目次

略語・略号一覧 2
表記規則 3
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 緒言 4
2.7.1.1.2 本剤の性状、製造及び組成 4
2.7.1.1.3 生物学的分析法の概要 4
2.7.1.1.3.1 C1-INH 活性の測定 4
2.7.1.1.3.2 C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量の測定 5
2.7.1.1.3.3 C1-INH 抗体の評価 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4 付録 7

表 目次

表 2.7.1-1 結果の概要：C1-INH 活性を測定する生物学的分析法のバリデーション試験 7
表 2.7.1-2 結果の概要：C1-INH 抗体を測定する生物学的分析法のバリデーション試験 10
表 2.7.1-3 結果の概要 : C1-INH タンパク量を測定する生物学的分析法のバリデーション試験 14
表 2.7.1-4 結果の概要：C4 タンパク量を測定する生物学的分析法のバリデーション試験 16

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
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
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
SHPL	Standard human plasma	標準ヒト血漿
WHO	World Health Organization	世界保健機関

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。

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。

C1-INH の力価は、C1-INH 標準物質を較正するための世界保健機関（WHO）標準品に合わせて IU と表記する。製造業者による製品の出荷試験で 2011 年から WHO 標準品が適用された。なお、U 及び IU は同義語である。

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

本文書には、HAE 発作の予防を適応とする CSL830（皮下注用人 C1-INH、以下、本剤）の承認申請を裏付ける本剤の臨床開発プログラムで用いた生物学的分析法の概要を示す。

本剤の臨床開発プログラム全体を通して、C1-INH 活性、C1-INH タンパク量、阻害抗体及び非阻害抗体を測定した。これらに加え、2001 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験では補体第 4 成分（C4）タンパク量を測定した。臨床検体の分析に際し、すべての分析法をバリデートした。分析法のバリデーション試験では、真度、精度／併行精度、精度／室内再現精度、特異性、検出限界、定量限界、直線性、範囲及び頑健性（該当する場合）を評価した。生物学的分析法のすべてのバリデーション試験の結果の概要を 2.7.1.4 に示す。

2.7.1.1.2 本剤の性状、製造及び組成

本剤は、無菌で発熱性物質を含まない、凍結乾燥して製造される血漿由来 C1-INH 濃縮製剤で、白色～淡黄色の粉末である。3001 試験及び 3002 試験では、1 バイアル中に C1-INH を約 1,500 IU 含有する製剤を添付溶解液（注射用水）3 mL で溶解した。3003 試験では、1 バイアル中に C1-INH を約 2,000 IU 含有する製剤を添付溶解液 4 mL で溶解した。3001 試験、3002 試験及び 3003 試験で用いた製剤の安定剤の濃度を Module 2.3.P.2.2.1 に示す。

製造戦略として「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準」を遵守し、専用のウイルス不活化／除去工程（パスツリゼーション、クロマトグラフィー及びナノフィルトレーション）を採用することで、本剤のウイルス安全性を担保した。製造方法を Module 2.3.S.2 及び Module 2.3.P.3 に示し、ウイルス試験及びウイルス除去工程の詳細を Module 2.3.A.2 に示す。

2.7.1.1.3 生物学的分析法の概要

分析前の臨床検体は、すべてクエン酸加血漿又は血清として−[redacted]℃～−[redacted]℃ で保存した。

2.7.1.1.3.1 C1-INH 活性の測定

臨床検体中の C1-INH 活性は、市販の発色性合成基質を用いた体外診断用医薬品（[redacted] C1-インアクチベーター［[redacted] 社］）と適切な測定装置（[redacted] 若しくは [redacted] 又は [redacted] 社製測定装置［すべて [redacted] 社］）を組み合わせて測定した。臨床検体の分析に際し、本分析法の真度、併行精度、精度、直線性、範囲及び頑健性をバリデートした（表 2.7.1-1）。

本分析法は、検体中の C1-INH が C1-エステラーゼ活性を抑制するという測定原理に基づいており、[redacted] nm での吸光度増加量を測定することにより残留 C1-INH 活性を定量した。較正のため、市販の正常プール血漿（標準ヒト血漿［[redacted] 社］）を用いた。標準ヒト血漿中の C1-INH 活性の正常値 100%は、C1-INH 1 IU/mL に相当する。

2.7.1.1.3.2 C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量の測定

臨床検体中の C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量は、比濁法と市販の試薬（C1 試薬［[redacted] 社］、C1-INH 抗血清［[redacted] 社］、C4 試薬［[redacted] 社］）を組み合わせて測定した。臨床検体の分析に際し、本分析法の真度、併行精度、精度、直線性、範囲及び頑健性（該当する場合）を予めバリデートした（表 2.7.1-3 及び表 2.7.1-4）。

本分析は、C1-INH タンパクや C4 タンパクと高特異性抗体との反応に基づき実施した（Heidelberger-Kendall 曲線に基づき評価）。抗原抗体複合体に光線を照射して生じた散乱光を測定することで得られた濁度から、対象のタンパク量を間接的に測定した。検体中のタンパク量は、事前に定めた較正基準に従って算出した。

2.7.1.1.3.3 C1-INH 抗体の評価

CSL ベーリング社が開発した分析法により、臨床検体中の C1-INH に対する阻害抗体及び非阻害抗体の有無を評価した。臨床検体の分析に際し、すべての分析法を予めバリデートした（表 2.7.1-2）。

血漿検体中の抗 C1-INH 抗体は、段階的アプローチを用いて測定した。すべての検体は酵素免疫測定法（ELISA）に基づいたスクリーニングアッセイにより分析した。スクリーニングアッセイのカットオフ値は、偽陽性率を 5%として定義した。カットオフ値を超えたすべての検体をセットアップしたスクリーニングアッセイで滴定し、ELISA に基づいたアイソタイプ決定アッセイにより抗 C1-INH 阻害抗体の有無を分析した。

2.7.1.1.3.3.1 抗 C1-INH 抗体のスクリーニング

精製 C1-INH をマイクロプレート上にコーティングし臨床検体をプローブした。抗 C1-INH 抗体は、ヒト免疫グロブリン M（IgM）、ヒト免疫グロブリン G（IgG）及びヒト免疫グロブリン A（IgA）を認識する酵素標識二次抗体の複合体を用いて検出した。結果が偽陰性となる確率を最小限にするため、偽陽性となる確率を 5%として検出限界を設定した。このカットオフ値は、100 例以上の健康被験者から得た検体を分析し決定した。カットオフ値を超える検体は、連続希釈して分析した。カットオフ前の最終検体希釈倍数を抗体力価とし、それぞれの陽性対照検体と比較した。

2.7.1.1.3.3.2 抗 C1-INH 抗体のアイソタイプ決定（確認アッセイ）

段階的アプローチでは、アイソタイプ決定アッセイにより臨床検体中の C1-INH に対する特異的な抗体の有無を確認した。アイソタイプ決定アッセイはスクリーニングアッセイに類似した分析法であったが、異なる点として、アイソタイプ決定アッセイでは抗体アイソタイプ M、G 及び A の検出に 3 種類の異なる西洋ワサビペルオキシダーゼ標識抗ヒトポリクローナル抗体をそれぞれ使用した。

2.7.1.1.3.3.3 C1-INH に対する阻害抗体の測定

ELISA によるスクリーニング（2.7.1.1.3.3.1 参照）でカットオフ値を超えた検体を評価し、各抗体の中和能の有無を確認した。この評価のため、Bethesda 法に基づき分析設定を修正した。

等量の標準ヒト血漿を臨床検体と混和し、37°C で標準時間インキュベートした。残留 C1-INH 活性を測定し（2.7.1.1.3.1 参照）、正常対照検体と比較した。カットオフ値未満の検体は陽性と判断した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本剤の薬物動態及び薬力学データは Module 2.7.2 に示す。

臨床試験で本剤が投与された被験者の本剤の曝露状況は Module 2.7.4.1.2 に要約する。

これらの被験者の C1-INH に対する阻害抗体及び非阻害抗体の分析データは Module 2.7.4.3.5 に示す。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

C1-INH 活性、C1-INH タンパク量、C4 タンパク量及び抗 C1-INH 抗体の測定には、全試験で同じ測定法を用いた。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-1 結果の概要：C1-INH 活性を測定する生物学的分析法のバリデーション試験

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約
CSLB 報告書番号／試験の標題： REP-00[redacted]：バリデーション報告書 – C1-INH の測定（SOP RES-[redacted] に準拠） 正常範囲：REP-00[redacted]：C1-INH 活性測定のバリデーション（SOP020[redacted]に準拠）；C1-INH の正常範囲の確認 頑健性：REP-00[redacted]：頑健性の拡張評価（凍結／融解） 頑健性：REP-00[redacted]：頑健性の拡張評価（長期保存） 真度：REP-00[redacted]：健康被験者における Berinert 製剤 2 種類の真度 Sysmex のクロスバリデーション：REP-00[redacted]：装置間（[redacted] と [redacted]）での分析法のクロスバリデーション REP-00[redacted]：定量限界の下限値			
真度	回収率：[redacted]%～1[redacted]%	[redacted]：[redacted] IU/mL まで合格 [redacted]：[redacted] IU/mL まで合格	**血漿：** [redacted]：[redacted]%～[redacted]% [redacted]：[redacted]%～[redacted]%
	Berinert 製剤（2 種類）： 標準物質：Berinert[redacted] IU/mL 濃縮製剤（透析処理済み）：Berinert [redacted] IU/mL 回収率：[redacted]%～1[redacted]%	合格	**目標値：正常値の[redacted]%から[redacted]%まで：** 標準物質：[redacted]%～[redacted]% 濃縮製剤（透析処理済み）：[redacted]%～[redacted]% **目標値：正常値の[redacted]%から[redacted]%まで：** 濃縮製剤（透析処理済み）：[redacted]%～[redacted]%
	[redacted]間の変動： 回収率：[redacted]%～1[redacted]% （正常値の[redacted]0%未満の場合：[redacted]%～1[redacted]%）	合格	[redacted]間の変動： [redacted]%～[redacted]%（正常値の[redacted]0%未満の場合：最高[redacted]%）
精度／ 併行精度	CV（Day 1/Day 2）≤[redacted]%	合格	**陰性対照の CV：** [redacted]：[redacted]%/[redacted]% [redacted]：[redacted]%/[redacted]%
		合格	**陽性対照の CV：** [redacted]：[redacted]%/[redacted]% [redacted]：[redacted]%/[redacted]%
	CV（Day 1/Day 2）≤[redacted]%	合格	[redacted]： CV=[redacted]%～[redacted]%/[redacted]%～[redacted]%

表 2.7.1-1　結果の概要：C1-INH 活性を測定する生物学的分析法のバリデーション試験（続き）

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約
精度／ 室内再現精度	CV≤[redacted]%	合格	陰性対照の CV_I： [redacted]：[redacted]% [redacted]：[redacted]%
		合格	陽性対照の CV_I： [redacted]：[redacted]% [redacted]：[redacted]%
	[redacted]： CV≤[redacted]%（正常値の[redacted]0%未満の場合：≤[redacted]%）	合格	[redacted]： CV=[redacted]%～[redacted]%（正常値の[redacted]0%未満の場合：[redacted]%[redacted]%）
定量限界	[redacted]： 検量線の上限及び下限	合格	[redacted]： 正常値の[redacted]%～[redacted]% [redacted]： 正常値の[redacted]%～[redacted]% [redacted]： 正常値の[redacted]%～[redacted]%
直線性	CV≤[redacted]% r^2≥[redacted]	合格	陰性対照： [redacted]：CV=[redacted]%～[redacted]%；r^2=[redacted]～[redacted] [redacted]：CV=[redacted]%～[redacted]%；r^2=[redacted]～[redacted]
		合格	陽性対照： 分析した希釈液が 2 種類のみであり、直線性を計算できなかった。
	[redacted]： r^2：>[redacted] CV≤[redacted]%	合格	[redacted]： CV=[redacted]%～[redacted]% r^2=[redacted]
範囲	直線性及び精度を参照		

表 2.7.1-1　結果の概要：C1-INH 活性を測定する生物学的分析法のバリデーション試験（続き）

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約
頑健性	凍結／融解（1 サイクル）後の回収率： 回収率：新鮮検体に対して≤[redacted]% 長期保存： A：健康被験者の正常プール血漿 B：HAE 被験者のプール血漿に Berinert を添加 回収率：[redacted]%～[redacted]%	合格 A：合格（17 週まで） [redacted]°C～[redacted]°C で不合格 B：合格（23 週まで） [redacted]°C～[redacted]°C で不合格	凍結／融解：[redacted]%～[redacted]% A：17 週までの CV（%） [redacted]°C：[redacted]%～[redacted]% [redacted]°C：[redacted]%～[redacted]% [redacted]°C～[redacted]°C：[redacted]%～[redacted]% B：23 週までの CV（%） [redacted]°C：[redacted]%～[redacted]% [redacted]°C：[redacted]%～[redacted]% [redacted]°C～[redacted]°C：[redacted]%～[redacted]%
	[redacted]： A：正常範囲の確認：[redacted]%～[redacted]% B：ベンチトップの安定性 CV：≤[redacted]% C：凍結／融解サイクルの定義 新鮮検体に対する回収率：[redacted]%～[redacted]%	合格	[redacted]： A：[redacted]%～[redacted]% B：[redacted]%～[redacted]% C：[redacted]サイクルまで；回収率：[redacted]%

[redacted]=[redacted]；[redacted]=[redacted]；C1-INH=C1-インアクチベーター；CSLB=CSL ベーリング社；CV=変動係数；CV_I=室内再現精度；HAE=遺伝性血管性浮腫；r^2=相関係数；SOP=標準作業手順書

注：正常範囲は、健康被験者から採取した[redacted]検体中少なくとも[redacted]検体を用い、[redacted]に従って事前に定めた正常範囲内で確認した。

表 2.7.1-2　結果の概要：C1-INH 抗体を測定する生物学的分析法のバリデーション試験

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約
CSLB 報告書番号／試験の標題： REP-00[redacted]：C1-INH の自己抗体を検出するための酵素免疫測定法のバリデーション（SOP-RES-[redacted] に準拠） 直線性：REP-00[redacted]：直線性の拡張バリデーション 定量限界の評価：REP-00[redacted]：抗薬物抗体検出の定量限界の評価（SOP-RES-53 に準拠）			
真度	NA	NA	NA
精度／ 併行精度	CV≦[redacted]%	合格	[redacted]%～[redacted]%
精度／ 室内再現精度	CV≦[redacted]% （CV≦[redacted]%）	合格	[redacted]%～[redacted]% （[redacted]%～[redacted]%）
特異性	NA	NA	NA
検出限界	NA	NA	NA
定量限界	カットオフポイント：上限値 [redacted]%	合格	合格
直線性	r^2≧[redacted]	合格	r^2=[redacted]
範囲	NA	NA	NA
頑健性	NA	NA	NA
CSLB 報告書番号／試験標題：REP-00[redacted]：C1-INH の自己抗体（アイソタイプ IgA）を検出するための酵素免疫測定法のバリデーション（SOP-RES-[redacted] に準拠）			
真度	NA	NA	NA
精度／ 併行精度	CV≦[redacted]%	合格	[redacted]%～[redacted]%
精度／ 室内再現精度	CV≦[redacted]% （CV≦[redacted]%）	合格	[redacted]%～[redacted]% （[redacted]%～[redacted]%）
特異性	NA	NA	NA
検出限界	NA	NA	NA
定量限界	OD がベースライン OD（=陰性対照）の [redacted] 倍	合格	合格
直線性	r^2≧[redacted]	合格	r^2=[redacted]
範囲	NA	NA	NA
頑健性	NA	NA	NA

表 2.7.1-2　結果の概要：C1-INH 抗体を測定する生物学的分析法のバリデーション試験（続き）

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約
CSLB 報告書番号／試験の標題：			
REP-00[redacted]：C1-INH の自己抗体（アイソタイプ IgG）を検出するための酵素免疫測定法のバリデーション（SOP-RES-[redacted] に準拠）			
REP-00[redacted]：頑健性：二次抗体としての抗ヒト IgG 複合体 2 種類の比較			
真度	NA	NA	NA
精度／併行精度	CV≤[redacted]%	合格	[redacted]%～[redacted]%
精度／室内再現精度	CV≤[redacted]%（CV≤[redacted]%）	合格	[redacted]%～[redacted]%（[redacted]%～[redacted]%）
特異性	NA	NA	NA
検出限界	NA	NA	NA
定量限界	OD がベースライン OD（=陰性対照）の [redacted] 倍	合格	合格
直線性	r^2≥[redacted]	合格	r^2=[redacted]
範囲	NA	NA	NA
頑健性	二次抗体としての抗ヒト IgG 複合体 2 種類の比較：[redacted] 検体中 [redacted] 検体以上	合格	[redacted]/22

表 2.7.1-2　結果の概要：C1-INH 抗体を測定する生物学的分析法のバリデーション試験（続き）

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約
CSLB 報告書番号／試験の標題：			
REP-00[redacted]：C1-INH の自己抗体（アイソタイプ IgM）を検出するための酵素免疫測定法のバリデーション（SOP-RES-[redacted] に準拠）			
直線性：REP-00[redacted]：直線性の拡張バリデーション			
真度	NA	NA	NA
精度／ 併行精度	CV≦[redacted]%	合格	[redacted]%～[redacted]%
精度／ 室内再現精度	CV≦[redacted]% （CV≦[redacted]%）	合格	[redacted]%～[redacted]% （[redacted]%～[redacted]%）
特異性	NA	NA	NA
検出限界	NA	NA	NA
定量限界	OD がベースライン OD（=陰性対照）の [redacted] 倍	合格	合格
直線性	r^2≧[redacted]	合格	r^2=[redacted]
範囲	NA	NA	NA
頑健性	NA	NA	NA

表 2.7.1-2 結果の概要：C1-INH 抗体を測定する生物学的分析法のバリデーション試験（続き）

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約
CSLB 報告書番号／試験の標題：			
REP-00[redacted]：バリデーション報告書 – C1-INH に対する阻害抗体の測定			
統計報告書 0[redacted]：C1-INH に対する抗体の中和能の評価 – Berinert P の CE1145_3003 試験のデータ			
真度	NA	NA	NA
精度／併行精度	NA	NA	NA
精度／室内再現精度	NA	NA	NA
特異性	抗ヒト C1-INH の用量依存的な減少：対照抗体の使用による影響なし	合格	抗ヒト C1-INH 抗体：0～[redacted] mg/mL の範囲： NaCl：r^2=[redacted] 欠乏血漿：r^2=[redacted] SHPL：r^2=[redacted] 抗ヒト IgG 抗体：0～[redacted] mg/mL の範囲： NaCl：r^2=[redacted] 欠乏血漿：r^2=[redacted] SHPL：r^2=[redacted]
検出限界	NA	NA	NA
定量限界	カットオフ値の定義	NA	陽性カットオフ値：[redacted]%
直線性	NA	NA	NA
範囲	NA	NA	NA
頑健性	凍結／融解サイクルの限界の定義	合格	[redacted]サイクル
	C1-INH の影響：濃度ごとに要約表で示す	合格	実施
	検体物質の比較：	合格	EDTA 及びクエン酸加血漿
	物質の適合性	限定的	血清
	クエン酸加血漿の室内再現精度（n=3）	合格	CV_I=[redacted]%q

C1-INH=C1-インアクチベーター；CSLB=CSL ベーリング社；CV=変動係数；CVI=室内再現精度；EDTA=エチレンジアミン四酢酸；IgA=免疫グロブリン A；IgG=免疫グロブリン G；IgM=免疫グロブリン M；NA=該当せず；OD=光学密度；r2=相関係数；SHPL=標準ヒト血漿；SOP=標準作業手順書

表 2.7.1-3　結果の概要：C1-INH タンパク量を測定する生物学的分析法のバリデーション試験

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約
CSLB 報告書番号／試験の標題： REP-00[redacted]：バリデーション報告書 – 比濁計による C1-INH の測定（SOP-RES[redacted] に準拠） 正常範囲：REP-00[redacted]：C1-INH タンパク量測定のバリデーション（SOP[redacted] に準拠）；C1-INH タンパク量の正常範囲の確認 頑健性：REP-00[redacted]：頑健性の拡張評価（凍結／融解） 健康被験者に投与した製剤 2 種類：REP-00[redacted]：健康被験者に投与した Berinert 製剤 2 種類の真度 頑健性：REP-00[redacted]：頑健性の拡張評価（長期保存） REP-00[redacted]：新規比濁計のクロスバリデーション／装置間比較			
真度	回収率：[redacted]%～[redacted]%	合格	**陰性対照血漿：** [redacted]%～[redacted]% **陽性対照血漿：** [redacted]%～[redacted]% **C1-INH 欠乏血漿：** [redacted]%～[redacted]%
	Berinert 製剤（2 種類）： 標準物質：Berinert[redacted]IU/mL 濃縮製剤：Berinert[redacted]IU/mL 回収率：[redacted]%～[redacted]%	合格	**目標値：[redacted] mg/mL から[redacted] mg/mL まで：** 標準物質：[redacted]%～[redacted]% 濃縮製剤（透析処理済み）：[redacted]%～[redacted]% **目標値：[redacted] mg/mL から[redacted] mg/mL まで：** 濃縮製剤：[redacted]%～[redacted]% 装置間比較：[redacted]%～[redacted]%
精度／ 併行精度	CV（Day 1/Day 2）≤[redacted]%	合格	**陽性対照血漿の CV：** [redacted]%～[redacted]%/[redacted]%～[redacted]% **N-タンパクコントロール血漿の CV：** [redacted]%～[redacted]%/[redacted]%～[redacted]% **N-タンパク標準血漿の CV：** [redacted]%～[redacted]%/[redacted]%～[redacted]%
精度／ 室内再現精度	$CV_{中}$[redacted]%	合格	**陽性対照血漿の CV_I：** [redacted]%～[redacted]% **N-タンパクコントロール血漿の CV_I：** [redacted]%～[redacted]% **N-タンパク標準血漿の CV_I：** [redacted]%～[redacted]%

表 2.7.1-3　結果の概要：C1-INH タンパク量を測定する生物学的分析法のバリデーション試験（続き）

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約
特異性	NA	NA	NA
検出限界	NA	NA	NA
定量限界	NA	NA	NA
直線性	r^2≥[redacted]	合格	N-タンパクコントロール血漿： r^2=[redacted] 陽性対照血漿： r^2=[redacted] N-タンパク標準血漿： r^2=[redacted] 装置間比較： r^2=[redacted]
範囲	r^2≥[redacted]	合格	r^2=[redacted] 範囲：[redacted]～[redacted]mg/mL
頑健性	C1-INH タンパク量正常範囲の確認： [redacted]～[redacted]mg/mL	合格	[redacted]～[redacted]mg/mL
	凍結／融解後の回収率： 回収率：新鮮検体に対して≤[redacted]%	合格	凍結／融解：[redacted]%～[redacted]%
	長期保存： A：健康被験者の正常プール血漿 B：HAE 被験者のプール血漿に Berinert を添加 回収率：[redacted]%～[redacted]%	合格	A：17 週までの CV（%） [redacted]℃：[redacted]%～[redacted]% [redacted]℃：[redacted]%～[redacted]% [redacted]℃～[redacted]℃：[redacted]%～[redacted]% B：23 週までの 1.0 IU/mL 及び 0.6 IU/mL の CV（%） [redacted]℃：[redacted]%～[redacted]% [redacted]℃：[redacted]%～[redacted]% [redacted]℃～[redacted]℃：[redacted]%～[redacted]%

C1-INH=C1-インアクチベーター；CSLB=CSL ベーリング社；CV=変動係数；CV_I=室内再現精度；HAE=遺伝性血管性浮腫；NA=該当せず；r^2=相関係数；SOP=標準作業手順書
注：正常範囲は、健康被験者から採取した[redacted]検体中少なくとも[redacted]検体を用い、[redacted]に従って事前に定めた正常範囲内で確認した。

表 2.7.1-4　結果の概要：C4 タンパク量を測定する生物学的分析法のバリデーション試験

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約
CSLB 報告書番号／試験の標題： REP-00[redacted]：バリデーション報告書 – 比濁計による C4 の測定（SOP RES-[redacted]に準拠） 頑健性：REP-00[redacted]：頑健性の拡張評価（凍結／融解） 頑健性：REP-00[redacted]：頑健性の拡張評価（長期保存） 正常範囲：REP-00[redacted]：C4 タンパク量測定のバリデーション（SOP[redacted]に準拠）；C4 の正常範囲の確認 REP-00[redacted]：新規比濁計のクロスバリデーション／装置間比較			
真度	回収率：[redacted]%～[redacted]%	合格	血清： [redacted]%～[redacted]% 血漿： [redacted]%～[redacted]% 装置間比較： [redacted]%～[redacted]%
精度／ 併行精度	CV（Day 1/Day 2）≤[redacted]%	合格	SHPL の CV： [redacted]%～[redacted]%/[redacted]%～[redacted]% N/T-タンパクコントロール SL/H の CV： [redacted]%～[redacted]%/[redacted]%～[redacted]% キャリブレータの CV： [redacted]%～[redacted]%/[redacted]%～[redacted]%
精度／ 室内再現精度	CV≤[redacted]%	合格	SHPL の CV_I： [redacted]%～[redacted]%；合計=[redacted]% N/T-タンパクコントロール SL/H の CV_I： [redacted]%～[redacted]%；合計=[redacted]% キャリブレータの CV_I： [redacted]%～[redacted]%；合計=[redacted]%
特異性	NA	NA	NA
検出限界	NA	NA	NA
定量限界	NA	NA	NA
直線性	r^2≥[redacted]	合格	SHPL：r^2=[redacted] N/T-コントロール血漿 SL/H：r^2=[redacted] キャリブレータ：r^2=[redacted] 装置間比較：r^2=[redacted]

表 2.7.1-4　結果の概要：C4 タンパク量を測定する生物学的分析法のバリデーション試験（続き）

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約
範囲	r^2≧[redacted]	合格	r^2=[redacted] 範囲：[redacted]～[redacted] mg/dL
頑健性	凍結／融解後の回収率： 回収率：新鮮検体に対して≦[redacted]%	合格	凍結／融解：[redacted]%～[redacted]%
	長期保存： A：健康被験者の正常プール血漿 B：単一ドナー血清 回収率：[redacted]%～[redacted]%	16 週まで合格 [redacted]℃～[redacted]℃ で不合格	A：16 週までの CV（%） −[redacted]℃：[redacted]%～[redacted]% −[redacted]℃：[redacted]%～[redacted]% [redacted]℃～[redacted]℃：[redacted]%～[redacted]% B：16 週までの CV（%） −[redacted]℃：[redacted]%～[redacted]% −[redacted]℃：[redacted]%～[redacted]% [redacted]℃～[redacted]℃：[redacted]%～[redacted]%
	正常範囲の確認： [redacted]～[redacted] mg/dL	合格	[redacted]～[redacted] mg/dL

C4=補体第 4 成分；CSLB=CSL ベーリング社；CV=変動係数；CV_I=室内再現精度；NA=該当せず；r^2=相関係数；SHPL=標準ヒト血漿；SOP=標準作業手順書
注：正常範囲は、健康被験者から採取した[redacted]検体中少なくとも[redacted]検体を用い、[redacted]に従って事前に定めた正常範囲内で確認した。

目次

略語・略号一覧 5
用語の定義 6
表記規則 7
2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.1.1 本剤の背景情報 8
2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた試験 9
2.7.2.1.3 非臨床薬物動態試験 9
2.7.2.1.4 臨床薬理試験に関する概観 10
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1 1001 試験（健康被験者） 14
2.7.2.2.1.1 C1-INH タンパク量 15
2.7.2.2.1.2 C1-INH 活性 16
2.7.2.2.2 2001 試験（HAE 被験者） 18
2.7.2.2.2.1 C1-INH タンパク量 20
2.7.2.2.2.2 C1-INH 活性 20
2.7.2.2.2.3 C4 タンパク量 22
2.7.2.2.3 3001 試験（HAE 被験者） 22
2.7.2.2.3.1 C1-INH タンパク量 24
2.7.2.2.3.2 C1-INH 活性 25
2.7.2.2.3.3 C4 タンパク量 26
2.7.2.2.4 3002 試験（HAE 被験者） 27
2.7.2.2.4.1 C1-INH タンパク量 29
2.7.2.2.4.2 C1-INH 活性 29
2.7.2.2.4.3 C4 タンパク量 30
2.7.2.2.5 3003 試験（日本人 HAE 被験者） 31
2.7.2.2.5.1 C1-INH タンパク量 33
2.7.2.2.5.2 C1-INH 活性 33
2.7.2.2.5.3 C4 タンパク量 35
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.2.3.1 生体試料中薬物濃度分析法 36
2.7.2.3.2 単回投与時及び反復投与時の薬物動態 36
2.7.2.3.2.1 HAE 被験者の C1-INH タンパク量 36
2.7.2.3.2.2 HAE 被験者の C1-INH 活性 44
2.7.2.3.2.3 母集団薬物動態解析 49
2.7.2.3.3 HAE 被験者における薬力学的効果 55

2.7.2.3.3.1 C4 タンパク量 55
2.7.2.3.3.2 C1-INH 活性及び HAE 発作との関係性（曝露－反応解析） 65
2.7.2.3.4 臨床用量の妥当性 69
2.7.2.3.5 Thorough QT 試験 70
2.7.2.3.6 内因性要因及び外因性要因を評価する試験 70
2.7.2.3.6.1 薬物相互作用 71
2.7.2.3.6.2 年齢 71
2.7.2.3.6.3 性別 83
2.7.2.3.6.4 人種 83
2.7.2.3.6.5 特別な患者集団における薬物動態 85
2.7.2.4 特別な試験 – 免疫原性 85

表 目次

表 2.7.2-1 臨床薬理試験の結果の概要 11
表 2.7.2-2 本剤及び Berinert の C1-INH 活性（未補正）の薬物動態パラメータ並びに Berinert に対する本剤の相対的バイオアベイラビリティ（1001 試験、Pharmacokinetic Population） 18
表 2.7.2-3 Week 16 での最終投与後の C1-INH 活性値及び C_{trough} 値の薬物動態パラメータ（3003 試験、PK Analysis Set） 35
表 2.7.2-4 薬物動態パラメータの定義及び推定方法 36
表 2.7.2-5 HAE 被験者の C1-INH タンパク量トラフ値（mg/mL）（2001 試験及び 3001 試験） 38
表 2.7.2-6 C1-INH タンパク量（mg/mL）（3002 試験） 40
表 2.7.2-7 C1-INH タンパク量（mg/mL）（3003 試験） 42
表 2.7.2-8 HAE 被験者の C1-INH 活性トラフ値（%）（2001 試験及び 3001 試験） 45
表 2.7.2-9 C1-INH 活性（%）（3002 試験） 46
表 2.7.2-10 C1-INH 活性（%）（3003 試験） 48
表 2.7.2-11 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） 51
表 2.7.2-12 本剤 40 IU/kg 及び 60 IU/kg 週 2 回皮下投与後の蓄積の AUC 比（反復投与／単回投与）の要約（シミュレーション結果） 54
表 2.7.2-13 HAE 被験者の C4 タンパク量トラフ値（mg/dL）（2001 試験及び 3001 試験） 56
表 2.7.2-14 C4 タンパク量（mg/dL）（3002 試験） 59
表 2.7.2-15 C4 タンパク量（mg/dL）（3003 試験） 63

表 2.7.2-16　本剤 40 IU/kg 及び 60 IU/kg を皮下投与したときの血漿中 C1-INH 活性のトラフ値及び平均値に基づいて算出した HAE 発作の相対リスクが減少する被験者の割合（HAE 被験者集団 1,000 例を用いたシミュレーション結果）..... 68
表 2.7.2-17　小児部分集団：C1-INH タンパク量（mg/mL）（3002 試験）..... 77
表 2.7.2-18　小児部分集団：C1-INH 活性（%）（3002 試験）..... 79
表 2.7.2-19　小児部分集団：C4 タンパク量（mg/dL）（3002 試験）..... 81

図　目次

図 2.7.2-1　試験デザイン（1001 試験）..... 14
図 2.7.2-2　C1-INH タンパク量（未補正）の平均値（±SD）の推移（1001 試験、Pharmacokinetic Population）..... 16
図 2.7.2-3　C1-INH 活性（未補正）の平均値（±SD）の推移（1001 試験、Pharmacokinetic Population）..... 17
図 2.7.2-4　試験デザイン（2001 試験）..... 19
図 2.7.2-5　投与後 4 週時点の C1-INH 活性トラフ値の平均値（2001 試験）..... 21
図 2.7.2-6　本剤を固定用量又は体重調整用量で投与したときの体重と C1-INH 活性トラフ値の関連性..... 22
図 2.7.2-7　試験デザイン（3001 試験）..... 23
図 2.7.2-8　C1-INH タンパク量トラフ値の平均値（±SD）の推移（3001 試験）..... 25
図 2.7.2-9　C1-INH 活性トラフ値の平均値（±SD）の推移（3001 試験）..... 26
図 2.7.2-10　C4 タンパク量トラフ値の平均値（±SD）の推移（3001 試験）..... 27
図 2.7.2-11　試験デザイン（3002 試験）..... 28
図 2.7.2-12　C1-INH タンパク量の平均値（±SD）の推移（3002 試験）..... 29
図 2.7.2-13　C1-INH 活性の平均値（±SD）の推移（3002 試験）..... 30
図 2.7.2-14　C4 タンパク量の平均値（±SD）の推移（3002 試験）..... 31
図 2.7.2-15　試験デザイン（3003 試験）..... 32
図 2.7.2-16　C1-INH タンパク量の平均値（±SD）の推移（3003 試験）..... 33
図 2.7.2-17　C1-INH 活性の平均値（±SD）の推移（3003 試験）..... 34
図 2.7.2-18　C4 タンパク量の平均値（±SD）の推移（3003 試験）..... 35
図 2.7.2-19　病型別 C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性（実測値、2001 試験及び 3001 試験）..... 39
図 2.7.2-20　病型別 C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性（実測値、3002 試験）..... 42
図 2.7.2-21　病型別 C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性（実測値、3003 試験）..... 44
図 2.7.2-22　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 活性プロファイル（シミュレーション結果）..... 51

図 2.7.2-23　本剤 40 IU/kg 及び 60 IU/kg を週 2 回皮下投与したときの、2 回の投与間隔後の定常状態での C1-INH 活性プロファイル（シミュレーション結果、3002 試験）..... 52
図 2.7.2-24　本剤 60 IU/kg を週 2 回皮下投与したときの、Week 16 での最終投与後の定常状態での C1-INH 活性プロファイル（シミュレーション結果、3003 試験）..... 53
図 2.7.2-25　病型別 C4 タンパク量及び C1-INH 活性（実測値、2001 試験及び 3001 試験）... 57
図 2.7.2-26　病型別 C4 タンパク量及び C1-INH タンパク量（実測値、2001 試験及び 3001 試験）..... 58
図 2.7.2-27　病型別 C4 タンパク量及び C1-INH 活性（実測値、3002 試験）..... 61
図 2.7.2-28　病型別 C4 タンパク量及び C1-INH タンパク量（実測値、3002 試験）..... 62
図 2.7.2-29　病型別 C4 タンパク量及び C1-INH 活性（実測値、3003 試験）..... 64
図 2.7.2-30　病型別 C4 タンパク量及び C1-INH タンパク量（実測値、3003 試験）..... 65
図 2.7.2-31　モデル予測による HAE 発作の絶対リスク及び C1-INH 活性..... 66
図 2.7.2-32　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）..... 67
図 2.7.2-33　共変量効果の要約：年齢及び CL（2001 試験及び 3001 試験）..... 72
図 2.7.2-34　共変量効果の要約：年齢及び CL（2001 試験、3001 試験及び 3002 試験）..... 73
図 2.7.2-35　共変量効果の要約：年齢及び CL ETA（2001 試験、3001 試験及び 3002 試験）. 74
図 2.7.2-36　共変量効果の要約：年齢及び CL（2001 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験）..... 75
図 2.7.2-37　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）..... 76
図 2.7.2-38　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）..... 84
図 2.7.2-39　共変量効果の要約：人種及び CL（2001 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験）..... 85

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
AE	Adverse event	有害事象
AUC	Area under the plasma concentration or activity-time curve	血漿中濃度（活性）－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}72h}$	Area under the simulated plasma concentration or activity-time curve to 72 hours	投与後 0 時間から 72 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the plasma concentration or activity-time curve extrapolated to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under the plasma concentration or activity-time curve to the last quantifiable concentration or activity	投与後 0 時間から最終濃度（活性）測定可能時間までの AUC
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
C_{avg}	Average plasma activity	血漿中活性の平均値
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration or activity	最高血漿中濃度（活性）
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
EC_{50}	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
E_{max}	Maximum fractional reduction in the risk of an HAE attack	HAE 発作リスクの最大低下
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
IV	Intravenous(ly)	静脈内
K_a	Absorption rate constant	吸収速度定数
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
SC	Subcutaneous(ly)	皮下
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Apparent elimination half-life	見かけの消失半減期
$t_{1/2\alpha}$	Initial elimination half-life	初期消失半減期
$t_{1/2\beta}$	Terminal half-life	終末相消失半減期
T_{max}	Time to reach C_{max}	C_{max} 到達時間
TP1	Treatment Period 1	治療期 1
TP2	Treatment Period 2	治療期 2
V	Volume of distribution	分布容積

用語の定義

用語	定義
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が投与されなかった 3002 試験の被験者
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。
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.
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。

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 本剤の背景情報

HAE は、C1-INH タンパク質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 タンパク濃度が低く、HAE 2 型（患者の約 15%）は C1-INH タンパク濃度が「正常」であるものの機能異常を呈することを特徴とする［Gower et al, 2011］。HAE の有病率は世界各国で 1 万人に 1 人から 15 万人に 1 人と推定されている［Wagenaar-Bos et al, 2008］。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］。

C1-INH は、標的セリンプロテアーゼに結合し不活化することにより補体系、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、血管透過性の亢進及び体組織内の過剰な体液貯留によって炎症を亢進させる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 は、C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び補体第 4 成分（C4）タンパク量の測定値に基づき診断される。C4 は古典的補体経路のタンパク質であり、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］。C1-INH 活性は発作頻度と疾患重症度の両方との相関性が認められていることから、HAE の治療反応性のモニタリングに有用と考えられている［Kelemen, 2010］。

CSL ベーリング社が開発した CSL830（以下、本剤）は、週 2 回皮下投与する人血漿由来 C1-INH 濃縮製剤（C1-INH 500 IU/mL）であり、正常に機能する C1-INH タンパク濃度を維持することにより HAE 発作を予防する。本邦を除く世界各国では、本剤は青少年患者及び成人患者における HAE 発作の長期予防を適応として、60 IU/kg の用量で承認されている。

また、CSL ベーリング社は、静脈内投与する人血漿由来 C1-INH 濃縮製剤（C1-INH 50 IU/mL）である Berinert も販売している。本邦では、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。本剤は Berinert と同じ有効成分（人 C1-INH）を含有し、本剤と Berinert の製造工程は基本的に同じである。

本剤の薬物動態は、健康被験者及び HAE 被験者で評価している（2.7.2.1.4）。すべての試験で C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量を測定した。C1-INH 活性低値は HAE の指標であり、C1-INH 活性が低値であると発作頻度が高くなると考えられているため、薬物動態の解析及びモデリングは C1-INH 活性に重点を置いている。また、本文書では、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量の測定値も要約する。

健康被験者を対象とした第 1 相試験（1001 試験）では、本剤及び Berinert を単回静脈内投与したときの安全性及び薬物動態を比較した。HAE 被験者を対象とした第 1/2 相試験（2001 試験）では、本剤皮下投与の薬物動態、バイオアベイラビリティ及び用法・用量を検討した。HAE 被験者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相試験（3001 試験）で皮下投与する本剤 2 用量の体重調整用量を選択するための基礎的なデータを得るために、2001 試験データを用いた母集団薬物動態解析を実施した。3001 試験では、本剤 40 IU/kg 及び 60 IU/kg の有効性及び安全性を検討した。3001 試験の継続試験として HAE 被験者を対象とした 3002 試験を実施し、3001 試験と同じ 2 用量で本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。また、本邦で実施した第 3 相試験（3003 試験）では、日本人 HAE 被験者を対象に本剤 60 IU/kg の有効性、薬物動態及び安全性を検討した。

2001 試験及び 3001 試験のデータを用いた併合母集団薬物動態解析では、本剤の薬物動態に対する内因性要因として、体重、性別、年齢及び HAE の病型の影響を検討した。曝露－反応モデリングを用いて、3001 試験のデータに基づき本剤の薬物動態と有効性の関連性を評価した。2001 試験及び 3001 試験で構築した母集団薬物動態モデルを用いて、3002 試験の外国人 HAE 被験者及び 3003 試験の日本人 HAE 被験者における本剤の薬物動態の特性を明らかにした。

2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた試験

C1-INH 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、そのため自殺インヒビターと呼ばれる。その最終産物であるセルピン－酵素複合体は、循環血中から速やかに消失する。C1-INH は天然の内因性ヒト血漿タンパク質であるため、その in vitro 試験としてシトクロム P450 による肝薬物代謝試験や薬物間相互作用試験、透過性試験又は輸送試験は実施不要と考えられた。また、血漿タンパク結合試験も不要と考えられた。

2.7.2.1.3 非臨床薬物動態試験

本剤は Berinert と同じ有効成分（人 C1-INH）を含有し、本剤と Berinert の製造工程は基本的に同じである。そのため、Berinert（CE1145［非臨床開発での開発コード］）を用いた非臨床試験の結果を本剤に適用することが可能である（Module 2.4.1）。

最初の薬物動態試験では、ラットに Berinert 61.5 IU/kg 又は 123 IU/kg を単回静脈内投与した（V-626［1-3］）。血漿中 Berinert 濃度は用量依存的に上昇し、72 時間以内にベースライン値に戻った。

ウサギを用いた薬物動態試験（PSK 02/05）では、Berinert の静脈内投与後、初期の $t_{1/2}$（$t_{1/2\alpha}$）の平均値（標準偏差［SD］）は 0.16（0.03）日、終末相の $t_{1/2}$（$t_{1/2\beta}$）の平均値（SD）は 1.41 （0.22）日であった。皮下投与のバイオアベイラビリティは静脈内投与の 76%であった。

ウサギを用いて Berinert の皮下投与と Berinert の 10 倍濃縮製剤の皮下投与を比較した試験（PSK 12/05）では、両製剤のバイオアベイラビリティに差がないことが確認された。

ラットを用いた薬物動態生物学的同等性試験（PSR 08/10）では、Berinert 及びナノフィルトレーション後の Berinert は単回静脈内投与後の薬物動態が同等であることが示され、生物学的に同等であると考えられた。

ウサギを用いて Berinert と本剤を比較した薬物動態生物学的同等性試験（PSK 09/11）では、単回静脈内投与後の本剤と Berinert の生物学的同等性が確認された。

非臨床試験で用いた動物種での人血漿由来の本剤及び Berinert の薬物動態解析の結果、適切な薬物動態プロファイルが示された。詳細は Module 2.6.4 及び Module 2.6.5 を参照のこと。

2.7.2.1.4 臨床薬理試験に関する概観

本文書では、本剤の臨床開発プログラムでの評価に基づき、健康被験者及び HAE 被験者での本剤の薬物動態及び薬力学を要約する。以下に示す海外試験 4 試験及び国内試験 1 試験から、本申請を裏付ける臨床薬理データが得られた（表 2.7.2-1）。

- 1001 試験：2 種類の C1-INH を静脈内投与したときの安全性、相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を検討する、第 1 相、ランダム化、二重盲検、単施設、クロスオーバー試験（Module 5.3.3.1, Study 1001 Clinical Study Report［CSR］）
- 2001 試験：HAE 被験者に本剤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（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR）
- 3001 試験（ピボタル試験）：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及び安全性を評価する、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（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR）
- 3002 試験：HAE の予防を目的として本剤を皮下投与したときの長期の安全性及び有効性を評価する、第 3b 相、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR）
- 3003 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、薬物動態／薬力学及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、非盲検、単一群、非ランダム化試験（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR）

上記 5 試験の実測値及び薬物動態モデリングから得たデータにより、本剤の薬物動態及び薬力学の特性を十分に明らかにできると考えられる。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

完了した臨床薬理試験を表 2.7.2-1 に要約する。個々の試験の結果は、2.7.2.2.1（1001 試験）、2.7.2.2.2（2001 試験）、2.7.2.2.3（3001 試験）、2.7.2.2.4（3002 試験）及び 2.7.2.2.5（3003 試験）に詳述する。

表 2.7.2-1　臨床薬理試験の結果の概要

試験番号 添付資料番号 実施状況	相 試験デザイン	主要目的	対象集団 年齢の中央値（範囲） 解析対象集団（n） 部分集団	治験薬 投与経路 用法・用量	薬物動態評価時点
1001 試験 Module 5.3.3.1 完了	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 **解析対象集団：** PK population（n=15） **部分集団：** 12 歳未満：0 例 17 歳未満：0 例 65 歳以上：0 例	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 を単回静脈内投与、これらをランダム化した順序で投与	Day −1、Day 1（投与後 5、10、30 分及び 1、2、4、8、12 時間）、各投与期の Day 2、3、5、7、9、11、試験終了来院
2001 試験 Module 5.3.3.2 完了	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 **解析対象集団：** PK population（n=18） **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 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 2 つの投与期に本剤を週 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	スクリーニング； Berinert 投与：投与日の投与前後、投与の 1 日及び 2 日後； 各本剤投与期：Day 1、4、8、11、15、18、22 及び 25 の投与前並びに Day 23、24、26、27 及び 28、試験終了来院

表 2.7.2-1 臨床薬理試験の結果の概要（続き）

試験番号 添付資料番号 実施状況	相 試験デザイン	主要目的	対象集団 年齢の中央値（範囲） 解析対象集団（n） 部分集団	治験薬 投与経路 用法・用量	薬物動態評価時点
3001 試験 Module 5.3.5.1 完了	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 **解析対象集団：** PK population（n=90） **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	スクリーニング、各治療期の Week 1（Day 1 の投与前）、3、5、8、11、14、試験終了来院
3002 試験 Module 5.3.5.2 完了	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 **解析対象集団：** PK population（n=124） **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（0.08 mL/kg）又は 60 IU/kg（0.12 mL/kg）を週 2 回最長 140 週間皮下投与： 治療期 1（固定用量期）：24 週間 治療期 2（用量調節期）：28 週間 継続投与期（米国の被験者のみ）：最長 88 週間	スクリーニング [a]、治療期 1 及び治療期 2 の Week 1 [a,b]、9、25、29、37 及び 53（試験終了来院）並びに Week 12、36、60 及び 88（継続投与期の試験終了来院）

表 2.7.2-1 臨床薬理試験の結果の概要（続き）

試験番号 添付資料番号 実施状況	相 試験デザイン	主要目的	対象集団 年齢の中央値（範囲） 解析対象集団（n） 部分集団	治験薬 投与経路 用法・用量	薬物動態評価時点
3003 試験 Module 5.3.5.2 完了	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投与したときの有効性、薬物動態／薬力学及び安全性を評価する。	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 歳（[redacted]～[redacted]）歳 解析対象集団： PK population（n=9） 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	スクリーニング、本剤治療期の Week 1（Day 1 の本剤投与前）、3、7、11 及び 16 Week 16 の最終投与の 3 日、5 日、8 日後、試験終了来院

CSR=総括報告書；HAE=遺伝性血管性浮腫；PK=薬物動態

[a] 「未投与例」は、HAE（1 型又は 2 型）の生化学的確定診断の記録がない場合には、別途実施したスクリーニング来院時に（及び Day 1 来院時のランダム化の前に再度）薬物動態／薬力学パラメータの評価を必須とした。

[b] Week 1 での薬物動態／薬力学評価用血液検体採取は、3001 試験の試験終了来院と 3002 試験の Day 1 来院を同日に実施しなかった「継続例」を対象とした。

