

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

血漿分画製剤（乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤）
特定生物由来製品、処方箋医薬品ベリナート[®]皮下注用 2000Berinert[®] S.C. Injection 2000

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	特定生物由来製品、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バイアル中 人 C1-インアクチベーター 2000国際単位
一般名	和名：人 C1-インアクチベーター 洋名：Human C1-inactivator
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9月26日 薬価基準収載日：2022年11月16日 販売開始年月日：2022年11月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：CSL ベーリング株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-534-587 URL： http://www.cslbehring.co.jp/

本 IF は 2022 年 11 月改訂（第 3 版）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。

IF 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 を利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 …………… 2
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 … 3
5. 承認条件及び流通・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
2. 一般名 …………… 4
3. 構造式又は示性式 …………… 4
4. 分子式及び分子量 …………… 4
5. 化学名(命名法)又は本質 …………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 … 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …………… 5
2. 有効成分の各種条件下における
安定性 …………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 … 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …………… 6
2. 製剤の組成 …………… 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 …………… 6
4. 力価 …………… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 … 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) … 7
9. 溶出性 …………… 7
10. 容器・包装 …………… 8
11. 別途提供される資材類 …………… 8
12. その他 …………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 9
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 9
3. 用法及び用量 …………… 9
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 10
5. 臨床成績 …………… 10

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 …………… 43
2. 薬理作用 …………… 43

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 …………… 46
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 60
3. 母集団(ポピュレーション)解析 … 61
4. 吸収 …………… 61
5. 分布 …………… 61
6. 代謝 …………… 62
7. 排泄 …………… 62
8. トランスポーターに関する情報 … 62
9. 透析等による除去率 …………… 62
10. 特定の背景を有する患者 …… 62
11. その他 …………… 62

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 …………… 63
2. 禁忌内容とその理由 …………… 63
3. 効能又は効果に関連する注意と
その理由 …………… 63
4. 用法及び用量に関連する注意と
その理由 …………… 63
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 63
6. 特定の背景を有する患者に関する
注意 …………… 65
7. 相互作用 …………… 66
8. 副作用 …………… 66
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 67
10. 過量投与 …………… 67
11. 適用上の注意 …………… 68
12. その他の注意 …………… 69

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 …………… 70
2. 毒性試験 …………… 70

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 …………… 75
2. 有効期間 …………… 75
3. 包装状態での貯法 …………… 75

4. 取扱い上の注意	75
5. 患者向け資材	75
6. 同一成分・同効薬	75
7. 国際誕生年月日	75
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	75
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	75
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	76
11. 再審査期間	76
12. 投薬期間制限に関する情報	76
13. 各種コード	76
14. 保険給付上の注意	76

XI. 文 献

1. 引用文献	77
2. その他の参考文献	78

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	79
2. 海外における臨床支援情報	81

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	83
2. その他の関連資料	83
3. 文献請求先	84

略 語 表

略語・略号	英語	日本語
AEQoL	Angioedema Quality of Life	－
AUC _{0-inf}	Area under the plasma concentration time curve extrapolated to infinity	投与後無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-last}	Area under the plasma concentration time curve until last sample	最終検体濃度測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-tau}	Area under the plasma concentration time curve to the end of the dosing period	投与後 0 時間から投与期間終了時点までの AUC
BMI	Body mass index	体格指数
C1-INH	C1-esterase inhibitor	C1-インアクチベーター
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血中濃度
C _{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
FAS	Full Analysis Set	－
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HAV	Hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IGART	Investigator's Global Assessment of Response to Therapy	治験責任医師等による治療反応性の全般評価
ITT	Intent-to-Treat	－
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PP	Per Protocol	－
PTIR	Person-time incidence rates	人年法による発現率
SAF	Safety Analysis Set	安全性解析対象
SD	standard deviation	標準偏差
SGART	Subject's Global Assessment of Response to Therapy	被験者による治療反応性の全般評価
t _{1/2}	Apparent elimination half-life	見かけの消失半減期

	Complete Analysis Set	完全な解析対象集団
	As-observed Analysis Set	実測された解析対象集団
	As-observed Functional Activity Analysis Set	活性値が実測された解析対象集団
	As-observed C1-INH Antigen Analysis Set	C1-INH タンパクが実測された解析対象集団
	As-observed C4 Antigen Analysis Set	C4 タンパクが実測された解析対象集団

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、CSL ベーリングが開発した乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター (C1-INH) 製剤である。C1-INH は、補体成分 C1r 及び C1s、血液凝固・線溶系、カリクレイン系に対して広範な阻止作用を有するインヒビターである^{1,2)}。

C1-INH 製剤は、遺伝性血管性浮腫 (HAE : hereditary angioedema) の治療薬として既に 1979 年からドイツで販売されている。

HAE は、C1-INH タンパクの産生に影響を及ぼす第 11 染色体上の遺伝子変異を原因とする常染色体顕性の疾患である³⁾。HAE の病型は主に 2 つあり、HAE 1 型 (患者の約 85%) は正常に機能する C1-INH タンパク濃度が低く、HAE 2 型 (患者の約 15%) は C1-INH タンパクの濃度が「正常」であるものの機能異常を呈することを特徴とする³⁾。

C1-INH の欠乏や機能不全により、補体系、接触系及び凝固系の調節障害が起こると、血管透過性の増加により炎症を亢進させ、過剰な体液貯留を引き起こす血管作動性ペプチド (ブラジキニンなど) の産生が抑制されなくなる⁴⁾。臨床的には、HAE は、顔面、体幹若しくは四肢の皮下組織、又は呼吸器、消化管若しくは尿生殖器の粘膜下組織に発現する予測不能で再発性の浮腫発作を特徴とし^{5,6)}、発作は、疼痛、外観の損傷及び身体の機能不全を伴う可能性があり、時には死に至ることもある⁷⁾。

C1-INH 製剤は、1985 年にパスツリゼーション処理 C1-INH 製剤への切り替えが実施されたことを契機として、本邦においてはヘキストジャパン株式会社 (現サノフィ株式会社) が 1986 年 3 月に HAE 患者を対象とした臨床試験により HAE 発作の治療における有効性及び安全性が認められたことから、HAE の急性発作の治療を適応として 1990 年 6 月に承認された。その後 2017 年 3 月には、「侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」が追加適応として承認された。

しかし、静脈内投与製剤は、HAE 発作の発症抑制に対しては実用面での制限となるため、HAE 発作の発症抑制及び患者の利便性とコンプライアンスの向上を目的として、皮下投与用製剤である本剤が開発され、2017 年に米国およびカナダで承認され、2021 年 8 月現在、30 カ国以上の国と地域で承認されている。

海外第Ⅲ相臨床試験 (CSL830_3001 試験 (以下、3001 試験) 及び CSL830_3002 試験 (以下、3002 試験)) において 40 IU/kg 及び 60 IU/kg、週 2 回皮下投与により評価された 60 IU/kg 投与時の有効性及び安全性の結果と同様に、国内第Ⅲ相臨床試験 (CSL830_3003 試験 (以下、3003 試験)) においても、日本人被験者に対する 60 IU/kg 週 2 回皮下投与による HAE 発作の発症抑制について有効性及び安全性が示されたことにより「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、2022 年 9 月に承認された。

なお、本剤は、2020 年 8 月 17 日付で、「遺伝性血管性浮腫の発作の発症抑制」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている (薬生薬審発 0817 第 5 号)。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

1. 遺伝性血管性浮腫 (HAE) 患者に対し定期的に補充 (週 2 回皮下投与) することで、HAE 急性発作の発症を抑制する。
(「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照)
2. HAE 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験 (3001 試験) において、期間で調整した HAE 発作頻度 (最小二乗平均) はプラセボ投与 4.03 回/月、本剤 60 IU/kg 投与 0.52 回/月であり、プラセボ投与に対する本剤 60 IU/kg 投与の優越性が示された ($p < 0.001$ 、混合効果モデル)。また、期間で調整した HAE 発作頻度 (中央値) はプラセボ投与 3.75 回/月、本剤 60 IU/kg 投与 0.29 回/月であり、減少率の中央値は 95.1%であった。
(海外データ)
(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
3. HAE 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験 (3001 試験) において、期間で調整したレスキュー薬の使用頻度 (最小二乗平均) はプラセボ投与 3.89 回/月から本剤 60 IU/kg 投与で 0.32 回/月に減少し、減少率の中央値は 100%であった。
(海外データ)
(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
4. 本剤 60 IU/kg の週 2 回投与シミュレーションによる C1-インアクチベーター活性の薬物動態パラメータにおいて、 C_{trough} (%) の幾何平均値 (95%信頼区間) は 48.0 (25.1, 102) であった。
(「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照)
5. HAE 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験 (3003 試験) において、本剤治療期 (60 IU/kg) の期間で調整した HAE 発作頻度の平均値 (SD) 及び中央値 (範囲) は、導入期の 3.691 (1.0909) 回/月及び 3.581 (2.03, 5.64) 回/月に対してそれぞれ 0.295 (0.4815) 回/月及び 0 (0, 1.32) 回/月であった。被験者内で比較した導入期と本剤治療期の発作頻度の差は統計的に有意であった (探索的 p 値 = 0.004、両側 Wilcoxon 符号順位検定)。
(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
6. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。主な副作用として、注射部位反応 (紅斑、疼痛、内出血、反応、硬結、腫脹、出血、血腫、そう痒感、発疹、分泌物、熱感、冷感、浮腫、じん麻疹) が認められた。詳細は、添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。
(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤は乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤であり、溶解後には C1-インアクチベーターを 500 IU/mL 含有している。
(「IV. 2. 製剤の組成」の項参照)
2. 皮下注射であるため、患者の自己投与及び在宅投与が可能である。
(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

I. 概要に関する項目

3. 人 C1-インアクチベーターは分子量 105 kDa の糖蛋白であり、補体成分 C1r 及び C1s の他、血液凝固・線溶系の第XIIa 因子、カリクレインに対して阻害作用を有する。

(「VI. 2. 薬理作用」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	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP」の項参照)
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	有	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11月15日付、保医発1115第9号)(「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(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】
・ショック、アナフィラキシー	・血栓塞栓症 ・原材料に由来する感染症の伝播	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

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
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
有効性に関する調査・試験の計画
なし

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
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してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ベリナート®皮下注用 2000
(2) 洋名	Berinert® S.C. Injection 2000
(3) 名称の由来	Behringwerke 社 (社名) inert (= inactive→C1-inactivator)
	Berinert®
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	人 C1-インアクチベーター
(2) 洋名(命名法)	Human C1-inactivator
(3) ステム	不明
3. 構造式又は示性式	該当しない
4. 分子式及び分子量	分子量： 105000 ^{1,2)}
5. 化学名(命名法)又は本質	該当しない
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	開発記号： CSL830

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色～淡黄色の粉末であり、表示量に従い添付の注射用水で溶解した場合、無色澄明～僅かに白濁した液剤となる。
(2) 溶解性	該当資料なし
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点	該当資料なし
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な 示性値	該当資料なし
2. 有効成分の各種 条件下における 安定性	「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照
3. 有効成分の確認 試験法、定量法	確認試験法： SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 定量法： 発色基質法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

白色～淡黄色の粉末であり、表示量に従い添付の注射用水で溶解した場合、無色澄明～僅かに白濁した液剤となる。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

浸透圧比：約 1.7（生理食塩液に対する比）
pH：6.5～7.5

(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

成分		1 バイアル中の分量	備考
有効成分	人 C1-インアクチベーター	2000 国際単位	ヒト血液由来成分 採血国：米国 採血の区分 ^注 ：非献血 及び 採血国：ドイツ 採血の区分 ^注 ：献血
添加剤	グリシン	40 mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	10 mg	
	塩化ナトリウム	34 mg	
添付溶解液 (日局注射用水)		4 mL	

注)「献血又は非献血の区別の考え方」参照

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

日局注射用水：4 mL

4. 力価

添付の溶解液（日局注射用水 4 mL）全量で溶解した場合、1 mL 中にヒト C1-インアクチベーター500 国際単位を含有する。

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は血漿分画製剤であるため血漿成分の混入は否定できない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30±2°C/ 75±5%RH	20 mL ガラスバイアル プロモブチルゴム製ゴ ム栓	0、3、6、 9、12、 18、24、 36 ヶ月※	24 ヶ月まで 全ての試験項 目で規格内

測定項目：性状、確認試験、pH、タンパク質含量、活性凝固因子否定試験、純度、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法

※：現在 36 ヶ月まで継続中

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
光安定性試験	25±2°C/ 60±5%RH	20 mL ガラスバイアル プロモブチルゴム製ゴ ム栓 [非曝光、一次包装]	0、1 週	全ての試験項 目で規格内
	可視光： 120 万 lux・hr 総近紫外放射	20 mL ガラスバイアル プロモブチルゴム製ゴ ム栓 [曝光、一次包装]		
	エネルギー： 200 W・h/m ² 25±2°C/ 60±5%RH	20 mL ガラスバイアル プロモブチルゴム製ゴ ム栓 紙函 [曝光、二次包装]		

測定項目：性状、溶解時間、pH、活性凝固因子否定試験、純度、水分、不溶性異物、確認試験、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

該当資料なし

(2) 溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

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	該当資料なし
(2) 包装	1 バイアル（日局注射用水 4 mL×1 バイアル付）
(3) 予備容量	
(4) 容器の材質	バイアル：無色ガラス ゴム栓：ブロモブチルゴム製ゴム栓 穴開きクリンプキャップ：アルミニウム 箱：紙
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

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

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)

本剤の臨床試験は、遺伝性血管性浮腫患者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

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。

通常、1回体重1kg当たり60国際単位を週2回投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用量設定試験として、海外第I/II相試験である CSL830_2001 試験（以下、2001 試験）では、遺伝性血管性浮腫（HAE）被験者に本剤の3用量（固定用量）を皮下投与（1500 IU、3000 IU 又は 6000 IU を週2回4週間）したときの薬物動態、薬力学及び安全性を評価した。

2001 試験において、主要評価項目の4週時点での C1-INH 活性トラフ値は、モデルから算出された値と実測値は同様であった。3000 IU 投与（体重75 kg で換算した体重調整用量で 40 IU/kg）により、定常状態での C1-INH 活性トラフ値が HAE 発作予防の閾値とされる約 40%⁸⁾ を超えた。60 IU/kg（体重75 kg で 4500 IU に相当）週2回の投与方法では、定常状態での C1-INH 活性トラフ値の平均値は基準値の約 60%を達成できると考えられ、また、体重域全体で適切な曝露量が得られたため、体重調整用量による本剤投与は適切であると考えられた。

以上より、海外第III相試験である 3001 試験で検討する本剤の用量を 40 IU/kg 及び 60 IU/kg 週2回皮下投与に設定した。

3001 試験では、60 IU/kg を投与後、定常状態で C1-INH タンパク量の実測値の平均値は基準範囲に近づき、補体第4成分（C4）タンパク量の実測値の平均値は基準範囲内で安定したが、同様の結果は 40 IU/kg 投与でみられなかった。母集団薬物動態解析法による曝露-反応モデルを用いたシミュレーションでは、C1-INH 活性が高いほど HAE 発作のリスクがより低くなることを示され、40 IU/kg 投与（70%減少）よりも 60 IU/kg 投与（81%減少）で HAE 発作の相対リスクがより大きく減少することが予測された。3001 試験で得られた結果は 3002 試験でも同様であった。

国内第III相試験である 3003 試験では、3001 試験での結果（HAE 発作頻度平均値が 40 IU/kg 投与時：1.19 回/月、60 IU/kg 投与時：0.52 回/月）及び 60 IU/kg が他の国・地域で承認されている用量であることに基づき、投与量を 60 IU/kg の週2回皮下投与として検討したところ、日本人被験者でも外国人被験者同様に定常状態での C1-INH 活性トラフ値が維持され、有効性が

V. 治療に関する項目

示された。

安全性については、3001 試験で評価した 2 用量では、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与でより良好な有効性及び曝露-反応の結果が得られ、用量依存的又は年齢依存的な安全性の懸念は示されず、長期投与でも、有効性は 2 年を超えて維持されており、一貫した安全性が示された。さらに 8 歳以上の小児被験者及び高齢被験者の薬物動態は全体集団と同様であり、また安全かつ有効であることが示された。3003 試験でも 3001 試験と同様に 60 IU/kg 投与の安全性が認められた。

以上の結果より、用法及び用量を「本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。」とした。

注) 本剤の国内における用法及び用量は「本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。」である。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

投与間隔は原則 3~4 日間隔とすること。

(解説)

本剤の企業中核データシート (CCDS) 及び国内臨床試験の治験実施計画書に従い、投与間隔に関する注意事項を記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase	試験番号	対象	概要	有効性	安全性	PK
評価試験						
海外 I	1001	健康被験者 16 例	本剤静脈内投与時の安全性を評価する、ランダム化二重盲検単施設クロスオーバー試験		●	●
海外 I/II	2001	HAE 患者 18 例	本剤の 3 用量での皮下投与時の薬物動態及び薬力学の特性を検討する、多施設共同非盲検用量範囲クロスオーバー試験		●	●
海外 III	3001	HAE 患者 90 例	本剤皮下投与時の有効性の評価及び 2 用量での皮下投与時の有効性を比較検討する、多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	●	●	●
海外 IIIb	3002	HAE 患者 126 例	本剤皮下投与時の長期安全性を評価する、多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較長期投与試験	●	●	●
国内 III	3003	HAE 患者 9 例	本剤皮下投与時の有効性及び PK を評価する、多施設共同非盲検単一群試験	●	●	●

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

(単回、反復)

①海外第 I 相臨床試験 (1001 試験) (海外データ)⁹⁾

健康被験者 16 例に本剤 1500 IU (500 IU/mL) を単回静脈内ボラス投与した。

本剤 1500 IU の単回静脈内投与の忍容性は良好であった。本試験期間中、8/16 例 (50.0%) に有害事象が 12 件認められた。有害事象の 66.7% (8/12 件) は軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。すべての有害事象が被験薬との因果関係なしと判定され、死亡、重篤な有害事象又は血栓塞栓性事象は認められず、試験中止に至った有害事象も認められなかった。臨床検査パラメータ、ウイルス安全性、バイタルサイン、身体検査及び心電図所見に臨床的に重要な変動は報告されず、いずれの被験者でも肺塞栓症又は深部静脈血栓症のリスクスコアの上昇は認められず、抗 C1-INH 抗体 (阻害抗体を含む) も検出されなかった。

注) 本剤の国内における用法及び用量は「本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。」である。

2) 薬力学的試験

該当資料なし

3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験	①海外第 I / II 相臨床試験 (2001 試験) (海外データ) ¹⁰⁾	
	目的	<p>主要目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤を 3 用量で皮下投与したときの薬物動態及び薬力学の特性を明らかにする。 <p>副次目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤を 3 用量で皮下投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。
	試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量範囲、クロスオーバー試験
	対象	HAE 1 型又は 2 型患者 18 例
	主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 18 歳以上の HAE 1 型又は 2 型を有する患者 ✓ C1-INH 活性 50%未満及び C1-INH タンパク量基準値未満 (HAE 1 型)、又は ✓ C1-INH 活性 50%未満及び C1-INH タンパク量正常又は上昇 (HAE 2 型) 2. スクリーニング来院前 3 ヶ月以内の HAE 発作が 5 回以下であり、そのうちスクリーニング来院前 30 日以内に発現した発作が 1 回以下の患者 3. スクリーニング来院時に体重 50.0~110.0 kg
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. C1-INH 製剤による予防法を受けている者 2. スクリーニング来院前 7 日以内に HAE 発作の治療又は予防を目的として C1-INH 製剤、エカランチド、イカチバント又はいずれかの血液製剤を投与された者 3. 本試験期間中に HAE 発作の急性期治療のために遺伝子組換え C1-INH 製剤又は新鮮凍結血漿の使用を予定している者 4. スクリーニング来院前 30 日以内にアンドロゲン療法 (ダナゾール、oxandrolone、stanozolol、テストステロンなど) を受けた、又は本試験期間中に使用を予定している者 5. スクリーニング来院前 3 ヶ月以内にホルモン避妊療法若しくはホルモン補充療法 (エストロゲン/プロゲステロンを含有する製剤) を開始、又はその用量を変更した女性 6. スクリーニング来院時点で治癒不能な悪性腫瘍を有すると判明している者 7. 臨床的に重要な動脈血栓症若しくは静脈血栓症の既往、現在臨床的に重要な血栓形成促進リスクを有する、又はスクリーニング来院時に実施した血栓性素因のスクリーニング検査で臨床的に重要な異常がある者 8. スクリーニング来院時点で臨床的に重要な医学的状态又は臨床検査値異常のある者 9. スクリーニング来院前 30 日以内に別の介入的臨床試験に参加 (又は他の治験薬を使用) した者 10. スクリーニング来院前 1 年以内のアルコール、薬物又は医薬品の乱用 11. 本試験期間中に適切な避妊法を使用しない若しくは使用する意思のない、パートナーが精管切除を受けていない、禁欲しない、又は避妊手術を受けていない妊娠可能な (閉経前の) 女性 12. 本試験期間中に妊娠を予定している女性 13. 妊婦又は授乳婦 14. 被験薬又は被験薬のいずれかの添加剤に対する過敏症を有する又はその疑いがある者 	

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>Berinert* 20 IU/kg を単回静脈内投与後、2～7 日後に本剤の 3 用量のうち 2 用量を投与する 6 通りの投与順序のいずれかに被験者を割り付け、2 つの投与期に本剤を週 2 回 4 週間皮下投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与期 1：1500 IU→投与期 2：3000 IU ・投与期 1：3000 IU→投与期 2：1500 IU ・投与期 1：3000 IU→投与期 2：6000 IU ・投与期 1：1500 IU→投与期 2：6000 IU ・投与期 1：6000 IU→投与期 2：1500 IU ・投与期 1：6000 IU→投与期 2：3000 IU <p>*：溶解後の濃度が 50 IU/mL となる静注用 C1-INH 製剤</p>
<p>評価項目</p>	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・モデリング&シミュレーションに基づく各本剤投与期の 4 週時点での C1-INH 活性トラフ値の平均値 <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実測値に基づく各投与期の 4 週時点での C1-INH 活性トラフ値の平均値 ・実測値に基づく各投与期の 4 週時点での C1-INH タンパク量トラフ値の平均値 ・実測値に基づく各投与期の 4 週時点での C4 タンパク量トラフ値の平均値 ・実測値に基づく各投与期の 4 週時点での C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量のベースラインからトラフ値の平均値までの変化量の平均値 <p>【探索的評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・モデリングにより得られた、Berinert を静脈内投与及び本剤を各用量で皮下投与したときの C1-INH 活性の薬物動態／薬力学パラメータ ・有害事象の発現頻度及び重症度 ・注射部位反応（疼痛、腫脹、挫傷及びそう痒） ・臨床検査：血液学的検査、生化学検査、抗 C1-INH 抗体検査等 ・深部静脈血栓症のリスク評価

