目次

略語・略号一覧 4
用語の定義 5
表記規則 7
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的分類及び目標適応症 8
2.5.1.2 疾患の背景 8
2.5.1.3 開発を支持する治療上の根拠及びメディカル・ニーズ 9
2.5.1.4 臨床開発計画の要約 10
2.5.1.4.1 臨床試験の概要 10
2.5.1.4.2 試験デザイン 14
2.5.1.4.2.1 1001 試験：健康被験者における安全性及び薬物動態 14
2.5.1.4.2.2 2001 試験：HAE 被験者における用量範囲、薬物動態、薬力学及び安全性 14
2.5.1.4.2.3 3001 試験：HAE 被験者における有効性及び安全性 14
2.5.1.4.2.4 3002 試験：HAE 被験者における長期の安全性及び有効性 16
2.5.1.4.2.5 3003 試験：日本人 HAE 被験者における有効性、薬物動態及び安全性 16
2.5.1.5 製造販売承認申請で使用する臨床データ 17
2.5.1.6 規制当局との協議 17
2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施の基準 18
2.5.1.8 海外臨床データの使用 18
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 18
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 薬物動態 18
2.5.3.1.1 反復投与薬物動態 18
2.5.3.1.2 母集団薬物動態解析 20
2.5.3.1.3 吸収、分布、代謝及び排泄 22
2.5.3.2 薬力学 22
2.5.3.3 曝露－反応関係 23
2.5.3.4 部分集団における臨床薬理 24
2.5.3.4.1 年齢 24
2.5.3.4.2 人種 25
2.5.3.5 臨床薬理の結果の要約 26
2.5.4 有効性の概括評価 27
2.5.4.1 試験対象集団 27
2.5.4.2 有効性の結果 27
2.5.4.2.1 期間で調整した HAE 発作頻度（3001 試験及び 3003 試験の主要評価項目） 28

2.5.4.2.2 レスポンダーの割合（3001 試験及び 3003 試験の副次評価項目） 30
2.5.4.2.3 期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（3001 試験及び 3003 試験の副次評価項目） 31
2.5.4.2.4 その他の評価項目（3001 試験の探索的評価項目及び 3003 試験の副次評価項目） 31
2.5.4.3 治療効果の持続性（3002 試験） 33
2.5.4.4 部分集団における有効性 33
2.5.4.5 有効性の結果の要約 35
2.5.5 安全性の概括評価 36
2.5.5.1 曝露量 36
2.5.5.2 有害事象 38
2.5.5.2.1 有害事象の概要 38
2.5.5.2.1.1 有害事象の要約 38
2.5.5.2.1.2 注射部位反応 39
2.5.5.2.1.3 注射部位反応以外の有害事象 40
2.5.5.2.1.4 特定の安全性イベントの PTIR 41
2.5.5.2.2 副作用 41
2.5.5.2.3 重篤な有害事象 42
2.5.5.2.4 試験中止に至った有害事象 43
2.5.5.2.5 その他の特に注目すべき有害事象 44
2.5.5.2.5.1 血栓塞栓性事象 44
2.5.5.2.5.2 敗血症、菌血症、ウイルス血症、真菌血症に関連する事象 44
2.5.5.2.5.3 アナフィラキシー及び過敏症に関連する事象 44
2.5.5.3 臨床検査の結果及びその他の安全性所見 45
2.5.5.3.1 血液学的検査、生化学検査、尿検査及びウイルス血清学的検査 45
2.5.5.3.2 凝固検査 45
2.5.5.3.3 免疫原性 45
2.5.5.4 妊娠中の使用 45
2.5.5.5 部分集団における安全性 46
2.5.5.5.1 年齢 46
2.5.5.5.2 人種 47
2.5.5.6 市販後データ 47
2.5.5.7 安全性の結果の要約 47
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 48
2.5.6.1 治療の背景 48
2.5.6.1.1 疾患又は症状 48

2.5.6.1.2　現行の治療 48
2.5.6.2　CSL830 49
2.5.6.3　ベネフィット 49
2.5.6.4　リスク 52
2.5.6.5　ベネフィット・リスク評価 53
2.5.7　参考文献 54

表　目次

表 2.5-1　臨床開発プログラムに基づき実施した臨床試験の概要 11
表 2.5-2　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） 21
表 2.5-3　期間で調整した HAE 発作頻度（回／月）（3001 試験、ITT Population） 28
表 2.5-4　期間で調整した HAE 発作頻度（回／月）（3003 試験、Full Analysis Set） 30
表 2.5-5　副作用（3001 試験、Safety Population） 42

図　目次

図 2.5-1　HAE 発作の相対リスクと C1-INH 活性トラフ値の関連性（ベースライン時の C1-INH 活性の幾何平均 25.4%との比較）（シミュレーション結果） 24
図 2.5-2　共変量効果の要約：年齢及び CL/F（2001 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験の併合データ） 25
図 2.5-3　共変量効果の要約：民族及び CL（2001 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験の併合データ） 26

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
AEQoL	Angioedema Quality of Life	―
C1	Complement component 1	補体第 1 成分
C1-INH	C1-esterase inhibitor	C1-インアクチベーター
C4	Complement component 4	補体第 4 成分
CI	Confidence interval	信頼区間
CSR	Clinical Study Report	総括報告書
C_{trough}	Minimum (trough) plasma concentration or activity	血漿中最低（トラフ）濃度／活性
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	欧州アレルギー臨床免疫学会
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PEI	Paul Ehrlich Institute	ドイツ連邦保健省ポール・エーリッヒ研究所
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PTIR	Person-time incidence rate	人年法による発現率
QoL	Quality of Life	生活の質
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
WAO	World Allergy Organization	世界アレルギー機構

用語の定義

用語	定義
本剤併合集団	CSL830 40 IU/kg 以上（CSL830 40 IU/kg、60 IU/kg 及び 80 IU/kg）が投与された被験者を併合した集団
プラセボ併合集団	3001 試験で低容量及び高容量のプラセボが投与された被験者を併合した集団
継続例	3001 試験を完了し、3001 試験の試験終了来院後 1 週間以内に 3002 試験に参加した被験者
中断例	3001 試験を完了し、3001 試験の試験終了来院から 1 週間超経過した後 3002 試験に参加した被験者
未投与例	3001 試験に参加していない 3002 試験の被験者、又は 3001 試験には参加したが盲検下で治験薬は投与されなかった 3002 試験の被験者
注射部位反応	2001 試験、3001 試験及び 3002 試験では、「注射部位反応」は、ICH 国際医薬用語集高位語「注射部位反応」を用いて検出した有害事象である。3001 試験及び 3002 試験では、注射部位反応に続発及び治験薬以外の薬剤の投与後に発現したと判断される注射部位反応は除いた。3003 試験では、すべての有害事象を確認し注射部位反応か否かを判定した。
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」とは、「注射部位反応」に分類されなかったすべての有害事象をいう。3001 試験及び 3002 試験の総括報告書では、「注射部位反応以外の有害事象」を「unsolicited adverse events」と表記する。
国内試験	本邦のみで実施された試験
海外試験	海外で実施された試験
定期補充	遺伝性血管性浮腫発作予防のための定期的な薬剤投与（週 2 回）。本文書では長期予防という。
海外第 3 相試験併合集団	海外第 3 相試験（3001 試験及び 3002 試験）を併合した安全性の併合解析に用いた解析対象集団
1001 試験	試験番号 CSL830_1001：A randomized, double-blind, single-center, crossover study to evaluate the safety, bioavailability and pharmacokinetics of two formulations of C1-esterase inhibitor administered intravenously.
2001 試験	試験番号 CSL830_2001：An open-label, crossover, dose-ranging study to evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of the subcutaneous administration of a human plasma-derived C1-esterase inhibitor in subjects with hereditary angioedema.
3001 試験	試験番号 CSL830_3001：A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study to evaluate the clinical efficacy and safety of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema.

用語	定義
3002 試験	試験番号 CSL830_3002：An open-label, randomized study to evaluate the long-term clinical safety and efficacy of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema.
3003 試験	試験番号 CSL830_3003：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人血漿由来 C1-インアクチベーター皮下投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討する非盲検、単一群、非無作為化、第 3 相試験

表記規則

CSL830 は、溶解後の濃度が 500 IU/mL となる皮下注用 C1-インアクチベーター（C1-INH）濃縮製剤である。2021 年 8 月 4 日現在、CSL830 は、遺伝性血管性浮腫（HAE）発作の長期予防を適応として、欧州連合、米国、カナダ、オーストラリアを含む 30 ヵ国以上で様々な販売名で承認されている。

Berinert は、溶解後の濃度が 50 IU/mL となる静注用 C1-INH 濃縮製剤である。本邦では、Berinert は HAE の急性発作及び侵襲を伴う処置による HAE の急性発作の発症抑制を適応としてベリナート P 静注用 500 の販売名で市販されている。

本文書に要約するすべての試験には、治験依頼者が付与した薬剤コード CSL830 の後に 4 桁の番号が続く試験番号が正式に割り当てられている。本文書では、試験番号は 4 桁の番号に短縮している。例として、CSL830_3001 試験は「3001 試験」と表記する。

本文書を通して、すべての測定単位には略語・略号を使用する。これらの略語・略号は表中及び図中では定義せず、本文中の初出時でも定義しない。

2.5.1 製品開発の根拠

静脈内投与による C1-INH 補充療法や経口抗線維素溶解薬、作用の弱いアンドロゲン、オラデオ（ベロトラルスタット）を用いる治療法はあるものの、HAE は依然として有効な予防法が強く求められる重篤な病態である。

CSL830（以下、「本剤」）は、少量を皮下投与する先例のない C1-INH 補充療法であり、その良好な有効性及び安全性プロファイルは HAE 発作の長期予防に大きな進歩をもたらすものである。

2.5.1.1 薬理学的分類及び目標適応症

本剤は、高度に精製され、凍結乾燥して製造されるヒト血漿由来 C1-INH 濃縮製剤である。C1-INH 濃度が 500 IU/mL となるように注射用水で溶解後、皮下投与する。

本剤は、週 2 回皮下投与し、HAE 患者に欠乏している正常に機能する C1-INH タンパクを直接補充してその濃度を維持することにより HAE 発作を予防する（2.5.1.3）。また、CSL ベーリング社は、成人及び小児患者における腹部、顔面又は喉頭部の HAE の急性発作の治療を適応とする静注用ヒト血漿由来 C1-INH 製剤 Berinert（C1-INH 濃度 50 IU/mL）も上市している。C1-INH 濃縮製剤は、1979 年にドイツで最初に承認されており、HAE 発作の治療における有効性及び安全性は十分に確立されている。本邦では、Berinert は、1990 年に HAE の急性発作の治療を適応として、さらに 2017 年には侵襲を伴う処置による HAE の急性発作の発症抑制を追加適応として承認されており、ベリナート P 静注用 500 の販売名で市販されている。

本剤と Berinert の製造工程は基本的に同じである。添付溶解液で溶解後、本剤の濃度（C1-INH 500 IU/mL）は Berinert（C1-INH 50 IU/mL）の 10 倍となり、添加剤の濃度は容量あたりで Berinert と同じである。

2.5.1.2 疾患の背景

本邦では、HAE は、厚生労働省が難病に指定する原発性免疫不全症候群に分類される疾患である。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［Gower et al, 2011］。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 タンパク濃度が低いこと、HAE 2 型（患者の約 15%）は C1-INH タンパク濃度は「正常」であるものの機能異常を呈することを特徴とする［Gower et al, 2011］。

C1-INH は、標的セリンプロテアーゼに結合してそれを不活化することで補体系、接触系及び凝固系の活性化を調節するセリンプロテアーゼインヒビター（セルピン）である［Davis, 2008］。C1-INH の欠乏や機能不全によりこれらの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［Kaplan and Joseph, 2010］。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する［Bork et al, 2006；Zuraw et al, 2013a］。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［Davis, 2008］。

HAE の発症年齢は様々であるが、患者の大半は小児期又は青少年期に最初に発症する。発症年齢は 4.4～18 歳であり、初発年齢の平均値は 10 歳である［Cicardi et al, 1982；Farkas et al, 2017］。HAE は発症年齢が早期であるほどより重度な症状経過をたどり［Bork et al, 2006］、特に女性患者では、思春期に HAE 発作が重症化しやすく症状も悪化する［Farkas et al, 2017］。そのため、小児 HAE 患者の有効かつ安全な予防法に対するニーズは高い。

HAE は、血清中の補体第 4 成分（C4）タンパク量が低く、C1-INH タンパク量又は C1-INH 活性が認められない、若しくは著しく減少している場合に確定診断される［Gompels et al, 2005］。C4 は古典的補体経路のタンパクであり、補体第 1 成分（C1）が C1-INH により阻害されていなければ、活性化 C1 により分解される［Späth and Wüthrich, 1998］。未治療の HAE 患者の C1-INH 活性は、通常正常値の 5%～30%である。正常値の 38%未満の C1-INH 活性での補体系の活性化亢進が認められており、この C1-INH 活性値が HAE 症状を抑制する C1-INH 機能の閾値の最小値であることが示唆されている［Späth et al, 1984］。

HAE の有病率は約 5 万人に 1 人と推定されており、人種による差はない［Bowen et al, 2010；Constantino et al, 2012］。本邦でも、HAE 1 型及び 2 型の有病率はこれと同程度と考えられており［堀内, 2020］、日本人 HAE 患者数は約 2,400 人と推定されている［大澤, 2016］。

HAE 患者は、大きな疾病負担を抱えている。HAE の予測不能な病態の性質及び発作の重症度は、日常的に患者の生活の質（QoL）に影響を及ぼす［Gower et al, 2011；Craig et al, 2012；Zuraw et al, 2013b］。HAE は身体機能、精神衛生（うつ病及び不安）、職場での生産性、学校での活動に悪影響を及ぼす［Lumry et al, 2010］。症状の期間は発作の頻度、重症度及び持続期間によって年間で最長 100 日にも上ることもあり、患者はこうした自身の症状により衰弱することもある［Gower et al, 2011］。HAE では、生命を脅かす喉頭部発作の可能性が最も重大な懸念である［Bork et al, 2003］。

2.5.1.3　開発を支持する治療上の根拠及びメディカル・ニーズ

長期予防の目標は、HAE 発作の頻度及び重症度を最小限に抑え、HAE 症状による負担を軽減させ、患者がより活動的で生産性の高い生活を送れるようにすることである［Gower et al, 2011；Craig et al, 2012；Zuraw et al, 2013b］。

HAE 管理のための世界アレルギー機構（WAO）／欧州アレルギー臨床免疫学会（EAACI）ガイドライン 2017 では、発作頻度の高い患者においては予防を考慮すること、また患者の来院時には毎回長期予防の妥当性について評価することを推奨している［Maurer et al, 2018］。長期予防のベネフィットを判断する際には、疾病負担及び患者の希望も考慮しなければならない。WAO/EAACI ガイドラインでは、C1-INH を長期予防の第一選択薬とすることも推奨している。これには小児の治療も含まれる。

本邦では、血漿由来 C1-INH（販売名：ベリナート P 静注用 500）とブラジキニン受容体拮抗薬（イカチバント）の 2 製剤のみが HAE 発作の急性期治療を適応として承認されており、更にベリナート P 静注用 500 は侵襲を伴う処置による HAE の急性発作の発症抑制も追加適応として承認されている。国内試験である 3003 試験の開始時には、HAE 発作の長期予防を適応として本邦で承認されている薬剤はなかった。日本の HAE 診療ガイドラインには、HAE 発作の長期予防を目的としたトラネキサム酸（抗線維素溶解薬）又はダナゾール（アンドロゲン）の使用について記載されていたが、これらはいずれもこの適応に対しては正式には承認されていない［堀内, 2020］。その後、2021 年 1 月に 1 日 1 回経口投与する血漿カリクレイン阻害剤であるオラデオが成人及び 12 歳以上の小児患者の HAE 発作の長期予防を適応として承認された。

静注用 C1-INH 療法や経口抗線維素溶解薬、作用の弱いアンドロゲン、オラデオを用いた治療法があるものの、HAE は依然として有効な予防法が強く求められる重篤な臨床状態である。静注用 C1-INH による予防法には、ブレイクスルー発作の頻度の問題や静脈アクセスの負担といった限界がある［Zuraw et al, 2010；Dychter et al, 2012］。作用の弱いアンドロゲンの長期投与は重大な安全性及び忍容性上の問題を伴い、またその効果は経時的に減少する［Agostoni et al, 2004；Bowen et al, 2010；Gower et al, 2011；Craig et al, 2012］。また、妊婦ではアンドロゲンの使用は禁忌であり、授乳婦ではアンドロゲン投与開始前の断乳が必須である。小児や青少年では、アンドロゲン療法が自然な成長や成熟過程を妨げる可能性がある［Maurer et al, 2018］。さらに、WAO/EAACI ガイドラインでは、HAE 発作の治療における抗線維素溶解薬の有効性を支持するデータが不十分であることから、長期予防を目的とした抗線維素溶解薬の使用を推奨していない［Maurer et al, 2018］。本邦で HAE の長期予防を適応として、オラデオ（1 日 1 回経口投与）が唯一承認されており、同剤の海外試験及び国内試験では、HAE 発作の発現がプラセボと比較して約 50%低減した［Ohsawa et al, 2020；Zuraw et al, 2021］。

本剤は、少量を皮下投与する先例のない C1-INH 補充療法であり、その良好な有効性及び安全性プロファイルは HAE 発作の長期予防に大きな進歩をもたらすものである。本剤のような皮下注用血漿由来 C1-INH は、HAE 発作の長期予防を目的とした第一選択薬を自己投与できる簡便な方法を本邦の患者に提供できるものと考える。

