI)	0.78 (0.77, 0.98)	1.00 (0.93, 1.29)	1.78 (1.00, 2.33)
Median (95% CI)	1.53 (1.03, 2.27)	1.79 (1.50, 2.21)	9.50 (4.00, NE)
75th percentile (95% CI)	6.54 (2.28, NE)	3.89 (3.00, NE)	NE (NE, NE)
Geriatric (≥65 years)			
n	2	4	4
Number of attacks			
Events[a]	2 (100)	3 (75.0)	3 (75.0)
Censored[b]	0	1 (25.0)	1 (25.0)
Time to beginning of symptom relief[c]			
25th percentile (95% CI)	0.79 (0.79, NE)	1.57 (1.30, 9.00)	2.02 (1.06, 6.03)
Median (95% CI)	1.04 (0.79, NE)	5.42 (1.30, NE)	4.51 (1.06, NE)
75th percentile (95% CI)	1.28 (0.79, NE)	NE (1.30, NE)	NE (1.06, NE)

Note: n is number of IMP-treated HAE attacks. The number of IMP-treated HAE attacks is equivalent to the number of patients in each group.
Note: 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) which was 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.Attacks were treated as right-censored at 0 hour if a time-to-event result can't be derived. 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 time to beginning of symptom relief within 12 hours.
Source: ISE J-NDA Table 4.4

重要な副次評価項目についての年齢別の併合解析結果は全体集団の結果と一致した。その結果をISE J-NDA Table 5.4及びISE J-NDA Table 6.4に示す。

KVD900-301検証試験のみの解析を行ったところ、300及び600 mgで治療した発作とプラセボで治療した発作についての主要有効性評価項目及び重要な副次有効性評価項目の結果は全ての年齢群でFASの結果と類似していた（KVD900-301 CSR Table 14.2.2.1.2; KVD900-301 CSR Table 14.2.3.1.2; KVD900-301 CSR Table 14.2.4.1.2）。

ベースライン時の発作部位

全体的に、症状緩和開始までの時間は、ベースライン時の発作部位にかかわらずプラセボと比較して、本剤300及び600 mgで治療した発作の方が短かった（表29; ISE J-NDA Table 4.6.2; ISE J-NDA Table 4.6.3）。

KVD900-301試験で計画した解析の症例数が少なかったために、併合解析での喉頭浮腫発作の中央値及びCIは概して評価不能であった。このため、探索的な目的で2つの第3相試験（KVD900-301試験及びKVD900-302試験）を統合したad hoc解析を行い、本剤300及び600 mgの個別の結果、本剤の2用量を併合した結果及びプラセボの結果を示した（表30）。第3相試験では、合計36件の喉頭浮腫発作が本剤により治療された。全試験を通して、喉頭浮腫発作の主要評価項目の解析結果は全体の結果と一致し、症状緩和開始までの時間の中央値（95% CI）は、600 mgで治療した発作（34件）では1.76時間（1.04, 5.31）、300 mgで治療した発作と600 mgで治療した発作の併合（36件）では1.76時間（1.04, 5.31）及びプラセボで治療した発作（4件）では5.57時間（0.28, 評価不能［>12］）であった。300 mg単独で治療した発作の中央値（95% CI）は、発作数が少なかった（2件）ために評価不能であった。

表 29: 主要評価項目のベースライン時の主な発作部位にみた併合解析の結果（ISE 最大の解析対象集団）

	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo
Abdominal Only			
n	24	48	43
Number of attacks			
Events[a]	17 (70.8)	35 (72.9)	24 (55.8)
Censored[b]	7 (29.2)	13 (27.1)	19 (44.2)
Time to beginning of symptom relief[c]			
25th percentile (95% CI)	0.77 (0.28, 0.79)	0.85 (0.77, 1.30)	1.06 (0.77, 2.07)
Median (95% CI)	0.79 (0.77, 5.21)	1.50 (1.00, 2.00)	5.00 (1.85, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (0.81, NE)	3.79 (1.83, NE)	NE (NE, NE)
SC only			
n	49	89	81
Number of attacks			
Events[a]	42 (85.7)	68 (76.4)	35 (43.2)
Censored[b]	7 (14.3)	21 (23.6)	46 (56.8)
Time to beginning of symptom relief[c]			
25th percentile (95% CI)	0.98 (0.77, 1.29)	1.29 (1.00, 1.50)	2.04 (1.34, 4.00)
Median (95% CI)	1.65 (1.28, 2.27)	2.28 (1.77, 3.00)	NE (6.03, NE)
75th percentile (95% CI)	2.78 (1.85, 7.65)	9.27 (3.39, NE)	NE (NE, NE)

	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo
Abdominal and SC			
n	10	12	11
Number of attacks			
Events[a]	7 (70.0)	12 (100)	8 (72.7)
Censored[b]	3 (30.0)	0	3 (27.3)
Time to beginning of symptom relief[c]			
25th percentile (95% CI)	0.84 (0.30, 2.78)	0.41 (0.28, 1.02)	0.78 (0.50, 2.50)
Median (95% CI)	2.23 (0.30, NE)	1.11 (0.29, 2.00)	1.66 (0.50, 6.23)
75th percentile (95% CI)	NE (1.69, NE)	1.88 (1.02, NE)	6.23 (0.82, NE)

Note: n is number of IMP-treated HAE attacks. The number of IMP-treated HAE attacks is equivalent to the number of patients in each group.
Note: 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) which was 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. Attacks were treated as right-censored at 0 hour if a time-to-event result can't be derived. 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 time to beginning of symptom relief within 12 hours.
Source: ISE J-NDA Table 4.6.1

表 30: 主要評価項目の喉頭浮腫発作についての第 3 相試験の併合解析の結果（KVD900-301 試験及び KVD900-302 試験）

	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Sebetralstat 300 mg + 600 mg	Placebo
N	2	16	18	4
n	2	34	36	4
Number of attacks				
Events[a]	0	22 (64.7)	22 (61.1)	2 (50.0)
Censored[b]	2 (100)	12 (35.3)	14 (38.9)	2 (50.0)
Time to beginning of symptom relief[c]				
25th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	1.02 (0.28, 1.27)	1.02 (0.28, 1.27)	0.28 (0.28, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	1.76 (1.04, 5.31)	1.76 (1.04, 5.31)	5.57 (0.28, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	7.06 (1.81, NE)	7.06 (1.81, NE)	NE (0.28, NE)

N = Number of patients who had laryngeal attacks; n = Number of HAE laryngeal attacks
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) which was 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. Attacks were treated as right-censored at 0 hour if a time-to-event result can't be derived. 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 time to beginning of symptom relief within 12 hours.
Source: ISE J-NDA_A301-30.1-ad hoc

ベースライン時の発作部位2及び3を併合した主要評価項目の解析結果をそれぞれISE J-NDA Table 4.6.2及びISE J-NDA Table 4.6.3に示す。

ベースライン時の発作部位別にみた重要な副次評価項目の併合解析結果は全体集団の結果と一致した。その結果をISE J-NDA Table 5.6.1及びISE J-NDA Table 6.6.1（ベースライン時の主要発作部位1）、ISE J-NDA Table 5.6.2及びISE J-NDA Table 6.6.2（ベースライン時の主要発作部位2）並びにISE J-NDA Table 5.6.3及びISE J-NDA Table 6.6.3（ベースライン時の主要発作部位3）に示す。喉頭浮腫発作についての重要な副次評価項目の併合解析の結果も全体の結果と一致した（ISE J-NDA_A301-30.2-ad hoc及びISE J-NDA_A301-30.3-ad hoc）。

ベースライン時の発作重症度

ベースライン時の発作重症度別にみた症状緩和開始までの時間は、プラセボと比較して、本剤で治療した発作の方が短かった（表31）。

表 31: 主要評価項目のベースライン時の発作重症度別の併合解析結果（ISE 最大の解析対象集団）

	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo
None or Mild			
n	36	69	69
Number of attacks			
Events[a]	29 (80.6)	53 (76.8)	33 (47.8)
Censored[b]	7 (19.4)	16 (23.2)	36 (52.2)
Time to beginning of symptom relief[c]			
25th percentile (95% CI)	0.78 (0.28, 1.28)	1.28 (0.85, 1.50)	2.33 (1.00, 4.00)
Median (95% CI)	1.70 (0.84, 2.28)	2.00 (1.50, 3.00)	NE (5.00, NE)
75th percentile (95% CI)	3.47 (2.27, NE)	9.27 (3.00, NE)	NE (NE, NE)
Moderate			
n	35	62	56
Number of attacks			
Events[a]	26 (74.3)	46 (74.2)	31 (55.4)
Censored[b]	9 (25.7)	16 (25.8)	25 (44.6)
Time to beginning of symptom relief[c]			
25th percentile (95% CI)	0.78 (0.34, 1.28)	1.00 (0.77, 1.29)	1.31 (0.79, 1.85)
Median (95% CI)	1.56 (0.85, 3.60)	1.75 (1.29, 2.21)	3.54 (1.85, NE)
75th percentile (95% CI)	7.95 (1.79, NE)	3.31 (2.35, NE)	NE (NE, NE)
Severe or Very Severe			
n	14	20	14
Number of attacks			
Events[a]	11 (78.6)	17 (85.0)	5 (35.7)
Censored[b]	3 (21.4)	3 (15.0)	9 (64.3)
Time to beginning of symptom relief[c]			
25th percentile (95% CI)	0.79 (0.28, 1.30)	0.79 (0.28, 1.35)	3.85 (0.28, NE)
Median (95% CI)	1.41 (0.78, 2.78)	1.70 (0.79, 3.41)	NE (1.54, NE)
75th percentile (95% CI)	2.78 (1.30, NE)	3.45 (1.73, NE)	NE (NE, NE)

Note: n is number of IMP-treated HAE attacks. The number of IMP-treated HAE attacks is equivalent to the number of patients in each group.

Note: 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) which was 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. Attacks were treated as right-censored at 0 hour if a time-to-event result can't be derived. 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 time to beginning of symptom relief within 12 hours.
Source: ISE J-NDA Table 4.7

ベースライン時の発作重症度別にみた重要な副次評価項目の併合解析結果は全体集団の結果と一致した。その結果をISE J-NDA Table 5.7及びISE J-NDA Table 6.7に示す。

地域

症状緩和開始までの時間を地域別（日本と日本以外）で比較したとき、いずれも本剤 300 mg 及び 600 mg で治療した発作の方がプラセボで治療した発作より短かった（表 32）。

表 32: 主要評価項目の地域別の併合解析結果（ISE 最大の解析対象集団）

	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat600 mg	Placebo
Japan			
n	6	6	5
Number of attacks			
Events[a]	5 (83.3)	6 (100)	4 (80.0)
Censored[b]	1 (6.7)	0	1 (20.0)
Time to beginning of symptom relief[c]			
25th percentile (95% CI)	0.91 (0.34, 2.27)	1.21 (0.28, 1.83)	3.28 (0.28, 8.30)
Median (95% CI)	2.06 (0.34, NE)	1.56 (0.28, NE)	7.22 (0.28, NE)
75th percentile (95% CI)	2.27 (0.91, NE)	2.97 (1.21, NE)	8.30 (0.28, NE)
Rest of World			
n	81	145	134
Number of attacks			
Events[a]	61 (75.3)	110 (75.9)	65 (48.5)
Censored[b]	20 (24.7)	35 (24.1)	69 (51.5)
Time to beginning of symptom relief[c]			
25th percentile (95% CI)	0.78 (0.77, 0.98)	1.00 (0.93, 1.30)	1.54 (1.06, 2.07)
Median (95% CI)	1.44 (1.28, 2.27)	1.91 (1.50, 2.27)	9.50 (4.00, NE)
75th percentile (95% CI)	7.55 (2.44, NE)	4.64 (3.00, NE)	NE (NE, NE)

Note: n is number of IMP-treated HAE attacks. The number of IMP-treated HAE attacks is equivalent to the number of patients in each group.
Note: 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) which was 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. Attacks were treated as right-censored at 0 hour if a time-to-event result can't be derived. 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 time to beginning of symptom relief within 12 hours.
Source: ISE J-NDA Table 4.5.3

主要評価項目及び重要な副次評価項目の併合解析の結果は、他の地域別の解析において、全体の結果と概ね一致していた。（ISE J-NDA Table 4.5.1、ISE J-NDA Table 4.5.2、ISE J-NDA Table 5.5.1、ISE J-NDA Table 5.5.2、ISE J-NDA Table 5.5.3、ISE J-NDA Table 6.5.1、ISE J-NDA Table 6.5.2、ISE J-NDA Table 6.5.3）。

併合解析からのその他の部分集団の結果

以下に関する部分集団別にみた主要評価項目及び重要な副次評価項目の併合解析結果は全体の結果と概ね一致した。

- 性別（ISE J-NDA Table 4.2, ISE J-NDA Table 5.2, ISE J-NDA Table 6.2）
- 人種（ISE J-NDA Table 4.3, ISE J-NDA Table 5.3, ISE J-NDA Table 6.3）
- 体重（ISE J-NDA Table 4.9, ISE J-NDA Table 5.9, ISE J-NDA Table 6.9）
- 発作開始から1回目の投与までの時間（ISE J-NDA Table 4.8.1, ISE J-NDA Table 4.8.2, ISE J-NDA Table 5.8.1, ISE J-NDA Table 5.8.2, ISE J-NDA Table 6.8.1, ISE J-NDA Table 6.8.2）

部分集団別にみた第３相検証試験の主要評価項目の結果

上記に示した併合解析に基づく部分集団に加え、KVD900-301試験では個別に部分集団別の有効性結果の解析を行った。

KVD900-301試験で個別に行った主要有効性評価項目及び重要な副次有効性評価項目の解析結果は、解析した全ての部分集団（長期予防治療の有無やHAE型などのKVD900-201試験では設定しなかった部分集団［したがって、統合解析の一部ではない］を含む）について、全体の結果と一致した。

KVD900-301試験における部分集団別の完全な有効性解析はKVD900-301 CSRに示す。

2.7.3.3.3 試験間での有効性比較

複数のアウトカム指標を用いて、プラセボと比較した本剤300及び600 mgの有効性が一貫して示された。

発作開始後速やかに、患者自身が本剤を投与した。発作開始から本剤投与までの時間の中央値（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）及び継続中の非盲検継続投与KVD900-302試験のデータカットオフ時点（2024年9月14日）では10.0分（1.0～69.0）であった。KVD900-302試験の小児患者（12歳以上18未満）での発作開始から1回目の本剤投与までの時間の中央値（IQR）は9.0分（1.0～70.0）であった。

症状緩和開始までの時間は、当初、第2相試験（KVD900-201試験）において副次評価項目として評価した。症状緩和開始までの時間はプラセボよりも本剤投与時の方が短かった（p<0.0001）。本剤とプラセボでの症状緩和開始までの時間の中央値はそれぞれ1.6時間と9.0時間であった。KVD900-201試験の結果が良好であったことを受け、また医師及びHAE患者から得られた意見に基づき、症状緩和開始までの時間（1回目の本剤投与から12時間以内の連続した2回の時点でPGI-Cが「やや改善した」以上となるまでの時間と定義）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。

KVD900-301試験は主要評価項目を達成した。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（調整済みp<0.0001）又は600 mg（調整済みp=0.0013）で治療した発作の方が統計学的に有意に短かった（300 mg、600 mg及びプラセボで治療した発作の症状緩和までの時間の中央値はそれぞれ1.61、1.79及び6.72時間）。1回目の本剤投与から12時間以内に症状緩和開始を達成した発作は、プラセボと比較して、本剤投与時の方が多かった（300 mg：66件［75.9%］、600 mg：71件［76.3%］、プラセボ：41件［48.8%］）。二重盲検プラセボ対照試験の併合解析の結果でも主要評価項目を同様に達成し、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（p=0.0001）又は600 mgで治療した発作（名目p<0.0001）の方が短かった。

KVD900-301試験では、重要な副次評価項目も達成し、統計学的有意性が示された。重症度軽減までの時間は、プラセボと比較して、300 mg（調整済みp=0.0036）又は600 mg（調整済みp=0.0032）で治療した発作の方が統計学的に有意に短かった。1回目の本剤投与後12時間以内に重症度軽減を達成した発作は、プラセボ（26件［31.0%］）と比較して、300 mg（44件［50.6%］）及び600 mg（49件［52.7%］）投与の方が多かった。また、完全な発作消失までの時間も、プラセボと比較して、300 mg（調整済みp=0.0022）又は600 mg（調整済みp<0.0001）で治療した発作の方が統計学的に有意に短く、1回目の本剤投与から24時間以内に完全な発作消失に至った発作は、プラセボ（23件［27.4%］）と比較して、本剤300 mg（37件［42.5%］）及び600 mg（46件［49.5%］）投与の方が多かった。同様に、併合解析に基づく重要な副次評価項目も達成した。重症度軽減までの時間及び完全な発作消失までの時間はいずれも、プラセボと比較して、本剤300 mg（それぞれ名目p=0.0038及びp=0.0021）及び600 mg（両評価項目とも名目p<0.0001）投与でいずれも短縮された。

KVD900-301試験では、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。本剤300 mgと600 mgの間でハザード比に基づく有効性の結果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、1回のみの投与又は2回目の投与前に主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した発作の割合を評価した。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%）。重要な副次評価項目を達成した発作の大部分が、1回の投与でこれを達成した（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%）。

いずれの二重盲検試験も、部分集団内の治療効果の統計学的検定を行うために十分な検出力を備えていなかった。二重盲検無作為化試験（KVD900-201試験パート2及びKVD900-301試験）を併合した有効性データを統合することにより、より大きな症例数で有効性評価項目を部分集団別に示すことができた。これらの併合解析に基づき、全ての部分集団（性別、人種、年齢、地域、発作開始から1回目の本剤投与までの時間、発症部位、ベースライン時の発作重症度など）の結果は全体の結果と一致した。

第3相検証試験（KVD900-301試験）において、予防治療薬の使用の有無及びHAE型などのKVD900-201試験では設定しなかった部分集団（したがって、統合解析に含まれない）についても、主要有効性評価項目及び重要な副次有効性評価項目の解析結果はそれぞれ全体の結果と一致した。

実施中の非盲検第3相試験（KVD900-302試験）からは補足的な有効性の結果が得られた。本剤は一貫した有効性を示し、データカットオフ日時点で最も発作件数が多かった症例においても複数回投与により同様の結果が得られた。全体として、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）、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。発作間（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）で、症状緩和開始までの時間、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特段の傾向は認められなかった。

両第 3 相試験の日本人患者における有効性の結果は、全体集団と同様であった。

2.7.3.4 推奨用量に関する臨床情報の解析

通常、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（食事の有無は問わない）。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、必要に応じて初回投与から2時間以上の間隔をおいて、1回の追加投与が可能である。ただし、24時間あたりの投与回数は2回までとする。予定する用法・用量は、日本人、中国人、白人の健康被験者を対象に本剤の薬物動態を評価した第1相ethno-bridging試験を含む、臨床試験での本剤の臨床的有効性、安全性及び忍容性、並びに薬物動態の試験成績に基づき推定した。

第3相検証試験（KVD900-301試験）において、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300 mgと600 mgで比較した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の間で有効性の結果の差は認められなかった。したがって、300 mgと600 mgの両方のデータにより、本剤の推奨用量は300 mgであることが裏付けられたと考えられる。以下に結果を示す。

モジュール2.5で示したように、患者が診療ガイドラインにより適切に従ってHAE管理を行うための治療選択肢には大きなアンメットメディカルニーズが存在する（Busse 2021; Betschel 2019; Maurer 2022, HAE診療ガイドライン改訂版 2023）。具体的には、

- 患者は、発作の部位又は重症度にかかわらず、全ての発作の治療を考慮すべきである。全ての部位の発作は、末梢部位での発作（手先の器用さを制限する手指の腫脹など）による機能障害から、腹部発作による痛み又は衰弱、上気道に影響を及ぼす発作による生命を脅かす可能性のある窒息に至るまで、重大な機能障害及びQoLの低下を引き起こす可能性がある。発作が予測不能であるという性質（急速な進行、及び喉頭などへの部位の移動など）を考慮し、診療ガイドラインでは、全ての発作でオンデマンド治療薬を考慮することを推奨している。
- 腫脹の進行を止め、症状を緩和し、消失までの時間を改善するためには、発作の早期治療が必要である。HAEの病的状態を軽減するための鍵は、患者の生活の破綻を防ぐために腫脹の進行を止めることである。早期治療は症状消失までの時間を短縮することにより、発作重症度にかかわらず、発作継続時間を短縮できる。
- 早期治療を行うためには、患者は、予防的治療薬の使用の有無にかかわらずオンデマンド治療薬を常に携帯し、2回以上の発作の治療に十分な量の薬剤に容易にアクセスできなくてはならない。

現在承認されているオンデマンド治療の選択肢は全て非経口投与（皮下投与又は静脈内投与）薬剤である。これらの非経口のオンデマンド治療薬は、HAE患者のニーズに応えるには十分とはいえず、上記の診療ガイドラインに従うことが困難である。シリンジ又はバイアルを常に携帯する必要性があるのみならず、自宅外で注射剤又は点滴剤を調製し、投与することの困難さ又は注射

部位反応や痛みに対する不安により、患者が診療ガイドラインに従うのは困難となる。これらの困難は特に小児患者で顕著である。したがって、重大なアンメットメディカルニーズが存在する。本剤はこのアンメットニーズに応え、HAE管理に変化を与える可能性がある。

第2相及び第3相開発プログラム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り裏付けられた。KVD900-101試験では300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、300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に選択された用量は、対象HAE発作に対する本剤300又は600 mgの最大2回投与であった。第3相試験では、文献評価及び規制当局との議論（詳細はモジュール2.5参照）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。

二重盲検第2試験及び第3相試験では、本剤投与後に、症状緩和開始までの時間、発作重症度の低減、及び完全な発作消失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。

KVD900-301試験では、主要評価項目及び重要な副次評価項目について、固定した階層的順序で解析を行った（多重性の調整あり）。本剤300又は600 mgで治療したHAE発作は主要評価項目である症状緩和開始までの時間（1回目の本剤投与から12時間以内の連続した2回の時点で「やや改善した」以上になるまでの時間と定義）を達成し、プラセボよりも有意に速い結果が得られた（300 mgで治療した発作：調整済みp<0.0001、600 mgで治療した発作：調整済みp=0.0013）。本剤300又は600 mgで治療した発作の重症度軽減までの時間（1回目の本剤投与から12時間以内にPGI-Sがベースラインから連続した2回の時点で最初に軽減するまでの時間と定義）はプラセボよりも統計学的に有意に短かった（300 mgで治療した発作：調整済みp=0.0036、600 mgで治療した発作：調整済みp=0.0032）。本剤300又は600 mgで治療した発作の完全な発作消失までの時間（1回目の本剤投与から24時間以内にPGI-Sの「なし」となるまでの時間と定義）もプラセボと比較して統計学的に有意に速かった（300 mgで治療した発作：調整済みp=0.0022、600 mgで治療した発作：調整済みp<0.0001）。KVD900-301試験における主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は、日本人患者と全体集団との間で同様であった。

解析被験者数を最大化し、試験間の再現可能性を示すために、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）の併合解析を行った。併合解析では、主要評価項目である症状緩和開始までの時間（それぞれp=0.0001及びp<0.0001）、重要な副次評価項目である重症度軽減までの時間（それぞれp=0.0038及びp<0.0001）、並びに完全な発作消失までの時間（それぞれp=0.0021及びp<0.0001）において、プラセボに対する本剤300及び600 mgの有効性が一貫して示された。

実施中の非盲検第3相試験（KVD900-302試験）からの補足的な有効性が得られた。上記のとおり、KVD900-302試験で評価中の用量は600 mgであるが、比例ハザード回帰分析解析において、300 mgと600 mgの用量間で有効性の結果の差は認められなかったことから、この試験の有効性データは重要であり、予定する300 mgの用量を裏付けるものである。中間解析のためのカットオフ日（2024年9月14日）時点で、本剤投与回数の中央値は10回（範囲：1～76）及び本剤で治療した発作件数の中央値は8件であった。投与頻度の中央値は1月あたり1.48回（範囲：0.1～9.3）であった。KVD900-302試験中に、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。全体で合計1,706件のHAE発作について、症状緩和開始

までの時間の解析を行った。症状緩和開始までの時間の中央値は2.20時間（95% CI：1.93, 2.52）であった。

KVD900-301試験及びKVD900-302試験の両方で、日本人患者での有効性の結果は全体集団と同様であった。

KVD900-301試験では本剤の2回目の投与を可能としたため、1回のみの投与又は2回目の投与前に主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した発作の割合を評価した。KVD900-301試験において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%）。重要な副次評価項目についても同様の結果が得られ、1回目の投与後に重要な副次評価項目である重症度軽減までの時間を達成した発作は、300 mgで治療した発作では90.9%、600 mgで治療した発作では95.9%であり、1回目の投与後にもう一つの重要な副次評価項目である完全な発作消失までの時間を達成した発作は、300 mgで治療した発作では91.9%、600 mgで治療した発作では84.8%であった。

ベースライン時の疾患特性は、異なるHAE患者間（例：HAE型、又はHAE症状の初回発現及び診断）並びに個々の患者内（例：ベースライン時の重症度又は発症部位）で均一ではない。KVD900-301検証試験では、治療した発作のベースライン特性は全ての発作重症度（軽度～非常に重度）及び発症部位（頭部／顔面／頚部、胴体、上肢／手、性器、下肢／足、腹部、及び喉頭／咽頭）を含んだ。したがって、柔軟な投与が行えることは一部の患者及び／又は一部の発作にとって有益である。

短期的予防使用（KVD900-302 試験で許容）を含めない場合、KVD900-302 試験で 134 例中 17 例（12.7%）が本剤の 3 回投与で計 24 件の発作を治療した。この結果は、実臨床での使用では、発作の中には追加投与を必要とするものがある可能性を示している。

したがって、一部の発作にとって有益である可能性があるため、推奨用量では、必要に応じて1回の追加投与、24時間で最大600 mgまで投与可能とした。これは臨床安全性データによって裏付けられている。

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、主要評価項目及び重要な副次有効性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。データは検討した全ての部分集団（年齢、性別、人種、地域、HAE発作の種類、予防治療薬使用の有無など）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 及び 600 mg の最大 2 回投与、実施中の非盲検第 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。この実施中の試験では、患者は手術、歯科又は内科的処置を受ける前の短期的予防として本剤を用いることができる。患者は短期的予防として、24 時間以内に本剤を 3 回投与する（処置開始の約 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、短期予防投与は本申請の効能には含めていない。

以上のことから、臨床開発プログラム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許容可能で、一貫しており、十分に把握された。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た。小児患者（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た。KVD900-301試験での本剤300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。安全性プロファイルは、日本人HAE患者と外国人HAE患者とで一貫していた。日本における本剤の使用に関して、安全性の懸念は確認されなかった。

推奨される用法・用量の調整：

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*：
CYP3A4阻害薬及び誘導剤がセベトラルスタットのPKに及ぼす影響を、KVD900-106試験及びKVD900-112試験で評価した。
強いCYP3A4誘導薬であるフェニトインは本薬のCmax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Cmax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Cmax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。

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を示した。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歳以上の小児及び成人HAE患者の推奨用量・用量において、本剤が有意及び説得力のあるベネフィット・リスクプロファイルを有する可能性を示した。

2.7.3.5 効果の持続及び／又は耐薬性

実施中の長期、非盲検KVD900-302試験において、本剤は経時的に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）時点で最も発作件数が多かった症例においても、複数回投与により特段の傾向は認められなかった。主要評価項目又は重要な副次評価項目において発作間（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）で特段の傾向は認められなかった。

付録 1:　　本項内で引用した全ての表

Table	Analysis Population	Table Title
ISE J-NDA Table 1	Full Analysis Set	Subject Disposition
ISE J-NDA Table 1.1	Full Analysis Set	Subject Disposition by Region-3
ISE J-NDA Table 2	Full Analysis Set	Demographics and Baseline Characteristics
ISE J-NDA Table 2.1	Full Analysis Set	Demographics and Baseline Characteristics by Region-3
ISE J-NDA Table 3	Full Analysis Set	Extent of Drug Exposure
ISE J-NDA Table 3.1	Full Analysis Set	Extent of Drug Exposure by Region-3
ISE J-NDA Table 4.1	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to Beginning of Symptom Relief Within 12 Hours
ISE J-NDA Table 4.2	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to Beginning of Symptom Relief Within 12 Hours by Sex
ISE J-NDA Table 4.3	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to Beginning of Symptom Relief Within 12 Hours by Race
ISE J-NDA Table 4.4	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to Beginning of Symptom Relief Within 12 Hours by Age Group
ISE J-NDA Table 4.5.1	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to Beginning of Symptom Relief Within 12 Hours by Region-1
ISE J-NDA Table 4.5.2	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to Beginning of Symptom Relief Within 12 Hours by Region-2
ISE J-NDA Table 4.5.3	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to Beginning of Symptom Relief Within 12 Hours by Region-3
ISE J-NDA Table 4.6.1	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to Beginning of Symptom Relief Within 12 Hours by Baseline Primary Attack Location-1
ISE J-NDA Table 4.6.2	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to Beginning of Symptom Relief Within 12 Hours by Baseline Primary Attack Location-2
ISE J-NDA Table 4.6.3	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to Beginning of Symptom Relief Within 12 Hours by Baseline Primary Attack Location-3
ISE J-NDA Table 4.7	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to Beginning of Symptom Relief Within 12 Hours by Attack Severity at Baseline Based on PGI-S
ISE J-NDA Table 4.8.1	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to Beginning of Symptom Relief Within 12 Hours by Time to Treatment-1
ISE J-NDA Table 4.8.2	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to Beginning of