V. 治療に関する項目

<p>統計手法</p>	<p>本試験の解析は要約統計量を用いて行った。連続データは、観察数、算術平均、SD、中央値、最小値、最大値、25 パーセンタイル/75 パーセンタイルで要約した。安全性データの連続変数及び薬物動態/薬力学変数については、平均値の95% CI、幾何平均とその90% CI 及び範囲も示した。カテゴリカルデータは、関連する時点でデータが得られた被験者数、度数及び割合で要約した。カテゴリカルデータのベースラインからの変化量は、必要に応じてシフトテーブルを用いて要約した。特に記載のない限り、CI はすべて両側とした。</p> <p><u>薬物動態/薬力学</u></p> <p>C1-INH 活性について、母集団薬物動態解析を行った。母集団薬物動態解析には、NONMEM Version 7.2 以降を用い、非線形混合効果モデルを適用した。探索的評価項目である薬物動態/薬力学パラメータは、非線形混合効果モデリング&シミュレーションにより投与群ごとに求めた。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>安全性の要約及び解析は、すべて Safety Set (本試験に組み入れられ、被験薬 [Berinert 又は本剤] を1回以上投与されたすべての被験者) に基づき実施することとし、要約統計量を用いて要約した。</p>				
<p>試験結果</p>	<p>本試験には18例が組み入れられ、2用量の本剤を投与する6通りの投与シーケンスのいずれか1つに順次割り付けた。18例すべてが本試験を完了した。</p> <p>被験薬が投与された18例を Safety Set に含め、本剤を1回以上投与された18例すべてから投与中の C1-INH 活性の実測値が1つ以上得られ、完全な解析対象集団 (Complete Analysis Set) に含めた。</p> <p>本剤 1500 IU を1回以上投与された12例及び6000 IU を1回以上投与された12例をすべて As-observed Analysis Set に含めた。</p> <p>【被験者背景】</p> <p>14/18例 (77.8%) が白人で男性が7例 (38.9%)、女性が11例 (61.1%) であった。年齢の中央値は33.9歳、体重の中央値は78.9 kg、BMI の中央値は25.4であった。</p> <p>16/18例 (88.9%) が HAE 1型で、スクリーニング前3ヵ月間の HAE 発作頻度の中央値は、3用量すべてで2.0回であった。全体的には、ベースラインの実測値に基づく C1-INH 活性の中央値は15.2%、ベースラインの実測値に基づく C1-INH タンパク量の中央値は0.050 mg/mL 及びベースラインの実測値に基づく C4 タンパク量の中央値は7.0 mg/dL であった。</p> <p>【主要評価項目】</p> <p><u>モデリング&シミュレーションに基づく各投与期の4週時点での C1-INH 活性トラフ値の平均値</u></p> <p>モデリングにより得られた4週時点での定常状態の C1-INH 活性トラフ値の平均値は、1500 IU 投与で30.3%、3000 IU 投与で45.9%、6000 IU 投与で80.6%であった。</p> <p>モデリングにより得られた4週時点での C1-INH 活性 (%) (Complete Analysis Set)</p> <table border="1" data-bbox="699 1989 1420 2065"> <tr> <td></td> <td>1500 IU (N=12)</td> <td>3000 IU (N=12)</td> <td>6000 IU (N=12)</td> </tr> </table>		1500 IU (N=12)	3000 IU (N=12)	6000 IU (N=12)
	1500 IU (N=12)	3000 IU (N=12)	6000 IU (N=12)		

V. 治療に関する項目

4週時トラフ値, n	12	12	12
平均値 (SD)	30.3 (9.07)	45.9 (14.35)	80.6 (23.47)
95% CI	(24.6, 36.1)	(36.8, 55.0)	(65.7, 95.5)
中央値	31.0	45.9	77.4
最小値, 最大値	15.25, 45.19	23.55, 68.32	38.39, 121.09

【副次評価項目】

実測値に基づく各投与期の4週時点でのC1-INH活性トラフ値の平均値

実測値に基づく4週時点での定常状態のC1-INH活性トラフ値の平均値は、1500 IU投与で31.7%、3000 IU投与で44.3%、6000 IU投与で80.5%であった。実測値に基づく4週時点でのC1-INH活性トラフ値のベースラインからの増加量の平均値は、1500 IU投与で16.4%、3000 IU投与で33.2%、6000 IU投与で63.3%であった。

4週時点での実測値に基づくC1-INH活性 (%) (As-observed Functional Activity Analysis Set)

	1500 IU (N=12)	3000 IU (N=12)	6000 IU (N=12)
4週時トラフ値 ^a , n	12	11	12
平均値 (SD)	31.7 (9.97)	44.3 (17.73)	80.5 (24.92)
95% CI	(25.4, 38.1)	(32.4, 56.2)	(64.6, 96.3)
中央値	33.6	40.6	87.5
最小値, 最大値	16.90, 44.95	12.15, 66.35	38.00, 117.50

a: 4週時の平均トラフ値は、投与22日目および25日目の本剤投与前に記録された値の平均値である。

実測値に基づく各本剤投与期の4週時点でのC1-INHタンパク量トラフ値の平均値

実測値に基づく4週時点での定常状態のC1-INHタンパク量トラフ値の平均値は、1500 IU投与で0.06 mg/mL、3000 IU投与で0.15 mg/mL、6000 IU投与で0.23 mg/mLであった。実測値に基づく4週時点でのC1-INHタンパク量のベースラインからの増加量の平均値は、1500 IU投与で0.02 mg/mL、3000 IU投与で0.05 mg/mL、6000 IU投与で0.14 mg/mLであった。

実測値に基づく4週時点でのC1-INHタンパク量 (mg/mL) (As-observed C1-INH Antigen Analysis Set)

	1500 IU (N=12)	3000 IU (N=11)	6000 IU (N=12)
4週時トラフ値 ^a , n	12	11	12
平均値 (SD)	0.06 (0.024)	0.15 (0.130)	0.23 (0.158)
95% CI	(0.044, 0.075)	(0.060, 0.234)	(0.133, 0.334)
中央値	0.06	0.09	0.19
最小値, 最大値	0.024, 0.105	0.048, 0.440	0.093, 0.643

a: 4週時の平均トラフ値は、投与22日目および25日目の本剤投与前に記録された値の平均値である。

V. 治療に関する項目

実測値に基づく各投与期の 4 週時点での C4 タンパク量トラフ値の平均値

実測値に基づく 4 週時点での C4 タンパク量トラフ値の平均値は、1500 IU 投与で 11.1 mg/dL、3000 IU 投与で 14.1 mg/dL、6000 IU 投与で 18.4 mg/dL であった。実測値に基づく 4 週時点での C4 タンパク量のベースラインからの増加量の平均値は、1500 IU 投与で 4.3 mg/dL、3000 IU 投与で 5.6 mg/dL、6000 IU 投与で 9.1 mg/dL であった。

実測値に基づく 4 週時点での C4 タンパク量 (mg/dL)
(As-observed C4 Antigen Analysis Set)

	1500 IU (N=12)	3000 IU (N=11)	6000 IU (N=12)
4 週時トラフ値 ^a , n	12	11	12
平均値 (SD)	11.1 (4.45)	14.1 (5.28)	18.4 (6.55)
95% CI	(8.26, 13.91)	(10.59, 17.67)	(14.19, 22.51)
中央値	10.6	15.5	18.4
最小値, 最大値	5.61, 21.83	2.88, 19.85	5.75, 30.45

a : 4 週時の平均トラフ値は、投与 22 日目および 25 日目の本剤投与前に記録された値の平均値である。

【探索的評価項目】

モデリングにより得られた、Berinert を静脈内投与及び本剤を各用量で皮下投与したときの C1-INH 活性の薬物動態/薬力学パラメータ

「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照

有害事象の発現頻度及び重症度

本試験期間中、94.4% (17/18 例) に 145 件の有害事象が発現した。用量別では、1500 IU 投与で 83.3% (10/12 例)、3000 IU 投与で 66.7% (8/12 例)、6000 IU 投与で 75.0% (9/12 例) であった。

重度の有害事象は、27.8% (5/18 例) に発現し、用量別では、1500 IU 投与で 25.0% (3/12 例) (注射部位疼痛、遺伝性血管浮腫、発熱)、3000 IU 投与で 8.3% (1/12 例) (遺伝性血管浮腫)、6000 IU 投与で 8.3% (1/12 例) (血液量減少性ショック) であった。

本剤との因果関係ありと評価された有害事象 (副作用) は、全体で 33.3% (6/18 例) に認められ、用量別では 1500 IU 投与で 41.7% (5/12 例)、3000 IU 投与で 8.3% (1/12 例)、6000 IU 投与で 16.7% (2/12 例) であった。

そのうち主なものは、注射部位疼痛 27.8% (5/18 例)、注射部位紅斑及び注射部位腫脹各 16.7% (3/18 例) 等であった。

重篤な有害事象は 2 例 (Berinert 投与中に中等度の失神 1 例、本剤 6000 IU 投与の 1 日目に重度の血液量減少性ショック 1 例) に認められたが、いずれも被験薬との因果関係は否定され、いずれも発現日当日に回復した。

本試験期間中、死亡及び試験中止に至る有害事象は認められなかった。

V. 治療に関する項目

注射部位反応

注射部位反応は、1500 IU 投与で 91.7% (11/12 例)、3000 IU 投与で 66.7% (8/12 例)、6000 IU 投与で 91.7% (11/12 例) に認められた。

有害事象が発現した 17 例で認められた主な注射部位反応は、注射処置後の注射部位疼痛 82.4% (14/17 例) 及び注射部位腫脹 82.4% (14/17 例) であった。

臨床検査値、バイタルサイン

血液学的検査、生化学検査及び凝固検査の臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び体温に臨床的に重要な異常は認められなかった。

本試験期間中、7/18 例で抗 C1-INH 抗体が検出されたが、抗 C1-INH 抗体の存在は C1-INH 活性の阻害を伴わなかった。

深部静脈血栓症のリスク評価

すべての時点でリスク評価スコアが 1 未満となった臨床モデルスコアに基づき、深部静脈血栓症のリスクは検出されなかった。

注) 本剤の国内における用法及び用量は「本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①海外第Ⅲ相臨床試験（3001 試験）（海外データ）^{11~13)}

目的	<p>主要目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ HAE の予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性を評価する ・ 本剤を 2 用量で皮下投与したときの有効性を比較する <p>副次目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤を 2 用量で皮下投与したときの有効性の特性をさらに明らかにする ・ 本剤を皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験
対象	HAE 1 型又は 2 型患者 90 例
主な選択基準	<p>[導入期]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治療期 1 への組入れ前に中央検査機関の検査結果により HAE 1 型又は 2 型であると確定診断されている 12 歳以上の男女 2. スクリーニング来院前 3 ヶ月以内の連続する 2 ヶ月間で（急性期治療若しくは医療処置を要する、又は著しい機能障害を引き起こす）HAE 発作が 4 回以上医療記録に記載されている者 <p>注：試験実施計画書初版の下でスクリーニングされ、スクリーニング来院前 3 ヶ月以内に HAE の予防治療として C1-INH が静脈内投与されている被験者の場合は、予防治療開始前の連続する 2 ヶ月間で 4 回以上の HAE 発作が記録されていればよい。</p> <p>3. 試験実施計画書初版： 文書による同意取得後 HAE 予防のための既存の薬剤（C1-INH、アンドロゲン、抗線溶薬など）の使用を中止する意思があり、試験責任医師等により被験者自身が急性期の HAE 発作を薬剤で適切に管理できると判断される者</p> <p>試験実施計画書改訂第 1 版： スクリーニング来院前 3 ヶ月以内に HAE 発作予防を目的とした経口薬（アンドロゲン、トラネキサム酸、プロゲステロン）を服用していた場合、スクリーニング来院前 3 ヶ月間に安定した用量及び投与頻度で経口予防薬を使用していた者</p> <p>注：HAE 発作予防を目的とした経口薬を服用していた被験者は、本試験期間中（スクリーニング来院から最終試験来院まで）安定した用量及び投与頻度で使用を継続することが予想された。</p> <p>[治療期]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床検査（中央測定）で確定診断された HAE 1 型又は 2 型であること <ul style="list-style-type: none"> ✓ C1-INH 活性が基準値の 50%未満であり、かつ ✓ C4 タンパク量が基準値未満 <p>注 A：いずれの検査もスクリーニング来院までに実施されていなければならない。試験責任医師等が、スクリーニング来院時の検査結果が併用薬剤又は併発疾患の影響を受けていると評価していることが記録されている場合には、これらを再評価することが認められた。この場合、組入れに求められる値の確認には、（再検査ではなく）スクリーニング来院前 12 ヶ月以内に記録された病歴の使用も認められた。ただし、HAE の生化学的確定診断は、被験者が治療期 1 を開始する前に行うこととした。</p> <p>注 B：HAE 3 型（C1-INH に異常を認めない HAE）と診断された被験者は、本</p>

V. 治療に関する項目

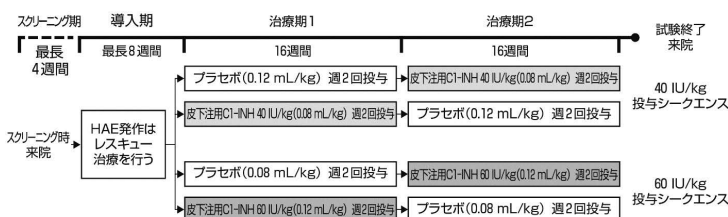
	<p>試験への参加に不適格とした。後天性 C1-INH 欠損症と一致する臨床的特徴を呈する被験者は、本試験への参加に不適格とした。</p> <p>2. スクリーニング来院時に実施した血液学的検査、生化学検査、血栓性素因のスクリーニング検査、凝固検査、ウイルス血清学検査又は尿検査で治験責任医師等により臨床的に重要と評価された臨床検査値異常がない者</p> <p>注：患者のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び/又はアラニンアミノトランスフェラーゼの値が基準値上限の 2 倍以上であっても、その値が説明でき、臨床的に重要でない場合には、参加に適格となる場合がある。</p> <p>3. 導入期参加中に以下の頻度で HAE 発作が発現した者</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ いずれかの連続する 4 週間に（急性期治療若しくは医療処置を要する、又は著しい機能障害を引き起こす）HAE 発作が 2 回以上、又は ✓ 最初の 2 週間に（急性期治療若しくは医療処置を要する、又は著しい機能障害を引き起こす）HAE 発作が 1 回以上
<p>主な除外基準</p>	<p>[導入期]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 抗凝固療法を要する動脈血栓症若しくは静脈血栓症の既往、又は現在臨床的に重要な血栓形成促進リスクを有する者 2. スクリーニング来院時点で治癒不能な悪性腫瘍を有すると判明している者 3. スクリーニング来院時点で体重が 40 kg 未満の者（治験実施計画書改訂第 1 版より追加） 4. 本剤の評価又は本試験の十分な実施の妨げとなりうる何らかの臨床状態にある者 5. スクリーニング来院前 3 ヶ月以内に HAE 発作の長期予防（3～4 日ごとに投与）を目的として C1-INH を静脈内投与していた、又は本試験期間中に HAE 発作の長期予防を目的として C1-INH の静脈内投与を予定している者（治験実施計画書改訂第 1 版より追加） <p>注：処置前の急性 HAE 発作を予防するための C1-INH の静脈内投与は許容される。各処置前の投与は 1 回を超えてはならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. 被験者が独力で又は補助を受けて要時治療を実施する場合に、HAE 発作を適切に管理できないと治験責任医師等が判断した者（治験実施計画書改訂第 1 版より追加） 7. HAE 管理を目的とした C1-INH 療法に対し反応不良であった臨床的に重要な既往歴を有する者 8. 本試験期間中に適切な避妊法を使用しない若しくは使用する意思のない、又は禁欲しない妊娠可能な女性 9. スクリーニング来院前 3 ヶ月以内にホルモン避妊療法若しくはホルモン補充療法（エストロゲン/プロゲステロンを含有する製剤）を開始、又はその用量を変更した女性 10. 本試験期間中に妊娠を予定している女性 11. 妊婦又は授乳婦 12. スクリーニング来院前 30 日以内に別の介入的臨床試験に参加した、又は本試験期間中に別の臨床試験への参加を予定している者 13. スクリーニング来院前 1 年以内のアルコール、薬物又は医薬品の乱用 14. 本試験中に使用禁止とされている薬剤を現在使用している者 15. 被験薬又は被験薬のいずれかの添加剤に対する過敏症を有する又はその疑いがある者 16. 過去に本試験でランダム化された又は導入期に参加した者

V. 治療に関する項目

試験方法

本試験は、スクリーニング期、導入期、治療期 1 及び治療期 2 の 4 パートで構成された。4 つの投与シーケンスのいずれか 1 つに従って、連続する治療期 1 及び治療期 2 で、それぞれ本剤又はプラセボを週 2 回 16 週間皮下した。

- ・治療期 1：プラセボ→治療期 2：本剤 40 IU/kg
- ・治療期 1：本剤 40 IU/kg→治療期 2：プラセボ
- ・治療期 1：プラセボ→治療期 2：本剤 60 IU/kg
- ・治療期 1：本剤 60 IU/kg→治療期 2：プラセボ



レスキュー薬

Berinert*が承認されている国ではレスキュー薬として C1-INH を選択した被験者には必要に応じて Berinert を提供した。Berinert は、HAE 発作の急性期治療のレスキュー薬として、導入期、治療期 1 及び治療期 2 の期間中はいつでも静脈内投与可能とした。また、他の人血漿由来又は遺伝子組換え C1-INH、イカチバント、ecallantide 及び新鮮凍結血漿もレスキュー薬として使用可能とした。

*：溶解後の濃度が 50 IU/mL となる静注用 C1-INH 製剤

評価項目

【主要評価項目】

- ・期間で調整した HAE 発作頻度

【副次評価項目】

- ・本剤投与でのレスポンドの割合
(期間で調整した HAE 発作頻度が本剤投与でプラセボ投与と比較して相対的に 50%以上減少した被験者)
- ・期間で調整したレスキュー薬の使用頻度
- ・有害事象、重篤な有害事象、注射部位反応以外の有害事象、副作用の疑い、血栓塞栓性事象、アナフィラキシー関連事象、敗血症関連事象及び/又は菌血症関連事象、又は臨床的に重要な臨床検査値異常、注射部位反応 等

【探索的評価項目】

- ・被験者による治療反応性の全般評価 (SGART) 及び治験責任医師等による治療反応性の全般評価 (IGART)
- ・患者報告アウトカム質問票
- ・HAE 発作の重症度
- ・C1-INH 活性
- ・C1-INH タンパク量
- ・C4 タンパク量

V. 治療に関する項目

<p>統計手法</p>	<p>連続変数は、平均値、SD、中央値、範囲、25 パーセンタイル / 75 パーセンタイルを用いて要約し、欠測値、非欠測値及びカテゴリ値は例数及び割合を用いて要約した。</p> <p><u>有効性</u> 有効性の主要評価項目及び副次評価項目は、Intent-to-Treat (ITT) Population 及び Per Protocol (PP) Population に基づき解析し、ITT Population を主解析に用いた。その他の有効性データはすべて ITT Population を用いて解析した。ITT Population は、被験薬投与の有無に関わらず文書による同意 / アセントを取得し、ランダム化されたすべての被験者で構成された。PP Population は、ITT Population のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱が報告された被験者を除いたすべての被験者で構成された。混合効果モデルを用いて、階層検定手順 (最初に 60 IU/kg 対プラセボ 0.08 mL/kg、次に 40 IU/kg 対プラセボ 0.12 mL/kg、最後に 60 IU/kg 対 40 IU/kg を検定) に従い、期間で調整した HAE 発作頻度に対する治療効果を解析した。治療効果と投与群間差の最小二乗平均を両側 95% CI と共に算出し、対応する p 値も示した。</p> <p><u>薬物動態 / 薬力学</u> C1-INH 活性及び C1-INH タンパク量の結果は、PK Population を用いてそれぞれ投与群ごと及び試験来院ごとに要約した。PK Population は Safety Population のうち、被験薬投与に関する重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、測定可能な C1-INH 濃度データが 1 つ以上得られているすべての被験者で構成された。C4 タンパク量の結果は、PD Population を用いて、投与群ごと及び試験来院ごとに要約した。PD Population は、Safety Population のうち被験薬投与に関する重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、薬力学データが 1 つ以上得られているすべての被験者で構成された。C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量の平均値及び標準偏差 (SD) は、(投与群ごと及び投与群並びに期間ごとに) 時間に対してプロットした。</p> <p><u>安全性</u> 安全性の解析は、文書による同意 / アセントの取得及びランダム化後に被験薬を 1 回以上 (又は一部) 投与したすべての被験者で構成される Safety Population を用いて実施し、有害事象、注射部位反応及び注射部位反応以外の有害事象を重症度、被験薬との因果関係、転帰及び重篤度別に投与内容ごとに記述した。注射部位反応の持続期間も被験薬及び用量ごとに記述した。被験薬の投与中又は投与後 24 時間以内に有害事象が発現した被験者の割合を、投与内容ごとに要約した。深部静脈血栓症及び肺塞栓症のリスクスコア、血栓塞栓性事象、アナフィラキシーの可能性のある症例、及び副作用の疑いについても評価した。</p>
-------------	---

V. 治療に関する項目

試験結果

【被験者背景】

本試験へ組み入れた計 90 例のうち 45 例を 40 IU/kg 投与シークエンス、45 例を 60 IU/kg 投与シークエンスへランダムに割り付けた。

90 例中 11 例が有害事象 (3 例)、有効性の欠如 (2 例)、同意撤回 (3 例)、治療方法の非遵守 (2 例) 及び医師の判断 (1 例) により試験を中止し、79 例が本試験を完了した。

ITT Population のうち、女性が 66.7% (60/90 例)、白人が 93.3% (84/90 例) であり、年齢の平均値 (SD) は 39.6 (14.85) 歳、体重の平均値 (SD) は 81.56 (23.727) kg、BMI の平均値は 28.59 (7.088) であった。

【主要評価項目】

期間で調整した HAE 発作頻度

発作頻度の平均値は、40 IU/kg 投与ではプラセボ投与の 0.12 回/日 (3.61 回/月) から 0.04 回/日 (1.19 回/月) に減少 ($p < 0.001$) し、60 IU/kg 投与ではプラセボ投与の 0.13 回/日 (4.03 回/月) から 0.02 回/日 (0.52 回/月) に減少した ($p < 0.001$ 、いずれも混合効果モデル)。

期間で調整した HAE 発作頻度 (回数/日) (ITT Population)

