

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

ラナデルマブ（遺伝子組換え）皮下注

タクザイロ[®]皮下注300mgシリンジTAKHZYRO[®] subcutaneous injection 300mg syringes

剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
製剤の規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1シリンジ（2mL）中ラナデルマブ（遺伝子組換え） ^注 300mg 注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
一般名	和名：ラナデルマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Lanadelumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年3月28日 薬価基準収載年月日：2022年5月25日 販売開始年月日：2022年5月30日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本IFは2022年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
(1) 承認条件	3
(2) 流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名	4
(1) 和名	4
(2) 洋名	4
(3) 名称の由来	4
2. 一般名	4
(1) 和名 (命名法)	4
(2) 洋名 (命名法)	4
(3) ステム (stem)	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名 (命名法) 又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	6
(1) 外観・性状	6
(2) 溶解性	6
(3) 吸湿性	6
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	6
(5) 酸塩基解離定数	6
(6) 分配係数	6
(7) その他の主な示性値	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
(1) 剤形の区別	7
(2) 製剤の外観及び性状	7
(3) 識別コード	7
(4) 製剤の物性	7
(5) その他	7
2. 製剤の組成	7
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	7
(2) 電解質等の濃度	7
(3) 熱量	7

3.	添付溶解液の組成及び容量	8
4.	力価	8
5.	混入する可能性のある夾雑物	8
6.	製剤の各種条件下における安定性	8
7.	調製法及び溶解後の安定性	8
8.	他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9.	溶出性	8
10.	容器・包装	8
	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報.....	8
	(2) 包装.....	8
	(3) 予備容量.....	8
	(4) 容器の材質.....	8
11.	別途提供される資材類	9
12.	その他	9
V.	治療に関する項目	
1.	効能又は効果	10
2.	効能又は効果に関連する注意	10
3.	用法及び用量	11
	(1) 用法及び用量の解説	11
	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
4.	用法及び用量に関連する注意	11
5.	臨床成績	12
	(1) 臨床データパッケージ	12
	(2) 臨床薬理試験	13
	(3) 用量反応探索試験	13
	(4) 検証的試験	14
	(5) 患者・病態別試験	63
	(6) 治療的使用	63
	(7) その他	63
VI.	薬効薬理に関する項目	
1.	薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	64
2.	薬理作用	64
	(1) 作用部位・作用機序	64
	(2) 薬効を裏付ける試験成績	66
	(3) 作用発現時間・持続時間	69
VII.	薬物動態に関する項目	
1.	血中濃度の推移	72
	(1) 治療上有効な血中濃度	72
	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	72
	(3) 中毒域	73
	(4) 食事・併用薬の影響	73
2.	薬物速度論的パラメータ	73
	(1) 解析方法	73
	(2) 吸収速度定数	73
	(3) 消失速度定数	73
	(4) クリアランス	73

(5) 分布容積.....	73
(6) その他.....	74
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	74
(1) 解析方法.....	74
(2) パラメータ変動要因.....	74
4. 吸収.....	74
5. 分布.....	74
(1) 血液－脳関門通過性.....	74
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	75
(3) 乳汁への移行性.....	75
(4) 髄液への移行性.....	75
(5) その他の組織への移行性.....	75
(6) 血漿蛋白結合率.....	75
6. 代謝.....	75
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	75
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	75
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	75
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	75
7. 排泄.....	76
8. トランスポーターに関する情報.....	76
9. 透析等による除去率.....	76
10. 特定の背景を有する患者.....	76
11. その他.....	78

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由.....	81
2. 禁忌内容とその理由.....	81
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	81
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	81
5. 重要な基本的注意とその理由.....	81
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	81
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	81
(2) 腎機能障害患者.....	81
(3) 肝機能障害患者.....	81
(4) 生殖能を有する者.....	81
(5) 妊婦.....	82
(6) 授乳婦.....	82
(7) 小児等.....	83
(8) 高齢者.....	83
7. 相互作用.....	83
(1) 併用禁忌とその理由.....	83
(2) 併用注意とその理由.....	83
8. 副作用.....	83
(1) 重大な副作用と初期症状.....	83
(2) その他の副作用.....	84
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	84
10. 過量投与.....	84
11. 適用上の注意.....	85

12. その他の注意	85
(1) 臨床使用に基づく情報	85
(2) 非臨床試験に基づく情報	86
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	87
(1) 薬効薬理試験	87
(2) 安全性薬理試験	87
(3) その他の薬理試験	88
2. 毒性試験	88
(1) 単回投与毒性試験	88
(2) 反復投与毒性試験	89
(3) 遺伝毒性試験	89
(4) がん原性試験	89
(5) 生殖発生毒性試験	90
(6) 局所刺激性試験	90
(7) その他の特殊毒性	90
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	91
2. 有効期間	91
3. 包装状態での貯法	91
4. 取扱い上の注意	91
5. 患者向け資材	91
6. 同一成分・同効薬	91
7. 国際誕生年月日	91
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	92
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	92
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	92
11. 再審査期間	92
12. 投薬期間制限に関する情報	92
13. 各種コード	92
14. 保険給付上の注意	92
X I . 文献	
1. 引用文献	93
2. その他の参考文献	93
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	94
2. 海外における臨床支援情報	95
X III . 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	97
(1) 粉碎	97
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	97
2. その他の関連資料	97

略語集

略語	略語内容	
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE-QoL	Angioedema Quality of Life	血管性浮腫に伴う QoL
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{∞}	AUC from time 0 to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC from time 0 to the last measurable concentration	0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-4weeks,ss}$	AUC over 4 weeks at steady state	定常状態における 4 週間のラナデルマブ曝露量
AUC_{0-HAE}	AUC from the first open-label dose to the time of first HAE attack in rollover subjects	非盲検期初回投与から HAE 発作の初回発現までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{tau,ss}$	AUC over the dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格係数
C1-INH	C1 inhibitor	C1 インヒビター
$C_{ave,ss}$	average concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
cHMWK	cleaved high molecular weight kininogen (also known as 2-chain HMWK)	切断型高分子キニノーゲン (2 本鎖高分子キニノーゲン)
CL/F	apparent total plasma clearance after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
$EAUC_{50(80,90)}$	effective area under the curve associated with 50% (80%, 90%) of the maximum effect	最大抑制効果又は最大無発作期間の 50% (80%、90%) を示すときの血漿中濃度－時間曲線下面積 (曝露量)
E_{max}	maximum effect	最大抑制効果又は最大無発作期間
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LTP	long-term prophylactic (therapy)	長期予防的治療
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学 (的)
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態 (学的)
q2wks	every 2 weeks	2 週に 1 回投与
q4wks	every 4 weeks	4 週に 1 回投与
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	見かけの終末相の消失半減期
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
Vc/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
Vz/F	apparent volume of distribution during terminal phase after extravascular administration	消失相の見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タクザイロ皮下注 300mg シリンジ（以下、本剤）は、完全ヒト型抗ヒト血漿カリクレインモノクローナル抗体であるラナデルマブ（遺伝子組換え）を有効成分とする遺伝性血管性浮腫（Hereditary Angioedema：HAE）の急性発作の発症抑制薬である。

HAE は、C1 インヒビター（C1-INH）の欠損/機能障害により、顔面、口唇、手足、上気道（喉頭）、消化管などさまざまな部位に急性に浮腫が生じる常染色体顕性（優性）遺伝疾患である。浮腫をもたらす主要なメディエーターは、C1-INH の欠損/機能障害のため過剰濃度となったブラジキニンとされており、過剰のブラジキニンがブラジキニン B2 受容体と結合し、血管拡張や血管透過性亢進を引き起こすことで、血管性浮腫が生じると考えられている¹⁾。

HAE の薬物療法の重要な標的は血漿カリクレインを阻害することによるブラジキニンの産生抑制であり、ラナデルマブは循環血中で認められる不活性前駆体であるプレカリクレインに結合することなく、活性型血漿カリクレインの蛋白質分解活性を阻害する。また、血漿カリクレイン活性を持続的に制御することにより、C1-INH 欠損に起因するブラジキニン産生を抑制し、HAE 発作の発現抑制及び症状のコントロールに寄与することが期待される。

海外では、Dyax Corp.（旧：Shire plc., 現：Takeda）が臨床試験を開始し、米国では 2018 年 8 月に「12 歳以上の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者の発作抑制」を適応として承認された。また、欧州でも 2018 年 11 月に「12 歳以上の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者における再発性発作の日常的な抑制」を適応として承認された（いずれも希少疾病医薬品の指定を受けている）。米国及びカナダのガイドライン^{2,3)}では、HAE の発作発現を抑制することを目的として、本剤が C1-INH 製剤とともに長期予防の第一選択薬として推奨されている。

国内では、HAE I 型及び II 型患者を対象として第 III 相臨床試験が開始された。本試験の結果、主要な海外第 III 相臨床試験（DX-2930-03 試験）とほぼ同様の血漿中ラナデルマブ濃度推移及び切断型高分子キニノーゲン（cHMWK）値が得られ、また HAE 発作に対する有効性並びに本剤を 2 週に 1 回投与したときの本剤の安全性も確認されたことから、2021 年 3 月に医薬品製造販売承認申請を行い、2022 年 3 月に「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」を効能又は効果として承認された。

本剤は 12 歳以上の HAE 患者における血管性浮腫発作発現の抑制薬として、50 以上の国又は地域で承認されている（2022 年 3 月現在）。また、本邦では、2020 年 6 月に希少疾病医薬品の指定を受けている。

2. 製品の治療学的特性

(1) タクザイロは活性化された血漿カリクレインに対する阻害薬であり、遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の原因となるブラジキニンの過剰な放出を抑制する。

（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

- (2) 海外第Ⅲ相臨床試験において、タクザイロ 300mg 2 週に 1 回投与群は、4 週間あたりの HAE 発作発現回数を 86.92% 低下させた。

多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験 (DX-2930-03 試験) において、タクザイロ 300mg 4 週に 1 回投与群及び 2 週に 1 回投与群における 4 週間あたりの HAE 発作発現回数のプラセボ投与群との調整済み投与群間差は、それぞれ -73.27% [95% 信頼区間 (CI) : -82.38, -59.46] 及び -86.92% (95% CI : -92.83, -76.15) であり、いずれも統計学的に有意な低下を示した ($p < 0.001$: Poisson 回帰モデル、Bonferroni 法により調整)。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験 海外第Ⅲ相試験 (DX-2930-03 試験 : HELP 試験)」の項参照)

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

- (3) 海外長期投与試験における、タクザイロ 300mg 2 週に 1 回投与のロールオーバー被験者群における 33 カ月時点の HAE 発作発現回数のベースラインからの平均低下率 (SD) は、-98.60% (7.00) であった。

長期投与試験 (DX-2930-04 試験) において、タクザイロ 300mg を 2 週に 1 回投与したロールオーバー被験者群、非ロールオーバー被験者群における投与期間 1~33 カ月までの HAE 発作発現回数のベースラインからの平均低下率 (SD) は、それぞれ 1 カ月時点で -88.72% (25.16)、-77.84% (72.62)、2 カ月時点で -91.42% (25.38)、-81.12% (98.31)、33 カ月時点で -98.60% (7.00)、-96.85% (14.36) であった。

(「V. 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照)

- (4) 重大な副作用としてアナフィラキシー (頻度不明) が報告されている。主な副作用は、10% 以上に発現したものが注射部位反応 (疼痛、紅斑、内出血、不快感等)、5~10% 未満に発現したものが浮動性めまい、1~5% 未満に発現したものがそう痒症、不快感、舌のピリピリ感、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加、筋肉痛、斑状丘疹状皮疹であった。

(「V. 5. 臨床成績」及び「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

タクザイロの剤形はプレフィルドシリンジである。

(「IV. 1. 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP (「I. 6. RMP の概要」の項参照)	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知 使用薬剤の薬価 (薬価基準) の一部改正等について (令和 4 年 5 月 24 日付、保医発 0524 第 3 号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)	有

(2022 年 5 月時点)

本剤は「遺伝性血管性浮腫の発作抑制」〔令和 2 年 6 月 5 日、指定番号 : (R2 薬) 第 468 号〕を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6.RMPの概要」の項参照）
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

■ 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・アナフィラキシー	・免疫原性 ・肝機能障害 ・出血	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（遺伝性血管性浮腫 長期投与） ・国内製造販売後臨床試験
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名
タクザイロ皮下注 300mg シリンジ
- (2) 洋名
TAKHZYRO subcutaneous injection 300mg syringes
- (3) 名称の由来
海外に準じた

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）
ラナデルマブ（遺伝子組換え）（JAN）
- (2) 洋名（命名法）
Lanadelumab（Genetical Recombination）（JAN）、lanadelumab（r-INN）
- (3) ステム（stem）
ヒト化モノクローナル抗体：-umab

3. 構造式又は示性式

（アミノ酸配列及びジスルフィド結合）

L 鎖

DIQMTQSPST LSASVGDRTV ITCRASQSI SWLAWYQQKPKAPKLLIYK
ASTLESGVPS RFGSGSGSTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ YNTYWTFGQG
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYF REAKVQWKVD
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL
SSPVTKSFNR GEC

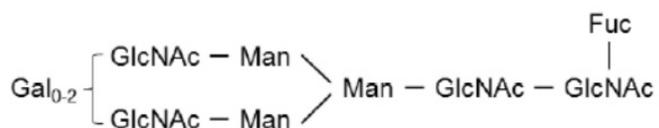
H 鎖

EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG
IYSSGGITVY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR
IGVPRRDEFD IWGQGTMTVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TQLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTT
PVLDSGSEFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNNH YTQKSLSLSP
G

H 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N302：糖鎖結合

L 鎖 C213－H 鎖 C225，H 鎖 C231－H 鎖 C231，H 鎖 C234－H 鎖 C234：ジスルフィド結合

(主な糖鎖の推定構造)



4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₄₆₈H₁₀₀₁₆N₁₇₂₈O₂₀₁₂S₄₈ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 C₂₂₀₀H₃₄₁₄N₅₉₀O₆₇₁S₁₈

L鎖 C₁₀₃₄H₁₅₉₈N₂₇₄O₃₃₅S₆

分子量：約 149,000

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

TAK-743、DX-2930、SHP643

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

澄明又は僅かに乳白光を呈する無色から微黄色の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：5.7～6.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度	保存期間	結果
長期保存試験	-80～-60℃	36 ヶ月	規格内
加速試験	5℃	6 ヶ月	規格内

測定項目：性状、pH、含量、純度、生物活性、微生物学的試験

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ法（液体クロマトグラフィー）

カリクレイン阻害活性試験

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（プレフィルドシリンジ）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	タクザイロ皮下注 300mg シリンジ
性状	澄明又は僅かに乳白光を呈する無色から微黄色の液
外観	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	タクザイロ皮下注 300mg シリンジ
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤において認められる不純物は、すべて原薬由来であり、製剤化に伴う工程由来不純物又は目的物質由来不純物は認められなかった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	24 ヶ月	PFS	規格内
加速試験	25±2℃/60±5%RH	6 ヶ月	PFS	規格内
光安定性試験	25±3℃/120 万 lx・h 以上かつ 200W・h/m ² 以上		PFS	光曝露に対して感受性あり
			PFS を紙箱保管	規格内

PFS：プレフィルドシリンジ、RH：相対湿度

測定項目：性状、pH、純度試験、生物活性、含量、不溶性異物、不溶性微粒子等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

- ・シリンジ：ステンレス製針付きホウケイ酸 Type I 型透明ガラス
- ・ゴム栓：プロモブチルエラストマー
- ・バックストップフィンガーフランジ：ポリプロピレン
- ・プランジャーロッド：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

<解説>

12歳以上のHAE患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験（DX-2930-03試験）では、主要評価項目である投与期間中（26週間）に治験責任医師により確認されたHAE発作発現回数は、プラセボ投与群と比較して2つの本剤投与群〔本剤300mg4週に1回投与群及び本剤300mg2週に1回投与群〕で統計学的に有意差が検証された（調整済み $p < 0.001$ 、Poisson回帰モデルを用いてBonferroni法により p 値を調整）。

なお、臨床的有効性は本剤300mg2週に1回投与群で最大であった。

DX-2930-03試験からのロールオーバー被験者を含む海外第Ⅲ相長期投与試験（DX-2930-04試験）では、本剤300mg2週に1回投与の有効性及び1年以上の長期にわたる本剤の効果の持続性が確認された。

また日本人HAE患者における有効性は、12歳以上のHAE患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SHP643-302試験）で評価された。SHP643-302試験の主要評価項目である、有効性評価期間（26週間）に治験責任医師により確認されたHAE発作を発現しなかった（無発作状態を達成した）被験者の割合は41.7%（5/12例）であり、海外第Ⅲ相臨床試験（DX-2930-03試験及びDX-2930-04試験）の結果と同様であった。

以上の臨床試験の結果を踏まえ、本剤の効能又は効果を「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」と設定した。

（承認時資料：2022年3月）

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

2. 効能又は効果に関連する注意

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

<解説>

HAE患者を対象とした本剤の臨床試験は、HAEの急性発作の長期的な発症抑制に対する本剤の有効性及び安全性を確認する目的で実施されており、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する有効性及び安全性は検討していないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

HAE患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（DX-2930-03試験）、海外第Ⅲ相長期投与試験（DX-2930-04試験）及び国内第Ⅲ相臨床試験（SHP643-302試験）の有効性及び安全性の成績を踏まえて設定した。

DX-2930-03試験の結果、本剤300mgの2週に1回投与で最大の有効性がみられた。また、本剤の有効性は本剤300mgの4週に1回投与及び本剤150mgの4週に1回投与でも認められた。HAEは多様で複雑な疾患であり、HAE発作を抑制し症状をコントロールするためには治療を個別化する必要があることから、継続的に発作が観察されず症状が安定している場合には本剤300mgの4週に1回投与も考慮すべきと考えた。

国内第Ⅲ相臨床試験（SHP643-302試験）では、日本人HAE患者に本剤300mgを2週に1回投与時の有効性及び安全性が確認された。日本人HAE患者でも本剤300mgを2週に1回投与したときのHAE発作の発現抑制が認められ、日本人以外の集団と同様の傾向が示された。また、忍容性も良好であり、日本人に特有の有害事象や安全性の傾向は認められなかった。

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

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

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

地域	相試験番号	対象 (例数)	試験 デザイン	主目的	用法及び用量	評価/ 参考
国内	第Ⅲ相 SHP643-302	HAE (Ⅰ型又はⅡ型) 患者 (12歳以上の男女) <u>12例</u>	非盲検、反復 投与	有効性、安全 性、PK、PD、 免疫原性、 QOL	投与期間A 本剤300 mg q2wks ^{※1} 投与期間B 本剤300mg q2wks又は本 剤300mg q4wks (コントロ ール良好の場合) 反復 (最大27回) 腹部/大腿部/上腕皮下投与	評価
海外	第Ⅰ相 DX-2930-01	健康成人男女 (18歳以上55歳以下) <u>合計32例</u> 本剤: 24例 プラセボ: 8例	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、単 回投与、用量 漸増	安全性、忍容 性、PK	本剤: 0.1mg/kg、0.3mg/kg、 1.0mg/kg、3.0mg/kg プラセボ 単回 腹部皮下投与	参考
	第Ⅰb相 DX-2930-02	HAE (Ⅰ型又はⅡ型) 患者 (18歳以上の男女) <u>合計37例</u> 本剤: 24例 ^{※2} プラセボ: 13例	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、反 復投与、用量 漸増	安全性、忍容 性、PK、免疫 原性、PD	本剤: 30mg、100mg、 300mg、400mg プラセボ 反復 (2回) 上腕皮下投与	参考
	第Ⅰ相 SHP643-101	健康成人男女 (18歳以上55歳以下 の日本人及び白人) <u>合計32例</u> 日本人: 16例 白人: 16例	非盲検、マッ チング対照、 単回投与	安全性、忍容 性、PK、PD	本剤: 300mg 単回 腹部皮下投与	評価
	第Ⅲ相 DX-2930-03	HAE (Ⅰ型又はⅡ型) 患者 (12歳以上の男女) <u>合計125例</u> 本剤: 84例 プラセボ: 41例	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照	有効性、安全 性、PK、PD、 免疫原性、 QOL	本剤: 150mg q4wks、300mg q2wks、300mg q4wks プラセボ 反復 (13回) 上腕皮下投与	評価
	第Ⅲ相 DX-2930-04	HAE (Ⅰ型又はⅡ型)患 者 (12歳以上の男女) <u>合計212例</u> ロールオーバー: 109例 非ロールオーバー: 103例	非盲検、反復 投与	長期投与時の 安全性、有効 性、PK、PD、 免疫原性、 QOL、自己投与	本剤300mg q2wks ^{※3} 反復 (最大66回) 腹部/大腿部/上腕皮下 投与	評価

HAE: 遺伝性血管性浮腫、PD: 薬力学的作用、PK: 薬物動態、q2wks: 2週に1回投与、q4wks: 4週に1回投与、
QOL: quality of life

※1: 投与期間 B では投与期間 A と同じ 2 週に 1 回の用法で投与したが、投与期間中に 26 週間連続してコントロール良好 (無発作) であった被験者については、治験責任医師の判断に基づき、4 週に 1 回投与へ変更可能とした。

※2: 2 回目の投与ができずその後追跡不能となった 1 例を含む。

※3: ロールオーバー被験者 (DX-2930-03 試験から移行した被験者) は、Day 0 に非盲検下で最初の本剤投与を受け、その後最初の HAE 発作が発現した時点で 2 回目の投与を受けた。その後は 2 週に 1 回本剤の投与を受けた。非ロールオーバー被験者 (DX-2930-03 試験に参画していない被験者) は 2 週に 1 回本剤の投与を受けた。

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

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第 I 相単回投与試験 (DX-2930-01 試験) (海外データ)

健康成人被験者 32 例を対象として、第 I 相、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施し、本剤を異なる用量で単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討した。本剤投与群の被験者には、本剤 0.1、0.3、1.0 又は 3.0mg/kg のいずれかの用量を腹部に皮下注射した。

バイオマーカーアッセイで、本剤は血漿カリクレイン活性を用量及び時間依存的に阻害し、本剤の薬力学的作用が確認された。この結果より、本剤の血漿カリクレイン活性の阻害作用は、検討した最高用量で数週間持続すると考えられた。

本剤 3.0mg/kg の用量までの単回投与では忍容性は良好であり、用量制限毒性は認められなかった。いずれの有害事象も、本剤投与群及びプラセボ投与群とで臨床的に重要な差は認められなかった。また、臨床検査、バイタルサイン及び心電図検査においても、本剤投与群及びプラセボ投与群とで群間差は認められず、临床上重要な所見はみられなかった。

(承認時資料：2022 年 3 月)

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

2) 海外第 I 相反復投与試験 (DX-2930-02 試験) (海外データ)

HAE 患者 37 例を対象として、第 I b 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験を実施し、本剤を異なる用量で反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討した。本剤投与群の被験者には、本剤 30、100、300 又は 400mg のいずれかの用量を上腕に皮下注射した。なお、皮下注射は 1 度に 2mL を超えないよう、300mg 及び 400mg 投与時には 2 回以上に分けて投与した。また、2 回以上に分けて注射する際は、同じ側の上腕に皮下投与した。

本剤を最大 400mg までの用量で 14 日間隔にて反復投与したときの忍容性は良好であり、用量制限毒性は認められなかった。

有害事象は全体で 64.9%に発現し、重症度は概ね軽度又は中等度であった。

本治験中に、死亡及び有害事象による投与中止は認められなかった。また、臨床検査、バイタルサイン、身体検査及び心電図検査において、安全性上重要な所見は認められなかった。

(承認時資料：2022 年 3 月)

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

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第Ⅲ相臨床試験 (DX-2930-03 試験 : HELP 試験) (海外データ) ^{4, 5, 6)}

■試験概要*

目的	I 型又はII型の遺伝性血管性浮腫 (HAE) 患者を対象として、タクザイロの有効性及び安全性を検討する。 <ul style="list-style-type: none"> ・主目的 : HAE 発作の抑制におけるタクザイロの有効性を検討する。 ・副目的 : タクザイロを反復皮下 (SC) 投与したときの安全性を検討する。 ・その他の目的 : タクザイロを反復 SC 投与したときの免疫原性、健康関連の quality of life (QoL) に対する影響等を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験
対象・例数	HAE (I 型又はII型) 患者 126 例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. スクリーニング時に年齢が 12 歳以上の男性及び女性患者。 2. 以下の全てに合致して HAE (I 型又はII型) と確定診断された患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・HAE (蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非搔痒性の浮腫発作) と一致する病歴の記録がある患者。 ・スクリーニング期間中に実施した診断用検査で、C1-INH 機能レベルが正常値の 40% 未満である患者。C1-INH 機能レベルが正常値の 40%~50% の患者は、complement component 4 (C4) 値が正常値以下の場合にのみ登録可能とした。患者は、これらの検査結果が得られる前に導入期に参加することができるが、結果が病歴と一致しない場合、又は治験責任医師が長期予防的治療 (LTP) の影響を受けていると判断した場合には、再検査を実施する。 ・最初に血管性浮腫症状を発現したときの年齢が 30 歳以下、HAE I 型又はII型の家族歴がある、又は complement component 1q (C1q) が正常範囲内である患者。 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 後天性血管性浮腫、正常な C1-INH を有する HAE (HAE III型)、特発性血管性浮腫、蕁麻疹を伴う血管性浮腫などの慢性血管性浮腫の併発と診断された患者。 2. スクリーニング前 4 週間以内にアンジオテンシン変換酵素阻害剤又は全身性吸収を有するエストロゲン含有製剤 (経口避妊薬又はホルモン補充療法など) の投与を受けた患者。 3. 導入期前の 2 週間以内にアンドロゲン (スタノゾロール、ダナゾール、オキサンドロン、メチルテストステロン、テストステロンなど) の投与を受けた患者。 4. 導入期前の 2 週間以内に HAE 発作の LTP (C1-INH 製剤、弱毒化アンドロゲン又は抗線溶薬) を受けた患者。 5. 導入期前 7 日以内に HAE 発作の短期予防的療法 (医学的に指示された手順から血管性浮腫の合併症の発現を避けるために使用した C1-INH 製剤、弱毒化アンドロゲン又は抗線溶薬) を受けた患者。 <p style="text-align: right;">等</p>
投与方法・投与量及び投与期間	<p>[スクリーニング期]</p> <p>LTP を受けていない 12 歳以上の HAE (I 型又はII型) 患者では、同意取得後、スクリーニング評価を実施した。LTP を受けていた患者では、治験責任医師による安全性上の判断に基づき、18 歳以上の患者にのみ 2 週間以上の休薬期間を設け、休薬期間完了後にスクリーニング評価を実施した。</p> <p>[導入期 (原則 4 週間、最大 8 週間)]</p> <p>スクリーニングで適格と判断された患者は導入期 (4 週間) を開始し、ベースラインの HAE 発作発現回数を評価した。導入期 (4 週間) に HAE 発作を 1 回以上発現 (治験責任医師が確認) した被験者は投与期へ組み入れ可能とし、導入期完了前に HAE 発作が 3 回以上発現した場合は、早期に終了し投与期へ組み入れた。導入期間中に治験責任医師が確認するまで HAE 発作を 1 度も発現しなかった被験者は、導入期をさらに 4 週間延長した。</p>

*本試験は、一部国内承認外の用法及び用量を含む。また、150mg 4 週に 1 回投与群は、国内承認外の用法及び用量のため、試験結果より削除した。

<p>投与方法・投与量及び投与期間 (続き)</p>	<p>[投与期 (26 週間)] 二重盲検下で 2 : 1 の割合でタクザイロ投与群 (150mg q4wks 群、300mg q2wks 群、300mg q4wks 群) 又はプラセボ投与群のいずれかに割り付け、反復 SC 投与した。本剤投与群に組み入れられた被験者は 3 つの用法・用量に 1 : 1 : 1 で割り付けた。投与期間はタクザイロの初回投与日 (Day 0) から最終投与の 2 週間後までの 26 週間とし、13 回の治験薬投与を盲検下で実施した。投与期間を完了した被験者の希望により、長期投与試験 (DX-2930-04 試験) 又は 8 週間の追跡調査 (安全性、薬力学及び薬物動態評価) を実施した。</p> <p>HAE 発作情報の収集 被験者が報告した発作が本試験で定義する発作に該当するか否かを判定するため、HAE 発作評価・報告手順 (HAARP) を作成し、治験責任医師が確認した HAE 発作 (本試験の有効性評価項目を含む) の情報を収集、報告及び評価した。</p> <p>以下の部位のうち少なくとも 1 ヶ所で発作の発現を示す症状又は徴候が認められた場合に、HAE 発作と判定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・末梢の血管性浮腫：四肢、顔面、頸部、体幹、泌尿生殖器領域の皮膚の腫脹 ・腹部の血管性浮腫：腹痛 (腹部膨満、悪心、嘔吐、下痢の有無を問わない) ・喉頭の血管性浮腫：喘鳴、呼吸困難、発話困難、嚥下困難、咽喉絞扼感、舌・口蓋・口蓋垂・喉頭の腫脹 <p>ただし、上記の症状があっても HAE 発作の診断を強く否定する特徴がある場合、治験責任医師は当該事象が HAE 発作ではないと臨床的に判定することも認められた。有効性の解析では、前回の発作の症状の消失後 24 時間以上が経過してから新たな症状が発現した場合、前回の発作とは異なる独立した発作とした。</p> <p>◇試験デザイン</p> <p>150mg q4wks^{※2}群 (28例) は、承認外の用法及び用量であるため結果から除外した。 ※1：LTP を受けていた患者は 2 週間以上の休薬期間を設けた。 ※2：2 週に 1 回投与 ※3：4 週に 1 回投与</p>
<p>評価項目</p>	<p>[主要評価項目 (検証項目)]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与期間中 (Day 0～182) に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数 <p>[副次評価項目 (検証項目) (評価順位順)]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与期間中 (Day 0～182) に治験責任医師が確認した急性発作治療^{※1}を必要とした HAE 発作発現回数 ・投与期間中 (Day 0～182) に治験責任医師が確認した中等度又は重度^{※2}の HAE 発作発現回数 ・Day 14～182 までに治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数

q2wks : 2 週に 1 回投与、q4wks : 4 週に 1 回投与

※1 : 導入期間に最も多く使用された急性発作治療は、全ての投与群でイカチバントとナノフィルター処理血漿由来 C1-INH 製剤であった。投与期間中、C1-INH 製剤は、急性発作治療としての使用は可としたが、LTP としての使用は不可とした。

※2 : HAE 発作の重症度は以下の定義により判定された。

- ・軽度：一過性又は軽度の不快感
- ・中等度：活動に軽度から中等度の制限があり、一定の介助を要する
- ・重度：活動に顕著な制限があり、介助を要する

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

<p>評価項目 (続き)</p>	<p>[探索的評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与期間中 (Day 0～182) に治験責任医師が確認した著しい病的状態^{※3}を伴う HAE 発作発現回数 ・投与期間中 (Day 0～182) に治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作発現回数 ・投与期間中 (Day 0～182) におけるレスポンド解析^{※4} ・投与期間中 (Day 0～182) に発現した HAE 発作の最大重症度 ・治験責任医師が確認した HAE 発作の月ごとの平均発作発現回数 (1～7 ヶ月時点) ・投与期間中 (Day 0～182) の無発作日数の割合 ・導入期間中及び投与期間中 (Day 0～182) に使用された急性発作治療 等 <p>[安全性評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を含む全ての有害事象 ・治療継続率 等 <p>[その他の評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血管性浮腫に伴う QoL (AE-QoL) 質問票各スコア及びその変化量 ・免疫原性 等
<p>解析計画</p>	<p>有効性解析は、ITT (Intent-to-Treat) 解析対象集団 (各投与群に無作為に割り付けられ治験薬の投与を受けた全被験者) を用いて実施し、投与期間 (Day 0～182) を有効性の評価期間とした。有意水準は 5% とした。</p> <p>主要評価項目：投与群及びベースライン時の発作発現率 (回/日) を固定効果とし、投与期間中に観察された各被験者の投与期の観察日数の対数をオフセット変数とした Poisson 回帰モデルを用いてタクザイロ各投与群とプラセボ投与群とを比較した。各投与群の HAE 発作発現回数の最小二乗平均とその 95%CI、タクザイロ各投与群の平均発作発現回数の低下率 (対プラセボ投与群) とその 95%CI を推定した。なお、多重性を考慮して Bonferroni 法に基づいて調整 p 値を算出した (検証項目)。また、要約統計量 (平均値、標準偏差含む) についても算出した。</p> <p>サブグループ解析：導入期間中の HAE 発作発現回数 (1～2 回未満/4 週間、2～3 回未満/4 週間、3 回以上/4 週間) で層別化したサブグループ解析について事前に規定し、主要評価項目と同じ手法で解析した。</p> <p>副次評価項目：主要評価項目と同じ方法を用いて解析した (検証項目)。第 1 種の過誤確率の増大を調整するため、副次評価項目の順位付けに基づいた固定順序法によりタクザイロ各投与群とプラセボ投与群を比較した。主要評価項目がプラセボ投与群と比較して統計学的に有意でない限り、統計学的に有意であるとは判断しないこととした。評価項目内のプラセボ投与群とタクザイロ各投与群の比較における第 1 種の過誤確率の増大を調整するために Bonferroni 法を用いた。</p> <p>探索的評価項目：補足的な位置付けであることから、投与群間を比較する統計学的な検定では多重性の調整や補完を行わなかった。これらの p 値は記述的に示した。レスポンドは、治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数からあらかじめ規定した導入期間からの低下率に達した被験者の割合と定義した。低下率は以下より算出し、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、100%低下の層別に分類した。</p> <p>個々の被験者の HAE 発作低下率 = (導入期間の発作発現回数 - 投与期間の発作発現回数) / 導入期間の発作発現回数 × 100</p> <p>有害事象：有効性の主要評価項目である HAE 発作関連事象を除いて集計した。</p> <p>その他の解析：AE-QoL 質問票の各項目に対する回答及び AE-QoL 総スコア及び 4 つの領域スコア [機能、疲労/気分、恐怖/羞恥及び栄養 (食事)] は安全性解析対象集団を用いてプラセボ投与群、タクザイロ 300mg q2wks 群、タクザイロ 300mg q4wks 群について要約した。AE-QoL 質問票の 17 項目について、1 (まったくなし) ～5 (非常に多い) の 5 段階で評価し、得られた総スコア及び 4 つの領域スコアの平均値から一次変換でパーセンテージスコア (0～100) に変換した。Day 0～182 までの各投与群における各スコアの変化量は最小二乗平均 [標準偏差 (SD)] で示した。</p>