Table	Analysis Population	Table Title
		Symptom Relief Within 12 Hours by Time to Treatment-2
ISE J-NDA Table 4.9	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to Beginning of Symptom Relief Within 12 Hours by Weight Group
ISE J-NDA Table 5.1	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to First Incidence of Decrease on PGI-S Within 12 Hours
ISE J-NDA Table 5.2	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to First Incidence of Decrease on PGI-S Within 12 Hours by Sex
ISE J-NDA Table 5.3	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to First Incidence of Decrease on PGI-S Within 12 Hours by Race
ISE J-NDA Table 5.4	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to First Incidence of Decrease on PGI-S Within 12 Hours by Age Group
ISE J-NDA Table 5.5	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to First Incidence of Decrease on PGI-S Within 12 Hours by Region
ISE J-NDA Table 5.6.1	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to First Incidence of Decrease on PGI-S Within 12 Hours by Baseline Primary Attack Location-1
ISE J-NDA Table 5.6.2	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to First Incidence of Decrease on PGI-S Within 12 Hours by Baseline Primary Attack Location-2
ISE J-NDA Table 5.6.3	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to First Incidence of Decrease on PGI-S Within 12 Hours by Baseline Primary Attack Location-3
ISE J-NDA Table 5.7	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to First Incidence of Decrease on PGI-S Within 12 Hours by Attack Severity at Baseline Based on PGI-S
ISE J-NDA Table 5.8.1	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to First Incidence of Decrease on PGI-S Within 12 Hours by Time to Treatment-1
ISE J-NDA Table 5.8.2	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to First Incidence of Decrease on PGI-S Within 12 Hours by Time to Treatment-2
ISE J-NDA Table 5.9	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to First Incidence of Decrease on PGI-S Within 12 Hours by Weight Group
ISE J-NDA Table 6.1	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to HAE Attack Resolution Within 24 Hours

Table	Analysis Population	Table Title
ISE J-NDA Table 6.2	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to HAE Attack Resolution Within 24 Hours by Sex
ISE J-NDA Table 6.3	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier Time to HAE Attack Resolution Within 24 Hours by Race
ISE J-NDA Table 6.4	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to HAE Attack Resolution Within 24 Hours by Age Group
ISE J-NDA Table 6.5	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to HAE Attack Resolution Within 24 Hours by Region
ISE J-NDA Table 6.6.1	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to HAE Attack Resolution Within 24 Hours by Baseline Primary Attack Location-1
ISE J-NDA Table 6.6.2	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to HAE Attack Resolution Within 24 Hours by Baseline Primary Attack Location-2
ISE J-NDA Table 6.6.3	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to HAE Attack Resolution Within 24 Hours by Baseline Primary Attack Location-3
ISE J-NDA Table 6.7	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to HAE Attack Resolution Within 24 Hours by Attack Severity at Baseline Based on PGI-S
ISE J-NDA Table 6.8.1	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to HAE Attack Resolution Within 24 Hours by Time to Treatment-1
ISE J-NDA Table 6.8.2	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to HAE Attack Resolution Within 24 Hours by Time to Treatment-2
ISE J-NDA Table 6.9	Full Analysis Set	Linear Mixed Model of Gehan Score and Kaplan-Meier of Time to HAE Attack Resolution Within 24 Hours by Weight Group
ISE J-NDA Table 7.1	Full Analysis Set	Summary of the Baseline Characteristics of the IMP-Treated HAE Attacks
ISE J-NDA Table 7.2	Full Analysis Set	Summary of the Baseline Characteristics of the IMP-Treated HAE Attacks by Region-3
JNDA-MI-37.1.1	Full Analysis Set (KVD900-301)	Demographics and Disease History by Treatment Group and Period
JNDA-MI-33.1	Full Analysis Set (KVD900-302)	Time to Beginning of Symptom Relief within 12 Hours for Severe/Very Severe Laryngeal Attacks
JNDA-MI-33.2	Full Analysis Set (KVD900-302)	Time to First Incidence of Decrease from Baseline on PGI-S within 12 Hours for Severe/Very Severe Laryngeal Attacks
JNDA-MI-33.3	Full Analysis Set (KVD900-302)	Time to HAE Attack Resolution within 24 Hours for Severe/Very Severe Laryngeal Attacks

2.7.4 臨床的安全性

KalVista Pharmaceuticals

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 19
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 34
2.7.4.2 有害事象 41
2.7.4.2.1 有害事象の解析 41
2.7.4.2.2 比較的よく見られる有害事象 54
2.7.4.2.3 重症度別の TEAE 60
2.7.4.2.4 本剤との関連別の TEAE 61
2.7.4.2.5 死亡 65
2.7.4.2.6 その他の重篤な有害事象 65
2.7.4.2.7 試験中止又は本剤投与中止に至った TEAE 72
2.7.4.2.8 特定有害事象についての考察 74
2.7.4.2.9 その他の重要な有害事象 76
2.7.4.2.10 個別有害事象の文章による説明 76
2.7.4.3 臨床検査値の評価 76
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 77
2.7.4.4.1 バイタルサイン 77
2.7.4.4.2 12 誘導心電図 77
2.7.4.4.3 身体検査 78
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 78
2.7.4.5.1 内因性要因 78
2.7.4.5.2 外因性要因 81
2.7.4.5.3 薬物相互作用 81
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 83
2.7.4.5.5 過量投与 83
2.7.4.5.6 薬物乱用 83
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 83
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 84
2.7.4.5.9 本剤の長期使用 84
2.7.4.5.10 本剤による短期的予防治療の可能性 84
2.7.4.5.11 日本人患者集団の安全性の要約 84
2.7.4.6 市販後データ 85
付録 1: 症例経緯詳細 86
付録 2: MedDRA 基本語：英語－日本語 読み替え表 91
付録 3: 本項内で引用したすべての表 98

表一覧

表 1: 安全性評価に用いた臨床試験一覧 9
表 2: 併合安全性解析対象集団 17
表 3: 被験者の内訳（全被験者安全性解析対象集団、全体） 21
表 4: 被験者の内訳（全被験者安全性解析対象集団、日本人のみ） 22
表 5: 被験者集団（全被験者安全性解析対象集団） 23
表 6: 投与された本剤の用量（全被験者安全性解析対象集団、全体） 25
表 7: 投与された本剤の用量（全被験者安全性解析対象集団、日本人のみ） 26
表 8: 発作に対する本剤服用の全体的な要約（第 2 相及び 3 相二重盲検安全性解析対象集団、全体） 27
表 9: 発作に対する本剤服用の全体的な要約（第 2 相及び 3 相二重盲検安全性解析対象集団、日本人のみ） 28
表 10: 本剤曝露の程度（KVD900-302 試験、安全性解析対象集団、全体） 29
表 11: 本剤曝露の程度（KVD900-302 試験、安全性解析対象集団、日本人のみ） 32
表 12: 人口統計学的特性及びベースライン特性（全被験者安全性解析対象集団、全体） 36
表 13: 人口統計学的特性及びベースライン特性（全被験者安全性解析対象集団、日本人のみ） 39
表 14: 全体的な有害事象の要約（第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団） 43
表 15 安全性概要（第 2 相試験及び第 3 相試験（全体集団）における二重盲検安全性解析集団） 45
表 16 安全性の概要（KVD900-302 試験（全集団）） 46
表 17 投薬投与後 3 日以降に発生した副作用（KVD900-POOLED 201, 301, 302: 安全性集団） 46
表 18: 全体的な有害事象の要約（第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団） 49
表 19: 曝露回数別の有害事象の全体的な要約（第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団） 52
表 20: いずれかの投与群で 2%以上の患者に報告があった TEAE の SOC 別の要約（第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団） 54
表 21: いずれかの投与群で 2%以上の患者に報告があった TEAE の PT 別の要約（第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団） 55
表 22 頭痛発現状況（第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団） 56
表 23 頭痛発現状況（KVD900-302 試験（全集団）） 56
表 24: いずれかの投与群で 5%以上に報告があった SOC 及び PT 別の TEAE（第 1 相 I 安全性解析対象集団(DDI を除く)） 58
表 25: SOC 及び PT 別の本剤と関連ある TEAE（第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団） 62
表 26: 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副作用（KVD900-301 試験、安全性解析対象集団） 64
表 27 胃腸症状発現状況（第 2 相試験及び第 3 相試験における二重盲検安全性解析セット） 66
表 28 胃腸症状の発現（KVD900-302 試験（全集団）） 67
表 29 投与後 3 日後までに発生した関連有害事象（KVD900-POOLED 201、301、302: 安全性解析集団） 67
表 30: 試験治療下で発現した重篤な有害事象 70
表 31: 試験中止又は本剤投与中止に至った TEAE（本剤投与群） 73
表 32 肝機能障害関連イベント発現状況（第 2 相及び第 3 相試験における二重盲検安全性解析集団） 75
表 33 肝機能障害関連イベント発現状況（KVD900-302 試験（全体集団）） 75

表 34:　症例経緯詳細が作成された患者一覧 87

略語一覧

略号	英語	日本語
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	体格指数
C1-INH	complement component 1 inhibitor	C1 インヒビター
CI	confidence interval	信頼区間
CRF	case report form	症例報告書
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
ECG	electrocardiogram	心電図
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IMP	investigational medicinal product	治験薬
INR	international normalised ratio	国際標準比
ISS	integrated summary of safety	併合安全性概要
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PKa	plasma kallikrein	血漿カリクレイン
PT	preferred term	基本語
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reactions	未知重篤な副作用の疑い
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象

略号	英語	日本語
ULN	upper limit of normal.	基準値上限

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

セベトラルスタット

セベトラルスタット（以下、「本薬」という）は、成人及び 12 歳以上の青少年における遺伝性血管性浮腫（HAE）発作の経口治療薬として開発されたヒト血漿カリクレイン（PKa）に対する新規低分子阻害剤である。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。セベトラルスタット製剤（以下、本剤）は、発作を認識した時点で患者自身が服用することを想定している。

臨床開発計画

本剤の臨床試験は以下に示すとおりである。

- 健康被験者を対象に実施した第 1 相試験 11 試験
    - 健康被験者を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験（KVD900-101 試験、KVD900-102 試験、KVD900-103 試験）、相対的バイオアベイラビリティ試験（KVD900-107 試験、KVD900-108 試験、KVD900-113 試験）、薬物相互作用（DDI）試験（KVD900-106 試験、KVD900-112 試験）及び肝障害患者のコホートを含む内因性薬物動態試験（KVD900-104 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試験（KVD900-110 試験）及び QT/QTc 評価試験（KVD900-109 試験）
- HAE I 型又は II 型の成人患者を対象とした第 2 相二重盲検クロスオーバープラセボ対照有効性及び安全性試験（KVD900-201 試験）
- HAE I 型又は II 型の成人及び 12 歳以上の青少年患者を対象とした検証的第 3 相二重盲検無作為化クロスオーバープラセボ対照有効性及び安全性試験（KVD900-301 試験）：本試験には日本人患者が参加した。
- HAE I 型又は II 型の成人及び 12 歳以上の青少年患者に本剤を長期投与する第 3 相非盲検安全性試験（KVD900-302 試験）（実施中、データカットオフ日：2024 年 9 月 14 日）：本試験には日本人患者が参加した。

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 発作をセベトラルスタット錠（以下、「本剤」という）300 mg 又は 600 mg あるいはプラセボを投与した（発作 1 回に対し服用 2 回まで）。実施中の第 3 相非盲検安全性試験（KVD900-302 試験）では、患者は各発作に対し本剤 600 mg を投与した（24 時間以内に服用 2 回まで）。また、KVD900-302 試験では、患者が外科、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。短期的予防として本剤を使用する場合、患者は本剤を 24 時間以内に 3 回服用するものとし、処置開始の約 1 時間前から服用を開始して、各回の服用は約 6 時間の間隔をあけるものとした。

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。

この臨床的安全性の概要では、実施中の非盲検試験のデータカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点での中間安全性結果を含む、臨床開発プログラムのすべての試験から得られた安全性結果を示し、国内製造販売承認申請の一部として提出する。

臨床試験の概要を表 1 に示す。

各試験の説明はモジュール 2.7.6 に記載した。

本項では、「投与」とは、指定されたすべての用量の本剤を一度に服用することと定義した。「曝露」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）のすべての投与と定義した。

表 1: 安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号／状況	試験デザイン	主要な目的	全被験者／患者数 性別 平均年齢±標準偏差（範囲） 人種	被験者／患者集団	投与方法	安全性評価
健康被験者を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験						
KVD900-101 Completed	第1相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3パート、用量漸増単回投与試験（製剤クロスオーバーあり）、食事の影響	本剤の用量漸増単回投与の安全性及び忍容性 本剤の異なる製剤の相対的バイオアベイラビリティ 本薬のバイオアベイラビリティに対する食事の影響	N = 84 男性84例、女性0例 35.1 ± 9.9歳（19～55） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 0/83/1	18～55歳の健康な男性	**パートA：** 本剤（カプセル）5～600 mg（カプセル充填粉末製剤）を用量漸増単回投与 **パートB：** 本剤（カプセル）100 mg（カプセル充填粉末製剤）又は非コーティング錠の単回投与 **パートC：** 本剤（フィルムコーティング錠）600 mg（100 mg錠を6錠）を食後及び空腹時に単回投与 プラセボ	有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、12誘導心電図、身体検査、テレメトリー
KVD900-102 Completed	第1相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、複数コホート	本剤の反復投与の安全性及び忍容性 本薬が心電図パラメータに及ぼす影響	N = 42 男性25例、女性17例 40.4 ± 10.6歳（19～55） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 21/16/5	18～55歳の健康な男女	複数回投与： 本剤（フィルムコーティング錠）600 mg（100 mg錠を6錠）を2時間ごと、4時間ごと又は8時間ごとに3回投与 プラセボ	有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、12誘導心電図、ホルターモニタリング
KVD900-103 Completed	第1相、非盲検、吸収，代謝、排泄試験	本剤単回投与の安全性及び忍容性 合計放射能のマスバランス 本剤と合計放射能の排泄経路及び排泄率 本薬の代謝物プロファイル	N = 6 男性6例、女性0例 35.5 ± 11.7歳（23～54） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 1/5/0	18～55歳の健康な男性	[^{14}C]セベトラルスタットカプセル充填粉末600 mg（300 mg錠を2錠）の単回投与	有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、12誘導心電図、身体検査

試験番号／状況	試験デザイン	主要な目的	全被験者／患者数 性別 平均年齢±標準偏差（範囲） 人種	被験者／患者集団	投与方法	安全性評価
相対的バイオアベイラビリティ試験						
KVD900-107 Completed	第1相、非盲検、無作為化、単回投与、2期クロスオーバー、生物学的同等性試験	本剤（錠剤）を噛み砕いて又は錠剤のまま服用することにより単回投与したときの薬物動態 本剤（錠剤）を噛み砕いて又は錠剤のまま服用することにより単回投与したときの安全性及び忍容性	N = 26 男性16例、女性10例 40.7 ± 9.84歳（19～54） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／白人と黒人又はアフリカ系アメリカ人の混血： 3/22/1	18～55歳の健康な男女	フィルムコーティング錠600 mg（300 mg錠を2錠）を噛み砕いて又は錠剤のまま服用する単回投与 投与A： Day 1の0時間時点に本剤600 mg（300 mg錠を2錠）を噛み砕いて服用する単回投与 投与B： Day 1の0時間時点に本剤 600 mg（300 mg錠を2錠）を錠剤のまま飲み込んで服用する単回投与	有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、12誘導心電図
KVD900-108 Completed	第1相、非盲検、無作為化、単回投与、3期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験	本剤（OD錠又はフィルムコーティング錠）を単回投与したときの薬物動態 空腹時に本剤（OD錠又はフィルムコーティング 錠）を単回投与したときの安全性及び忍容性	N = 36 男性11例、女性25例 36.1 ± 9.92歳（20～54） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／白人とび黒人又はアフリカ系アメリカ人の混血： 4/30/2	18～55歳の健康な男女	フィルムコーティング 錠600 mg（300 mg錠を2錠）、OD錠500 mg（250 mg錠を2錠）及びOD錠600 mg（300 mg錠を2錠）の単回投与： 投与A： Day 1の0時間時点にOD錠600 mg（300 mg錠を2錠） 投与B： Day 1の0時間時点にOD錠500 mg（250 mg錠を2錠） 投与C： Day 1の0時間時点にフィルムコーティング錠600 mg（300 mgを2錠）	有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、12誘導心電図
KVD900-113 Completed	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るための第1相、非盲検、単回投与、無作為化、4期クロスオーバー試験	食後又は空腹時に本剤（OD錠又はフィルムコーティング錠）を単回投与したときの薬物動態 食後又は空腹時に本剤（OD錠又はフィルムコーティング 錠）を単回投与したときの安全性及び忍容性	N = 36 男性24例、女性12例 39.6 ± 8.49歳（24～55） 白人／黒人又はアフリカ系アメリカ人／複数混血人種／アジア系／アメリカインディアン又はアラスカ原住民 19/13/2/1/1	18～55歳の健康な男女	フィルムコーティング 錠又はOD錠600 mg（300 mgを2錠）の単回投与 投与A： 空腹時にフィルムコーティング 錠600 mg（300 mgを2錠） 投与B：食後にフィルムコーティング錠600 mg（300 mgを2錠） 投与C： 空腹時にOD錠600 mg（300 mgを2錠）投与D：食後にOD錠600 mg（300 mgを2錠）	有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、12誘導心電図、身体検査

試験番号／状況	試験デザイン	主要な目的	全被験者／患者数 性別 平均年齢±標準偏差（範囲） 人種	被験者／患者集団	投与方法	安全性評価
薬物相互作用試験						
KVD900-106 Completed	第1相、4パート、複数期、非盲検、固定順序、2期、薬物相互作用	イトラコナゾール（パート1）、エルトロンボパグ（パート2）、フェニトイン（パート3）及びキニジン（パート4）の反復投与が本剤の単回投与後薬物動態に及ぼす影響 本剤の単剤投与時及びイトラコナゾール（パート1）、エルトロンボパグ（パート2）、フェニトイン（パート3）又はキニジン（パート4）併用投与時の安全性及び忍容性	パート1：N = 17 男性16例、女性1例 37.4 ± 9.20歳（21～52） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 10/7/0 パート2：N = 16 男性14例、女性2例 38.4 ± 10.33歳（21～52） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 7/9/0 パート3：N = 16 男性12例、女性4例 40.9 ± 8.87歳（29～55） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／アジア系： 7/8/1 パート4：N = 16 男性14例、女性2例 38.5 ± 9.73歳（24～55） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 6/10/0	19～55歳の健康な男女	指標となる阻害薬・誘導薬の存在下での本剤（フィルムコーティング錠）600 mg（300 mgを2錠）の単回投与： パート1： 本剤600 mg単剤投与（期間1のDay 1）後、イトラコナゾール200 mg（10 mg/mLを20 mL）を6日間1日1回投与し（期間2のDay 1～6）、Day 5に本薬600 mgとイトラコナゾールを併用投与 パート2： 本剤600 mg単剤投与（期間1のDay 1）後、エルトロンボパグ75 mg（75 mg錠を1錠）を8日間1日1回投与し（期間2のDay 1～8）、Day 7に本薬600 mgとエルトロンボパグを併用投与 パート3： 本剤600 mg単剤投与（期間1のDay 1）後、フェニトイン100 mg（100 mgカプセルを1個）を15日間1日3回投与し（期間2のDay 1～15）、Day 14に本剤600 mgとフェニトインを併用投与 パート4： 本剤600 mg単剤投与（期間1のDay 1）後、期間2のDay 1に本剤600 mgを投与し、その投与1時間前と3時間後の2回に分けてキニジン600 mg（300 mg錠を各1回）を投与	有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、12誘導心電図、身体検査、C-SSRS（パート3のみ）

試験番号／状況	試験デザイン	主要な目的	全被験者／患者数 性別 平均年齢±標準偏差（範囲） 人種	被験者／患者集団	投与方法	安全性評価
KVD900-112 Completed	第1相、4パート、非盲検、固定順序、2期、薬物相互作用	ベラパミルの反復投与（パート1）、エファビレンツの反復投与（パート2）、シメチジンの単回投与（パート3）及びモダフィニルの反復投与（パート4）が本剤単回投与の薬物動態に及ぼす影響 本剤単剤投与時及びベラパミル（パート1）、エファビレンツ（パート2）、シメチジン（パート3）又はモダフィニル（パート4）との併用投与時の安全性及び忍容性	パート1：N = 16 男性13例、女性3例 40.9 ± 9.02歳（23～54） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 2/13/1 パート2： N = 16 男性14例、女性2例 40.9 ± 8.94歳（24～53） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 2/14/0 パート3： N = 16 男性9例、女性7例 41.3 ± 10.54歳（23～55） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 1/14/1 パート4： N = 16 男性13例、女性3例 45.8 ± 8.21歳（28～54） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 2/13/1	18～55歳の健康な男女	指標となる阻害薬・誘導薬の存在下での本剤（フィルムコーティング錠）600 mg（300 mg錠を2錠）の単回投与： パート1： 本剤600 mg単剤投与（期間1のDay 1）後、ベラパミル240 mg（240 mg錠を1錠）を6日間投与し（期間2のDay 1～6）、Day 5に本薬600 mgを併用投与 パート2： 本剤600 mg単剤投与（期間1のDay 1）後、エファビレンツ600 mg（600 mg錠を1錠）を14日間投与し（期間2のDay 1～14）、Day 14に本薬600 mgを併用投与 パート3： 本剤600 mg単剤投与（期間1のDay 1）後、シメチジン800 mg（200 mg錠を4錠）を1回、本剤600 mgと併用投与（期間2のDay 1） パート4： 本剤600 mg単剤投与（期間1のDay 1）後、モダフィニル200 mg（200 mg錠を1錠）を15日間投与し（期間2のDay 1～15）、Day 14に本薬600 mgを併用投与	有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、12誘導心電図、C-SSRS（パート2及び4のみ）

試験番号／状況	試験デザイン	主要な目的	全被験者／患者数 性別 平均年齢±標準偏差（範囲） 人種	被験者／患者集団	投与方法	安全性評価
内因性要因薬物動態試験						
KVD900-104 Completed	第1相、非盲検、単回投与、複数群	本剤単回投与の血漿薬物動態プロファイルに対する肝障害の影響 肝障害のある患者及び肝機能が正常な被験者における本剤単回投与時の安全性及び忍容性 本剤単回投与の副次薬物動態パラメータに対する肝障害の影響	N = 24 男性17例、女性7例 59.0 ± 5.70歳（47～68） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／アジア系： 3/20/1	様々な肝機能の程度を有する18～75歳の男女（軽度肝障害、中程度肝障害、対応する健康被験者）	本剤（フィルムコーティング 錠）600 mg（300 mg錠を2錠）の単回投与	有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、12誘導心電図、身体検査
KVD900-110 Completed	第1相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、ethnobridging試験	日本人、中国人及び白人における本剤単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態 薬力学バイオマーカーとしてのPKa酵素活性の評価	N = 74 男性47例、女性27例 39.3 ± 9.29歳（21～55） 日本人／中国人／白人： 25/24/25	18～55歳の健康な日本人、中国人及び白人の男女	本剤（フィルムコーティング錠）300 mg、600 mg（300 mg錠を2錠）又は1200 mg（300 mgを4錠）の単回投与 プラセボ	有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、12誘導心電図、ホルターモニタリング
KVD900-109 Completed	第1相、2パート試験 パート1：非盲検 パート2：無作為化、部分二重盲検、プラセボ及び実薬対照、3期クロスオーバー、QT/QTc評価	パート1： 使用を予定している治療用量を上回るレジメンの本剤が安全かつ忍容性良好で、目標とする治療用量を上回るピーク血漿濃度を達成することを示す パート2： 治療用量を上回るレジメンの本剤によるQTcFへの影響	パート1： N = 8 男性5例、女性3例 35.9 ± 13.82歳（20～54） パート2：N = 30 男性24例、女性6例 32.6 ± 10.13歳（19～55） 白人／黒人又はアフリカ系アメリカ人／アジア系／ハワイ又はその他の太平洋諸島の原住民： 23/5/1/1	18～55歳の健康な男女	パート1： 本剤（フィルムコーティング錠）900 mg（300 mgを3錠）を1時間ごとに3回（0、1、2時間時点）、計2700 mg パート2： 3期間にわたる3種類の治療（1期間あたり1種類の治療）： •投与A：本剤（フィルムコーティング錠）900 mg又は1200 mg（それぞれ300 mgを3錠又は300 mgを4錠）投与。 0及び1時間時点で900 mg（300 mgを3錠）、2時間時点で1200 mg（300 mgを4錠）、計3000 mgを投与 •投与B：プラセボ	有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、12誘導心電図

試験番号／状況	試験デザイン	主要な目的	全被験者／患者数 性別 平均年齢±標準偏差（範囲） 人種	被験者／患者集団	投与方法	安全性評価
					•投与C：モキシフロキサシン400 mg経口錠（非盲検）	
HAE I型又はII型患者を対象とした第2相及び第3相試験						
KVD900-201 Completed	第2相、2パート、 2投与順序、2期、 クロスオーバー パート1a：非盲検 パート2：無作為化、二重盲検、プラセボ対照	HAEの末梢又は腹部発作の進行を抑える本薬の有効性をプラセボと比較 本剤の安全性及び忍容性 HAE発作間欠期に服用したときの本剤の薬物動態プロファイル HAE発作間欠期に残存するcHKの濃度の低下に関する本薬の薬力学的プロファイル HAE発作間欠期における活性化した血漿中酵素の活性低下に関する本薬の薬物動態プロファイル	登録者総数：N = 68 男性31例、女性37例 38.3 ± 13.23歳（19～68） 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／その他： 0/68/0 薬物動態解析対象集団：N = 42	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	パート1： 非盲検、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） プラセボ	有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、12誘導心電図、身体検査
KVD900-301 Completed	第3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試験	HAE発作のオンデマンド治療に対する本剤の有効性、安全性忍容性をプラセボと比較	登録者総数：N =110 男性44例、女性66例 37.7 ± 14.96 歳 (13 - 74) 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／アジア人その他／not reported： 1/92/10/1/6 日本人患者: 7	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	本剤又はプラセボを少なくとも3時間の間隔を空けて最大2回投与。 HAEの各適格発作に対し、本剤300㎎＋プラセボ、600 mg（300 mg×2）、プラセボ（2錠）を投与。 必要に応じ、最初の投与から少なくとも3時間後に割り付けられたものと同じ薬剤の追加投与を行う。	有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、12誘導心電図

試験番号／状況	試験デザイン	主要な目的	全被験者／患者数 性別 平均年齢±標準偏差（範囲） 人種	被験者／患者集団	投与方法	安全性評価
KVD900-302 継続中(2024年9月14日時点の中間データ) [a]	第3相　他施設共同オープンラベル長期安全性試験	長期安全性及び有効性 短期予防に対する有効性及び安全性	登録者総数：N =134 男性47例、女性87例 35.9 ± 16.26 歳(12 - 77) 黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人／アジア人／その他／not reported／multiple：0/99/17/10/7/1 日本人患者: 12	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	HAE発作の治療 本剤600㎎（300㎎×2）1回投与。 必要に応じ、最初の投与から少なくとも3時間後に追加の薬剤投与を行うことができる。 短期予防療法として本剤を使用することもできる。 本剤は処置開始の1時間前の投与とし、24時間以内に約6時間の間隔で3回までの投与を可能とした。	有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、12誘導心電図

[a] Data for all patients were fully cleaned up to 16 Aug 2024, except for 6 patients for whom some electronic data capture data were not able to be source verified before the cutoff date. The only AE that was not fully cleaned was an AE of 'abdominal pain and cramping due to HAE attack' that was considered unrelated to the IMP at the time of data cut-off. The dataset, tables, figures, and listings include all data entered up to 14 Sep 2024

安全性評価

下記の安全性変数について試験を通して評価し、結果は本項に概要を示した。

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、重症度がグレード 3 以上の TEAE、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った TEAE
- 臨床検査値評価（定期的な血液検査、臨床化学検査及び尿検査）
- バイタルサイン測定（収縮期及び拡張期血圧、心拍、呼吸数）
- 12 誘導心電図
    - 健康被験者では、テレメトリーを用いた継続的心律動モニタリング（KVD900-101 試験）、ホルターモニタリング（KVD900-102 試験）を評価し、QT/QTc 評価試験（KVD900-109 試験）も実施した。結果はモジュール 2.7.2 に示した。
- 身体検査

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 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。

また、臨床試験プロトコルに基づき、AE は、医薬品を投与された患者または臨床試験対象患者において、本剤投与との因果関係の有無を問わず、望ましくない医学的事象と定義した。したがって、AE は、本剤投与期間中の好ましくない意図しない徴候（臨床検査値異常を含む）、症状、または疾患を意味する。AE は、本剤の初回投与から最終来院／治験終了まで記録された。本剤の初回投与前に発生した重篤でない AE は、プロトコルに基づき既往歴として記録した。HAE 発作／HAE の悪化は、重篤と判断されないかぎり、病歴として記録した。

統計解析

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した。併合安全性概要（ISS）の解析方法は ISS 統計解析計画（SAP）（モジュール 5.3.5.3）に記載した。

併合解析のパラメータを下記に記載した。

併合解析の統計的出力はモジュール 5.3.5.3 に添付し、表は付録 3 に記載した。

安全性解析対象集団

安全性並びに被験者内訳及び／又は曝露の併合解析では、表 2 に示す解析対象集団を用いた。

表 2:　　併合安全性解析対象集団

解析対象集団	定義
全被験者安全性解析対象集団	第 1 相から第 3 相試験で本剤又はプラセボを投与されたすべての患者又は被験者
第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団 [a]	KVD900-106 試験及び KVD900-112 試験以外の第 1 相試験で本剤又はプラセボを投与されたすべての被験者
第 1 相 DDI 安全性解析対象集団	KVD900-106 試験及び KVD900-112 試験で本剤又はプラセボを投与されたすべての被験者
第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団	第 2 相及び第 3 相試験の二重盲検投与期間中に無作為化され投与されたすべての患者
第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団	第 2 相及び第 3 相試験で本剤を投与されたすべての患者 [b]
第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団	第 3 相試験で個々の発作に対して本剤を少なくとも 2 回投与されたすべての患者