	40 IU/kg 本剤/ 高用量プラセボ投与群 (N=45)		60 IU/kg 本剤/ 低用量プラセボ投与群 (N=45)	
	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ
n	43	44	43	42
平均値 (SD)	0.04 (0.076)	0.12 (0.069)	0.02 (0.025)	0.13 (0.076)
最小値, 最大値	0.0, 0.4	0.0, 0.3	0.0, 0.1	0.0, 0.4
中央値	0.01	0.13	0.01	0.12
最小二乗 平均値 (SE) ^a	0.04 (0.011)	0.12 (0.011)	0.02 (0.009)	0.13 (0.009)
最小二乗平均 値の 95% CI ^a	(0.02, 0.06)	(0.10, 0.14)	(0.00, 0.03)	(0.12, 0.15)
群間差 (被験者内)	40 IU/kg 本剤/ 高用量プラセボ投与群		60 IU/kg 本剤/ 低用量プラセボ投与群	
最小二乗 平均値 ^a (95% CI) p 値	-0.08 (-0.11, -0.05) <0.001		-0.12 (-0.14, -0.09) <0.001	
群間差 (被験者間)	60 IU/kg 本剤 - 40 IU/kg 本剤			
最小二乗 平均値 ^a (95% CI) p 値	-0.02 (-0.05, 0.01) 0.114			

a : 混合モデル

いずれの治療期でも評価可能なデータが得られた被験者で、期間で調整した HAE 発作頻度のプラセボと比較した減少率の中央値 (25 パーセンタイル, 75 パーセンタイル) は、60 IU/kg で 95.1% (79.0%, 100.0%)、40 IU/kg で 88.6% (69.6%, 100.0%) であった。

V. 治療に関する項目

【副次評価項目】

レスポonderの割合

期間で調整した HAE 発作頻度が本剤投与でプラセボ投与と比較して 50%以上相対的に減少した被験者をレスポonderと定義した。全体でレスポonderの割合 (95% CI) は、82.9% (73.4%, 89.5%) であり、40 IU/kg 投与で 76.2% (61.5%, 86.5%)、60 IU/kg 投与で 90.0% (76.9%, 96.0%) であった。期間で調整した HAE 発作頻度が本剤投与でプラセボ投与と比較して 70%以上及び 90%以上相対的に減少した被験者の割合も、40 IU/kg 投与で 66.7% (51.6%, 79.0%) 及び 42.9% (29.1%, 57.8%)、60 IU/kg 投与で 82.5% (68.1%, 91.3%) 及び 57.5% (42.2%, 71.5%) であった。

期間で調整したレスキュー薬の使用頻度

40 IU/kg 投与では、レスキュー薬の使用頻度の平均値はプラセボ投与の 5.55 回/月から 1.13 回/月に減少した。60 IU/kg 投与では、レスキュー薬の使用頻度の平均値はプラセボ投与の 3.89/月から 0.32 回/月に減少した。

【探索的評価項目】

被験者による治療反応性の全般評価 (SGART) 及び治験責任医師等による治療反応性の全般評価 (IGART)

IGART 及び SGART による評価では、40 IU/kg 投与シーケンスにランダム化された 45 例中、「著明な改善」は 40 IU/kg 投与の 60.0%、プラセボ投与の 2.2%、「中等度の改善又は著明な改善」は 40 IU/kg 投与の 71.1%、プラセボ投与の 13.3% で認められた。

60 IU/kg 投与シーケンスにランダム化された 45 例中、「著明な改善」は 60 IU/kg 投与の 68.9%、プラセボ投与の 4.4%、「中等度の改善又は著明な改善」は 60 IU/kg 投与の 88.9%、プラセボ投与の 11.1% で認められた。

有害事象

有害事象は本剤併合集団で 68.8% (59 例) 及びプラセボ併合集団で 66.3% (57 例) に認められ、投与量別では 40 IU/kg 投与で 67.4% (29/43 例) に 342 件、60 IU/kg 投与で 69.8% (30/43 例) に 157 件、プラセボ投与で 66.3% (57/86 例) に 344 件発現した。

注射部位反応以外の主な有害事象は、鼻咽頭炎 [40 IU/kg 投与 : 2.3% (1/43 例)、60 IU/kg 投与 : 18.6% (8/43 例)、プラセボ : 7.0% (6/86 例)、以下同順]、上気道感染 [各 7.0% (3/43 例、3/43 例、6/86 例)]、浮動性めまい [9.3% (4/43 例)、0%、1.2% (1/86 例)]、疲労 [2.3% (1/43 例)、2.3% (1/43 例)、7.0% (6/86 例)]、背部痛 [2.3% (1/43 例)、2.3% (1/43 例)、5.8% (5/86 例)] であった。

被験薬と因果関係のある有害事象 (副作用) は、本剤併合集団全体で 33.7% (29/86 例)、40 IU/kg 投与で 32.6% (14/43 例)、60 IU/kg 投与で 34.9% (15/43 例)、プラセボ投与で 25.6% (22/86 例) に認められた。副作用の大部分は注射部位反応で、注射部位紅斑 [40 IU/kg : 16.3% (7/43 例)、60 IU/kg : 18.6% (8/43 例)、プラセボ : 14.0% (12/86 例)、以下同順]、注射部位疼痛 [16.3% (7/43 例)、16.3% (7/43 例)、10.5% (9/86 例)]、注射部位浮腫 ([11.6% (5/43 例)、0%、3.5% (3/86 例)]、注射部位硬結 [7.0% (3/43 例)、9.3% (4/43 例)、2.3%

V. 治療に関する項目

(2/86例)、注射部位出血 [7.0% (3/43例)、2.3% (1/43例)、4.7% (4/86例)]、注射部位内出血 [4.7% (2/43例)、7.0% (3/43例)、5.8% (5/86例)]、及び注射部位腫脹 [2.3% (1/43例)、9.3% (4/43例)、4.7% (4/86例)] 等であった。

重篤な有害事象は3例に4件認められた。その内訳は40 IU/kg投与で1件(尿路性敗血症)、プラセボ投与で3件(肺塞栓症、HAE及び失神)であり、肺塞栓症のみ被験薬との因果関係ありと判断された。いずれの事象も転帰はすべて回復であった。

試験中止は3例に認められた。その内訳は、治療期1の60 IU/kg投与で発現した蕁麻疹1例(非重篤、因果関係あり)、プラセボ投与で発現した肺塞栓症1例(重篤、因果関係あり)及び肝酵素上昇1例(非重篤、因果関係なし)であった。

本試験中に、死亡例は認められなかった。

血栓塞栓性事象

プラセボ投与の1例に1件の肺塞栓症(重篤、因果関係あり)が認められた。

アナフィラキシー関連事象

本試験期間中、アナフィラキシーに関連する事象は認められなかった。過敏症に関連する可能性のある事象として特定された主な事象は、発疹(3例3件)、蕁麻疹(2例9件)及び結膜炎(2例2件)であった。

敗血症関連事象及び/又は菌血症関連事象

40 IU/kg投与に1例に尿路性敗血症(重篤、因果関係なし)が認められた。

臨床検査値異常

本試験期間中に報告された生化学検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査の異常値で、臨床的に意味のあるものは認められなかった。

注射部位反応

注射部位反応の大半が4例(40 IU/kg投与シーケンスの3例及び60 IU/kg投与シーケンスの1例)に発現した。3例に40 IU/kg投与で193件及びプラセボ投与で123件の注射部位反応が発現し、1例に60 IU/kg投与で28件及びプラセボ投与で41件の注射部位反応が発現した。

本剤投与中に重度の事象は認められなかったが、プラセボ投与に重度の有害事象である注射部位疼痛が1件発現した。すべての注射部位反応の転帰は回復で、重篤な注射部位反応は認められなかった。

【探索的評価項目】

HAE発作の重症度

重度の発作が1回以上発現した被験者数は、40 IU/kg投与シーケンスに割り付けられた45例では、プラセボ投与で73.3% (33/45例)、40 IU/kg投与で20.0% (9/45例)であった。

60 IU/kg投与シーケンスに割り付けられた45例では、プラセボ投与で68.9% (31/45例)、60 IU/kg投与で8.9% (4/45例)であった。

V. 治療に関する項目

C1-INH 活性

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

C1-INH タンパク量

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

C4 タンパク量

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

注) 本剤の国内における用法及び用量は「本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。」である。

V. 治療に関する項目

②国内第Ⅲ相臨床試験（3003 試験）^{12, 14)}

目的	<p>主要目的</p> <ul style="list-style-type: none"> 日本人被験者を対象とし、HAE の予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性及び薬物動態を評価する。 <p>副次目的</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤皮下投与の有効性の特性をさらに明らかにする 本剤皮下投与の安全性及び忍容性を評価する 本剤治療期での C1-INH 活性、C1-INH タンパク量（薬物動態）及び C4 タンパク量（薬力学）を評価する 被験者による Angioedema Quality of Life (AEQoL) 評価、SGART 及び IGART を実施する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非ランダム化、単一群試験
対象	日本人 HAE 1 型又は 2 型患者 9 例
主な選択基準	<p>[スクリーニング期／導入期]</p> <ol style="list-style-type: none"> 文書による同意取得時に 12 歳以上の男性又は女性。文書による同意取得時に被験者が 20 歳未満の未成年者である場合には、被験者の文書による同意と共に被験者の親又は代諾者の文書による同意も取得しなければならない HAE 1 型又は 2 型の臨床診断を受けている日本人（人種は治験責任医師等が判定） スクリーニング来院前 3 ヶ月以内の連続する 2 ヶ月間に 4 回以上の HAE 発作が発現した患者 <p>注：治験参加候補者が、スクリーニング来院前 3 ヶ月以内に HAE 予防治療を受けている場合には、予防治療の開始前 3 ヶ月以内の連続する 2 ヶ月間に 4 回以上の HAE 発作が記録されていればよい</p> <ol style="list-style-type: none"> 治験責任医師等の評価に基づき、HAE 発作の急性期治療薬のみを用いた薬物治療により適切に管理できる アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 2 倍以上の患者は、原因が判明しており上昇した値が臨床的に重要ではない場合には、適格とする <p>[治療期]</p> <ol style="list-style-type: none"> 以下の臨床検査結果（院内測定又は中央測定）が記録されていること <ul style="list-style-type: none"> ✓ C1-INH 活性が基準値の 50%未満であり、かつ ✓ C4 タンパク量が基準値未満 血液学的検査、生化学検査、凝固検査、尿検査、バイタルサイン及び身体検査で臨床的に重要な異常がない、又は治験責任医師等の評価に基づき、本剤の評価若しくは試験の十分な実施の妨げとなり得る症状がない 導入期への参加中に、 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 連続する 4 週間に HAE 発作が 2 回以上発現、又は ✓ 最初の 2 週間に HAE 発作が 1 回以上発現
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 同意取得時に抗凝固療法を要する動脈血栓症若しくは静脈血栓症を罹患している又は臨床的に重要な血栓形成促進リスクを有する スクリーニング来院時点で悪性腫瘍を有すると判明している Cinryze、ベリナート®P 静注用 500 などの C1-INH 製剤及びその他の血液製剤に対するアレルギー反応の既往歴を有する 導入期の Day 1 までに HAE 発作予防のための静注用 C1-INH の使用（3～4 日ごとの投与）を中止できない、又は本試験中に HAE 発作予防のための静注用 C1-INH の使用を予

V. 治療に関する項目

	<p>定している</p> <p>5. HAE 管理を目的とした C1-INH 療法への反応不良の臨床的に重要な既往歴を有する</p> <p>6. 被験薬又は被験薬のいずれかの添加剤に対する過敏症を有する又はその疑いがある</p> <p>7. スクリーニング来院前 3 ヶ月以内にホルモン避妊療法若しくはホルモン補充療法を開始、又はその用量を変更した女性</p> <p>8. スクリーニング時に妊娠している、又は本試験中に妊娠を予定している</p> <p>9. 授乳婦</p> <p>10. スクリーニング来院前 30 日以内に別の介入的臨床試験に参加した、又は本試験中に別の臨床試験への参加を予定している</p>
<p>試験方法</p>	<p>本試験はスクリーニング期（最長 4 週間）、導入期（最長 8 週間）、本剤治療期（16 週間）及び薬物動態/薬力学用血液検体採取のための最終投与後の追跡調査期（2 週間）の 4 パートで構成された。</p> <p>被験者は本剤治療期には、本剤 60 IU/kg を週 2 回 16 週間、皮下投与した。</p> <p style="text-align: center;">スクリーニング期 導入期 本剤治療期 追跡調査期</p> <p style="text-align: center;"> ----- ----- ----- ----- </p> <p style="text-align: center;">最長 4 週間 最長 8 週間 16 週間 2 週間</p> <p style="text-align: center;">スクリーニ ング来院 → 確定診断及び HAE 発作頻度 → 本剤 60 IU/kg 週 2 回 SC 投与 → 最終 投与後 → 試験 終了 来院</p> <p style="text-align: center;">PK/PD</p>
<p>評価項目</p>	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤 60 IU/kg 皮下投与中及び導入期中の期間で調整した（1 ヶ月あたりの）HAE 発作頻度 ・ Week 16 での本剤最終投与後の C1-INH 活性 <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 導入期と比較した本剤治療期の 1 ヶ月あたりの HAE 発作頻度が、50%以上、70%以上及び 90%以上相対的に減少した被験者の割合 ・ 導入期と比較した本剤治療期の期間で調整した 1 ヶ月あたりの中程度又は重度の HAE 発作頻度の相対的減少 ・ 導入期と比較した本剤治療期の期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の相対的減少 ・ 報告された有害事象の件数及び発現頻度で評価する本剤の安全性及び忍容性 ・ 本剤治療期の Week 3、7、11 及び 16 の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量のトラフ値の平均値、並びに本剤治療期の最終投与後の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量 ・ ベースライン時と比較した本剤治療期終了時点の被験者による AEQoL の総スコア及び領域別スコア ・ SGART 及び IGART のスコア分布

V. 治療に関する項目

統計手法

連続変数は、観察数 (n)、平均値、SD、中央値、25 パーセンタイル、75 パーセンタイル、最小値及び最大値で要約した。その他の要約統計量 (標準誤差、変動係数 [%]) は、必要に応じて出力した。連続変数の反復評価には、ベースラインからの変化量も要約した。カテゴリカル変数は、度数及びパーセントを用いて要約した。

統計的検定は探索的目的でのみ実施し、特に明記のない限り両側有意水準を $\alpha = 5\%$ とした。

有効性

有効性の主要評価項目は、FAS と PP Analysis Set に基づき解析した。主解析に FAS を用い、副次解析に PP Analysis Set を用いた。その他の有効性に関するデータはすべて FAS に基づき評価した。

FAS は、文書による同意/アセントを取得し本剤治療期に組み入れたすべての被験者で構成された。PP Analysis Set は、FAS の被験者のうち文書による同意/アセントを取得し治験実施計画書に適合したすべての被験者で構成された。

有効性の主解析は、治験責任医師が HAE 発作症例報告書に記入した HAE 発作に基づいた。

本剤投与中の有効性評価期及び導入期の期間で調整した (1 ヶ月あたりの) HAE 発作頻度の要約統計量を示した。導入期と有効性評価期の発作頻度の差の被験者内比較は、両側有意水準 5% の Wilcoxon の符号順位検定を用いて探索的に検定した。

また、本剤の有効性は、被験者報告アウトカムによる評価として AEQoL 質問票、SGART 及び IGART も用いて評価し、QoL Analysis Set に基づき解析した。QoL Analysis Set は、FAS の被験者のうち被験者報告アウトカムによる評価が 1 回以上得られたすべての被験者で構成された。SGART 及び IGART については、それぞれを評価した被験者の数及び割合を示した。また、「改善なし又はごくわずかな改善」、「軽度の改善又は中等度の改善」、「著明な改善又は中等度の改善」の累積治療反応性を示した。AEQoL については、合計スコア及び 4 領域のスコア、並びに Week 16 でのベースラインからの変化量の要約統計量を試験来院別に示した。

薬物動態/薬力学

薬物動態/薬力学の解析は、それぞれ Pharmacokinetic Analysis Set 及び Pharmacodynamic Analysis Set を用いて要約した。Pharmacokinetic Analysis Set は、FAS のすべての被験者のうち、本剤を投与され、血漿中濃度データが得られている被験者で構成された。Pharmacokinetic Analysis Set は、主に薬物動態パラメータの推定及び解析に使用した。Pharmacodynamic Analysis Set は、血液を採取し、C4 タンパク量の解析結果が得られた Safety Analysis Set (SAF) の被験者で構成された。

薬物動態パラメータ及び C_{trough} 値は、Week 16 での最終投与後に測定した C1-INH 活性に基づき要約した。スクリーニング時、Week 1 の投与前、本剤治療期の Week 3、7、11 及び 16 の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量について要約統計量を示した。また、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量については、Week 16 での最終投与後の要約統計量も示した。

安全性

安全性の解析は、本剤治療期に移行し本剤を 1 回以上投与されたすべての被験者で構成される SAF を用いて要約した。

V. 治療に関する項目

	<p>有害事象は、その有害事象が発現した被験者数、被験者の割合及び事象の件数別に要約した。また、投与で調整した発現頻度及び曝露量で調整した発現頻度を示した。</p> <p>臨床検査値の評価の結果は、要約統計量を用いて実測値及びベースラインからの変化量を予定試験来院ごとに要約した。臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた被験者の数及び割合を予定試験来院別に示した。</p>
--	--

V. 治療に関する項目

試験結果

スクリーニングを受けた 10 例のうち、導入期中に本剤治療期への適格性基準を満たさなかった 1 例を除く 9 例が治療期へ移行し、本剤を投与されたのち試験を完了した。

FAS には、本剤治療期へ移行した 9 例全例を含めた。9 例全例が本剤治療期で本剤を投与された (SAF)。また、FAS の 9 例全例を PP Analysis Set、Pharmacokinetic Analysis Set、Pharmacodynamic Analysis Set 及び QoL Analysis Set に含めた。

【被験者背景】

被験者はすべて日本人であり、男性 6 例、女性 3 例、年齢の平均値 (SD) は 37.9 (11.43) 歳、体重の平均値 (SD) は 68.7 (8.32) kg、BMI の平均値 (SD) は 25.83 (3.15) であった。被験者は HAE 1 型が 8 例、2 型が 1 例で、スクリーニング前又は経口予防薬の開始前 3 ヶ月間に発現した HAE 発作回数の平均値 (SD) は 11.2 (10.97) 回であった。

【主要評価項目】

期間で調整した HAE 発作頻度

本剤治療期の期間で調整した HAE 発作頻度の平均値 (SD) 及び中央値 (範囲) は、導入期の 3.691 (1.0909) 回/月及び 3.581 (2.03, 5.64) 回/月に対してそれぞれ 0.295 (0.4815) 回/月及び 0 (0, 1.32) 回/月であった。被験者内で比較した導入期と本剤治療期の発作頻度の差は統計的に有意であった (探索的 p 値=0.004、両側 Wilcoxon 符号順位検定)。

本剤 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により、期間で調整した HAE 発作頻度が導入期と比較して減少した。減少回数は、平均値 (SD) で 3.396 (1.3788) 回/月、中央値 (範囲) で 3.581 (1.35, 5.64) 回/月であった。

期間で調整した 1 ヶ月あたりの HAE 発作頻度

(Full Analysis Set)

	スクリーニング期 (N=9)	導入期 (N=9)	本剤治療期 (N=9)
n	9	9	9
平均値 (SD)	3.741 (3.6582)	3.691 (1.0909)	0.295 (0.4815)
最小値, 最大値	1.33, 13.33	2.03, 5.64	0.00, 1.32
中央値	3.000	3.581	0.000
群間差 (本剤治療期 - スクリーニング期、又は導入期)			
平均値 (SD)	-3.446 (3.7711)	-3.396 (1.3788)	—
最小値, 最大値	-13.33, -0.99	-5.64, -1.35	—
中央値	-2.345	-3.581	—
p 値 ^a	0.004	0.004	—

a : p 値は Wilcoxon 符号付順位検定 (両側 5%)

Week 16 での本剤最終投与後の C1-INH 活性

最終投与後の C_{trough} の平均値は 59.8%、AUC_{0-tau} 及び AUC_{0-last} の平均値はそれぞれ 5320 及び 13100 h*%、t_{1/2} の平均値は、約 9 日 (225 時間、範囲 : 167~297 時間) であった。
(詳細は「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

V. 治療に関する項目

【副次評価項目】

導入期と比較した本剤治療期の1ヵ月あたりのHAE発作頻度が、50%以上、70%以上及び90%以上相対的に減少した被験者の割合

すべての被験者がレスポnder（導入期と比較して、本剤治療期の期間で調整したHAE発作頻度が50%以上相対的に減少した被験者）であった。

本剤治療期中、6例は無発作であった。期間で調整したHAE発作頻度が70%以上及び90%以上相対的に減少した被験者は、それぞれ7例及び6例であった。

期間で調整したHAE発作頻度の相対的減少の平均値（SD）は89.3（18.02）%（相対的減少の中央値：100%）であった。

期間で調整した1ヵ月あたりの中等度又は重度のHAE発作頻度の相対的減少

HAE発作の重症度については、最長8週間の導入期中に8例に中等度又は重度のHAE発作が17件発現した。最長16週間の本剤治療期中には3例にHAE発作が8件発現したが、重度の発作は報告されなかった。

導入期と比較した本剤治療期の期間で調整した1ヵ月あたりの中等度又は重度のHAE発作頻度は、平均値（SD）で88.8%（16.06%）相対的に減少（相対的減少の中央値：100%）した。

期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の相対的減少

本剤60 IU/kgの週2回皮下投与により、本剤治療期のレスキュー薬の使用頻度がすべての被験者で導入期と比較して減少した。期間で調整した1ヵ月あたりのレスキュー薬の使用頻度の平均値は、導入期の4.602回/月から本剤治療期には0.295回/月に減少した。減少回数の平均値は4.307回/月であった。相対的減少の平均値（SD）は85.0%（25.33%）、中央値は100%であった。

有害事象

9例中7例に109件の有害事象が発現した。その内訳は注射部位疼痛、上咽頭炎、腹部膨満、挫傷各2例、注射部位紅斑、注射部位反応、倦怠感、紅斑、蕁麻疹、水疱、発疹、急性副鼻腔炎、中耳炎、上腹部痛、背部痛各1例であった。

有害事象の大半が注射部位反応であり、その多くはが限られた少数の被験者（3例に44件）に認められた。注射部位反応の大部分（44件中36件）は軽度で、転帰はすべて回復であった。

有害事象の大部分は軽度（109件中101件）であり、転帰は回復であった（109件中107件）。

被験薬と因果関係のある有害事象（副作用）は3例に62件認められ、その内訳は注射部位紅斑、注射部位反応及び注射部位疼痛、倦怠感各1例であった。

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

血栓塞栓性事象、敗血症/菌血症関連事象、ウイルス菌血症及び真菌血症に関連に関連する事象は認められなかった。

アナフィラキシーに関連する可能性のある事象は、紅斑、蕁麻疹及び発疹であった。過敏症に関連する可能性のある事象は、紅斑、蕁麻疹、水疱及び発疹であった。いずれの事象もすべて軽度であり、転帰は回復、本剤との因果関係なしと判断された。