※3：著しい病的状態を伴う HAE 発作は、次の特徴のうち少なくとも 1 項目を有する発作と定義した。重度の発作、入院を要する (24 時間未満の観察目的のための入院は除く)、血行動態的異常 (収縮期血圧 90mmHg 未満、静注輸液を要する、失神又はそれに近い状態を伴う) 又は喉頭発作

※4：治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数があらかじめ規定した導入期間からの低下率に達した被験者の割合

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

■患者背景

項目	カテゴリー	プラセボ投与群 (n=41)	タクザイロ 300mg q4wks 群 (n=29)	タクザイロ 300mg q2wks 群 (n=27)
年齢 (歳) ※1	中央値 (最小, 最大)	42.4 (12, 70)	40.7 (12, 59)	38.4 (15, 62)
年齢 (歳) 区分 [例 (%)]	18 歳未満	4 (9.8)	3 (10.3)	2 (7.4)
	18 歳以上 40 歳未満	14 (34.1)	10 (34.5)	12 (44.4)
	40 歳以上 65 歳未満	21 (51.2)	16 (55.2)	13 (48.1)
	65 歳以上	2 (4.9)	0	0
性別 [例 (%)]	男性	7 (17.1)	10 (34.5)	12 (44.4)
	女性	34 (82.9)	19 (65.5)	15 (55.6)
民族 [例 (%)]	ヒスパニック系又はラテン系	3 (7.3)	2 (6.9)	3 (11.1)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	38 (92.7)	27 (93.1)	23 (85.2)
	不明	0	0	1 (3.7)
人種 [例 (%)]	白人	39 (95.1)	23 (79.3)	26 (96.3)
	白人以外	2 (4.9)	6 (20.7)	1 (3.7)
体重 (kg)	中央値 (最小, 最大)	70.1 (36.7, 146.0)	75.7 (46.8, 121.2)	86.6 (55.2, 150.0)
体重 (kg) 区分 [例 (%)]	50kg 未満	2 (4.9)	1 (3.4)	0
	50kg 以上 75kg 未満	24 (58.5)	13 (44.8)	10 (37.0)
	75kg 以上 100kg 未満	9 (22.0)	11 (37.9)	8 (29.6)
	100kg 以上	6 (14.6)	4 (13.8)	9 (33.3)
身長 (cm)	中央値 (最小, 最大)	165.1 (144.8, 210.8)	165.8 (154.0, 195.0)	170.2 (152.4, 188.0)
BMI※2 (kg/m ²)	平均値 (SD)	27.5 (7.7)	28.1 (5.2)	31.0 (7.8)
BMI (kg/m ²) 区 分※3 成人 (18 歳 以上) [例 (%)]	18.5kg/m ² 未満	1 (2.7)	0	0
	18.5kg/m ² 以上 25.0kg/m ² 未満	12 (32.4)	6 (23.1)	6 (24.0)
	25.0kg/m ² 以上 30.0kg/m ² 未満	13 (35.1)	12 (46.2)	10 (40.0)
	30.0kg/m ² 以上	11 (29.7)	8 (30.8)	9 (36.0)
BMI (パーセンタ イル) 区分※4 18 歳未満 [例 (%)]	5 未満	0	0	0
	5 以上 95 未満	3 (75.0)	2 (66.7)	1 (50.0)
	95 以上	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (50.0)
地域 [例 (%)]	米国	25 (61.0)	23 (79.3)	18 (66.7)
	カナダ	3 (7.3)	1 (3.4)	2 (7.4)
	ヨーロッパ	12 (29.3)	4 (13.8)	7 (25.9)
	ヨルダン	1 (2.4)	1 (3.4)	0

※1：年齢は、生年月日とインフォームドコンセントの日付との差として算出し、年数で切り捨てた。

※2：BMI = [体重 (kg)] / [身長 (m)]²

※3：米国疾病管理予防センター (CDC) による成人 (18 歳以上) の BMI カテゴリーを用いた。割合は、成人被験者の例数をもとに算出した。

※4：CDC による小児及び思春期の BMI カテゴリーを用いた。割合は、小児の被験者数に基づいて算出した。

BMI：体格係数、q2wks：2週に1回投与、q4wks：4週に1回投与、SD：標準偏差

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

■ベースラインの疾患特性

項目	カテゴリー	プラセボ投与群 (n=41)	タクザイロ 300mg q4wks 群 (n=29)	タクザイロ 300mg q2wks 群 (n=27)
血管性浮腫症状の 発症年齢 (歳)	中央値 (最小, 最大)	8.0 (2, 41)	12.0 (1, 49)	14.0 (2, 43)
HAE の病型 ^{※1} [例 (%)]	I 型	38 (92.7)	27 (93.1)	23 (85.2)
	II 型	3 (7.3)	2 (6.9)	4 (14.8)
喉頭発作の病歴 [例 (%)]	有	27 (65.9)	17 (58.6)	20 (74.1)
	無	14 (34.1)	12 (41.4)	7 (25.9)
主な発作部位 ^{※2} [例 (%)]	喉頭	10 (24.4)	6 (20.7)	5 (18.5)
	腹部	35 (85.4)	27 (93.1)	21 (77.8)
	末梢	30 (73.2)	22 (75.9)	23 (85.2)
主な発作部位 [例 (%)]	喉頭	0	0	0
	喉頭、腹部	0	0	1 (3.7)
	喉頭、末梢	1 (2.4)	0	1 (3.7)
	喉頭、腹部及び末梢	9 (22.0)	6 (20.7)	3 (11.1)
	腹部	11 (26.8)	7 (24.1)	3 (11.1)
	腹部、末梢	15 (36.6)	14 (48.3)	14 (51.9)
	末梢	5 (12.2)	2 (6.9)	5 (18.5)
最近 1 ヶ月間の HAE 発作発現回数	平均値 (SD)	4.15 (3.98)	3.76 (3.51)	2.96 (2.79)
最近 3 ヶ月間の HAE 発作発現回数	平均値 (SD)	11.46 (10.82)	9.93 (10.07)	7.67 (7.50)
最近 12 ヶ月間の HAE 発作発現回数	平均値 (SD)	45.46 (43.44)	37.07 (35.52)	22.15 (18.17)
導入期における HAE 発作発現回数 (回/4 週間) ^{※3}	平均値 (SD)	4.02 (3.27)	3.71 (2.51)	3.52 (2.33)
導入期における HAE 発 作発現回数 (回/4 週間) ^{※3} の区分 [例 (%)]	1 回以上 2 回未満	12 (29.3)	9 (31.0)	7 (25.9)
	2 回以上 3 回未満	8 (19.5)	5 (17.2)	6 (22.2)
	3 回以上	21 (51.2)	15 (51.7)	14 (51.9)
LTP 歴の区分 ^{※4} [例 (%)]	C1-INH 製剤	22 (53.7)	18 (62.1)	11 (40.7)
	C1-INH 製剤+経口薬	1 (2.4)	1 (3.4)	3 (11.1)
	経口薬	1 (2.4)	1 (3.4)	0
	LTP 歴無	17 (41.5)	9 (31.0)	13 (48.1)
LTP 歴 [例 (%)]	C1-INH 製剤	22 (53.7)	18 (62.1)	11 (40.7)
	アンドロゲン	1 (2.4)	0	0
	アンドロゲン、C1-INH 製剤	1 (2.4)	1 (3.4)	2 (7.4)
	アンドロゲン、抗線溶 薬、C1-INH 製剤	0	0	1 (3.7)
	抗線溶薬	0	1 (3.4)	0
	LTP 歴無	17 (41.5)	9 (31.0)	13 (48.1)

※1: スクリーニング期間中に実施した診断用検査で、C1-INH 機能レベルが正常値の 40%未満である患者 (HAE I 型)、
C1-INH 機能レベルが正常値の 40%~50%で、complement component 4 (C4) 値が正常値以下の患者 (HAE II 型)。

※2: 複数のカテゴリーに重複してカウントした症例を含む。

※3: 導入期の HAE 発作発現回数は、導入期間中に発生した HAE 発作発現回数を導入期の日数で除し、28 日に乗じて算出した。

※4: 経口薬には、アンドロゲンと抗線溶薬を含む。

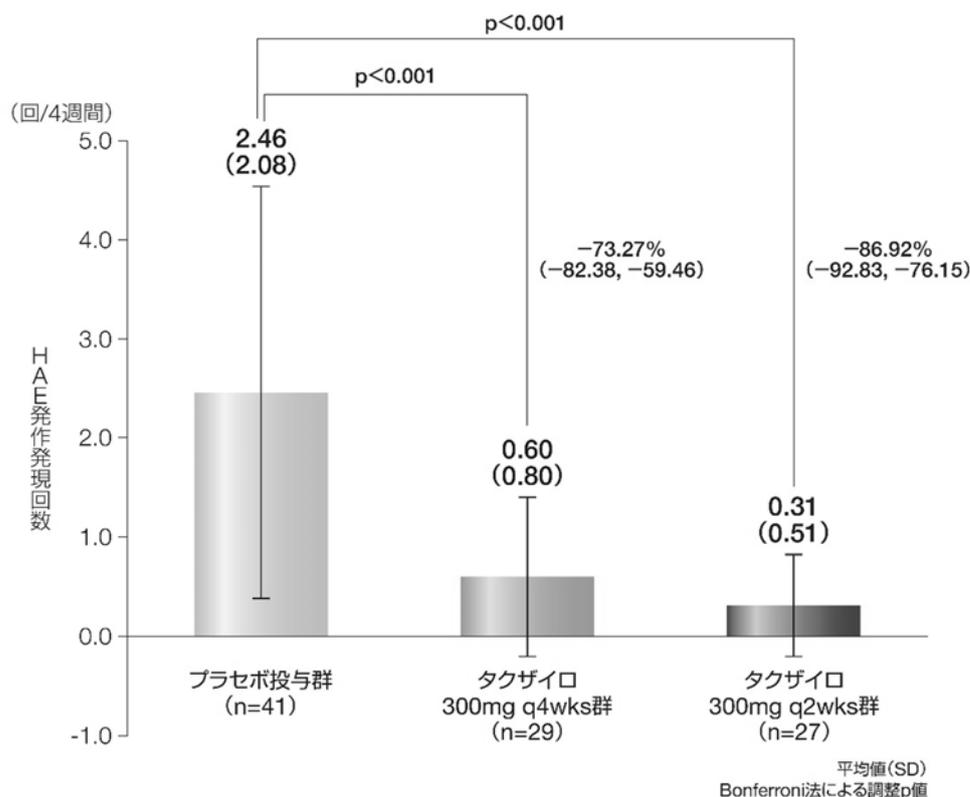
C1-INH: C1 インヒビター、HAE: 遺伝性血管性浮腫、LTP: 長期予防的治療、q2wks: 2 週に 1 回投与、q4wks: 4 週に 1 回投与、SD: 標準偏差

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

■有効性

a) 投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数 (主要評価項目 : 検証項目)
 投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数の平均値 (SD) は、プラセボ投与群、タクザイロ 300mg q4wks 群及び 300mg q2wks 群でそれぞれ 4 週間あたり 2.46 回 (2.08)、0.60 回 (0.80) 及び 0.31 回 (0.51) であった。プラセボ投与群との調整済み投与群間差 (95%CI) は、タクザイロ 300mg q4wks 群で-73.27% (-82.38, -59.46)、300mg q2wks 群で-86.92% (-92.83, -76.15) であり、いずれも有意な差が検証された ($p < 0.001$ 、Poisson 回帰モデル、Bonferroni 法により多重性を調整)。

投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数 (主要評価項目 : 検証項目)



投与群及びベースライン時の発作発現率 (回/日) を固定効果とし、投与期間中に観察された各被験者の投与期の観察日数の対数をオフセット変数とした Poisson 回帰モデルにより、HAE 発作回数の推定及び投与群間の比較を行った。

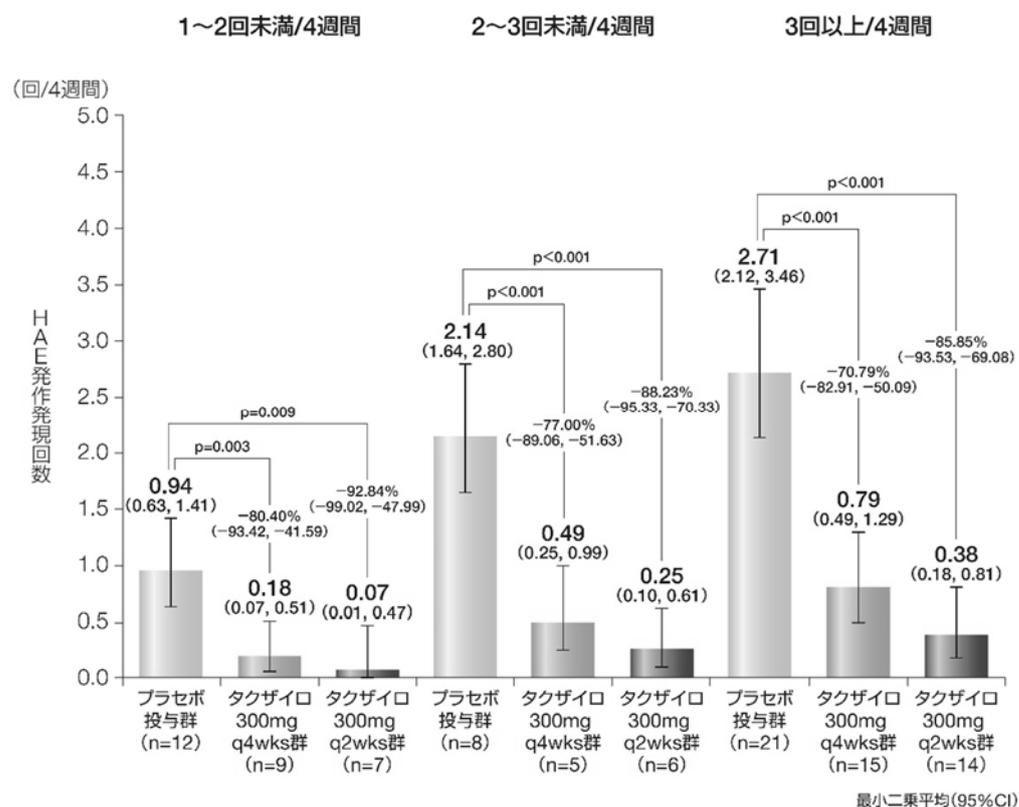
HAE : 遺伝性血管性浮腫、q2wks : 2 週に 1 回投与、q4wks : 4 週に 1 回投与、SD : 標準偏差

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

導入期間中のベースラインの発作発現回数で層別化した HAE 発作発現回数（主要評価項目のサブグループ解析）

導入期間中のベースラインの発作発現回数で層別化した HAE 発作発現回数は以下のとおりであった。

導入期間中のベースラインの発作発現回数で層別化した HAE 発作発現回数（主要評価項目のサブグループ解析）



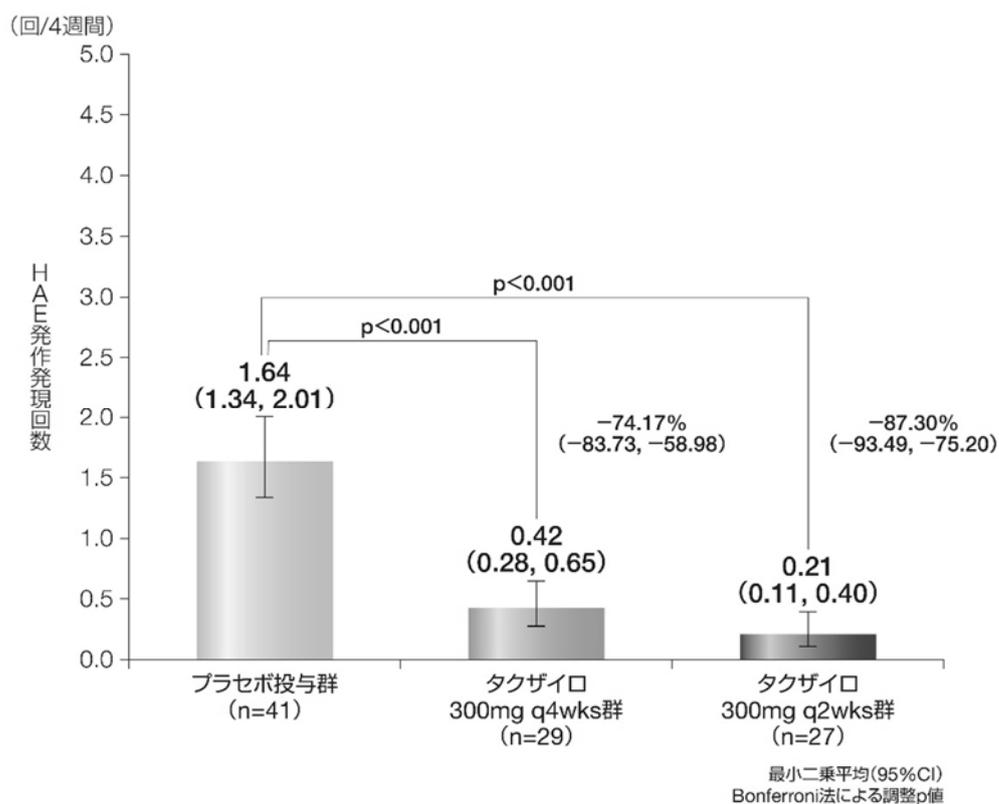
投与群及びベースライン時の発作発現率（回/日）を固定効果とし、投与期間中に観察された各被験者の投与期の観察日数の対数をオフセット変数とした Poisson 回帰モデルにより、HAE 発作回数の推定及び投与群間の比較を行った。
 HAE：遺伝性血管性浮腫、q2wks：2週に1回投与、q4wks：4週に1回投与

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

b) 投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作発現回数 (副次評価項目 : 検証項目)

投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作発現回数の最小二乗平均 (95%CI) は、プラセボ投与群、タクザイロ 300mg q4wks 群及び 300mg q2wks 群でそれぞれ 4 週間あたり 1.64 回 (1.34, 2.01)、0.42 回 (0.28, 0.65) 及び 0.21 回 (0.11, 0.40) であった。プラセボ投与群との調整済み投与群間差 (95%CI) は、タクザイロ 300mg q4wks 群で -74.17% (-83.73, -58.98)、300mg q2wks 群で -87.30% (-93.49, -75.20) であり、いずれも有意な差が検証された ($p < 0.001$ 、Poisson 回帰モデル、Bonferroni 法により多重性を調整)。

投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作発現回数 (副次評価項目 : 検証項目)



投与群及びベースライン時の発作発現率 (回/日) を固定効果とし、投与期間中に観察された各被験者の投与期の観察日数の対数をオフセット変数とした Poisson 回帰モデルにより、HAE 発作回数の推定及び投与群間の比較を行った。

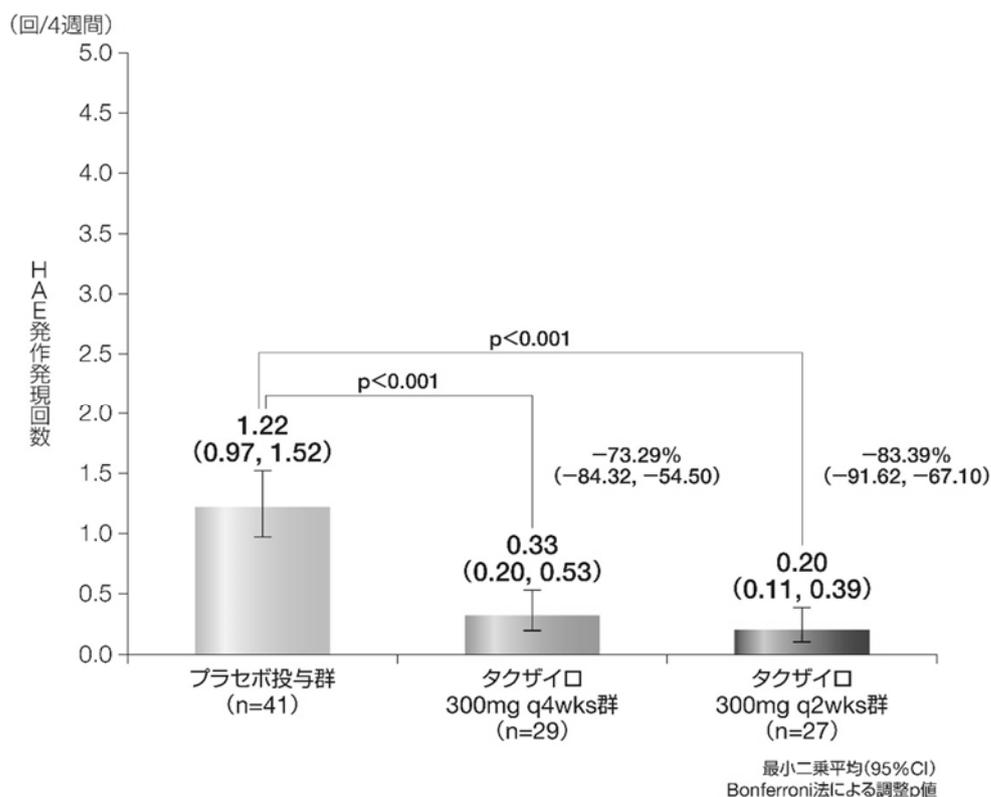
HAE : 遺伝性血管性浮腫、q2wks : 2 週に 1 回投与、q4wks : 4 週に 1 回投与

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

c) 投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作発現回数 (副次評価項目: 検証項目)

投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作発現回数の最小二乗平均 (95%CI) は、プラセボ投与群、タクザイロ 300mg q4wks 群及び 300mg q2wks 群でそれぞれ 4 週間あたり 1.22 回 (0.97, 1.52)、0.33 回 (0.20, 0.53) 及び 0.20 回 (0.11, 0.39) であった。プラセボ投与群との調整済み投与群間差 (95%CI) は、タクザイロ 300mg q4wks 群で -73.29% (-84.32, -54.50)、300mg q2wks 群で -83.39% (-91.62, -67.10) であり、いずれも有意な差が検証された ($p < 0.001$ 、Poisson 回帰モデル、Bonferroni 法により多重性を調整)。

投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作発現回数 (副次評価項目: 検証項目)



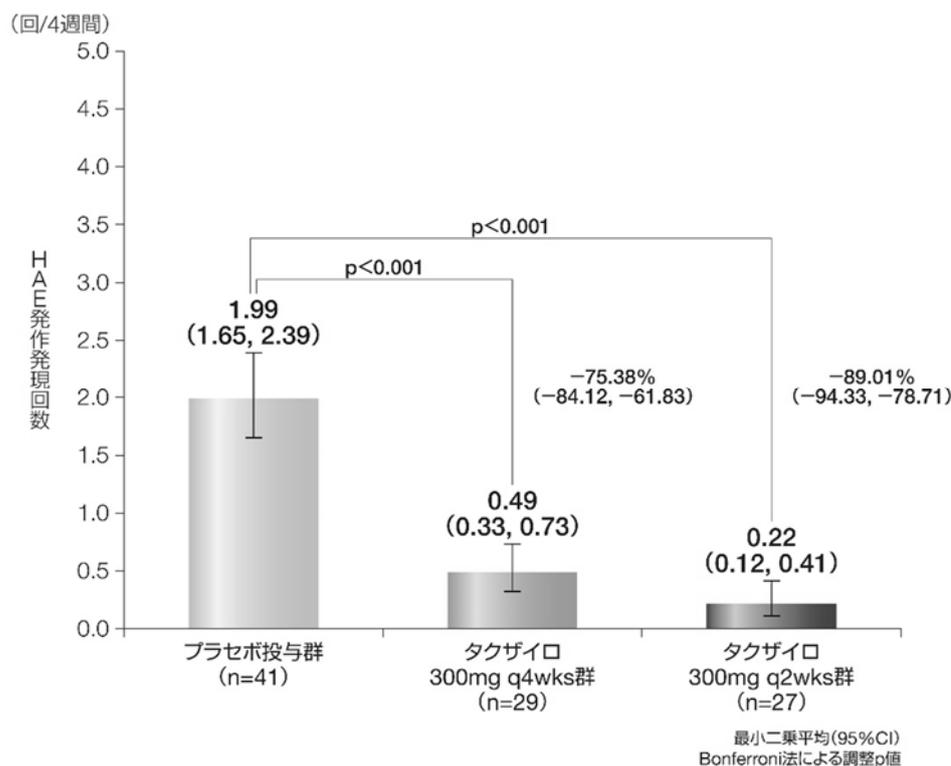
投与群及びベースライン時の発作発現率 (回/日) を固定効果とし、投与期間中に観察された各被験者の投与期の観察日数の対数をオフセット変数とした Poisson 回帰モデルにより、HAE 発作回数の推定及び投与群間の比較を行った。

HAE: 遺伝性血管性浮腫、q2wks: 2 週に 1 回投与、q4wks: 4 週に 1 回投与

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

d) Day 14~182 までに治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数 (副次評価項目 : 検証項目)
 Day 14~182 までに治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数の最小二乗平均 (95%CI) は、プラセボ投与群、タクザイロ 300mg q4wks 群及び 300mg q2wks 群でそれぞれ 4 週間あたり 1.99 回 (1.65, 2.39)、0.49 回 (0.33, 0.73) 及び 0.22 回 (0.12, 0.41) であった。プラセボ投与群との調整済み投与群間差 (95%CI) は、タクザイロ 300mg q4wks 群で-75.38% (-84.12, -61.83)、300mg q2wks 群で-89.01% (-94.33, -78.71) であり、いずれも有意な差が検証された ($p < 0.001$ 、Poisson 回帰モデル、Bonferroni 法により多重性を調整)。

Day 14~182 までに治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数 (副次評価項目 : 検証項目)



投与群及びベースライン時の発作発現率 (回/日) を固定効果とし、投与期間中に観察された各被験者の投与期の観察日数の対数をオフセット変数とした Poisson 回帰モデルにより、HAE 発作回数の推定及び投与群間の比較を行った。

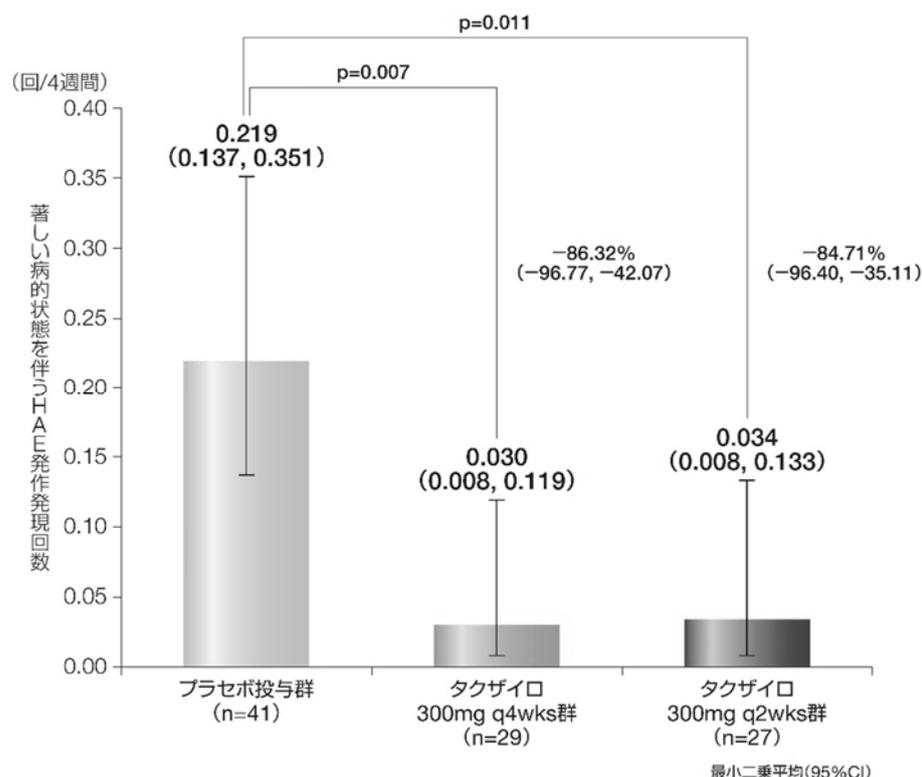
HAE : 遺伝性血管性浮腫、q2wks : 2 週に 1 回投与、q4wks : 4 週に 1 回投与

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

e) 投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作発現回数 (探索的評価項目)

投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作発現回数の最小二乗平均 (95%CI) は、プラセボ投与群、タクザイロ 300mg q4wks 群及び 300mg q2wks 群でそれぞれ 4 週間あたり 0.219 回 (0.137, 0.351)、0.030 回 (0.008, 0.119) 及び 0.034 回 (0.008, 0.133) であった。プラセボ投与群との投与群間差 (95%CI) は、タクザイロ 300mg q4wks 群で -86.32% (-96.77, -42.07)、300mg q2wks 群で -84.71% (-96.40, -35.11) であった。

投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作発現回数 (探索的評価項目)



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

著しい病的状態を伴う HAE 発作は、次の特徴のうち少なくとも 1 項目を有する発作と定義した。重度の発作、入院を要する (24 時間未満の観察目的のための入院は除く)、血行動態的異常 (収縮期血圧 90mmHg 未満、静注輸液を要する、失神又はそれに近い状態を伴う) 又は喉頭発作

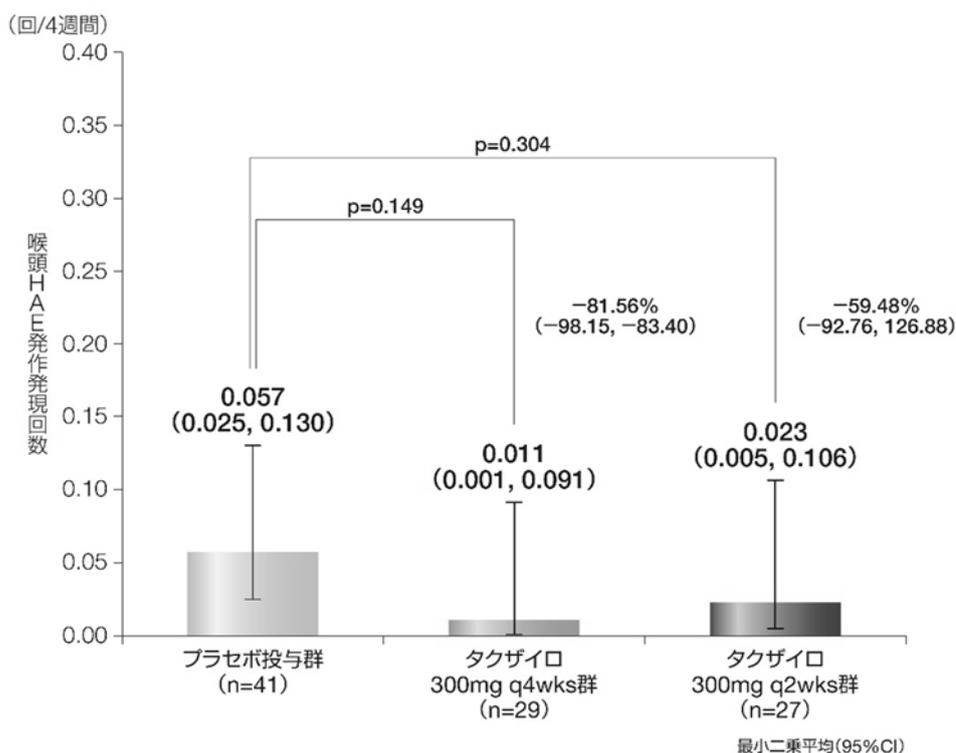
HAE : 遺伝性血管性浮腫、q2wks : 2 週に 1 回投与、q4wks : 4 週に 1 回投与

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

f) 投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作発現回数 (探索的評価項目)

治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作が発現した被験者は、導入期間中では、プラセボ投与群、タクザイロ 300mg q4wks 群及び 300mg q2wks 群でそれぞれ 0 例 (0%)、2 例 (6.9%) 及び 2 例 (7.4%) であり、投与期間中 (Day 0~182) ではそれぞれ 9 例 (22.0%)、2 例 (6.9%) 及び 3 例 (11.1%) であった。投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作発現回数の最小二乗平均 (95%CI) は、プラセボ投与群、タクザイロ 300mg q4wks 群及び 300mg q2wks 群でそれぞれ 4 週間あたり 0.057 回 (0.025, 0.130)、0.011 回 (0.001, 0.091) 及び 0.023 回 (0.005, 0.106) であった。

投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作発現回数 (探索的評価項目)



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

HAE : 遺伝性血管性浮腫、q2wks : 2 週に 1 回投与、q4wks : 4 週に 1 回投与

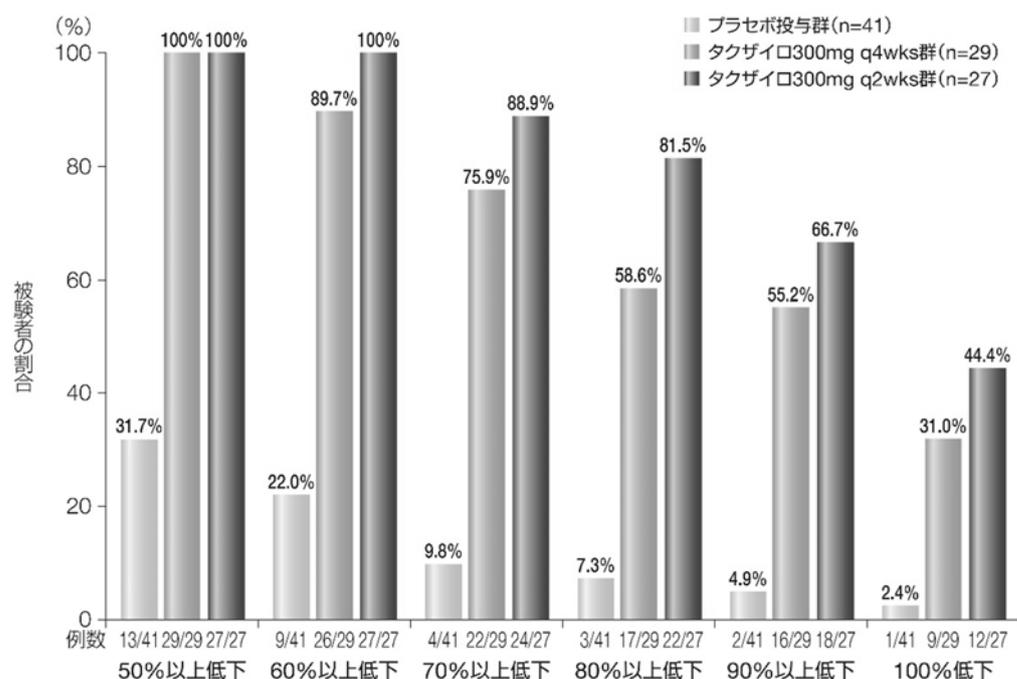
注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ラナデルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず、症状が安定している場合には、1 回 300mg を 4 週間隔で皮下注射することもできる。」である。

g) 投与期間中 (Day 0~182) におけるレスポナー解析 (探索的評価項目)

