

原著(二次出版)

日本人患者を対象とした遺伝性血管性浮腫発作の 予防に対するC1-インヒビター皮下投与の有効性、 薬物動態および安全性：第3相試験結果（二次出版）

福田 知雄¹・山上 啓子²・川畑 仁人³
鈴木 勇三⁴・佐々木 善浩⁵・宮城 敬⁶
Iris Jacobs⁷・John-Philip Lawo⁸・Fiona Glassman⁷
赤真 秀人⁹・秀 道広^{10,11}・大澤 勲¹²

要 旨

背景：遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema：HAE）は再発性の血管性浮腫発作を特徴とし、生命を脅かす可能性がある遺伝性の希少疾患である。HAE-1型および2型は、C1-インヒビター（C1 inhibitor：C1-INH）の欠損あるいは機能異常により生じる。この第3相試験では、日本人HAE患者を対象とし、C1-INH皮下投与の有効性、薬物動態、安全性を評価した。

方法：本試験は前向き、非盲検、多施設共同、単群の第3相試験として実施された。HAE-1型または2型患者は導入期への組み入れ後、16週間の治療期へ移行し、C1-INH 60IU/kgを週2回皮下投与された。主要評価項目は、導入期および治療期に発現した

1：埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科 2：大阪市立総合医療センター 総合診療科
3：聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 4：クローバーホスピタル 呼吸器内科
5：国立病院機構 災害医療センター 消化器内科 6：ハートライフ病院 血液内科
7：CSL Behring, King of Prussia, PA, USA 8：CSL Behring Innovation GmbH, Marburg, Germany
9：CSL ベーリング株式会社 10：広島大学 皮膚科 11：広島市民病院 皮膚科
12：埼玉草加病院 腎臓内科

責任著者連絡先：埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科 福田知雄
〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981番地 E-mail：fukuda@saitama-med.ac.jp

キーワード：C1-インヒビター、遺伝性血管性浮腫1型・2型、注射、皮下、薬物動態

本稿は、以下で発表された英語論文を翻訳した二次出版である。著者は本稿の投稿にあたり、英語論文の著作権保持者である日本アレルギー学会の許諾を得た。

Fukuda T, Yamagami K, Kawahata K, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of subcutaneous C1-esterase inhibitor as prophylaxis in Japanese patients with hereditary angioedema : Results of a Phase 3 study. *Allergol Int.* 2023 ; 72 : 451-457.

1カ月あたりのHAE発作回数（各期間の参加日数で調整）および最終投与（Week 16）後のC1-INH活性の2項目とした。

結果：治療期へ移行し、試験を完了した患者は9例であった。C1-INH皮下投与により1カ月あたりの発作回数の平均値は有意に減少し、導入期の3.7回に対して治療期は0.3回であった（被験者内の比較、 $p=0.004$ [探索的解析]）。Week 16の最終投与後のC1-INH活性トラフ値の平均は59.8%であり、投与期間終了時点および最終検体採取時点までの血中濃度-時間曲線下面積の平均値は、それぞれ5317.1h・%および13091.5h・%であった。試験期間中に死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は発生しなかった。

結論：日本人のHAE-1型または2型患者の発作予防を目的としたC1-INH（60IU/kg、週2回）の皮下投与は、有効かつ忍容性良好であった。これらの結果には、C1-INH活性の上昇および維持が寄与していると考えられる。（EudraCT番号2019-003921-99, JapicCTI-205273）

緒言

遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema：HAE）は生命を脅かすこともある常染色体顕性（優性）遺伝形式の希少疾患であり、HAE-1型、HAE-2型、HAE with normal C1-INH（旧名HAE-3型で、C1-インヒビター [C1 inhibitor：C1-INH] に異常が認められない病型）の3種類に分類される。HAE-1型ではC1-INHの産生や分泌が障害されることからC1-INHの濃度および活性がともに低下する¹⁾²⁾。HAE-2型では正常な機能を持たないC1-INH分子が産生され、C1-INHの活性の低下が認められる。このC1-INHの機能低下に伴い、通常はC1-INHにより抑制されているブラジキニンの産生が進行し、過剰に産生されたブラジキニンの作用で血管透過性が亢進する³⁾⁴⁾。

HAE-1型および2型の特徴は血管性浮腫の再発性発作であり、四肢・顔面・外陰部の皮膚に局限した腫脹、消化管壁の膨張による腹痛などの消化器症状および喉頭浮腫が認められる⁵⁾⁶⁾。典型的なHAEの発作は、24～36時間かけて浮腫が悪化し、その後48～72時間かけて徐々に回復するという経過をたどる⁷⁾。

HAE-1型および2型に対する治療選択肢は、急性発作時の治療、短期予防、長期予防が挙げられる。急性発作に対しては、通常C1-INH濃縮製剤の静脈内投与またはecallantide（組換え血漿カリクレイン阻害薬）（本邦未承認；2023年12月現在）もしくはイカチバント（ブラジキニン受容体拮抗薬）の皮下投与が行われる⁸⁾。特に疾病負担が大きくかつ発作頻度の高い患者にはHAEの発作に対する予防的治療（発作の発症抑制）の実施が望ましいと

略語；AE-QoL：Angioedema Quality of Life, AUC_{0-last} ：最終検体採取時点までの血中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve to the last sample）, AUC_{0-tau} ：投与期間終了時点までの血中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve to the end of the dosing period）, C1-INH：C1-インヒビター（C1 inhibitor）, C_{trough} ：トラフ濃度（trough concentration）, EOS：試験終了（end of study）, FAS：Full Analysis Set, HAE：遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema）, IGART：Investigator's Global Assessment of Response to Therapy, MedDRA：医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）, PD：薬理学（pharmacodynamics）, PK：薬物動態（pharmacokinetics）, PP：Per Protocol, PT：基本語（Preferred Term）, QoL：生活の質（quality of life）, SAF：Safety Analysis Set, SCR：スクリーニング（screening）, SD：標準偏差（standard deviation）, SGART：Subject's Global Assessment of Response to Therapy

されており、World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical ImmunologyによるHAE管理ガイドライン2021⁸⁾でも推奨されている。また、予防が不安の低減等につながり、患者報告アウトカムの改善や生活の質 (quality of life : QoL) の向上が得られることもある⁸⁾⁹⁾。

米国をはじめとする様々な国において、HAEの予防を目的としてC1-INHの定期的な静注が行われている⁸⁾。しかし、患者によってはC1-INHの静注による予防治療を長期間受けることが現実的に困難または適応がない、来院が負担になるといったケースも見受けられる¹⁰⁾。一方で、皮下注用C1-INHは自己投与が可能で、静注に比べて定常状態でのC1-INH濃度が高く保たれるとの報告¹¹⁾もある。

HAE-1型および2型の有病率は、全世界と日本で同程度 (5万~10万人に1人が罹患し、日本では概算で2000~3000人の患者が存在する) と推定されている^{12)~14)}、使用可能な治療法は国ごとに異なる⁸⁾¹⁵⁾。現在日本で実施されている治療には、C1-INHの静脈内投与 (HAEの急性発作に対する治療および短期予防で承認取得)、イカチバント (HAEの急性発作に対する治療で承認取得) のほか、長期予防では血漿カリクレイン阻害薬であるベロトラルスタット (経口投与) およびラナデルマブ (皮下投与) の2剤が承認されている^{15)~19)}。日本では今後様々な患者集団 (青少年, 成人, 妊婦および授乳婦) で広く使用でき、忍容性が良好で安全なHAE長期予防薬の導入が進むことが期待されている。

皮下注用C1-INH (ベリナート[®] 2000/3000 [ベリナート[®] 3000は本邦未承認; 2023年12月現在], CSL Behring [King of Prussia, PA, USA]) は、ヒト血漿から調製されたC1-INH濃縮製剤であり、パスツリゼーションおよびナノ濾過 (ナノフィルトレーション) により無菌化・精製されている²⁰⁾。海外第3相試験では、発作予防を目的としてC1-INHを週2回皮

下投与した結果、HAE発作頻度の中央値はプラセボと比較して有意に低下したと報告されている (95%低下, $p < 0.001$)²⁰⁾。また、有害事象の大部分は軽度かつ一過性で、発現頻度はプラセボと同程度であった²⁰⁾。しかしながら、日本人患者集団でC1-INH皮下投与の忍容性が良好かつ有効であるかを結論づけるには、さらなる検討が必要である。

本第3相試験では、海外第3相試験の結果が日本人患者集団にも適用できることの確認を目的とし、日本人HAE患者を対象としてC1-INH皮下投与の有効性、薬物動態 (pharmacokinetics : PK) および安全性を評価した。