[a] 第1相非DDI安全性解析対象集団は、非対照及びプラセボ対照試験の両方を含む。
[b] データカットオフ日（2024年9月14日）時点

併合解析の統計手法

安全性データは、適切に比較するため健康被験者と患者を分けて示した。解析の特別な安全性集団分けは以下とした。

- 被験者の内訳、人口統計学的特性, ベースライン時の特性及び併用薬
- 曝露
- 有害事象（治療期間中に発現した有害事象を含む）

第 1 相試験から得られた安全性成績は、第 2 相及び第 3 相試験の結果とは分けて示した。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。

下記理由から、第 2 相試験 1 件及び第 3 相試験 2 件から得られた安全性結果が最も重要である。

- これらの試験から得られた成績は、意図した製剤で意図した患者集団に用いられた本剤の安全性プロファイルを示すものである。
- KVD900-201 試験（パート 2）及び KVD900-301 試験は対照試験であり、安全性プロファイルのプラセボとの直接的な比較が可能であった。
- 非盲検 KVD900-302 試験から本剤の複数回投与の長期安全性情報が得られる。

よって、この文書では、各項目の初めに第 2 相及び第 3 相試験の安全性結果を示した。

また、本項を通して、日本人として KVD900-110 試験に組み入れた健康被験者又は KVD900-301 試験及び KVD900-302 試験で日本の施設から参加した HAE 患者を日本人と定義した。他のすべての健康被験者及び HAE 患者の非日本人と定義した。

被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン時の特性、曝露、併用薬及び有害事象を含む第1相試験の結果は、投与群別に集計され、各治験実施計画書横断的に解析した。第 1 相試験の中で、DDI 試験（KVD900-106 試験及び KVD900-112 試験）は、併用療法の潜在的な交絡因子により、他の第 1 相試験の結果から分けて解析した。なお、DDI ではない第 1 相試験は、報告される有害事象の試験施設間の顕著な違いを伴うプラセボ対照及び非対照試験を含んでいる。

第 2 相及び第 3 相試験の結果は、複数の治験を併合し投与群別に示した。第 2 相及び第 3 相試験の結果は併合し、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン時の特性、曝露、併用薬及び有害事象を示した。

実施中の第 3 相非盲検試験（KVD900-302 試験）から得られた中間結果は、データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）までの結果を含めた。

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。発現日の一部の結果が欠けている有害事象では、その有害事象の発現が治療下か否かを判断するために欠損していない日付の成績を使用した。その有害事象が本剤投与と関連ありと判断され TEAE となった場合は、欠損していない日付の成績を用いることは行わなかった。

有害事象は収集された後、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 26.0 でコーディングした。有害事象は器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。各集計レベルにおいて、被験者 1 例又は患者 1 例に有害事象が複数回発現したかどうかにかかわらず、報告された各有害事象をそれぞれ 1 例として扱った。報告されたすべての有害事象（MedDRA 基本語）の英語－日本語読み替え表を付録 2 に記載した。

KVD900-201 試験及び KVD900-301 試験はクロスオーバー試験であり、TEAE はその事象が発現又は悪化する最も直前に投与された薬剤が本剤又はプラセボかによって振り分けた。

TEAE の観察人時（Person-time）は、下記定義のように各被験者又は用量（曝露）別に算出した。

- 第 2 相及び第 3 相試験では、TEAE の観察人時は全体及び本剤曝露別に算出した。全体の観察人時は、本剤初回投与から最終評価日までで算出した。本剤曝露別の観察人時は、この曝露の薬剤初回投与から最終評価日又は次の本剤投与日の早い方までで算出した。
- 第 1 相試験では、TEAE の観察人時は本剤初回投与から最終評価日までで算出した。

TEAE の観察人時は、合計日数を 365.25 で割って算出された人年として出力で示した。

コーディングの一貫性を保持するため、併合されたデータセットの医師によるコーディングレビューを実施した。このコーディングレビューでは、本剤のすべての試験で報告された固有の有害事象の報告者が用いた事象名（verbatim term）及び PT のレビューによって有害事象の論理的グループ分けを実施した。グループ分けは手作業で実施し、その根拠を ISS SAP に示した。グループ分けされた有害事象の PT に基づき、集計表を作成した。

サブグループ解析は、第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団を用いて、有害事象の解析を実施した。年齢及び地理的地域のサブグループは、KVD900-201 試験及び KVD900-301 試験の結果を併合し、投与群別に示した。

安全性結果は日本人集団及び全体集団に分けて示し、日本人集団及び全体集団の一貫性について記述的に評価した。

さらに、サブグループ解析は、日本人/非日本人別に、被験者集団、被験者の内訳、人口統計学特性及びベースライン特性、併用薬、及び本剤曝露の程度を、全被験者安全性解析対象集団、第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団、第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団、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で実施した。

HAE 患者 142 例（KVD900-201 試験 58 例及び KVD900-301 試験約 84 例）が第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団に含まれた。この症例数は KVD900-201 試験及び KVD900-301 試験の二重盲検投与期間中に本剤の投与を受け、自然発生的な有害事象が少なくとも 1 件観察される確率は 94.4%であった。

統計手法の詳細は ISS SAP（モジュール 5.3.5.3）に記載した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

被験者の内訳

全体

全被験者安全性解析対象集団の全体的な被験者の内訳を表 3 に示す。この表はデータカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点の KVD900-302 試験からの結果に基づき作成した。そのため、KVD900-201 試験及び KVD900-301 試験からの移行した被験者について、各治験総括報告書（CSR）で報告した移行前の内訳の数値は、KVD900-302 試験の現時点における各被験者の結果と一致していない可能性がある。

第 2 相及び第 3 相試験では、I 型又は II 型 HAE 患者計 254 例に本剤（本剤又はプラセボ）の投与がされた。そのうち 111 例（43.7%）が実施中の KVD900-302 試験に参加中で、72 例（28.3%）は試験を終了した（すなわち、KVD900-201 試験又は KVD900-301 試験ですべての発作を治療し、試験終了の来院を終了し、KVD900-302 試験に参加しなかった）。

中止は、有害事象、治験実施計画書からの逸脱、追跡不可、医師による判断、妊娠、スクリーニング失敗、患者による中止、依頼者による試験中止、その他に分類した。二重盲検第 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定めた数の評価可能な発作に対する投与が行われ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終了となり、最終来院評価を実施した。試験終了となった患者は KVD900-302 試験に移行可能とした。試験終了に伴い、30 例（11.8%）がこの理由（データ上では「依頼者による試験中止」に分類した）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は、患者による中止（23 例［9.1%］）、有害事象（5 例［2.0%］）、その他（4 例［1.6%］）、追跡不可（3 例［1.2%］）、医師による判断（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失敗（1 例［0.4%］）であった。

第 1 相試験では、計 493 例が組み入れられた。そのうち、487 例（98.8%）が各試験を終了した。6 例（1.2%）が早期中止し、2 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。

早期に盲検解除された被験者又は患者はいなかった（ISS J-NDA Listing 2）。

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団の被験者の内訳は ISS J-NDA Table 2.2 に、日本人ステータス別の被験者の内訳は ISS J-NDA Table 2.2.1 に示した。

第 1 相 DDI 安全性解析対象集団の被験者の内訳及びその他すべての結果はモジュール 2.7.4.5.3 に示した。

表 3:　被験者の内訳（全被験者安全性解析対象集団、全体）

	Phase 1 Trials (N=493)	Phase 2 and 3 Trials (N=254)	Overall (N=747)
Enrolled, n	493	254	747
Completed Trial, n (%)	487 (98.8)	72[a] (28.3)	559 (74.8)
Participation is Ongoing[b], n (%)	-	111 (43.7)[c]	111 (14.9)
Discontinued Trial[d], n (%)	6 (1.2)	71 (28.0)	77 (10.3)
Adverse Event	2 (0.4)	5 (2.0)	7 (0.9)
Protocol Violation	0	2 (0.8)	2 (0.3)
Lost to Follow-up	2 (0.4)	3 (1.2)	5 (0.7)
Physician Decision	1 (0.2)	3 (1.2)	4 (0.5)
Pregnancy	0	0	0
Screen Failure	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Withdrawal by Participant	1 (0.2)	23 (9.1)	24 (3.2)
Trial Termination by Sponsor	0	30 (11.8)	30 (4.0)
Other	0	4 (1.6)	4 (0.5)

Notes: The All-Subjects Safety Population includes all treated subjects in Phase 1-3 trials
Phase 1 trials include: KVD900-101, KVD900-102, KVD900-103, KVD900-104, KVD900-106, KVD900-107, KVD900-108, KVD900-109, KVD900-110, KVD900-112, and KVD900-113
Phase 2 and 3 trials include: KVD900-201, KVD900-301, and KVD900-302
[a] Trial completers included patients from KVD900-201 and KVD900-301 who treated all attacks, completed the trial completion visit, and did not rollover to KVD900-302
[b] Ongoing patients are from KVD900-302. After the prespecified number of attacks to complete the KVD900-301 trial was reached, all ongoing patients were terminated
[c] As a function of the rollover design, a subset of patients considered “ongoing” may have received the IMP in KVD900-301 and were enrolled in KVD900-302 but have not yet treated any attacks in KVD900-302. Therefore, pooled numbers may vary from individual CSRs
[d] The percentage for each reason for discontinuation was based on total number of subjects enrolled
Source Data: ISS J-NDA Table 2.1

日本人患者

日本人ステータスが Yes の被験者又は患者の内訳を表 4 に示す。この表はデータカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点の KVD900-302 試験からの結果に基づき作成した。

日本人 HAE 患者 12 例が第 3 相試験で本剤（本剤又はプラセボ）の投与を受けた。患者 11 例（91.7%）が実施中の KVD900-302 試験に参加している。患者 1 例が患者による中止で試験を中止した。

健康な日本人被験者 25 例が第 1 相試験（すべて KVD900-110 試験）に参加し、全 25 例が試験を完了した。

表 4:　　被験者の内訳（全被験者安全性解析対象集団、日本人のみ）

	Phase 1 Trials (N=25)	Phase 3 Trials (N=12)	Overall (N=37)
Enrolled, n	25	12	37
Completed Trial, n (%)	25 (100)	0	25 (67.6)
Participation is Ongoing[a], n (%)	-	11 (91.7)	11 (29.7)
Discontinued Trial[b], n (%)	0	1 (8.3)	1 (2.7)
Adverse Event	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Physician Decision	0	0	0
Withdrawal by Participant	0	1 (8.3)	1 (2.7)
Trial Termination by Sponsor	0	0	0
Other	0	0	0

Notes: The All-Subjects Safety Population includes all treated subjects in Phase 1 to 3 trials. The table presents the subjects with Japanese status “yes” (Phase 1: KVD900-110; Phase 3: KVD900-301, KVD900-302)
[a] Ongoing patients are from KVD900-302. After the prespecified number of attacks to complete the KVD900-301 trial was reached, all ongoing patients were terminated
[b] The percentage for each reason for discontinuation was based on total number of subjects enrolled
Source Data: ISS J-NDA Table 2.1.1

本剤投与の要約

全体

臨床開発プログラムを通して本剤を投与した被験者の数を解析対象集団及び用量別に表 5 表 1 に示した。本申請のデータカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点で、臨床開発プログラム全体で本剤（本剤、プラセボ及び／又は DDI 併用薬）を少なくとも 1 回投与された被験者は 747 例であった。第 2 相及び第 3 相試験の患者は計 254 例、第 1 相試験の健康被験者は 493 例（DDI 試験：129 例、非 DDI 試験：364 例）であった。

日本人患者

日本人患者 12 例に第 3 相試験（KVD900-301 試験で 7 例及び KVD900-302 試験で 12 例［うち 7 例は KVD900-301 試験からの移行、5 例は KVD900-302 試験から参加］）、健康な日本人被験者 25 例に第 1 相試験（KVD900-110 試験）で本剤を投与した（ISS J-NDA Table 1.1）。

本剤を投与した被験者集団は ISS J-NDA Listing 1 に記載した。

表 5:　　被験者集団（全被験者安全性解析対象集団）

	Number of Participants (Healthy Subjects and Patients with HAE Type I or II)
All-Subjects Safety Population	**747**
Phase 1 Non-DDI Safety Population	
<300 mg sebetralstat	44
300 mg sebetralstat	26
600 mg (or equivalent) sebetralstat	164
>600 mg sebetralstat	84
Placebo	74
Overall	**364**
Phase 1 DDI Safety Population	
600 mg sebetralstat alone	129
DDI co-medications	112
600 mg sebetralstat + DDI co-medications	125
Overall	**129**
Phase 2 and 3 Double-blind Safety Population	
300 mg sebetralstat	86
600 mg sebetralstat	151
Placebo	138
Overall	**170**
Phase 2 and 3 Treated Safety Population	
1st exposure	249
2nd exposure	213
3rd exposure	121
4th exposure	105
5th exposure	100
6th – 10th exposure	94
>10th exposure	57
Overall	**249**

Notes: Dose regimens and formulations used in each trial are provided in 表 1
The All-Subjects Safety Population includes all sebetralstat or placebo-treated subjects in Phase 1-3 trials
The Phase 1 Non-DDI Safety Population includes all sebetralstat or placebo-treated subjects from Phase 1 trials KVD900-101, KVD900-102, KVD900-103, KVD900-104, KVD900-107, KVD900-108, KVD900-109, and KVD900-110
The Phase 1 DDI Safety Population includes all sebetralstat or placebo-treated subjects from Phase 1 trials KVD900-106 and KVD900-112

The Phase 2 and 3 Double-blind Safety Population includes all randomized and treated patients from Phase 2 and 3 trials KVD900-201 and KVD900-301, respectively, during the double-blind treatment period
The Phase 2 and 3 Treated Safety Population includes all patients treated with sebetralstat in Phase 2 and Phase 3 trials KVD900-201, KVD900-301, and KVD900-302
One patient dosed out of sequence for their first IMP-treated attack and took 600 mg sebetralstat instead of planned placebo. Patient KVD900-301-[redacted] used IMP from drawer 1 (300 mg sebetralstat) and 2 (600 mg sebetralstat) to treat the first IMP-treated attack, and this attack was counted as receiving 600 mg sebetralstat
Source: ISS J-NDA Table 1

全体

全被験者安全性解析対象集団での本剤の用量及び投与回数を表 6 に示す。

全被験者安全性解析対象集団 747 例のうち、652 例（87.3%）が 300 mg 以上の本剤を計 3,539 回服用し、615 例（82.3 %）が 600 mg 以上の本剤を計 3,398 回服用した。

第 2 相及び第 3 相試験の患者 254 例のうち、249 例が本剤を少なくとも 1 回服用した。そのうち、患者 10 例は安全性及び薬物動態評価試験の一環として KVD900-201 試験パート 1 で本剤を投与され、パート 2 で本剤による発作の治療は受けなかった。患者計 239 例が本剤によって計 1,945 件の発作を治療し（表 6）、そのうち小児患者（12 歳以上 18 歳未満）32 例が計 400 件の発作を、高齢患者（65 歳以上）6 例が計 42 件の発作を治療した（ISS J-NDA Table 5.1.1）。

KVD900-201 試験では本剤の服用は 1 回だけ許可されていたが、第 3 相試験では必要に応じて患者の判断で、各発作に対して（KVD900-301 試験）又は 24 時間ごとに（KVD900-302 試験）2 回目の本剤の服用を許容した。患者 107 例（第 2 相及び第 3 相試験の患者 254 例の 42.1%）が本剤 600 mg を 2 回服用し、患者 29 例（11.4%）が本剤 300 mg を 2 回服用した（表 6）。

KVD900-302 試験では、患者 134 例のうち 17 例（12.7%）が 24 件の発作に対して本剤 600 mg を 3 回（総用量 1,800 mg）服用した。さらに、KVD900-302 試験の患者 11 例が短期的予防治療として本剤 600 mg を 3 回服用した。

表 6 には含めていないが、臨床開発を通して、健康被験者又は HAE 患者 195 例が本剤 900 mg 又はそれ以上を計 633 回服用した（社内資料）。

日本人患者

全被験者安全性解析対象集団の日本人患者又は被験者での本剤の用量及び投与回数を表 7 に示す。

全被験者安全性解析対象集団の日本人患者又は被験者 37 例のうち、31 例（83.8%）が 300 mg 以上の本剤を計 216 回服用し、24 例（64.9%）が 600 mg 以上の本剤を計 200 回服用した。

第 3 相試験の日本人患者 12 例が現在までに本剤を少なくとも 1 回服用し、計 152 件の発作を治療した。

第 3 相試験では、必要に応じて（患者の判断）、各発作に対して（KVD900-301 試験）又は 24 時間ごとに（KVD900-302 試験）2 回目の本剤の服用を許容した。日本人患者 9 例（75.0%）が本剤 600 mg を 2 回服用し、患者 3 例（25.0%）が本剤 300 mg を 2 回服用した。

KVD900-302 試験では、日本人患者 1 例（8.3%）が発作 1 回に対して本剤 600 mg を 3 回（計 1,800 mg）服用した。さらに、他の日本人患者 1 例（8.3%）が短期的予防治療として本剤 600 mg を 3 回服用した。

表 6:　　投与された本剤の用量（全被験者安全性解析対象集団、全体）

	Phase 1 Trials (N=493) n (%) m	Phase 2 and 3 Trials (N=254) n (%) m	Overall (N=747) n (%) m
Number of participants:			
<300 mg sebetralstat	44 (8.9) 52	-	44 (5.9) 52
300 mg sebetralstat	26 (5.6) 26	57 (22.4) 57	83 (11.1) 83
300 mg x 2	-	29 (11.4) 29	29 (3.9) 29
600 mg (or equivalent) sebetralstat	293 (59.4) 633	220 (86.6) 1,410	513 (68.7) 2,043
>600 mg sebetralstat	84 (17.0) 84	-	84 (11.2) 84
600 mg sebetralstat x 2	-	107 (42.1) 509	107 (14.3) 509
600 mg sebetralstat x 3	-	17 (6.7) 24	17 (2.3) 24
600 mg sebetralstat x 3[a] (short-term prophylaxis)	-	11 (4.3) 18	11 (1.5) 18
300 mg sebetralstat and above	403 (81.7) 743	249 (98.0) 2,047	652 (87.3) 2,790
600 mg sebetralstat and above	377 (76.5) 717	238 (93.7) 1,961	615 (82.3) 2,678
All Dose Levels	447 (90.7) 795	249 (98.0) 2,047	696 (93.2) 2,842
All IMP-treated Attacks	-	239 (94.1) 1,945	239 (32.0) 1,945
Number of administrations:			
≥300 mg sebetralstat	875	2,664	3,539
≥600 mg sebetralstat	849	2,549	3,398

n = number of subjects or patients experiencing the event. m = number of events
Notes: The All-Subjects Safety Population includes all treated subjects in Phase 1 to 3 trials
An administration was defined as each dose of IMP
An exposure was defined as all IMP doses taken within a 24-hour period or taken to treat an individual acute HAE attack. Exposure and exposure period are used interchangeably
Phase 1 trials include: KVD900-101, KVD900-102, KVD900-103, KVD900-104, KVD900-106, KVD900-107, KVD900-108, KVD900-109, KVD900-110, and KVD900-112
Phase 2 and 3 trials include: KVD900-201, KVD900-301, and KVD900-302
Two patients received 4 x 600 mg to treat a HAE attack

[a] Twelve STP exposures were treated with 3 administrations of 600 mg; 6 STP exposures were treated with <3 administrations of 600 mg
Source: ISS J-NDA Table 5.1

表 7: 投与された本剤の用量（全被験者安全性解析対象集団、日本人のみ）

	Phase 1 Trials (N=25) n (%) m	Phase 3 Trials (N=12) n (%) m	Overall (N=37) n (%) m
Number of participants:			
<300 mg sebetralstat	-	-	-
300 mg sebetralstat	7 (28.0) 7	3 (25.0) 3	10 (27.0) 10
300 mg x 2	-	3 (25.0) 3	3 (8.1) 3
600 mg (or equivalent) sebetralstat	6 (24.0) 6	12 (100) 114	18 (48.6) 120
>600 mg sebetralstat	6 (24.0) 6	-	6 (16.2) 6
600 mg sebetralstat x 2	-	9 (75.0) 34	9 (24.3) 34
600 mg sebetralstat x 3	-	1 (8.3) 1	1 (2.7) 1
600 mg sebetralstat x 3 (short-term prophylaxis)	-	1 (8.3) 1	1 (2.7) 1
300 mg sebetralstat and above	19 (76.0) 19	12 (100) 156	31 (83.8) 175
600 mg sebetralstat and above	12 (48.0) 12	12 (100) 150	24 (64.9) 162
All Dose Levels	19 (76.0) 19	12 (100) 156	31 (83.8) 175
All IMP-treated Attacks	-	12 (100) 152	12 (32.4) 152
Number of administrations:			
≥300 mg sebetralstat	19	197	216
≥600 mg sebetralstat	12	188	200

n = number of subjects or patients experiencing the event. m = number of events
Notes: The All-Subjects Safety Population includes all treated subjects in Phase 1 to 3 trials. The table presents the subjects with Japanese status “yes” (Phase 1: KVD900-110; Phase 3: KVD900-301, KVD900-302)
An administration was defined as each dose of IMP
An exposure was defined as all IMP doses taken within a 24-hour period or taken to treat an individual acute HAE attack. Exposure and exposure period are used interchangeably
Source: ISS J-NDA Table 5.1.2

全体

表 8 では各投与群別に発作に対する本剤の服用を示した。KVD900-201 試験では本剤 600 mg の服用が 1 回しか許可されなかったため、本剤 600 mg 及びプラセボの結果に影響があることを留意する必要がある。したがって、この結果は一般的な曝露を示すが、投与群間の意味のある比較に使用することはできない。

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団では、発作に対する本剤の服用回数の平均（標準偏差［SD］）は、本剤 300 mg を服用した患者（86 例）は 1.3（0.48）回、本剤 600 mg を服用した患者（153 例）は 1.2（0.42）回、プラセボを服用した患者（138 例）は 1.3（0.45）回であった。発作のほとんどが 1 回の服用で治療された（300 mg 群：66.3%、600 mg 群：77.1%、プラセボ群：71.7%）。

KVD900-301 試験では、必要に応じて（患者の判断）各発作に対して割り当てられた本剤の 2 回目の服用を許容し、発作症状が残った場合に 2 回目が服用された（300 mg 群：33.7%、600 mg 群：22.9%、プラセボ群：28.3%）。第 3 相試験では複数回の服用が可能とされたが、発作の大部分が 1 回の服用で治療された。詳細は KVD900-301 試験及び KVD900-302 試験の CSR に記載した。

日本人患者

日本人患者での発作に対する本剤の服用回数の平均（SD）は、300 mg 群の患者（6 例）は 1.5（0.55）回、600 mg 群の患者（6 例）は 1.5（0.55）回、プラセボ群の患者（5 例）は 1.8（0.45）回であった（表 9）。

表 8: 発作に対する本剤服用の全体的な要約（第 2 相及び 3 相二重盲検安全性解析対象集団、全体）

	Sebetralstat 300 mg (N=86)	Sebetralstat 600 mg (N=151)	Placebo (N=138)
Number of administrations received			
n	86	153	138
Mean (SD)	1.3 (0.48)	1.2 (0.42)	1.3 (0.45)
Number of patients receiving 1 administration, m (%)	57 (66.3)	118 (77.1)	99 (71.7)
Number of patients receiving 2 administrations, m (%)	29 (33.7)	35 (22.9)	39 (28.3)

n = number of subjects or patients experiencing the event. m = number of events
Notes: The Phase 2 and 3 Double-blind Safety Population includes all randomized and treated patients from Phase 2 and 3 trials KVD900-201 and KVD900-301, respectively, during the double-blind treatment period
An administration is defined as each dose of the IMP
An “exposure” is defined as all sebetralstat (or matching placebo) doses taken to treat an individual HAE attack or taken within a 24-hour period. Exposure and exposure period are used interchangeably
One patient dosed out of sequence for their first IMP-treated attack and took 600 mg sebetralstat instead of planned placebo
One patient used IMP from drawer 1 (300 mg sebetralstat) and 2 (600 mg sebetralstat) to treat their first IMP-treated attack, and this attack is counted as receiving sebetralstat 600 mg. Thus, these 2 patients are displayed twice in the sebetralstat 600 mg column
Source: ISS J-NDA Table 5.2

表 9:　発作に対する本剤服用の全体的な要約（第 2 相及び 3 相二重盲検安全性解析対象集団、日本人のみ）

	Sebetralstat 300 mg (N=6)	Sebetralstat 600 mg (N=6)	Placebo (N=5)
Number of administrations received			
n	6	6	5
Mean (SD)	1.5 (0.55)	1.5 (0.55)	1.8 (0.45)
Number of patients receiving 1 administration, m (%)	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (20.0)
Number of patients receiving 2 administrations, m (%)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (80.0)

n = number of subjects or patients experiencing the event. m = number of events
Notes: The Phase 2 and 3 Double-blind Safety Population includes all randomized and treated patients from Phase 2 and 3 trials KVD900-201 and KVD900-301, respectively, during the double-blind treatment period
An administration is defined as each dose of the IMP
An “exposure” is defined as all sebetralstat (or matching placebo) doses taken to treat an individual HAE attack or taken within a 24-hour period. Exposure and exposure period are used interchangeably
Source: ISS J-NDA Table 5.2.1

全体

第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団では、3 回目から 5 回目の発作に対する服用回数の平均（SD）は、それぞれ 1.3（0.53）回、1.4（0.58）回、及び 1.4（0.62）回であった（ISS J-NDA Table 5.3）。併合解析結果の表に含まれる 1 回目及び 2 回目の発作には、本剤 600 mg の服用が 1 回だけ許可されていた KVD900-201 試験の患者を含むため、これらの発作件数の平均に影響があることに留意する必要がある。全体として、発作 1 回に対して 2 回以上服用した発作の割合は一定であり、時間とともに服用回数が増えることはなかった。合計 558 件の発作が少なくとも 2 回の服用で治療され、ほとんどの治療（95.7%）は服用 2 回であった（ISS J-NDA Table 5.4）

長期非盲検試験（KVD900-302 試験）では発作 1 件に対して 2 回を超える服用が許可された。データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）の時点で、短期的予防治療の服用は集計せず、患者 134 例のうち 17 例（12.7%）が計 24 件の発作（1,706 件の発作の 1.4%）を 3 回の本剤服用で治療した（ISS J-NDA Table 5.1）。

KVD900-302 試験に組み入れた患者のデータカットオフ日における試験期間の中央値（範囲）は、8.06（0.3～21.2）ヵ月であった（表 10）。本剤初回投与からの合計期間は、患者 118 例（88.1%）が 3 ヵ月以上、87 例（64.9%）が 6 ヵ月以上、29 例（21.6%）が 12 ヵ月以上、及び 5 例（3.7%）が 18 ヵ月以上であった。

本剤で治療した発作件数の中央値（範囲）は 8（1～61）件であった。本剤の服用頻度（服用／月）（範囲）は、1.48（0.1～9.3）回であった。KVD900-302 試験で、試験期間中の患者 1 例あたりの発作の最大件数は 61 件で、試験期間中の患者 1 例あたり投与最大回数は 76 回であった。患者 85 例（63.4%）が 5 件以上の発作を治療した。

日本人患者

第 2 相及び第 3 相試験治療安全性解析対象集団の日本人患者では、3 回目から 5 回目の発作に対する服用回数の平均（SD）は、それぞれ 1.0（0.00）回、1.3（0.47）回、及び 1.3（0.48）回であった（ISS J-NDA Table 5.3.1）。

日本人患者の試験期間の中央値（範囲）は、9.57（5.0～12.6）ヵ月であった。本剤初回投与からの合計期間は、すべての日本人患者 12 例（100%）が 3 ヵ月以上、11 例（91.7%）が 6 ヵ月以上、7 例（58.3%）が 9 ヵ月以上、及び 2 例（16.7%）が 12 ヵ月以上であった（表 11）。

本剤で治療した発作件数の中央値（範囲）は 6.5（3～39）件であった。日本人患者 7 例（58.3%）が 6 件以上の発作を治療した。本剤の服用回数の中央値（範囲）は 7.5（3～59）回であった。本剤の服用頻度（服用／月）の中央値（範囲）は、0.94（0.3～5.8）回であった。

第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団の日本人ステータス別の曝露及び投与の程度は ISS J-NDA Table 5.4.1 に示した。

表 10:　本剤曝露の程度（KVD900-302 試験、安全性解析対象集団、全体）

	Total (N=134)
Duration of exposure to IMP (months)[a]	
n	134
Mean (SD)	8.51 (4.736)
Median	8.06
Q1, Q3	4.80, 11.45
Min, max	0.3, 21.2
Duration of exposure of the on-treatment period (days)[b]	
n	134
Mean (SD)	40.55 (41.577)
Median	24.15
Q1, Q3	12.00, 57.79
Min, max	3.0, 182.8
Duration of exposure category (cumulative), n (%)	
≥0 months	134 (100)
≥1 months	131 (97.8)
≥2 months	127 (94.8)
≥3 months	118 (88.1)
≥6 months	87 (64.9)
≥9 months	58 (43.3)

	Total (N=134)
≥12 months	29 (21.6)
≥15 months	17 (12.7)
≥18 months	5 (3.7)
≥21 months	1 (0.7)
Exposure duration categories, n (%)	
0-5 months	36 (26.9)
>5-10 months	50 (37.3)
>10-15 months	31 (23.1)
>15-20 months	14 (10.4)
>21-24 months	3 (2.2)
Number of IMP-treated attacks	
n	134
Mean (SD)	12.7 (12.98)
Median	8.0
Q1, Q3	4.0, 17.0
Min, max	1, 61

	Total (N=134)
Number of IMP-treated attacks categories, n (%)	
1-5	49 (36.6)
6-10	35 (26.1)
11-20	22 (16.4)
>20	28 (20.9)
Number of IMP doses[c]	
n	134
Mean (SD)	16.6 (17.24)
Median	10.0
Q1, Q3	5.0, 23.0
Min, max	1, 76
IMP frequency (doses/month)	
n	134
Mean (SD)	2.04 (1.759)
Median	1.48
Q1, Q3	0.80, 2.64
Min, max	0.1, 9.3
IMP frequency categories (doses/month), n (%)	
≤1/month	51 (38.1)
>1-3/month	56 (41.8)
>3-5/month	18 (13.4)
>5/month	9 (6.7)

[a] Duration of exposure was defined as the total number of days a patient was exposed to the IMP and was calculated as the total number of days from the first dose date (Day 1) to the end of trial converted in months ([date of last visit – date of first dose + 1]/30.4375). If the date of last visit was before the first IMP administration, 14 Sep 2024 was taken as date of last visit
[b] Duration of exposure of the on-treatment period was defined for each HAE attack as the datetime of the last IMP administration plus 72 hours – datetime of the first IMP administration converted in days
Source: KVD900-302 CSR Table 14.1.7

表 11:　本剤曝露の程度（KVD900-302 試験、安全性解析対象集団、日本人のみ）

	Total (N=12)
Duration of exposure to IMP (months)[a]	
n	12
Mean (SD)	9.44 (2.488)
Median	9.57
Q1, Q3	7.20, 11.60
Min, max	5.0, 12.6
Duration of exposure of the on-treatment period (days)[b]	
n	12
Mean (SD)	37.01 (36.737)
Median	21.00
Q1, Q3	12.10, 57.20
Min, max	9.0, 131.0
Duration of exposure category (cumulative), n (%)	
≥0 months	12 (100)
≥1 months	12 (100)
≥2 months	12 (100)
≥3 months	12 (100)
≥6 months	11 (91.7)
≥9 months	7 (58.3)
≥12 months	2 (16.7)
≥15 months	0
≥18 months	0
≥21 months	0
Exposure duration categories, n (%)	
0-5 months	1 (8.3)
>5-10 months	5 (41.7)
>10-15 months	6 (50.0)
>15-20 months	0
>20-24 months	0
Number of IMP-treated attacks	
n	12
Mean (SD)	11.7 (11.17)
Median	6.5
Q1, Q3	4.0, 18.5

	Total (N=12)
Min, max	3, 39

	Total (N=12)
Number of IMP-treated attacks categories, n (%)	
1-5	5 (41.7)
6-10	3 (25.0)
11-20	2 (16.7)
>20	2 (16.7)
Number of IMP doses[c]	
n	12
Mean (SD)	14.4 (15.89)
Median	7.5
Q1, Q3	5.0, 20.5
Min, max	3, 59
IMP frequency (doses/month)	
n	12
Mean (SD)	1.45 (1.485)
Median	0.94
Q1, Q3	0.77, 1.74
Min, max	0.3, 5.8
IMP frequency categories (doses/month), n (%)	
≤1/month	7 (58.3)
>1-3/month	4 (33.3)
>3-5/month	0
>5/month	1 (8.3)

[a] Duration of exposure is defined as the total number of days a patient was exposed to the IMP and was calculated as the total number of days from the first dose date (Day 1) to the end of trial converted in months ([date of last visit – date of first dose + 1]/30.4). If the date of the last visit was before the first IMP administration, 14 Sep 2024 was taken as the date of the last visit.