導入期間と比較して、投与期間中 (Day 0~182) に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数が 50%以上低下した被験者の割合は、プラセボ投与群で 31.7%、タクザイロ 300mg q4wks 群及び 300mg q2wks 群でいずれも 100%であった。

投与期間中 (Day 0~182) に 100%低下した (無発作であった) 被験者の割合は、プラセボ投与群、タクザイロ 300mg q4wks 群及び 300mg q2wks 群でそれぞれ 2.4%、31.0%及び 44.4%であった。

投与期間中 (Day 0~182) におけるレスポナー解析 (探索的評価項目)



レスポナーは、治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数があらかじめ規定した導入期間からの低下率に達した被験者の割合と定義した。

治験責任医師により確認された導入期間中の HAE 発作発現回数からの低下率を以下より算出し、50%以上低下、60%以上低下、70%以上低下、80%以上低下、90%以上低下、100%低下した被験者に分類した。

個々の被験者の HAE 発作低下率 = (導入期間の発作発現回数 - 投与期間の発作発現回数) / 導入期間の発作発現回数 × 100

HAE : 遺伝性血管性浮腫、q2wks : 2週に1回投与、q4wks : 4週に1回投与

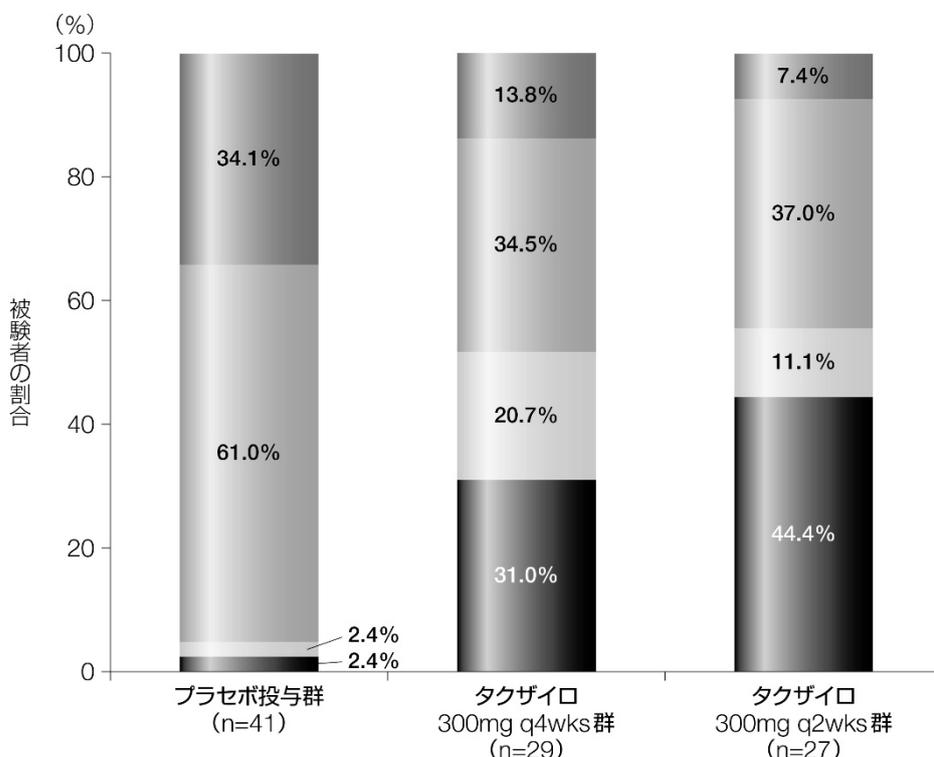
注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び12歳以上の小児には、ラナデルマブ (遺伝子組換え) として1回 300mg を2週間隔で皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず、症状が安定している場合には、1回 300mg を4週間隔で皮下注射することもできる。」である。

h) 投与期間中 (Day 0~182) に発現した HAE 発作の最大重症度 (探索的評価項目)

投与期間中 (Day 0~182) に発現した HAE 発作の最大重症度ごとの被験者の割合は以下のとおりであった。

投与期間中 (Day 0~182) に発現した HAE 発作の最大重症度 (探索的評価項目)

発作の重症度 ■ 発作なし ■ 軽度 ■ 中等度 ■ 重度



HAE 発作を発現した被験者の割合 (%) を示した。

HAE 発作の最大重症度は、被験者が報告した最も重症な発作の重症度とした。

発作の総合的な重症度は治験実施施設で以下の定義を用いて判定された。

- ・軽度：一過性又は軽度の不快感
- ・中等度：活動に軽度から中等度の制限があり、一定の介助を要する。
- ・重度：活動に顕著な制限があり、介助を要する。

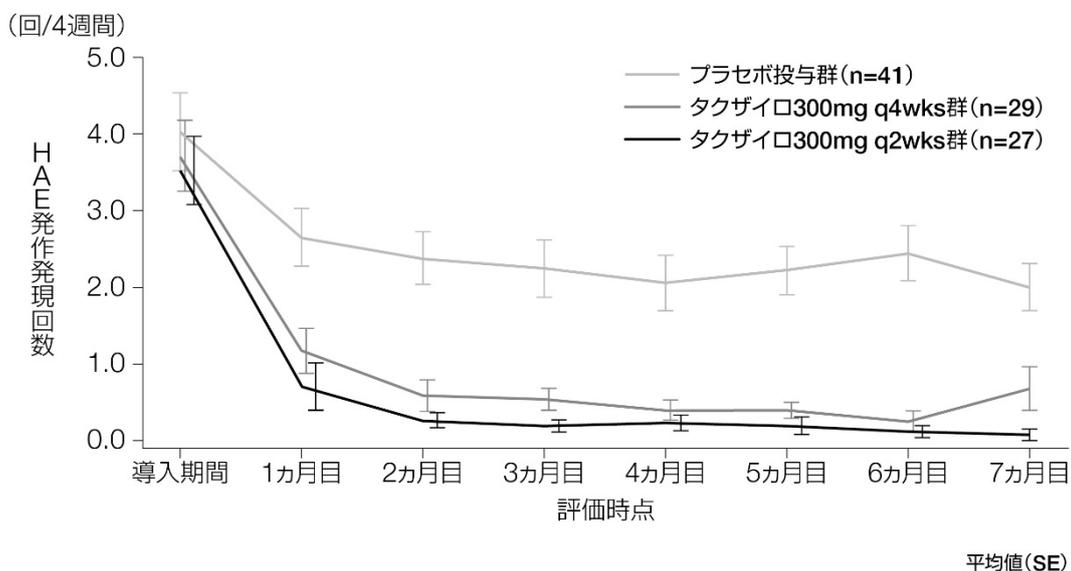
HAE：遺伝性血管性浮腫、q2wks：2週に1回投与、q4wks：4週に1回投与

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

i) 治験責任医師が確認した HAE 発作の月ごとの平均発作発現回数 (1~7 ヶ月時点) (探索的評価項目)

導入期から投与後の月ごと (1~7 ヶ月時点) の HAE 発作発現回数の推移は、以下のとおりであった。

治験責任医師が確認した HAE 発作の月ごとの平均発作発現回数 (1~7 ヶ月時点) (探索的評価項目)



HAE : 遺伝性血管性浮腫、q2wks : 2週に1回投与、q4wks : 4週に1回投与、SE : 標準誤差

j) 投与期間中 (Day 0~182) の無発作日数の割合 (探索的評価項目)

無発作日数の割合の平均値 (SD) は、プラセボ投与群で 80.7% (15.8)、タクザイロ 300mg q4wks 群で 96.0% (4.8)、300mg q2wks 群で 97.6% (4.7) であった。

投与期間中 (Day 0~182) の無発作日数の割合 (探索的評価項目)

		プラセボ投与群 (n=41)	タクザイロ 300mg q4wks 群 (n=29)	タクザイロ 300mg q2wks 群 (n=27)
無発作日数の 割合 (%)	平均値 (SD)	80.7 (15.8)	96.0 (4.8)	97.6 (4.7)
	中央値 (最小, 最大)	86.5 (45.1, 100.0)	97.8 (83.0, 100.0)	99.5 (78.6, 100.0)

無発作日は、暦日で治験責任医師が確認した HAE 発作の発現がなかった日と定義した。無発作日数の割合は、投与期間において HAE 発作の発現日を除く日数を各被験者の投与期間で除し、算出した。

HAE : 遺伝性血管性浮腫、q2wks : 2週に1回投与、q4wks : 4週に1回投与、SD : 標準偏差

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

k) 導入期間中及び投与期間中 (Day 0~182) に使用された急性発作治療 (探索的評価項目)
 導入期間中及び投与期間中に使用された急性発作治療は、以下のとおりであった。

導入期間中及び投与期間中 (Day 0~182) に使用された急性発作治療 (探索的評価項目)

	プラセボ投与群 (n=41)	タクザイロ 300mg q4wks 群 (n=29)	タクザイロ 300mg q2wks 群 (n=27)
導入期間			
HAE 発作の発現	41 (100.0)	29 (100.0)	27 (100.0)
急性発作治療の使用			
エカランチド ^{*1}	2 (4.9)	6 (20.7)	1 (3.7)
イカチバント	22 (53.7)	13 (44.8)	13 (48.1)
ナノフィルター処理/血漿由来 C1-INH 製剤	22 (53.7)	14 (48.3)	12 (44.4)
遺伝子組換え C1-INH 製剤	0	1 (3.4)	1 (3.7)
新鮮凍結血漿	1 (2.4)	0	0
投与期間			
HAE 発作の発現	40 (97.6)	20 (69.0)	15 (55.6)
急性発作治療の使用			
エカランチド ^{*1}	5 (12.2)	6 (20.7)	0
イカチバント	27 (65.9)	11 (37.9)	10 (37.0)
ナノフィルター処理/血漿由来 C1-INH 製剤	27 (65.9)	4 (13.8)	6 (22.2)
遺伝子組換え C1-INH 製剤	0	1 (3.4)	0
新鮮凍結血漿	0	0	0

※1：日本では未承認。

例数 (%)

C1-INH：C1 インヒビター、HAE：遺伝性血管性浮腫、q2wks：2週に1回投与、q4wks：4週に1回投与

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

■参考情報

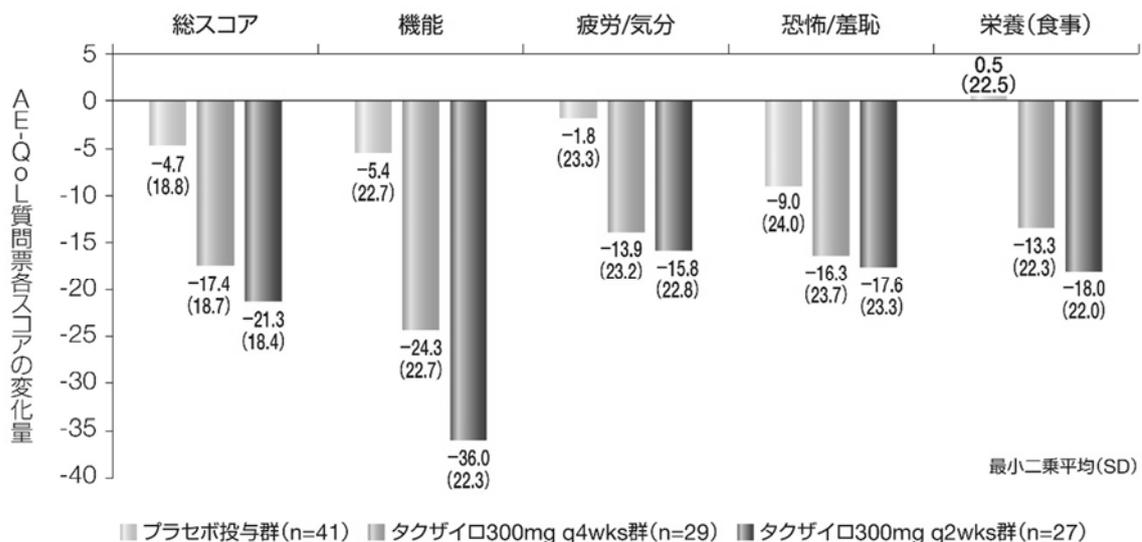
AE-QoL 質問票各スコア及びその変化量（その他の評価項目）

ベースライン（Day 0）における AE-QoL 質問票の総スコア及び4つの領域スコア〔機能、疲労/気分、恐怖/羞恥及び栄養（食事）〕平均値（SD）は、プラセボ投与群では総スコア 42.8（17.5）、機能 43.2（24.8）、疲労/気分 40.4（18.9）、恐怖/羞恥 45.2（22.0）、栄養（食事） 41.2（28.4）、タクザイロ 300mg q4wks 群では総スコア 47.5（21.9）、機能 44.5（24.4）、疲労/気分 45.2（25.7）、恐怖/羞恥 54.9（28.0）、栄養（食事） 37.1（33.2）、タクザイロ 300mg q2wks 群では総スコア 43.8（16.8）、機能 43.1（24.1）、疲労/気分 40（22.3）、恐怖/羞恥 51.4（20.5）、栄養（食事） 31.5（21.5）であった。

Day 182 における AE-QoL 質問票の総スコア及び4つの領域スコア平均値（SD）は、プラセボ投与群では総スコア 38.7（19.7）、機能 38.2（26.2）、疲労/気分 38.7（22.5）、恐怖/羞恥 38.9（22.9）、栄養（食事） 39.5（29.7）、タクザイロ 300mg q4wks 群では総スコア 29.2（22.7）、機能 19.0（24.4）、疲労/気分 30（27.6）、恐怖/羞恥 37.2（27.0）、栄養（食事） 23.7（26.9）、タクザイロ 300mg q2wks 群では総スコア 23.0（20.8）、機能 7.7（19.0）、疲労/気分 25.2（27.3）、恐怖/羞恥 34.0（27.6）、栄養（食事） 15.4（24.8）であった。

また、Day 0～182 までの AE-QoL 質問票各スコアの変化量の最小二乗平均（SD）は以下のとおりであった。

AE-QoL 質問票各スコアの変化量（その他の評価項目）



AE-QoL 質問票は血管性浮腫に特化した自己記入式の QoL 評価ツールであり、質問票の 17 項目を 1（まったくなし）～ 5（非常に多い）の 5 段階で評価する。各項目のスコアを集計し、総スコア及び4つの領域スコア〔機能、疲労/気分、恐怖/羞恥及び栄養（食事）〕を求めた。得られた領域スコア（当該領域に含まれる項目スコアの平均値）及び総スコア（全ての項目スコアの平均値）を、一次変換で最終的なパーセンテージスコア（0～100）に変換した。スコアが大きいほど QoL が低いことを示す。

AE-QoL：血管性浮腫に伴う QoL、q2wks：2週に1回投与、q4wks：4週に1回投与、SD：標準偏差

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

■安全性

a) 副作用の発現頻度 (HAE 発作関連事象を除く)

治験薬を1回以上SC投与した安全性解析対象集団における治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は、プラセボ投与群で34.1%(14/41例)、タクザイロ300mg q4wks群で48.3%(14/29例)、300mg q2wks群で70.4%(19/27例)に認められた。このうち、タクザイロ各投与群のいずれかに5%以上認められた副作用は、注射部位疼痛[プラセボ投与群26.8%(11/41例)、タクザイロ300mg q4wks群31.0%(9/29例)、300mg q2wks群51.9%(14/27例)、以下同順]、注射部位紅斑[2.4%(1/41例)、6.9%(2/29例)、7.4%(2/27例)]、頭痛[2.4%(1/41例)、6.9%(2/29例)、11.1%(3/27例)]、注射部位出血[2.4%(1/41例)、0%(0/29例)、7.4%(2/27例)]、注射部位不快感[0%(0/41例)、6.9%(2/29例)、3.7%(1/27例)]、注射部位内出血[0%(0/41例)、6.9%(2/29例)、3.7%(1/27例)]、注射部位そう痒感[0%(0/41例)、6.9%(2/29例)、0%(0/27例)]であった。

本試験において、重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ投与群で1例(2.4%、緊張性頭痛で転帰は回復)、300mg q4wks群で1例(3.4%、ALT増加及びAST増加で転帰は軽快)であった。

b) 治療継続率

本試験を完了した被験者の割合は、プラセボ投与群85.4%(35/41例)、タクザイロ300mg q4wks群89.7%(26/29例)、300mg q2wks群92.6%(25/27例)であった。本試験を完了しなかった被験者の割合は、プラセボ投与群14.6%(6/41例)、タクザイロ300mg q4wks群10.3%(3/29例)、300mg q2wks群7.4%(2/27例)であった。

c) 特に注目すべき有害事象の発現頻度

特に注目すべき有害事象は、過敏症及び凝固異常(出血事象及び凝固能亢進事象)と定義し、治験責任医師が判断することとした。

治験責任医師が報告した特に注目すべき有害事象の発現頻度は、プラセボ投与群で0%(0/41例)、タクザイロ300mg q4wks群で3.4%[(1/29例)、注射部位紅斑]、300mg q2wks群で11.1%[(3/27例)、小球性貧血、注射部位反応、過敏症が各1例]であった。これらはいずれも軽度又は中等度であり、小球性貧血を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

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

■ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象一覧 (HAE 発作関連事象を除く)

器官別大分類 基本語	プラセボ投与群 (n=41)	タクザイロ 300mg q4wks ^{※2} 群 (n=29)	タクザイロ 300mg q2wks ^{※3} 群 (n=27)
すべての副作用 ^{※1}	14 (34.1)	14 (48.3)	19 (70.4)
胃腸障害	0	0	1 (3.7)
口の錯感覚	0	0	1 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (29.3)	13 (44.8)	15 (55.6)
注射部位疼痛	11 (26.8)	9 (31.0)	14 (51.9)
注射部位紅斑	1 (2.4)	2 (6.9)	2 (7.4)
注射部位内出血	0	2 (6.9)	1 (3.7)
注射部位不快感	0	2 (6.9)	1 (3.7)
注射部位出血	1 (2.4)	0	2 (7.4)
注射部位そう痒感	0	2 (6.9)	0
注射部位腫脹	0	1 (3.4)	1 (3.7)
注射部位血腫	0	1 (3.4)	1 (3.7)
注射部位硬結	0	1 (3.4)	0
注射部位反応	0	1 (3.4)	1 (3.7)
注射部位熱感	0	1 (3.4)	1 (3.7)
注射部位浮腫	0	0	1 (3.7)
免疫系障害	0	0	1 (3.7)
過敏症	0	0	1 (3.7)
臨床検査	1 (2.4)	1 (3.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	0	1 (3.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	0	1 (3.4)	0
プロトロンビン時間延長	1 (2.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (3.7)
筋肉痛	0	0	1 (3.7)
神経系障害	3 (7.3)	3 (10.3)	4 (14.8)
頭痛	1 (2.4)	2 (6.9)	3 (11.1)
味覚異常	1 (2.4)	0	1 (3.7)
浮動性めまい	0	1 (3.4)	0
傾眠	0	0	1 (3.7)
緊張性頭痛	1 (2.4)	0	0

例数 (%)

※1：副作用は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。

※2：4週に1回投与

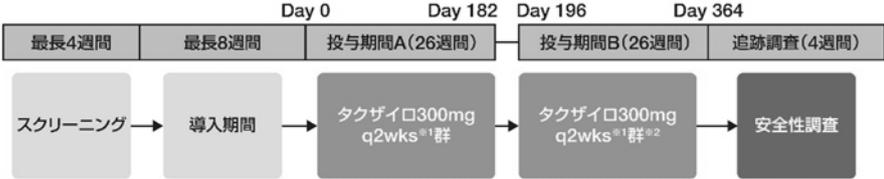
※3：2週に1回投与

HAE：遺伝性血管性浮腫、TEAE：治験薬投与後に（試験治療下で）発現した有害事象

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

国内第Ⅲ相臨床試験（SHP643-302 試験）⁷⁾

■試験概要

目的	日本人遺伝性血管性浮腫（HAE）患者を対象にタクザイロ 300mg を反復皮下（SC）投与したときの有効性及び安全性を評価する。 日本人 HAE 患者を対象に、タクザイロ 300mg を反復 SC 投与したときの免疫原性、健康関連の quality of life （QoL）に対する影響 等を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象・例数	HAE（Ⅰ型又はⅡ型）患者 12 例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 日本人患者（日本で出生し、両親並びに母方及び父方の祖父母が日本人である者）。 2. 同意取得時に年齢が 12 歳以上の男性及び女性患者。 3. 以下の全てに合致して HAE（Ⅰ型又はⅡ型）と確定診断された患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・ HAE（蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非搔痒性の浮腫発作）と一致する病歴の記録がある患者。 ・ スクリーニング期間中に実施した診断用検査で、C1-INH の機能レベルが正常値の 40% 未満である患者。C1-INH 機能レベルが正常値の 40%～50% の患者は、complement component 4（C4）値が正常値以下の場合にのみ登録可能とした。結果が病歴と一致しない場合、又は治験責任医師が C1-INH の使用によって検査結果に交絡が生じたと判断した場合には、導入期間中に再検査を実施する。 ・ 最初に血管性浮腫症状を発現したときの年齢が 30 歳以下、HAE Ⅰ型又はⅡ型の家族歴がある、又は complement component 1q（C1q）が正常範囲内である患者。 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 後天性血管性浮腫、正常な C1-INH を有する HAE（HAE Ⅲ型）、特発性血管性浮腫、蕁麻疹を伴う血管性浮腫などの慢性血管性浮腫の併発と診断された患者。 2. これまでに本剤の別の治験に参加した患者。 3. スクリーニング前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者又は治験機器を使用した患者。 4. スクリーニング前 4 週間以内に、アンジオテンシン変換酵素阻害剤若しくは経口避妊薬又はホルモン補充療法などとともにエストロゲン含有薬物の投与を受けた患者。 <p style="text-align: right;">等</p>
投与方法・投与量及び投与期間	<p>長期予防的治療（LTP）を受けていた患者は、治験責任医師による安全性上の判断に基づき、18 歳以上の患者にのみ 2 週間以上の休薬期間を設け、休薬期間完了後に導入期へ移行した。導入期（4 週間）に HAE 発作（治験責任医師が確認）を 1 回以上発現した患者を治験薬投与期へ組み入れ可能とした。導入期の完了前に HAE 発作を 3 回以上発現した被験者は、導入期を早期終了し、治験薬投与期へ組み入れることとした。4 週間の導入期間中に HAE 発作を 1 度も発現しなかった被験者は、導入期をさらに 4 週間延長した。</p> <p>タクザイロ 300mg を腹部、大腿部又は上腕に SC 注射した。投与期間 A（Day 0～182）では、全被験者に本剤 300mg を 2 週間に 1 回、合計 14 回（26 週間）投与した。投与期間 A（Day 0～182）の完了後、被験者は投与期間 B（Day 196～364）に移行した。投与期間 B では、投与期間 A（Day 0～182）の用法を継続して 2 週間に 1 回投与したが、投与期間中に 26 週間連続してコントロール良好（HAE 無発作）であった被験者については、治験責任医師の判断に基づき、4 週間に 1 回の投与に変更することができた。投与期間 B の終了後は、4 週間の安全性追跡調査を行った。</p> <p>◇試験デザイン</p>  <p>※1: 2週に1回投与 ※2: 投与期間中に26週間連続してコントロール良好（HAE無発作）であった被験者については、治験責任医師の判断に基づき、4週間に1回の投与に変更することができた。</p>

<p>評価項目</p>	<p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day 0～182 における無発作状態を達成した被験者の割合 <p>[有効性におけるその他の評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率 ・ 各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率 ・ 各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率 ・ 各有効性評価期間中に発現した HAE 発作の最も重い重症度 ・ 各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した著しい病的状態^{※1}を伴う HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率 ・ Day 0～182 における Day 0 から HAE 発作の初回発現までの期間 ・ Day 70～182 における Day 0 から HAE 発作の初回発現までの期間 ・ 各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した 4 週間あたりの HAE 発作発現回数 [正規化した HAE 発作発現回数 (NNA)] が導入期間の NNA と比較して、50%以上、70%以上及び 90%以上低下した被験者数 ・ 各有効性評価期間の NNA が 4 週間あたり 1.0 未満、0.75 未満、0.50 未満、0.25 未満であった被験者の割合 ・ Day 0～364、Day 70～182 及び Day 70～364 の各有効性評価期間における無発作状態を達成した被験者の割合 ・ 各有効性評価期間中の無発作日数の割合 <p>[安全性評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象 等 <p>[その他の評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血管性浮腫に伴う QoL (AE-QoL) 質問票各スコア及びその変化量 ・ 免疫原性
<p>解析計画</p>	<p>有効性解析は、最大の解析対象集団 (FAS) を用いて実施した。FAS は、本剤の投与を 1 回以上受けた全被験者とした。また統計的仮説検定は行わなかった。</p> <p>有効性評価項目のうち連続変数は、被験者数 (n)、平均値、標準偏差 (SD)、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。適切な場合には、規定された各時点の実測値及びベースラインからの変化量及び低下率を要約した。また、各有効性評価期間中の各被験者について、発作発現回数を経過時間で除した値を用いて発作発現率を算出した。有効性評価項目のうち重症度などのカテゴリー変数は、各カテゴリーにおける被験者数及び割合として要約した。HAE 発作の初回発現までの期間については、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。</p> <p>有効性評価期間は以下のように設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> Day 0～182 (投与開始～投与期間 A 終了まで) Day 0～364 (投与開始～投与期間 B 終了まで) Day 70～182 (推定定常状態期間) Day 70～364 (推定定常状態期間) <p>主要評価項目は、有効性評価期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作を発現しなかった場合に当該有効性評価期間中に無発作であったとみなし、有効性評価期間中に投与を中止した被験者では投与中止の時点で当該評価期間を終了し、被験者の当該評価期間での経過時間に対する無発作状態を評価した。Day 0～182 の有効性評価期間に無発作状態を達成した被験者数及び割合を要約し、正確法を用いて 95%CI を算出した。</p> <p>その他の評価項目は、各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作について、発作発現回数を正規化し、4 週間あたりの HAE 発作発現回数として示した。また、月ごと (28 日間隔) の治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数も同様に要約して示した。</p> <p>安全性は、FAS を用いて解析した。有害事象の解析には、有効性の主要評価項目である HAE 発作関連事象を除いて集計した。</p> <p>規定来院別の AE-QoL 質問票の総スコア及び各領域スコアを、記述統計量を用いて要約した。Day 182 及び Day 364 におけるベースライン (Day 0) からのスコアの変化量を示した。</p>

※1：著しい病的状態を伴う HAE 発作は、次の特徴のうち少なくとも 1 項目を有する発作と定義した。重度の発作、入院を要する (24 時間未満の観察目的のための入院は除く)、血行動態的異常 (収縮期血圧 90mmHg 未満、静注輸液を要する、失神又はそれに近い状態を伴う) 又は喉頭発作

■患者背景

項目	カテゴリー	タクザイロ 300mg 投与 (n=12)
年齢 (歳) ※1	中央値 (最小, 最大)	46.0 (16, 58)
年齢 (歳) [例 (%)]	18 歳未満	1 (8.3)
	18 歳以上 40 歳未満	4 (33.3)
	40 歳以上 65 歳未満	7 (58.3)
	65 歳以上	0
性別 [例 (%)]	男性	3 (25.0)
	女性	9 (75.0)
体重 (kg)	平均値 (SD)	61.2 (10.3)
体重 (kg) 区分 [例 (%)]	50kg 未満	2 (16.7)
	50kg 以上 75kg 未満	10 (83.3)
	75kg 以上 100kg 未満	0
	100kg 以上	0
BMI※2 (kg/m ²)	平均値 (SD)	23.8 (5.1)
BMI (kg/m ²) 区分※3 成人 (18 歳以上) [例 (%)]	18.5kg/m ² 未満	1 (8.3)
	18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	7 (58.3)
	25.0 kg/m ² 以上 30.0 kg/m ² 未満	1 (8.3)
	30.0 kg/m ² 以上	2 (16.7)
BMI (パーセンタイル) 区分※4 18 歳未満 [例 (%)]	5 未満	0
	5 以上 95 未満	1 (8.3)
	95 以上	0

※1：インフォームドコンセントによる同意取得日の年齢。

※2：BMI = [体重 (kg)] / [身長 (m)]²

※3：18 歳以上の成人を対象とした。

※4：米国疾病管理予防センター (CDC) の成長チャートに基づく。

BMI：体格係数、SD：標準偏差

■ベースラインの疾患特性

項目	カテゴリー	タクザイロ 300mg 投与 (n=12)
血管性浮腫症状の発症年齢 (歳)	平均値 (SD)	21.5 (12.9)
HAE の病型 ^{※1} [例 (%)]	I 型	5 (41.7)
	II 型	1 (8.3)
	分類不能	6 (50.0)
喉頭発作の病歴 [例 (%)]	有	7 (58.3)
	無	5 (41.7)
主な発作部位 [例 (%)]	喉頭	1 (8.3)
	腹部	4 (33.3)
	末梢	7 (58.3)
スクリーニング前 1 ヶ月間の HAE 発作発現回数	平均値 (SD)	3.8 (3.0)
スクリーニング前 3 ヶ月間の HAE 発作発現回数	平均値 (SD)	11.3 (10.8)
スクリーニング前 12 ヶ月間の HAE 発作発現回数	平均値 (SD)	42.8 (40.7)
導入期における HAE 発作発現 回数 (回/4 週間) ^{※2}	平均値 (SD)	3.8 (2.4)
導入期における HAE 発作発現 回数 (回/4 週間) ^{※2} の区分 [例 (%)]	1 回以上 2 回未満	1 (8.3)
	2 回以上 3 回未満	3 (25.0)
	3 回以上	8 (66.7)
導入期間前の LTP 歴 [例 (%)]	無	6 (50.0)
	有	6 (50.0)
	C1-INH 製剤 ^{※3}	0
	アンドロゲン製剤 ^{※3}	0
	抗線溶薬 ^{※3}	6 (100)

※1: スクリーニング期間中に実施した診断用検査で、C1-INH 機能レベルが正常値の 40%未満である患者 (HAE I 型)、C1-INH 機能レベルが正常値の 40%~50%で、complement component 4 (C4) 値が正常値以下の患者 (HAE II 型)

※2: 導入期の HAE 発作発現回数は、導入期間中に発生した HAE 発作発現回数を導入期の日数で除し、28 日に乗じて算出した。

※3: 百分率の計算は、導入期間前に LTP を使用した症例数を分母として算出した。

C1-INH: C1 インヒビター、HAE: 遺伝性血管性浮腫、LTP: 長期予防的治療、SD: 標準偏差

■有効性

a) Day 0～182における無発作状態を達成した被験者の割合（主要評価項目）

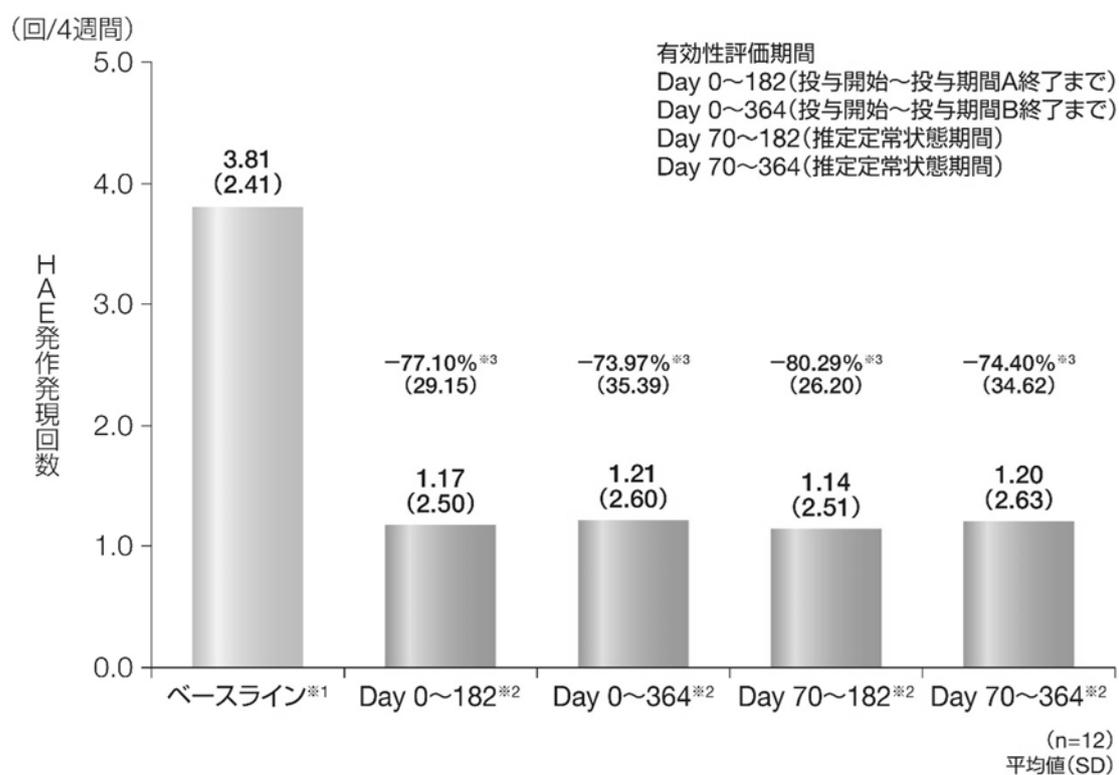
Day 0～182に無発作であった被験者の割合は、41.7%（5/12例）であった。

b) 各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率（有効性におけるその他の評価項目）

各有効性評価期間中の HAE 発作発現回数の 4 週間あたりの平均値（SD）は、Day 0～182 で 1.17 回（2.50）、Day 0～364 で 1.21 回（2.60）、Day 70～182 で 1.14 回（2.51）、Day 70～364 で 1.20 回（2.63）であった。