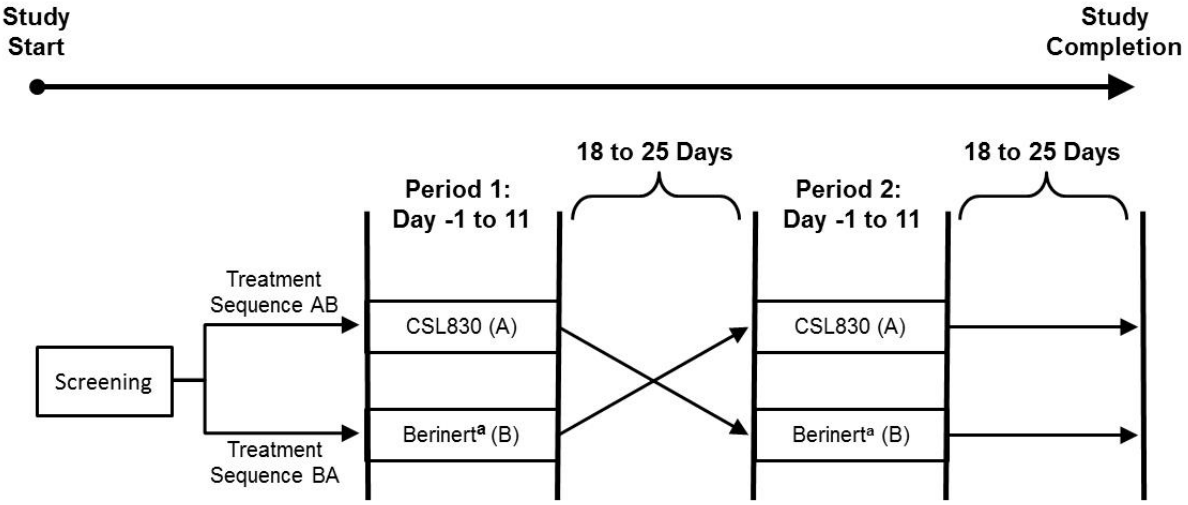
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR; Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR; Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR; Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR; Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR

2.7.2.2.1　1001 試験（健康被験者）

本試験は、本剤（500 IU/mL）を単回静脈内投与したときと Berinert（50 IU/mL）を単回静脈内投与したときの安全性、相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を比較する第 1 相、ランダム化、二重盲検、単施設、クロスオーバー試験である。健康な男女被験者 16 例を以下の 2 通りの投与シークエンスのいずれかに 1：1 でランダム化した（図 2.7.2-1）。

- シークエンス AB：投与期 1 に本剤 1,500 IU を単回静脈内投与後、投与期 2 に Berinert 1,500 IU を単回静脈内投与
- シークエンス BA：投与期 1 に Berinert 1,500 IU を単回静脈内投与後、投与期 2 に本剤 1,500 IU を単回静脈内投与

図 2.7.2-1　試験デザイン（1001 試験）



CSR = Clinical Study Report.
[a] Berinert is the currently marketed presentation of CSL Behring's C1-INH concentrate.
Note: AB = CSL830 → Berinert; BA = Berinert → CSL830.
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Figure 9-1

血漿中の C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性を測定するための血液検体を表 2.7.2-1 に示した時点で採取した。ノンコンパートメント薬物動態解析を行い、被験者のベースラインの C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性値で補正した、及び補正していない薬物動態パラメータを推定した。

本試験の主要評価項目は、本剤投与後 24 時間以内に発現した有害事象の発現率であった。薬物動態の副次評価項目は、本剤と Berinert の C_{max} の実測値及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比較による相対的バイオアベイラビリティであった。

ベースラインで補正した治験薬投与後の C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性値の推移は、治験薬投与後の測定値からベースライン値を減算して求めた。一部の被験者のデータでは、投与

前値の変動により算出した値が負の値となり、薬物動態パラメータが推定できなかった。そのため、以下に示す最終結果は未補正データの解析結果に基づいている。

対象集団

ランダム化した 16 例に治験薬を投与し、15 例が本試験（投与期 1 及び投与期 2）を完了した（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Table 14.1.1）。

被験者の全例が白人で、大部分が男性（16 例中 11 例、68.8%）であった。年齢の中央値は 35 歳であった。2 つの投与シークエンス間で被験者背景に臨床的に意味のある差はみられなかった（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Table 14.2.1）。

安全性の結果

健康被験者では、本剤 1,500 IU の単回静脈内投与は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。本剤の安全性特性は Berinert と類似していた。1001 試験の安全性の結果を Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Section 12 に要約する。

本試験期間中、16 例中 8 例（50.0%）に試験治療下で発現した有害事象が 12 件認められた。有害事象の大部分（12 件中 8 件、66.7%）は軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。すべての有害事象が治験薬との因果関係なしと判定された。死亡、重篤な有害事象又は血栓塞栓性事象は認められず、試験中止に至った有害事象も認められなかった。本剤投与後 24 時間以内に有害事象は報告されなかった。

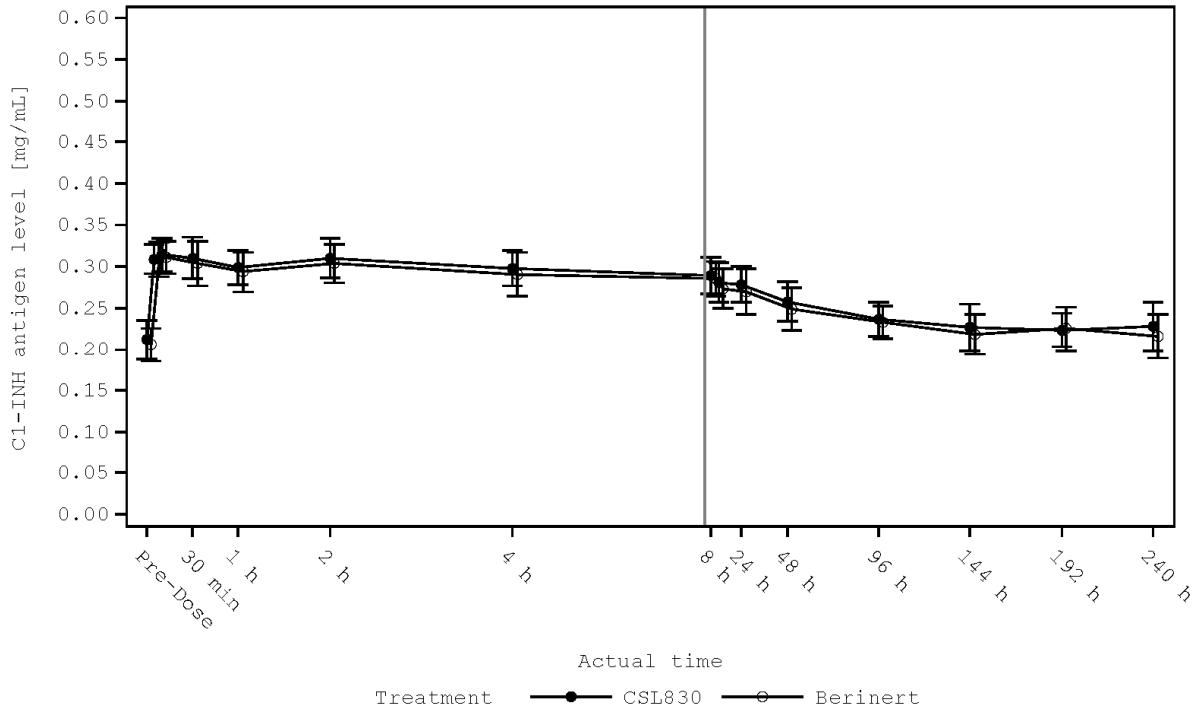
臨床検査パラメータ、ウイルス安全性、バイタルサイン、身体検査及び心電図所見に臨床的に重要な変動は報告されず、これらの評価の結果として有害事象は報告されなかった。いずれの被験者でも肺塞栓症又は深部静脈血栓症のリスクスコアの上昇は認められず、抗 C1-INH 抗体（阻害抗体を含む）も検出されなかった。

2.7.2.2.1.1 C1-INH タンパク量

健康被験者に本剤（1,500 IU）又は Berinert（1,500 U）を単回静脈内投与後、未補正の血漿中 C1-INH タンパク量の平均値の推移は類似していた。C1-INH タンパク量は投与後急速に増加し、その後緩徐に減少した（図 2.7.2-2）。これらのデータは、本剤と Berinert の薬物動態プロファイルが類似していることを示している。

投与前の内因性 C1-INH タンパク量の平均値（SD）は、本剤で 0.212（0.0240）mg/mL、Berinert で 0.206（0.0201）mg/mL であった（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Table 14.4.1）。投与後の未補正の C_{max} の平均値（SD）は、本剤で 0.319（0.0230）mg/mL、Berinert で 0.313（0.0198）mg/mL であった（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Table 14.4.2）。

図 2.7.2-2　C1-INH タンパク量（未補正）の平均値（±SD）の推移（1001 試験、Pharmacokinetic Population）



C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Figure 14.4.5

C_{max} 値及び $AUC_{0\text{-}last}$ 値から示唆されるように、本剤及び Berinert 投与後に認められた C1-INH タンパクへの全身曝露は同程度であった（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Table 14.4.2, and Table 14.4.3）。

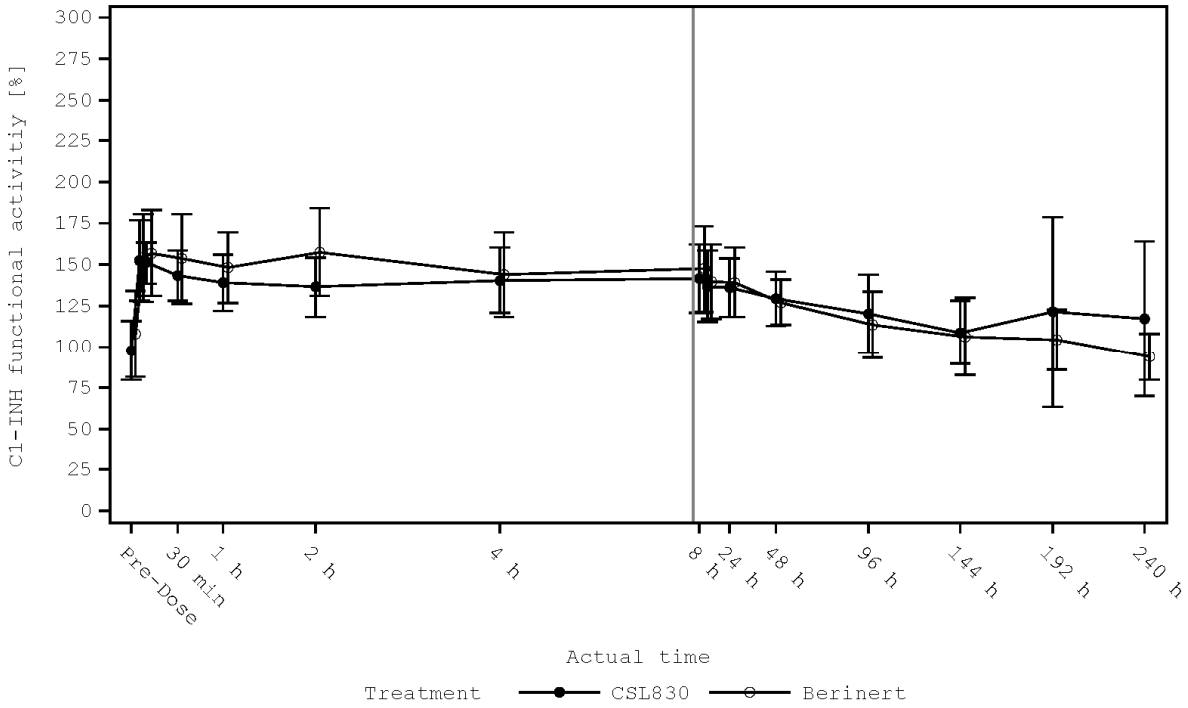
詳細は Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Section 11.4.1 を参照のこと。

2.7.2.2.1.2　C1-INH 活性

健康被験者に本剤（1,500 IU）又は Berinert（1,500 U）を静脈内投与後、未補正の血漿中 C1-INH 活性の平均値の推移は C1-INH タンパク量と比較してより変量効果が大きかった。C1-INH タンパク量の経時的プロファイルと同様、本剤又は Berinert 投与後血漿中 C1-INH 活性は急速に上昇し、その後緩徐に低下した（図 2.7.2-3）。C1-INH 活性データの変動性にもかかわらず、本剤と Berinert の薬物動態プロファイルは類似していることが示唆された。

内因性 C1-INH 活性の平均値（SD）は本剤投与前が 97.6%（18.1%）、Berinert 投与前が 108%（26.2%）であった（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Table 14.4.1）。投与後の未補正の C_{max} の平均値（SD）は本剤で 171%（38.4%）、Berinert で 168%（25.9%）であった（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Table 14.4.2）。

図 2.7.2-3　C1-INH 活性（未補正）の平均値（±SD）の推移（1001 試験、Pharmacokinetic Population）



C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Figure 14.4.5

C1-INH 活性データの変動性により、ベースラインで補正した頑健な薬物動態パラメータを算出できる被験者数が減少した。その結果、Berinert に対する本剤の相対的バイオアベイラビリティの評価に $AUC_{0\text{-}inf}$ を信頼できるパラメータとして用いることができなかった。そのため、本剤及び Berinert 投与後の C1-INH 活性の同等性は、未補正データに基づく C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均の比及びその 90%信頼区間（CI）を用いて評価した（表 2.7.2-2）。

血漿中の C1-INH 活性値は C1-INH タンパク量と比較して変動が大きかったが、本剤及び Berinert 投与後の C1-INH 活性に意味のある差はみられなかった（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Section 11.4.7）。

表 2.7.2-2　本剤及び Berinert の C1-INH 活性（未補正）の薬物動態パラメータ並びに Berinert に対する本剤の相対的バイオアベイラビリティ（1001 試験、Pharmacokinetic Population）

Parameter	CSL830 N = 15	Berinert N = 15
C_{max}, %		
n	15	15
Mean (SD)	171 (38.4)	168 (25.9)
Geometric Mean Ratio (90% CI)	1.02 (0.917, 1.14)	
$AUC_{0\text{-}last}$, hr*%		
n	15	15
Mean (SD)	29,116 (6181)	27,423 (3762)
Geometric Mean Ratio (90% CI)	1.05 (0.960, 1.16)	

$AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma activity-time curve to the last quantifiable activity; C1-INH = C1 esterase inhibitor; CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; C_{max} = maximum plasma activity; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Table 14.4.2 and Table 14.4.4

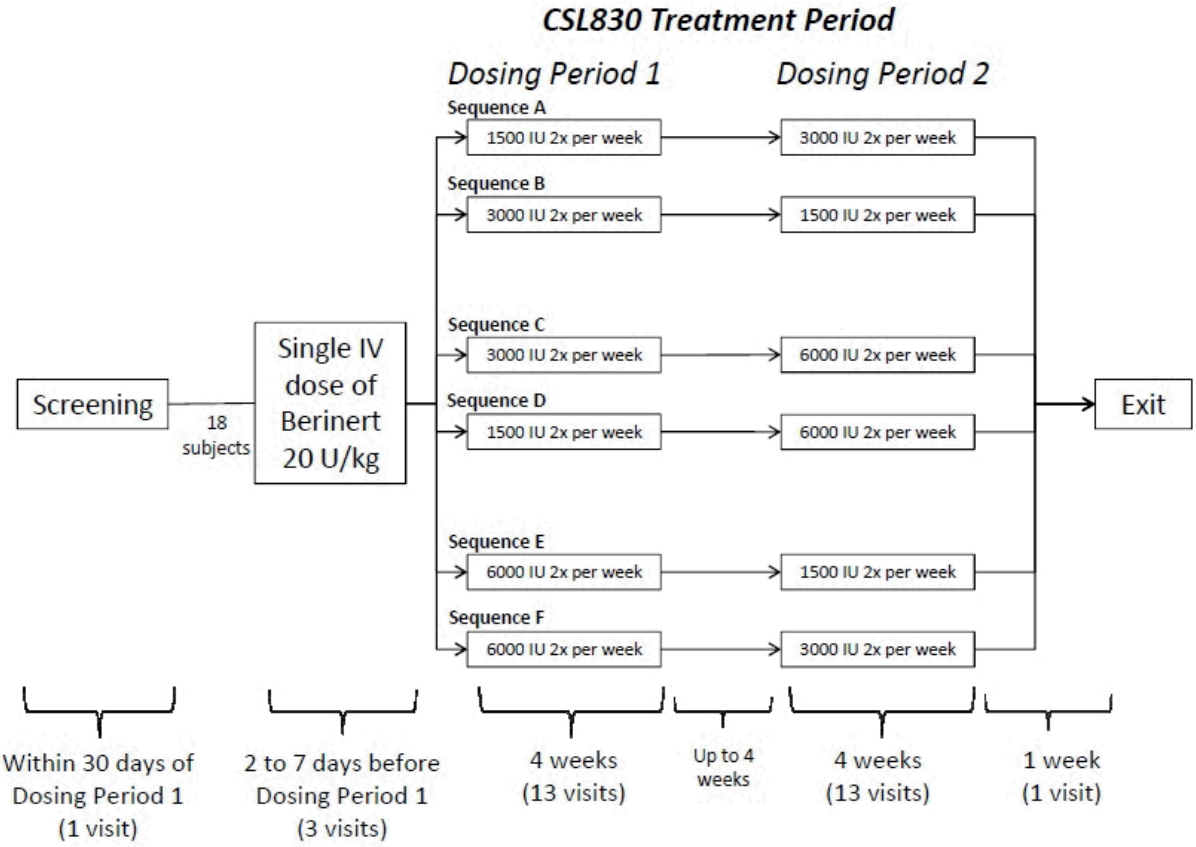
C1-INH タンパクの全身曝露データ及び C1-INH 活性に基づき、本剤及び Berinert のバイオアベイラビリティは同程度であると結論付けられた。

詳細は Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Section 11.4.1 を参照のこと。

2.7.2.2.2　2001 試験（HAE 被験者）

本試験は、HAE 1 型又は 2 型を有する被験者に本剤を反復皮下投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討する第 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。本剤を投与する 6 通りの投与シークエンスのいずれかに男女被験者 18 例を順次割り付けた。各投与シークエンスに先行して、最初の本剤投与期の 2～7 日前に Berinert 20 IU/kg を単回静脈内投与した（図 2.7.2-4）。

図 2.7.2-4　試験デザイン（2001 試験）



CSR = Clinical Study Report; IU / U = International Units; IV = intravenous.
Source: Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Figure 9-1

2001 試験で評価した固定用量は、体重 75 kg に対する換算用量として 20 IU/kg（1,500 IU）、40 IU/kg（3,000 IU）及び 80 IU/kg（6,000 IU）に相当した。実際に投与した用量（体重 1 kg あたり）は 13.6～117.6 IU/kg であり、1,500 IU 投与で 13.6～29.4 IU/kg、3,000 IU 投与で 28.2～52.1 IU/kg、6,000 IU 投与で 54.5～117.6 IU/kg であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Listing 6.2.2）。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。

血漿中の C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量を測定するための血液検体を表 2.7.2-1 に示した時点で採取した。各本剤投与期の Week 1～3（Day 1～18）の時点では C1-INH 活性のみを評価した。

本試験の主要評価項目は、モデリング&シミュレーションに基づく、本剤の各用量の 4 週時点（定常状態）での C1-INH 活性トラフ値の平均値であった。副次評価項目として、実測値に基づき本剤の各用量の 4 週時点（定常状態）の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量のトラフ値の平均値を算出した。

本試験期間中にレスキュー薬として静注用 Berinert を使用することが交絡因子となる可能性があることから、実測値に基づくトラフ値ではなく、モデルにより得られたトラフ値を主要評価項目とした。得られる C1-INH 活性測定用血漿検体が限られており、またレスキュー薬を使用したため、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、薬物動態パラメータは、レスキュー薬として静注用 Berinert を投与しなかった条件下でシミュレーションした C1-INH 活性のモデルで算出したトラフ値から求めた。

対象集団

本試験に組み入れた 18 例全例に Berinert を単回静脈内投与し、各投与期に本剤を 1 回以上皮下投与した。18 例全例が試験を完了した（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 1.1）。

被験者の大部分が白人（18 例中 14 例、77.8%）であり、女性（18 例中 11 例、61.1%）であった。年齢の中央値は 34 歳であった。3 用量間で被験者背景に意義のある差はみられなかった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 4.1）。

2.7.2.2.2.1 C1-INH タンパク量

C1-INH タンパク量は要約統計量を用いて要約した。4 週時点で、C1-INH タンパク量の実測値の平均値は用量依存的に増加した（1,500 IU 投与で 0.06 mg/mL、3,000 IU 投与で 0.15 mg/mL、6,000 IU 投与で 0.23 mg/mL）（表 2.7.2-5）。

また、C1-INH タンパク量の平均値は体重あたりの投与量に対しても用量依存的に増加した。4 週時点での C1-INH タンパク量の平均値は、体重あたりの予定投与量が 20 IU/kg 以下で 0.05 mg/mL、20 超 45 IU/kg 以下で 0.10 mg/mL、45 超 90 IU/kg 以下で 0.20 mg/mL、90 IU/kg 超で 0.28 mg/mL であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 7.3.2）。

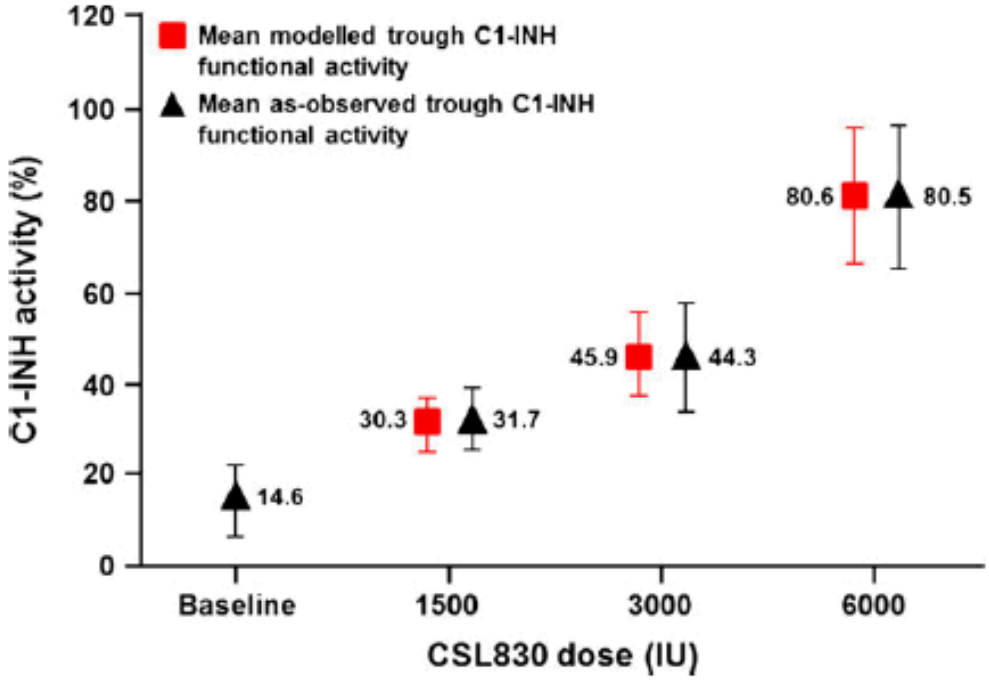
HAE 被験者では、本試験で示された値を通して C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性に明らかな線形性が認められた（図 2.7.2-19）。

2.7.2.2.2.2 C1-INH 活性

C1-INH 活性値は要約統計量を用いて要約し、母集団薬物動態解析法を用いて解析した。HAE 被験者の C1-INH 活性の母集団薬物動態は一次吸収を伴う 1 コンパートメントモデルにより説明された（Module 5.3.3.5.1, Study 2001 Population PK Analysis Report）。

4 週時点（定常状態）での C1-INH 活性トラフ値は、モデルから算出された値と実測値とで同様であった（図 2.7.2-5）。C1-INH 活性トラフ値の平均値（モデルから算出された値／実測値）は、1,500 IU 投与で 30.3%/31.7%、3,000 IU 投与で 45.9%/44.3%、6,000 IU 投与で 80.6%/80.5%であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 7.1 and Table 7.2）。

図 2.7.2-5　投与後 4 週時点の C1-INH 活性トラフ値の平均値（2001 試験）



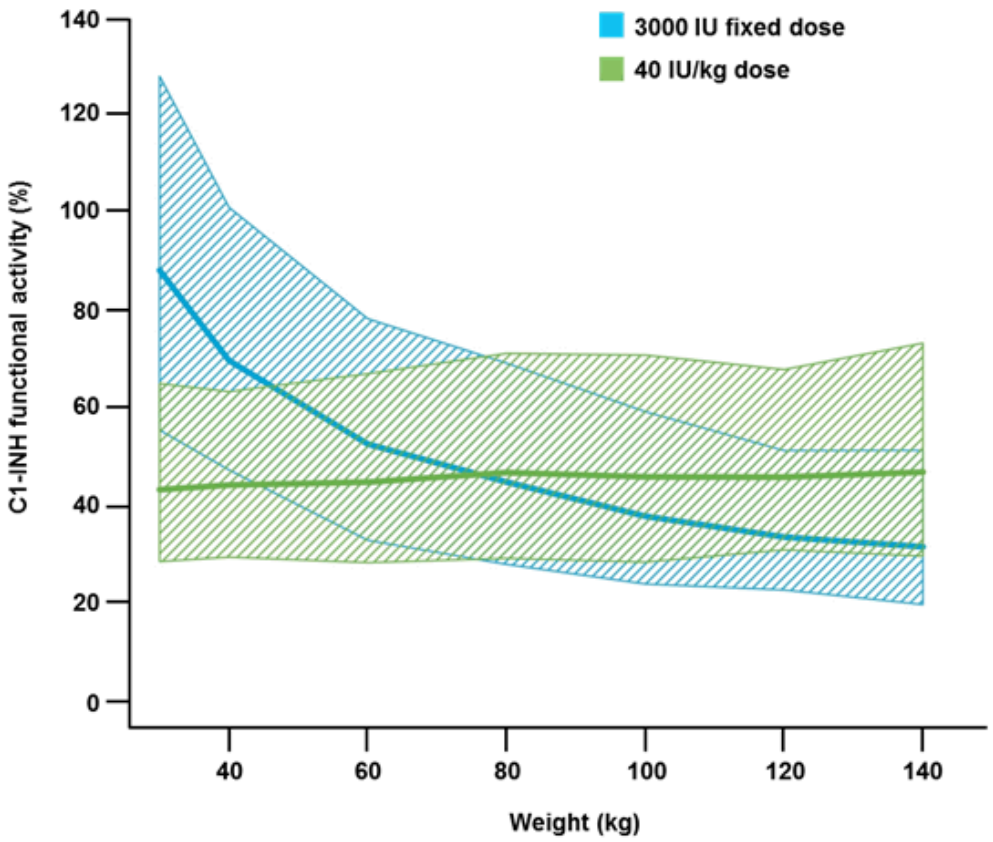
C1-INH = C1-esterase inhibitor; IU = International Unit.
Source: Zuraw et al, 2015

定常状態での C1-INH 活性トラフ値は用量依存的に上昇した（表 2.7.2-8）。C1-INH 活性の平均値は体重換算した場合でも用量依存的に増加した（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 11.4.1.1）。

2001 試験の HAE 被験者を対象とした探索的な母集団薬物動態解析では、3001 試験で適用する本剤の投与法（体重調整用量又は固定用量）の妥当性を示すため、本剤を皮下投与したときの C1-INH 活性の薬物動態を評価し、様々な固定用量及び体重調整用量での反復投与による曝露分布をシミュレーションした（2.7.2.3.2.3 and Module 5.3.3.5.1, Study 2001 Population PK Analysis Report）。

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（Module 5.3.3.5.1, Study 2001 Population PK Analysis Report）。ただし、体重域の上限値及び下限値では、固定用量と比較して体重調整用量でより一貫性のある曝露量が得られ（図 2.7.2-6）、その結果広い体重域で一貫性のある C1-INH 活性トラフ値が認められた。これらの所見から、3001 試験では体重調整用量を設定した（2.7.2.2.3）。

図 2.7.2-6　本剤を固定用量又は体重調整用量で投与したときの体重と C1-INH 活性トラフ値の関連性



C1-INH = C1-esterase inhibitor; IU = International Unit.
Note: Median (solid lines) and 95% confidence interval (shaded areas) of the prediction.
Source: Zuraw et al, 2015 (Figure S1)

2.7.2.2.2.3　C4 タンパク量

2001 試験で得られた C4 タンパク量は要約統計量を用いて要約した。C4 タンパク量の 4 週時点（定常状態）での C_{trough} 実測値の平均値は、1,500 IU 投与で 11.1 mg/dL、3,000 IU 投与で 14.1 mg/dL、6,000 IU 投与で 18.4 mg/dL と用量依存的に増加した（表 2.7.2-13 and Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 7.4）。

HAE 1 型被験者では、平滑化された回帰線が飽和性の兆候を示すポイントである約 50%の活性値まで C4 タンパク量と C1-INH 活性との間に線形性が認められた（図 2.7.2-25）。HAE 2 型被験者では、明確な相関性はみられなかった。

2.7.2.2.3　3001 試験（HAE 被験者）

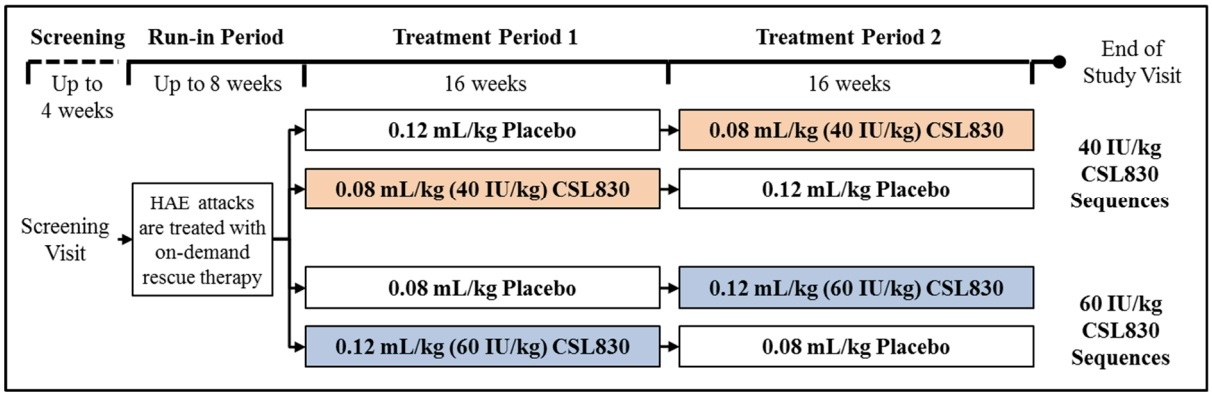
本試験は、HAE の予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験である。本剤の用量として 40 IU/kg（体重 75 kg で 3,000 IU に相当）及び 60 IU/kg（体重 75 kg で

4,500 IU に相当）を評価した。実際に投与した被験者あたりの本剤の用量の平均値は、40 IU/kg 投与シークエンスで 27～53 IU/kg、60 IU/kg 投与シークエンスで 55～73 IU/kg であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.5.2）。治療期 1（Treatment Period 1）及び治療期 2（Treatment Period 2）（それぞれ最長 16 週間）に、二重盲検クロスオーバー法により本剤又はプラセボを被験者自身で週 2 回皮下投与した。

HAE 1 型又は 2 型を有する男性又は女性被験者 90 例を 4 通りの投与シークエンスのいずれかにランダム化した（図 2.7.2-7）。

- 治療期 1 にプラセボ、治療期 2 に本剤 40 IU/kg を投与
- 治療期 1 に本剤 40 IU/kg、治療期 2 にプラセボを投与
- 治療期 1 にプラセボ、治療期 2 に本剤 60 IU/kg を投与
- 治療期 1 に本剤 60 IU/kg、治療期 2 にプラセボを投与

図 2.7.2-7　試験デザイン（3001 試験）



CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; IU = International Unit.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Figure 9-1.

血漿中の C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量を測定するための血液検体を表 2.7.2-1 に示した時点で採取した。

薬物動態及び薬力学の探索的評価項目は C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量であった。

3001 試験で用いた用量の設定根拠

2001 試験の結果から、3001 試験で検討する本剤の用量（40 IU/kg、60 IU/kg）を設定した（2.7.2.2.2.2）。

2001 試験では、3,000 IU 投与により、定常状態での C1-INH 活性トラフ値が HAE 発作予防の閾値とされる 40%［Späth et al, 1984］を超えた［Zuraw et al, 2015］。また、6,000 IU 投与では、C1-INH 活性トラフ値が 80%となった。

2.7.2.2.2.2 に示した母集団薬物動態モデルに基づき、40 IU/kg（体重 75 kg で 3,000 IU に相当）週 2 回 4 週間投与及び 60 IU/kg（体重 75 kg で 4,500 IU に相当）週 2 回 4 週間投与により、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。2001 試験では、60 IU/kg 投与を評価することの妥当性を示す十分な安全性の結果が示された。

対象集団

ランダム化した 90 例全例に治験薬を 1 回以上投与し、79 例が本試験を完了した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.1）。

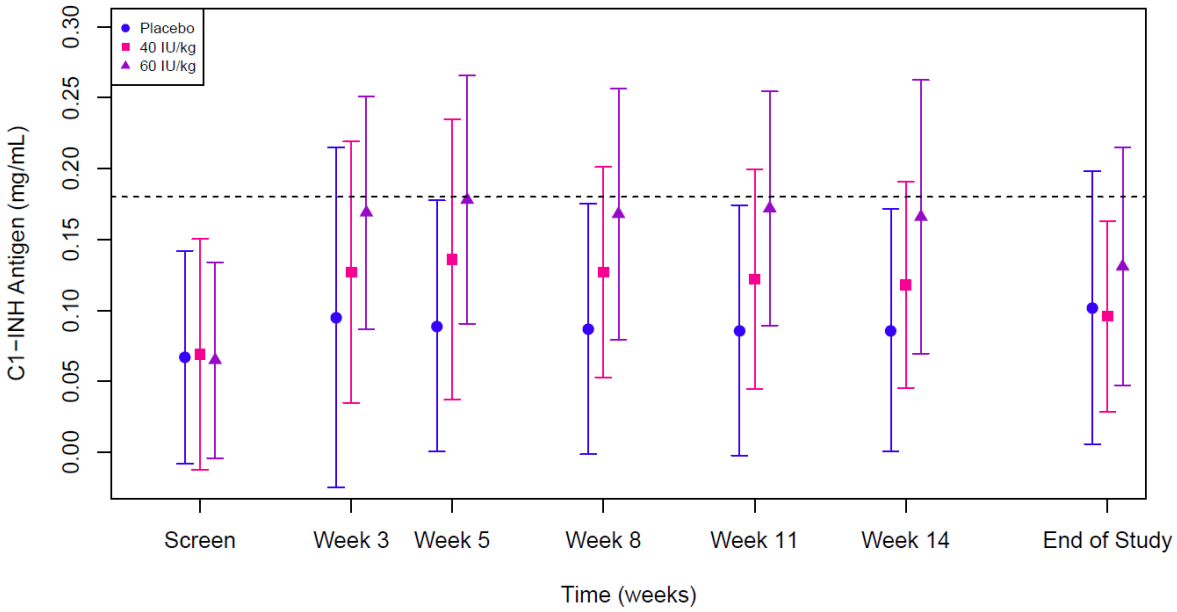
被験者の大部分が白人（90 例中 84 例、93.3%）であり、女性（90 例中 60 例、66.7%）であった。年齢の中央値は 40 歳であった。40 IU/kg と 60 IU/kg の投与シークエンス間で被験者背景に臨床的に意味のある差はみられなかった（表 2.7.3-4）。

2.7.2.2.3.1 C1-INH タンパク量

3001 試験では、C1-INH タンパク量は要約統計量を用いて要約した。C1-INH タンパク量の平均値は 40 IU/kg と 60 IU/kg で用量依存的に増加した。C1-INH タンパク量の平均値（Week 3～14）は、プラセボ投与で 0.09～0.10 mg/mL、40 IU/kg 投与で 0.12～0.14 mg/mL、60 IU/kg 投与で 0.17～0.18 mg/mL であった（表 2.7.2-5, 図 2.7.2-8, and Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.13.2）。さまざまな時点で、C1-INH タンパク量の平均値の増加は 40 IU/kg 投与と比較して 60 IU/kg 投与で 31%～41%高かった。

HAE 1 型（C1-INH タンパク欠乏）被験者では、本試験で得られた C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性の範囲全体で線形性が認められた。HAE 2 型（C1-INH 機能不全）被験者では、明確な相関性はみられなかった（図 2.7.2-19）。

図 2.7.2-8　C1-INH タンパク量トラフ値の平均値（±SD）の推移（3001 試験）

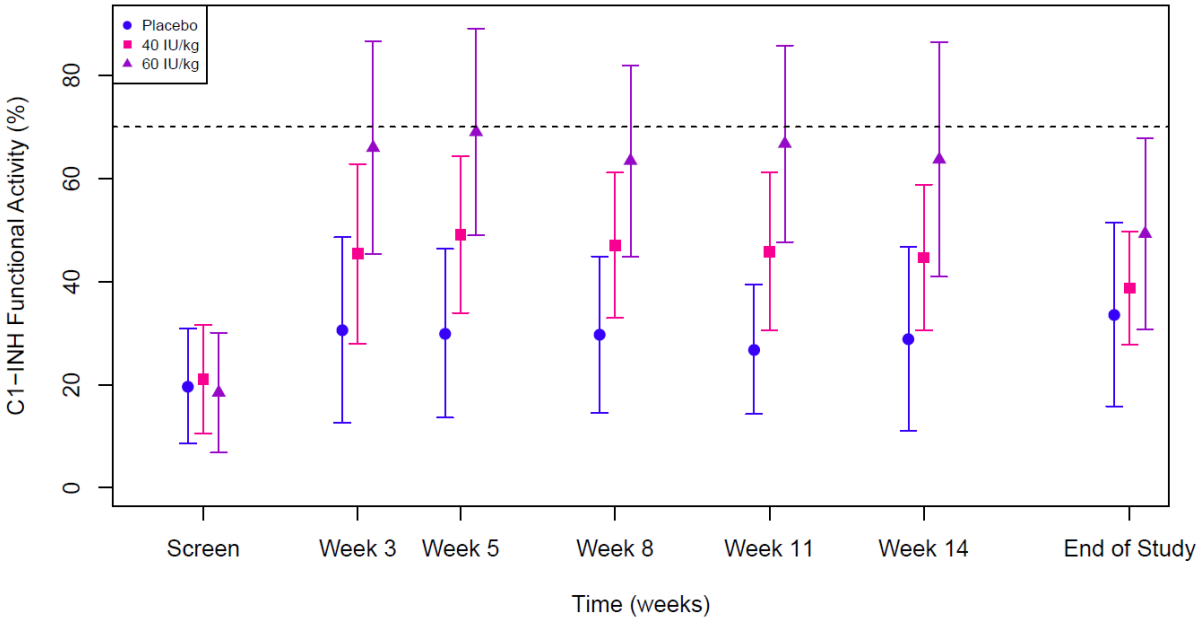


C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; SD = standard deviation.
Note: Normal range = 0.18 to 0.32 mg/mL. The horizontal dashed line indicates the lower limit of normal.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.13.2

2.7.2.2.3.2　C1-INH 活性

3001 試験では、C1-INH 活性値は要約統計量を用いて要約し、母集団薬物動態解析法を用いて解析した（2.7.2.3.2.3.1）。定常状態での C1-INH 活性の平均値は 40 IU/kg から 60 IU/kg まで用量依存的に増加した。定常状態での C1-INH 活性の平均値（Week 3～14）は、プラセボ投与で 26.9%～30.6%、40 IU/kg 投与で 44.7%～49.1%、60 IU/kg 投与で 63.4%～69.0%であった（表 2.7.2-8, 図 2.7.2-9, and Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.13.1）。さまざな時点で、定常状態での C1-INH 活性の平均値の増加は 40 IU/kg 投与と比較して 60 IU/kg 投与で約 35%～46%高かった。

図 2.7.2-9　C1-INH 活性トラフ値の平均値（±SD）の推移（3001 試験）



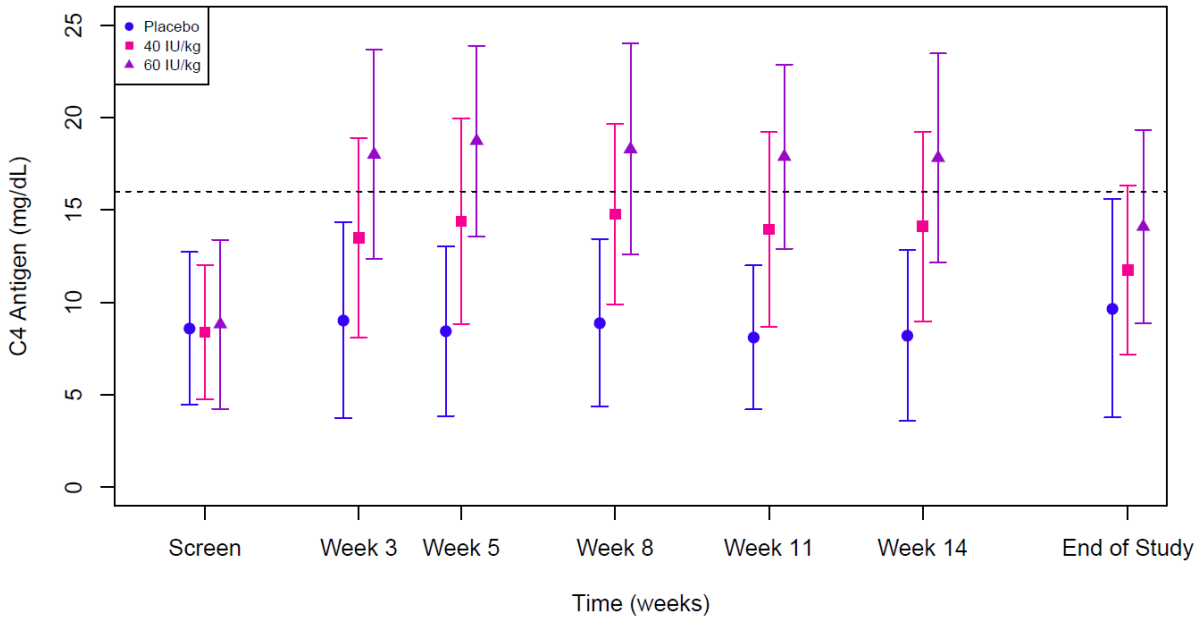
C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; SD = standard deviation.
Note: Normal range = 70% to 130%. The horizontal dashed line indicates the lower limit of normal.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.13.1

2.7.2.2.3.3　C4 タンパク量

3001 試験では、C4 タンパク量は要約統計量を用いて要約した。C4 タンパク量の平均値は 40 IU/kg から 60 IU/kg まで用量依存的に増加した。C4 タンパク量の平均値（Week 3～14）は、プラセボ投与で 8.11～9.03 mg/dL、40 IU/kg 投与で 13.5～14.8 mg/dL、60 IU/kg 投与で 17.8～18.7 mg/dL であった（表 2.7.2-13, 図 2.7.2-10, and Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.14）。さまざまな時点で、C4 タンパク量の平均値の増加は 40 IU/kg 投与と比較して 60 IU/kg 投与で約 24%～33%高かった。

HAE 1 型被験者では、平滑化された回帰線が飽和性の兆候を示すポイントである約 50%の活性値まで C4 タンパク量と C1-INH 活性との間に線形性が認められ、C4 正常値の下限値に達した。このことは、HAE の発症に関与する血漿カリクレインーキニンカスケードの阻害には約 50%の C1-INH 活性を要することを示している［Kaplan and Joseph, 2010］。HAE 2 型被験者では、明確な相関性はみられなかった（図 2.7.2-25）。

図 2.7.2-10　C4 タンパク量トラフ値の平均値（±SD）の推移（3001 試験）



C4 = complement component 4; CSR = Clinical Study Report: IU = International Unit; SD = standard deviation.
Note: Normal range = 16 to 38 mg/dL. The horizontal dashed line indicates the lower limit of normal.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Figure 14.2.14

2.7.2.2.4　3002 試験（HAE 被験者）

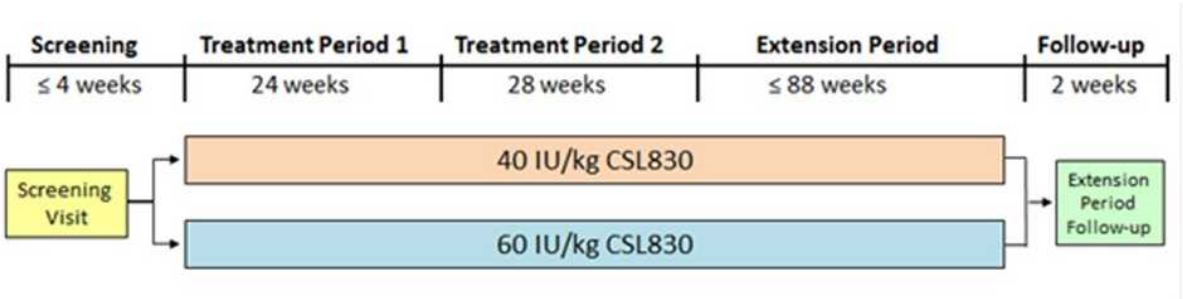
本試験は、HAE の予防を目的として本剤を皮下投与したときの長期（1 年以上）の安全性及び有効性を検討する、第 3b 相、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験である。3002 試験では、3001 試験で評価した本剤の用量と同じ用量（40 IU/kg 及び 60 IU/kg）を評価した。被験者あたりの実際に投与した本剤の用量の平均値は、40 IU/kg 投与にランダム化された被験者で 37～68 IU/kg、60 IU/kg 投与にランダム化された被験者で 57～69 IU/kg であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 11-5）。

連続する 2 つの治療期に、被験者又は被験者の介護者が本剤を週 2 回皮下投与した。治療期 1（Treatment Period 1）は 24 週間の固定用量期で、4 週間の評価期間中に 12 回以上 HAE 発作が発現した被験者は本剤を 20 IU/kg ずつ（最大 80 IU/kg まで）漸増可能とした。治療期 2 は 28 週間の用量調節期で、個別に長期予防を最適化することが可能であった。Week 25 来院から治療期 2 の終了時まで、8 週間の評価期間中に 3 回以上 HAE 発作が発現した被験者は本剤を 20 IU/kg ずつ（最大 80 IU/kg まで）漸増可能とした。治療期 2（Treatment Period 2）は Week 53 来院の完了をもって終了とした。治療期 2 を完了した米国の被験者は、任意参加の継続投与期（Extention Period）（最長 88 週間）に非盲検で本剤を継続投与できた。継続投与期には、治療期 2 で概要を示した規定に従って本剤を 20 IU/kg ずつ（最大 80 IU/kg まで）漸増可能とした。継続投与期に参加しなかった被験者の総投与期間（治療期 1 及び治療期 2）は最長 52 週間となり、Week 53

に試験終了来院を実施した。継続投与期に参加した被験者の総投与期間（治療期 1、治療期 2 及び継続投与期）は最長 140 週間となり、継続投与期の Week 88 に試験終了来院を実施した。

3002 試験に組み入れた被験者を「継続例」、「中断例」又は「未投与例」に分類した（「用語の定義」参照）。HAE 1 型又は 2 型を有する男女被験者 126 例を本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg にランダム化した（図 2.7.2-11）。継続例、中断例及び未投与例が 40 IU/kg 及び 60 IU/kg に均等に分布するよう、組入れ時の分類によって層別割付けを行った（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 9.4.3）。

図 2.7.2-11　試験デザイン（3002 試験）



CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Figure 9.1

血漿中の C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量を測定するための血液検体を表 2.7.2-1 に示した時点で採取した。

薬物動態及び薬力学の探索的評価項目は C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量であった。

対象集団

ランダム化した 126 例全例に治験薬を 1 回以上投与し、110 例が本試験を完了した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.1.1）。