I 方法

1. 試験デザイン

本試験は、HAE-1型または2型の日本人HAE患者を対象にC1-INH皮下投与の有効性、PK、安全性を検討する前向き、非盲検、多施設共同、単群の第3相試験である。治験実施計画書およびすべての改訂事項は、試験に参加した各医療機関の治験審査委員会により承認を受けた。また、試験の組入れ/除外基準および評価項目は先行して実施された海外第3相試験²⁰⁾と同様とし、本試験の結果を記述的に比較・検討できるように設計された。

本試験は2020年6月2日~2021年4月28日に日本の医療機関10施設で実施され、スクリーニング期 (最長4週間)、導入期 (最長8週間)、治療期 (16週間)、PKおよび薬力学 (pharmacodynamics : PD) 用の検体採取のための追跡調査期 (2週間) から構成された (図1)。スクリーニング検査で確認する主な組入れ基準は、HAE-1型または2型の臨床診断を受けている12歳以上の日本人であること、スクリーニング来院前3カ月以内の連続する2カ月間で4回以上のHAE発作が診療記録に記載されていることであった。組入れ時



図1 試験デザイン

にHAE予防薬を使用している患者は、導入期開始時に使用を中止することとした。導入期終了後、治療期に移行する患者の主な組入れ基準は、導入期中にHAE発作を発現（連続する4週間に2回以上の発作、または最初の2週間に1回以上の発作）、C1-INH活性（基準値70~130%）が50%未満、C4蛋白質濃度が基準値（16~38mg/dL）未満であった。治療期への移行の主な除外基準は、抗凝固療法を要する動脈血栓症もしくは静脈血栓症の病歴あり、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、C1-INH製剤または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ことであった。すべての組入れ基準および除外基準については、別表1および別表2を参照のこと。

2. 用法・用量

C1-INHは日本以外の国で承認されている用量と同様に、1回につき60IU/kgを週2回皮下投与した²¹⁾。初回投与および最終投与は実

施医療機関で行い、その他の投与はすべて、自宅での自己投与またはトレーニングを受けた介護者が投与を行うこととした。試験期間中（スクリーニングから試験終了時まで）に治験薬の投与以外に許容された治療は、導入期および治療期に外科的治療を行う場合に実施されるHAE急性発作の予防薬投与またはレスキュー薬（静注用C1-INHなど）の投与とした。

3. 評価方法

治療期の臨床的有効性の評価は、被験者自身が日誌に記録したデータ（HAEの症状、レスキュー薬の使用、C1-INH皮下投与の詳細、有害事象など）を用いて治験責任医師/分担医師が行った。また、各発作の重症度は治験責任医師/分担医師が被験者の記録に基づいて判定することとし、日常活動への影響、レスキュー薬の使用、および医療支援の要否（入院など）に応じて分類した（付録参照）。QoLに関しては、Angioedema Quality of Life（AE-QoL）質問票のほか、Subject's

Global Assessment of Response to Therapy (SGART) 質問票および Investigator's Global Assessment of Response to Therapy (IGART) 質問票を使用し、被験者の報告および治験責任医師/分担医師の報告に基づくアウトカムを評価した。安全性および PK/PD の評価には、治療期に採取した尿検体および血液検体を使用した。PK/PD の評価では血液検体における C1-INH 活性、C1-INH 蛋白質濃度および C4 蛋白質濃度を測定した。血漿中の C1-INH 活性の測定にはバリデートされた発色アッセイ法 (Berichrom C1-inhibitor, Siemens, Eschborn, ドイツ, 基準値: 70~130%) を用い、C4 蛋白質の測定には信頼性が検証された比濁分析法 (C4 reagent, Beckman Coulter, 基準値: 16~38 mg/dL) を用いた。最終投与 (Week 16) 後の C1-INH 活性に関する PK パラメータは、ノンコンパートメント法を用いて算出した。治療期および追跡調査期に実施した有効性/安全性評価、PK/PD の評価のスケジュールを別表 3 に示す。

4. 評価項目

本試験の主要目的は、日本人の HAE 患者を対象として、C1-INH を皮下投与した時の有効性および PK を評価することであった。主要評価項目は有効性と PK で設定し、それぞれ「導入期および治療期に発現した 1 カ月あたりの HAE の発作回数 (各期間の参加日数で調整; 以降、調整済み HAE 発作回数とする)」および「治療期の最終投与 (Week 16 に実施) 後の C1-INH 活性」とした。副次評価項目は、有効性、安全性、PK、PD、QoL 関連の項目とした。具体的には、治療期の 1 カ月あたりの調整済み HAE 発作回数が導入期と比較して相対的に 90% 以上、70% 以上、50% 以上減少した被験者の割合、中等度または重度の調整済み HAE 発作回数を導入期と治療期で比較した時の相対的減少率、レスキュー薬使用回数 (各期間の参加日数で調整) を導入期と治療期で比較した時の相対的減少率、C1-INH

皮下投与の安全性および忍容性 (有害事象の発現で評価)、C1-INH 活性/C1-INH 蛋白質濃度/C4 蛋白質濃度のトラフ値の平均値、AE-QoL/SGART/IGART 質問票のスコアを評価した。AE-QoL, SGART, IGART を用いた評価方法の詳細、ならびに HAE 発作の重症度の規定因子は、付録: 方法に関する補足資料の項を参照のこと。

5. 統計手法

予定被験者数は、HAE が希少疾患であり日本国内の患者数が少ないことを考慮して設定された。本試験はサンプルサイズが小さく、かつ 8 例以上の被験者が C1-INH 皮下投与を 12 週間以上行うことと規定されていたため、欠測値の補完は行わなかった。連続変数は要約し、その他の記述統計量は必要に応じて報告に含めた。統計学的検定は探索的な目的でのみ実施し、特に明記しない限り両側有意水準は 5% とした。統計解析の対象集団は、Full Analysis Set (FAS: 同意を取得し、治療期に組み入れられたすべての被験者)、Safety Analysis Set (SAF: FAS のうち C1-INH を 1 回以上皮下投与されたすべての被験者)、Per Protocol Set (PP Set: FAS のうち治験実施計画書を遵守して試験治療が行われた被験者)、QoL Analysis Set (QoL Set: FAS 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) とした。有効性の主解析は FAS および PP Set を用いて行った。PK 解析対象集団は FAS のうち C1-INH を 1 回以上皮下投与され、測定可能な濃度データが 1 つ以上得られているすべての被験者、PD の解析対象集団は SAF のうち血液を採取し C4 蛋白質の解析が行われた被験者とした。

II 結果

1. 被験者の内訳および背景

スクリーニング期に 10 例が適格と判定され組み入れられたが、そのうち 1 例は導入期の

適格性基準を満たさなかった。除外された1例を除く9例が治療期へ移行し、試験を完了したため、FAS, SAF, PP Set, QoL Set, PK解析対象集団, PD解析対象集団は9例であった(図2)。FASおよびPP Setは同じ例数(9例)であったため、有効性の結果はFASの結果のみ報告することとした。

9例のうち66.7%が女性であり、年齢の平均値は37.9歳(範囲:17~50歳)であった(表1)。被験者の大部分(88.9%)はHAE-1型の診断を受けており、スクリーニング前またはHAE予防治療の開始前3カ月以内に発現したHAE発作回数(観察期間の日数で調整)の平均値は3.7回(標準偏差[standard deviation:SD]:3.7)であった。

2. 主要評価項目

有効性の主要評価項目を解析した結果、CI-INH皮下投与により1カ月あたりの調整済みHAE発作回数の平均値は減少し、導入期の3.7回に対して治療期は0.3回であった。また、被験者内で比較した導入期と治療期の発作回数の差は、統計学的に有意であった($p=0.004$ [探索的解析]) (図3)。

PKに関する主要評価項目である治療期終了時のCI-INH活性を解析した結果、CI-INH最終投与(Week 16)時のトラフ値(trough concentration: C_{trough})の平均値は59.8%であり、血中濃度-時間曲線下面積の投与期間終了時点(area under the plasma concentration-time curve to the end of the dosing period: $AUC_{0-\text{tau}}$)および最終検体採取時点(area under the plasma concentration-time curve to the last sample: $AUC_{0-\text{last}}$)の平均値は、それぞれ5317h・%および13092h・%であった(表2)。

主要評価項目について性別によるサブグループ解析を行った結果、男性/女性のいずれについても、1カ月あたりの調整済みHAE発作回数は導入期から治療期で減少した(導入期および治療期の平均値[SD]:男性では