ベースラインからの平均低下率（SD）は Day 0～182 で -77.10%（29.15）、Day 0～364 で -73.97%（35.39）、Day 70～182 で -80.29%（26.20）、Day 70～364 で -74.40%（34.62）であった。

各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率（有効性におけるその他の評価項目）



※1：ベースラインに治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数は、被験者ごとに、導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数をその投与期間の日数で除し、28 日に乗じた。

※2：投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数は、被験者ごとに、投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数をその投与期間の日数で除し、28 日に乗じた。

※3：4 週間あたりの HAE 発作発現回数のベースラインからの低下率は、 $100\% \times (\text{投与期間中の 4 週間あたりの HAE 発作発現回数} - \text{ベースラインの 4 週間あたりの HAE 発作発現回数}) / \text{ベースラインの 4 週間あたりの HAE 発作発現回数}$ で算出した。

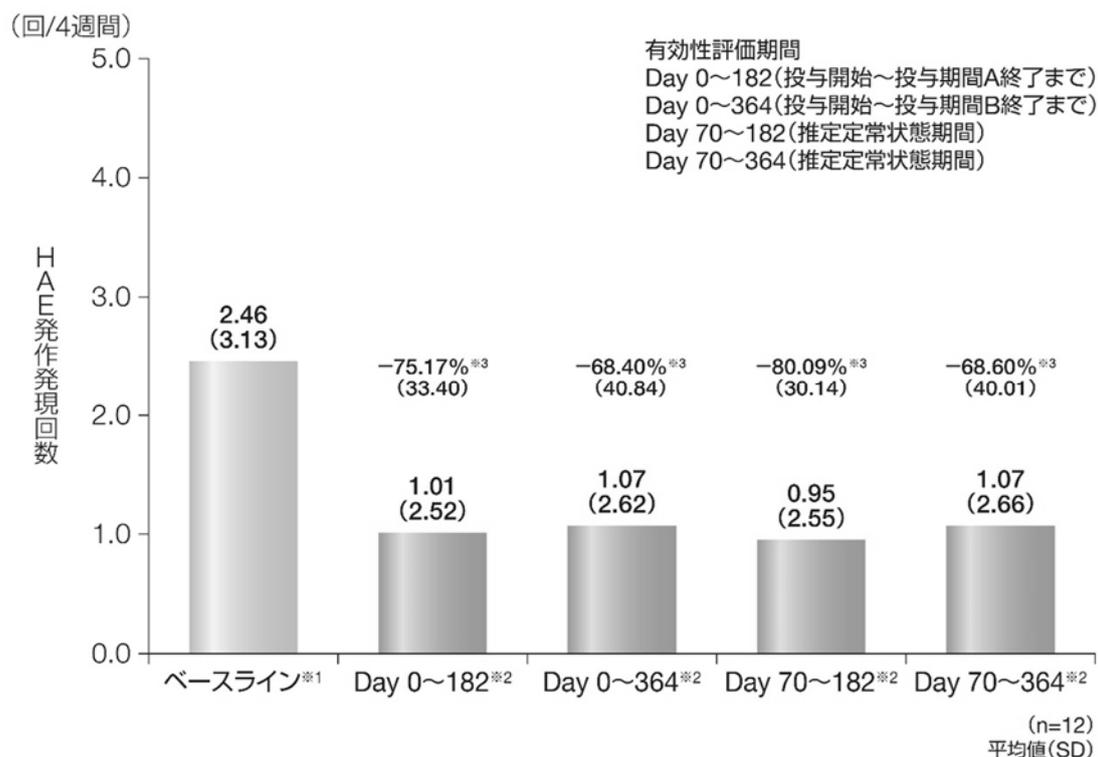
HAE：遺伝性血管性浮腫、SD：標準偏差

c) 各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率（有効性におけるその他の評価項目）

各有効性評価期間中に急性発作治療を必要とした HAE 発作発現回数の 4 週間あたりの平均値 (SD) は、Day 0～182 で 1.01 回 (2.52)、Day 0～364 で 1.07 回 (2.62)、Day 70～182 で 0.95 回 (2.55)、Day 70～364 で 1.07 回 (2.66) であった。

ベースラインからの平均低下率 (SD) は Day 0～182 で -75.17% (33.40)、Day 0～364 で -68.40% (40.84)、Day 70～182 で -80.09% (30.14)、Day 70～364 で -68.60% (40.01) であった。

各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率（有効性におけるその他の評価項目）



※1：ベースラインに治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数は、被験者ごとに、導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数をその投与期間の日数で除し、28 日に乗じた。

※2：投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数は、被験者ごとに、投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数をその投与期間の日数で除し、28 日に乗じた。

※3：4 週間あたりの HAE 発作発現回数のベースラインからの低下率は、 $100\% \times (\text{投与期間中の 4 週間あたりの HAE 発作発現回数} - \text{ベースラインの 4 週間あたりの HAE 発作発現回数}) / \text{ベースラインの 4 週間あたりの HAE 発作発現回数}$ で算出した。

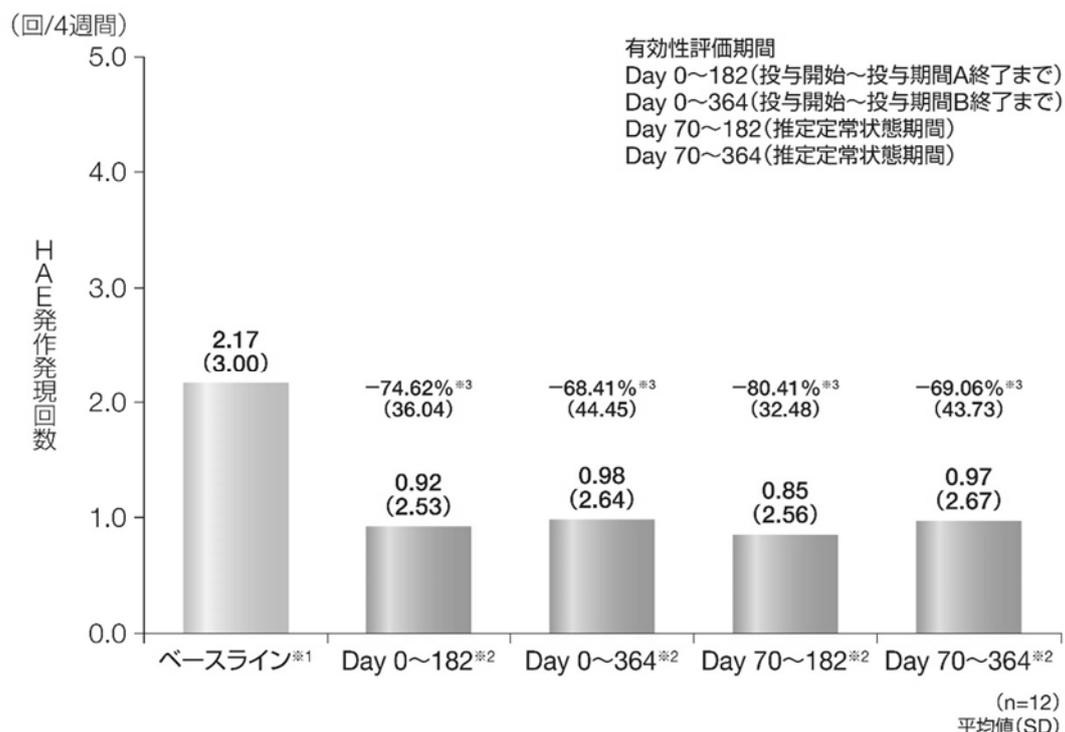
HAE：遺伝性血管性浮腫、SD：標準偏差

d) 各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率（有効性におけるその他の評価項目）

各有効性評価期間中の中等度又は重度の HAE 発作発現回数の 4 週間あたりの平均値（SD）は、Day 0～182 で 0.92 回（2.53）、Day 0～364 で 0.98 回（2.64）、Day 70～182 で 0.85 回（2.56）、Day 70～364 で 0.97 回（2.67）であった。

ベースラインからの平均低下率（SD）は Day 0～182 で -74.62%（36.04）、Day 0～364 で -68.41%（44.45）、Day 70～182 で -80.41%（32.48）、Day 70～364 で -69.06%（43.73）であった。

各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率（有効性におけるその他の評価項目）



※1：ベースラインに治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数は、被験者ごとに、導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数をその投与期間の日数で除し、28 日に乗じた。

※2：投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数は、被験者ごとに、投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数をその投与期間の日数で除し、28 日に乗じた。

※3：4 週間あたりの HAE 発作発現回数のベースラインからの低下率は、 $100\% \times (\text{投与期間中の 4 週間あたりの HAE 発作発現回数} - \text{ベースラインの 4 週間あたりの HAE 発作発現回数}) / \text{ベースラインの 4 週間あたりの HAE 発作発現回数}$ で算出した。

HAE：遺伝性血管性浮腫、SD：標準偏差

e) 各有効性評価期間中に発現した HAE 発作の最も重い重症度(有効性におけるその他の評価項目)
 各有効性評価期間中に発現した HAE 発作の最も重い重症度の症例数は、Day 0～182 では重度 8.3% (1/12 例)、中等度 33.3% (4/12 例) 及び軽度 16.7% (2/12 例)、Day 0～364 では重度 8.3% (1/12 例)、中等度 66.7% (8/12 例) 及び軽度 8.3% (1/12 例) であった。

数値化した HAE 重症度^{※1}の平均値 (SD) は、ベースラインで 1.54 (0.53)、Day 0～182 で 1.50 (0.48)、Day 0～364 で 1.58 (0.42) であった。

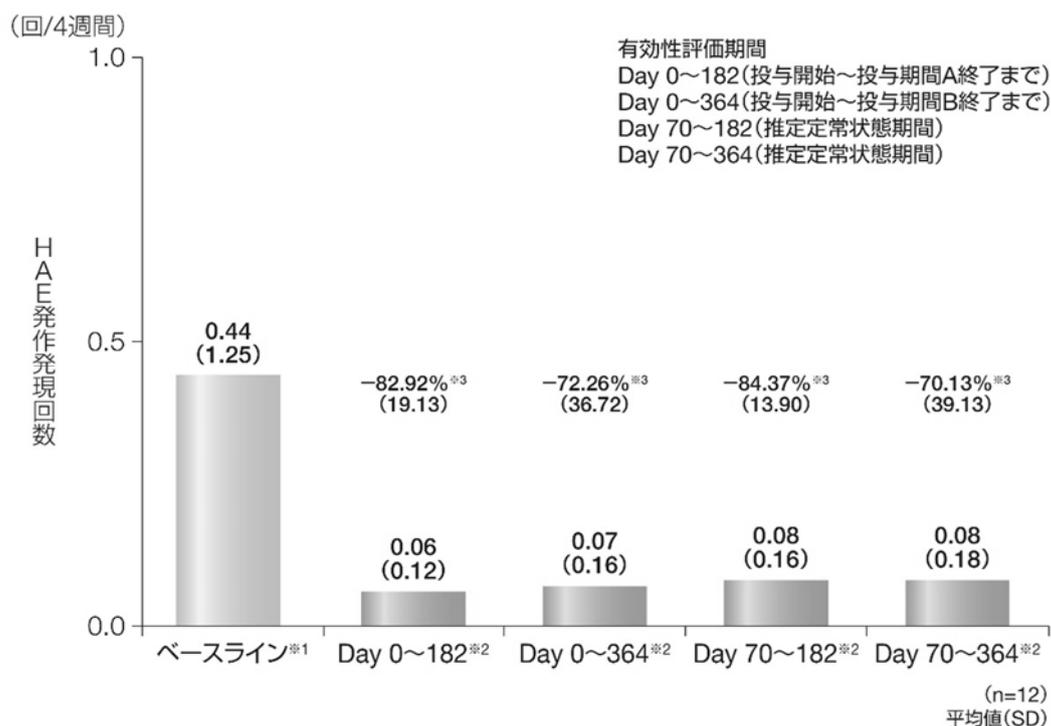
※1: HAE 重症度の平均値は、重症度を数値化 (重度=3、中等度=2、軽度=1、発作無=0) して算出した。

f) 各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率 (有効性におけるその他の評価項目)

各有効性評価期間中の著しい病的状態を伴う HAE 発作発現回数の 4 週間あたりの平均値 (SD) は、Day 0～182 で 0.06 回 (0.12)、Day 0～364 で 0.07 回 (0.17)、Day 70～182 で 0.08 回 (0.16)、Day 70～364 で 0.08 回 (0.18) であった。

ベースラインからの平均低下率 (SD) は Day 0～182 で -82.92% (19.13)、Day 0～364 で -72.26% (36.72)、Day 70～182 で -84.37% (13.90)、Day 70～364 で -70.13% (39.13) であった。

各有効性評価期間中に治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率 (有効性におけるその他の評価項目)



※1: ベースラインに治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数は、被験者ごとに、導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数をその投与期間の日数で除し、28 日に乗じた。

※2: 投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数は、被験者ごとに、投与期間に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数をその投与期間の日数で除し、28 日に乗じた。

※3: 4 週間あたりの HAE 発作発現回数のベースラインからの低下率は、 $100\% \times (\text{投与期間中の 4 週間あたりの HAE 発作発現回数} - \text{ベースラインの 4 週間あたりの HAE 発作発現回数}) / \text{ベースラインの 4 週間あたりの HAE 発作発現回数}$ で算出した。

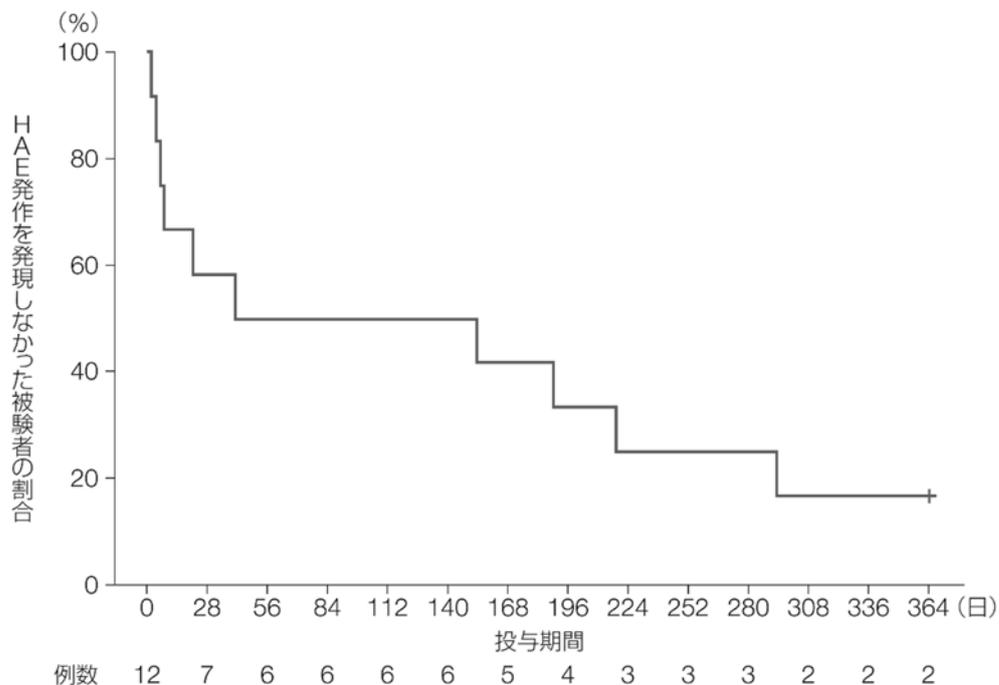
著しい病的状態を伴う HAE 発作は、次の特徴のうち少なくとも 1 項目を有する発作と定義した。重度の発作、入院を要する (24 時間未満の観察目的のための入院は除く)、血行動態的異常 (収縮期血圧 90mmHg 未満、静注輸液を要する、失神又はそれに近い状態を伴う) 又は喉頭発作

HAE: 遺伝性血管性浮腫、SD: 標準偏差

g) HAE 発作の初回発現までの期間（有効性におけるその他の評価項目）

Day 0～182 における HAE 発作の初回発現までの期間の推定中央値 (95%CI) は、97.2 日 (4.2, -) であった。また、Day 70～182 における HAE 発作の初回発現までの期間の推定中央値 (95%CI) は、91.0 日 (4.6, -) であった。

HAE 発作の初回発現までの期間（有効性におけるその他の評価項目）



HAE 発作の初回発現までの期間は初回投与から HAE 発作の初回発現までの期間とした。無発作であった被験者は有効性評価期間完了の時点で打ち切りとした。

HAE : 遺伝性血管性浮腫

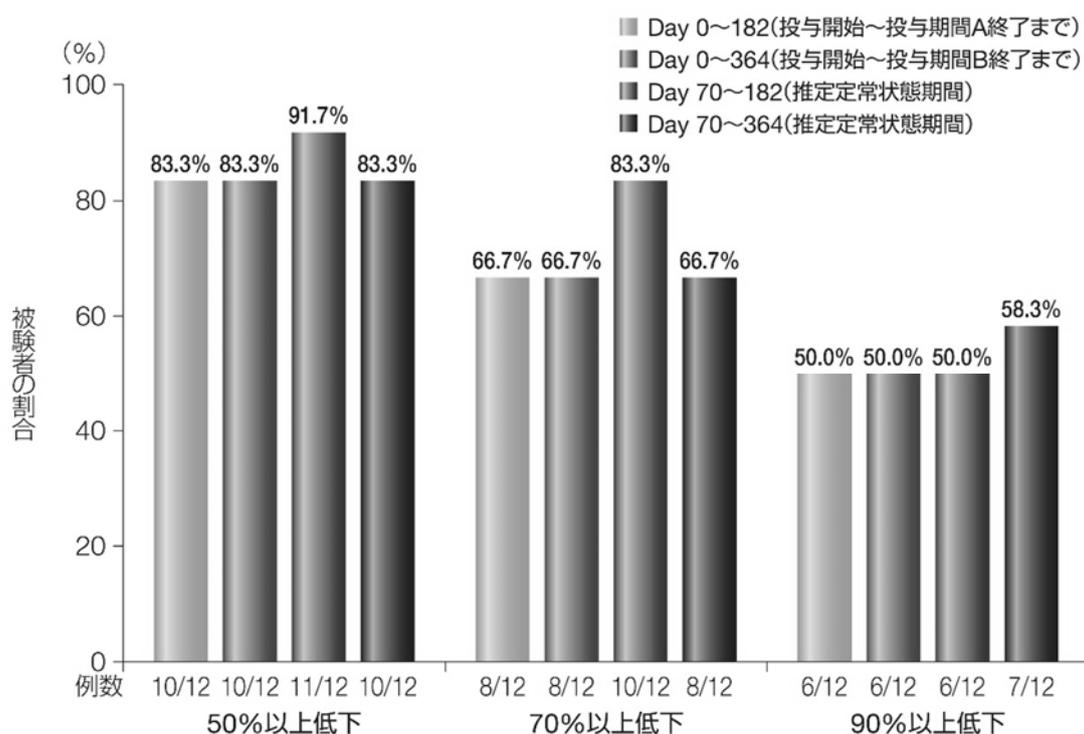
h) 各有効性評価期間に治験責任医師が確認した4週間あたりのHAE発作発現回数〔正規化したHAE発作発現回数(NNA)〕が導入期間のNNAと比較して、50%以上、70%以上及び90%以上低下した被験者数(有効性におけるその他の評価項目)

各有効性評価期間中に、NNAがベースラインと比較して50%以上低下した被験者の割合は、Day 0~182で83.3%(10/12例)、Day 0~364で83.3%(10/12例)、Day 70~182で91.7%(11/12例)、Day 70~364で83.3%(10/12例)であった。

NNAがベースラインと比較して70%以上低下した被験者の割合は、Day 0~182で66.7%(8/12例)、Day 0~364で66.7%(8/12例)、Day 70~182で83.3%(10/12例)、Day 70~364で66.7%(8/12例)であった。

NNAがベースラインと比較して90%以上低下した被験者の割合は、Day 0~182で50.0%(6/12例)、Day 0~364で50.0%(6/12例)、Day 70~182で50.0%(6/12例)、Day 70~364で58.3%(7/12例)であった。

各有効性評価期間に治験責任医師が確認した4週間あたりのHAE発作発現回数〔正規化したHAE発作発現回数(NNA)〕が導入期間のNNAと比較して、50%以上、70%以上及び90%以上低下した被験者数(有効性におけるその他の評価項目)



割合は各有効性評価期間を完了した被験者数をもとに算出した。

個々の被験者のHAE発作低下率 = (導入期間の発作発現回数 - 投与期間の発作発現回数) / 導入期間の発作発現回数 × 100
被験者は低下率に応じて複数のカテゴリーに含まれる場合がある。

HAE: 遺伝性血管性浮腫

i) 各有効性評価期間のNNAが4週間あたり1.0未満、0.75未満、0.50未満、0.25未満であった被験者の割合（有効性におけるその他の評価項目）

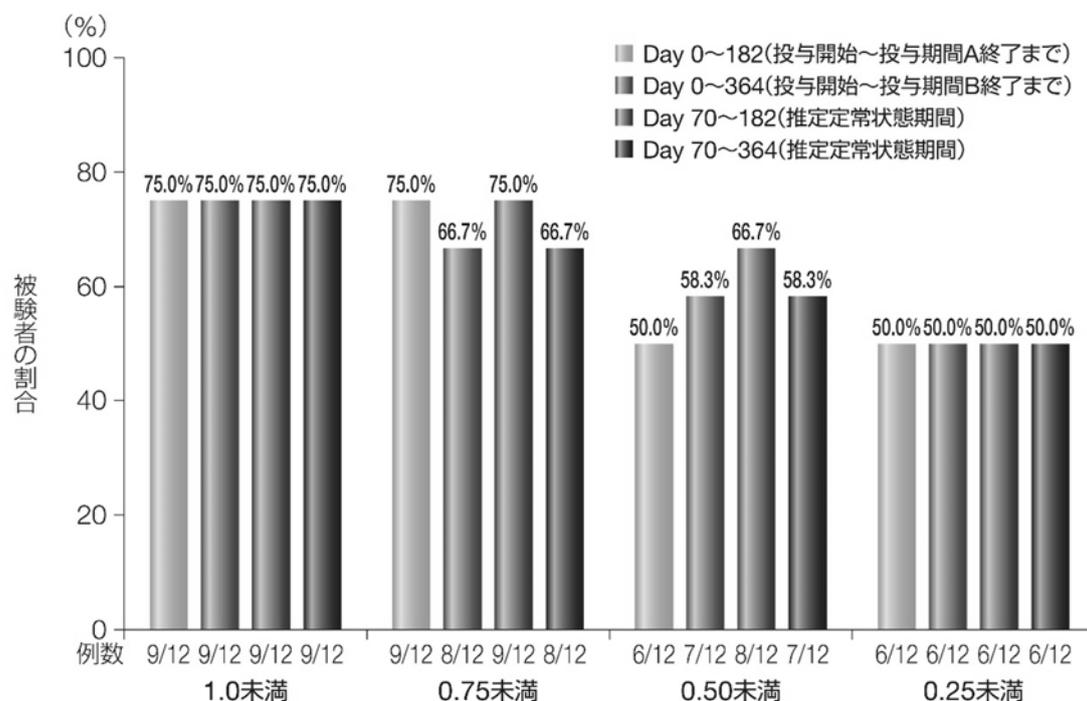
NNAが4週間あたり1.0未満の被験者の割合は、すべての有効性評価期間中で75.0%（9/12例）であった。

NNAが4週間あたり0.75未満の被験者の割合は、Day 0～182で75.0%（9/12例）、Day 0～364で66.7%（8/12例）、Day 70～182で75.0%（9/12例）、Day 70～364で66.7%（8/12例）であった。

NNAが4週間あたり0.50未満の被験者の割合は、Day 0～182で50.0%（6/12例）、Day 0～364で58.3%（7/12例）、Day 70～182で66.7%（8/12例）、Day 70～364で58.3%（7/12例）であった。

NNAが4週間あたり0.25未満の被験者の割合は、すべての有効性評価期間中で50.0%（6/12例）であった。

各有効性評価期間のNNAが4週間あたり1.0未満、0.75未満、0.50未満、0.25未満であった被験者の割合（有効性におけるその他の評価項目）



割合は各有効性評価期間を完了した被験者数をもとに算出した。
被験者は低下率に応じて複数のカテゴリーに含まれる場合がある。
HAE：遺伝性血管性浮腫

j) Day 0~364、Day 70~182 及び Day 70~364 の各有効性評価期間における無発作状態を達成した被験者の割合（有効性におけるその他の評価項目）

各有効性評価期間中に、無発作状態を達成した被験者の割合は、Day 0~364 で 16.7% (2/12 例)、Day 70~182 で 33.3% (4/12 例)、Day 70~364 で 16.7% (2/12 例) であった。

k) 各有効性評価期間中の無発作日数の割合（有効性におけるその他の評価項目）

各有効性評価期間中における無発作日数の割合の平均値 (SD) は、Day 0~182 で 88.5% (27.1)、Day 0~364 で 89.0% (27.0)、Day 70~182 で 90.3% (22.0)、Day 70~364 で 89.9% (25.0) であった。

各有効性評価期間中の無発作日数の割合（有効性におけるその他の評価項目）

		Day 0~182 (n=12)	Day 0~364 (n=12)	Day 70~182 (n=12)	Day 70~364 (n=12)
無発作日数の 割合 (%)	平均値 (SD)	88.5 (27.1)	89.0 (27.0)	90.3 (22.0)	89.9 (25.0)
	中央値 (最小, 最大)	98.3 (4.7, 100.0)	98.7 (5.0, 100.0)	98.7 (23.0, 100.0)	98.4 (12.0, 100.0)

無発作日は、暦日で治験責任医師が確認した HAE 発作の発現がなかった日と定義した。無発作日数の割合は、HAE 発作が発現しなかった日数を投与期間の日数で除し、算出した。

HAE : 遺伝性血管性浮腫、SD : 標準偏差

■参考情報

AE-QoL 質問票各スコア及びその変化量（その他の評価項目）

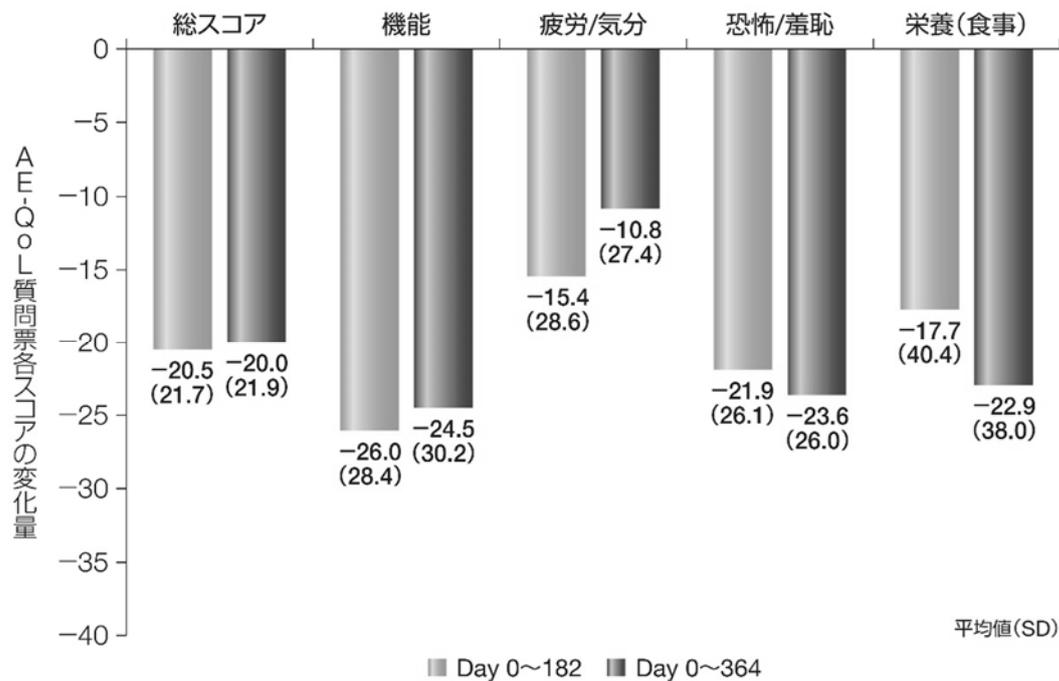
ベースライン（Day 0）における AE-QoL 質問票の総スコア及び4つの領域スコア〔機能、疲労/気分、恐怖/羞恥及び栄養（食事）〕平均値（SD）は、総スコア 46.6（20.9）、機能 43.2（35.1）、疲労/気分 42.5（28.9）、恐怖/羞恥 54.2（18.5）、栄養（食事） 40.6（33.8）であった。

Day 182 における AE-QoL 質問票の総スコア及び4つの領域スコア平均値（SD）は、総スコア 26.1（34.0）、機能 17.2（34.0）、疲労/気分 27.1（35.8）、恐怖/羞恥 32.3（39.9）、栄養（食事） 22.9（41.9）であった。

Day 364 における AE-QoL 質問票の総スコア及び4つの領域スコア平均値（SD）は、総スコア 26.6（34.4）、機能 18.8（36.8）、疲労/気分 31.8（38.1）、恐怖/羞恥 30.6（39.0）、栄養（食事） 17.7（33.9）であった。

また、Day 0～182 及び Day 0～364 の AE-QoL 質問票各スコアの変化量の平均値（SD）は以下のとおりであった。

AE-QoL 質問票各スコアの変化量（その他の評価項目）



AE-QoL 質問票は血管性浮腫に特化した自己記入式の QoL 評価ツールであり、質問票の 17 項目を 1（まったくなし）～5（非常に多い）の 5 段階で評価する。各項目のスコアを集計し、総スコア及び4つの領域スコア〔機能、疲労/気分、恐怖/羞恥及び栄養（食事）〕を求めた。得られた領域スコア（当該領域に含まれる項目スコアの平均値）及び総スコア（全ての項目スコアの平均値）を、一次変換で最終的なパーセンテージスコア（0～100）に変換した。スコアが大きいほど QoL が低いことを示す。

AE-QoL：血管性浮腫に伴う QoL、SD：標準偏差

■安全性

a) 副作用の発現頻度 (HAE 発作関連事象を除く)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は、タクザイロ 300mg を 1 回以上皮下投与した被験者 (全症例) で 66.7% (8/12 例) に認められた。主な副作用は、注射部位反応 50.0% (6/12 例) であった。

本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象、死亡例は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象一覧 (HAE 発作関連事象を除く)

器官別大分類 基本語	タクザイロ 300mg 投与 ^{※2} (n=12)
すべての副作用 ^{※1}	8 (66.7)
心臓障害	1 (8.3)
動悸	1 (8.3)
耳および迷路障害	1 (8.3)
回転性めまい	1 (8.3)
胃腸障害	1 (8.3)
悪心	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (58.3)
注射部位反応	6 (50.0)
注射部位紅斑	2 (16.7)
注射部位疼痛	1 (8.3)
注射部位そう痒感	1 (8.3)
注射部位腫脹	1 (8.3)
倦怠感	1 (8.3)
代謝および栄養障害	1 (8.3)
食欲減退	1 (8.3)
神経系障害	2 (16.7)
頭痛	2 (16.7)

例数 (%)

※1: 副作用は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。

※2: 投与期間 B では投与期間 A と同じ 2 週に 1 回の用法で投与したが、投与期間中に 26 週間連続してコントロール良好 (無発作) であった被験者については、治験責任医師の判断に基づき、4 週に 1 回投与へ変更可能とした。

HAE: 遺伝性血管性浮腫、TEAE: 治験薬投与後に (試験治療下で) 発現した有害事象

2) 安全性試験

海外第Ⅲ相臨床試験：長期投与試験（DX-2930-04 試験）（海外データ）⁸⁾

■試験概要

目的	<p>I 型又はII型の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者を対象として、急性発作予防におけるタクザイロの長期安全性及び有効性を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主目的：HAE 患者にタクザイロを反復皮下（SC）投与したときの長期的な安全性を検討する。 ・副目的：HAE 患者にタクザイロを反復 SC 投与したときの HAE 発作抑制における長期的な有効性を検討する。 <p>HAE 患者にタクザイロを反復 SC 投与したときのタクザイロの最長投与間隔を特定する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・その他の目的：タクザイロを反復 SC 投与したときの免疫原性、健康関連の quality of life (QoL) に対する影響等を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、第Ⅲ相長期投与試験
対象・例数	HAE（I 型又はII型）患者 212 例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. スクリーニング時に年齢が 12 歳以上の男性及び女性患者。 2. 以下の全てに合致して HAE（I 型又はII型）と確定診断された患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・HAE（蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非搔痒性の浮腫発作）と一致する病歴の記録がある患者。 ・スクリーニング期間中（又は DX-2930-03 試験）に実施した診断用検査で、C1-INH の機能レベルが正常値の 40%未満である患者。C1-INH 機能レベルが正常値の 40%～50%の患者は、complement component 4（C4）値が正常値以下の場合にのみ登録可能とした。結果が病歴と一致しない場合又は治験責任医師が長期予防的治療（LTP）の影響を受けていると判断した場合には、再検査を実施する。 ・最初に血管性浮腫症状を発現したときの年齢が 30 歳以下、HAE I 型又はII型の家族歴がある又は complement component 1q（C1q）が正常範囲内である患者。 3. 非ロールオーバー被験者群：ベースラインの HAE 発作発現回数が 12 週間に 1 回以上である患者。 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>ロールオーバー被験者群の除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 登録後、何らかの理由により DX-2930-03 試験を中止した患者。 2. 本治験の参加に影響を及ぼす重要な安全性上の懸念がある患者。 <p>ロールオーバー被験者群及び非ロールオーバー被験者群に共通の除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 後天性血管性浮腫、正常な C1-INH を有する HAE（HAE III型）、特発性血管性浮腫、蕁麻疹を伴う血管性浮腫などの慢性血管性浮腫の併発と診断された患者。 2. スクリーニング前 4 週間以内に治験薬（タクザイロ及び他の HAE 治療薬は除く）の投与を受けた患者又は治験機器を使用した患者。 3. スクリーニング前 4 週間以内にアンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与を受けた患者、又はスクリーニング前 3 ヶ月以内に全身性吸収を有するエストロゲン含有製剤（経口避妊薬又はホルモン補充療法など）を新たに開始又は用量変更した患者。 <p style="text-align: right;">等</p>