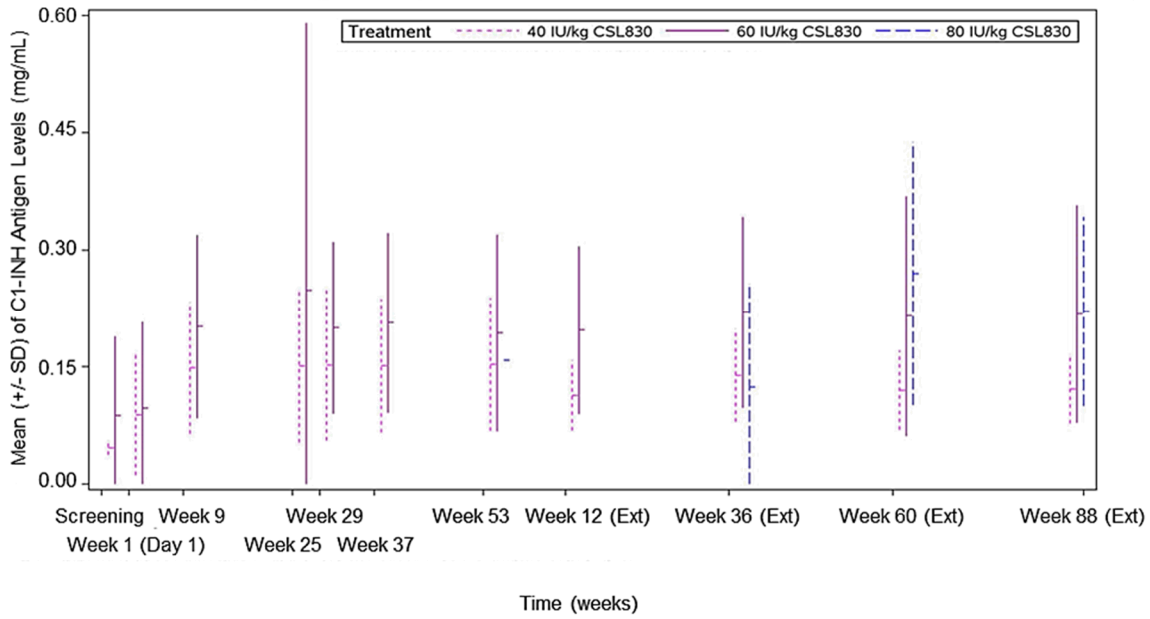
被験者の大部分が白人（126 例中 121 例、96.0%）であり、女性（126 例中 76 例、60.3%）であった。年齢の中央値は 41 歳であった。40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与の被験者背景に臨床的に意味のある差はみられなかった（表 2.7.3-4）。

9 例が本剤を増量した。60 IU/kg 投与の 2 例が 80 IU/kg に増量した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.1.1 及び Listing 16.2.5.2）。40 IU/kg 投与で増量した 7 例のうち、5 例は 40 IU/kg から 60 IU/kg に 1 回増量、2 例は 40 IU/kg から 60 IU/kg、60 IU/kg から 80 IU/kg に 2 回増量した。増量した 9 例全例を PK Population 及び PD Population に含め、各用量で 1 回ずつカウントした（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.3）

2.7.2.2.4.1 C1-INH タンパク量

ベースライン時の C1-INH タンパク量の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 0.09（0.08） mg/mL、60 IU/kg 投与で 0.10（0.11）mg/mL であった。定常状態での C1-INH タンパク量の平均値（Week 9 から試験終了来院［Week 53/Week 88］まで）は、40 IU/kg 投与で 0.11～0.15 mg/mL、60 IU/kg 投与で 0.19～0.25 mg/mL であった（表 2.7.2-6, 図 2.7.2-12, and Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 11-16）。

図 2.7.2-12 C1-INH タンパク量の平均値（±SD）の推移（3002 試験）

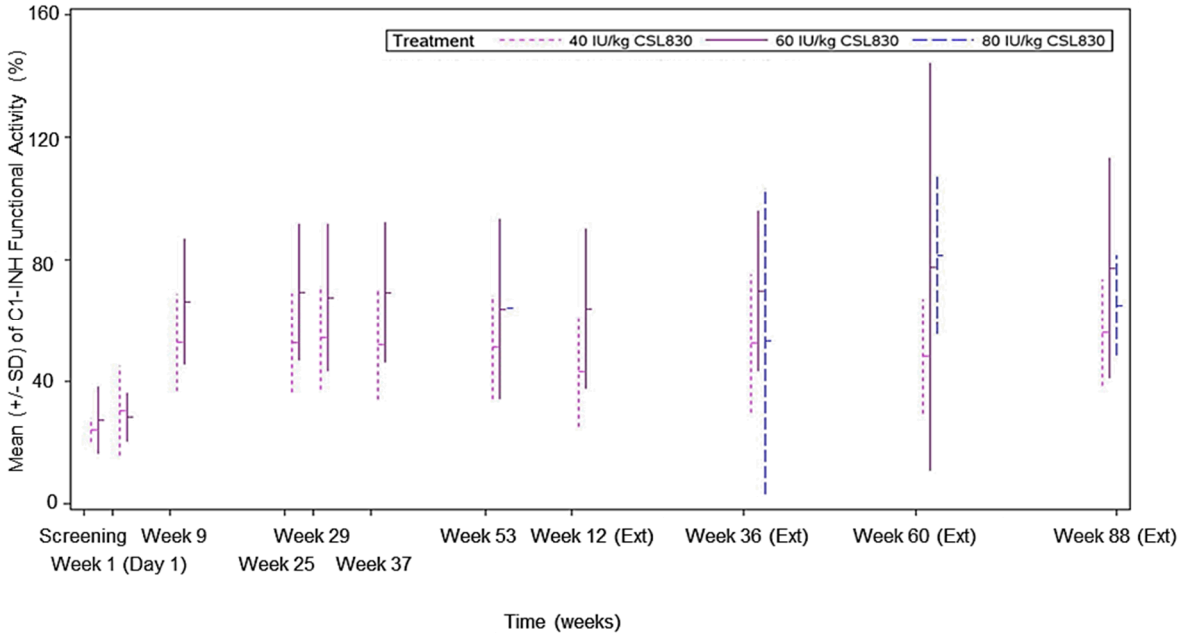


C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; Ext = Extension Period; IU = International Unit; SD = standard deviation.
Note: Treatment Period 2 ended with the completion of the Week 53 Visit. Subjects in the United States who completed Treatment Period 2 were eligible to enter the optional Extension Period for an additional 88 weeks of treatment with CSL830.
Note: Subjects could have their CSL830 dose up-titrated in increments of 20 IU/kg, up to a maximum dose of 80 IU/kg. Subjects in the Pharmacokinetic Population were assigned to all doses they may have received during the study. Therefore, the 9 up titrated subjects were counted once at each dose level (see Section 2.7.2.2.4).
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Figure 14.2.3.2

2.7.2.2.4.2 C1-INH 活性

ベースライン時の C1-INH 活性の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 30.4%（14.6%）、60 IU/kg 投与で 28.3%（7.98%）であった。定常状態での C1-INH 活性の平均値（Week 9 から試験終了来院［Week 53/Week 88］まで）は、40 IU/kg 投与で 43.2%～56.1%、60 IU/kg 投与で 63.8%～77.5%であった（表 2.7.2-9, 図 2.7.2-13, and Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 11-15）。

図 2.7.2-13　C1-INH 活性の平均値（±SD）の推移（3002 試験）

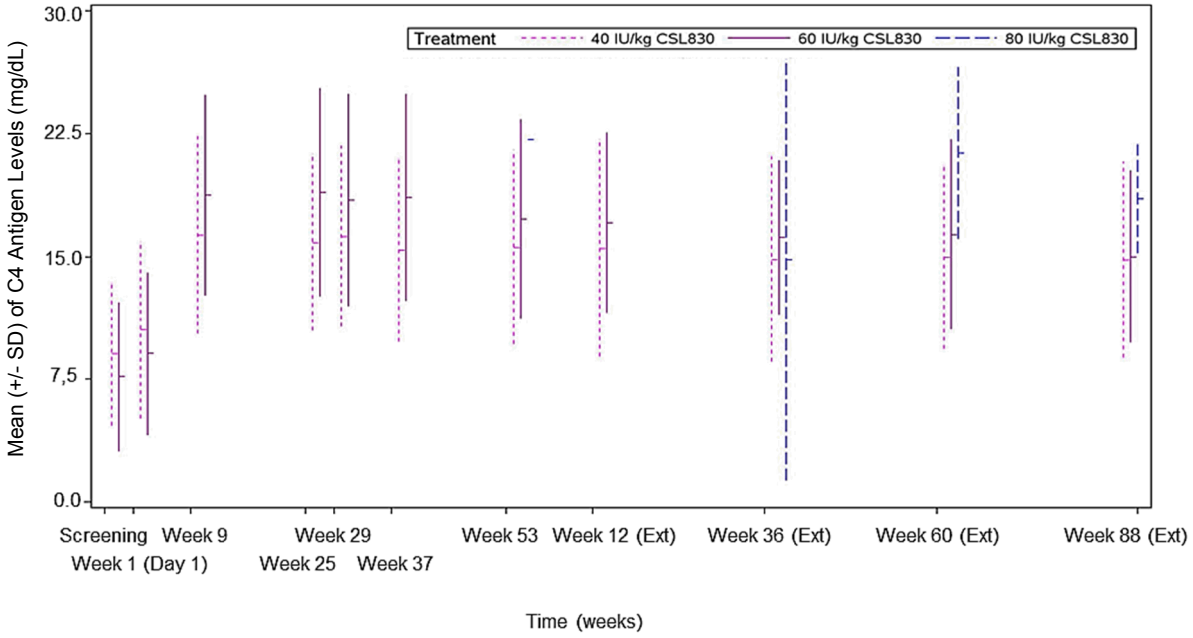


C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; Ext = Extension Period; IU = International Unit; SD = standard deviation.
Note: Treatment Period 2 ended with the completion of the Week 53 Visit. Subjects in the United States who completed Treatment Period 2 were eligible to enter the optional Extension Period for an additional 88 weeks of treatment with CSL830.
Note: Subjects could have their CSL830 dose up-titrated in increments of 20 IU/kg, up to a maximum dose of 80 IU/kg. Subjects in the Pharmacokinetic Population were assigned to all doses they may have received during the study. Therefore, the 9 up titrated subjects were counted once at each dose level (see Section 2.7.2.2.4).
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Figure 14.2.3.1

2.7.2.2.4.3　C4 タンパク量

ベースライン時の C4 タンパク量の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 10.5（5.43）mg/dL、60 IU/kg 投与で 9.06（4.98）mg/dL であった。定常状態での C4 タンパク量の平均値（Week 9 から試験終了来院［Week 53/Week 88］まで）は、40 IU/kg 投与で 14.8～16.3 mg/dL、60 IU/kg 投与で 15.0～18.9 mg/dL であった（表 2.7.2-14, 図 2.7.2-14, and Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 11-17）。

図 2.7.2-14　C4 タンパク量の平均値（±SD）の推移（3002 試験）

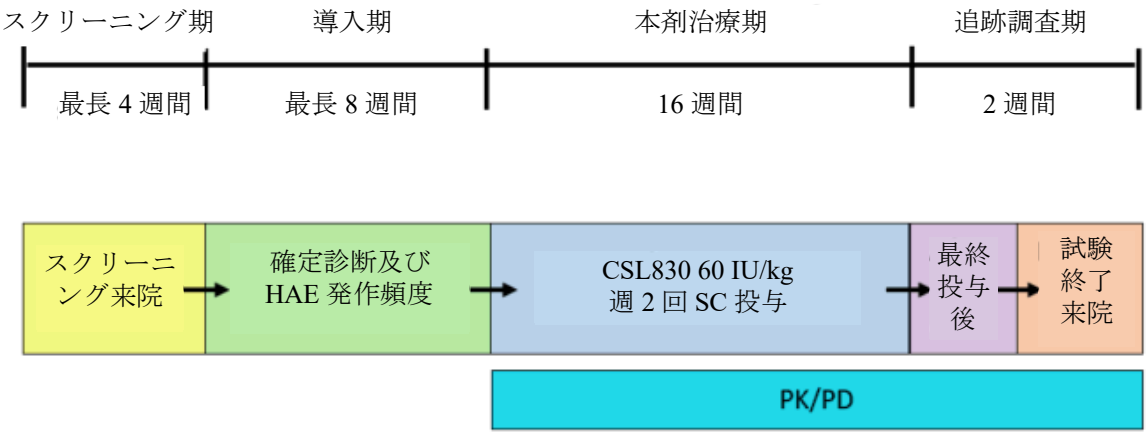


C4 = complement component 4; CSR = Clinical Study Report; Ext = Extension Period; IU = International Unit; SD = standard deviation.
Note: Treatment Period 2 ended with the completion of the Week 53 Visit. Subjects in the United States who completed Treatment Period 2 were eligible to enter the optional Extension Period for an additional 88 weeks of treatment with CSL830.
Note: Subjects could have their CSL830 dose up-titrated in increments of 20 IU/kg, up to a maximum dose of 80 IU/kg. Subjects in the Pharmacodynamic Population were assigned to all doses they may have received during the study. Therefore, the 9 up titrated subjects were counted once at each dose level (see Section 2.7.2.2.4).
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Figure 14.2.3.3

2.7.2.2.5　3003 試験（日本人 HAE 被験者）

本試験は、HAE 1 型又は 2 型を有する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、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、単一群試験である。本剤 60 IU/kg を週 2 回 16 週間皮下投与した（図 2.7.2-15）。実際に投与した被験者あたりの本剤の用量の平均値は、56～64 IU/kg であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.1.5.2）。

図 2.7.2-15　試験デザイン（3003 試験）



CSR=総括報告書；HAE=遺伝性血管性浮腫；PD=薬力学；PK=薬物動態；SC=皮下
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Figure 9-1

血漿中の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量を測定するための血液検体を表 2.7.2-1 に示した時点で採取した。

薬物動態の主要評価項目は、本剤治療期の Week 16 での最終投与後の C1-INH 活性であった。薬物動態及び薬力学の副次評価項目は、本剤治療期の Week 3、Week 7、Week 11 及び Week 16 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の平均値並びに本剤最終投与後の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量であった。

3003 試験で用いた用量の設定根拠

2001 試験、3001 試験及び 3002 試験の結果に基づき、3003 試験で検討する本剤の用量（60 IU/kg）を設定した。3001 試験及び 3002 試験と同様に、体重調整用量を適用することにより、体重域全体でより適切な曝露量を得ることができる。これまでに体重制限を設けずに評価することへの妥当性を示す十分な安全性の結果が得られており、本剤の用法・用量を 60 IU/kg 週 2 回皮下投与とすることで、定常状態での C1-INH 活性トラフ値の平均値は約 60%となると考えられた。本剤は 60 IU/kg の用量で複数の国と地域で承認されている。

対象集団

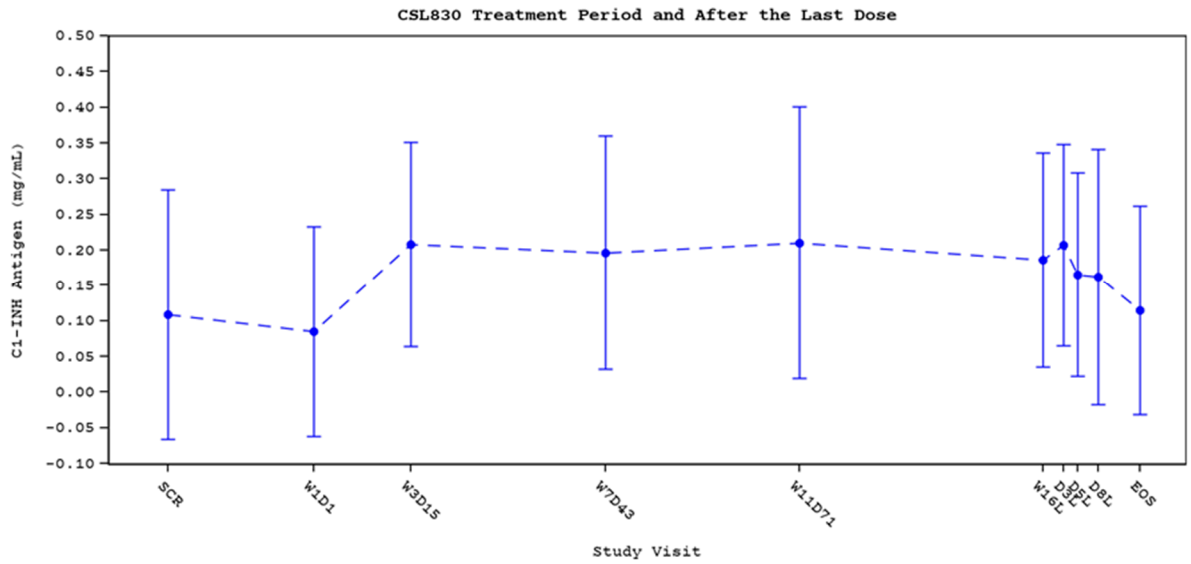
導入期を完了し、本剤治療期に移行した 9 例全例に本剤を 1 回以上投与した。9 例全例が試験を完了した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.1.1）。

9 例全例が日本人で、うち 6 例（66.7%）が女性であった。年齢の中央値は 41 歳であった（表 2.7.3-4）。被験者の大部分（8 例［88.9%］）が HAE 1 型を有していた（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.1.3.2.1）。

2.7.2.2.5.1 C1-INH タンパク量

ベースライン時の C1-INH タンパク量の平均値（SD）は 0.09（0.15）mg/mL であった。本剤治療期（Week 3～16）の定常状態での C1-INH タンパク量の平均値は 0.19～0.21 mg/mL であった。Week 16 での最終投与後、C1-INH タンパク量の平均値は経時的に減少し、試験終了来院までにベースライン値に戻った（0.12 mg/mL）（表 2.7.2-7, 図 2.7.2-16, and Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.3.2）。

図 2.7.2-16 C1-INH タンパク量の平均値（±SD）の推移（3003 試験）

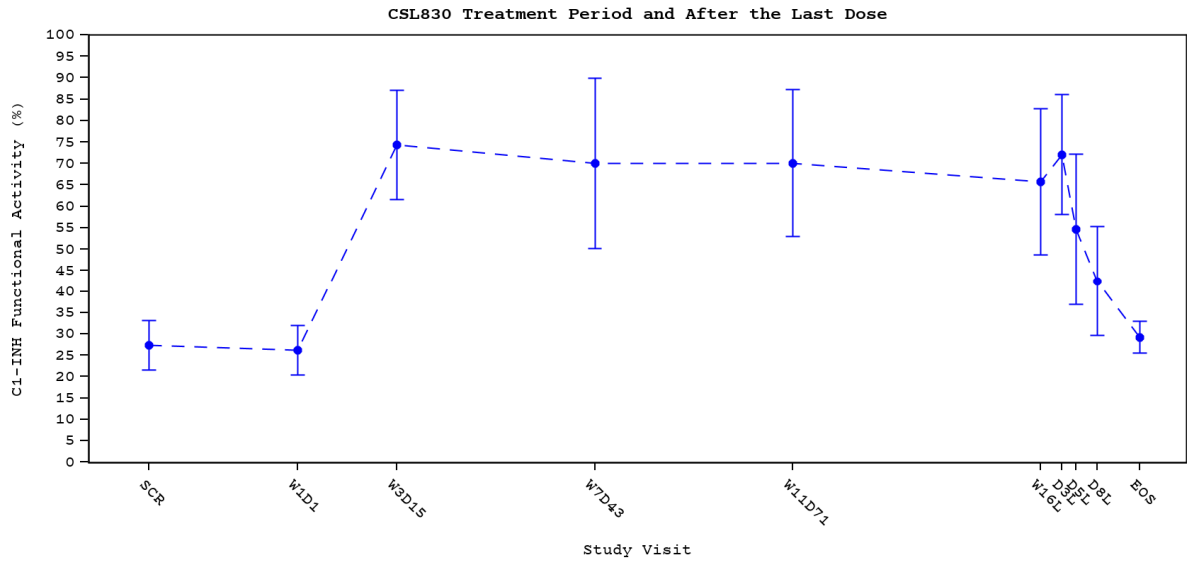


C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; SCR = screening; SD = standard deviation.
CSL830 Treatment Period Visits: W1D1 = Week 1 Day 1; W3D15 = Week 3 Day 15; W7D43 = Week 7 Day 43; W11D71 = Week 11 Day 71; W16L = Week 16 last dose.
Follow-up Visits: D3L = 3 days after last dose; D5L = 5 days after last dose; D8L = 8 days after last dose.
EOS = End of Study Visit. The End of Study Visit occurred 10 to 14 days after the last dose.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Figure 14.2.3.2

2.7.2.2.5.2 C1-INH 活性

ベースライン時の C1-INH 活性の平均値（SD）は 26.1%（5.81%）であった。本剤治療期（Week 3～16）の定常状態での C1-INH 活性の平均値は 59.8%～74.4%であり、正常値下限（70%）に近づいたと考えられた。Week 16 での最終投与後、C1-INH 活性の平均値は経時的に減少し、試験終了来院までにベースライン値に戻った（27.6%）（表 2.7.2-10, 図 2.7.2-17, and Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.3.1）。

図 2.7.2-17　C1-INH 活性の平均値（±SD）の推移（3003 試験）



C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; SCR = screening; SD = standard deviation.
CSL830 Treatment Period Visits: W1D1 = Week 1 Day 1; W3D15 = Week 3 Day 15; W7D43 = Week 7 Day 43; W11D71 = Week 11 Day 71; W16L = Week 16 last dose.
Follow-up Visits: D3L = 3 days after last dose; D5L = 5 days after last dose; D8L = 8 days after last dose.
EOS = End of Study Visit. The End of Study Visit occurred 10 to 14 days after the last dose.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Figure 14.2.3.1

3003 試験での薬物動態の主要評価項目は、本剤治療期の Week 16 での最終投与後の C1-INH 活性であった（表 2.7.2-3）。C_{trough} の平均値は 59.8%、$AUC_{0\text{-}tau}$ の平均値は 5,317 hr*%、$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値は 13,091 hr*%であった。$t_{1/2}$ の平均値は、約 9 日（225 時間、範囲：167～297 時間）であった。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 活性レベルが寄与した可能性（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 11.5.1）を考慮し、本剤の薬物動態をより正確に特徴づけるため、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（2.7.2.3.2.3.3）。モデルで算出した薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.2-11 に示す。

表 2.7.2-3　Week 16 での最終投与後の C1-INH 活性値及び C_{trough} 値の薬物動態パラメータ（3003 試験、PK Analysis Set）

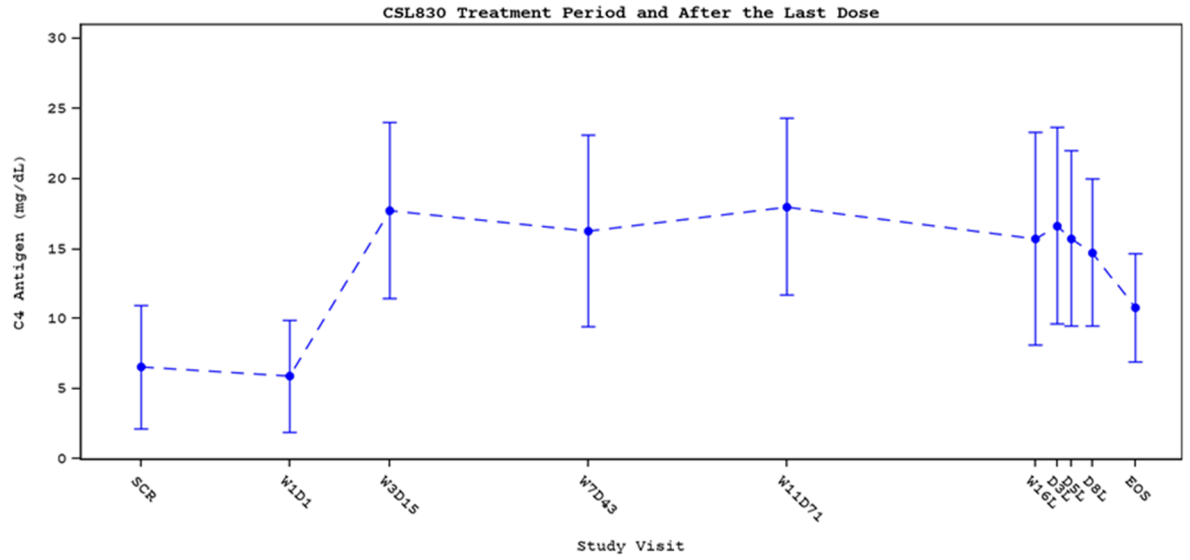
	C_{trough} [a] (%)	$AUC_{0-\tau}$ (hr*%)	AUC_{0-last} (hr*%)
n	9	9	9
Mean (SD)	59.8 (19.5)	5317 (1348)	13091 (3835)
Median	61.7	5391	12286
Min, Max	23.0, 93.7	2989, 7672	8506, 20760

AUC_{0-last} = area under the plasma activity-time curve to the last quantifiable activity; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma C1-INH functional activity-time curve to the end of the dosing interval; C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; C_{trough} = minimum (trough) plasma activity; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic.
[a] C_{trough} is the predose concentration.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.1.2

2.7.2.2.5.3　C4 タンパク量

ベースライン時の C4 タンパク量の平均値（SD）は 5.87（4.00）mg/dL であった。本剤治療期（Week 3～16）の定常状態での C4 タンパク量の平均値は、15.7～18.0 mg/dL であった。Week 16 での最終投与後、C4 タンパク量の平均値は経時的に減少し、試験終了来院までに 10.8 mg/dL まで戻った（表 2.7.2-15, 図 2.7.2-18, and Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.3.3）。

図 2.7.2-18　C4 タンパク量の平均値（±SD）の推移（3003 試験）



C4 = complement component 4; CSR = Clinical Study Report; SCR = screening; SD = standard deviation.
CSL830 Treatment Period Visits: W1D1 = Week 1 Day 1; W3D15 = Week 3 Day 15; W7D43 = Week 7 Day 43; W11D71 = Week 11 Day 71; W16L = Week 16 last dose.
Follow-up Visits: D3L = 3 days after last dose; D5L = 5 days after last dose; D8L = 8 days after last dose.
EOS = End of Study Visit. The End of Study Visit occurred 10 to 14 days after the last dose.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Figure 14.2.3.3

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 生体試料中薬物濃度分析法

本剤の臨床開発プログラムで C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量の測定に用いた生物学的分析法を Module 2.7.1 に示す。

本剤の薬物動態パラメータの値は、ノンコンパートメント法を用いた母集団薬物動態モデルに基づく C1-INH 活性－時間データのシミュレーションにより算出した（Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001）。薬物動態パラメータの定義及び推定方法の要約を表 2.7.2-4 に示す。

表 2.7.2-4 薬物動態パラメータの定義及び推定方法

パラメータ	定義	推定方法
$AUC_{0\text{-last}}$	投与後 0 時間から最終活性定量可能時間までの血漿中 C1-INH 活性－時間曲線下面積	特に記載のない限り線形台形法
$AUC_{0\text{-}\tau}$	定常状態での投与後 0 時間から投与間隔終了時点までの血漿中 C1-INH 活性－時間曲線下面積	$AUC_{0-\tau} = \frac{Dose}{CL_i} \times F_i$
C_{max}	定常状態での最高血漿中 C1-INH 活性	データから直接入手
T_{max}	C_{max} 到達時間	$(\ln(K_a) - \ln(CL/V)) / (K_a - CL/V)$ として算出
$t_{1/2}$	見かけの消失半減期	$\ln(2) / \lambda_z$ として算出
C_{trough}	定常状態での最低（トラフ）血漿中 C1-INH 活性	データから直接入手

C1-INH=C1-インアクチベーター；CL=クリアランス；F=個々の被験者の相対的皮下バイオアベイラビリティ；K_a=吸収速度定数；λ_z=終末速度定数；V=分布容積

2.7.2.3.2 単回投与時及び反復投与時の薬物動態

本剤静脈内投与後の単回投与薬物動態は外国人健康被験者を対象とした 1001 試験で評価し（2.7.2.2.1）、本剤皮下投与後の反復投与薬物動態は外国人 HAE 被験者を対象とした 2001 試験、3001 試験及び 3002 試験、並びに日本人 HAE 被験者を対象とした 3003 試験で評価した。HAE 被験者を対象とした 4 試験では、C1-INH 活性測定用の血漿検体が限られていたこと（表 2.7.2-1）及びレスキュー薬を使用したことから、HAE 被験者における本剤の薬物動態を正確に評価するために、標準的なノンコンパートメント薬物動態解析を用いることができなかった。本剤の薬物動態の説明に母集団薬物動態解析を用いた。特に記載がない限り、以下の各項では HAE 被験者から得られたデータについて記載する。

2.7.2.3.2.1 HAE 被験者の C1-INH タンパク量

本項では、HAE 被験者の C1-INH タンパク量を要約統計量を用いて要約する。

<u>2001 試験及び 3001 試験</u>

2001 試験及び 3001 試験で、HAE 被験者に本剤を週 2 回皮下投与したときの定常状態での C1-INH タンパク量を表 2.7.2-5 に要約する。これらの結果から、C1-INH タンパク量は Week 3 までに定常状態に達することが示された。

3001 試験で本剤 40 IU/kg（0.14 mg/mL）を週 2 回皮下投与したときの C1-INH タンパク量の C_{trough} の実測値の平均値（Week 5）は、2001 試験で本剤 3,000 IU（40 IU/kg に相当する固定用量）を週 2 回皮下投与したときの C_{trough} の平均値（0.15 mg/mL［Week 4］）と同程度であった。HAE 被験者に本剤を週 2 回皮下投与したとき、C1-INH タンパク量の C_{trough} の実測値の平均値は用量依存的に増加し、1,500 IU（20 IU/kg に相当）で 0.06 mg/mL、40 IU/kg で 0.14 mg/mL、60 IU/kg で 0.18 mg/mL、6,000 IU（80 IU/kg に相当）で 0.23 mg/mL であった。

60 IU/kg 投与後の C_{trough} の実測値の平均値は、40 IU/kg 投与後の C_{trough} の平均値と比較して正常範囲（0.18～0.32 mg/mL）の下限値により近かった。C1-INH タンパク量は HAE 1 型の診断に用いるマーカーであるため、60 IU/kg の皮下投与で正常値に近い値が得られたことは、本剤が HAE 治療に大きく貢献できることを意味する。

表 2.7.2-5　HAE 被験者の C1-INH タンパク量トラフ値（mg/mL）（2001 試験及び 3001 試験）

	Study 3001		Study 2001 [a]		
Visit	40 IU/kg (N = 45)	60 IU/kg (N = 45)	1,500 IU (N = 12)	3,000 IU (N = 12)	6,000 IU (N = 12)
Baseline [b]					
n	43	43	12	11	12
Mean (SD)	0.09 (0.10)	0.08 (0.08)	0.04 (0.01)	0.10 (0.14)	0.10 (0.13)
Min, Max	0.02, 0.47	0.02, 0.41	0.02, 0.05	0.02, 0.44	0.02, 0.44
Median	0.05	0.06	0.04	0.04	0.05
Week 3					
n	43	43	--	--	--
Mean (SD)	0.13 (0.09)	0.17 (0.08)	--	--	--
Min, Max	0.02, 0.51	0.06, 0.44	--	--	--
Median	0.11	0.16	--	--	--
Week 4					
n	--	--	12	11	12
Mean (SD)	--	--	0.06 (0.02)	0.15 (0.13)	0.23 (0.16)
Min, Max	--	--	0.02, 0.10	0.05, 0.44	0.09, 0.64
Median	--	--	0.06	0.09	0.19
Week 5					
n	43	43	--	--	--
Mean (SD)	0.14 (0.10)	0.18 (0.09)	--	--	--
Min, Max	0.04, 0.55	0.08, 0.52	--	--	--
Median	0.11	0.16	--	--	--
Week 8					
n	41	41	--	--	--
Mean (SD)	0.13 (0.07)	0.17 (0.09)	--	--	--
Min, Max	0.04, 0.39	0.06, 0.51	--	--	--
Median	0.11	0.15	--	--	--
Week 11					
n	42	41	--	--	--
Mean (SD)	0.12 (0.08)	0.17 (0.08)	--	--	--
Min, Max	0.03, 0.41	0.06, 0.46	--	--	--
Median	0.11	0.15	--	--	--
Week 14					
n	41	41	--	--	--
Mean (SD)	0.12 (0.07)	0.17 (0.10)	--	--	--
Min, Max	0.05, 0.42	0.04, 0.50	--	--	--
Median	0.11	0.15	--	--	--

C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; IU = International Unit; Max -= maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.

[a] The fixed doses evaluated in Study 2001 are equivalent to weight-based doses of 20 IU/kg (1500 IU), 40 IU/kg (3000 IU), and 80 IU/kg (6000 IU) for a 75 kg person.

[b] In Study 3001, Baseline was defined as predose on Week 1 (Day 1). In Study 2001, Baseline assessments were those recorded at the Screening Visit.

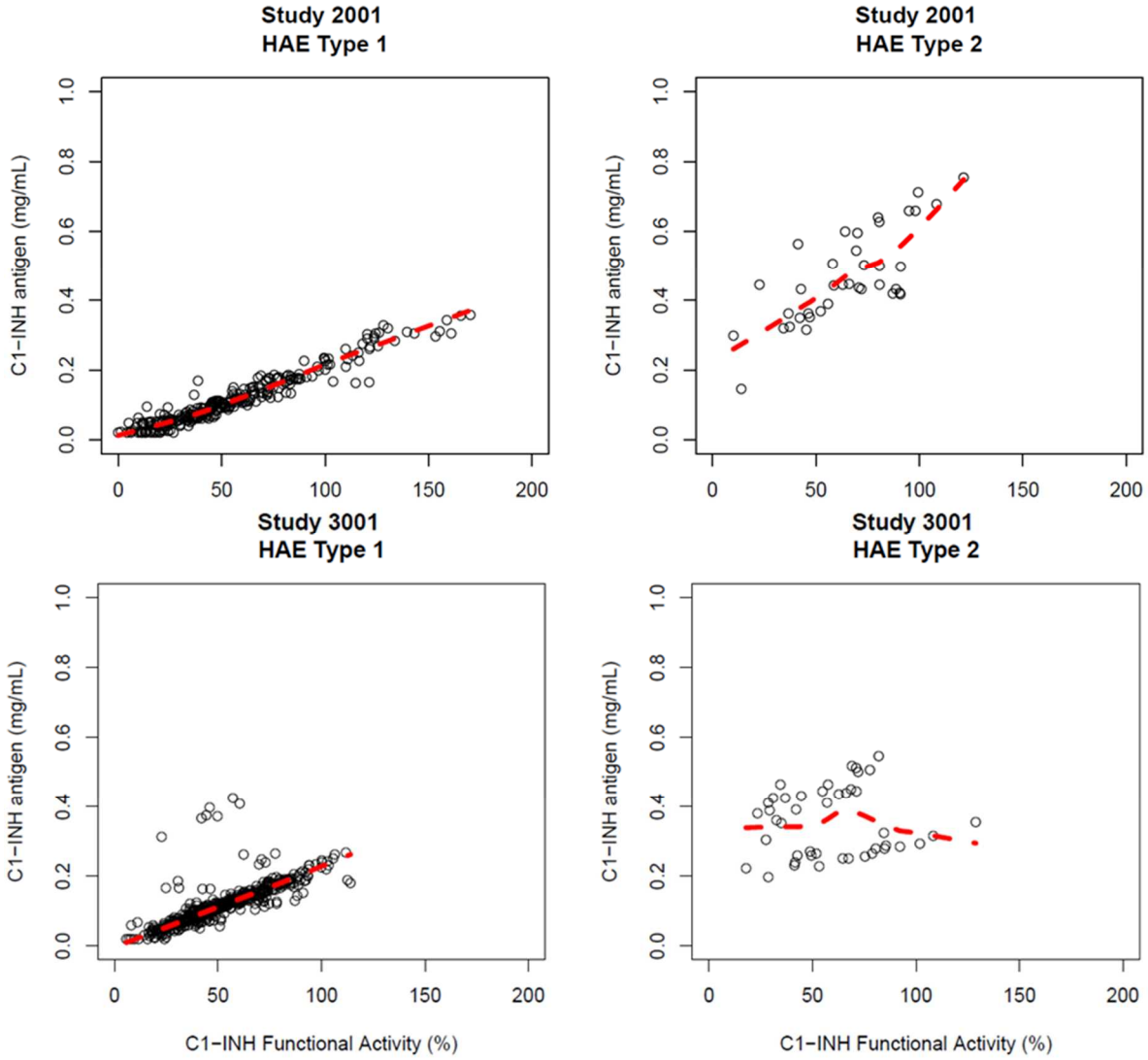
Note: Normal range = 0.18 to 0.32 mg/mL.

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.13.2 and Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 7.3

本剤を週 2 回皮下投与した HAE 被験者を対象に、C1-INH タンパク量と C1-INH 活性との相関性を評価した（図 2.7.2-19）。HAE 1 型（C1-INH タンパク欠乏）被験者では、本臨床プログラムで得られた C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性の範囲全体で線形性が認められた。HAE 2 型

（C1-INH 機能不全）被験者では、2001 試験で線形性が認められたものの、3001 試験では明確な相関性はみられなかった。

図 2.7.2-19　病型別 C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性（実測値、2001 試験及び 3001 試験）



C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema.
Note: The data for Study 2001 included 16 subjects with HAE type I and 2 subjects with HAE type II; the data for Study 3001 included 78 subjects with HAE type I and 7 subjects with HAE type II.
Source: Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Figure 12

3002 試験

3002 試験で得られた定常状態での C1-INH タンパク量（表 2.7.2-6）は、2001 試験及び 3001 試験（表 2.7.2-5）と一致していた。C1-INH タンパク量の平均値は用量依存的に増加した。

表 2.7.2-6　C1-INH タンパク量（mg/mL）（3002 試験）

Visit	40 IU/kg (N = 61)	60 IU/kg (N = 70)	≥ 40 IU/kg (N = 124)
Baseline			
n	59	62	121
Mean (SD)	0.09 (0.08)	0.10 (0.11)	0.09 (0.10)
Min, Max	0.02, 0.40	0.02, 0.48	0.02, 0.48
Median	0.07	0.06	0.06
Week 9			
n	60	60	120
Mean (SD)	0.15 (0.08)	0.20 (0.12)	0.18 (0.11)
Min, Max	0.05, 0.43	0.06, 0.62	0.05, 0.62
Median	0.13	0.18	0.15
Week 25			
n	57	59	116
Mean (SD)	0.15 (0.10)	0.25 (0.34)	0.20 (0.26)
Min, Max	0.02, 0.56	0.04, 2.67	0.02, 2.67
Median	0.12	0.18	0.15
Week 29			
n	54	62	116
Mean (SD)	0.15 (0.10)	0.20 (0.11)	0.18 (0.11)
Min, Max	0.07, 0.50	0.04, 0.57	0.04, 0.57
Median	0.12	0.17	0.15
Week 37			
n	49	64	113
Mean (SD)	0.15 (0.09)	0.21 (0.16)	0.18 (0.11)
Min, Max	0.05, 0.42	0.05, 0.58	0.05, 0.58
Median	0.14	0.18	0.15
Week 53			
n	48	62	111
Mean (SD)	0.15 (0.09)	0.19 (0.13)	0.18 (0.11)
Min, Max	0.03, 0.44	0.02, 0.67	0.02, 0.67
Median	0.14	0.16	0.15
Week 12 (Extension Period)			
n	19	27	46
Mean (SD)	0.11 (0.05)	0.20 (0.11)	0.16 (0.10)
Min, Max	0.03, 0.22	0.07, 0.53	0.03, 0.53
Median	0.11	0.16	0.14
Week 36 (Extension Period)			
n	19	25	46
Mean (SD)	0.14 (0.06)	0.22 (0.12)	0.18 (0.11)
Min, Max	0.04, 0.27	0.09, 0.50	0.03, 0.50
Median	0.13	0.17	0.16
Week 60 (Extension Period)			
n	18	22	43
Mean (SD)	0.12 (0.05)	0.22 (0.15)	0.18 (0.13)
Min, Max	0.05, 0.21	0.06, 0.77	0.05, 0.77
Median	0.11	0.19	0.16

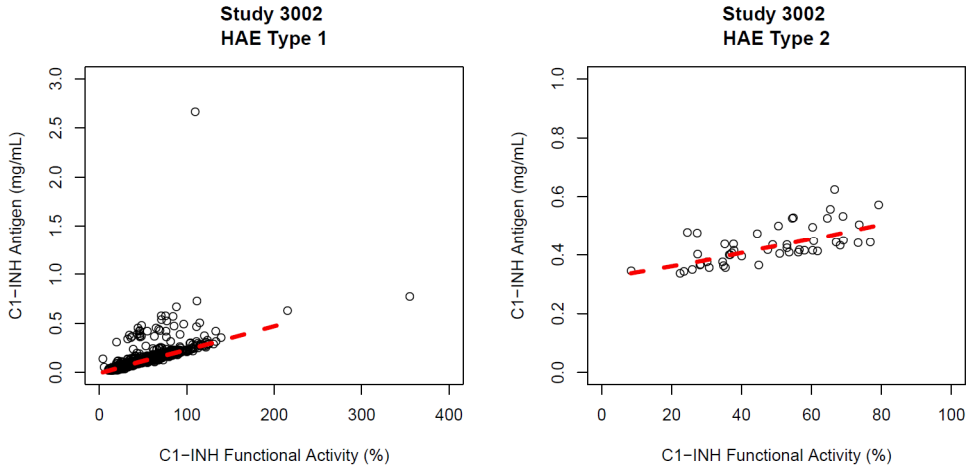
表 2.7.2-6　C1-INH タンパク量（mg/mL）（3002 試験）（続き）

Visit	40 IU/kg (N = 61)	60 IU/kg (N = 70)	≥ 40 IU/kg (N = 124)
Week 88 (Extension Period)			
n	19	23	45
Mean (SD)	0.12 (0.04)	0.22 (0.14)	0.18 (0.12)
Min, Max	0.05, 0.20	0.02, 0.63	0.02, 0.63
Median	0.12	0.19	0.15
End of Study (Week 53 / 88)			
n	53	64	121
Mean (SD)	0.15 (0.09)	0.19 (0.12)	0.17 (0.11)
Min, Max	0.04, 0.44	0.02, 0.63	0.02, 0.63
Median	0.12	0.16	0.14

C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.
Note: Subjects could have their CSL830 dose up-titrated in increments of 20 IU/kg, up to a maximum dose of 80 IU/kg. Subjects in the Pharmacokinetic Population were assigned to all doses they may have received during the study. Therefore, the 9 uptitrated subjects were counted once at each dose level (see Section 2.7.2.2.4).
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 11-16

3002 試験では、本剤を週 2 回皮下投与した HAE 被験者を対象として C1-INH タンパク量と C1-INH 活性の相関性を評価した。3002 試験の HAE 1 型（C1-INH タンパク欠乏）被験者では、2001 試験及び 3001 試験の HAE 被験者を対象とした解析結果同様、得られた C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性の範囲全体で線形性が認められた（図 2.7.2-19）。3002 試験の HAE 2 型（C1-INH 機能不全）被験者では、2001 試験同様、線形性が認められた（3001 試験では明確な相関性はみられなかった）（図 2.7.2-20 and Module 5.3.3.5.4, Report No. CSL-033）。

図 2.7.2-20　病型別 C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性（実測値、3002 試験）



C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema.
Note: The data for Study 3002 included 112 subjects with HAE type I and 6 subjects with HAE type II. Black open circles represent observed data, red dashed line shows the Loess line.
Note: One subject had 1 high observed value of C1-INH functional activity (355%) which was not included in the calculation of the Loess line, but is displayed in the figure.
Source: Module 5.3.3.5.4, Report No. CSL-033 Figure 8 and Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.14.1

3003 試験

3003 試験で得られた定常状態での C1-INH タンパク量（表 2.7.2-7）は、2001 試験及び 3001 試験（表 2.7.2-5）並びに 3002 試験（表 2.7.2-6）と一致していた。本剤 60 IU/kg を週 2 回皮下投与後の C1-INH タンパク量のトラフ値の平均値は、3001 試験で 0.17～0.18 mg/mL（Week 3～14）、3002 試験で 0.19～0.25 mg/mL（Week 9～試験終了来院［Week 53/Week 88］）、3003 試験で 0.19～0.21 mg/mL であった。

表 2.7.2-7　C1-INH タンパク量（mg/mL）（3003 試験）

Visit	60 IU/kg (N = 9)
Baseline (Week 1 Day 1 Predose)	
n	9
Mean (SD)	0.09 (0.15)
Min, Max	0.01, 0.48
Median	0.04
Week 3	
n	9
Mean (SD)	0.21 (0.14)
Min, Max	0.10, 0.58
Median	0.18
Week 7	
n	9
Mean (SD)	0.20 (0.16)
Min, Max	0.07, 0.62
Median	0.14

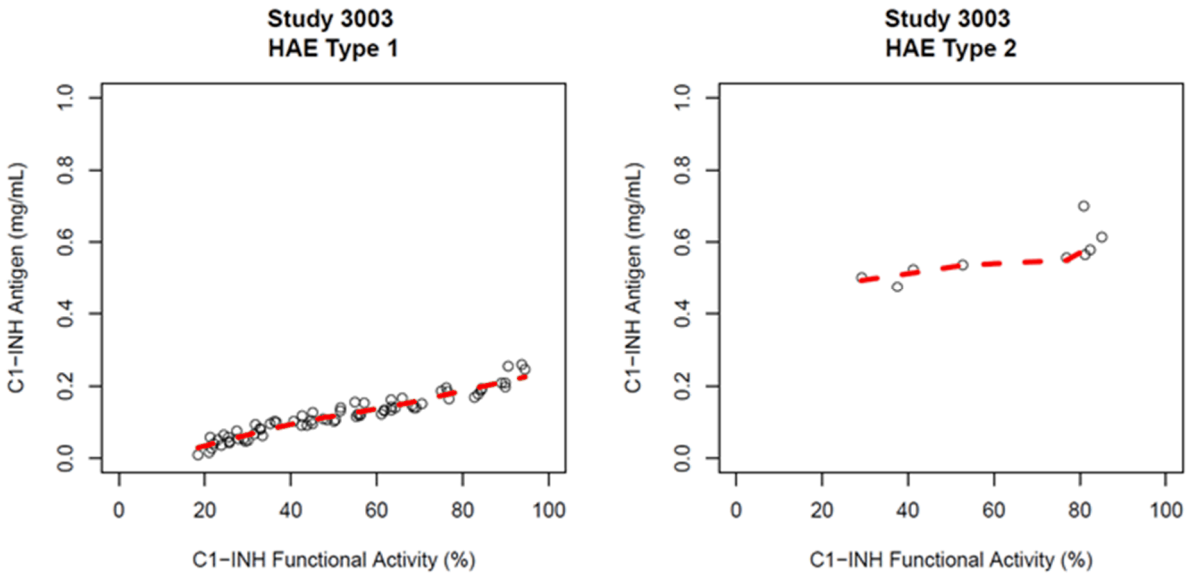
表 2.7.2-7　C1-INH タンパク量（mg/mL）（3003 試験）（続き）

Visit	60 IU/kg (N = 9)
Week 11	
n	9
Mean (SD)	0.21 (0.19)
Min, Max	0.09, 0.70
Median	0.14
Week 16	
n	9
Mean (SD)	0.19 (0.15)
Min, Max	0.05, 0.56
Median	0.13
Week 16, 3 Days After the Last Dose	
n	9
Mean (SD)	0.21 (0.14)
Min, Max	0.11, 0.57
Median	0.16
Week 16, 5 Days After the Last Dose	
n	9
Mean (SD)	0.17 (0.14)
Min, Max	0.08, 0.54
Median	0.12
Week 17, 8 Days After the Last Dose	
n	6
Mean (SD)	0.16 (0.18)
Min, Max	0.06, 0.52
Median	0.10
End of Study	
n	9
Mean (SD)	0.12 (0.15)
Min, Max	0.04, 0.50
Median	0.07

C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.3.2

3003 試験では、本剤を週 2 回皮下投与した日本人 HAE 被験者を対象として C1-INH タンパク量と C1-INH 活性の相関性を評価した。2001 試験及び 3001 試験（図 2.7.2-19）並びに 3002 試験（図 2.7.2-20）と同様、3003 試験の日本人 HAE 1 型（C1-INH タンパク欠乏）被験者にも C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性の範囲全体で線形性が認められた（図 2.7.2-21 and Module 5.3.3.5.5, Report No. CSL-040）。3003 試験では、HAE 2 型（C1-INH 機能不全）被験者は 1 例（11.1%）のみであったが、明確な線形性が認められた。

図 2.7.2-21　病型別 C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性（実測値、3003 試験）



C1-INH = C1-esterase inhibitor; HAE = hereditary angioedema.
Note: The data for Study 3003 included 8 subjects with HAE type I and 1 subject with HAE type II. Black open circles represent observed data, red dashed line shows the Loess line.
Source: Module 5.3.3.5.5, Report No. CSL-040 Figure 10

2.7.2.3.2.2　HAE 被験者の C1-INH 活性

本項では、HAE 被験者の C1-INH 活性を要約統計量を用いて要約する。

<u>2001 試験及び 3001 試験</u>

HAE 被験者に本剤を週 2 回皮下投与したときの C1-INH 活性トラフ値を表 2.7.2-8 に要約する。HAE 被験者を対象とした試験（2001 試験及び 3001 試験）の結果から、C1-INH 活性は Week 3 までに定常状態に達することが示された。3001 試験で 40 IU/kg を週 2 回皮下投与したときの C1-INH 活性トラフ値（Week 5 で 49.1%）は、2001 試験で 3,000 IU（40 IU/kg に相当する固定用量）を週 2 回皮下投与したときの C1-INH 活性トラフ値（Week 4 で 44.3%）と同程度であった。HAE 被験者に本剤を週 2 回皮下投与したとき、C1-INH 活性トラフ値の実測値は用量依存的に増加し、1,500 IU（20 IU/kg に相当）で 31.7%、40 IU/kg で 49.1%、60 IU/kg で 69.0%、6,000 IU（80 IU/kg に相当）で 80.5%であった。

表 2.7.2-8　HAE 被験者の C1-INH 活性トラフ値（%）（2001 試験及び 3001 試験）

	Study 3001		Study 2001 [a]		
Visit	40 IU/kg (N = 45)	60 IU/kg (N = 45)	1,500 IU (N = 12)	3,000 IU (N = 12)	6,000 IU (N = 12)
Baseline [b]					
n	42	43	12	11	12
Mean (SD)	29.8 (15.2)	28.3 (10.9)	15.4 (8.02)	11.0 (7.37)	17.1 (8.05)
Min, Max	5.70, 88.4	7.80, 53.3	4.30, 26.7	1.30, 22.7	1.30, 26.7
Median	24.8	26.7	15.2	9.70	19.3
Week 3					
n	41	43	--	--	--
Mean (SD)	45.4 (17.5)	66.0 (20.6)	--	--	--
Min, Max	6.80, 78.3	23.8, 114	--	--	--
Median	42.2	66.2	--	--	--
Week 4					
n	--	--	12	11	12
Mean (SD)	--	--	31.7 (9.97)	44.3 (17.7)	80.5 (24.9)
Min, Max	--	--	16.9, 45.0	12.2, 66.4	38.0, 118
Median	--	--	33.6	40.6	87.5
Week 5					
n	42	43	--	--	--
Mean (SD)	49.1 (15.2)	69.0 (20.1)	--	--	--
Min, Max	16.4, 82.0	36.4, 129	--	--	--
Median	45.0	69.6	--	--	--
Week 8					
n	40	41	--	--	--
Mean (SD)	47.1 (14.1)	63.4 (18.6)	--	--	--
Min, Max	20.0, 78.3	17.9, 102	--	--	--
Median	45.4	65.0	--	--	--
Week 11					
n	41	41	--	--	--
Mean (SD)	45.8 (15.3)	66.7 (19.1)	--	--	--
Min, Max	14.3, 81.5	28.9, 106	--	--	--
Median	45.0	67.9	--	--	--
Week 14					
n	40	41	--	--	--
Mean (SD)	44.7 (14.1)	63.7 (22.8)	--	--	--
Min, Max	11.1, 74.7	24.4, 112	--	--	--
Median	43.3	65.6	--	--	--

C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; HAE = hereditary angioedema; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.