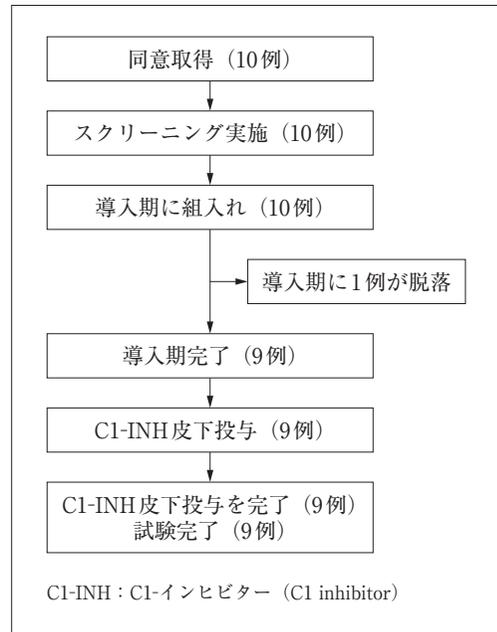


図2 被験者の内訳

それぞれ3.0 [0.8] および0.2 [0.4], 女性では4.1 [1.1] および0.3 [0.6])。

3. 有効性に関する副次評価項目

全例(9例)において、治療期の1カ月あたりの調整済みHAE発作回数は導入期と比較して相対的に50%以上減少した。なお、治療期にHAE発作が発現しなかった(HAE発作回数が導入期との比較で100%減少した)のは6例(66.7%)であった。また、治療期に導入期と比較して相対的に70%以上のHAE発作の減少が認められたのは7例(77.8%), 90%以上の減少が認められたのは6例(66.7%)であった(別図1)。導入期に対する治療期の調整済みHAE発作回数の相対的減少率の中央値は100%(四分位範囲:84.9~100)であった。

CI-INH皮下投与により、治療期に発現した中等度または重度の調整済みHAE発作回数は導入期と比べて有意な減少が認められた(平均値の減少率:88.8%, $p=0.008$ [探索的解析]) (別表4)。導入期(最長8週間)には、

表1 ベースライン時の患者背景

項目	FAS (N=9)
年齢 (歳)	
平均値 (SD)	37.9 (11.4)
最小値, 最大値	17, 50
中央値	41.0
年齢群, n (%)	
12~17歳未満	0
17~65歳未満	9 (100.0)
12~20歳未満	1 (11.1)
20~65歳未満	8 (88.9)
65歳以上	0
性別, n (%)	
女性	6 (66.7)
男性	3 (33.3)
人種, n (%)	
日本人	9 (100.0)
体重 (kg)	
平均値 (SD)	68.7 (8.3)
最小値, 最大値	57, 79
中央値	73.0
BMI (kg/m ²)	
平均値 (SD)	25.8 (3.2)
最小値, 最大値	21.5, 30.0
中央値	26.0
HAE型, n (%)	
1型	8 (88.9)
2型	1 (11.1)
スクリーニング前またはHAE予防治療の 開始前3カ月以内に発現したHAE発作回数	
平均値 (SD)	11.2 (11.0)
最小値, 最大値	4.0, 40.0
中央値	9.0
25, 75パーセンタイル	7.0, 9.0
スクリーニング前またはHAE予防治療の 開始前3カ月以内に発現したHAE発作回数 (観察期間の日数で調整)	
平均値 (SD)	3.7 (3.7)
最小値, 最大値	1.3, 13.3
中央値	3.0

BMI: ボディマス指数 (body mass index), FAS: Full Analysis Set, HAE: 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema), SD: 標準偏差 (standard deviation)

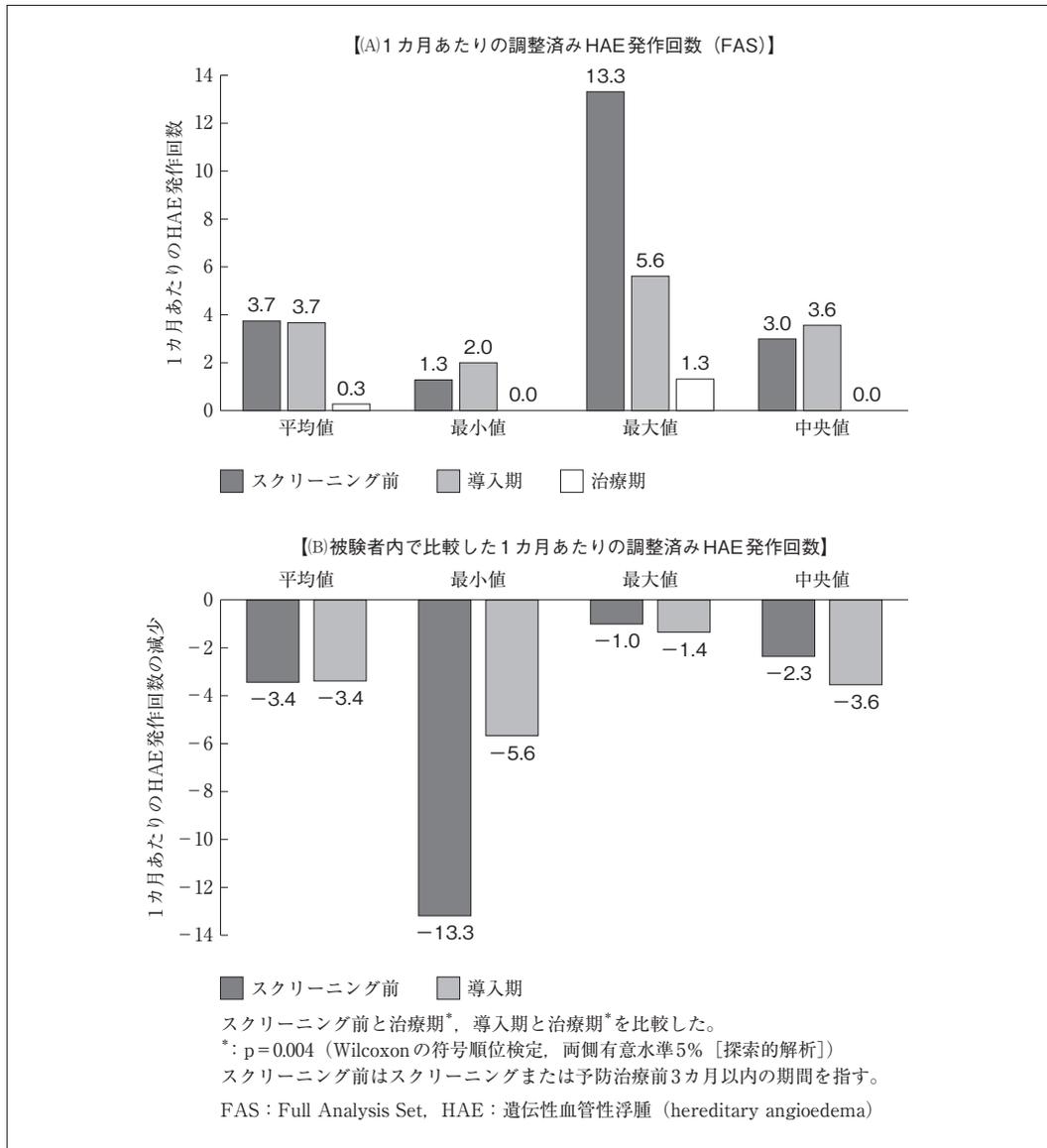


図3 主要評価項目の解析結果

中等度または重度のHAE発作が8例で17件発現し、治療期（最長16週間）には中等度のHAE発作が3例で8件発現した。治療期に重度のHAE発作の発現は報告されなかった。

C1-INHの皮下投与により、1カ月あたりのHAE発作に対するレスキュー薬の調整済み使用回数は導入期の平均4.6回に対して治療

期には平均0.3回に減少し、相対的減少率の平均値は85.0%であった（別表5）。

4. 薬物動態および薬力学に関する副次評価項目

C1-INH皮下投与の結果、C1-INH活性、C1-INH蛋白質濃度、C4蛋白質濃度の上昇が認められた。これらの3項目はいずれもWeek 3

表2 Week 16のC1-INH活性のPKパラメータ (PK解析対象集団)

	$C_{\text{trough}}^{\dagger}$ (%)	$AUC_{0-\text{tau}}$ (h · %)	$AUC_{0-\text{last}}$ (h · %)
n	9	9	9
平均値 (SD)	59.8 (19.5)	5317 (1348)	13092 (3835)
中央値	61.7	5391	12286
最小値, 最大値	23.0, 93.7	2989, 7672	8506, 20761

\dagger : 投与前濃度

$AUC_{0-\text{last}}$: 最終検体採取時点までの血中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve to the last sample), $AUC_{0-\text{tau}}$: 投与期間終了時点までの血中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve to the end of the dosing period), C1-INH: C1-インヒビター (C1 inhibitor), C_{trough} : トラフ濃度 (trough concentration), h: 時間 (hour), PK: 薬物動態 (pharmacokinetics), SD: 標準偏差 (standard deviation)