<p>投与方法・投与量及び投与期間</p>	<p>先行した多施設共同第Ⅲ相試験（DX-2930-03 試験）の Day 182 に二重盲検下の投与期間を完了し、長期投与試験への参加に同意した被験者群（ロールオーバー被験者群）109 例及び DX-2930-03 試験に参加していない被験者群（非ロールオーバー被験者群）103 例を対象に、タクザイロ 300mg を 2 週に 1 回反復 SC 投与した。</p> <p>ロールオーバー被験者群には同意取得後、Day 0（前試験の Day 182 と同日）に非盲検下でタクザイロ 300mg を単回 SC 投与した。その後、治験責任医師が HAE 発作の初回発現を確認するまで、2 回目の投与は行わないこととし、HAE 発作の初回発現時期にかかわらず、タクザイロの初回投与（Day 0）後 10 日以上の間隔を空けて 2 回目の投与を行った。2 回目の投与以降は、タクザイロ 300mg を 2 週に 1 回反復 SC 投与した（定期投与期間）。非ロールオーバー被験者群は、スクリーニング評価（4 週間）を実施し、LTP を受けていた患者では初回投与前に LTP を漸減することを推奨した。Day 0 に非盲検下でタクザイロ 300mg を SC 投与し、その後、タクザイロ 300mg を 2 週に 1 回、反復 SC 投与した。</p> <p>投与期間は、初回投与日（Day 0）から最長 132 週間（最大 66 回投与）とした（治験実施計画書改訂第 3 版）。投与期間終了後、4 週間（最終投与日から 6 週間）の追跡調査を実施し、全被験者の安全性評価を実施した。</p> <p>◇試験デザイン</p> <p>スクリーニング (4週間) 投与期間^{※1} (最長132週間) ※1: 平均118.28週間 追跡調査 (4週間)</p> <p>DX-2930-03試験から継続して参加した被験者群 (以下、ロールオーバー被験者群) → タクザイロ 300mg 単回投与 → HAE発作 初回発現 → タクザイロ 300mg q2wks^{※2} → 安全性評価</p> <p>本試験から参加した被験者群 (以下、非ロールオーバー被験者群) → タクザイロ 300mg 単回投与 → HAE発作 初回発現 → タクザイロ 300mg q2wks^{※2} → 安全性評価</p> <p>※2: 2週に1回投与 ロールオーバー被験者群: DX-2930-03試験から継続して参加した被験者群 非ロールオーバー被験者群: 本試験から参加した被験者群 ロールオーバー被験者のベースライン時の発作回数は、DX-2930-03試験の導入期の発現回数とした。 非ロールオーバー被験者のベースライン時の発作回数はスクリーニング期の最3ヵ月間で算出した。 ロールオーバー被験者群の2回目投与は、初回投与後10日以上の間隔を空けた。</p>
<p>評価項目</p>	<p>本試験の有効性評価項目は全て副次目的である。</p> <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率 ・HAE 発作発現回数のベースラインからの平均低下率推移（1～33 ヶ月評価時点まで） ・投与期間中に治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作発現回数 ・投与期間中に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率 ・投与期間中に治験責任医師が確認した著しい病的状態^{※3}を伴う HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率 ・ロールオーバー被験者群におけるタクザイロ初回投与後に治験責任医師が確認した初回の HAE 発作が発現した被験者の推移（1、2、3、4、6、8、10 週時点）（副次評価項目のサブグループ解析） <p>[探索的評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作発現回数 ・投与期間中における無発作日数及び無発作日数の割合・無発作期間の平均日数・最大無発作期間 等 <p>[安全性評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・治療継続率 等 <p>[その他の評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血管性浮腫に伴う QoL（AE-QoL）質問票各スコア及びその変化量 ・免疫原性 等

※3：著しい病的状態を伴う HAE 発作は、次の特徴のうち少なくとも 1 項目を有する発作と定義した。重度の発作、入院を要する（24 時間未満の観察目的のための入院は除く）、血行動態的異常（収縮期血圧 90mmHg 未満、静注輸液を要する、失神又はそれに近い状態を伴う）又は喉頭発作

解析計画	<p>有効性解析は、安全性解析対象集団（治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者）を用いて実施した。</p> <p>DX-2930-03 試験での投与群別及び本剤投与群全体で、Kaplan-Meier 法を用いて要約した。正式な仮説検定は実施しなかった。</p> <p>副次評価項目：投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数は、4 週間あたりの HAE 発作発現回数で表し、各解析対象集団別に 4 週間ごとに記述的に要約した（1 ヶ月は 28 日間と定義した）。4 週間あたりの HAE 発作発現回数は、非ロールオーバー被験者群では投与期間全体で示し、ロールオーバー被験者群では投与期間のうち定期投与期間（2 回目の投与以降の期間）で示した。</p> <p>サブグループ解析：DX-2930-03 試験の各投与群について、タクザイロ初回投与後 1、2、3、4、6、8、10 週時点で、治験責任医師が確認した初回の HAE 発作が発現した被験者の推移を示した。</p> <p>探索的評価項目：無発作日は、HAE 発作が発現しなかった日と定義し、HAE 無発作日数の割合は、HAE 発作が起こらなかった日数を投与期間の日数で除し、算出した。無発作期間は、治験責任医師が確認した無発作の連続日数と定義し、被験者ごとの無発作期間の平均値から算出した。</p> <p>有害事象：安全性解析対象集団、ロールオーバー安全性解析対象集団及び非ロールオーバー安全性解析対象集団を用いて要約した。有害事象の解析には、有効性の主要評価項目である HAE 発作関連事象を除いて集計した。</p> <p>その他の解析：AE-QoL 質問票の各項目に対する回答及び AE-QoL 総スコア及び 4 つの領域スコア [機能、疲労/気分、恐怖/羞恥及び栄養（食事）] について記述的に要約した。AE-QoL 質問票の 17 項目について、1（まったくなし）～5（非常に多い）の 5 段階で評価し、得られた総スコア及び 4 つの領域スコアの平均値から一次変換でパーセンテージスコア（0～100）に変換した。Day 0～最終来院までの各スコアの変化量は平均値（SD）で示した。</p>
------	--

■患者背景

項目	カテゴリー	ロールオーバー 被験者群 (n=109)	非ロールオーバー 被験者群 (n=103)	全症例 (n=212)
年齢 (歳) ※1	中央値 (最小, 最大)	43.0 (13, 74)	39.7 (12, 76)	42.8 (12, 76)
年齢 (歳) 区分 [例 (%)]	18 歳未満	8 (7.3)	13 (12.6)	21 (9.9)
	18 歳以上 40 歳未満	38 (34.9)	39 (37.9)	77 (36.3)
	40 歳以上 65 歳未満	57 (52.3)	46 (44.7)	103 (48.6)
	65 歳以上	6 (5.5)	5 (4.9)	11 (5.2)
性別 [例 (%)]	男性	34 (31.2)	35 (34.0)	69 (32.5)
	女性	75 (68.8)	68 (66.0)	143 (67.5)
民族 [例 (%)]	ヒスパニック系又は ラテン系	8 (7.3)	5 (4.9)	13 (6.1)
	非ヒスパニック系又は 非ラテン系	101 (92.7)	97 (94.2)	198 (93.4)
	不明	0	1 (1.0)	1 (0.5)
人種 [例 (%)]	白人	99 (90.8)	99 (96.1)	198 (93.4)
	黒人又はアフリカ系 米国人	8 (7.3)	2 (1.9)	10 (4.7)
	アジア人	2 (1.8)	0	2 (0.9)
	その他	0	2 (1.9)	2 (0.9)
体重 (kg)	中央値 (最小, 最大)	75.5 (36.7, 150.0)	76.0 (44.2, 177.7)	75.6 (36.7, 177.7)
体重 (kg) 区分 [例 (%)]	50kg 未満	3 (2.8)	4 (3.9)	7 (3.3)
	50kg 以上 75kg 未満	51 (46.8)	44 (42.7)	95 (44.8)
	75kg 以上 100kg 未満	37 (33.9)	34 (33.0)	71 (33.5)
	100kg 以上	18 (16.5)	21 (20.4)	39 (18.4)
BMI※2 (kg/m ²)	平均値 (SD)	28.3 (6.8)	28.4 (7.5)	28.4 (7.2)
BMI (kg/m ²) 区分※3 成人 (18 歳以上) [例 (%)]	18.5kg/m ² 未満	0	2 (2.2)	2 (1.1)
	18.5kg/m ² 以上 25.0kg/m ² 未満	33 (33.0)	32 (35.6)	65 (34.2)
	25.0kg/m ² 以上 30.0kg/m ² 未満	37 (37.0)	25 (27.8)	62 (32.6)
	30.0kg/m ² 以上	30 (30.0)	31 (34.4)	61 (32.1)
BMI (パーセンタイ ル) 区分※4 18 歳未満 [例 (%)]	5 未満	0	0	0
	5 以上 95 未満	6 (66.7)	9 (69.2)	15 (68.2)
	95 以上	3 (33.3)	4 (30.8)	7 (31.8)
地域 [例 (%)]	米国	73 (67.0)	74 (71.8)	147 (69.3)
	カナダ	6 (5.5)	7 (6.8)	13 (6.1)
	ヨーロッパ	27 (24.8)	12 (11.7)	39 (18.4)
	ヨルダン	3 (2.8)	10 (9.7)	13 (6.1)

※1：年齢は、生年月日とインフォームドコンセントの日付との差として算出し、年数で切り捨てた。

※2：BMI = [体重 (kg)] / [身長 (m)]²

※3：米国疾病管理予防センター (CDC) による成人 (18 歳以上) の BMI カテゴリーを用いた。割合は、成人被験者の例数をもとに算出した。

※4：CDC による小児及び思春期の BMI カテゴリーを用いた。割合は、小児の被験者数に基づいて算出した。

BMI：体格係数、SD：標準偏差

■ ベースラインの疾患特性

項目	カテゴリー	ロールオーバー被験者群 (n=109)	非ロールオーバー被験者群 (n=103)	全症例 (n=212)
血管性浮腫症状の発症年齢 (歳)	中央値 (最小, 最大)	12.0 (1, 49)	11.0 (1, 43)	12.0 (1, 49)
HAE の病型 ^{※1} [例 (%)]	I 型	100 (91.7)	89 (86.4)	189 (89.2)
	II 型	9 (8.3)	12 (11.7)	21 (9.9)
	分類不能	0	2 (1.9)	2 (0.9)
喉頭発作の病歴 [例 (%)]	有	67 (61.5)	63 (61.2)	130 (61.3)
	無	42 (38.5)	40 (38.8)	82 (38.7)
主な発作部位 ^{※2} [例 (%)]	喉頭	21 (19.3)	23 (22.3)	44 (20.8)
	腹部	89 (81.7)	92 (89.3)	181 (85.4)
	末梢	85 (78.0)	87 (84.5)	172 (81.1)
主な発作部位 [例 (%)]	喉頭	0	0	0
	喉頭、腹部	1 (0.9)	4 (3.9)	5 (2.4)
	喉頭、末梢	2 (1.8)	4 (3.9)	6 (2.8)
	喉頭、腹部及び末梢	18 (16.5)	15 (14.6)	33 (15.6)
	腹部	23 (21.1)	12 (11.7)	35 (16.5)
	腹部、末梢	47 (43.1)	61 (59.2)	108 (50.9)
	末梢	18 (16.5)	7 (6.8)	25 (11.8)
最近 1 ヶ月間の HAE 発作発現回数	平均値 (SD)	3.8 (4.15)	2.9 (2.89)	3.4 (3.61)
最近 3 ヶ月間の HAE 発作発現回数	平均値 (SD)	10.4 (11.89)	8.3 (8.97)	9.4 (10.60)
最近 12 ヶ月間の HAE 発作発現回数	平均値 (SD)	37.7 (45.96)	30.4 (34.16)	34.2 (40.73)
導入期における HAE 発作発現回数 (回/4 週間) ^{※3}	平均値 (SD)	3.52 (2.48)	2.55 (2.75)	3.05 (2.66)
導入期における HAE 発作発現回数 (回/4 週間) ^{※3} の区分 [例 (%)]	1 回未満	0	25 (24.3)	25 (11.8)
	1 回以上 2 回未満	35 (32.1)	39 (37.9)	74 (34.9)
	2 回以上 3 回未満	19 (17.4)	11 (10.7)	30 (14.2)
	3 回以上	55 (50.5)	28 (27.2)	83 (39.2)
LTP 歴の区分 ^{※4} [例 (%)]	C1-INH 製剤	53 (48.6)	53 (51.5)	106 (50.0)
	C1-INH 製剤+経口薬	5 (4.6)	2 (1.9)	7 (3.3)
	経口薬	4 (3.7)	9 (8.7)	13 (6.1)
	LTP 歴無	47 (43.1)	39 (37.9)	86 (40.6)
LTP 歴 [例 (%)]	C1-INH 製剤	53 (48.6)	53 (51.5)	106 (50.0)
	アンドロゲン	3 (2.8)	9 (8.7)	12 (5.7)
	アンドロゲン、C1-INH 製剤	4 (3.7)	1 (1.0)	5 (2.4)
	アンドロゲン、抗線溶薬、C1-INH 製剤	1 (0.9)	0	1 (0.5)
	抗線溶薬	1 (0.9)	0	1 (0.5)
	抗線溶薬、C1-INH 製剤	0	1 (1.0)	1 (0.5)
	LTP 歴無	47 (43.1)	39 (37.9)	86 (40.6)

※1: スクリーニング期間中に実施した診断用検査で、C1-INH 機能レベルが正常値の 40%未満である患者 (HAE I 型)、C1-INH 機能レベルが正常値の 40%~50%で、complement component 4 (C4) 値が正常値以下の患者 (HAE II 型)

※2: 複数のカテゴリーに重複してカウントした症例を含む。

※3: ロールオーバー被験者群は DX-2930-03 試験の導入期で治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数、非ロールオーバー被験者群は病歴で報告された期間における HAE 発作発現回数を、導入期の日数又は病歴で報告された期間の日数でそれぞれ除し、28 日に乗じて算出した。非ロールオーバー被験者群では、スクリーニング前 3 ヶ月間の病歴上の発作発現回数を使用した。

※4: 経口薬には、アンドロゲンと抗線溶薬を含む。

C1-INH: C1 インヒビター、HAE: 遺伝性血管性浮腫、LTP: 長期予防的治療、SD: 標準偏差

■安全性

a) 副作用の発現頻度（HAE 発作関連事象を除く）（安全性評価項目）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現頻度は、ロールオーバー被験者群で 45.9%（50/109 例）、非ロールオーバー被験者群で 64.1%（66/103 例）であった。このうち、いずれかの投与群で 5%以上認められた副作用は、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位腫脹、注射部位そう痒感であった（例数（%）は下表に記載）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象一覧（HAE 発作関連事象を除く）

器官別大分類 基本語	ロールオーバー 被験者群 (n=109)	非ロールオーバー 被験者群 (n=103)	全症例 (n=212)
すべての副作用 ^{*1}	50 (45.9)	66 (64.1)	116 (54.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	48 (44.0)	59 (57.3)	107 (50.5)
注射部位疼痛	40 (36.7)	50 (48.5)	90 (42.5)
注射部位紅斑	14 (12.8)	20 (19.4)	34 (16.0)
注射部位内出血	8 (7.3)	11 (10.7)	19 (9.0)
注射部位腫脹	3 (2.8)	9 (8.7)	12 (5.7)
注射部位そう痒感	4 (3.7)	6 (5.8)	10 (4.7)
注射部位出血	2 (1.8)	4 (3.9)	6 (2.8)
注射部位蕁麻疹	1 (0.9)	4 (3.9)	5 (2.4)
注射部位変色	2 (1.8)	1 (1.0)	3 (1.4)
注射部位熱感	2 (1.8)	1 (1.0)	3 (1.4)
注射部位硬結	2 (1.8)	0	2 (0.9)
注射部位炎症	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (0.9)
注射部位反応	2 (1.8)	0	2 (0.9)
胸部不快感	1 (0.9)	0	1 (0.5)
疲労	1 (0.9)	0	1 (0.5)
注射部位分泌物	1 (0.9)	0	1 (0.5)
注射部位不快感	0	1 (1.0)	1 (0.5)
注射部位過敏反応	1 (0.9)	0	1 (0.5)
注射部位刺激感	0	1 (1.0)	1 (0.5)
注射部位腫瘤	0	1 (1.0)	1 (0.5)
注射部位浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.5)
注射部位丘疹	0	1 (1.0)	1 (0.5)
注射部位知覚異常	1 (0.9)	0	1 (0.5)
注射部位局面	0	1 (1.0)	1 (0.5)
注射部位発疹	0	1 (1.0)	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.9)	0	1 (0.5)
神経系障害	1 (0.9)	6 (5.8)	7 (3.3)
頭痛	1 (0.9)	3 (2.9)	4 (1.9)
浮動性めまい	0	2 (1.9)	2 (0.9)
頭部不快感	0	1 (1.0)	1 (0.5)
免疫系障害	0	4 (3.9)	4 (1.9)
過敏症	0	4 (3.9)	4 (1.9)

器官別大分類 基本語	ロールオーバー 被験者群 (n=109)	非ロールオーバー 被験者群 (n=103)	全症例 (n=212)
臨床検査	1 (0.9)	3 (2.9)	4 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	0	2 (1.9)	2 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	0	2 (1.9)	2 (0.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.9)	0	1 (0.5)
血中ブドウ糖増加	0	1 (1.0)	1 (0.5)
心拍数増加	0	1 (1.0)	1 (0.5)
胃腸障害	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)
悪心	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (0.9)
腹痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.8)	1 (1.0)	4 (1.9)
炎症後色素沈着変化	1 (0.9)	0	1 (0.5)
発疹	0	1 (1.0)	1 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.9)	0	1 (0.5)
蕁麻疹	1 (0.9)	0	1 (0.5)
精神障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)
不眠症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)
咳嗽	0	1 (1.0)	1 (0.5)

例数 (%)

※1：副作用は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE とした。

HAE：遺伝性血管性浮腫、TEAE：治験薬投与後に（試験治療下で）発現した有害事象

投与中止に至った有害事象は、ロールオーバー被験者群で 1 例（上部消化管出血及び肺炎）、非ロールオーバー被験者群で 5 例（過敏症 3 例、ALT 増加及び AST 増加 1 例、ALT 増加、AST 増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例）であった。転帰は肺炎（不明）を除いていずれも回復であり、治験薬と因果関係ありと判定されたのは過敏症 3 例であった（いずれも非重篤）。本試験において、重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

b) 治療継続率（安全性評価項目）

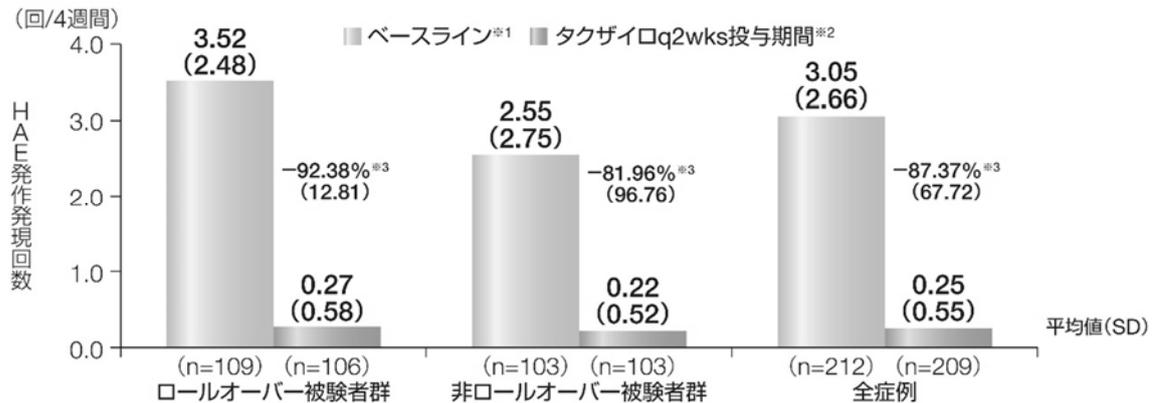
本試験を完了した被験者の割合は 26.4% (56/212 例) であり、その内訳は、ロールオーバー被験者群 28.4% (31/109 例)、非ロールオーバー被験者群 24.3% (25/103 例) であった。本試験を中止した被験者の割合は 73.6% (156/212 例) であり、うち 117 例は、本剤の市販製剤が利用可能となった時点で被験者自身の意思で市販製剤に移行するために試験の中止を選択した。

■有効性

a) 投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率
(副次評価項目)

ロールオーバー被験者群、非ロールオーバー被験者群及び全症例における HAE 発作発現回数の平均値 (SD) は、ベースラインではそれぞれ 4 週間あたり 3.52 回 (2.48)、2.55 回 (2.75) 及び 3.05 回 (2.66) であり、投与期間ではそれぞれ 4 週間あたり 0.27 回 (0.58)、0.22 回 (0.52) 及び 0.25 回 (0.55) であった。ベースラインからの HAE 発作低下率 (SD) はそれぞれ -92.38% (12.81)、-81.96% (96.76) 及び -87.37% (67.72) であった。

投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数 (副次評価項目)



※1: ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースラインの HAE 発作発現回数は、DX-2930-03 試験の導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数を導入期間の日数で除し、28 日に乗じた。非ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースラインの HAE 発作発現回数は、スクリーニング前 3 カ月間の HAE 発作発現回数をその観察日数で除し、28 日に乗じた。

※2: 投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数は、被験者ごとに、投与期間 (ロールオーバー被験者群では定期投与期間) に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数をその投与期間の日数で除し、28 日に乗じた。

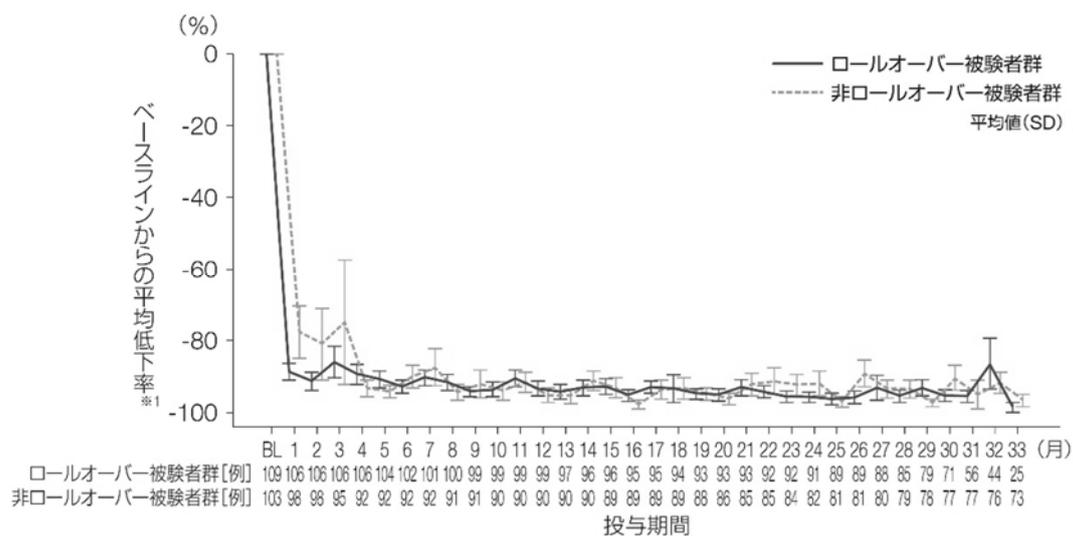
※3: 4 週間あたりの HAE 発作発現回数のベースラインからの低下率は、 $100\% \times (4 \text{ 週間あたりの HAE 発作発現回数} - \text{ベースラインの HAE 発作発現回数}) / \text{ベースラインの HAE 発作発現回数}$ で算出した (症例数: ロールオーバー被験者群 106 例、非ロールオーバー被験者群 98 例)。

ロールオーバー被験者群の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとした。

HAE: 遺伝性血管性浮腫、SD: 標準偏差

b) HAE 発作発現回数のベースラインからの平均低下率推移 (1~33 カ月評価時点まで) (副次評価項目)
 ロールオーバー被験者群、非ロールオーバー被験者群における投与期間 1~33 カ月までの HAE 発作発現回数のベースラインからの平均低下率 (SD) は、それぞれ 1 カ月時点で -88.72% (25.16)、
 -77.84% (72.62)、2 カ月時点で -91.42% (25.38)、-81.12% (98.31)、33 カ月時点で -98.60% (7.00)、
 -96.85% (14.36) であった。

HAE 発作発現回数のベースラインからの平均低下率^{※1} 推移 (副次評価項目)



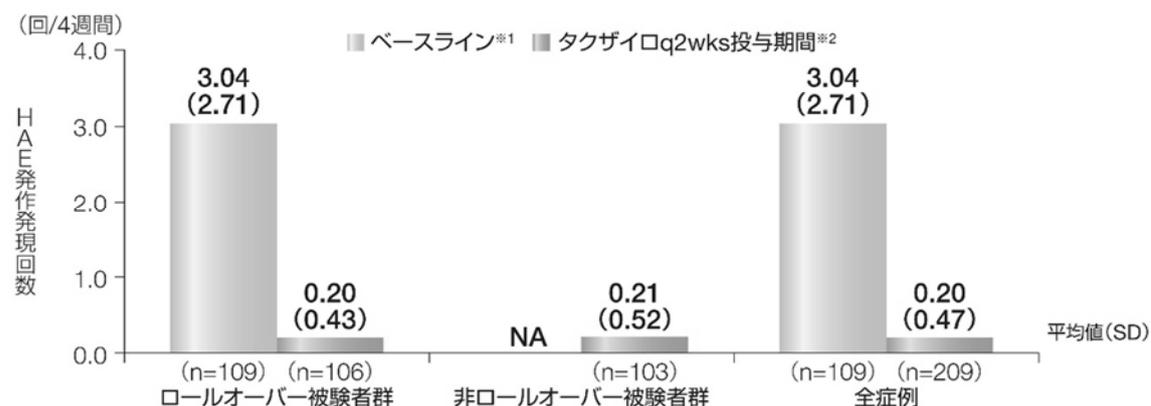
※1: 4 週間あたりの HAE 発作発現回数のベースラインからの低下率は、 $100\% \times (4 \text{ 週間あたりの HAE 発作発現回数} - \text{ベースラインの HAE 発作発現回数}) / \text{ベースラインの HAE 発作発現回数}$ で算出した。

BL: ベースライン、HAE: 遺伝性血管性浮腫、SD: 標準偏差

c) 投与期間中に治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作発現回数 (副次評価項目)
 ロールオーバー被験者群における急性発作治療を必要とした HAE 発作発現回数の平均値 (SD) は、ベースラインでは 4 週間あたり 3.04 回 (2.71)、投与期間では 4 週間あたり 0.20 回 (0.43) であった。

非ロールオーバー被験者群における急性発作治療を必要とした HAE 発作発現回数の平均値 (SD) は、投与期間で 4 週間あたり 0.21 回 (0.52) であった。ベースラインにおける急性発作治療を必要とした HAE 発作の発現に関する情報は収集しておらず、非ロールオーバー被験者群のベースラインにおける HAE 発作発現回数は算出できなかった。

投与期間中に治験責任医師が確認した急性発作治療を必要とした HAE 発作発現回数 (副次評価項目)



※1: ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースラインの HAE 発作発現回数は、DX-2930-03 試験の導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数を導入期間の日数で除し、28 日に乗じた。非ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースラインの HAE 発作発現回数は、スクリーニング前 3 ヶ月間の HAE 発作発現回数をその観察日数で除し、28 日に乗じた。

※2: 投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数は、被験者ごとに、投与期間 (ロールオーバー被験者群では定期投与期間) に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数をその投与期間の日数で除し、28 日に乗じた。

ロールオーバー被験者群の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとした。また、非ロールオーバー被験者群のベースラインにおける HAE 発作発現回数は報告データからは算出できなかった。

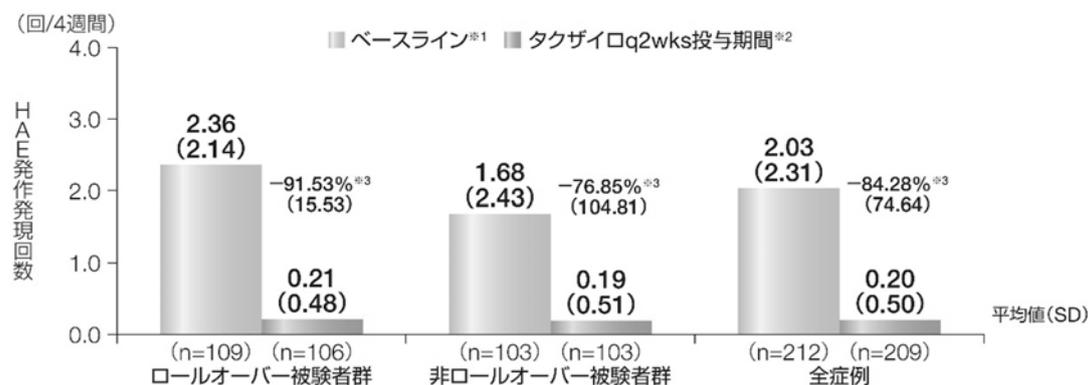
HAE: 遺伝性血管性浮腫、NA: Not Applicable、SD: 標準偏差

d) 投与期間中に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率（副次評価項目）

ロールオーバー被験者群における中等度又は重度の HAE 発作発現回数の平均値（SD）は、ベースラインでは4週間あたり2.36回（2.14）、投与期間では4週間あたり0.21回（0.48）であり、ベースラインからの低下率の平均値（SD）は-91.53%（15.53）であった。

非ロールオーバー被験者群における中等度又は重度の HAE 発作発現回数の平均値（SD）は、ベースラインでは4週間あたり1.68回（2.43）、投与期間では4週間あたり0.19回（0.51）であり、ベースラインからの低下率の平均値（SD）は-76.85%（104.81）であった。

投与期間中に治験責任医師が確認した中等度又は重度の HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率（副次評価項目）



※1：ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースラインの HAE 発作発現回数は、DX-2930-03 試験の導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数を導入期間の日数で除し、28 日に乗じた。非ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースラインの HAE 発作発現回数は、スクリーニング前 3 ヶ月間の HAE 発作発現回数をその観察日数で除し、28 日に乗じた。

※2：投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数は、被験者ごとに、投与期間（ロールオーバー被験者群では定期投与期間）に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数をその投与期間の日数で除し、28 日に乗じた。

※3：4 週間あたりの HAE 発作発現回数のベースラインからの低下率は、 $100\% \times (4 \text{ 週間あたりの HAE 発作発現回数} - \text{ベースラインの HAE 発作発現回数}) / \text{ベースラインの HAE 発作発現回数}$ で算出した（症例数：ロールオーバー被験者群 87 例、非ロールオーバー被験者群 85 例）。

ロールオーバー被験者群の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとした。

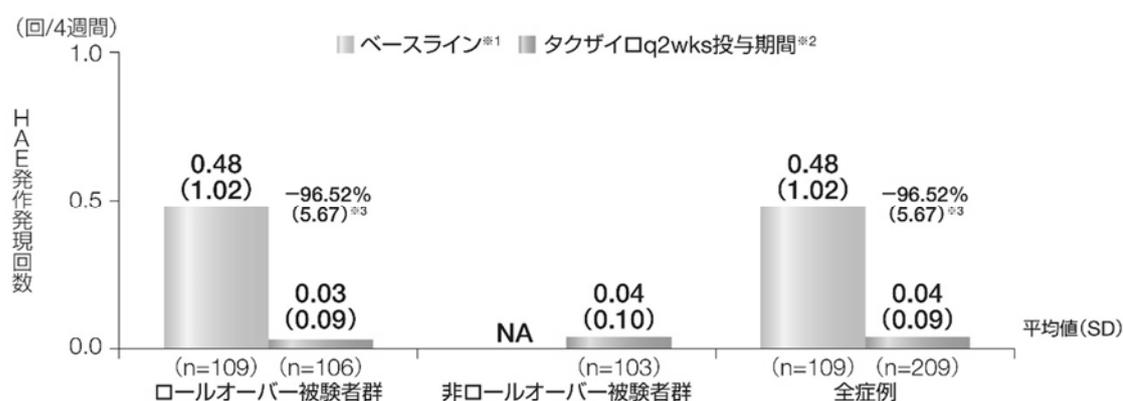
HAE：遺伝性血管性浮腫、SD：標準偏差

e) 投与期間中に治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率（副次評価項目）

ロールオーバー被験者群における著しい病的状態を伴う HAE 発作発現回数の平均値（SD）は、ベースラインでは 4 週間あたり 0.48 回（1.02）、投与期間では 4 週間あたり 0.03 回（0.09）であり、ベースラインからの低下率の平均値（SD）は、-96.52%（5.67）であった。

非ロールオーバー被験者群では登録前の著しい病的状態を伴う HAE 発作の発現に関する情報を収集しておらず、ベースラインの著しい病的状態を伴う HAE 発作発現回数は算出できなかったが、投与期間では平均値（SD）で 4 週間あたり 0.04 回（0.10）であった。

投与期間中に治験責任医師が確認した著しい病的状態を伴う HAE 発作発現回数とベースラインからの平均低下率（副次評価項目）



※1：ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースラインの HAE 発作発現回数は、DX-2930-03 試験の導入期間に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数を導入期間の日数で除し、28 日に乗じた。非ロールオーバー安全性解析対象集団におけるベースラインの HAE 発作発現回数は、スクリーニング前 3 ヶ月間の HAE 発作発現回数をその観察日数で除し、28 日に乗じた。

※2：投与期間中に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数は、被験者ごとに、投与期間（ロールオーバー被験者群では定期投与期間）に治験責任医師が確認した HAE 発作発現回数をその投与期間の日数で除し、28 日に乗じた。

※3：4 週間あたりの HAE 発作発現回数のベースラインからの低下率は、 $100\% \times (4 \text{ 週間あたりの HAE 発作発現回数} - \text{ベースラインの HAE 発作発現回数}) / \text{ベースラインの HAE 発作発現回数}$ で算出した（症例数：ロールオーバー被験者群 28 例）。