V. 治療に関する項目

臨床検査値に関して臨床的に問題となるものは認められなかった。抗 C1-INH 抗体は検出されなかった。

C1-INH 活性、C1-INH タンパク量、C4 タンパク量のトラフ値の平均値

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

AEQoL の総スコア及び領域別スコア

AEQoL 質問票の 4 領域すべてで本剤治療期終了時点のスコアがベースライン時から 11 ポイント以上減少した。

総スコアは、平均値 (SD) でベースライン時から本剤治療期終了時点まで 24.0 (22.90) ポイント減少した。AE-QoL 総スコアの MCID は 6 ポイントの減少であり、臨床的に意義のある QoL の改善が示された。領域別のスコアでは、16 週間の治療期終了時点では、平均値 (SD) で「機能」が 27.8 (30.80) ポイント、「疲労／気分」が 11.1 (22.61) ポイント、「恐怖／羞恥」が 36.1 (27.16) ポイント、「栄養」が 12.5 (22.53) ポイント減少した。

SGART 及び IGART のスコア分布

すべての被験者の治療反応性が「中等度の改善又は著明な改善」であり、大部分が「著明な改善」(SGART : 66.7%、IGART : 88.9%) であった。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験	①海外第Ⅲb 相長期投与試験 (3002 試験) (海外データ) ^{12, 15, 16)}	
目的	<p>主要目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ HAE の長期予防を目的として本剤を皮下投与したときの安全性を評価する。 <p>副次目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ HAE の長期予防を目的として本剤を皮下投与したときの安全性の特性をさらに明らかにする ・ HAE の長期予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性の特性を明らかにする 	
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較、長期投与試験	
対象	HAE 1 型又は 2 型患者 126 例	
主な選択基準	<p>1. 6 歳以上の男女</p> <p>2. 病歴が HAE と一致しており、かつ C1-INH 活性が 50% 未満、C4 タンパク量が基準値下限未満であることが確認され、HAE (1 型又は 2 型) の臨床診断を受けている者</p> <p>未投与例：病歴に本試験への参加に適格となる C1-INH 活性レベル及び C4 タンパク量の記録がある者は本試験に組み入れることとしたが、病歴に記録がない場合はスクリーニング時に検査を実施した。被験者が治療期 1 を開始する前に HAE (1 型又は 2 型) の生化学的確定診断を行った。</p> <p>中断例及び継続例：3001 試験で適格性を確認する際に用いた記録を用いて本試験への組み入れに必要となる値を確認した。</p> <p>3. 以下に記載する急性期治療若しくは医療処置を要する、又は重大な機能障害を引き起こす HAE 発作が発現したことのある者</p> <p>未投与例：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ HAE 発作の長期予防として静注用 C1-INH を用いている未投与例は、静注用 C1-INH の定期補充の開始及び 3002 試験のスクリーニング来院前の連続する 2 ヶ月間で 4 回の HAE 発作が当該被験者の医療記録に記録されていること。 ・ その他すべての未投与例 (経口 HAE 発作予防薬を使用、又は要時治療を実施) は、3002 試験のスクリーニング来院前 3 ヶ月以内の連続する 2 ヶ月間で 4 回の HAE 発作が当該被験者の医療記録に記録されていること。 <p>継続例及び中断例：3002 試験のスクリーニング来院前 3 ヶ月以内の連続する 2 ヶ月間で 4 回の HAE 発作が当該被験者の医療記録に記録されていること (3001 試験参加の適格性基準として必要とされた HAE 発作頻度)。</p> <p>4. 初回試験来院前 3 ヶ月以内に HAE 発作予防を目的とした薬剤 (アンドロゲン、トラネキサム酸、プロゲスチン) を服用していた者：初回試験来院前 3 ヶ月間、予防薬 (用量及び投与頻度) を変更することなく服用しており、同じ予防治療を少なくとも 25 週間は継続する意思を有していること。</p> <p>注：HAE 予防薬を服用していた被験者は、治療期 1 の期間中は試験開始前の安定用量を継続することとしたが、治療期 2 への移行後は減量することができた。</p>	
主な除外基準	<p>1. 3001 試験に組み入れられたが、何らかの理由で 3001 試験を完了前に中止した者</p> <p>2. 初回試験来院時点で治癒不能な悪性腫瘍を有すると判明している者</p>	

V. 治療に関する項目

- | | |
|--|--|
| | <ol style="list-style-type: none">3. 本剤の評価又は本試験の十分な実施の妨げとなりうる何らかの臨床状態にある者4. HAE 管理を目的とした C1-INH 療法に対し反応不良であった臨床的に重要な既往歴を有する者5. 後天性 HAE 又は C1-INH に異常を認めない HAE (HAE 3 型) の確定診断又はその疑いのある者6. 本試験期間中に適切な避妊法を使用しない若しくは使用する意思のない、禁欲しない又は避妊手術を受けていない妊娠可能な女性7. 初回試験来院前 3 ヶ月以内にホルモン避妊療法若しくはホルモン補充療法 (エストロゲン/プロゲステロンを含有する製剤) を開始若しくはその用量を変更した、又は本試験期間中にこれらの療法を開始する意思のある女性8. 本試験期間中に妊娠を予定している女性9. 妊婦又は授乳婦10. スクリーニング来院前 30 日以内に別の介入的臨床試験に参加した、又は本試験期間中に別の臨床試験への参加を予定している者11. 本試験の開始前 1 年以内のアルコール、薬物又は医薬品の乱用 |
|--|--|

V. 治療に関する項目

試験方法

本試験は、治療期 2 期で構成された。治療期 1 は 24 週間の固定用量期で治療期 2 は 28 週間の用量調整期とした。個々の被験者が参加する試験期間は、最長 58 週間（適格性の評価及び追跡調査を含む）とした。

米国においては治療期 2 を完了した被験者は、最長 88 週間の任意の継続投与期 (Extention Period) で本剤投与を非盲検で継続することを可能とした。

本試験には以下の被験者を組み入れた。

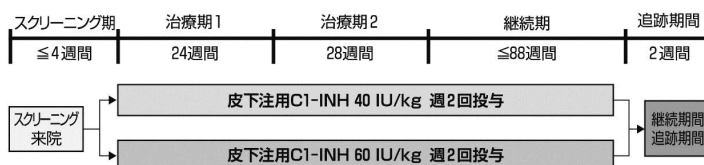
- ・未投与例：先行試験である 3001 試験に参加しなかった又は 3001 試験に参加したが試験期間中に本剤を投与されなかった被験者
- ・中断例：3001 試験を完了したものの本試験へ遅れて（3001 試験の試験終了来院から本試験の初回来院 [スクリーニング来院] まで 1 週間超経過後）参加した被験者
- ・継続例：3001 試験を完了し、本試験へ直接（3001 試験の試験終了来院から本試験の治療期 1 の初回来院まで 1 週間以内に）参加した被験者

治療期中は本剤 40 IU/kg (0.08 mL/kg) 又は 60 IU/kg (0.12 mL/kg) を週 2 回皮下投与することとし、用量漸増の基準を満たした被験者に対しては、20 IU/kg ずつ最大 80 IU/kg まで漸増可能とした。

治療期 1 (固定用量期)：4 週間の評価期間中に 12 回以上発作が発現した被験者に対して、20 IU/kg ずつ (最大 80 IU/kg まで) 漸増可能とした。

治療期 2 (用量調節期)：8 週間の評価期間中に HAE 発作が 3 回以上発現した被験者に対して、20 IU/kg ずつ (最大 80 IU/kg まで) 漸増可能とした。

継続投与期 (米国の被験者のみ)：最長 88 週間



レスキュー薬

Berinert*が承認されている国ではレスキュー薬として C1-INH を選択した被験者には必要に応じて Berinert を提供した。Berinert は、HAE 発作の急性期治療のレスキュー薬として、導入期、治療期 1 及び治療期 2 の期間中はいつでも静脈内投与可能とした。また、他の人血漿由来又は遺伝子組換え C1-INH、イカチバント、ecallantide 及び新鮮凍結血漿もレスキュー薬として使用可能とした。

*：溶解後の濃度が 50 IU/mL となる静注用 C1-INH 製剤

V. 治療に関する項目

<p>評価項目</p>	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 以下の各項目の人年法による発現率 (PTIR) <ul style="list-style-type: none"> ✓ 試験の早期中止に至った有害事象 ✓ 血栓塞栓性事象 ✓ アナフィラキシー ✓ 入院を要した HAE 発作 (緊急治療が必要になり入院した場合) ✓ 重度と判定した注射部位反応 ✓ 上記の有害事象以外に、本剤との因果関係ありと判定された重篤な有害事象 ✓ 抗 C1-INH 抗体 (阻害抗体又は非阻害抗体) <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 有害事象、重篤な有害事象、注射部位反応、注射部位反応以外の有害事象、本剤投与後 24 時間以内に発現した有害事象及び副作用の疑い • 特に注目すべき有害事象 (血栓塞栓性事象、アラフィラキシー関連事象)、敗血症関連事象及び菌血症関連事象 • 臨床検査項目の評価: 血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査、ウイルス血清学的検査、抗 C1-INH 抗体検査など • バイタルサイン (体重を含む) 及び身体検査 • レスポンダーの割合 <p>注) レスポンダーは、期間で調整した HAE 発作頻度が、本試験参加時の適格性基準として用いた発作頻度と比較して本剤投与期間中に相対的に 50%以上減少した被験者と定義</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 週あたりの期間で調整した HAE 発作頻度が 1 回未満であった被験者の割合 等 <p>【探索的評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> • HAE 発作回数の平均値
<p>統計手法</p>	<p>連続変数は、平均値及びその 95% CI (該当する場合)、SD、範囲、25 パーセンタイル、中央値及び 75 パーセンタイル、並びに欠測値と非欠測値の例数を用いて要約した。カテゴリ値は例数及び割合を用いて要約した。</p> <p><u>有効性</u></p> <p>有効性の評価項目は、ITT Population を用いて要約した。ITT Population は、被験薬投与の有無に関わらず文書による同意/アセントを取得し、ランダム化されたすべての被験者で構成された。HAE 発作を含むすべての有効性の評価項目は、併合した HAE 発作を用いて主要評価項目の解析として解析した。期間で調整した HAE 発作頻度は、HAE 発作回数を本剤の期間で除して被験者ごとに算出し、用量ごとに要約統計量で要約した。</p> <p>レスポンス及びノンレスポンスの被験者数と割合、並びにレスポンスの割合での 40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与との差を要約し、40 IU/kg 投与、60 IU/kg 投与及び本剤併合集団でのレスポンスの割合に対し Wilson の 95% CI を算出した。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>安全性の主要評価解析は、文書による同意/アセントの取得及びランダム化後に本剤を 1 回以上 (又は一部) 投与したすべての被験者で構成される Safety Population を用いて実施した。各評価項目で規定した安全性イベントの PTIR は、以下の通り算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 被験者に基づく $PTIR = (\text{各治療期に各安全性イベントが発現した被験者の総数}) / (\text{各被験者に最初の安全性イベント})$

V. 治療に関する項目

	<p>が発現した日付の合計—当該被験者の投与開始日+1日) / (365.25日)。各安全性イベントが発現しなかった被験者は分子に含めなかったが、被験者の試験参加時間の合計はリスク時間に含めた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・イベントに基づく PTIR = (各治療期に記録された各安全性イベントの総数) / (各被験者の各イベントが回復した日付の合計—当該被験者の投与開始日+1日) / (365.25日)。 <p>各安全性イベントの発現の有無にかかわらず、被験者の試験参加時間の合計をリスク時間に含めた。</p> <p>有害事象、注射部位反応及び注射部位反応以外の有害事象は、重症度、被験薬との因果関係、転帰及び重篤度を用量ごとに要約した。さらに、注射部位反応はすべて持続期間別に要約した。投与中又は投与後 24 時間以内に有害事象が発現した被験者の割合を用量ごとに要約した。深部静脈血栓症及び肺塞栓症のリスクスコア、血栓塞栓性事象、敗血症関連事象、菌血症関連事象、アナフィラキシー関連事象及び副作用の疑いも評価した。</p>
<p>試験結果</p>	<p>126 例を組み入れ、40 IU/kg 投与に 63 例、60 IU/kg 投与に 63 例をランダムに割り付けた。被験者の内訳は、各群共に、継続例 6 例 (9.5%)、中断例 26 例 (41.3%) 及び未投与例 31 例 (49.2%) であった。</p> <p>60 IU/kg 投与の 2 例 (3.2%) が 80 IU/kg に増量した。40 IU/kg 投与で増量した 7 例 (11.1%) のうち、5 例は 40 IU/kg から 60 IU/kg に 1 回増量、2 例は 40 IU/kg から 60 IU/kg、60 IU/kg から 80 IU/kg に 2 回増量した。</p> <p>被験者のうち、治療期 1 で 9 例 (40 IU/kg 投与 : 5 例、60 IU/kg 投与 : 4 例)、治療期 2 で 6 例 (40 IU/kg 投与 : 3 例、60 IU/kg 投与 : 3 例)、継続投与期で 1 例 (60 IU/kg 投与) の合計 16 例 (12.7%) が試験を中止し、110 例 (87.3%) が試験を完了した。試験中止の理由は、有害事象 (4 例)、同意撤回 (8 例) 及び妊娠 (4 例) であった。</p> <p>本試験に組み入れられ本剤を投与された 126 例はすべて ITT Population 及び Safety Population の両方に含めた。</p> <p>40 IU/kg から 60 IU/kg へ増量した 7 例は Safety Population の両方の投与群に含め、Safety Population は、40 IU/kg 投与は 63 例、60 IU/kg 投与は 70 例とした。ITT Population の被験者はランダムに割り付けられた投与群に従って要約した (40 IU/kg 投与 : 63 例、60 IU/kg 投与 : 63 例)。</p> <p>PP Population は 111 例で構成された。</p> <p>【被験者背景】</p> <p>126 例のうち、60.3% (76/126 例) が女性で、96.0% (121/126 例) が白人であった。年齢の平均値 (SD) は 40.5 (15.56) 歳、体重の平均値 (SD) は 85.16 (23.679) kg、BMI の平均値 (SD) は 29.21 (7.230) であった。</p> <p>スクリーニング来院前 3 ヶ月間に発現した被験者あたりの HAE 発作回数の平均値 (SD) は、40 IU/kg 投与で 12.8 (8.42) 回、60 IU/kg 投与で 13.3 (10.12) 回であった。スクリーニング来院前 3 ヶ月間に HAE 予防治療 (静注用 C1-INH 及び/又は経口アンドロゲン) を受けた未投与例の割合は、40 IU/kg 投与が 22.6% (7 例)、60 IU/kg 投与が 22.9% (8 例) であった。</p>

V. 治療に関する項目

<p>試験結果 (つづき)</p>	<p>【主要評価項目】</p> <p><u>試験の早期中止に至った有害事象の発現率</u> 試験中止に至った有害事象のイベントに基づく PTIR (件 / 人年 r) は 40 IU/kg 投与 : 0.01 (95% CI : <0.005, 0.07) ; 60 IU/kg 投与 : 0.03 (95% CI : 0.01, 0.09) であった。</p> <p><u>血栓塞栓性事象の発現率</u> 血栓塞栓性事象のイベントに基づく PTIR は 0.01 (95% CI : <0.005, 0.03) で 40 IU/kg 投与 : 0.00、60 IU/kg 投与 : 0.01 (95% CI : <0.005, 0.06) であった。</p> <p><u>アナフィラキシー発現率</u> アナフィラキシーに関連する事象は認められなかった。</p> <p><u>入院を要した HAE 発作の発現率</u> 継続投与期に 1 例に HAE 発作が発現し入院したが、当該 HAE 発作は、被験薬と因果関係なしと判断された。</p> <p><u>重度と判定した注射部位反応の発現率</u> 重度と判定した注射部位反応は認められなかった。</p> <p><u>本剤との因果関係ありと判定された重篤な有害事象の発現率</u> 本剤との因果関係ありと判定された重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p><u>抗 C1-INH 抗体の発現率</u> ベースラインでもベースライン後のいずれの試験来院時点でも C1-INH に対する阻害抗体陽性の被験者は認められなかった。イベントに基づく PTIR (Rate / Year) は 40 IU/kg 投与 : 0.06 (95% CI : 0.02, 0.14)、60 IU/kg 投与 : 0.09 (95% CI : 0.04, 0.17) であった。</p> <p>【副次評価項目】</p> <p><u>有害事象</u> 有害事象は全体で 85.7% (108/126 例)、40 IU/kg 投与で 88.9% (56/63 例)、60 IU/kg 投与で 82.9% (58/70 例) に認められた。最も多く認められた有害事象は注射部位反応で、40 IU/kg 投与で 55.6% (35/56 例、692 件、0.08 件/投与)、60 IU/kg 投与で 45.7% (32/70 例、554 件、0.06 件/投与) に認められた。 重篤な有害事象は全体で 7.1% (9/126 例) に 12 件認められ、用量別では 40 IU/kg 投与で 4 例 5 件 (びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、挫傷、脱水・低カリウム血症、気管支炎)、60 IU/kg 投与で 5 例 6 件 (胆石症、複視、急性心筋梗塞、浮動性めまい・胸痛、肺炎)、80 IU/kg 投与で 1 例 1 件 (遺伝性血管浮腫) であり、これらの重篤な有害事象の重症度は、中等度又は重度であり、転帰は回復、本剤との因果関係は関連なしと判断された。 被験薬と因果関係のある有害事象 (副作用) は、全体で 52.4% (66/126 例、1257 件)、40 IU/kg 投与で 57.1% (36/63 例、697 件)、60 IU/kg 投与で 45.7% (32/70 例、556 件) に認められた。そのうち主なものは注射部位疼痛 (40 IU/kg 投与 : 27.0% [17/63 例]、60 IU/kg 投与 : 14.3% [10/70 例]、以下同順)、注射部位紅斑 (15.9% [10/63 例]、17.1% [12/70 例])、注射</p>
-----------------------	--

V. 治療に関する項目

部位内出血 (14.3% [9/63 例]、10.0% [7/70 例])、注射部位反応 (7.9% [5/63 例]、11.4% [8/70 例]) 等であった。
本試験において投与中止は 4 例に 4 件認められ、その内訳は重篤な有害事象 1 件 (急性心筋梗塞) 及び非重篤な有害事象 3 件 (頭痛、筋肉痛、関節痛) であった。
本試験において死亡は認められなかった。

注射部位反応

注射部位反応は、40 IU/kg 投与で 55.6% (35/63 例、692 件、0.08 件/投与)、60 IU/kg 投与で 45.7% (32/70 例、554 件、0.06 件/投与) に認められた。少数の被験者にきわめて多くの有害事象が発現し、675/1251 件が 4 例に認められた。この 4 例の内訳は、40 IU/kg 投与の 3 例 (うち 1 例は治療期 2 に 60 IU/kg へ増量)、60 IU/kg 投与の 1 例 (増量なし) であった。これらの被験者は、いずれも試験を継続した。
主な注射部位反応は、注射部位疼痛 (40 IU/kg 投与 : 27.0% [17/63 例]、60 IU/kg 投与 : 14.3% [10/70 例]、以下同順)、注射部位紅斑 (15.9% [10/63 例]、17.1% [12/70 例])、注射部位内出血 (14.3% [9/63 例]、10.0% [7/70 例]) 等であった。注射部位反応の大部分は軽度 (40 IU/kg 投与 : 688/692 件、60 IU/kg 投与 : 541/554 件) であった。重度の注射部位反応、重篤又は試験中止に至った注射部位反応は認められなかった。

注射部位反応以外の有害事象

注射部位反応以外の有害事象は、40 IU/kg 投与で 79.4% (50/63 例、256 件)、60 IU/kg 投与で 80.0% (56/70 例、295 件) に認められた。
主な注射部位反応以外の有害事象は、鼻咽頭炎 (40 IU/kg 投与 : 19.0% [12/63 例]、60 IU/kg 投与 : 30.0% [21/70 例]、以下同順)、頭痛 (40 IU/kg 投与 : 15.9% [10/63 例]、60 IU/kg 投与 : 14.3% [10/70 例])、上気道感染 (40 IU/kg 投与 : 12.7% [8/63 例]、60 IU/kg 投与 : 11.4% [8/70 例]) 等であった。

特に注目すべき有害事象

血栓塞栓性事象

血栓塞栓性事象は、60 IU/kg 投与で 1 件 (急性心筋梗塞、重篤、関連なし) に認められ、試験中止に至った。イベントに基づく PTIR は 0.01 (95% CI : <0.005, 0.06) であった。

アナフィラキシー関連事象

アナフィラキシーに関連する事象は認められなかった。
過敏症に関連する可能性のある有害事象は、咳嗽、季節性アレルギー、そう痒症、発疹及び紅斑であった。これらの事象の大部分は本剤との因果関係が否定され、2 例に発現した 4 件 (40 IU/kg 投与での発疹 1 件 [転帰 : 回復] 及び 40 IU/kg 投与での注射部位蕁麻疹 3 件 [転帰 : 回復]) が因果関係ありと判断された。

敗血症/菌血症関連事象

敗血症/菌血症に関連する事象は認められなかった。

臨床検査項目、バイタルサイン、身体検査

生化学検査、血液学的検査、凝固検査、尿検査などの臨床検査

V. 治療に関する項目

パラメータ及びバイタルサイン、体重及び身体所見に特筆すべき所見は認められなかった。

レスポンドーの割合

レスポンドーの割合 (Wilson 法による 95% CI) は、40 IU/kg 投与で 93.5% (84.6%, 97.5%)、60 IU/kg 投与で 91.7% (81.9%, 96.4%) であった。

HAE 発作に基づくレスポンドーの割合 (ITT Population)

	40 IU/kg (N=63)	60 IU/kg (N=63)	≥40 IU/kg (N=126)
n	62	60	122
レスポンドー, % (n) ^a	93.5% (58)	91.7% (55)	92.6% (113)
95% Wilson CI	(84.6, 97.5)	(81.9, 96.4)	(86.6, 96.1)
レスポンドーの割合の群間差 ^b			
60 IU/kg- 40 IU/kg, %	-1.9%		—
95% Wilson CI	(-12.4, 8.3)		—

a : 割合は、解析時に含まれた被験者数 (n) に基づいており、データが得られなかった被験者は、分析から除外した。

b : 本剤投与群間差は、割合の差に対するウィルソン漸近信頼限界を使用して評価した。

注 : HAE 発作の時間正規化数の減少率は、以下のように計算した

$100\% \times [1 - (\text{本剤で治療した場合の被験者ごとの HAE 発作の時間正規化数}) / (\text{HAE 発作の時間正規化数})]$

減少率が 50% 以上の場合、被験者をレスポンドーとした。

4 週あたりの期間で調整した HAE 発作頻度が 1 回未満であった被験者の割合

期間で調整した HAE 発作頻度が 4 週あたりで 1 回未満であった被験者の割合は、40 IU/kg 投与で 79.4%、60 IU/kg 投与で 85.7% であった。

試験前に発現した HAE 発作頻度と本剤投与後に発現した HAE 発作頻度の差 (平均値 [SD]) は、40 IU/kg 投与で -6.82 (11.809) 回、60 IU/kg 投与で -6.83 (16.346) 回であった。