2.5.1.4 臨床開発計画の要約

2.5.1.4.1 臨床試験の概要

本剤の臨床開発プログラムは、HAE 被験者を対象として本剤の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学のプロファイルを評価することを目的としており、完了した 5 試験で構成している（表 2.5-1）。

表 2.5-1　臨床開発プログラムに基づき実施した臨床試験の概要

試験番号 添付資料番号 実施状況	試験の種類	相 試験デザイン	主要目的	対象集団 年齢の中央値（範囲） 部分集団	治験薬 投与経路 用法・用量	実施国及び 実施医療機関数
1001 試験 Module 5.3.3.1 完了	薬物動態、 安全性	第 1 相 ランダム化、 二重盲検、 単施設、クロスオーバー試験	本剤（Berinert の濃縮製剤）静脈内投与の安全性を評価する。	**対象集団：** 健康被験者 16 例 （女性 5 例／男性 11 例） **年齢の中央値（範囲）：** 35（24～45）歳 **部分集団：** 12 歳未満：0 例 17 歳未満：0 例 65 歳以上：0 例	ダブルダミー法を用いて本剤 1,500 IU（500 IU/mL）を単回静脈内ボーラス投与及び Berinert 1,500 IU（50 IU/mL）を単回静脈内投与	ドイツ（1）
2001 試験 Module 5.3.3.2 完了	安全性、 薬物動態、 薬力学	第 1/2 相 多施設共同、 非盲検、 用量範囲、 クロスオーバー試験	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。	**対象集団：** HAE 被験者（1 型又は 2 型） 18 例 （女性 11 例／男性 7 例） **年齢の中央値（範囲）：** 34（19～69）歳 **部分集団：** 12 歳未満：0 例 17 歳未満：0 例 65 歳以上：1 例	Berinert 20 IU/kg（50 IU/mL）を単回静脈内投与後、以下の 6 つの投与シークエンスのいずれか 1 つに従って投与期 2 期に本剤を週 2 回 4 週間皮下投与： • 投与期 1：1,500 IU 投与期 2：3,000 IU • 投与期 1：3,000 IU 投与期 2：1,500 IU • 投与期 1：3,000 IU 投与期 2：6,000 IU • 投与期 1：1,500 IU 投与期 2：6,000 IU • 投与期 1：6,000 IU 投与期 2：1,500 IU • 投与期 1：6,000 IU 投与期 2：3,000 IU	ドイツ（3） 米国（5）

表 2.5-1　臨床開発プログラムに基づき実施した臨床試験の概要（続き）

試験番号 添付資料番号 実施状況	試験の種類	相 試験デザイン	主要目的	対象集団 年齢の中央値（範囲） 部分集団	治験薬 投与経路 用法・用量	実施国及び 実施医療機関数
3001 試験 Module 5.3.5.1 完了	有効性、 安全性、 薬物動態、 薬力学及び QoL	第 3 相 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	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	**対象集団：** HAE 被験者（1 型又は 2 型） 90 例 （女性 60 例／男性 30 例） **年齢の中央値（範囲）：** 40（12～72）歳 **部分集団：** 12 歳未満：0 例 17 歳未満：6 例 65 歳以上：7 例	（4 つの投与シークエンスのいずれか 1 つに従って）連続する治療期 1 及び治療期 2 で本剤又はプラセボを週 2 回 16 週間皮下投与： • 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	オーストラリア（1） カナダ（6） チェコ共和国（2） ハンガリー（1） イスラエル（2） イタリア（2） ルーマニア（2） スペイン（4） 英国（2） 米国（19）
3002 試験 Module 5.3.5.2 完了	安全性、 有効性、 薬物動態、 薬力学及び QoL	第 3b 相 多施設共同、 ランダム化、 非盲検、 並行群間比較試験	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。	**対象集団：** HAE 被験者（1 型又は 2 型） 126 例 （女性 76 例／男性 50 例） **年齢の中央値（範囲）：** 41（8～72）歳 **部分集団：** 12 歳未満：3 例 17 歳未満：10 例 65 歳以上：10 例	本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg を週 2 回最長 140 週間皮下投与： 治療期 1（固定用量期）： 24 週間 治療期 2（用量調整期）： 28 週間 継続投与期（米国の被験者のみ）：最長 88 週間	オーストラリア（1） カナダ（4） チェコ共和国（1） ドイツ（4） ハンガリー（1） イスラエル（2） イタリア（2） ルーマニア（1） スペイン（3） 英国（1） 米国（12）

表 2.5-1　臨床開発プログラムに基づき実施した臨床試験の概要（続き）

試験番号 添付資料番号 実施状況	試験の種類	相 試験デザイン	主要目的	対象集団 年齢の中央値（範囲） 部分集団	治験薬 投与経路 用法・用量	実施国及び 実施医療機関数
3003 試験 Module 5.3.5.2 完了	有効性、 安全性、 薬物動態、 薬力学及び QoL	第 3 相 多施設共同、 非盲検、 非ランダム化、 単一群試験	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。	対象集団： HAE 被験者（1 型又は 2 型） 9 例 （女性 6 例／男性 3 例） 年齢の中央値（範囲）： 41（1[redacted]～5[redacted]）歳 部分集団： 17 歳未満：[redacted]例 20 歳未満：1 例 65 歳以上：0 例	本剤 60 IU/kg を週 2 回最長 16 週間皮下投与	日本（10）

CSR=総括報告書；HAE=遺伝性血管性浮腫；QoL=生活の質
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR; Module 5.3.3.2, Study 2001; Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR; Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR; Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR

2.5.1.4.2 試験デザイン

2.5.1.4.2.1 1001 試験：健康被験者における安全性及び薬物動態

本試験は、本剤 1,500 IU（500 IU/mL）単回静脈内投与の安全性、バイオアベイラビリティ及び薬物動態を Berinert 1,500 IU（50 IU/mL）単回静脈内投与と比較し、検討する、第 1 相、単施設試験である。健康被験者を組み入れることにより、病態や併用薬に関連する可能性のある変動の影響を受けずに 2 製剤を比較できた。ランダム化、二重盲検、ダブルダミー法、クロスオーバー法を試験デザインに設定することにより、2 製剤の C1-INH のバイアスを最小にした頑健な比較及び Berinert 静脈内投与と本剤静脈内投与の安全性プロファイルの差異の特定が可能になると考えられた。

健康被験者では、本剤 1,500 IU 単回静脈内投与の安全性プロファイル及び忍容性は良好であった。本剤の安全性及び薬物動態特性は Berinert と類似していた。1001 試験の結果の詳細は Module 2.7.2.2.1 に示す。

2.5.1.4.2.2 2001 試験：HAE 被験者における用量範囲、薬物動態、薬力学及び安全性

本試験は、HAE 1 型又は 2 型を有する被験者に本剤 3 用量（1,500 IU、3,000 IU 又は 6,000 IU を週 2 回 4 週間投与）を皮下投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を評価する、第 1/2 相、多施設共同、非盲検、用量範囲、クロスオーバー試験である。被験者には、最初に Berinert 20 IU/kg を単回静脈内投与後、本剤 3 用量のうち 2 用量を投与し、皮下投与のバイオアベイラビリティを評価した。被験者は非盲検の投与シークエンスに順次割り付け、低用量投与での安全性データが得られた後に高用量が投与されるようにした。投与から 4 週間後に定常状態での C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量のトラフ値を評価した。

2001 試験の HAE 被験者の母集団薬物動態解析を探索的に行い、C1-INH 活性の評価及び 3001 試験での本剤の用量（体重調整用量又は固定用量）の適切性を確認した（Module 2.7.2.3.2.3）。母集団薬物動態モデルによるシミュレーションの結果、固定用量と比較して体重調整用量で C1-INH 活性トラフ予測値の集団間の変量効果がわずかに低減したが、体重域の上限値及び下限値でより一貫性のある曝露量が得られた（Module 2.7.2.2.2.2）。これらの所見から、3001 試験では体重調整用量を設定した。

2.5.1.4.2.3 3001 試験：HAE 被験者における有効性及び安全性

3001 試験の治験実施計画書の作成時には、米国食品医薬品局（FDA）及びドイツ Paul Ehrlich Institute（PEI）の具体的な助言を考慮した（2.5.1.6）。

本試験は、HAE 1 型又は 2 型を有する青少年期及び成人被験者の HAE 発作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安全性を検討する、第 3 相、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である。期間で調整した HAE 発作頻度を主要評価項目とした試験に基づき、静注用 C1-INH が長期予防を適応として承認されていることから、同じく期間で調整した HAE 発作頻度を主要評価項目として設定した。有効性の副次評価項目に

は、FDA の助言に基づき、レスポンダーの割合及び期間で調整したレスキュー薬の使用頻度を含めた。

3001 試験はプラセボ対照試験であったため、被験者がプラセボへ曝露されることに対する対応策（HAE 発作の要時治療のためのレスキュー薬の使用及び早期中止基準）を講じた（Module 2.7.3.2.1）。

適格被験者を以下の 4 通りの投与シークエンスのいずれかに 1：1：1：1 の比でランダム化した。

- 治療期 1 にプラセボ（0.12 mL/kg）、治療期 2 に本剤 40 IU/kg（0.08 mL/kg）
- 治療期 1 に本剤 40 IU/kg（0.08 mL/kg）、治療期 2 にプラセボ（0.12 mL/kg）
- 治療期 1 にプラセボ（0.08 mL/kg）、治療期 2 に本剤 60 IU/kg（0.12 mL/kg）
- 治療期 1 に本剤 60 IU/kg（0.12 mL/kg）、治療期 2 にプラセボ（0.08 mL/kg）

盲検性を維持するため、40 IU/kg 投与シークエンスにランダム化された被験者には、一方の治療期に本剤 40 IU/kg、もう一方の治療期に高容量のプラセボを投与し、60 IU/kg 投与シークエンスにランダム化された被験者には、一方の治療期に本剤 60 IU/kg、もう一方の治療期に低容量のプラセボを投与した。治療期 1 と治療期 2 で 2 つの異なる容量を投与することで、被験者及び治験責任医師が割り当てられた本剤の用量及び本剤とプラセボの投与順序を特定できないようにした。これ以降、本文書では、高容量のプラセボと低容量のプラセボをまとめて「プラセボ」と称する。

各治療期では、治験薬（本剤又はプラセボ）を週 2 回 16 週間皮下投与した。規定のトレーニングを受けた後、試験期間を通して被験者又は被験者の介護者が治験薬を投与した。

3001 試験で評価した本剤の用量（40 IU/kg 及び 60 IU/kg）は、2001 試験の結果に基づき設定した（2.5.1.4.2.2）。2001 試験［Zuraw et al, 2015］では、3,000 IU 投与で定常状態での C1-INH 活性が HAE 発作の抑制が示唆される閾値である 40%［Späth et al, 1984］を超えた。6,000 IU 投与では、定常状態での C1-INH 活性トラフ値が 80%となった。母集団薬物動態モデルで得られた結果（Module 2.7.2.2.2.2）から、40 IU/kg（体重 75 kg で 3,000 IU に相当）及び 60 IU/kg（体重 75 kg で 4,500 IU に相当）を週 2 回投与することで、定常状態での C1-INH 活性トラフ値の平均値は 40%以上となると考えられた。

3001 試験では、クロスオーバー法を用いることで、本剤とプラセボの被験者内比較が可能となり、並行群間試験よりも少ない症例数かつ短い期間での治療効果の検出力を高めた。この試験デザインは、希少かつ重篤な疾患を有する患者を対象とする試験を実施する上で至適なデザインであり、患者ケアに大きく貢献できる迅速な薬剤開発の重要性を反映している。

3001 試験では治療期 1 と治療期 2 の間にウォッシュアウト期間を設定しなかった（治療期 1 の Week 16 の後、直ちに治療期 2 の Week 1 を開始した）。そのため、各治療期開始時の 2 週間をウォッシュイン／ウォッシュアウト期間として、有効性の評価項目の評価は各治療期の Week 3 から開始した（評価期間は最長 14 週間であった）。

2.5.1.4.2.4　3002 試験：HAE 被験者における長期の安全性及び有効性

本試験は、ピボタル試験である 3001 試験の継続試験として、HAE 1 型及び 2 型の予防における本剤皮下投与の長期の安全性及び有効性を評価することを目的として実施した。主要評価項目は安全性の評価に関連するものであり、有効性は副次評価項目及び探索的評価項目として評価した（Module 5.3.5.2, Study 3002 Clinical Study Report [CSR] Appendix 16.1.9）。安全性の主要評価項目は、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、重度の注射部位反応、上記の有害事象以外の本剤との因果関係のある重篤な有害事象及び抗 C1-INH 抗体の人年法による発現率（PTIR）であった。有効性の副次評価項目は、レスポンダーの割合及び 4 週あたりの期間で調整した HAE 発作頻度が 1 回未満へ減少した被験者の割合と定義した。有効性の探索的評価項目として期間で調整した HAE 発作頻度及び期間で調整したレスキュー薬の使用頻度を含めた。さらに、3002 試験のデータを用いて、年齢群別（17 歳以下及び 17 歳超、65 歳未満及び 65 歳以上）の部分集団解析を追加解析として実施した。

3002 試験では、3001 試験で評価した本剤の用量と同じ用量（40 IU/kg 及び 60 IU/kg）を評価した。3002 試験は 2 期の治療期で構成された。治療期 1 は、24 週間の固定用量期であった。治療期 2 は 28 週間の用量調節期であり、個別に長期予防を最適化することが可能であった。個々の被験者の試験期間は、最長 58 週間（適格性の評価及び追跡調査を含む）であった。また、治療期 2 を完了した米国の被験者は、任意で参加できる継続投与期で本剤投与を非盲検で最長 88 週間継続することができた。継続投与期（適格性の評価及び追跡調査を含む）に参加した被験者の試験期間は最長 146 週間であった。

3002 試験に組み入れた被験者は、継続例、中断例又は未投与例に分類した（用語の定義参照）。3002 試験は 3001 試験の実施中に開始した。継続例及び中断例は、3001 試験で割り当てられた治療の盲検性を維持したまま 3002 試験でランダム化した。

2.5.1.4.2.5　3003 試験：日本人 HAE 被験者における有効性、薬物動態及び安全性

3003 試験は、日本人被験者を対象として本剤皮下投与の有効性、薬物動態、薬力学及び安全性を検討する、第 3 相、多施設共同、非盲検、非ランダム化、単一群試験であり、本邦で実施した。本試験の主要目的は、HAE 予防を目的として本剤を日本人被験者に皮下投与したときの有効性及び薬物動態を評価することであった。副次目的は、本剤皮下投与の有効性の特性をさらに明らかにすること、薬物動態及び薬力学を評価すること、本剤皮下投与の安全性及び忍容性を明らかにし、被験者による Angioedema Quality of Life（AEQoL）評価、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）を実施することであった。

本試験の試験デザイン（用法・用量、投与期間、導入期の設定、ベースラインの HAE 発作頻度の設定など）は 3001 試験に基づいており、日本人集団と外国人集団で比較可能なデータを得

ることを目的とした。本試験の治験実施計画書の作成にあたり、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言を考慮した（2.5.1.6）。

海外ピボタル第 3 相試験である 3001 試験と同様、導入期を設定し、HAE の病型（1 型又は 2 型）及び本剤投与前の期間で調整した HAE 発作頻度（1 ヵ月あたりの発作回数）を個々の被験者で確定した。3003 試験の本剤治療期は 3001 試験と同じ 16 週間を設定し、本剤 60 IU/kg を週 2 回皮下投与した。本試験で用いた用法・用量は、3001 試験及び 3002 試験で示された、HAE 1 型及び 2 型の予防における有効性及び安全性の結果に基づき 60 IU/kg を設定した。本剤の用量は体重調整用量であり、体重という内因性の民族的要因を考慮している。また、60 IU/kg は、海外の複数の国と地域でも承認されている。3001 試験とは異なり、非盲検試験である 3003 試験ではプラセボを投与しなかった。これは、本試験がデザイン、計画された時点で、海外では本剤は約 2.5 年間市販されており、その有効性及び安全性が既に外国人集団で示されていたためである。こうした知見から、本試験でプラセボ投与を設定することは倫理的ではないと考えられ、そのため本試験のデザインは非盲検、単一群で実施するものとした。また、本剤を日本人被験者に投与したときの治療効果は、導入期と本剤治療期での被験者内比較により十分に評価可能であると判断した。

期間で調整した HAE 発作頻度及びこれに関連する項目に関する有効性解析は、すべて有効性評価期のデータに基づき実施した。有効性評価期は、Week 3 から中止時来院、Week 16 来院又は本剤の最終投与日+4 日のうちいずれか早い時点までの期間とした（Module 2.7.3.2.3）。有効性評価期の開始日は、3003 試験の本剤治療期開始時のウォッシュイン期間を考慮し、3001 試験に基づき設定した。

2.5.1.5　製造販売承認申請で使用する臨床データ

本承認申請資料には、外国人健康被験者を対象とした 1001 試験、外国人 HAE 被験者を対象とした用量範囲試験である 2001 試験、外国人 HAE 被験者を対象としたピボタル試験である 3001 試験、外国人 HAE 被験者を対象とした長期安全性を検討する 3002 試験及び日本人 HAE 被験者を対象とした 3003 試験の 5 試験（すべて完了）（表 2.5-1）から得た最終的なデータを示す。

2.5.1.6　規制当局との協議

本剤の臨床開発プログラム案及び承認申請計画案は、当初 20[redacted] 年 [redacted] 月、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月にドイツ PEI と協議した。ドイツは欧州連合での Berinert の参照加盟国（Reference Member State）である。3001 試験及び 3002 試験の治験実施計画書の作成にあたり、[redacted]に関する PEI の助言を考慮した。