[b] Duration of exposure of the on-treatment period is defined for each HAE attack as the date and time of the last IMP dose plus 72 hours (3 days) – date and time of the first IMP dose converted to days.

[c] An IMP dose is defined as each administration of the IMP.

Source: KVD900-302 CSR Table 14.1.7

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びベースライン特性

全体

全被験者安全性解析対象集団における人口統計学的特性を表 12 に示した。

第 2 相及び第 3 相試験では、年齢の平均（範囲）は 36.8（12～77）歳であった。患者 32 例（12.6%）が 12 歳以上 18 歳未満の小児（第 3 相試験のみ組み入れ可能）、7 例（2.8%）が高齢者（65 歳以上）

であった。患者のほとんどが白人（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 ヵ国で実施され、地理的地域は欧州（60.6%）、北米（21.3%）、日本（4.7%）及びその他の地域（13.4%）（KVD900-301 試験ではオーストラリア及びイスラエルを含み、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、及び南アフリカを含む）であった。

第 1 相試験では、年齢の平均（範囲）は 39.3（19～68）歳であった。小児被験者の組み入れはなかった。被験者のほとんどが白人（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 相試験では、2 試験で女性を組み入れから除外したため、男性（73.4%）が女性より多かった。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。

KVD900-301 試験及び KVD900-302 試験では、オンデマンド治療薬のみを使用中又は継続的に長期的予防薬の処方を受けていた患者を試験に組み入れた。両試験を合わせると、患者の 83.1%がオンデマンド治療薬のみを使用中で、16.9%が継続的に長期的予防薬の処方を受けていた。

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団及び第 2 相及び第 3 相試験二重盲検安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、それぞれ ISS J-NDA Table 3.2 及び ISS J-NDA Table 3.4 に示した。

日本人患者

第 3 相試験では、日本人患者の年齢の平均（範囲）は 47.4（25～63）歳であった。日本人患者 5 例（41.7%）がオンデマンド治療薬のみを使用中に治験に参加し、7 例（58.3%）がオンデマンド治療薬に加えて継続的に長期的予防薬の処方を受けていた（表 13）。

第 1 相試験では、KVD900-110 試験に日本人健康被験者 25 例が参加した。日本人と非日本人の間でベースライン特性に明らかな違いは認められなかった（KVD900 110 CSR Table 14.1.3.1）。

日本人ステータス別の人口統計学的特性及びベースライン特性を、全被験者安全性解析対象集団は ISS J-NDA Table 3.1.1 に、第 2 相及び第 3 相試験二重盲検安全性解析対象集団は ISS J-NDA Table 3.4.1 に、第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団は ISS J-NDA Table 3.2.1 に示した。

表 12:　人口統計学的特性及びベースライン特性（全被験者安全性解析対象集団、全体）

	Phase 1 Trials (N=493)	Phase 2 and 3 Trials (N=254)	Overall (N=747)
Age (years)			
n	493	254	747
Mean (SD)	39.3 (10.80)	36.8 (15.22)	38.5 (12.53)
Median (Min, Max)	39.0 (19, 68)	36.0 (12, 77)	38.0 (12, 77)
Age Group, n (%)			
Pediatric (≥12 - <18 years)	0	32 (12.6)	32 (4.3)
Adults (≥18 to <65 years	489 (99.2)	215 (84.6)	704 (94.2)
Geriatric (≥65 years)	4 (0.8)	7 (2.8)	11 (1.5)
Sex, n (%)			
Female	131 (26.6)	153 (60.2)	284 (38.0)
Male	362 (73.4)	101 (39.8)	463 (62.0)
Race, n (%)			
White	336 (68.2)	212 (83.5)	548 (73.4)
Black or African American	88 (17.8)	1 (0.4)	89 (11.9)
Asian	56 (11.4)	19 (7.5)	75 (10.0)
American Indian or Alaska Native	4 (0.8)	0	4 (0.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.4)	0	2 (0.3)
Multiple	7 (1.4)	1 (0.4)	8 (1.1)
Not Reported	0	6 (2.4)	6 (0.8)
Other	0	10 (3.9)	10 (1.3)
Missing	0	5 (2.0)	5 (0.7)
BMI (kg/m^2)			
n	493	250	743
Mean (SD)	26.61 (3.396)	26.98 (6.028)	26.74 (4.458)
Median (Min, Max)	26.82 (18.5, 37.3)	25.71 (16.2, 45.6)	26.54 (16.2, 45.6)

	Phase 1 Trials (N=493)	Phase 2 and 3 Trials (N=254)	Overall (N=747)
Country, n (%)			
Australia	0	2 (0.8)	2 (0.3)
Austria	0	9 (3.5)	9 (1.2)
Bulgaria	0	4 (1.6)	4 (0.5)
Czechia	0	9 (3.5)	9 (1.2)
France	0	7 (2.8)	7 (0.9)
Germany	0	24 (9.4)	24 (3.2)
Greece	0	11 (4.3)	11 (1.5)
Hungary	0	7 (2.8)	7 (0.9)
Israel	0	10 (3.9)	10 (1.3)
Italy	0	24 (9.4)	24 (3.2)
Japan	0	12 (4.7)	12 (1.6)
Netherlands	0	11 (4.3)	11 (1.5)
New Zealand	0	3 (1.2)	3 (0.4)
North Macedonia	0	5 (2.0)	5 (0.7)
Poland	0	16 (6.3)	16 (2.1)
Portugal	0	4 (1.6)	4 (0.5)
Romania	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Saudia Arabia	0	8 (3.1)	8 (1.1)
Slovakia	0	3 (1.2)	3 (0.4)
South Africa	0	4 (1.6)	4 (0.5)
Spain	0	5 (2.0)	5 (0.7)
United Kingdom	84 (17.0)	21 (8.3)	105 (14.1)
United States of America[b]	409 (83.0)	54 (21.3)	463 (62.0)
Renal Impairment Subgroup, n (%)			
eGFR >90 ml/min/1.73m^2	362 (73.4)	222 (87.4)	584 (78.2)
eGFR ≤90 ml/min/1.73m^2	95 (19.3)	26 (10.2)	121 (16.2)
Missing	36 (7.3)	6 (2.4)	42 (5.6)
Prophylaxis Status[a], n (%)			

	Phase 1 Trials (N=493)	Phase 2 and 3 Trials (N=254)	Overall (N=747)
Prophylaxis	-	43 (16.9)	43 (5.8)
On-demand Only	-	211 (83.1)	211 (28.2)
Geographic Region, n (%)			
North America	409 (83.0)	54 (21.3)	463 (62.0)
Japan	0	12 (4.7)	12 (1.6)
Europe	84 (17.0)	154 (60.6)	238 (31.9)
Rest of the World[c]	0	34 (13.4)	34 (4.6)

Notes: The All-Subjects Safety Population includes all treated subjects in Phase 1 to 3 trials
Phase 1 trials include: KVD900-101, KVD900-102, KVD900-103, KVD900-104, KVD900-106, KVD900-107, KVD900-108, KVD900-109, KVD900-110, and KVD900-112
Phase 2 and 3 trials include: KVD900-201, KVD900-301, and KVD900-302
[a] Prophylaxis Status applies to all treated subjects from Phase 2 and 3 studies of KVD900-201, KVD900-301, and KVD900-302
[b] Included 25 first or second-generation healthy Japanese subjects who participated in the US
[c] Australia and Israel in KVD900-301; Australia, Israel, Saudia Arabia, New Zealand, and South Africa in KVD900-302
Source: ISS J-NDA Table 3.1

表 13:　人口統計学的特性及びベースライン特性（全被験者安全性解析対象集団、日本人のみ）

	Phase 1 Trials (N=25)	Phase 3 Trials (N=12)	Overall (N=37)
Age (years)			
n	25	12	37
Mean (SD)	40.2 (9.74)	47.4 (11.08)	42.6 (10.60)
Median (Min, Max)	41.0 (21, 55)	49.0 (25, 63)	44.0 (21, 63)
Age Group, n (%)			
Pediatric (≥12 - <18 years)	0	0	0
Adults (≥18 to <65 years	25 (100)	12 (100)	37 (100)
Geriatric (≥65 years)	0	0	0
Sex, n (%)			
Female	13 (52.0)	11 (91.7)	24 (64.9)
Male	12 (48.0)	1 (8.3)	13 (35.1)
Race, n (%)			
Asian	25 (100)	12 (100)	37 (100)
BMI (kg/m^2)			
n	25	12	37
Mean (SD)	23.37 (3.513)	25.69 (5.398)	24.12 (4.284)
Median (Min, Max)	22.22 (19.1, 30.0)	24.09 (17.2, 35.7)	22.93 (17.2, 35.7)
Country, n (%)			
Japan	0	12 (100)	12 (32.4)
United States of America[b]	25 (100)	0	25 (67.6)
Renal Impairment Subgroup, n (%)			
eGFR >90 ml/min/$1.73m^2$	22 (88.0)	11 (91.7)	33 (89.2)
eGFR ≤90 ml/min/$1.73m^2$	3 (12.0)	1 (8.3)	4 (10.8)
Prophylaxis Status[a], n (%)			
Prophylaxis	-	7 (58.3)	7 (18.9)
On-demand Only	-	5 (41.7)	5 (13.5)
Geographic Region, n (%)			
North America	25 (100)	0	25 (67.6)
Japan	0	12 (100)	12 (32.4)
Europe	0	0	0
Rest of the World[c]	0	0	0

Notes: The All-Subjects Safety Population includes all treated subjects in Phase 1 to 3 trials. The table presents the subjects with Japanese status “yes” (Phase 1: KVD900-110; Phase 3: KVD900-301, KVD900-302)
[a] Prophylaxis Status applies to all treated subjects from KVD900-301 and KVD900-302

[b] Included 25 first or second-generation healthy Japanese subjects who participated in the US
Source: ISS J-NDA Table 3.1.1

併用薬

許可された及び禁止された併用薬は第 2 相及び第 3 相試験の各治験実施計画書に記載している。

全体

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団で、各投与群で患者の 32.6～54.3%がオンデマンド治療薬及び予防治療薬として HAE 治療のための併用薬を使用した。HAE の併用薬はラナデルマブ及びベロトラルスタット（予防に使用）、イカチバント及び Conestat alfa（オンデマンド治療として使用）、C1 インヒビター（C1-INH）（予防又はオンデマンド治療のどちらかで使用）であった（ISS J-NDA Table 4.3）。

投与群で 5.0%以上の患者が使用したその他の併用薬は、イブプロフェン（300 mg 群：6 例［7.0%］、600 mg 群：11 例［7.3%］、プラセボ群：12 例［8.7%］）、パラセタモール（300 mg 群：11 例［12.8%］、600 mg 群：12 例［7.9%］、プラセボ群：13 例［9.4%］、サルブタモール（300 mg 群：7 例［8.1%］、600 mg 群：10 例［6.6%］、プラセボ群：10 例［7.2%］、レボチロキシン（300 mg 群：5 例［5.8%］、600 mg 群：7 例［4.6%］、プラセボ群：7 例［5.1%］）及びメトホルミン（300 mg 群：5 例［5.8%］、600 mg 群：6 例［4.0%］、プラセボ群：4 例［2.9%］）であった。

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団で、組み入れた健康被験者の併用薬使用は想定通りであった（ISS J-NDA Table 4.1）。

日本人患者

KVD900-301 試験で、日本人患者の HAE 治療のために使用した併用薬はベロトラルスタット、イカチバント及び C1-INH であり、併用薬使用率は非日本人と同様で、患者の 60.0～83.3%であった（ISS J-NDA Table 4.3.1）。

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団の日本人ステータス別の併用薬使用は ISS J-NDA Table 4.1.1 に示した。

2.7.4.2 有害事象

安全性評価に用いた統計解析手法は、モジュール 2.7.4.1.1 に示した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

全体的な有害事象

第 2 相及び第 3 相試験：全体

臨床試験を通して、本剤投与後の TEAE の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、300 mg 群の患者 17 例（19.8%）で計 20 件の TEAE（1.15 件／人年）、600 mg 群の患者 28 例（18.5%）で計 39 件の TEAE（1.42 件／人年）、プラセボ群の患者 24 例（17.4%）で計 34 件の TEAE（1.68 件／人年）が報告された（表 14）。

治験担当医師によって本剤と関連があると判断された TEAE は、300 mg 群の患者 2 例（2.3%）（計 2 件、0.12 件／人年）、600 mg 群の患者 6 例（4.0%）（計 7 件、0.26 件／人年）、プラセボ群の患者 6 例（4.3%）（計 7 件、0.35 件／人年）に報告があった。

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団で、300 mg 群の患者 1 例（1.2%）及び 600 mg 群の患者 2 例（1.3%）に重篤な有害事象の報告があった。300 mg 群の患者 1 例の重篤な有害事象の重症度はグレード 3 であった。本剤と関連があると判断された重篤な有害事象の報告はなかった。本項のデータカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）までに、非盲検 KVD900-302 試験の患者 10 例に重篤な TEAE の報告があった。KVD900-302 試験で、本剤と関連があると判断された重篤な有害事象の報告はなかった。これらの事象の詳細はモジュール 2.7.4.2.6 に記載した。

KVD900-201 試験及び KVD900-301 試験で、試験中止に至った TEAE の報告はなかった。データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）までに、非盲検 KVD900-302 試験で、患者 5 例が TEAE によって試験を中止した（ISS J-NDA Table 6.4.1）。これらの TEAE の詳細はモジュール 2.7.4.2.7 に記載した。

300 mg 対プラセボ又は 600 mg 対プラセボのリスク差の 95%信頼区間（CI）は、報告された有害事象のすべてのカテゴリで 0 を含んだ。

表 14:　　全体的な有害事象の要約（第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団）

Number of Participants with:	Statistic	Sebetralstat 300 mg (N=86)	Sebetralstat 600 mg (N=151)	Placebo (N=138)
Total Person-Time (Years)		17.38	27.41	20.25
Any TEAE	Number (%) of patients and events	17 (19.8) 20	28 (18.5) 39	24 (17.4) 34
	Events per patient-year	1.15	1.42	1.68
	Risk difference, % (95% CI)	-0.7 (-12.8, 11.4)	1.2 (-7.8, 10.1)	-
	p-value	0.9078	0.7978	-
Any Related TEAE	Number (%) of patients and events	2 (2.3) 2	6 (4.0) 7	6 (4.3) 7
	Events per patient-year	0.12	0.26	0.35
	Risk difference, % (95% CI)	-2.5 (-8.1, 3.1)	-0.4 (-5.0, 4.3)	-
	p-value	0.3829	0.8760	-
Any Serious TEAE	Number (%) of patients and events	1 (1.2) 1	2 (1.3) 2	0
	Events per patient-year	0.06	0.07	0
	Risk difference, % (95% CI)	1.1 (-2.1, 4.3)	1.2 (-1.4, 3.8)	-
	p-value	0.4882	0.3512	-
Any Serious Related TEAE	Number (%) of patients and events	0	0	0
	Events per patient-year	0	0	0
	Risk difference, % (95% CI)	NA	NA	-
	p-value	NA	NA	-

Number of Participants with:	Statistic	Sebetralstat 300 mg (N=86)	Sebetralstat 600 mg (N=151)	Placebo (N=138)
Any Grade 3 or Higher TEAE	Number (%) of patients and events	1 (1.2) 1	0	0
	Events per patient-year	0.06	0	0
	Risk difference, % (95% CI)	1.1 (-2.1, 4.3)	-0.1 (-1.9, 1.8)	-
	p-value	0.4882	0.9535	-
Any Related Grade 3 or Higher TEAE	Number (%) of patients and events	0	0	0
	Events per patient-year	0	0	0
	Risk difference, % (95% CI)	NA	NA	-
	p-value	NA	NA	-
Any TEAE Leading to Trial Discontinuation	Number (%) of patients and events	0	0	0
	Events per patient-year	0	0	0
	Risk difference, % (95% CI)	NA	NA	-
	p-value	NA	NA	-

Notes: The Phase 2 and 3 Double-blind Safety Population included all randomized and treated patients from Phase 2 and 3 trials KVD900-201 and KVD900-301, respectively, during the double-blind treatment period
TEAEs were defined as AEs which occurred or worsened on or after the time of the first IMP administration
Serious TEAE included any deaths due to an AE and any hospitalization due to an AE
MedDRA Dictionary (Version 26.0) was used for coding AEs
Person-time (years) was calculated from the date of first IMP administration for the current exposure to the earlier of the date of last assessment or IMP administration for the next exposure over 365.25 per patient
Events per patient-year was calculated as the total number of AE events divided by the total person-time for each treatment group
Risk difference, confidence intervals for risk differences, and p-values used Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weighing method by adjusting for trial (Chuang-Stein and Beltangady 2011) For individual trials with no events in 1 or both treatment groups, a continuity correction of 0.5 was added to each cell for each prefererd term. Trials with 1 of the 2 treatment groups not conducted were excluded.
Risk difference, confidence intervals for risk differences, and p-values compare each sebetralstat treatment group to the placebo group for Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population
Severe AEs were defined as TEAEs that were classified as severe or life-threatening (Grade 3 or higher) by the investigator
Source: ISS J-NDA Table 6.3.1

表 15 に投与後 3 日以内に発現した有害事象（AE）に関する全体集団の安全性成績を示した（全体集団）。患者の大多数（セベトラルスタット 300 mg 群、600 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 5 例（5.8%）、14 例（9.3%）及び 13 例（9.4%））は、投与後 2 日以内に有害事象を呈した。投与後 2～3 日以内に有害事象を呈した患者は 3 例（プラセボ群）のみであった。同様に、これらの患者の大多数（セベトラルスタット 300mg 群、600mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例（2.3%）、5 例（3.3%）及び 5 例（3.6%））は、投与後 2 日以内に副作用（ADR）を呈した。投与後 2～3 日以内の ADR を経験した患者はプラセボ群の 1 例（0.7%）のみであった。投与後 2 日以内に患者が経験した AE の大部分（300 mg 群、600 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 3 件（3.5%）、5 件（3.3%）及び 5 件（3.6%））は、胃腸障害に該当した。

表 15　安全性概要（第 2 相試験及び第 3 相試験（全体集団）における二重盲検安全性解析集団）

Period	<= 2 days after administrationa)			>2 days ≤3a) after administration			≤3 days administrationa)		
Administered agent	Sebetralstat tablet 300 mg	Sebetralstat tablet 600 mg	Placebo	Sebetralstattablet 300 mg	Sebetralstat tablet 600 mg	Placebo	Sebetralstat tablet 300 mg	Sebetralstat tablet 600 mg	Placebo
No. of subjects	86	151	138	86	151	138	86	151	138
All AEs	5 (5.8)	14 (9.3)	13 (9.4)	0	0	3 (2.2)	5 (5.8)	14 (9.3)	16 (11.6)
Serious AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adverse events leading to trial discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adverse drug reactions	2 (2.3)	5 (3.3)	5 (3.6)	0	0	1 (0.7)	2 (2.3)	5 (3.3)	6 (4.3)
Primary AEs[b)]									

No. of subjects experiencing at least 1 AE (%)

a) days after administration or time of study treatment for the next HAE attack, whichever occurred earlier

b) For primary AEs please see Table JNDA-MI-41.1.1 for further details as these are lot to be included in the table.

MedDRA ver. 26.0

表 16 に、投与後 3 日以内に発現した有害事象（KVD900-302 試験（全体集団））を示した。
患者の大多数（39 名（29.1%））は、投与後 2 日以内に有害事象を呈した。この 39 名のうち、それぞれ 3 名（2.2%）が重篤な有害事象または治験薬の投与中止に至った。投与後 2～3 日以内に有害事象を経験した患者はわずか 12 名（9%）であった。
同様に、副作用（ADR）を呈した患者 11 名（8.2%）は、いずれも投与後 2 日以内に発現した。投与後 3 日以内に患者に生じた AE の大部分は、感染症及び寄生虫症（合計 22 例（16.4 %））、20 例（14.9 %）の AE は投与後 2 日以内に発生し、4 例（3 %）の AE は投与後 2 日超 3 日以内に発生した。続いて胃腸障害 SOC（合計 12 例（9 %））であり、11 例（8.2 %）の AE は投与後 2 日超 3 日以内に発生し、2 例（1.5 %）の AE は投与後 2～3 日以内に発生した。神経系障害 SOC（合計 12 例（9 %））も、全 AE は投与後 2 日以内に発現した。

表 16　　安全性の概要（KVD900-302 試験（全集団））

Period	<= 2 days after administrationa)	>2 days ≤3a) after administration	≤3 days administrationa)
No. of subjects	134	134	134
All AEs	39 (29.1)	12 (9. 0)	41 (30.6)
Serious AEs	3 (2.2)	0	3 (2.2)
Death	0	0	0
Adverse events leading to trial discontinuation	3 (2.2)	0	3 (2.2)
Adverse drug reactions	11 (8.2)	0	11 (8.2)
Primary AEs[b)]			

No. of subjects experiencing at least 1 AE (%)
a) days after administration or time of study treatment for the next HAE attack, whichever occurred earlier
b) For primary AEs, please refer to Table JNDA-MI-41.2.1 as events are a lot to be included in this table.　MedDRA ver. 26.0

表 17 に、各 AE について、被験者 ID、試験番号、治療群、イベント名、発生時期、重症度及び転帰を個別に示した。2 名の患者（被験者 ID [redacted] 及び被験者 ID [redacted]）が、投与後 3 日を超えて発生した関連 AE を 5 件呈した。

表 17　　投薬投与後 3 日以降に発生した副作用（KVD900-POOLED 201, 301, 302: 安全性集団）

Subject ID	Study No.	Treatment Group	Event Name	Time of Occurrence	Severity	Outcome	Region Japan: Y/N
[redacted]	KVD900-301	600 mg	Hot flush	4 days	Moderate	Resolved	N
[redacted]	KVD900-301	600 mg	Dyspepsia	4 days	Moderate	Resolved	N
[redacted]	KVD900-302	600 mg	Arthralgia	8 days	Moderate	Resolved	N
[redacted]	KVD900-302	600 mg	Vomiting	6 days	Moderate	Resolved	N
[redacted]	KVD900-302	600 mg	Abdominal Discomfort	6 days	Moderate	Resolved	N

第 2 相及び第 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で、日本人患者は KVD900-301 試験にのみ参加した。300 mg 群又は 600 mg 群の日本人患者で TEAE の報告はなかった。プラセボ群の日本人患者 1 例（20%）で 1 件の TEAE（1.59 件／人年）が報告された（ISS J-NDA Table 6.3.3、ISS J-NDA Table 6.3.6）。日本人患者で治験担当医師によって本剤と関連があると判断された TEAE の報告はなかった。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 の報告はなかった。

実施中の非盲検試験（KVD900-302 試験）で、日本人患者に重篤な有害事象、グレード 3 以上の TEAE 又は試験中止に至った TEAE の報告はなかった。

なお、日本人症例における有害事象（AE）は報告されていない。

日本人において投与後 3 日以内に発現した有害事象は投与後 2 日以内に上咽頭炎（感染症及び寄生虫症 SOC）の AE を 1 件経験した患者は 1 例（1/12、8.3%）のみであった。治験責任医師は重

篤ではなく、また、本剤との因果関係なしと評価した。KVD900-201 試験、KVD900-301 試験ならびに KVD900-302 試験の安全性解析セットにおいて投与後 3 日以内に有害事象を発現した患者の大部分は、投与後 2 日以内に有害事象及び副作用を経験している。これらの有害事象及び副作用の発現時期は、本剤の半減期の 5 倍と一致しており、最高薬物濃度及び潜在的な有害事象はこの時点で発生している。
感染症及び寄生虫症 SOC に報告されたすべての有害事象は、治験責任医師により本剤との因果関係なしと評価された。投与後 2 日以内に、本剤 300 mg 群、600 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0 人、6 人（4%）及び 2 人（1.4%）の患者に有害事象による頭痛が報告された。
本剤群の投与後 2 日以内に発生した胃腸障害 SOC における AE 発現率はプラセボ群と比較してわずかに高かったものの、入手可能な情報、消化器系事象の発現までの時間と腹部 HAE 発作との関連性を考慮すると、これらの消化器系 TEAE（消化不良、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢）は、本剤投与によるものではなく、消化管粘膜障害による HAE 発作の発現である可能性が高いと考えられた。

HAE 発作に関連する消化管症状の疫学について、以下に考察した。
HAE 発作における消化管症状の疫学：

- 消化管浮腫を経験した HAE 患者 77 名を対象とした調査では、約 70%の患者が HAE 発症時に腹部症状を呈し、主な特徴は腹痛（94.8%）、吐き気（83.1%）、嘔吐（83.1%）、下痢（59.7%）、便秘（23.4%）であった（Cao,2021）。
- HAE 患者 153 名における合計 33,671 件の腹部発作を後向きに観察し、さらに 23 名の患者を前向きに調査した研究では、発作の 73%（24,696 件）で嘔吐が、41%（13,682 件）で下痢が認められ。最大疼痛（腹部）スコアの平均は 8.4（範囲 1～10）であった(Bork2006)。
- HAE 患者の 43～93%に消化管の障害とそれに伴う腹痛が認められ、全患者の最大 80%に急性発症の再発性腹痛が認められた(Jalaj,2013)。
- 腹部症状を伴う HAE 発作を 521 回経験した 149 人の HAE 患者を対象とした試験では、最も多くみられた腹部症状は膨満感（77%）、けいれん（73%）、吐き気（67%）であり、嘔吐（21%）と下痢（14%）は少なかった(Rubinstein,2014)。
- 腸粘膜障害以外に、まれに障害を受け腹部症状を生じる臓器としては、膵臓、肝臓、胆嚢などがあった(Farkas,2002,;Farkas,2001;Aksoy.2016)。

以上より、申請者は、投与後 3 日以内の AE の大部分が本剤投与後 2 日以内に発生したものの、全体集団または日本人部分集団における本剤のベネフィット・リスクプロファイルを変更し得る新たな安全性の懸念/シグナルは特定されていないと考える