期間で調整した HAE 発作頻度が 4 週あたりで 1 回未満であった被験者の割合 (ITT Population)

	40 IU/kg (N=63)	60 IU/kg (N=70)	≥40 IU/kg (N=126)
4 週あたりの HAE 発作頻度が 1 未満, n (%)	50 (79.4)	54 (85.7)	104 (82.5)
4 週あたりの HAE 発作頻度が 1 以上, n (%)	12 (19.0)	9 (14.3)	21 (16.7)
不明, n (%) ^a	1 (1.6)	0	1 (0.8)
本剤投与後に発生した発作数と試験前の発作数の差			
平均値 (SD)	-6.82 (11.809)	-6.83 (16.346)	-6.82 (14.220)
95% CI	(-9.82, -3.82)	(-10.94, -2.71)	(-9.34, -4.31)

a : 該当する投与群内での 2 週間後のデータが欠測している被験者数

注 : 最終来院時又は最終投与時から 4 日後のいずれかまでの期間内で解析した。被験者割合は各投与群の被験者数 (N) に基づく。

V. 治療に関する項目

【探索的評価項目】

HAE 発作回数の平均値

HAE 発作回数の平均値は、40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与のいずれでも低く、期間で調整した HAE 発作頻度の平均値 (SD) は、40 IU/kg 投与で 0.45 (0.737) 回/月、60 IU/kg 投与で 0.45 (0.858) 回/月であった。HAE 発作回数の中央値 (25 パーセンタイル, 75 パーセンタイル) は、40 IU/kg 投与で 0.11 (0.00, 0.52) 回/月、60 IU/kg 投与で 0.09 (0.00, 0.52) 回/月であった。

1 年あたりの期間で調整した HAE 発作頻度の平均値 (SD) は、40 IU/kg 投与で 5.36 (8.846) 回、60 IU/kg 投与で 5.45 (10.299) 回であった。1 年あたりの期間で調整した HAE 発作頻度の中央値 (25 パーセンタイル, 75 パーセンタイル) は、40 IU/kg 投与で 1.34 (0.00, 6.19) 回、60 IU/kg 投与で 1.02 (0.00, 6.21) 回であった。

無発作であった被験者の割合は、曝露期間が最長 2.5 年を超える試験期間を通して、40 IU/kg 投与で 34.9%、60 IU/kg 投与で 44.4%であった。

期間で調整した HAE 発作頻度 (回/月) (ITT Population)

	40 IU/kg (N=63)	60 IU/kg (N=63)	≥40 IU/kg (N=126)
HAE 発作回数/月			
n	62 ^a	63	125
平均値 (SD)	0.45 (0.737)	0.45 (0.858)	0.45 (0.797)
最小値, 最大値	0.0, 3.4	0.0, 4.0	0.0, 4.0
中央値	0.11	0.09	0.09
25 パーセンタイル, 75 パーセンタイル	0.00, 0.52	0.00, 0.52	0.00, 0.52
HAE 発作回数/年 ^b			
n	62 ^a	63	125
平均値 (SD)	5.36 (8.846)	5.45 (10.299)	5.40 (9.567)
最小値, 最大値	0.0, 40.6	0.0, 48.0	0.0, 48.0
中央値	1.34	1.02	1.04
25 パーセンタイル, 75 パーセンタイル	0.00, 6.19	0.00, 6.21	0.00, 6.19

a: 1 例は該当する治療の 2 週後のデータが欠測

b: 各被験者の 1 ヶ月あたりの HAE 発作頻度に 12 を掛けて、各被験者の 1 年あたりの HAE 発作頻度を計算した。

注: 最初の 2 週間以内に発生した遺伝性血管性浮腫発作は、これが事前に指定されたウォッシュイン期間であるため、カウントしなかった。最終来院時又は最終投与時から 4 日後のいずれかまでの期間内で解析した。

注) 本剤の国内における用法及び用量は「本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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	該当しない
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	該当しない
(7) その他	該当しない

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	該当なし
2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序	C1-インアクチベーターは分子量 105 kDa の糖蛋白であり、プロテアーゼ C1r 及び C1s を不活化することで補体活性化経路を阻害する。また、血液凝固第 XIIIa 因子、血漿カリクレイン等に対して阻害作用を有する。本剤は遺伝性血管性浮腫において欠如している C1-インアクチベーターを補充することにより治療効果を示す ^{2,17)} 。
(2) 薬効を裏付ける試験成績	<p>ヒト又はラット血漿中補体活性への影響 (<i>In vitro</i>)¹⁸⁾</p> <p>本剤によるヒト及びラットの補体活性阻害を評価した。補体活性は、両受容体で被覆したヒツジ赤血球の溶解によって測定した。</p> <p>本剤の希釈系列 (0.0095~1.9 IU/mL) の補体阻害活性について二重測定した。線形回帰曲線から IC₅₀ 値 (最大阻害濃度の 50%) を算出した。本剤のヒト補体活性に対する IC₅₀ 値は 1.053 IU/mL であり、ラット補体活性に対する IC₅₀ 値は 1.011 IU/mL であった。したがって、ヒト C1-INH (本剤) はラット補体活性をヒト補体活性と同等に阻害することが示された。</p> <p>浮腫形成及び毛細血管漏出の動物モデルにおける効果</p> <p>a) カラギーナン誘発足浮腫の阻害、及びアンギオテンシン変換酵素阻害剤ラミプリルによるその増強¹⁹⁾</p> <p>1%カラギーナン溶液 (第 XII 因子活性化因子) 0.1 mL を Sprague-Dawley ラット後肢足底下 (n=4/群、雄) に投与して浮腫を誘発した。</p> <p>対照群 (グループ 1) の動物にはカラギーナンのみを投与し、実薬群の動物には、カラギーナン投与 30 分前に、本剤の 160 IU/動物を静脈内投与 (グループ 2)、ラミプリルの 3 mg/kg を経口投与 (グループ 3)、又は両方の組み合わせ (グループ 4) のいずれかを投与した。グループ 5 は、カラギーナン投与 30 分前にラミプリルの 3 mg/kg を経口投与、及びカラギーナン投与と同時に本剤の 160 IU/動物を投与した。浮腫誘発前及びカラギーナン適用後 0.5、1、3 及び 6 時間後に足底下体積を測定した。</p> <p>浮腫誘発の 30 分前に本剤の 160 IU/動物で前処理すると、カラギーナン対照群と比較してラットの足底下体積の増加が大幅に抑制された。ラミプリルによるラットの前処理は、浮腫及び足底下体積の強力な増強をもたらした (グループ 3)。ラミプリルの組み合わせ併用 (グループ 4) 又はその後の本剤静脈内投与 (ラミプリル投与後 30 分、グループ 5) は、対照群の動物と比較して明らかに足底下体積が減少した。</p> <p>カラギーナンによって誘発されたラット足底下浮腫の形成、及びアンギオテンシン変換酵素阻害剤による増強は、本剤によってほぼ完全に遮断された。</p>

VI. 薬効薬理に関する項目

b) ラットにおける毛細血管漏出に対する効果²⁰⁾

雌性ラット (n=6/群) にウレタン麻酔 (1.15 g/kg) を腹腔内投与し、気管切開後、大腿静脈を露出させてカニューレを挿入した。開腹し腸間膜を注意深く露出したのち、腸間膜の無脂肪回盲部で試験を実施した。フルオレセインイソチオシアネート標識ラット血清アルブミンの 1.5 mL/kg を静脈内投与したのち、インターロイキン 2 (2 又は 5×10^6 IU/kg) を局所投与又は静脈内投与した。微小循環における高分子の血管外漏出を記録し、アナログビデオ画像処理システムで定量化して、高分子の誘導血管透過性に対する本剤の効果を未処置対照動物と比較した。本剤は、フルオレセインイソチオシアネート標識ラット血清アルブミン投与の 30 分前に、100、250 又は 500 IU/kg を単回静脈内投与した。本剤投与は、インターロイキン 2 の全身及び局所投与後の血管漏出を投与量依存的で有意に減少させた。

ラット足蹠へのカラギーナン投与は、炎症性浸潤及び足底下体積の浮腫性増加を誘発した (n=6/群)。足蹠体積は、刺激剤投与 5 時間後に測定し、ベースライン体積の増加率 (%) で表示した。本剤 (2.5、10、25、100 IU/kg、静脈内) 投与は、カラギーナンで誘発されたラット足底下浮腫形成を抑制した。効果は投与量依存的であり有意であった ($p < 0.05$)。

敗血症動物モデルにおける効果

a) 敗血症性ショックに対する影響²¹⁾

雌性ラット (n=10/群) に 50 mg/kg のリポ多糖 (LPS) を静脈内投与し、遺伝子組換えヒルジン (0.17 mg/kg·h)、本剤 (100 IU/kg·h) 及びプラセボを 4 時間かけて投与した。LPS 負荷の 15 分前に投与を開始した。プラセボ群では、12%の動物の生存が観察され、生存率は、遺伝子組換えヒルジン及びプラセボ併用群ラットでは 22%、遺伝子組換えヒルジン及び本剤併用群では 42%にそれぞれ増加した。

b) ラットにおける敗血症性ショックに対する効果²⁰⁾

LPS 誘発敗血症におけるアンチトロンビン III (37.5 IU/kg·h) 又はヒルジン (0.17 mg/kg·h) 投与と組み合わせた本剤 (125 IU/kg·h) の効果を雌性ラット (n=30/群) で検討した。LPS (60 mg/kg、静脈内) 投与は、ラットの播種性血管内凝固症候群、多臓器不全及び死亡を誘発した。ラットに薬剤を 6 時間かけて投与し、LPS の 15 分前に投与を開始した。死亡率は LPS 投与後 8 時間に測定し、LPS 対照群の死亡動物数に対する % で表した。プラセボ単独では 8 時間の死亡率が 90%で、本剤とアンチトロンビン III 又はヒルジンの併用では、この LPS 誘発敗血症モデルラットの死亡率はそれぞれ 36% 及び 20%であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

c) 大腸菌エンドトキシン曝露ウサギにおけるアンチトロンビンⅢ及び本剤の併用投与による血管内フィブリン沈着の減少及び心肺機能障害の軽減²²⁾
ウサギ (n=10/群) の LPS 誘発敗血症 (80 µg/kg、静脈内) モデルで検討した。Kybernin® P (AT III、100 IU/kg、静脈内) 及び本剤 (300 IU/kg、静脈内) の組み合わせは、初期エンドトキシンショック中に投与した。本剤及び AT III の組み合わせにより臓器へのフィブリン沈着が大幅に減少し、心血管系の安定性が向上した。

d) 壊死性腸炎モデルラットにおける効果²³⁾

ラット (n=12/群) の LPS 誘発壊死性腸炎モデルで検討した。本剤 (200 IU/kg、静脈内) 投与は、肉眼で確認できる腸病変の程度に影響を与えなかったが、生存率は増加した。本剤はショック症状を予防しなかったが、その経過を緩和及び遅延させた。

脳卒中及び心筋虚血/再灌流障害動物モデルにおける効果

a) 皮質静脈閉塞後の梗塞体積の減少²⁴⁾

本剤の潜在的効果をラットの光化学的皮質静脈閉塞モデルで検討した (n=8/群)。本剤 (20 IU/kg、動脈内) 投与は、梗塞誘発 5 日後に評価した場合に梗塞体積を 72%減少させたが、脳血流量、動脈圧及び血液ガスは治療の影響を受けなかった。

b) 抗炎症メカニズム及び抗血栓メカニズムのコンビネーションによる脳虚血再灌流障害保護効果²⁵⁾

局所性脳虚血は、一過性の中大脳動脈閉塞によって1時間かけて誘発した脳卒中モデルマウスで検討した (n=8/群)。脳卒中誘発 1 時間後に本剤 (15.0 IU/動物) を投与した場合、梗塞体積を約 60%減少させ、1 日目のマウスの臨床スコアを改善した。この保護効果は、梗塞後期、並びに高齢マウス及びラットにおいても維持された。閉塞後 6 時間に本剤投与を行った場合にも臨床転帰の改善がみられた。血液脳関門の損傷、浮腫形成及び炎症は、対照群と比較して有意に低かった (それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.0001$ 、t 検定)。さらに、本剤は強力な抗血栓効果を示した。

c) 心筋虚血及び再灌流における心臓保護効果²⁶⁾

本剤 (15 mg/kg、静脈内、再灌流 10 分前) の心臓保護効果を心筋虚血及び再灌流ネコモデルで検討した。本剤は、溶媒を投与した動物と比較して心筋壊死を有意に減少させ (10%対 29%、 $p < 0.01$ 、t 検定)、クレアチンキナーゼ活性の血漿中蓄積を減少させた。また、本剤投与により心臓収縮性の回復が改善され、心臓内皮機能が維持された。虚血領域における心臓ミエロペルオキシダーゼ活性 (好中球蓄積指標) も有意に低下した ($p < 0.001$)。

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

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

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

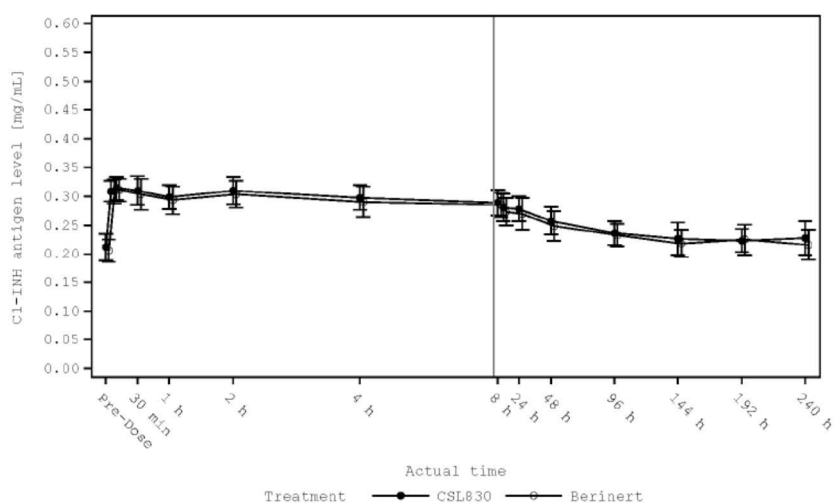
①海外第 I 相臨床試験 (1001 試験) (外国人データ)²⁷⁾

健康被験者に本剤 1500 IU 又は Berinert*1500 IU を単回静脈内投与後の未補正の血漿中 C1-INH タンパク量の平均値の推移を検討した。

未補正の血漿中 C1-INH タンパク量の平均値の推移は類似しており、C1-INH タンパク量は投与後急速に増加し、その後緩徐に減少した。

投与前の内因性 C1-INH タンパク量の平均値 (SD) は、本剤で 0.212 (0.0240) mg/mL、Berinert で 0.206 (0.0201) mg/mL であり、投与後の未補正の C_{max} の平均値 (SD) は、本剤で 0.319 (0.0230) mg/mL、Berinert で 0.313 (0.0198) mg/mL であった。

C1-INH タンパク量 (未補正) の平均値 (±SD) の推移 (PK 解析対象集団)



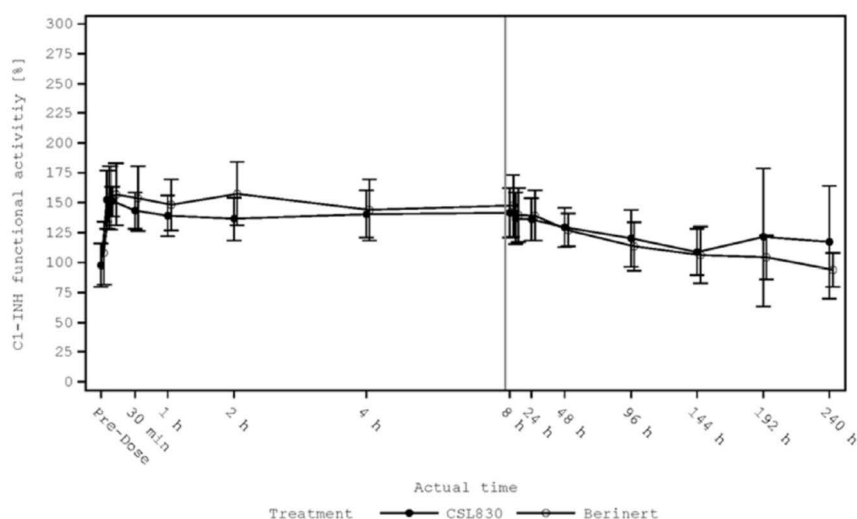
未補正の血漿中 C1-INH 活性の平均値の推移は C1-INH タンパク量と比較してより変量効果が大きかった。

C1-INH タンパク量の経時的プロファイルと同様、本剤又は Berinert 投与後血漿中 C1-INH 活性は急速に上昇し、その後緩徐に低下した。C1-INH 活性データの変動性にもかかわらず、本剤と Berinert の薬物動態プロファイルは類似していることが示唆された。

内因性 C1-INH 活性の平均値 (SD) は本剤投与前が 97.6% (18.1%)、Berinert 投与前が 108% (26.2%) であった。投与後の未補正の C_{max} の平均値 (SD) は本剤で 171% (38.4%)、Berinert で 168% (25.9%) であった。

VII. 薬物動態に関する項目

C1-INH 活性（未補正）の平均値（±SD）の推移（PK 解析対象集団）



C1-INH 活性データの変動性により、ベースラインで補正した頑健な薬物動態パラメータを算出できる被験者数が減少したため、Berinert に対する本剤の相対的バイオアベイラビリティの評価に AUC_{0-inf} を信頼できるパラメータとして用いることができなかった。そのため、本剤及び Berinert 投与後の C1-INH 活性の同等性は、未補正データに基づく C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均の比及びその 90% CI を用いて評価した。

血漿中の C1-INH 活性値は C1-INH タンパク量と比較して変動が大きかったが、本剤及び Berinert 投与後の C1-INH 活性に意味のある差はみられなかった。

C1-INH 活性（未補正）の薬物動態パラメータ並びに Berinert に対する本剤の相対的バイオアベイラビリティ（PK 解析対象集団）

パラメータ	本剤 N=15	Berinert* N=15
C_{max}, %		
n	15	15
平均値 (SD)	171 (38.4)	168 (25.9)
幾何平均比 (90% CI)	1.02 (0.917, 1.14)	
AUC_{0-last}, hr%		
n	15	15
平均値 (SD)	29,116 (6181)	27,423 (3762)
幾何平均比 (90% CI)	1.05 (0.960, 1.16)	

* : 溶解後の濃度が 50 IU/mL となる静注用 C1-INH 製剤

注) 本剤の国内における用法及び用量は「本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

②海外第 I / II 相臨床試験 (2001 試験) (外国人データ)²⁷⁾

HAE 1 型又は 2 型を有する被験者 18 例に、最初の本剤投与期の 2~7 日前に Berinert* 20 IU/kg を単回静脈内投与したのち、本剤を 6 通りの投与シーケンスのいずれかに順次割り付け、週 2 回 4 週間、反復皮下投与した。

- ・投与期 1 : 1500 IU → 投与期 2 : 3000 IU
- ・投与期 1 : 3000 IU → 投与期 2 : 1500 IU
- ・投与期 1 : 3000 IU → 投与期 2 : 6000 IU
- ・投与期 1 : 1500 IU → 投与期 2 : 6000 IU
- ・投与期 1 : 6000 IU → 投与期 2 : 1500 IU
- ・投与期 1 : 6000 IU → 投与期 2 : 3000 IU

* : 溶解後の濃度が 50 IU/mL となる静注用 C1-INH 製剤

C1-INH 活性

モデリングにより得られた 4 週時点での定常状態の C1-INH 活性トラフ値の平均値は、1500 IU 投与で 30.3%、3000 IU 投与で 45.9%、6000 IU 投与で 80.6%であった。

モデリングにより得られた 4 週時点での C1-INH 活性 (%)
(Complete Analysis Set)

	1500 IU (N=12)	3000 IU (N=12)	6000 IU (N=12)
4 週時トラフ値, n	12	12	12
平均値 (SD)	30.3 (9.07)	45.9 (14.35)	80.6 (23.47)
95% CI	(24.6, 36.1)	(36.8, 55.0)	(65.7, 95.5)
中央値	31.0	45.9	77.4
最小値, 最大値	15.25, 45.19	23.55, 68.32	38.39, 121.09

実測値に基づく 4 週時点での定常状態の C1-INH 活性トラフ値の平均値は、1500 IU 投与で 31.7%、3000 IU 投与で 44.3%、6000 IU 投与で 80.5%であった。実測値に基づく 4 週時点での C1-INH 活性トラフ値のベースラインからの増加量の平均値は、1500 IU 投与で 16.4%、3000 IU 投与で 33.2%、6000 IU 投与で 63.3%であった。

実測値に基づく C1-INH 活性の平均値は、体重あたりの投与量に対して用量依存的に増加した。4 週時点での C1-INH 活性の平均値は、体重あたりの予定投与量の範囲別に、20 IU/kg 以下で 26.8%、20 超 45 IU/kg 以下で 39.3%、45 超 90 IU/kg 以下で 63.4%、90 IU/kg 超で 100.4%であった。

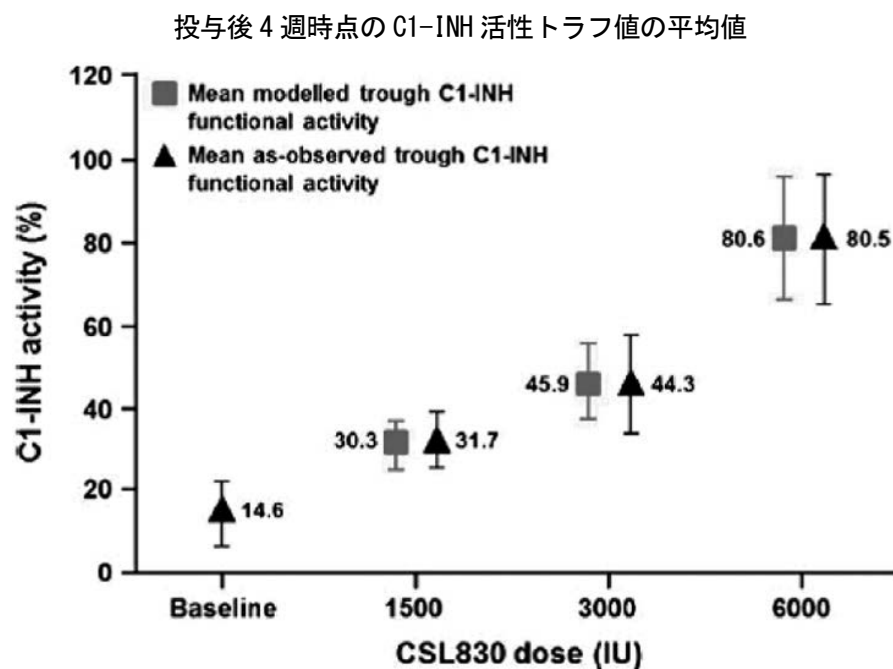
4 週時点での実測値に基づく C1-INH 活性 (%)
(As-observed Functional Activity Analysis Set)