[a] The fixed doses evaluated in Study 2001 are equivalent to weight-based doses of 20 IU/kg (1500 IU), 40 IU/kg (3000 IU), and 80 IU/kg (6000 IU) for a 75 kg person.

[b] In Study 3001, Baseline was defined as predose on Week 1 (Day 1). In Study 2001, Baseline assessments were those recorded at the Screening Visit.

Note: Normal range = 70% to 130%.

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.13.1 and Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 7.2

3002 試験

3002 試験で本剤を週 2 回皮下投与したときの定常状態での C1-INH 活性（表 2.7.2-9）は、2001 試験及び 3001 試験（表 2.7.2-8）と一致していた。C1-INH 活性の平均値は用量依存的に増加した。

表 2.7.2-9　C1-INH 活性（%）（3002 試験）

Visit	40 IU/kg (N = 61)	60 IU/kg (N = 70)	≥ 40 IU/kg (N = 124)
Baseline			
n	59	62	121
Mean (SD)	30.4 (14.6)	28.3 (7.98)	29.3 (11.7)
Min, Max	3.90, 76.9	8.90, 50.3	3.90, 76.9
Median	27.8	26.4	26.7
Week 9			
n	60	60	120
Mean (SD)	52.8 (16.0)	66.2 (20.7)	59.5 (19.6)
Min, Max	25.0, 115	19.8, 116	19.8, 116
Median	52.0	67.1	56.4
Week 25			
n	57	59	116
Mean (SD)	52.6 (16.3)	69.3 (22.5)	61.1 (21.3)
Min, Max	10.0, 91.7	24.2, 133	10.0, 133
Median	52.3	68.5	60.3
Week 29			
n	54	62	116
Mean (SD)	54.3 (17.0)	67.5 (24.2)	61.4 (22.1)
Min, Max	26.1, 115	12.1, 125	12.1, 125
Median	52.0	69.2	58.9
Week 37			
n	49	64	113
Mean (SD)	52.0 (17.9)	69.2 (23.0)	61.7 (22.6)
Min, Max	14.9, 91.6	22.7, 125.2	14.9, 125.2
Median	50.5	68.9	63.4
Week 53			
n	48	62	111
Mean (SD)	51.2 (17.0)	63.8 (29.6)	58.4 (25.5)
Min, Max	16.0, 87.1	11.0, 139	11.0, 139
Median	51.3	60.1	56.1
Week 12 (Extension Period)			
n	19	27	46
Mean (SD)	43.2 (18.0)	63.9 (26.3)	55.3 (25.2)
Min, Max	14.6, 88.9	28.3, 131	14.6, 131
Median	40.9	61.3	52.0
Week 36 (Extension Period)			
n	19	25	46
Mean (SD)	52.5 (22.7)	69.7 (26.3)	61.9 (26.6)
Min, Max	19.4, 108	35.5, 133	17.8, 133
Median	53.1	66.0	60.4

表 2.7.2-9　C1-INH 活性（%）（3002 試験）（続き）

Visit	40 IU/kg (N = 61)	60 IU/kg (N = 70)	≥ 40 IU/kg (N = 124)
Week 60 (Extension Period)			
n	18	22	43
Mean (SD)	48.3 (18.8)	77.5 (66.7)	65.5 (51.2)
Min, Max	20.7, 82.2	8.40, 355	8.40, 355
Median	49.0	68.9	61.0
Week 88 (Extension Period)			
n	19	23	45
Mean (SD)	56.1 (17.5)	77.2 (36.1)	67.4 (29.9)
Min, Max	29.5, 91.9	11.4, 215	11.4, 215
Median	54.2	73	63.7
End of Study (Week 53 / 88)			
n	53	64	121
Mean (SD)	52.0 (17.2)	66.6 (34.9)	60.1 (28.7)
Min, Max	16.7, 91.9	11.0, 215	11.0, 215
Median	48.2	63.3	58

C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.
Note: Subjects could have their CSL830 dose up-titrated in increments of 20 IU/kg, up to a maximum dose of 80 IU/kg. Subjects in the Pharmacokinetic Population were assigned to all doses they may have received during the study. Therefore, the 9 up titrated subjects were counted once at each dose level (see Section 2.7.2.2.4).
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 11-15

3003 試験

3003 試験で本剤を週 2 回皮下投与したときの定常状態での C1-INH 活性（表 2.7.2-10）は、2001 試験及び 3001 試験（表 2.7.2-8）並びに 3002 試験（表 2.7.2-9）と一致していた。本剤 60 IU/kg を週 2 回皮下投与したときの C1-INH 活性の C_{trough} の平均値は、3001 試験で 63.4%～69.0%（Week 3～14）、3002 試験で 63.8%～77.5%（Week 9 から試験終了来院［Week 53/Week 88］）、3003 試験で 59.8%～74.4%（Week 3～16）であった。

3003 試験で得られた検体数が限られていたこと、また内因性の C1-INH 活性レベルが寄与した可能性を考慮し、本剤の薬物動態をより正確に特徴づけるため、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。この解析については 2.7.2.3.2.3.3 に記載する。

表 2.7.2-10　C1-INH 活性（%）（3003 試験）

Visit	60 IU/kg (N = 9)
Baseline (Week 1 Day 1 Predose)	
n	9
Mean (SD)	26.1 (5.81)
Min, Max	18.4, 37.5
Median	25.7
Week 3	
n	9
Mean (SD)	74.4 (12.7)
Min, Max	50.0, 84.4
Median	82.4
Week 7	
n	9
Mean (SD)	66.3 (21.6)
Min, Max	31.5, 89.9
Median	68.6
Week 11	
n	9
Mean (SD)	67.0 (18.5)
Min, Max	42.5, 94.5
Median	68.2
Week 16	
n	9
Mean (SD)	59.8 (19.5)
Min, Max	23.0, 93.7
Median	61.7
Week 16, 3 Days After the Last Dose	
n	9
Mean (SD)	66.9 (14.3)
Min, Max	44.8, 90.6
Median	65.9
Week 16, 5 Days After the Last Dose	
n	9
Mean (SD)	47.7 (11.8)
Min, Max	32.8, 75.0
Median	45.0
Week 17, 8 Days After the Last Dose	
n	6
Mean (SD)	36.4 (8.97)
Min, Max	25.5, 51.5
Median	34.3
End of Study	
n	9
Mean (SD)	27.6 (4.92)
Min, Max	21.2, 36.2)
Median	27.4

C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.3.1

2.7.2.3.2.3 母集団薬物動態解析

2.7.2.3.2.3.1 2001 試験及び 3001 試験

2001 試験に参加した HAE 被験者を対象とした人血漿由来 C1-INH の母集団薬物動態解析

C1-INH 活性の特性を明らかにし、3001 試験で適用する本剤の投与法（体重調整用量又は固定用量）の妥当性を示すため、2001 試験の HAE 被験者を対象とした探索的な母集団薬物動態解析を実施した。

C1-INH 活性の母集団薬物動態は、C1-INH の単回静脈内投与後及び本剤の反復皮下投与後の検体採取に基づき、一次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルにより十分に説明された。

本解析で評価した共変量のうち、体重は CL と V のいずれに対しても有意であった。母集団薬物動態パラメータの推定値（95% CI）は以下の通りであった（1 IU/mL=活性 100%と仮定）。

- CL：0.398 [0.326, 0.470] IU/hr·%（39.8 [32.6, 47.0] mL/hr）
- V：30.8 [27.8, 33.8] IU/%（3.08 [2.78, 3.38] L）
- K_a：0.0351 [0.0215, 0.0487] hr^{-1}
- バイオアベイラビリティ：0.427 [0.352, 0.502]

詳細は Module 5.3.3.5.1, Study 2001 Population PK Analysis Report 及び Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 11 を参照のこと。

本剤の臨床開発プログラムに参加した被験者を対象とした併合母集団薬物動態解析

本剤投与後の C1-INH 活性の薬物動態を評価するため、1001 試験で得られた単回投与データと 2001 試験及び 3001 試験で得られた反復投与データに基づき、本剤の臨床開発プログラムの併合データの母集団薬物動態解析を実施した（Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001）。

母集団薬物動態法（非線形混合効果モデリングソフトウェア［NONMEM］バージョン 7.2、ICON Development Solutions 社［米国メリーランド州エリコットシティ］）を用いて、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、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）を特定することにより、血漿中 C1-INH 活性－時間データをモデリングした。母集団解析の完全なデータセットには、健康被験者又は HAE 被験者の被験者識別情報、投与情報、レスキュー薬の使用情報、検体採取時間、血漿中 C1-INH 活性、被験者背景及び生理学的データを含めた。

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。2001 試験では被験者は C1-INH を静脈内投与及び皮下投与されたため、バイオアベイラビリティの正確な推定が可能であった。変数減少法を用いて、

終末相に基づき CL 及び V に対する注目すべき共変量（体重及び年齢を含む）を検定した。本解析で評価した共変量のうち、体重と CL との正の関係のみを最終モデルに組み入れた。パラメータ推定値の 95% CI は、最終モデルに基づくブートストラップ解析により算出した。HAE 被験者では、基準となる共変量の効果（80.7 kg）に対する薬物動態モデルパラメータの典型的な推定値（95% CI）は以下の通りであった（1 IU/mL=活性 100%と仮定）。

- ベースラインの C1-INH 活性：23.2% [21.5%, 24.9%]
- CL：0.830 [0.727, 0.942] IU/hr·%（83.0 [72.7, 94.2] mL/hr）
- V：43.3 [35.1, 51.5] IU/%（4.33 [3.51, 5.15] L）
- K_a：0.0146 [0.0109, 0.0194] hr^{-1}

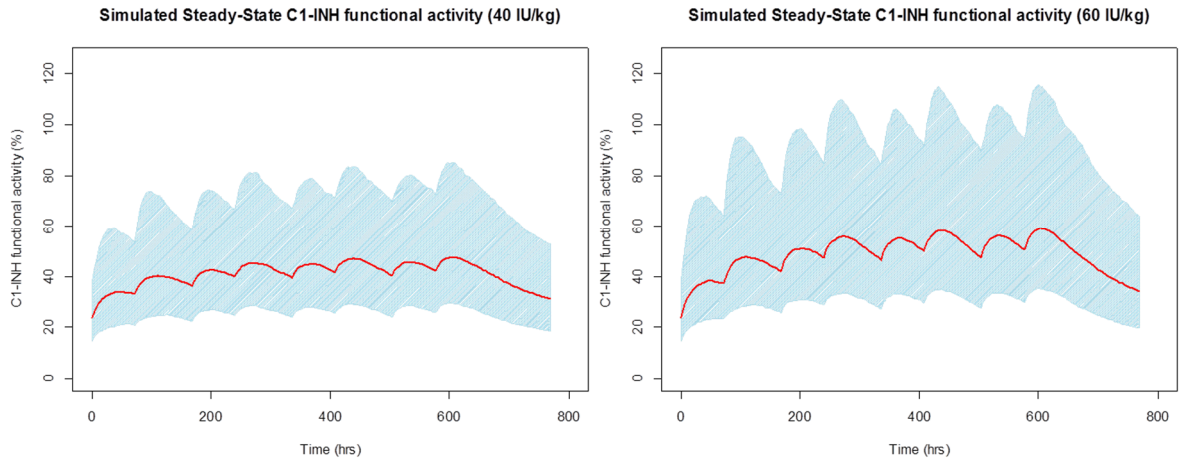
併合解析から算出した C1-INH 活性の薬物動態パラメータの推定値は、2001 試験のデータを基に構築した探索モデルから算出した推定値とは異なる。CL 推定値は 3001 試験と比較して 2001 試験で低かったが、本剤の CL 推定値に影響を及ぼした可能性として、2001 試験の方が被験者数が少なかったこと、3001 試験ではスクリーニング前の HAE 発作頻度が高かったことが考えられた。HAE 発作時には大量の C1-INH が消費されると考えられており、C1-INH の大量消費によって C1-INH 活性の CL が上昇する可能性がある。ただし、これまでに C1-INH の大量消費について報告した文献はない。併合解析から算出した F、CL 及び V の母集団推定値の平均値は、文献で報告されているノンコンパートメント解析に基づく推定値と一致していた［Martinez-Saguer et al, 2010；Hofstra et al, 2012；Martinez-Saguer et al, 2014］。

シミュレーション

本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg（いずれも 3001 試験で用いた用量）を週 2 回（各週の Day 1 及び Day 4）皮下投与したときの定常状態での C1-INH 活性－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（図 2.7.2-22）。定常状態での C_{max}、T_{max} 及び C_{trough} を表 2.7.2-11 に要約する。薬物動態パラメータの定義及び推定方法の概要を表 2.7.2-4 に示す。

詳細は Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 を参照のこと。

図 2.7.2-22　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 活性プロファイル（シミュレーション結果）



C1-INH = C1-esterase inhibitor; IU = International Unit.
Source: Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Figure 10

表 2.7.2-11　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 C1-INH functional activity-time curve to the 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

2.7.2.3.2.3.2　3002 試験

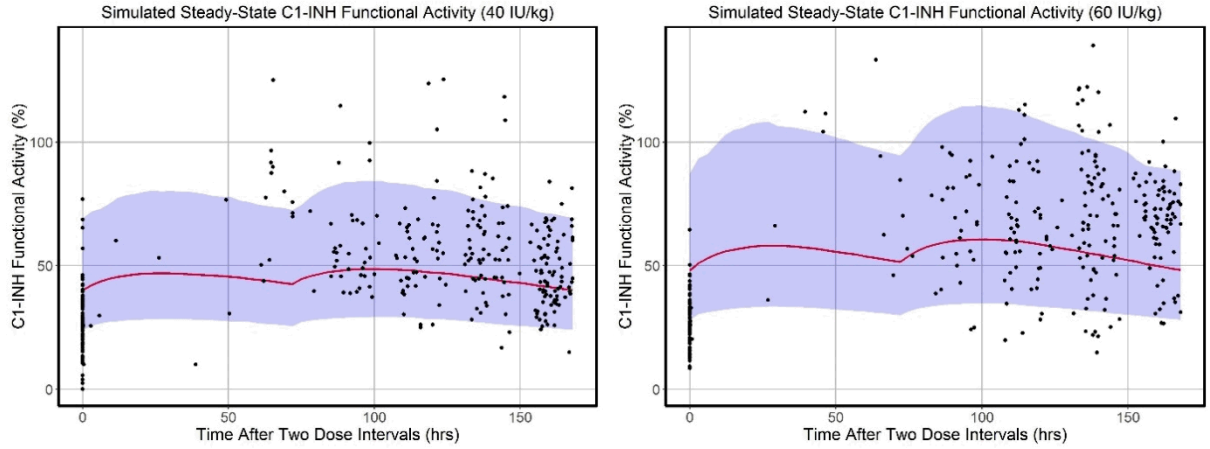
3002 試験の HAE 被験者を対象とした C1-INH 活性の特性の検討及び評価には、1001 試験、2001 試験及び 3001 試験の併合解析のために構築した母集団薬物動態モデルを用いた（2.7.2.3.2.3.1）。

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一致し、系統的な偏りのないことが示された（Module 5.3.3.5.4, Report No. CSL-033）。3002 試験の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。

3002 試験では、構築した母集団薬物動態モデルでの HAE 被験者に本剤を投与したときの C1-INH 活性の予測精度を評価するため、本試験の HAE 被験者の体重分布に基づくシミュレーションを実施した（図 2.7.2-23）。構築した母集団薬物動態モデルを用いた 40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与のシミュレーションは 3002 試験の実測値と一致しており、3002 試験の薬物動態は 3001 試験の薬物動態と一致していた。

詳細は Module 5.3.3.5.4, Report No. CSL-033 を参照のこと。

図 2.7.2-23　本剤 40 IU/kg 及び 60 IU/kg を週 2 回皮下投与したときの、2 回の投与間隔後の定常状態での C1-INH 活性プロファイル（シミュレーション結果、3002 試験）



C1-INH = C1-esterase inhibitor; IU = International Unit.
Source: Module 5.3.3.5.4, Report No. CSL-033 Figure 6

2.7.2.3.2.3.3　3003 試験

3003 試験の日本人 HAE 被験者を対象とした C1-INH 活性の特性の検討及び評価には、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（2.7.2.3.2.3.1）。

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。本モデルによりデータの傾向及び変動性を適切に特徴づけた。

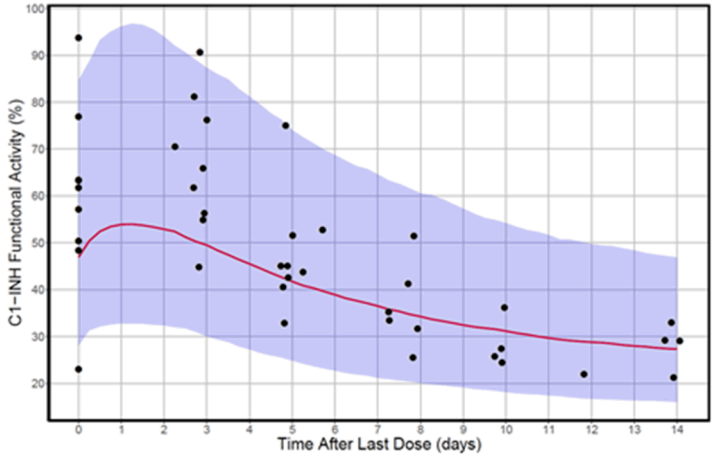
適合度プロットから、本モデルは実測値と一致し、系統的な偏りのないことが示された（Module 5.3.3.5.5, Report No. CSL-040）。3003 試験で得られたデータを組み入れた後でも母集団薬物動態パラメータに変化をきたすことはなく、本剤投与後の C1-INH 活性はすべての試験で同程度であった。

また、3003 試験では、構築した母集団薬物動態モデルでの日本人 HAE 被験者に本剤を投与したときの C1-INH 活性の予測精度を評価するため、本試験の被験者の体重分布に基づくシミュレーションを実施した（図 2.7.2-24）。構築した母集団薬物動態モデルを用いた 60 IU/kg 投与のシ

ミュレーションは 3003 試験で得られた実測値のデータと一致しており、3003 試験での薬物動態も海外の先行試験でみられた薬物動態と一致していた。

詳細は Module 5.3.3.5.5 Report No. CSL-040 を参照のこと。

図 2.7.2-24　本剤 60 IU/kg を週 2 回皮下投与したときの、Week 16 での最終投与後の定常状態での C1-INH 活性プロファイル（シミュレーション結果、3003 試験）



C1-INH = C1-esterase inhibitor.
Note: The black dots represent observed data and the red line and shaded area represent the median and 90% prediction interval of simulated C1-INH functional activity.
Source: Module 5.3.3.5.5, Report No. CSL-001 Figure 8

2.7.2.3.2.3.4　用量比例性

用量比例性を評価する試験は実施しなかった。本項のデータは、2001 試験及び 3001 試験の併合母集団薬物動態解析から得た。

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は、母集団薬物動態モデルを基に示した。母集団薬物動態モデルは、2001 試験（2.7.2.2.2）及び 3001 試験（2.7.2.2.3）で 13.6～117.6 IU/kg の用量範囲で投与された HAE 被験者のデータに基づき構築した。最終的な線形薬物動態モデルでは、検討した用量範囲全体で C1-INH 活性パラメータに用量比例性が示された。

HAE 被験者に皮下投与したときの定常状態での C1-INH 活性トラフ値は、検討した 20～80 IU/kg でほぼ用量比例的に上昇した（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 HAE 被験者にも適用可能である（2.7.2.3.2.3.3）。

2.7.2.3.2.3.5　蓄積性

2001 試験及び 3001 試験の母集団薬物動態解析のシミュレーションでは、本剤の継続投与による C1-INH 活性の血漿中蓄積性を評価した（Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001）。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、海外試験の血漿中蓄積性データは日本人 HAE 被験者にも適用可能である。

継続的に週 2 回皮下投与した後の、シミュレーションに基づくベースラインで補正した $AUC_{0\text{-}72h}$ の被験者内蓄積比（Week 4/Week 1）を表 2.7.2-12 に要約する。継続投与に伴う血漿中 C1-INH 活性の $AUC_{0\text{-}72h}$ の蓄積比の平均値（90% CI）は 2.72 [2.65, 2.79]と推定された。

表 2.7.2-12　本剤 40 IU/kg 及び 60 IU/kg 週 2 回皮下投与後の蓄積の AUC 比（反復投与／単回投与）の要約（シミュレーション結果）

		Geometric Least Squares Mean Ratios With 90% CI (Week 4 / Week 1)
Dose	**N**	**$AUC_{0\text{-}72h}$ Week 4 Versus $AUC_{0\text{-}72h}$ Week 1**
40 IU/kg and 60 IU/kg	1000	2.72 (2.65, 2.79)

$AUC_{0\text{-}72h}$ = area under the simulated plasma activity-time curve to 72 hours; CI = confidence interval; N = number of subjects simulated; IU = International Unit.
Source: Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Table 8

2.7.2.3.2.3.6　吸収、分布、代謝及び排泄

以下の各項のデータは、2001 試験及び 3001 試験の併合母集団薬物動態解析から得た。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、海外試験の吸収、分布、代謝及び排泄データは日本人 HAE 被験者にも適用可能である。

2.7.2.3.2.3.6.1　吸収及び分布

本剤は週 2 回の皮下投与により投与部位から緩やかに吸収され、T_{max} の中央値（95% CI）は約 59 [23, 134]時間となる（表 2.7.2-11）。

本剤の見かけの V の平均値（95% CI）は 43.3 [35.1, 51.5] IU/%であった（Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Table 5）。

バイオアベイラビリティ

本剤は皮下投与により生物学的に利用可能な製剤である。C1-INH（Berinert）静脈内投与に対する本剤皮下投与の相対的バイオアベイラビリティの平均値（95% CI）は、43% [35.2%, 50.2%]であった（Module 5.3.3.5.1, Study 2001 Population PK Analysis Report Section 5）。このことは、本剤の皮下投与後、投与量の約 43%が全身循環に到達することを示している。

2.7.2.3.2.3.6.2　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、そのため自殺インヒビターと呼ばれる。その最終産物であるセルピンー酵素複合体は、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］。

本剤の CL の平均値（95% CI）は、0.830 [0.727, 0.942] IU/hr·%と推定された（Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Table 5）。皮下投与後の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 $t_{1/2}$ の中央値（95% CI）は、68.7 [24.0, 250]時間と推定された（Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Table 6）。この $t_{1/2}$ の算出値は、本剤は皮下投与されるため血漿コンパートメントへの吸収が緩やかであり、本剤の排泄が吸収速度により制限されていることを反映している。

2.7.2.3.3 HAE 被験者における薬力学的効果

2.7.2.3.3.1 C4 タンパク量

<u>2001 試験及び 3001 試験</u>

HAE 被験者に本剤を週 2 回皮下投与したときの C4 タンパク量を表 2.7.2-13 に要約する。HAE 被験者を対象とした 2001 試験及び 3001 試験の結果から、C4 タンパク量は Week 3 までに最大値に達することが示された。

3001 試験で 40 IU/kg を週 2 回皮下投与したときの C4 タンパク量の C_{trough}（Week 5、14.4 mg/dL）は、2001 試験で 3,000 IU（40 IU/kg に相当する固定用量）を週 2 回皮下投与したときの C_{trough}（Week 4、14.1 mg/dL）と同程度であった。HAE 被験者に本剤を週 2 回皮下投与したときの C_{trough} の実測値は、1,500 IU（20 IU/kg に相当）で 11.1 mg/dL、40 IU/kg で 14.4 mg/dL、60 IU/kg で 18.7 mg/dL、6,000 IU（80 IU/kg に相当）で 18.4 mg/dL であった（表 2.7.2-13）。C4 タンパク量は 60 IU/kg を超える用量で飽和すると考えられ、原因として、最大作用に達したこと又は最高用量でのデータポイント数が少なかったことが考えられた。

したがって、HAE 被験者では、C4 タンパク量の C_{trough} は 60 IU/kg まで用量依存的に増加した。60 IU/kg を皮下投与したときの C4 タンパク量の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（下流バイオマーカー）が増加したことから、本剤を皮下投与することで C4 タンパクの切断を阻害する薬理作用が生じることが示された。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、本剤 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］。

表 2.7.2-13　HAE 被験者の C4 タンパク量トラフ値（mg/dL）（2001 試験及び 3001 試験）

	Study 3001		Study 2001 [a]		
Visit	40 IU/kg (N = 45)	60 IU/kg (N = 45)	1,500 IU (N = 12)	3,000 IU (N = 12)	6,000 IU (N = 12)
Baseline [b]					
n	43	42	12	11	12
Mean (SD)	10.0 (7.04)	8.88 (4.80)	6.79 (3.10)	8.58 (11.9)	9.23 (11.4)
Min, Max	1.67, 37.4	1.67, 21.1	2.18, 10.8	1.67, 43.8	1.67, 43.8
Median	8.27	8.14	6.91	6.48	6.66
Week 3					
n	43	43	--	--	--
Mean (SD)	13.5 (5.41)	18.0 (5.70)	--	--	--
Min, Max	1.67, 27.5	8.48, 30.9	--	--	--
Median	13.0	18.0	--	--	--
Week 4					
n	--	--	12	11	12
Mean (SD)	--	--	11.1 (4.45)	14.1 (5.28)	18.4 (6.55)
Min, Max	--	--	5.61, 21.8	2.88, 19.9	5.75, 30.5
Median	--	--	10.6	15.5	18.4
Week 5					
n	43	43	--	--	--
Mean (SD)	14.4 (5.55)	18.7 (5.16)	--	--	--
Min, Max	1.97, 32.9	9.88, 28.6	--	--	--
Median	14.5	18.9	--	--	--
Week 8					
n	41	41	--	--	--
Mean (SD)	14.8 (4.90)	18.3 (5.70)	--	--	--
Min, Max	5.33, 29.4	10.4, 31.6	--	--	--
Median	14.6	17.0	--	--	--
Week 11					
n	42	41	--	--	--
Mean (SD)	14.0 (5.29)	17.9 (4.99)	--	--	--
Min, Max	4.37, 26.4	5.24, 27.0	--	--	--
Median	13.7	17.0	--	--	--
Week 14					
n	41	41	--	--	--
Mean (SD)	14.1 (5.14)	17.8 (5.64)	--	--	--
Min, Max	4.95, 30.0	4.09, 28.3	--	--	--
Median	13.6	18.5	--	--	--

C4 = complement component 4; CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.

[a] The fixed doses evaluated in Study 2001 are equivalent to weight-based doses of 20 IU/kg (1500 IU), 40 IU/kg (3000 IU), and 80 IU/kg (6000 IU) for a 75 kg person.

[b] In Study 3001, Baseline was defined as predose on Week 1 (Day 1). In Study 2001, Baseline assessments were those recorded at the Screening Visit.

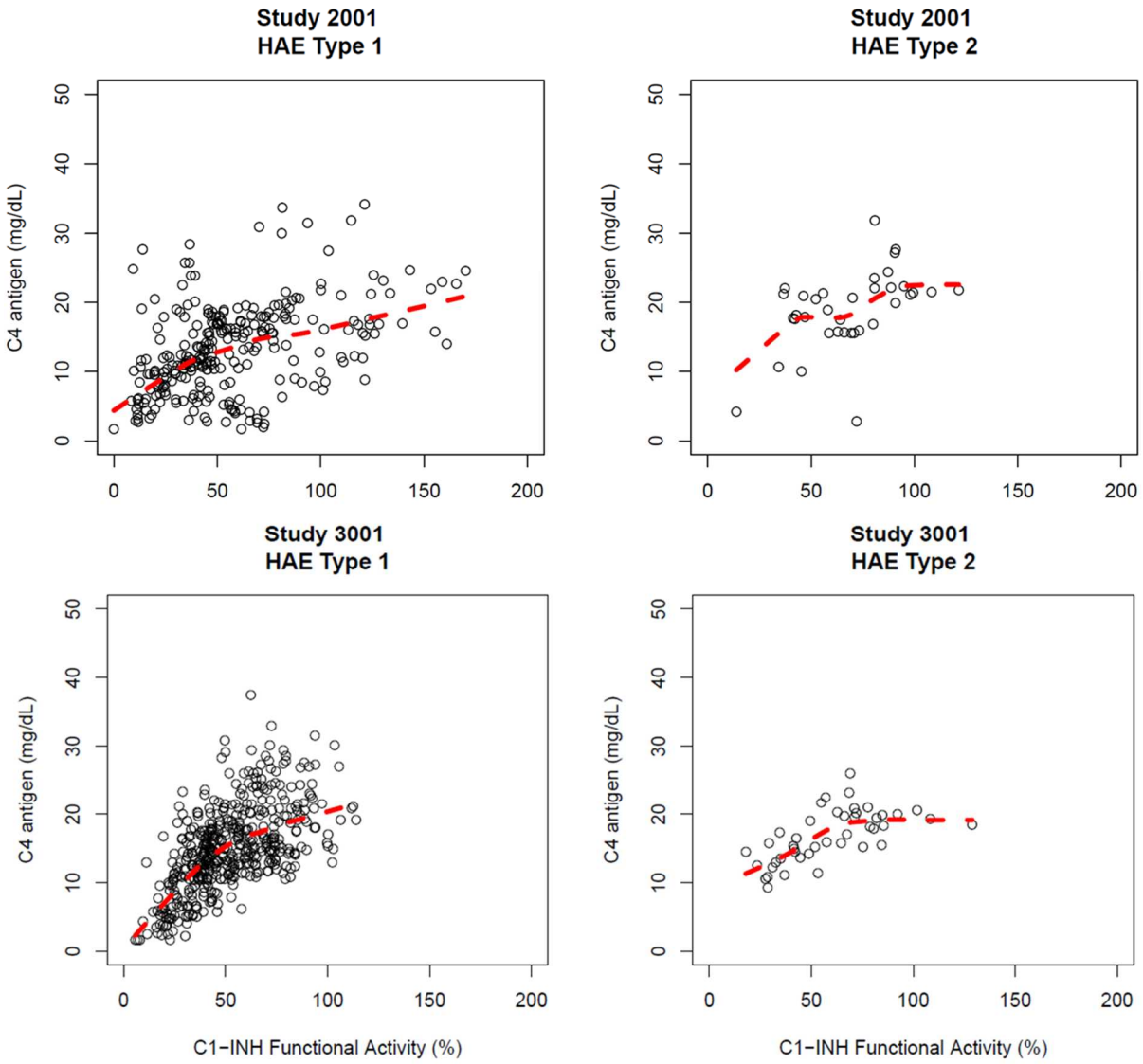
Note: Normal range = 16 to 38 mg/dL.

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.14 and Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 7.4

本剤を週 2 回皮下投与した HAE 被験者を対象として C4 タンパク量と C1-INH 活性の相関性を評価した（図 2.7.2-25）。HAE 1 型被験者では、平滑化された回帰線が飽和性の兆候を示すポ

イントである約 50%の C1-INH 活性値まで線形性が認められた。線形性は HAE 2 型被験者では明確にはみられなかった。

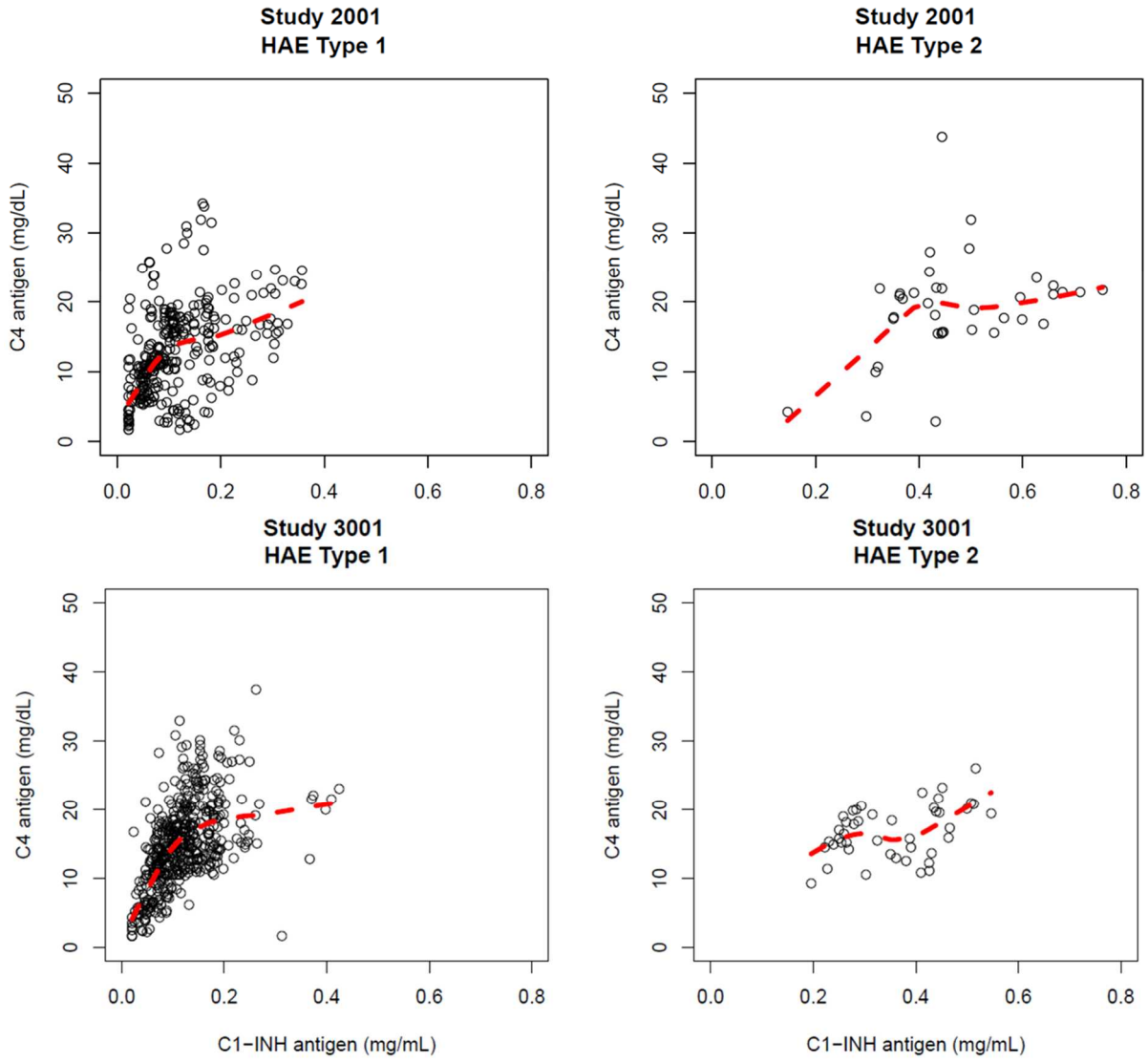
図 2.7.2-25　病型別 C4 タンパク量及び C1-INH 活性（実測値、2001 試験及び 3001 試験）



C1-INH = C1-esterase inhibitor; C4 = complement component 4; HAE = hereditary angioedema.
Note: The data for Study 2001 included 16 subjects with HAE type I and 2 subjects with HAE type II; the data for Study 3001 included 78 subjects with HAE type I and 7 subjects with HAE type II.
Source: Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Figure 14

C4 タンパク量と C1-INH タンパク量は、C4 タンパク量が正常範囲（16～38 mg/dL）に近づくポイントである約 0.1 mg/mL の C1-INH タンパク量までほぼ線形性を示した（図 2.7.2-26）。

図 2.7.2-26　病型別 C4 タンパク量及び C1-INH タンパク量（実測値、2001 試験及び 3001 試験）



C1-INH = C1-esterase inhibitor; C4 = complement component 4; HAE = hereditary angioedema.
Note: The data for Study 2001 included 16 subjects with HAE type I and 2 subjects with HAE type II; the data for Study 3001 included 78 subjects with HAE type I and 7 subjects with HAE type II.
Source: Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Figure 15

本解析の詳細は Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 を参照のこと。

3002 試験

3002 試験で得られた定常状態での C4 タンパク量（表 2.7.2-14）は、2001 試験及び 3001 試験と一致していた（表 2.7.2-13）。C4 タンパク量の平均値は用量依存的に増加した。

表 2.7.2-14　C4 タンパク量（mg/dL）（3002 試験）

Visit	40 IU/kg (N = 61)	60 IU/kg (N = 70)	≥ 40 IU/kg (N = 124)
Baseline			
n	59	62	121
Mean (SD)	10.5 (5.43)	9.06 (4.98)	9.77 (5.23)
Min, Max	1.67, 22.9	1.67, 23.1	1.67, 23.1
Median	10.2	9.03	9.52
Week 9			
n	60	60	120
Mean (SD)	16.3 (6.05)	18.8 (6.12)	17.5 (6.18)
Min, Max	1.67, 31.4	8.74, 33.5	1.67, 33.5
Median	16.2	18.0	17.0
Week 25			
n	57	59	116
Mean (SD)	15.9 (5.41)	18.9 (6.36)	17.4 (6.09)
Min, Max	1.67, 29.9	7.53, 32.1	1.67, 32.1
Median	16.1	19.1	16.8
Week 29			
n	54	62	116
Mean (SD)	16.2 (5.54)	18.5 (6.48)	17.4 (6.14)
Min, Max	1.67, 29.4	4.43, 33.5	1.67, 33.5
Median	15.8	18.3	17.4
Week 37			
n	49	64	113
Mean (SD)	15.4 (5.63)	18.6 (6.31)	17.2 (6.21)
Min, Max	1.67, 27.4	7.57, 33.3	1.67, 33.3
Median	14.9	17.6	17.0
Week 53			
n	47	62	110
Mean (SD)	15.6 (5.96)	17.3 (6.08)	16.6 (6.06)
Min, Max	2.30, 27.2	3.64, 30.7	2.30, 30.7
Median	15.0	16.2	16.0
Week 12 (Extension Period)			
n	19	27	46
Mean (SD)	15.5 (6.65)	17.1 (5.51)	16.4 (5.99)
Min, Max	3.42, 29.1	6.69, 30.2	3.42, 30.2
Median	15.5	16.7	16.4
Week 36 (Extension Period)			
n	19	24	45
Mean (SD)	14.8 (6.29)	16.2 (4.71)	15.6 (5.69)
Min, Max	5.97, 27.4	10.5, 28.5	5.26, 28.5
Median	14.8	15.9	15.2
Week 60 (Extension Period)			
n	18	22	43
Mean (SD)	15.0 (5.63)	16.4 (5.82)	16.1 (5.80)
Min, Max	6.57, 25.4	9.01, 30.8	6.57, 30.8
Median	13.8	14.6	14.7

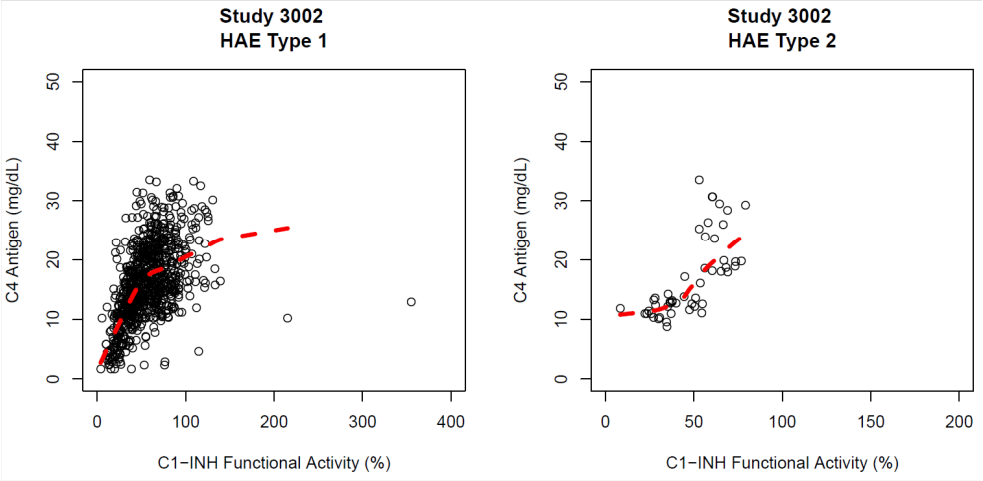
表 2.7.2-14　C4 タンパク量（mg/dL）（3002 試験）（続き）

Visit	40 IU/kg (N = 61)	60 IU/kg (N = 70)	≥ 40 IU/kg (N = 124)
Week 88 (Extension Period)			
n	19	23	45
Mean (SD)	14.8 (6.01)	15.0 (5.28)	15.2 (5.48)
Min, Max	5.60, 26.4	3.90, 26.0	3.90, 26.4
Median	14.1	14.6	14.7
End of Study (Week 53 / 88)			
n	53	64	121
Mean (SD)	14.8 (5.90)	16.3 (6.60)	15.7 (6.27)
Min, Max	2.30, 27.2	3.09, 30.7	2.30, 30.7
Median	14.1	15.0	14.9

C4 = complement component 4; CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.
Note: Normal range = 16 to 38 mg/dL.
Note: Subjects could have their CSL830 dose up-titrated in increments of 20 IU/kg, up to a maximum dose of 80 IU/kg. Subjects in the Pharmacodynamic Population were assigned to all doses they may have received during the study. Therefore, the 9 up titrated subjects were counted once at each dose level (see Section 2.7.2.2.4).
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 11-17

3002 試験では、本剤を週 2 回皮下投与した HAE 被験者を対象として C4 タンパク量と C1-INH 活性の相関性を評価した（図 2.7.2-27）。HAE 1 型被験者では、平滑化された回帰線が飽和性の兆候を示すポイントである約 50%の C1-INH 活性値まで線形性が認められ、2001 試験及び 3001 試験と一致していた。HAE 2 型被験者でも、線形性があると考えられ、2001 試験及び 3001 試験の解析結果と一致していた。3001 試験の HAE 2 型被験者で飽和性を示した平滑化された回帰線は、3002 試験ではみられなかった。これは、3002 試験では C1-INH 活性が高値のデータ数が少なかったためと考えられた（Module 5.3.3.5.4, Report No. CSL-033）。

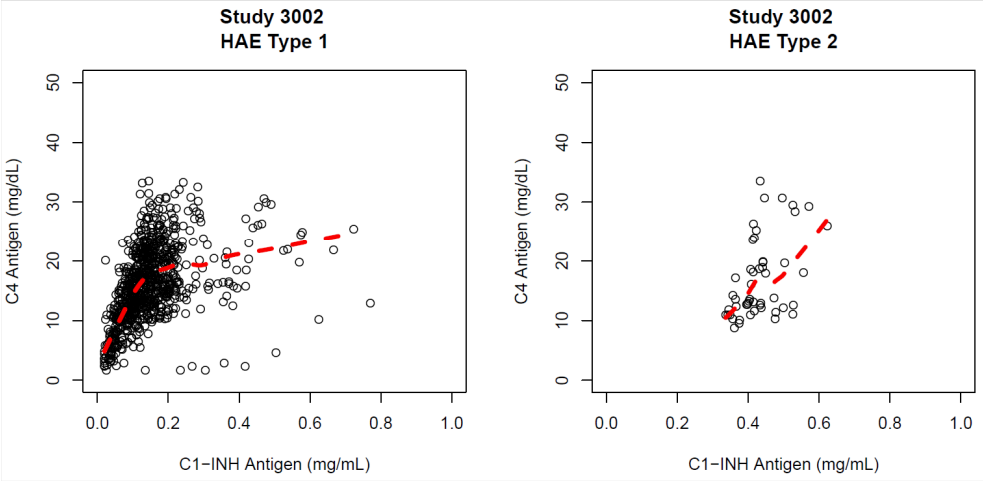
図 2.7.2-27　病型別 C4 タンパク量及び C1-INH 活性（実測値、3002 試験）



C1-INH = C1-esterase inhibitor; C4 = complement component 4; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema.
Note: The data for Study 3002 included 112 subjects with HAE type I and 6 subjects with HAE type II.
Note: Black open circles represent observed data, red dashed line shows the Loess line.
Note: One subject had 1 high observed value of C1-INH functional activity (355%) which was not included in the calculation of the Loess line, but is displayed in the figure.
Source: Module 5.3.3.5.4, Report No. CSL-033 Figure 10 and Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.14.1

3002 試験では、C4 タンパク量と C1-INH タンパク量の相関性も評価し、HAE 被験者を対象とした 2001 試験及び 3001 試験と同様の結果が得られた（図 2.7.2-28）。HAE 1 型被験者では、C4 タンパク量が正常範囲に近づくポイントである約 0.1 mg/mL の C1-INH タンパク量までほぼ線形性を示した。HAE 2 型被験者では、HAE 1 型被験者と比較して明確な相関性は示されなかったが、これは得られたデータ数が少なかったことが原因と考えられた。

図 2.7.2-28　病型別 C4 タンパク量及び C1-INH タンパク量（実測値、3002 試験）



C1-INH = C1-esterase inhibitor; C4 = complement component 4; HAE = hereditary angioedema.
Note: The data for Study 3002 included 112 subjects with HAE type I and 6 subjects with HAE type II.
Note: Black open circles represent observed data, red dashed line shows the Loess line.
Source: Module 5.3.3.5.4, Report No. CSL-033 Figure 11

本解析の詳細は Module 5.3.3.5.4, Report No. CSL-033 を参照のこと。

3003 試験

3003 試験で得られた定常状態での C4 タンパク量（表 2.7.2-15）は、2001 試験及び 3001 試験（表 2.7.2-13）並びに 3002 試験（表 2.7.2-14）と一致していた。本剤 60 IU/kg を週 2 回皮下投与後の C4 タンパク量のトラフ値の平均値は、3001 試験で 17.8～18.7 mg/dL（Week 3～14）、3002 試験で 15.0～18.9 mg/dL（Week 9～試験終了来院［Week 53/Week 88］）、3003 試験で 15.7～18.0 mg/dL（Week 3～16）であった。