ロールオーバー被験者群の定期投与期間は、2 回目の治験薬投与時から Day 924 の来院又は早期中止日の早い日までとした。また、非ロールオーバー被験者群のベースラインにおける HAE 発現回数は報告データからは算出できなかった。著しい病的状態を伴う HAE 発作は、次の特徴のうち少なくとも 1 項目を有する発作と定義した。重度の発作、入院を要する（24 時間未満の観察目的のための入院は除く）、血行動態的異常（収縮期血圧 90mmHg 未満、静注輸液を要する、失神又はそれに近い状態を伴う）又は喉頭発作

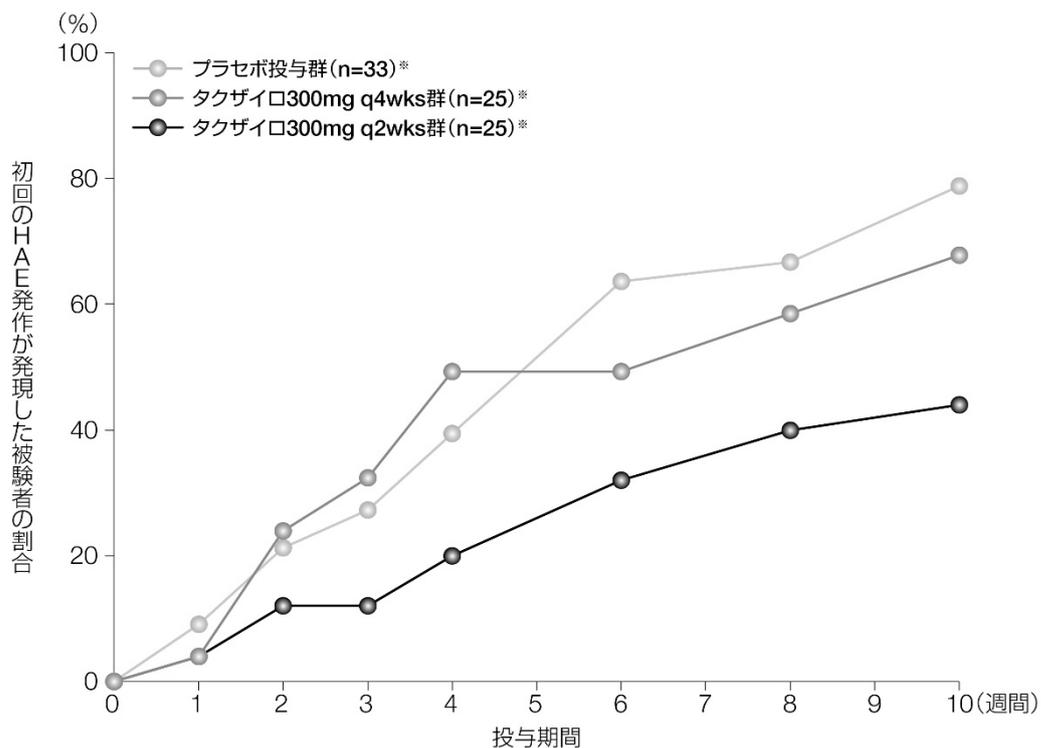
HAE：遺伝性血管性浮腫、NA：Not Applicable、SD：標準偏差

f) ロールオーバー被験者群におけるタクザイロ初回投与後に治験責任医師が確認した初回の HAE 発作が発現した被験者の推移（副次評価項目のサブグループ解析）

ロールオーバー被験者群において、タクザイロ投与開始から初回の HAE 発作が発現した被験者の推移は以下のとおりであった。

本剤投与後 10 週間で、HAE 発作の発現が認められなかった被験者の割合は、DX-2930-03 試験のプラセボ投与群であった被験者で 21.2%、タクザイロ 300mg q4wks 群であった被験者で 32.2%、300mg q2wks 群であった被験者で 56.0%であった。

ロールオーバー被験者群におけるタクザイロ初回投与後に治験責任医師が確認した初回の HAE 発作が発現した被験者の推移（副次評価項目のサブグループ解析）



※：各投与群はDX-2930-03 試験における投与群を示す。本データ（DX-2930-04 試験）のタクザイロ投与群は全症例が q2wks である。DX-2930-03 試験で割り付けた投与群ごとに、タクザイロ 300mg 初回投与後に初回の HAE 発作が発現した被験者の割合を示した。

HAE：遺伝性血管性浮腫、q2wks：2週に1回投与、q4wks：4週に1回投与

g) 治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作発現回数 (探索的評価項目)

本試験ではベースライン時、全症例のうち 61.3% (130/212 例) に喉頭発作の病歴があり、20.8% (44/212 例) では喉頭が主な発作部位であった。ロールオーバー被験者群と非ロールオーバー被験者群で喉頭発作の病歴を有する被験者は、それぞれ 61.5% (67/109 例)、61.2% (63/103 例) であった。主な発作部位が喉頭であった被験者の割合は、ロールオーバー被験者群で 19.3% (21/109 例)、非ロールオーバー被験者群で 22.3% (23/103 例) であった。

投与期間 (ロールオーバー被験者群では定期投与期間) 中、主な発作部位が喉頭であった被験者の割合は、全症例で 16.8% (22/131 例) であり、その内訳はロールオーバー被験者群 14.5% (10/69 例)、非ロールオーバー被験者群 19.4% (12/62 例) であった。投与期間 (ロールオーバー被験者群では定期投与期間) 中に喉頭が主要又は副次発現部位であった HAE 発作は 22.9% (30/131 例) であった。

治験責任医師が確認した喉頭 HAE 発作発現回数 (探索的評価項目)

項目		ロールオーバー 被験者群 (n=106)	非ロールオーバー 被験者群 (n=103)	全症例 (n=209)
HAE 発作を発現した被験者 [例 (%)]		69 (65.1)	62 (60.2)	131 (62.7)
主な発作部位 ^{※1} [例 (%)]	喉頭	10 (14.5)	12 (19.4)	22 (16.8)
	腹部	56 (81.2)	52 (83.9)	108 (82.4)
	末梢	43 (62.3)	39 (62.9)	82 (62.6)
発作の原因となった部位 ^{※1} [例 (%)]	喉頭	12 (17.4)	18 (29.0)	30 (22.9)
	腹部	56 (81.2)	52 (83.9)	108 (82.4)
	末梢	43 (62.3)	38 (61.3)	81 (61.8)

※1：報告された発作の一次又は二次部位が喉頭であった場合、発作の原因となった部位を喉頭に設定した。

HAE：遺伝性血管性浮腫

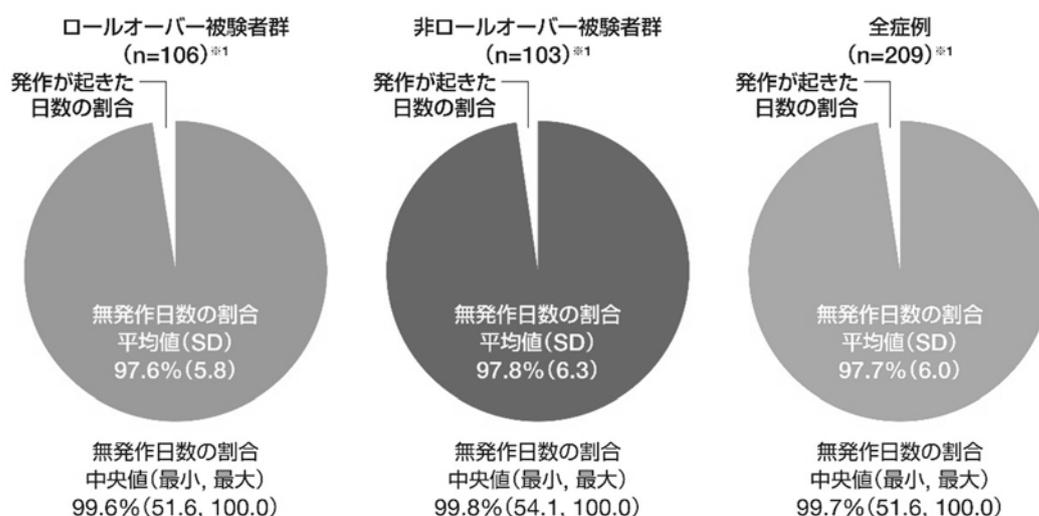
h) 投与期間中における無発作日数（探索的評価項目）

全症例の投与期間中における 4 週間あたりの無発作日数の平均値 (SD) は、27.3 日 (1.7) であり、無発作日数の割合の平均値 (SD) は、97.7% (6.0) であった。また、無発作期間の平均値 (SD) は、415.0 日 (346.1) であった。

ロールオーバー被験者群における無発作期間の平均値 (SD) は 380.7 日 (319.3)、非ロールオーバー被験者群における無発作期間の平均値 (SD) は 450.4 日 (369.9) で、ロールオーバー被験者群では「投与 - 待機」期間の設定があったため、定期投与期間が短くなった。

全症例における最大無発作期間の平均値 (SD) は 543.1 日 (312.2) であった。全症例における最大無発作期間は、6 ヶ月以上の被験者が 81.8% (171/209 例)、12 ヶ月以上の被験者が 68.9% (144/209 例) であった。

HAE 無発作日数の割合

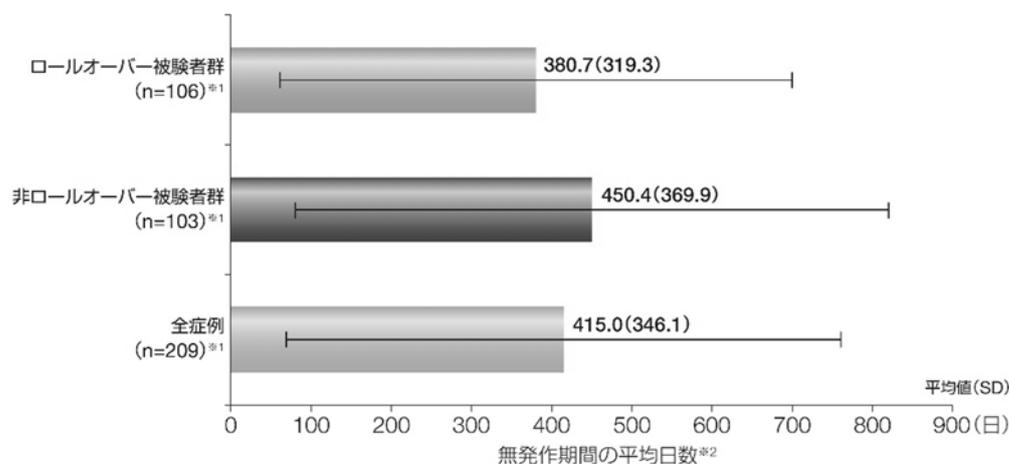


※1：導入期間中に発作を 1 回以上発現した被験者数

被験者の合計定期投与期間は、ロールオーバー被験者群で 2935.9 ヶ月、非ロールオーバー被験者群で 3005.4 ヶ月、全症例で 5941.3 ヶ月であった。

HAE：遺伝性血管性浮腫、SD：標準偏差

無発作期間の平均日数



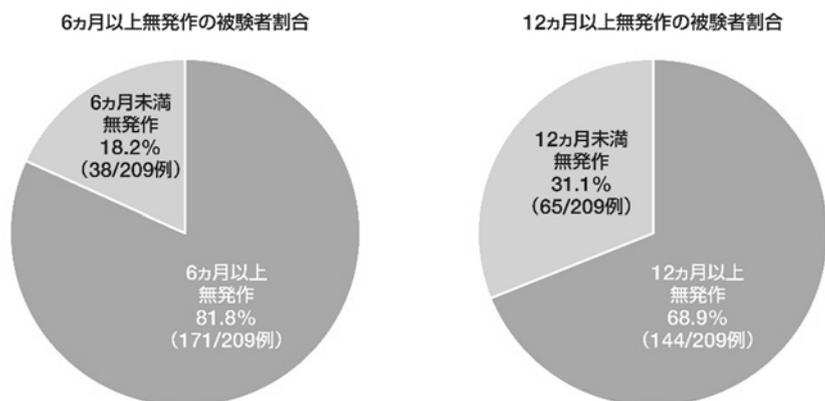
※1：導入期間中に発作を 1 回以上発現した被験者数

※2：無発作期間の平均日数は、被験者の無発作期間の平均値から算出した。

被験者の合計定期投与期間は、ロールオーバー被験者群で 2935.9 ヶ月、非ロールオーバー被験者群で 3005.4 ヶ月、全症例で 5941.3 ヶ月であった。

SD：標準偏差

最大無発作期間



最大無発作期間の被験者割合は、各被験者の無発作期間の最大値に基づいて算出した。

■参考情報

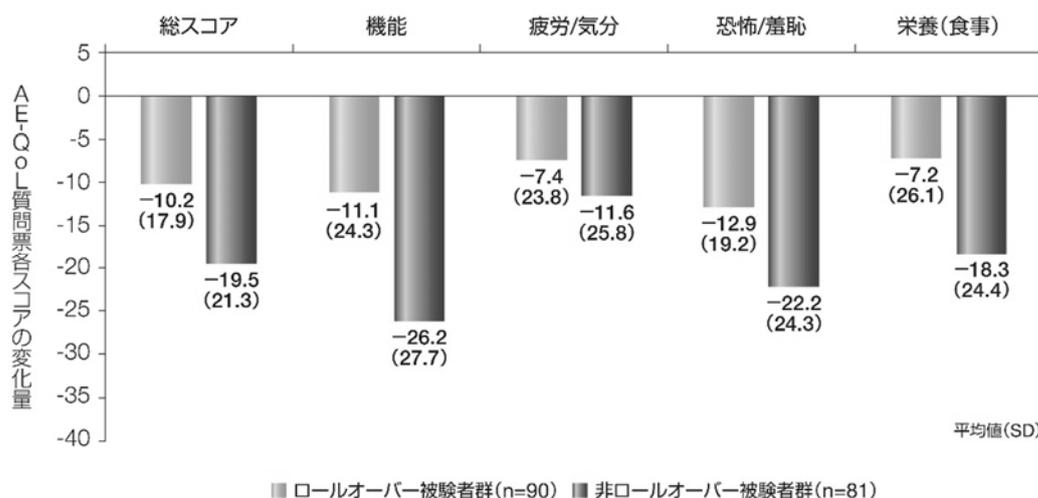
AE-QoL 質問票各スコア及びその変化量（その他の評価項目）

Day 0 における AE-QoL 質問票の総スコア及び4つの領域スコア〔機能、疲労/気分、恐怖/羞恥及び栄養（食事）〕平均値（SD）は、ロールオーバー被験者群では総スコア 30.7（23.0）、機能 22.9（26.7）、疲労/気分 32.6（26.8）、恐怖/羞恥 36.2（26.7）、栄養（食事） 25.0（28.2）、非ロールオーバー被験者群では総スコア 39.3（20.5）、機能 36.9（27.2）、疲労/気分 36.6（22.6）、恐怖/羞恥 46.2（23.0）、栄養（食事） 30.5（26.6）であった。

最終来院における AE-QoL 質問票の総スコア及び4つの領域スコア平均値（SD）は、ロールオーバー被験者群では総スコア 20.6（18.5）、機能 11.9（19.1）、疲労/気分 25.2（23.7）、恐怖/羞恥 23.4（22.3）、栄養（食事） 18.1（27.0）、非ロールオーバー被験者群では総スコア 18.8（17.4）、機能 10.0（16.9）、疲労/気分 24.1（21.6）、恐怖/羞恥 22.5（22.3）、栄養（食事） 12.2（22.1）であった。

また、Day 0～最終来院までの AE-QoL 質問票各スコアの変化量の平均値（SD）は以下のとおりであった。

AE-QoL 質問票各スコアの変化量（その他の評価項目）



AE-QoL 質問票は血管性浮腫に特化した自己記入式の QoL 評価ツールであり、質問票の 17 項目を 1（まったくなし）～5（非常に多い）の 5 段階で評価する。各項目のスコアを集計し、総スコア及び4つの領域スコア〔機能、疲労/気分、恐怖/羞恥及び栄養（食事）〕を求めた。得られた領域スコア（当該領域に含まれる項目スコアの平均値）及び総スコア（全ての項目スコアの平均値）を、一次変換で最終的なパーセンテージスコア（0～100）に変換した。スコアが大きいほど QoL が低いことを示す。

AE-QoL：血管性浮腫に伴う QoL、SD：標準偏差

（承認時資料：2022年3月）

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①特定使用成績調査（遺伝性血管性浮腫 長期投与）（実施中）

遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の発症抑制に対し、12 ヶ月間の長期投与例における安全性及び有効性を検討する。

②国内製造販売後臨床試験（実施中）

日本人 HAE 患者に本剤へのアクセスを確保し、本剤を皮下に長期反復投与したときの安全性及び本剤を長期投与したときの HAE 発作抑制における有効性を評価する。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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

(7) その他

各試験における免疫原性

■多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験（DX-2930-03 試験、海外データ）（その他の評価項目）⁵⁾

タクザイロを投与された被験者における抗薬物抗体（ADA）発現頻度は 11.9%（10/84 例、150mg q4wks 群のデータ含む）であった。プラセボ投与群 4.9%（2/41 例）、タクザイロ 300mg q4wks 群 10.3%（3/29）、300mg q2wks 群 7.4%（2/27 例）に試験期間中いずれかの時点で ADA 陽性サンプルが認められたが、抗体価の範囲は 20～1,280 であった。プラセボ投与群の 1 例、タクザイロ 300mg q4wks 群の 2 例では、ADA 陽性は一過性であった。プラセボ投与群の 1 例、タクザイロ 300mg q4wks 群の 1 例、300mg q2wks 群の 2 例にベースライン時点で ADA が認められた。ADA 及び中和抗体の発現の有無によるタクザイロの曝露量及び切断型高分子キニノーゲン（cHMWK）値の差は認められなかった。さらに、ADA 及び中和抗体の発現は、遺伝性血管性浮腫（HAE）発作抑制に対して影響を及ぼさなかった。ADA の発現により投与を中止した被験者は認められなかった。

■長期投与試験（DX-2930-04 試験、海外データ）（その他の評価項目）

DX-2930-04 試験における ADA 発現頻度は 10.8%（23/212 例）で、2.8%（6/212 例）に中和抗体が発現した。ADA 及び中和抗体の発現によるタクザイロの曝露量及び cHMWK 値の差は認められなかった。また、ADA 及び中和抗体の発現は、タクザイロの有効性及び安全性に明らかな影響は認められなかった。

■国内第Ⅲ相臨床試験（SHP643-302 試験）（その他の評価項目）

SHP643-302 試験では、ADA 及び中和抗体を発現した被験者は認められなかった。

（承認時資料：2022 年 3 月）

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

血漿カリクレイン阻害剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

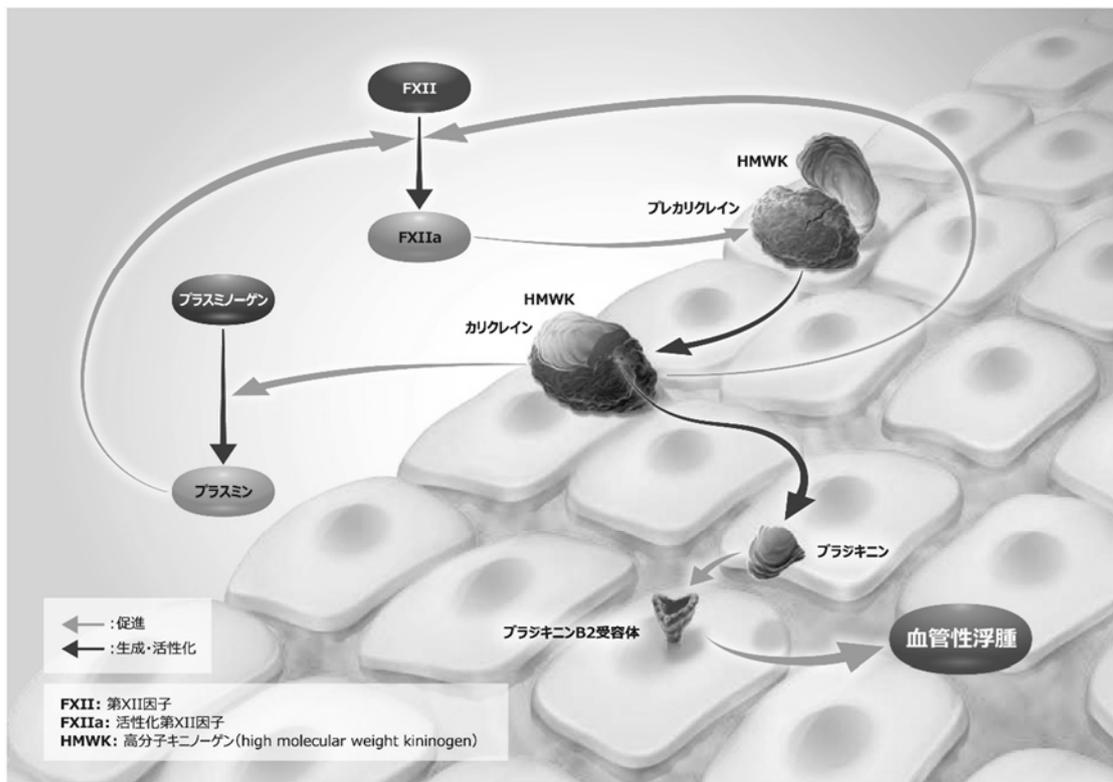
(1) 作用部位・作用機序

C1-INH の欠損/機能障害による血漿カリクレイン (pKal) 活性の調節不全は、遺伝性血管性浮腫 (HAE) 患者の血管性浮腫発作の発症に関与する主要な病態生理学的要因であると考えられている⁹⁾。

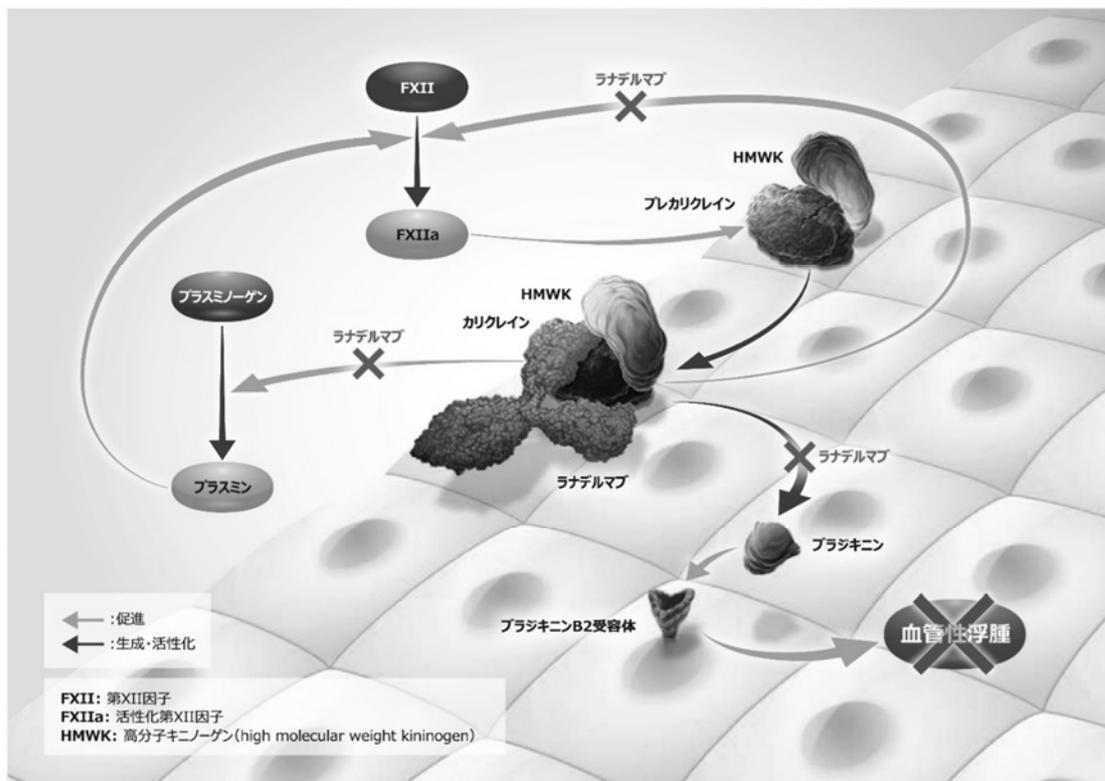
I 型又は II 型 HAE 患者では、C1-INH の欠損/機能障害により、pKal 活性を制御できないため、ブラジキニン濃度が異常に上昇し、ブラジキニンが内皮細胞及び平滑筋細胞の表面のブラジキニン B2 受容体へ結合することにより血管性浮腫が発現する^{10, 11)}。

ラナデルマブはプレカリクレインや他のセリンプロテアーゼには結合せず、活性化された pKal の基質切断活性を特異的に阻害することで、HAE の急性発作の原因となるブラジキニンの過剰な放出を抑制する¹²⁾。

カリクレインによるブラジキニン分離・産生^{13, 14)}



ラナデルマブのカリクレイン阻害によるブラジキニン産生の抑制^{13, 14)}

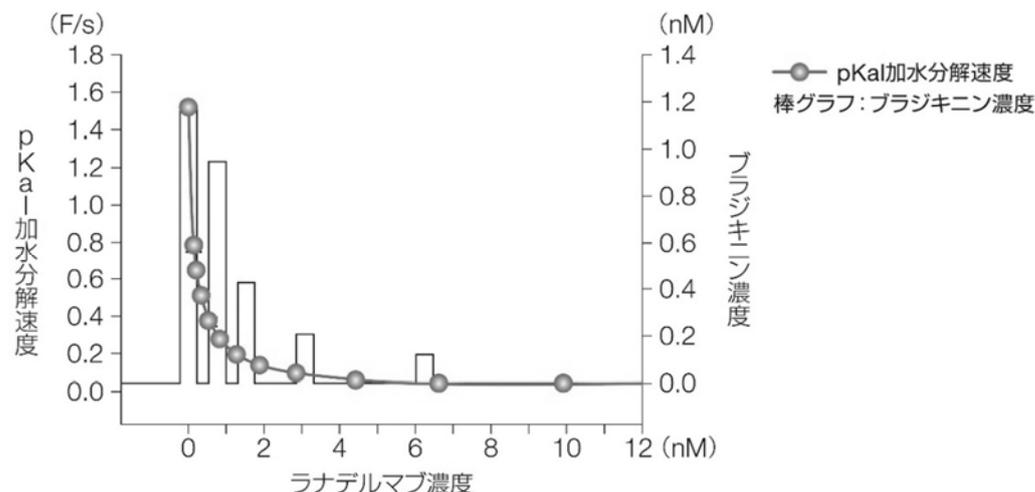


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 各種セリンプロテアーゼに対するラナデルマブの阻害定数 (*in vitro*)^{12, 13)}

ラナデルマブは、pKal の蛋白質分解活性を阻害した。ラナデルマブによる pKal 阻害により、合成ペプチド基質の加水分解速度及びブラジキニン濃度がいずれも低下した。合成ペプチド基質である Pro-Phe-Arg-AMC の pKal による加水分解に対する阻害定数 (Ki) は 0.125nM であった。ラナデルマブは、下記セリンプロテアーゼに対して阻害作用を示さなかった。

各種セリンプロテアーゼに対するラナデルマブの阻害定数 (*in vitro*)



プロテアーゼ	Ki
活性化プロテイン C	> 1μM
C1s	> 1μM
カテプシン G	> 1μM
活性型第 VII 因子	> 1μM
活性型第 X 因子	> 1μM
活性型第 XI 因子	> 1μM
活性型第 XII 因子	> 1μM
グランザイム B	> 1μM
ヘプシン	> 5μM
マトリプターゼ	> 1μM
好中球エラスターゼ	> 1μM
プラスミン	> 1μM
トロンビン α	> 1μM
組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA)	> 1μM
組織カリクレイン 1	> 1μM
組織カリクレイン 2	> 1μM
組織カリクレイン 5	> 1μM
組織カリクレイン 12	> 1μM
トリプシン	> 1μM
ウロキナーゼ	> 1μM

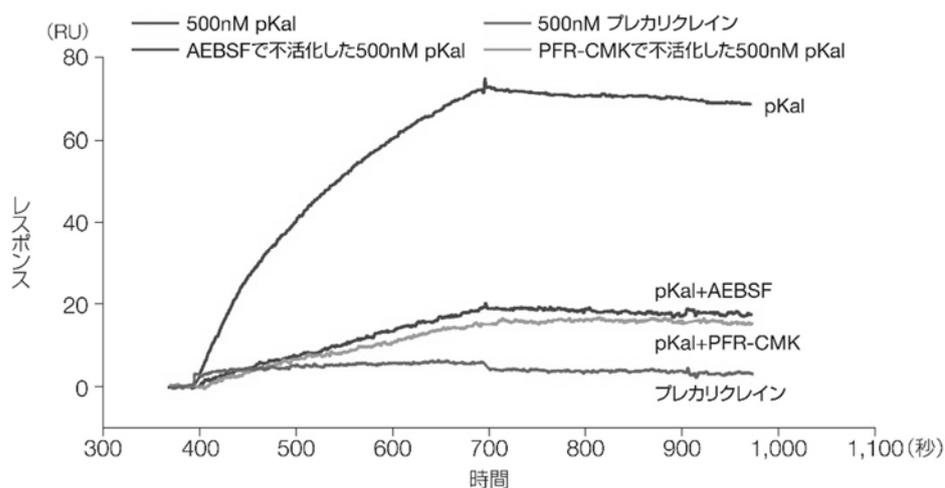
ELISA : 酵素免疫測定法、Ki : 阻害定数、pKal : 血漿カリクレイン

方法 : 合成ペプチド基質 (Pro-Phe-Arg-AMC) の pKal による加水分解速度 (F/s) を蛍光法により測定し、ラナデルマブによる加水分解阻害定数 (Ki) を算出した。また、酵素免疫測定 (ELISA) 法を用いて pKal 加水分解により生じるブラジキニン濃度 (nM) を測定した。

2) pKal に対するラナデルマブの結合部位の決定 (*in vitro*)^{12,13)}

ラナデルマブは活性型 pKal に結合したが、不活性な酵素前駆体であるプレカリクレインには結合しなかった。活性部位特異的共有結合阻害物質である 4- (2-アミノエチル) ベンゼンスルホニルフルオリド (AEBSF) や Pro-Phe-Arg-クロロメチルケトン (PFR-CMK) で pKal を不活性化したところ、ラナデルマブの pKal への結合能が低下した。これらの阻害物質はいずれも、pKal の活性部位セリンと共有結合複合体を形成することから、ラナデルマブのエピトープの重要な決定因子が pKal の活性部位を含むことが示唆された。

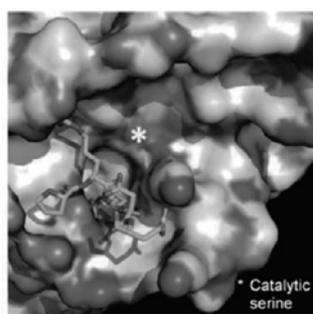
異なる種類の pKal に対するラナデルマブの結合 (*in vitro*)



AEBSF : 4- (2-アミノエチル) ベンゼンスルホニルフルオリド、PFR-CMK : Pro-Phe-Arg-クロロメチルケトン、pKal : 血漿カリクレイン、RU : 表面プラズモン共鳴反応単位

方法 : 表面プラズモン共鳴 (SPR) を用いて、pKal のラナデルマブ結合部位を検討した。共有結合で固定化した抗結晶化可能フラグメント (Fc) 抗体でラナデルマブをセンサーチップ上に固定し、異なる種類の pKal 又はプレカリクレインを表面に流した。

ラナデルマブの重鎖 CDR3 と血漿カリクレインの活性部位との結合 (*in vitro*)



pKalとラナデルマブの結合



*: 触媒セリンの位置

■: 窒素 ■: 酸素 ■: 硫黄 ■: pKal

■: 阻害薬の炭素

CDR : 相補決定領域

pKal : 血漿カリクレイン

S : セリン、P : プロリン、R : アルギニン、

D : アスパラギン酸、E : グルタミン酸

ラナデルマブの Fab 領域と pKal との複合体の構造を示した。

左図 : ラナデルマブ重鎖 CDR3 のスティックモデルと複合体を形成する pKal の 3 次元化描写

右図 : pKal の S1 から S3 部位に結合し、その後触媒セリンから急激に離れるラナデルマブの重鎖 CDR3 の一部を示す。

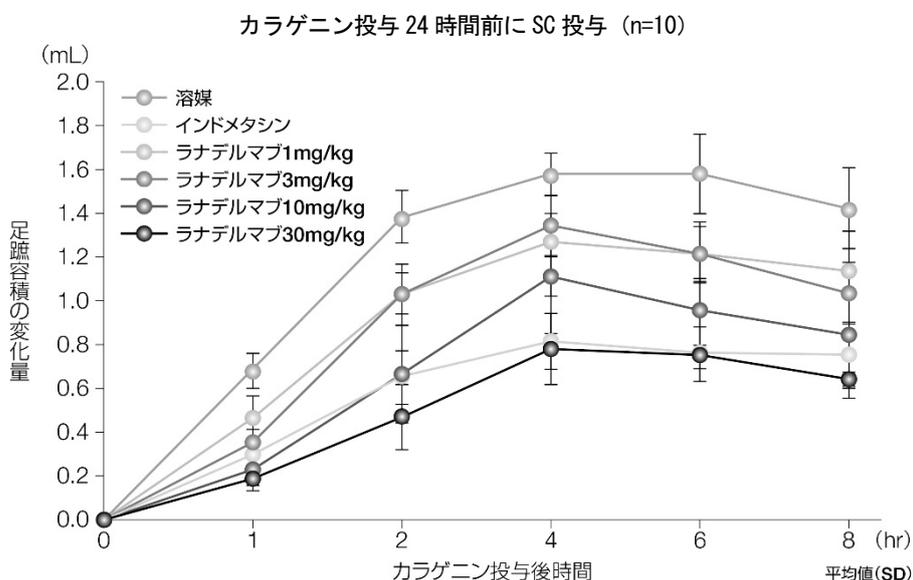
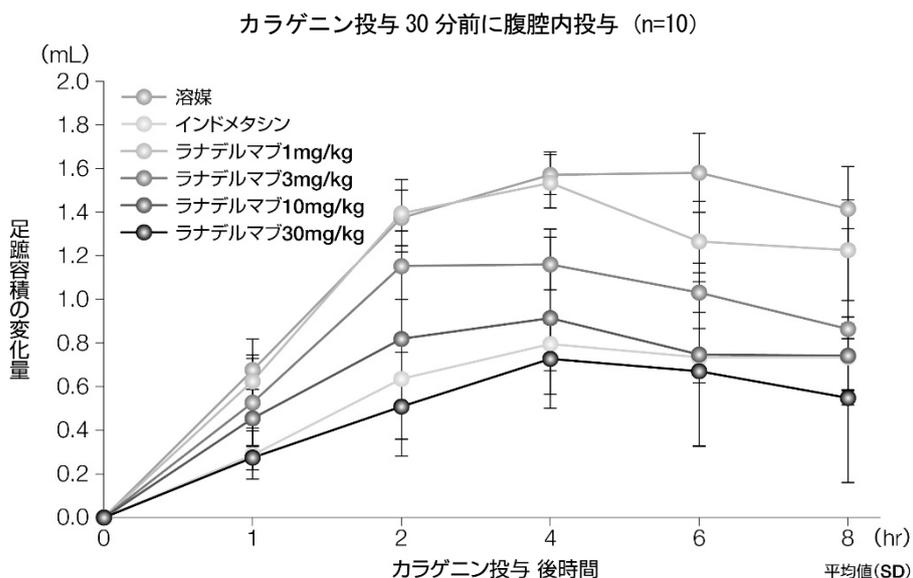
Fab : 抗原結合フラグメント