第 1 相試験

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団（非対照及びプラセボ対照試験を含む）で、本剤 300 mg 未満群の被験者 8 例（18.2%）で計 8 件の TEAE（6.40 件／人年）、300 mg 群の被験者 1 例（3.8%）で 1 件の TEAE（1.96 件／人年）、600 mg 又は相当量群の被験者 40 例（24.4%）で計 70 件の TEAE（9.76 件／人年）、600 mg 超群の被験者 15 例（17.9%）で計 27 件の TEAE（13.50 件／人年）、プラセボ群の被験者 10 例（13.5 %）で計 13 件の TEAE（7.39 件／人年）が報告された（表 18）。

治験担当医師によって本剤と関連があると判断された TEAE は、300 mg 未満群の被験者 4 例（9.1%）（計 4 件、3.20 件／人年）、300 mg 群の被験者 1 例（3.8%）（1 件、1.96 件／人年）、600 mg 又は相当量群の被験者 30 例（18.3%）（計 55 件、7.67 件／人年）、600 mg 超群の被験者 15 例（17.9%）（計 25 件、12.50 件／人年）、プラセボ群の被験者 7 例（9.5%）（計 10 件、5.68 件／人年）に報告があった。

グレード 3 以上の TEAE1 件の報告があった。重篤な有害事象又は試験中止に至った TEAE の報告はなかった。

すべての本剤用量（対照及び非対照の設定で）対プラセボのリスク差の 95% CI は、600 mg 又は相当量群の本剤と関連ある事象（リスク差［95% CI］：18.0%［0.6、35.4］）を除き、報告された事象のすべてのカテゴリで 0 を含んだ。さらに、ad hoc 解析で評価が実施され、プラセボ対照第 1 相非 DDI 試験のみ全体的な TEAE を示した。この解析により、対照試験を含んだときのみ、リスク差の 95% CI は報告された事象のすべてのカテゴリで 0 を含むことが示された。本剤 600 mg 又は相当量群で本剤と関連がある TEAE のリスク差（95% CI）は 9.2%（-9.0、27.5）であった（ISS J-NDA_AISS-1.1-ad hoc）。

第 1 相 DDI 試験の安全性の結果はモジュール 2.7.4.5.3 に示した。

表 18:　　全体的な有害事象の要約（第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団）

Number of Participants with:	Statistic	Sebetralstat <300 mg (N=44)	Sebetralstat 300 mg (N=26)	Sebetralstat 600 mg or equivalent (N=164)	Sebetralstat >600 mg (N=84)	Placebo (N=74)
Total Person-Time (Years)		1.25	0.51	7.17	2.00	1.76
Any TEAE	Number (%) of subjects and events	8 (18.2) 8	1 (3.8) 1	40 (24.4) 70	15 (17.9) 27	10 (13.5) 13
	Events per subject-year	6.40	1.96	9.76	13.50	7.39
	Risk difference, % (95% CI)	-0.6 (-22.8, 21.7)	-8.6 (-23.7, 6.4)	18.2 (-1.1, 37.4)	3.0 (-8.7, 14.7)	-
	p-value	0.9601	0.2604	0.0641	0.6178	-
Any Related TEAE	Number (%) of subjects and events	4 (9.1) 4	1 (3.8) 1	30 (18.3) 55	15 (17.9) 25	7 (9.5) 10
	Events per subject-year	3.20	1.96	7.67	12.50	5.68
	Risk difference, % (95% CI)	-9.7 (-30.6, 11.3)	-1.5 (-15.1, 12.2)	18.0 (0.6, 35.4)	7.3 (-3.5, 18.1)	-
	p-value	0.3656	0.8344	0.0429	0.1872	-
Any Serious TEAE	Number (%) of subjects and events	0	0	0	0	0
	Events per subject-year	0	0	0	0	0
	Risk difference, % (95% CI)	NA	NA	NA	NA	-
	p-value	NA	NA	NA	NA	-
Any Serious Related TEAE	Number (%) of subjects and events	0	0	0	0	0
	Events per subject-year	0	0	0	0	0

Number of Participants with:	Statistic	Sebetralstat <300 mg (N=44)	Sebetralstat 300 mg (N=26)	Sebetralstat 600 mg or equivalent (N=164)	Sebetralstat >600 mg (N=84)	Placebo (N=74)
	Risk difference, % (95% CI)	NA	NA	NA	NA	-
	p-value	NA	NA	NA	NA	-
Any Grade 3 or Higher TEAE	Number (%) of subjects and events	0	0	1 (0.6) 1	0	0
	Events per subject-year	0	0	0.14	0	0
	Risk difference, % (95% CI)	-1.8 (-10.4, 6.8)	1.2 (-8.0, 10.4)	-0.2 (-7.6, 7.3)	-0.8 (-5.6, 4.1)	-
	p-value	0.6765	0.7935	0.9682	0.7600	-
Any TEAE Leading to Trial Discontinuation	Number (%) of subjects and events	0	0	0	0	0
	Events per subject-year	0	0	0	0	0
	Risk difference, % (95% CI)	NA	NA	NA	NA	-
	p-value	NA	NA	NA	NA	-

Notes: The Phase 1 Non-DDI Safety Population includes all treated subjects from Phase 1 trials KVD900-101, KVD900-102, KVD900-103, KVD900-104, KVD900-107, KVD900-108, KVD900-109, KVD900-110, and KVD900-113
TEAEs were defined as AEs which occurred or worsened on or after the time of the first IMP administration.
Serious TEAEs included any deaths due to an AE and any hospitalization due to an AE
MedDRA Dictionary (Version 26.0) was used for coding AEs
Person-time (years) was calculated from the date of first IMP administration to the date of last assessment over 365.25 per subject
Events per patient-year were calculated as the total number of AE events divided by the total person-time for each treatment group
Risk difference, confidence intervals for risk differences, and p-values used Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weighing method by adjusting for trial (Chuang-Stein and Beltangady 2011)
For individual trials with no events in 1 or both treatment groups, a continuity correction of 0.5 was added to each cell for each preferred term. Trials with 1 of the 2 treatment groups not conducted were excluded. Risk difference, confidence intervals for risk differences, and p-values compared each sebetralstat treatment group to the placebo group for the Phase 1 Non-DDI Safety Population
Severe AEs were defined as TEAEs that were classified as severe or life-threatening (Grade 3 or higher) by the investigator
Source: ISS J-NDA Table 6.1.1

曝露回数別の全体的な有害事象

全体

第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団（表 19）及び第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団（ISS J-NDA Table 6.5.1）で、治療投与又は曝露回数別の有害事象の件数／人年に傾向はなかった。

日本人患者

第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団又は第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団で、日本人患者における治療投与又は曝露回数別の有害事象の件数／人年に傾向はなかった。（ISS J-NDA Table 6.4.2、ISS J-NDA Table 6.5.2）

表 19:　　曝露回数別の有害事象の全体的な要約（第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団）

Number of Participants with:	Statistic	1st Exposure (N=249)	2nd Exposure (N=213)	3rd Exposure (N=121)	4th Exposure (N=105)	5th Exposure (N=100)	6th – 10th Exposure (N=94)	>10th Exposure (N=57)	Overall (N=249)
Total number of Exposures		249	213	121	105	100	387	872	2047
Total Person-Time (Years)		39.87	26.78	11.55	8.21	7.04	25.43	29.71	160.13
Any TEAE	Number (%) of patients and events	47 (18.9) 74	45 (21.1) 64	17 (14.0) 26	18 (17.1) 30	8 (8.0) 21	39 (41.5) 77	28 (49.1) 124	113 (45.4) 416
	Events per patient-year	1.856	2.390	2.252	3.653	2.983	3.028	4.174	2.598
	Events per exposure	0.297	0.300	0.215	0.286	0.210	0.199	0.142	0.203
Any Related TEAE	Number (%) of patients and events	12 (4.8) 15	5 (2.3) 6	1 (0.8) 2	2 (1.9) 2	3 (3.0) 4	5 (5.3) 8	4 (7.0) 11	22 (8.8) 48
	Events per patient-year	0.376	0.224	0.173	0.244	0.568	0.315	0.370	0.300
	Events per exposure	0.060	0.028	0.017	0.019	0.040	0.021	0.013	0.023
Any Serious TEAE	Number (%) of patients and events	4 (1.6) 4	1 (0.5) 1	1 (0.8) 1	1 (1.0) 1	0	2 (2.1) 5	4 (7.0) 8	13 (5.2) 20
	Events per patient-year	0.100	0.037	0.087	0.122	0	0.197	0.269	0.125
	Events per exposure	0.016	0.005	0.008	0.010	0	0.013	0.009	0.010
Any Serious Related TEAE	Number (%) of patients and events	0	0	0	0	0	0	0	0
	Events per patient-year	0	0	0	0	0	0	0	0
	Events per exposure	0	0	0	0	0	0	0	0

Number of Participants with:	Statistic	1st Exposure (N=249)	2nd Exposure (N=213)	3rd Exposure (N=121)	4th Exposure (N=105)	5th Exposure (N=100)	6th – 10th Exposure (N=94)	>10th Exposure (N=57)	Overall (N=249)
Any Grade 3 or Higher TEAE	Number (%) of patients and events	3 (1.2) 3	1 (0.5) 1	1 (0.8) 1	1 (1.0) 2	1 (1.0) 1	5 (5.3) 6	5 (8.8) 9	15 (6.0) 23
	Events per patient-year	0.075	0.037	0.087	0.244	0.142	0.236	0.303	0.144
	Events per exposure	0.012	0.005	0.008	0.019	0.010	0.016	0.010	0.011
Any Related Grade 3 or Higher TEAE	Number (%) of patients and events	0	0	0	0	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.4) 1
	Events per patient-year	0	0	0	0	0	0	0.034	0.006
	Events per exposure	0	0	0	0	0	0	0.001	0.000
Any TEAE Leading to Trial Discontinuation	Number (%) of patients and events	1 (0.4) 1	0	1 (0.8) 2	0	0	2 (2.1) 2	1 (1.8) 1	5 (2.0) 6
	Events per patient-year	0.025	0	0.173	0	0	0.079	0.034	0.037
	Events per exposure	0.004	0	0.017	0	0	0.005	0.001	0.003

Notes: The Phase 2 and 3 Treated Safety Population included all patients treated with sebetralstat in Phase 2 and Phase 3 trials KVD900-201, KVD900-301, and KVD900-302
MedDRA Dictionary (Version 26.0) was used for coding AEs
TEAEs were defined as AEs which occurred or worsened on or after the time of the first IMP administration
Serious TEAEs included any deaths due to an AE and any hospitalization due to an AE
An administration is defined as each dose of the IMP
An exposure is defined as all IMP doses taken within a 24-hour period or taken to treat an individual acute HAE attack
Exposure and exposure period are used interchangeably
Person-time (years) was calculated from the date of first IMP administration for the current exposure to the earlier of the date of last assessment or IMP administration for the next exposure over 365.25 per patient
Events per patient-year were calculated as the total number of AE events divided by the total person-time for each treatment group
Severe AEs were defined as TEAEs that were classified as severe or life-threatening (Grade 3 or higher) by the investigator
Source: ISS J-NDA Table 6.4.1

2.7.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

第 2 相及び第 3 相試験：全体

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団で、いずれかの投与群で 2%以上の患者に報告があった SOC 別の TEAE を表 20 に示す。第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団で、いずれかの投与群で 2%以上の患者に報告があった用量及び PT 別の TEAE を表 21 に示す。

本剤投与後の SOC 別 TEAE の種類及び頻度はプラセボと同様であった（表 20）。いずれかの投与群で 2%以上の患者に報告があった SOC は、胃腸障害（300 mg 群：4 例［4.7%］、600 mg 群：8 例［5.3%］、プラセボ群：6 例［4.3%］）、感染症及び寄生虫症（300 mg 群：4 例［4.7%］、600 mg 群：6 例［4.0%］、プラセボ群：7 例［5.1%］）、臨床検査（300 mg 群：2 例［2.3%］、600 mg 群：4 例［2.6%］、プラセボ群：2 例［1.4%］）、筋骨格系及び結合組織障害（300 mg 群：2 例［2.3%］、600 mg 群：2 例［1.3%］、プラセボ群：1 例［0.7%］）及び神経系障害（300 mg 群：1 例［1.2%］、600 mg 群：8 例［5.3%］、プラセボ群：6 例［4.3%］）であった。

全体として、本剤投与後の PT 別 TEAE の種類及び頻度はプラセボと同様であった（表 21）。いずれかの投与群で 2%以上の患者に報告があった PT は、頭痛（300 mg 群：1 例［1.2%］、600 mg 群：7 例［4.6%］、プラセボ群：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（ISS J-NDA Table 7.3.2）。

表 20: いずれかの投与群で 2%以上の患者に報告があった TEAE の SOC 別の要約（第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団）

System Organ Class	Sebetralstat 300 mg (N=86) n (%) m	Sebetralstat 600 mg (N=151) n (%) m	Placebo (N=138) n (%) m
Any TEAE	17 (19.8) 20	28 (18.5) 39	24 (17.4) 34
Gastrointestinal disorders	4 (4.7) 4	8 (5.3) 10	6 (4.3) 8
Infections and infestations	4 (4.7) 4	6 (4.0) 6	7 (5.1) 7
Investigations	2 (2.3) 5	4 (2.6) 4	2 (1.4) 2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (2.3) 2	2 (1.3) 2	1 (0.7) 1
Nervous system disorders	1 (1.2) 1	8 (5.3) 8	6 (4.3) 6

n = number of patients experiencing the event. m = number of events
The Phase 2 and 3 Double-blind Safety Population included all randomized and treated patients from Phase 2 and 3 trials KVD900-201 and KVD900-301, respectively, during the double-blind treatment period
TEAEs were defined as AEs which occurred or worsened on or after the time of the first IMP administration
MedDRA Dictionary (Version 26.0) was used for coding AEs
System Organ Class terms are sorted using alphabetical order
Source: ISS J-NDA Table 7.3.1

表 21: いずれかの投与群で 2%以上の患者に報告があった TEAE の PT 別の要約（第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団）

Preferred Term	Sebetralstat 300 mg (N=86) n (%) m	Sebetralstat 600 mg (N=151) n (%) m	Placebo (N=138) n (%) m
Any TEAE	17 (19.8) 20	28 (18.5) 39	24 (17.4) 34
Headache	1 (1.2) 1	7 (4.6) 7	4 (2.9) 4

n = number of patients experiencing the event. m = number of events
The Phase 2 and 3 Double-blind Safety Population included all randomized and treated patients from Phase 2 and 3 trials KVD900-201 and KVD900-301, respectively, during the double-blind treatment period
TEAEs were defined as AEs which occurred or worsened on or after the time of the first IMP administration
MedDRA Dictionary (Version 26.0) was used for coding AEs
Source: ISS J-NDA Table 7.3.1

TEAE の論理グループ化に基づき、いずれかの投与群で 2%以上の患者に報告があったグループ化した TEAE は、上気道感染（300 mg 群：2 例［2.3%］、600 mg 群：2 例［1.3%］、プラセボ群：6 例［4.3%］）及び頭痛（300 mg 群：1 例［1.2%］、600 mg 群：7 例［4.6%］、プラセボ群：4 例［2.9%］）であった（ISS J-NDA Table 7.3.3）。

第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団（ISS J-NDA Table 7.4.1、ISS J-NDA Table 7.4.2）及び第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団（ISS J-NDA Table 7.5.1、ISS J-NDA Table 7.5.2）で、治療投与又は曝露回数別の TEAE の発現頻度に傾向はなかった。第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団の、本剤で治療した発作回数別の TEAE の発現頻度は ISS J-NDA Table 7.5.2 に示した。

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日本人患者で、プラセボ群の 1 例で湿疹（SOC：皮膚及び皮下組織障害）1 件の報告があった（ISS J-NDA Table 7.3.5、ISS J-NDA Table 7.3.8）。本剤投与群で TEAE の報告はなかった。第 2 相及び第 3 相試験における日本人安全性解析対象集団の TEAE 発現頻度は ISS J-NDA Table 7.4.4 に示した。

第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団の日本人患者で、治療投与又は曝露回数別の TEAE の発現頻度に傾向はなかった（ISS J-NDA Table 7.4.3）。第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団の本剤で治療した発作回数別及び日本人ステータス別の TEAE 及び TEAE の発現頻度は、それぞれ ISS J-NDA Table 7.5.3 及び ISS J-NDA Table 7.5.4 に示した。

第 2、3 相試験における頭痛

表 22 に、投与後 3 日以内に発生した全集団における頭痛の発現状況を、表 23 に投与後 2 日以内に発生した KVD900-302 試験の全集団における頭痛の発現状況を示した。

表 22　頭痛発現状況（第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団）

Period	<= 2 days after administration[a)]			>2 days ≤ 3[a)] after administration			≤3 days administration[a)]		
Administered agent	Sebetralstat tablet 300 mg	Sebetralstat tablet 600 mg	Placebo	Sebetralstat tablet 300 mg	Sebetralstat tablet 600 mg	Placebo	Sebetralstattablet 300 mg	Sebetralstat tablet 600 mg	Placebo
No. of subjects	86	151	138	86	151	138	86	151	138
Headache									
Adverse events	0	6 (4.0)	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	6 (4.0)	3 (2.2)
Adverse drug reactions	0	2 (1.3)	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.4)
Serious AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0

No. of subjects experiencing at least 1 AE (%)

a) days after administration or time of study treatment for the next HAE attack, whichever occurred earlier　MedDRA ver. 26.0

表 23　頭痛発現状況（KVD900-302 試験（全集団））

Period	<= 2 days after administration[a)]	>2 days ≤3[a)] after administration	≤3 days administrationa)
No. of subjects	134	134	134
Headache			
Adverse events	11 (8.2)	0	11 (8.2)
Adverse drug reactions	5 (3.7)	0	5 (3.7)
Serious AEs	0	0	0

No. of subjects experiencing at least 1 AE (%)

a)　days after administration or time of study treatment for the next HAE attack, whichever occurred earlier　MedDRA ver. 26.0

投与後 2 日以内に頭痛の発現が認められたのは、本剤 300 mg 群、600 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0 例、6 例（4.0%）及び 2 例（1.4%）であった。投与後 2～3 日以内に頭痛を発現したのは、プラセボ群で 1 例(0.7%)であった。また、本剤投与後 2 日以内様に頭痛が副作用として報告されたのは、本剤 300 mg 群、600 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0 例、2 例（1.3%）及び 2 例（1.4%）であり、投与後 2～3 日以内に報告された例はなかった。なお、いずれの頭痛も非重篤であった（表 22）。

頭痛は 11 件（8.2%）認められ、そのうち 5 件（3.7%）は投与後 2 日以内に副作用として報告された。なお、投与後 2 日から 3 日以内に頭痛が認められた例はなかった（表 23）。本剤投与後 3 日を超えて発生した本剤と関連性がある頭痛の報告はなかった。

頭痛が認められたのは、本剤 600mg 群では 6 例（4.0%）であったのに対し、300mg 群では 0 例、プラセボ群では 2 例（2.2%）であったことから、頭痛の発現は用量に依存するものと考えられるが、本剤によるオンデマンド治療を長期継続することにより、全集団及び日本人に対し、頭痛の発現が増加する傾向や兆候は認められないと考える。臨床試験で認められた頭痛の症例は、重篤ではなく（1 件は本剤と因果関係なしと判断された）、軽度から中等度であり、薬剤の中止／中断には至らず、そのほとんどは自然治癒した。

以上のことから、頭痛は本剤のベネフィット・リスクプロファイルを変化し得るほどの安全性上の懸念事項／シグナルではない。

第 1 相試験

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団で、いずれかの投与群で 5%以上の患者に報告があった TEAE を、用量、SOC、PT 別に表 24 に示した。

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団で、いずれかの投与群で 5%以上の患者に報告があった TEAE は、頭痛（300 mg 未満群：1 例［2.3%］、300 mg 群：0 例、600 mg 又は相当量群：9 例［5.5%］、600 mg 超群：8 例［9.5%］、プラセボ群：2 例［2.7%］）及び便秘（600 mg 又は相当量群：9 例［5.5%］、それ以外の群：0 例）であった。

本剤対プラセボのリスク差の 95% CI は、本剤 600 mg 又は相当量群の頭痛（リスク差［95% CI］：15.5%［2.1、28.9］）を除き、報告されたすべての有害事象 PT で 0 を含んだ（ISS J-NDA Table 7.1.2）。留意点として、ad hoc 解析でさらに評価を実施し、プラセボ対照第 1 相非 DDI 試験の患者の全体的な TEAE を示した。この解析で、対照試験が含まれたときのみ、リスク差の 95% CI は 600 mg 又は相当量群の頭痛で 0 を含んだ（リスク差［95% CI］：8.4%［-5.1、21.8］）（ISS J-NDA_AISS-1.3-ad hoc）。

表 24:　　いずれかの投与群で 5%以上に報告があった SOC 及び PT 別の TEAE（第 1 相 I 安全性解析対象集団(DDI を除く)）

System Organ Class and Preferred Term	Sebetralstat <300 mg (N=44) n (%) m	Sebetralstat 300 mg (N=26) n (%) m	Sebetralstat 600 mg or equivalent (N=164) n (%) m	Sebetralstat >600 mg (N=84) n (%) m	Placebo (N=74) n (%) m
Any TEAE	8 (18.2) 8	1 (3.8) 1	40 (24.4) 70	15 (17.9) 27	10 (13.5) 13
Gastrointestinal disorders	0	1 (3.8) 1	19 (11.6) 25	7 (8.3) 9	0
Constipation	0	0	9 (5.5) 9	0	0
Nervous system disorders	2 (4.5) 2	0	16 (9.8) 2	8 (9.5) 10	3 (4.1) 3
Headache	1 (2.3) 1	0	9 (5.5) 10	8 (9.5) 8	2 (2.7) 2

n = number of subjects experiencing the event. m = number of events
Notes: The Phase 1 Non-DDI Safety Population included all treated subjects from Phase 1 trials KVD900-101, KVD900-102, KVD900-103, KVD900-104, KVD900-107, KVD900-108, KVD900-109, KVD900-110, and KVD900-113
MedDRA Dictionary (Version 26.0) was used for coding AEs
System Organ Class terms are sorted using alphabetical order and preferred terms are sorted in decreasing frequency based on the total number of events in 'sebetralstat <300 mg'
Source: ISS J-NDA Table 7.1.1

TEAE の PT の論理グループ化に基づき、いずれかの投与群で 5%以上の患者に報告があったグループ化した TEAE は、便秘（600 mg 又は相当量群：9 例［5.5%］）、上気道感染（300 mg 未満群：3 例［6.8%］、600 mg 又は相当量群：2 例［1.2%］）及び頭痛（300 mg 未満群：1 例［2.3%］、600 mg 又は相当量群：9 例［5.5%］、600 mg 超群：8 例［9.5%］、プラセボ群：2 例［2.7%］）であった（ISS J-NDA Table 7.1.3）。

治療期間中に発現した有害事象

第 2 相及び第 3 相試験：全体

全体として、本剤投与後の治療期間中（本剤投与後 3 日以内）に発現した TEAE の発現頻度は、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（ISS J-NDA Table 13.3.1）で、いずれかの投与群で 2%以上の患者に報告があった PT は、頭痛（600 mg 群：6 例［4.0%］、プラセボ群：3 例［2.2%］）のみであった。

300 mg 対プラセボ又は 600 mg 対プラセボのリスク差の 95% CI は、いずれかの投与群で 2%以上の患者に報告があった治療期間中に発現したすべての TEAE で 0 を含んだ（ISS J-NDA Table 13.3.2）。

第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団（ISS J-NDA Table 13.4.1、ISS J-NDA Table 13.4.2）及び第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団（ISS J-NDA Table 13.5.1、ISS J-NDA Table 13.5.2）で、治療投与又は曝露回数別の治療期間中に発現した TEAE の発現頻度又は重症度に傾向はなかった。

本剤との関連があると判断された治療期間中に発現した TEAE はモジュール 2.7.4.2.4 に示した。

治療期間中に発現した TEAE の PT の論理グループ化に基づき、いずれかの投与群で 2%以上の患者に報告があったグループ化した TEAE は、上気道感染（300 mg 未満群：1 例［1.2%］、プラセボ群：4 例［2.9%］）及び頭痛（600 mg 群：6 例［4.0%］、プラセボ群：3 例［2.2%］）であった（ISS J-NDA Table 13.3.3）。

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団、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で、治療期間中に発現した TEAE は、それぞれ ISS J-NDA Table 12.3.1、ISS J-NDA Table 12.4.1 及び ISS J-NDA Table 12.5.1 に示す。

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又は第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団の日本人患者で、治療期間中に発現した TEAE の報告はなかった（ISS J-NDA Table 12.3.6、ISS J-NDA Table 12.5.2、ISS J-NDA Table 13.3.5、ISS J-NDA Table 13.3.8、ISS J-NDA Table 13.5.3、ISS J-NDA Table 17.3.6、ISS J-NDA Table 17.4.1、ISS J-NDA Table 17.5.1）。第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団の日本人ステータス別の治療期間中に発現した TEAE の発現頻度は ISS J-NDA Table 13.5.4 に示す。

第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団で、日本人患者 1 例に治療期間中に発現した TEAE の上咽頭炎 1 件の報告があった（ISS J-NDA Table 12.4.2、ISS J-NDA Table 13.4.3）。この事象の重症度はグレード 1 で、本剤との関連はないと判断された。

第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団の日本人ステータス別の治療期間中に発現した TEAE の発現頻度は ISS J-NDA Table 13.4.4 に示す。

第 1 相試験

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団で、いずれかの投与群で 5%以上の患者に報告があった治療期間中（本剤投与後 3 日以内）に発現した TEAE は、頭痛（300 mg 未満群：1 例［2.3%］、600 mg 又は相当量群：7 例［4.3%］、600 mg 超群：8 例［9.5%］、プラセボ群：2 例［2.7%］）のみであった（ISS J-NDA Table 13.1.1）。

本剤対プラセボのリスク差の 95% CI は、600 mg 又は相当量を投与された患者の頭痛（リスク差［95% CI］：15.5%［2.1、28.9］）を除き、報告されたすべての有害事象 PT で 0 を含んだ（ISS J-NDA Table 13.1.2）。

本剤との関連があると判断された治療期間中に発現した TEAE はモジュール 2.7.4.2.4 に示した。

治療期間中に発現した TEAE の PT の論理グループ化に基づき、いずれかの投与群で 5%以上の患者に報告があったグループ化した TEAE は、上気道感染（300 mg 未満群：3 例［6.8%］、600 mg 又は相当量群：1 例［0.6%］）及び頭痛（300 mg 未満群：1 例［2.3%］、300 mg 群：0 例、600 mg 又は相当量群：7 例［4.3%］、600 mg 超群：8 例［9.5%］、プラセボ群：2 例［2.7%］）であった（ISS J-NDA Table 13.3.3）。

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団で治療期間中に発現した TEAE は、ISS J-NDA Table 12.1.1 に示す。

2.7.4.2.3 重症度別の TEAE

全体として、TEAE のほとんどの重症度は軽度又は中等度で、報告された事象の重症度で本剤及びプラセボの間に傾向はなかった。最大重症度別の TEAE の詳細は以降の項目に記載する。

グレード 3 以上のすべての TEAE は ISS J-NDA Listing 8 に記載した。

第 2 相及び第 3 相試験

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団で、ほぼすべての TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。300 mg 群の患者 1 例（1.2%）で椎間板突出 1 件（グレード 3）の報告があり（治療期間中の発現ではない）、本剤との関連はなしと判断され、重篤な有害事象とされた（ISS J-NDA Table 9.3.1、ISS J-NDA Table 11.3.1、ISS J-NDA Table 17.3.1）。

第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団（ISS J-NDA Table 11.4）及び第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団（ISS J-NDA Table 11.5）で、治療投与又は曝露回数別の事象の最大重症度に傾向はなかった。これらの解析対象集団いずれでも治療期間中に発現した重度の TEAE に傾向はなかった（それぞれ ISS J-NDA Table 17.4 及び ISS J-NDA Table 17.5）。

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日本人患者で、TEAE 1 件（湿疹）の重症度は中等度であった（ISS J-NDA Table 11.3.6）。

第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団で、すべての TEAE の重症度は軽度又は中等度であった（ISS J-NDA Table 11.4.1）。グレード 3 以上の TEAE の報告はなかった。治療投与又は曝露回数別の事象の最大重症度に傾向はなかった。

第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団の曝露回数、重症度、及び日本人ステータス別の TEAE は ISS J-NDA Table 11.5.1 に示す。

第 1 相試験

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団で、ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。1 件の重度好中球減少症の報告があった（ISS J-NDA Table 11.1）。同じ被験者でグレード 2 の白血球減少症 1 件の報告があった。いずれの事象も本剤との関連はないと判断された。

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団の最大重症度別の治療期間中に発現した TEAE を ISS J-NDA Table 17.1 に示す。

2.7.4.2.4 本剤との関連別の TEAE

第 2 相及び第 3 相試験：全体

全体として、第 2 相及び第 3 相試験の TEAE のほとんどは、治験担当医師によって本剤との関連はないと判断された。本剤と関連があると判断された TEAE は本剤と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、治験担当医師によって本剤と関連があると判断された TEAE は、300 mg の患者 2 例（2.3%）（計 2 件）、600 mg 群の患者 6 例（4.0%）（計 7 件）、プラセボの患者 6 例（4.3%）（計 7 件）で報告された（表 25）。いずれかの投与群で患者 2 例以上に報告があった本剤と関連ある TEAE は、頭痛（600 mg 超群：2 例［1.3%］、プラセボ群：2 例［1.4%］）であった。その他の本剤と関連ある TEAE はすべて、それぞれ患者 1 例で報告された。