また、3001 試験及び 3002 試験の治験実施計画書については、20[redacted] 年 [redacted] 月に End of Phase 2 Meeting で FDA と協議した。これらの試験の治験実施計画書の作成にあたっては、提案した[redacted]に関する FDA の助言も考慮した。また、3002 試験の治験実施計画書の作成にあたっては、[redacted]に関して FDA から更に得た助言も考慮した。3001 試験、3002 試験[redacted]については FDA の合意を得た。

3003 試験の治験実施計画書の作成にあたっては、20[redacted] 年 [redacted] 月の[redacted]相談で PMDA の助言を得た（[redacted]議事録、[redacted]）。[redacted]に関する PMDA の助言を考慮した。

2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施の基準

本剤の臨床開発プログラムにおける臨床試験は、医薬品規制調和会議の「医薬品の臨床試験の実施の基準」ガイドライン（3003 試験は本邦の「医薬品の臨床試験の実施の基準」ガイドライン）、ヘルシンキ宣言及び CSL ベーリング社の臨床研究開発の標準業務手順書に準拠して実施した。

2.5.1.8 海外臨床データの使用

5 試験を実施した国名を表 2.5-1 に示す。4 試験は海外で実施し、本邦で実施した試験は 1 試験のみである。第 3 相試験の被験者背景は、臨床試験で検討した HAE 患者集団及び患者レジストリの HAE 患者集団に典型的なものであった（2.5.4.1）。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の臨床開発プログラム中に C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量の濃度並びに抗 C1-INH 抗体（阻害抗体及び非阻害抗体）の測定に用いた生物分析法の概要を Module 2.7.1 に示す。

本剤を用いた生物薬剤学試験は実施していない。3001 試験及び 3002 試験では、C1-INH を約 1,500 IU 含有する本剤の各バイアルを 3 mL の希釈剤（注射用水）で溶解した。3003 試験では、C1-INH を約 2,000 IU 含有する本剤の各バイアルを 4 mL の希釈剤で溶解した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 反復投与薬物動態

HAE 患者では、C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量の値が著しく低下しているため、HAE 治療に対する反応性はこれらのマーカーを用いてモニタリングする

［Wagenaar-Bos et al, 2008 ; Kelemen et al, 2010］。そのため、HAE 被験者を対象としたすべての臨床試験でこれらのマーカーを測定した。

反復皮下投与後の本剤の薬物動態は、2001 試験、3001 試験、3002 試験（外国人 HAE 被験者）及び 3003 試験（日本人 HAE 被験者）で評価した。入手可能な薬物動態用検体が限られていたこと（表 2.7.2-1）及びレスキュー薬が使用されたことから、HAE 被験者における本剤の薬物動態の正確な評価に、標準的なノンコンパートメント薬物動態解析を使用できなかった。そのため、これらの試験では、C1-INH 活性の母集団薬物動態解析を用いて本剤の薬物動態を得た。HAE 被験者の C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量（実測値）は要約統計量により要約した。

C1-INH タンパク量

2001 試験及び 3001 試験では、本剤の週 2 回皮下投与後、C1-INH タンパク量は Week 3 までに定常状態に達した（Module 2.7.2.3.2.1）。2001 試験及び 3001 試験で得られたデータに基づき、定常状態での C_{trough} の実測値の平均値は 20～80 IU/kg に相当する用量範囲で用量依存的に上昇した（表 2.7.2-5）。3001 試験では、本剤投与後の検体採取時点を通して定常状態での C_{trough} 実測値の平均値は 40 IU/kg（0.12～0.14 mg/mL）よりも 60 IU/kg（0.17～0.18 mg/mL）で正常範囲（0.18～0.32 mg/mL）に近かった。3002 試験では、定常状態での C1-INH タンパク量（表 2.7.2-6）は 2001 試験及び 3001 試験と一致していた。3003 試験では、日本人 HAE 被験者の定常状態での C1-INH タンパク量（表 2.7.2-7）は外国人被験者を対象とした 2001 試験、3001 試験及び 3002 試験と一致していた。

C1-INH 活性

2001 試験及び 3001 試験では、本剤の週 2 回皮下投与後、C1-INH 活性も Week 3 までに定常状態に達した（Module 2.7.2.3.2.2）。2001 試験及び 3001 試験で得られたデータに基づき、C_{trough} 実測値の平均値は 20～80 IU/kg に相当する用量範囲で用量依存的に上昇した（表 2.7.2-8）。3002 試験では、定常状態での C1-INH 活性（表 2.7.2-9）は 2001 試験及び 3001 試験と同等であった。3003 試験では、日本人 HAE 被験者の定常状態での C1-INH 活性（表 2.7.2-10）は外国人被験者を対象とした 2001 試験、3001 試験及び 3002 試験と同等であった。

3003 試験では、最終投与後に得られた検体数が限られていたこと、また内因性の C1-INH 活性値が寄与している可能性を考慮し、本剤の薬物動態を信頼性高く特徴づけるため、ベースライン値により適切に対応可能な母集団薬物動態解析［Keizer et al, 2012］を用いた。3003 試験のノンコンパートメント解析結果を Module 2.7.2.2.5.2 に、モデルで算出した薬物動態パラメータの推定値を Module 2.7.2.3.2.3.3 に示す。

また、2001 試験及び 3001 試験の併合データを用いた母集団薬物動態モデルを基に、本剤を反復皮下投与したときの定常状態での用量比例性を示した（Module 2.7.2.3.2.3.4）。3001 試験では、C1-INH タンパク量同様、本剤投与後の検体採取時点を通して定常状態での C_{trough} 実測値の

平均値は 40 IU/kg（45%～49%）よりも 60 IU/kg（63%～69%）で正常範囲（70%～130%）に近かった（表 2.7.2-8）。3003 試験で得られた本剤の薬物動態は海外試験の薬物動態と一致していることから、海外試験の用量比例性データは日本人の HAE 被験者にも適用可能である。

2.5.3.1.2　母集団薬物動態解析

1001 試験、2001 試験及び 3001 試験の併合データを用いた母集団薬物動態解析を実施し、集中的（1001 試験）及び限定的（2001 試験及び 3001 試験）に採取した検体データに基づき本剤投与後の C1-INH 活性の薬物動態を評価した。この解析には、2001 試験の HAE 1 型被験者 16 例及び HAE 2 型被験者 2 例、並びに 3001 試験の HAE 1 型被験者 78 例及び HAE 2 型被験者 7 例のデータを含めた。

母集団薬物動態パラメータ（母集団平均及び個体間変動等）を推定し、母集団薬物動態解析法を用いて、C1-INH 活性に影響する潜在的な共変量（内因性要因及び外因性要因）を特定するため、母集団薬物動態解析法を用いて血漿中 C1-INH 活性－時間データをモデル化した。
C1-INH 活性の薬物動態モデルの構造は、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により説明することができた。HAE は C1-INH 活性が低値となることで起こる疾患であるため、HAE 被験者（2001 試験及び 3001 試験）と健康被験者（1001 試験）のモデルで別々のベースラインパラメータを設定した。本剤のバイオアベイラビリティは、2001 試験の母集団薬物動態モデルから推定した 0.43 とした（Module 2.7.2.3.2.3.1）。

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（Module 2.7.2.3.2.3.1）。年齢及び性別は本剤の薬物動態に影響しなかった（2.5.3.4.1 及び Module 2.7.2.3.6.3）。

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 回皮下投与したときの定常状態での C1-INH 活性－時間プロファイルを、最終モデルを用いて HAE 被験者 1,000 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。これらのシミュレーションに基づき推定された薬物動態パラメータを表 2.5-2 に示す。

表 2.5-2　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）

Dose	C_{max} (%)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\tau}$ (%·hr)	C_{trough} (%)	$t_{1/2}$ (hr)
40 IU/kg	48.7	58.7	1700	40.2	68.7
	(26.9, 96.2)	(23, 134)	(558, 5110)	(22.2, 77.9)	(24.0, 250)
60 IU/kg	60.7	58.7	2540	48.0	68.7
	(31.8, 128)	(23, 134)	(837, 7670)	(25.1, 102)	(24.0, 251)

$AUC_{0-\tau}$= area under the plasma functional activity-time curve to end of the dosing interval at steady-state; C1-INH= C1-esterase inhibitor; CI= confidence interval; C_{max}= maximum plasma activity; C_{trough}= minimum (trough) plasma activity at steady-state; HAE= hereditary angioedema; IU= International Unit; $t_{1/2}$= apparent terminal elimination half-life; T_{max}= time to reach C_{max}.
Note: Data are summarized as geometric mean (95% CI), except for $t_{1/2}$ and T_{max}, which are median (95% CI).
Source: Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Table 6

3002 試験の HAE 被験者を対象とした C1-INH 活性の特性検討及び評価には、1001 試験、2001 試験及び 3001 試験の併合解析のために構築した母集団薬物動態モデルを用いた。

この母集団薬物動態モデルにより、3002 試験を完了した HAE 被験者の C1-INH 活性（実測値）の特性を明らかにすることができた。適合度プロットから、本モデルは実測値と同等で、系統的な偏りのないことが示された。3002 試験の最終的なデータを組み入れた後も母集団薬物動態パラメータに変化はなく、本剤投与後の C1-INH 活性はすべての試験で同程度であった（Module 2.7.2.3.2.3.2）。

また、3002 試験では、被験者の体重分布に基づくシミュレーションも実施し、本試験の HAE 被験者に本剤を投与したときの C1-INH 活性を予測するために構築したモデルの有用性を評価した（図 2.7.2-23）。40 IU/kg 及び 60 IU/kg の投与シミュレーションのいずれでも、構築したモデルは 3002 試験で得られた実測値と同等であり、3002 試験の薬物動態は、3001 試験で得られた実測値と同等であった。

日本人 HAE 被験者を対象とした 3003 試験の C1-INH 活性の特性検討及び評価にも、1001 試験、2001 試験及び 3001 試験の併合解析のために構築した母集団薬物動態モデルを用いた。

3003 試験では、構築した母集団薬物動態モデルにより日本人 HAE 被験者の C1-INH 活性（実測値）を特徴づけることができた。適合度プロットから、本モデルは実測値と同等で、系統的な偏りのないことが示された。3003 試験で得られたデータを組み入れた後でも母集団薬物動態パラメータに変化はなく、本剤投与後の C1-INH 活性はすべての試験で同程度であった（Module 2.7.2.3.2.3.3）。

3002 試験と同様に、3003 試験でも被験者の体重分布に基づくシミュレーションを実施し、日本人 HAE 被験者に本剤を投与したときの C1-INH 活性を予測するために構築したモデルの有用性を評価した（図 2.7.2-24）。60 IU/kg の投与シミュレーションでは、構築したモデルは 3003 試験で得られた実測値と同等であり、3003 試験の薬物動態は、海外の先行試験で得られた実測値と同等であった。

2001 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験の HAE 被験者の母集団薬物動態解析（解析対象年齢：8～72 歳）では、年齢は C1-INH 活性の薬物動態に大きく影響しないことが示された（2.5.3.4.1）。また、民族（外国人対日本人）及び人種（非アジア人対アジア人）も薬物動態には影響しなかった（2.5.3.4.2）。

2.5.3.1.3　吸収、分布、代謝及び排泄

吸収

週 2 回の皮下投与後、本剤は皮下投与部位から緩徐に吸収される。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%信頼区間［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（表 2.7.2-11）。2001 試験では、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ビリティの平均値（95% CI）は、43% [35.2%, 50.2%]であった（Module 2.7.2.3.2.3.6.1）。

分布

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（Module 2.7.2.3.2.3.6.1）。

代謝及び排泄

C1-INH（本剤の有効成分）は、標的プロテアーゼと安定な複合体を形成するセルピンであり、異化プロセスにより循環血中から速やかに消失する［Caliezi et al, 2000］。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（Module 2.7.2.3.2.3.6.2）。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（表 2.5-2）。

2.5.3.2　薬力学

C4 タンパク

C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性で示されたように、2001 試験及び 3001 試験では、本剤を週 2 回皮下投与後、C4 タンパク量は Week 3 までに定常状態に達した（Module 2.7.2.3.3.1）。本剤の用量が 60 IU/kg を超えると C4 タンパク量は飽和すると考えられた。3001 試験では、60 IU/kg 皮下投与後の C4 タンパク量の C_{trough} 実測値の平均値は正常範囲（16～38 mg/dL）内であった。C4 タンパク量は HAE の診断マーカーの 1 つであり、HAE の発症に関与するカリクレインーキニン系の活性化を反映しているため、60 IU/kg を皮下投与することで C4 タンパク量を正常化できたことは、生化学的恒常性の回復に大きく貢献できることを意味する［Kaplan and

Joseph, 2010]。3002 試験における定常状態での C4 タンパク量（表 2.7.2-14）は 2001 試験及び 3001 試験と同等であった。3003 試験では、日本人被験者における定常状態での C4 タンパク量（表 2.7.2-15）は外国人被験者を対象とした 2001 試験、3001 試験及び 3002 試験と同等であった。

2.5.3.3 曝露－反応関係

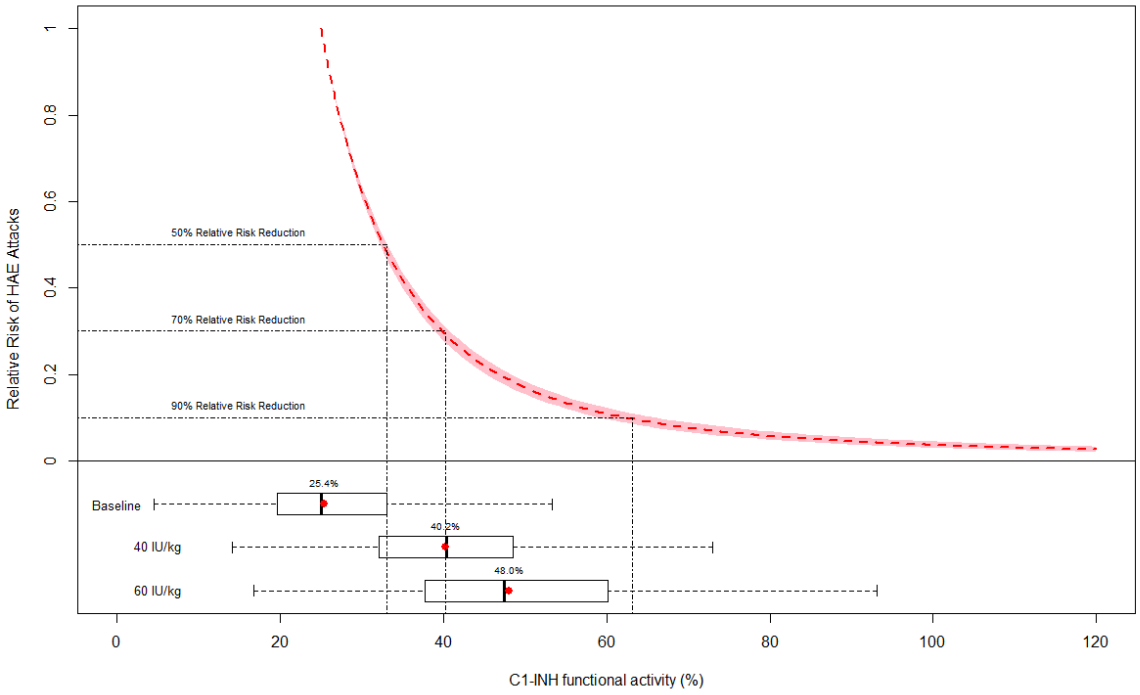
C1-INH 活性と臨床的反応性の評価項目の相関性を評価するため、3001 試験でランダム化され治験薬を投与された HAE 被験者 90 例全例のデータを用いて、母集団薬物動態解析法による曝露－反応解析を実施した。繰返しの発作イベントのための time-to-event モデル（区間打切り）を構築し、C1-INH 活性と HAE 発作イベントの関係を直接検討することを可能にした。この解析により、HAE 発作と発作時の C1-INH 活性を関連付けるパラメトリックな曝露－反応モデルが得られた（Module 2.7.2.3.3.2）。

最終モデルには背景（ベースライン）ハザード効果及び本剤の薬物効果の 2 つを構成要素として含めた。年齢の影響は背景ハザード効果の構成要素に対してのみであった（若年被験者と比較して高齢被験者ではベースラインの HAE 発作リスクが高かったが、年齢に関係なく本剤の HAE 発作リスクの低減効果がみられた）。本モデルにより頑健な曝露－反応関係が示され、C1-INH 活性の上昇に伴い HAE 発作の絶対リスクが低下した（図 2.7.2-31）。

最終的な曝露－反応モデルに基づく HAE 発作の相対リスクのシミュレーションにより、本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg を皮下投与することで、無治療と比較して HAE 発作リスクが著しく減少することが予測された（図 2.5-1）。このシミュレーションから、HAE 発作の相対リスクは C1-INH 活性 33.1%で 50%、C1-INH 活性 40.3%で 70%、C1-INH 活性 63.1%で 90%減少することが示された。シミュレーションした C_{trough} 値の比較により、いずれの用量でも被験者の 72%超で HAE 発作の相対リスクが 50%以上減少する可能性はあるが、C1-INH 活性の高さと相関して 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明らかになった。

また、HAE 発作の相対リスクが 70%以上及び 90%以上減少する HAE 被験者の割合も、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で高くなると予測された。2 用量間の差は HAE 発作の相対リスクの 90%以上減少時点で最も顕著となり、40 IU/kg 投与での被験者の 7.3%に対し 60 IU/kg では被験者の 20.3%で HAE 発作の相対リスクが 90%以上減少することが予測された（表 2.7.2-16）。

図 2.5-1　HAE 発作の相対リスクと C1-INH 活性トラフ値の関連性（ベースライン時の C1-INH 活性の幾何平均 25.4%との比較）（シミュレーション結果）