方法 : 大腸菌を用いて発現したラナデルマブの Fab 領域をクロマトグラフィーにより精製し、脱グリコシル化した pKal 触媒ドメインとインキュベートし、複合体を形成した。pKal-Fab 複合体をゲルろ過クロマトグラフィーで精製し、ハンギングドロップ蒸気拡散法で結晶化した。回折データは Rigaku FR-E+SuperBright/Saturn 944+CCD システムで収集した。

(承認時資料 : 2022 年 3 月)

3) ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫モデルを用いたラナデルマブの抗炎症活性 (*in vivo*, ラット) ^{12,13)}
 現在、HAE の動物モデルは確立されていないが、ブラジキンを介した炎症反応の評価が可能である、
 ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫に対する影響を検討したところ、カラゲニン投与 30 分前にイン
 ドメタシン 5mg/kg を腹腔内 (IP) 投与した場合、試験期間中の足蹠反応は約 50%抑制された。ラ
 ナデルマブの IP 投与では用量依存的な抑制がみられ、30mg/kg で浮腫が 62%抑制された。
 カラゲニン投与 24 時間前にラナデルマブを SC 投与した場合にも用量依存的な抑制が示され、
 30mg/kg では浮腫が 73%抑制され、1mg/kg でも浮腫の抑制が認められた。

ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫モデルを用いたラナデルマブの抗炎症活性 (*in vivo*, ラット)



SC : 皮下、SD : 標準偏差

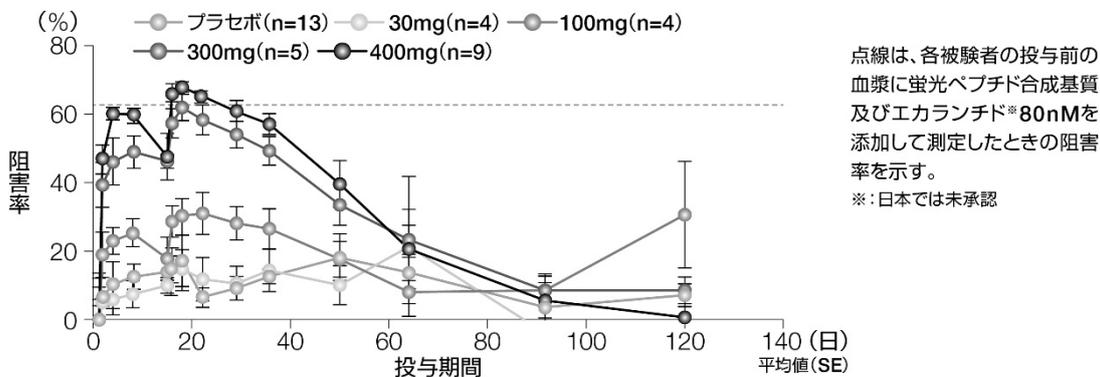
方法 : 雄の SD ラット (1 群 10 例) を 10 群に割り付け、第 1~5 群に腹腔内 (IP) 投与 (標準的な予防レジ
 メン)、第 6~9 群に SC 投与し、第 10 群にはインドメタシン 5mg/kg (陽性対照) を IP 投与した。ラ
 ナデルマブは、IP 又は SC 投与時の最高血漿中濃度になるように、カラゲニン (1%溶液を 0.1mL)
 投与のそれぞれ 30 分前又は 24 時間前に投与した。カラゲニンをラット右後肢の足蹠部に SC 投与
 し、投与後 1、2、4、6 及び 8 時間で足蹠容積を測定した (1%カラゲニン溶液 0.1mL を右後肢足蹠に
 投与した場合、惹起 4 時間後の足蹠容積は最大で 2 倍に増加)。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) HAE 患者（I 型又はII 型）におけるラナデルマブの pKal 阻害作用（海外データ）

HAE 患者（I 型又はII 型）におけるラナデルマブの pKal 阻害率の経時的推移は以下のとおりであった。ラナデルマブ 100mg、300mg 及び 400mg 投与群の 2 回目投与後の最大阻害率は、それぞれ約 30%、約 60%及び約 70%であった。

HAE 患者（I 型又はII 型）におけるラナデルマブの pKal 阻害率の経時的推移



SE：標準誤差

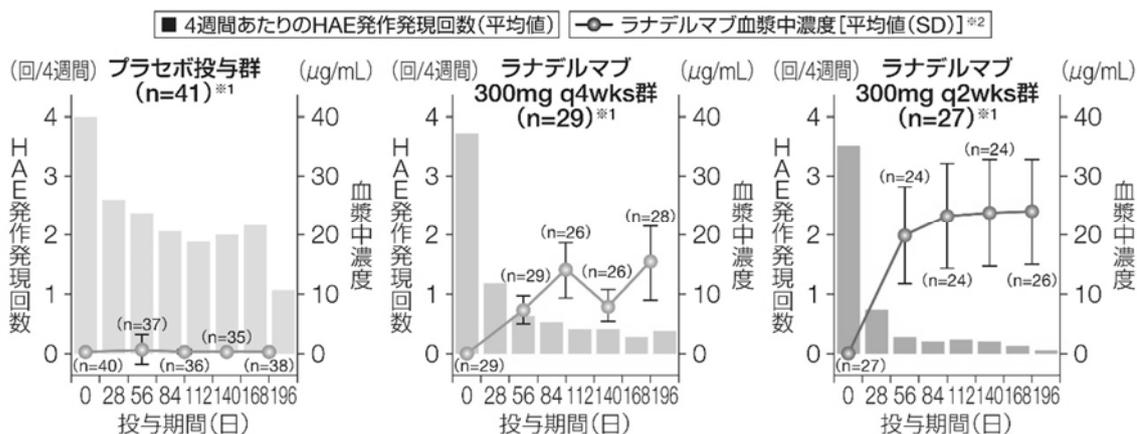
方法：I 型又はII 型 HAE 患者 38 例を対象に、ラナデルマブ 30、100、300、400mg 又はプラセボを 14 日間隔で上腕に 2 回皮下（SC）投与し、被験者の血漿に活性型第XII因子を添加した後、蛍光ペプチド合成基質を用いて pKal 活性を測定した（二重盲検試験）。

（承認時資料：2022 年 3 月）

2) ラナデルマブ血漿中濃度と HAE 発作発現回数の推移（海外データ）

HAE 患者（I 型又はII 型）におけるラナデルマブ投与後の血漿中濃度と HAE 発作発現回数の推移は以下のとおりであった。

ラナデルマブ血漿中濃度と HAE 発作発現回数の推移



※1：HAE 発作発現回数の例数 ※2：ラナデルマブ血漿中濃度の例数は折れ線グラフ上に示した。

HAE：遺伝性血管性浮腫、q2wks：2 週に 1 回投与、q4wks：4 週に 1 回投与、SD：標準偏差

方法：I 型又はII 型 HAE 患者の急性発作抑制におけるラナデルマブの有効性及び安全性を検討した海外第 III 相試験において、Day 0、56±3、98±3、140±3 及び 182±3 に血液検体を採取し、サンドイッチ酵素免疫測定（ELISA）法によりラナデルマブ血漿中濃度を測定した。

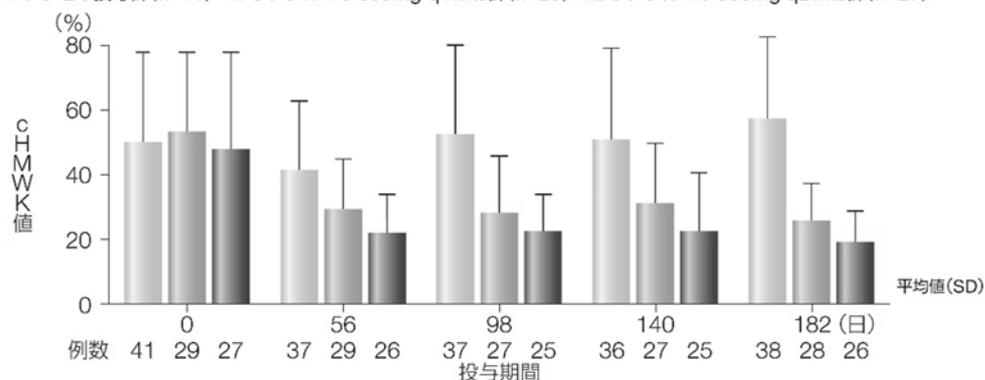
（承認時資料：2022 年 3 月）

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

3) HAE 患者 (I 型又は II 型) における cHMWK 値と 4 週間あたりの HAE 発作発現回数の推移 (海外データ)
HAE 患者 (I 型又は II 型) を対象とした海外第 III 相試験において、Day 0、56、98、140 及び 182 に採取した血漿中 cHMWK 値は、以下のとおりであった。

I 型又は II 型 HAE 患者におけるラナデルマブ投与群別の cHMWK 値

■ プラセボ投与群 (n=41) ■ ラナデルマブ 300mg q4wks 群 (n=29) ■ ラナデルマブ 300mg q2wks 群 (n=27)

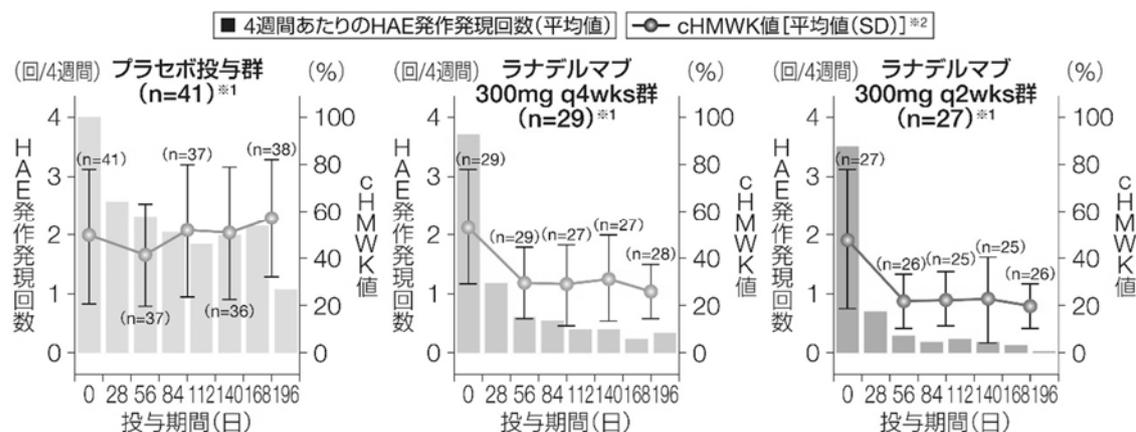


cHMWK : 切断型高分子キニノーゲン、HAE : 遺伝性血管性浮腫、q2wks : 2 週に 1 回投与、q4wks : 4 週に 1 回投与

方法 : I 型又は II 型 HAE 患者の急性発作抑制におけるラナデルマブの有効性及び安全性を検討した海外第 III 相試験において、Day 0、56±3、98±3、140±3 及び 182±3 に血液検体を採取し、ウェスタンブロット法により cHMWK 値を測定した。

cHMWK 値と 4 週間あたりの HAE 発作発現回数の推移は以下のとおりであった。

cHMWK 値と HAE 発作発現回数の推移



※1 : HAE 発作発現回数の例数 ※2 : cHMWK 値の例数は折れ線グラフ上に示した。

cHMWK : 切断型高分子キニノーゲン、HAE : 遺伝性血管性浮腫、q2wks : 2 週に 1 回投与、q4wks : 4 週に 1 回投与、SD : 標準偏差

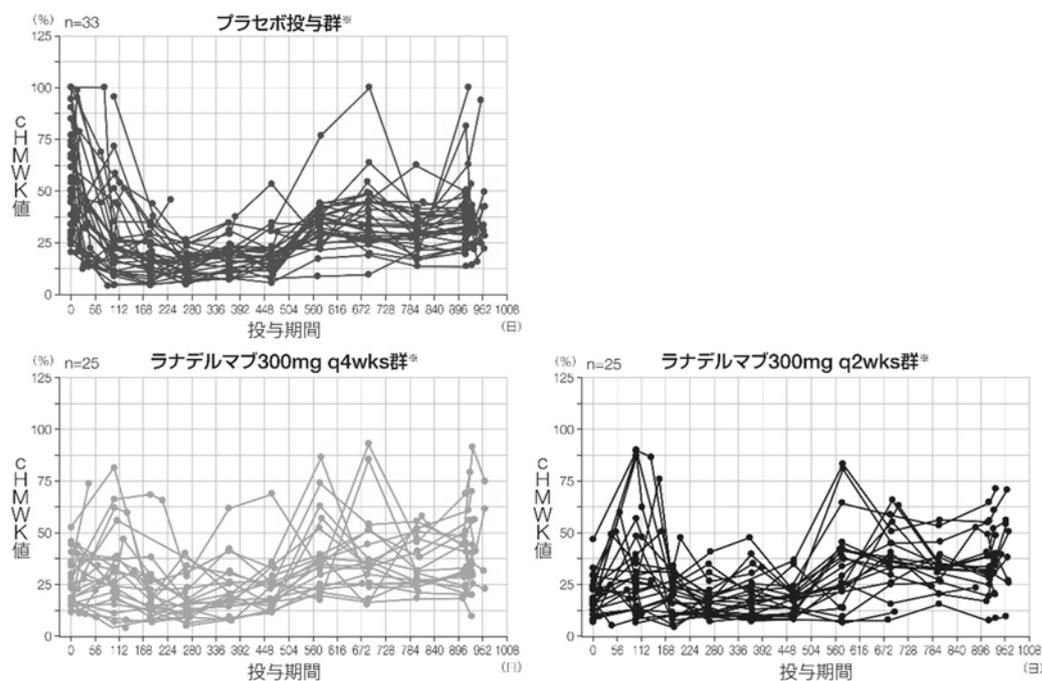
方法 : I 型又は II 型 HAE 患者の急性発作抑制におけるラナデルマブの有効性及び安全性を検討した海外第 III 相試験において、Day 0、56±3、98±3、140±3 及び 182±3 に血液検体を採取し、ウェスタンブロット法により cHMWK 値を測定した。

(承認時資料 : 2022 年 3 月)

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

4) ロールオーバー被験者群及び非ロールオーバー被験者群における cHMWK 値の推移 (海外データ)
 HAE 患者 (I 型又は II 型) を対象とした DX-2930-04 試験において、ロールオーバー被験者群及び非ロールオーバー被験者群にラナデルマブ 300mg を 2 週間に 1 回投与したときの cHMWK の平均値 (%) の推移は、以下のとおりであった。

ロールオーバー被験者群における cHMWK 値の推移

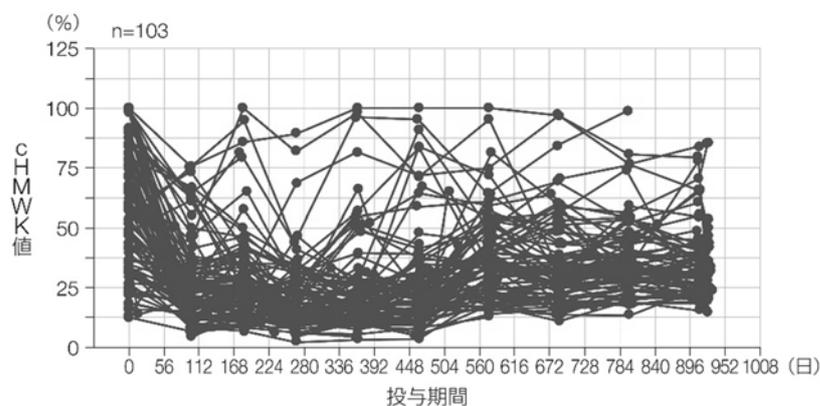


※: 各投与群は DX-2930-03 試験における投与群を示す。本データ (DX-2930-04 試験) のラナデルマブ投与群は全症例が q2wks である。

cHMWK: 切断型高分子キヌノーゲン、q2wks: 2 週に 1 回投与、q4wks: 4 週に 1 回投与

方法: DX-2930-04 試験におけるロールオーバー被験者群から採取した血漿検体を用いて、ウェスタンブロット法により cHMWK 値を測定し、DX-2930-03 試験 (前試験) の投与群ごとに示した。

非ロールオーバー被験者群における cHMWK 値の推移



cHMWK: 切断型高分子キヌノーゲン、HAE: 遺伝性血管性浮腫

方法: DX-2930-04 試験における非ロールオーバー被験者群 (DX-2930-04 試験で初めてラナデルマブを投与された被験者) から採取した血漿検体を用いて、ウェスタンブロット法により cHMWK 値を測定した。

(承認時資料: 2022 年 3 月)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（健康成人）：日本人健康成人における薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移¹⁵⁾
日本人健康成人 16 例を対象とした海外第 I 相試験（SHP643-101 試験）において、ラナデルマブ 300mg を単回皮下（SC）投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。

日本人健康成人における本剤単回 SC 投与時のラナデルマブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	日本人 (n=16)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	21.91 (38)
t_{max} (day)	5.67 (2.00, 6.11)
AUC_{last} ($\mu\text{g day/mL}$)	510.6 (30)
AUC_{∞} ($\mu\text{g day/mL}$)	515.0 (30)
$t_{1/2}$ (day)	15.51 (9)
CL/F (L/day)	0.5826 (30)
Vz/F (L)	13.03 (29)

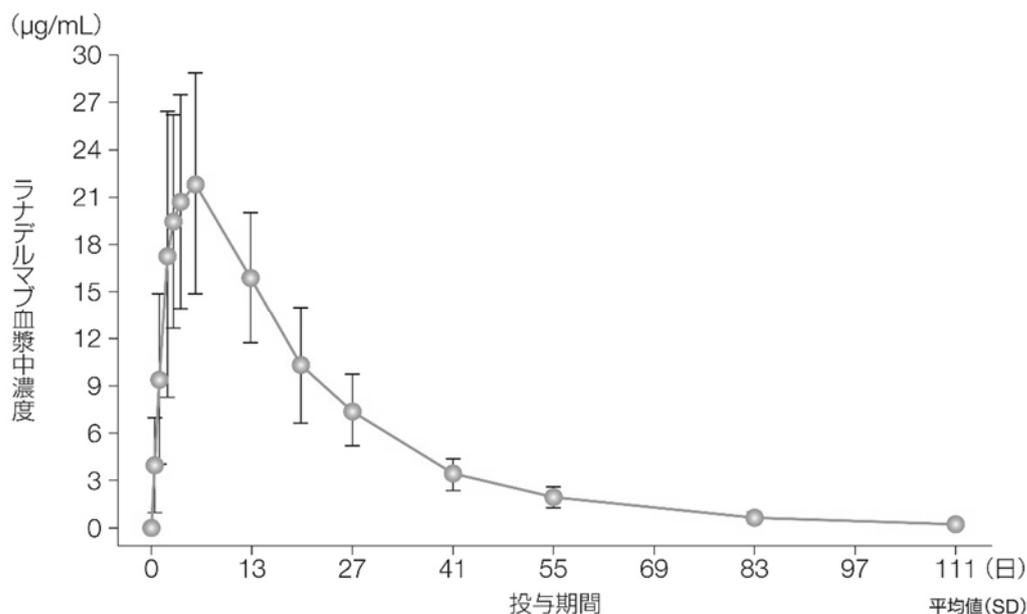
n：安全性解析対象集団（投与した全ての被験者）のうち、投与後の評価可能な PK 濃度が 1 つ以上ある全ての被験者と定義される PK 解析対象集団の被験者数

t_{max} では中央値（最小，最大）を示した。

t_{max} を除く全てのパラメータでは幾何平均（幾何%CV）を示した。

AUC：血漿中濃度 - 時間曲線下面積、 AUC_{∞} ：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積、 AUC_{last} ：0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、 C_{max} ：最高血漿中濃度、PK：薬物動態、SC：皮下、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、 t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、Vz/F：消失相の見かけの分布容積

日本人健康成人における本剤単回 SC 投与時のラナデルマブの血漿中濃度推移



SC：皮下、SD：標準偏差

2) 反復投与：日本人 HAE 患者（I 型又は II 型）における血漿中トラフ濃度¹⁶⁾

日本人の I 型又は II 型 HAE 患者 12 例を対象とした国内第 III 相試験（SHP643-302 試験）において、ラナデルマブ 300mg を 2 週間に 1 回、26 週間反復 SC 投与したときのラナデルマブの血漿中トラフ濃度は、以下のとおりであった（中間解析時点）。母集団薬物動態解析の結果、本剤反復投与したとき、約 70 日で定常状態に達すると予測された。

日本人 HAE 患者（I 型又は II 型）における反復 SC 投与時のラナデルマブの血漿中トラフ濃度推移

		8 週	14 週	20 週	26 週
血漿中 トラフ濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	例数	12	12	11	12
	算術平均値 (SD)	23.63 (8.67)	24.14 (9.58)	24.61 (9.32)	23.68 (6.79)

HAE：遺伝性血管性浮腫、SC：皮下、SD：標準偏差

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

ラナデルマブの薬物相互作用の試験は実施していない。ラナデルマブは高分子量の糖蛋白質（IgG1 抗体）であり、サイトカイン又はサイトカインを直接調節する因子ではないことから、ヒトにおける代謝及びトランスポーターを介した薬物動態学的薬物相互作用のリスクは低いと考えられる¹⁷⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

線形消失及び一次吸収速度を仮定した 1-コンパートメントモデルを使用した。

(2) 吸収速度定数

非日本人を対象とした母集団解析において、ラナデルマブ SC 投与後の吸収速度は 0.0179/h で、対応する吸収半減期は 39 時間であった。吸収過程は、SC 投与後約 8 日に完了すると予測された（外国人データ）。

（承認時資料：2022 年 3 月）

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

非日本人を対象とした母集団解析の最終モデルにおける見かけの全身クリアランス（CL/F）の推定値は 0.0249L/h で、被験者間変動は 31.7%であった。ラナデルマブの排泄は IgG1 モノクローナル抗体で報告されている細網内皮系細胞を介した非特異的クリアランスによるものと考えられる。

（承認時資料：2022 年 3 月）

(5) 分布容積

ヒトの分布容積（外国人データ）

非日本人を対象とした母集団解析の最終モデルにおける見かけの分布容積（Vc/F）の推定値は 12.8L で、被験者間変動は 29.6%であった。

（承認時資料：2022 年 3 月）

分布容積（サル）

カニクイザルにラナデルマブ 20mg/kg を静脈内投与したときの分布容積（ V_{ss} ）は 86.3mL/kg で、IgG1 モノクローナル抗体において予想される低組織移行性を示した。

（承認時資料：2022 年 3 月）

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

非日本人を対象として実施した DX-2930-01 試験、DX-2930-02 試験及び DX-2930-03 試験の結果を用いて初回の解析を実施した後、DX-2930-04 試験の中間解析が完了した時点で 2 回目の解析を実施した。さらに、日本人 HAE 患者を対象とした SHP643-302 試験の 1 回目の中間解析が完了した時点で 3 回目の解析を、治験が終了した時点で 4 回目の解析を実施し、日本人と非日本人の PK 比較、日本人の健康被験者と HAE 被験者の PK 比較及び PK/PD 特性の比較を中心に検討した。

線形消失及び一次吸収速度を仮定した 1-コンパートメントモデルを使用し、ラナデルマブの濃度－時間プロファイルの特徴を明らかにした。

(2) パラメータ変動要因

2 回目の解析において、体重を除く全ての内因性及び外因性共変量は、本剤の PK に影響を及ぼさなかった。HAE 被験者に比べ健康被験者の CL/F は約 13%低下すると予測された。これは、健康被験者と HAE 被験者の活性型血漿カリクレイン濃度の差に起因すると考えられた。

4 回目の解析で得られた母集団 PK パラメータは、2 回目の解析での値と概ね同様であった。人種（日本人／非日本人）及び疾患状態（健康被験者／HAE 被験者）は V_c/F に対しては統計学的に有意な共変量ではなかったものの、CL/F に対して統計学的に有意な共変量であり、日本人の HAE 被験者の CL/F は、非日本人の HAE 被験者と比較して 27%高値を示すことが推定された。

（承認時資料：2022 年 3 月）

4. 吸収

吸収速度（ラット及びサル）

ラット及びカニクイザルにラナデルマブを単回 SC 投与したときの吸収は、投与後 1～4 日（ラット）又は投与後 2～3 日（カニクイザル）で最高濃度に達し、いずれも C_{max} 及び AUC は、用量の増加に伴って増加した。

カニクイザルにラナデルマブを SC 投与 (20mg/kg) したときのバイオアベイラビリティは約 66% であった（静脈内投与及び SC 投与における AUC_{last} は、それぞれ 116,477.4 及び 77,024.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）。

（承認時資料：2022 年 3 月）

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

胎盤移行性（サル）

カニクイザルの拡張型出生前及び出生後の発生試験において、妊娠期間中に母動物にラナデルマブを投与したところ、出生仔にラナデルマブ曝露が認められた。生後7日に最も高い曝露が認められたことから、妊娠期間中の胎盤通過による胎仔への移行及び生後の出生仔への乳汁を介した移行があると示唆された。母動物対出生仔の平均曝露比は1～2.4の範囲であった。

ラナデルマブはIgG1モノクローナル抗体であり、胎児性Fc受容体を介して胎盤輸送されるIgGサブクラスとして最も効率的に輸送されることが知られている¹⁸⁾ことから、妊娠中に胎盤を通過する可能性が高いと考えられた。

(承認時資料：2022年3月)

(3) 乳汁への移行性

乳汁移行（サル）

カニクイザルの拡張型出生前及び出生後の発生試験において、ラナデルマブ10及び50mg/kgの用量を投与した際の血漿中濃度/乳汁中濃度比は、それぞれ576及び514であり、妊娠期間中に母動物にSC投与した場合、分娩後の母動物血漿中ラナデルマブの約0.20%が乳汁中に移行することが示された。

(承認時資料：2022年3月)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ラナデルマブはIgG1モノクローナル抗体であり、他の内因性抗体と同様に、肝及び網内系による蛋白分解、標的介在性の消失、非特異的エンドサイトーシスなどを介して代謝されるものと考えられた¹⁹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄（ラット及びサル）

ラナデルマブは IgG1 モノクローナル抗体であり、内因性抗体と同じ経路で排泄される可能性が高いため、ラナデルマブの排泄を検討する試験は実施しなかった。ラット及びカニクイザルにラナデルマブを静脈内投与したときの見かけの消失半減期は、ラットで約 2～4 日、カニクイザルで約 12～19 日であった。

(承認時資料：2022 年 3 月)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人データ）

DX-2930-04 試験におけるラナデルマブの薬物動態パラメータを用いた母集団薬物動態解析において、腎機能障害 [推算腎糸球体ろ過量 (eGFR) : 60～89mL/min/1.73m² (軽度)、30～59mL/min/1.73m² (中等度)] は、CL/F 及び Vc/F に影響を及ぼさないことが示された。

ラナデルマブ (300mg q2wks) の腎機能別の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		CL/F (L/h)	Vc/F (L)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vc/F/BW (L)	Ka (h ⁻¹)
正常 (n=104)	平均値	0.0294	14.5	0.000370	0.184	0.0183
	(SD)	(0.0117)	(4.37)	(1e-04)	(0.0367)	(0.00441)
	CV%	39.9	30.2	27.0	19.9	24.1
軽度 (n=98)	平均値	0.0285	14.1	0.000358	0.180	0.0188
	(SD)	(0.0102)	(3.70)	(7.87e-05)	(0.0329)	(0.00456)
	CV%	35.6	26.2	22.0	18.3	24.3
中等度 (n=9)	平均値	0.0335	16.2	0.000370	0.181	0.0184
	(SD)	(0.0158)	(4.80)	(0.000158)	(0.0472)	(0.00571)
	CV%	47.2	29.6	42.8	26.1	31.0

薬物動態パラメータ		AUC _{tau,ss} (µg day/mL)	C _{ave,ss} (ng/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)	C _{min,ss} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
正常 (n=104)	平均値	484	34,500	39,400	27,400	243	354
	(SD)	(175)	(12,500)	(14,200)	(10,200)	(11.3)	(47.1)
	CV%	36.2	36.2	36.1	37.3	4.7	13.3
軽度 (n=98)	平均値	471	33,600	38,500	26,700	241	353
	(SD)	(157)	(11,200)	(12,800)	(8,840)	(18.2)	(42.5)
	CV%	33.2	33.2	33.3	33.2	7.5	12.0
中等度 (n=9)	平均値	397	28,300	32,300	22,800	238	356
	(SD)	(136)	(9,670)	(11,100)	(7,950)	(17.0)	(53.8)
	CV%	34.2	34.2	34.5	34.8	7.2	15.1

正常は腎機能正常者 (eGFR : ≥ 90 mL/min/1.73m²)、軽度は軽度腎機能障害者 (eGFR : 60～89mL/min/1.73m²)、中等度は中等度腎機能障害者 (eGFR : 30～59mL/min/1.73m²)

AUC_{tau,ss} : 定常状態における投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F : 見かけの全身クリアランス、CL/F/BW : 体重補正した見かけの全身クリアランス、C_{ave,ss} : 定常状態における平均血漿中濃度、C_{max,ss} : 定常状態における最高血漿中濃度、C_{min,ss} : 定常状態における見かけの最低血漿中濃度、CV : 変動係数、eGFR : 推算腎糸球体ろ過量、Ka : 吸収速度定数、q2wks : 2週に1回投与、SD : 標準偏差、t_{1/2} : 消失半減期、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、Vc/F : 見かけの分布容積、Vc/F/BW : 体重補正した見かけの分布容積

(承認時資料：2022 年 3 月)

(2) 小児被験者及び成人被験者の薬物動態パラメータ（外国人データ）

DX-2930-04 試験におけるラナデルマブの薬物動態パラメータを用いた母集団薬物動態解析において、小児被験者（12～17歳、21例）及び成人被験者（18～65歳、180例）の薬物動態パラメータを比較すると、小児被験者のCL/Fは成人被験者に比べ24%低く、体重補正後のCL/F/BWには差が認められなかったことから、CL/Fの差は体重の差に起因するものと考えられた。

ラナデルマブ（300mg q2wks）の小児被験者及び成人被験者の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		CL/F (L/h)	Vc/F (L)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vc/F/BW (L)	Ka (h ⁻¹)
12～17歳 の小児 (n=21)	平均値	0.0225	11.6	0.000350	0.182	0.0197
	(SD)	(0.00745)	(3.12)	(9.88e-05)	(0.0381)	(0.00342)
	CV%	33.1	26.8	28.3	20.9	17.4
18～65歳 の成人 (n=180)	平均値	0.0297	14.6	0.000364	0.182	0.0184
	(SD)	(0.0109)	(4.05)	(8.96e-05)	(0.0349)	(0.00464)
	CV%	36.8	27.7	24.6	19.2	25.3

薬物動態パラメータ		AUC _{tau,ss} (µg day/mL)	C _{ave,ss} (ng/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)	C _{min,ss} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
12～17歳 の小児 (n=21)	平均値	629	44,900	51,200	35,700	248	369
	(SD)	(204)	(14,600)	(16,300)	(12,300)	(7.08)	(45.6)
	CV%	32.5	32.5	31.9	34.4	2.9	12.4
18～65歳 の成人 (n=180)	平均値	460	32,800	37,500	26,100	241	353
	(SD)	(153)	(10,900)	(12,500)	(8,710)	(15.8)	(43.9)
	CV%	33.2	33.2	33.3	33.4	6.6	12.4

AUC_{tau,ss}：定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、CL/F/BW：体重補正した見かけの全身クリアランス、C_{ave,ss}：定常状態における平均血漿中濃度、C_{max,ss}：定常状態における最高血漿中濃度、C_{min,ss}：定常状態における見かけの最低血漿中濃度、CV：変動係数、Ka：吸収速度定数、q2wks：2週に1回投与、SD：標準偏差、t_{1/2}：消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、Vc/F：見かけの分布容積、Vc/F/BW：体重補正した見かけの分布容積

(承認時資料：2022年3月)

(3) 高齢被験者及び成人被験者の薬物動態パラメータ（外国人データ）

DX-2930-04 試験における高齢被験者（65 歳超～76 歳、10 例）及び成人被験者（18～65 歳、180 例）の薬物動態パラメータを比較すると、薬物動態特性及び曝露量に差はないことが示唆された。

ラナデルマブ（300mg q2wks）の高齢被験者及び成人被験者の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		CL/F (L/h)	Vc/F (L)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vc/F/BW (L)	Ka (h ⁻¹)
65 歳超の 高齢者 (n=10)	平均値	0.0339	15.5	0.0003999	0.187	0.0190
	(SD)	(0.0177)	(4.71)	(0.000145)	(0.0415)	(0.00436)
	CV%	52.0	30.4	36.5	22.2	22.9
18～65 歳 の成人 (n=180)	平均値	0.0297	14.6	0.000364	0.182	0.0184
	(SD)	(0.0109)	(4.05)	(8.96e-05)	(0.0349)	(0.00464)
	CV%	36.8	27.7	24.6	19.2	25.3