第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団（ISS J-NDA Table 8.4.1、ISS J-NDA Table 8.4.2）及び第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団（ISS J-NDA Table 8.5.1、ISS J-NDA Table 8.5.2）で、治療投与又は曝露回数別の本剤と関連ある事象の発現頻度及び重症度に傾向はなかった。また、治療投与又は曝露回数別の本剤と関連ある治療期間中に発現した TEAE の発現頻度及び重症度に傾向はなかった（ISS J-NDA Table 14.4、ISS J-NDA Table 14.5）。

すべての本剤と関連ある TEAE を ISS J-NDA Listing 7 に記載した。

表 25:　SOC 及び PT 別の本剤と関連ある TEAE（第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Sebetralstat 300 mg (N=86) n (%) m	Sebetralstat 600 mg (N=151) n (%) m	Placebo (N=138) n (%) m
Any related TEAE	2 (2.3) 2	6 (4.0) 7	6 (4.3) 7
Gastrointestinal disorders	1 (1.2) 1	3 (2.0) 3	2 (1.4) 2
Dyspepsia	1 (1.2) 1	1 (0.7) 1	0
Abdominal pain upper	0	1 (0.7) 1	0
Anal incontinence	0	0	1 (0.7) 1
Nausea	0	1 (0.7) 1	1 (0.7) 1
General disorders and administration site conditions	1 (1.2) 1	0	0
Fatigue	1 (1.2) 1	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (0.7) 1	0
Back pain	0	1 (0.7) 1	0
Nervous system disorders	0	2 (1.3) 2	3 (2.2) 3
Dysgeusia	0	0	1 (0.7) 1
Headache	0	2 (1.3) 2	2 (1.4) 2
Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (0.7) 1
Menstruation irregular	0	0	1 (0.7) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	1 (0.7) 1
Rash	0	0	1 (0.7) 1

System Organ Class Preferred Term	Sebetralstat 300 mg (N=86) n (%) m	Sebetralstat 600 mg (N=151) n (%) m	Placebo (N=138) n (%) m
Vascular disorders	0	1 (0.7) 1	0
Hot flush	0	1 (0.7) 1	0

n = number of patients experiencing the event; m = number of events
Notes: The Phase 2 and 3 Double-blind Safety Population included all randomized and treated patients from Phase 2 and 3 trials KVD900-201 and KVD900-301, respectively, during the double-blind treatment period
TEAEs were defined as AEs which occurred or worsened on or after the time of the first IMP administration
MedDRA Dictionary (Version 26.0) was used for coding AEs
System Organ Class terms are sorted using alphabetical order and preferred terms are sorted in decreasing frequency based on the total number of events on 'sebetralstat 300 mg'
Source: ISS J-NDA Table 8.3.1

KVD900-301 試験では、本剤と関連ある治療期間中（本剤投与後 3 日以内）に発現した TEAE を副作用と定義した。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副作用は、消化不良及び疲労（各 1 例に 1 件）であった（表 26）。

表 26: 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副作用（KVD900-301 試験、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

Source: KVD900-301 CSR Table 14.3.1.3.4

データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）までに、非盲検 KVD900-302 試験で、本剤との関連があると判断された消化不良及び疲労の報告はなかった（ISS J-NDA Listing 7）。データカットオフ日までに、いずれの第 3 相試験でも、日本人患者で消化不良及び疲労の報告はなかった。

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団及び第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団の SOC、PT、及び投与群別の治療期間中に発現し本剤と関連があると判断された TEAE をそれぞれ ISS J-NDA Table 14.3.1 及び ISS J-NDA Table 14.4.1 に示す。第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団の曝露回数別の治療期間中に発現し本剤と関連があると判断された TEAE を ISS J-NDA Table 14.4.2 に示す。第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団の治療期間中に発現し本剤と関連があると判断された TEAE 及びその発現頻度をそれぞれ ISS J-NDA Table 14.5.1 及び ISS J-NDA Table 14.5.2 に示す。

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（ISS J-NDA Table 8.3.3、ISS J-NDA Table 8.3.6、ISS J-NDA Table 14.3.6）、第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団（ISS J-NDA Table 8.4.3、ISS J-NDA Table 8.4.4、ISS J-NDA Table 14.4.3）、及び第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団（ISS J.NDA Table 8.5.3、ISS J-NDA Table 14.5.3）で、日本人患者に本剤との関連があると判断された TEAE の報告はなかった。

第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団の日本人ステータス別の治療期間中に発現し本剤と関連があると判断された TEAE の発現頻度を ISS J-NDA Table 14.4.4 に示す。第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団の日本人ステータス別の、本剤と関連があると判断された TEAE 及び治療期間中に発現し本剤と関連があると判断された TEAE の発現頻度を、それぞれ ISS J-NDA Table 8.5.4 及び ISS J-NDA Table 14.5.4 に示す。

第 1 相試験

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団で、いずれかの投与群で 5%以上の患者に報告があった治験担当医師によって本剤と関連があると判断された TEAE は、頭痛（300 mg 未満群：1 例［2.3%］、300 mg 群：0 例、600 mg 又は相当量群：8 例［4.9%］、600 mg 超群：8 例［9.5%］、プラセボ群：2 例［2.7%］）及び便秘（600 mg 又は相当量群：9 例［5.5%］、それ以外の群：0 例）であった（ISS J-NDA Table 8.1）。これらの頭痛のほとんどが治療期間中に発現した（ISS Table 14.1）。

2.7.4.2.5 死亡

治験中に死亡の報告はなかった。

2.7.4.2.6 その他の重篤な有害事象

臨床開発プログラムを通して、患者 13 例で計 20 件の重篤な有害事象の報告があった（表 30）。

本剤投与後 3 日以内に発現した（すなわち、治療期間中と判断された）重篤な有害事象 4 件が患者 3 例で報告された。治験担当医師によって本剤との関連があると判断された重篤な有害事象の報告はなかった。

日本人患者で重篤な有害事象の報告はなかった（ISS J-NDA Table 9.3.6、ISS J-NDA Table 9.4.1、ISS J-NDA Table 9.5.1、ISS J-NDA Table 15.5.1）。

本剤との関連があると判断された重篤な有害事象の報告がなかったため（ISS J-NDA Tables 10.1、10.2、10.3.1、10.3.2、10.3.3、10.3.4、10.3.5、10.3.6、10.4、10.4.1、10.5、10.5.1、16.3.6、16.4.1、及び 16.5.1）、プログラムを通して重篤な副作用又は未知重篤な副作用の疑い（SUSAR）の報告もなかった。

HAE 発作及び悪化

本剤投与中止に至った HAE 発作及び発作の悪化はなかったこと、また HAE 発作及び発作の悪化はそれぞれの患者の治療計画と関連した自然な変動を反映したものと考えられることから、本剤投与後に SAE と判断された HAE 発作又は発作の悪化は、安全性の懸念を示すものではないと考えられる。いずれの HAE 発作／発作の悪化も、本剤投与中止に至るものではなかった。
データカットオフ時点（2024 年 9 月 14 日）までに、KVD900-302 試験の遺伝性血管性浮腫の重な有害事象 6 件のうち 5 件が 1 例で報告された。SAE が認められた患者に関する詳細は、治験総括報告書の個別有害事象KVD900-301CSRSection15;KVD900-302CSRSection15）に記載されている。

消化管障害

表 27 に第 2 相試験及び第 3 相試験の二重盲検試験おいて、投与後 3 日以内に発現した消化管有害事象を示した。消化器症状を発現した全患者（セベトラルスタット 300mg 群、600mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例（2.3%）、5 例（3.3%）及び 5 例（3.6%）は、投与後 2 日以内に消化管症状を呈した。同様に、全患者（セベトラルスタット 300mg 群、600mg 群及びプラセボ群でそれぞれ1例（1.2%）、2例（1.3%）及び2例（1.4%））で投与後2日以内に消化器系の副作用（ADR）を発現した。
投与後 3 日以内に発現した消化器系有害事象及び副作用の患者割合は、セベトラルスタット 300mg 群で 2.3%及び 1.2%、600mg 群で 3.3%及び 1.3%であり、プラセボ群の 3.6%及び 1.4%よりも低かった。消化不良及び悪心を除き、消化器系事象の発現率はプラセボ群よりも高かった。消化管障害では重篤な有害事象（SAE）は報告されなかった。

表 27　胃腸症状発現状況（第 2 相試験及び第 3 相試験における二重盲検安全性解析セット）

Period	<= 2 days after administration[a)]			>2 days ≤3[a)] after administration			≤3 days administration[a)]		
Administered agent	Sebetralstat tablet 300 mg	Sebetralstat tablet 600 mg	Placebo	Sebetralstat tablet 300 mg	Sebetralstat tablet 600 mg	Placebo	Sebetralstat tablet 300 mg	Sebetralstat tablet 600 mg	Placebo
No. of subjects	86	151	138	86	151	138	86	151	138
Gastrointestinal Symptoms									
Adverse events	2 (2.3)	5 (3.3)	5 (3.6)	0	0	0	2 (2.3)	5 (3.3)	5 (3.6)
Adverse drug reactions	1 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.4)
Serious AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Individual events									
Abdominal pain	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Abdominal pain upper	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Anal incontinence	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Dyspepsia	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Nausea	0	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)
Vomiting	1 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.4)

No. of subjects experiencing at least 1 AE (%)

a) days after administration or time of study treatment for the next HAE attack, whichever occurred earlier　　MedDRA ver.26.0

表 28 に、KVD900 302 試験における全集団における投与後 3 日以内に発現した消化器症状の発現状況を示した。患者の大多数（8 例（6%））は投与後 2 日以内に消化器症状を呈した。頻度の高い順に、嘔吐 4 例（3%）、悪心 3 例（2.2%）、腹痛 2 例（1.5%）は投与後 2 日以内に発現した。投与後 2 日を超えて嘔吐する消化器系 AE を発現した患者は 1 例（0.7%）のみであった。同様に、消化器系の副作用（ADR）を発現した全患者（3 例（2.2%）のうち、投与後 2 日以内に発現した患者は 3 例であった。

表 28　胃腸症状の発現（KVD900-302 試験（全集団））

Period	<= 2 days after administration[a)]	>2 days ≤3[a)] after administration	≤3 days administration[a)]
No. of subjects	134	134	134
GI symptoms			
Adverse events	8 (6.0)	1 (0.7)	8 (6.0)
Adverse drug reactions	3 (2.2)	0	3 (2.2)
Serious AEs	0	0	0
Individual events			
Abdominal pain	2 (1.5)	0	2 (1.5)
Nausea	3 (2.2)	0	3 (2.2)
Vomiting	4 (3.0)	1 (0.7)	4 (3.0)

No. of subjects experiencing at least 1 AE (%)
a) days after administration or time of study treatment for the next HAE attack, whichever occurred earlier
MedDRA ver.26.0

表 29 には、各消化器系有害事象について、被験者 ID、試験番号、治療群、事象名、発現時期、重症度及び転帰の概要を示した。「Region Japan: Y/N」には、日本人被験者が関連する有害事象を経験した否かを示した。KVD900-302 長期継続試験において、2 名の患者が 3 件の消化器症状を報告し、薬剤投与中止に至った。両患者の詳細を以下に示した。
ロールオーバーではない 1 名の患者（患者 ID [redacted]）は、KVD900-302 試験において、初回の治験薬投与日に吐き気を訴えた。治験責任医師は、この症状は重篤ではなく、重症度は中等度で
治験薬に関連するものと評価した。この患者はその後、治験薬をさらに 3 回服用したが、症状は報告されなかった。
ロールオーバー患者 1 名（患者 ID [redacted]）は、KVD900-302 試験の初回治験薬投与日に吐き気と嘔吐を報告した。治験責任医師は、これらの症状は重篤ではなく、中等度の重症度で治験薬に関連するものと評価した。この患者は以前に KVD900-301 試験を無症状で完了した。

表 29　投与後 3 日後までに発生した関連有害事象（KVD900-POOLED 201、301、302: 安全性解析集団）

Subject ID	Study No.	Treatment Group	Event Name	Time of Occurrence	Severity	Outcome	Region Japan: Y/N
[redacted]	KVD900-301	600 mg	Dyspepsia	4 days	Moderate	Resolved	N
[redacted]	KVD900-302	600 mg	Vomiting	6 days	Moderate	Resolved	N
[redacted]	KVD900-302	600 mg	Abdominal Discomfort	6 days	Moderate	Resolved	N

本剤には、投与後に消化管症状のリスクを惹起、増大させるような固有の特性はない。本剤は経口投与後速やかに吸収され、約 1 時間で最高血漿濃度に到達する。半減期の 5 倍に基づくと、最大薬物濃度及び潜在的な有害事象は投与後 2 日以内に発現する可能性がある。
HAE 発作における消化管症状の非臨床リスク、臨床データ及び疫学に基づく考察を以下に示した。
本剤を HAE 発作のオンデマンド治療に使用する場合、消化管への有害作用の重大なリスクはない。非臨床試験におけるイヌの 7 日間及び 28 日間反復投与毒性試験において、主な観察結果は嘔吐であり、これは 100 mg/kg/日以上の投与群で認められた。消化管における肉眼的及び顕微鏡的所見は、末梢うっ血/出血（血液及び体液の蓄積であり、循環の変化により死亡時に起こりうる一般的な所見）の結果であった。これは対照群を含むすべての群で認められ、本剤に関連するも

のではないと評価された。イヌは嘔吐を誘発する刺激に特に敏感であることが知られており（Elwood et al 2010）、セベトラルスタットに対する忍容性の欠如が、本剤の毒性評価において非げっ歯類としてカニクイザルを使用した理由であった。
35 日間反復毎日投与試験（100 mg/kg/日以上）において、カニクイザルで高用量で嘔吐が認められた。これは断続的なものであり、NOAEL の根拠となった。13 週間連日投与試験では、本剤 50 mg/kg/日を投与された 10 匹中 3 匹で嘔吐の兆候が認められたが、この所見の発生率及び頻度が低かったため、偶発的な治療に関連するものではないと判断された。サルを用いた 13 週間及び 26 週間の反復投与試験では、週 2 回、最大 300 mg/kg の用量でセベトラルスタットを投与しても嘔吐は認められなかった。
以上から、本剤を HAE 発作のオンデマンド治療に使用する場合、胃腸障害の有害事象の重大なリスクはないと考える。

臨床試験における、本剤と HAE 発作に関連する消化管症状の関連を検討した。入手可能な文献、これらの消化管症状の発現時期及び腹部 HAE 発作との関連性から、報告された消化管 TEAE（消化不良、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢）は、本剤投与によるものではなく、消化管粘膜障害に起因する HAE 発作の発現である可能性が最も高いことが示唆された。HAE 発作に関連する消化管症状の疫学について、以下に考察する。
・消化管浮腫を経験した HAE 患者 77 名を対象とした調査では、約 70%の患者が HAE 発症時に腹部症状を呈し、その主な特徴は腹痛（94.8%）、吐き気（83.1%）、嘔吐（83.1%）、下痢（59.7%）、便秘（23.4%）であった（Cao et al 2021）。
- HAE 患者 153 名における合計 33,671 件の腹部発作をレトロスペクティブに観察し、さらに 23 名の患者をサブグループとしてプロスペクティブに調査したところ、嘔吐は 73%（24,696 件）、下痢は 41%（13,682 件）の発作に認められた。最大疼痛（腹部）スコアの平均は 8.4（範囲 1～10）であった（Bork et al 2006）。
- HAE 患者の 43～93%に消化管障害に伴う腹痛が認められ、全患者の最大 80%に急性発症の再発性腹痛が認められた（Jalaj et al 2013）。
- 腹部症状を伴う HAE 発作を 521 回経験した 149 名の HAE 患者を対象とした別の報告では、最も多くみられた腹部症状は膨満感（77%）、痙攣（73%）、吐き気（67%）であり、嘔吐（21%）と下痢（14%）ははるかに少なかった（Rubinstein et al 2014）。
- 腸粘膜障害以外にも、まれにしか障害されず腹部症状を呈する臓器として、膵臓、肝臓、胆嚢などが挙げられる（Farkas et al 2001、Farkas et al 2002、Aksoy et al 2016）。

表 27 及び表 28 から、消化器症状は主に投与後 2 日以内に発現し、これは本薬の半減期の 5 倍に相当し、この期間に薬物濃度が最大となり、有害事象が発生する可能性が示唆された。明確な用量効果は確認されなかったものの、第 2 相及び第 3 相試験の二重盲検安全性解析において、消化不良、悪心、嘔吐の発現率はプラセボと比較してわずかに高かった（表 27）。KVD900-302 試験では、嘔吐、腹痛及び悪心が報告された（表 28）。HAE 発作の種類を検討した結果、消化管症状／事象のほとんどが腹部 HAE 発作を呈した患者に関連して報告されていることが明らかになった。
以上より、消化管症状関連事象は、本剤投与後 2 日以内に多く発生し、明確な用量効果は認められなかった。報告された事象はすべて非重篤で、軽度から中等度の重症度であり、処置することなく回復した。しかし、KVD900-302 長期継続試験では、2 名の患者が 3 件の消化管事象（悪心 2 件、嘔吐 1 件）を報告し、本剤投与中止に至った。本剤投与群における消化管イベントの発現率はプラセボ投与群と比較してわずかに高かったものの、入手可能な文献、これらの消化管イベントの発現までの時間及び腹部 HAE 発作との近接性から、報告された消化管イベント（消化不良、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢）は、本剤による治療ではなく、消化管粘膜障害に起因する HAE 発作の症状である可能性が最も高いと考えられた。

これらのことから、報告された消化管症状が、HAE患者に本剤を投与した場合のベネフィット・リスクに影響を与える安全性上の懸念事項またはシグナルとは考えていない。

表 30:　　試験治療下で発現した重篤な有害事象

Patient ID	Trial	System Organ Class/ Preferred Term	Treatment	Severity/ Causality	Outcome	On-Treatment
KVD900-301-[redacted]	KVD900-301	Congenital, familial and genetic disorders/ Hereditary angioedema[a]	600 mg	Moderate/ Not related	Recovered/ Resolved	No
KVD900-301-[redacted]	KVD900-301	Eye disorders/ Anisocoria	600 mg	Moderate/ Not related	Not recovered/ Not resolved	No
KVD900-301-[redacted]	KVD900-301	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Intervertebral disc protrusion	300 mg	Severe/ Not related	Recovered/ Resolved	No
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	Infections and infestations/ Meningitis viral	600 mg	Severe/ Not related	Recovered/ Resolved	No
KVD900-302-[redacted]	KVD900-302	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Waldenstrom's macroglobulinaemia	600 mg	Moderate/ Not related	Recovering/ Resolving	No
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	Nervous system disorders/ Intracranial mass[b]	600 mg	Severe / Not related	Not recovered/ Not resolved	No
		General disorders and administration site conditions/ Hyperthermia		Mild/ Not related	Recovered/ Resolved	No
		Nervous system disorders/ Headache		Mild/ Not related	Recovered/ Resolved	No
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	Vascular disorders/ Hypotension	600 mg	Severe/ Not related	Not Recovered/ Not Resolved	No
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	Metabolism and nutrition disorders/ Dehydration	600 mg	Severe/ Not related	Recovered/ Resolved	No
		Gastrointestinal disorders/ Hiatus hernia		Moderate/ Not related	Recovered/ Resolved	No

Patient ID	Trial	System Organ Class/ Preferred Term	Treatment	Severity/ Causality	Outcome	On-Treatment
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	Infections and infestations/ Bronchitis	600 mg	Severe/ Not related	Recovered/ Resolved	No
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	Infections and infestations/ Erysipelas	600 mg	Severe/ Not related	Recovering/ Resolving	Yes
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	Gastrointestinal disorders/ Inguinal hernia	600 mg	Severe/ Not related	Recovered/ Resolved	Yes
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	Injury, poisoning and procedural complications/ Tendon rupture	300 mg	Severe/ Not related	Recovered/ Resolved	No
KVD900-302-[redacted]	KVD900-302	Congenital, familial and genetic disorders/ Hereditary angioedema[c]	600 mg	Severe/ Not related	Recovered/ Resolved	No
		Congenital, familial and genetic disorders/ Hereditary angioedema[c]		Severe/ Not related	Recovered/ Resolved	Yes
		Congenital, familial and genetic disorders/ Hereditary angioedema[c]		Severe/ Not related	Recovered/ Resolved	Yes
		Congenital, familial and genetic disorders/ Hereditary angioedema[d]		Severe/ Not related	Recovered/ Resolved	No
		Congenital, familial and genetic disorders/ Hereditary angioedema[c]		Severe/ Not related	Recovered/ Resolved	No

[a] Verbatim term: HAE exacerbation
[b] The SAE of intracranial mass led to trial discontinuation (Module 2.7.4.2.7)
[c] Verbatim term: Laryngeal HAE attack
[e] Verbatim term: Abdominal HAE attack
Source: ISS J-NDA Listing 5

さらに、治療前の重篤な有害事象が 3 件報告された（KVD900-301 試験 2 例：急性膵炎 1 件［重度］及びうっ血性心不全 1 件［重度］、KVD900-302 試験 1 例：遺伝性血管性浮腫［医師記載名：咽頭 HAE 発作］1 件［重度］）（ISS J-NDA Listing 5）。治療前の重篤な有害事象に関する症例経過は各 CSR に記載した。治療前の重篤な有害事象の咽頭 HAE 発作を発現した患者は、その後重篤な TEAE の咽頭及び腹部 HAE 発作を発現した患者と同じである。

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団の重篤な有害事象は ISS J-NDA Table 9.3.1 に示す。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の曝露回数別の重篤な有害事象はそれぞれ ISS J-NDA Table 9.4 及び ISS J-NDA Table 9.5 に示す。

第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団の治療期間中に発現した重篤な有害事象を ISS 120 day Table 15.4 に示す。

残りの解析対象集団の治療期間中に発現した重篤な有害事象は ISS J-NDA Tables 15.1、15.2、15.3.1、15.3.2、15.3.3、15.5、16.1、16.2、16.3.1、16.3.2、16.3.3、16.4 及び 16.5 に示した。

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団で重篤な有害事象の報告はなかった（ISS J-NDA Table 9.1）。

重篤な有害事象を発現した患者の詳細は、各 CSR の症例経過に記載した（KVD900-301 CSR Section 15、KVD900-302 CSR Section 15）。

2.7.4.2.7 試験中止又は本剤投与中止に至った TEAE

臨床開発プログラムを通して、本剤投与群の患者又は被験者 7 例で、試験中止（KVD900-302 試験の患者 5 例）及び本剤投与中止（第 1 相 DDI 試験の健康被験者 2 例）に至った TEAE 計 8 件の報告があった（表 31）。

KVD900-302 試験で試験中止に至った TEAE のうち 1 件（頭蓋内腫瘤、本剤との関連がないと判断された）は、重篤な有害事象であった。KVD900-302 試験で試験中止に至った TEAE 4 件（皮膚灼熱感 1 件、嘔吐 1 件、及び悪心 2 件）は、治療期間中（すなわち、本剤投与後 3 日以内）に発現したが、いずれも自然治癒し、治験担当医師によって本剤との関連があると判断された。これらの事象は治療なく回復した。残る KVD900-302 試験で試験中止に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 件で、重篤な有害事象のウイルス性髄膜炎 1 件の後に発現し、この事象は本剤との関連はないと判断された。

日本人患者で試験中止に至った TEAE の報告はなかった。

表 31:　　試験中止又は本剤投与中止に至った TEAE（本剤投与群）

Patient ID	Trial	System Organ Class/ Preferred Term	Treatment	Severity/ Causality	Outcome	SAE	On-Treatment
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	Investigations/ ALT increased	600 mg	Moderate/ Not related	Not recovered/ Not resolved	No	No
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	Nervous system disorders/ Intracranial mass	600 mg	Severe / Not related	Not recovered/ Not resolved	Yes	No
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Skin burning sensation	600 mg	Moderate/ Related	Recovered/Resolved	No	Yes
KVD900-302-[redacted]	KVD900-302	Gastrointestinal disorders/ Nausea	600 mg	Moderate/ Related	Recovered/Resolved	No	Yes
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	Gastrointestinal disorders/ Nausea[a]	600 mg	Moderate/ Related	Recovered/Resolved	No	Yes
		Gastrointestinal disorders/ Vomiting[a]		Moderate/ Related	Recovered/Resolved	No	Yes
KVD900-106-[redacted]	KVD900-106	Investigations/ AST increased	600 mg alone	Mild/ Related	Recovered/ Resolved	No	Yes
KVD900-112-[redacted]	KVD900-112	Infections and infestations/ COVID-19	600 mg alone	Mild/ Not related	Recovered/ Resolved	No	Yes

[a] Event occurred after an IMP-treated laryngeal attack (ISS J-NDA _AISS-2.1-ad hoc)
Source: ISS J-NDA Listing 6

試験中止又は本剤投与中止に至った TEAE を発現した患者の症例経過は、各 CSR に記載した（KVD900-301 CSR Section 15、KVD900-302 CSR Section 15）。

2.7.4.2.8 特定有害事象についての考察

以下にいくつかの特定有害事象についての考察を加えた。

ロールオーバー患者の有害事象

KVD900-302 試験において、ロールオーバー群の試験中止に至った重篤な有害事象（SAE）及び有害事象（AE）の発現率が非ロールオーバー群よりも高い値を示した。これは、偶然によるものと考えられる。試験中止に至ったすべての SAE 及び AE の検討から、KVD900-302 試験のロールオーバー群と非ロールオーバー群を比較した際に、安全性に関する懸念やシグナルは示唆されなかった(KVD900-302 CSR Section 15)。
本剤によるオンデマンド治療を長期間継続することによって、副作用発現に変化が生じる可能性について、本剤の曝露量に関連した TEAE の発現率を経時的に検討した。第 2 相及び第 3 相安全性評価対象集団において、本剤のオンデマンド治療を継続し、曝露回数の増加に伴う「曝露量あたりのイベント数」について検討した結果を表 19 に示した。その結果、本剤の複数曝露した後に、いずれかの TEAE、本剤と関連性のある TEAE、重篤な TEAE、本剤と関連性のある重篤な TEAE、グレード 3 以上の TEAE、グレード 3 以上の本剤と関連性がある TEAE、または試験中止に至った TEAE の発現に関して、特定の傾向は認められなかった。また、「患者年あたりのイベント数」は、第 2 相及び第 3 相試験の安全性評価対象集団における、長期間本剤のオンデマンド治療を継続し、曝露期間を延長した場合の事象発生数を示した。その結果、複数曝露した後に、いずれかの TEAE、本剤と関連性のある TEAE、重篤な TEAE、本剤と関連性のある重篤な TEAE、グレード 3 以上の TEAE、グレード 3 以上の本剤と関連性のある TEAE、または試験中止に至った TEAE の発生に関して、特段の傾向は認められなかった。
試験中止に至った SAE 及び AE の発現頻度は、ロールオーバー群よりも非ロールオーバー群で一見して増加しているが、KVD900-302 試験からは安全性に関する傾向や懸念は確認されていない。さらに、本剤曝露の経時的データの検討に基づくと、長期間にわたり本剤を複数回曝露するオンデマンド治療を継続した後であっても、安全性に関する懸念やシグナルは認められなかった。

肝機能障害

肝機能障害に関連する有害事象の発現状況を表 32、表 33 に示す。

表 32　肝機能障害関連イベント発現状況（第 2 相及び第 3 相試験における二重盲検安全性解析集団）

Period	<= 2 days after administration[a)]			>2 days ≤3[a)] after administration			≤3 days administration[a)]		
Administered agent	Sebetralstat tablet 300 mg	Sebetralstat tablet 600 mg	Placebo	Sebetralstat tablet 300 mg	Sebetralstat tablet 600 mg	Placebo	Sebetralstat tablet 300 mg	Sebetralstat tablet 600 mg	Placebo
No. of subjects	86	151	138	86	151	138	86	151	138
Hepatic impairment-related events									
Adverse events	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adverse drug reactions	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Individual event									
…	0	0	0	0	0	0	0	0	0

No. of subjects experiencing at least 1 AE (%)
a)　days after administration or time of study treatment for the next HAE attack, whichever occurred earlier　MedDRA ver. 26.0

表 33　肝機能障害関連イベント発現状況（KVD900-302 試験（全体集団））

Period	<= 2 days after administration[a)]	>2 days ≤3[a)] after administration	≤3 days administration[a)]
No. of subjects	134	134	134
Hepatic impairment-related events			
Adverse events	0	0	0
Adverse drug reactions	0	0	0
Serious AEs	0	0	0
Individual event			
…	0	0	0

No. of subjects experiencing at least 1 AE (%)
a) days after administration/ or time of study treatment for the next HAE attack, whichever occurred earlier　MedDRA ver. 26.0

第 3 相試験では、AST/ALT が基準値上限の 2 倍を超える、又は直接ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者は除外したため、大部分の患者は、ベースライン時にトランスアミナーゼ値及びビリルビン値が正常範囲内であった。第 2 相及び第 3 相の安全性評価対象集団（KVD900-ISSJNDA 表 7.4.1）で観察された肝機能障害関連イベントは、概ね一過性かつ低頻度であり、無症候性で、ビリルビン値及び INR 値は正常であり、治療のための措置は必要なかった。肝機能障害関連イベントはいずれも非重篤であった。セベトラルスタット投与後 3 日以内に肝機能障害関連有害事象を報告した患者はいなかった（表 32 及び表 33）。

KVD900-302 試験で認められた上述の臨床的に重要な上昇は、基礎疾患や既存のリスク因子、ウイルス感染、肝毒性薬剤の併用及びアルコール摂取といった別の原因との交絡も考えられた。投与が短期間かつ間欠的であったことと、治験薬の半減期が短いことから、治験責任医師等はこの上昇と治験薬との関連はないと判断した。重篤な有害事象として報告されたトランスアミナーゼ上昇は無かった。これらの患者において、Hy の法則の基準に該当する可能性のある症例はなく、また凝固異常及び／又は出血関連事象を示す所見は認められなかった。
以上の評価に基づいて、認められた肝酵素上昇は、治験薬との因果関係はなく、本剤の安全性及びベネフィット・リスクプロファイルに影響を及ぼすような安全性シグナルや安全性に関する懸念にはないと判断した。なお、非臨床試験において、肝臓に対する有害事象に関する重大なリスクは特定されていない。