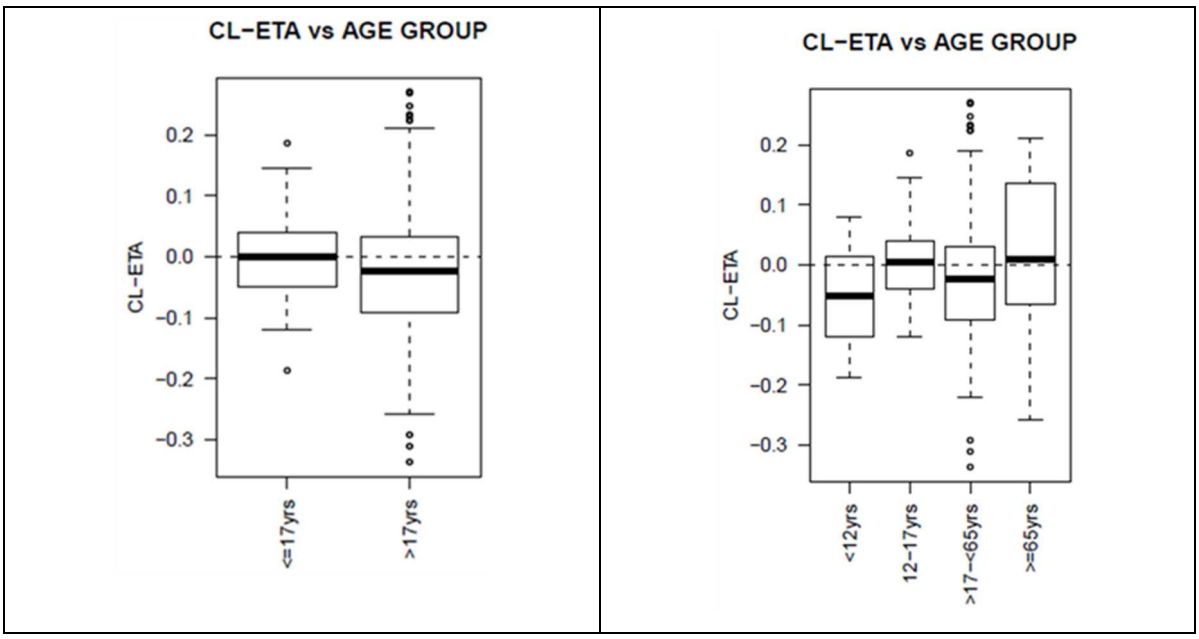
C1-INH = C1-esterase inhibitor; HAE = hereditary angioedema; IU = International Unit; PK = pharmacokinetic.
Note: The box plots represent the range of observed Baseline C1-INH functional activity values (Baseline) and steady-state final population PK model-predicted trough values after 40 IU/kg and 60 IU/kg doses of CSL830. The black line within the box represents the median value. The red circle represents the geometric mean, and this number is also listed above the box. The red dashed line is the median of the simulation. The pink shaded area represents the prediction intervals (standard errors in the parameter estimates only). The black dashed lines represent 50%, 70%, and 90% reductions in relative risk of an HAE attack.
Source: Module 5.3.3.5.3, Report No. CSL-003 Figure 5

2.5.3.4　部分集団における臨床薬理

2.5.3.4.1　年齢

HAE 被験者（2001 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験）を対象とした母集団薬物動態解析では、解析した年齢範囲（8～72 歳）内で、年齢は本剤皮下投与後の C1-INH 活性の薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（図 2.5-2, Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Table 4, Module 5.3.3.5.4, Report No. CSL-033 Table 5 及び Module 5.3.3.5.5, Report No. CSL-040 Table 8）。また、変動はいずれの年齢層でも同様であった。

図 2.5-2　共変量効果の要約：年齢及び CL ETA（2001 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験の併合データ）



CL = clearance; ETA = random quantity at the individual level.
Source: Module 5.3.3.5.5, Report No. CSL-040 Figure 14

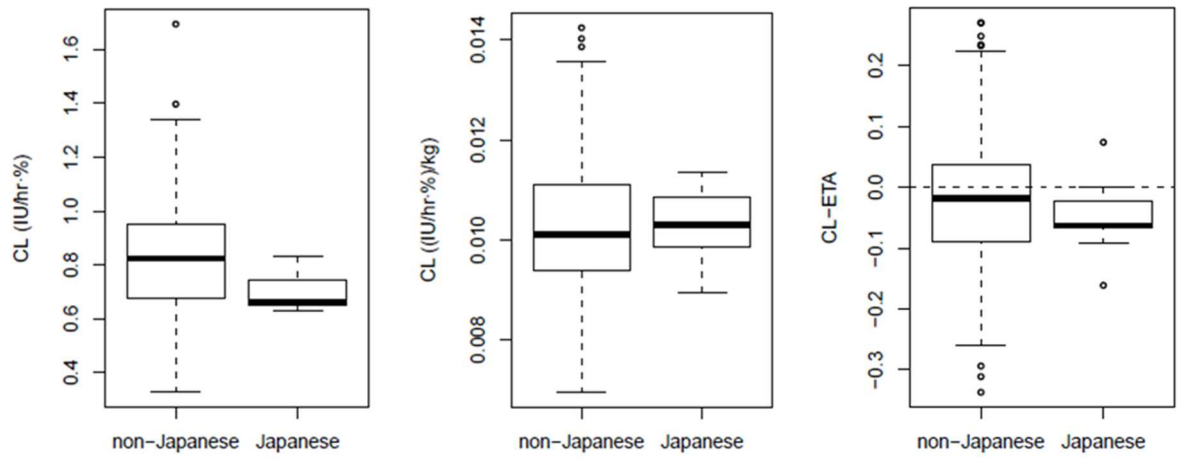
3002 試験では、年齢層（17 歳以下及び 17 歳超、65 歳未満及び 65 歳以上）別の C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量の部分集団解析を追加解析として実施した。8 歳以上の小児被験者及び高齢被験者の結果は 3002 試験の全体集団と同様であった（Module 2.7.2.3.6.2.2）。

2.5.3.4.2　人種

併合薬物動態データセットには日本人 HAE 被験者 9 例及び外国人 HAE 被験者 170 例を含めた。

民族（外国人対日本人）の母集団薬物動態解析では、C1-INH 活性の薬物動態に重要な差異はみられなかった（Module 2.7.2.3.6.4 and 図 2.5-3）。また、変動は外国人 HAE 被験者と日本人 HAE 被験者で同様であった。3003 試験の日本人被験者では、定常状態での C1-INH 活性の C_{trough}（実測値）は、HAE 被験者を対象とした先行試験（3001 試験及び 3002 試験）と同様であった。

図 2.5-3　共変量効果の要約：民族及び CL（2001 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験の併合データ）



CL = clearance; ETA = random quantity at the individual level.

Note: Nine subjects were in the Japanese group.

Note: Center panel represents body weight-normalized CL in non-Japanese and Japanese subjects.

Source: Module 5.3.3.5.5, Report No. CSL-040 Figure 6

また、人種（非アジア人対アジア人）の評価でも、C1-INH 活性の薬物動態に重要な差異はみられなかった。変動は非アジア人 HAE 被験者とアジア人 HAE 被験者で同様であった（Module 2.7.2.3.6.4）。

2.5.3.5　臨床薬理の結果の要約

3001 試験では、定常状態で 60 IU/kg を投与後、C1-INH タンパク量の実測値の平均値は正常範囲に近づき、C4 タンパク量の実測値の平均値は正常範囲内で安定したが、同様の結果は 40 IU/kg 投与ではみられなかった。したがって、60 IU/kg 投与では、HAE の特性評価に用いる 2 つの重要なマーカー（いずれも HAE の発症に関与する血漿中カリクレインーキニンカスケードの阻害を示唆することが知られている［Kaplan and Joseph, 2010］）を望ましいレベルに回復することができる。母集団薬物動態解析法による曝露ー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が示され、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。3002 試験の結果は 3001 試験と一致していた。日本人被験者を対象とした 3003 試験の結果は外国人被験者を対象とした海外試験と同等であった。

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等であった。本剤は体重調整用量として投与されるため、小児患者に対する推奨用量及び用量調整方法は成人患者に対する手順に従う。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 試験対象集団

3001 試験、3002 試験及び 3003 試験には、生化学的に HAE 1 型又は 2 型と確定診断された男性及び女性被験者を組み入れた（Module 2.7.3.3.1）。年齢基準の下限は、3001 試験及び 3003 試験では 12 歳、3002 試験では 6 歳であった。これら 3 試験では、被験者にはスクリーニング来院前 3 ヵ月以内の連続する 2 ヵ月間に HAE 発作が 4 回以上発現していたことを必須とした。

被験者背景は 3001 試験及び 3002 試験で同様であった（Module 2.7.3.3.1.1）。3002 試験でランダム化された被験者の約半数（126 例中 64 例、50.8%）が 3001 試験に参加しており、これにより 2 試験の試験対象集団に類似性が得られた。被験者の大部分が白人（いずれの試験でも 90%超）、女性（いずれの試験でも 60%超）であった。年齢の中央値（範囲）は、3001 試験では 40（12～72）歳、3002 試験では 41（8～72）歳であった。3001 試験では、7 例が 17 歳以下（範囲：12～17 歳）であり、7 例が 65 歳以上（範囲：65～72 歳）であった（Module 2.7.3.2.1）。3002 試験では、10 例が 17 歳以下（範囲：8～16 歳［12 歳未満：3 例］）、10 例が 65 歳以上（範囲：65～72 歳）であった（Module 2.7.3.2.2）。いずれの試験でも、被験者の大部分（3001 試験：86.7%、3002 試験：89.7%）が HAE 1 型であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.3.2.1 及び Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.3.2.1）。

3003 試験の日本人被験者の被験者背景は、海外試験である 3001 試験及び 3002 試験と類似していた（表 2.7.3-4）。女性が 66.7%であり、年齢の中央値（範囲）は 41（17～50）歳であり、1 例が 20 歳未満であった。3001 試験及び 3002 試験と同様、被験者の大部分（9 例中 8 例、88.9%）が HAE 1 型であった（表 2.7.3-6）。

これらの被験者背景は、臨床試験で検討した HAE 患者集団及び患者レジストリの HAE 患者集団に典型的なものであった（Zuraw et al, 2010；Zuraw and Kalfus, 2012；Bernstein et al, 2014；Busse et al, 2015）。

第 3 相試験の 3 試験すべてで、被験者にはスクリーニング前 3 ヵ月間に 1 ヵ月あたり平均して約 3～4 回発作が発現していた（Module 2.7.3.3.1.2）。3001 試験では、スクリーニング前 3 ヵ月間に HAE 予防薬（静注用 C1-INH 又は経口アンドロゲン）を使用した被験者の割合は、40 IU/kg 投与シークエンス（35.6%）と比較して 60 IU/kg 投与シークエンス（46.7%）で高かった。3002 試験では、スクリーニング前 3 ヵ月間に HAE 予防薬を使用した未投与例の割合は 40 IU/kg 投与（22.6%）と 60 IU/kg 投与（25.8%）で類似していた。3003 試験では、9 例全例がスクリーニング来院前 3 ヵ月間に急性期治療及び／又は予防などの HAE に関連する前治療を受けていた。このうち 6 例（66.7%）は HAE 発作の予防としてトラネキサム酸を投与されていたが、導入期の開始前に中止された。

2.5.4.2 有効性の結果

二重盲検、プラセボ対照試験である 3001 試験の結果から、青少年及び成人患者の HAE 発作の長期予防を目的とした本剤皮下投与の有効性が示された。主要評価項目、副次評価項目及び

探索的評価項目のすべてに用量反応がみられ、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で高い有効性がみられた。さらに、長期、非盲検試験である 3002 試験で得られた結果により、本剤の効果は 2 年を超えて維持されることが示された。

日本人被験者を対象とした非盲検試験である 3003 試験で得られた結果は海外試験の結果と同等であり、HAE 発作の長期予防を目的として日本人患者に本剤 60 IU/kg を皮下投与したときの有効性を支持している。

2.5.4.2.1 期間で調整した HAE 発作頻度（3001 試験及び 3003 試験の主要評価項目）

3001 試験

ピボタル試験である 3001 試験では、HAE 1 型又は 2 型を有する被験者に本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg を週 2 回皮下投与したところ、期間で調整した HAE 発作頻度（治験責任医師の報告による）はプラセボと比較して有意に減少した（Module 2.7.3.3.2.1.1）。本剤（40 IU/kg 又は 60 IU/kg）とプラセボ間の差は、統計的に有意であった（いずれも p<0.001）（被験者内比較）（表 2.5-3）。

60 IU/kg では 40 IU/kg よりも良好な治療効果が認められた（発作頻度の最小二乗平均：60 IU/kg 投与で 0.52 回／月、40 IU/kg 投与で 1.19 回／月）。60 IU/kg と 40 IU/kg で、期間で調整した HAE 発作頻度の差は、統計的に有意ではなかった（p=0.114）（被験者間比較）。

表 2.5-3 期間で調整した HAE 発作頻度（回／月）（3001 試験、ITT Population）

	40 IU/kg CSL830 Treatment Sequences (N = 45)		**60 IU/kg CSL830 Treatment Sequences (N = 45)**	
	CSL830	**Placebo**	**CSL830**	**Placebo**
n	43	44	43	42
Mean (SD)	1.22 (2.310)	3.61 (2.088)	0.53 (0.771)	4.02 (2.308)
Minimum, Maximum	0.0, 12.5	0.0, 8.9	0.0, 3.1	0.6, 11.3
Median	0.29	3.81	0.29	3.75
LS Mean (SE) [a]	1.19 (0.327)	3.61 (0.327)	0.52 (0.261)	4.03 (0.263)
95% CI for LS Mean [a]	(0.54, 1.85)	(2.96, 4.26)	(0.00, 1.04)	(3.51, 4.55)
Treatment difference (intra-individual)	40 IU/kg CSL830 – Placebo		60 IU/kg CSL830 – Placebo	
LS Mean [a] (95% CI)	-2.42 (-3.38, -1.46)		-3.51 (-4.21, -2.81)	
p-value [a]	< 0.001		< 0.001	
Treatment difference (inter-individual)	60 IU/kg CSL830 – 40 IU/kg CSL830			
LS Mean [a] (95% CI)	-0.64 (-1.43, 0.16)			
p-value [a]	0.114			

CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; ITT = Intent-to-treat; LS = least squares; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation; SE = standard error.
[a] From a mixed model.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 14.4

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（第 1 四分位数, 第 3 四分位数）は、本剤 60 IU/kg で 95.1%（79.0%, 100.0%）、40 IU/kg で 88.6%（69.6%, 100.0%）であった（Module 2.7.3.3.2.1.1）。

最長 14 週間の 40 IU/kg 又は 60 IU/kg の投与期間中、無発作であった被験者の割合（約 40%）は同様であり（Module 2.7.3.3.2.1.1）、HAE 発作頻度の中央値も 40 IU/kg と 60 IU/kg で同程度であった（いずれも 0.29 回／月）（表 2.5-3）が、HAE 発作頻度の最大値は 60 IU/kg（3.1 回／月）よりも 40 IU/kg（12.5 回／月）で高かった。

全体で、HAE 発作は本剤投与で 51 例に 216 回、プラセボ投与で 82 例に 975 回発現した（Module 2.7.3.3.2.1.1）。本剤のいずれの用量でも発作が発現した被験者数は同程度であったが、60 IU/kg を投与された被験者の発作回数（71 回）は、40 IU/kg を投与された被験者の発作回数（145 回）の半数未満であった。発作が発現した被験者数及び合計発作回数は、高容量、低容量のいずれのプラセボ投与でも同程度であった。

プラセボ投与と比較して、本剤投与により HAE 発作が発現した被験者数及びすべての解剖学的部位での HAE 発作回数が減少した（Module 2.7.3.3.2.1.1）。発作の中でも喉頭部発作は、気道閉塞により窒息から死亡に至る恐れがあることから、最も危険である。40 IU/kg 投与シークエンスでは、喉頭部発作は、本剤投与で 5 例に 15 回、プラセボ投与で 16 例に 28 回発現した。
60 IU/kg 投与シークエンスでは、喉頭部発作は、本剤投与では発現せず、プラセボ投与で 9 例に 12 回発現した。

3003 試験

本剤 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により期間で調整した HAE 発作頻度の平均値（SD）は導入期の 3.69（1.091）回／月から本剤治療期には 0.30（0.482）回／月まで大幅に減少した。発作頻度の減少の平均値（SD）は 3.40（1.379）回／月であった。導入期と本剤治療期の HAE 発作頻度の被験者内比較では、統計的に有意な差（探索的 p 値＝0.004）がみられた（表 2.5-4）。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（Module 2.7.3.3.2.2.3）。

期間で調整した HAE 発作頻度の減少は 3001 試験の結果と同等であった（Module 2.7.3.3.2.1.1）。また、期間で調整した HAE 発作頻度の減少率も 3001 試験の結果と同等であった（Module 2.7.3.3.2.2.1）。

表 2.5-4　期間で調整した HAE 発作頻度（回／月）（3003 試験、Full Analysis Set）

	3 Months Prior to Screening or Prophylaxis (N = 9)	Run-in Period (N = 9)	CSL830 Treatment Period (N = 9)
n	9	9	9
Mean (SD)	3.74 (3.658)	3.69 (1.091)	0.30 (0.482)
Minimum, Maximum	1.3, 13.3	2.0, 5.6	0, 1.3
Median	3.00	3.58	0
Within-subject Difference (CSL830 Treatment Period – 3 Months Prior to Screening or Prophylaxis, or Run-in Period)			
Mean (SD)	-3.45 (3.771)	-3.40 (1.379)	-
Minimum, Maximum	-13.3, -1.0	-5.6, -1.4	-
Median	-2.35	-3.58	-
p-value [a]	0.004	0.004	-

CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema.
[a] Exploratory 2-sided Wilcoxon signed rank test at an alpha level of 5%.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.1.1.1.