薬物動態パラメータ		AUC _{tau,ss} (µg day/mL)	C _{ave,ss} (ng/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)	C _{min,ss} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
65 歳超の 高齢者 (n=10)	平均値	406	29,000	33,300	22,900	242	341
	(SD)	(134)	(9,570)	(10,800)	(7,990)	(12.0)	(61.3)
	CV%	33.0	33.0	32.6	34.9	4.9	18.0
18～65 歳 の成人 (n=180)	平均値	460	32,800	37,500	26,100	241	353
	(SD)	(153)	(10,900)	(12,500)	(8,710)	(15.8)	(43.9)
	CV%	33.2	33.2	33.3	33.4	6.6	12.4

AUC_{tau,ss}：定常状態における投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、CL/F/BW：体重補正した見かけの全身クリアランス、C_{ave,ss}：定常状態における平均血漿中濃度、C_{max,ss}：定常状態における最高血漿中濃度、C_{min,ss}：定常状態における見かけの最低血漿中濃度、CV：変動係数、Ka：吸収速度定数、q2wks：2週に1回投与、SD：標準偏差、t_{1/2}：消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、Vc/F：見かけの分布容積、Vc/F/BW：体重補正した見かけの分布容積（承認時資料：2022年3月）

11. その他

(1) I 型又は II 型 HAE 患者における血漿中ラナデルマブ濃度と効果との関連(外国人データ)

1) 定常状態におけるラナデルマブ曝露量の四分位範囲と HAE 発作の初回発現までの期間との関係
海外第Ⅲ相試験（DX-2930-03 試験）の成績を用いて、定常状態における4週間のラナデルマブ曝露量の四分位範囲と HAE 発作の初回発現までの期間との関係を Kaplan-Meier 法を用いて解析した結果、ラナデルマブ投与群における HAE 発作の初回発現までの期間は、C_{ave,ss} 値の第4四分位範囲内（22,400～47,600ng/mL）で最長（14.3 週間）になると推定された。ラナデルマブ 300mg q4wks 群及び 300mg q2wks 群の C_{ave,ss} の中央値は、それぞれ 15,200ng/mL 及び 30,100ng/mL であり、300mg q4wks 群の一部、300mg q2wks 群の大部分の被験者が、第4四分位範囲内の C_{ave,ss} 値に含まれると考えられた。

なお、プラセボ投与群では HAE 発作の初回発現確率が 50%に達するまでの期間は約1週間であった。

（承認時資料：2022年3月）

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

2) 300mgの初回投与後における AUC_{0-HAE} と無発作期間との関係

海外第Ⅲ相長期投与試験 (DX-2930-04 試験) のロールオーバー被験者群を対象として、シグモイド E_{max} モデルを用いてラナデルマブ 300mg 初回投与後の HAE 発作の初回発現までの期間と曝露量との関係を解析した結果、ラナデルマブの E_{max} は 104.2 日 (プラセボ反応を含む正味の E_{max} は 118 日) であり、 AUC_{0-HAE} が最大値 (1,874 μ g \cdot day/mL) のとき、 E_{max} となることが示された。DX-2930-03 試験のラナデルマブ 300mg q4wks 群及び 300mg q2wks 群における平均 AUC_{0-HAE} 値は、それぞれ 613 及び 900 μ g \cdot day/mL であった。

初回投与後の無発作期間は、DX-2930-03 試験の 300mg q2wks 群で最長であり、無発作期間は HAE 発作の初回発現時の血漿中濃度が低いほど長くなった。

(承認時資料：2022 年 3 月)

3) 4 週間あたりの HAE 発作発現回数と投与期間及び薬物曝露量の影響との関係

4 週間あたりの HAE 発作発現回数を用いて DX-2930-03 試験における投与期間及び薬物曝露の影響を長期的曝露-反応モデルにより評価した結果、 E_{max} は HAE 発作抑制回数として 3.74 回/4 週間、 $EAUC_{50}$ は 113 μ g day/mL と推定され、最大抑制効果の 80% 及び 90% を示すときの $AUC_{0-4week,ss}$ ($EAUC_{80}$ 及び $EAUC_{90}$) は、それぞれ 452 及び 1,017 μ g day/mL と推定された。

DX-2930-03 試験におけるラナデルマブ 300mg q2wks 及び 300mg q4wks の SC 投与 1 ヶ月後では、平均 $AUC_{0-4week,ss}$ に対して平均 HAE 発作発現回数はそれぞれ 0.411 及び 0.473 回、SC 投与 6 ヶ月後では、それぞれ 0.0499 及び 0.0673 回であり、6 ヶ月間を超える投与による改善はみられないと予測された。

$AUC_{0-4week,ss}$: 定常状態における 4 週間のラナデルマブ曝露量、 AUC_{0-HAE} : 非盲検期初回投与から HAE 発作の初回発現までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $C_{ave,ss}$: 定常状態における平均血漿中濃度、 $EAUC_{50 (80,90)}$: 最大抑制効果又は最大無発作期間の 50% (80%、90%) を示すときの血漿中濃度-時間曲線下面積 (曝露)、 E_{max} : 最大抑制効果又は最大無発作期間、HAE : 遺伝性血管性浮腫、q2wks : 2 週に 1 回投与、q4wks : 4 週に 1 回投与、SC : 皮下

(承認時資料：2022 年 3 月)

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

(2) 男女別の薬物動態パラメータ（外国人データ）

DX-2930-04 試験におけるラナデルマブの母集団薬物動態解析において、性別はラナデルマブの体重補正後の見かけの全身クリアランス（CL/F/BW）（平均値：男性 0.000342L/h/kg、女性 0.000375L/h/kg）及び見かけの分布容積（Vc/F）（平均値：男性 15.3L、女性 13.9L）に対して影響を及ぼさないことが示された。

ラナデルマブ（300mg q2wks）の男女別の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		CL/F (L/h)	Vc/F (L)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vc/F/BW (L)	Ka (h ⁻¹)
男性 (n=69)	平均値	0.0309	15.3	0.000342	0.172	0.0187
	(SD)	(0.0119)	(4.42)	(8.02e-05)	(0.0327)	(0.00487)
	CV%	38.6	28.8	23.5	19.0	26.1
女性 (n=142)	平均値	0.0283	13.9	0.000375	0.187	0.0185
	(SD)	(0.0108)	(3.86)	(9.79e-05)	(0.0357)	(0.00436)
	CV%	38.1	27.7	26.1	19.1	23.6

薬物動態パラメータ		AUC _{tau,ss} (µg day/mL)	C _{ave,ss} (ng/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)	C _{min,ss} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
男性 (n=69)	平均値	451	32,100	36,800	25,500	243	354
	(SD)	(157)	(11,200)	(12,800)	(9,000)	(13.1)	(44.6)
	CV%	34.8	34.8	34.9	35.3	5.4	12.6
女性 (n=142)	平均値	486	34,600	39,600	27,600	241	353
	(SD)	(169)	(12,000)	(13,700)	(9,730)	(16.0)	(45.5)
	CV%	34.8	34.8	34.7	35.3	6.6	12.9

AUC_{tau,ss}：定常状態における投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、CL/F/BW：体重補正した見かけの全身クリアランス、C_{ave,ss}：定常状態における平均血漿中濃度、C_{max,ss}：定常状態における最高血漿中濃度、C_{min,ss}：定常状態における見かけの最低血漿中濃度、CV：変動係数、Ka：吸収速度定数、q2wks：2週に1回投与、SD：標準偏差、t_{1/2}：消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、Vc/F：見かけの分布容積、Vc/F/BW：体重補正した見かけの分布容積

(承認時資料：2022年3月)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

安全性確保の観点から、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与すべきでないと考え設定した。

なお、本剤の主要な臨床試験でアナフィラキシーに関連する副作用は認められていないが、本剤のようなヒトモノクローナル抗体は一般的に過敏症を引き起こす可能性があることが知られている。

本剤に含まれる成分は、「Ⅳ. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

<解説>

HAE 患者を対象とした本剤の臨床試験は、HAE の長期の発作抑制に対する有効性及び安全性を確認する目的で実施されており、本剤の急性発作に対する治療効果は確認されていないことから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はサルにおいて胎盤通過が認められている²⁰⁾。ヒトにおける胎盤通過性は不明であるが、本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、妊娠中に胎盤を通過すると考えられる。

<解説>

妊婦を対象とした試験は実施されていない。

外国において妊婦への投与経験は限られており、妊婦又は胎児へのリスクは排除できない。妊婦に本剤を投与するか否かは、治療上のリスク／ベネフィットを考慮して判断されるべきであることから設定した。

<妊娠カニクイザルにおける本剤の分娩等への影響>

カニクイザルの拡張型出生前及び出生後の発生試験において、妊娠カニクイザル（各群 18～20例）に本剤 10mg/kg、50mg/kg、溶媒対照のいずれかを、妊娠 20 日から分娩時（妊娠約 162 日）まで週 1 回皮下投与した。

本剤に関連した死亡は認められず、母動物及び出生仔の一般状態、体重及び臨床病理検査結果並びに母動物の妊娠期間や周産期死亡（流産・死産）に本剤に関連した影響は認められなかった。また、出生仔の発育、行動・機能、器官重量及び病理組織学的検査結果に対する本剤に関連した影響は認められなかった。

（承認時資料：2022 年 3 月）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、サルで本剤の乳汁移行が認められている²¹⁾。

<解説>

授乳婦を対象とした試験は実施されていない。

ヒトにおける本剤の乳汁中への移行は不明であり、乳幼児へのリスクは排除できない。

授乳婦に本剤を投与するか否かは、母親の疾患の状況（ニーズ）、母子への副作用発現のリスクと乳幼児に母乳を与える発育上及び健康上のベネフィットを考慮すべきであることから設定した。なお、カニクイザルの試験では、母乳中への本剤の移行（排出）は母動物の血漿中濃度の約 0.2% と低い値であった。

<妊娠カニクイザルにおける本剤の乳汁中への移行>

カニクイザルの拡張型出生前及び出生後の発生試験において、母動物における本剤曝露の血漿対乳汁比の平均値は、本剤 10mg/kg 投与群で 576、本剤 50mg/kg 投与群で 514 であった。この値に基づき、妊娠期の母動物に本剤を皮下投与した場合、分娩後の母動物における本剤の乳汁中への移行は、血漿中濃度の約 0.2% であると推定された。

（承認時資料：2022 年 3 月）

(7) 小児等

9.7 小児等

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

<解説>

国内臨床試験において低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

<解説>

海外臨床試験成績及び海外製造販売後データに基づき設定した。なお、アナフィラキシーに関連する副作用は、海外第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験（DX-2930-03 試験）及び国内第Ⅲ相臨床試験（SHP643-302 試験）では認められていない。しかしながら、軽度及び中等度の過敏性反応は認められており、ヒトモノクローナル抗体ではアナフィラキシーがあらわれる可能性が想定されること、及び海外製造販売後において本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシー関連事象の報告があることから頻度不明として重大な副作用に設定した。

（承認時資料：2022 年 3 月）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	5～10%未満	1～5%未満
投与部位	注射部位反応(疼痛、紅斑、内出血、不快感、血腫、出血、そう痒感、腫脹、硬結、異常感覚、反応、熱感、浮腫、発疹) (52.4%)		
過敏症			そう痒症、不快感、舌のピリピリ感
臨床検査			ALT 増加、AST 増加
筋・骨格系			筋肉痛
神経系		浮動性めまい	
皮膚			斑状丘疹状皮疹

<解説>

海外臨床試験成績に基づき設定した。

なお、国内第Ⅲ相臨床試験(SHP643-302 試験)では、副作用は66.7%(8/12例)に認められた。主な副作用(20%以上)は注射部位反応50.0%(6/12例)であり、海外臨床試験成績と同様の傾向であった。

(承認時資料:2022年3月)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

- 14.1.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には投与しないこと。
- 14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。
- 14.1.3 腹部、大腿部又は上腕部に、1回の投与でシリンジ内の全量を皮下投与すること。
- 14.1.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

<解説>

- 14.1.1 皮膚に刺激、赤み、あざ、感染がある部位に注射しないこと。また、傷やへそからは5cm以上離れた部位に注射すること。
- 14.1.2 投与前に、シリンジに傷や破損がないこと、薬液が無色～微黄色であることを目視で確認すること。
シリンジが傷ついていた場合や割れていた場合は、使用しないこと。
薬液に変色、混濁、異物の混入が認められる場合は、使用しないこと。
薬液中に気泡が見られることがあるが、これは正常であり、問題ない。
- 14.1.3 本剤の注射部位は、腹部、大腿部、又は上腕部裏側である。
注射ごとに部位を変更し、前回注射した部位から2.5cm以上離れた部位に注射すること。
- 14.1.4 使用時の安全及び汚染防止のため、再使用はしないこと。

使用時の安全性のため、貯法についての注意事項を遵守すること（「X.4. 取扱い上の注意」の項参照）。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。抗体産生を認めた患者の例数は少なく、抗体産生による、薬物動態、薬力学、有効性及び安全性への影響は明らかではない⁴⁾（外国人データ）。
- 15.1.2 海外臨床試験において、本剤投与群220例中10例（4.5%）で基準値上限の1.5倍を上回る活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長が認められた。aPTT延長がみられた10例のうち、出血に関連する有害事象は2例に認められた。また、基準値上限の2倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長は4例（1.8%）に認められた。プロトロンビン時間（国際標準比）の延長がみられた4例のうち、出血に関連する有害事象は1例に認められた⁴⁾。国内臨床試験では本剤投与群12例中基準値上限の1.5倍を上回るaPTTの延長又は基準値上限の2倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長はいずれも認められなかった⁷⁾。

<解説>

15.1.1 海外第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験（DX-2930-03 試験）において、本剤投与群 10 例（12%）及びプラセボ投与群 2 例（5%）で抗薬物抗体（ADA）陽性が 1 回以上認められたことから設定したが、いずれもその抗体価は低い値であった（20～1,280）。そのうち本剤投与群 2 例及びプラセボ投与群 1 例の ADA 陽性は一過性であった。本剤投与群 3 例及びプラセボ投与群 1 例では本剤投与前に低抗体価の ADA 陽性が認められた。本剤 150mg の 4 週に 1 回投与の 2 例で認められた低抗体価の ADA は中和抗体に分類された。

<ADA 及び中和抗体が本剤の PK、PD、有効性に及ぼす影響>

DX-2930-03 試験では本剤投与群において ADA 陽性が 10 例に確認され、中和抗体が 2 例に検出されたが、ADA 及び中和抗体の発現による本剤の曝露量及び cHMWK 値[※]の差は認められなかった。また、海外第Ⅲ相長期投与試験である DX-2930-04 試験では、本剤投与群における ADA 発現率は 10.8%、中和抗体発現率は 2.8%であったが、ADA 及び中和抗体の発現による本剤の曝露量及び cHMWK 値の差は認められなかった。

さらに、国内第Ⅲ相臨床試験である SHP643-302 試験では、本剤投与による ADA 及び中和抗体の発現は認められなかった。

以上の結果より、ADA 及び中和抗体の発現は、本剤の PK、PD 及び有効性には影響を及ぼさないと考えられた。

※切断型高分子キニノーゲン値：血漿カリクレイン活性（キニノーゲン分解作用）の阻害作用を評価するために測定される指標。

15.1.2 本剤の活性型血漿カリクレインの蛋白分解活性の阻害作用により、aPTT 延長を促進する可能性が想定され、本剤を投与したラット及びカニクイザルでは aPTT 延長が認められていることから設定した。

国内第Ⅲ相臨床試験（SHP643-302 試験）では、本剤投与群 12 例中基準値上限の 1.5 倍を上回る aPTT の延長又は基準値上限の 2 倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長はいずれも認められなかった。

海外第Ⅲ相臨床試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）において、本剤投与群 220 例中 10 例（4.5%）で基準値上限の 1.5 倍を上回る aPTT 延長が認められた。aPTT 延長がみられた 10 例のうち、出血に関連する有害事象は 2 例（いずれも非重篤）に認められ、このうち 1 例（注射部位出血）は本剤との因果関係が否定されなかった。また、基準値上限の 2 倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長は 4 例（1.8%）に認められた。プロトロンビン時間（国際標準比）の延長がみられた 4 例のうち、出血に関連する有害事象は 1 例（非重篤）に認められたが、本剤との因果関係は否定された。

（承認時資料：2022 年 3 月）

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

カリクレイン・キニン系は炎症、血管拡張、凝固及び疼痛に関与する可能性があり、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において検討された。

安全性薬理試験（ラット、サル）

試験の種類	動物種/系統 (例数/群)	投与経路	投与量 (mg/kg) / 投与期間	評価項目	結果（ラナデルマブ に関連する所見）
中枢神経系	ラット/SD (雌雄各 10 又は 15)	SC	0、5、25、50 4 週間 (週 1 回)	FOB パラメータ (ホーム ケージ、ハンドリン グ、オープンフィール ド、感覚、神経筋及び 生理学的観察)	機能又は行動に対す る作用は認められな かった。
心血管系	カニクイザル (雌雄各 3 又は 5)	SC	0、5、25、50 4 週間 (週 1 回)	心電図、心拍数及び 波形間隔 (PR、QRS、 RR、QT 及び QTcB)、 血圧	50mg/kg 群で、Day 28 の投与後 7~22 時間 に、RR 間隔延長を伴 う軽度な心拍数減少 が認められた。
	カニクイザル (雌雄各 4 又は 6)	SC	0、5、25、50 6 カ月間 (週 1 回)	心電図、心拍数及び 波形間隔 (PR、QRS、 RR、QT 及び QTcB)	6 カ月間の反復投与試 験において、評価した CV パラメータに対す る作用は認められな かった。
	カニクイザル (雌雄各 3 又は 5)	IV 持続 (約 10 分間)	0、5、25、50 4 週間 (週 1 回)	心電図、心拍数及び 波形間隔 (PR、QRS、 RR、QT 及び QTcB)、 血圧	4 週間の反復投与試験 において、評価した CV パラメータに対す る作用は認められな かった。
呼吸器系	カニクイザル (雌雄各 3 又は 5)	SC	0、5、25、50 4 週間 (週 1 回)	呼吸数	呼吸数に対する作用 は認められなかった。
	カニクイザル (雌雄各 3 又は 5)	IV 持続 (約 10 分間)	0、5、25、50 4 週間 (週 1 回)	呼吸数	呼吸数に対する作用 は認められなかった。

CV：心血管系、FOB：機能観察総合評価法、IV：静脈内、QTcB：Bazett 式による心拍数に対する補正 QT、SC：皮下、SD：Sprague-Dawley

(承認時資料：2022 年 3 月)

(3) その他の薬理試験

1) Fc 介在性エフェクター機能 (*in vitro*) (参考情報)

ラナデルマブを介した抗体依存性細胞傷害及び補体依存性細胞傷害は認められなかった。Fc 受容体及び C1q に対するラナデルマブの解離定数は以下のとおりであった。ラナデルマブはエフェクター機能に關与する Fc 受容体並びに C1q に対して高い親和性を示さないことが示された。

Fc 受容体及び C1q に対するラナデルマブの解離定数

受容体	解離定数 (nM)	
	1 回目	2 回目
Fcγ RI (CD64)	27	35
Fcγ RIIA (CD32a)	3801	6573
Fcγ RIIB/C (CD32b/c)	4366	4445
Fcγ RIIIA (CD16a)	1416	1719
Fcγ RIIB (CD16b)	7242	8629
C1q	50.6	55.2

備考: Biacore 表面プラズモン共鳴法を用いて種々精製エフェクター機能受容体とラナデルマブとの相互作用を検討した。精製した受容体を CM5 チップ上に化学的に固定し、種々濃度のラナデルマブを表面上に流し、Fc 受容体との相互作用を検討した。一方、ラナデルマブを CM5 チップ上に化学的に固定し、C1q 精製蛋白質を流して C1q とラナデルマブの相互作用を検討した。非線形回帰法を用いて平衡反応データを 1:1 の相互作用の結合方程式に当てはめ、定常状態の解離定数を求めた。

(承認時資料: 2022 年 3 月)

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種/系統	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別・動物数/群	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
ラット/SD	SC	0、25、50	雌雄各 6	>50	死亡なし ≥25mg/kg: 体重低値 (雌)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 高値、白血球数高値
カニクイザル	SC	25、50	雌雄各 2	>50	死亡なし 50mg/kg: APTT 高値 (雄)
カニクイザル	SC	20 (DX2 ^{a)} 、DX4 ^{b)} を使用)	雄 3 (2 群)	>20	死亡なし 所見なし
カニクイザル	SC	20 (2 ロット ^{c)} の製剤を使用)	雌 3 (2 群)	>20	死亡なし 所見なし
カニクイザル	IV 持続 (約 10 分間)	5、25、50	雌雄各 2	>50	死亡なし 所見なし

a) DX2: 約 103mg/mL (ラナデルマブ濃度) b) DX4: 約 207mg/mL (ラナデルマブ濃度) c) グループ 1: ラナデルマブ濃度約 100mg/mL、グループ 2: ラナデルマブ濃度約 147mg/mL

APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間、IV: 静脈内、SC: 皮下、SD: Sprague-Dawley

(承認時資料: 2022 年 3 月)

(2) 反復投与毒性試験

動物種/系統	投与経路/投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
ラット/SD	SC/ 4週間 (1回/週) + 28日間休薬	0、5、 25、50	50	<p>≥5mg/kg : 体重低値 (雌)、APTT 高値 (雄)、肝重量高値 (雄)、肝臓クッパー細胞肥大 (雌雄)、投与部位の炎症性細胞浸潤 (雌雄)</p> <p>≥25mg/kg : 体重低値 (雄)、APTT 高値 (雌)</p> <p>50mg/kg : 摂餌量低値 (雌)、アルカリフォスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの高値 (雄)、肝重量高値 (雌)</p> <p>回復性 : あり (体重増加量低値を除く)</p> <p>APTT 高値はラナデルマブの間接的な薬理作用であり、また上記のいずれの変化も軽度であったことから毒性学的な意義はないと考えられた。</p>
カニクイザル	SC/ 4週間 (1回/週) + 28日間休薬	0、5、 25、50	50	<p>50mg/kg : 心拍数減少及び RR 間隔延長 (雄)</p> <p>回復性 : あり</p> <p>試験実施施設における背景データなどから、心拍数減少に毒性学的な意義はないと考えられた。</p>
カニクイザル	SC/ 6ヵ月間 (1回/週) + 28日間休薬	0、5、 25、50	50	いずれの用量においても投薬起因の変化なし
カニクイザル	IV 持続 (約10分間) / 4週間 (1回/週) + 28日間休薬	0、5、 25、50	50	いずれの用量においても投薬起因の変化なし

IV : 静脈内、SC : 皮下、SD : Sprague-Dawley

(承認時資料 : 2022 年 3 月)

(3) 遺伝毒性試験

ラナデルマブはバイオテクノロジー応用医薬品であるため、ICH-S6 (R1) ガイドラインに従い、遺伝毒性試験は実施されなかった。

(4) がん原性試験

ラナデルマブのがん原性試験は実施されなかった。ラットではラナデルマブの免疫原性が高く、反復投与することによりその全身曝露量が顕著に減少したことから、げっ歯類を用いた2年間の試験では、生物学的に意義のあるデータは得られないと考えられた。ヒトに対するラナデルマブのがん原性リスクを、薬理作用、作用機序、文献情報、反復投与毒性試験の結果、並びにラナデルマブ及び急性 HAE 発作治療薬として海外で承認されている Kalbitor® (ecallantide) の臨床成績に基づいた weight of evidence (証拠の重み付け) アプローチにより評価した結果、臨床におけるラナデルマブのがん原性に関する懸念は低いと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

試験	動物種	投与経路/ 投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
受胎能	雌雄カニクイザル	SC/ 13 週間 (1 回/週)	0、10、50	50 (無影響量)	なし
拡張型出生前及び 出生後の発生 (胚・胎児発生の 評価を含む)	妊娠カニクイザル	SC/ 妊娠 20 日～分娩 (妊娠約 162 日) (1 回/週)	0、10、50	母動物：50 出生仔：50	母動物：なし 出生仔：なし

SC：皮下

(承認時資料：2022 年 3 月)

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性は反復投与毒性試験で評価された。ラットに週 1 回 4 週間 SC 投与後の病理組織学的検査で、溶媒又はラナデルマブ群で投与部位に出血や炎症性細胞浸潤が認められ、カニクイザルに週 1 回 4 週間又は 6 ヶ月間 SC 投与した場合も、投与終了時に同様の所見が認められた。これらの所見は全体的に軽微～軽度であり、投与操作によるものでラナデルマブに起因しないと考えられる変化、又は回復性が確認された変化であった。

(承認時資料：2022 年 3 月)

(7) その他の特殊毒性

1) ヒト組織交差反応性 (*in vitro*)

組織交差反応性試験において、複数のヒト組織がラナデルマブに特異的な染色を示した。主として内皮細胞及び種々の器官の特定の神経組織の細胞の細胞質に軽微～軽度の陽性像が認められ、これらのラナデルマブ特異的な染色は、文献で報告されている血漿カリクレインの染色パターンと一致した。

(承認時資料：2022 年 3 月)

2) ニュージーランドホワイトウサギを用いた硝子体内単回投与用量漸増試験

ラナデルマブの眼科適応の可能性を考慮して実施された。ウサギに単回硝子体内投与した場合、3mg/eye 投与群の 1 例の毛様体及び脈絡膜に単核細胞浸潤が認められたことから、最大耐量は中用量の 2mg/eye と判定された。

(承認時資料：2022 年 3 月)

3) カニクイザルを用いた硝子体内単回投与用量漸増試験

ラナデルマブの眼科適応の可能性を考慮して実施された。カニクイザルに単回硝子体内投与した場合、急性の炎症性変化による眼刺激性が認められたため試験を早期中止することになり、評価した最低用量である 1mg/eye は最大耐量を超えることが示された。

(承認時資料：2022 年 3 月)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：タクザイロ皮下注 300mg シリンジ
生物由来製品、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：ラナデルマブ（遺伝子組換え）
生物由来製品

2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
20.1 本剤は遮光する必要があるため、外箱に入れて保存すること。
20.2 凍結を避けて、冷蔵庫（2～8℃）で保存すること。冷蔵庫から出した後は 25℃以下で保存し 14 日以内に使用すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：なし
その他の患者向け資料：
・タクザイロ®皮下注 300mg シリンジによる治療を受けられる患者さんへ
・タクザイロ®皮下注 300mg シリンジによる治療を受けられる患者さんへ 治療日誌
・遺伝性血管性浮腫（HAE）と診断された患者さんご家族の方へ HAE ガイドブック
・HAE ノートご紹介リーフ
・HAE カード
・遺伝性血管性浮腫（HAE）と診断された方へ 医療費助成制度を調べるには
「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照
（最新情報・資料は <https://www.takedamed.com/medicine/takhzyro/support/>参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同効薬：ベロトラルスタット塩酸塩、イカチバント酢酸塩、乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター

7. 国際誕生年月日

2018 年 8 月 23 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タクザイロ皮下注 300mg シリンジ	2022年3月28日	30400AMX00179	2022年5月25日	2022年5月30日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2022年3月28日～2032年3月27日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理シ ステム用コード
タクザイロ皮下注 300mg シリンジ	4490407G1023	4490407G1023	199197001	629919701

14. 保険給付上の注意

本製剤の効能又は効果が「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」であることを踏まえ、関連する学会のガイドライン等を参考に、遺伝性血管性浮腫の確定診断がされ、急性発作のおそれがある患者に対して使用すること。

（令和4年5月24日付、保医発0524第3号）

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Leeb-Lundberg LMF. et al. Pharmacol Rev. 2005;57(1):27-77. (PMID: 15734727)
- 2) Busse PJ. et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):132-150.e3. (PMID: 32898710)
- 3) Betschel S. et al. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019;15:72. (PMID: 31788005)
- 4) ラナデルマブの遺伝性血管性浮腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験成績 (2022年3月28日承認、CTD2.5.3.3、2.7.4.2、2.7.4.3、2.7.6.4) (社内資料)
- 5) Banerji A. et al. JAMA. 2018;320(20):2108-2121. (PMID: 30480729)
- 6) Lumry WR. et al. Allergy. 2021;76(4):1188-1198. (PMID: 33258114)
- 7) ラナデルマブの遺伝性血管性浮腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験成績 (2022年3月28日承認、CTD2.7.6.6) (社内資料)
- 8) Banerji A. et al. Allergy. 2022; 77(3):979-990.(supplement) (PMID: 34287942)
- 9) Zuraw BL. et al. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;51(2):216-229. (PMID: 27459852)
- 10) Davis AE. Clin Immunol. 2005;114(1):3-9. (PMID: 15596403)
- 11) Han ED. et al. J Clin Invest. 2002;109(8):1057-1063. (PMID: 11956243)
- 12) ラナデルマブの非臨床薬理試験成績 (2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2) (社内資料)
- 13) Kenniston JA. et al. J Biol Chem. 2014;289(34):23596-23608. (PMID: 24970892)
- 14) Busse PJ. et al. N Engl J Med. 2020;382(12):1136-1148. (PMID: 32187470)
- 15) ラナデルマブの薬物動態試験成績① (2022年3月28日承認、CTD2.7.6.3) (社内資料)
- 16) ラナデルマブの薬物動態試験成績② (2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2) (社内資料)
- 17) Evers R. et al. Drug Metab Dispos. 2013;41(9):1598-1609.(PMID: 23792813)
- 18) Simister NE. Vaccine. 2003;21(24):3365-3369.(PMID: 12850341)
- 19) Keizer RJ. et al. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):493-507. (PMID: 20608753)
- 20) ラナデルマブの非臨床薬物動態試験成績① (2022年3月28日承認、CTD2.6.4.6) (社内資料)
- 21) ラナデルマブの非臨床薬物動態試験成績② (2022年3月28日承認、CTD2.6.4.3) (社内資料)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

タクザイロ皮下注 300mg シリンジは 2018 年 8 月に米国で承認されて以降、米国及び欧州を含む世界 50 以上の国又は地域で承認され、既に販売されている（2022 年 3 月現在）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果
遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

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

米国／欧州におけるタクザイロ皮下注 300mg シリンジの承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤型	含量	効能又は効果 用法及び用量
米国	TAKHZYRO™	2018 年 8 月 23 日	注射剤	300mg/2mL (150mg/mL)	【効能又は効果】 12 歳以上の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者の発作抑制 【用法及び用量】 通常、開始用量として 300mg を 2 週に 1 回投与する。なお、患者の状態に応じて、6 ヶ月以上にわたりコントロール良好（無発作など）である場合には 300mg を 4 週に 1 回投与としてもよい。
欧州	TAKHZYRO	2018 年 11 月 22 日	注射剤 プレフィルド シリンジ入り 注射剤	300mg/2mL (150mg/mL)	【効能又は効果】 12 歳以上の遺伝性血管性浮腫（HAE）患者における再発性発作の日常的な抑制 【用法及び用量】 推奨開始用量はラナデルマブ 300mg の 2 週に 1 回の投与である。投与中に病態が安定して無発作状態である患者では、特に低体重の患者においては、ラナデルマブ 300mg を 4 週に 1 回の投与へ減量を検討してもよい。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書の記載及びオーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はサルにおいて胎盤通過が認められている²⁰⁾。ヒトにおける胎盤通過性は不明であるが、本剤は IgG1 モノクローナル抗体であり、妊娠中に胎盤を通過すると考えられる。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、サルで本剤の乳汁移行が認められている²¹⁾。

■米国の添付文書（2018年11月改訂）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on TAKHZYRO use in pregnant women to inform any drug associated risks.

Monoclonal antibodies such as lanadelumab-flyo are transported across the placenta during the third trimester of pregnancy; therefore, potential effects on a fetus are likely to be greater during the third trimester of pregnancy. An enhanced pre-and postnatal development (ePPND) study conducted in pregnant monkeys at doses resulting in exposures of up to 33 times the exposure achieved (on an AUC basis) at the maximum recommended human dose (MRHD) revealed no evidence of harm to the developing fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In the ePPND study, pregnant cynomolgus monkeys were administered lanadelumab-flyo once weekly at subcutaneous doses resulting in up to 33 times the exposure at the MRHD (on an AUC basis with maternal subcutaneous doses up to 50 mg/kg/week) from gestation day 20, at the beginning of organogenesis, through to parturition. There were no lanadelumab-flyo-related effects on maintenance of pregnancy or parturition.

Maternal lanadelumab-flyo treatment had no effects on embryo-fetal development, survival, growth, or postnatal development of offspring through 3 months of age. Lanadelumab-flyo crossed the placenta in monkeys. Offspring were exposed to lanadelumab-flyo at approximately 50% of the maternal plasma concentration out to postnatal day 21 (PND 21). Lanadelumab-flyo concentrations were approximately equivalent in maternal and offspring plasma at PND 90.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of lanadelumab-flyo in human milk, its effects on the breastfed infant, or its effects on milk production. Lanadelumab-flyo was detected in the milk of lactating cynomolgus monkeys at approximately 0.2% of the maternal plasma concentration. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TAKHZYRO and any potential adverse effects on the breastfed infant from TAKHZYRO or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data

Available pharmacokinetic data in cynomolgus monkeys have shown excretion of lanadelumab-flyo in milk at approximately 0.2% of the maternal plasma level.

■オーストラリアの分類

	分類
Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	B1 (2022年5月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：Category B1

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書の「9.7 小児等」に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SmPC とは異なる。

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

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年11月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and efficacy of TAKHZYRO were evaluated in a subgroup of patients (N=10) aged 12 to <18 years in Trial 1. Results of the subgroup analysis by age were consistent with overall study results [see <i>Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)</i>]. An additional 13 adolescent patients aged 12 to <18 years were enrolled in the open-label extension study.</p> <p>The safety and efficacy of TAKHZYRO in pediatric patients < 12 years of age have not been established.</p>
欧州の SmPC (2021年12月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of TAKHZYRO in children aged less than 12 years have not been established. No data are available.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

患者向け資料：

- ・タクザイロ[®]皮下注 300mg シリンジによる治療を受けられる患者さんへ
- ・タクザイロ[®]皮下注 300mg シリンジによる治療を受けられる患者さんへ 治療日誌
- ・遺伝性血管性浮腫（HAE）と診断された患者さんにご家族の方へ HAE ガイドブック
- ・HAE ノートご紹介リーフ
- ・HAE カード
- ・遺伝性血管性浮腫（HAE）と診断された方へ 医療費助成制度を調べるには
（最新情報・資料は <https://www.takedamed.com/medicine/takhzyro/support/>参照）