に定常状態に達するとみられ, Week 3~16には一定の活性/蛋白質濃度が保たれていた。C1-INH活性(平均値)はベースライン時では26.1%であったが, Week 3, 7, 11, 16にはそれぞれ74.4%, 66.3%, 67.0%, 59.8%に上昇した(図4)。C1-INH活性の基準値下限は70%であり, 今回得られた活性はそれに近い値であった。C1-INH蛋白質濃度(平均値)もC1-INH皮下投与中に上昇し, ベースライン時では0.085mg/mLであったが, Week 3, 7, 11, 16にはそれぞれ0.208mg/mL, 0.196mg/mL, 0.210mg/mL, 0.186mg/mLに到達した(別図2)。同様の傾向がC4蛋白質濃度(平均値)でも認められ, ベースライン時では5.9mg/dLであったが, Week 3, 7, 11, 16にはそれぞれ17.7mg/dL, 16.3mg/dL, 18.0mg/dL, 15.7mg/dLに上昇した(別図3)。治療期終了後には, 3項目すべてで経時的な減少が認められた。

5. 患者報告アウトカム

C1-INH皮下投与の治療期終了時点で, AE-QoL質問票の4領域(機能, 疲労/気分, 恐怖/羞恥, 栄養)のすべてにおいてベースライン時からの改善が認められた。AE-QoL総スコアは臨床的に意義のあるQoLの改善(6ポイ

ント以上の減少)を示した(別表6)²²⁾。

SGART質問票を用いた評価では, Week 16にすべての被験者が治療反応性について「中等度の改善」または「著明な改善」と回答しており, 「著明な改善」と回答した被験者は66.7%であった(別表7)。同様に, 治験責任医師/分担医師によるIGART質問票を用いた評価でも, すべての医師が被験者の治療反応性を「中等度の改善」または「著明な改善」と回答しており, 医師の88.9%が被験者の治療への評価が「著明な改善」と回答した。

6. 安全性

本試験において, 死亡, 重篤な有害事象, 試験中止に至った有害事象は発生しなかった(表3)。治験薬投与下で7例に全109件の有害事象が発現した。有害事象の大部分は軽度(101件)であり, 中等度は1件のみ, 重度は7件報告された。報告された有害事象の多く(109件中107件)は, 試験期間終了時まで回復が認められた。例外は, 軽度の背部痛の「軽快」が1件, 軽度の腹部膨満の「未回復」が1件であった。

最も多く発現した有害事象の1つは注射部位反応で, 3例で44件発生した(別表8)。注射部位反応は主に注射後24時間以内に発現

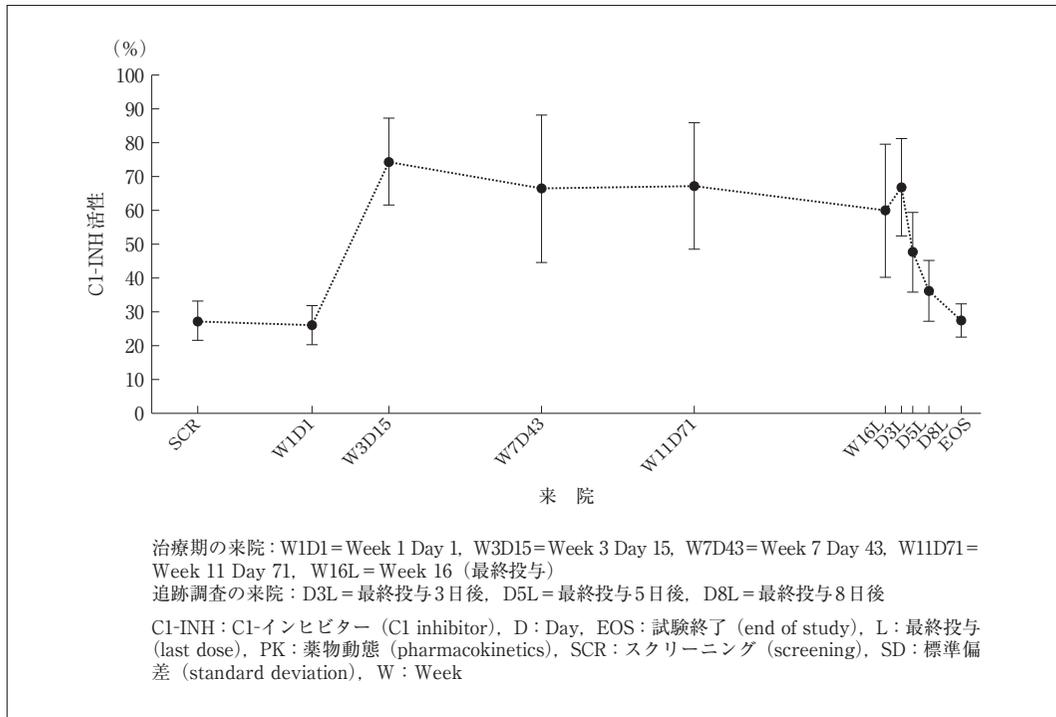


図4 C1-INHの皮下投与中および最終投与後のC1-INH活性の平均値 (SD) (PK解析対象集団)

し (38/44件), 2日以内に回復した (30/44件)。これらの注射部位反応を医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) の基本語 (Preferred Term: PT) に従ってさらに分類すると, その内訳は注射部位疼痛 (3件), 注射部位紅斑 (25件), 注射部位反応 (16件) であった。ただし, C1-INH皮下投与に際して, ほとんどの場合 (235/277件, 84.8%) で注射部位反応は伴わなかった。

注射部位反応に加えて, 腹部膨満, 挫傷, 上咽頭炎が2例で報告された。全有害事象のリスト (MedDRA PTで分類) を別表9に示す。全有害事象のうち, C1-INH投与との因果関係があると判断された有害事象は3例で62件発生した。その内訳は, 注射部位紅斑 (25件), 注射部位反応 (16件), 注射部位疼痛 (3件) および倦怠感 (19件) であった。また, 血栓塞栓性事象, 敗血症, 菌血症, ウイルス

血症, 真菌血症の報告はなく, 全身性アナフィラキシーおよび過敏症の発現も認められなかった。本試験の期間中に生化学検査, 血液学的検査, 凝固検査, 尿検査の結果に関して, 臨床的に問題となる異常値またはベースライン時からの変化は認められなかった。

III 考察

この第3相試験により, 日本人のHAE-1型および2型患者の発作予防にC1-INH皮下投与が有効であることが示された。治療期 (16週間) の1カ月あたりの調整済みHAE発作回数の中央値は95%減少し, 多くの被験者は発作を経験しなかった。また, C1-INH皮下投与により発作回数が減少しただけでなく, HAE発作の重症度も低下しており, 重症度の低下に伴ってレスキュー薬の使用回数も減少した。これらはC1-INH皮下投与を評価し

表3 試験中に報告された有害事象の要約 (SAF)

	SAF (N=9)			
	n	(%)	発現件数	頻度/年 [†]
治験薬投与下で発現した有害事象	7	77.8	109	37.6
治験薬との因果関係あり	3	33.3	62	21.4
治験薬との因果関係なし	6	66.7	47	16.2
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係あり	0	0	0	0
注射部位反応	3	33.3	44	15.2
治験薬との因果関係あり	2	22.2	43	14.8
重症度 [‡]				
軽度	7	77.8	101	34.8
中等度	1	11.1	1	0.3
重度	1	11.1	7	2.4
転帰				
回復	7	77.8	107	36.9
軽快	1	11.1	1	0.3
回復したが後遺症あり	0	0	0	0
未回復	1	11.1	1	0.3
死亡 (治験薬と因果関係のある有害事象に起因)	0	0	0	0
不明	0	0	0	0

[†]: 頻度/年 = (発現件数)/(治療期間の日数)/365.25日

[‡]: 軽度の有害事象の定義は、通常、一過性で最小限の治療/治療的介入のみを要するものとした。軽度の有害事象は、概して日常生活での普通の活動に支障がない。中等度の有害事象は、症状に応じた治療的介入の追加により通常緩和されるが、日常生活での普通の活動に支障があるものとした。中等度の有害事象は不快感があるものの、被験者に著しいまたは永久的な危害をもたらすものではない。重度の有害事象は、日常生活での普通の活動を妨げたり身体の状態に著しい影響を及ぼしたりするものとし、集中治療が必要な場合がある。

SAF : Safety Analysis Set

た海外第3相試験で得られた知見と同様で、海外試験でもHAE発作回数の有意な減少 ($p < 0.001$ [探索的解析])、中等度または重度の発作が発現した被験者数の減少、重症度の低下に伴うレスキュー薬のニーズの減少が報告されている²⁰⁾。

16週間にわたるC1-INH皮下投与により、

C1-INH活性は基準値の近くまで上昇し、日本人患者集団でもC1-INHの活性が回復することが確認された。この知見も海外第3相試験の結果と合致しており、海外試験でもC1-INH (60IU/kg) の皮下投与開始後にC1-INH活性が上昇し、基準値下限まで近づいた²⁰⁾。

C1-INH皮下投与を16週間実施しても、死

亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は発生せず、日本人患者集団でも忍容性は概ね良好であることが示された。