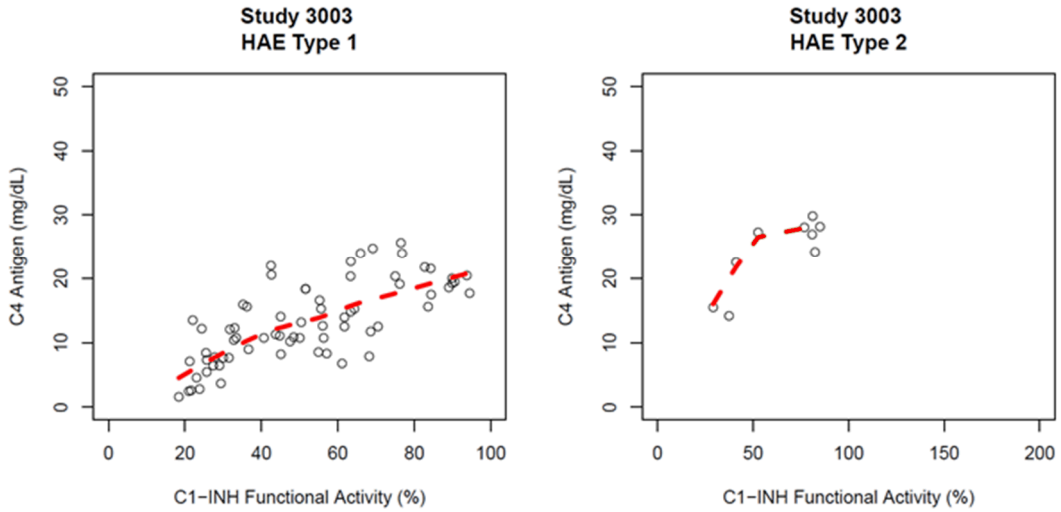
表 2.7.2-15　C4 タンパク量（mg/dL）（3003 試験）

Visit	60 IU/kg (N = 9)
Baseline (Week 1 Day 1 Predose)	
n	8
Mean (SD)	5.87 (4.00)
Min, Max	2.54, 14.2
Median	4.62
Week 3	
n	9
Mean (SD)	17.7 (6.29)
Min, Max	6.79, 25.7
Median	17.5
Week 7	
n	9
Mean (SD)	16.3 (6.85)
Min, Max	7.76, 28.2
Median	14.9
Week 11	
n	9
Mean (SD)	18.0 (6.32)
Min, Max	7.93, 27.0
Median	17.8
Week 16	
n	9
Mean (SD)	15.7 (7.60)
Min, Max	4.65, 28.1
Median	13.2
Week 16, 3 Days After the Last Dose	
n	9
Mean (SD)	16.6 (7.05)
Min, Max	8.62, 29.9
Median	14.0
Week 16, 5 Days After the Last Dose	
n	9
Mean (SD)	15.8 (6.28)
Min, Max	8.27, 27.3
Median	14.1
Week 17, 8 Days After the Last Dose	
n	6
Mean (SD)	14.7 (5.27)
Min, Max	8.45, 22.6
Median	14.1
End of Study	
n	9
Mean (SD)	10.8 (3.88)
Min, Max	6.53, 15.7
Median	12.2

C4 = complement component 4; CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.3.3

3003 試験では、本剤を週 2 回皮下投与した HAE 被験者を対象として C4 タンパク量と C1-INH 活性の相関性を評価した（図 2.7.2-29）。HAE 1 型被験者では、平滑化された回帰線が飽和性の兆候を示すポイントである約 50%の C1-INH 活性値まで線形性が認められ、2001 試験及び 3001 試験並びに 3002 試験と一致していた（図 2.7.2-25 及び図 2.7.2-27）。3003 試験では、HAE 2 型被験者は 1 例（11.1%）のみであったが、3001 試験と同様に平滑化された回帰線が飽和性の兆候を示す線形性を示した。

図 2.7.2-29　病型別 C4 タンパク量及び C1-INH 活性（実測値、3003 試験）

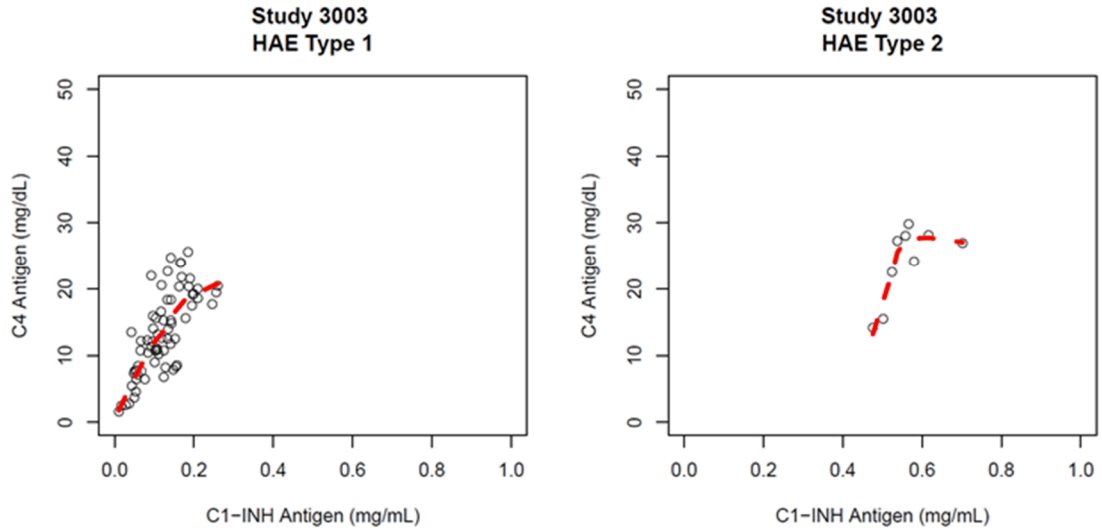


C1-INH = C1-esterase inhib
itor; C4 = complement component 4; HAE = hereditary angioedema.
Note: The data for Study 3003 included 8 subjects with HAE type I and 1 subject with HAE type II.
Note: Black open circles represent observed data, red dashed line shows the Loess line.
Source: Module 5.3.3.5.5, Report No. CSL-040 Figure 12

3003 試験でも、C4 タンパク量と C1-INH タンパク量の相関性を評価し、2001 試験、3001 試験及び 3002 試験と同様の結果が得られた（図 2.7.2-30）。

HAE 1 型被験者では、C4 タンパク量と C1-INH タンパク量は、C4 タンパク量が正常範囲（16～38 mg/dL）に近づくポイントである約 0.1 mg/mL の C1-INH タンパク量までほぼ線形性を示した。HAE 2 型被験者では、C4 タンパク量と C1-INH タンパク量の相関性は明確には示されなかったが、これは 3003 試験では HAE 2 型被験者は 1 例（11.1%）のみで、得られたデータ数が少なかったことが原因と考えられた。

図 2.7.2-30　病型別 C4 タンパク量及び C1-INH タンパク量（実測値、3003 試験）



C1-INH = C1-esterase inhibitor; C4 = complement component 4; HAE = hereditary angioedema.
Note: The data for Study 3003 included 8 subjects with HAE type I and 1 subject with HAE type II.
Note: Black open circles represent observed data, red dashed line shows the Loess line.
Source: Module 5.3.3.5.5, Report No. CSL-040 Figure 13

詳細は Module 5.3.3.5.5, Report No. CSL-040 を参照のこと。

2.7.2.3.3.2　C1-INH 活性及び HAE 発作との関係性（曝露－反応解析）

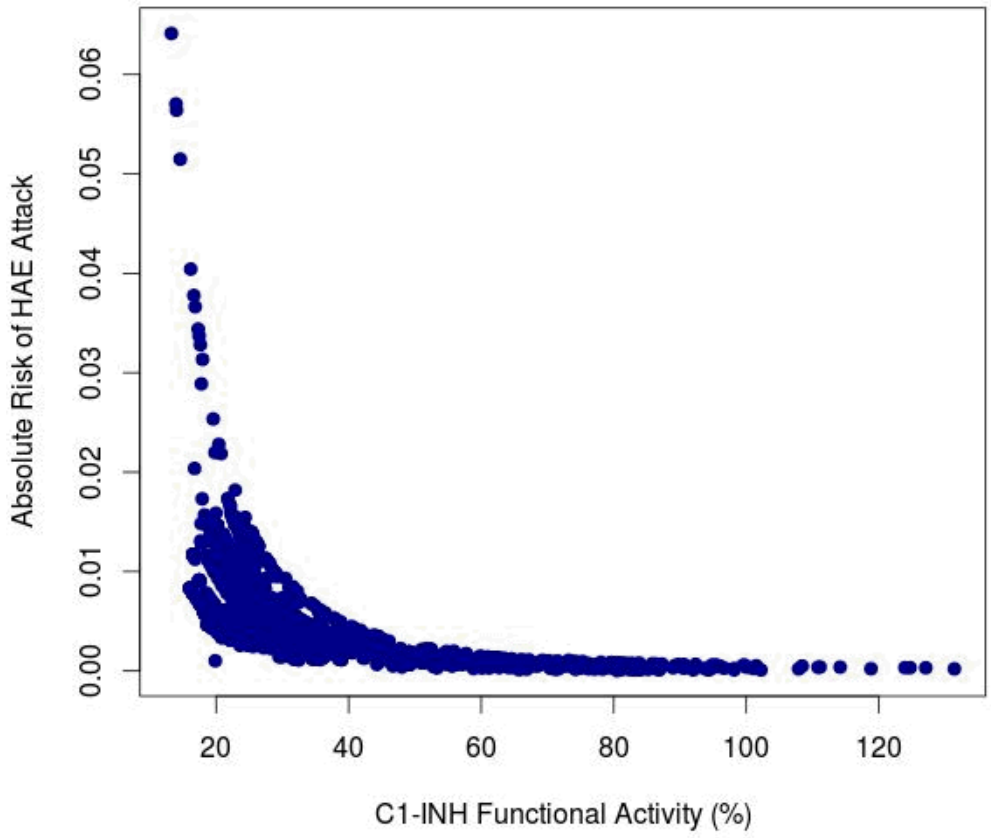
C1-INH 活性と臨床的反応性の評価項目の相関性を評価するため、3001 試験でランダム化され治験薬を投与された HAE 被験者 90 例全例のデータを用いて、母集団薬物動態解析法に基づく曝露－反応解析を実施した。本項では、発作発現時の HAE 発作と C1-INH 活性に関連する曝露－反応モデルについて記載する。母集団に基づく薬物動態－薬力学モデリングの詳細は、Module 5.3.3.5.3, Report No. CSL-003 を参照のこと。

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。以下に示す段階的な曝露－反応解析を実施した。初回モデルは、背景（ベースライン）ハザード効果、非薬物効果及び本剤効果の 3 つを構成要素とした。各要素について様々な関数を検証したところ非薬物効果は有意ではないことが判明したため、基本モデルには背景ハザード効果と薬物効果のみを構成要素として含めた。

基本モデルの構築後、年齢、体重、性別、ベースライン時の C1-INH 活性、ベースライン時の HAE 発作回数（導入期中の発作）及び HAE の病型の影響を検証する共変量の検定を実施した。尤度比検定統計量に対する Wald 近似を用いて、共変量の最終モデルを選択した。ベースラインのハザードパラメータ（B0）に対して有意であった共変量は、年齢のみであった。したがって、最終モデルには B0 に対する年齢の影響を組み入れた。

12～72 歳の HAE 被験者集団を対象とした共分散分析の結果、ベースラインの HAE 発作リスクは年齢とともに上昇することが確認された。一定の C1-INH 活性では、高齢被験者と比較して若年被験者でベースラインの HAE 発作リスクが低かった。上記の解析では、本剤の HAE 発作リスクの低減効果は年齢に依存していなかった。最終モデルの主なパラメータ推定値として、HAE 発作リスクの最大低下（E_{max}）は 0.99（無限用量に相当）、C1-INH 活性の 50%効果濃度（EC_{50}）は 29.9%であった。本モデルにより、C1-INH 活性の上昇に伴い HAE 発作の絶対リスクが減少するという頑健な曝露－反応関係が示された（図 2.7.2-31）。

図 2.7.2-31　モデル予測による HAE 発作の絶対リスク及び C1-INH 活性



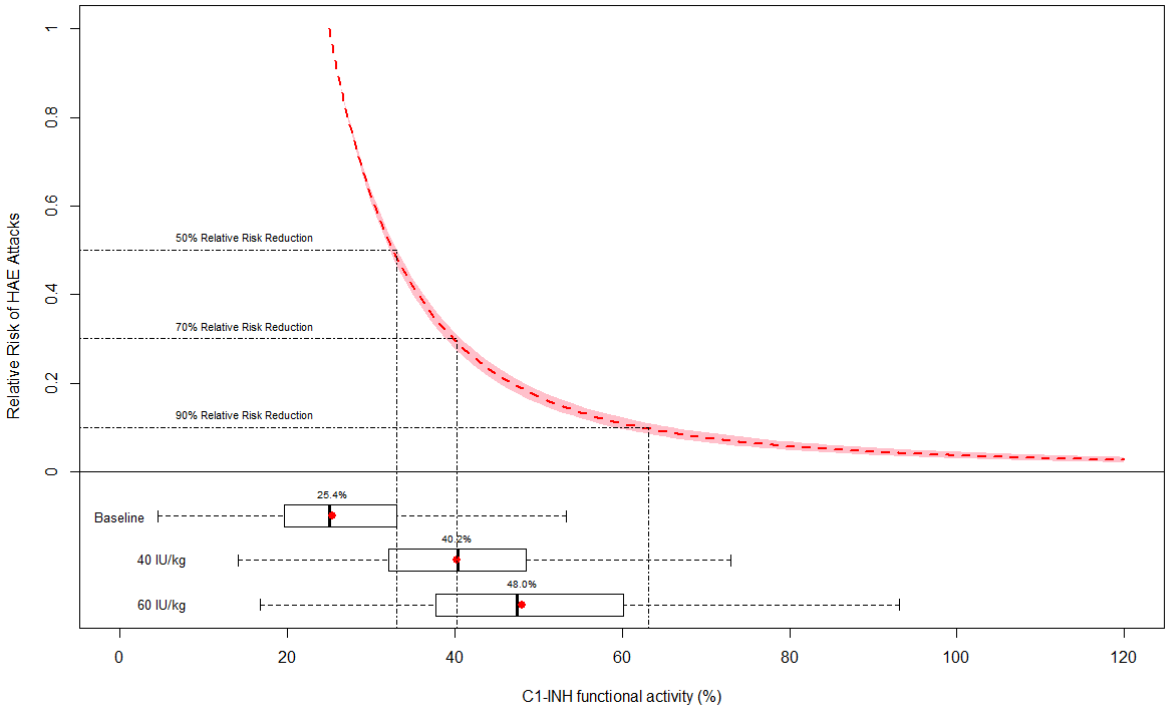
C1-INH = C1-esterase inhibitor; HAE = hereditary angioedema.
Note: The blue dots represent the model-predicted hazard versus C1-INH functional activity in each subject.
Source: Module 5.3.3.5.3, Report No. CSL-003 Figure 1

3001 試験では、ベースライン時の C1-INH 活性の実測値の幾何平均は 25.4%であり、これは無治療での C1-INH 活性値と考えられた。HAE 発作リスクの相対的な低下を評価するため、本解析では C1-INH 活性基準値（Cr）として 25.4%（ベースライン値）を用いた。以下の式を用いて相対リスク比を算出した。

$$\text{Relative h(t)}=\frac{e^{-10.5\times\frac{Cp}{e^{3.4}+Cp}}}{e^{-10.5\times\frac{Cr}{e^{3.4}+Cr}}}$$

この式を用いて 20%～120%の広範な C1-INH 活性値（式中では Cp と表記）で相対リスクをシミュレーションした。不確実性を伴う HAE 発作の相対リスクと C1-INH 活性（Cp）の関係のシミュレーション及び母集団薬物動態解析の 40 IU/kg 及び 60 IU/kg 投与に相当する C_{trough} 値のシミュレーション（表 2.7.2-11）を図 2.7.2-32 に要約する。

図 2.7.2-32　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.
Note: The box plots represent the range of observed Baseline C1-INH functional activity values (Baseline) and steady-state final population pharmacokinetic 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

HAE 発作の相対リスクのモデルシミュレーション（図 2.7.2-32）から、本剤 40 IU/kg 投与後の C_{trough} の幾何平均（40.2%）では、HAE 発作の相対リスクが無治療と比較して 70%減少すると予

測された。同様に、本剤 60 IU/kg 投与後の C_{trough} の平均値（48.0%）では、HAE 発作の相対リスクが 81%減少すると予測された。

また、このモデル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%減少、C1-INH 活性 40.3%で 70%減少、C1-INH 活性 63.1%で 90%減少すると予測された。本シミュレーションにより、本剤投与後に上記 3 レベルの C1-INH 活性（33.1%、40.3%及び 63.1%）を達成できれば、HAE 発作のリスクが顕著に減少することが示唆された。

上述のモデルシミュレーションを用いて、HAE 発作の相対リスク減少が 50%以上、70%以上及び 90%以上の閾値となる各投与シナリオで HAE 被験者の割合を算出した（表 2.7.2-16）。HAE 被験者 1,000 例の C_{trough} 値のシミュレーションに基づき、以下の結果が得られた（表 2.7.2-11）。

- HAE 発作の相対リスク減少が 50%以上となる被験者の割合
  40 IU/kg 投与：72.5%、60 IU/kg 投与：87.0%
- HAE 発作の相対リスク減少が 70%以上となる被験者の割合
  40 IU/kg 投与：50.3%、60 IU/kg 投与：67.4%
- HAE 発作の相対リスク減少が 90%以上となる被験者の割合
  40 IU/kg 投与：7.30%、60 IU/kg 投与：20.3%

HAE 発作の相対リスクが減少する HAE 被験者の割合は、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で一貫して高かった（表 2.7.2-16）。2 つの投与群間の差は、相対リスク減少の割合（%）が高くなるほど大きくなる傾向があった。

表 2.7.2-16　本剤 40 IU/kg 及び 60 IU/kg を皮下投与したときの血漿中 C1-INH 活性のトラフ値及び平均値に基づいて算出した HAE 発作の相対リスクが減少する被験者の割合（HAE 被験者集団 1,000 例を用いたシミュレーション結果）

	≥ 50% Relative Risk Reduction (C1-INH Activity = 33.1%)		≥ 70% Relative Risk Reduction (C1-INH Activity = 40.3%)		≥ 90% Relative Risk Reduction (C1-INH Activity = 63.1%)	
Parameter	**40 IU/kg**	**60 IU/kg**	**40 IU/kg**	**60 IU/kg**	**40 IU/kg**	**60 IU/kg**
C_{avg}	83.4%	94.0%	62.0%	80.5%	13.7%	32.4%
C_{trough}	72.5%	87.0%	50.3%	67.4%	7.30%	20.3%

C1-INH = C1-esterase inhibitor; C_{avg} = average plasma activity; C_{trough} = minimum (trough) plasma activity at steady-state; HAE = hereditary angioedema; IU = International Unit.
Note: C1-esterase inhibitor activity refers to C1-INH functional activity.
Source: Module 5.3.3.5.3, Report No. CSL-003 Table 9

投与と投与の間で算出した C_{avg} に基づくシミュレーションでも同様の傾向が認められた。HAE 発作の相対リスクが 50%以上、70%以上及び 90%以上減少する HAE 被験者の割合は、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で常に高かった。

結論として、曝露－反応解析に基づき、40 IU/kg 及び 60 IU/kg を皮下投与したことで HAE 発作のリスクは無治療と比較して顕著に低下した。本シミュレーションでは、33.1%、40.3%及び

63.1%の C1-INH 活性トラフ値で、HAE 発作の相対リスクがそれぞれ 50%、70%及び 90%低下した。40 IU/kg 及び 60 IU/kg の投与により被験者の 72%超で HAE 発作の相対リスクが 50%以上減少する可能性がある一方、HAE 発作の相対リスクが減少する被験者の割合は 40 IU/kg 投与と比較して 60 IU/kg 投与で常に高かった。

詳細は Module 5.3.3.5.3, Report No. CSL-003 を参照のこと。

2.7.2.3.4 臨床用量の妥当性

HAE 予防を目的とした本剤の推奨用量は、60 IU/kg 週 2 回皮下投与である。この推奨用量は、以下の臨床薬理データに関する考慮事項で実証された。

用量依存的な曝露量

母集団薬物動態解析から算出した C_{max}、最低血漿中活性及び C_{avg} の曝露指標並びに HAE 被験者における定常状態での実測値に基づき、本剤投与後に C1-INH 活性の用量依存的な上昇が認められた。60 IU/kg 投与後の C1-INH 活性は、40 IU/kg 投与後と比較して用量比例的に高かった。

曝露－反応関係

母集団に基づく曝露－反応モデルを用いて、本剤投与後の C1-INH 活性と HAE 発作イベントの頻度の関係を直接検討した結果、C1-INH 活性が高いほど HAE 発作のリスクが低下した。

- 曝露－反応モデルに基づき、2 用量の C_{trough} の平均値をシミュレーションしたところ、60 IU/kg の C_{trough} の平均値で HAE 発作の相対リスクが 81%減少すると予測され、40 IU/kg の C_{trough} の平均値での低下率（70%）よりも高かった（図 2.7.2-32）。
- HAE 発作の相対リスクが 50%以上、70%以上及び 90%以上減少する HAE 被験者の割合は、40 IU/kg と比較して 60 IU/kg で常に高いと予測された（表 2.7.2-16）。2 つの用量間の差は、HAE 発作の相対リスクの 90%以上減少で最も顕著であった。

C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量の正常化

3001 試験では、本剤 60 IU/kg を定常状態で投与したとき、C1-INH タンパク量の平均値の実測値が正常範囲に近づき、C4 タンパク量の平均値の実測値は正常範囲内で安定化したが、40 IU/kg 投与後にこの傾向はみられなかった（表 2.7.2-5 及び表 2.7.2-13）。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］）を望ましい値に回復することができる。

小児被験者

小児被験者（最小年齢：8 歳）における薬物動態は、集団全体における薬物動態と一致していた（2.7.2.3.6.2）。本剤の用量は体重で調整するため、小児被験者の推奨用量及び用量調節は、成人被験者での手順に従う。

日本人被験者

日本人被験者における薬物動態は、外国人 HAE 被験者における薬物動態と一致していた（2.7.2.3.6.4）。また、3003 試験の日本人被験者の体重分布に基づくシミュレーションでは、海外試験と一致する C1-INH 活性プロファイルが示された（2.7.2.3.2.3.3）。

結論として、本剤の開発プログラムで得たデータに基づき、60 IU/kg 投与により HAE 発作に対する高い予防効果が得られると予測される。

2.7.2.3.5 Thorough QT 試験

Thorough QT 試験は実施しなかった。

QT を延長させる多くの小分子薬剤は、心筋細胞に侵入して IKr チャネル（K_v11.1）と結合することにより QT 延長を引き起こす［Vargas et al, 2008］。ヒト血漿分画タンパク質（C1-INH を含む）などの大分子は細胞に侵入することができないため、心再分極に影響を及ぼす可能性は低い。非臨床試験で安全性シグナルが確認されていないこと、臨床使用では血漿タンパク製剤で心臓電気生理学的シグナルが認められていないこと及びクラスエフェクトの疑いが認められていないことから、ヒト血漿分画タンパク質が心臓機能に対して一次的又は二次的影響を持つ可能性は低い。また、ヒト血漿分画タンパク質が QT に影響し、トルサード・ド・ポワントのリスクとなる可能性も低い。

以上のことから、新規の C1-INH 血漿タンパク製剤である本剤の開発では、QT 試験は重要ではないと判断された。

2.7.2.3.6 内因性要因及び外因性要因を評価する試験

本剤の有効成分は C1-INH である。C1-INH はヒト血漿に由来し、血漿の内因性成分と同様に作用する。本剤投与後に C1-INH 活性の薬物動態に影響を及ぼし得る内因性要因及び外因性要因を評価する試験は実施しなかった。

ただし、本剤投与後に C1-INH 活性の薬物動態に影響を及ぼし得る潜在的な内因性要因（体重、年齢、人種、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値及びアラニンアミノトランスフェラーゼ値）について、母集団薬物動態解析を実施した（Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Figure 20）。母集団薬物動態解析の結果は 2.7.2.3.2.3 に要約している。

2.7.2.3.6.1 薬物相互作用

本剤の有効成分は内因性のヒト血漿タンパク質であるため、シトクロム P450 酵素による代謝、排泄又は薬物動態学的相互作用を受けない。これまでに薬物間相互作用試験は実施していない。

2.7.2.3.6.2 年齢

高齢集団又は小児集団を対象とした薬物動態試験は実施しなかった。年齢の影響は、併合試験データの母集団薬物動態解析及び 3002 試験の追加解析として実施した部分集団解析により検討した。

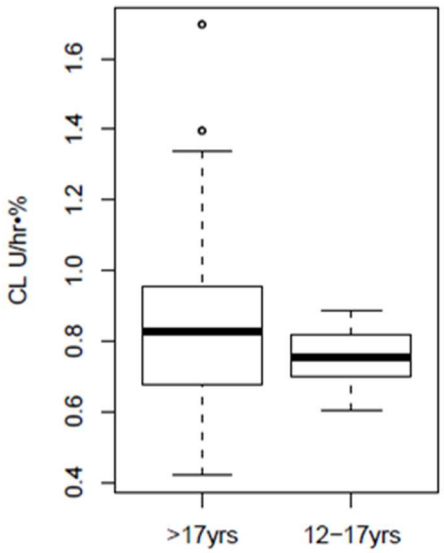
2.7.2.3.6.2.1 母集団薬物動態解析

<u>1001 試験、2001 試験及び 3001 試験</u>

1001 試験、2001 試験及び 3001 試験の併合母集団薬物動態解析データセット（健康被験者及び HAE 被験者）の年齢の中央値（範囲）は 38.5（12～72）歳であった。2001 試験及び 3001 試験の HAE 被験者のうち、65 歳以上の被験者は 2001 試験で 1 例、3001 試験で 7 例であった。17 歳以下の被験者は、3001 試験で 7 例で、2001 試験ではいなかった。これらの年齢群のデータをいずれも母集団薬物動態解析に含めた。

連続変数として検定したとき、年齢は CL 又は V に対して有意な共変量ではなかった（Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Table 4）。年齢を 2 つの区分（17 歳超と 17 歳以下）で比較した場合、成人被験者又は青少年期被験者の C1-INH 活性（本剤）の薬物動態に意義のある差はみられなかった（図 2.7.2-33）。2001 試験及び 3001 試験の HAE 被験者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（12～72 歳）内で、本剤皮下投与後の C1-INH 活性の薬物動態に対して臨床的に意義のある年齢の影響はみられなかった。

図 2.7.2-33　共変量効果の要約：年齢及び CL（2001 試験及び 3001 試験）



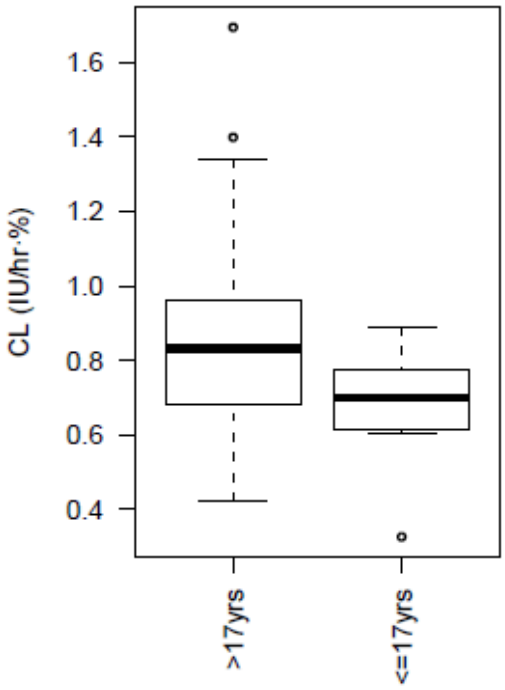
CL = clearance.
Note: Seven subjects were in the 12 to 17 years of age group.
Source: Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Figure 24

3002 試験

3002 試験を含めると、65 歳以上の被験者は、2001 試験で 1 例、3001 試験で 7 例、3002 試験で 10 例であった。また、17 歳以下の被験者は、3001 試験で 7 例、3002 試験で 10 例、2001 試験ではいなかった。

3002 試験を含めた場合も、前述の 2001 試験及び 3001 試験の併合母集団薬物動態解析同様、連続変数として検定したとき年齢は CL 又は V に対して有意な共変量ではなかった（Module 5.3.3.5.4, Report No. CSL-033 Table 5）。年齢を 2 つの区分（17 歳超と 17 歳以下）で比較した場合も、C1-INH 活性（本剤）の薬物動態に意義のある差はみられなかった（図 2.7.2-34）。

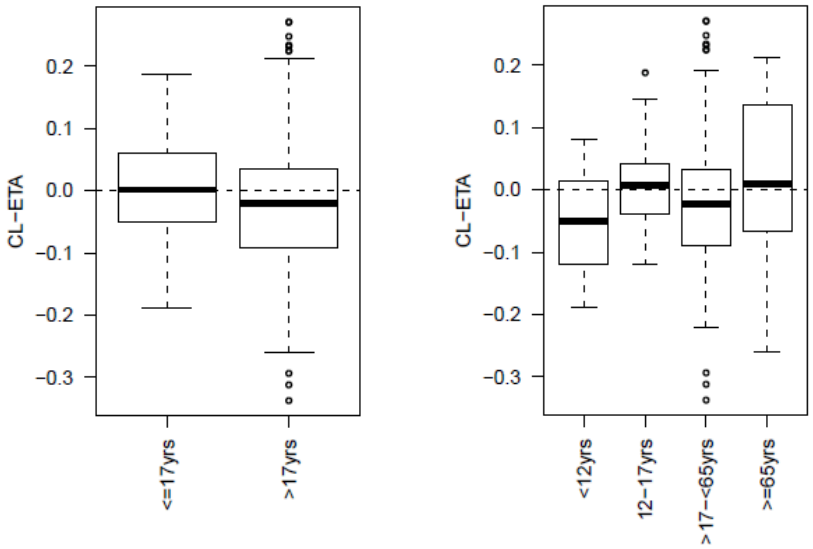
図 2.7.2-34　共変量効果の要約：年齢及び CL（2001 試験、3001 試験及び 3002 試験）



CL = clearance.
Note: Twelve subjects were in the ≤ 17 years of age group.
Source: Module 5.3.3.5.4, Report No. CSL-033 Figure 18

2001 試験、3001 試験及び 3002 試験の HAE 被験者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、本剤皮下投与後の C1-INH 活性の薬物動態に対して年齢による大きな影響はみられなかった（図 2.7.2-35, Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Table 4, and Module 5.3.3.5.4, Report No. CSL-033 Table 5）。また、すべての年齢層で同様の変動が認められた（図 2.7.2-35）。

図 2.7.2-35　共変量効果の要約：年齢及び CL ETA（2001 試験、3001 試験及び 3002 試験）

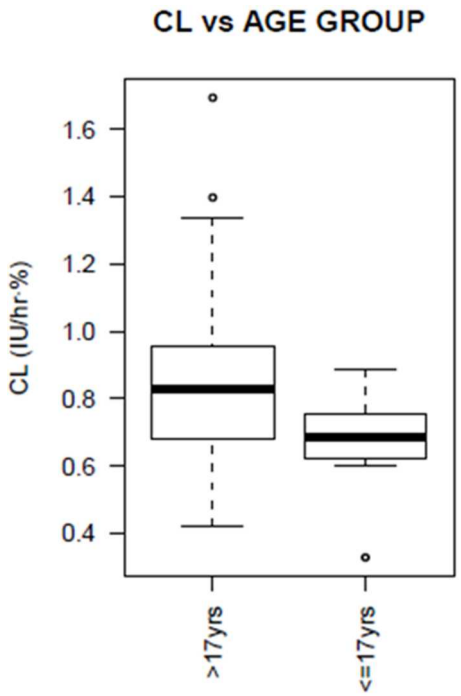


CL = clearance; ETA = random quantity at the individual level.
Source: Module 5.3.3.5.4, Report No. CSL-033 Figure 12

3003 試験

3003 試験では、65 歳以上の被験者はおらず、17 歳以下の被験者は 1 例であった（表 2.7.2-1）。3003 試験を含めた場合も、前述の 2001 試験、3001 試験及び 3002 試験の併合母集団薬物動態解析同様、連続変数として検定したとき年齢は CL 又は V に対して有意な共変量ではなかった（Module 5.3.3.5.5, Report No. CSL-040 Table 8）。年齢を 2 つの区分（17 歳超と 17 歳以下）で比較した場合も、C1-INH 活性の薬物動態に意義のある差は認められなかった（図 2.7.2-36）。

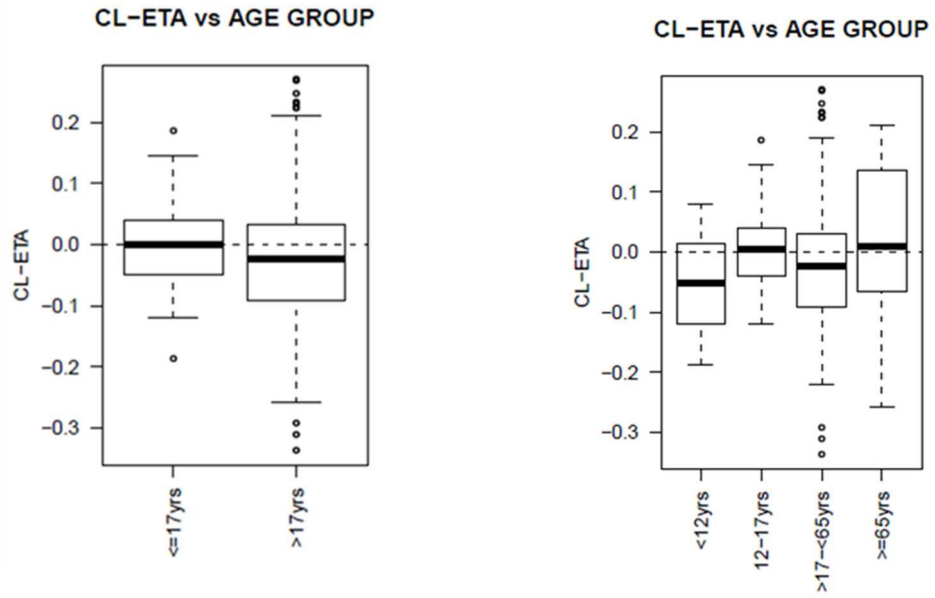
図 2.7.2-36　共変量効果の要約：年齢及び CL（2001 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験）



CL = clearance.
Note: Thirteen subjects were in the ≤ 17 years of age group.
Source: Module 5.3.3.5.5, Report No. CSL-040 Figure 20

2001 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験の HAE 被験者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、本剤投与後の C1-INH 活性の薬物動態に対して臨床的に意義のある年齢の影響は認められず、いずれの年齢層でも同様の変動が認められた（図 2.7.2-37）。

図 2.7.2-37　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）



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

2.7.2.3.6.2.2　3002 試験の小児及び高齢被験者から得た実測値

3002 試験では、C1-INH タンパク量、C1-INH 活性及び C4 タンパク量について年齢区分（17 歳以下及び 17 歳超、65 歳未満及び 65 歳以上）による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、3002 試験の集団全体の結果と一致していた。

C1-INH タンパク量

小児被験者（17 歳以下）における C1-INH タンパク量を表 2.7.2-17 に示す。この部分集団では、ベースライン時の C1-INH タンパク量の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 0.09（0.06） mg/mL、60 IU/kg 投与で 0.06（0.02）mg/mL であった。定常状態での C1-INH タンパク量の平均値（Week 9 から試験終了来院［Week 53/Week 88］まで）は、40 IU/kg 投与で 0.12～0.15 mg/mL、60 IU/kg 投与で 0.14～0.20 mg/mL であった。

17 歳以下の小児被験者の結果は、17 歳超の被験者の結果（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.14.1 [Pediatrics]）及び 3002 試験の試験集団全体の結果（表 2.7.2-6）と一致していた。

表 2.7.2-17　小児部分集団：C1-INH タンパク量（mg/mL）（3002 試験）

Visit	40 IU/kg (N = 5)	60 IU/kg (N = 5)	≥ 40 IU/kg (N = 10)
Baseline			
n	5	5	10
Mean (SD)	0.09 (0.06)	0.06 (0.02)	0.07 (0.04)
Min, Max	0.05, 0.19	0.04, 0.08	0.04, 0.19
Median	0.06	0.05	0.06
Week 9			
n	5	5	10
Mean (SD)	0.14 (0.06)	0.17 (0.04)	0.15 (0.05)
Min, Max	0.10, 0.24	0.12, 0.22	0.10, 0.24
Median	0.11	0.16	0.14
Week 25			
n	5	5	10
Mean (SD)	0.14 (0.07)	0.16 (0.04)	0.15 (0.05)
Min, Max	0.06, 0.26	0.11, 0.19	0.06, 0.26
Median	0.12	0.18	0.13
Week 29			
n	5	5	10
Mean (SD)	0.12 (0.06)	0.15 (0.07)	0.14 (0.07)
Min, Max	0.08, 0.24	0.04, 0.22	0.04, 0.24
Median	0.10	0.18	0.13
Week 37			
n	5	5	10
Mean (SD)	0.12 (0.05)	0.15 (0.03)	0.14 (0.05)
Min, Max	0.08, 0.21	0.11, 0.18	0.08, 0.21
Median	0.09	0.16	0.13
Week 53			
n	5	5	10
Mean (SD)	0.14 (0.05)	0.14 (0.04)	0.14 (0.04)
Min, Max	0.09, 0.22	0.08, 0.18	0.08, 0.22
Median	0.13	0.15	0.14
Week 12 (Extension Period)			
n	3	2	5
Mean (SD)	0.13 (0.08)	0.19 (0.04)	0.16 (0.07)
Min, Max	0.06, 0.22	0.16, 0.21	0.06, 0.22
Median	0.12	0.19	0.16
Week 36 (Extension Period)			
n	3	2	5
Mean (SD)	0.15 (0.11)	0.16 (0.00)	0.15 (0.08)
Min, Max	0.05, 0.27	0.15, 0.16	0.05, 0.27
Median	0.13	0.16	0.16
Week 60 (Extension Period)			
n	3	2	5
Mean (SD)	0.15 (0.05)	0.18 (0.03)	0.16 (0.04)
Min, Max	0.10, 0.20	0.16, 0.20	0.10, 0.20
Median	0.14	0.18	0.16

表 2.7.2-17　小児部分集団：C1-INH タンパク量（mg/mL）（3002 試験）（続き）

Visit	40 IU/kg (N = 61)	60 IU/kg (N = 70)	≥ 40 IU/kg (N = 124)
Week 88 (Extension Period)			
n	3	2	5
Mean (SD)	0.13 (0.08)	0.20 (0.00)	0.16 (0.07)
Min, Max	0.05, 0.20	0.20, 0.21	0.05, 0.21
Median	0.12	0.20	0.20
End of Study (Week 53 / 88)			
n	5	5	10
Mean (SD)	0.13 (0.05)	0.16 (0.05)	0.14 (0.05)
Min, Max	0.05, 0.20	0.08, 0.21	0.05, 0.21
Median	0.13	0.16	0.14

C1-INH = C1-esterase inhibitor; IU = International Unit; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.14.1 (Pediatrics)

12 歳未満の小児被験者 3 例の C1-INH タンパク量は以下の通りであった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Listing 16.2.5.4 [Pediatrics]）。

- [redacted] 歳（40 IU/kg、被験者番号 [redacted]0181001）
  ベースライン時：0.09 mg/mL
  Week 9 から試験終了来院（Week 53）まで：0.09～0.13 mg/mL
- 1[redacted] 歳（40 IU/kg、被験者番号 [redacted]2231001）
  ベースライン時：0.06 mg/mL
  Week 9 から試験終了来院（Week 88［継続投与期］）まで：0.08～0.14 mg/mL
- 1[redacted] 歳（60 IU/kg、被験者番号 [redacted]008-1001）
  ベースライン時：0.04 mg/mL
  Week 9 から試験終了来院（Week 53）まで：0.16～0.22 mg/mL

高齢部分集団（65 歳以上）では、ベースライン時の C1-INH タンパク量は 40 IU/kg 投与の 2 例で 0.03 mg/mL 及び 0.15 mg/mL であり、60 IU/kg 投与（8 例）でのベースライン時の C1-INH タンパク量の平均値（SD）は 0.12（0.17）mg/mL であった。C1-INH タンパク量の平均値は、40 IU/kg 投与で 0.11～0.16 mg/mL（Week 9～37）、60 IU/kg 投与で 0.17～0.25 mg/mL（Week 9 から試験終了来院［Week 53/Week 88］まで）であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.14.1 [Elderly]）。65 歳以上の高齢被験者の結果は、65 歳未満の被験者の結果及び 3002 試験の試験集団全体の結果と一致していた。

C1-INH 活性

小児被験者（17 歳以下）における C1-INH 活性を表 2.7.2-18 に示す。この部分集団では、ベースライン時の C1-INH 活性の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 26.5%（12.2%）、60 IU/kg 投与で 26.8%（6.43%）であった。C1-INH 活性の平均値（Week 9 から試験終了来院

［Week 53/Week 88］まで）は、40 IU/kg 投与で 32.5%～46.7%、60 IU/kg 投与で 60.8%～84.2%であった。

17 歳以下の被験者の結果は、17 歳超の被験者の結果（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.14.1 [Pediatrics]）及び 3002 試験の試験集団全体の結果（表 2.7.2-9）と一致していた。

表 2.7.2-18　小児部分集団：C1-INH 活性（%）（3002 試験）

Visit	40 IU/kg (N = 5)	60 IU/kg (N = 5)	≥ 40 IU/kg (N = 10)
Baseline			
n	5	5	10
Mean (SD)	26.5 (12.2)	26.8 (6.43)	26.6 (9.21)
Min, Max	5.60, 35.5	18.7, 35.2	5.60, 35.5
Median	32.5	26.5	28.6
Week 9			
n	5	5	10
Mean (SD)	46.7 (10.7)	70.7 (16.1)	58.7 (18.1)
Min, Max	30.9, 55.6	50.5, 92.1	30.9, 92.1
Median	52.2	68.5	55.0
Week 25			
n	5	5	10
Mean (SD)	40.8 (9.66)	69.0 (16.3)	54.9 (19.5)
Min, Max	28.1, 52.3	47.2, 88.9	28.1, 88.9
Median	44.7	73.1	49.8
Week 29			
n	5	5	10
Mean (SD)	46.3 (9.68)	64.2 (32.0)	55.2 (24.2)
Min, Max	39.5, 62.5	12.1, 95.5	12.1, 95.5
Median	41.7	74.8	53.3
Week 37			
n	5	5	10
Mean (SD)	37.8 (9.35)	62.2 (22.2)	50.0 (20.6)
Min, Max	24.1, 48.6	25.1, 82.6	24.1, 82.6
Median	39.0	68.5	46.0
Week 53			
n	5	5	10
Mean (SD)	43.8 (6.58)	60.8 (17.6)	52.3 (15.4)
Min, Max	37.2, 52.9	33.6, 80.7	33.6, 80.7
Median	41.0	65.9	50.7
Week 12 (Extension Period)			
n	3	2	5
Mean (SD)	32.5 (17.5)	81.4 (20.2)	52.0 (31.1)
Min, Max	18.6, 52.1	67.1, 95.6	18.6, 95.6
Median	26.8	81.4	52.1

表 2.7.2-18　小児部分集団：C1-INH 活性（%）（3002 試験）（続き）

Visit	40 IU/kg (N = 61)	60 IU/kg (N = 70)	≥ 40 IU/kg (N = 124)
Week 36 (Extension Period)			
n	3	2	5
Mean (SD)	43.4 (20.0)	68.2 (3.04)	53.3 (19.6)
Min, Max	21.2, 59.9	66.0, 70.3	21.2, 70.3
Median	49.0	68.2	59.9
Week 60 (Extension Period)			
n	3	2	5
Mean (SD)	44.6 (19.3)	75.2 (3.39)	56.8 (21.7)
Min, Max	32.1, 66.8	72.8, 77.6	32.1, 77.6
Median	34.9	75.2	66.8
Week 88 (Extension Period)			
n	3	2	5
Mean (SD)	41.7 (17.3)	84.2 (1.63)	58.7 (26.3)
Min, Max	29.5, 61.5	83.0, 85.3	29.5, 85.3
Median	34.1	84.2	61.5
End of Study (Week 53 / 88)			
n	5	5	10
Mean (SD)	43.5 (13.3)	64.7 (21.3)	54.1 (20.1)
Min, Max	29.5, 61.5	33.6, 85.3	29.5, 85.3
Median	39.6	65.9	54.3

C1-INH = C1-esterase inhibitor; IU = International Unit; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.14.1 (Pediatrics)

12 歳未満の小児被験者 3 例の C1-INH 活性は以下の通りであった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Listing 16.2.5.4 [Pediatrics]）。

- 8 歳（40 IU/kg）
  ベースライン時：35.5%
  Week 9 から試験終了来院（Week 53）まで：24.1%～47.9%
- 10 歳（40 IU/kg）
  ベースライン時：33.1%
  Week 9 から試験終了来院（Week 88［継続投与期］）まで：39.5%～66.8%
- 10 歳（60 IU/kg）
  ベースライン時：18.7%
  Week 9 から試験終了来院（Week 53）まで：82.6%～95.5%

高齢部分集団（65 歳以上）では、ベースライン時の C1-INH 活性は 40 IU/kg 投与の 2 例で 10.0%及び 68.6%であり、60 IU/kg 投与（8 例）でのベースライン時の C1-INH 活性の平均値（SD）は 21.6%（6.58%）であった。C1-INH 活性の平均値は、40 IU/kg 投与で 41.4%～52.8%（Week 9～37）、60 IU/kg 投与で 50.5%～64.9%（Week 9 から試験終了来院［Week 53/Week 88］まで）であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.14.1 [Elderly]）。65 歳以上の高齢

被験者の結果は、65 歳未満の被験者の結果及び 3002 試験の試験集団全体の結果と一致していた。

C4 タンパク量

小児被験者（17 歳以下）における C4 タンパク量を表 2.7.2-19 に示す。この部分集団では、ベースライン時の C4 タンパク量の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 10.7（4.80）mg/dL、60 IU/kg 投与で 8.57（2.17）mg/dL であった。C4 タンパク量の平均値（Week 9 から試験終了来院［Week 53/Week 88］まで）は、40 IU/kg 投与で 13.3～16.6 mg/dL、60 IU/kg 投与で 13.8～17.4 mg/dL であった。

17 歳以下の被験者の結果は、17 歳超の被験者の結果（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.14.1 [Pediatrics]）及び 3002 試験の試験集団全体の結果（表 2.7.2-14）と一致していた。

表 2.7.2-19　小児部分集団：C4 タンパク量（mg/dL）（3002 試験）

Visit	40 IU/kg (N = 5)	60 IU/kg (N = 5)	≥ 40 IU/kg (N = 10)
Baseline			
n	5	5	10
Mean (SD)	10.7 (4.80)	8.57 (2.17)	9.64 (3.69)
Min, Max	6.30, 18.8	5.35, 10.8	5.35, 18.8
Median	10.2	8.23	9.19
Week 9			
n	5	5	10
Mean (SD)	15.6 (7.12)	16.5 (5.97)	16.1 (6.21)
Min, Max	10.9, 27.8	10.2, 23.0	10.2, 27.8
Median	12.4	18.8	14.2
Week 25			
n	5	5	10
Mean (SD)	14.7 (5.73)	17.3 (6.59)	16.0 (5.99)
Min, Max	7.5, 23.0	10.2, 24.7	7.53, 24.7
Median	13.3	19.1	15.1
Week 29			
n	5	5	10
Mean (SD)	14.2 (2.85)	16.1 (8.94)	15.1 (6.34)
Min, Max	12.1, 18.0	4.43, 27.3	4.43, 27.3
Median	12.2	17.3	14.4
Week 37			
n	5	5	10
Mean (SD)	13.3 (2.90)	16.7 (7.96)	15.0 (5.92)
Min, Max	10.1, 17.5	7.57, 27.0	7.57, 27.0
Median	12.3	17.0	13.6
Week 53			
n	5	5	10
Mean (SD)	16.6 (3.78)	17.4 (5.73)	17.0 (4.60)
Min, Max	13.4, 22.9	12.3, 26.2	12.3, 26.2
Median	15.1	17.4	16.1