2.5.4.2.2　レスポンダーの割合（3001 試験及び 3003 試験の副次評価項目）

3001 試験

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レスポンダーの割合（95% CI）は、82.9% [73.4%, 89.5%]であった（Module 2.7.3.3.2.2.1）。レスポンダーの割合の Wilson 法による 95% CI の下限値［Newcombe, 1998］は、本剤併合集団で事前に規定した基準の 33%を超えていた。レスポンダーの割合は、40 IU/kg 投与（76.2%）よりも 60 IU/kg 投与（90.0%）で高かった。

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%以上相体的に減少した被験者の割合（95% CI）は、それぞれ 74.4% [64.0%, 82.6%]及び 50.0% [39.4, 60.6%]であった。70%以上及び 90%以上相対的に減少した被験者の割合は、40 IU/kg 投与（66.7%及び 42.9%）よりも 60 IU/kg 投与（82.5%及び 57.5%）で高かった。

3003 試験

すべての被験者（100%、95% Wilson CI: 70.1%, 100%）がレスポンダーであり、本剤治療期の期間で調整した HAE 発作頻度が導入期と比較して 50%以上相対的に減少した。また、期間で調整した HAE 発作頻度は、7 例（77.8%、95% Wilson CI: 45.3%, 93.7%）が 70%以上、6 例（66.7%、95% Wilson CI: 35.4%, 87.9%）が 90%以上相対的に減少した（表 2.7.3-17）。被験者の大部分（6 例［66.7%］、95%; Wilson CI: 35.4%, 87.9%）が本剤治療期中は無発作であった（導入期と比較して 100%相対的に減少）点は重要である。

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。

レスポンダーの割合は 3001 試験の結果と同等であった。

2.5.4.2.3 期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（3001 試験及び 3003 試験の副次評価項目）

3001 試験

本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により、期間で調整したレスキュー薬の使用頻度がプラセボと比較して減少した（Module 2.7.3.3.2.3.1）。40 IU/kg 投与では、レスキュー薬の使用頻度の最小二乗平均（95% CI）は、プラセボ投与の 5.55 [3.10, 8.00]回／月から 1.13 [−1.44, 3.69]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最小二乗平均（95% CI）は、プラセボ投与の 3.89 [3.23, 4.55]回／月から 0.32 [−0.33, 0.97]回／月に減少した。

レスキュー薬の使用頻度の平均値は、60 IU/kg 投与では 40 IU/kg 投与より 71.7%低かった。

この解析結果は、期間で調整した HAE 発作頻度の結果を反映している（2.5.4.2.1）。特に、本剤 60 IU/kg 投与では、レスキュー薬の使用頻度が HAE 発作頻度よりも少なく、すべてのブレイクスルー発作が要時治療を要したわけではないことが示唆された。

3003 試験

本剤 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により期間で調整したレスキュー薬の使用頻度が導入期と比較して減少した（Module 2.7.3.3.2.3.3）。期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の平均値（SD）は、導入期の 4.60（3.823）回／月（中央値：2.17 回／月）から本剤治療期には 0.30（0.482）回／月（中央値：0 回／月）まで減少した。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相対的減少の平均値（SD）は 85.0%（25.33%）（相対的減少の中央値：100%）であった。

期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の減少は 3001 試験の結果と同等であった（Module 2.7.3.3.2.3.1）。

2.5.4.2.4 その他の評価項目（3001 試験の探索的評価項目及び 3003 試験の副次評価項目）

3001 試験の複数の探索的評価項目は、本剤 40 IU/kg 投与及び 60 IU/kg 投与の有効性を支持している。3001 試験の主要評価項目及び副次評価項目と同様に、探索的評価項目のすべてにおいて用量反応がみられ、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で高い有効性がみられた。

- HAE 発作の平均重症度は、プラセボ投与よりも本剤投与で低かった（Module 2.7.3.3.2.4.1）。40 IU/kg 投与シークエンスにランダム化された 45 例では、重度の発作が 1 回以上発現した被験者数は、プラセボ投与での 33 例（73.3%）と比較して本剤投与では 9 例（20.0%）であった。60 IU/kg 投与シークエンスにランダム化された 45 例では、重度の発作が 1 回以上発現した被験者数は、プラセボ投与での 31 例（68.9%）と比較して本剤投与では 4 例（8.9%）であった。重度の発作が発現した被験者数及び重度の発作の合計発現回数は、40 IU/kg 投与（9 例／45 回）よりも 60 IU/kg 投与（4 例／7 回）で少なかった。

- 4 週あたりの期間で調整した HAE 発作頻度が、プラセボ投与では 1 回以上であったが、本剤投与により 1 回未満へ減少した被験者の割合は、40 IU/kg 投与（53.3%）よりも 60 IU/kg 投与（71.1%）で高かった（Module 2.7.3.3.2.5.1）。
- 被験者が記録したデータに基づく期間で調整した HAE 発作回数（HAE 発作頻度）は、治験責任医師が報告した HAE 発作に基づく主要評価解析と同様であった（Module 2.7.3.3.2.7.1）。40 IU/kg 投与シークエンスにランダム化された被験者では、被験者が記録したデータに基づく HAE 発作回数の平均値（SD）は、本剤投与で 1.43 （2.381）回／月、プラセボ投与で 4.53（2.494）回／月であった。60 IU/kg 投与シークエンスにランダム化された被験者では、被験者が記録したデータに基づく HAE 発作回数の平均値（SD）は、60 IU/kg 投与で 0.84（1.370）回／月、プラセボ投与で 5.00 （2.664）回／月であった。

治験責任医師等が報告したアウトカム及び被験者が記録したアウトカムは、3001 試験では探索的評価項目、3003 試験では副次評価項目として評価した。

3001 試験

IGART による評価で治療反応性が「著明な改善」又は「中等度の改善又は著明な改善」であった被験者の割合は、プラセボと比較して本剤で高かった。40 IU/kg 投与シークエンスにランダム化された 45 例では、「著明な改善」は本剤投与で 60.0%、プラセボ投与で 2.2%に報告された。「中等度の改善又は著明な改善」は本剤投与で 71.1%、プラセボ投与で 13.3%に報告された。60 IU/kg 投与シークエンスにランダム化された 45 例では、「著明な改善」は本剤投与で 68.9%、プラセボ投与で 4.4%に報告された。「中等度の改善又は著明な改善」は 60 IU/kg 投与で 88.9%、プラセボ投与で 11.1%に報告された（Module 2.7.3.3.2.6.1）。SGART の結果は IGART の結果と同様であった。

被験者が記録するその他のアウトカムの結果により、本剤皮下投与による長期予防は有効であり、HAE 被験者の活動性及び生産性を向上させ、治療に対する全般的な満足度を高めたことが示唆された（Module 2.7.3.3.2.8.1）。

3003 試験

3003 試験で得られた IGART 及び SGART の結果は 3001 試験でみられた結果と同様であった。Week 16 来院時点での IGART 及び SGART では、9 例全例の治療反応性が「中等度の改善又は著明な改善」であった。IGART（8 例［88.9%］）及び SGART（6 例［66.7%］）で被験者の大部分の治療反応性が「著明な改善」であった（Module 2.7.3.3.2.6.3）。

3003 試験では、被験者報告アウトカムである AEQoL 質問票を用いて、被験者の QoL を評価した。AEQoL 質問票の 4 領域すべてで臨床的に重要な AEQoL の改善（本剤治療期の Week 16

Day 103 で、ベースラインからの減少の平均値が 6 ポイント以上と定義［Weller et al, 2016］）が認められた（Module 2.7.3.3.2.8.3）。

2.5.4.3　治療効果の持続性（3002 試験）

非盲検試験である 3002 試験の有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の結果（Module 2.7.3.3.2）は、HAE 発作の長期予防を目的として皮下投与したときの本剤の有効性を支持しており、この有効性は 2 年を超えて維持されることが示された。

曝露期間の平均値は、40 IU/kg 投与で 67.9 週間（1.3 年）、60 IU/kg 投与で 72.3 週間（1.4 年）であり、曝露期間の最大値は、40 IU/kg 投与及び 60 IU/kg 投与のいずれにおいても 2.5 年超であった（Module 2.7.3.3.1.4）。3002 試験の期間中、無発作であった被験者の割合は、40 IU/kg 投与で 34.9%、60 IU/kg 投与で 44.4%であった（Module 2.7.3.3.2.1.2）。40 IU/kg 投与の 21 例及び 60 IU/kg 投与の 23 例が Month 25 に移行し、Month 25 から Month 30 の期間中に 40 IU/kg 投与で 76.2%、60 IU/kg 投与で 82.6%の被験者が無発作であった。40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与のそれぞれ 5 例が Month 31 に移行した。

期間で調整した HAE 発作頻度の中央値（第 1 四分位数, 第 3 四分位数）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。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（5.36 回／年）、60 IU/kg 投与で 0.45（0.858）回／月（5.45 回／年）であった。

3002 試験では、治療期 1 で 4 週間の評価期間中に HAE 発作が 12 回以上発現した被験者、治療期 2 又は継続投与期で 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（Module 2.7.3.3.2.1.2）。3002 試験の期間中に 9 例が本剤を増量した。増量した 9 例のうち、7 例で初回増量後に HAE 発作頻度が減少した（5 例が 40 IU/kg から 60 IU/kg、2 例が 60 IU/kg から 80 IU/kg に増量）。2 例は増量後も HAE 発作頻度が変わらなかった（1 例は 40 IU/kg から 60 IU/kg、1 例は 40 IU/kg から 60 IU/kg 及び 60 IU/kg から 80 IU/kg に 2 回増量）。初回増量後に HAE 発作頻度が減少した被験者のうち、1 例に 60 IU/kg から 80 IU/kg へ 2 回目の増量を行ったところ、HAE 発作頻度が更に減少した。

2.5.4.4　部分集団における有効性

3001 試験

3001 試験では、主要評価項目及びレスポンダーの割合の副次評価項目について、地域（米国、米国以外）、性別、人種、年齢群（12～17 歳未満、17～65 歳未満、65 歳以上）、試験期間中の経口薬による予防の有無及びスクリーニング来院前の静注用 C1-INH 又は経口薬による予防の有無別に、部分集団解析を実施した（Module 2.7.3.3.3.1）。試験期間中に経口予防薬を使用した部分集団及びスクリーニング来院前に経口抗線維素溶解薬を使用した部分集団には被験者がいなかった。また、被験者の大部分が白人（90 例中 84 例、93.3%）であったため、意味のある人種別評価を行うことはできなかった。

期間で調整した HAE 発作頻度の部分集団における結果は、全体集団の解析結果と類似していた（HAE 発作回数はプラセボ投与よりも本剤投与で減少し、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で良好な治療効果が認められた）。また、レスポンダーの割合の部分集団における結果も、全体集団の解析結果と類似していた（レスポンダーの割合は 40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で高かった）。

3002 試験

3002 試験では、有効性の副次評価項目（レスポンダーの割合及び 4 週あたり 1 回未満への HAE 発作頻度の減少）及び 2 つの有効性の探索的評価項目（期間で調整した HAE 発作頻度及び期間で調整したレスキュー薬の使用頻度）について年齢群別（17 歳以下及び 17 歳超、65 歳未満及び 65 歳以上）の部分集団解析を追加解析として実施した。これらの部分集団解析の結果は、試験対象集団全体の結果と同等であった（Module 2.7.3.3.3.2）。

小児部分集団（17 歳以下）では、40 IU/kg 投与（5 例）及び 60 IU/kg 投与（5 例）の全例（100%）がレスポンダーであり、期間で調整した HAE 発作頻度が 50%以上減少した。すべての小児被験者（100%）で、期間で調整した HAE 発作頻度が 4 週あたり 1 回未満へ減少した（Module 2.7.3.3.3.2.1 及び Module 2.7.3.3.3.2.2）。期間で調整した HAE 発作頻度の平均値は、40 IU/kg 投与で 0.29 回／月（3.42 回／年）、60 IU/kg 投与で 0.23 回／月（2.70 回／年）であった。期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の平均値は、40 IU/kg 投与で 0.11 回／月（1.27 回／年）、60 IU/kg 投与で 0.08 回／月（0.94 回／年）であった。12 歳未満の小児被験者 3 例では、以下の結果が得られた（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post hoc Listing 16.2.6.3 [Pediatrics]）。

- 3 例全例がレスポンダーであり、期間で調整した HAE 発作頻度は本剤投与で試験前と比較して 96%以上減少した
- 4 週あたりの期間で調整した HAE 発作頻度が 3 例全例で 1 回未満であった
- 期間で調整した HAE 発作頻度が 3 例全例で 0 回／日であった
- 期間で調整したレスキュー薬の使用頻度が 3 例全例で 0 回／日であった

高齢者部分集団（65 歳以上）では、レスポンダーの割合は 40 IU/kg 投与（2 例）で 100%、60 IU/kg 投与（7 例）で 57.1%であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.1.4 [Elderly]）。4 週あたりの期間で調整した HAE 発作頻度が 1 回未満へ減少した被験者の割合は、40 IU/kg 投与で 50.0%、60 IU/kg 投与で 62.5%であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.2.5 [Elderly]）。期間で調整した HAE 発作頻度の平均値は、40 IU/kg 投与で 0.84 回／月、60 IU/kg 投与で 0.86 回／月であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.6.2 [Elderly]）。レスキュー薬の使用頻度の平均値は、40 IU/kg 投与で 0.30 回／月、60 IU/kg 投与で 0.81 回／月であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.4.1 [Elderly]）。

3003 試験

3003 試験では組み入れた被験者の数が少なく、20 歳未満の部分集団は 1 例のみであったため、部分集団別に意味のある評価を行うことができなかった。有効性の主な結果を表 2.7.3-3 に被験者別に示す。

2.5.4.5 有効性の結果の要約

3001 試験の有効性の主要な解析では、プラセボ投与と比較して本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により期間で調整した HAE 発作頻度が統計的に有意に減少することが示された。プラセボ投与と比較して、本剤投与により HAE 発作が発現した被験者数及びすべての解剖学的部位での HAE 発作回数が減少した。3001 試験の主要評価項目は、治験責任医師が報告したデータ及び被験者が記録したデータを含む複数の副次的評価項目及び探索的評価項目により支持された。治験責任医師が報告したデータ及び被験者が記録したデータは、一貫してプラセボ投与と比較した本剤投与のベネフィットを示した。主要評価項目及び副次評価項目であるレスポンダーの割合の部分集団解析の結果は、全体集団の解析結果と類似していた。

長期予防の目標は、HAE 発作の頻度及び重症度を最小限に抑え、HAE 症状による負担を軽減させ、患者がより活動的で生産性の高い生活を送れるようにすることである［Gower et al, 2011；Craig et al, 2012；Zuraw et al, 2013b］。海外第 3 相試験では本剤 2 用量を評価し、HAE 患者がこれらの目標を達成するために最適な臨床用量を設定することができた。3001 試験の主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目のすべてに用量反応がみられ（2.5.4.2）、本剤 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により HAE 患者に至適な予防のベネフィットが提供できることが示された。この所見は、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により裏付けられた（2.5.3.3）。このシミュレーションから、より高い C1-INH 活性と相関して、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で HAE 発作の相対リスクがより減少することが示された。

非盲検試験である 3002 試験の有効性の副次的評価項目及び探索的評価項目の結果は、HAE 発作の長期予防における本剤皮下投与の有効性を支持しており、この有効性は 2 年を超えて維持されることが示された。年齢群別の部分集団解析を追加解析として実施したところ、小児被験者（8 歳以上）及び高齢被験者で認められた有効性は、全体集団と同等であった。

3003 試験で検討した用量である 60 IU/kg は、海外試験の結果及び他の地域でこの用量が承認されていることに基づき設定した。3003 試験の有効性の結果は、ピボタル試験である 3001 試験の有効性の結果と同等であった。有効性の主要な解析では、本剤 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により、導入期と比較して本剤治療期に日本人被験者の期間で調整した HAE 発作頻度が統計的に有意に減少したことが示された。3003 試験の主要評価項目は、薬物動態を含む複数の副次評価項目により支持され、3001 試験で得られた結果とも同等であった。

2.5.5 安全性の概括評価

全体として、非臨床試験では、Berinert と本剤のいずれについても臨床試験において安全性の懸念となる可能性のある重要な安全性所見は特定されなかった（Module 2.4）。

本剤の臨床開発プログラムでは、臨床試験 5 試験で本剤を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象として曝露量及び安全性を評価した（2.5.1.4.1）。これらの試験のうち 4 試験は HAE 被験者を対象として実施した。これらの試験、特に第 3 相試験から得られた安全性データについて後述する。1001 試験は、健康被験者を対象とした第 1 相試験であり、本剤及び Berinert を単回静脈内投与した。更なる安全性シグナルや安全性の懸念が示されなかった 1001 試験の安全性データは Module 2.7.2.2.1 に要約していることから、本項ではこれ以上考察しない。

本剤の欧州製品概要の安全性データは、本剤 40 IU/kg 及び 60 IU/kg をプラセボと比較した、ランダム化、二重盲検、第 3 相試験である 3001 試験の結果を主に記載している。これらのデータは、本剤 40 IU/kg 及び 60 IU/kg を投与した非盲検試験である 3002 試験で得られた長期安全性データにより支持されている。

3001 試験と 3002 試験では被験者集団及び投与法が類似していたため、3002 試験ではプラセボ投与のデータは得られていないものの、安全性解析の頑健性を高めるため、これらの第 3 相試験で得られた安全性データを併合して解析した。

3003 試験は、3003 試験の日本人被験者のデータを海外試験の外国人被験者のデータと比較できるようにデザインされた。3003 試験の結果は、海外試験の結果と同等であり、日本人被験者に対する本剤 60 IU/kg 投与の安全性を支持している。