本試験で得られた有効性の結果および安全性プロファイルは全般的に海外第3相試験と一致しており、HAE発作予防としてのC1-INH皮下投与は日本人のHAE-1型および2型患者にも適用できることが確認された。別途実施された母集団薬物動態解析でも、C1-INH皮下投与のPKは海外試験と同様であることが示唆された²³⁾²⁴⁾。

本試験の限界としては、被験者数が少ないこと、非盲検かつ単群試験であることが挙げられる。HAEは希少疾患であり、日本における推定患者数は2000～3000人である。そのため、本試験への組入れ基準に合致する患者が少数であることは当初より予想されていた。なお、日本の医薬品医療機器総合機構は、導入期と治療期の被験者内比較に使用された被験者数はC1-INH皮下投与の治療効果の評価に十分であると判断している。

日本ではHAE患者のQoL向上を図るために、HAE長期予防薬の選択肢が増えることが強く求められている。本試験ではC1-INH皮下投与により、HAE発作回数およびレスキュー薬の使用回数が減少したことに加え、ベースライン時と比べて治療期にAE-QoL質問票の全4領域（機能、疲労/気分、恐怖/羞恥、栄養）の改善、AE-QoL総スコアの臨床的に意義のある改善が認められた。

本試験の結果から、日本人のHAE-1型または2型患者の発作予防に関して、C1-INH 60IU/kgの週2回皮下投与は有効かつQoLの改善に有用である可能性が示された。また、これらの結果にはC1-INH活性の上昇と維持が寄与していると考えられる。

<謝辞>

本試験はCSLベーリング株式会社の資金提供により実施された。福永 淳先生（神戸大学，神戸，日

本），名嘉真武國先生（久留米大学，久留米，日本），山中恵一先生（三重大学大学院医学系研究科，津，日本）には、治験責任医師として多大なご協力をいただいた。原稿作成時の編集作業については、CSLベーリングによる資金提供のもと、OPEN Health Communicationsの支援を受けた。本試験に参加いただいた患者様とご家族、医師、医療機関スタッフの皆様へ感謝する。和訳の作成はCSLベーリング株式会社の資金提供のもと、シュプリンガー・ヘルスケアが支援を行った。

利益相反

福田知雄はエーザイ株式会社および佐藤製薬株式会社から謝礼金（講演料等）を受領している。Iris Jacobs, John-Philip Lawo, Fiona Glassman, 赤真秀人はCSLベーリングの社員である。秀 道広はBioCryst Pharmaceuticals, CSLベーリング株式会社、武田薬品工業株式会社および鳥居薬品株式会社から謝礼金（講演料等）を受領している。大澤 勲は武田薬品工業株式会社および鳥居薬品株式会社から謝礼金（講演料等）を受領している。その他の著者については利益相反はない。

著者の貢献

Iris Jacobs, John-Philip Lawo, Fiona Glassman, 赤真秀人は試験デザインの立案を行った。データ解析・原稿執筆には全著者が関与した。福田知雄，山上啓子，川畑仁人，鈴木勇三，佐々木善浩，宮城敬は被験者の募集およびデータの収集を行った。John-Philip Lawo, Fiona Glassman, 秀 道広はデータ解析を支援した。原稿の修正には全著者が関与した。Iris Jacobs, John-Philip Lawo, Fiona Glassman, 赤真秀人は結果の解釈に貢献した。秀 道広および大澤 勲は治験責任医師の立場からの解釈および助言を行った。最終原稿は全著者により承認された。

文 献

- 1) Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary angioneurotic edema: Two genetic variants. *Science*. 1965; **148**: 957-958.

- 2) Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010 ; **6** : 15.
- 3) Fields T, Ghebrehiwet B, Kaplan AP. Kinin formation in hereditary angioedema plasma : evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin. *J Allergy Clin Immunol.* 1983 ; **72** : 54-60.
- 4) Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, et al. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet.* 1998 ; **351** : 1693-1697.
- 5) Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency : biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992 ; **71** : 206-215.
- 6) Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022 ; **77** : 1961-1990.
- 7) Zuraw BL. Hereditary angioedema : a current state-of-the-art review, IV : short-and long-term treatment of hereditary angioedema : out with the old and in with the new ? . *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 ; **100** : S13-S18.
- 8) Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018 ; **73** : 1575-1596.
- 9) Lumry WR, Craig T, Zuraw B, et al. Health-related quality of life with subcutaneous C1-inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 ; **6** : 1733-1741.e3.
- 10) Anderson J, Maina N. Reviewing clinical considerations and guideline recommendations of C1 inhibitor prophylaxis for hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy.* 2022 ; **12** : e12092.
- 11) Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy.* 2015 ; **70** : 1319-1328.
- 12) Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema : a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 ; **13** : 73.
- 13) Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, et al. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. *Allergol Int.* 2012 ; **61** : 559-562.
- 14) Ohsawa I, Honda D, Hisada A, et al. Clinical features of hereditary and mast cell-mediated angioedema focusing on the differential diagnosis in Japanese patients. *Intern Med.* 2018 ; **57** : 319-324.
- 15) Hide M, Horiuchi T, Ohsawa I, et al. Management of hereditary angioedema in Japan : Focus on icatibant for the treatment of acute attacks. *Allergol Int.* 2021 ; **70** : 45-54.
- 16) CSL Behring Receives European Health Authorities' Approval of Berinert[®] for Short-Term Prophylaxis in Adults and Children. <https://newsroom.csl.com/2013-04-16-CSL-Behring-Receives-European-Health-Authorities-Approval-of-Berinert-R-for-Short-Term-Prophylaxis-in-Adults-and-Children> [Accessed 8 December 2023].
- 17) BioCryst. BioCryst Announces Approval of ORLADEYO[™] (berotralstat) in Japan for the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. <https://ir.biocryst.com/news-releases/news-release-details/biocryst-announces-approval-orladeyotm-berotralstat-japan?msclkid=dfe82>

- 59eb55911ec87d5d6ba5d9da081 [Accessed 13 December 2022].
- 18) HAE International. Japan approves Berinert for short-term prophylaxis. <https://haei.org/japan-approves-berinert-for-short-term-prophylaxis/> [Accessed 13 December 2022].
- 19) Takeda. Takeda's TAKHZYRO® (lanadelumab) Approved in Japan for Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2022/takedas-takhzyro-lanadelumab-approved-in-japan-for-prophylaxis-against-acute-attacks-of-hereditary-angioedema-hae/> [Accessed 13 December 2022].
- 20) Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med.* 2017 ; **376** : 1131-1140.
- 21) CSL Behring. Berinert®2000/3000 Summary of Product Characteristics. <https://labeling.cslbehring.com/SMPC/EU/Berinert/EN/Berinert-2000-3000-SPC.pdf> [Accessed 13 December 2022].
- 22) Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, et al. The angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL)- assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2016 ; **71** : 1203-1209.
- 23) Glassman F, Sharma A, Lawo JPほか. 日本人遺伝性血管性浮腫患者におけるC1-esterase inhibitorの母集団薬物動態解析. 学会抄録(口頭発表). 第71回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 2022年10月7~9日.
- 24) 山上啓子, 福田知雄, 川畑仁人ほか. 日本人遺伝性血管性浮腫(HAE)患者を対象としたC1-インアクチベーター(C1-INH)皮下投与の第3相臨床試験. 学会抄録(口頭発表). 第71回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 2022年10月7~9日.

**Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Subcutaneous C1-Esterase Inhibitor
as Prophylaxis in Japanese Patients with Hereditary Angioedema :
Results of a Phase 3 Study (Secondary Publication)**

Tomoo Fukuda¹, Keiko Yamagami², Kimito Kawahata³, Yuzo Suzuki⁴,
Yoshihiro Sasaki⁵, Takashi Miyagi⁶, Iris Jacobs⁷, John-Philip Lawo⁸, Fiona Glassman⁷,
Hideto Akama⁹, Michihiro Hide^{10,11} and Isao Ohsawa¹²

- 1 : *Department of Dermatology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Saitama, Japan*
2 : *Department of Internal Medicine, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan*
3 : *Department of Rheumatology and Allergology, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan*
4 : *Department of Respiratory Medicine, Clover Hospital, Kanagawa, Japan*
5 : *Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Disaster Medical Center, Tokyo, Japan*
6 : *Department of Hematology, Heart-Life Hospital, Okinawa, Japan*
7 : *CSL Behring, King of Prussia, PA, USA*
8 : *CSL Behring Innovation GmbH, Marburg, Germany*
9 : *CSL Behring Japan, Tokyo, Japan*
10 : *Department of Dermatology, Hiroshima University, Hiroshima, Japan*
11 : *Department of Dermatology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Hiroshima, Japan*
12 : *Department of Nephrology, Saiyu Soka Hospital, Saitama, Japan*

Corresponding author : Tomoo Fukuda
Department of Dermatology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University
1981 Kamoda, Kawagoe, Saitama 350-8550, Japan
E-mail : fukuda@saitama-med.ac.jp

Abstract

Background : Hereditary angioedema (HAE) is a rare and potentially life-threatening genetic disorder characterized by recurrent attacks of angioedema. HAE types I and II result from deficient or dysfunctional C1-esterase inhibitor (C1-INH). This Phase 3 study assessed the efficacy, pharmacokinetics (PK), and safety of subcutaneous (SC) C1-INH in Japanese patients with HAE.