	1500 IU (N=12)	3000 IU (N=12)	6000 IU (N=12)
4 週時トラフ値 ^a , n	12	11	12
平均値 (SD)	31.7 (9.97)	44.3 (17.73)	80.5 (24.92)
95% CI	(25.4, 38.1)	(32.4, 56.2)	(64.6, 96.3)
中央値	33.6	40.6	87.5
最小値, 最大値	16.90, 44.95	12.15, 66.35	38.00, 117.50

^a : 4 週時の平均トラフ値は、投与 22 日目および 25 日目の本剤投与前に記録された値の平均値である。

VII. 薬物動態に関する項目

4 週時点（定常状態）での C1-INH 活性トラフ値は、モデルから算出された値と実測値とで同様に、C1-INH 活性トラフ値の平均値（モデルから算出された値／実測値）は、1500 IU 投与で 30.3％／31.7％、3000 IU 投与で 45.9％／44.3％、6000 IU 投与で 80.6％／80.5％であった。



C1-INH タンパク量

C1-INH タンパク量の実測値の平均値は用量依存的に増加し、実測値に基づく 4 週時点での定常状態の C1-INH タンパク量トラフ値の平均値は 1500 IU 投与で 0.06 mg/mL、3000 IU 投与で 0.15 mg/mL、6000 IU 投与で 0.23 mg/mL であった。実測値に基づく 4 週時点での C1-INH タンパク量のベースラインからの増加量の平均値は、1500 IU 投与で 0.02 mg/mL、3000 IU 投与で 0.05 mg/mL、6000 IU 投与で 0.14 mg/mL であった。

実測値に基づく 4 週時点での C1-INH タンパク量 (mg/mL)

(As-observed C1-INH Antigen Analysis Set)

	1500 IU (N=12)	3000 IU (N=12)	6000 IU (N=12)
4 週時トラフ値 ^a , n	12	11	12
平均値 (SD)	0.06 (0.024)	0.15 (0.130)	0.23 (0.158)
95% CI	(0.044, 0.075)	(0.060, 0.234)	(0.133, 0.334)
中央値	0.06	0.09	0.19
最小値, 最大値	0.024, 0.105	0.048, 0.440	0.093, 0.643

a : 4 週時の平均トラフ値は、投与 22 日目および 25 日目の本剤投与前に記録された値の平均値である。

実測値に基づく C1-INH タンパク量の平均値は、体重あたりの投与量に対して用量依存的に増加し、4 週時点での C1-INH タンパク量の平均値は、体重あたりの予定投与量の範囲別に、20 IU/kg 以下で 0.05 mg/mL、20 超

VII. 薬物動態に関する項目

45 IU/kg 以下で 0.10 mg/mL、45 超 90 IU/kg 以下で 0.20 mg/mL、90 IU/kg 超で 0.28 mg/mL であった。

C4 タンパク量

実測値に基づく 4 週時点での C4 タンパク量トラフ値の平均値は、1500 IU 投与で 11.1 mg/dL、3000 IU 投与で 14.1 mg/dL、6000 IU 投与で 18.4 mg/dL であった。実測値に基づく 4 時点での C4 タンパク量のベースラインからの増加量の平均値は、1500 IU 投与で 4.3 mg/dL、3000 IU 投与で 5.6 mg/dL、6000 IU 投与で 9.1 mg/dL であった。

実測値に基づく C4 タンパク量の平均値は、体重あたりの投与量に対して用量依存的に増加し、実測値に基づく 4 週時点での C4 タンパク量の平均値は、体重あたりの予定投与量の範囲別に、20 IU/kg 以下で 11.3 mg/dL、20 超 45 IU/kg 以下で 11.7 mg/dL、45 超 90 IU/kg 以下で 18.0 mg/dL、90 IU/kg 超で 18.2 mg/dL であった。

実測値に基づく 4 週時点での C4 タンパク量 (mg/dL)
(As-observed C4 Antigen Analysis Set)

	1500 IU (N=12)	3000 IU (N=11)	6000 IU (N=12)
4 週時トラフ値 ^a , n	12	11	12
平均値 (SD)	11.1 (4.45)	14.1 (5.28)	18.4 (6.55)
95% CI	(8.26, 13.91)	(10.59, 17.67)	(14.19, 22.51)
中央値	10.6	15.5	18.4
最小値, 最大値	5.61, 21.83	2.88, 19.85	5.75, 30.45

a : 4 週時の平均トラフ値は、投与 22 日目および 25 日目の本剤投与前に記録された値の平均値である。

VII. 薬物動態に関する項目

薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ (Complete Analysis Set)

	Berinert 20 IU/kg (全治療対象) (N=18)	本剤		
		1500 IU (N=12)	3000 IU (N=12)	6000 IU (N=12)
t_{1/2} (hr)				
平均値 (SD)	52.8 (13.70)	50.6 (12.35)	51.5 (13.52)	56.2 (15.02)
95% CI	(46.0, 59.6)	(42.8, 58.5)	(42.9, 60.1)	(46.6, 65.7)
中央値	52.2	51.7	51.7	54.8
最小値,最大値	33.1, 78.7	33.1, 78.7	34.9, 76.6	33.1, 78.7
AUC_(0-∞) (U.hr/mL)				
平均値 (SD)	38.9 (8.93)	30.5 (11.31)	45.3 (11.98)	79.6 (25.36)
95% CI	(34.5, 43.3)	(23.3, 37.6)	(37.7, 52.9)	(63.5, 95.7)
中央値	37.2	28.3	44.1	75.4
最小値,最大値	27.5, 57.5	16.9, 52.7	27.3, 64.0	41.4, 114.9
C_{max} (U/mL)				
平均値 (SD)	0.67 (0.562)	0.38 (0.109)	0.59 (0.154)	1.09 (0.307)
95% CI	(0.64, 0.70)	(0.31, 0.45)	(0.49, 0.69)	(0.89, 1.28)
中央値	0.67	0.39	0.61	1.07
最小値,最大値	0.60, 0.79	0.20, 0.56	0.33, 0.80	0.60, 1.49
C_{av} (U/mL)				
平均値 (SD)	—	0.36 (0.135)	0.54 (0.142)	0.95 (0.303)
95% CI	—	(0.28, 0.45)	(0.45, 0.63)	(0.76, 1.14)
中央値	—	0.34	0.53	0.90
最小値,最大値	—	0.20, 0.63	0.32, 0.76	0.49, 1.37
IR ([U/mL]/[U/kg])				
平均値 (SD)	0.026 (0.0023)	0.011 (0.0024)	0.011 (0.0024)	0.012 (0.0027)
95% CI	(0.025, 0.027)	(0.010, 0.013)	(0.010, 0.013)	(0.010, 0.014)
中央値	0.026	0.011	0.011	0.012
最小値,最大値	0.022, 0.030	0.008, 0.017	0.008, 0.015	0.008, 0.016
用量非依存 (N=18)				
CL_{ss} (L/hr)				
平均値 (SD)	0.043 (0.015)			
95% CI	(0.036, 0.050)			
中央値	0.040			
最小値,最大値	0.025, 0.077			
V_{ss} (L)				
平均値 (SD)	3.06 (0.598)			
95% CI	(2.77, 3.36)			
中央値	3.06			
最小値,最大値	2.06, 4.14			
F				
平均値 (SD)	0.44 (0.000)			

VII. 薬物動態に関する項目

本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg (いずれも 3001 試験で用いた用量) を週 2 回 (各週の Day 1 及び Day 4) 皮下投与したときの定常状態での C1-INH 活性一時間プロファイルを、C1-INH 活性の薬物動態最終モデルを用いて HAE 被験者 1000 例 (本剤が投与された被験者集団と同一の患者集団) でシミュレーションした。

本剤 40 IU/kg 及び 60 IU/kg を週 2 回皮下投与したときの定常状態での C1-INH 活性の薬物動態パラメータの要約 (シミュレーション結果)

用量	C _{max} (%)	T _{max} (hr)	AUC _{0-τ} (%*hr)	C _{trough} (%)	t _{1/2} (hr)
40 IU/kg	48.7 (26.9, 96.2)	58.7 (23, 134)	1700 (558, 5110)	40.2 (22.2, 77.9)	68.7 (24.0, 250)
60 IU/kg	60.7 (31.8, 128)	58.7 (23, 134)	2540 (837, 7670)	48.0 (25.1, 102)	68.7 (24.0, 251)

注: t_{1/2} と T_{max} は中央値 (95% CI)、ほかは幾何平均値 (95% CI)

注) 本剤の国内における用法及び用量は「本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

③海外第Ⅲ相臨床試験（3001 試験）（外国人データ）²⁷⁾

HAE 1 型又は 2 型を有する男性又は女性被験者 90 例を以下の 4 通りの投与シーケンスのいずれかにランダム化し、治療期 1 及び治療期 2 に、本剤又はプラセボを週 2 回 16 週間皮下投与した。

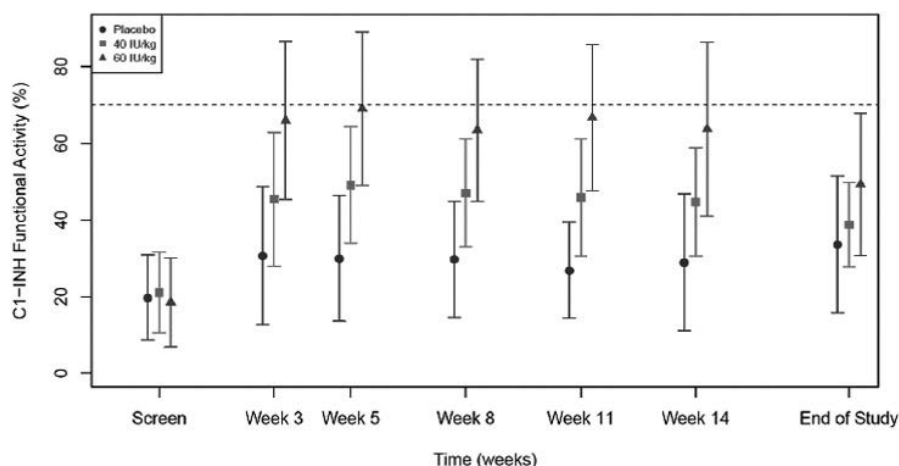
- ・治療期 1：プラセボ→治療期 2：本剤 40 IU/kg
- ・治療期 1：本剤 40 IU/kg→治療期 2：プラセボ
- ・治療期 1：プラセボ→治療期 2：本剤 60 IU/kg
- ・治療期 1：本剤 60 IU/kg→治療期 2：プラセボ

C1-INH 活性

要約統計量を用いて要約し、母集団薬物動態解析法を用いて解析したところ、定常状態での C1-INH 活性の平均値は 40 IU/kg から 60 IU/kg まで用量依存的に増加した。Week 3～14 での定常状態の C1-INH 活性の平均値は、40 IU/kg 投与で 44.7%～49.1%、60 IU/kg 投与で 63.4%～69.0%、プラセボ投与で 26.9%～30.6%であった。

定常状態での C1-INH 活性の平均値の増加は 40 IU/kg 投与と比較して 60 IU/kg 投与で約 35%～46%高かった。

C1-INH 活性トラフ値の平均値（±SD）の推移



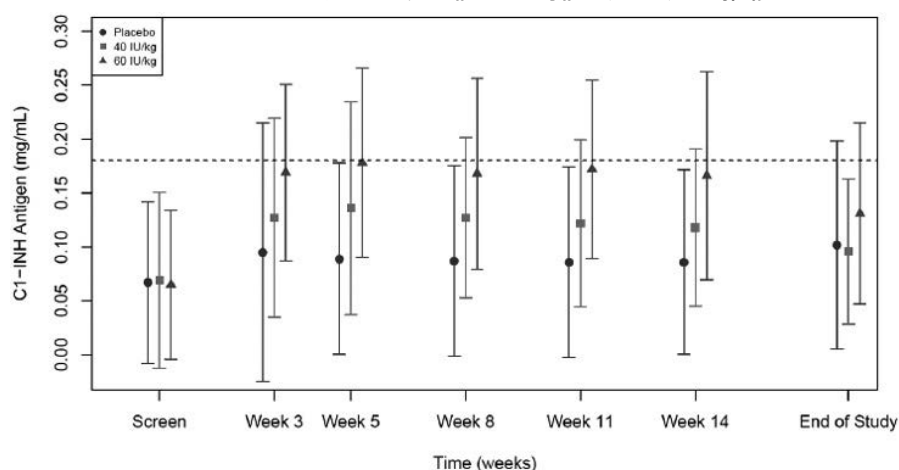
注：基準範囲＝70%～130%。水平の破線は基準値の下限を示す

C1-INH タンパク量

C1-INH タンパク量の平均値は 40 IU/kg と 60 IU/kg で用量依存的に増加した。Week 3～14 での C1-INH タンパク量の平均値は、40 IU/kg 投与で 0.12～0.14 mg/mL、60 IU/kg 投与で 0.17～0.18 mg/mL、プラセボ投与で 0.09～0.10 mg/mL であった。さまざまな時点で、C1-INH タンパク量の平均値の増加は 40 IU/kg 投与と比較して 60 IU/kg 投与で 31%～41%高かった。

VII. 薬物動態に関する項目

C1-INH タンパク量トラフ値の平均値 (±SD) の推移



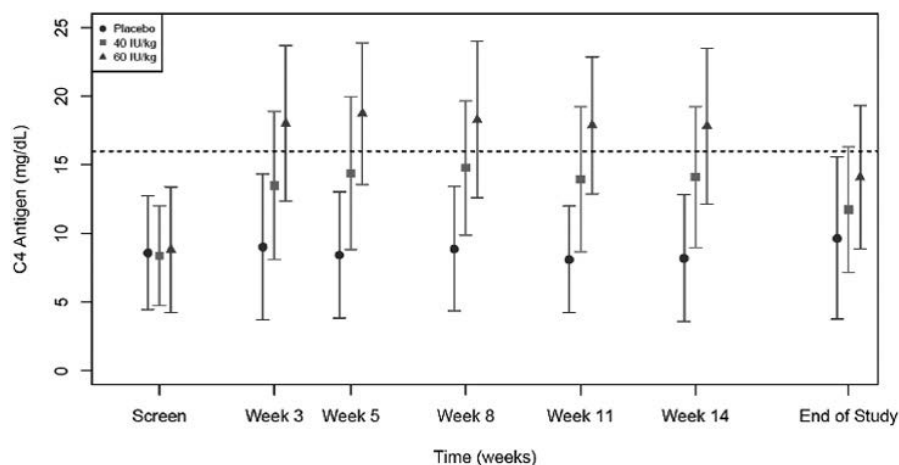
注：基準範囲=0.18~0.32 mg/mL。水平の破線は、基準値の下限を示す。

C4 タンパク量

C4 タンパク量の平均値は 40 IU/kg から 60 IU/kg まで用量依存的に増加した。Week 3~14 における C4 タンパク量の平均値は、40 IU/kg 投与で 13.5~14.8 mg/dL、60 IU/kg 投与で 17.8~18.7 mg/dL、プラセボ投与で 8.11~9.03 mg/dL であった。

さまざまな時点で、C4 タンパク量の平均値の増加は 40 IU/kg 投与と比較して 60 IU/kg 投与で約 24%~33%高かった。

C4 タンパク量トラフ値の平均値 (±SD) の推移



注：基準範囲=16~38 mg/dL。水平の破線は基準値の下限を示す。

注) 本剤の国内における用法及び用量は「本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

④海外第Ⅲb 相臨床試験 (3002 試験) (外国人データ)²⁷⁾

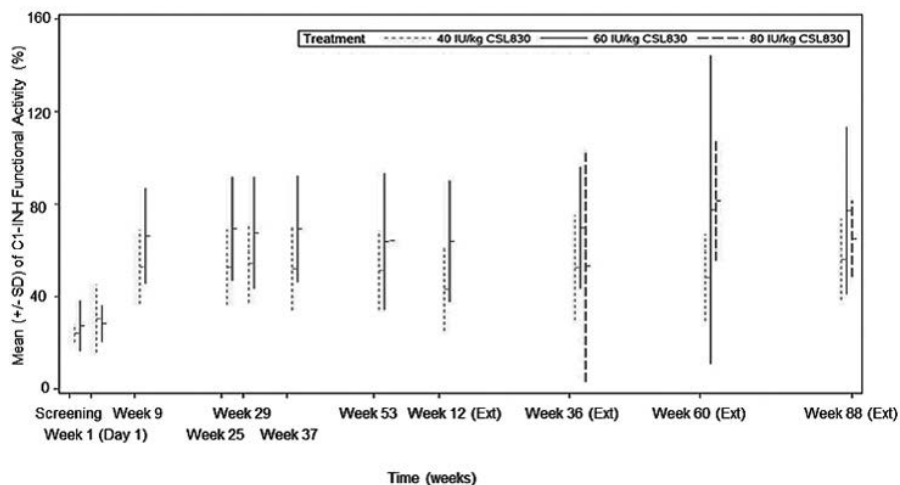
HAE 1 型又は 2 型を有する患者 126 例に本剤 40 IU/kg (0.08 mL/kg) 又は 60 IU/kg (0.12 mL/kg) を、週 2 回最長 140 週間皮下投与した。

- ・治療期 1 (固定用量期) : 24 週間
- ・治療期 2 (用量調節期) : 28 週間
- ・継続投与期 (米国の被験者のみ) : 最長 88 週間

C1-INH 活性

Week 9 から試験終了来院 [Week 53/Week 88] までの定常状態での C1-INH 活性の平均値は、40 IU/kg 投与で 43.2%~56.1%、60 IU/kg 投与で 63.8%~77.5%であった。

C1-INH 活性の平均値 (±SD) の推移



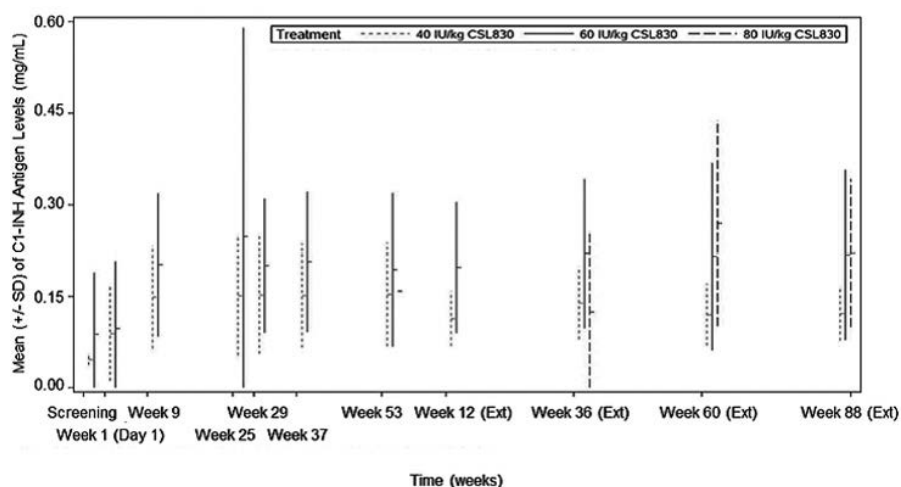
注：治療期 2 は、53 週目の来院完了をもって終了とした。修了した米国の被験者は 88 週間の治継続投与期への移行を可能とした。被験者は本剤の用量を 20 IU/kg ずつ、最大用量の 80 IU/kg まで漸増できることとしたため、用量調節された 9 例の被験者は、各用量レベルで 1 回ずつカウントされた。

C1-INH タンパク量

Week 9 から試験終了来院 [Week 53/Week 88] までの定常状態での C1-INH タンパク量の平均値は、40 IU/kg 投与で 0.11~0.15 mg/mL、60 IU/kg 投与で 0.19~0.25 mg/mL であった。

VII. 薬物動態に関する項目

C1-INH タンパク量の平均値 (±SD) の推移

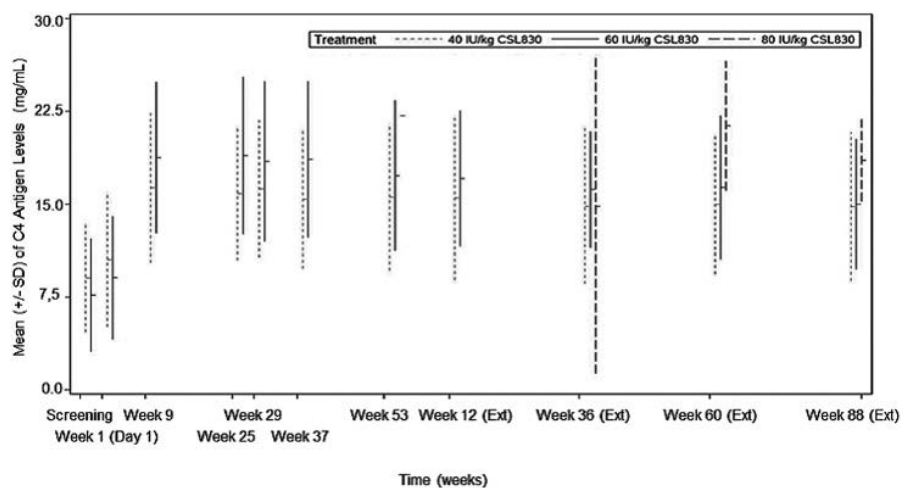


注：治療期 2 は、53 週目の来院完了をもって終了とした。修了した米国の被験者は 88 週間の治継続投与期への移行を可能とした。被験者は本剤の用量を 20 IU/kg ずつ、最大用量の 80 IU/kg まで漸増できることとしたため、用量調節された 9 例の被験者は、各用量レベルで 1 回ずつカウントされた。

C4 タンパク量

Week 9 から試験終了来院 [Week 53/Week 88] までの定常状態での C4 タンパク量の平均値は、40 IU/kg 投与で 14.8~16.3 mg/dL、60 IU/kg 投与で 15.0~18.9 mg/dL であった。

C4 タンパク量の平均値 (±SD) の推移



注：治療期 2 は、53 週目の来院完了をもって終了とした。修了した米国の被験者は 88 週間の治継続投与期への移行を可能とした。被験者は本剤の用量を 20 IU/kg ずつ、最大用量の 80 IU/kg まで漸増できることとしたため、用量調節された 9 例の被験者は、各用量レベルで 1 回ずつカウントされた。