さらに、第 2 相試験である 2001 試験の安全性データも第 3 相試験の結果を支持している。HAE 発作が低頻度の被験者に固定用量を投与した 2001 試験と HAE 発作が高頻度の被験者に体重調整用量を投与した第 3 相試験では、投与法及び被験者集団が異なっていた。そのため、2001 試験の安全性データは海外第 3 相試験（3001 試験及び 3002 試験）の安全性データと併合しなかった。2001 試験の安全性データは本文書に簡潔に要約するのみとする。

安全性の評価には、全有害事象のモニタリング、注射部位反応、注射部位反応以外の有害事象、その他の特に注目すべき有害事象（血栓塞栓性事象及びアナフィラキシー関連事象）、敗血症／菌血症関連事象、抗 C1-INH 抗体（阻害抗体及び非阻害抗体）の評価、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、ウイルス血清学的検査、凝固検査など）、バイタルサイン及び身体検査を含めた。

2.5.5.1 曝露量

外国人 HAE（1 型又は 2 型）被験者を対象として海外試験 3 試験を実施し、日本人 HAE（1 型又は 2 型）被験者を対象として国内試験 1 試験を実施した（2.5.1.4）。

3003 試験

導入期へ移行した 10 例中 9 例が導入期を完了し、本剤治療期に本剤 60 IU/kg を 1 回以上投与された。9 例全例が 16 週間の本剤治療期を完了した。（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Figure 10-1）。本剤への曝露期間の平均値は 15.7 週間（範囲：15.3～15.9 週間、中央値：15.7 週間）であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Table 12-1）。

海外第 3 相試験併合集団（3001 試験及び 3002 試験）

海外第 3 相試験併合集団では、91 例に本剤 40 IU/kg、98 例に本剤 60 IU/kg、4 例（すべて 3002 試験の被験者）が本剤 80 IU/kg まで増量し、148 例（本剤併合集団）に本剤を 40 IU/kg 以上の用量で 1 回以上投与した（Module 2.7.4.1.2.1）。2 試験を合わせた試験期間中の本剤への累積曝露期間の平均値は 2 用量で同程度であった（40 IU/kg：54.7 週間［1.1 年］、60 IU/kg：58.7 週間［1.1 年］）。

3001 試験

ランダム化された 90 例中 86 例（43 例：40 IU/kg、43 例：60 IU/kg）に本剤を 1 回以上投与し、86 例にプラセボを 1 回以上投与した（表 2.7.4-3）。本剤及びプラセボへの曝露期間の平均値は同程度であった（40 IU/kg：16.3 週間、60 IU/kg：16.0 週間、プラセボ併合集団：15.3 週間）。また、プラセボ投与中に 7 例が試験を中止したため、プラセボへの曝露期間が短くなった。

3002 試験

126 例を組み入れ、63 例を 40 IU/kg 投与、63 例を 60 IU/kg 投与にランダム化した。40 IU/kg 投与の 7 例が 60 IU/kg に増量した。5 例が 40 IU/kg から 60 IU/kg へ 1 回増量し、2 例が 40 IU/kg から 60 IU/kg へ増量後更に 80 IU/kg へ 2 回増量した。60 IU/kg 投与にランダム化された 2 例が 80 IU/kg へ増量した（いずれも継続投与期）。本剤への曝露期間の平均値は 40 IU/kg 投与（67.9 週間［1.3 年］）と 60 IU/kg 投与（72.3 週間［1.4 年］）で同程度であった（Module 2.7.4.1.2.2）。

2001 試験

2001 試験では、18 例に本剤を固定用量で週 2 回 4 週間投与した。実際に投与した用量は 13.6～117.6 IU/kg であった（Module 2.7.4.1.2.2）。当該試験での曝露量は 5 例で 80 IU/kg を超えており、そのうち 2 例では 100 IU/kg を超えていた（104.0 IU/kg 及び 117.6 IU/kg）。この用量は本剤の臨床開発プログラムで投与された最大用量であった（Module 2.7.4.5.5）。

2.5.5.2 有害事象

2.5.5.2.1 有害事象の概要

2.5.5.2.1.1 有害事象の要約

第 3 相試験で検討した本剤 40 IU/kg 及び 60 IU/kg は、いずれも良好な安全性プロファイルを示し、忍容性も良好であった。用量依存的な安全性の懸念も認められなかった。本剤の長期投与により、有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度に意味のある上昇は認められなかった。

3003 試験

被験者の 77.8%に有害事象が発現した（Module 2.7.4.2.1.1）。有害事象の大部分は注射部位反応であり、重症度は軽度、転帰は回復であった。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 12-2 and Table 12-3）。

海外第 3 相試験併合集団

海外第 3 相試験併合集団のすべての有害事象の解析結果は、それぞれの試験結果と概ね一致していた。有害事象が発現した被験者の割合は 40 IU/kg 投与（84.6%）と 60 IU/kg 投与（82.7%）で同程度であり、有害事象の年間発現回数に用量依存性は認められなかった（40 IU/kg：1 投与年あたり 13.3 件、60 IU/kg：1 投与年あたり 8.9 件、プラセボ：1 投与年あたり 13.7 件）（表 2.7.4-6）。

3001 試験

有害事象が発現した被験者の割合は 40 IU/kg 投与（67.4%）、60 IU/kg 投与（69.8%）及びプラセボ投与（66.3%）で同程度であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-2）。最も高頻度にみられた有害事象は注射部位反応であった。有害事象の大部分は非重篤、軽度で、転帰は回復であった（Module 2.7.4.1.1.2）。

3002 試験

有害事象が発現した被験者の割合は 40 IU/kg 投与（88.9%）及び 60 IU/kg 投与（82.9%）で同程度であった（Module 2.7.4.2.1.1）。すべての安全性評価の結果は 3001 試験で認められた安全性評価の結果と概ね一致しており、有害事象の大部分は非重篤であり、重症度は軽度、転帰は回復であった（Module 2.7.4.1.1.3）。4 ヵ月ごとの期間による有害事象の解析では、各期間に報告された有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度及び重症度に大きな差はなかった（Module 2.7.4.2.1.1）。

2001 試験

2001 試験で得られた安全性データは、第 3 相試験の結果と概ね一致しており、安全性と本剤の投与量に関連性は認められなかった（Module 2.7.4.1.1.4）。主な有害事象は注射部位反応であ

った。有害事象の大部分は非重篤であり、重症度は軽度、転帰は回復であった。本文書では、原則として 2001 試験で得られた安全性データは詳細に考察しない。

2.5.5.2.1.2　注射部位反応

本剤の投与経路が皮下投与であることから予測された通り、いずれの試験でも主な有害事象は注射部位反応であった。ICH 国際医薬用語集（MedDRA）基本語別に有害事象を解析したため、1 回の本剤投与に対して複数の有害事象が報告可能であったことは考慮すべき重要な点である。注射部位反応の大部分は軽度で、投与後 24 時間以内に発現し、発現から 24 時間以内に回復した（Module 2.7.4.2.1.1.1）。第 3 相試験では、重篤な注射部位反応及び試験中止に至った注射部位反応は認められなかった。3001 試験では、プラセボ投与の 1 例に重度の注射部位反応（注射部位疼痛）が発現した。

3003 試験

注射部位反応は 3 例（33.3%）に発現した（Module 2.7.4.1.1.1）。少数の被験者（2 例）に多数の注射部位反応（44 件中 43 件）が発現した（Module 2.7.4.2.1.1.1）。注射部位反応の大部分（44 件中 38 件）は本剤投与後 24 時間以内に発現した。注射部位反応は、本剤投与の 14.4%で 1 件以上、0.7%で 2 件発現した。注射部位反応が 3 件以上発現した投与はなかった。主な注射部位反応は注射部位疼痛（2 例に 3 件）、注射部位紅斑（1 例に 25 件）及び注射部位反応（1 例に 16 件）であった。

海外第 3 相試験併合集団

海外第 3 相試験併合集団の注射部位反応の解析結果は、それぞれの試験結果と概ね一致していた。注射部位反応が発現した被験者の割合は 40 IU/kg 投与（48.4%）及び 60 IU/kg 投与（46.9%）で同程度であった。注射部位反応の年間発現回数に用量依存性は認められなかった（40 IU/kg：投与あたり 0.10 件、60 IU/kg：投与あたり 0.06 件、プラセボ：投与あたり 0.09 件）（Module 2.7.4.2.1.1.1）。

3001 試験

注射部位反応が発現した被験者の割合は 40 IU/kg 投与（27.9%）、高容量プラセボ投与（22.7%）、60 IU/kg 投与（34.9%）及び低容量プラセボ投与（26.2%）で同程度であった（Module 2.7.4.1.1.2）。全体として、注射部位反応の発現頻度はプラセボ投与（プラセボ併合集団：投与あたり 0.09 件）よりも本剤投与（本剤併合集団：投与あたり 0.14 件）で高かった。本剤投与後 24 時間以内に 1 件以上の注射部位反応が発現した被験者の割合は、本剤の注入量が多かったにもかかわらず、60 IU/kg 投与（1,320 回中 4.6%）よりも 40 IU/kg 投与（1,307 回中 12.0%）で高かった（Module 2.7.4.2.1.1.1）。少数の被験者に多くの注射部位反応（40 IU/kg 投与で 274 件中 193 件が 3 例に発現、60 IU/kg 投与で 103 件中 28 件が 1 例に発現）が発現したこと

は、特筆すべき点である。主な注射部位反応は、注射部位紅斑（本剤併合集団：18.6%、プラセボ併合集団：14.0%）及び注射部位疼痛（本剤併合集団：16.3%、プラセボ併合集団：10.5%）であった（Module 2.7.4.1.1.2）。

3002 試験

注射部位反応が発現した被験者の割合は 40 IU/kg 投与（55.6%、投与あたり 0.08 件）と 60 IU/kg 投与（45.7%、投与あたり 0.06 件）で同程度であった（Module 2.7.4.1.1.3）。本剤投与後 24 時間以内に 1 件以上の注射部位反応が発現した被験者の割合は、40 IU/kg 投与（8,460 回中約 8%）と 60 IU/kg 投与（9,902 回中約 6%）で同程度であった（Module 2.7.4.2.1.1.1）。3001 試験と同様、少数の被験者（4 例）に多くの注射部位反応（1,251 件中 675 件）が発現した。主な注射部位反応は、注射部位疼痛（本剤併合集団：20.6%）及び注射部位紅斑（本剤併合集団：16.7%）であった（Module 2.7.4.1.1.3）。

2.5.5.2.1.3　注射部位反応以外の有害事象

3003 試験

3003 試験では、注射部位反応と注射部位反応以外の有害事象を区別して評価していない。

海外第 3 相試験併合集団

海外第 3 相試験併合集団の注射部位反応以外の有害事象の解析結果は、それぞれの試験結果と概ね一致していた。注射部位反応以外の有害事象が発現した被験者の割合は 40 IU/kg 投与（73.6%）及び 60 IU/kg 投与（75.5%）で同程度であり、注射部位反応以外の有害事象の年間発現回数に用量依存性は認められなかった（40 IU/kg：1 投与年あたり 3.35 件、60 IU/kg：1 投与年あたり 3.11 件、プラセボ：1 投与年あたり 5.27 件）（Module 2.7.4.2.1.1.2）。

3001 試験

注射部位反応以外の有害事象が発現した被験者の割合は 40 IU/kg 投与（53.5%）、60 IU/kg 投与（58.1%）及びプラセボ投与（55.8%）で同程度であった（Module 2.7.4.1.1.2）。注射部位反応以外の有害事象の大部分は非重篤であり、重症度は軽度、治験薬との因果関係はなく、転帰は回復であった。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：2.3%、60 IU/kg 投与：18.6%、プラセボ：7.0%）であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.3.1.1.2.1）。

3002 試験

注射部位反応以外の有害事象が発現した被験者の割合は、40 IU/kg 投与（79.4%）と 60 IU/kg 投与（80.0%）で同程度であった（Module 2.7.4.1.1.3）。3001 試験と同様、注射部位反応以外の有害事象の大部分は非重篤であり、重症度は軽度、本剤との因果関係はなく、転帰は回復であっ

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%、60 IU/kg 投与：30.0%）であった。

2.5.5.2.1.4　特定の安全性イベントの PTIR

海外第 3 相試験併合集団

試験中止に至った有害事象、血栓塞栓性事象、アナフィラキシー関連事象、入院を要した HAE 発作、重度の注射部位反応及び上記以外の因果関係のある重篤な有害事象の安全性イベントについて、PTIR を算出した。本剤併合集団では、アナフィラキシー関連事象、重度の注射部位反応及び上記以外の因果関係のある重篤な有害事象の安全性イベントの PTIR が 0 であった（イベントが発現しなかった）（表 2.7.4-8）。試験中止に至った有害事象の PTIR は、本剤併合集団（1 投与年あたり 0.03 件）及びプラセボ併合集団（1 投与年あたり 0.04 件）で同程度であった。血栓塞栓症及び入院を要した HAE 発作の PTIR は、プラセボ併合集団（1 投与年あたり 0.04 件）よりも本剤併合集団（1 投与年あたり 0.005 件未満）で低かった。

3002 試験

3002 試験では、安全性の主要な解析として PTIR を評価した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.2.1.2）。試験中止に至った有害事象、血栓塞栓性事象及び入院を要した HAE 発作を除くすべての安全性イベントの PTIR が 0 であった（イベントが発現しなかった）（Module 2.7.4.2.1.1）。60 IU/kg 投与で試験中止に至った血栓塞栓性事象が 1 例に 1 件（重篤な急性心筋梗塞、本剤との因果関係なし）発現した。この他に、試験中止に至った非重篤な有害事象が 3 例に 3 件（頭痛、筋肉痛及び関節痛）発現し（Module 2.7.4.2.1.1.2）、PITR は 40 IU/kg 投与で 1 投与年あたり 0.01 件、60 IU/kg 投与で 1 投与年あたり 0.03 となった。継続投与期に 1 例に入院を要する HAE 発作が 1 件（重篤な遺伝性血管浮腫、本剤との因果関係なし）発現した。

2.5.5.2.2　副作用

本剤と因果関係のある副作用を特定するため、治験依頼者がすべての有害事象をレビューした。因果関係の判定には、本剤の作用機序、C1-INH 同種同効薬の安全性プロファイル、当該有害事象の全般的な有病率／臨床的重要性、本剤投与と当該有害事象の時間的関連性、本剤とプラセボの比較、用法・用量、投与経路及び投与中止／投与再開を考慮した（Module 2.7.4.2.1.6）。治験依頼者による有害事象評価及び副作用の判断基準に関する詳細は、欧州製品概要の「副作用特定の根拠文書（Justification Document for Identification of Adverse Drug Reactions）」（Module 5.3.5.3）に示す。

本剤の臨床開発プログラム（全試験）で報告されたすべての有害事象を慎重にレビューした。安全性及び有効性を評価したピボタル試験である 3001 試験で報告され、副作用に分類された事象を表 2.5-5 に示す。2001 試験、3002 試験及び 3003 試験のレビューでは、重大な安全性の懸念の有無を確認した結果、安全性プロファイルに変更はなかった。

表 2.5-5　副作用（3001 試験、Safety Population）

MedDRA 器官別大分類	副作用	60 IU/kg CSL830 (N = 43) n (%)	40 IU/kg CSL830 (N = 43) n (%)	≥ 40 IU/kg CSL830 [a] (N = 86) n (%)	Placebo (N = 86) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 [b]	15 (34.9)	12 (27.9)	27 (31.4)	21 (24.4)
免疫系障害	過敏症 [c]	3 (7.0)	2 (4.7)	5 (5.8)	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	8 (18.6)	1 (2.3)	9 (10.5)	6 (7.0)
神経系障害	浮動性めまい	0 (0.0)	4 (9.3)	4 (4.7)	1 (1.2)

CSR=総括報告書；MedDRA=ICH 国際医薬用語集；N=治験薬が投与された被験者数；n=1 件以上の副作用が発現した被験者数

[a] 本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg が投与された被験者を含む

[b] 以下の MedDRA 基本語を含む：注射部位内出血、注射部位冷感、注射部位分泌物、注射部位紅斑、注射部位血腫、注射部位出血、注射部位硬結、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位発疹、注射部位反応、注射部位瘢痕、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹及び注射部位熱感

[c] 以下の MedDRA 基本語を含む：過敏症、そう痒症、発疹及び蕁麻疹

Source: Module 5.3.5.3, Module 5.3.5.1 Study 3001 CSR Tables 14.3.1.1.2.1, 14.3.1.4.4.1, and 14.3.1.2.2.1.