Methods : The prospective, open-label, multicenter, single-arm Phase 3 study recruited patients with HAE types I or II to an initial run-in period, followed by a 16-week treatment period where patients received 60 IU/kg C1-INH (SC) twice weekly. The two primary endpoints were the time-normalized number of HAE attacks per month and C1-INH functional activity at Week 16.

Results : Nine patients entered the treatment period and completed the study. Treatment with C1-INH (SC) significantly reduced the mean monthly attack rate from 3.7 during the run-in period to 0.3 during treatment (exploratory p value of within-patient comparison = 0.004). After the last dose of C1-INH (SC) at Week 16, the mean trough concentration of C1-INH was 59.8%, and the mean area under the plasma concentration-time curve to the end of the dosing period and to the last sample

were 5317.1 and 13091.5 h · %, respectively. During the study, there were no deaths, serious adverse events, or adverse events leading to study discontinuation.

Conclusions : C1-INH (SC) (60 IU/kg twice weekly) was efficacious and well tolerated as a prophylaxis against HAE attacks in Japanese patients with HAE types I or II, which was supported by the increased and maintained C1-INH functional activity. (EudraCT Number 2019-003921-99 ; JapicCTI-205273)

This paper is the Japanese translation from the authors' previous work [Fukuda T, Yamagami K, Kawahata K, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of subcutaneous C1-esterase inhibitor as prophylaxis in Japanese patients with hereditary angioedema : Results of a Phase 3 study. *Allergol Int.* 2023 ; 72 : 451-457 (in English)]. The authors obtained permission from the Japanese Society of Allergology (copyright owner of the original work) to submit the paper.

Key words : complement C1 inhibitor protein, hereditary angioedema types I and II, injections, subcutaneous, pharmacokinetics

付録：方法に関する補足資料

患者および治験責任医師/分担医師の報告に基づくアウトカム

Angioedema Quality of Life (AE-QoL) 質問票は検証済みの質問票であり、機能、疲労/気分、恐怖/羞恥、栄養の4領域で構成されている¹⁾。スコアが高いほど生活の質が大きく損なわれていることを示しており、遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema : HAE) の患者では6ポイントの変化が臨床的に意義のある変化と判断される²⁾。AE-QoL日本語版は、日本人HAE患者において、有効で信頼できる質問票であることが確認されている³⁾。被験者は治療期のWeek 1 Day 1 (ベースライン時) およびWeek 16にAE-QoL質問票に回答することとした。

Subject's Global Assessment of Response to Therapy (SGART) およびInvestigator's Global Assessment of Response to Therapy (IGART) はそれぞれ、患者および治験責任医師/分担医師が治療を評価するための質問票であり、以下のいずれかで判定する。

1. 改善なし—悪化またはまったく効果がない、治療を受け入れられない
2. ほぼ改善なし—ごくわずかに効果がある、治療を受け入れられない
3. 軽度の改善—ある程度効果がある、治療を受け入れられるものの不十分
4. 中等度の改善—十分に効果がある、治療を受け入れられる
5. 著明な改善—著しく効果がある、想像できる限り最もよい

患者および治験責任医師/分担医師による質問票への回答は治療期のWeek 16に完了した。

HAE発作の重症度の評価

各HAE発作の重症度 (軽度, 中等度, 重度) は, 治験責任医師/分担医師または指名さ

れた担当者が発作に対する被験者の記録に基づいて評価し, 最も重い症状を反映した。発作重症度の規定因子を以下に示す。

1. 軽度

- ・ HAE発作による日常生活への影響はほとんどまたはまったくない
- ・ HAE発作に対してレスキュー薬の使用を要しない
- ・ 発作時の症状に対して場合により他の併用薬 (鎮痛薬など) が使用される

2. 中等度

- ・ HAE発作により日常生活に支障がある
- ・ 日常生活を通常どおり行うには何らかの助けを要する
- ・ HAE発作に対してレスキュー薬が使用される可能性がある

3. 重度

- ・ HAE発作により日常生活に著しい制限を受ける
- ・ 医療 (外来受診, あるいは救急診療部受診または入院など) が必要な場合がある
- ・ HAE発作に対してレスキュー薬が使用される

参 考 文 献

- 1) Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012 ; **67** : 1289-1298.
- 2) Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, et al. The angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016 ; **71** : 1203-1209.
- 3) Morioke S, Takahagi S, Kawano R, et al. A validation study of the Japanese version of the angioedema activity score (AAS) and the angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL). *Allergol Int*. 2021 ; **70** : 471-479.

別表1 組入れ基準

スクリーニング期および導入期

文書による同意取得時に12歳以上の男性または女性。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ともに被験者の親または法定代理人の文書による同意も取得しなければならない。

HAE-1型または2型と臨床診断を受けている日本人（人種は治験責任医師/分担医師が判定）

スクリーニング来院前3か月以内の連続する2か月間に4回以上のHAE発作を発現したことが診療記録に記載されている患者

注：治験参加候補者が、スクリーニング来院前3か月以内に積極的なHAE予防治療を受けている場合には、予防治療の開始前3か月以内の連続する2か月間に4回以上のHAE発作の発現が記録されていればよい。

治験責任医師/分担医師がHAE発作を急性期治療薬のみを用いた治療で適切に管理できると判断した患者

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼまた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倍以上の患者のうち、上昇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患者

治療期

以下の臨床検査結果（院内測定または中央測定）が記録されている患者：

- a. C1-INH活性が基準値の50%未満、かつ
- b. C4蛋白質濃度が基準値未満

血液学的検査、生化学検査、凝固検査、尿検査、バイタルサインおよび身体検査で臨床的に重要な異常がない、またはC1-INH皮下投与の評価もしくは試験の円滑な実施の妨げとなり得る症状がないと治験責任医師/分担医師が判断した患者

導入期の中に以下を満たした患者：

- a. 連続する4週間にHAE発作が2回以上発現、または
- b. 最初の2週間にHAE発作が1回以上発現

C1-INH：C1-インヒビター（C1 inhibitor）、C4：補体第4成分（complement component 4）、HAE：遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema）

別表2 除外基準（全試験期間）

抗凝固療法を要する動脈血栓症もしくは静脈血栓症の病歴がある、または臨牀的に重要な血栓形成促進リスクを有する患者
スクリーニング来院時点で悪性腫瘍を有する患者
C1-INH製剤または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患者
導入期のDay 1までにHAE発作予防のために行われる3~4日ごとの静注用C1-INHの投与を中止できない、または本試験の期間中にHAE発作予防のための静注用C1-INHの使用を予定している患者
治験責任医師/分担医師がC1-INH皮下投与の評価または試験の円滑な実施の妨げとなり得る症状があると認めた患者
治験責任医師/分担医師がオンデマンド治療（単独または補助療法併用）を行ってもHAE発作を適切に管理できないと判断した患者
HAEを管理する上で臨牀的に重要な既往歴（C1-INH療法への反応不良）を有する患者
治験薬または治験薬の添加剤に対し過敏症を有する、またはその疑いがある患者
スクリーニング来院時の血液学的検査、生化学検査または尿検査結果で異常が認められ、治験責任医師/分担医師によりその異常が重大であり、試験データに影響を及ぼす可能性があると判断された患者
スクリーニング来院前3カ月以内にホルモン避妊療法もしくはホルモン補充療法を開始、またはその用量を変更した女性
スクリーニング来院時に妊娠している、または本試験の期間中に妊娠を予定している患者
授乳婦
スクリーニング来院前30日以内に別の臨床試験（介入性を有する研究）に参加した、または本試験の期間中に別の臨床試験への参加を予定している患者
本試験の期間中に併用が禁止されている療法を受けている患者
本人またはその法定代理人が、試験の原則、内容、起こり得る結果を理解することが不可能な精神状態の場合
治験責任医師/分担医師が何らかの理由により本試験への参加に不適切と判断した患者
本試験の計画および/または実施に関与している患者（適用対象：CSLベアリング株式会社の従業員および被扶養者、実施医療機関のスタッフ、協業する事業者）

C1-INH：C1-インヒビター（C1 inhibitor）、HAE：遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema）