注) 本剤の国内における用法及び用量は「本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

⑤国内第Ⅲ相臨床試験（3003 試験）²⁷⁾

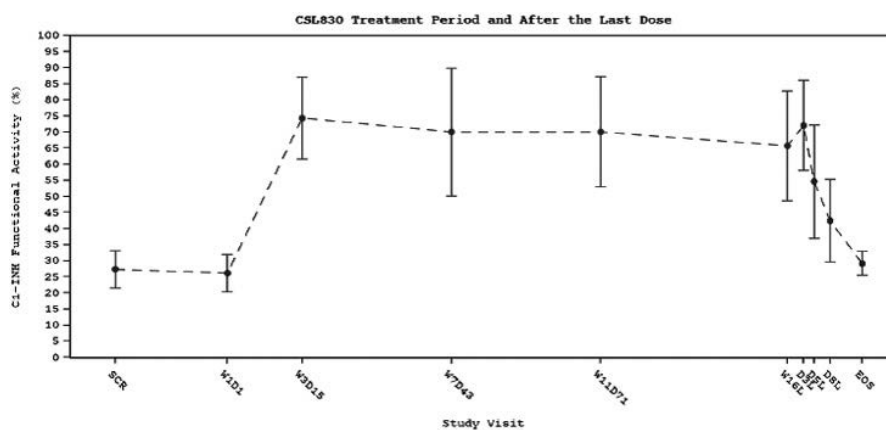
HAE 1 型又は 2 型を有する被験者 9 例に本剤 60 IU/kg を週 2 回最長 16 週間皮下投与した。

C1-INH 活性

本剤治療期（Week 3～16）の定常状態での C1-INH 活性トラフ値の平均値は 59.8%～74.4%であり、基準値下限（70%）に近づいたと考えられた。

Week 16 での最終投与後、C1-INH 活性トラフ値の平均値は経時的に減少し、試験終了来院までにベースライン値に戻った（27.6%）。

C1-INH 活性トラフ値の平均値（±SD）の推移



本剤治療期の来院：W1D1=1 週目 1 日目；W3D15=3 週目 15 日目。W7D43=7 週目 43 日目；W11D71=11 週目 71 日目；W16L=16 週目の最終投与。

フォローアップ来院：D3L=最終投与から 3 日後。D5L=最終投与から 5 日後。D8L=最終投与から 8 日後。

EOS=試験終了時来院。試験終了時来院は、最終投与の 10～14 日後とした。

Week 16 での C_{trough} の平均値は 59.77%であった。Week 16 での最終投与後の $AUC_{0-\tau}$ 及び AUC_{0-last} の平均値はそれぞれ 5317.1164 h*% 及び 13091.4870 h*%、 $t_{1/2}$ の平均値は、約 9 日（225 時間、範囲：167～297 時間）であった。

Week 16 での最終投与後の C1-INH 活性値及び C_{trough} 値の薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）

	C_{trough}^a (%)	$AUC_{0-\tau}$ (h*%)	AUC_{0-last} (h*%)
n	9	9	9
平均値 (SD)	59.8 (19.5)	5317 (1348)	13091 (3835)
中央値	61.7	5391	12286
最小値, 最大値	23.0, 93.7	2989, 7672	8506, 20760

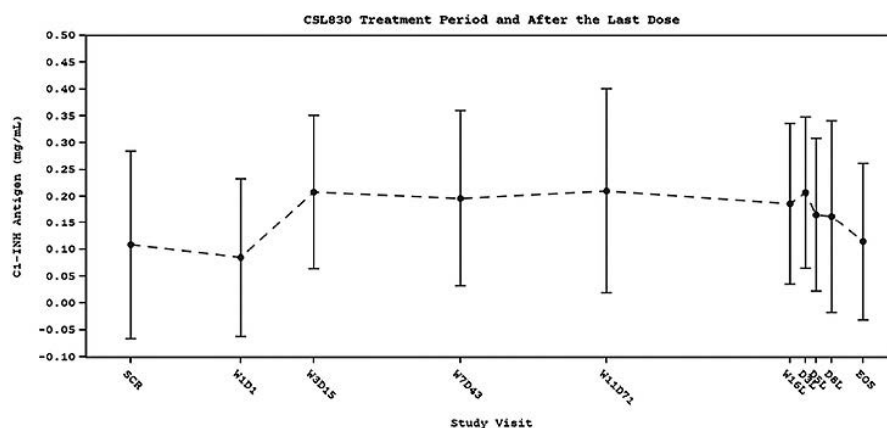
a : C_{trough} は投与前濃度

C1-INH タンパク量

本剤治療期（Week 3～16）の定常状態での C1-INH タンパク量トラフ値の平均値は 0.19～0.21 mg/mL であった。Week 16 での最終投与後、C1-INH タンパク量トラフ値の平均値は経時的に減少し、試験終了来院までにベースライン値に戻った（0.12 mg/mL）。

VII. 薬物動態に関する項目

C1-INH タンパク量トラフ値の平均値 (±SD) の推移



本剤治療期の来院：W1D1=1 週目 1 日目；W3D15=3 週目 15 日目。W7D43=7 週目 43 日目；W11D71=11 週目 71 日目；W16L=16 週目の最終投与。

フォローアップ来院：D3L=最終投与から 3 日後。D5L=最終投与から 5 日後。D8L=最終投与から 8 日後。

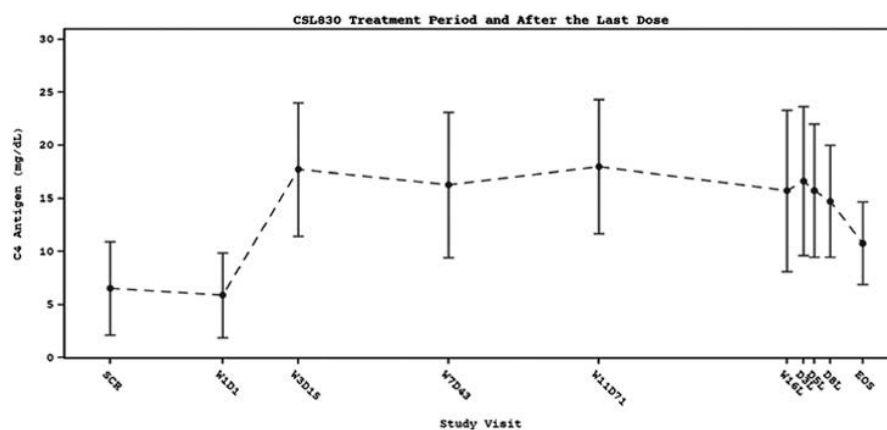
EOS=試験終了時来院。試験終了時来院は、最終投与の 10~14 日後とした。

C4 タンパク量

本剤治療期 (Week 3~16) の定常状態での C4 タンパク量トラフ値の平均値は、15.7~18.0 mg/dL であった。

Week 16 での最終投与後、C4 タンパク量トラフ値の平均値は経時的に減少し、試験終了来院までに 10.8 mg/dL まで戻った。

C4 タンパク量トラフ値の平均値 (±SD) の推移



本剤治療期の来院：W1D1=1 週目 1 日目；W3D15=3 週目 15 日目。W7D43=7 週目 43 日目；W11D71=11 週目 71 日目；W16L=16 週目の最終投与。

フォローアップ来院：D3L=最終投与から 3 日後。D5L=最終投与から 5 日後。D8L=最終投与から 8 日後。

EOS=試験終了時来院。試験終了時来院は、最終投与の 10~14 日後とした。

薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値 (標準偏差)
C_{through} (%) 注1)	59.8 (19.5)
$AUC_{0-\tau}$ (%·hr)	5317 (1348)

C_{through} =血漿中 C1-インアクチベーター活性トラフ値、 $AUC_{0-\tau}$ =投与後 0 時間から投与期間終了時までの血漿中 C1-インアクチベーター活性-時間曲線下面積

注1) 最終投与前の濃度

VII. 薬物動態に関する項目

⑥母集団薬物動態解析²⁷⁾

本剤 60 国際単位/kg 週 2 回皮下投与後の C1-INH 活性の薬物動態パラメータを以下に示す (外国人データ)。日本人 HAE 患者の薬物動態は外国人と同様であり、人種は統計的に有意な影響を及ぼさないことが示された。

母集団薬物動態解析に基づく本剤の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値	95% CI
CL (mL/hr/kg) ^{注1)}	1.03	0.90-1.17
Vd (L/kg) ^{注1)}	0.05	0.04-0.06
Bioavailability (%)	42.7	35.2-50.2
C _{max} (%) ^{注2)}	60.7 ^{注3)}	31.8-128 ^{注4)}
C _{trough} (%) ^{注2)}	48.0 ^{注3)}	25.1-102 ^{注4)}
T _{max} (hr) ^{注2)}	58.7 ^{注5)}	23-134 ^{注4)}
Half-life (hr) ^{注6)}	68.7 ^{注5)}	24.0-251 ^{注4)}
AUC _{0-τ} (%・hr) ^{注2)}	2540 ^{注3)}	837-7670 ^{注4)}

CI=信頼区間、CL=クリアランス、Vd=分布容積、C_{max}=最高血漿中 C1-インアクチベーター活性、C_{trough}=最低 (トラフ) 血漿中 C1-インアクチベーター活性、T_{max}=C_{max} 到達時間、AUC_{0-τ}=投与後 0 時間から投与期間終了時までの血漿中 C1-インアクチベーター活性-時間曲線下面積

注1) 体重の中央値 80.7 kg に基づき算出

注2) 定常状態での薬物動態パラメータ

注3) 幾何平均値

注4) 2.5~97.5 パーセンタイル

注5) 中央値

注6) 見かけの半減期

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

一次吸収及び一次消失を伴う 1-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

2001 試験及び 3001 試験で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析では、C1-INH 活性に基づく本剤の血漿クリアランスの平均値 (95% CI) は 0.830 [0.727, 0.942] IU/hr%と推定された。

シミュレーションしたプロファイルにおける終末相部分の傾きから算出した見かけの半減期の中央値 (95% CI) は、68.7 [24.0, 250] 時間と推定された。

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積	2001 試験及び 3001 試験で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析による C1-INH 活性に基づく見かけの分布容積の平均値 (95% CI) は 43.3 [35.1, 51.5] IU/%であった。
(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	一次吸収及び一次消失を伴う 1-コンパートメントモデル
(2) パラメータ変動要因	本解析で評価した共変量のうち、体重と血漿クリアランスとの正の関係のみを最終モデルに組み入れた。年齢、民族、人種及び性別は本剤の薬物動態に影響しなかった ²⁷⁾ 。
4. 吸収	
(1) 吸収部位	本剤は皮下投与後、皮下投与部位から緩徐に吸収される。
(2) 吸収率	2001 試験及び 3001 試験で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析では、C1-INH 活性の推定最高血漿中濃度到達時間の中央値 (95% CI) は、本剤 40 IU/kg 投与及び 60 IU/kg 投与でいずれも約 59 [23, 134] 時間であった。 注) 本剤の国内における用法及び用量は「本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。」である。
(3) バイオアベイラビリティ	2001 試験で Berinert 静脈内投与と比較した本剤皮下投与の相対的バイオアベイラビリティの平均値 (95% CI) は、43% [35.2%, 50.2%] であった。
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	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(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	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	C1-INH は内因性ヒト血漿タンパク質であり、多くの低分子量化合物のような Cytochrome P450 酵素による代謝を受けない。
(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	
(1) 排泄部位及び排泄経路	該当資料なし
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
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	該当資料なし
11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆ 冒頭部の注意事項

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

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)

本剤の有効成分及び添加物に対し過敏症の既往歴がある場合には、アナフィラキシー等の重篤な有害事象を発現する可能性があるため、同一有効成分であるベリナート®P 静注用 500 の添付文書を参考に設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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

「V. 治療に関する項目」を参照すること

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

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

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

しては、次の点に十分に注意すること。

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

- 8.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- 8.4 肝炎ウイルス等の感染症の危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行い、肝障害があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 8.5 頻回輸注した場合、患者の血清中に C1-インアクチベーターに対するインヒビターの発生を完全に否定できないので、観察を十分に行うこと。
- 8.6 在宅自己注射を行う場合、患者に投与方法及び製剤と医療機器の安全な廃棄方法の指導を行うこと。
 - 8.6.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が本剤投与による危険性と対処法について理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させるなど、適切な処置を行うこと。

(解説)

- 8.1 本剤は血漿分画製剤であることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）に従い、他の血漿分画製剤と同様に本項目を記載した。
- 8.2 本剤は血漿分画製剤であることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）及び平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課長事務連絡に従い、他の血漿分画製剤と同様に本項目を記載した。
- 8.3 本剤はヒト血液由来成分であるため、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないことから、他の血漿分画製剤と同様に記載した。
- 8.4 製造工程においてウイルス不活化・除去処理を施しているが、肝炎ウイルス等の感染の可能性を完全に否定できないことから、同一有効成分であるベリナート®P 静注用 500 と同様に記載した。
- 8.5 本剤の臨床試験においてインヒビターの発現は認められていないが、同一有効成分であるベリナート®P 静注用 500 を参考に注意事項を設定した。
- 8.6 自己投与の適用に関する妥当性の判断や患者教育に関する事項は十分に留意すべき事項であることから、他剤の添付文書を参考に記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 溶血性・失血性貧血の患者

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

9.1.2 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

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

(解説)

本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課長事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の添付文書と同様に記載した。

(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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。また、本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2 参照]

(解説)

本剤の妊娠中の使用について得られているデータは限定的であり、また本剤の非臨床試験では生殖発生毒性試験を実施していないことから、注意事項を設定した。また、本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課長事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の添付文書と同様に記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>(6) 授乳婦</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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。</p> <p>(解説)</p> <p>本剤の乳汁移行性、哺乳中の児への影響又は母乳分泌への影響が不明であるため、注意事項を設定した。</p>
<p>(7) 小児等</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>8歳未満の小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。</p> <p>(解説)</p> <p>8歳未満を対象とした臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する有効性及び安全性は検討されていないため設定した。</p>
<p>(8) 高齢者</p>	<p>設定されていない</p>
<p>7. 相互作用</p>	
<p>(1) 併用禁忌とその理由</p>	<p>設定されていない</p>
<p>(2) 併用注意とその理由</p>	<p>設定されていない</p>
<p>8. 副作用</p>	
<p>(1) 重大な副作用と初期症状</p>	<p>11. 副作用</p> <p>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。</p>
	<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）</p> <p>頻脈、血圧上昇、血圧低下、潮紅、じん麻疹、呼吸困難、頭痛、めまい、悪心等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、アナフィラキシーは遺伝性血管性浮腫の発作と同様の症状を示すため、観察を十分に行うこと。</p> <p>(解説)</p> <p>本剤はタンパク質製剤であり、臨床試験及び製造販売後にも過敏症／アナフィラキシー反応に関連する事象が報告されていることから、同一有効成分であるベリナート®P 静注用 500 と同様の注意事項を設定した。</p>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国内外臨床試験において、全身性のアナフィラキシー及び過敏症関連有害事象は認められなかったが、アナフィラキシー及び過敏症の可能性のある主な有害事象の報告は、国内第Ⅲ相試験（3003試験）において蕁麻疹、発疹が各11.1%（1/9例）、海外第Ⅲ相試験（3001試験及び3002試験）の併合解析（本剤40IU/kg又は60IU/kg投与）において発疹、そう痒症が各2.7%（4/148例）であった。

(2) その他の副作用

11. 副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（紅斑 [18.7%]、疼痛 [16.8%]、内出血 [9.3%]、反応 [8.4%]、硬結 [6.5%]、腫脹 [4.7%]、出血 [3.7%]、血腫 [3.7%]、そう痒感 [1.9%]）、発疹 [1.9%]、分泌物 [0.9%]、熱感 [0.9%]、冷感 [0.9%]、浮腫、じん麻疹）（43.0%）		
免疫系障害		じん麻疹	過敏症、そう痒症、発疹
感染症及び寄生虫症			上咽頭炎
神経系障害			浮動性めまい

(解説)

副作用は本剤のCCDSに基づき記載した。なお、発現頻度は、国内第Ⅲ相臨床試験（3003試験）で本剤が投与された9例及び海外第Ⅲ相臨床試験（3001試験及び3002試験）で本剤60IU/kgが投与された98例の副作用を合算して算出した。

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。
- 14.1.2 本剤の溶解及び注射器への吸引は衛生的な環境で行うこと。
- 14.1.3 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、バイアルを静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。
- 14.1.4 他剤と混合しないこと。
- 14.1.5 本剤は溶解後速やかに使用することが望ましいが、すぐに投与しない場合は、バイアル内で室温保存（30℃以下）し、8時間以内に使用しない場合は廃棄すること。本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、保存剤を含有していない。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 注射器に吸引後、投与前に微粒子又は変色の有無を目視検査すること。濁り又は沈殿のある薬液は使用しないこと。
- 14.2.2 本剤は腹部等に皮下投与すること。

14.3 薬剤交付時の注意

使用後の残液や医療機器は施設の指示に従い適切に廃棄すること。

(解説)

- 14.1.1～14.1.2 本剤の CCDS 及び他剤の添付文書を参考に、用時溶解注射剤を使用する際の一般的な注意事項として設定した。
- 14.1.3 本剤の CCDS 及び他剤の添付文書を参考に、用時溶解注射剤を使用する際の一般的な注意事項として設定した。なお、本剤は専用の溶解液が添付されており、調製の差異にはその全量を本剤のバイアルに注入し、溶解すること。本剤の具体的な調製手順については「ベリナート®皮下注用投与方法マニュアル」を参照すること。
- 14.1.4 他剤との配合変化等の検討は実施していないことから、本剤の CCDS を参考に他剤と混合しないよう注意事項を記載した。
- 14.1.5 溶解後の細菌汚染のリスクを減らすため、本剤の CCDS 及び安定性試験成績に基づき、注意事項を記載した。
- 14.2.1 本剤の CCDS に基づき、注射剤における一般的な注意事項として設定した。
- 14.2.2 実施された国内外の臨床試験において、主に腹部の1箇所から投与されたことを踏まえ、本剤の CCDS に基づき投与時の注意事項を設定した。
- 14.3 他剤の添付文書を参考に注意事項として設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、体外循環下の心臓外科手術の前後での Capillary Leak Syndrome（毛細血管漏出症候群）を予防又は治療するために静注用 C1-インアクチベーター製剤を投与した場合において、致死的な血栓症を発現したとの報告がある。（承認外用法・用量）

（解説）

本剤の CCDS 及び同一有効成分であるベリナート®P 静注用 500 の添付文書に準じて設定した。

承認されていない効能・効果、用法・用量であることから、臨床使用に基づく情報として記載した。

また、本剤の海外第Ⅲ相試験（3001 試験及び 3002 試験）の併合解析（本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg 投与）において、急性心筋梗塞 0.7%（1/148 例）が認められたが、本剤との関連なしと評価された。国内第Ⅲ相試験（3003 試験）において血栓塞栓症の報告はなかった。

なお、推奨される皮下投与量では血栓塞栓症と C1-インアクチベーター製剤との因果関係は明確になっていないが、海外製造販売後において血栓塞栓症に関連する有害事象の報告がある。

(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

本剤の累積静脈内投与量が 3500 IU/kg となるように 500、1000 及び 2000 IU/kg を静脈内投与したイヌ 3 匹で安全性薬理を検討した。動脈血流、心拍数、脈拍数、呼吸数、皮膚血管内酸素分圧、心拍出量、末梢血管抵抗、一回拍出量、呼気流量、中心体温、血圧、ニューマトグラム、dp/dt (左室収縮拡張能)、ECG (心電図)、血液検査などのパラメータは各投与後に評価した。脈拍数、血液循環及び呼吸数値は、生理学的変動を超えるような明確な反応を示さなかった。麻酔からの部分的回復により、イヌ 2 匹は試験終了時に過呼吸を呈した。心血管系及び呼吸器系に関連する重篤な懸念はなかった。血液学的検査では、トロンボエラストグラム (血栓弾性描写図) で凝固時間がわずかに短縮していることが示された。

CNS への潜在的影響は、ラットにおける反復投与毒性試験で評価した。CNS 関連の臨床所見は報告されず、脳脊髄の (組織) 病理学的検査では CNS への悪影響を示す病理学的所見はみられなかった。また、マウス及びラットに高用量を単回静脈内投与 (それぞれ最大 6000 IU/kg 及び 3000 IU/kg) したとき、神経学的臨床所見は観察されなかった。総合的に、マウス及びラットの毒性試験では神経毒性を示す結果は得られなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

本剤をマウスに 1500、3000 及び 6000 IU/kg の投与量、ラットに 1000、2000 及び 3000 IU/kg の投与量で静脈内投与した単回投与毒性試験を、1988 年にベリナート®P の承認申請時に提出した。当該試験では 14 日間の観察期間中に途中死亡例はなく、全動物が正常な体重増加を示し、一般状態観察では毒性徴候は認められなかった。単回投与後 14 日の剖検では、異常所見は観察されなかった。結果として、本試験条件下における NOAEL は、マウスへの単回静脈内投与では 6000 IU/kg、ラットへの単回静脈内投与では 3000 IU/kg であった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

Wistar ラットにおける C1-インアクチベーターの 14 日間静脈内投与（ポラス）毒性試験

1 群当たり 30 匹の Wistar ラット（雌雄各 15 匹）に本剤を 20、60 及び 200 IU/kg の投与量で 1 日 1 回、14 日間連日静脈内投与した。動物は投与 7 日、11 日又は 15 日に剖検した（1 群当たり 10 匹、各剖検時に雌雄各 5 匹）。全試験期間中に死亡はなく、毒性徴候も観察されなかった。

体重、摂餌量及び眼科学的検査に毒性に関連のある変化はみられず、血液学的検査、血液化学的検査及び尿検査パラメータに変化はなく、器官重量、剖検所見及び組織学的検査に毒性に関連のある変化は認められなかった。

大部分のラットの投与部位に静脈炎、静脈周囲炎、静脈血栓症あるいは血管周囲出血が観察されたが、連日の静脈内投与の機械的刺激によると考えられた。

本剤の血漿中濃度に明確な用量依存性が認められ、20 IU/kg/day では、ベースラインを上回る軽度な血漿中 C1-INH 濃度の上昇がみられ、60 及び 120 IU/kg/day では、明らかに用量依存的な上昇が認められた。

本剤に対する抗体の測定では、明らかな抗体産生は認められなかった。

最高用量 200 IU/kg/day まで忍容性は良好で、NOAEL は 200 IU/kg/day であった。

(3) 遺伝毒性試験

C1-INH はヒト血漿タンパク質そのものであり、変異原性を有するエビデンスがないため、遺伝毒性試験は実施しなかった。

(4) がん原性試験

C1-INH はヒト血漿タンパク質由来であることから、腫瘍発生及び発がん性は予想されないため、がん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

C1-INH はヒト血漿タンパク質由来であることから、受胎能、出生後の発生、生殖能及び催奇形性に対する影響はヒトでは予想されないため、生殖発生毒性試験に関する追加の非臨床試験は実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験

ウサギにおける局所刺激性試験

ニュージーランド白色（NZW）ウサギ（1 群当たり 6 匹、雌雄各 3 匹）にベリナート®P（静注用製剤）を 25 及び 75 IU/kg の投与量（投与液量：0.44 及び 1.32 mL/kg）で単回皮下投与した。