2.7.4.2.9 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象はなく、安全性結果のレビュー後に意味のある傾向は確認されなかった。

咽頭発作は重篤な発作であることから、咽頭発作後の安全性プロファイルを ad hoc 解析によって評価した。咽頭発作後に、患者 1 件で治療期間中（すなわち、本剤投与後 3 日以内）に発現した有害事象（悪心 1 件及び嘔吐 1 件）の報告があった。これらの事象は非重篤で本剤との関連があると判断され、試験中止に至った（表 20）。また、患者 1 例でさらに咽頭 HAE 発作 2 件（すべて重篤な有害事象、本剤との関連はないと判断された）及び患者 1 例でリンパ節症（非重篤、本剤との関連はないと判断された）の報告があった（社内資料）。咽頭発作後の嚥下障害の報告はなかった。

2.7.4.2.10 個別有害事象の文章による説明

下記の基準のいずれかに合った被験者又は患者における症例経過は各試験の CSR に記載し、提出した。

- 重篤な有害事象
- 死亡
- 早期試験中止に至った TEAE

症例経過は、妊娠又はその他の重要な有害事象のような追加の理由でも記載し、提出した。各試験の CSR に症例経過を記載し、及び／又は症例報告書（CRF）を作成した患者一覧を付録 1 に記載した（ISS J-NDA Listing 3）。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

すべての試験を通して、本剤の使用に関連する臨床検査値の評価に傾向はなかった。

第 2 相及び第 3 相試験で、本剤に関連があると判断された臨床検査値の評価に関連ある TEAE を発現した患者はいなかった（ISS J-NDA Table 8.3.1、ISS J-NDA Table 8.4.1、ISS J-NDA Table 8.5.1）。

KVD900-302 試験の患者 1 例（ID：[redacted]）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限（ULN）の 5 倍を超える顕著に上昇し、ALT 増加は TEAE として報告され、本剤投与中止に至り、試験を中止した（モジュール 2.7.4.2.7）。この事象は重篤な有害事象ではなく、本剤投与後 3 日以上経ってから発現し（すなわち、治療期間中ではないと判断された）、無症状で、治験担当医師によって本剤との関連はな
いと判断された。さらに、この患者は重篤な有害事象のウイルス性髄膜炎を発現し、ALT 上昇が進行し、本剤との関連はないと判断された。この患者の詳細は、KVD900-302 CSR の症例経過に記載した。

KVD900-302 試験の患者 1 例（ID：[redacted]）は、本剤の最終投与 43 日後に ALT 値が ULN の 4 倍及び ASL 値が ULN の 2 倍を超える上昇を示した。この患者は 4[redacted] 歳男性で、KVD900-301 試験のベースライン時から軽度の ALT 値上昇（ULN の 1.2 倍）を示し、体格指数（BMI）は 32.2 kg/m^2 で、イブプロフェン、アムロジピン及びイカチバントを併用し、継続的な飲酒習慣があった。本剤の一時的な中断後に、グレード 2 の TEAE の肝酵素上昇 1 件（非重篤）が報告され、この事象は無症状で、治験担当医師によって本剤との関連はなく、継続的な飲酒が原因である可能性が高いと判断された。トランスアミナーゼ値は、46 日後（本剤の投与再開後）に正常範囲近くに戻った。その 10 日後に ALT 値は ULN の 3 倍超に上昇し、その時からこの患者は本剤を服用しなかった。その間、患者は既存薬（イカチバント）で HAE 発作を治療し、イカチバント投与 15 日後に

ALT 値及び AST 値がさらに上昇した。20 日後（データカットオフ日［2024 年 9 月 14 日］より前）に、AST 値は正常範囲内に、ALT 値は ULN の 2 倍未満まで戻った。ウイルス性及び自己免疫性肝炎の精密検査、通常の超音波肝臓検査、肝臓専門医の診察で異常は認められなかった。

KVD900-302 試験の患者 1 例（ID：[redacted]）は、本剤最終投与 36 日後に ALT 値が ULN の 6 倍及び ASL 値が ULN の 3 倍を超える上昇を示した。これらトランスアミナーゼ値の上昇は TEAE として報告されなかった。これらの上昇は TEAE の COVID-19（治験担当医師によって本剤との関連はないと判断された）の回復 12 日後に起きた。治験担当医師はこれらのトランスアミナーゼ値上昇は本剤との関連はないが、TEAE の片頭痛悪化に対する長期にわたるイブプロフェン及びアセトアミノフェン使用に原因があると判断した。イブプロフェン及びアセトアミノフェン中止後に、トランスアミナーゼ値は正常範囲内に戻った。

KVD900-302 試験で、肝機能検査で ULN の 1.5 倍以上の上昇を示した患者をさらに評価した（社内資料）。肝機能検査のシフトテーブルに臨床的に重要な変化はなかった。ALT 及び AST が ULN の 2 倍を超えた及びビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えた患者は第 3 相試験からは除外したため、ほとんどの患者におけるベースライン時のトランスフェラーゼ値又は直接ビリルビン値は正常範囲内であった。さらなる肝機能検査の評価で、一時的なトランスフェラーゼ上昇の全体的に頻度は低く、無症状であり、国際標準比（INR）及びビリルビン値は正常で、さらなる介入は不要であると判断した。上記にまとめた上昇はさらにウイルス感染、併用薬、及び飲酒のような原因によって悪化した。治験担当医師はこれらの上昇は本剤との関連がないと判断した。

本剤の臨床開発試験で、Hy’s law 指針に合致する可能性がある症例はなかった。

臨床的に重要な臨床検査値の異常を示した日本人患者はいなかった。

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団で、本剤 600 mg 投与の被験者 KVD900-102-[redacted] が TEAE 1 件（血液学的検査異常）を発現し、本剤との関連はあると判断された（ISS J-NDA Table 8.1、ISS J-NDA Listing 7）。さらに、被験者 KVD900-113-[redacted] が TEAE の好中球減少症（グレード 3）1 件及び白血球減少症（グレード 2）1 件を発現した。これら事象は臨床的に重要であるが、本剤との関連はないと判断され、治療なしで回復した（ISS J-NDA Listing 8）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

臨床試験でベースライン後のバイタルサインの平均値に意味のある傾向はなかった。

第 2 相及び第 3 相試験で、本剤との関連があると判断されたバイタルサイン測定に関する TEAE が報告された患者はいなかった（ISS J-NDA Table 8.3.1、ISS J-NDA Table 8.4.1、ISS J-NDA Table 8.5.1）。

第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団で、本剤 600 mg 超投与の被験者 KVD900-102-2006 が TEAE 1 件（血圧上昇）を発現し、本剤との関連ありと判断された（ISS J-NDA Table 8.1、ISS J-NDA Listing 7）。

2.7.4.4.2 12 誘導心電図

全試験を通して、本剤又はプラセボの治療後に 12 誘導心電図で明確なパターン又は識別できる傾向はなかった。いずれの被験者又は患者においても臨床的に重要な心電図異常の報告はなかった。

いずれの臨床試験においても、有害事象として報告された心電図異常はなかった。

テレメンタリー（KVD900-101 試験）又はホルターモニタリング（KVD900-102 試験）による健康被験者の継続的心臓モニタリングの結果及び健康被験者の QT/QTc 試験（KVD900-109 試験）の結果はモジュール 2.7.2 に記載した。これらの試験結果に基づく心臓力学プロファイルに関連する安全性の懸念は認められなかった。

2.7.4.4.3 身体検査

臨床開発プログラムを通して、身体検査から得られた所見は健康被験者及び HAE I 型又は II 型患者ともにほとんどが正常であった。いずれの試験中においても、身体検査の異常所見に特筆すべき傾向はなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

年齢群

全体として、年齢群に基づく安全性の注目すべき違いは認められなかった。

小児集団（12 歳以上 18 歳未満）及び高齢者集団（65 歳以上）で報告された TEAE の詳細を以下に示した。

小児集団

成人同様に I 型又は II 型 HAE の小児患者（12 歳以上 18 歳未満）を KVD900-301 試験及び KVD900-302 試験に組み入れた。

12 歳以上 18 歳未満の小児患者の安全性評価症例は 32 例（全被験者安全性解析対象集団の 4.3%）であった（ISS J-NDA Table 3.1）。データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）までに日本で小児患者の組み入れはなかった。

全体として、第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団（KVD900-301 試験）で、各治療群の小児患者各 1 例で TEAE が報告された（300 mg 群：1 例［10.0%］尿中血陽性 1 件［軽度］、600 mg 群：1 例［9.1%］嘔吐 1 件［中等度］、プラセボ群：1 例［11.1%］インフルエンザ 1 件［軽度］）（ISS J-NDA Table 6.3.2、ISS J-NDA Table 7.3.4、ISS J-NDA Table 11.3.2）。300 mg 群対プラセボ群及び 600 mg 群対プラセボ群のリスク差（95% CI）は、それぞれ-1.1%（-28.8、26.6）及び-2.0%（-28.7、24.6）であった（ISS J-NDA Table 6.3.2）。この嘔吐及びインフルエンザは治療期間中に発現した（ISS J-NDA Table 12.3.2、ISS J-NDA Table 13.3.4、ISS J-NDA Table 17.3.2）。

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団の小児患者で、本剤と関連があると判断された重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の報告はなかった（ISS J-NDA Table 8.3.2; ISS J-NDA Table 9.3.2; ISS J-NDA Table 10.3.2; ISS J-NDA Table 14.3.2; ISS J-NDA Table 15.3.2; ISS J-NDA Table 16.3.2）。

進行中の非盲検 KVD900-302 試験で、データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）までに、小児患者 2 例に重篤な TEAE の報告があった。1 例は 1[redacted] 歳で、重篤な TEAE の HAE 5 件（医師記載名：咽頭 HAE 発作［4 件］及び腹部 HAE 発作［1 件］）を発現した（ISS J-NDA Listing 5）。もう 1

例は 1[redacted]歳で、重篤な TEAE の低血圧 1 件を発現した。これらの重篤な有害事象は本剤との関連はないと判断され、これら事象による試験中止はなかった。詳細は症例経過に記載した。

高齢者集団

高齢患者（65 歳以上）11 例（全被験者安全性解析対象集団の 1.5%）が治験に参加した。うち 7 例（2.8%）は第 2 相及び第 3 相試験に参加（6 例は本剤で発作を治療し、1 例は KVD900-201 試験パート 1 の安全性及び薬物動態評価の一部として本剤を投与した）、4 例（0.8%）は第 1 相試験に参加した（ISS J-NDA Table 3.1）。

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団で、高齢患者 2 例（2.3%）に本剤 300 mg、4 例（2.6%）に本剤 600 mg、4 例（2.9%）にプラセボが投与された（ISS J-NDA Table 3.4）。第 1 相試験では、高齢患者 4 例（2.4%）全員に本剤 600 mg 又は相当量が投与された（ISS J-NDA Table 3.2）。

第 2 相及び第 3 相二重盲検安全性解析対象集団で、各本剤治療群の高齢患者各 1 例で TEAE が報告された（300 mg 群：1 例［50.0%］季節性アレルギー1 件［中等度］、600 mg 群：1 例［25.0%］ＣＯＶＩＤ－１９1件［中等度］）（ISS J-NDA Table 6.3.2; ISS J-NDA Table 7.3.4; ISS J-NDA Table 11.3.2）。300 mg 群対プラセボ群及び 600 mg 群対プラセボ群のリスク差（95% CI）は、それぞれ 37.5（-27.7、100.0）及び 16.7（-31.9、65.2）であった（ISS J-NDA Table 6.3.2）。

高齢患者で、本剤と関連があると判断された有害事象、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の報告はなかった（ISS J-NDA Table 8.3.2; ISS J-NDA Table 9.3.2; ISS J-NDA Table 10.3.2; ISS J-NDA Table 14.3.2; ISS J-NDA Table 15.3.2; ISS J-NDA Table 16.3.2）。

人種

KVD900-110 試験は、日本人、中国人及び白人の健康被験者における本剤の異なる 3 用量の安全性、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単回投与試験である。各コホートの用法用量及び組み入れた被験者数は下記のとおりである。

- コホート 1（本剤 300 mg 及びプラセボ）：日本人被験者（7 例及び 2 例）、中国人被験者（6 例及び 2 例）、白人被験者（7 例及び 2 例）
- コホート 2（本剤 600 mg 及びプラセボ）：各人種 6 例及び 2 例
- コホート 3（本剤 1,200 mg 及びプラセボ）：各人種 6 例及び 2 例

被験者計 74 例を試験に組み入れた。

主要な安全性結果は下記の通りであった。

- 日本人被験者 2 例が TEAE 計 3 件を発現した（上腹部痛、頭痛、鼻出血）。これらはすべて軽度と判断され、このうち 2 件（上腹部痛及び頭痛）は本剤との関連があると判断された。
- 中国人被験者 2 例が TEAE 計 4 件を発現した（浮動性めまい、下痢、悪心［Nausea］、上腹部痛）。これらはすべて軽度と判断され、4 件すべてが本剤との関連があると判断された。
- 白人被験者 2 例が TEAE 計 2 件を発現した（頭痛 2 件）。これらはいずれも軽度と判断され、いずれも本剤との関連があると判断された。また、この人種群でプラセボを投与した被験者が中等度の TEAE 1 件を発現した（月経困難症）。

- 人種群間で安全性の臨床的に重要な違いは認められなかった。

日本人健康被験者と非日本人健康被験者の間で安全性プロファイルの違いは認められなかった。

また、第 3 相試験で日本人 HAE 患者と非日本人 HAE 患者の間で安全性プロファイルは一致していた。

体重

全体として、体重 50 kg 未満と 50 kg 以上の間で安全性に明らかな違いは認められなかった。ただし、体重 50 kg 未満の患者数は限られているため（本剤 300 mg 群：4 例、本剤 600 mg 群：5 例、及びプラセボ群：5 例）、解釈には限界がある（ISS J-NDA Table 6.3.4、ISS J-NDA Table 7.3.6、ISS J-NDA Table 8.3.4、ISS J-NDA Table 9.3.4、ISS J-NDA Table 10.3.4、ISS J-NDA Table 11.3.4、ISS J-NDA Table 12.3.4、ISS J-NDA Table 13.3.6、ISS J-NDA Table 14.3.4、ISS J-NDA Table 15.3.4、ISS J-NDA Table 16.3.4、ISS J-NDA Table 17.3.4）。

性別

全体として、男性と女性の間で安全性に注目すべき違いは認められなかった（ISS J-NDA Table 6.3.5、ISS J-NDA Table 7.3.7、ISS J-NDA Table 8.3.5、ISS J-NDA Table 9.3.5、ISS J-NDA Table 10.3.5、ISS J-NDA Table 11.3.5、ISS J-NDA Table 12.3.5、ISS J-NDA Table 13.3.7、ISS J-NDA Table 14.3.5、ISS J-NDA Table 15.3.5、ISS J-NDA Table 16.3.5、ISS J-NDA Table 17.3.5）。

肝障害

HAE 発作のオンデマンド治療を目的に本剤を投与した HAE 患者の肝障害への影響を、規制ガイドライン（FDA Guidance: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling［2003］及び CHMP Guidance: Guideline on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients With Impaired Hepatic Function［2005］）に従って評価した。

ヒトにおける本剤の肝臓代謝／排泄は 20%を超えた（KVD900-103 試験のデータ）。そのため、本剤は様々な肝機能の被験者におけるさらなる評価が必要とされる基準に該当した。

KVD900-104 試験は、様々な程度の肝機能の被験者における本剤 600 mg 単回投与の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する非盲検試験である。

被験者 24 例が肝機能に基づき 3 群に分けられた。肝機能障害が軽度の被験者 8 例、中等度の被験者 8 例、正常な肝機能の被験者 8 例を試験に組み入れた。

被験者に本剤 600 mg を単回投与し、施設内で 72 時間の継続的な観察を行った。可能な限り、3 群間で体重、年齢及び喫煙状態が同等となるよう調整した。

全体として、本剤 600 mg の単回経口投与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において、良好な忍容性を示した。この試験で TEAE の報告はなかった。心電図の結果では、QTc 延長もなく、注目すべき知見はなかった。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。

第 2 相及び第 3 相試験で、スクリーニング時に臨床的に重要な肝障害をもつ（Child-Pugh 分類で B 又は C と定義）、又は ALT、AST、直接ビリルビン及び INR レベルに基づき器官機能が正常ではない患者は試験から除外した。

腎障害

推算糸球体濾過量（eGFR）が 90 mL/min/1.73m^2 以下である患者を試験から除外しなかった。全被験者安全性解析対象集団の 19.5%の患者がその基準以下であった。健康被験者又は HAE 患者において、本剤と関連がある臨床安全上の腎臓に関する所見は、eGFR 減少を含め、認められなかった。

本剤の開発プログラムにおいて、腎障害に特化した試験は必要ないと判断した（モジュール 2.7.2.3.3）。

食事の影響

KVD900-101 試験及び KVD900-113 試験で、食後又は空腹時に本剤 600 mg を単回投与したが、食後及び空腹時の投与後で同様の安全性プロファイルが示され、食事による本剤の安全性及び忍容性への影響はなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

地理的地域

第 2 相及び第 3 相試験は 23 か国、地理的地域では欧州（60.6%）、北アメリカ（21.3%）、日本（4.7%）及びその他の地域（13.4%、KVD900-301 試験：オーストラリア及びイスラエル、KVD900-302 試験：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）で実施した（ISS J-NDA Table 3.1）。第 1 相試験は米国（被験者の 83.0%）及び英国（被験者の 17.0%）で実施した。

全体として、地理的地域に基づく解析では、本剤又はプラセボ投与後に報告された TEAE の発現頻度又は種類、パターンに違いはなく、日本人患者と非日本人患者の間に安全性プロファイルの違いは認められなかった（ISS J-NDA Table 6.3.3; ISS J-NDA Table 7.3.5; ISS J-NDA Table 8.3.3; ISS J-NDA Table 9.3.3; ISS J-NDA Table 10.3.3; Table 11.3.3; ISS J-NDA Table 12.3.3; ISS J-NDA Table 13.3.5; ISS J-NDA Table 14.3.3; ISS J-NDA Table 15.3.3, ISS J-NDA Table 16.3.3, ISS J-NDA Table 17.3.3）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

第 1 相 DDI 臨床試験 2 件（KVD900-106 試験及び KVD900-112 試験）が完了し、これら 2 試験から得られた安全性結果を第 1 相 DDI 安全性解析対象集団に統合した。

全て試験において本剤の単独投与及び併用投与は概して良好な忍容性を示した。第 1 相非 DDI 試験と比べて、第 1 相 DDI 試験の被験者の安全性プロファイルで注目すべて違いは認められなかった。各 DDI 試験の詳細はモジュール 2.7.2 に記載する。併合した安全性結果は下記に記載する。

第 1 相 DDI 試験の併合解析

第 1 相 DDI 安全性解析対象集団で、本剤 600 mg の単独投与群に計 129 例、併用薬群に 112 例、本剤 600 mg＋併用薬群に 125 例を組み入れた（ISS J-NDA Table 2.3）。被験者のほとんどがそれぞれの試験を完了した（各投与群で 98.4～100%）。

第 1 相 DDI 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性は、ISS J-NDA Table 3.3 に示した。DDI 投与群間で注目すべき違いはなく、第 1 相 DDI 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性は、概して第 1 相非 DDI 安全性解析対象集団と同様であった（モジュール 2.7.4.1.3）。

第 1 相 DDI 安全性解析対象集団で、組み入れた健康被験者の併用薬使用は想定通りであった（ISS J-NDA Table 4.2）。

第 1 相 DDI 安全性解析対象集団で、本剤 600 mg 単独投与群の 38 例（29.5%）（計 75 件、46.30 件／人年）、併用薬群の 37 例（33.0%）（102 件、42.86 件／人年）、本剤 600 mg＋併用薬群の 25 例（20.0%）（計 48 件、11.19 件／人年）で TEAE が報告された（ISS J-NDA Table 6.2.1）。本剤 600 mg 対本剤 600 mg＋併用薬のリスク差（95% CI）は、-9.5（-20.0、1.1）であった。TEAE のほとんどが治療期間中に発現した（ISS J-NDA Table 13.2.1）。

いずれかの投与群で 5%以上の被験者で報告された TEAE（ISS J-NDA Table 7.2.1）は、
- 頭痛（600 mg 単独投与群：13 例［10.1%］、併用薬群：14 例［12.5%］、600 mg＋併用薬群：8 例［6.4%］）及び
- 背部痛（600 mg 単独投与群：8 例［6.2%］、併用薬群：1 例［0.9%］）

であった。

本剤 600 mg 対本剤 600 mg＋併用薬のリスク差の 95% CI は、背部痛（リスク差［95% CI］：-6.1［-10.7、-1.5］）を除き、いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された TEAE の PT すべて 0 を含んだ（ISS J-NDA Table 7.2.2）。

第 1 相 DDI 安全性解析対象集団で報告された TEAE のほとんどの重症度は軽度又は中等度であり、重度の TEAE は併用薬群の 1 例で報告された血中トリグリセリド増加（1 件であった（ISS J-NDA Table 11.2）。

第 1 相 DDI 安全性解析対象集団で、いずれかの投与群で 5%以上の被験者で報告され、治験担当医師によって本剤との関連があると判断された TEAE は、頭痛のみであった（600 mg 単独投与群：11 例［8.5%］、併用薬群：7 例［6.3%］、600 mg＋併用薬群：7 例［5.6%］）（ISS J-NDA Table 8.2）。

第 1 相 DDI 安全性解析対象集団で重篤な有害事象の報告はなかった（ISS J-NDA Table 9.2）。

第 1 相 DDI 試験の被験者 5 例で試験中止又は本剤中止に至った TEAE が報告され、そのうちの 3 例が併用薬群であり（ISS J-NDA Listing 6）、残り 2 例は 600 mg 単独投与群であった（KVD900-106 試験：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 件、KVD900-112 試験：ＣＯＶＩＤ－１９１件）（モジュール 2.7.4.2.7 参照）。このアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（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、非重篤で治療は不要であった。併用薬イトラコナゾール（200 mg）2 回投与の 3 日後に AST 値が ULN の 1.75 倍に上昇した（パート 1 の第 2 期 Day 2）。本症例は試験を中止した。AST 値は 3 日後に正常範囲内に戻った。本事象は本剤及びイトラコナゾールと関連があると判断された。また、ＣＯＶＩＤ－１９の発現は治療期間中ではなく、本剤との関連はないと判断された。この 2 つの事象はそれぞれの試験中に回復した。

第 1 相 DDI 安全性解析対象集団で、いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告されたグループ化した TEAE を PT 及び投与群別に ISS J-NDA Table 7.2.3 に示す。本剤に関連がある重篤な有害事

象、治療期間中に発現した重篤な有害事象及び本剤に関連がある治療期間中に発現した重篤な有害事象として報告された事象を、ISS J-NDA Table 10.2、ISS J-NDA Table 15.2 及び ISS J-NDA Table 16.2 にそれぞれ示す。治療期間中に発現した TEAE の全体的な要約は ISS J-NDA Table 12.2.1 に示す。いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された治療期間中に発現した TEAE 及びグループ化した TEAE を ISS J-NDA Table 13.2.2 及び ISS J-NDA Table 13.2.3 にそれぞれ示す。本剤に関連がある治療期間中に発現した TEAE を ISS J-NDA Table 14.2 に示す。治療期間中に発現した TEAE を最大重症度別に ISS J-NDA Table 17.2 に示す。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

利用可能な臨床結果はない。

開発プログラムを通して、臨床試験の男性患者 1 例で妊娠 1 件の報告があった（PT：妊娠時の母体の曝露）。KVD900-302 試験のこの患者 1 例は、治験実施医療機関が妊娠に気が付く前に本剤を 5 回服用し、妊娠中の本剤服用はなかった。この妊娠を理由に本剤投与は中止された。最後の月経期間の約 48 日後に流産したが、重篤な有害事象とは判断されなかった。この他の詳細は報告されていない。この患者における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、本剤がこの妊娠転帰に影響を与えた可能性は低いと考えられる。

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

いずれの試験中においても他に妊娠の報告はなかった。

非臨床生殖毒性試験の情報はモジュール 2.6.6 を参照する。

2.7.4.5.5 過量投与

過量投与による TEAE の報告はなかった。

臨床開発プログラムでは、最大 2 時間で 3,000 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。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本薬の正式な薬物依存試験は実施されていない。しかし、PKa 阻害薬としての本薬の薬理学的に、薬物乱用の可能性を予測する理論的な理由はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤はオンデマンド投与されるため、反跳現象は予想されない。臨床開発プログラムを通して、反跳現象に関連ある TEAE の報告はなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬は中枢神経系に作用せず、心臓力学的影響を与えないため、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能を損なう影響はないもしくは無視できる。臨床開発プログラムを通して、精神機能の障害に示す TEAE の報告はなかった。

2.7.4.5.9 本剤の長期使用

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）時点の結果では、組み入れた患者の試験期間の月数中央値（範囲）は 8.06（0.3～21.2）ヵ月であった（表 10、モジュール 2.7.4.1.2）。本剤初回投与からの合計期間は、患者 118 例（88.1%）が 3 ヵ月以上、87 例（64.9%）が 6 ヵ月以上、29 例（21.6%）が 12 ヵ月以上、及び 5 例（3.7%）が 18 ヵ月以上であった。本剤の服用頻度の中間値（範囲）は月に 1.48（0.1～9.3）回であった（KVD900-302 CSR Table 14.1.7）。KVD900-302 試験で、試験期間中の患者 1 例あたりの発作最大件数は 61 件で、試験期間中の患者 1 例あたりの投与最大回数は 76 回であった。

試験期間中、複数回の発作及びそれに伴う複数回投与で安全性の所見に傾向はなかった。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。

さらに、第 2 相及び第 3 相治療安全性解析対象集団（表 19）及び第 3 相投与 2 回安全性解析対象集団（ISS J-NDA Table 6.5.1）で、治療投与又は曝露回数別の有害事象の件数／人年に傾向はなかった（モジュール 2.7.4.2.1 参照）。

2.7.4.5.10 本剤による短期的予防治療の可能性

短期的予防治療は、HAE 発作のリスクが高まる条件下で血管性浮腫のリスクを最小にするために使用される。

KVD900-302 試験のデザインの一部として、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。患者は、短期的予防として本剤を 24 時間で 3 回服用し、処置開始の約 1 時間前から服用を開始し、各回の服用は約 6 時間の間隔をあけることとした。

データカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）までに、KVD900-302 試験で患者 11 例が短期的予防治療として本剤を計 18 回服用した（ISS J-NDA Table 5.1）。

短期的予防治療後に、患者 2 例（18.2%）で治療期間中に発現した TEAE 3 件（上咽頭炎件及び発疹 2 件）の報告があった。これらの事象は非重篤で、本剤との関連はないと判断された（KVD900-302 CSR Table 14.3.1.4.1）。

短期的予防治療として本剤を服用した日本人患者 1 例で、短期的予防治療後の治療期間中に発現した TEAE 1 件（上咽頭炎）の報告があった（KVD900-302 CSR Table 14.3.1.4.2）。

短期的予防治療としての本剤の使用に安全性の懸念は認められなかった。

2.7.4.5.11 日本人患者集団の安全性の要約

全体として、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。日本での本剤の使用に関する安全性の懸念はない。

2.7.4.6　市販後データ

市販後データは得られていない。

付録 1:　症例経緯詳細

表 34 は、臨床開発プログラムを通して各 CSR で症例経緯を作成した症例の一覧である。症例経緯を作成した症例の CFR も各 CSR に格納されている。

表 34:　　症例経緯詳細が作成された患者一覧

Patient ID	Trial	Reason for Narrative				Sex/ Age	Preferred Term	Relationship to IP	AE Duration (Days)	Outcome
		SAE	Discontinuation due to AE	Pregnancy	Other Significant Event					
KVD900-301-[redacted]	KVD900-301	X	-	-	-	F/53	HAE[a]	Not related	5	Recovered/ Resolved
KVD900-301-[redacted]	KVD900-301	X	-	-	-	F/36	Anisocoria	Not related	Ongoing	Not recovered/ Not resolved
KVD900-301-[redacted]	KVD900-301	X	-	-	-	M/50	Intervertebral disc protrusion	Not related	6	Recovered/ Resolved
KVD900-301-[redacted]	KVD900-301	X	-	-	-	F/28	Meningitis viral	Not related	15	Recovered/ Resolved
	KVD900-302	-	X	-	-		ALT increased	Not related	Ongoing	Not Recovered/Not Resolved
KVD900-301-[redacted]	KVD900-301	X[b]	-	-	-	M/53	Pancreatitis acute	Not related	18	Recovered/ Resolved
KVD900-301-[redacted]	KVD900-301	X[b]				F/56	Cardiac failure congestive	Not related	184	Recovered/Resolved With Sequelae

Patient ID	Trial	Reason for Narrative				Sex/ Age	Preferred Term	Relationship to IP	AE Duration (Days)	Outcome
		SAE	Discontinuation due to AE	Pregnancy	Other Significant Event					
KVD900-302-[redacted]	KVD900-302	X[b]				F/15	HAE[c]	Not related	1	Recovered/ Resolved
		X	-	-	-		HAE[c]	Not related	2	Recovered/ Resolved
		X					HAE[c]	Not related	2	Recovered/ Resolved
		X					HAE[c]	Not related	1	Recovered/ Resolved
		X					HAE[d]	Not related	5	Recovered/ Resolved
		X					HAE[c]	Not related	1	Recovered/ Resolved
KVD900-302-[redacted]	KVD900-302	X	-	-	-	M/77	Waldenstrom's macroglobulinaemia	Not related	Ongoing	Recovering/ Resolving
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	X	X	-	-	F/26	Intracranial mass	Not related	Ongoing	Not recovered/ Not resolved
		X					Hyperthermia	Not related	7	Recovered/ Resolved
		X					Headache	Not related	7	Recovered/ Resolved
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	X	-	-	-	F/16	Hypotension	Not related	Ongoing	Not recovered/ Not resolved
	KVD900-302	X	-	-	-	F/43	Dehydration	Not related	1	Recovered/ Resolved