2.5.5.2.3　重篤な有害事象

本剤投与で重篤な有害事象はほとんど認められず、本剤の良好な忍容性が示された。一部の試験で認められた重篤な有害事象はいずれも注射部位反応ではなく、本剤との因果関係なしと評価された（Module 2.7.4.2.1.3）。死亡は認められなかった。

3003 試験

3003 試験では、重篤な有害事象は認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 12.2.1）。

海外第 3 相試験併合集団（3001 試験及び 3002 試験）

海外第 3 相試験併合集団では、重篤な有害事象の年間発現件数は少なく、用量依存性は認められなかった（40 IU/kg：1 投与年あたり 0.06 件、60 IU/kg：1 投与年あたり 0.05 件、プラセボ：1 投与年あたり 0.12 件）（表 2.7.4-6）。

3001 試験

重篤な有害事象は 3 例に 4 件発現した。その内訳は、40 IU/kg 投与の 1 例（2.3%）に 1 件（尿路性敗血症）、プラセボ投与の 2 例（2.3%）に 3 件（肺塞栓症、遺伝性血管浮腫及び失神）であった（Module 2.7.4.1.1.2 及び Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-16）。本剤との因果関係ありと評価された重篤な有害事象はなかった。3001 試験中に重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を Module 2.7.6.6.2 及び Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.3.2 に示す。

3002 試験

重篤な有害事象は 9 例に 12 件発現した。その内訳は、40 IU/kg 投与の 4 例（6.3%）に 5 件（気管支炎、挫傷、脱水及び低カリウム血症、リンパ腫）、60 IU/kg 投与の 5 例（7.1%）に 6 件（急性心筋梗塞、胆石症、複視、浮動性めまい及び胸痛、肺炎）、80 IU/kg 投与の 1 例に 1 件（入院に至った遺伝性血管浮腫）であった。すべての重篤な有害事象が本剤との因果関係なしと評価された（Module 2.7.4.1.1.3 及び Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-13）。3002 試験中に重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を Module 2.7.6.6.3 及び Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.3.2.2 に示す。

2001 試験

重篤な有害事象は 2 例に 2 件発現した。その内訳は、Berinert 投与（本剤の投与開始前）の 1 例（5.6%）に 1 件（失神）、6,000 IU（80 IU/kg）投与の 1 例に 1 件（血液量減少性ショック）であった（Module 2.7.4.1.1.4）。いずれの事象も本剤との因果関係なしと評価された。2001 試験中に重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を Module 2.7.6.6.1 及び Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 14.3.3 に示す。

2.5.5.2.4 試験中止に至った有害事象

3003 試験

3003 試験では、試験中止に至った有害事象は認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 12.3.1.3）。

海外第 3 相試験併合集団

海外第 3 相試験併合集団では、試験中止に至った有害事象の年間発現件数は少なく、用量依存性は認められなかった（40 IU/kg：1 投与年あたり 0.01 件、60 IU/kg：1 投与年あたり 0.04 件、プラセボ：1 投与年あたり 0.04 件）（表 2.7.4-6）。

3001 試験

試験中止に至った有害事象は 3 例に 3 件発現した。その内訳は、有害事象中止時の投与内容に基づき、60 IU/kg 投与で 1 例（2.3%）に蕁麻疹 1 件（非重篤、本剤との因果関係なし）、プラセボ投与で 2 例（2.3%）に肺塞栓症 1 件（重篤、プラセボとの因果関係あり）及び肝酵素上昇 1 件（非重篤、プラセボとの因果関係なし）、計 2 件であった（Module 2.7.4.2.1.4 及び Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-16）。

3002 試験

本剤投与中に試験中止に至った有害事象は 4 例に 4 件発現した。その内訳は、60 IU/kg 投与の 3 例（4.3%）に急性心筋梗塞 1 件（重篤、本剤との因果関係なし）、関節痛 1 件（非重篤、本剤

との因果関係なし)、頭痛 1 件（非重篤、本剤との因果関係あり）の計 3 件、40 IU/kg 投与の 1 例（1.6%）に筋肉痛 1 件（非重篤、本剤との因果関係あり）であった（Module 2.7.4.2.1.4 及び Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-2)。

2001 試験

試験中止に至った有害事象は認められなかった（Module 2.7.4.1.1.4)。

2.5.5.2.5　その他の特に注目すべき有害事象

2.5.5.2.5.1　血栓塞栓性事象

血栓塞栓性事象に関連する可能性のある事象を MedDRA 標準検索式「塞栓および血栓」を用いて特定し、医学的評価を実施した。第 3 相試験での血栓塞栓性事象の発現は少なく、2 例に発現した。発現した血栓塞栓性事象の内訳は、3002 試験で 60 IU/kg 投与の 1 例に発現した急性心筋梗塞（本剤との因果関係なし）及び 3001 試験でプラセボ投与の 1 例に発現した肺塞栓症（治験薬との因果関係あり）であった（Module 2.7.4.2.1.5)。いずれも重篤な有害事象であった。

重篤な急性心筋梗塞は本剤 60 IU/kg を投与中に発現し、試験中止に至った（Module 2.7.4.1.1.3)。当該事象は治験責任医師により本剤との因果関係なしと評価され、転帰は回復であった。心臓専門医の評価では、当該事象は「特発性冠動脈血栓症ではなく、軽度の血栓形成に関連したアテローム動脈硬化性プラーク破裂の自然発症」が原因である可能性があると結論付けられた。

3003 試験では血栓塞栓性事象は認められなかった。

2.5.5.2.5.2　敗血症、菌血症、ウイルス血症、真菌血症に関連する事象

第 3 相試験では、敗血症及び菌血症に関連する可能性のある事象を、MedDRA 高位語「敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症 NEC」を用いて特定し、医学的評価を実施した。1 例（3001 試験、40 IU/kg 投与）に敗血症／菌血症に関連する事象が 1 件（尿路性敗血症、本剤との因果関係なし）発現した（Module 2.7.4.2.1.5)。3003 試験では敗血症、菌血症、ウイルス血症及び真菌血症に関連する事象は認められなかった。

2.5.5.2.5.3　アナフィラキシー及び過敏症に関連する事象

Module 2.7.4.2.1.5 に既述のとおり、海外第 3 相試験併合集団及び個々の試験でアナフィラキシー及び過敏症に関連する可能性のある事象は、MedDRA 標準検索式に基づき特定し、医学的評価を実施することとした。医学的評価では全身性アナフィラキシー及び過敏症の症例は確認されなかった。3001 試験全体では、過敏症、そう痒症、発疹、蕁麻疹など関連する事象が発現した被験者の割合は、プラセボ併合集団（1.2%）よりも本剤併合集団（5.8%）で高かった（表 2.5-5)。過敏症に関連する事象のうち、重篤な有害事象とされたものはなく、大部分は重症度が軽度で、転帰は回復であった。

2.5.5.3 臨床検査の結果及びその他の安全性所見

2.5.5.3.1 血液学的検査、生化学検査、尿検査及びウイルス血清学的検査

第 3 相試験で報告された血液学的検査、生化学検査及び尿検査の検査値異常の大部分は、臨床的に重要な異常ではなかった（Module 2.7.4.3.1, Module 2.7.4.3.2 及び Module 2.7.4.3.4）。本臨床プログラムではヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）のセロコンバージョンは報告されなかった（Module 2.7.4.3.6）。

2.5.5.3.2 凝固検査

HAE 発作中の凝固カスケード及び線溶系の活性化は、HAE 被験者の D ダイマー、プラスミン-α2-アンチプラスミン複合体及びプロトロンビンフラグメント 1+2 の凝固検査パラメータに検査値異常が認められる可能性があることを意味する［Csuka et al, 2015］。この知見と一致して、第 3 相試験中もこれらの凝固検査パラメータに異常値が認められた（Module 2.7.4.3.3）。

プラスミン-α2-アンチプラスミン複合体及びプロトロンビンフラグメント 1+2（3001 試験でのみ測定）並びに D ダイマー（3001 試験及び 3003 試験で測定）の濃度はベースラインで基準値を超えていた。本剤投与中に、これらの濃度はすべて基準値に低下した。プラセボ投与ではこれらの濃度の低下は認められなかった。

凝固検査パラメータの変動に関連する有害事象は、3001 試験で 2 件、3002 試験で 4 件発現した。その内訳は、3001 試験では 40 IU/kg 投与で血中フィブリノゲン減少、プラセボ投与でフィブリン D ダイマー増加、3002 試験では 40 IU/kg 投与で国際標準比増加、プロトロンビン量増加及び凝血異常、60 IU/kg 投与でフィブリン D ダイマー増加であった。第 3 相試験では、その他の凝固検査パラメータに関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.3 免疫原性

試験期間中、いずれの被験者にも抗 C1-INH 阻害抗体は認められなかった（Module 2.7.4.3.5）。3003 試験では、2 例（22.2%）がスクリーニングアッセイで陽性であったが、確認アッセイ及び阻害アッセイでは陰性であった。

本剤投与と C1-INH に対する非阻害抗体の発現に関連性は認められなかった。

2.5.5.4 妊娠中の使用

試験期間中、4 件の妊娠（すべて 3002 試験）が報告された（Module 2.7.4.5.4）。妊婦への本剤投与では、妊婦又は胎児における安全性の懸念は示されなかった。

- 32 歳女性は、本剤 40 IU/kg を投与中に妊娠した。被験者は本剤を 59 回投与され、妊娠 39 週 3 日目に健康児を出産した。
- 19 歳女性は、本剤 60 IU/kg を投与中に妊娠した。被験者は本剤を 42 回（うち 15 回は、妊娠第 1 期中）投与され、妊娠 39 週目に健康児を出産した。

- 27 歳女性は、本剤 60 IU/kg を投与中に妊娠した。被験者は本剤を 85 回投与され、妊娠 40 週 5 日目に健康児を出産した。
- 29 歳女性は、本剤 60 IU/kg を投与中に妊娠した。被験者は本剤を 55 回投与され、妊娠 36 週 6 日目に健康児を出産した。

2.5.5.5 部分集団における安全性

2.5.5.5.1 年齢

3002 試験では、年齢層（17 歳以下と 17 歳超、65 歳未満と 65 歳以上）による有害事象データの部分集団解析を追加解析として実施した。これらの部分集団解析の結果は、試験対象集団全体の結果と一致していた（Module 2.7.4.5.1.1）。

小児被験者 10 例（17 歳以下）の曝露期間の平均値は、40 IU/kg 投与で 97.2 週間（1.9 年）、60 IU/kg 投与で 81.3 週間（1.6 年）であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.1.4.1 [Periatrics]）。曝露期間の最大値は、40 IU/kg 投与で 130 週間（2.5 年）、60 IU/kg 投与で 133 週間（2.5 年）であった。

小児被験者に発現した有害事象の大部分は軽度で、転帰は回復であった。

- 重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、血栓塞栓性事象、敗血症及び菌血症、又はアナフィラキシー関連事象は認められなかった。
- 注射部位反応の大部分は軽度であり、投与後 24 時間以内に発現した。すべての注射部位反応の転帰が回復であった。主な注射部位反応は、注射部位紅斑であった。
  - 12 歳未満の小児被験者 3 例で報告された 5 件の注射部位反応は、すべて 40 IU/kg 投与の 1 例に発現した。5 件の注射部位反応は、すべて軽度と判定された（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Listing 16.2.7.2 [Pediatrics]）
- 小児被験者に発現した注射部位反応以外の有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。本剤との因果関係ありと判定された注射部位反応以外の有害事象はなかった。
  - 12 歳未満の小児被験者 3 例に注射部位反応以外の有害事象が 12 件発現した。1 件の注射部位反応以外の有害事象（好酸球増加症）が重度と判定された。

高齢被験者（65 歳以上）では、40 IU/kg 投与の 2 例の曝露期間が 50.7 週間（1.0 年）及び 28.0 週間（0.5 年）、60 IU/kg 投与の被験者の曝露期間の平均値が 77.1 週間（1.5 年）であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.5.3 and Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.1.4.1 [Elderly]）。

高齢被験者に発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、本剤との因果関係なしと判定され、転帰は回復であった。

- 高齢被験者 2 例に重篤な有害事象（すべて注射部位反応以外の有害事象）が 4 件（脱水、低カリウム血症、肺炎、遺伝性血管浮腫）発現した。本剤との因果関係ありと判定された重篤な有害事象はなかった。
- 血栓塞栓性事象、敗血症／菌血症及びアナフィラキシーに関連する事象は認められなかった。
- 注射部位反応の大部分は軽度であり、投与後 24 時間以内に発現した。すべての注射部位反応の転帰が回復であった。主な注射部位反応は注射部位内出血であった。
- 注射部位反応以外の有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。本剤との因果関係ありと判定された注射部位反応以外の有害事象はなかった。

2.5.5.5.2　人種

3003 試験の結果は、3001 試験及び 3002 試験の結果と一致していた。日本人集団と外国人集団とで、本剤の安全性プロファイルに差は認められなかった。日本人患者での本剤の使用に特定の安全性の懸念はなかった。

2.5.5.6　市販後データ

最新の定期的安全性最新報告の調査単位期間（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）中に、C1-INH のリスク・ベネフィットプロファイルに影響を及ぼし得る新たな安全性関連情報は得られてない［Module 5.3.6, CSL Behring, C1-INH, PSUR, 2021］。当該調査単位期間中に、新たに検出、進行中又はクローズされた安全性シグナルはなかった。C1-INH のリスク・ベネフィットプロファイルは依然良好である。

2.5.5.7　安全性の結果の要約

全体として、臨床試験の結果から、本剤の 2 用量（40 IU/kg 及び 60 IU/kg）は、いずれも週 2 回皮下投与したときの安全性プロファイル及び忍容性が良好であることが示された。用量依存的又は年齢依存的な安全性の懸念は示されなかった。

本剤が皮下投与製剤であることから予測されるように、主な有害事象は注射部位反応であった。注射部位反応が発現した被験者の割合は、40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与で同程度であった。注射部位反応の大部分は投与後 24 時間以内に発現し、発現後 24 時間以内に回復した。注射部位反応の大部分は軽度であった。重篤な注射部位反応及び本剤投与の中止に至った注射部位反応は認められなかった。

本剤投与中に発現した重篤な有害事象は少なく、本剤と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。本剤との因果関係ありと判定された血栓塞栓性事象又は敗血症／菌血症関連事象は認められなかった。アナフィラキシー症例は報告されなかった。C1-INH に対する阻害抗体は認められず、ウイルス感染（HIV、HBV 又は HCV）の伝播も報告されなかった。

8 歳以上の小児被験者及び高齢被験者の安全性の結果は、試験対象集団全体の結果と概ね一致していた。

3003 試験の安全性の結果は、海外試験の結果と一致していた。日本人被験者と外国人被験者で本剤の安全性プロファイルの差異は認められず、本剤投与に対する日本人集団に特有の安全性の懸念は特定されなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

HAE は、内因性 C1-INH タンパクの欠乏又は機能不全を特徴とする常染色体顕性の疾患である（2.5.1.2）。この疾患では、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の産生が抑制されなくなる。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する。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。

HAE 患者は、大きな疾病負担を抱えている。HAE の予測不能な病態の性質及び発作の重症度は、日常的に患者の QoL に影響を及ぼす。HAE は身体機能、精神衛生（うつ病及び不安）及び生産性に悪影響を及ぼす。症状の期間は発作の頻度、重症度及び持続期間によって年間で最長 100 日にも上ることもあり、患者はこうした自身の症状により衰弱することもある。HAE では、生命を脅かす喉頭部発作の可能性が最も重大な懸念である。

2.5.6.1.2 現行の治療

長期予防の目標は、HAE 発作の頻度及び重症度を最小限に抑え、HAE 症状による負担を軽減させ、患者がより活動的で生産性の高い生活を送れるようにすることである（2.5.1.3）。

静注用 C1-INH 療法や経口抗線維素溶解薬、作用の弱いアンドロゲン、オラデオを用いた治療法があるものの、HAE は依然として有効な予防法が強く求められる重篤な臨床状態である。静注用 C1-INH による予防法には、ブレイクスルー発作の頻度の問題や静脈アクセスの負担といった限界がある。作用の弱いアンドロゲンの長期投与は重大な安全性及び忍容性上の問題を伴い、またその効果は経時的に減少する。

2.5.1.3 で既述のとおり、3003 試験開始時には、本邦で HAE 発作の長期予防を適応として承認されている薬剤はなかった。その後、2021 年 1 月に 1 日 1 回経口投与する血漿カリクレイン阻害剤であるオラデオが成人及び 12 歳以上の小児患者の HAE 発作の長期予防を適応として承認された。

2.5.6.2 CSL830

本申請資料に示すデータにより、本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg の週 2 回皮下投与が、青少年及び成人患者の HAE 発作の長期予防に対し安全かつ有効であることが示された。検討した 2 用量では、60 IU/kg でより良好なリスク・ベネフィットプロファイルが認められた。60 IU/kg 投与では、40 IU/kg 投与よりも有効性が高く、より良好な曝露ー反応性が示され、用量依存的又は年齢依存的な安全性の懸念も認められなかった。海外試験の結果に基づき複数の地域で 60 IU/kg 投与が承認されており、60 IU/kg を国内試験で評価する用量として設定した。日本人被験者に本剤 60 IU/kg を週 2 回 16 週間皮下投与したときの安全性及び有効性は、外国人被験者と概ね一致していた。

得られたデータは、本剤を小児被験者に週 2 回皮下投与したときの安全性及び有効性は試験対象集団全体と一致していることを示しており、8 歳以上の小児患者の治療に関する情報も含めることを支持している。

2.5.6.3 ベネフィット

海外第 3 相試験 2 試験では本剤 2 用量（40 IU/kg 及び 60 IU/kg、週 2 回皮下投与）を評価し、HAE 患者が長期予防の目標を達成するために最適な臨床用量を設定できた。二重盲検、プラセボ対照試験である 3001 試験の有効性の結果により、本剤 2 用量のいずれの用量でも HAE 発作の長期予防に有効であり、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で高い有効性が示された。非盲検試験である 3002 試験の有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の評価結果はこれらの結果を支持しており、HAE 発作の長期予防での本剤の効果は 2 年を超えて維持されることが示された。

3001 試験では、主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目のすべてで用量反応性が認められ、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で一貫して高い有効性が示された（2.5.4.2.1）。いずれの用量でも期間で調整した HAE 発作頻度（治験責任医師の報告による）がプラセボ投与と比較して統計的に有意に減少することが示されたが、60 IU/kg 投与での発作頻度は、40 IU/kg 投与での発作頻度の半数未満（平均値：60 IU/kg 投与で 0.52 回／月、40 IU/kg 投与で 1.19 回／月）であった。本剤投与により HAE 発作が発現した被験者数及びすべての解剖学的部位での HAE 発作回数がプラセボ投与と比較して減少した。重度の HAE 発作の発現は、40 IU/kg 投与（145 回中 45 回、31.0%）よりも 60 IU/kg 投与（71 回中 7 回、9.9%）で少なかった（2.5.4.2.4）。喉頭部発作は、60 IU/kg 投与では認められなかったが、40 IU/kg 投与では 5 例に 15 回発現した。