ベリナート®P（静注用製剤）の 25 IU/kg 投与群の 1 例に 72 時間以内の短期間の軽度な刺激性（紅斑）が認められたが、この動物に限定した単独所見とみなされ、75 IU/kg 投与群では薬物に関連する臨床徴候は観察されなかった。両投与群とも薬物に関連する肉眼的及び病理組織学的所見はみられなかった。

ウサギにおける静脈内、動脈内、皮下及び筋肉内投与による局所刺激性試験

投与経路当たり 3 匹のウサギ（雄 2 匹、雌 1 匹）を使用し、本剤を投与 1 回当たり 3 mL（1617 IU/動物、約 670 IU/kg）の液量で動物の腹部側面に皮下

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

投与し、あるいはウサギの片側の耳介に静脈内投与又は動脈内投与した。さらに、動物 3 匹（雄 2 匹、雌 1 匹）を用いて、背部筋肉内に 1 回当たり 0.5 mL の液量で投与した（269.5 IU/動物、約 112 IU/kg）。対照物質（生理食塩液、0.9% NaCl）は、各動物の反対側に投与した。投与後 4 日間、動物を観察した。

途中死亡はみられず、一般状態の変化も観察されなかった。投与経路に関わらず、体重は被験物質投与による影響を受けなかった。

被験物質を皮下投与した部位に紅斑及び浮腫が観察され、皮下投与後 1 時間に 3 例中 2 例で観察された重度の浮腫は、投与手技に関連したと考えられた。同一動物の被験物質投与部位には血腫も認められた。

被験物質の静脈内、動脈内及び筋肉内投与部位には紅斑及び浮腫は観察されなかった。投与部位に観察された血腫及び硬結も、投与手技に関連したと考えられた。

剖検時には、投与経路によらず肉眼的病変は認められず、病理組織学的検査では、皮下投与（雌）、静脈内投与（雄）及び筋肉内投与（雌雄）の投与部位に軽微ないし軽度の被験物質投与に関連する所見が時折観察されたが、動脈内投与での所見との違いは認められなかった。

皮下投与群の雌 1 例において、被験物質投与部位に軽度なコラーゲン分解が認められた。本所見はおそらく被験物質投与に関連した所見と考えられたが、所見の重症度は低いと考えられた。

静脈内投与群の雄 1 例において、被験物質の投与部位周辺で静脈周囲に軽微なコラーゲン分解及び単細胞浸潤が観察され、他の雄 1 例において、被験物質投与部位に軽度な異好性浸潤も認められたが、これらの所見はおそらく被験物質投与に関連した所見と考えられたが、発現率及び重症度は低く、対照群と被験物質投与の雌性群における投与部位との間で差異はみられなかった。

筋肉内投与群の雌雄 1 例の被験物質投与部位に軽微から軽度な単細胞壊死が観察されたが、それぞれの対照部位に認められなかったため、被験物質投与に関連する所見から除外できなかった。

以上より、CSL830 をウサギに皮下、静脈内、動脈内及び筋肉内投与したとき、一般状態及び局所の観察、組織学的検査の評価に基づき、局所忍容性は良好と考えられた。

ウサギにおける単回皮下投与による局所刺激性試験

ウサギ（1 群当たり 3 匹、雄 2 匹、雌 1 匹）の腹部側面に投与 1 回当たり 3 mL の液量で皮下投与し、ベリナート®P（静注用製剤）及びその製剤調製液と直接比較し、本剤（1617 IU/動物、650 IU/kg）の刺激性を評価した。投与後 4 日間動物を観察した。

途中死亡はみられず、一般状態の変化も観察されなかった。体重は被験物質投与による影響を受けず、群間での投与部位に有意な差は観察されなかった。紅斑は投与後に時折観察され、3 日目まで持続した。この変化の重症度は概して軽度と考えられた。4 日目に本剤及びベリナート®P（静注用製剤）投与群の各 1 例で投与部位の乾燥が観察された。本剤及び製剤緩衝液の投与群では血腫も認められ、それぞれの投与群の各 1 例で 4 日目まで持続した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

剖検では、被験物質に関連する肉眼的所見はいずれの投与部位でも認められなかった。

病理組織学的検査では、過角化又は軽微な細胞性クラストを伴う軽微な表皮肥厚、真皮上部の多少な異好性を伴う炎症性単核細胞の軽微又は軽度な浸潤が観察された。投与された試験物質（生理食塩液、ベリナート®P（静注用製剤）製剤緩衝液、又は本剤）に関わらず、これらの変化の発現率及び重篤度は同程度であり、投与手技に関連する所見と考えられた。

ベリナート®P（静注用製剤）をウサギに 1500 IU の用量（投与量：600 IU/kg、投与液量：5 mL、投与時間：1 分）で静脈内投与したときの局所刺激性試験は、1988 年にベリナート®P の承認申請の際に提出した。この試験では、投与時から 24 時間後まで刺激性変化は観察されなかった。

(7) その他の特殊毒性

本剤（実験用としてナノ濾過を実施していないもの）及び本剤のウサギにおける新生抗原性試験

当該試験では、本剤（実験用としてナノ濾過を実施していないもの）及び本剤を抗原として免疫したウサギの抗体産生について検討し評価した。

1 群当たり 3 匹のウサギを 2 群設け、本剤（実験用としてナノ濾過を実施していないもの）又は本剤を免疫した。両製剤をホモジナイザーでフロイド完全アジュバントと乳化（1:1 v/v）し、最終濃度 0.5 mg/mL のエマルジョンを作製した（Day 0）。両製剤をフロイド不完全アジュバントと乳化（1:1 v/v）し、追加免疫のために最終濃度 0.5 mg/mL のエマルジョンを作製した（Day 14、Day 28）。これらのエマルジョンをウサギ背部に皮下投与した（Day 0、Day 14 及び Day 28）。投与液量は、すべて 1 mL とした（各投与日に 1 回投与）。

本剤（実験用としてナノ濾過を実施していないもの）又は本剤の皮下投与により、数例の投与部位周辺に小さな紅斑が認められたが、次の感作までに回復した。これらの動物にその他の変化はみられず、体重にも影響は認められなかった。

ウサギの血液は、カニューレインした静脈あるいは心臓穿刺により Day 56 に採取し、各感作群の血清をプールした。両感作群〔本剤（実験用としてナノ濾過を実施していないもの）グループ 1：対照抗原、本剤グループ 2：感作抗原〕の血清サンプルを Protein A カラムを用いて最初に精製した。グループ 1 のプール血清を -80°C で保管した。最初の吸着ステップでは、グループ 2 から得たプール IgG 分画は、対照抗原（グループ 1）又は臭化シアンで活性化したセファロース 4 高速フローにカップリングした感作抗原（グループ 2）でアフィニティ精製した。反応溶出液及び流入サンプルは必要に応じて濃縮し、本剤（実験用としてナノ濾過を実施していないもの）及び本剤をウエスタンブロットで適切な陽性及び陰性対照を用いて解析するために使用され、適切な酵素標識抗体及び基質を用いて検出した。ウエスタンブロット法の最初の結果は、フロースルー分画が対照抗原に特異的な抗本剤抗体を未だ含むため、臭化シアンで活性化したセファロース 4 高速フローカラムに結合した対照抗原を用いた吸着ステップはほとんど不完全であることを示し

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

た（グループ 1）。したがって、吸着血清は、過剰な対照抗原の存在下で溶液中の第のブロッキングステップを採用した（グループ 1）。得られた吸着血清は、適切な酵素標識抗体及び基質を用いて、適切な陽性及び陰性対照と共に本剤（実験用としてナノ濾過を実施していないもの）及び本剤を使用する最終的なウエスタンブロット解析に供した。

要約すると、本剤は本剤をブロックした抗本剤抗体により検出されなかった。この結果より、本剤の製造工程に組み込まれたナノ濾過ステップは、3次元タンパク構造の変化による新生抗原部位の形成に繋がる立体配座の変化をもたらさなかった。

パスツリゼーション前後の本剤を比較した新生抗原性試験は、1988年にベリナート®Pの承認申請の際に提出した。*In vitro* オクタロニー試験及びモルモットを用いる *in vivo* 受動的皮膚アナフィラキシー反応の結果、パスツリゼーション後の本剤に新たな抗原決定基を引き起こすエビデンスは認められなかった。

ウサギにおける血栓形成性試験

本試験では、本剤のウサギにおける *in vivo* での血栓形成性を検討した。Wessler (1955) の最初の研究に基づいた Giles et al. (1980) の方法に従い、ウサギの適切な静脈を結紮して一過性に静脈うっ滞を引き起こし、評価及び比較パラメータとして血栓発現率及び血栓湿重量を検討した。本剤を 200、400 及び 800 IU/kg の投与量（臨床推奨用量の 10～40 倍に相当）で NZW ウサギ（各投与群当たり雌 4 例）に静脈内投与した。投与後 10 分から静脈うっ滞の 30 分後まで血栓形成を評価した。

試験期間中、本剤による血栓形成は観察されなかった。

したがって、本剤は本試験条件下で投与量 800 IU/kg まで静脈内投与しても血栓形成作用を示さないと結論できる。

本剤（ヒト C1-インアクチベーター）の静脈内投与による血栓形成作用の評価

本試験は、前述のとおり、ウサギにおける *in vivo* 血栓形成性試験で本剤の血栓形成を評価した（Giles et al. 1980 ; Wessler et al. 1955）。本剤を 200 及び 800 IU/kg の投与量で NZ ウサギ（1 群当たり雌 4 匹）に静脈内投与した。

試験期間中、本剤による血栓形成は観察されなかった（血栓スコア 0）。本試験において、FEIBA を 50 IU/kg の用量で静脈内投与した結果、血栓スコア 2 の血栓が認められた。比較のため、陽性対照として使用された活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤 FEIBA を 25～250 IU/kg の用量で静脈内投与した結果、最高用量で認められた完全閉塞性血栓（スコア 3、この動物モデルの最大反応）が用量依存的に増加した。

結論として、本剤は投与量 800 IU/kg まで静脈内投与しても血栓形成性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：特定生物由来製品、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 有効成分：人 C1-インアクチベーター 生物由来成分
2. 有効期間	有効期間：製造日から 24 箇月
3. 包装状態での貯法	凍結を避けて 30℃以下で保存
4. 取扱い上の注意	20. 取扱い上の注意 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも 20 年間保存すること。
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター（ベリナート®P 静注用 500） 同 効 薬：ラナデルマブ（遺伝子組換え）、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（ベリナート®P 静注用 500）
7. 国際誕生年月日	2017 年 1 月 10 日（マルタ共和国）
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	製造販売承認年月日：2022 年 9 月 26 日 承 認 番 号：30400AMX00436000 薬価基準収載年月日：2022 年 11 月 16 日 販 売 開 始 年 月 日：2022 年 11 月 21 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

X. 管理的事項に関する項目

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	再審査期間満了年月：2032年9月（10年）
12. 投薬期間制限に関する情報	本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2023年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。
13. 各種コード	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：6343426D1023 個別医薬品コード（YJコード）：6343426D1023 H O T （ 1 3 桁 ） 番 号：1292633010101 レセプト電算処理システム用コード：622926301
14. 保険給付上の注意	<p>①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。</p> <p>②本製剤は、乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。</p> <p>③本製剤は針及び注入器付の製品であるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。 （令和4年11月15日付、保医発1115第9号）</p>

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 凝固・線溶・キニン 青木延雄 他 編 中外医学社、P370, 1980
- 2) Agostoni, A., et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 114(3), S51-S131, 2004 [PMID: 15356535]
- 3) Gower RG., et al.: World Allergy Organ J., 4(2 Suppl), S9-S21, 2011 [PMID: 23283143]
- 4) Kaplan AP, Joseph K. Ann Allergy Asthma Immunol., 104(3), 193-204, 2010 [PMID: 20377108]
- 5) Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J.: Am J Med., 119(3), 267-74, 2006 [PMID: 16490473]
- 6) Zuraw BL., et al.: J Allergy Clin Immunol., 131(6), 1491-3, 2013 [PMID: 23726531]
- 7) Davis AE 3rd.: Clin Mol Allergy., 6, 2, 2008 [PMID: 18410689]
- 8) Späth P.J., et al.: Complement., 1(3), 147-59, 1984 [PMID: 6443347]
- 9) 社内資料：海外第 I 相試験 (CSL830_1001) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.1)
- 10) 社内資料：海外第 I /II 相試験 (CSL830_2001) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.2)
- 11) 社内資料：海外第 III 相試験 (CSL830_3001) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.3)
- 12) 社内資料：臨床概要 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.3.2 及び 2.7.3.3)
- 13) Longhurst, H., et al.: New Engl. J. Med., 376(12), 1131-40, 2017 [PMID: 28328347]
- 14) 社内資料：国内第 III 相試験 (CSL830_3003) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.5)
- 15) 社内資料：海外第 III 相試験 (CSL830_3002) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.4)
- 16) Craig, T., et al.: J. Allergy Clin. Immunol. Pract., 7(6), 1793-1802, 2019 [PMID: 3077247]
- 17) Davis III, A.E., et al.: Mol. Immunol., 45(16), 4057-63, 2008 [PMID: 18674818]
- 18) 社内資料：薬理試験の概要 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2)
- 19) Caspritz G.: IRCS Medical Science., 14, 568-9, 1986
- 20) Dickneite G, Seiffge D.: Pabst Science Publishers, Lengerich., pp.44-50, 1996
- 21) Dickneite G.: Behring Institute Mitteilungen., 93, 299-305, 1993 [PMID: 8172580]
- 22) Giebler R., et al.: Critical Care Medicine., 27(3), 597-604, 1999 [PMID: 10199542]
- 23) Sonntag J., et al.: Biology of the Neonate., 76(4), 235-41, 1999 [PMID: 10473898]
- 24) Heimann A., et al.: Brain Research., 838(1-2), 210-3, 1999 [PMID: 10446335]
- 25) Heydenreich N., et al.: Stroke., 43(9), 2457-67, 2012 [PMID: 22744646]

XI. 文 献

- 26) Buerke M., et al.: Circulation., 91(2), 393-402, 1995 [PMID: 7805243]
- 27) 社内資料：臨床薬理試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.3）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での 発売状況

本剤は、海外において米国や EU 等、30 以上の国・地域で承認されている。外国における承認状況は以下のとおりであり、EU のほとんどの国で承認されているが、中央審査方式による EU 全体としての承認はされていない。

(2021 年 8 月現在)

外国における承認状況

国／地域名	販売名	初回初認年月日
マルタ共和国	Berinert 2000 IU/3000 IU Powder and solvent for solution for injection	2017 年 1 月 10 日
米国	Haegarda	2017 年 6 月 22 日
カナダ	Haegarda	2017 年 9 月 1 日
フランス	Berinert 2000 IU/3000 IU, poudre et solvant pour solution injectable	2017 年 12 月 22 日
英国	Berinert 2000 IU/3000 IU Powder and solvent for solution for injection	2018 年 1 月 19 日
ドイツ	Berinert 2000/3000	2018 年 1 月 29 日
ハンガリー	Berinert 2000 NE/3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz	2018 年 2 月 6 日
ベルギー	Berinert 2000 eenheden/3000 eenheden poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	2018 年 3 月 2 日
ポーランド	Berinert 2000/3000	2018 年 3 月 13 日
デンマーク	Berinert	2018 年 3 月 14 日
ポルトガル	Berinert	2018 年 3 月 29 日
チェコ共和国	Berinert	2018 年 4 月 25 日
オーストリア	Berinert 2000 IE/3000 IE Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	2018 年 4 月 30 日
イタリア	Berinert	2018 年 5 月 5 日
スロバキア	Berinert 2000 IU/3000 IU	2018 年 5 月 14 日
オーストラリア	Berinert SC	2018 年 7 月 12 日
スウェーデン	Berinert 2000/3000	2018 年 7 月 24 日
スロベニア	Berinert 2000 i.e./3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	2018 年 7 月 31 日
ノルウェー	Berinert	2018 年 8 月 10 日
アイスランド	Berinert	2018 年 8 月 22 日
ルーマニア	Berinert	2018 年 12 月 14 日
ブルガリア	Berinert 2000/3000 powder and solvent for solution for injection / infusion	2019 年 2 月 28 日
ギリシャ	Berinert 2000/3000	2019 年 4 月 17 日
スペイン	Berinert	2019 年 4 月 30 日

XII. 参考資料

フィンランド	Berinert	2019年5月9日
プエルトリコ	Haegarda	2019年6月17日
ルクセンブルグ	Berinert	2019年7月1日
キプロス	Berinert	2020年5月26日
スイス	Berinert SC	2020年6月16日
リヒテンシュタイン	Berinert SC	2020年6月16日
ブラジル	Berinert	2021年1月4日
クロアチア	Berinert 2000 IU / 3000 IU Powder and solvent for solution for injection	2021年6月1日
メキシコ	Berinert SC	2021年6月9日
リトアニア	Berinert 2000 IU / 3000IU Powder and solvent for solution for injection	2021年7月23日

(2021年8月4日現在)

本邦における効能又は効果、用法及び用量の項の記載は以下のとおりである。

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

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。

通常、1回体重1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。

米国において承認された剤形・含量、効能・効果及び用法・用量

販売名	HAEGARDA
剤形・含量	HAEGARDA は白色の凍結乾燥粉末として、2000 IU 又は 3000 IU の C1-INH を含有する単回投与バイアルで供給される。
効能・効果	HAEGARDA は血漿由来の C1 エステラーゼインヒビター（ヒト）（C1-INH）濃縮製剤であり、6 歳以上の患者における遺伝性血管浮腫（HAE）発作を予防する日常的な予防薬として使用される。
用法・用量	溶解後は皮下投与のみに使用すること。 HAEGARDA は、調製後、体重 1 kg 当たり 60 国際単位（IU）の用量で自己（又は介護者が）投与することを意図したものであり、週 2 回（3 日又は 4 日ごと）皮下（SC）注射する。患者又は介護者は、HAEGARDA の投与方法についてトレーニングを受ける必要がある。 HAEGARDA は、滅菌注射用水（米国薬局方）で溶解する凍結乾燥粉末として提供される。

XII. 参考資料

EUにおいて承認された剤形・含量、効能・効果及び用法・用量

販売名	BERINERT 2000/3000
剤形・含量	1バイアル当たり 2000 IU 又は 3000 IU を含有する。
効能・効果	ベリナート皮下注は、C1-エステラーゼインヒビター欠乏の青年及び成人患者における遺伝性血管浮腫（HAE）発作の再発予防に使用される。
用法・用量	<p>本剤は皮下注射による自己投与を意図したものである。患者又は介護者は、必要に応じて本剤の投与方法についてトレーニングを受ける必要がある。</p> <p>用量</p> <p>ベリナート皮下注の推奨用量は、60 IU/kg 体重の週2回（3～4日ごと）である。</p> <p>小児</p> <p>青年における用量は成人と同じである。</p> <p>用法</p> <p>皮下注射のみ</p> <p>本剤の皮下注射の推奨部位は腹部である。臨床試験では、本剤を単一部位に注射した。</p> <p>患者が忍容できる速度で皮下注射により投与する。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦」「授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。また、本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2 参照]

9.6 授乳婦

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

XII. 参考資料

米国添付文書の記載内容（2020年9月）

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy

Risk Summary

There are no prospective clinical data from HAEGARDA use in pregnant women. C1-INH is a normal component of human plasma. Animal developmental or reproduction toxicity studies have not been conducted with HAEGARDA. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects occurs in 2-4% of the general population and miscarriage occurs in 15-20% of clinically recognized pregnancies.

Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the excretion of HAEGARDA in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for HAEGARDA and any potential adverse effects on the breastfed infant from HAEGARDA or from the underlying maternal condition.

EU 添付文書の記載内容（2021年7月）

Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are limited data that suggest no increased risk from the use of human C1-esterase inhibitor products in pregnant women. Human C1-esterase inhibitor is a physiological component of human plasma. No studies on reproduction and developmental toxicity have been performed with Berinert in animals. No adverse effects on fertility, pre- and postnatal development are expected in humans.

Breastfeeding

There is no information regarding the excretion of Berinert in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Berinert and any potential adverse effects on the breastfed infant from Berinert or from the underlying maternal condition.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

8歳未満の小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

米国添付文書の記載内容（2020年9月）

特別な患者集団への投与（USE IN SPECIFIC POPULATIONS）

Pediatric Use

The safety and effectiveness of HAEGARDA were evaluated in a subgroup of nine patients 8 to <17 years of age, in the randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, routine prophylaxis trial (Study 1) and the randomized, open-label, active treatment-controlled study (Study 2). Results of subgroup analysis by age were consistent with overall study results.

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：

- ・ベリナート®皮下注用による治療を受ける患者さん向けベリナート®皮下注用投与方法マニュアル
- ・ベリナート®皮下注用による治療を受ける患者さん向けベリナート®皮下注用投与方法マニュアル（抜粋版）
- ・ベリナート®皮下注用による治療を受ける患者さん向けベリナート®皮下注用の投与方法（動画）
- ・ベリナート®皮下注用による治療を受ける患者さん向けベリナート®皮下注用患者日誌
- ・ベリナート®皮下注用を使用される患者さんとそのご家族へ小冊子

<https://csl-info.com/hae-info/patient/support.html>

特定生物由来製品を使用する際の患者さんへの情報提供のお願い
(インフォームド・コンセント)

本剤の有効成分には「ヒト血液由来の C1-インアクチベーター」が含まれており、特定生物由来製品に指定されています。「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第 68 条の 21 により、特定生物由来製品の使用に際しては、製品のリスクとベネフィットについて患者さんに説明を行い、理解を得るように努めることが医師又は薬剤師に求められています。

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第 68 条の 21

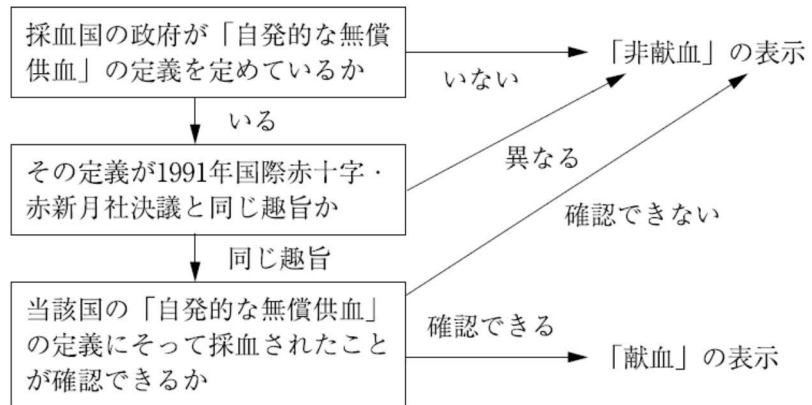
(特定生物由来製品取扱医療関係者による特定生物由来製品に係る説明)

特定生物由来製品を取り扱う医師その他の医療関係者（以下「特定生物由来製品取扱医療関係者」という。）は、特定生物由来製品の有効性及び安全性その他特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し適切な説明を行い、その理解を得よう努めなければならない。

XIII 備 考

献血又は非献血の区別の考え方

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



3. 文献請求先

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