表 2.7.2-19　小児部分集団：C4 タンパク量（mg/dL）（3002 試験）（続き）

Visit	40 IU/kg (N = 61)	60 IU/kg (N = 70)	≥ 40 IU/kg (N = 124)
Week 12 (Extension Period)			
n	3	2	5
Mean (SD)	16.0 (8.67)	15.1 (5.69)	15.7 (6.77)
Min, Max	7.91, 25.2	11.1, 19.2	7.91, 25.2
Median	15.0	15.1	15.0
Week 36 (Extension Period)			
n	3	2	5
Mean (SD)	14.3 (8.86)	14.8 (2.93)	14.5 (6.44)
Min, Max	5.97, 23.6	12.7, 16.9	5.97, 23.6
Median	13.3	14.8	13.3
Week 60 (Extension Period)			
n	3	2	5
Mean (SD)	15.6 (8.62)	15.7 (3.61)	15.6 (6.36)
Min, Max	8.64, 25.3	13.1, 18.2	8.64, 25.3
Median	13.0	15.7	13.1
Week 88 (Extension Period)			
n	3	2	5
Mean (SD)	14.3 (8.87)	13.8 (3.01)	14.1 (6.45)
Min, Max	7.40, 24.3	11.7, 16.0	7.40, 24.3
Median	11.2	13.8	11.7
End of Study (Week 53 / 88)			
n	5	5	10
Mean (SD)	14.7 (6.43)	17.0 (5.88)	15.8 (5.93)
Min, Max	7.40, 24.3	11.7, 26.2	7.40, 26.2
Median	13.4	16.0	14.7

C4 = complement component 4; IU = International Unit; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.14.1 (Pediatrics)

12 歳未満の小児被験者 3 例の C4 タンパク量は以下の通りであった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Listing 16.2.5.4 [Pediatrics]）。

- 8 歳（40 IU/kg）
  ベースライン時：6.30 mg/dL
  Week 9 から試験終了来院（Week 53）まで：10.9～13.4 mg/dL
- 10 歳（40 IU/kg）
  ベースライン時：18.8 mg/dL
  Week 9 から試験終了来院（Week 88［継続投与期］）まで：18.0～27.8 mg/dL
- 10 歳（60 IU/kg）
  ベースライン時：5.35 mg/dL
  Week 9 から試験終了来院（Week 53）まで：23.0～27.3 mg/dL

高齢部分集団（65 歳以上）では、ベースライン時の C4 タンパク量は 40 IU/kg 投与の 2 例で 5.79 mg/dL 及び 16.8 mg/dL であり、60 IU/kg 投与（8 例）での C4 タンパク量の平均値（SD）は 5.50（3.89） mg/dL であった。C4 タンパク量の平均値は、40 IU/kg 投与で 17.6～20.8 mg/dL（Week 9～37）、60 IU/kg 投与で 14.2～17.8 mg/dL（Week 9 から試験終了来院［Week 53/Week 88］まで）であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.14.1 [Elderly]）。65 歳以上の高齢被験者の結果は、65 歳未満の被験者の結果及び 3002 試験の試験集団全体の結果と一致していた。

2.7.2.3.6.3 性別

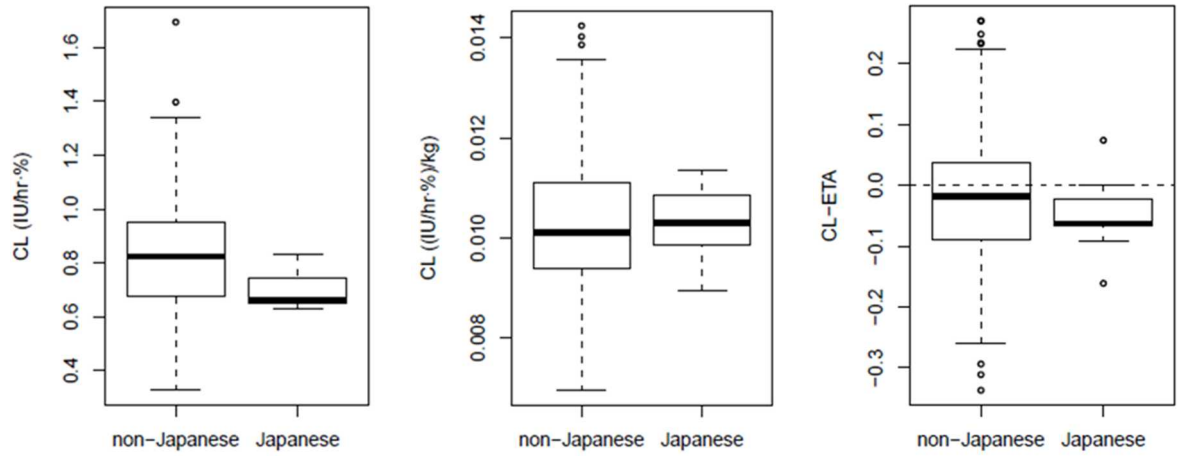
併合薬物動態データセットは、男性 HAE 被験者 37 例及び女性 HAE 被験者 71 例で構成された（2001 試験及び 3001 試験）。本剤の薬物動態に対する性別の影響についての共変量解析は実施しなかった。HAE 被験者の薬物動態データを男女別に比較したところ、C1-INH 活性（本剤）の薬物動態に対して意義のある性別の影響はみられなかった（Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Figure 16 and Figure 17）。

2.7.2.3.6.4 人種

薬物動態併合データセットは、白人 159 例、アジア人 10 例、黒人 8 例及びこれらの区分に属さない人種（「その他」）2 例で構成され、全例が HAE 被験者であった。併合集団の HAE 被験者の大部分（89%）が白人であった。また、薬物動態併合データセットには、日本人 HAE 被験者 9 例及び外国人 HAE 被験者 170 例が含まれた。

民族（外国人と日本人に分類）の比較では、C1-INH 活性（本剤）の薬物動態に意義のある差はみられなかった（図 2.7.2-38）。また、外国人 HAE 被験者と日本人 HAE 被験者で同様の変動がみられた。日本人 HAE 被験者の C1-INH 活性の定常状態での C_{trough}（実測値）（表 2.7.2-10［3003 試験］）は、2001 試験及び 3001 試験並びに 3002 試験の定常状態での C_{trough}（実測値）と類似していた（表 2.7.2-8［2001 試験及び 3001 試験］、表 2.7.2-9［3002 試験］）。さらに、3003 試験を含めた場合も、カテゴリカル変数として検定した民族（外国人と日本人に分類）は CL 又は V に対して有意な共変量ではなかった（Module 5.3.3.5.5, Report No. CSL-040 Table 8）。民族を比較した結果として、60 IU/kg でのシミュレーションでは、外国人集団で得られたデータに基づき先に構築したモデルにより日本人 HAE 被験者における本剤の薬物動態の傾向及び変動を特徴づけることができることが示された（2.7.2.3.2.3.3）。

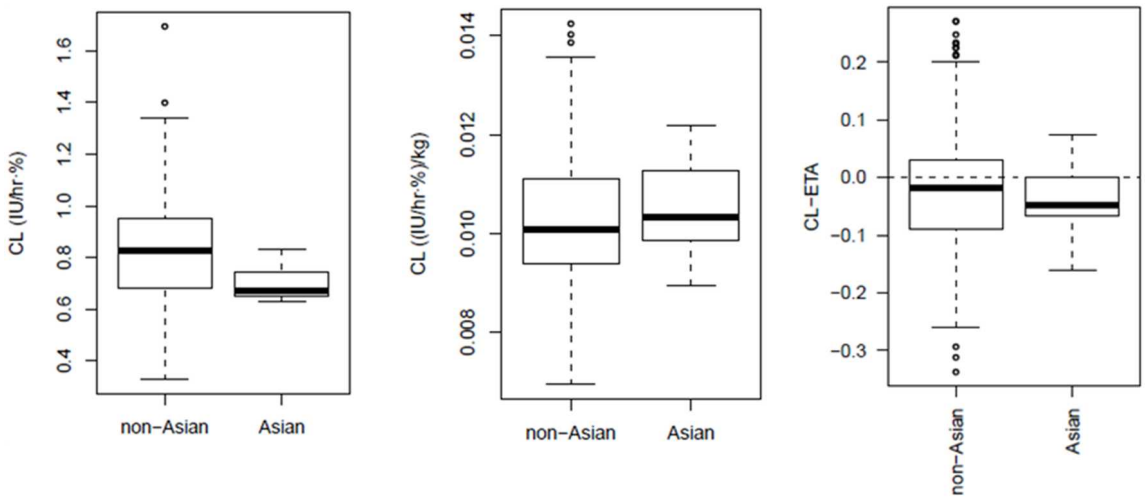
図 2.7.2-38　共変量効果の要約：民族及び CL（2001 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験）



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

人種（非アジア人とアジア人に分類）を比較したところ、結論として C1-INH 活性の薬物動態に重要な差は示されなかった（図 2.7.2-39）。3003 試験を含めた場合も、カテゴリカル変数として検定した人種（非アジア人とアジア人に分類）は CL 又は V に対して有意な共変量ではなかった（Module 5.3.3.5.5, Report No. CSL-040 Table 8）。また、変動は非アジア人 HAE 被験者とアジア人 HAE 被験者で類似していた（図 2.7.2-39）。

図 2.7.2-39　共変量効果の要約：人種及び CL（2001 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験）



CL = clearance; ETA = random quantity at the individual level.
Note: Ten subjects were included in the Asian group.
Note: Center panel represents body weight-normalized CL in non-Asian and Asian subjects.
Source: Module 5.3.3.5.5, Report No. CSL-040 Figure 7

2.7.2.3.6.5　特別な患者集団における薬物動態

本剤の有効成分は内因性のヒト血漿タンパク質であるため、本剤は内因性タンパク質と同様に異化される。腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を対象とした試験は実施しなかった。母集団薬物動態解析では、肝機能及び腎機能の間接的な指標（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値及びアラニンアミノトランスフェラーゼ値）は本剤の薬物動態に影響しなかった（Module 5.3.3.5.2, Report No. CSL-001 Figure 20）。

2.7.2.4　特別な試験 – 免疫原性

本臨床プログラムに参加した被験者に、C1-INH に対する阻害抗体は検出されなかった。

本剤投与と C1-INH に対する非阻害抗体の検出に関連性はみられなかった。

詳細は Module 2.7.4.3.5 を参照のこと。

目次

略語・略号一覧 4
用語の定義 5
表記規則 6
2.7.3 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 背景 7
2.7.3.1.2 臨床的有効性試験の概観 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.3.2.1 3001 試験 14
2.7.3.2.2 3002 試験 21
2.7.3.2.3 3003 試験 26
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.3.1 対象集団 32
2.7.3.3.1.1 被験者背景 33
2.7.3.3.1.2 病歴 35
2.7.3.3.1.3 被験者の内訳 38
2.7.3.3.1.4 曝露量 40
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 42
2.7.3.3.2.1 期間で調整した HAE 発作頻度 43
2.7.3.3.2.2 レスポンダーの割合 46
2.7.3.3.2.3 期間で調整したレスキュー薬の使用頻度 50
2.7.3.3.2.4 HAE 発作の重症度 52
2.7.3.3.2.5 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 55
2.7.3.3.2.6 IGART 及び SGART 55
2.7.3.3.2.7 期間で調整した HAE 症状の発現日数 56
2.7.3.3.2.8 その他の被験者報告アウトカム指標 57
2.7.3.3.3 部分集団での結果の比較 58
2.7.3.3.3.1 3001 試験 58
2.7.3.3.3.2 3002 試験 59
2.7.3.3.3.3 3003 試験 63
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 63
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 65
2.7.3.6 有効性の結論 66
2.7.3.7 付録 66

表　目次

表 2.7.3-1　CSL830 の有効性を評価した臨床試験の概要 11
表 2.7.3-2　本剤を増量した被験者の期間で調整した HAE 発作頻度（回／日）（3002 試験）. 25
表 2.7.3-3　主な有効性の評価項目の結果一覧（3003 試験） 30
表 2.7.3-4　被験者背景（3001 試験、ITT Population ; 3002 試験、Safety Population ; 3003 試験、Full Analysis Set） 34
表 2.7.3-5　3002 試験の小児被験者（17 歳以下）の被験者背景（ITT Population） 35
表 2.7.3-6　HAE の病歴（3001 試験及び 3002 試験、ITT Population ; 3003 試験、Full Analysis Set） 36
表 2.7.3-7　試験開始前の HAE の予防治療（3001 試験のすべての被験者及び 3002 試験の未投与例、ITT Population） 37
表 2.7.3-8　HAE に関連する前治療（3003 試験、Full Analysis Set） 37
表 2.7.3-9　曝露期間（3001 試験、3002 試験及び 3003 試験、Safety Population） 41
表 2.7.3-10　小児被験者（17 歳以下）の曝露期間（3002 試験、Safety Population） 41
表 2.7.3-11　期間で調整した HAE 発作頻度（回／月）（3001 試験、ITT Population） 43
表 2.7.3-12　期間で調整した HAE 発作頻度（3002 試験、ITT Population） 45
表 2.7.3-13　期間で調整した 1 ヵ月あたりの HAE 発作頻度（3003 試験、Full Analysis Set）. 46
表 2.7.3-14　期間で調整した HAE 発作頻度が 50%以上相対的に減少したレスポンダーの割合（3001 試験、ITT Population） 47
表 2.7.3-15　期間で調整した HAE 発作頻度が 70%以上及び 90%以上相対的に減少した被験者の割合（3001 試験、ITT Population） 48
表 2.7.3-16　期間で調整した HAE 発作頻度が 50%以上相対的に減少したレスポンダーの割合（3002 試験、ITT Population） 49
表 2.7.3-17　期間で調整した 1 ヵ月あたりの HAE 発作頻度が 50%以上、70%以上、90%以上又は 100%減少した被験者の割合（3003 試験、Full Analysis Set） 50
表 2.7.3-18　期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（回／月）（3001 試験、ITT Population） 51
表 2.7.3-19　期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（回／月）（3002 試験、ITT Population） 51
表 2.7.3-20　期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（回／月）（3003 試験、Full Analysis Set） 52
表 2.7.3-21　小児部分集団：期間で調整した HAE 発作頻度が 50%以上相対的に減少したレスポンダーの割合（3002 試験、ITT Population） 60
表 2.7.3-22　小児部分集団：期間で調整した HAE 発作頻度（回／月）（3002 試験、ITT Population） 61

表 2.7.3-23　小児部分集団 : 期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（回／月）（3002 試験、ITT Population） 62

図　目次

図 2.7.3-1　試験デザイン（3001 試験） 14
図 2.7.3-2　試験デザイン（3002 試験） 21
図 2.7.3-3　試験デザイン（3003 試験） 27
図 2.7.3-4　被験者の内訳（3001 試験及び 3002 試験） 39
図 2.7.3-5　被験者の内訳（3003 試験） 40
図 2.7.3-6　HAE 発作が発現した被験者の割合及び HAE 発作の最高重症度の割合（3001 試験、ITT Population） 54

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
AEQoL	Angioedema Quality of Life	－
$AUC_{0\text{-last}}$	Area under the plasma concentration-time curve until last sample	投与後 0 時間から最終濃度測定可能時間までの AUC
$AUC_{0\text{-tau}}$	Area under the plasma concentration-time curve to the end of the dosing period	投与後 0 時間から投与期間終了時点までの AUC
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}	Trough concentration	トラフ濃度
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions	－
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	－
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
IGART	Investigator’s global assessment of response to therapy	治験責任医師等による治療反応性の全般評価
ITT	Intent-to-treat	－
IV	Intravenous(ly)	静脈内
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PTIR	Person-time incidence rates	人年法による発現率
QoL	Quality of life	生活の質
SC	Subcutaneous(ly)	皮下
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
TP1	Treatment Period 1	治療期 1
TP2	Treatment Period 2	治療期 2
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	－
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment	－

用語の定義

用語	定義
本剤併合集団	CSL830 40 IU/kg 以上（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
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が投与されなかった 3002 試験の被験者
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。
短期予防	遺伝性血管性浮腫予防のための内科的、歯科的又は外科的処置前の薬剤投与。侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制という。
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.
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 HAE 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。

2.7.3 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

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 タンパク濃度が低く、HAE 2 型（患者の約 15%）は C1-INH タンパクの濃度が「正常」であるものの機能異常を呈することを特徴とする［Gower et al, 2011］。HAE の有病率は世界各国で 1 万人に 1 人から 15 万人に 1 人と推定されている［Wagenaar-Bos et al, 2008］。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］。

C1-INH は、標的セリンプロテアーゼに結合し不活化することにより補体系、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 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質であり、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］。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 の治療法には、HAE 発作開始後に治療薬を投与する急性期又は要時治療、発作を予防又は発作の発現頻度を低減する長期予防、及び内科的、歯科的又は外科的処置などの既知のトリガーによって起こる発作を予防するための短期予防がある［Craig et al, 2012；Zuraw et al, 2013b］。本邦では、HAE 発作の急性期治療を適応として人血漿由来 C1-INH（販売名：ベリナート P 静注用 500）及びブラジキニン受容体拮抗薬（イカチバント）の 2 剤のみが承認されており、Berinert は侵襲を伴う処置による HAE の急性発作の発症抑制にも適応を拡大している。3003 試験の開始時、本邦には 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。本邦の HAE ガイドラインには、長期予防としてトラネキサム酸（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るが、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、成人患者及び 12 歳以上の小児患者の HAE 発作の長期予防を適応としてオラデオ（ベロトラルスタット；1 日 1 回 150 mg 経口投与）が本邦で承認された。

CSL ベーリング社が開発した CSL830（以下、本剤）は、週 2 回皮下投与する人血漿由来 C1-INH 濃縮製剤（C1-INH 500 IU/mL）であり、正常に機能する C1-INH タンパク濃度を維持することにより HAE 発作を予防する。

また、CSL ベーリング社は、静脈内投与する人血漿由来 C1-INH 濃縮製剤（C1-INH 50 IU/mL）である Berinert も販売している。本邦では、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。本剤は Berinert と同じ有効成分（人血漿由来 C1-INH）を含有し、本剤と Berinert の製造工程は基本的に同じである。

HAE 1 型又は 2 型を有する 18 例を対象とした第 1/2 相用量範囲試験（2001 試験）では、本剤は皮下投与後に投与量の約 43%が全身循環血中に到達するバイオアベイラビリティを示した（Module 2.7.2.3.2.3.6.1）。本剤の皮下投与は安全で忍容性も良好であり、血漿中の C1-INH 活性を臨床的に意義のあるレベルまで用量依存的に上昇させた（Module 5.3.3.2, Study 2001 Clinical Study Report [CSR]）。

第 3 相試験である 3001 試験の目的は、海外での青少年期患者及び成人患者の HAE 発作の長期予防を適応とした本剤皮下投与の承認申請の裏付けとするために、ピボタルな有効性及び安全性データを得ることであった。有効性の主要評価項目は期間で調整した HAE 発作頻度とし、有効性の副次評価項目は、レスポンダー（期間で調整した HAE 発作頻度が本剤投与でプラセボ投与と比較して 50%以上相対的に減少した被験者と定義）の割合及び期間で調整したレスキュー薬の使用頻度とした。3001 試験の治験実施計画書の作成にあたり、規制当局（米国食品医薬品局［FDA］及びドイツの Paul-Ehrlich-Institut）の助言を考慮した。当局の助言は、体重に基づく投与法（本剤 40 IU/kg 及び 60 IU/kg）を評価し、有効性の副次評価項目を解析する際のレスポンダーを定義することであった。対照の選択、評価項目の選定、クロスオーバー法、ウォッシュアウト／持ち越し効果、盲検化、用量の設定根拠など、最終的に合意した試験デザインについて 2.7.3.2.1 及び Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 9.2 に要約する。

このピボタル試験の継続試験として、HAE の予防を目的として本剤を皮下投与したときの長期の安全性及び有効性の評価を目的とした 3002 試験を実施した。主要評価項目は安全性に関するものであり、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。主要評価項目は、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、入院を要した HAE 発作、重度と判定された注射部位反応、本剤との因果関係ありと判定された重篤な有害事象及び抗 C1-INH 抗体それぞれの人年法による発現率（PTIR）とした。有効性の副次評価項目は、レスポンダー（期間で調整した HAE 発作頻度が、本試験参加時の適格性基準として用いた発作頻度と比較して本剤投与期間中に 50%以上相対的に減少した被験者と定義）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した。期間で調整した HAE 発作頻度は、有効性の探索的評価項目とした（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 9.5.3）。

国内第 3 相試験である 3003 試験の目的は、日本人被験者を対象として、HAE 予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性、薬物動態及び安全性を評価することであった。有効性の

主要評価項目は期間で調整した HAE 発作頻度、薬物動態の主要評価項目は本剤治療期の Week 16 での最終投与後の C1-INH 活性とした。有効性の副次評価項目は、導入期と比較した本剤治療期の期間で調整した HAE 発作頻度が 50%以上、70%以上及び 90%以上相対的に減少した被験者の割合、導入期と比較した本剤治療期の中等度又は重度の HAE 発作頻度の相対的減少、期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の相対的減少、ベースライン時と比較した本剤治療期終了時点の Angioedema Quality of Life（AEQoL）の合計スコア及び領域別スコア、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）のスコア分布とした（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 9.5.4）。試験デザインの特定の要素（用量、投与期間、導入期の設定、ベースライン時の HAE 発作頻度の設定など）は、試験間比較が可能となるように 3001 試験に基づき設定した。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。評価項目の選定及び用量の設定根拠など、試験デザインに関する主な決定を 2.7.3.2.3 及び Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 9.2 に要約する。

2.7.3.1.2　臨床的有効性試験の概観

以下の 3 試験で得られた結果は、HAE 発作の長期予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性を支持している。

- **3001 試験（ピボタル試験）：**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及び安全性を評価する、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（完了）（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR）
- **3002 試験：**HAE の予防を目的として本剤を皮下投与したときの長期の安全性及び有効性を評価する、第 3b 相、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験（完了）（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR）
- **3003 試験：**日本人被験者を対象とした HAE 発作の予防に対する本剤皮下投与の有効性、薬物動態及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、非盲検、非ランダム化、単一群試験（完了）（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR）

また、3002 試験で得られたデータは HAE 発作の長期予防を目的として 8 歳以上の小児患者に本剤を皮下投与したときの有効性も支持している（2.7.3.3.3 参照）。

本文書には、3001 試験の有効性の結果、3002 試験で補足的に評価した有効性の結果及び 3003 試験の有効性の結果を示す。海外では、3001 試験及び 3002 試験を実施し、承認申請資料に含めた。3003 試験は本邦でのみ実施した。有効性の結果を試験別に示す。3001 試験（二重盲検、プラセボ対照）、3002 試験（非盲検、非対照）及び 3003 試験（非盲検、単一群）で得られた有効性データの併合解析は実施しなかった。

3001 試験、3002 試験及び 3003 試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。各試験の文章による記述は 2.7.3.2.1（3001 試験）、2.7.3.2.2（3002 試験）及び 2.7.3.2.3（3003 試験）に示す。結果の詳細は

2.7.3.3 及び Module 5.3.5.1（3001 試験）、Module 5.3.5.2（3002 試験）並びに Module 5.3.5.2（3003 試験）に示す。

表 2.7.3-1　CSL830 の有効性を評価した臨床試験の概要

試験番号 添付資料番号 実施状況	相 試験デザイン	実施国及び 実施医療機関数 （N）	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	有効性の主要評価項目 及び副次評価項目
3001 試験 Module 5.3.5.1 完了	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	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）	• 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： ランダム化された HAE 1 型又は 2 型を有する 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	主要評価項目： 期間で調整した HAE 発作頻度 副次評価項目： • レスポンダー※の割合 • 期間で調整したレスキュー薬の使用頻度 ※期間で調整した HAE 発作頻度が本剤投与でプラセボ投与と比較して 50%以上相対的に減少した被験者

表 2.7.3-1　CSL830 の有効性を評価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	相 試験デザイン	実施国及び 実施医療機関数 (N)	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	有効性の主要評価項目 及び副次評価項目
3002 試験 Module 5.3.5.2 完了	第 3b 相 多施設共同、 ランダム化、 非盲検、 並行群間比較試験	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）	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。	<u>対象集団：</u> ランダム化された HAE 1 型又は 2 型を有する 126 例（女性 76 例／男性 50 例） <u>年齢の中央値（範囲）：</u> 41（8～72）歳 <u>部分集団：</u> 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	<u>主要評価項目：</u> 安全性の評価に関連する以下の各項目の PTIR：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、入院を要した HAE 発作、重度の注射部位反応、本剤との因果関係ありと判定された重篤な有害事象、抗 C1-INH 抗体 <u>副次評価項目：</u> • レスポンダー※の割合 • 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 ※期間で調整した HAE 発作頻度が、本試験参加時の適格性基準として用いた発作頻度と比較して本剤投与期間中に 50%以上相対的に減少した被験者 <u>探索的評価項目：</u> 期間で調整した HAE 発作頻度

表 2.7.3-1　CSL830 の有効性を評価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	相 試験デザイン	実施国及び 実施医療機関数 (N)	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	有効性の主要評価項目 及び副次評価項目
3003 試験 Module 5.3.5.2 完了	第 3 相 多施設共同、 非盲検、 非ランダム化、 単一群試験	日本（10）	日本人被験者を対象とした HAE 発作の予防に対する本剤皮下投与の有効性及び薬物動態を評価する。	対象集団： HAE 1 型又は 2 型を有する 9 例（女性 6 例／男性 3 例） 年齢の中央値（範囲）： 41 歳（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	主要評価項目： • 期間で調整した HAE 発作頻度 • 本剤治療期の Week 16 での最終投与後の C1-INH 活性 副次評価項目： • 導入期と比較した本剤治療期の 1 ヵ月あたりの HAE 発作頻度が 50%以上、70%以上及び 90%以上相対的に減少した被験者の割合 • 導入期と比較した本剤治療期の中等度又は重度の HAE 発作頻度の相対的減少 • 導入期と比較した本剤治療期の期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の相対的減少 • ベースライン時と比較した本剤治療期終了時点の被験者による AEQoL の総スコア及び領域別スコア • SGART 及び IGART のスコア分布

AEQoL=Angioedema Quality of Life；C1-INH=C1 インアクチベーター；C4=補体第 4 成分；CSR=総括報告書；HAE=遺伝性血管性浮腫；IGART=治験責任医師等による治療反応性の全般評価；N=実施国の実施医療機関数；PTIR=人年法による発現率；SGART=被験者による治療反応性の全般評価
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR; Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 3001 試験

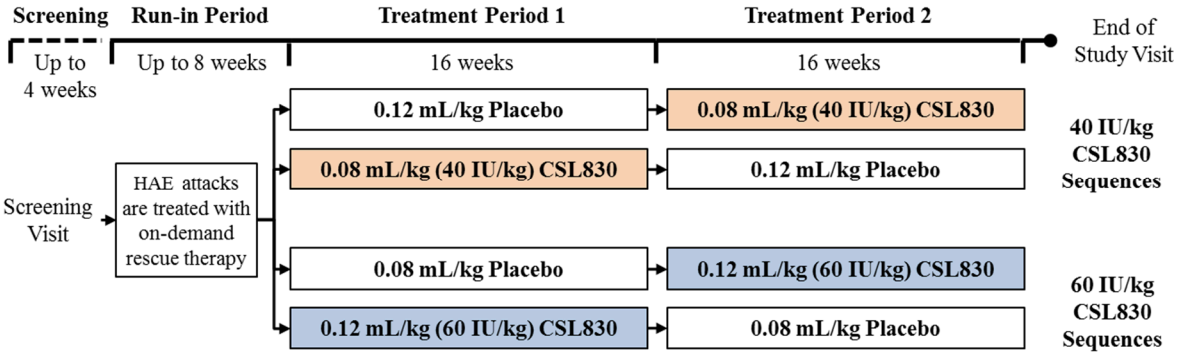
試験デザイン

概要

本試験は、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。本試験の主要目的は、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こと及び本剤を 2 用量で皮下投与したときの有効性を比較すること、副次目的は、本剤を 2 用量で皮下投与したときの有効性を特徴づけること及び本剤皮下投与の安全性及び忍容性を評価することである。

本試験は、スクリーニング期、導入期（Run-in Period）、治療期 1（Treatment Period 1）及び治療期 2（Treatment Period 2）の 4 パートで構成された（図 2.7.3-1）。治療期 2 の終了から 1 週間後の来院、又は試験中止時の来院を試験終了来院とした。個々の被験者が参加する試験期間は、最長 45 週間であった。

図 2.7.3-1 試験デザイン（3001 試験）



CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Figure 9-1

対象

本試験の対象集団は、生化学的に HAE 1 型又は 2 型と確定診断された（C1-INH 活性が 50%未満かつ C4 タンパク量が基準値未満）12 歳以上の男性又は女性被験者で構成された。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（**注**：スクリーニング前 3 ヵ月以内に HAE の予防治療として C1-INH を静脈内投与された被験者は、C1-INH の静脈内投与開始前の連続する 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）。また、HAE 発作が導入期への組入れ後 2 週間以内に 1 回以上又は導入期中の連続する 4 週間に 2 回以上発現した被験者をランダム化に適格とした。

ランダム化

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

- 40 IU/kg 投与シークエンス
  - プラセボ（0.12 mL/kg）を週 2 回 16 週間皮下投与後、
    本剤 40 IU/kg（0.08 mL/kg）を週 2 回 16 週間皮下投与
    又は
  - 本剤 40 IU/kg（0.08 mL/kg）を週 2 回 16 週間皮下投与後、
    プラセボ（0.12 mL/kg）を週 2 回 16 週間皮下投与
- 60 IU/kg 投与シークエンス
  - プラセボ（0.08 mL/kg）を週 2 回 16 週間皮下投与後、
    本剤 60 IU/kg（0.12 mL/kg）を週 2 回 16 週間皮下投与
    又は
  - 本剤 60 IU/kg（0.12 mL/kg）を週 2 回 16 週間皮下投与後、
    プラセボ（0.08 mL/kg）を週 2 回 16 週間皮下投与

用法・用量

クロスオーバーしたいずれの治療期でも治験薬を週 2 回 16 週間皮下投与した。規定のトレーニング後、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。注射部位には腹部を推奨した。

規定された治験薬の投与日時の前 24 時間以内にレスキュー薬としての C1-INH の投与が必要となった場合には、治験薬の投与を最長 24 時間遅らせて実施することが認められた。

盲検化

被験者に割り当てた治験薬の用量及び投与順序について、治験責任医師、実施医療機関のスタッフ及び被験者を盲検化した。盲検性を維持するため、40 IU/kg 投与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 つの異なる容量を用いることで、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。

レスキュー薬

使用するレスキュー薬は治験責任医師が選択、決定することとした。治験実施計画書には規定しなかったが、Berinert が承認されている国では、レスキュー薬として C1-INH を選択した被験者には必要に応じて Berinert を提供した。Berinert は、HAE 発作の急性期治療のレスキュー薬として、導入期、治療期 1 及び治療期 2 の期間中はいつでも静脈内投与可能とした。また、他

の人血漿由来又は遺伝子組換え C1-INH、イカチバント、ecallantide 及び新鮮凍結血漿もレスキュー薬として使用可能とした。

患者日誌

電子患者日誌を用いて、毎日記録する HAE 症状（解剖学的部位及び重症度）、レスキュー薬の使用、治験薬投与の詳細、注射部位反応の発現など被験者が記録したリアルタイムなデータを収集した。被験者は以下の定義により HAE 症状の重症度を評価した。

- 軽度：通常の日常生活動作に支障を来さない症状
- 中等度：通常の日常生活動作に支障を来す症状
- 重度：通常の日常生活動作を妨げる症状

HAE 発作

HAE 発作は治験責任医師が報告した。各試験来院時に、治験責任医師は電子患者日誌、関連する病歴（診療記録を含む）及び被験者が提供するその他の情報を確認した。医学的判断及び HAE 発作報告ガイドラインに基づき、治験責任医師は HAE 発作の開始日／終了日、発作が認められたすべての解剖学的部位及び症状の最高重症度を電子症例報告書に記録した。各 HAE 発作の前後には、無発作日があることを必須とした。

有効性の評価項目

本試験の主要評価項目は期間で調整した HAE 発作頻度であった。本文書ではこのデータを 1 ヵ月あたりの HAE 発作回数として示す（2.7.3.3.2.1）。

有効性の副次評価項目を以下に示す。

- 本剤投与中のレスポンダーの割合。レスポンダーは、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被験者と定義した。
- 期間で調整したレスキュー薬の使用頻度

探索的評価項目を以下に示す。

- HAE 発作の平均重症度
- 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
- IGART
- 期間で調整した HAE 症状の発現日数
- SGART
- その他の患者報告アウトカム指標（European Quality of Life-5 Dimensions［EQ-5D］質問票、Work Productivity and Activity Impairment［WPAI］Questionnaire: General Health、Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication［TSQM］及び Hospital Anxiety and Depression Scale［HADS］）

薬物動態及び薬力学測定

採取した血液検体中の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量を測定し、薬物動態及び薬力学の評価に用いた（表 2.7.2-1）。

試験デザインの主要要素に関する考察

投与可能な実薬対照がなかったため、3001 試験ではプラセボを対照に用いた。本剤皮下投与と C1-INH 静脈内投与を比較する実薬対照試験を実施する場合、皮下注製剤と静注製剤を盲検化するダブルダミー法を用いる必要があり、静脈内投与及び皮下投与を週 2 回受けるという不必要な負担を被験者に強いることになる。被験者が効果のない治療へ曝露されることを最小限に留めるため、複数の方法（レスキュー薬の使用及び早期中止基準など）を採用した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 9.2）。

期間で調整した HAE 発作頻度は、前例に基づき（静注用 C1-INH は、この評価項目に基づき HAE 発作の長期予防を適応として承認された）3001 試験の主要評価項目として設定した。副次評価項目のレスポンダーの割合は、FDA の助言に基づき設定した。

主要評価項目（期間で調整した HAE 発作頻度）は HAE 患者間で大きく変動する可能性のある測定項目であったが、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った。この被験者内比較により、並行群間試験よりも少ない症例数かつ短い期間で治療効果の検出力を高めた。希少疾患患者を対象とする試験を実施する上での現実的な制限や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考慮し、試験デザインを設定した。

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）。したがって、各治療期の開始から 2 週間をウォッシュイン／ウォッシュアウト期間とし、有効性の評価項目の評価は各治療期の Week 3 から開始とした（評価期間は最長 14 週間であった）。

3001 試験で検討する本剤の用量は、2001 試験の結果に基づき設定した。2001 試験では、定常状態での C1-INH 活性トラフ値と本剤の体重調整用量に関連性があると考えられた。体重調整用量の薬物動態プロファイルのモデリング&シミュレーションでは、固定用量の投与法と比較して C1-INH 活性トラフ値の集団間のばらつきがわずかに低減されることが示唆された（Module 2.7.2.2.3）。ただし、体重の分布範囲の上限及び下限では、体重調整用量でより一貫性のある曝露量が得られた。40 IU/kg（体重 75 kg で 3,000 IU に相当）週 2 回の投与法により、定常状態での C1-INH 活性トラフ値の平均値は正常値の約 40%以上を達成できると考えられた。60 IU/kg（体重 75 kg で 4,500 IU に相当）週 2 回の投与法では、定常状態での C1-INH 活性トラフ値の平均値は正常値の約 60%を達成できると考えられた。

試験の結果

被験者背景

115 例から同意／アセントを取得し、全例をスクリーニングした（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 10-1）。14 例がスクリーニング期の選択基準を満たさず、導入期への組入れに不適格となった。導入期に組み入れた 101 例のうち、11 例が導入期の選択基準を満たさず、治療期への組入れに不適格となった。90 例が導入期を完了し、4 つの投与シークエンスのいずれかにランダム化された（Intent-to-treat [ITT] Population）。45 例を 40 IU/kg 投与シークエンス、45 例を 60 IU/kg 投与シークエンスにランダム化した。治療期 1 では ITT Population の 90 例全例が盲検下で治験薬を投与された（Safety Population）。3001 試験に参加した被験者の内訳を図 2.7.3-4 に示す。

11 例が試験を中止し、79 例が試験を完了した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.1）。8 例（本剤投与中：4 例、プラセボ投与中：4 例）は治療期 1 に試験を中止し、治療期 2 には移行しなかった。3 例（すべてプラセボ投与中）は治療期 2 に試験を中止した。中止理由は、有害事象（3 例）、同意撤回（3 例）、有効性の欠如（2 例）、治療方法の非遵守（2 例）及び医師の判断（1 例）であった。詳細は Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 10.1 を参照のこと。

ITT Population の 90 例のうち、60 例（66.7%）が女性、84 例（93.3%）が白人であった（表 2.7.3-4）。ITT Population の年齢の中央値（範囲）は 40（12～72）歳であった。年齢の中央値は、60 IU/kg 投与シークエンス（35 歳）よりも 40 IU/kg 投与シークエンス（43 歳）で高かった。7 例が 17 歳以下（範囲：12～17 歳）、7 例が 65 歳以上（範囲：65～72 歳）であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Listing 16.2.3）。性別、人種、体重及び体格指数は 40 IU/kg 投与シークエンスと 60 IU/kg 投与シークエンスで同様であった。

ITT Population の 90 例全例で HAE の病型（1 型又は 2 型）が生化学的診断によってランダム化の前に確定された（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.3.2.1）。HAE 1 型及び 2 型（治験責任医師の報告に基づく）の割合は、40 IU/kg 投与シークエンスと 60 IU/kg 投与シークエンスで同様であり、HAE 患者の一般集団と一致していた。

有効性

主要評価項目

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 発作頻度がプラセボ投与と比較して有意に減少した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.1.1）。40 IU/kg 投与では、発作頻度の平均値がプラセボ投与の 3.61 回／月から 1.19 回／月に減少（$p<0.001$）した。60 IU/kg 投与では、発作頻度の平均値がプラセボ投与の 4.03 回／月から 0.52 回／月に減少（$p<0.001$）した。

全体で、HAE 発作は本剤投与の 51 例に 216 回、プラセボ投与の 82 例に 975 回発現した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.1.9）。発作が発現した被験者数と発作回数は、いずれのプラセボ投与でも同程度であった（高容量プラセボ：40 例／503 回、低容量プラセボ：42 例

／472 回）。40 IU/kg、60 IU/kg いずれの投与でも、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は、40 IU/kg を投与された被験者の半数未満（40 IU/kg：26 例／145 回、60 IU/kg：25 例／71 回）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 5.3.5.1, Study 3001 CSR Post Hoc Table 14.2.1.13）。60 IU/kg 投与シークエンスでは、プラセボ投与下で 9 例に喉頭部発作が発現したが、本剤投与下で喉頭部発作が発現した被験者はいなかった。また、40 IU/kg 投与シークエンスでは、プラセボ投与下で 16 例に喉頭部発作が発現したが、本剤投与下では 5 例に喉頭部発作が発現した。

副次評価項目

期間で調整した HAE 発作頻度が本剤投与でプラセボ投与と比較して 50%以上相対的に減少した被験者をレスポンダーと定義した。レスポンダーの割合（95%信頼区間［CI］）は、82.9% [73.4%, 89.5%]であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.2.1）。レスポンダーの割合は、40 IU/kg 投与（76.2% [61.5%, 86.5%]）よりも 60 IU/kg 投与（90.0% [76.9%, 96.0%]）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%以上相対的に減少した被験者の割合も、40 IU/kg 投与（66.7% [51.6%, 79.0%]及び 42.9% [29.1%, 57.8%]）よりも 60 IU/kg 投与（82.5% [68.1%, 91.3%]及び 57.5% [42.2%, 71.5%]）で高かった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.2.7）。

本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により、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 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.3.1）。40 IU/kg 投与では、レスキュー薬の使用頻度の平均値がプラセボ投与の 5.55 回／月から 1.13 回／月に減少した。60 IU/kg 投与では、レスキュー薬の使用頻度の平均値がプラセボ投与の 3.90 回／月から 0.32 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 40 IU/kg 投与より 71.7%低かった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 14.4）。レスキュー薬の使用頻度は、60 IU/kg を投与された被験者の 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。

探索的評価項目

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 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.6.1）。

全体で、重度の HAE 発作は、本剤投与で 13 例に 52 回、プラセボ投与で 64 例に 252 回発現した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.6.1）。重度の発作が発現した被験者数はいずれのプラセボ投与でも同程度であったが、重度の発作の合計発現回数は高容量プラセボ（33 例／146 回）よりも低容量プラセボ（31 例／106 回）で少なかった。重度の発作が発現した被験者数及び合計発現回数は、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 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.4.1）。

被験者が記録したデータに基づく期間で調整した HAE 症状の発現日数の解析結果は、治験責任医師報告データに基づく期間で調整した HAE 発作頻度の解析結果を支持している（2.7.3.3.2.7）。

IGART 及び SGART による評価で「著明な改善」又は「中等度の改善又は著明な改善」がみられた被験者の割合は、プラセボと比較して本剤で高かった（2.7.3.3.2.6）。患者報告アウトカム指標の結果により、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（2.7.3.3.2.8）。したがって、本剤は、公表文献で特定されている HAE の疾病負担の一部を大きく低減させる可能性がある。

薬物動態及び薬力学

本剤の皮下投与により HAE 被験者の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量が上昇した。これらはいずれも 40 IU/kg から 60 IU/kg まで用量依存的に上昇した。定常状態には Week 3 までに到達したと考えられ、Week 3 から Week 14 まで一貫した活性やタンパク量が認められた。

3001 試験の薬物動態及び薬力学解析の詳細は Module 2.7.2.2.3 and Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 11.4.4 に示す。

安全性：曝露状況

本剤及びプラセボへの曝露期間は同程度であった。40 IU/kg 投与シークエンスにランダム化された被験者の本剤及びプラセボへの曝露期間の平均値は、それぞれ 16.3 週間及び 15.5 週間であった。また、60 IU/kg 投与シークエンスにランダム化された被験者の本剤及びプラセボへの曝露期間の平均値は、それぞれ 16.0 週間及び 15.1 週間であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.5.1）。詳細については Module 2.7.4.1.2.2 を参照のこと。

結論

3001 試験では、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が示され、本試験の主要目的が達成された。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 発作頻度はプラセボと比較して統計的に有意に減少した。本試験では有効性の副次目的も達成された。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 50%以上相対的に減少したレスポンダーの割合の 95% CI 下限値は、予め規定した基準である 33%を上回った。また、プラセボと比較して、期間で調整したレスキ

ュー薬の使用頻度が本剤投与により減少した。すべての有効性の評価項目で用量反応がみられ、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で高い有効性がみられた。

2.7.3.2.2 3002 試験

試験デザイン

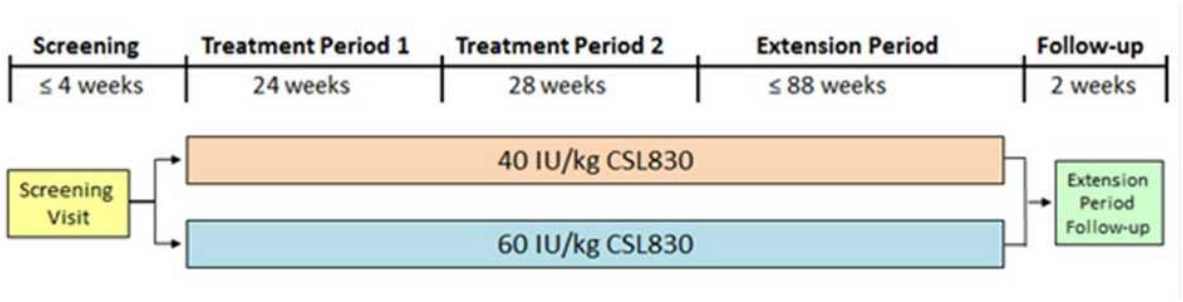
概要

本試験は、HAE の予防を目的として本剤を長期（1 年以上）皮下投与したときの安全性及び有効性を検討する、第 3b 相、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験である。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。本試験の主要目的は、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ことであった。本剤皮下投与の有効性は、副次目的及び探索的目的として評価した。

本試験は、治療期 2 期で構成された（図 2.7.3-2）。治療期 1（Treatment Period 1）は 24 週間の固定用量期であった。治療期 2（Treatment Period 2）は 28 週間の用量調整期であり、個別に長期予防を最適化することが可能であった。個々の被験者が参加する試験期間は、最長 58 週間（適格性の評価及び追跡調査を含む）であった。また、治療期 2 を完了した米国の被験者は、最長 88 週間の任意の継続投与期（Extention Period）で本剤投与を非盲検で継続することができた。継続投与期により、長期の安全性、有効性、薬物動態／薬力学及び生活の質（QoL）（HAE の影響の調査を目的とした質問票など）の補足的なデータを得ることができた。参加被験者の試験期間（適格性の評価及び追跡調査を含む）は最長 146 週間であった。

3002 試験に組み入れた被験者を継続例、中断例又は未投与例に分類した（用語の定義を参照）

図 2.7.3-2 試験デザイン（3002 試験）



CSR = Clinical Study Report.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Figure 9-1

対象

3002 試験では、年齢基準の下限を 6 歳とした以外は、3001 試験と同様の対象とした（2.7.3.2.1, 対象）（**注：**HAE 1 型又は 2 型の診断及びスクリーニング前 3 ヵ月以内の HAE 発作

頻度は、3002 試験では未投与例でのみ確認し、継続例及び中断例については 3001 試験で確認した)。

ランダム化

3002 試験は 3001 試験の実施中に開始した。継続例及び中断例については、3002 試験でも 3001 試験で割り当てられた治療の盲検性を維持したままランダム化した。

適格被験者を 40 IU/kg 投与又は 60 IU/kg 投与のいずれかに 1：1 でランダム化した。継続例、中断例及び未投与例が 2 用量に均等に分布するよう、組入れ時の分類によって層別割付けを行った（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 9.4.3)。

用法・用量

規定のトレーニング後、試験期間を通して被験者又はその介護者が本剤を週 2 回皮下投与した。注射部位には腹部を推奨した。

固定用量期である治療期 1 では、4 週間の評価期間中に 12 回以上発作が発現した被験者に対して、20 IU/kg ずつ（最大 80 IU/kg まで）漸増可能とした。Week 25 来院から始まる治療期 2 では、8 週間の評価期間中に HAE 発作が 3 回以上発現した被験者に対して、20 IU/kg ずつ（最大 80 IU/kg まで）漸増可能とした。継続投与期には、治療期 2 で示した規定に従い 20 IU/kg ずつ（最大 80 IU/kg まで）漸増可能とした。

本剤の漸増はすべて任意とし、適格被験者のみを対象とした。漸増後の用量の評価期間は、用量安定後（本剤の投与開始又は増量後の 2 週間後）に開始した。

盲検化

3002 試験は、非盲検試験として実施した。

レスキュー薬

3001 試験と同様、HAE 発作の急性期治療としてのレスキュー薬の使用は常時可能とした（2.7.3.2.1, レスキュー薬)。

患者日誌

3001 試験と同様、電子患者日誌を用いて被験者が記録したリアルタイムなデータを収集した（2.7.3.2.1, 患者日誌)。

HAE 発作

3001 試験と同様、治験責任医師が HAE 発作を報告した（2.7.3.2.1, HAE 発作)。

有効性の評価項目

主要評価項目は安全性の評価に関するものであり、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、入院を要した HAE 発作、重度の注射部位反応、本剤との因果関係ありと判定された重篤な有害事象及び抗 C1-INH 抗体の PTIR とした。

有効性の副次評価項目を以下に示す。

- レスポンダーの割合。レスポンダーは、期間で調整した HAE 発作頻度が、本試験参加時の適格性基準として用いた発作頻度と比較して本剤投与期間中に 50%以上相対的に減少した被験者と定義した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 9.3.1 [Inclution Criterion 5]）。
- 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

有効性の探索的評価項目を以下に示す。

- 期間で調整した HAE 発作頻度。本文書ではこのデータを 1 ヵ月あたりの発作回数として示す（2.7.3.3.2.1.2）。
- 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
- 期間で調整した 1 ヵ月あたりの HAE 症状の発現日数
- IGART
- SGART
- その他の患者報告アウトカム指標（EQ-5D、WPAI、TSQM 及び HADS）
- 以下の被験者の割合
  - 本剤を増量しなかった被験者
  - 本剤を 1 回増量した被験者
  - 本剤を 2 回増量した被験者
  - 有効性の欠如により試験への参加を中止した被験者
- ランダム化から本剤の初回増量までの期間
- ランダム化から本剤の 2 回目増量までの期間