Patient ID	Trial	Reason for Narrative				Sex/ Age	Preferred Term	Relationship to IP	AE Duration (Days)	Outcome
		SAE	Discontinuation due to AE	Pregnancy	Other Significant Event					
KVD900-301-[redacted]		X	-	-	-		Hiatus hernia	Not related	1	Recovered/ Resolved
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	X	-	-	-	F/64	Bronchitis	Not related	4	Recovered/ Resolved
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	X	-	-	-	M/51	Erysipelas	Not related	Ongoing	Recovering/ Resolving
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	X	-	-	-	M/31	Inguinal hernia	Not related	12	Recovered/ Resolved
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	X	-	-	-	M/43	Tendon rupture	Not related	146	Recovered/ Resolved
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	-	X	-	-	M/32	Skin burning sensation	Related	1	Recovered/ Resolved
KVD900-302-[redacted]	KVD900-302	-	X	-	-	F/18	Nausea	Related	43	Recovered/ Resolved
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	-	X	-	-	F/60	Nausea	Related	1	Recovered/ Resolved
		-	X	-	-		Vomiting	Related	1	Recovered/ Resolved
KVD900-106-[redacted]	KVD900-106	-	X	-	-	M/21	AST increased	Related	6	Recovered/ Resolved

Patient ID	Trial	Reason for Narrative				Sex/ Age	Preferred Term	Relationship to IP	AE Duration (Days)	Outcome
		SAE	Discontinuation due to AE	Pregnancy	Other Significant Event					
KVD900-106-[redacted]	KVD900-106	-	X	-	-	M/34	Anxiety	Not related	1	Recovered/ Resolved
		-	X	-	-		Nausea	Not related	1	Recovered/ Resolved
		-	X	-	-		Dizziness	Not related	1	Recovered/ Resolved
		-	X	-	-		Vomiting	Not related	1	Recovered/ Resolved
KVD900-109-[redacted]	KVD900-109	-	X	-	-	M/26	Palpitations	Related	6	Recovered/ Resolved
KVD900-112-[redacted]	KVD900-112	-	X	-	-	F/37	COVID-19	Not related	10	Recovered/ Resolved
KVD900-112-[redacted]	KVD900-112	-	X	-	-	M/50	Syncope	Not related	1	Recovered/ Resolved
KVD900-301-[redacted]	KVD900-302	-	-	X	-	F/35	NA[e]			
KVD900-108-[redacted]	KVD900-108	-	-	-	X	F/33	NA[e]			

[a] Verbatim term: HAE exacerbation
[a] Not treatment-emergent
[c] Verbatim term: Laryngeal HAE attack
[d] Verbatim term: Abdominal HAE attack
[e] Details are provided in the narrative

付録 2:　MedDRA 基本語：英語－日本語 読み替え表

PT English	PT Japanese
Abdominal discomfort	腹部不快感
Abdominal distension	腹部膨満
Abdominal pain	腹痛
Abdominal pain lower	下腹部痛
Abdominal pain upper	上腹部痛
Abdominal tenderness	腹部圧痛
Acne	ざ瘡
Acne conglobata	集簇性ざ瘡
Acute kidney injury	急性腎障害
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
Albumin urine present	尿中アルブミン陽性
Albuminuria	アルブミン尿
Allergy to arthropod bite	節足動物咬傷アレルギー
Alopecia	脱毛症
Amnesia	健忘
Anal incontinence	肛門失禁
Angina pectoris	狭心症
Anisocoria	瞳孔不同症
Anxiety	不安
Arthralgia	関節痛
Arthropod bite	節足動物咬傷
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
Asthma	喘息
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿
Attention deficit hyperactivity disorder	注意欠如・多動性障害
Back pain	背部痛
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症
Biliary colic	胆道仙痛
Blepharitis	眼瞼炎
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加
Blood pressure increased	血圧上昇
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加
Blood urine present	尿中血陽性
Bronchitis	気管支炎
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全
Cardiac murmur	心雑音
Cataract	白内障
Cellulitis	蜂巣炎

PT English	PT Japanese
Cold sweat	冷汗
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎
Conjunctivitis	結膜炎
Constipation	便秘
Contusion	挫傷
Coronary artery disease	冠動脈疾患
Coronavirus infection	コロナウイルス感染
Cough	咳嗽
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９
Crystal urine present	尿中結晶陽性
Cystitis	膀胱炎
Decreased appetite	食欲減退
Dehydration	脱水
Dental caries	齲歯
Depression	うつ病
Dermal cyst	皮膚嚢腫
Diabetes mellitus	糖尿病
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症
Diarrhoea	下痢
Dizziness	浮動性めまい
Dizziness postural	体位性めまい
Dry eye	ドライアイ
Dry mouth	口内乾燥
Dry throat	咽喉乾燥
Dysgeusia	味覚不全
Dyslipidaemia	脂質異常症
Dysmenorrhoea	月経困難症
Dyspepsia	消化不良
Dyspnoea	呼吸困難
Dysuria	排尿困難
Ear congestion	耳閉
Ear discomfort	耳不快感
Ecchymosis	斑状出血
Eczema	湿疹
Emotional distress	感情的苦悩
Epistaxis	鼻出血
Erysipelas	丹毒
Erythema	紅斑
Euphoric mood	多幸気分
Eye haemorrhage	眼出血
Eye pruritus	眼そう痒症
Face injury	顔面損傷

PT English	PT Japanese
Face oedema	顔面浮腫
Facial pain	顔面痛
Faeces soft	軟便
Fall	転倒
Fatigue	疲労
Feeling jittery	びくびく感
Flatulence	鼓腸
Flushing	潮紅
Folate deficiency	葉酸欠乏
Folliculitis	毛包炎
Food poisoning	食中毒
Fungal skin infection	皮膚真菌感染
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加
Gastric ulcer	胃潰瘍
Gastroenteritis	胃腸炎
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患
Genital infection	性器感染
Gingival bleeding	歯肉出血
Gingivitis	歯肉炎
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性
Goitre	甲状腺腫
Haematochezia	血便排泄
Haematology test abnormal	血液学的検査異常
Haematoma	血腫
Hand dermatitis	手皮膚炎
Headache	頭痛
Heart rate increased	心拍数増加
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇
Hepatosplenomegaly	肝脾腫大
Hereditary angioedema	遺伝性血管浮腫
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア
Hordeolum	麦粒腫
Hot flush	ほてり
Hyperacusis	聴覚過敏
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症
Hypertension	高血圧
Hyperthermia	高体温症
Hypoaesthesia	感覚鈍麻
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻
Hypoglycaemia	低血糖
Hypotension	低血圧

PT English	PT Japanese
Influenza	インフルエンザ
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア
Insomnia	不眠症
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出
Intracranial mass	頭蓋内腫瘤
Joint injury	関節損傷
Joint swelling	関節腫脹
Laryngitis	喉頭炎
Lethargy	嗜眠
Leukopenia	白血球減少症
Ligament rupture	靭帯断裂
Ligament sprain	靭帯捻挫
Limb injury	四肢損傷
Lip injury	口唇損傷
Lip ulceration	口唇潰瘍
Localised infection	限局性感染
Lymphadenopathy	リンパ節症
Lymphangitis	リンパ管炎
Lymphoedema	リンパ浮腫
Malaise	倦怠感
Malpositioned teeth	転位歯
Mean cell volume increased	平均赤血球容積増加
Medical device site rash	医療機器使用部位発疹
Medical device site reaction	医療機器使用部位反応
Meningitis viral	ウイルス性髄膜炎
Menopausal symptoms	閉経期症状
Menstruation irregular	不規則月経
Migraine	片頭痛
Muscle spasms	筋痙縮
Muscle strain	肉離れ
Muscle tightness	筋緊張
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感
Myalgia	筋肉痛
Nasal congestion	鼻閉
Nasopharyngitis	上咽頭炎
Nausea	悪心
Neck pain	頚部痛
Neutropenia	好中球減少症
Neutrophil count decreased	好中球数減少
Night sweats	寝汗

PT English	PT Japanese
Nipple pain	乳頭痛
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎
Oedema peripheral	末梢性浮腫
Oral herpes	口腔ヘルペス
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛
Orthostatic heart rate response increased	起立時心拍数増加
Orthostatic hypotension	起立性低血圧
Osteoarthritis	変形性関節症
Osteochondrosis	骨端症
Otitis externa	外耳炎
Pain	疼痛
Pain in extremity	四肢痛
Palpitations	動悸
Pancreatitis acute	急性膵炎
Panic disorder	パニック障害
Papule	丘疹
Peripheral swelling	末梢腫脹
Pharyngitis	咽頭炎
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎
Phlebitis	静脈炎
Photophobia	羞明
Pleurisy	胸膜炎
Pollakiuria	頻尿
Post procedural inflammation	処置後炎症
Presyncope	失神寸前の状態
Procedural pain	処置による疼痛
Procedural vomiting	処置による嘔吐
Pruritus	そう痒症
Psoriasis	乾癬
Rash	発疹
Rash erythematous	紅斑性皮疹
Rectal haemorrhage	直腸出血
Rhinalgia	鼻痛
Rhinitis	鼻炎
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎
Rhinorrhoea	鼻漏
Sacral pain	仙骨痛
Scab	痂皮
Scratch	引っかき傷
Seasonal allergy	季節性アレルギー

PT English	PT Japanese
Sensation of foreign body	異物感
Sinus congestion	副鼻腔うっ血
Sinus pain	副鼻腔痛
Sinusitis	副鼻腔炎
Skin abrasion	皮膚擦過傷
Skin burning sensation	皮膚灼熱感
Skin laceration	皮膚裂傷
Sneezing	くしゃみ
Somnolence	傾眠
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症
Spinal pain	脊椎痛
Stomatitis	口内炎
Stress	ストレス
Syncope	失神
Tendon rupture	腱断裂
Tendonitis	腱炎
Throat irritation	咽喉刺激感
Tinea versicolour	癜風
Tonsillitis	扁桃炎
Tooth infection	歯感染
Toothache	歯痛
Tremor	振戦
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病
Upper respiratory tract infection	上気道感染
Urge incontinence	切迫性尿失禁
Urinary retention	尿閉
Urinary tract infection	尿路感染
Urine abnormality	尿異常
Urticaria	蕁麻疹
Uveitis	ぶどう膜炎
Venous thrombosis	静脈血栓症
Ventricular fibrillation	心室細動
Vertigo	回転性めまい
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血
Vessel puncture site pain	血管穿刺部位疼痛
Vessel puncture site swelling	血管穿刺部位腫脹
Viral infection	ウイルス感染
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏
Vomiting	嘔吐
Vulvitis	外陰部炎
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染

PT English	PT Japanese
Waldenstrom's macroglobulinaemia	ワルデンストローム・マクログロブリン血症
Weight decreased	体重減少

付録 3:　本項内で引用したすべての表

Table	Analysis Population	Table Title
ISS J-NDA Table 1	All-Subjects Safety Population	Subject Population
ISS J-NDA Table 1.1	All-Subjects Safety Population	Subject Population by Japanese Status
ISS J-NDA Table 2.1	All-Subjects Safety Population	Subject Disposition
ISS J-NDA Table 2.1.1	All-Subjects Safety Population	Subject Disposition by Japanese Status
ISS J-NDA Table 2.2	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Subject Disposition
ISS J-NDA Table 2.2.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Subject Disposition by Japanese Status
ISS J-NDA Table 2.3	Phase 1 DDI Safety Population	Subject Disposition
ISS J-NDA Table 3.1	All-Subjects Safety Population	Demographics and Baseline Characteristics
ISS J-NDA Table 3.1.1	All-Subjects Safety Population	Demographics and Baseline Characteristics by Japanese Status
ISS J-NDA Table 3.2	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Demographics and Baseline Characteristics
ISS J-NDA Table 3.2.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Demographics and Baseline Characteristics by Japanese Status
ISS J-NDA Table 3.3	Phase 1 DDI Safety Population	Demographics and Baseline Characteristics
ISS J-NDA Table 3.4	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Demographics and Baseline Characteristics
ISS J-NDA Table 3.4.1	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Demographics and Baseline Characteristics by Japanese Status
ISS J-NDA Table 4.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Concomitant Medications by Therapeutic Class and Preferred Term
ISS J-NDA Table 4.1.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Concomitant Medications by Therapeutic Class and Preferred Term by Japanese Status
ISS J-NDA Table 4.2	Phase 1 DDI Safety Population	Concomitant Medications by Therapeutic Class and Preferred Term
ISS J-NDA Table 4.3	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Concomitant Medications by Therapeutic Class and Preferred Term
ISS J-NDA Table 4.3.1	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Concomitant Medications by Therapeutic Class and Preferred Term by Japanese Status
ISS J-NDA Table 5.1	All-Subjects Safety Population	Extent of Drug Exposure and Administration
ISS J-NDA Table 5.1.1	All-Subjects Safety Population	Extent of Drug Exposure and Administration by Age Group
ISS J-NDA Table 5.1.2	All-Subjects Safety Population	Extent of Drug Exposure and Administration by Japanese Status
ISS J-NDA Table 5.2	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Extent of Drug Exposure and Administration
ISS J-NDA Table 5.2.1	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Extent of Drug Exposure and Administration by Japanese Status

Table	Analysis Population	Table Title
ISS J-NDA Table 5.3	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Extent of Drug Exposure and Administration
ISS J-NDA Table 5.3.1	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Extent of Drug Exposure and Administration by Japanese Status
ISS J-NDA Table 5.4	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Extent of Drug Exposure and Administration
ISS J-NDA Table 5.4.1	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Extent of Drug Exposure and Administration by Japanese Status
ISS J-NDA Table 6.1.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Summary of Treatment Emergent Adverse Events
ISS J-NDA Table 6.2.1	Phase 1 DDI Safety Population	Summary of Treatment Emergent Adverse Events
ISS J-NDA Table 6.3.1	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Summary of Treatment Emergent Adverse Events
ISS J-NDA Table 6.3.2	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Age Group
ISS J-NDA Table 6.3.3	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Geographic Region
ISS J-NDA Table 6.3.4	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Weight Group
ISS J-NDA Table 6.3.5	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Sex
ISS J-NDA Table 6.3.6	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Japanese Status
ISS J-NDA Table 6.4.1	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Summary of Treatment Emergent Adverse Events
ISS J-NDA Table 6.4.2	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Japanese Status
ISS J-NDA Table 6.5.1	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Summary of Treatment Emergent Adverse Events
ISS J-NDA Table 6.5.2	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Japanese Status
ISS J-NDA Table 7.1.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group
ISS J-NDA Table 7.1.2	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events Observed in >=2% Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term and Treatment Group

Table	Analysis Population	Table Title
ISS J-NDA Table 7.1.3	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Grouped Treatment Emergent Adverse Events Observed in >=2% Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 7.2.1	Phase 1 DDI Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group
ISS J-NDA Table 7.2.2	Phase 1 DDI Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events Observed in >=2% Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 7.2.3	Phase 1 DDI Safety Population	Grouped Treatment Emergent Adverse Events Observed in >=2% Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 7.3.1	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group
ISS J-NDA Table 7.3.2	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events Observed in >=2% Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 7.3.3	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Grouped Treatment Emergent Adverse Events Observed in >=2% Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 7.3.4	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Age Group
ISS J-NDA Table 7.3.5	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Geographic Region
ISS J-NDA Table 7.3.6	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Weight Group
ISS J-NDA Table 7.3.7	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Sex
ISS J-NDA Table 7.3.8	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 7.4.1	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 7.4.2	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Incidence Rate of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 7.4.3	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 7.4.4	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Incidence Rate of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 7.5.1	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and sebetralstat-Treated Exposure Number

Table	Analysis Population	Table Title
ISS J-NDA Table 7.5.2	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Incidence Rate of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Attack Number
ISS J-NDA Table 7.5.3	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 7.5.4	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Incidence Rate of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Attack Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 8.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 8.2	Phase 1 DDI Safety Population	Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 8.3.1	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 8.3.2	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Age Group
ISS J-NDA Table 8.3.3	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Geographic Region
ISS J-NDA Table 8.3.4	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Weight Group
ISS J-NDA Table 8.3.5	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Sex
ISS J-NDA Table 8.3.6	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 8.4.1	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 8.4.2	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Incidence Rate of Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 8.4.3	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 8.4.4	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Incidence Rate of Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 8.5.1	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number

Table	Analysis Population	Table Title
ISS J-NDA Table 8.5.2	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Incidence Rate of Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 8.5.3	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 8.5.4	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Incidence Rate of Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 9.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 9.2	Phase 1 DDI Safety Population	Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 9.3.1	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 9.3.2	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Age Group
ISS J-NDA Table 9.3.3	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Geographic Region
ISS J-NDA Table 9.3.4	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Weight Group
ISS J-NDA Table 9.3.5	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Sex
ISS J-NDA Table 9.3.6	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 9.4	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 9.4.1	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 9.5	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 9.5.1	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 10.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Related Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group

Table	Analysis Population	Table Title
ISS J-NDA Table 10.2	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Related Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 10.3.1	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 10.3.2	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Age Group
ISS J-NDA Table 10.3.3	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Geographic Region
ISS J-NDA Table 10.3.4	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Weight Group
ISS J-NDA Table 10.3.5	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Sex
ISS J-NDA Table 10.3.6	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 10.4	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Related Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 10.4.1	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Related Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 10.5	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Related Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 10.5.1	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Related Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 11.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Maximum Severity
ISS J-NDA Table 11.2	Phase 1 DDI Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Maximum Severity
ISS J-NDA Table 11.3.1	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Maximum Severity
ISS J-NDA Table 11.3.2	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, Maximum Severity, and Age Group
ISS J-NDA Table 11.3.3	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group Maximum Severity, and Geographic Region
ISS J-NDA Table 11.3.4	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, Maximum Severity, and Weight Group

Table	Analysis Population	Table Title
ISS J-NDA Table 11.3.5	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group Maximum Severity, and Sex
ISS J-NDA Table 11.3.6	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group Maximum Severity, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 11.4	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Maximum Severity
ISS J-NDA Table 11.4.1	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, Maximum Severity, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 11.5	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, sebetralstat-Treated Exposure Number, and Maximum Severity
ISS J-NDA Table 11.5.1	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, Maximum Severity, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 12.1.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Summary of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events
ISS J-NDA Table 12.2.1	Phase 1 DDI Safety Population	Summary of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events
ISS J-NDA Table 12.3.1	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Summary of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events
ISS J-NDA Table 12.3.2	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Summary of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by Age Group
ISS J-NDA Table 12.3.3	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Summary of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by Geographic Region
ISS J-NDA Table 12.3.4	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Summary of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by Weight Group
ISS J-NDA Table 12.3.5	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Summary of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by Sex
ISS J-NDA Table 12.3.6	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Summary of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by Japanese Status
ISS J-NDA Table 12.4.1	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Summary of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events
ISS J-NDA Table 12.4.2	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Summary of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by Japanese Status
ISS J-NDA Table 12.5.1	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Summary of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events
ISS J-NDA Table 12.5.2	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Summary of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by Japanese Status

Table	Analysis Population	Table Title
ISS J-NDA Table 13.1.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 13.1.2	Phase 1 Non-DDI Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events Observed in >=2% Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 13.1.3	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Grouped On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events Observed in >=2% Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 13.2.1	Phase 1 DDI Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 13.2.2	Phase 1 DDI Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events Observed in >=2% Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 13.2.3	Phase 1 DDI Safety Population	Grouped On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events Observed in >=2% Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 13.3.1	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 13.3.2	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events Observed in >=2% Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 13.3.3	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Grouped On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events Observed in >=2% Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 13.3.4	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Age Group
ISS J-NDA Table 13.3.5	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Geographic Region
ISS J-NDA Table 13.3.6	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Weight Group
ISS J-NDA Table 13.3.7	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Sex
ISS J-NDA Table 13.3.8	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 13.4.1	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 13.4.2	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Incidence Rate of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 13.4.3	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status

Table	Analysis Population	Table Title
ISS J-NDA Table 13.4.4	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Incidence Rate of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 13.5.1	Phase 3 Second-Administration Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Attack Number
ISS J-NDA Table 13.5.2	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Incidence Rate of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 13.5.3	Phase 3 Second-Administration Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 13.5.4	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Incidence Rate of On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 14.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 14.2	Phase 1 DDI Safety Population	Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 14.3.1	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 14.3.2	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Age Group
ISS J-NDA Table 14.3.3	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Geographic Region
ISS J-NDA Table 14.3.4	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Weight Group
ISS J-NDA Table 14.3.5	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Sex
ISS J-NDA Table 14.3.6	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 14.4.1	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 14.4.2	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Incidence Rate of Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number

Table	Analysis Population	Table Title
ISS J-NDA Table 14.4.3	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 14.4.4	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Incidence Rate of Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 14.5.1	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Attack Number
ISS J-NDA Table 14.5.2	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Incidence Rate of Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 14.5.3	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 14.5.4	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Incidence Rate of Related On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 15.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 15.2	Phase 1 DDI Safety Population	Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 15.3.1	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 15.3.2	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Age Group
ISS J-NDA Table 15.3.3	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Geographic Region
ISS J-NDA Table 15.3.4	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Weight Group
ISS J-NDA Table 15.3.5	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Sex
ISS J-NDA Table 15.3.6	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 15.4	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number

Table	Analysis Population	Table Title
ISS J-NDA Table 15.4.1	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 15.5	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 15.5.1	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 16.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	Related Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 16.2	Phase 1 DDI Safety Population	Related Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 16.3.1	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Treatment Group
ISS J-NDA Table 16.3.2	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Age Group
ISS J-NDA Table 16.3.3	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Geographic Region
ISS J-NDA Table 16.3.4	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Weight Group
ISS J-NDA Table 16.3.5	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Sex
ISS J-NDA Table 16.3.6	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	Related Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 16.4	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Related Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 16.4.1	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	Related Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 16.5	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Related Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Sebetralstat-Treated Exposure Number
ISS J-NDA Table 16.5.1	Phase 3 Second-Administration Safety Population	Related Serious On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Japanese Status

Table	Analysis Population	Table Title
ISS J-NDA Table 17.1	Phase 1 Non-DDI Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Maximum Severity
ISS J-NDA Table 17.2	Phase 1 DDI Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Maximum Severity
ISS J-NDA Table 17.3.1	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Maximum Severity
ISS J-NDA Table 17.3.2	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, Maximum Severity, and Age Group
ISS J-NDA Table 17.3.3	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group Maximum Severity, and Geographic Region
ISS J-NDA Table 17.3.4	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, Maximum Severity, and Weight Group
ISS J-NDA Table 17.3.5	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group Maximum Severity, and Sex
ISS J-NDA Table 17.3.6	Phase 2 and 3 Double-Blind Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group Maximum Severity, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 17.4	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, sebetralstat-Treated Exposure Number, and Maximum Severity
ISS J-NDA Table 17.4.1	Phase 2 and 3 Treated Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, Maximum Severity, and Japanese Status
ISS J-NDA Table 17.5	Phase 3 Second-Administration Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, and Maximum Severity
ISS J-NDA Table 17.5.1	Phase 3 Second-Administration Safety Population	On-Treatment Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Sebetralstat-Treated Exposure Number, Maximum Severity, and Japanese Status
J-NDA Table MI 41.1.1	Phase 2 and 3 Double Blind Safety Set	Ekterly tablet safety overview
J-NDA Table MI 41.2.1	KVD900-302: Safety Set	Ekterly tablet safety overview
J-NDA Table MI 44.1	Phase 2 and 3 Double Blind Safety Set	Occurrence of Headache
J-NDA Table MI 44.2	KVD900-302: Safety Set	Occurrence of Headache
J-NDA Table MI 45.1	Phase 2 and 3 Double Blind Safety Set	Occurrence of Hepatic Impairment-Related Events

Table	Analysis Population	Table Title
J-NDA Table MI 45.2	KVD900-302: Safety Set	Occurrence of Hepatic Impairment-Related Events

2.7.5 参考文献

KalVista Pharmaceuticals

2.7.5 参考文献

Aksoy, EK, et al. Hereditary angioedema: a rare cause of pancreatitis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2016;40(4): e48-e49. doi: 10.1016/j.clinre.2016.02.002.

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. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02406-0. PMID: 36774155.

Banerji A, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. New England Journal of Medicine. 2017;376(8):717-28.

Bernstein J. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. Am J Manag Care. 2018;24(14 suppl): S292-S298.

Betschel S, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019 Nov 25;15:72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8. Erratum in: Allergy Asthma Clin Immunol. 2020 May 6;16:33. PMID: 31788005; PMCID: PMC6878678.

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.

Bork K, et al. Asphyxiation by Laryngeal Edema in Patients with Hereditary Angiodema. Mayo Clin Proc. 2000;75:349-354.

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):692-697.

Burton AE. et al. Hereditary Angioedema patient experiences of medication use and emergency care. International Emergency Nursing, 2023;71. 101339. doi:10.1016/j.ienj.2023.101339

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. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32898710.

Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M. Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. Front Med. 2017;4:212.

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. DOI: 10.2500/aap.2021.42.210001. PMID: 33685557; PMCID: PMC8133019.

Christiansen S, et al. Delayed On-demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks: Patient Perceptions and Associated Barriers. J Allergy Clin Immunol. 2024;153(2):AB89.

Chuang-Stein C, Beltangady M. Reporting cumulative proportion of subjects with an adverse event based on data from multiple studies. Pharm Stat. 2011 Jan-Feb;10(1):3-7. doi: 10.1002/pst.397. PMID: 20073040.

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. doi: 10.1002/clt2.12288. PMID: 37746795; PMCID: PMC10476273.

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. Clin Exp Allergy, 2022;00: 1 12.

Elwood C, et al. Emesis in dogs: a review. Journal of Small Animal Practice 2010;51:4-22.

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):1225-1230. doi:10.1097/00042737-200110000-00016.

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. doi:10.1080/080352502760148720.

FDA HAE Meeting. The Voice of the Patient, 2017; 25 Sept: Report Date: May 2018.

Federici C, Perego F, Borsoi L, et al. Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients BMJ Open 2018;8:e022291. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022291.

Feingold M, Gillespie BW. Crossover trials with censored data. Statistics in Medicine. 1996;15(10):953-967.

Frank MM, et al. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. Pediatrics. 2016;138(5):1-9.

Geng B, et al. Characteristics of Hereditary Angioedema Attacks Among Long-Term Prophylaxis Users. J Allergy Clin Immunol. 2024;153(2):AB71.

Germenis AE, Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;Oct;51(2):170-82.

Gower R, et al. Hereditary angioedema caused by C1-esteraseinhibitor deficiency: A literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. WAO Journal. 2011;4:S9-S21.

Jalaj, S; Scolapio, J. Gastrointestinal Manifestations, Diagnosis, and Management of Hereditary Angioedema. Journal of Clinical Gastroenterology. November/December 2013;47(10):817-823. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829e7edf.

Jose J, et al. Review of Select Practice Parameters, Evidence-Based Treatment Algorithms, and International Guidelines for Hereditary Angioedema. Clinic Rev Allerg Immunol 2016;51:193-206

堀内　他，遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema：HAE）診療ガイドライン改訂 2023 年版. 補体, 2023, Vol.60 (2), 103-131.

MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. Pediatric Allergy and Immunology. 2014;25(5):420–427.

Maetzel A, et al. KVD900, an oral on-demand treatment for hereditary angioedema: Phase 1 study results. J Allergy Clin Immunol 2022.

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. doi: 10.3389/fmed.2020.00358. PMID: 32766265; PMCID: PMC7380097.

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;16(4):461-479.

Maurer M, Magerl M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. Allergy. 2022;00:1-30.

Maurer M, Aberer W, Bouillet L, et al. Hereditary Angiodema Attacks Resolve Faster and Are Shorter after Early Icatibant Treatment. PLoS ONE 2013;8(2):e53773.

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. doi: 10.1186/s13023-021-01717-4. PMID: 33602292; PMCID: PMC7893968.

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;52:7, 707-717, DOI: 10.1080/00498254.2022.2132187.

Nordenfelt P, Nilsson M, Björkander J, et al. Heredith Angiodema in Swedish Adults: Report from the National Cohort. Acta Derm Venereol 2016;96:540-545.

Radojicic C. Hereditary Angioedema (HAE) Patients Answer: Why Do Attacks Go Untreated? Submitted. EAACI position paper; Allergy. 2024.

Rojas D, et al. IOS Study Group. 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. doi: 10.1159/000430864. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26112099.

Rosen FS, et al. Hereditary Angioneurotic Edema: Two Genetic Variants, Science; 1965;148(3672):957-958.

Rubinstein E, et al. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. BMC Gastroenterol. 2014:14;71.

Senn SJ. Cross-over Trials in Clinical Research. Chichester: John Wiley. 2002.

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. doi: 10.1186/s13023-016-0518-8. PMID: 27686124; PMCID: PMC5043538.

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. doi: 10.1177/00099228231155703. Epub 2023 Mar 12. PMID: 36908071; PMCID: PMC10478326.

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.doi: 10.1111/all.12007.

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. doi: 10.1111/all.12900.

Zanichelli A, Arcoleo F, Barca MP, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:11.

Zanichelli A, Azin GM, Cristina F, Vacchini R, Caballero T. Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. Orphanet J Rare Dis. 2018 Apr 10;13(1):51. doi: 10.1186/s13023-018-0797-3. PMID: 29631595; PMCID: PMC5891972.

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. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.034. PMID: 23726531.

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. doi:10.1016/j.jaci.2023.11.309.