別表3 治療期および追跡調査期の有効性, 安全性, PK/PDの

試験期	治療期 [†]				
	1	3	7	11	16
Week	1	3	7	11	16
来院 (Day)	1	15	43	71	106 [§]
許容範囲	NA	±3日	±3日	±3日	±3日
評価					
実施医療機関への来院 [¶]	X	X	X	X	X
適格性の確認	X				
診察	X	X	X	X	X
バイタルサイン ^{††}	X	X	X	X	X
AE-QoL 質問票 ^{‡‡}	X				X
IGART/SGART 質問票 ^{‡‡}					X
血液学的検査および生化学的検査用の採血 (各実施医療機関の臨床検査施設)	X ^{§§}		X		
D-ダイマー検査用採血 ^{¶¶}	X ^{§§}		X		
ウイルスの血清学的検査用採血 ^{†††}	X ^{§§}				
C1-INH活性, C1-INH蛋白質および C4蛋白質濃度検査用採血 (各実施医療機関または中央の臨床検査施設)	X ^{§§}	X	X	X	X ^{§§}
抗C1-INH抗体検査用採血	X ^{§§}				
尿検査/尿妊娠検査 (試験紙法) ^{§§§}	X		X		
日誌の閲覧, 確認された発作および レスキュー薬使用のeCRFへの記録	X	X	X	X	X
薬剤の使用記録	X	X	X	X	X
IRTによる皮下注用C1-INHの処方	X	X	X	X	X
被験者への日誌および治験用品の供給	X	X	X	X	
被験者への注射手技 ^{¶¶¶} および用法・用量の 説明・指導, レスキュー薬利用環境の確保, および日誌使用状況の確認 ^{¶¶¶}	X				
実施医療機関での治験薬投与	X				X
過去または現在実施している薬剤投与/治療 有害事象					

[†]: C1-INH (60IU/kg) の皮下投与は, 治療期の Day 1 および Week 16 の来院時以外はすべて, 等間隔と投与または介護者が投与を行った。被験者は自己投与のためのトレーニングを受け, 初回の投与は実施トレーニングを希望した場合は, 次回のC1-INH皮下投与も再トレーニング後に実施医療機関で行い, 治再トレーニングが認められた。なお, 自宅で使用するための皮下注用C1-INHの処方, 被験者または介行わなかった。Week 3, 7, 11には, 可能な限り投与日に近い日に来院を実施するようにした。

[‡]: 試験終了時の来院は, C1-INH最終投与の10~14日後, または被験者が試験中止となった場合に実施し採血は行わなかった。

[§]: 治療期の最終来院は, C1-INHの最終投与日と同日とした。PK/PD検査用検体は実施医療機関で皮下注のいずれかを最終投与とした。

[¶]: Week 16前の来院日は, 各被験者が治験薬投与日と関係なく設定することが認められた。ただし, 投与

^{††}: バイタルサインの検査項目に体重を含めた。

^{‡‡}: 早期中止の場合, AE-QoL, IGARTおよびSGART質問票への回答は不要とした。

^{§§}: C1-INH皮下投与前に採血することとした。

^{¶¶}: HAE発作に対するオンデマンド治療を実施医療機関で受ける場合は, D-ダイマー検査用検体をオンデマンドで陽性記録がない場合に検査した。試験終了/中止来院時に採取された検体で陽性が報告された場合, ヒト免疫不全ウイルス1型および2型, B型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルスの血清学的検査用の検体を

^{†††}: 試験終了時の来院が最終投与10日後の場合は, 最終投与8日後のPK/PD検体採取のための来院は省略

^{§§§}: 尿中β-絨毛性ゴナドトロピン検査。妊娠可能な全女性を対象として実施した。治験責任医師/分担医師
止来院時には, 試験紙による妊娠検査は不要とした。

^{¶¶¶}: 治療期のDay 1後のすべての来院時に, 治験薬投与記録を確認し, 必要に応じて注射手技, 投与レジメ

AE-QoL: Angioedema Quality of Life, C1-INH: C1-インヒビター (C1 inhibitor), C4: 補体第4成分 (complement form), HAE: 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema), IGART: Investigator's Global Assessment of
NA: 該当せず (not applicable), PD: 薬力学 (pharmacodynamics), PK: 薬物動態 (pharmacokinetics),

別表4 1カ月あたりの中重度または重度の調整済みHAE発作回数の相対的減少率 (FAS)

	治療期 (導入期との比較)
n	8
平均値 (SD) (%)	88.8 (16.1)
最小値, 最大値 (%)	64.1, 100.0
中央値 (%)	100
p値*	0.008

*: 探索的解析の検定結果 (Wilcoxonの符号順位検定, 両側有意水準5%)

中等度または重度の調整済みHAE発作回数がいずれかの試験期で算出不能であった場合は, 解析対象から除外した。治療期に重度の発作は報告されなかった。

FAS: Full Analysis Set, HAE: 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema), SD: 標準偏差 (standard deviation)

別表5 1カ月あたりのHAE発作に対する調整済みレスキュー薬の使用回数 (FAS)

	導入期 (N=9)	治療期 (N=9)
平均値 (SD)	4.6 (3.8)	0.3 (0.5)
最小値, 最大値	1.8, 13.0	0.0, 1.3
中央値	2.2	0
被験者内の差 (治療期 - 導入期)		
平均値 (SD)	-4.3 (4.1)	-
最小値, 最大値	-13.0, -0.5	-
中央値	-2.2	-
p値*	0.004	-
レスキュー薬の調整済み使用回数の相対的減少率 (治療期 - 導入期) (%)		
平均値 (SD)	85.0 (25.3)	-
最小値, 最大値	28.3, 100.0	-
中央値	100.0	-

*: 探索的解析の検定結果 (Wilcoxonの符号順位検定, 両側有意水準5%)

FAS: Full Analysis Set, HAE: 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema), SD: 標準偏差 (standard deviation)

別表6 AE-QoL質問票スコアのベースライン時からの変化[†] (QoL Set)

領域	QoL Set (N=9)
機能	
n	9
平均値 (SD)	-27.8 (30.8)
最小値, 最大値	-75.0, 6.3
中央値	-25.0
25, 75パーセンタイル	-56.3, 0.0
疲労/気分	
n	9
平均値 (SD)	-11.1 (22.6)
最小値, 最大値	-40.0, 30.0
中央値	-10.0
25, 75パーセンタイル	-25.0, 0.0
恐怖/羞恥	
n	9
平均値 (SD)	-36.1 (27.2)
最小値, 最大値	-87.5, 0.0
中央値	-29.2
25, 75パーセンタイル	-41.7, -25.0
栄養	
n	9
平均値 (SD)	-12.5 (22.5)
最小値, 最大値	-37.5, 25.0
中央値	-25.0
25, 75パーセンタイル	-25.0, 0.0
総スコア	
n	9
平均値 (SD)	-24.0 (22.9)
最小値, 最大値	-64.7, 10.3
中央値	-25.0
25, 75パーセンタイル	-33.8, -17.7

[†]: ベースライン時からの変化は、各被験者におけるベースライン時 (治療期 Week 1 Day 1) と治療期 Week 16 Day 106間の変化とした。

AE-QoL: Angioedema Quality of Life, QoL: 生活の質 (quality of life), QoL Set: QoL Analysis Set, SD: 標準偏差 (standard deviation)

別表7 Week 16のSGARTおよびIGART質問票の回答 (QoL Set)

回答, n (%)	SGART (N=9)	IGART (N=9)
著明な改善	6 (66.7)	8 (88.9)
中等度の改善	3 (33.3)	1 (11.1)
軽度の改善	0	0
ほぼ改善なし	0	0
改善なし	0	0
中等度の改善または著明な改善の合計	9 (100.0)	9 (100.0)

IGART: Investigator's Global Assessment of Response to Therapy, QoL: 生活の質 (quality of life), QoL Set: QoL Analysis Set, SGART: Subject's Global Assessment of Response to Therapy

別表8 注射部位反応の要約 (SAF)

	SAF (N=9)				
	n	(%) [†]	発現件数	頻度/年 [‡]	発現件数/注射回数 [§]
注射部位反応	3	33.3	44	15.2	0.2
注入後24時間以内	3	33.3	38	13.1	0.1
治験薬投与による発現の疑いあり	3	33.3	44	15.2	0.2
治験薬投与との因果関係あり	2	22.2	43	14.8	0.2
重症度 [¶]					
軽度	3	33.3	36	12.4	0.1
中等度	1	11.1	1	0.3	0.0
重度	1	11.1	7	2.4	0.0
持続期間					
1日	3	33.3	5	—	—
2日	2	22.2	25	—	—
3日	2	22.2	8	—	—
4日以上	2	22.2	6	—	—
転帰					
回復	3	33.3	44	15.2	0.2

[†]: 被験者数 (N) に対する割合 (%)

[‡]: 頻度/年 = (発現件数) / (治療期間の日数) / 365.25 日

[§]: 頻度/注射回数 = (発現件数) / (注射回数)

[¶]: 軽度の有害事象の定義は、通常、一過性で最小限の治療/治療的介入のみを要するものとした。軽度の有害事象は、概して日常生活での普通の活動に支障がない。中等度の有害事象は、症状に応じた治療的介入の追加により通常緩和されるが、日常生活での普通の活動に支障があるものとした。中等度の有害事象は不快感があるものの、被験者に著しいまたは永久的な危害をもたらすものではない。重度の有害事象は、日常生活での普通の活動を妨げたり身体の状態に著しい影響を及ぼしたりするものとし、集中治療が必要な場合がある。注射部位反応はMedDRA PTを参照して臨床的判断に基づき分類した。