また、3001 試験では、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レスポンダーの割合は、40 IU/kg 投与（76.2%）よりも 60 IU/kg 投与（90.0%）で高かった（2.5.4.2.2）。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 90%以上相対的に減少した被験者の割合は、40 IU/kg 投与（42.9%）よりも 60 IU/kg 投与（57.5%、被験者の半数以上）で高かった。レスキュー薬の使用頻度は、40 IU/kg 投与（1.13 回／月）よりも 60 IU/kg 投与（0.32 回／月）で少なかった（71.7%減少）（2.5.4.2.3）。60 IU/kg

投与では、レスキュー薬の使用頻度が HAE 発作頻度よりも少なく、すべてのブレイクスルー発作が要時治療を要したわけではないことが示唆された。

3001 試験の探索的評価項目の解析結果（2.5.4.2.4）のうち、プラセボ投与での 4 週あたりの HAE 発作回数が 1 回以上から本剤投与で 1 回未満に減少した被験者の割合は、40 IU/kg 投与（53.3%）よりも 60 IU/kg 投与（71.1%）で高かった。IGART による評価で治療反応性が「中等度の改善又は著明な改善」であった被験者の割合は、40 IU/kg 投与（71.1%）よりも 60 IU/kg 投与（88.9%）で高く、また、被験者が記録したデータに基づく HAE 発作頻度（平均値：60 IU/kg 投与で 0.84 回／月、40 IU/kg 投与で 1.43 回／月）は、治験責任医師が報告した HAE 発作に基づく主要な解析と同様であった。部分集団間で本剤の有効性に差は認められなかった（2.5.4.4）。

3002 試験では、曝露期間の平均値は、40 IU/kg 投与で 67.9 週間（1.3 年）、60 IU/kg 投与で 72.3 週間（1.4 年）であり、曝露期間の最大値は、40 IU/kg 投与及び 60 IU/kg 投与のいずれにおいても 2.5 年超であった（2.5.4.3）。期間で調整した HAE 発作頻度（治験責任医師の報告による）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。期間で調整した HAE 発作頻度の中央値（第 1 四分位数, 第 3 四分位数）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。無発作であった被験者の割合は、40 IU/kg 投与で 34.9%、60 IU/kg 投与で 44.4%であった。3002 試験の期間中に 9 例が本剤を増量した。60 IU/kg 投与にランダム化された 2 例が 80 IU/kg に増量した。40 IU/kg 投与にランダム化された 7 例が増量したが、うち 5 例は 40 IU/kg から 60 IU/kg へ 1 回増量し、2 例は 40 IU/kg から 60 IU/kg、60 IU/kg から 80 IU/kg へ 2 回増量した。

3002 試験では、小児被験者及び高齢被験者で認められた有効性は、試験対象集団全体の結果と同等であった（2.5.4.4）。小児被験者の曝露期間の平均値は、40 IU/kg 投与で 97.2 週間（1.9 年）、60 IU/kg 投与で 81.3 週間（1.6 年）であった。小児被験者全例（100%）がレスポンダーであり、4 週あたりの期間で調整した HAE 発作頻度は 1 回未満であった。小児被験者の期間で調整した HAE 発作頻度の平均値は、40 IU/kg 投与で 0.29 回／月（3.42 回／年）、60 IU/kg 投与で 0.23 回／月（2.70 回／年）であった。高齢被験者の曝露期間は、40 IU/kg 投与の 2 例でそれぞれ 50.7 週間（1.0 年）及び 28.0 週間（0.5 年）、60 IU/kg 投与の曝露期間の平均値は 77.1 週間（1.5 年）であった。高齢被験者の期間で調整した HAE 発作頻度の平均値は、40 IU/kg 投与で 0.84 回／月、60 IU/kg 投与で 0.86 回／月であった。

臨床薬理に関する考察の結果からも推奨用量である 60 IU/kg のベネフィットが支持された（2.5.3）。C1-INH 活性は 40 IU/kg よりも 60 IU/kg で用量に比例して高かった。曝露－反応モデルに基づく HAE 発作の相対リスクのシミュレーションにより、本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg を皮下投与することで、無治療と比較して HAE 発作リスクが著しく減少することが予測された。このシミュレーションでは、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 試験では、定常状態での 60 IU/kg 投与後 C1-INH タンパク量の実測値の平均値が正常範囲に近づき、C4 タンパク量の実測値の平均値が正常範囲内で安定した。60 IU/kg 投与では、HAE の特性評価に用いる 2 つの重

要なマーカー（いずれも HAE の発症に関与する血漿中カリクレインーキニンカスケードの阻害を示唆することが知られている［Kaplan and Joseph, 2010］）を望ましいレベルに回復することができる。

60 IU/kg 投与は、海外試験の結果に基づき複数の国と地域で承認されており、この用量を国内第 3 相非盲検試験である 3003 試験で評価した。国内外で実施した第 3 相試験の被験者背景は、これまでの臨床試験で検討された HAE 患者集団及び患者レジストリの HAE 患者集団に典型的なものであった（2.5.4.1）。

3003 試験で得られた有効性の結果は、ピボタル試験である 3001 試験の結果と同様であり、日本人被験者の HAE 発作予防における本剤 60 IU/kg 投与の有効性が示された。3003 試験では、60 IU/kg 投与により期間で調整した HAE 発作頻度の統計的に有意な減少（発作回数の相対的減少の平均値：89.3%；発作回数の相対的減少の中央値：100%）が示された（2.5.4.2.1）。すべての被験者がレスポンダー（期間で調整した HAE 発作頻度が 50%以上相対的に減少）であった。さらに、被験者の 66.7%が無発作であった。また、本剤投与により期間で調整したレスキュー薬の使用頻度も減少した。AEQoL 質問票の 4 領域すべてで臨床的に重要な改善（ベースラインから本剤治療期終了時点までの減少の平均値が 6 ポイント以上と定義［Weller et al, 2016］）が認められた。IGART 及び SGART のいずれにおいてもすべての被験者で治療反応性が「中等度の改善又は著明な改善」であった。

総括すると、臨床的有効性の所見及び臨床薬理学的所見は、一貫して HAE 発作の長期予防における本剤のベネフィットを示した。

経口線維素溶解薬や作用の弱いアンドロゲン、オラデオ、静脈内投与による C1-INH 補充療法などの現在使用可能な予防法の選択肢という観点から、本剤は、欠乏している、又は機能不全の内因性 C1-INH を補充するというメリットに加え、皮下投与による投与の容易さ及びフレキシビリティを併せ持つ製剤である。経口線維素溶解薬や作用の弱いアンドロゲンは、本邦では予防薬としては承認されていない。また、静脈内投与する C1-INH による予防には、末梢静脈アクセス又は中心静脈アクセスが長期的に必要となり、中心静脈アクセスでは血栓塞栓性事象やカテーテル関連感染などに関連する可能性のある医療機器を使用しなければならない場合もある［Walser, 2012］。オラデオは、本邦で唯一 HAE の長期予防薬として市販されているが、海外第 3 相試験では、嘔吐や腹痛といった自己限定的な胃腸腹部関連の有害事象がプラセボと比較してオラデオでより高頻度に発現している［Zuraw et al, 2021］。同様の有害事象（腹部不快感、下痢、腹痛など）は日本人 HAE 被験者を対象とした第 3 相試験でも報告されている［Ohsawa et al, 2020］。オラデオの有効性については、海外試験及び国内試験のいずれにおいても HAE 発作の発現がプラセボと比較して約 50%低減した［Ohsawa et al, 2020；Zuraw et al, 2021］。本剤の皮下投与による予防では静脈アクセスの必要がなく、一般に患者には静脈内投与よりも皮下投与が好まれる［Stoner et al, 2015］。静脈内投与と比較して、皮下投与は容易で投与に要する時間も短く、患者の利便性も高い。治療方法を選択する場合、患者が好む方法は治療アドヒアランス及び QoL に影響するため重要となる。3001 試験、3002 試験及び 3003 試験の被験者が記録するア

ウトカム指標の結果により、プラセボと比較して本剤皮下投与による長期予防は有効であり、HAE 被験者の活動性及び生産性を向上させ、治療に対する全般的な満足度を高めたことが示唆された（2.5.4.2.4）。

2.5.6.4 リスク

本剤の臨床開発プログラムでは、本剤 40 IU/kg 及び 60 IU/kg 投与の良好な安全性及び忍容性プロファイルが示され、用量依存的又は年齢依存的な安全性の懸念は示されなかった。2 年を超える曝露期間中、本剤のいずれの用量でも新たな重要な安全性所見や有害事象の発現状況の差も認められなかった。

皮下投与で予測された通り、本剤の臨床開発プログラム中に報告された主な有害事象は注射部位反応であった。注射部位反応の大部分は、用量に関係なく軽度で一過性であった。試験中止に至った注射部位反応は認められなかった。本剤又はプラセボの投与中に報告された注射部位反応の種類の比較では、本剤特有の安全性の懸念を示唆する特定の注射部位反応はなかった。

Berinert の重要な特定された又は潜在的リスクとしてアナフィラキシー、ウイルス病原体の伝播及び血栓塞栓性事象がある。これらのリスクは、本剤の臨床開発プログラムにおいてもリスクとされた。本剤の臨床開発プログラム中、アナフィラキシー又はウイルス病原体（HIV、HBV 又は HCV）のセロコンバージョンの症例は認められなかった。本剤 60 IU/kg 投与の 1 例に急性心筋梗塞が 1 件発現したが、当該事象は既存のアテローム動脈硬化性プラークの破裂に起因するものであり、本剤との因果関係なしと判定された。本剤を投与された被験者では、その他の血栓塞栓性事象は認められなかった。本剤を投与された被験者に発現した重篤な有害事象は少なく、このことは、本剤の良好な安全性プロファイルを更に裏付けている。

小児被験者及び高齢被験者で認められた安全性は、3002 試験の対象集団全体と概ね一致していた（2.5.5.5）。これらの部分集団では、新たな安全性の懸念は示されなかった。本剤投与中、小児被験者では、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、血栓塞栓性事象、敗血症及び菌血症、又はアナフィラキシー関連事象は認められなかった。注射部位反応の大部分は軽度であり、すべての転帰が回復であった。本剤との因果関係ありと判定された注射部位反応以外の有害事象はなく、注射部位反応以外の有害事象の大部分は軽度又は中等度で、転帰は回復であった。高齢被験者では、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。血栓塞栓性事象、敗血症及び菌血症、又はアナフィラキシー関連事象も認められなかった。注射部位反応の大部分は軽度であり、すべての転帰が回復であった。本剤との因果関係ありと判定された注射部位反応以外の有害事象はなく、注射部位反応以外の有害事象の大部分は軽度又は中等度で、転帰は回復であった。

日本人被験者で認められた安全性は外国人被験者で認められた安全性と一致しており、新たな安全性の懸念は示されなかった。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、血栓塞栓性

事象、敗血症及び菌血症、又はアナフィラキシー関連事象は認められなかった。注射部位反応の大部分は軽度であり、転帰は回復であった。

3001 試験で発現した有害事象の解析に基づき、特定された本剤の副作用（本剤と当該事象の間に妥当な因果関係がある）は、注射部位反応、過敏症、鼻咽頭炎及び浮動性めまいであった（2.5.5.2.2）。

本剤の過量投与は認められなかった。2001 試験で投与された用量が、本剤の臨床開発プログラム中に投与された最大用量であった。固定用量を投与したこの試験では、5 例に本剤 80 IU/kg 超を投与し、2 例に 100 IU/kg 超（117.6 IU/kg に相当する最大用量）を投与した。これらの用量を週 2 回 1 ヵ月間皮下投与し、忍容性は良好であった。

これらの所見に基づき、本剤皮下投与に伴うリスクは低いと考える。本邦におけるリスク管理計画には、本剤について実施する通常の安全性監視活動を記載する。本剤の添付文書案はベリナート P 静注用 500 と適切に区別されており、両剤を取り違えたり、いずれかの製剤を誤用したりするリスクを最小化していると考える。

2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価

本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg の週 2 回皮下投与は、青少年及び成人患者の HAE 発作の長期予防において安全かつ有効であり、現在使用可能な予防法の選択肢よりも優れたリスク・ベネフィットプロファイルを有している。本剤は、欠乏している、又は機能不全の内因性 C1-INH を補充するというメリットに加え、皮下投与による投与の容易さ及びフレキシビリティを併せ持つ製剤である。また、静脈アクセスの必要がなく、長期間静脈内投与する補充療法に伴う合併症も回避できる。さらに、HAE 発作の要時治療に用いる C1-INH 濃縮製剤は 35 年以上の使用経験を有するが、本剤で更なる安全性シグナル又は安全性の懸念は認められていない。

海外第 3 相試験で評価した 2 用量では、60 IU/kg でより良好なリスク・ベネフィットプロファイルが認められた。これらの試験では、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なかった。本剤の長期投与では、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。また、8 歳以上の小児被験者及び高齢被験者に対しても本剤は安全かつ有効であることが示された。60 IU/kg 投与の安全性及び有効性は日本人被験者でも示され、海外試験で認められた結果と同様であった。

本剤は、少量を皮下投与する先例のない C1-INH 補充療法であり、その良好な有効性及び安全性プロファイルは HAE 発作の長期予防に大きな進歩をもたらすものとなる。

2.5.7 参考文献

Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(3 Suppl):S51-131.

Bernstein JA, Manning ME, Li H, White MV, Baker J, Lumry WR, et al. Escalating doses of C1 esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(1):77-84.

Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Arch Intern Med. 2003;163(10):1229-35.

Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med. 2006;119(3):267-74.

Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010;6(1):24.

Busse P, Bygum A, Edelman J, Lumry W, Machnig T, Martinez-Saguer I, et al. Safety of C1-esterase inhibitor in acute and prophylactic therapy of hereditary angioedema: findings from the ongoing international Berinert patient registry. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(2):213-9.

Caliezi C, Wuillemin WA, Zeerleder S, Redondo M, Eisele B, Hack CE. C1-Esterase inhibitor: an anti-inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema. Pharmacol Rev. 2000;52(1):91-112.

Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. Am J Med Sci. 1982;284(1):2-9.

Constantino G, Casazza G, Bossi I, Duca P, Cicardi M. Long-term prophylaxis in hereditary angio-oedema: a systematic review. BMJ Open. 2012;2(4):e000524.

Craig T, Aygören Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. World Allergy Organ J. 2012;5(12):182-99.

CSL Behring, C1-INH, PSUR. 2021. CSL Behring GmbH. Period Safety Update Report for C1-Esterase Inhibitor, human. 26 Oct 2021.

Csuka D, Veszeli N, Imreh É, Zotter Z, Skopál J, Prohászka Z, et al. Comprehensive study into the activation of the plasma enzyme systems during attacks of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:132.

Davis AE, 3rd. New treatments addressing the pathophysiology of hereditary angioedema. Clin Mol Allergy. 2008;6:2.

Dychter SS, Gold DA, Carson D, Haller M. Intravenous therapy: a review of complications and economic considerations of peripheral access. J Infus Nurs. 2012;35(2):84-91.

Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. Allergy. 2017;72(2):300-13.

Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. Clin Exp Immunol. 2005;139(3):379-94.

Gower R, Busse PJ, Aygören-Pürsün E, Barakat AJ, Caballero T, Davis-Lorton M, et al. Hereditary angioedema caused by C1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. World Allergy Organ J. 2011;4(2 Suppl):S9-S21.

Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;104(3):193-204.

Keizer RJ, Kleine Budde I, Sprengers PFW, Levi M, Beijnen JH, Huitema ADR. Model based evaluation of similarity in pharmacokinetics of two formulations of the blood derived plasma product C1 esterase inhibitor. J Clin Pharmacol. 2012;52:204-13.

Kelemen Z, Moldovan D, Mihály E, Visy B, Széplaki G, Csuka D, et al. Baseline level of functional C1-inhibitor correlates with disease severity scores in hereditary angioedema. Clin Immunol. 2010;134(3):354-8.

Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. Allergy Asthma Proc. 2010;31(5):407-14.

Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO / EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. Allergy. 2018;73(8):1575-96.

Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Statist. Med. 1998; 17:873-90.

Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, Fukuda T, Kohga K, Morita E, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. Allergy. 2020;00:1-11.

Späth PJ, Wüthrich B, Bütler R. Quantification of C1-inhibitor functional activities by immunodiffusion assay in plasma of patients with hereditary angioedema - evidence of a functionally critical level of C1-inhibitor concentration. Complement. 1984;1(3):147-59.

Späth PJ, Wüthrich B. Inherited and acquired deficiencies of C1 esterase inhibitor in humans. In: Rother K, Till GO, Hänsch GM (Eds.) The Complement system. 2nd ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 1998. 353-410.

Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus subcutaneous drug administration. Which do patients prefer? A systematic review. Patient. 2015;8(2):145-53.

Wagenaar-Bos IG, Drouet C, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. J Immunol Methods. 2008;338(1-2):14-20.

Walser EM. Venous access ports: indications, implantation technique, follow-up, and complications. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012;35(4):751-64.

Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The angioedema quality of life questionnaire (AEQoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. Allergy. 2016;71:1203-9.

Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med. 2010;363(6):513-22.

Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. Am J Med. 2012;125(9):938.e1-7.

Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2013a;131(6):1491-3.

Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013b;1(5):458-67.

Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, Bernstein JA, Li HH, Magerl M, et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. Allergy. 2015;70(10):1319-28.

Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, et al. Oral once daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A ranodmized, double blind, placebo controlled phase 3 trial. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(1): 164-72.

大澤勲．難病：遺伝性血管性浮腫（HAE）．医薬ジャーナル、2016；13-9.

堀内孝彦．遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン改訂 2019 年版．補体．2020;57(1).