薬物動態及び薬力学測定

C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量を評価するための血液検体を採取した（表 2.7.2-1）。

試験の結果

被験者背景

131 例から同意／アセントを取得し、本試験への適格性を評価した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 10-1）。5 例が適格性基準を満たさず、ランダム化されなかった。126 例を組み入れ（ITT Population）、63 例を 40 IU/kg 投与、63 例を 60 IU/kg 投与にランダム化した。被験者の内

訳は、各群共に、継続例 6 例、中断例 26 例及び未投与例 31 例であった。ITT Population の 126 例全例が本剤を投与された（Safety Population）。3002 試験の被験者の内訳を図 2.7.3-4 に示す。

110 例が試験を完了し、16 例が試験を中止した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.1.1）。試験中止の内訳は、治療期 1 で 9 例（40 IU/kg 投与：5 例、60 IU/kg 投与：4 例）、治療期 2 で 6 例（40 IU/kg 投与：3 例、60 IU/kg 投与：3 例）、継続投与期で 1 例（60 IU/kg 投与）であった。中止理由は、有害事象（4 例）、同意撤回（8 例）及び妊娠（4 例）であった。詳細は Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 10.1 を参照のこと。

9 例が本剤を増量した。60 IU/kg 投与の 2 例が 80 IU/kg に増量した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.1.1 and Listing 16.2.5.2）。40 IU/kg 投与で増量した 7 例のうち、5 例は 40 IU/kg から 60 IU/kg に 1 回増量、2 例は 40 IU/kg から 60 IU/kg、60 IU/kg から 80 IU/kg に 2 回増量した。

ITT Population の 126 例のうち、76 例（60.3%）が女性、121 例（96.0%）が白人であった（表 2.7.3-4）。ITT Population の年齢の中央値（範囲）は 41（8～72）歳であった。10 例が 17 歳以下（範囲：8～16 歳、うち 3 例が 12 歳未満）、10 例が 65 歳以上（範囲：65～72 歳）であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.4.1）。年齢、性別、人種、体重及び体格指数は、40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与で同様であった。

3001 試験で本剤が投与された被験者（継続例及び中断例）及び過去に投与されていない被験者（未投与例）の人口統計学的特性はおおむね類似しており、試験対象集団全体と一致していた（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.2.2）。

ITT Population 126 例全例がランダム化の前に HAE 1 型又は 2 型の生化学的確定診断を受けていた（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.3.2.1）。HAE 1 型及び 2 型（治験責任医師の診断に基づく）の割合は、40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与で同様であり、HAE 患者の一般集団と一致していた。

有効性

副次評価項目

期間で調整した HAE 発作頻度が、本試験参加時の適格性基準として用いた発作頻度と比較して本剤投与期間中に 50%以上相対的に減少したレスポンダーの割合（95% CI）は、40 IU/kg 投与で 93.5% [84.6%, 97.5%]、60 IU/kg 投与で 91.7% [81.9%, 96.4%]であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.1.1）。

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 79.4%、60 IU/kg 投与で 85.7%であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.2.1）。HAE 発作回数の減少の平均値は、40 IU/kg 投与で 6.82 回、60 IU/kg 投与で 6.83 回であった。

探索的評価項目

1 ヵ月あたりの発作回数としたとき、期間で調整した HAE 発作頻度の平均値は、40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与のいずれでも 0.45 回／月であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.6.1）。

無発作の被験者の割合は、曝露期間の最大値が 2.5 年を超える試験期間を通して、40 IU/kg 投与で 34.9%、60 IU/kg 投与で 44.4%であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.6.1）。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 投与でそれぞれ 5 例が Month 31 に移行した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.6.2）。

治療期 1 では 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 又は継続投与期では 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。本試験期間中に増量した 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）（表 2.7.3-2）。2 例は増量後も HAE 発作頻度に変化はなかった。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。

表 2.7.3-2　本剤を増量した被験者の期間で調整した HAE 発作頻度（回／日）（3002 試験）

	40 IU/kg CSL830			60 IU/kg CSL830			80 IU/kg CSL830		
		HAE Attacks			HAE Attacks			HAE Attacks	
Subject Number	Evaluation Period (days)	(n)	(Number / Day)	Evaluation Period (days)	(n)	(Number / Day)	Evaluation Period (days)	(n)	(Number / Day)
Randomized to 40 IU/kg CSL830									
[redacted]082-1001	45	12	0.267	293	3	0.010	-	-	-
[redacted]082-1003	185	18	0.097	152	14	0.092	-	-	-
[redacted]083-1003	182	23	0.126	155	2	0.013	-	-	-
[redacted]027-1001	182	18	0.099	98	6	0.061	44	1	0.023
[redacted]228-0004	238	9	0.038	185	8	0.043	513	19	0.037
[redacted]243-0004	238	6	0.025	658	1	0.002	-	-	-
[redacted]250-0001	182	11	0.060	626	3	0.005	-	-	-
Randomized to 60 IU/kg CSL830									
[redacted]223-0002	-	-	-	549	50	0.091	371	20	0.054
[redacted]228-1001	-	-	-	604	14	0.023	243	1	0.004

CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; n = number of HAE attacks.
Note: HAE attacks that occurred within the first 2 weeks after starting treatment with each dose of CSL830 were not counted because this was a prespecified wash in period. Hereditary angioedema attacks that occurred after up-titration were attributed to the actual dose administered at the time of the attack, and not to the randomized treatment.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 11-9

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 0.26 回／月、60 IU/kg 投与で 0.31 回／月であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.4.1）。

期間で調整した HAE 症状の発現日数の平均値（標準偏差［SD］）は、40 IU/kg 投与で 1.33（4.307）日／月、60 IU/kg 投与で 0.73（1.431）日／月であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.5）。

試験終了来院時（Week 53/Week 88）には、IGART 及び SGART による評価の結果、大部分の被験者に「著明な改善」がみられた（IGART：40 IU/kg 投与で 81.0%、60 IU/kg 投与で 76.2%、SGART：40 IU/kg 投与で 68.3%、60 IU/kg 投与で 63.5%）（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.12 及び Table 14.2.11）。

薬物動態及び薬力学

本剤の皮下投与により HAE 被験者の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量が上昇した。これらは 60 IU/kg でより上昇しており、用量依存性を示した。

3002 試験の薬物動態及び薬力学解析の詳細は Module 2.7.2.2.4 and Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 11.4.4 に示す。

安全性：曝露状況

曝露期間の平均値は、増量の有無にかかわらず、40 IU/kg 投与（1.3 年）と 60 IU/kg 投与（1.4 年）で同程度であった。曝露期間の最大値はいずれの用量でも 2.5 年超であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.4.1）。詳細は Module 2.7.4.1.2.2 を参照のこと。

結論

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検討結果は、HAE 発作の長期予防を目的とした本剤皮下投与の有効性を裏付けるものであり、本剤の効果は 2 年を超えて維持されることが示唆された。

2.7.3.2.3　3003 試験

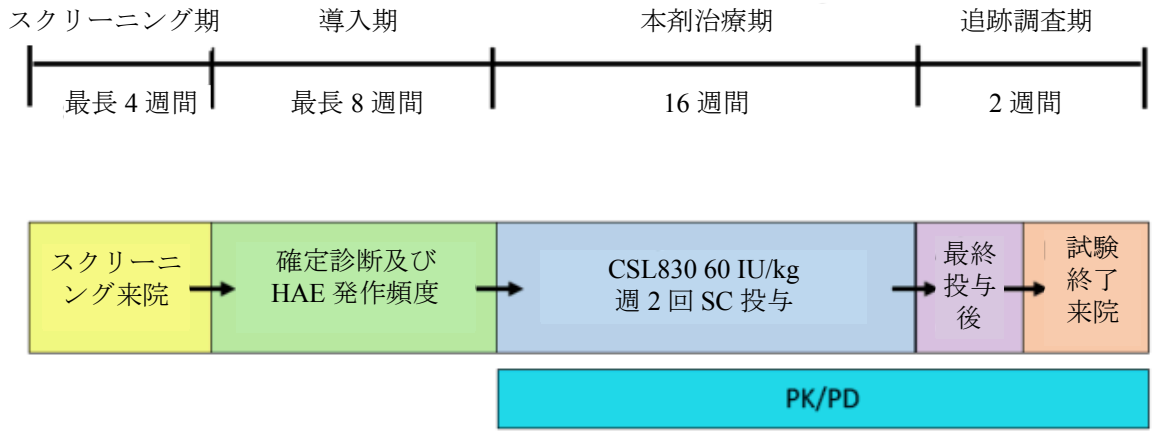
試験デザイン

概要

本試験は、HAE 1 型又は 2 型を有する日本人被験者を対象とした HAE 発作の予防に対する本剤皮下投与の有効性、薬物動態／薬力学及び安全性を評価する第 3 相、多施設共同、非盲検、非ランダム化、単一群試験である。本試験の主要目的は、HAE 発作の予防に対する本剤皮下投与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を特徴づけること、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示すこと、被験者による AEQoL 評価、SGART 及び IGART を実施することであった。

本試験は本邦で実施した。本試験はスクリーニング期、導入期、治療期及び追跡調査期の 4 パートで構成された（図 2.7.3-3）。本剤の最終投与から約 2 週間後の来院、又は試験中止時の来院を試験終了来院とした。個別の被験者の試験期間は最長 30 週間であった。

図 2.7.3-3　試験デザイン（3003 試験）



CSR=総括報告書；IU=国際単位；HAE=遺伝性血管性浮腫；PD=薬力学；PK=薬物動態；SC=皮下
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Figure 9-1

対象

本試験は、HAE 1 型又は 2 型の確定診断を受けている 12 歳以上の男性又は女性を対象とした。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 回以上発現したことを必須とした（**注：**スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に HAE の予防治療を受けた被験者は、予防治療の開始前 3 ヵ月以内の連続する 2 ヵ月間に HAE 発作が 4 回以上記録されていればよいこととした）。また、HAE 発作が導入期への組入れ後 2 週間以内に 1 回以上又は導入期中の連続する 4 週間に 2 回以上発現した被験者を治療期への組入れに適格とした。

ランダム化

3003 試験は単一群デザインであるため、ランダム化しなかった。

用法・用量

本剤 60 IU/kg を週 2 回 16 週間皮下投与した。規定のトレーニング後、試験期間を通して被験者又は被験者の介護者が本剤を投与した。注射部位には腹部を推奨した。

盲検化

3003 試験は、非盲検試験として実施した。

レスキュー薬

使用するレスキュー薬の種類は治験責任医師が決定することとし、治験実施計画書には規定しなかった。HAE 発作の急性期治療に対し、ベリナート P 静注用 500 やイカチバントなどの承認薬は、導入期及び本剤治療期の間は常時、レスキュー薬として使用可能とした。

患者日誌

HAE 症状の有無、前回来院後に発現した副作用、本剤の投与日時及び投与量並びにレスキュー薬の使用状況を記録するため、導入期及び本剤治療期の各来院時に紙の患者日誌を被験者に提供した。

HAE 発作

HAE 発作は治験責任医師が報告した。各試験来院時に、治験責任医師は患者日誌、関連する病歴（診療記録を含む）及び被験者が提供するその他の情報を確認した。医学的判断及び HAE 発作報告規定に基づき、治験責任医師が HAE 発作の開始／終了日時、発作が認められたすべての解剖学的部位、症状の最高重症度及びレスキュー薬の使用を電子症例報告書に報告した。

有効性の評価項目

本試験の有効性の主要評価項目は期間で調整した HAE 発作頻度とし、1 ヵ月あたりの発作回数として示した（2.7.3.3.2.1）。

有効性の副次評価項目を以下に示す。

- 導入期と比較した本剤治療期の 1 ヵ月あたりの HAE 発作頻度が、50%以上、70%以上及び 90%以上相対的に減少した被験者の割合
- 導入期と比較した本剤治療期の中等度又は重度の HAE 発作頻度の相対的減少
- 導入期と比較した本剤治療期の期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の相対的減少
- ベースライン時と比較した本剤治療期終了時点の被験者による AEQoL の総スコア及び領域別スコア
- IGART スコアの分布
- SGART スコアの分布

薬物動態及び薬力学測定

C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量を評価するための血液検体を採取した（表 2.7.2-1）。

試験デザインの主要な構成要素に関する考察

本試験の治験実施計画書の作成にあたり、PMDA の助言を考慮した。試験デザインは、海外ピボタル試験である 3001 試験に基づいており、3001 試験で認められた有効性、薬物動態及び安

全性プロファイルを本試験に組み入れた日本人被験者で確認することを目的とした。また、3001 試験と同様に、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。3001 試験とは異なり、非盲検試験である本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、その有効性が既に外国人患者で確認されていたためである。こうした知見から、本剤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、日本人被験者での本剤の治療効果は、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。本試験では、ピボタル試験である 3001 試験と同様に、本剤 60 IU/kg を週 2 回 16 週間投与した。

試験の結果

被験者背景

被験者 10 例から同意／アセントを取得した。全例をスクリーニングし、導入期に組み入れた（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.1.1）。導入期に組み入れた 10 例のうち、1 例が本剤治療期の適格性基準を満たさなかった。9 例が導入期を完了し、本剤治療期に移行して本剤を投与された。また、9 例全例が本剤治療期を完了し、全例をすべての解析対象集団（Full Analysis Set、Per Protocol Analysis Set、Safety Analysis Set、Quality of Life Analysis Set、PK Analysis Set、PD Analysis Set）に含めた。3003 試験の被験者の内訳を図 2.7.3-5 に示す。

Full Analysis Set の 9 例全例が日本人であり、6 例（66.7%）が女性であった。年齢の中央値（範囲）は 41.0（1[redacted]～5[redacted]）歳であった（表 2.7.3-4）。Full Analysis Set の 9 例全例が HAE 1 型又は 2 型の確定診断を受け、大部分（8 例［88.9%］）が HAE 1 型であった（表 2.7.3-6）。

有効性

期間で調整した HAE 発作頻度及びこれに基づく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（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 9.7.10）。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 日のいずれか早い時点までの期間とした。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。有効性の主な結果を被験者別に表 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-3　主な有効性の評価項目の結果一覧（3003 試験）

Subject ID	Sex / Age	HAE Type	HAE Attacks [a]		Reduction in HAE Attacks [a, b]				Relative Reduction in Time-normalized Number of Uses of Rescue Medication [b] (%)
			Run-in Period	CSL830 Treatment Period	Absolute	Relative (%)	≥ 50% (Responder)	≥ 70% / ≥ 90% / 100%	
[redacted]137-0001	F / 1[redacted]	I	2.77	1.32	1.44	52.17	Yes	No / No / No	28.26
[redacted]138-0001	F / 2[redacted]	I	4.35	0.65	3.69	84.95	Yes	Yes / No / No	69.89
[redacted]141-0001	F / 4[redacted]	I	4.35	0	4.35	100	Yes	Yes / Yes / Yes	100
[redacted]141-0002	F / 4[redacted]	I	5.64	0	5.64	100	Yes	Yes / Yes / Yes	100
[redacted]143-0001	F / 4[redacted]	I	4.35	0	4.35	100	Yes	Yes / Yes / Yes	100
[redacted]137-0002	F / 5[redacted]	I	2.90	0	2.90	100	Yes	Yes / Yes / Yes	100
[redacted]086-0001	M / 2[redacted]	I	3.58	0	3.58	100	Yes	Yes / Yes / Yes	100
[redacted]142-0001	M / 3[redacted]	I	3.26	0	3.26	100	Yes	Yes / Yes / Yes	100
[redacted]086-0002	M / 5[redacted]	II	2.03	0.68	1.35	66.67	Yes	No / No / No	66.67

CSR = Clinical Study Report; F = female; HAE = hereditary angioedema; M = male.

[a] Time-normalized number of HAE attacks per month.

[b] Reduction during the CSL830 Treatment Period compared with the Run-in Period.

Source: Module 5.2.5.2, Study 3003 CSR Listing 16.2.6.1, Listing 16.2.4.3

主要評価項目

本剤 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により、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すべての被験者で大幅に減少した（表 2.7.3-3）。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／月に減少した（発作回数の平均値［SD］で 3.40［1.379］回／月減少）（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.1.1.1）。

副次的評価項目

すべての被験者がレスポンダー（導入期と比較して、本剤治療期の期間で調整した HAE 発作頻度が 50%以上相対的に減少した被験者）であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.2.1.1）。本剤治療期中、6 例（66.7%）は無発作であった（1 ヵ月あたりの HAE 発作回数が導入期と比較して 100%相対的に減少）。期間で調整した HAE 発作頻度が 70%以上及び 90%以上相対的に減少した被験者は、それぞれ 7 例（77.8%）及び 6 例（66.7%）であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.2.1.2）。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 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.2.1.3）。

HAE 発作の重症度については、最長 8 週間の導入期中に 8 例（88.9%）に中等度又は重度の HAE 発作が 17 件発現した。最長 16 週間の本剤治療期中には 3 例（33.3%）のみに HAE 発作が 8 件発現したが、最高重症度はすべて中等度であり、重度の発作は報告されなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.1.1.4）。導入期と比較した本剤治療期の期間で調整した 1 ヵ月あたりの中等度又は重度の HAE 発作頻度は、平均値（SD）で 88.8%（16.06%）相対的に減少（相対的減少の中央値：100%）した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.2.2.2）。

本剤 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により、本剤治療期のレスキュー薬の使用頻度がすべての被験者で導入期と比較して減少した（表 2.7.3-3）。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は、平均値（SD）で 85.0%（25.33%）相対的に減少（相対的減少の中央値：100%）した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.2.3.2）。

Week 16 時点での IGART 及び SGART の評価の結果、すべての被験者の治療反応性が「中等度の改善又は著明な改善」であり、大部分が「著明な改善」（SGART：66.7%、IGART：88.9%）であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.4.2, Table 14.2.4.3）。AEQoL 質問票の 4 領域すべてで本剤治療期終了時点のスコアがベースライン時から 11 ポイント以上減少し、臨床的に意義のある QoL の改善（6 ポイント以上の減少と定義［Weller et al, 2016］）が示された（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.4.1）。総スコアは、平均値（SD）でベースライン時から本剤治療期終了時点まで 24.0（22.90）ポイント減少した。領域別のスコアでは、16 週間の治療期終了時点では、平均値（SD）で「機能」が 27.8（30.80）ポイント、「疲労／気分」が 11.1（22.61）ポイント、「恐怖／羞恥」が 36.1（27.16）ポイント、「栄養」が 12.5（22.53）ポイント減少した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.4.1）。

薬物動態及び薬力学

本剤の皮下投与により日本人 HAE 被験者の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量が上昇した。これらはいずれも Week 3 には定常状態に達したと考えられ、Week 3 から Week 16 まで一貫した活性やタンパク量がみられた。また、これらはいずれも試験終了来院時にはベースラインレベルの減少傾向がみられた（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Figure 14.2.3.1, Figure 14.2.3.2, Figure 14.2.3.3, Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2, Table 14.2.3.3）。

本剤 60 IU/kg を週 2 回 16 週間皮下投与し、最終投与後の C_{trough} の平均値は 59.8%、$AUC_{0\text{-}tau}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値はそれぞれ 5,320 及び 13,100 h*%であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.1.2）。

3003 試験の薬物動態及び薬力学解析の詳細は Module 2.7.2.2.5 及び Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 11.5 に示す。

安全性：曝露状況

曝露期間の平均値は 15.7 週間（中央値：15.7 週間）であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.1.5.1）。詳細は Module 2.7.4.1.2.2 に示す。

結論

3003 試験では、HAE 発作の長期予防を目的として日本人被験者に本剤 60 IU/kg を週 2 回皮下投与したときの有効性が示された。有効性は、本剤投与により C1-INH 活性が上昇し、維持されたことでも裏付けられた。全体として、日本人被験者を対象とした 3003 試験の結果から、海外ピボタル試験である 3001 試験で認められた本剤の有効性、薬物動態及び安全性プロファイルが確認された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 対象集団

被験者背景は 3001 試験と 3002 試験で類似していた。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、このため対象集団が類似した。

3001 試験と 3002 試験の対象集団はいずれも HAE 1 型又は 2 型の生化学的確定診断を受けた男性及び女性被験者で構成された。年齢基準の下限は、3001 試験で 12 歳、3002 試験で 6 歳であった。いずれの試験でも、被験者は、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。また、3001 試験では、HAE 発作が導入期への組入れ後 2 週間以内に 1 回以上又は導入期中の連続する 4 週間に 2 回以上発現した被験者をランダム化に適格とした。

3003 試験の被験者背景は、海外試験である 3001 試験及び 3002 試験と類似していた。3003 試験の対象集団は、HAE 1 型又は 2 型の確定診断を受けた男性及び女性被験者で構成された。年

齢基準の下限は 12 歳であった。3001 試験と同様に、3003 試験の被験者は、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。また、HAE 発作が導入期への組入れ後 2 週間以内に 1 回以上又は導入期中の連続する 4 週間に 2 回以上発現した被験者を本剤治療期への組入れに適格とした。

2.7.3.3.1.1 被験者背景

3001 試験では、女性が 66.7%、白人が 93.3%であった。3002 試験では、女性が 60.3%、白人が 96.0%であった。年齢の中央値（範囲）は、3001 試験で 40.0（12～72）歳、3002 試験で 41.0（8～72）歳であった。組み入れた被験者の最少年齢は、3001 試験で 12 歳、3002 試験で 8 歳であった（表 2.7.3-4）。

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 試験の被験者背景と類似していた。3003 試験では、女性が 66.7%であった。年齢の中央値（範囲）は 41.0（1[redacted]～5[redacted]）歳、組み入れた被験者の最少年齢は 1[redacted]歳であった（表 2.7.3-4）。

総合すると、3001 試験、3002 試験及び 3003 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（Zuraw et al, 2010；Zuraw and Kalfus, 2012；Bernstein et al, 2014；Busse et al, 2015）。

表 2.7.3-4 被験者背景（3001 試験、ITT Population；3002 試験、Safety Population；3003 試験、Full Analysis Set）

Parameter	Study 3001 [a] 40 IU/kg CSL830 Treatment Sequences (N = 45)	Study 3001 [a] 60 IU/kg CSL830 Treatment Sequences (N = 45)	Study 3001 [a] Overall (N = 90)	Study 3002 [b] 40 IU/kg CSL830 (N = 63)	Study 3002 [b] 60 IU/kg CSL830 (N = 70)	Study 3002 [b] ≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)	Study 3003 60 IU/kg CSL830 (N = 9)
Age (years)							
Mean (SD)	42.4 (14.41)	36.8 (14.92)	39.6 (14.85)	40.8 (14.96)	40.8 (16.01)	40.5 (15.56)	37.9 (11.43)
Min, Max	12, 67	14, 72	12, 72	8, 67	10, 72	8. 72	1[redacted] 5[redacted]
Median	43.0	35.0	40.0	43.0	41.5	41.0	41.0
Sex, n (%)							
Female	28 (62.2)	32 (71.1)	60 (66.7)	40 (63.5)	41 (58.6)	76 (60.3)	6 (66.7)
Male	17 (37.8)	13 (28.9)	30 (33.3)	23 (36.5)	29 (41.4)	50 (39.7)	3 (33.3)
Race, n (%)							
White	40 (88.9)	44 (97.8)	84 (93.3)	60 (95.2)	67 (95.7)	121 (96.0)	0
Black or African American	3 (6.7)	1 (2.2)	4 (4.4)	1 (1.6)	1 (1.4)	2 (1.6)	0
Asian [c]	1 (2.2)	0	1 (1.1)	0	1 (1.4)	1 (0.8)	9 (100.0)
Other	1 (2.2)	0	1 (1.1)	2 (3.2)	1 (1.4)	2 (1.6)	0
Weight (kg)							
Mean (SD)	83.0 (23.04)	80.2 (24.58)	81.6 (23.73)	86.1 (23.27)	84.9 (24.60)	85.2 (23.68)	68.7 (8.32)
Min, Max	50, 141	43, 157	43, 157	46, 143	29, 149	29, 149	57, 79
Median	80.2	78.0	78.1	87.2	80.0	83.0	74.0
BMI (kg/m^2)							
Mean (SD)	29.5 (7.31)	27.7 (6.81)	28.6 (7.09)	29.6 (6.92)	29.0 (7.43)	29.2 (7.23)	25.8 (3.15)
Min, Max	20, 47	16, 56	16, 56	17, 47	15, 54	15, 54	21.5, 30.0
Median	28.1	26.1	27.3	29.4	27.9	28.3	26.0

BMI = body mass index; CSR = Clinical Study Report; ITT = Intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.

[a] Treatment sequences in Study 3001 (ie, placebo → CSL830 and CSL830 → placebo) are combined.

[b] Approximately half (50.8%) of the subjects randomized in Study 3002 participated in Study 3001.

[c] All subjects in Study 3003 were Japanese.

Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in the respective treatment group.

Source: Module 5.2.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.2.1; Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.2.3; Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.1.2.1.

3002 試験では、小児被験者 10 例（12 歳未満：3 例、12～17 歳：7 例）が各投与にそれぞれ 5 例ランダム化され本剤を投与された（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 1.1 [Pediatrics]）。小児被験者 10 例の被験者背景を表 2.7.3-5 に示す。

表 2.7.3-5　3002 試験の小児被験者（17 歳以下）の被験者背景（ITT Population）

Parameter	40 IU/kg CSL830 (N = 5)	60 IU/kg CSL830 (N = 5)	≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 10)
Age (years) [a]			
Mean (SD)	12.6 (3.44)	14.0 (2.55)	13.3 (2.95)
Min, Max	8, 16	10, 16	8, 16
Median	14.0	15.0	14.5
Sex, n (%)			
Female	3 (60.0)	1 (20.0)	4 (40.0)
Male	2 (40.0)	4 (80.0)	6 (60.0)
Race, n (%)			
White	5 (100)	5 (100)	10 (100)
Weight (kg)			
Mean (SD)	72.4 (25.86)	55.7 (14.86)	64.1 (21.75)
Min, Max	45.5, 103.7	29.4, 64.4	29.4, 103.7
Median	75.0	61.0	62.7
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	26.7 (7.08)	20.0 (2.94)	23.4 (6.21)
Min, Max	16.7, 34.3	15.1, 22.4	15.1, 34.3
Median	27.1	20.4	22.3

BMI = body mass index; ITT = Intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects who received the corresponding treatment; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.
[a] Three subjects were < 12 years old.
Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in the respective treatment group.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.1.2.1 (Pediatrics)

3002 試験では、高齢被験者 10 例（65 歳以上）のうち、2 例が 40 IU/kg 投与、8 例が 60 IU/kg 投与にランダム化され本剤を投与された。高齢被験者 10 例の被験者背景を Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.1.2.1 (Elderly)に示す。

2.7.3.3.1.2　病歴

3001 試験で報告された主な病歴は、器官別大分類で「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（全被験者の 31.1%）、「神経系障害」（30.0%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（26.7%）であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.3.1.1）。

3002 試験で報告された主な病歴は、器官別大分類で「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（全被験者の 28.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（26.2%）及び「筋骨格系および結合組織障害（25.4%）」であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.3.1.3）。

3003 試験で報告された主な病歴は、器官別大分類で「胃腸障害」（全被験者の 44.4%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（33.3%）であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.1.3.1.1）。

3001 試験では大部分の被験者が HAE 1 型であった（表 2.7.3-6）。スクリーニング来院前 3 ヵ月間に発現した HAE 発作回数の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与シークエンス（10.8［6.73］回）よりも 60 IU/kg 投与シークエンス（8.8［6.40］回）で少なかった。この差は、原疾患のばらつき、試験前の治療法の違い（表 2.7.3-7）及び治療効果のばらつきによるものと考えられた。

3002 試験では大部分の被験者が HAE 1 型であった（表 2.7.3-6）。スクリーニング来院前 3 ヵ月間に発現した HAE 発作回数の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 12.8（8.42）回、60 IU/kg 投与で 12.7（10.23）回であった（表 2.7.3-6）。

3003 試験では、3001 試験及び 3002 試験と同様に、被験者の大部分が HAE 1 型であった。スクリーニング来院前又は HAE 予防治療開始前 3 ヵ月間に発現した HAE 発作回数の平均値（SD）も、11.2（10.97）回と 3001 試験及び 3002 試験と同程度であった（表 2.7.3-6）。

表 2.7.3-6　HAE の病歴（3001 試験及び 3002 試験、ITT Population；3003 試験、Full Analysis Set）

	Study 3001 [a]		Study 3002 [b]		Study 3003
	40 IU/kg CSL830 Treatment Sequences (N = 45)	60 IU/kg CSL830 Treatment Sequences (N = 45)	40 IU/kg CSL830 (N = 63)	60 IU/kg CSL830 (N = 63)	60 IU/kg CSL830 (N = 9)
HAE Type, n (%)					
Type I	41 (91.1)	37 (82.2)	55 (87.3)	58 (92.1)	8 (88.9)
Type II	4 (8.9)	8 (17.8)	8 (12.7)	5 (7.9)	1 (11.1)
Number of HAE Attacks in 3 Months Before Screening [c]					
n	45	45	63	63	9
Mean (SD)	10.8 (6.73)	8.8 (6.40)	12.8 (8.42)	12.7 (10.23)	11.2 (10.97)
Min, Max	0 [d], 33	0 [d], 37	3 [d], 37	0 [d], 45	4, 40
Median	10.0	7.0	10.0	9.0	9.0

CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; ITT = Intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.

[a] Treatment sequences in Study 3001 (ie, placebo → CSL830 and CSL830 → placebo) are combined.

[b] Approximately half (50.8%) of the subjects randomized in Study 3002 participated in Study 3001.

[c] For Study 3003: number of HAE attacks in the 3 months before Screening or initiation of HAE prophylaxis.

[d] Eight subjects across Studies 3001 and 3002 used HAE prophylaxis (intravenous C1-INH, n = 7; oral androgens, n = 1) in the 3 months before Screening and had no HAE attacks in the pre-study period. All 8 subjects met the inclusion criterion requiring ≥ 4 HAE attacks over any consecutive 2-month period before starting prophylactic therapy.

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.3.2.1; Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.3.2.1, Listing 16.2.4.3, and Listing 16.2.4.5; Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.1.3.2.1

3001 試験のすべての被験者及び 3002 試験の未投与例（いずれも ITT Population）がスクリーニング来院前 3 ヵ月間に使用した HAE 予防治療（静注用 C1-INH 及び経口アンドロゲン）を表 2.7.3-7 に要約する。

表 2.7.3-7　試験開始前の HAE の予防治療（3001 試験のすべての被験者及び 3002 試験の未投与例、ITT Population）

	Study 3001		Study 3002 "CSL830-Naïve" Subjects	
	40 IU/kg CSL830 Treatment Sequences (N = 45)	**60 IU/kg CSL830 Treatment Sequences (N = 45)**	**40 IU/kg CSL830 (N = 31)**	**60 IU/kg CSL830 (N = 31)**
Subjects who Used HAE Prophylaxis in 3 Months Before Screening, n (%)	16 (35.6)	21 (46.7) [a]	7 (22.6)	8 (25.8)
Plasma-derived C1-INH Prophylaxis	9 (20.0)	13 (28.9)	6 (19.4)	5 (16.1)
Cinryze	6 (13.3)	9 (20.0)	1 (3.2)	4 (12.9)
Berinert	3 (6.7)	3 (6.7)	5 (16.1)	1 (3.2)
Not Specified	0	1 (2.2)	0	0
Oral Prophylaxis	8 (17.8)	11 (24.4)	1 (3.2)	3 (9.7)
Danazol	6 (13.3)	10 (22.2)	1 (3.2)	3 (9.7)
Stanozolol	2 (4.4)	0	0	0
Oxandrolone	0	1 (2.2)	0	0

C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; ITT = Intent-to-treat; N = number of subjects; n = number of subjects with data.
[a] One subject in Study 3001 who received icatibant in the 3 months before Screening is excluded from this table because icatibant is an "on-demand" treatment and not a prophylactic treatment.
Note: Treatment sequences in Study 3001 (ie, placebo → CSL830 and CSL830 → placebo) are combined. Percentages are based on the number of subjects (N) in the respective treatment sequences.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.3.2.1, Table 14.1.3.2.2, and Listing 16.2.4.5; Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.3.2.3 and Listing 16.2.4.5

3003 試験では、9 例全例がスクリーニング来院前又は経口 HAE 予防薬の開始前 3 ヵ月間に急性期治療及び／又は予防治療などの 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 発作の予防治療としてトラネキサム酸を投与されていたが、トラネキサム酸の投与は導入期の開始前に中止された（表 2.7.3-8）。

表 2.7.3-8　HAE に関連する前治療（3003 試験、Full Analysis Set）

	Study 3003
	60 IU/kg CSL830 (N = 9)
Subjects Who Used Any Prior Therapy Related to HAE in 3 Months Before Screening, n (%)	9 (100.0)
Drugs Used for Acute Treatment of HAE Attacks	7 (77.8)
Icatibant Acetate	7 (77.8)
Berinert P	2 (22.2)
Drugs Used for HAE Prophylaxis	6 (66.7)
Tranexamic Acid	6 (66.7)

CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; N = number of subjects; n = number of subjects with data.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.1.3.2.1

前治療薬／併用薬又は併用薬を使用した被験者の割合は、3001 試験では本剤投与とプラセボ投与で同程度であり（75.6%～84.4%）、3002 試験の 2 用量の投与でも同程度であった（40 IU/kg：92.1%、60 IU/kg：90.0%）（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.6.3 and Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.5）。

3001 試験では、60 IU/kg 投与シークエンスの 1 例が本剤 60 IU/kg 及びプラセボ投与中にダナゾールを投与された（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.6.3）。3002 試験では、5 例が本剤治療期にダナゾールを投与され、その内訳は 40 IU/kg 投与の 2 例及び 60 IU/kg 投与の 3 例であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.5）。

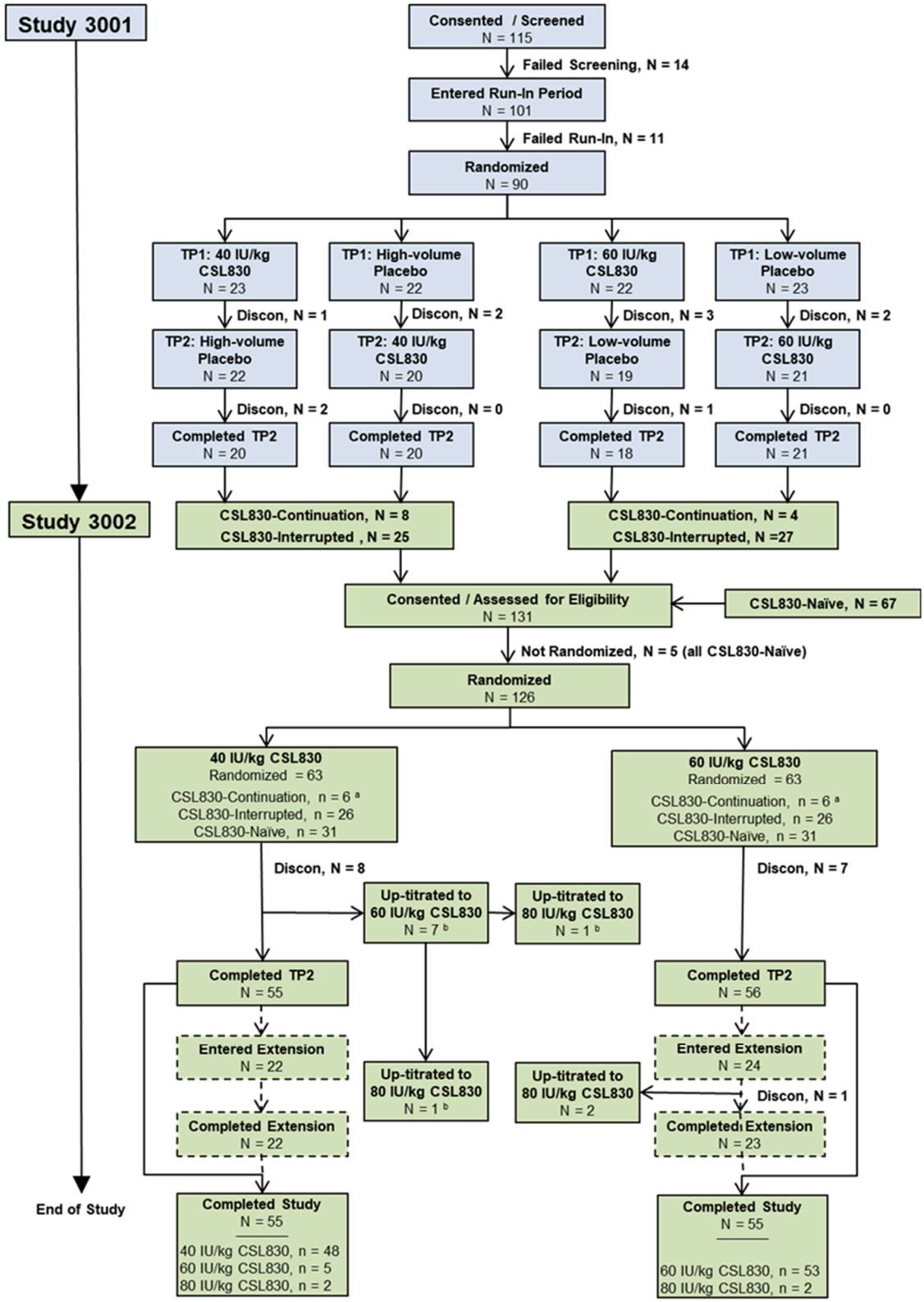
3003 試験では、7 例（77.8%）が前治療薬／併用薬又は併用薬を使用した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.1.6.2）。2 例以上で報告された関連する前治療薬／併用薬及び併用薬を Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 11-5 に要約する。

2.7.3.3.1.3　被験者の内訳

3001 試験の被験者の内訳は 2.7.3.2.1 及び Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 10.1 に記載している。3002 試験の被験者の内訳は 2.7.3.2.2 及び Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 10.1 に記載している。3001 試験及び 3002 試験の被験者の内訳を図 2.7.3-4 に示す。

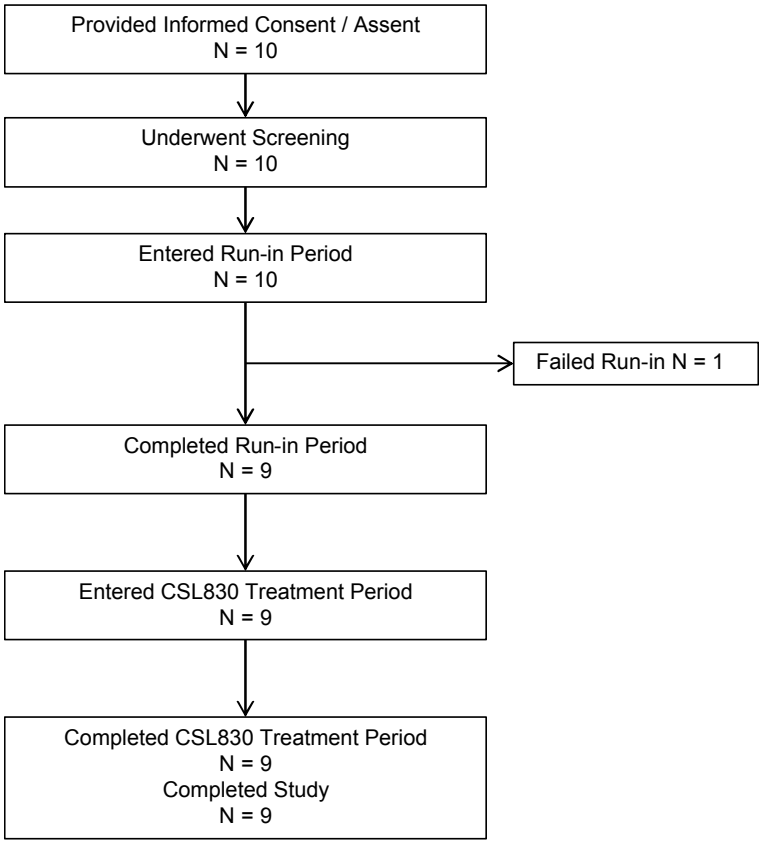
3003 試験の被験者の内訳は 2.7.3.2.3 及び Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 10.1 に記述している。3003 試験の被験者の内訳を図 2.7.3-5 に示す。

図 2.7.3-4　被験者の内訳（3001 試験及び 3002 試験）



CSR = Clinical Study Report; Discon = discontinued; N = number of subjects; n = number of subjects with data; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2.
a Four “CSL830-Continuation” Subjects received CSL830 in TP2 of Study 3001 (ie, subjects were treated with CSL830 across Studies 3001 and 3002 without interruption). The remaining 8 “CSL830-Continuation” Subjects received treatment with placebo in TP2 of Study 3001.
[b] One subject up-titrated from 40 IU/kg to 60 IU/kg CSL830 in TP1; 4 subjects were up-titrated from 40 IU/kg to 60 IU/kg CSL830 in TP2; 1 subject was up-titrated from 40 IU/kg to 60 IU/kg and from 60 IU/kg to 80 IU/kg in TP2; and 1 subject was up-titrated from 40 IU/kg to 60 IU/kg in TP2 and from 60 IU/kg to 80 IU/kg in the Extension Period.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.1, Listing 16.2.1.2 and Listing 16.2.1.4; Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.1.1, Listing 16.2.1.3, Listing 16.2.5.2 and Listing 16.2.7.5

図 2.7.3-5　被験者の内訳（3003 試験）



CSR = Clinical Study Report; N = number of subjects.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.1.1, Listing 16.2.1.3

2.7.3.3.1.4　曝露量

3001 試験では、本剤を投与された被験者数とプラセボを投与された被験者数は投与シークエンス内で均衡していた（表 2.7.3-9）。4 つの投与シークエンスのいずれかにランダム化された 90 例のうち 86 例が治療期 1 又は治療期 2 のいずれかで 1 回以上本剤を投与され、86 例が治療期 1 又は治療期 2 のいずれかで 1 回以上プラセボを投与された（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.5.1）。本剤及びプラセボへの曝露期間の平均値は投与シークエンス内で同程度であり、15.1 週間～16.3 週間であった（表 2.7.3-9）。

3002 試験では、曝露期間の平均値は、増量の有無にかかわらず、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）であった（表 2.7.3-9）。曝露期間の最大値は、40 IU/kg 投与で 137 週間（2.6 年）、60 IU/kg 投与で 139 週間（2.7 年）であった。

3003 試験では、曝露期間の中央値は 3001 試験と同程度であった（表 2.7.3-9）。

表 2.7.3-9　曝露期間（3001 試験、3002 試験及び 3003 試験、Safety Population）

	Study 3001				Study 3002		Study 3003
	40 IU/kg CSL830 Treatment Sequences		60 IU/kg CSL830 Treatment Sequences				
	40 IU/kg CSL830 (N = 43)	High-volume Placebo (N = 44)	60 IU/kg CSL830 (N = 43)	Low-volume Placebo (N = 42)	40 IU/kg CSL830 (N = 63)	60 IU/kg CSL830 (N = 70)	60 IU/kg CSL830 (N = 9)
Duration of Exposure in Weeks							
Mean	16.3				67.9	72.3	15.7
(SD)	(1.56)	15.5 (3.33)	16.0 (2.11)	15.1 (3.27)	(40.21)	(38.50)	(0.199)
Min, Max	8, 18	3, 19	6, 18	5, 19	2, 137	8, 139	15, 16
Median	16.6	16.5	16.6	16.2	52.4	52.6	15.7

CSR = Clinical Study Report; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects receiving the treatment; SD = standard deviation.
Note: Treatment sequences in Study 3001 (ie, placebo → CSL830 and CSL830 → placebo) are combined.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.5.1; Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.4.1; Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.1.5.1

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（表 2.7.3-10）。この年齢群の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 10 例のうち 3 例が 12 歳未満であり、いずれも未投与例であった。これら 3 例の曝露期間を以下に示す（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Listing 16.2.5.3 [Pediatrics]）。

- [redacted] 歳（被験者番号 [redacted]018-1001）：本剤 40 IU/kg を 52.1 週間（1.0 年）投与
- 1[redacted] 歳（被験者番号 [redacted]223-1001）：本剤 40 IU/kg を 121.9 週間（2.3 年）投与
- 1[redacted] 歳（被験者番号 [redacted]008-1001）：本剤 60 IU/kg を 53.4 週間（1.0 年）投与

表 2.7.3-10　小児被験者（17 歳以下）の曝露期間（3002 試験、Safety Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 5)	60 IU/kg CSL830 (N = 5)	≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 10)
Duration of Exposure in Weeks			
Mean (SD)	97.2 (40.53)	81.3 (40.02)	89.2 (38.89)
Median	121.9	53.4	85.0
Minimum, Maximum	52, 130	51, 133	51, 133
Duration of Exposure in Years			
Mean (SD)	1.86 (0.777)	1.56 (0.767)	1.71 (0.745)
Median	2.34	1.02	1.63
Minimum, Maximum	1.0, 2.5	1.0, 2.5	1.0, 2.5

N = number of subjects who received the corresponding treatment; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.1.4.1 [Pediatrics]

高齢被験者（65 歳以上）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）であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.5.3）。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（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.5.3；Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.1.4.1 [Elderly]）。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

海外ピボタル試験である 3001 試験の有効性の結果を以下に示す。

- 主要評価項目：期間で調整した HAE 発作頻度（2.7.3.3.2.1）
- 副次評価項目：レスポンダーの割合（2.7.3.3.2.2）及び期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（2.7.3.3.2.2.3）
- 探索的評価項目：HAE 発作の重症度（2.7.3.3.2.4.1）、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（2.7.3.3.2.5.1）、IGART 及び SGART（2.7.3.3.2.6）、期間で調整した HAE 症状の発現日数（2.7.3.3.2.7）並びにその他の患者報告アウトカム指標（2.7.3.3.2.8.1）

海外長期投与試験である 3002 試験の有効性の結果を以下に示す（HAE 発作は、併合した HAE 発作に基づき解析した［Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 9.7.11］）。

- 副次評価項目：レスポンダーの割合（2.7.3.3.2.2）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（2.7.3.3.2.5.2）
- 探索的評価項目：期間で調整した HAE 発作頻度（2.7.3.3.2.1）、期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（2.7.3.3.2.3.2）、期間で調整した HAE 症状の発現日数（2.7.3.3.2.7）、IGART 及び SGART のスコア分布（2.7.3.3.2.6.2）並びにその他の患者報告アウトカム指標（2.7.3.3.2.8.2）

日本人被験者を対象とした 3003 試験の有効性の結果を以下に示す。

- 主要評価項目：期間で調整した HAE 発作頻度（2.7.3.3.2.1.3）
- 副次評価項目：レスポンダーの割合、HAE 発作頻度が 70%以上及び 90%以上相対的に減少した被験者の割合（2.7.3.3.2.2.3）、中等度又は重度の HAE 発作回数の相対的減少（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 11.4.2.2）、期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（2.7.3.3.2.3.3）、IGART 及び SGART のスコア分布（2.7.3.3.2.6.3）並びに AEQoL の相対的減少（2.7.3.3.2.8.3）

2.7.3.3.2.1　期間で調整した HAE 発作頻度

2.7.3.3.2.1.1　3001 試験（主要評価項目）

3001 試験の主要評価項目は、期間で調整した HAE 発作頻度とした（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 11.4.1.1）。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 発作頻度はプラセボと比較して有意に減少した。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 2.7.3-11）。

期間で調整した HAE 発作頻度の最小二乗平均（95% CI）は、40 IU/kg 投与で 1.19 [0.54, 1.85]回／月、プラセボ投与で 3.61 [2.96, 4.26]回／月であり（被験者内比較による投与差：−2.42 [−3.38, −1.46]回／月）、60 IU/kg 投与で 0.52［0.00, 1.04］回／月、プラセボ投与で 4.03 [3.51, 4.55]回／月であった（被験者内比較による投与差：−3.51 [−4.21, −2.81]回／月）。

40 IU/kg よりも 60 IU/kg で良好な治療効果が認められた（被験者間比較）（表 2.7.3-11）。期間で調整した HAE 発作頻度の投与差（−0.64 [−1.43, 0.16]回／月）は、統計的に有意ではなかった（p=0.114）。

混合モデルにおいて、時期効果とシークエンス効果は統計的に有意ではなかった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Appendix 16.1.9-14.2.1.1）。

3001 試験での期間で調整した HAE 発作頻度の部分集団解析については、2.7.3.3.3 に記載する。

表 2.7.3-11　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 (within-subjects)	**40 IU/kg CSL830 – High-volume Placebo**		**60 IU/kg CSL830 – Low-volume 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 (between-subjects)	**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、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 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.1.14）。

無発作であった被験者の割合は、40 IU/kg 投与（37.8%）と 60 IU/kg 投与（40.0%）で同程度であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.1.9）。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）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（表 2.7.3-11）。

40 IU/kg 投与シークエンスにランダム化された 45 例では、HAE 発作は、40 IU/kg 投与で 26 例に 145 回発現し、プラセボ投与で 40 例に 503 回発現した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.1.9）。60 IU/kg 投与シークエンスにランダム化された 45 例では、HAE 発作は、60 IU/kg 投与で 25 例に 71 回発現し、プラセボ投与で 42 例に 472 回発現した。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。

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（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.1.9）。本剤のいずれの用量の投与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は、40 IU/kg を投与された被験者の半数未満であった。

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 5.3.5.1, Study 3001 CSR Post Hoc Table 14.2.1.13）。発作の中でも喉頭部発作は、気道閉塞により窒息及び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。

2.7.3.3.2.1.2　3002 試験（探索的評価項目）

HAE 発作回数の平均値は、40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与のいずれでも低かった。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、60 IU/kg 投与で 0.45（0.858）回／月であった（表 2.7.3-12）。HAE 発作回数の中央値（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。

1 年あたりの期間で調整した HAE 発作頻度の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 5.36（8.846）回、60 IU/kg 投与で 5.45（10.299）回であった（表 2.7.3-12）。1 年あたりの期間で調整した 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 1.34（0.00, 6.19）回、60 IU/kg 投与で 1.02（0.00, 6.21）回であった。

無発作であった被験者の割合は、曝露期間が最長 2.5 年を超える試験期間を通して、40 IU/kg 投与で 34.9%、60 IU/kg 投与で 44.4%であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.4.2 and

Table 14.2.6.1）。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（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.6.2）。

追加解析として実施した期間で調整した HAE 発作頻度の部分集団解析については、2.7.3.3.3 に記載する。

表 2.7.3-12　期間で調整した HAE 発作頻度（回／月）（3002 試験、ITT Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 63)	**60 IU/kg CSL830 (N = 63)**	**≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)**
Number of HAE Attacks per Month			
n	62 [a]	63	125
Mean (SD)	0.45 (0.737)	0.45 (0.858)	0.45 (0.797)
Minimum, Maximum	0.0, 3.4	0.0, 4.0	0.0, 4.0
Median	0.11	0.09	0.09
25th, 75th Percentile	0.00, 0.52	0.00, 0.52	0.00, 0.52
Number of HAE Attacks per Year [b]			
n	62 [a]	63	125
Mean (SD)	5.36 (8.846)	5.45 (10.299)	5.40 (9.567)
Minimum, Maximum	0.0, 40.6	0.0, 48.0	0.0, 48.0
Median	1.34	1.02	1.04
25th, 75th Percentile	0.00, 6.19	0.00, 6.21	0.00, 6.19

CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; ITT = Intent-to-treat; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.