MedDRA: 医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities), PT: 基本語 (Preferred Term), SAF: Safety Analysis Set

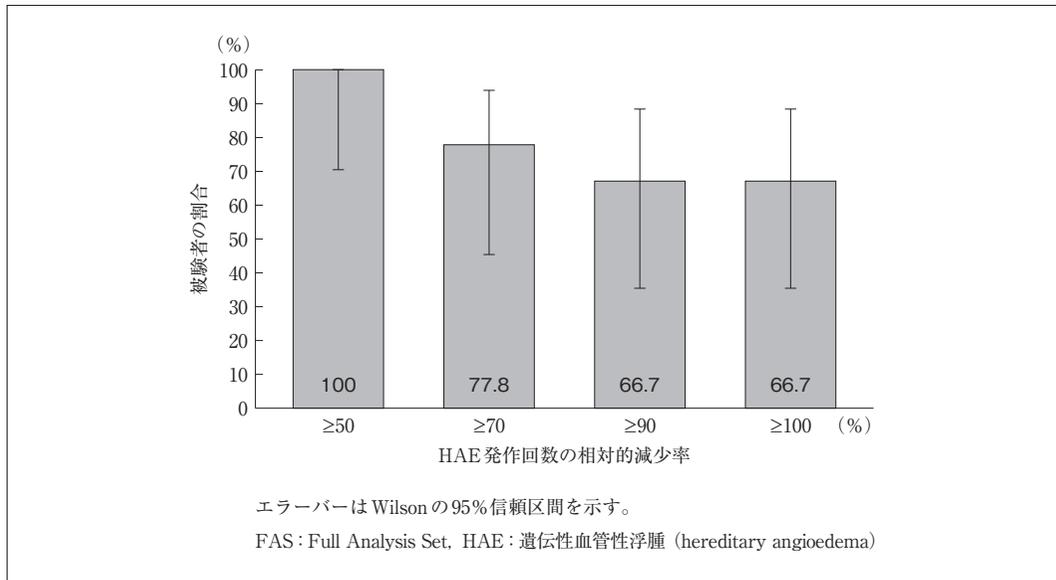
別表9 試験中に報告された有害事象 (MedDRA PT別) (SAF)

MedDRA PT	SAF (N=9)			
	n	(%) [†]	発現件数	頻度/年 [‡]
全有害事象	7	77.8	109	37.6
注射部位疼痛	2	22.2	3	1.0
上咽頭炎	2	22.2	2	0.7
腹部膨満	2	22.2	2	0.7
挫傷	2	22.2	2	0.7
注射部位紅斑	1	11.1	25	8.6
注射部位反応	1	11.1	16	5.5
倦怠感	1	11.1	19	6.6
紅斑	1	11.1	30	10.3
蕁麻疹	1	11.1	4	1.4
水疱	1	11.1	1	0.3
発疹	1	11.1	1	0.3
急性副鼻腔炎	1	11.1	1	0.3
中耳炎	1	11.1	1	0.3
上腹部痛	1	11.1	1	0.3
背部痛	1	11.1	1	0.3

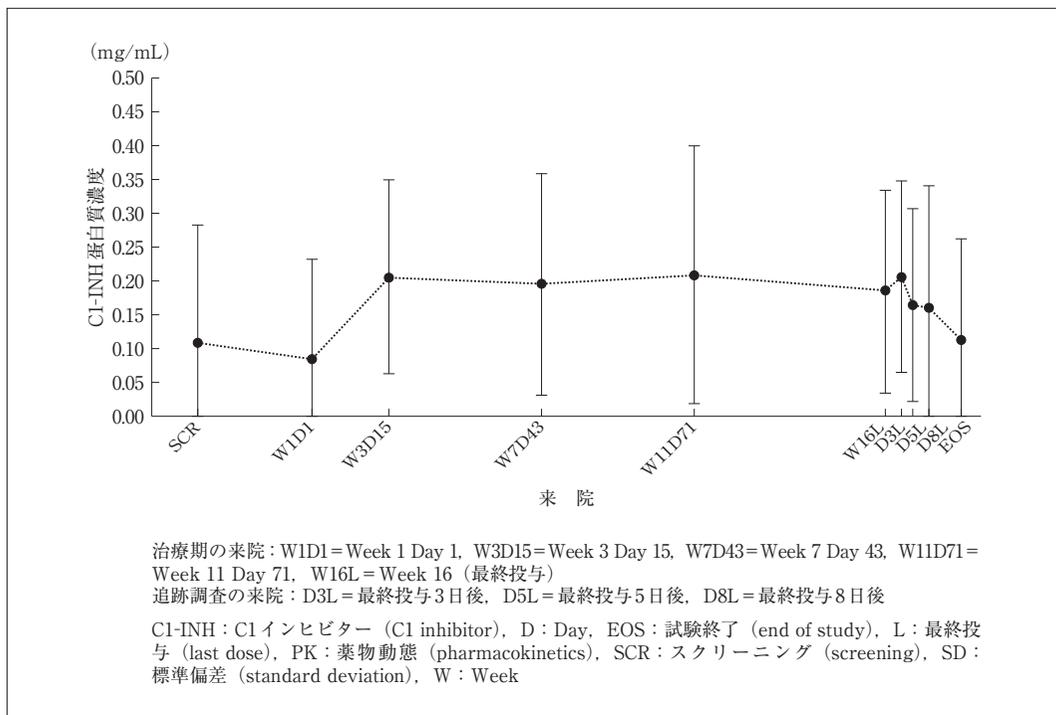
[†] : 被験者数 (N) に対する割合 (%)

[‡] : 頻度/年 = (発現件数) / (治療期間の日数) / 365.25日

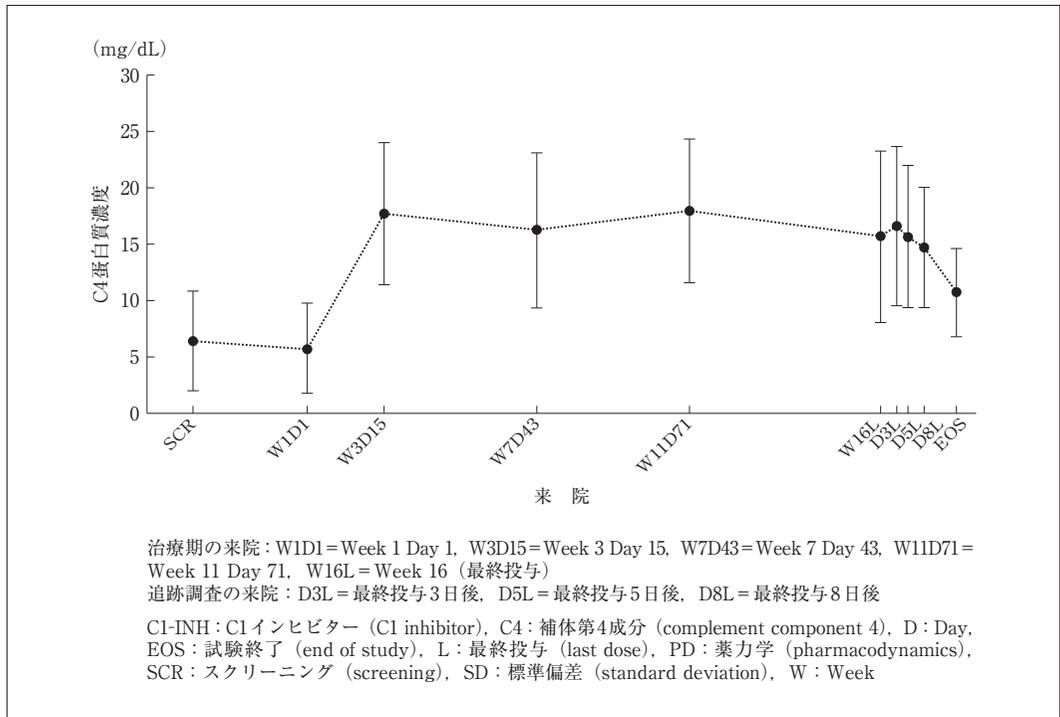
MedDRA : 医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities), PT : 基本語 (Preferred Term), SAF : Safety Analysis Set



別図1 1カ月あたりの調整済みHAE発作回数が相対的に減少した被験者の割合 (FAS)



別図2 C1-INHの皮下投与中および最終投与後のC1-INH蛋白質濃度の平均値 (SD) (PK解析対象集団)



別図3 C1-INHの皮下投与中および最終投与後のC4蛋白質濃度の平均値 (SD) (PD解析対象集団)

(受理日：2024年2月7日)