[a] One subject had missing data after 2 weeks within the corresponding treatment.

[b] The HAE attack rate per year was calculated for each subject by multiplying the HAE attack rate per month for each subject by 12.

Note: Hereditary angioedema attacks that occurred within the first 2 weeks after up-titration were not counted because this was a prespecified wash in period. In this analysis, HAE attacks that occurred after up-titration were attributed to the randomized treatment and not to the actual dose administered at the time of the attack. Only the time until End of Study Visit or 4 days after the last treatment, whichever occurred first, was considered in the analysis; a rest period before the Extension Period (if existent) was excluded.

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.6.1 and Section 2.7.3.7

3002 試験では、治療期 1 では 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 又は継続投与期では 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）増量可能とした（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 9.4.1）。

本試験期間中に 9 例が本剤を増量した（図 2.7.3-4）。本試験期間中に増量した 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）（表 2.7.3-2）。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、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。

2.7.3.3.2.1.3　3003 試験（主要評価項目）

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（1.3791）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、探索的な解析に基づき、統計的に有意な差（探索的 p 値=0.004）がみられた（表 2.7.3-13）。

期間で調整した HAE 発作頻度の減少は 3001 試験で得られた結果と一致していた（2.7.3.3.2.1.1）。

表 2.7.3-13　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.

2.7.3.3.2.2　レスポンダーの割合

2.7.3.3.2.2.1　3001 試験（副次評価項目）

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被験者をレスポンダーと定義した。FDA との事前合意に従って、レスポンダーの割合の Wilson 法による 95% CI［Newcombe, 1998］の下限値が本剤併合集団（用語の定義を参照）で 33%を超えた場合、本剤のベネフィットがあるものとみなした（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 9.2）。レスポンダーの割合の解析方法は Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 9.7.11.2.1 に示す。

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（表 2.7.3-14）。レスポンダーの割合の Wilson 法による 95% CI の下限値は、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。

レスポンダーの割合の部分集団解析については、2.7.3.3.3 に記載する。

表 2.7.3-14　期間で調整した HAE 発作頻度が 50%以上相対的に減少したレスポンダーの割合（3001 試験、ITT Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 45)	**60 IU/kg CSL830 (N = 45)**	**≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 90)**
n	42	40	82
Responder, % (n) [a]	76.2 (32)	90.0 (36)	82.9 (68)
95% Wilson CI	(61.5, 86.5)	(76.9, 96.0)	(73.4, 89.5)
Difference in % of Responders [b]			
60 IU/kg CSL830 – 40 IU/kg CSL830 (%)	13.8		–
95% Wilson CI	(-2.8, 29.7)		–

CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; ITT = Intent-to-treat; N = number of subjects; n = number of subjects with data.

[a] Percentages are based on the number of subjects (n) included in the analysis. Subjects whose time-normalized number of hereditary angioedema attacks could not be calculated in 1 or both treatment periods were excluded from the analysis. Subjects with no attacks on placebo (n = 4) were classified as non-responders because a percentage reduction could not be calculated for these subjects.

[b] The difference between CSL830 doses was assessed using Wilson asymptotic confidence limits for the difference in percentages.

Note: The percentage reduction (%) in time-normalized number of hereditary angioedema attacks per subject was calculated as: 100 x [1 – (the time-normalized number of hereditary angioedema attacks when treated with CSL830) / (the time-normalized number of hereditary angioedema attacks when treated with placebo)]. A subject was classified as a responder if the percentage reduction was ≥ 50%.

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.2.1

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 70%以上及び 90%以上相対的に減少した被験者の割合についても解析することを、事前に規定した。

期間で調整した HAE 発作頻度が本剤投与でプラセボ投与と比較して 70%以上及び 90%以上相対的に減少した被験者の割合（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（表 2.7.3-15）。レスポンダーの割合の Wilson 法による 95% CI の下限値は、いずれの場合も、本剤併合集団で事前に規定した基準の 33%を超えていた。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。

表 2.7.3-15　期間で調整した HAE 発作頻度が 70%以上及び 90%以上相対的に減少した被験者の割合（3001 試験、ITT Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 45)	**60 IU/kg CSL830 (N = 45)**	**≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 90)**
n	42	40	82
Reduction of ≥ 70%			
Responder, % (n) [a]	66.7 (28)	82.5 (33)	74.4 (61)
95% Wilson CI	(51.6, 79.0)	(68.1, 91.3)	(64.0, 82.6)
Difference in % of Responders [b]			
60 IU/kg CSL830 – 40 IU/kg CSL830 (%)	15.8		–
95% Wilson CI	(-3.2, 33.3)		–
Reduction of ≥ 90%			
Responder, % (n) [a]	42.9 (18)	57.5 (23)	50.0 (41)
95% Wilson CI	(29.1, 57.8)	(42.2, 71.5)	(39.4, 60.6)
Difference in % of Responders [b]			
60 IU/kg CSL830 – 40 IU/kg CSL830 (%)	14.6		–
95% Wilson CI	(-6.7, 34.3)		–

CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; ITT = Intent-to-treat; N = number of subjects; n = number of subjects with data.

[a] Percentages are based on the number of subjects (n) included in the analysis. Subjects whose time-normalized number of hereditary angioedema attacks could not be calculated in 1 or both treatment periods were excluded from the analysis. Subjects with no attacks on placebo (n = 4) were classified as non-responders because a percentage reduction could not be calculated for these subjects.

[b] The difference between the CSL830 doses is assessed using Wilson asymptotic confidence limits for the difference in percentages.

Note: The percentage reduction (%) in time-normalized number of hereditary angioedema attacks per subject is calculated as: 100 x [1 – (the time-normalized number of hereditary angioedema attacks when treated with CSL830) / (the time-normalized number of hereditary angioedema attacks when treated with placebo)]. A subject is classified as a responder if the percentage reduction is ≥ 70% or ≥ 90%, respectively.

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.2.7

2.7.3.3.2.2.2　3002 試験（副次評価項目）

3002 試験では、期間で調整した HAE 発作頻度が、本試験参加時の適格性基準として用いた HAE 発作頻度と比較して本剤投与期間中に 50%以上相対的に減少した被験者をレスポンダーと定義した。

いずれの投与でも大部分の被験者がレスポンダーと判断された。レスポンダーの割合（95% CI）は、40 IU/kg 投与で 93.5% [84.6%, 97.5%]、60 IU/kg 投与で 91.7% [81.9%, 96.4%]であった（表 2.7.3-16）。

追加解析として実施したレスポンダーの割合の部分集団解析については、2.7.3.3.3 に記載する。

表 2.7.3-16　期間で調整した HAE 発作頻度が 50%以上相対的に減少したレスポンダーの割合（3002 試験、ITT Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 63)	60 IU/kg CSL830 (N = 63)	≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)
n	62	60	122
Responder, % (n) [a]	93.5 (58)	91.7 (55)	92.6 (113)
95% Wilson CI	(84.6, 97.5)	(81.9, 96.4)	(86.6, 96.1)
Difference in % of Responders [b]			
60 IU/kg CSL830 – 40 IU/kg CSL830 (%)	-1.9		–
95% Wilson CI	(-12.4, 8.3)		–

CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; ITT = Intent-to-treat; N = number of subjects; n = number of subjects with data.

[a] Percentages are based on the number of subjects (n) included in the analysis. Subjects whose time-normalized number of hereditary angioedema attacks was not available were excluded from the analysis.

[b] The difference between CSL830 doses was assessed using Wilson asymptotic confidence limits for the difference in percentages.

Note: The percentage reduction (%) in time-normalized number of hereditary angioedema attacks per subject was calculated as: 100 x [1 – (the time-normalized number of hereditary angioedema attacks when treated with CSL830) / (the time-normalized number of hereditary angioedema attacks per subject used to qualify for participation in the study)]. A subject was classified as a responder if the percentage reduction was ≥ 50%.

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.1.1

2.7.3.3.2.2.3　3003 試験（副次評価項目）

3003 試験では、期間で調整した HAE 発作頻度が、被験者の導入期中の期間で調整した HAE 発作頻度と比較して有効性評価期の本剤治療期間中に 50%以上相対的に減少した被験者をレスポンダーと定義した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 9.7.10.2.1）。

本剤治療期中、被験者の大部分（66.7%、95% Wilson CI：35.4%, 87.9%）は無発作（導入期と比較して 100%相対的に減少）であった（表 2.7.3-17）。

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%）で 70%以上、6 例（66.7%、95% Wilson CI：35.4%, 87.9%）で 90%以上相対的に減少した。

期間で調整した HAE 発作頻度の相対的減少の平均値（SD）は 89.3%（18.02%）（相対的減少の中央値：100%）であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.2.1.3）。

レスポンダーの割合及び期間で調整した HAE 発作頻度の減少率は 3001 試験の結果と一致していた（2.7.3.3.2.2.1）。

表 2.7.3-17　期間で調整した 1 ヵ月あたりの HAE 発作頻度が 50%以上、70%以上、90%以上又は 100%減少した被験者の割合（3003 試験、Full Analysis Set）

	CSL830 Treatment Period Compared With Run-in Period (N = 9)
Relative Reduction of ≥ 50%	
Responder, % (n)	100 (9)
95% Wilson CI	(70.1, 100.0)
Relative Reduction of ≥ 70%	
% (n)	77.8 (7)
95% Wilson CI	(45.3, 93.7)
Relative Reduction of ≥ 90%	
% (n)	66.7 (6)
95% Wilson CI	(35.4, 87.9)
Relative Reduction of 100%	
% (n)	66.7 (6)
95% Wilson CI	(35.4, 87.9)

CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema.
Note: Table presents number and percentage of subjects.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.1.2.

2.7.3.3.2.3　期間で調整したレスキュー薬の使用頻度

2.7.3.3.2.3.1　3001 試験（副次評価項目）

3001 試験では、本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により、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（表 2.7.3-18）。レスキュー薬の使用頻度の最小二乗平均（95% CI）は、40 IU/kg 投与で 1.13 [−1.44, 3.69]回／月、プラセボ投与で 5.55 [3.10, 8.00]回／月であり（被験者内比較による使用回数の差：−4.42 [−8.04, −0.81]回／月）、60 IU/kg 投与で 0.32 [−0.33, 0.97]回／月、プラセボ投与で 3.89 [3.23, 4.55]回／月であった（被験者内比較による使用回数の差：−3.57 [−4.50, −2.64]回／月）。

本剤の用量による被験者間比較では、40 IU/kg よりも 60 IU/kg でより良好な治療効果が認められた（表 2.7.3-18）。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（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Appendix 16.1.9-14.2.3.1）。

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（2.7.3.3.2.1）。特に、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。

混合モデルにおいて、時期効果とシークエンス効果は統計的に有意ではなかった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Appendix 16.1.9-14.2.3.1）。

表 2.7.3-18　期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（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)	1.16 (2.543)	5.54 (10.816)	0.32 (0.539)	3.85 (2.984)
Minimum, Maximum	0.0, 13.3	0.0, 73.1	0.0, 2.8	0.0, 13.4
Median	0.29	3.99	0.00	2.92
LS Mean (SE) [a]	1.13 (1.272)	5.55 (1.217)	0.32 (0.325)	3.89 (0.330)
95% CI for LS Mean [a]	(-1.44, 3.69)	(3.10, 8.00)	(-0.33, 0.97)	(3.23, 4.55)
Treatment Difference (Within-subjects)	**40 IU/kg CSL830 – High-volume Placebo**		**60 IU/kg CSL830 – Low-volume Placebo**	
LS Mean [a] (95% CI)	-4.42 (-8.04, -0.81)		-3.57 (-4.50, -2.64)	
Nominal p-value [a, b]	0.018		< 0.001	
Treatment Difference (Between-subjects)	**60 IU/kg CSL830 – 40 IU/kg CSL830**			
LS Mean [a] (95% CI)	-0.76 (-2.25, 0.72)			
Nominal p-value [a, b]	0.310			

CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; 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.

[b] Exploratory analysis.

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 14.4

2.7.3.3.2.3.2　3002 試験（探索的評価項目）

期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 0.26（0.572）回／月、60 IU/kg 投与で 0.31（0.804）回／月であった（表 2.7.3-19）。1 年あたりの期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 3.16（6.867）回（中央値：0.19 回）、60 IU/kg 投与で 3.76（9.648）回（中央値：0.00 回）であった（2.7.3.7）。

追加解析として実施したレスキュー薬の使用頻度の部分集団解析については、2.7.3.3.3 に記載する。

表 2.7.3-19　期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（回／月）（3002 試験、ITT Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 63)	**60 IU/kg CSL830 (N = 63)**	**≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)**
n	62 [a]	63	125
Mean (SD)	0.26 (0.572)	0.31 (0.804)	0.29 (0.696)
Minimum, Maximum	0.00, 3.38	0.00, 4.51	0.00, 4.51
Median	0.02	0.00	0.00
25^{th}, 75^{th} Percentile	0.00, 0.27	0.00, 0.25	0.00, 0.26

CSR = Clinical Study Report; ITT = Intent-to-treat; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.

[a] One subject had missing data after 2 weeks within the corresponding treatment arm.

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.4.1

2.7.3.3.2.3.3 3003 試験（副次評価項目）

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。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（表 2.7.3-20）。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（表 2.7.3-20）。

期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の減少は、3001 試験の結果と一致していた（2.7.3.3.2.3.1）。

表 2.7.3-20 期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（回／月）（3003 試験、Full Analysis Set）

	Run-in Period (N = 9)	CSL830 Treatment Period (N = 9)
n	9	9
Mean (SD)	4.60 (3.823)	0.30 (0.482)
Minimum, Maximum	1.8, 13.0	0, 1.3
Median	2.17	0
Within-subject Difference (CSL830 Treatment Period – Run-in Period)		
Mean (SD)	-4.31 (4.073)	
Minimum, Maximum	-13.0, -0.5	
Median	-2.17	
p-value [a]	0.004	
Relative Reduction in Time-normalized Number of Uses of Rescue Medication Per Month (CSL830 Treatment Period – Run-in Period)		
Mean (SD)	84.98 (25.332)	
Minimum, Maximum	28.3, 100.0	
Median	100.00	

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 14.2.2.3.1, Table 14.2.2.3.2.

3001 試験と同様に、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（2.7.3.3.2.1.3）。特に、本剤投与中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。

2.7.3.3.2.4 HAE 発作の重症度

2.7.3.3.2.4.1 3001 試験（探索的評価項目）

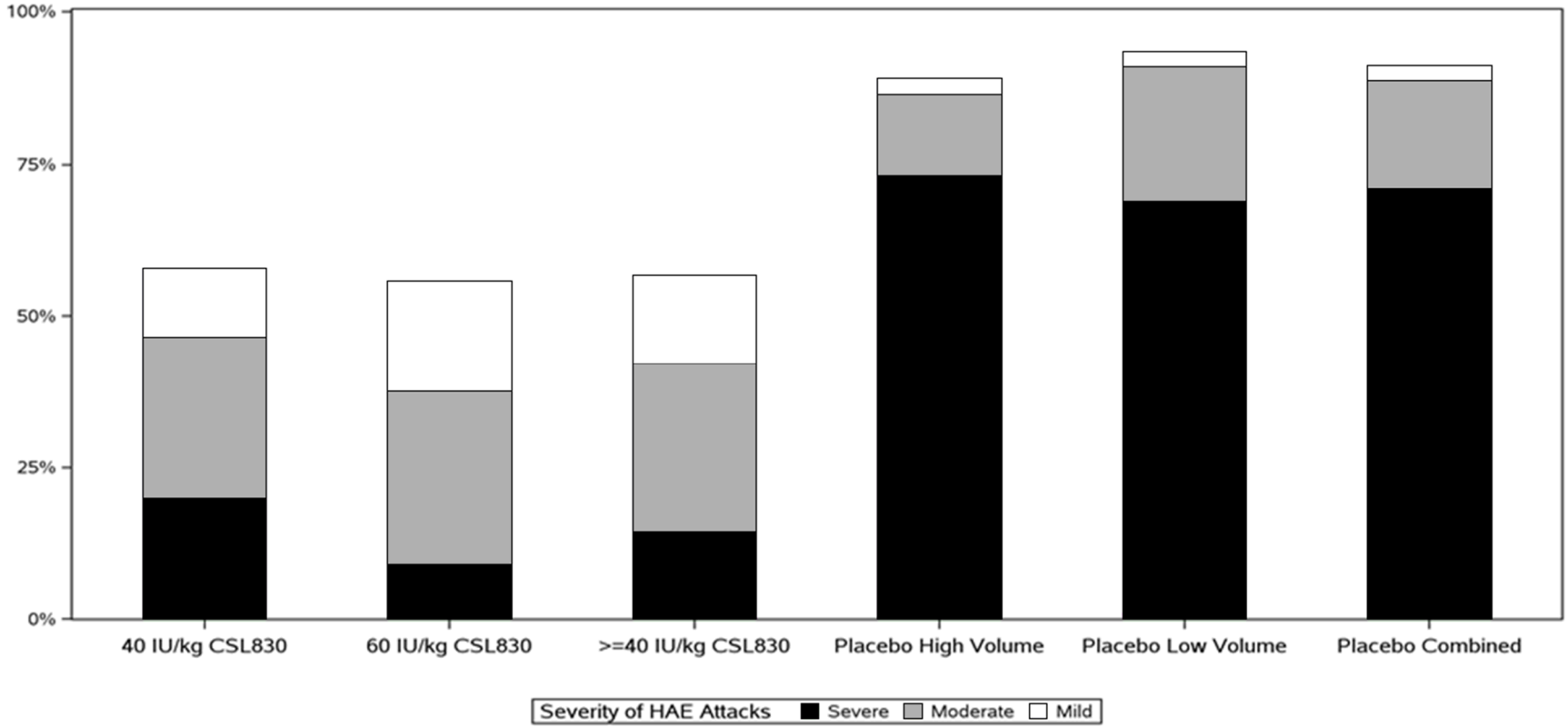
3001 試験では、重症度が最も高い症状の程度に基づき、治験責任医師が盲検下で各 HAE 発作の重症度を 3 段階（軽度=1、中等度=2、重度=3）で評価した。HAE 発作の平均重症度は、プラセボ投与よりも本剤投与で低かった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.6.1）。

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、プラセボ投与の 33 例（73.3%）と比較して 40 IU/kg 投与では 9 例（20.0%）であった（図 2.7.3-6 及び Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.6.1）。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、プラセボ投与の 31 例（68.9%）と比較して 60 IU/kg 投与では 4 例（8.9%）であった。全体で、重度の HAE 発作は、本剤投与で 13 例に 52 回、プラセボ投与で 64 例に 252 回発現した。

重度の発作が発現した被験者数はいずれのプラセボ投与でも同程度であったが、重度の発作の合計発現回数は高容量プラセボ（33 例／146 回）よりも低容量プラセボ（31 例／106 回）で少なかった。重度の発作が発現した被験者数及び合計発現回数は、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。

すべての投与で、HAE 発作の大部分は軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.6.1）。重度の HAE 発作の割合は 60 IU/kg 投与で最も低かった（71 回中 7 回、9.9%）。60 IU/kg 投与で喉頭部発作が発現した被験者はいなかった（2.7.3.3.2.1）。

図 2.7.3-6　HAE 発作が発現した被験者の割合及び HAE 発作の最高重症度の割合（3001 試験、ITT Population）



CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; ITT = Intent-to-treat.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the respective treatment. Subjects with no HAE attacks on the respective treatment and subjects who were not exposed to the respective treatment are not represented.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Figure 14.2.6.1

2.7.3.3.2.4.2　3003 試験

3003 試験の副次評価項目は、導入期と比較した本剤治療期の中等度又は重度の HAE 発作頻度の相対的減少であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 9.7.10.2.2）。結果を Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 11.4.2.2 に要約する。

本剤の投与により HAE 発作の総発現回数が減少し、重症度も低下した。最長 8 週間の導入期には、8 例（88.9%）に中等度又は重度の HAE 発作が 17 件発現した。16 週間の本剤投与では、HAE 発作は 3 例（33.3%）のみに 8 件発現したが、すべての最高重症度が中等度であった。本剤治療期中に重度の HAE 発作が発現した被験者は認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.1.1.4）。

2.7.3.3.2.5　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

2.7.3.3.2.5.1　3001 試験（探索的評価項目）

3001 試験では、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 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.4.1）。

40 IU/kg 投与シークエンスにランダム化された 45 例では、4 週あたりの期間で調整した HAE 発作回数が 1 回未満へ減少した被験者数は、プラセボ投与の 5 例（11.1%）と比較して 40 IU/kg 投与では 28 例（62.2%）であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.4.1）。60 IU/kg 投与シークエンスにランダム化された 45 例では、4 週あたりの期間で調整した HAE 発作回数が 1 回未満へ減少した被験者数は、プラセボ投与の 3 例（6.7%）と比較して 60 IU/kg 投与では 37 例（82.2%）であった。

2.7.3.3.2.5.2　3002 試験（副次評価項目）

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 79.4%、60 IU/kg 投与で 85.7%であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.2.1）。

追加解析として実施した、4 週あたりの期間で調整した HAE 発作頻度が 1 回未満へ減少した部分集団解析については、2.7.3.3.3 に記載する。

2.7.3.3.2.6　IGART 及び SGART

2.7.3.3.2.6.1　3001 試験（探索的評価項目）

3001 試験では、IGART で「著明な改善」又は「中等度の改善又は著明な改善」がみられた被験者の割合は、プラセボと比較して本剤で高かった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.11.1）。

40 IU/kg 投与シークエンスにランダム化された 45 例では、「著明な改善」は 40 IU/kg 投与の 60.0%、プラセボ投与の 2.2%で報告された。「中等度の改善又は著明な改善」は 40 IU/kg 投与の 71.1%、プラセボ投与の 13.3%で報告された。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 60 IU/kg 投与の 68.9%、プラセボ投与の 4.4%で報告された。「中等度の改善又は著明な改善」は 60 IU/kg 投与の 88.9%、プラセボ投与の 11.1%で報告された。

プラセボ投与中に「改善なし」、「ほぼ改善なし」又は「軽度の改善」であった 40 IU/kg 投与シークエンスの 34 例のうち、40 IU/kg 投与で 25 例（73.5%）に「中等度の改善」又は「著明な改善」がみられた（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.11.3 and Section 14.4）。プラセボ投与中に「改善なし」、「ほぼ改善なし」又は「軽度の改善」であった 60 IU/kg 投与シークエンスの 34 例のうち、60 IU/kg 投与で 33 例（97.1%）に「中等度の改善」又は「著明な改善」がみられた。

SGART の結果は IGART の結果と一致していた（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 11.4.1.3.2.4）。

2.7.3.3.2.6.2　3002 試験（探索的評価項目）

試験終了来院時（Week 53/Week 88）、IGART 及び SGART による評価の結果、大部分の被験者で「著明な改善」がみられた。IGART による「著明な改善」は、40 IU/kg 投与で 81.0%、60 IU/kg 投与で 76.2%にみられた（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.12）。SGART による「著明な改善」は、40 IU/kg 投与で 68.3%、60 IU/kg 投与で 63.5%にみられた（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.11）。

2.7.3.3.2.6.3　3003 試験（副次評価項目）

Week 16 来院時に、IGART 及び SGART による評価の結果、すべての被験者の治療反応性が「中等度の改善又は著明な改善」であった。被験者の大部分で、IGART（8 例［88.9%］）及び SGART（6 例［66.7%］）での治療反応性が「著明な改善」であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.4.2 and Table 14.2.4.3）。

2.7.3.3.2.7　期間で調整した HAE 症状の発現日数

2.7.3.3.2.7.1　3001 試験（探索的評価項目）

3001 試験では、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 症状の合計発現日数がプラセボと比較して減少した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 11.4.1.3.2.1）。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、期間で調整した HAE 症状の合計発現日数の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 1.57（2.644）日／月、プラセボ投与で 7.00（5.752）日／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、期間で調整した HAE 症状の合計発現日数の平均値（SD）は、60 IU/kg 投与で 1.61（4.388）日／月、プラセボ投与で 7.51（5.588）日／月であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 14.4）。

期間で調整した HAE 症状の連続発現日数（前後に無症状日のある連続した HAE 症状発現日）（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 11.4.1.3.2.1）は、被験者が記録したデータに基づく

HAE 発作の解析として解釈することが可能である。この解析結果は、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一致していた（2.7.3.3.2.1）。

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（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 14.4）。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、本剤投与で 0.84（1.370）回／月、プラセボ投与で 5.00（2.664）回／月であった。

2.7.3.3.2.7.2　3002 試験（探索的評価項目）

被験者が記録したデータに基づく期間で調整した HAE 症状の発現日数の解析結果は、期間で調整した HAE 発作頻度の解析結果と一致していた。

期間で調整した HAE 症状の発現頻度の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 0.04（0.142）症状／日、60 IU/kg 投与で 0.02（0.047）症状／日であった。1 ヵ月あたりの症状発現日数とした場合、期間で調整した HAE 症状の発現日数の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 1.33（4.307）日／月、60 IU/kg 投与で 0.73（1.431）日／月であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.5）。

2.7.3.3.2.8　その他の被験者報告アウトカム指標

2.7.3.3.2.8.1　3001 試験（探索的評価項目）

3001 試験では、事前に規定した患者報告アウトカムを解析し、40 IU/kg とプラセボ間及び 60 IU/kg とプラセボ間で EQ-5D、HADS、TSQM 及び WPAI の各指標に対する影響を比較した。各指標の比較は、Week 14 来院時点のスコアの被験者内変化の中央値（99.787% CI）に基づいて行った（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 11.4.1.3.3）。また、本剤が患者報告アウトカム指標に及ぼす影響について、CI の限界値を緩めた追加解析を実施した。

スクリーニング来院（ベースライン）時には、TSQM の 4 領域並びに WPAI の Presenteeism、Work Productivity Loss 及び Activity Impairment のスコアから、治療満足度及び労働／活動障害の点で若干の問題があり、有効な治療による改善の余地が示された。事前に規定した投与間比較（差の中央値［99.787% CI］）では、TSQM Effectiveness に対する影響がプラセボよりも 40 IU/kg で大きかった（38.89［11.11, 94.44］）。また、Effectiveness に対する 60 IU/kg の影響（27.78［0.00, 77.78］）並びに TSQM Overall Satisfaction に対する 40 IU/kg（36.11［0.00, 94.44］）及び 60 IU/kg（22.22［0.00, 55.56］）の影響も同様に大きかった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.12.5）。追加解析の結果は、TSQM Effectiveness、TSQM Overall Satisfaction、WPAI Work Productivity Loss 及び WPAI で本剤の治療効果がプラセボと比較して優れていることを示しており、予め規定した解析の結果を裏付け、更に拡大するものであった。

上述の結果により、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。したがって、本剤は、公表文献で特定されている HAE の疾病負担の一部を大きく低減させる可能性がある。

2.7.3.3.2.8.2　3002 試験（探索的評価項目）

3002 試験では、患者報告アウトカム指標（Quality of Life Population）の結果を示した。試験終了来院時（Week 53/Week 88）に、TSQM の Effectiveness、Convenience 及び Overall Satisfaction の各尺度でベースライン時からの改善が認められた（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.2.13.5）。WPAI については、数値的にわずかな改善しか認められなかった。EQ-5D 及び HADS のアウトカム指標については、ベースライン時から試験終了来院時（Week 53/Week 88）までに顕著な変化は認められなかった。

2.7.3.3.2.8.3　3003 試験（副次評価項目）

AEQoL の臨床的に重要な改善は、ベースライン時（本剤治療期の Week 1 Day 1）から本剤治療期終了時点までの減少が 6 ポイント以上である［Weller et al, 2016］。

AEQoL 質問票の 4 領域すべてで臨床的に重要な改善が認められた（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.2.4.1）。領域別のスコアでは、16 週間の治療期終了時点での平均値（SD）で、「機能」が 27.8（30.80）ポイント、「疲労／気分」が 11.1（22.61）ポイント、「恐怖／羞恥心」が 36.1（27.16）ポイント、「栄養」が 12.5（22.53）ポイント減少した。

合計スコアの平均値（SD）は、ベースライン時から本剤治療期終了時点までに 24.0（22.90）ポイント減少し、臨床的に重要な改善が示唆された。

2.7.3.3.3　部分集団での結果の比較

2.7.3.3.3.1　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治療の有無及びスクリーニング来院前 3 ヵ月間に 1 ヵ月以上の静注用 C1-INH 又は経口薬による予防治療の有無別に、部分集団解析を実施した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 9.7.15）。部分集団解析の対象は、ITT Population のすべての被験者とした。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 3 ヵ月間に 1 ヵ月以上経口抗線溶薬を使用した部分集団には該当被験者はなかった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.1.5）。

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（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.1.5）。

2.7.3.3.3.1.1　期間で調整した HAE 発作頻度（主要評価項目）

期間で調整した HAE 発作頻度の部分集団解析の結果は全体集団の解析結果と同様であり、発作頻度はプラセボ投与よりも本剤投与で低く、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で治療効果が良好であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.1.5 and Figure 14.2.1.3.1）。

2.7.3.3.3.1.2 レスポンダーの割合（副次評価項目）

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同様であり、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（Module 5.3.5.1, Study 3001 Table 14.2.2.3 and Figure 14.2.2.1）。

2.7.3.3.3.2 3002 試験

部分集団での有効性を評価するため、有効性の副次評価項目及び 2 つの有効性の探索的評価項目について年齢群別（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、対象集団全体の結果と一致していた。

3002 試験では 17 歳の被験者はおらず、小児（17 歳以下）の部分集団には 17 歳未満の被験者のみ含めた。

2.7.3.3.3.2.1 レスポンダーの割合（副次評価項目）

小児部分集団（17 歳以下）では、期間で調整した HAE 発作頻度が、本試験参加時の適格性基準として用いた発作頻度と比較して本剤投与期間中に 50%以上相対的に減少したレスポンダーの割合（95% CI）が、40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与のいずれにおいても 100% [56.6%, 100%]であった（表 2.7.3-21）。12 歳未満の小児被験者 3 例では、期間で調整した HAE 発作頻度が、試験前と比較して本剤投与期間中に以下の減少率を示した（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Listing 16.2.6.3 [Pediatrics]）：

- 8 歳（40 IU/kg）：97.1%減少
- 10 歳（40 IU/kg）：96.4%減少
- 10 歳（60 IU/kg）：100%減少

17 歳超の部分集団では、レスポンダーの割合（95% CI）は、40 IU/kg 投与で 93.0% [83.3%, 97.2%]、60 IU/kg 投与で 90.9% [80.4%, 96.1%]であった。

表 2.7.3-21　小児部分集団：期間で調整した HAE 発作頻度が 50%以上相対的に減少したレスポンダーの割合（3002 試験、ITT Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 63)	60 IU/kg CSL830 (N = 63)	≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)
Age Group: ≤ 17 Years			
n	5	5	10
Responder, % (n) [a]	100 (5)	100 (5)	100 (10)
95% Wilson CI	(56.6, 100.0)	(56.6, 100.0)	(72.2, 100.0)
Age Group: > 17 Years			
n	57	55	112
Responder, % (n) [a]	93.0 (53)	90.9 (50)	92.0 (103)
95% Wilson CI	(83.3, 97.2)	(80.4, 96.1)	(85.4, 95.7)

CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; ITT = Intent-to-treat; N = number of subjects; n = number of subjects with data.
[a] Percentages are based on the number of subjects (n) included in the analysis. Subjects whose time-normalized number of hereditary angioedema attacks was not available were excluded from the analysis.
Note: The percentage reduction (%) in time-normalized number of hereditary angioedema attacks per subject was calculated as: 100 x [1 – (the time-normalized number of hereditary angioedema attacks when treated with CSL830) / (the time-normalized number of hereditary angioedema attacks per subject used to qualify for participation in the study)]. A subject was classified as a responder if the percentage reduction was ≥ 50%.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.1.4 (Pediatrics)

高齢者部分集団（65 歳以上）のレスポンダーの割合（95% CI）は、40 IU/kg 投与で 100% [34.2, 100.0%]、60 IU/kg 投与で 57.1% [25.0%, 84.2%]であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.1.4 [Elderly]）。65 歳未満の部分集団のレスポンダーの割合（95% CI）は、40 IU/kg 投与で 93.3% [84.1%, 97.4%]、60 IU/kg 投与で 96.2% [87.2%, 99.0%]であった。

2.7.3.3.3.2.2　4 週あたり 1 回未満への HAE 発作頻度の減少（副次評価項目）

小児部分集団（17 歳以下）全例（100%）で、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（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.2.5 [Pediatrics]）。これには、12 歳未満の 3 例（8 歳［40 IU/kg］、10 歳［40 IU/kg］及び 10 歳［60 IU/kg］）も含まれた（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Listing 16.2.6.3 [Pediatrics]）。

小児部分集団の HAE 発作回数は、平均値（SD）で 40 IU/kg 投与で 4.80（3.962）回、60 IU/kg 投与で 9.60（8.081）回減少した。

17 歳超の部分集団では、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 77.6%、60 IU/kg 投与で 84.5%であった。HAE 発作回数は、平均値（SD）で 40 IU/kg 投与で 7.00（12.263）回、60 IU/kg 投与で 6.59（16.891）回減少した。

高齢者部分集団（65 歳以上）では、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]）。65 歳未満の部分集団では、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 80.3%、60 IU/kg 投与で 89.1%であった。

2.7.3.3.3.2.3　期間で調整した HAE 発作頻度（探索的評価項目）

小児部分集団（17 歳以下）では、期間で調整した HAE 発作頻度の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 0.29（0.366）回／月、60 IU/kg 投与で 0.23（0.334）回／月であった（表 2.7.3-22）。60 IU/kg 投与の 1 例は、試験期間を通して無発作であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.6.2 [Pediatrics]）。

小児部分集団（17 歳以下）では、1 年あたりの期間で調整した HAE 発作頻度の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 3.42（4.388）回（中央値：1.63 回）、60 IU/kg 投与で 2.70（4.002）回（中央値：0.46 回）であった（2.7.3.7）。

12 歳未満の 3 例では、期間で調整した HAE 発作頻度は、3 例全例（8 歳［40 IU/kg］、10 歳［40 IU/kg］及び 10 歳［60 IU/kg］）で 0 回／日であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Listing 16.2.6.3 [Pediatrics]）。

17 歳超の部分集団では、HAE 発作回数の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 0.46（0.762）回／月、60 IU/kg 投与で 0.47（0.888）回／月であった。試験期間を通して無発作であった被験者の割合は、40 IU/kg 投与で 37.9%、60 IU/kg 投与で 46.6%であった。

HAE 発作頻度を 6 ヵ月の期間ごとに解析したところ、無発作であった小児被験者の割合は、Month 25 から Month 30 の期間中に 40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与のいずれにおいても 100%に達した（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.6.2.1 [Pediatrics]）。17 歳超の部分集団では、無発作であった被験者の割合は、Month 25 から Month 30 の期間中、40 IU/kg 投与で 72.2%、60 IU/kg 投与で 81.0%であった。

表 2.7.3-22　小児部分集団：期間で調整した HAE 発作頻度（回／月）（3002 試験、ITT Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 63)	**60 IU/kg CSL830 (N = 63)**	**≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)**
Age Group: ≤ 17 Years			
n	5	5	10
Mean (SD)	0.29 (0.366)	0.23 (0.334)	0.26 (0.331)
Minimum, Maximum	0.04, 0.92	0.00, 0.79	0.00, 0.92
Median	0.14	0.04	0.11
25th, 75th Percentile	0.09, 0.24	0.03, 0.26	0.04, 0.26
Age Group: > 17 Years			
n	57 [a]	58	115
Mean (SD)	0.46 (0.762)	0.47 (0.888)	0.47 (0.824)
Minimum, Maximum	0.00, 3.38	0.00, 4.00	0.00, 4.00
Median	0.09	0.09	0.09
25th, 75th Percentile	0.00, 0.52	0.00, 0.52	0.00, 0.52

HAE = hereditary angioedema; ITT = Intent-to-treat; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.

[a] One subject had missing data after 2 weeks within the corresponding group.

Note: Only the time until End of Study Visit or 4 days after the last treatment, whichever occurred first, was considered in the analysis; a rest period before the Extension Period (if existent) was excluded.

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.6.2 (Pediatrics)

高齢者部分集団（65 歳以上）では、期間で調整した HAE 発作頻度の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 0.84（0.454）回／月、60 IU/kg 投与で 0.86（0.985）回／月であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.6.2 [Elderly]）。60 IU/kg 投与の 3 例（37.5%）は、試験期間を通して無発作であった。

65 歳未満の部分集団では、期間で調整した HAE 発作頻度の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 0.43（0.744）回／月、60 IU/kg 投与で 0.40（0.832）回／月であった。試験期間を通して無発作であった被験者の割合は、40 IU/kg 投与で 36.1%、60 IU/kg 投与で 45.5%であった。

2.7.3.3.3.2.4　期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（探索的評価項目）

小児部分集団（17 歳以下）では、期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 0.11（0.071）回／月、60 IU/kg 投与で 0.08（0.154）回／月であった（表 2.7.3-23）。12 歳未満の 3 例（8 歳［40 IU/kg］、10 歳［40 IU/kg］及び 10 歳［60 IU/kg］）では、レスキュー薬の使用はなかった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Listing 16.2.6.3 [Pediatrics]）。

期間で調整した 1 年あたりのレスキュー薬の使用頻度の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 1.27（0.846）回（中央値：1.22 回）、60 IU/kg 投与で 0.94（1.848）回（中央値：0.00 回）であった（2.7.3.7）。

17 歳超の部分集団では、期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 0.28（0.595）回／月、60 IU/kg 投与で 0.33（0.834）回／月であった。

表 2.7.3-23　小児部分集団：期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（回／月）（3002 試験、ITT Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 63)	**60 IU/kg CSL830 (N = 63)**	**≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)**
Age group: ≤ 17 years			
n	5	5	10
Mean (SD)	0.11 (0.071)	0.08 (0.154)	0.09 (0.114)
Minimum, Maximum	0.00, 0.17	0.00, 0.35	0.00, 0.35
Median	0.10	0.00	0.06
25th, 75th Percentile	0.09, 0.17	0.00, 0.04	0.00, 0.17
Age group: > 17 years			
n	57 [a]	58	115
Mean (SD)	0.28 (0.595)	0.33 (0.834)	0.31 (0.723)
Minimum, Maximum	0.00, 3.38	0.00, 4.51	0.00, 4.51
Median	0.00	0.00	0.00
25th, 75th Percentile	0.00, 0.32	0.00, 0.25	0.00, 0.26

HAE = hereditary angioedema; ITT = Intent-to-treat; N = number of subjects; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.

[a] One subject had missing data after 2 weeks within the corresponding treatment arm.

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.4.1 (Pediatrics)

高齢者部分集団（65 歳以上）では、レスキュー薬の使用頻度の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 0.30（0.211）回／月、60 IU/kg 投与で 0.81（1.073）回／月であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.2.4.1 [Elderly]）。65 歳未満の部分集団では、レスキュー薬の使用頻度の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 0.26（0.581）回／月、60 IU/kg 投与で 0.24（0.743）回／月であった。

2.7.3.3.3.3　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被験者別に表 2.7.3-3 に示す。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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［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）、職場での生産性並びに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］。

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 2 試験では本剤 2 用量（40 IU/kg 及び 60 IU/kg）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。ピボタル試験である 3001 試験では、40 IU/kg よりも 60 IU/kg の週 2 回皮下投与の有効性が高いことが確認された。これらの結果は非盲検試験である 3002 試験の有効性の結果からも裏付けられており、3002 試験では、HAE 発作の長期予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性が、2 年を超えて維持されることが確認された。

3001 試験では、すべての有効性の評価項目で用量反応がみられ、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で高い有効性がみられた。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基づく）はプラセボと比較して統計的に有意に減少したが、60 IU/kg を投与された被験者の発作回数は、40 IU/kg を投与された被験者の半数未満であった（発現頻度の平均値：60 IU/kg で 0.52 回／月、40 IU/kg で 1.19 回／月）。無発作であった被験者の割合は、40 IU/kg 投与（37.8%）と 60 IU/kg 投与（40.0%）で同程度であり、HAE 発作頻度の中央値はいずれも 0.29 回／月であった。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。60 IU/kg 投与では喉頭部発作が発現した被験者はいなかったが、40 IU/kg 投与

では 5 例に 15 回喉頭部発作が発現した。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。HAE 発作頻度がプラセボ投与と比較して 90%以上相対的に減少した割合は、60 IU/kg 投与では半数を超える 57.5%であったが、40 IU/kg 投与では 42.9%であった。レスキュー薬の使用頻度は、40 IU/kg 投与では 1.13 回／月であったのに対し、60 IU/kg 投与では 0.32 回／月であった（71.7%の減少）。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。

また、3001 試験では、重度の HAE 発作頻度が 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%）で低く、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が 40 IU/kg 投与（53.3%）よりも 60 IU/kg 投与（71.1%）で高く、IGART に基づき「中等度の改善又は著明な改善」がみられた被験者の割合が 40 IU/kg 投与（71.1%）よりも 60 IU/kg 投与（88.9%）で高かった。

3002 試験では、40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与で曝露期間が同程度であった。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）であった。曝露期間の最大値は、いずれの用量でも 2.5 年超であった。試験期間中無発作であった被験者の割合は、40 IU/kg 投与（34.9%）よりも 60 IU/kg 投与（44.4%）で高かった。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。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［8.846］回／年）、60 IU/kg 投与で 0.45（0.858）回／月（5.45［10.299］回／年）であった。本試験期間中に 9 例が本剤を増量した。本試験期間中に増量した 9 例のうち、7 例で初回増量後に HAE 発作頻度が減少した。2 例は増量後も HAE 発作頻度が変わらなかった。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。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 79.4%、60 IU/kg 投与で 85.7%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 0.26 回／月、60 IU/kg 投与で 0.31 回／月であった。

小児被験者及び高齢被験者での有効性を評価するため、部分集団解析を追加解析として実施した。小児被験者及び高齢被験者で認められた有効性は、試験対象集団全体での有効性と一致していた。3002 試験の小児被験者 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。すべての小児被験者で、期間で調整した HAE 発作頻度が 50%以上相対的に減少し、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。

海外試験で得られた以下の臨床薬理所見も 60 IU/kg の推奨用量を支持している（Module 2.7.2.3.4）。C1-INH 活性は、40 IU/kg 投与後よりも 60 IU/kg 投与後で上昇しており、用

量依存性を示した。集団ベースの曝露－反応モデルを用いて、本剤投与後の C1-INH 活性と HAE 発作頻度の関係性を直接的に検討したところ、C1-INH 活性が高いほど HAE 発作のリスクが低下した。3001 試験では、定常状態で 60 IU/kg を投与したとき、C1-INH タンパク量の平均値は基準値に近づき、C4 タンパク量の平均値は基準範囲内で安定して推移した。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させることができる。

3003 試験では、先行する海外試験の結果及び他の地域で 60 IU/kg が承認されていることに基づき用量を設定した。3003 試験では、本剤 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により、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減少した（相対的減少の平均値：89.3%、相対的減少の中央値：100%）。本剤治療期には被験者の 66.7%が無発作であった。1 ヵ月あたりの期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の平均値（SD）は 85.0%（25.33%）相対的に減少（相対的減少の中央値：100%）した。すべての被験者で IGART 及び SGART に基づく治療反応性が「中等度の改善又は著明な改善」であり、AEQoL 評価の 4 領域すべてで臨床的に意義のある改善が認められた。

日本人被験者でみられた本剤の薬物動態及び薬力学は海外試験と一致していた。このことから、海外試験で得られたデータに基づく推奨用法・用量（60 IU/kg）は日本人 HAE 被験者にも適用可能である。

3003 試験の有効性、薬物動態及び薬力学の結果は、海外試験の結果と一致していた。3003 試験により、本剤 60 IU/kg の週 2 回皮下投与は、日本人被験者の HAE 発作の長期予防に有効であることが示された。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

3001 試験では、HAE 被験者 90 例に本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg の週 2 回 16 週間皮下投与したところ、長期予防の有効性が示された。

3002 試験では、HAE 被験者 126 例に本剤を平均値で 75.5 週間（1.5 年）投与した（曝露期間の最大値：40 IU/kg 及び 60 IU/kg のいずれも 2.5 年超）（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.4.1）。非盲検試験である 3002 試験での有効性の検討結果は、HAE 発作の長期予防を目的とした本剤皮下投与の有効性を裏付けるものであり、本剤の効果は 2 年を超えて維持されることが示唆された。さらに、追加解析として実施した、3002 試験データの年齢層別の部分集団解析は、HAE 発作予防を目的として本剤を小児被験者及び高齢被験者に皮下投与したときの有効性を裏付けている（2.7.3.3.3）。

3003 試験の有効性の結果は、海外ピボタル試験である 3001 試験の結果と一致し、日本人 HAE 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長期予防の臨床的有効性が示された。

本剤投与と非阻害性抗 C1-INH 抗体の検出に関連性は認められず、阻害性抗 C1-INH 抗体は検出されなかった（Module 2.7.4.3.5）。

2.7.3.6 有効性の結論

プラセボ対照、二重盲検試験である 3001 試験及び長期投与、非盲検試験である 3002 試験の両海外試験で得られた有効性の結果から、HAE 発作の長期予防を目的として本剤を 8 歳以上の患者に皮下投与したときの有効性が裏付けられた。ピボタル試験である 3001 試験では、すべての有効性の評価項目で用量反応がみられ、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、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唆された。

日本人被験者を対象とした非盲検試験である 3003 試験で得られた有効性の結果は、海外試験の結果と一致しており、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。

2.7.3.7 付録

Post Hoc Analysis of Annualized Rates